

者^[11,12]。

参 考 文 献

- [1] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36.
- [2] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*, 2010, 30(17): 5866-5875.
- [3] Marsden KC, Beattie JB, Friedenthal J, et al. NMDA receptor activation potentiates inhibitory transmission through GABA receptor-associated protein-dependent exocytosis of GABA (A) receptors. *J Neurosci*, 2007, 27(52): 14326-14337.
- [4] Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(6): 737-743.
- [5] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098.
- [6] Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*, 2008, 70(7): 504-511.
- [7] Iizuka T, Sakai F, Mochizuki H. Update on anti-NMDA receptor encephalitis. *Brain Nerve*, 2010, 62(4): 331-338.
- [8] Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*, 2010, 75(19): 1735-1739.
- [9] Gable MS, Gavali S, Radner A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009, 28(12): 1421-1429.
- [10] Davies G, Irani SR, Coltart C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: A potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2010, 38(2): 679-682.
- [11] Day GS, High SM, Cot B, et al. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: Case Report and Literature Review of an Under-Recognized Condition. *J Gen Intern Med*, 2011, 26(7): 811-816.
- [12] 楼金核,王健.边缘叶脑炎诊治进展.国际神经病学神经外科学杂志,2010,37(6):531-534.

铊中毒临床特征及神经损伤机制研究进展

韩涛¹,陈叶红²,王雪¹ 综述 刘学伍¹ 审校

1. 山东大学齐鲁医院,山东省济南市 250012

2. 滨州医学院附属无棣医院,山东省无棣县 251900

摘 要:铊中毒可导致多系统损害,神经系统症状尤为突出,临床误诊率及漏诊率极高。铊神经毒性机制仍不清楚,钾代谢失衡、谷胱甘肽代谢破坏及线粒体功能障碍可能与之相关。铊中毒临床症状以周围神经病、束状脱发、胃肠道症状最为突出,急性铊中毒通常伴有明显胃肠道症状,而神经系统症状在慢性中毒中占主要地位。血铊和尿铊检测对本病诊断有较高价值,普鲁士蓝及血液透析治疗是有效排毒途径。

关键词:铊;中毒;神经损伤;周围神经病;谷胱甘肽;普鲁士蓝;血液透析

铊是广泛分布于地壳的一种超微量元素,很少浓聚,是毒性最高的重金属物质之一,对人类的威胁主要包括职业暴露以及环境污染所带来的中

毒风险。近年来国内外文献报道的铊中毒多见于自杀或谋杀以及意外事件。铊作为一种蓄积性毒物可以引起多种脏器变性疾病,神经系统表现尤为

收稿日期:2011-07-29;修回日期:2011-11-23

作者简介:韩涛(1986-),男,在读硕士,主要从事癫痫与神经电生理及神经遗传病的研究。E-mail:hantaoyhy@yeah.net。

通讯作者:刘学伍(1966-),男,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,中华医学会神经内科分会脑电图与神经电生理组委员。主要从事癫痫与神经电生理,神经遗传病及脑血管病的临床与基础研究。E-mail:snlxw1966@yahoo.com.cn。

突出。本文将就其临床特征、神经损伤机制及其诊断和治疗的最新进展做一讨论。

1 概述

铊是一种剧毒物,曾在上世纪七十年代之前作为灭鼠药广泛应用,后因一系列的误服或职业中毒事件的发生而渐被禁用。近年来随着工业的不断发展,铊在低温温度计、多种化学催化剂及颜料中仍有较广泛的应用^[1],人类依然有机会接触这种剧毒的金属物质。尽管美国和欧盟限制了这种物质的使用,但亚洲经济体工业化的不断深入可能会带来更大的污染^[2]。环境工作者的研究表明近年来我国土壤及淡水中铊的蓄积量在不断增加^[3]。

铊被美国环境保护局列为重要的有毒物质,欧盟认定关于这种物质的毒性无需进一步论证,因此铊的毒性并没有在活的有机体进行大规模实验,对于铊中毒神经系统损伤的机制缺乏系统研究,对于其致畸性、致癌性以及致突变性的研究也没有明确结论。多数临床医师对于本病的警惕性较低,临床误诊率及漏诊率极高。

2 铊代谢

铊是蓄积性毒物,研究表明铊的化合物在人和动物体内容易被吸收^[4]。可能的中毒途径包括:摄取被污染的食品或水、皮肤接触、吸入粉尘和废气等。一旦铊进入机体,中毒的严重程度取决于体内吸收的铊的数量、免疫反应及个体对毒素的耐受性^[5]。

