儿童汞中毒的诊断治疗与预防

王 丽

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

[中图分类号] R595.2 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)04-0573-04

汞(mercury),亦称水银,是唯一在常温下呈液态的重金属。汞在人类生产生活中用途极广,如提取金银、镀金、镱金、仪器、灯具、颜料、药剂、农药等;然而对人体来说,汞纯属毒物,大量或长期接触可发生急性慢性汞中毒。儿童汞中毒研究不多,患病率尚缺乏流行病学资料,偶遇患儿因咬碎体温计误吞水银后竟辗转数家医院不知如何处理。汞中毒早期症状不明显,往往容易忽略;一旦出现症状,常常又是不可逆转的。所以汞中毒是儿童健康的隐形杀手。为了保护儿童健康,需要对儿童汞中毒的临床表现、诊断、治疗和预防予以高度关注。

1 汞中毒的临床表现

1.1 急性中毒

若在几小时内吸入大量高浓度汞蒸气,可出现急性气管炎和细支气管炎,甚至间质性肺炎。患者很快发生咳嗽、多痰、紫绀、呼吸困难,可伴有发热、寒颤、胸痛、头痛、视力障碍、全身乏力等症状;肺部可听到湿啰音,白细胞计数增加,X线胸片可见一叶(多为右下肺)、两肺下部或大部分肺野密度较深的云雾状阴影,轻者逐步缓解,重者可导致肺水肿、呼吸衰竭而死亡。若急性口服大量汞盐(升汞、甘汞和雷汞等),可发生溃疡性胃肠炎,口中有金属味、咽喉肿痛、流涎、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便血等,严重者胃肠穿孔、弥漫性腹膜炎、急性节段性坏死;也可有心肌损伤、心衰、休克、死亡等;还可伴有肾脏损害,出现腰痛、少尿、管型和蛋白尿,严重者急性肾功能衰竭而死亡。

1.2 慢性中毒

慢性汞中毒症状隐匿,很难诊断。最先出现神经系统症状,如轻度头痛、乏力、健忘、记忆力减退等,可有心悸、多汗等植物神经紊乱,及胆怯、害羞、

易怒等精神性格改变等。病情发展时可出现典型表现:易兴奋症,即精神症状,如失眠、嗜睡、恶梦、孤僻、急躁、多疑、紧张、性情抑郁等。意向性震颤,肌肉震颤是汞中毒的特征性症状,初期表现为手指、眼睑和舌尖细微震颤,手指震颤最为突出;病情加重时为粗大抖动式震颤,严重者手腕、前臂、甚至两脚、小腿也有震颤。震颤开始于动作时,动作过程中加重,动作完成后停止;指鼻试验与对指试验阳性。口腔炎,咽喉水肿、黏膜充血、齿龈肿痛、唾液增多、牙齿有黑蓝色汞线,严重时出现龈槽溢脓、糜烂出血、牙齿松动并易脱落。此外,语音不清、步态不稳、恶心呕吐、上腹疼痛、水样便或血便等;也可有肾脏损害,但不一定有自觉症状。

1.3 婴幼儿慢性汞中毒综合征

肢痛病(pink disease),亦称粉红病,是一种罕见的特异质汞超敏反应,主要发生在儿童。症状很复杂,包括全身疼痛、感觉异常,肢端皮疹(典型粉红色、丘疹、瘙痒),可播散到面部至脱屑或溃疡;也有麻疹样、疱样、出血样变异。其他还有厌食、冷漠、肌张力低下(尤其胸部和骨盆带);也可有易激惹、出汗、失眠、高血压、心动过速等。水俣病(minamata disease)是甲基汞中毒引起的一种严重神经病。上世纪50年代发现于日本水俣海湾地区,居民因吃了被污染的鱼后而发生的大规模汞中毒事件。其潜伏期长,数周到数月才出现神经症状:共济失调、构音困难、肢体异样感觉、震颤、运动异常;伴有视、听、闻、味觉障碍,性格改变、记忆丧失、智力低下至死亡。暴露于汞中毒的宫内婴儿受累最严重,可导致低出生体重、小头畸形、脑瘫、失聪、失明、惊厥和严重发育落后^[1,2]。

2 汞中毒的诊断

汞中毒的确诊需要根据临床症状、汞接触史和

[收稿日期]2008-01-09;[修回日期]2008-2-26

[作者简介]王丽,女,博士,教授,博士生导师。主攻方向:小儿神经和临床药理。

血汞和尿汞浓度测定^[3-6]。

2.1 急性汞中毒

根据接触史或摄入史,结合临床和尿、血汞明显增高而诊断。例如:短期内有大量高浓度汞蒸气接触史、汞无机化合物粉尘史或服用汞盐史、污染区有集体发病史,临床有典型的呼吸、神经、口腔及肾脏损害等,肺X线胸片见到密度较深的模糊阴影,血汞、尿汞含量升高(尿汞可巨量增高达5 mg/L),驱汞药物能大量排汞并使病情逐步好转。结合现场调查,除外其他原因引起的多系统损害,即可确诊。

