

儿童铅中毒(上篇)

王丽

(北京大学第一医院儿科,北京 100034)

[中图分类号] R135.1⁺1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)05-0514-03

铅是一种重金属,有四种同位素形式,化学熔点低,因具有形成稳定化合物的特性而用途极广,伴随人类的生产生活已有 6 000 余年,成为现代生活不可分割的部分。铅广泛地存在于自然界并有其极广泛的用途,如:合金、颜料、弹药、蓄电池制造、压延产品、电缆护套和汽油添加剂等。然而铅对人体来说,没有任何生理功能,纯属毒物。铅具有极强的亲神经毒性,大量或长期铅暴露会发生急性或慢性铅中毒,影响人们的身心健康,尤其对儿童的体格生长、心理成熟、智力发育和学习行为影响更严重。

目前铅中毒已成为发达和发展中国家的现代病,儿童是铅中毒的最易感人群同时也是社会、医疗关注的焦点。国内多数城市调查结果显示:我国儿童平均血铅浓度(BPb)为 50~97 mg/L,儿童铅中毒流行率为 10%~50%;在部分工业污染区儿童 BPb 超标率可高达 80%以上^[1,2]。我国儿童铅中毒具有普遍性和严重性,因此防治儿童和孕妇铅中毒,是关系到我国国民素质和民族未来的大问题,需要全社会高度重视,尤其需要广大儿科医师的积极参与。为了正确认识儿童铅中毒,既避免肆意夸大的“铅恐慌”,又能脚踏实地的解决问题,就必须掌握儿童铅中毒的正确概念、诊断、治疗和预防。

1 铅中毒概念

儿童铅中毒(lead poisoning),在概念和定义上与传统的中毒有区别。如一氧化碳中毒、有机磷中毒、亚硝酸盐中毒等,都是临床症状明显的中毒。儿童铅中毒则不同,它是一个慢性发展过程,在不知不觉中进行的;其中毒症状很不明显,容易被忽略。而一旦进入临床中毒阶段,其毒性尤其中枢神经系统损害往往是不可逆转的。美国欧洲等国家进行儿童群体大规模筛查发现,有临床症状的铅中毒患儿仅占很少量,绝大多数均无临床症状。但只要血铅浓

度高于 100 mg/L 就可能导致神经发育方面的永久损害。看来铅中毒像一个“隐形杀手”,在看似健康的状态下侵害着大脑,严重威胁着儿童的身心健康。所以为了保护儿童,将血铅浓度定为儿童铅中毒的诊断指标,评价体内铅负荷状况是否已达到有损于健康的危险水平,这样有利于及早发现高血铅患儿、及时采取有效的防治措施,尽量避免不可逆转的器官损伤^[2~4]。

2 铅中毒发病机制^[5~7]

2.1 铅的毒代动力学

铅的毒代动力学(toxicokinetics),即铅在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程。铅可通过消化道和呼吸道吸收,儿童体内的铅 85%~90% 来自消化道吸收,10%~15% 来自呼吸道吸收。铅烟和铅尘的吸收程度取决于颗粒的大小、体液 pH、是否空腹以及机体的营养状态。铅以离子(Pb²⁺)状态被吸收进入血液循环,然后很快分布于全身组织和脏器,97% 以上的铅蓄积在红细胞内,部分在膜上,另一部分与血红蛋白结合。数周后 95% 以不溶性磷酸盐形式沉积于骨骼系统,稳定的储存在致密骨质中。铅在骨骼中的比例随年龄而增长,骨铅含量的百分比:儿童期为 70%,成人为 90%,老年可达 95%。中枢神经系统的铅主要集中在灰质和细胞核内,含量高低依次为:海马、小脑、大脑皮质和髓质。铅容易透过胎盘屏障,由母体转运胎儿体内,故血铅浓度胎儿与母亲是一致的。铅主要经肾脏排泄。铅的半衰期很长,不同组织内差异很大,如血液中约为 4 周,软组织中约为 6 周,骨骼中可达数年或数十年。铅不易代谢,长期累积可导致慢性铅中毒。