粘膜对铊的吸收率非常高(80%~100%),并且吸收速度非常快。被吸收的铊由血液分布到组织中。在人类,肾脏的分布是最多的,其次是骨、胃肠、脾脏、肝脏、肌肉、肺及脑^[6]。铊可以透过胎盘屏障,并且可以通过乳汁代谢^[7]。铊也可以透过血脑屏障在脑中沉积,引起神经变性、脱髓鞘反应以及脂质氧化产物积聚^[8]。铊通过尿液、汗水、唾液及眼泪代谢,在头发和指甲中沉积也是铊代谢的重要途径。一般来说,尿液、血液、唾液中铊测定要比头发准确,因为头发中的铊可能是从外界吸收的。

3 铊神经毒性机制

徐希娴等^[9]总结了国外近四十年 39 例铊中毒患者,几乎所有患者都出现过神经系统损害表现,其中 27 例痛觉减退,24 例痛觉过敏,26 例肌肉疼痛,7 例共济失调。关于铊神经毒性的确切机制仍不明确,可能的机制包括破坏钾代谢平衡、影响谷

胱甘肽代谢、干扰线粒体及细胞膜功能等。

3.1 破坏钾代谢平衡

铊与钾有相同的离子半径,细胞膜不能分辨两种离子,所以铊在多数生命活动中可以模仿钾离子,进入体内按照钾的分布路径分布,并借此改变多种钾依赖的活动。例如,铊可以替代 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶中的 K^+ ,实验证实铊中毒的兔 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶中铊比钾高出近 10 倍^[10]。神经系统、肝脏及肌肉中钾含量是最多的,所以不难理解铊中毒后上述系统临床症状最为突出。铊对钾离子平衡的破坏被认为是铊毒性的最重要机制。

3.2 影响谷胱甘肽代谢

铊可以与硫醇反应,抑制相关酶的活性,破坏多种至关重要的细胞代谢,造成细胞功能失衡,出现中毒症状。而谷胱甘肽是一种非蛋白硫醇,因此铊可以破坏谷胱甘肽的代谢及功能。国外学者利用大鼠脑的胞液成分进行了体外实验,证实了氢氧化铊对谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶的活性有显著影响^[11]。谷胱甘肽的主要作用是通过清除氧自由基维持体内氧化稳态。此外,谷胱甘肽的巯基可以与重金属结合,在人体重金属代谢中发挥关键作用。谷胱甘肽功能的破坏可导致氧化物蓄积以及重金属代谢障碍,对多种分子及其相关细胞活动产生不利影响。

3.3 干扰线粒体功能

铊的毒性可能与其对线粒体的破坏有关。在体外试验中,毫浓度的铊通过对呼吸链的解偶联作用影响孤立的线粒体功能^[12, 13]。在肿瘤细胞中,铊可以引起线粒体肿胀,增加氧耗并增加乳酸产量。

3.4 细胞膜功能的失衡

铊与膜磷脂结合,特别是与阴离子基团结合时,可改变膜流变学、脂质包装和极性基团的水化作用。这些改变可以影响膜相关酶的活性、细胞内运输及受体功能。此外,铊可以氧化膜脂质,改变脂质流动性,最终破坏膜相关的代谢,这与铊的神经毒性有明确联系^[11]。

4 铊中毒临床特征

铊中毒症状多种多样且不特异,可累及多个系统,因此很难对其做出早期诊断。铊中毒可分为急性、亚急性和慢性,取决于毒素水平、严重程度以及接触时间。急性铊中毒通常伴有明显的胃肠道症状,而神经系统症状在慢性中毒中占主要地位。

国内朱以诚等^[1]报道胃肠炎、多发性周围神经病以及脱发是铊中毒典型临床表现。

4.1 铊中毒神经系统症状

神经系统受累的表现包括进行性多发性周围神经病、视神经炎、中毒性脑病及神经精神症状等,其中周围神经病是最突出的神经系统症状。进行性周围神经病在接触毒物后2~5 d发展为严重的痛觉减退,可伴有肢体无力和腱反射减低。Kuo等^[14]报道了中毒后下肢感觉异常的演进,足底部的症状通常最为突出。由于铊中毒后周围神经病变表现较突出,包括感觉异常、肌肉无力以及腱反射降低等^[15, 16],所以较易误诊为吉兰-巴雷综合征。中毒性视神经病变可导致视神经萎缩及眼球震颤,色觉异常和视力下降屡有报道。严重中毒可伴明显中枢神经系统损害,表现为头痛、头晕、智力损害、共济失调、震颤、癫痫发作、昏迷,甚至死亡。这提示我们临床发现患者周围神经病变合并帕金森及小脑损伤症状时要考虑铊中毒可能。铊中毒也可出现程度不一的神经心理学改变及精神症状^[17],包括抑郁、情感淡漠、焦虑、意识错乱、幻觉以及意识障碍等。

