

- [19] Edvinsson L, Villalón C, Maassenvandenbrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther*, 2012, 136: 319-333.
- [20] Tfelt H. Clinical pharmacology of current and future drugs for the acute treatment of migraine: a review and an update.

*Curr Clin Pharmacol*, 2012, 7: 66-72.

- [21] Casucci G, Villani V, Cologno D, et al. Migraine and metabolism. *Neurol Sci*, 2012, 33: 81-85.
- [22] Sarah M. The acute and preventative treatment of episodic migraine. *Ann Indian Acad Neurol*, 2012, 15: 33-39.

## 有机溶剂中毒性脑病

黄彪 综述 曾进胜 审校

中山大学附属第一医院神经科, 广东省广州市 510080

**摘要:**暴露于有机溶剂可发生有机溶剂中毒性脑病,其神经毒性机制包括溶剂脂溶性、神经递质异常及易感基因携带等。该病临床症状非特异,急性/亚急性中毒主要表现为头痛、共济失调,严重者可致意识障碍,慢性中毒主要表现为注意及执行能力的下降。诊断需结合有机溶剂接触病史、神经心理学测试及必要的影像学检查来综合判定。该病目前缺乏特异性治疗手段,在停止有机溶剂暴露后病情一般没有明显进展。

**关键词:**有机溶剂;中毒性脑病;发病机制;临床特点;诊断

世界范围内,每天有大量从事涂装、粘合、表面清洁、干洗、印刷、塑料、杀虫剂、化工等行业的工人接触有机溶剂。由于其可挥发及脂溶性,有机溶剂可通过呼吸道吸入及皮肤沾染吸收的形式进入人体。急性有机溶剂中毒,最初导致中枢神经系统抑制,出现头晕、嗜睡或麻醉样症状,严重者甚至死亡;长期慢性中毒则导致慢性有机溶剂中毒性脑病(chronic solvent toxic encephalopathy, CSE)或慢性中毒性脑病(chronic toxic encephalopathy, CTE),表现为广泛的认知功能、记忆、注意力、警觉性等损害,可以归结为“心理-器质综合征(psycho-organic syndrome)”或轻度痴呆<sup>[1]</sup>。目前国内尚缺乏有机溶剂中毒性脑病的流行病学调查结果。国外报道较多的为慢性有机溶剂中毒性脑病。1995年至2007年芬兰有129人诊断为慢性有机溶剂中毒性脑病,疑似病例为38.6例/年,平均职业接触限值年(occupational exposure limit years, OELY)为10.5年<sup>[2]</sup>。美国及新西兰发病情况不详,但有报道估计美国有超过900万工人有有机溶剂的暴露,占总人口数的3.7%,新西兰有10万工人暴露于

有机溶剂,占该国总人口的2.7%<sup>[3]</sup>。有机溶剂中毒性脑病的诊断通常基于溶剂暴露病史、患者的主观症状、神经心理学测试、客观的实验室和神经影像学检查,然而对其诊断尚存在较多争议,治疗也缺乏明确有效的措施。国内近年不少关于有机溶剂中毒的病例报告,但临床医生对本病的认识仍显不足。

### 1 发病机制

目前有机溶剂中毒性脑病发病机制不明确。一般认为,有机溶剂的脂溶性、患者神经递质异常、易感基因携带等机制参与了致病。

#### 1.1 有机溶剂脂溶性

有机溶剂经呼吸道及皮肤吸收的方式进入人体,以甲苯为例,由于其高度脂溶性,能迅速通过血脑屏障并在富脂性的中枢神经系统中聚集,髓鞘中含有的脂肪成分多为长链脂肪酸,容易与有机溶剂发生相互作用<sup>[4]</sup>。在突触部分,甲苯可能插入脂质细胞膜从而增加了细胞膜的流动性,也有可能通过与蛋白质疏水部分相结合干扰其功能<sup>[5]</sup>。

