

# 铊中毒诊断及代谢研究的进展

田甜 聂志勇 王姣 彭晓波 邱泽武 王永安

铊是一种稀有重金属,白色,质柔软。铊及其化合物属剧毒类神经毒物,有很强的蓄积毒性<sup>[1]</sup>。尽管如此,由于其独特的理化性质,被应用于多个领域。铊盐曾被用于制作脱发剂和灭鼠药,自 1945 年后,世界各国为了避免铊化物对环境造成污染,纷纷取消了铊在这些方面的使用。目前,铊在高温超导、军事工业、合金工业、光学应用和医学诊断方面发挥重要作用。铊的毒性高于铅、汞、镉、铜、锌<sup>[2]</sup>,摄入超过 10~15 mg/kg 的剂量(0.2~1 g)即可使人致死<sup>[3]</sup>。根据有关部门的统计,中毒已成为我国居民的第五大死亡原因<sup>[4]</sup>,而近年来国内外铊中毒事件多发,部分铊中毒患者因未及时发现并给予有效救治而死亡,在社会上造成了极其不良的影响。非职业性铊中毒大多由于内服铊盐或外用含铊药物治疗多毛症等疾病引起,少数病例是由于误服含铊的毒鼠、杀虫、灭蚊药所致,极少数是被人经静脉注射中毒;职业性铊中毒则与矿山开采、工业生产有关<sup>[5]</sup>。目前急性铊中毒的主要原因为误食和投毒<sup>[6]</sup>。

铊中毒机制复杂,至今尚不明确。很多研究表明,铊离子和钾离子具有相似的离子半径和电荷量,且铊与  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶的亲和力远远超过  $\text{K}^+$ <sup>[7]</sup>,铊在体内通过竞争性抑制  $\text{K}^+$  的生理作用而产生毒理作用;铊与蛋白质的巯基结合,影响体内的能量代谢,其中铊与谷胱甘肽结合会使体内自由基生成增多<sup>[8]</sup>。也有研究证实,铊可造成动物脑区的脂质过氧化<sup>[9-10]</sup>,引起神经系统损伤。此外,铊还具有细胞毒性;拮抗钙离子对心肌的激活作用<sup>[11]</sup>;致突变效应<sup>[12]</sup>。

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-0282.2015.11.003

作者单位:100071 北京,军事医学科学院附属医院中毒救治科全军中毒救治中心(田甜、王姣、彭晓波、邱泽武);抗毒药物与毒理学国家重点实验室 军事医学科学院毒物药物研究所(田甜、聂志勇、王姣、王永安)

通信作者:邱泽武, Email: qiuzyw@em120.com; 王永安, Email: yonganw@sina.com

## 1 诊断依据

### 1.1 临床表现

铊及其化合物可经皮肤、呼吸系统、消化系统进入体内,其中以消化道为主<sup>[13]</sup>。铊中毒后有一定的潜伏期,多为 2~24 h<sup>[14]</sup>。早期表现为腹痛、恶心、呕吐等消化系统症状,中毒几天后出现肌肉震颤、眼睑下垂、下肢疼痛、手脚感觉异常等周围神经系统症状<sup>[15]</sup>,其中指(趾)端麻木伴烧灼样剧痛,痛肢极度敏感拒触,此症状称为“烧灼足综合征”<sup>[16]</sup>。累及脑神经时表现为构音障碍、视力下降、吞咽困难等症状。累及中枢神经系统时,可出现头痛、睡眠障碍、意识模糊、昏迷、谵妄等不同程度的受损症状。重度中毒者可发生中毒性脑病,出现嗜睡、癡病样表现,提示预后不良<sup>[17]</sup>。脱发为铊中毒的特异性症状,常于急性中毒后 1~3 周出现,毛发成簇状脱落<sup>[18]</sup>。脱发虽然严重,是因铊干扰半胱氨酸的代谢所致,并不破坏毛囊,故接受治疗后毛发可重新生长。铊还可引起指甲生长障碍,指甲的近心端被侵蚀,在中毒后 1 个月左右,患者的指(趾)甲根部可出现白色的“米氏纹”<sup>[10]</sup>。铊还可对生殖系统造成损伤,引起阳痿、性欲降低等<sup>[18]</sup>。其他症状还包括皮肤干燥、皮疹、痤疮、色素沉着等。铊中毒患者多死于心功能衰竭或呼吸功能衰竭。