2.2 慢性汞中毒

应强调长期汞接触史,临床有神经-精神症状、口腔炎和震颤等表现,血汞和尿汞含量升高,除外其他病因引起的类似临床表现。病情典型者诊断不难,临床常遇到的是早期轻度中毒者,会有误诊或漏诊,有时需要反复观察后才能确诊。诊断通常分为四级。汞吸收:无明确的症状和体征,但尿汞或尿驱汞量增加(超过正常值2~4倍);轻度:有轻微神经症状、手指震颤、口腔炎、肾功能改变等,尿汞或尿驱汞量增加;中度:有明显情绪紊乱或性格异常、手指震颤、口腔炎、肾功能改变等,尿汞及尿驱汞量增加;重度:有明显精神症状、肢端震颤、中毒性脑病或肾病等,尿汞及尿驱汞量明显增加。

2.3 实验室检测

血汞和尿汞测定值的增高有诊断意义。一般认为全血汞浓度 $<10\text{ mg/L}$ (0.005 mmol),24 h尿汞浓度 $<20\text{ mg/L}$ (0.01 mmol),是可以接受的安全范围;高于此标准即为汞中毒。也可以测一次尿汞浓度用肌酐值校正,尿汞 $>30\text{ mg/每克肌酐}$,即为汞中毒。血汞浓度高是急性中毒的指标(汞可再分布到其他组织而使血浓度下降);尿汞浓度高是慢性中毒的最有效指标(甲基汞例外因其尿排量少);发汞浓度高是人体甲基汞中毒指标,但发汞不能区分外源性汞可致假阳性。驱汞试验:用二巯丙磺钠(Na-DMPS)0.25 g,肌内注射,或二巯丁二钠(Na-DMS)0.5 g,静脉注射;若尿汞排出量明显增高(>1 倍),可作为重要的辅助诊断依据。

3 汞中毒的治疗

汞中毒的治疗分为对症处理和驱汞祛因治疗^[2-6]。

3.1 一般处理

①患者应迅速远离汞污染源。②口服引起的急性中毒应立即洗胃,要注意腐蚀性消化道穿孔的可

能性;不提倡催吐因无机汞盐有腐蚀作用;然后灌入生蛋清、牛奶或豆浆保护胃黏膜;加入活性炭吸附,用50%硫酸镁导泻。③支持疗法:仔细观察生命体征:呼吸、脉搏、血压、心率、心律,监测动脉血气分析、胸片、生化指标,吸氧、严重呼吸抑制和昏迷者需插管和使用呼吸机;输液、输血、纠正休克,注意水电解质和酸碱平衡,肾功能衰竭时要及早血液透析。

3.2 驱汞药物治疗

络合剂治疗是驱汞祛因疗法。下列药物对急慢性汞中毒均有效,作用机制相同:其巯基与汞离子结合成硫-汞复合物,使组织中被汞离子抑制的酶功能得到恢复,汞络合物从尿和胆汁排出。急性汞中毒,应及早、大剂量、注射途径给药物。慢性汞中毒,遵循小剂量、间歇用药、长期用药。剂量和疗程视病情而定,一直用到24 h尿汞恢复正常和症状消失。

(1)二巯基丁二酸(DMSA, succimer):二巯基丙醇的水溶性衍生物,DMSA作为口服驱铅制剂是上世纪90年代儿童驱铅治疗的重要进展。推荐剂量每24 h $1\ 050\text{ mg/m}^2$ (每24 h 30 mg/kg),口服分3次,5 d;然后每24 h 700 mg/m^2 (每24 h 20 mg/kg),分2次,共14 d一疗程。如需下一疗程,则疗程之间应隔2周。不良反应较轻,可有恶心、呕吐、腹泻、厌食、肝酶一过性升高,可致G6PD缺乏儿童溶血。

(2)二巯基丁二酸钠(sodium dimecaptosuccinate, Na-DMS):DMSA的钠盐,注射剂,也可首选。5 min达峰浓度,血浆半衰期为4 min,4 h尿中排汞量达80%。急性中毒时首次 $30\sim 40\text{ mg/kg}$,以注射用水配成5%~10%溶液,于15 min内静脉注射,之后每次 20 mg/kg ,1次/h,连用4~5次。每日量不超过3 g。慢性中毒时每次静注 20 mg/kg (也可肌注),分2次,每周用3日停4日,可连用1个月。不良反应有头痛头晕、恶心、口臭、腹痛、乏力、皮疹、肝酶升高等。

