

水合肼中毒致神经系统损伤 5 例分析

郑炎炎 姚琼 杨晓凯 杨晓国 林一均 李熹 潘豪杰

【摘要】 目的 通过对水合肼中毒至神经系统损伤患者的临床特点进行分析,提高对水合肼中毒致神经系统损害的认识,减少或避免中毒的发生。方法 收集诊断为脑白质病变(水合肼中毒)的患者 5 例,分析总结患者的临床表现、影像学改变、治疗方案以及预后特点。结果 5 例患者均有“包头水”(主要成分水合肼)接触史,均有神经系统损害和影像学改变,经激素治疗后临床症状均有改善。结论 水合肼中毒可致神经系统损害,尽早发现应给予激素治疗,临床症状均有改善。在工作生活中需要加强防护意识,减少中毒的发生。

【关键词】 水合肼 神经系统损伤 脑白质 激素

水合肼($N_2H_4 \cdot H_2O$)及其衍生物在工业生产中得到广泛使用,其蒸气(肼气)或液体可经呼吸道、消化道、皮肤吸收进入体内,引起中枢神经系统病变、皮炎、眼的永久性损害。“包头水”为一种皮革软化剂,主要成分为“水合肼”,我国在上个世纪 80~90 年代有水合肼中毒的病例报告,但近几年鲜有报道^[1]。近几年我科收治水合肼中毒致神经系统损伤患者均为鞋类小作坊工人,均有违反操作规范不佩戴手套直接接触“包头水”史。本文通过对患者的临床表现、影像学改变和治疗方案进行分析,旨在提高对该病的认识,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集 2011 年 1 月至 2014 年 12 月在我科住院诊断为脑白质病变(水合肼中毒)的患者 5 例,均为女性,年龄 17~38 岁;患者均为鞋厂工人,接触水合肼时间 2~25 个月,工厂环境封闭,刺激性气味强,均有呼吸道及皮肤“包头水”(主要成分水合肼)接触史。5 例患者均有神经系统损伤,主要表现为:(1)认知功能下降:亚急性起病,记忆力、计算力下降,反应迟钝,定时定向力减退,理解执行力下降。治疗前简明精神状态评价量表(MMSE)评分 12~20 分,平均 16.4 分。

(2)头晕、头痛:急性癫痫发作 1 例,其余 4 例有头晕、

头痛,持续性钝痛,无视物旋转。(3)脑膜刺激征:头痛,呕吐,可有脑膜刺激征(+),与影像学脑肿胀的程度相关。(4)其它:无明显的局灶性脑功能障碍(偏瘫,偏身感觉障碍,偏盲,失语)等症状,无周围神经及肌肉损伤症状体征。

1.2 辅助检查 5 例患者头颅影像学检查均出现不同程度的白质病变。(1)血生化:无明显改变。治疗前 5 例患者均行血常规、尿常规、大便常规、生化检查,其中 1 例肌酸激酶升高,考虑癫痫四肢抽搐所致,其余 4 例均正常。(2)脑脊液检查:4 例患者行腰椎穿刺检查(1 例拒绝),脑脊液压力、常规、生化均正常。(3)脑电图:1 例以癫痫为首发表现患者脑电图提示癫痫波,余 4 例脑电图轻度异常,主要表现为慢波偏胜,无明显癫痫波。(4)影像学检查:5 例患者影像学检查均提示脑白质病变,头颅 CT 检查提示:两侧大脑白质区斑片状对称性低密度影。头颅 MRI 检查:两侧脑白质区对称性斑片状 T_1 等信号或低信号, T_2 高信号, DWI 高信号。(5)组织病理:5 例患者均拒绝脑组织活检。

1.3 治疗和预后 5 例患者均使用地塞米松静脉滴注(1 例 5mg 起用,4 例 10mg 起用),逐渐减量后改为激素口服,同时加用护脑治疗。治疗 7~15d 临床症状有所改善,头晕、头痛完全好转,四肢抽搐完全控制,反应迟钝改善,计算力恢复时间需要延长,MMSE 评分改善。其中 1 例治疗前 MMSE 12 分,表现为反应迟钝,模仿力、理解力稍差,计算力显著下降,定时定向读写能力显著下降,治疗后 MMSE 19 分,可背诵乘法口诀,但朗读欠流利,部分汉字可以书写,计算能力十以内运算较好。1 例治疗后影像学改善明显,余 4 例治疗后影像学