4.2 铊中毒其他系统症状

胃肠道症状通常在急性中毒后几小时出现。剧烈的腹痛可伴有恶心、呕吐及腹泻。相反,在慢性中毒时,这些症状轻微或不存在。脱发是铊中毒最突出的特征之一,其它的症状包括心、肝、肾的退行性变化,出血及骨髓抑制等。

皮肤表现并不特异,首先可表现为手掌及足底脱皮,也可突然出现面部痤疮样改变。脱发在中毒后2~3周出现,典型的脱发呈束状,有时伴有眉毛和睫毛的脱失。有学者提出铊与半胱氨酸结合干扰了毛发角化蛋白引起脱发。有脱发或其它皮肤改变的患者皮肤病理活检证实皮肤有萎缩和坏死特征,包括角化不全细胞、表皮萎缩,以及基底层空泡变性等^[18, 19]。有研究表明,铊与黑色素细胞有一定的亲和性^[20]。部分患者在中毒1个月后指甲上会出现横断的Mee's线,表明指甲的近心端在铊中毒后受到了完全的侵蚀^[21]。急性心血管系统并发症包括严重的心动过速、高血压、室颤及心电异常等^[18]。

有学者研究了铊中毒对胎儿的影响,研究对象包括有严重后遗症及表现正常的患者。尽管有些新生儿在孕早期就暴露于严重的毒性物质,他们并

没有表现出明显异常,仅仅表现为出生时体重略轻或出现性早熟^[7]。

5 铊中毒诊断

铊是毒性极高的物质,体重70 kg的成人接触可溶铊盐的最小致死量为0.7~1.1 g,约10~15 mg/kg^[22]。由于中毒后早期表现不特异,常导致诊断延误。所以必须强调,一旦怀疑中毒应尽早利用生物学方法进行测定,血铊和尿铊的检测对本病的诊断有较高价值。Tyagi等^[23]对小鼠尿液进行了磁共振波谱分析,提出这种方法可能有助于确定铊中毒早期诊断的标记物。铊是不透射线的,所以腹部平片可能有助于诊断。视网膜电图(electroretinographic, ERG)在神经系统症状出现前就可以检测到视觉诱发电位延迟,对早期诊断有提示意义^[24]。其它辅助检查手段包括常规实验室检查,神经电生理检查及腰穿脑脊液检查等。神经电生理检查多表现为轴索损伤为主的周围神经损害,脑脊液检查多表现为正常或轻度蛋白增高。韩涛等^[25]曾收治过1例铊中毒患者,两次脑脊液检查均表现为较明显的蛋白增高,考虑与铊中毒后病变累及脊神经根有关。

6 铊中毒治疗及预后

遇到症状表现不特异,或者无法解释的周围神经病变伴有脱发时要高度怀疑本病。即使实验室结果并没有完全明确,一旦怀疑本病也应该应开始迅速有效的治疗。治疗越早,预后越好。如果在中毒几小时后就明确了诊断,应该积极地灌胃和催吐尽量减少胃的吸收,血液透析及血浆置换治疗被推荐使用以阻断毒物向血液的扩散。动物实验证实外源性金属硫蛋白对铊造成的肝细胞氧化应激有保护作用^[25]。此外,氯化钾可以增加肾脏对铊的排泄。长期以来高铁的六氰合铁酸盐($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$)被认为是最有效的解毒药物,这种化合物又称为普鲁士蓝,它可以阻断铊在场内的再吸附,增加清除率^[26]。低钾血症是应用普鲁士蓝的常见不良反应,故应用过程中需常规监测血钾水平^[27]。

徐希娴等^[9]总结的39例铊中毒患者中,32例存活,其中15例有不同程度的后遗症,死亡的主要原因是呼吸功能衰竭、胸闷、昏迷症状及既往疾病史与出现死亡结局有显著关联性。铊中毒的预后依赖于及时的早期诊断和有效的排铊治疗,治疗越早,预后越好。

7 结论

铊对环境的危害更多的是源于人为因素,自然界存在的铊并不会构成显著的毒性作用,铊在商业上仍有应用,人类有接触的可能和机会。近年来文献报道的中毒事件多出现在自杀、谋杀或是意外事件中。工业化的不断发展所带来的环境破坏依然不可忽视。铊中毒临床症状以周围神经病变、脱发、胃肠道症状最为突出。铊的神经毒性机制依然不清楚,钾代谢的失衡、谷胱甘肽的破坏以及线粒体功能障碍可能起了一定作用。尚缺乏其致畸性、致癌性以及致突变性的研究。血铊和尿铊的检测对本病的诊断有较高价值,普鲁士蓝及血液透析治疗是有效的排毒途径。