#### 1.2 神经递质异常

在急性及慢性暴露后,甲苯可到达海马,影响

收稿日期:2013-02-22;修回日期:2013-03-29

作者简介:黄彪(1986-),男,博士研究生,主要从事脑血管病研究。

通讯作者:曾进胜(1964-),男,主任医师,教授,博士,主要从事脑血管病研究。

突触环境,并通过调节谷氨酸合成或再摄取,刺激谷氨酸释放入突触间隙。大量的谷氨酸导致神经毒性,并可异常激活突触后 NMDA 型谷氨酸受体特定亚基<sup>[6]</sup>。同时,甲苯可以激活海马中的小胶质细胞,激活的小胶质细胞可释放促炎症细胞因子,活化氧自由基或其他如 NO 等毒物。免疫细胞样 Th-1 型 T 细胞可与小胶质细胞相互作用,并根据需要产生促炎或抗炎细胞因子。星形胶质细胞参与谷氨酸的再摄取,被激活以清除谷氨酸。当甲苯暴露导致大量促炎症细胞因子时,兴奋性神经递质谷氨酸及其他神经毒物可能导致神经退变<sup>[7]</sup>。

### 1.3 遗传易感性

个体对相同剂量的溶剂暴露的反应不尽相同,某些个体容易出现中毒,而其他个体不仅没有临床症状,实验室检查也未见明显异常,由此认为遗传易感性在发病中也起了一定作用。有机溶剂代谢为中间产物需要细胞色素氧化酶 P450 (cytochrome oxidase P450, CYP450) 的氧化作用参与,中间产物通过以下途径进行解毒,如与谷胱甘肽结合、通过谷胱甘肽 巯基转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 分解或者微粒体环氧化物水解酶 (microsomal epoxide hydrolase, EPHX1) 水解。对以上 3 种酶基因的多态性分析筛选出了部分候选的等位基因,如 GSTM1、GSTT1、GSTP1、CYP2E1\*5B 以及 4 EPHX1 Arg<sup>139</sup> 等<sup>[8]</sup>。可见,有机溶剂暴露和遗传易感性在有机溶剂中毒性脑病的发病中均起了重要作用,即存在基因-环境相互作用。

## 2 病理改变

暴露人群死亡病例的脑活检显示,患者存在脑白质萎缩、斑片状髓鞘脱失及 PAS 染色下巨噬细胞中双折光的颗粒状包涵体<sup>[9]</sup>。使用改良 Bielschowsky 法及免疫荧光神经微丝染色未见明显的轴索丢失,GFAP 免疫荧光及改良 PTAH 染色显示有细小的星形细胞微丝,提示有轻度慢性反应性星形胶质细胞增生。部分病理结果尚可见脑白质中淋巴细胞浸润及小脑蚓部出现轻微的 Purkinje 细胞丢失<sup>[10]</sup>。

## 3 临床表现

### 3.1 急性/亚急性有机溶剂中毒性脑病

在工作环境密闭,短时间内吸入大量有机溶剂导致中毒的病例中,眼鼻不适、醉酒感、呼吸困难、恶心、头痛、共济失调等症状较为常见,严重的病例可见肌阵挛、意识模糊、嗜睡、昏迷及抽搐<sup>[11]</sup>。

### 3.2 慢性有机溶剂中毒性脑病

慢性有机溶剂中毒性脑病的症状多为非特异性,因此诊断更为困难。目前的研究多采用问卷形式调查暴露人群或患者的主观症状,使用较多的有 Euroquest 问卷 (Euroquest Questionnaire, EQ)<sup>[12]</sup>、Questionnaire 16 或 Questionnaire 18 (Q16/Q18) 问卷。调查发现,睡眠障碍、躯体不适、抑郁及焦虑情绪、异常疲劳、注意力障碍、遗忘、学习困难是常见症状<sup>[13]</sup>。若暴露的持续时间较长或暴露剂量过大,较为少见的严重症状包括反复发作的癫痫<sup>[14]</sup>、以共济失调为主的小脑症状<sup>[15]</sup>、以持续幻觉为表现的精神分裂症等<sup>[16]</sup>。