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.11.2019-126

基金项目:温州市卫生局基础项目(2014B04)

作者单位:325000 温州医科大学附属温州市第三临床学院,温州市人民医院神经内科

通信作者:郑炎炎, E-mail: yying33171@163.com

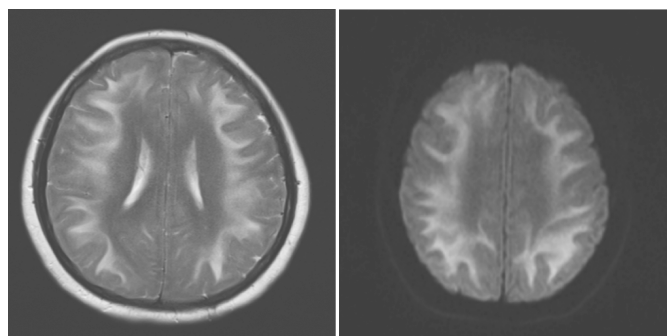


图 1 病例 1 患者颅脑平扫 MR(左图为 T₂WI,右图为 DWI 像。两侧大脑白质区可见对称斑片状、指状 T₂WI 高信号、T₁WI 等、低信号影,DWI 图呈高信号影,边缘欠清;脑室系统未见明显扩张;脑池、脑沟形态及位置无明显异常改变)

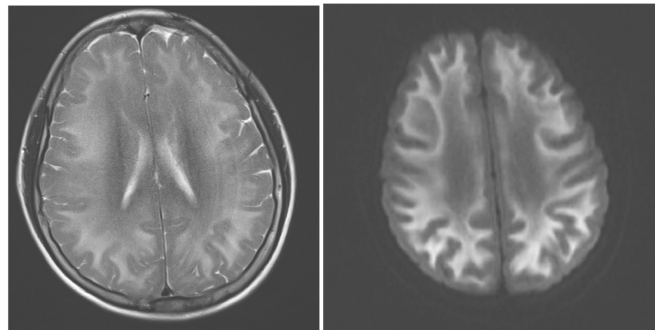


图 2 病例 3 患者头颅 MRI(左图为 T₂WI,右图为 DWI 像。两侧大脑白质区可见大片异常信号影,呈 T₁WI 低信号,T₂WI FLAIR 像高信号,DWI 呈高信号,ADC 呈低信号,中线结构居中;脑室系统无扩大;脑沟、脑池无增宽)

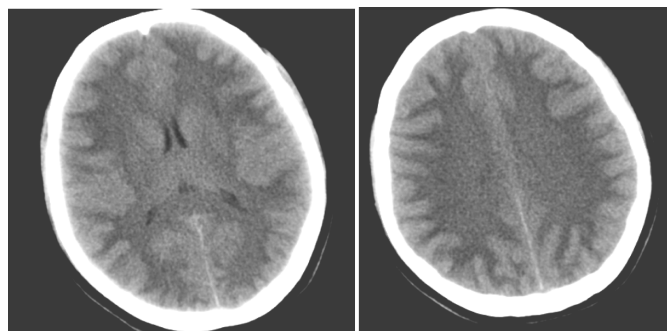


图 3 病例 3 患者头颅 CT(左右两图为不同断面脑 CT 像。两侧大脑白质病变,符合中毒性脑病改变;两侧大脑白质区可见大片对称性密度减低,边界尚清,中线结构居中;脑室系统无扩大;脑沟、脑池无增宽。)

