

儿童铅中毒(下篇)

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)06-0625-04

儿童铅中毒状况的评价指标通常有两种:一是儿童平均血铅浓度(BPb);二是铅中毒流行率,即BPb≥100 mg/L (0.05 mol/L)的儿童数占调查总人数的百分比。我国虽尚无全国性流行病学数字,但大多数城市调查结果显示儿童平均BPb为50~90 mg/L,儿童铅中毒流行率为10%~50%;高于200 mg/L的约1%~2%,较10年前明显减少。如上海上世纪90年代初BPb均值为96 mg/L,儿童铅中毒流行率为40%以上;1999年BPb均值为76 mg/L,儿童铅中毒流行率为24.8%。近年来逐年下降^[1,2]。但部分工业污染区儿童BPb超标率在上升,其普遍性和严重性不是个例,不容忽视。

铅中毒有两个特点:一是过程发展缓慢,临床症状不明显,在看似健康的状态下侵蚀着机体,很隐匿。二是一旦诊断,各个器官功能的损害往往是不可逆的,很危险。因此,铅中毒的治疗和预防至关重要。为了减少和避免儿童铅中毒损害,应当熟悉铅中毒的处理和预防^{〔3~5〕}。

1 铅中毒的处理

1.1 基本原则

遵循环境干预、健康教育和驱铅治疗的基本原则,首先,积极排查和寻找铅污染源,尽快脱离并切断污染途径,这是处理儿童铅中毒的前提和根本方法。第二,积极开展健康教育和卫生指导,如宣传铅对健康的危害,普及预防知识;实施营养干预,及时补充蛋白质、维生素和微量元素,纠正营养不良和钙、铁、锌的缺乏。第三,正确的药物和非药物驱铅治疗。

若为急性口服含铅药物或食品中毒:可先用吐根糖浆催吐,用1%硫酸钠(镁)洗胃,继而向胃内注

入硫酸钠(镁)10~20 g,使之形成不溶性的硫化铅,然后再洗胃;服用大量牛奶或蛋清,保护胃黏膜,促进其中的有机钙与铅结合排出体外或防止进一步吸收;然后再服用泻药导泻。同时对症处理:如腹痛给予阿托品,惊厥给予安定,呕吐予以输液和支持疗法等。并要密切监测血铅变化。

1.2 药物驱铅原则

药物驱铅治疗是对因治疗,目的是排除铅中毒患儿体内的铅和杜绝铅的继续摄入,年龄越小驱铅意义越大。但是决不能盲目用药,所以必须明确药物驱铅对象。

重度铅中毒者:即确证BPb≥450 mg/L(2.172 mmol/L),并伴临床症状时,才必须住院驱铅治疗。当确证BPb≥450 mg/L~700 mg/L时,提倡只用一种药物治疗,首选二巯基丁二酸DMSA。确证BPb≥700 mg/L,需要两种药物联合治疗,一般选用依地酸二钠钙CaNa₂EDTA与二巯基丁二酸DMSA或二巯基丙醇BAL连用。

中度铅中毒者:药物驱铅治疗适用于那些驱铅试验阳性者。先做驱铅试验:嘱咐患儿试验前排空膀胱,试验中尽量多喝水。取CaNa₂EDTA 500~700 mg/m²,单次肌肉注射,可加2%利多卡因2 mL以减少肌注疼痛。经无铅处理的器皿连续收集8 h尿液,测定量8 h尿量(L)和尿铅浓度(mg/L)。再用公式算出每毫克依地酸钠的排铅量比值I。即I=尿量(L)×尿铅浓度(mg/L)/依地酸钠(mg)。若I≥0.6,则驱铅实验阳性,阳性者开始治疗。

轻度铅中毒者:只要脱离铅污染源即可,不必进行驱铅药物治疗。尽量采用非药物的驱铅疗法,即补充营养素:如微量元素钙、铁、锌、硒;维生素:维生素B1、B6、C和E;目前国内生产的一些保健类驱铅产品就包含复合维生素。