## 4 辅助检查

### 4.1 急性/亚急性有机溶剂中毒性脑病

在急性期,血、尿液中有机溶剂及其代谢产物可帮助诊断,如尿中二硫代物 (2-硫代-4-氢噻唑酮) 及血清 N-乙酰神经氨酸可分别作为 CS2 接触指标及中毒诊断指标。急性甲醇中毒可测定血液中的甲醇或甲酸。甲苯中毒可测定尿液中马尿酸及邻甲酚。急性期尚可见脑电图的慢波活动,且只有这些出现慢波的患者才会出现持续性的认知功能损害,中毒事件后不久即进行神经心理学测试,若有认知功能的缺损则提示患者的预后不佳。因此,对于急性中毒的患者,定期测试基本的神经心理学功能对此类患者的评估是十分必要的<sup>[17]</sup>。腰穿检查结果基本正常,可见压力升高,部分见蛋白升高<sup>[18]</sup>。影像学上,CT 可见由于脑水肿造成的弥漫大脑半球肿胀,大脑皮质下弥漫对称的白质密度减低,或苍白球及壳核密度减低,MR 上见灰白质界线消失,多灶性或弥漫性白质改变,信号特点为长 T<sub>1</sub>、长 T<sub>2</sub> 信号,FLAIR、DWI 均呈高信号。白质病变始于脑室周围,并逐步延伸至皮质下<sup>[18]</sup>。

### 4.2 慢性有机溶剂中毒性脑病

神经心理学测试在慢性有机溶剂中毒性脑病的诊断中具有重要作用,目前最常用的方法为功能改变成套测试 (Test Battery For the Examination of Functional changes, TUFF)、TUFF 衍生成套测试、以及 WHO 成套测试<sup>[19]</sup>。对于 CSE 患者或者有溶剂暴露病史的患者进行以上神经心理学测试,主要表现为额叶功能受损,如注意力障碍、缺乏积极性、记忆障碍、计划能力变差、信息处理能力下降,而词汇及图像合成等晶体智力 (crystallized intelligence) 功能相对保留<sup>[20]</sup>。患者的主观症状较多,而

测试结果仅显示轻 - 中度的认知功能损害,且神经心理学测试的结果与有机溶剂暴露程度之间没有相关性<sup>[21]</sup>。

慢性中毒患者的脑脊液检查结果不一致。一般认为在疾病的早期,确诊的患者与正常对照组相比,脑脊液蛋白、白蛋白、IgG 升高,而部分氨基酸水平降低,提示在中枢神经系统中存在与溶剂暴露相关的血脑屏障功能改变<sup>[22]</sup>。而在疾病的后期,脑脊液中未见有意义的蛋白改变<sup>[23]</sup>,提示暴露于溶剂可能导致脑脊液中蛋白的变化,且这种变化是可逆的。

神经影像学上,使用 CT 测量反映脑萎缩的指标,如脑沟宽度、脑室大小等,将暴露于溶剂的人群与正常对照相比较,排除年龄的影响之后,暴露组 CT 未见明显的脑萎缩,CT 未发现明显的病变<sup>[24]</sup>。MRI 上中毒性脑病的主要表现为大脑萎缩,T2 相显示广泛的白质异常高信号(可能存在于大脑、小脑、脑干及高段颈髓)<sup>[25]</sup>,灰白质界线不清,基底节信号降低等改变<sup>[26]</sup>,部分患者尚可见小

脑萎缩<sup>[26]</sup>。头颅 MR 的白质病变与认知损害的程度及溶剂暴露的持续时间有显著关联<sup>[25, 26]</sup>。

5 诊断及鉴别诊断

5.1 诊断

目前缺乏急性/亚急性有机溶剂中毒性脑病的诊断标准,在排除了其他原因所致的脑病后,多需依靠短期接触较高浓度有机溶剂的职业病史、现场劳动卫生学调查、临床表现、血尿中代谢物检测及影像学检查来证实急性/亚急性有机溶剂中毒性脑病。

1985 年世界卫生组织对慢性有机溶剂中毒性脑病的诊断标准<sup>[27]</sup>如下:①出现临床症状,且与暴露于确定的神经毒性有机溶剂有足够的关系;②临床表现为器质性神经系统损害,具有典型的主观症状,如记忆和注意力障碍、抑郁情绪、易激惹、睡眠障碍及疲劳;③客观损害,如标准化神经心理学测试显示的记忆及注意力缺陷;④排除原发性器质性或精神性疾病综合征。