参 考 文 献

- [1] 朱以诚,崔丽英,黄觉斌. 铊中毒四例患者的临床和电生理特征及治疗. 中华神经科杂志, 2004, 37(4): 32-35.
- [2] McConnell JR, Edwards R. Coal burning leaves toxic heavy metal legacy in the Arctic. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, 105(34): 12140-12144.
- [3] Xiao T, Yang F, Li S, et al. Thallium pollution in China: A geo-environmental perspective. *Sci Total Environ*, 2011. (Epub ahead of print)
- [4] Rusyniak DE, Arroyo A, Acciani J, et al. Heavy metal poisoning: management of intoxication and antidotes. *EXS*, 2010, 100: 365-396.
- [5] Misra UK, Kalita J, Yadav RK, et al. Thallium poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis. *Postgrad Med*, 2003, 79(928): 103-105.
- [6] Leonard A, Gerber GB. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of thallium compounds. *Mutat Res*, 1997, 387(1): 47-53.
- [7] Hoffman RS. Thallium poisoning during pregnancy: a case report and comprehensive literature review. *Toxicol Clin Toxicol*, 2000, 38(7): 767-775.
- [8] Galvan-Arzate S, Martinez A, Medina E, et al. Subchronic administration of sublethal doses of thallium to rats: effects on distribution and lipid peroxidation in brain regions. *Toxicol Lett*, 2000, 116(1-2): 37-43.
- [9] 徐希娟,张雁林,赵赞梅. 国外近 40 年急性铊中毒病例评析. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28(3): 233-235.
- [10] Douglas KT, Bunni MA, Baidur SR. Thallium in biochemistry. *Int J Biochem*, 1990, 22(5): 429-438.
- [11] Hanzel CE, Villaverde MS, Verstraeten SV. Glutathione metabolism is impaired in vitro by thallium (III) hydroxide. *Toxicology*, 2005, 207: 501-510.
- [12] Bragadin M, Toninello A, Bindoli A, et al. Thallium induces apoptosis in Jurkat cells. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 1010(1): 283-291.
- [13] Korotkov SM, Lapin AV. Thallium induces opening of the mitochondrial permeability transition pore in the inner membrane of rat liver mitochondria. *Dokl Biochem Biophys*, 2003, 392(1-6): 247-252.
- [14] Kuo HC, Huang CC, Tsai YT. Acute painful neuropathy in thallium poisoning. *Neurology*, 2005, 65(2): 302-304.
- [15] Ammendola A, Ammendola E, Argenzio F, et al. Clinical and electrodiagnostic follow-up of an adolescent poisoned with thallium. *Neurol Sci*, 2007, 28: 205-208.
- [16] Kuo HC, Huang CC, Tsai YT, et al. Acute painful neuropathy in thallium poisoning. *Neurology*, 2005, 65(2): 302-304.
- [17] Tsai YT, Huang CC, Kuo HC, et al. Central nervous system effects in acute thallium poisoning. *Neurotoxicology*, 2006, 27(2): 291-295.
- [18] Jha S, Kumar R. Thallium poisoning presenting as paresthesias, paresis, psychosis and pain in abdomen. *J Assoc Physicians India*, 2006, 54: 53-55.
- [19] Lu CI, Huang CC, Chang YC, et al. Short-term thallium intoxication: dermatological findings correlated with thallium concentration. *Arch Dermatol*, 2007, 143(1): 93-98.
- [20] Lansdown AB. Metal ions affecting the skin and eyes. *Met Ions Life Sci*, 2011, 8: 187-246.
- [21] Zhao G, Ding M, Zhang B, et al. Clinical manifestations and management of acute thallium poisoning. *Eur Neurol*, 2008, 60(6): 292-297.
- [22] Moeschlin S. Thallium poisoning. *Clin Toxicol*, 1980, 17(1): 133-146.
- [23] Tyagi R, Rana P, Khan AR, et al. Study of acute biochemical effects of thallium toxicity in mouse urine by NMR spectroscopy. *J Appl Toxicol*, 2011, 31(7): 663-670.
- [24] Shamshinova AM, Ivanina TA, Yakovlev AA, et al. Electroretinography in the diagnosis of thallium intoxication. *Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, 1990, 34(2): 113-121.
- [25] 韩涛,陈叶红,王雪,等. 初诊为吉兰-巴雷综合症的铊中毒一例. 中华神经科杂志, 2012, 45(2): 144.
- [26] Kilic GA, Kutlu M. Effects of exogenous metallothionein against thallium-induced oxidative stress in rat liver. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(3): 980-987.
- [27] Thompson DF, Callen ED. Soluble or insoluble prussian blue for radiocesium and thallium poisoning? *Ann Pharmacother*, 2004, 38(9): 1509-1514.
- [28] Hoffman R. Thallium toxicity and the role of Prussian blue in therapy. *Toxicol Rev*, 2003, 22(1): 29-40.