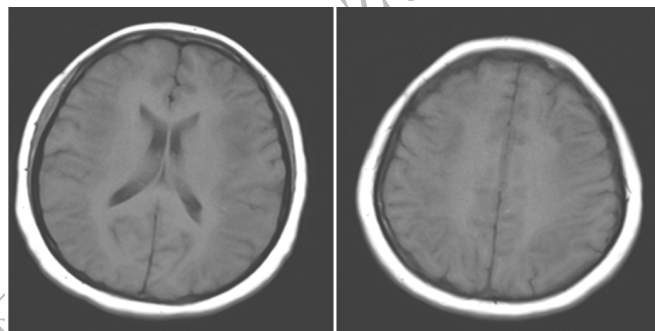


图 4 病例 1 患者(图 1 对比)治疗后复查颅脑增强 MR(左右两图均为 T₁WI。脑白质病变较图 1 有好转。两侧大脑白质区可见对称斑片状、指状 T₁WI 低信号影,边缘欠清,较图 1 似有明显好转。增强扫描示脑实质未见明显异常强化)

改善不明显(图 1-2)。因患者大部分为外来务工者,出院后均回当地治疗和生活。故出院后随访困难,未查到出院后复诊资料。

2 讨论

随着现代化工、染色、制革等工业的发展,人类接触化学物资的机会越来越多,近几年多有报道^[2-4]。如 2014 年 4 月兰州市因石化管道泄漏发生自来水苯超标事件^[5]。“包头水”是鞋厂常用的化工原料,为皮革软化剂,经过高温会变硬,起到定型的作用。至当地鞋料化工市场证实,“包头水”主要成分是水合肼(水合联氨),分子式为 N₂H₄·H₂O,肼于 1875 年被合成,至今已有 100 多年历史,纯品为无色透明的油状液体,有淡氨味,在湿空气中冒烟,具有强碱性和吸湿性。工业上一般应用含量为 40%~80%的水合肼水溶液或肼的盐,在空气中可吸收 CO₂,产生烟雾。水合肼及其衍生物产品在许多工业应用中得到广泛的使用,用作还原剂、抗氧化剂,用于制取医药、发泡剂等。

水合肼的蒸气(胛气)或液体可经呼吸道、消化道、皮肤吸收进入体内。吸入胛气会刺激鼻和上呼吸道,可出现头晕、恶心中枢神经系统兴奋。液体或蒸气对眼有刺激作用,可致眼的永久性损害。对皮肤有刺激性,长时间皮肤反复接触者可发生皮炎。水合肼引起中枢神经系统兴奋的原因可能是抑制以 5-磷酸吡哆醛为酶类的辅酶,从而使脑内氨酪酸的含量降低(氨酪酸是神经中枢最重要的抑制性氨基酸递质),严重时可引起昏迷、血压下降、呼吸困难。上世纪 80~90 年代,我国就有关于急性水合肼中毒的相关报道^[1,6]。2003 年有文献报道,生产发泡剂工厂的工人因误吸“胛气”而出现嗜睡、胡言乱语,查体定向力、记忆力稍差,脑电图提示重度局限性异常,予激素等治疗后复查脑电图提示轻度异常,3 个月后复查为正常^[7]。2014 年有文献报道,2011 年某化工厂工人急性水合肼中毒引起神经系统疾病(头晕、胡言乱语、全身乏力、视物模糊、复视、入睡困难、端碗不稳、行走困难、定向力障碍)和过敏性皮炎(全身多处皮肤呈蛇皮状、瘙痒、脱皮),头颅 MR 示轻