对于有明确的铊接触史的患者,结合铊中毒典型三联征:胃肠道炎、多发性神经病和脱发,可做出早期诊断<sup>[19]</sup>;无明确接触史的患者,常就诊于消化科或神经内科而误诊。

### 1.2 毒物检测

一旦怀疑为铊中毒,便要尽早行血、尿等生物样品的铊含量检测。较为常用的检测方法为原子吸收光谱法,除此之外还包括电感耦合等离子体质谱法、溶出伏安法等。铊中毒诊断参考值尚未统一,多数文献报道认为,血铊  $> 100 \mu\text{g/L}$ ,尿铊  $> 200$

$\mu\text{g/L}$  即有诊断意义<sup>[20]</sup>。也有报道认为,尿铊  $>5 \mu\text{g/L}$  有诊断意义,尿铊在  $5 \sim 500 \mu\text{g/L}$  时会对人体造成危害,一旦超过  $500 \mu\text{g/L}$  则会出现明显的中毒症状<sup>[21]</sup>。目前较为公认的诊断“金标准”为 24 h 尿铊定量检测超过  $0.3 \text{ mg/L}$ <sup>[22]</sup>,即为阳性。在诊断过程中需要注意,血铊在中毒后很快达到高峰继而开始下降<sup>[23]</sup>,因此需要结合尿液等其他样品中铊含量的检测来联合对中毒情况进行分析。通过对多起铊中毒死亡者尸检和动物实验研究发现,在毛发<sup>[24]</sup>、肝脏、肾脏、脑组织等多种生物样本中均可检测到铊。

### 1.3 辅助检查

铊中毒患者大多都出现肝功能损害,血液学检查可发现天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT) 和胆红素的升高。部分患者表现为肾功能受损 [尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、尿蛋白等升高]; 心肌受损 [肌酸激酶 (CK) 升高]; 电解质紊乱 ( $\text{K}^+$  升高) 以及肌力下降等症状。对铊中毒患者行心电图检查,可发现神经源性改变。中毒严重的患者行脑 MRI 检查,纹状体出现急性脑损伤的改变; 神经心理测试结果证实患者会出现记忆障碍<sup>[25]</sup>。

### 1.4 鉴别诊断

铊中毒早期无特异性症状,临床医生多数缺乏铊中毒诊断意识及经验,极易误诊为其他神经系统疾病,以吉兰-巴雷综合征 (guillain-barre syndrome, GBS) 最为常见。GBS 呈急性起病、对称性的四肢弛缓性瘫痪,可伴有双侧第 VII 或 IX、X 颅神经麻痹,脑脊液有蛋白细胞分离现象,神经电生理检查有神经传导速度的减慢。一个肢体以上进行性无力,腱反射消失是临床诊断 GBS 的必备条件<sup>[12]</sup>。同时,铊中毒还要与其他可引起神经系统损害的重金属中毒进行鉴别,如铅、砷中毒。铅中毒患者以运动神经功能受累较为显著,砷中毒患者少有脑神经的受损。

## 2 代谢规律

### 2.1 吸收

铊进入机体后很快吸收入血并迅速分布,累及多个组织和系统,包括表皮、胃肠道、心血管系统、生殖系统和肾脏<sup>[26-27]</sup>,从而产生急性毒性反应<sup>[28]</sup>。还可以通过血脑屏障,引起神经变性、脱髓鞘以及脂质过氧化最终产物在脑区的堆积<sup>[8]</sup>。