[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。

2 铅中毒的药物治疗

目前驱铅一线药物主要有四种:二巯基丁二酸(DMSA)、依地酸二钠钙(CaNa_2EDTA)、二巯基丙醇(BAL)、D-盐酸青霉胺(D-Pen);DMSA和D-Pen为口服用药, CaNa_2EDTA 和BAL为注射用药;DMSA和 CaNa_2EDTA 不良反应少,BAL和D-Pen不良反应较多。上述药物只要应用得及时、足量、疗程够,驱铅均有效;当然前提一定是脱离了环境铅源。值得注意的是药物驱铅同时也驱除了其他必需元素如钙、锌、铁等,因此治疗结束后要监测和补充这些微量元素^[4~6]。

2.1 二巯基丁二酸(DMSA)

商品名 succimer。胶囊剂,100 mg,250 mg。竞争性解毒剂,口服方便,毒性较低,为驱铅首选药物,具有与 CaNa_2EDTA 同等的治疗效果。1991年1月美国FDA正式批准为第一个口服治疗儿童铅中毒的药物。

药理学:DMSA是二巯基丙醇的类似物,它以活泼巯基夺取已与细胞或酶系结合的铅,再与铅结合成水溶性无毒络合物(比其他络合物更专一),由肾脏排出。DMSA口服吸收不全,2 h达血液峰浓度,入血后与95%血浆蛋白结合,不进入红细胞。代谢充分,代谢物无活性,2~4 h可由尿排出,仅10%以原型排出, $t_{1/2}$ 为48 h。

用法用量:口服给药,剂量为 350 mg/m^2 体表面积(不要按 10 mg/kg 计算),每8 h一次,连用5 d;继而改为每12 h一次,剂量不变,连用14 d,一个疗程总共计19 d。若血铅仍 $\geq 450\text{ mg/L}$,则需继续驱铅治疗,疗程的间歇期至少2周。

不良反应:较小。胶囊打开后会有浓烈的大蒜味,可有胃肠道刺激导致恶心、呕吐、腹泻、腹部痉挛等,也可有药物性皮炎或一过性转氨酶升高等。

注意事项:药物治疗后铅可从骨中重新分布入血和软组织,血铅可能会迅速回升,同时出现症状。所以至少每周监测一次血铅浓度直至反弹稳定,注意多喝水。

2.2 依地酸二钠钙(CaNa_2EDTA)

商品名 versenate、解铅乐。20% EDTACa-NA注射剂,每支0.5 g/5 mL,1 g/5 mL。也是驱铅首选药物之一,作为特效解毒药已有50年历史。

药理学: CaNa_2EDTA 中钙离子被铅置换,其羧基又与铅生成稳定的可溶性无毒金属络合物,从尿排出。治疗后尿铅浓度较用药前可高20~50倍。

该药口服吸收率仅为5%,不宜口服;肌内注射可完全吸收,药物吸收后主要分布在细胞外液,不进入红细胞内,也不易通过血脑屏障(脑脊液浓度仅为血浆的1/20)。在体内不代谢,尿排完全通过肾小球过滤,静脉给药血浆为 $t_{1/2} 20\sim 60\text{ min}$,1 h后尿中原药排出量占总药的50%,24 h超出95%。该药易透过胎盘屏障,故胎儿与母体血药浓度近似。

用法用量:静脉注射是首选。每24 h 1 000~1 500 mg/m^2 ,静脉滴注(连续或间歇均可),或深部肌内注射,每6 h或12 h一次,连续5 d为一疗程;或用3 d停4 d为一疗程,用3~5疗程。药液宜用5%葡萄糖稀释成0.1%~0.2%浓度,采用微电脑泵控制滴速,24 h匀速滴注。肌内注射时可加0.5%~1.5%盐酸普鲁卡因1~2 mL(用前皮试),以减轻局部疼痛。