度脑白质病变^[8]。

本文通过 5 例病例和相关文献分析对水合肼中毒的临床表现及影像学改变有了一定的认识,也为水合肼中毒致神经系统损伤的治疗积累了一定的经验。因病例数较少,故不能作统计学分析,但根据病例特点,可总结为:(1)诊断:水合肼接触史,亚急性起病认知功能障碍,脑白质影像学改变(白质区 CT 低信号, MRI T₂ 及 DWI 高信号),基本可以明确。(2)中毒方式主要是通过呼吸道及皮肤直接接触,其中呼吸道接触时间 6~25 个月,平均 13.8 个月,皮肤接触 2~5 个月,平均 2.2 个月。临床表现主要为认知功能障碍,表现为反应迟钝,计算、理解、记忆、执行力下降,无其他神经系统体征,少数病例可发作癫痫。(3)治疗上无特效解毒药物,主要为激素治疗,能改善大部分临床症状,MMSE 评分平均提高 6 分,但影像学改变大部分难以逆转,考虑病理改变为不完全可逆性脑白质广泛病变^[9]。(4)发病仅占接触水合肼人员的一小部分,调查了相同工厂的数例同样接触水合肼的工人,并无高级神经功能障碍,且头颅 CT 未发现异常病灶,说明对于水合肼的中毒耐受性可能存在个体差异性。(5)性别对水合肼的中毒应该不存在差异性,本文介绍病例均为女性,只是因为该工种工厂只招女性。(6)年龄因素导致易感性差异应该不大,本文介绍病例大多数为年轻女性,可能只是与工厂招工条件有关。(7)影像学白质改变范围跟接触时间不存在明显的相关性,病例 2 接触时间长,但是影像学病变范围小。(8)虽然文献报道水合肼可经呼吸道、消化道、皮肤吸收进入体内,但根据 5 例病例数据提示皮肤直接接触为最高危吸收中毒途径。

对于接触水合肼化学原料的工作人员应加强防护意识,佩戴防毒面具、戴化学安全防护眼镜、穿防护服、戴橡皮手套,工作后淋浴更衣。提高安全意识,减少中毒的发生。水合肼中毒所致中枢神经系统病理改变,我们将进一步通过动物实验进行验证研究^[5,9]。

3 参考文献

- [1] 黄莉纯,王淑芬.急性水合肼中毒 9 例临床分析[J].铁道劳动卫生通讯,1986,4:44-45.
- [2] 董丽彬,孙彬彬,樊双义,等.金属铊的神经系统毒性[J].中华神经医学杂志,2016,15(3):322-324.DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2016.03.024.
- [3] 张瑞丹,檀国军,郭力,等.慢性锰中毒致神经系统受损 4 例临床分析[J].中国神经精神疾病杂志,2014,40(11):662-665.DOI:10.3936/j.issn.1002-0152.2014.11.005.
- [4] 丁岩,宋冉,李存江,等.慢性汞中毒致神经系统损害的临床观察[J].中华内科杂志,2011,50(11):950-953.DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.11.012.
- [5] 杨维晰.中毒性疾病神经系统损伤的神经电生理改变及神经介质变化特征分析[D].中国人民解放军军事医学科学院,2015.
- [6] 丁铎,黄开莲,章爱卿,等.急性肼中毒[J].中国工业医学杂志,1993,3(1):28-29.
- [7] 刘群英,刘磊.有机化合物中毒 2 例临床与脑电图表现[J].武警医学,2003,14(10):628-629.DOI:10.3969/j.issn.1004-3594.2003.10.023.
- [8] 官玉红,张玉莲,彭言群,等.水合肼致急性中毒性神经系统疾病和过敏性皮炎一例[J].中华劳动卫生职业病杂志,2014,32(11):853-854.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2014.11.017.
- [9] 周蓉,卢宏.一氧化二氮中毒致神经系统损伤的研究进展[J].中华神经科杂志,2018,51(9):763-767.DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.020.

(收稿日期:2019-01-10)

(本文编辑:马雯娜)

(上接第 1208 页)

- [7] 吴昊,沈镇宙.乳腺癌前哨淋巴结活检的研究现状与评价[J].中国癌症杂志,2005,15(5):417-421.
- [8] 刘哲斌,吴昊,黄晓燕,等.乳腺癌前哨淋巴结活检中甲亚蓝与亚甲蓝、同位素联合示踪的比较研究[J].中华普通外科杂志,2007,2(11):840-843. DOI:10.3760/j.issn:1007-631X.2007.11.01.
- [9] 劳玲玲,黄小娥,吕峰,等.早期乳腺癌肿块切除行病理活检后前哨淋巴结活检的可行性研究[J].现代实用医学,2018,30(1):67-68.
- [10] Wong SL, Edwards MJ, Chan C, et al. Sentinel lymph node biop-

sy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate[J].J Am Coll Surg,2001,192(6):684-689.

- [11] Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in the patient with breast cancer[J]. Am med Assoc,1996,276(22):1818-1822.

(收稿日期:2019-02-20)

(本文编辑:马雯娜)