既往研究证实,不论染毒途径如何 (皮肤、腹腔、经口、静脉、吸入、肌肉),铊在体内的含量均相近,且与染毒剂量成正比<sup>[29]</sup>。笔者近期所做的研究表明,家兔灌胃染毒后,2 h 血铊含量即达到高峰<sup>[20]</sup>,提示铊在体内迅速吸收。

### 2.2 分布

铊吸收后,在 4 h 内分布于血管内壁,并于 24 h 内完成细胞内外的分布<sup>[30]</sup>。铊在动物和人体内组织的分布以肾脏中最高<sup>[31]</sup>,其次为回肠、胃、肝脏<sup>[32]</sup>。脂肪组织中含量甚微。Gehring 于 1982 年发现铊首次在睾丸中蓄积,并于染毒后 72 h 在精液中检测到铊。铊在不同组织的吸收速率不同,并随时间发生再分布,因此铊可以很均匀地蓄积于组织器官中。有研究表明,当染毒剂量高时,血铊含量可出现二次高峰<sup>[20]</sup>,所以在重度中毒患者,要警惕组织中的铊再分布到血液中,给机体带来严重的损害。

### 2.3 排出

铊在 24 h 内完成分布相后随即进入清除相,清除相持续时间长短与接受的治疗措施密切相关。铊可经多种形式排出体外,包括尿液、粪便、泪液、汗液、乳汁、毛发、唾液、指甲<sup>[25]</sup>。铊以肾脏和胃肠道排出为主,若不加任何干预措施,该自然过程缓慢,持续时间长,且粪便排出的铊高于尿中排出的量<sup>[33]</sup>。有报道表明,铊中毒后不给予任何处理,半衰期为 8 d,加用普鲁士兰可缩短至 3 d,若从一染毒就开始接受血液净化则使其半衰期降至  $1.4 \text{ d}$ <sup>[19]</sup>。

## 3 治疗措施

一旦确诊铊中毒,应立即接受治疗。首先要脱离中毒源,以防再次中毒,该措施对于职业性铊中毒患者尤为重要。继而通过一系列措施阻断吸收,加速排泄。

### 3.1 一般支持治疗

铊中毒的基础治疗包括催吐、洗胃、利尿、导泻、口服活性炭吸附,以及静脉滴注葡萄糖和电解质。适当补钾可增加铊从尿液中的排出,但钾可动员细胞内的铊到细胞外,从而引起铊在组织器官中的再分布,引起症状恶化,所以在用药时需谨慎,也有人主张使用<sup>[34]</sup>。同时还可给予营养神经药物神经节苷酯,补充足够的 B 族维生素,以及保肝、抗感染、抗过敏等对症支持治疗<sup>[35]</sup>。

### 3.2 金属螯合剂

包括传统金属螯合剂 [二巯丙磺酸 (DMPS)、二巯丁二酸 (DMSA)、DL-青霉胺]、双硫腺、喷替酸锌三钠注射液 (Zn-DTPA)、祛铁剂地拉罗司和目前被大家认可的普鲁士兰 (PB)。有研究表明,传统的金属螯合剂可能会引起铊向中枢神经系统的再分布,同时单用 DMPS、DMSA、DL-青霉胺时不能降低病死率,与 PB 联用时会使存活率增加<sup>[36-37]</sup>,降低血中或脑中的铊含量。双硫腺可使粪铊排出增加,因其有导致糖尿病、甲状腺病变等的可能,故放弃使用。Zn-DTPA 单用及与 PB 合用均会降低铊对器官的损害,且合用效果较好,但 Zn-DTPA 的用量以及用药时间仍需考证<sup>[38]</sup>。近期有动物研究表明,地拉罗司可降低血中铊含量<sup>[39]</sup>,但疗效需进一步验证,且未见临床病例报道。