2.2 发病机制

铅在体内能取代细胞内与巯基酶结合的元素,而与酶蛋白中的巯基结合,使酶失去活性,导致生理

[收稿日期]2007-01-15;[修回日期]2007-03-13
[作者简介]王丽,女,博士,教授。主攻方向:小儿神经和临床药理。

生化功能障碍。如微量的铅就可以抑制 α -氨基乙酰丙酸脱水酶和血红素合成酶,影响血红素的合成。几乎所有细胞都存在亚铁血红素通路,无疑亚铁血红素的缺乏将影响细胞的多种代谢功能。铅吸收过程中可直接抑制骨钙素(甲状旁腺激素 PTH),使钙化过程失调、血钙下降。许多钙结合蛋白与铅都有高亲和力,结合后可导致细胞功能障碍,如神经递质的释放是部分钙依赖性过程,可被铅抑制。哺乳动物脑内多种细胞连接的正常过程,可被铅抑制,在生长期不能构建适当的脑立体结构将产生永久性损伤。近年来证实,铅对脑兴奋性突触作用的直接靶点是兴奋性氨基酸的 NMDA 受体,铅离子能影响 NMDA 受体亚单位的表达,干扰 NMDA 介导的钙信号传递,是其影响突触可塑性和学习记忆的神经毒理学分子机制^[7]。

铅能抑制体内很多酶(尤其富含巯基的酶)的活性,干扰多种细胞代谢和功能,因此铅中毒的靶器官很多。如神经、血液、肾脏、免疫等全身性多系统都可造成损害。儿童体内的铅可来自孕母的胎盘转入,产铅暴露可出现早产、畸形、低出生体重。伟大的作曲家和音乐大师贝多芬死于肺炎,但他生前饱尝许多疾病的折磨,包括腹部疼痛和失聪。他请求大夫在他死后查找原因。在他死后 170 年,美国健康研究所的科学家和医生们对其头发进行了 X 光和化学分析后,认为贝多芬的病是铅中毒。

3 铅中毒的原因^[3~6]

3.1 环境污染是首要原因

在铅被广泛应用的同时,由于环保意识的薄弱,严格的工业污染控制和职业卫生标准的缺乏,使得全球铅污染日渐严重。高铅环境可见于铅矿开采、煤炭燃烧、金属冶炼、蓄电池、印刷业、仪器仪表制造和修理产业等;高铅产品如含铅汽油,含铅油漆和涂料,铅焊锡等。首先含铅汽油燃烧后排放的尾气污染是儿童摄入铅的重要来源。研究证明,在汽车废气污染严重地区生活的儿童,其血铅水平明显高于污染较轻的地区。铅中毒的儿童中,80% 都来自于工业区和交通繁忙区。

3.2 食物和用品污染

铅烟和铅尘污染了大气层,在大气对流层中可停滞 10 d,而后沉积于广大的土壤、尘埃、农作物、饮用水和食品。很多含铅化妆品、含铅涂料等都铅超标千百倍,甚至学习用品和玩具污染也相当严重。

3.3 家庭污染

从事含铅作业的职业接触者,如油漆工、冶炼工、陶瓷工、环卫工、司机等,铅尘可通过工作服、双

手、头发等带回家,如果不及时清洗,会对家庭室内微环境造成二次污染。据报道,一个大量职业性铅接触的工人,一生铅蓄积可达 200 ~ 500 mg。油漆家具也容易造成儿童铅中毒,现今装修业迅速兴起,含铅油漆和涂料,劣质装饰材料,会造成室内污染;另外,生活燃煤和被动吸烟也是儿童铅中毒的途径之一,不容忽视。

3.4 不良卫生和饮食习惯

消化道是儿童吸收铅的主要途径。儿童常常爱吃的零食属于含铅食物的如爆米花、罐头食品、膨化食品,铅超标率很高(达 20%)。儿童卫生意识不强,常常餐前不洗手,多有口-手活动,常常吸吮手指,啃咬铅污染物品,如彩色玩具、橡皮泥、彩色蜡笔、彩色纸、药品、油漆筷子等。婴儿常舔食母亲用的含铅粉类、药膏、乳汁等。