不良反应:毒性较小,静脉注射后4~8 h,可出现全身不适、乏力、口渴、寒颤发热、肌痛、头痛、恶心呕吐等;也可有组织胺样反应;治疗第5天血转氨酶可上升,但停止用药后1周可恢复;过大量可致血清尿素氮升高或肾功衰竭。

注意事项:肾功能受损患儿停用。因该药含钙量较高,对血管和肌肉的刺激性较大,故静脉滴注时不要渗出血管外,否则宜导致血管炎或局部坏死。该药还可作为驱铅试验诊断用药,见前所述。

2.3 二巯基丙醇(BAL)

竞争性解毒剂,对砷、汞、金等多数金属络合作用较好,对铅效果差些。但铅性脑病时需用 CaNa_2EDTA 加BAL治疗。注射剂,每支0.1 g/mL,0.2 g/mL。

药理学:化学结构上的2个活泼巯基与金属离子亲和力强,生成不易解离的环状络合物经尿排除。该药不能口服。用10%油溶液,肌注后30~60 min可达血峰浓度,其 $t_{1/2}$ 较短,4 h内即能降解,由肾脏排泄,间隔4 h重复注射则无蓄积性。

用法用量:只用于肌肉注射。300~500 mg/m^2 体表面积,每4 h一次,用3~5 d为一疗程。或连用3 d停4 d为一疗程,一般2~4疗程。

不良反应:毒性较大。因收缩小动脉,可致血压升高、心率加快,可有胃肠道不适、腹痛、恶心呕吐,还可头痛、肌肉痛、胸闷和精神作用。一般注射后10~20 min出现,持续1~2 h。还可引起G6PD缺乏患儿溶血,大量可致惊厥昏迷。

注意事项:只用于 $\text{BPb} \geq 700\text{ mg/L}$ 的患儿。用BAL治疗期间不能同时补铁,因为铁剂具有强络合能力可生成毒性络合物。

2.4 青霉胺

亦称 D-盐酸青霉胺 (D-Pen), 每片 0.1 g, 0.25 g。1953 年用于肝豆核变性的驱铜作用, 主治铜中毒; 1970 年首次用于儿童铅中毒治疗。

药理学: 青霉素的分解产物, 是含巯基的氨基酸, 分子中含有 N, O, S 三种配位原子, 对汞、铅、铜等重金属有较强的络合作用。驱铅效果不如 ED-TACa-NA2。当血铅 ≥ 700 mg/L 时需用 D-Pen 与 CaNa2EDTA 和 BAL 联合应用。口服给药, 胃肠道吸收好, 1 h 吸收摄入量的 57%, 很快达峰, 分布到全身, 主要在血浆和皮肤。药物在体内不易破坏, 与铅结合成络合物, 主要在肝代谢, 产物随尿便排出。摄入量的 80% 可在 24 h 内排除, $t_{1/2}$ 1.7 ~ 3.2 h。

用法用量: 口服, D-Pen 每天 10 mg/kg 连续 2 周, 渐增加剂量至每日 25 ~ 40 mg/kg, 每 12 h 一次, 连续 12 ~ 20 周。少量渐加 (第 1 周用总量的 25%, 第 2 周 50%, 第 3 周全量), 可降低毒性。

不良反应: 高达 20% ~ 30%, 可有皮疹、发热、血液恶液质、转氨酶升高、蛋白尿等。注意事项: 与青霉素有交叉过敏反应, 用前做青霉素皮试。铁、镁、铝、制酸药和食物均影响其吸收。