1969 年, PB 首次用于治疗铊中毒,随后大量的动物实验研究和临床病例资料分析表明, PB 是一种安全有效的解毒剂,可增加粪铊含量,降低体内特别是重要的组织器官中铊含量<sup>[28]</sup>,提高生存率。2003 年,美国 FDA 批准 PB 用于铊中毒的治疗。PB 与铊的结合涉及离子捕获、离子交换、物理吸附等多种机制<sup>[40]</sup>。临床治疗中,一般按照 250 mg/(kg·d) 的剂量,溶于 50 mL 15% 甘露醇中口服。国外有病例报道,应用 PB 可降低铊含量,但不能阻止神经系统的进一步损伤<sup>[27]</sup>。到目前为止,已有部分使用 PB 治疗成功的病例,且尚未出现不良反应的报道。

### 3.3 血液净化

血液净化安全地应用于药物或毒物中毒的治疗已有 40 年的历史<sup>[41]</sup>,包括血液透析、血液滤过、血液灌流、血浆置换、免疫吸附等。临床和实验研究均表明血液透析或血液灌流用于中毒治疗时可增强药物的清除<sup>[42]</sup>。其中最简便易行的为血液灌流,通过不同的吸附材料(活性炭或树脂)降低血液中的铊含量。铊中毒后应用血液净化可显著降低血铊含量,改善临床症状,国内外已有多例成功救治的报道<sup>[43-45]</sup>。给予血液净化的时机以尽早为宜,但实际诊治中发现,铊中毒患者往往不能及时就诊。许多资料显示,即便是中毒后一段时间内接受血液净化治疗,也有助于患者的恢复。

### 3.4 普鲁士兰联合血液净化

PB 与血液净化均能有效清除体内铊含量, PB 清除胃肠道内未入血的铊从而减少铊的吸收入血

量,血液净化则是清除血中的铊进而降低其向组织器官的再次分布,二者联用起到了“1+1>2”的效果。本院已利用此措施成功救治数十例铊中毒患者<sup>[46-47]</sup>,国内外也有多例报道<sup>[27,39,48]</sup>。目前二者联合的疗效得到了临床医生的一致认可,但是其成功应用仅见于临床病例报道,缺乏基础实验研究的数据支持。

### 3.5 其他

近期有国外学者认为,外源性金属硫蛋白可拮抗铊中毒引起的氧化应激,但尚未在临床使用<sup>[49]</sup>。对于重症患者,在驱铊的同时要注意维持呼吸及循环功能,保护心、脑等重要脏器,必要时使用糖皮质激素;对于下肢剧痛的患者,可给予卡马西平及止痛剂。经过治疗后,患者体内铊浓度虽然降至一定水平,但是其受损的组织,尤其是神经系统,仍需要一个较长的恢复期,此时,医务人员应注意随访,尽可能地降低患者的痛苦。

由于铊中毒的发生率相对于其他疾病而言较低,临床医务人员也未能形成重视,患者就诊时很少能得到及时的正确诊断处理,这给后期的治疗带来了一定的障碍。纵观国内外铊中毒研究,病例报道居多,基础实验研究尚不充分,尤其是无与人类更为接近的大型哺乳动物的相关研究,并且截至目前,未能形成铊中毒的标准化治疗方案,这给临床救治工作也带来了一定的困难。本科现已完成比格犬铊中毒救治研究的部分实验,且取得理想的结果,今后可通过进一步完善铊中毒救治的转化医学研究,来填补铊中毒相关研究领域的空白。

### 参考文献

- [1] 张晓然,彭晓波,崔文华,等. 铊中毒的治疗进展 [J]. 中国医刊, 2013, 48 (3): 15-17.
- [2] Lan CH, Lin TS. Acute toxicity of trivalent thallium compounds to *Daphnia magna* [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2005, 61 (3): 432-435.
- [3] Lech T, Sadlik JK. Thallium intoxication in humans [J]. *Toxicol Lett*, 2007, 172 Suppl: S1-240.
- [4] 邱泽武,牛文凯. 准确把握中毒诊治的关键环节 [J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16 (5): 453-454.
- [5] 邱泽武,彭晓波. 急性铊中毒的诊断与治疗 [J]. 中国临床医生, 2012, 40 (8): 15-17.
- [6] 张文丽,姚丹成,冯家力,等. 贵州省赫章县 45 岁以上成人尿铊含量调查 [J]. 卫生研究, 2011, 40 (3): 342-344.
- [7] Hoffman RS, Hoffman R, Stringer JA, et al. Comparative efficacy of thallium adsorption by activated charcoal, Prussian blue, and sodium polystyrene sulfonate [J]. *Clin Toxicol*, 1999, 37 (7):