3.5 儿童是易感人群

同样的铅污染环境,儿童比成人铅中毒的危险性大^[12]。这是儿童的生长发育特点决定的,例如铅尘大多积累在离地面 1 米以下,在此条带上下的铅浓度可相差 16 倍。而这个高度恰恰与 6 ~ 8 岁的儿童身高相当,与儿童的呼吸带一致,故儿童比成人接触更多的铅。儿童铅的净吸收率比成人高:成人为 5% ~ 15%,儿童则为 42% ~ 51%。儿童新陈代谢旺盛,一些代谢酶发育不成熟,容易受抑制。儿童肾脏排铅能力相对差,仅为成人的 66%,铅容易滞留体内,而且儿童对铅中毒的耐受性又远不及比成人,所以儿童是铅中毒的易感高发群体。

4 铅中毒的临床表现^[1~6]

4.1 急性或亚急性铅中毒

口中有金属味,食欲不振、拒食、流涎、恶心、呕吐,呕吐物常为白色奶块状;可伴有出汗、烦躁、腹痛,有时呈阵发性剧烈腹绞痛;也可伴有无力、肝大、黄疸、少尿或无尿;还可出现麻痹性肠梗阻;严重者可发生中毒性脑病。

4.2 慢性铅中毒

面色呈灰暗色,牙齿和指甲有铅线(因铅质沉着而染成黑色)。铅中毒过程发展缓慢,常在不知不觉发生。当血铅 > 100 $\mu\text{g/L}$,初期症状很不明显,随着血铅的积蓄增高,会逐渐出现头晕无力、情绪不稳、多动、失眠、注意力不集中、记忆力减退等非特异性亚健康状态,较大儿童可诉指、趾麻木。当血铅 > 450 $\mu\text{g/L}$,可出现全身多系统功能障碍。神经系统:铅有极强的嗜神经毒性,对大脑发育和神经系统危害大。儿童血铅浓度与智力、身高、体重、胸围呈负相关,据报道儿童血铅浓度每上升 100 mg/L ,

其智商(IQ)要下降6~8分,身高要下降1.3 cm。儿童会出现生长发育迟缓、体格矮小(抑制生长激素的合成与释放)、攻击行为、心理障碍、智力下降、认知损害和学习障碍等。胎儿期铅暴露对IQ发育的不良影响可延续到学龄期。还可出现癫痫样发作。血液系统:铅中毒可破坏造血功能,导致类似缺铁性贫血症状。特点为小细胞性、低色素性并伴嗜碱性粒的网织细胞增高。这是因为铅干扰血红蛋白的合成过程而引起其代谢产物的变化,如血中 δ -氨基酮戊酸脱水酶(δ -aminoketoglutarate dehydratase, δ ALA)活性的抑制程度与血铅浓度呈负相关,最终导致贫血。泌尿系统:可出现血尿、糖尿、蛋白尿、氨基酸尿等,可致氮质血症和肾功衰竭。其病理可分急性(可逆)慢性(不可逆)两期,当血铅浓度 $>600\text{ }\mu\text{g/L}$ 可导致慢性间质性肾病。对铅性肾病目前尚无特异生物标志物。消化功能:可有腹痛、便秘、腹泻、厌食等,重者出现腹绞痛。循环系统:可出现心律失常、血压升高等。免疫系统:可有免疫球蛋白IgA, IgG和补体C3浓度的降低。此外,对儿童感觉功能、视力、听力也有不利影响。当血铅 $>700\text{ }\mu\text{g/L}$,会发生剧烈头痛、嗜睡、惊厥、昏迷甚至死亡的严重铅性脑病。

5 铅中毒的诊断

儿童铅中毒的诊断有别于传统的中毒诊断,不取决于临床症状、体征和相应的血液生化改变,而是将血铅浓度(BPb)作为儿童铅中毒诊断的金标准^[5~10]。需要强调的是:为了及早发现和诊断高铅血症和铅中毒患儿,必须及时监测血铅浓度。