根据患者的临床表现,可对病变程度进行分型,目前使用较多的是 WHO 分型(见表 1)。

表 1 慢性有机溶剂中毒性脑病 WHO 分型

	I 型(器质性情感综合征)	II 型(轻度慢性中毒性脑病)	III 型(严重慢性中毒性脑病)
病理生理改变	不详	不详	不详,通常与 CNS 结构损伤相关
病程	数天到数周,无后遗症	隐匿起病,数周到数月,可逆性不定	隐匿起病,病程不定,通常不可逆
临床表现	抑郁,易激惹,对日常活动失去兴趣	疲乏,情绪不稳,记忆力减退,注意力不集中	智能受损,影响社会及职业功能,抽象思维、判断能力及其他皮质功能受损,人格改变
CNS 功能受损	无	精神运动功能(反应速度、注意力、精细活动)受损,短期记忆力损害	功能缺损较 II 型更明显及广泛,部分伴有神经心理学及神经影像学检查异常

5.2 鉴别诊断

急性/亚急性有机溶剂中毒性脑病需与其他急性起病的脑病相鉴别,包括脑血管病、由于缺氧、外伤、感染、代谢以及其他毒物引起的脑病。

慢性有机溶剂中毒性脑病临床表现为痴呆或痴呆前状态,神经心理学测试上的发现需要与伴有认知功能损害的其他疾病相鉴别,如 Alzheimer 病、血管性痴呆、Parkinson 综合征、慢性 Wernicke 脑病等。

6 治疗及预后

目前尚缺乏有效治疗有机溶剂中毒性脑病的方法,部分中毒在急性期可使用特异性的解毒剂。急性苯胺中毒,可快速使用亚甲蓝,并联合使用大剂量维生素 C;急性甲醇中毒,可适量使用乙醇,并配合高压氧治疗<sup>[28]</sup>。除了对症及支持治疗,多经验性使用激素减轻脑组织水肿,但其有效性尚需进

一步观察。

在停止暴露之后患者病情没有明显的恶化,头颅 MR 的随访亦未发现病灶的进展<sup>[29]</sup>,提示慢性有机溶剂中毒性脑病是一种无进展的疾病。

目前有研究认为有机溶剂暴露与多发性硬化、Parkinson 综合征、Alzheimer 病<sup>[30]</sup>的发病有关,此类退行性病变被认为是长期有机溶剂暴露的延迟效应,但此观点尚需进一步试验明确。

参 考 文 献

[1] Ridgway P, Nixon TE, Leach JP. Occupational exposure to organic solvents and long-term nervous system damage detectable by brain imaging, neurophysiology or histopathology. Food Chem Toxicol, 2003. 41(2): 153-187.

[2] Keski-Säntti P, Kaukiainen A, Hyvärinen HK, et al. Occupational chronic solvent encephalopathy in Finland 1995 - 2007: incidence and exposure. Int Arch Occup Environ