(3)二巯基丙磺酸钠(Na-DMPS):急性中毒时首次剂量为5%溶液 $2\sim 3\text{ mL}$,肌内注射,以后每4~6 h一次,每次 $1\sim 2.5\text{ mL}$;1~2天后,每日1次,每次 2.5 mL ;治疗1周,必要时可在1月后再行驱汞。慢性中毒时5%二巯丙磺钠 $2.5\sim 5.0\text{ mL}$,肌内注射,每日1次,连续3 d停药4 d为一疗程。一般用药2~3疗程。不良反应有头晕、头痛、无力、恶心等,偶有腹痛或低血钾,个别可发生全身过敏反应或剥脱性皮炎。

(4)二巯基丙醇(dimercaprol, BAL):肌注30 min后血药浓度达峰值,经尿和胆汁排出,用于无机汞中毒。深部肌注,第1天 5 mg/kg ,第2天

2.5 mg/kg,以后每 12 ~ 24 h 一次,共 10 d;如需再用间隔 5 d。不良反应较大,有头痛、恶心、呕吐、咽喉烧灼感、鼻塞、流泪、出汗、腹痛、胸闷、肌肉痉挛、注射部位痛、心动过速、血压升高、皮疹和肾功能损害等;小儿易发生过敏反应和发热,可致 G6PD 缺乏患儿溶血。使用时要特别注意其可使甲基汞由血或其他组织重新分布到脑,加重脑损伤,故甲基汞中毒时禁用。

(5) 正乙酰消旋青霉素(N-Acetyl-D-L-penicillamine):治疗汞中毒比 D-青霉素效果好,肾脏毒性小。每日 20 ~ 30 mg/kg,分 4 次口服,5 ~ 7 日一疗程;若需再用间隔 2 ~ 3 周。疗效不如 Na-DMPS,优点是可以口服。不良反应有乏力、头晕、恶心、腹泻、尿道排尿灼痛;少数出现发热、皮疹、淋巴结肿大和粒细胞减少。

4 汞的毒代动力学

汞化学符号 Hg,为银白色、粘度小、易流动、高度挥发(0℃ 即蒸发,气温愈高蒸发愈快);吸附性强,溅落后碎成小汞珠,无孔不入的存留于衣物或地面缝隙不易清除,很容易形成二次污染源。

4.1 自然界汞的存在形式

三种形式:元素汞(金属汞)、无机汞和有机汞化合物。

元素汞中毒是以肺和神经损害为主要表现。汞蒸气 80% 经肺泡膜吸收,消化道基本不吸收。吸收后先分布于血浆和红细胞中,进而迅速分布于全身各器官;约 15 d 后肾脏可达体内汞总量的 70% ~ 80%;易透过血脑屏障进入脑并在脑组织长期蓄积,造成中枢神经系统不可逆损伤;也易透过胎盘屏障进入胎儿体内并蓄积致病。主要通过尿液(总排出量 70%,)和粪便排泄,元素汞 $T_{1/2}$ 为 60 d。

无机汞中毒是以消化道和肾脏损害为主要表现。无机汞化合物很多,如硝酸汞[$\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$]、氯化汞(HgCl_2)等溶解度大,主要经胃肠道吸收,透过血脑屏障能力较元素汞差。主要经尿液排泄, $T_{1/2}$ 为 40 d。无机汞相对毒性最低。

有机汞中毒是以消化道和神经损害为主要表现。汞可在环境中被细菌转化为甲基汞,最易被消化道吸收(90%),在红血球与血浆中分布比值是 20:1(元素汞 2:1,无机汞 1:1)。甲基汞的脂溶性和短链烷基结构十分稳定,很容易透过血脑屏障,快速与巯基结合干扰细胞代谢造成脑损伤。甲基汞 90% 经胆汁排泄,其余经尿液排泄,其 $T_{1/2}$ 为 70 d。

4.2 汞中毒机制

汞在产生毒性之前,先被红细胞或其他细胞内的过氧化氢酶快速氧化成二价汞离子(Hg^{2+}),与巯基(-SH)和二巯基(-S-S-)具有极高的亲和力。体内具有重要生物活性的酶和蛋白质的功能活性中心正是巯基,所以汞与巯基结合生成汞-巯基络合物,使酶失去活性从而导致各式各样的功能异常。例如汞与含巯基的硫辛酸、泛酰硫氢乙胺和辅酶 A 等结合,可抑制大脑重要的丙酮酸代谢;高浓度下,汞可与氨基、羧基、羟基、磷酸基等牢固结合,对一系列的酶产生抑制引起功能损害(汞作用于还原型谷胱甘肽,损害其氧化还原功能);体内构成球蛋白疏水部分的非功能性巯基,若与汞结合则体积缩减、分子扭曲、细胞架构变形,使蛋白失去活性;汞与体内蛋白结合后可由半抗原成为抗原,引起变态反应,出现肾病综合征,高浓度汞还可直接引起肾小球免疫损伤;汞能抑制 T 细胞,导致自家免疫性损害等。总之,汞的毒性作用是多方面的,许多细节还在深入探究中^[4-7]。