5.1 美国标准

美国国家疾病控制中心(CDC)1991年制定的铅中毒标准:凡是血铅浓度 $\geq 100\text{ }\mu\text{g/L}$ (0.483 mmol/L),无论有无临床症状,一律诊断铅中毒^[5,9]。该标准是历时30年间几经筛查、研究、修改而下降的标准(上世纪60年代由 $600\text{ }\mu\text{g/L}$ → $400\text{ }\mu\text{g/L}$ → $300\text{ }\mu\text{g/L}$ → $100\text{ }\mu\text{g/L}$),该标准获得美国儿科学会和全球30余个国家的承认。2004年出版的第17版《Nelson儿科学》仍然沿袭这一标准。根据血铅浓度,又将之细分为5个等级:I级:BPb $<100\text{ }\mu\text{g/L}$,为安全范围;II级:BPb $\geq 100\text{ }\mu\text{g/L}$ 但 $<200\text{ }\mu\text{g/L}$,为轻度铅中毒;III级:BPb $\geq 200\text{ }\mu\text{g/L}$ 但 $<450\text{ }\mu\text{g/L}$,为中度铅中毒;IV级:BPb $\geq 450\text{ }\mu\text{g/L}$ 但 $<700\text{ }\mu\text{g/L}$,为重度铅中毒;V级:BPb $\geq 700\text{ }\mu\text{g/L}$,为极重度铅中毒。

5.2 我国标准

我国卫生部2006年2月发布了《儿童高铅血症

和铅中毒预防指南》和《儿童高铅血症和铅中毒分级和处理原则(试行)》的通知,对我国儿童高铅血症和铅中毒的诊断分级和处理原则进行了最新规范^[10]。即:以连续两次静脉血BPb为准,BPb在 $100\sim 199\text{ }\mu\text{g/L}$,为高血铅;BPb $\geq 200\text{ }\mu\text{g/L}$ 为铅中毒。并依据BPb分为轻、中、重度铅中毒,即BPb为 $200\sim 249\text{ }\mu\text{g/L}$,为轻度铅中毒;BPb为 $250\sim 449\text{ }\mu\text{g/L}$,为中度铅中毒;BPb $\geq 450\text{ }\mu\text{g/L}$,为重度铅中毒。

5.3 注意事项

需要提醒注意的是:理想状态下人体血铅浓度应该为0,但人类生活的环境并非真空,目前国际公认血铅浓度 $<100\text{ }\mu\text{g/L}$ 是可以接受的安全范围。根据国情,我国与美国的标准有所不同:BPb在 $100\sim 199\text{ }\mu\text{g/L}$,我们定为高铅血症;BPb为 $200\sim 249\text{ }\mu\text{g/L}$,我们定为轻度铅中毒。铅浓度的测定标本可以是静脉血、末梢血、尿或是头发。因为铅无处不在,所以铅中毒诊断的标本必须是静脉血(其他标本都会污染造成假阳性),而且确诊必须根据连续两次静脉血铅浓度结果。血铅浓度测定方法有^[8~10]:电化学分析法、原子吸收分光光谱法、外周血纸片法(定性筛查用)、同位素稀释质谱法(理想、昂贵)等。临床多用石墨炉原子吸收分光光谱法(灵敏度高、稳定性好),任何方法都要做好质控。

[参 考 文 献]

[1] 何淑川,黄丽萍. 1570例学龄前儿童血铅水平调查[J]. 广东微量元素科学, 2004, 11(5):31-33.
[2] 沈晓明,颜崇淮. 正确认识儿童铅中毒[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(1):1-2.
[3] Needleman H. Lead poisoning[J]. Annu Rev Med, 2004, 55: 209-222.
[4] Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review[J]. Med Sci Monit, 2005, 11(10):329-236.
[5] Centers for Disease Control. Preventing Lead Poisoning in Young Children. A Statement from the Centers for Disease Control[M]. Atlanta: Centers for Disease Control, 1991, 1-74.
[6] Bellinger DC. Lead[J]. Pediatrics, 2004, 113(4 Suppl):1016-1022.
[7] Toscano CD, Guilarte TR. Lead neurotoxicity: from exposure to molecular effects[J]. Brain Res Brain Res Rev, 2005, 49(3): 529-554.
[8] 韩爱辉,谢玉,万雄. 儿童血铅的检测与分析[J]. 医学临床研究, 2006, 23(7):1143-1144.
[9] Markowitz M. Lead poisoning[M]. // Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004, 2358-2362.
[10] 卫生部关于印发《儿童高铅血症和铅中毒预防指南》及《儿童高铅血症和铅中毒分级和处理原则(试行)》的通知. 卫生部文件,卫妇社发(2006)51号,2006.2.9.

(本文编辑:吉耕中)