- 833-837.
- [8] Kaufmann JA, Bickford PC, Tagliatalata G. Free radical-dependent changes in constitutive Nuclear factor kappa B in the aged hippocampus [J]. *Neuroreport*, 2002, 13 (15): 1917-1920.
- [9] 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 [J]. *Toxicol Lett*, 2000, 116 (1): 37-43.
- [10] Hanzel CE, Verstraeten SV. Thallium induces hydrogen peroxide generation by impairing mitochondrial function [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 216 (3): 485-492.
- [11] 汪颖, 何跃忠. 铊中毒与急救的研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2010, 37 (2): 118-121.
- [12] Zhao G, Ding M, Zhang B, et al. Clinical manifestations and management of acute thallium poisoning [J]. *Eur Neurol*, 2008, 60 (6): 292-297.
- [13] 邱泽武, 王喆, 孙成文. 铊中毒的现状与诊治新进展 [J]. *中国急救医学*, 2008, 28 (9): 822-823.
- [14] 赵赞梅, 徐希娴. 国内十年急性铊中毒病例评析 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010, 28 (3): 237-239.
- [15] Heim M, Wappelhorst O, Markert B. Thallium in terrestrial environments-occurrence and effects [J]. *Ecotoxicol*, 2002, 11 (5): 369-377.
- [16] Ammendola A, Ammendola E, Argenzio F, et al. Clinical and electrodiagnostic follow-up of an adolescent poisoned with thallium [J]. *Neurol Sci*, 2007, 28 (4): 205-208.
- [17] Saha A. Thallium toxicity: A growing concern [J]. *Indian J Occup Environ Med*, 2005, 9 (2): 53-56.
- [18] 邱泽武. 重视重金属中毒诊断与治疗 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34 (11): 1069-1071.
- [19] 王涤新, 李素彦. 铊中毒的诊断和治疗 [J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9 (5): 341-346.
- [20] Moore D, House I, Dixon A. Thallium poisoning. Diagnosis may be elusive but alopecia is the clue [J]. *BMJ*, 1993, 306 (6891): 1527-1529.
- [21] Atsmon J, Taliansky E, Landau M, et al. Thallium poisoning in Israel [J]. *Am J Med Sci*, 2000, 320 (5): 327-330.
- [22] 韩勇, 伍三兰, 马林, 等. 急性铊中毒 2 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31 (14): 1228-1229.
- [23] 张晓然, 聂志勇, 崔文华, 等. 家兔急性铊中毒的毒代动力学研究 [J]. *中国医刊*, 2013, 48 (9): 96-98.
- [24] Puschner B, Basso MM, Graham TW. Thallium toxicosis in a dog consequent to ingestion of Mycoplasma agar plates [J]. *J Vet Diagn Invest*, 2012, 24 (1): 227-230.
- [25] Tsai YT, Huang CC, Kuo HC, et al. Central nervous system effects in acute thallium poisoning [J]. *Neurotoxicology*, 2006, 27 (2): 291-295.
- [26] Amiri A, Fatemi SJ, Fatemi SN. Removal of thallium by combining desferrioxamine and deferiprone chelators in rats [J]. *Biometals*, 2007, 20 (2): 159-163.
- [27] Fatemi SJ, Amiri A, Bazargan MH, et al. Clinical evaluation of desferrioxamine (DFO) for removal of thallium ions in rat [J]. *Int J Artif Organs*, 2007, 30 (10): 902-905.