5 汞中毒的预防

汞是地球上对人体最有害的非放射性元素,一旦释放到大气中,很难清除掉。汞中毒的最危险因素是环境(包括食物链)污染,但目前控制环境污染的手段有限。因此预防工作至关重要^[8-10]。

5.1 环境干预

每年世界上有 75 万人亚洲有 53 万人死于环境污染,环境污染已成为国际公共卫生的头号难题。汞的生产和使用过程中的污染及其三废(废气、废水、废渣)排放是环境的主要污染源。如美国以石油和煤为原料的能源工厂,每年散发到大气中的汞含量为 50 吨,大气中的汞含量将每年增长 1.5%。人类汞中毒主要源于空气污染、职业接触、住宅污染,及污染的水、食物和药物等都与环境有关。

政府有责任 and 权利制定相关政策,控制环境污染,并监督执行。如以天然气取代燃煤原料减少汞的排放;改善生产环境,汞的生产应尽量实行密闭化和自动化;定期监测车间空气中汞浓度;“三废”要净化处理后方可排放到大气中;进行工艺改革,尽量用无毒或低毒原料如乙醇甲苯等取代仪表中的汞等;实行严格的清洁卫生制度,制订安全操作法和个体防护法。

5.2 行为干预

全社会要进行健康教育,尽量避免接触汞污染

源,住宅区应远离汞作业工厂,养成良好的生活习惯和卫生习惯。家长更要教育孩子,饭前便后洗手永远是必要的;远离含汞器具和物品,如含汞油漆涂料、荧光灯、玩具以及学习用品等;及时更新用数字温度计代替金属汞温度计;慎用化妆品和含汞中药等。

5.3 生活方式

汞化合物在环境中被土壤和水中的细菌代谢(甲基化)为甲基汞,而甲基汞比元素汞毒性要大千百倍。甲基汞通过海洋湖泊中的鱼类和其他水产品进入食物链,人类食用了这些被污染的鱼和贝类,就会得水俣病。一些长命的食肉型鱼类如鲨鱼、旗鱼、方头鱼、鲭鱼和梭子鱼等汞含量严重超标,是甲基汞中毒的主要来源,要避免食用。口腔科补牙用汞合金材料(1克汞合金填充剂含52%的汞),是口腔汞蒸汽吸入的主要来源,若补牙数目很多,最好用更安全的树脂材料。噻汞撒(thimerosal)为疫苗防腐剂(含汞49.6%),是乙基汞中毒的重要来源,目前美国已从所有儿童接种疫苗中去除了噻汞撒。

5.4 毒理中心与筛查

儿童正处于生长发育阶段,是汞中毒的最易感群体。应当建立国家和地区的临床药理毒理中心,加强中心与专业毒理学家和儿科医师的合作;做全面筛查,汞作业工人应每年体检一次;尤其对重工业污染区、孕妇和6岁以下的儿童;定期做流行病学调

研,鉴定、分析和评价危险因素,及时处理和防范。

[参 考 文 献]

- [1] 王登强,陈林,林丽颖,俞永熹. 儿童汞中毒10例分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2006, 12(6):84-85.
- [2] Magos L, Clarkson TW. Overview of the clinical toxicity of mercury[J]. Ann Clin Biochem, 2006, 43(4):257-268.
- [3] Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations[J]. N Engl J Med, 2003, 349(18):1731-1737.
- [4] Needham LL, Barr DB, Caudill SP, Pirkle JL, Turner WE, Osterloh J, et al. Concentrations of environmental chemicals associated with neurodevelopmental effects in U. S. population[J]. Neurotoxicology, 2005, 26(4):531-545.
- [5] Barry JD. Diagnosis and management of the poisoned child[J]. Pediatr Ann, 2005, 34(12):937-946.
- [6] Goto C. Heavy metal intoxication[M]. //Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004, 2355-2358.
- [7] Baughman TA. Elemental mercury spills[J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(2):147-152.
- [8] Myers GJ, Davidson PW, Strain JJ. Nutrient and methyl mercury exposure from consuming fish[J]. J Nutr, 2007, 137(12):2805-2808.
- [9] Clifton JC. Mercury exposure and public health[J]. Pediatr Clin North Am, 2007, 54(2):237-269.
- [10] Ronchetti R, Zuurbier M, Jesenak M, Koppe JG, Ahmed UF, Ceccatelli S, et al. Children's health and mercury exposure[J]. Acta Paediatr Suppl, 2006, 95(453):36-44.

(本文编辑:吉耕中)