- Health, 2010, 83(6): 703-712.
- [3] van der Hoek JA, Verberk MM, van der Laan G, et al. Routine diagnostic procedures for chronic encephalopathy induced by solvents: survey of experts. *Occup Environ Med*, 2001, 58(6): 382-385.
  - [4] Win-Shwe TT, Kunugita N, Yoshida Y, et al. Role of hippocampal TLR4 in neurotoxicity in mice following toluene exposure. *Neurotoxicol Teratol*, 2011, 33(5): 598-602.
  - [5] Engelke M, Diehl H, Tähti H. Effects of toluene and n-hexane on rat synaptosomal membrane fluidity and integral enzyme activities. *Pharmacol Toxicol*, 1992, 71(5): 343-347.
  - [6] Win-Shwe TT, Fujimaki H. Neurotoxicity of toluene. *Toxicol Lett*, 2010, 198(2): 93-99.
  - [7] Royland JE, Kodavanti PR, Schmid JE, et al. Toluene effects on gene expression in the hippocampus of young adult, middle-age, and senescent Brown Norway Rats. *Toxicol Sci*, 2012, 126(1): 193-212.
  - [8] Kezic S, Calkoen F, Wenker MA, et al. Genetic polymorphism of metabolic enzymes modifies the risk of chronic solvent-induced encephalopathy. *Toxicol Ind Health*, 2006, 22(7): 281-289.
  - [9] Aydin K, Sencer S, Ogel K, et al. Single-voxel proton MR spectroscopy in toluene abuse. *Magn Reson Imaging*, 2003, 21(7): 777-785.
  - [10] Al-Hajri Z, Del Bigio MR. Brain damage in a large cohort of solvent abusers. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(4): 435-445.
  - [11] 王淑贞, 郭春妮, 赵秀鹤, 等. 有机溶剂致中毒性脑病一例. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2007, 25(4): 253.
  - [12] Karlson B, Osterberg K, Orbaek P. Euroquest: the validity of a new symptom questionnaire. *Neurotoxicology*, 2000, 21(5): 783-789.
  - [13] Nordling Nilson L, Barregård L, Sällsten G, et al. Self-reported symptoms and their effects on cognitive functioning in workers with past exposure to solvent-based glues: an 18-year follow-up. *Int Arch Occup Environ Health*, 2007, 81(1): 69-79.
  - [14] ung KH, Chu K, Kim YA, et al. Rapidly progressive toxic leukoencephalomyelopathy with myelodysplastic syndrome: a clinicopathological correlation. *J Clin Neurol*, 2007, 3(1): 45-49.
  - [15] Fonte R, Edallo A, Candura SM. Cerebellar atrophy as a delayed manifestation of chronic carbon disulfide poisoning. *Ind Health*, 2003, 41(1): 43-47.
  - [16] Stein Y, Finkelstein Y, Levy-Nativ O, et al. Exposure and susceptibility: schizophrenia in a young man following prolonged high exposures to organic solvents. *Neurotoxicology*, 2010, 31(5): 603-607.
  - [17] Viaene MK. Overview of the neurotoxic effects in solvent exposed workers. *Arch Public Health*, 2002, 60: 217-232.
  - [18] 程卫国, 张剑平, 李在望, 等. 有机溶剂致中毒性脑病的临床表现及影像学分析. *中华全科医学*, 2011, 9(12): 1877-1878.
  - [19] Schweizer TA, Vogel-Sprott M, Danckert J, et al. Neuropsychological profile of acute alcohol intoxication during ascending and descending blood alcohol concentrations. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(6): 1301-1309.
  - [20] Filley CM, Halliday W, Kleinschmidt-DeMasters BK. The effects of toluene on the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004, 63(1): 1-12.
  - [21] van Hout MS, Schmand B, Wekking EM, et al. Cognitive functioning in patients with suspected chronic toxic encephalopathy: evidence for neuropsychological disturbances after controlling for insufficient effort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(3): 296-303.
  - [22] Moen BE, Kyvik KR, Engelsen BA, et al. Cerebrospinal fluid proteins and free amino acids in patients with solvent induced chronic toxic encephalopathy and healthy controls. *Br J Ind Med*, 1990, 47(4): 277-280.
  - [23] Landtblom AM, Thuomas KA, Sjödqvist L, et al. Hypointensity in T2-weighted images of the basal ganglia in solvent-exposed patients with multiple sclerosis: clinical, MRI and CSF characteristics. *Neurol Sci*, 2003, 24(1): 2-9.
  - [24] Triebig G, Barocka A, Erbguth F, et al. Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters. II. Neurologic, psychiatric, psychological, and neuroradiologic findings. *Int Arch Occup Environ Health*, 1992, 64(5): 361-372.
  - [25] Aydin K, Sencer S, Demir T, et al. Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23(7): 1173-1179.
  - [26] Keski-Säntti P, Mäntylä R, Lamminen A, et al. Magnetic resonance imaging in occupational chronic solvent encephalopathy. *Int Arch Occup Environ Health*, 2009, 82(5): 595-602.
  - [27] Visser I, Wekking EM, de Boer AG, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with chronic solvent induced encephalopathy (CSE). *Neurotoxicology*, 2011, 32(6): 916-922.
  - [28] 朱晓莉, 李安, 郝凤桐. 急性有机溶剂中毒病因及发病特点分析. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2012, 30(2): 123-125.
  - [29] Deleu D, Hanssens Y. Toluene induced postural tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68(1): 118.
  - [30] Dick FD. Solvent neurotoxicity. *Occup Environ Med*, 2006, 63(3): 221-226.