- [28] Pelcova D, Urban P, Ridzon P, et al. Two-year follow-up of two patients after severe thallium intoxication [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2009, 28 (5): 263-272.
- [29] 张冬生, 王子石, 秦钰慧. 铊的代谢和毒理作用 [J]. *国外医学: 卫生学分册*, 1985, 3: 141-145.
- [30] Pau PW. Management of thallium poisoning [J]. *Hong Kong Med J*, 2000, 6 (3): 316-318.
- [31] Montes S, Pérez-Barrón G, Rubio-Osornio M, et al. Additive effect of DL-penicillamine plus Prussian blue for the antidotal treatment of thallotoxicosis in rats [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2011, 32 (3): 349-355.
- [32] Leung KM, Ooi VE. Studies on thallium toxicity, its tissue distribution and histopathological effects in rats [J]. *Chemosphere*, 2000, 41 (1/2): 155-159.
- [33] 郭昌清, 冯慈影. 铊在大鼠体内的吸收, 分布和排泄 [J]. *工业卫生与职业病*, 1996, 22 (3): 139-141.
- [34] Hoffman RS. Thallium toxicity and the role of Prussian blue in therapy [J]. *Toxicol Rev*, 2003, 22 (1): 29-40.
- [35] 孙同文, 徐青艳, 张晓娟, 等. 急性铊中毒 14 例临床分析 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2011, 29 (9): 714-715.
- [36] Rusyniak DE, Kao LW, Nanagas KA, et al. Dimercaptosuccinic Acid and Prussian Blue in the Treatment of Acute Thallium Poisoning in Rats: Article [J]. *Clin Toxicol*, 2003, 41 (2): 137-142.
- [37] Mulkey JP, Oehme FW. Are 2, 3-dimercapto-1-propanesulfonic acid or prussian blue beneficial in acute thallotoxicosis in rats [J]. *Vet Hum Toxicol*, 2000, 42 (6): 325-329.
- [38] 汪颖, 何跃忠, 张钢刚. 两种解毒药对铊中毒小鼠解毒作用的研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24 (6): 338-341.
- [39] Saljooghi AS, Fatemi SJ. Removal of thallium by deferasirox in rats as biological model [J]. *J Appl Toxicol*, 2011, 31 (2): 139-143.
- [40] 徐希娴. 铊中毒的解毒药物治疗 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2014, 32 (11): 874-876.
- [41] Kielstein JT, Linnenweber S, Schoepke T, et al. One for all-a multi-use dialysis system for effective treatment of severe thallium intoxication [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2004, 27 (3): 197-199.
- [42] 陈芝, 王汉斌, 邱泽武, 等. 血液净化在中毒救治中的临床应用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2003, 12 (12): 863-864.
- [43] 陈春暖, 黄金莎, 熊念, 等. 急慢性铊中毒一家六例临床特点及治疗 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44 (4): 252-256.
- [44] 徐希娴, 张雁林, 赵赞梅, 等. 国外近 40 年急性铊中毒病例评析 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010 (3): 233-235.
- [45] Misra UK, Kalita J, Yadav RK, et al. Thallium poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis [J]. *Postgrad Med J*, 2003, 79 (928): 103-105.
- [46] 沈伟, 邱泽武, 彭晓波. 普鲁士蓝联合血液净化救治急性铊中毒 2 例 [J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12 (6): 419-420.