2.5 其他

二巯基丁二钠 (NaDMS): 是 DMSA 的钠盐, 是我国创用的驱铅药物, 也很有效。对肾脏毒性很小。可以口服, 给药方便。但吸收慢, 起效也慢。对铅性脑病可试用。碳酸钙: 补钙也是一种安全有效的排铅方法, 口服碳酸钙 500 ~ 1 000 mg/日 (以元素钙计算), 3 次/日, 3 个月一疗程。金属硫蛋白 (MT): 富含半胱氨酸, 能结合金属离子 (一个分子能结合 7 个金属离子)。五醋三胺钠钙 (calcium trisodium pentetate, DTPA-CANA3), 亦称促排灵 (panthamil), 代谢过程与 EDTA 基本相同, 作用同 CaNa2EDTA。另外, 国内也尝试中医中药驱铅, 以整体为指导, 邪正兼顾, 标本兼治, 如丹参、智杞颗粒、杞枣口服液、大承气汤等副作用少, 具有对西药的竞争潜力; 但尚需随机对照试验 (RCT) 评价。

3 铅中毒的预防

铅一旦蓄积于骨, 就很难排除; 而且铅对认知和行为的损害是不可逆的。但已知铅是暴露量与效应关系比较明确的重金属之一, 即铅中毒是可以预防的。例如美国“全国驱铅”举措堪称国际范例: 1991 年美国进行了全国性儿童群体铅普查工作, 并确定血铅浓度 ≥ 100 mg/L 为铅中毒指标, 当时儿童铅中

毒流行率高达 85% ~ 98%。政府立即制定很多相关政策并坚决执行: 如限制汽油、饮料罐、油漆等的铅含量, 重新治理上世纪 60 年代装修的老房屋环境污染等。几年后效果显著, 儿童铅中毒流行率很快下降到 2% ~ 10%。我国政府也十分重视铅中毒问题, 全国铅防治政策及学术高层研讨会于 2001 年在北京召开, 专家就我国妇女儿童铅中毒防治提出建议。随后, 城市儿童铅中毒的筛查和防治工作全面展开, 铅防中心及门诊也相继成立。但成果尚不理想。最近国家疾病预防控制中心报道的甘肃省某乡, 因血铅超标而住院的人数有 258 名, 其中确诊为高铅血症和轻度铅中毒的儿童达 59 名, 中重度铅中毒进行驱铅治疗的儿童达 62 名, 年龄最小的 1 名 14 月婴儿血铅含量高达 619 mg/L, 而罪魁祸首就是村旁的铅锭冶炼厂。所以铅中毒预防工作是一项艰巨的系统工程, 而环境干预、健康教育、营养干预和筛查监测是做好预防的关键^[7~10]。

3.1 环境干预

世界银行最近发表的一份报告指出, 铅中毒已是发展中国家儿童面临的头号环境问题。治理大气污染, 是消除各种铅污染源的根本方法。政府应当制定环境标准和避免环境污染的干预措施, 并设立专门机构全面协调、落实、监督、执行。首先是无铅汽油的应用。国务院规定从 2000 年 7 月 1 日起, 全国所有汽车一律停止使用含铅汽油, 改用无铅汽油, 但至今汽油铅含量仍超标达数百倍的并非个例。如果不能在全国推广汽油无铅化, 严格治理汽车尾气污染等措施, 那么在汽车急剧增加的今天, 防治儿童铅中毒就是一句空话。二是制定行业无铅标准。我国急需有关法规规范不良的商业行为, 如化妆品含铅标准、含铅涂料、学习用品、玩具等含铅标准, 给孩子们开辟一个远离铅中毒的环境。三是居住环境铅浓度要达标。居住区域要远离工业区, 室内装修的油漆、油彩、涂料等尽量使用环保材料, 装修完毕尽量敞晾长一点时间让含铅成分散发出去。常开窗通风, 尽量保证低铅无铅的家居微环境。

3.2 健康教育

组织专家组做专业培训, 宣传铅中毒的医学卫生常识。让家长 and 儿童都知道什么是铅污染源及其传播途径, 加强自身健康保护意识。如注意经常接触的铅暴露途径有: 化妆品、装修材料、图书画册、金属文具、彩色积木、印有图案的气球、注塑或带有喷漆的玩具等; 含铅量较高的食品要少吃: 如松花蛋, 因传统制作时为促其成熟而加用氧化铅为食品添加剂; 爆米花, 因旧式机器由含铅生铁铸成, 铅的熔点