- [47] 张晓然, 邱泽武, 崔文华, 等. 急性铊中毒 14 例临床分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15 (2): 83-86.
- [48] Zhang HT, Qiao BP, Liu BP, et al. Study on the Treatment of Acute Thallium Poisoning [J]. Am J Med Sci, 2014, 347 (5): 377-381.
- [49] Xiao T, Yang F, Li S, et al. Thallium pollution in China: A geo-

environmental perspective [J]. Sci Total Environ, 2012, 421: 51-58.

(收稿日期: 2015-05-23)

(本文编辑: 郑辛甜)

# 蛇毒致骨筋膜室综合征的发病机制与危险因素

贺华 宾文凯 李威 沈严严

我国有毒蛇约 50 余种, 其中眼镜蛇、五步蛇、蝮蛇等是剧毒蛇, 主要分布在长江以南地区<sup>[1]</sup>。毒蛇咬伤是我国南方常见的急危重症之一, 每年高达 10 万余例, 致死率为 5% ~ 10%, 致残率为 25% ~ 30%<sup>[2-3]</sup>。毒蛇咬伤发病急、病情变化快、并发症多, 如不及时救治, 部分患者发展为骨筋膜室综合征 (osteofascial compartment syndrome, OCS) 造成功能障碍、致残、致死, 近年来, 国内外毒蛇咬伤致 OCS 的研究报道渐增多<sup>[4-6]</sup>, 应引起蛇伤医生的足够重视。

## 1 蛇毒致 OCS 的发病机制

毒蛇咬伤后引起组织出血、渗出、水肿, 肌肉组织处于肿胀或压力状态即会发生微循环减弱, 就会发生缺血、缺氧, 再加上现场结扎等处理不当, 引发筋膜室内压异常增高, 当室内组织压力超过 30 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 时, 发生 OCS, 并最终导致肌肉、神经缺血坏死, 常导致严重的肢体残废, 甚至截肢<sup>[7]</sup>。

### 1.1 OCS 好发的解剖基础

骨筋膜室是指由骨、骨间膜、肌间隔和深筋膜所构成。在四肢肌群中, 屈肌群和伸肌群内有强韧的纤维组织分割肌肉间隙, 附着于骨干, 肌群外被厚筋膜组织包绕, 肌群间隔与骨形成了一个相对封闭的骨筋膜间隙, 缺乏弹性, 室内容纳肌群、血管、神经。前臂与小腿都是由双骨支撑, 且中间有坚韧骨间膜, 其组成的筋膜间隔无向外扩展的空

间, 当内容物体积增大或室的容积减少, 使室内压力增加, 循环受阻, 故易发生 OCS。

### 1.2 蛇毒对神经肌肉组织的损伤

蛇毒经伤口沿淋巴及血液循环扩散至全身, 释放的毒量不同, 临床表现相差甚大。且蛇毒的成分复杂, 主要包括酶类及非酶类多肽毒素如蛋白水解酶、透明质酸酶及磷脂酶 A2 (PLA2) 对组织细胞破坏引起细胞溶解, 同时造成局部缺血、缺氧、微循环障碍, 进一步加重伤口周围软组织及肌肉组织的破坏, 使毒液扩散, 造成缺血坏死、肌肉溶解等<sup>[8]</sup>。Evans 和 Ownby<sup>[9]</sup>根据蛇毒中 PLA2 引起组织坏死的原理, 用 PLA2 抑制剂减轻局部肿胀坏死效应。

### 1.3 蛇毒对血管损伤

蛇毒对毛细血管的损伤越快越严重, 则 OCS 产生也就越快越重, 与外伤 OCS 不同之处在于没有因为受外力压迫致缺血缺氧之后压力解除再灌注这一阶段, 所以蛇伤性 OCS 的发生多于伤后 24 h 内, 发生快且严重<sup>[10]</sup>。王荣南等<sup>[11]</sup>观察蛇伤患者甲襞微循环的变化, 证明蛇毒破坏了微循环的结构和功能。

1.3.1 蛇毒直接破坏血管壁 蛇毒液中的血循毒、金属蛋白酶 (SVMPs)、蛋白水解酶等作用于血管内皮细胞, 破坏细胞膜, 诱导内皮细胞凋亡, 使血管壁的完整性遭到破坏, 其中出血性 SVMPs 通过降解内皮细胞膜蛋白 (如整合素、钙黏素) 和基底膜成分 (如纤维蛋白等) 的机制干扰内皮细胞和基底膜的相互作用<sup>[12]</sup>。何国雄和黄守坚<sup>[13]</sup>研究眼镜蛇心脏毒素对大鼠动脉的影响, 发现血管先产生短暂的舒张反应, 随后致使血管平滑肌收缩终致细胞坏死。