低,在密闭高温状态下极易挥发而渗入成品中;罐头,因铅焊锡仍广泛用于罐头食品的制作等;就是自来水管也是由含铅合金制造、连接处由铅焊锡焊接而成,所以清晨最好先放一点水再饮用;最好不用靓丽的水晶制品、绘有内彩花纹的陶瓷容器盛装食品和饮料;接触铅类作业的父母亲下班回家后必须先沐浴更衣等。在宣传教育环节,媒体最好配合,做到科学知识家喻户晓。我国著名教育家叶圣陶说过:什么是教育?简单一句话,就是养成良好的习惯。所以健康教育的目的是培养儿童良好的生活习惯和卫生习惯;手-口行为是儿童铅暴露的最常见途径,一定要纠正,如饭前便后要洗手、定期洗澡、修剪指甲、不吸吮手指、不放异物口中、不啃咬铅笔等学习用具和玩具;不在汽车站、加油站或车流量大的马路旁逗留,不到铅作业工厂附近玩耍等。

3.3 营养干预

儿童营养不良,特别是体内缺乏钙、铁、锌等微量元素时,可使铅吸收率增加和易感性增强。因此,日常生活中要供给充分的营养素(蛋白质、维生素、微量元素等),教育儿童养成良好的饮食习惯,平衡饮食、定时进餐、避免油腻(空腹和油腻会增加肠道内铅的吸收)、少吃膨化食品。常食富含钙、铁、锌、硒和维生素的食品。乳制品和豆制品(含钙充足),芝麻酱(含钙锌),动物肝脏、肉类、蛋类、海产品(含铁锌硒丰富),粗粮、新鲜蔬菜和水果(富含维生素B、C和果胶)等。

3.4 筛查和监测

我国目前还未把血铅检查列入儿童常规检查。1999年国务院办公厅转发了卫生部《关于做好提高出生人口素质工作意见》的通知,明确要求各级医疗保健机构要逐步将孕产妇、新生儿血铅化验列为常规临床检验项目,但至今尚未贯彻执行。我们呼吁:①应在政府和卫生部们组织下,进行多学科协作:做全国范围的儿童铅中毒流行病学调查,统一标

准统一质控,获得我国儿童铅中毒流行率;并针对危险因素,制定相关防范措施。②儿童健康发育中心、公共卫生部门、妇幼保健院、儿科医院等应建立血铅监测点,特别对已存在或怀疑有工业性铅污染的地区,做儿童铅中毒定点筛查。③强制规定<6岁儿童每年必须接受一次血铅筛查,孕妇尽量避免铅暴露且怀孕3月时要检查血铅浓度。通过筛查和监测项目,及早发现高铅血症儿童,早期干预、管理、追踪,尽量降低铅对儿童身心的慢性损害。

[参 考 文 献]

[1] 吴培华,朱建如,杨晓敏. 儿童铅中毒的现状及其危害[J]. 公共卫生与预防医学, 2006, 17(4):61-63.

[2] 戴耀华. 中国儿童铅中毒及其研究的现状[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(9):649-650.

[3] Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review[J]. Med Sci Monit, 2005, 11(10):329-336.

[4] Markowitz M. Lead poisoning[J]. Pediatr Rev, 2000, 21(10):327-335.

[5] 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. 卫生部公报, 2006, 20-22.

[6] Committee on Environmental Health. Lead exposure in children: prevention, detection and management[J]. Pediatrics, 2005, 116(4):1036-1046.

[7] Gidlow DA. Lead toxicity[J]. Occup Med (Lond), 2004, 54(2):76-81.

[8] Markowitz M. Lead poisoning[M]. // Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004, 2358-2362.

[9] 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.

[10] Committee on Environmental Health, American Academy of Pediatrics. Screening for elevated blood lead levels[J]. Pediatrics, 1998, 101(6):1072-1078.

(本文编辑:吉耕中)