

DOI: 10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2024.02.027

• 案例剖析 •

二巯丙磺钠与大剂量激素联合治疗 急性汞中毒致间质性肺炎 2 例临床分析

Combination of sodium dimercaptosulfonate and high-dose hormone in treatment of interstitial pneumonia caused by acute mercury poisoning: clinical data of 2 cases

肖春霞, 赖燕, 黄蕾, 袁娟, 黄春桃

XIAO Chunxia, LAI Yan, HUANG Lei, YUAN Juan, HUANG Chuntao

湖南省职业病防治院, 湖南 长沙 410007

摘要: 总结职业接触高浓度汞蒸气后急性中毒导致间质性肺炎的诊断与治疗经验。2 例患者接触汞蒸气后出现胸闷、气促、咳嗽等呼吸道症状, 血汞分别为 135 $\mu\text{g/L}$ 、260.7 $\mu\text{g/L}$, 尿汞分别为 3 178.6 $\mu\text{g/g Cr}$ 、2 999.4 $\mu\text{g/g Cr}$, 双肺弥漫性病变、严重低氧血症。临床给予二巯丙磺钠驱汞、大剂量甲泼尼龙琥珀酸钠抗炎、无创正压通气、抗感染等治疗后, 2 例患者血汞、尿汞明显下降, 双肺炎症吸收好转。对急性汞中毒导致间质性肺炎患者, 除了尽早应用特效解毒剂外, 早期、短程给予大剂量糖皮质激素联合治疗, 可提高救治成功率。

关键词: 急性汞中毒; 间质性肺炎; 二巯丙磺钠; 大剂量; 糖皮质激素; 联合治疗

中图分类号: R135.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2024)02-0273-04

引用: 肖春霞, 赖燕, 黄蕾, 等. 二巯丙磺钠与大剂量激素联合治疗急性汞中毒致间质性肺炎 2 例临床分析[J]. 职业卫生与应急救援, 2024, 42(2): 273-275; 278.

急性汞中毒多为吸入高浓度($> 1.0 \text{ mg/m}^3$)金属汞蒸气引起, 潜伏期短、进展快, 主要损害呼吸系统, 引起间质性肺炎、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等, 若救治不及时, 可迅速进展致呼吸衰竭, 严重危及患者生命^[1]。本研究对我院(湖南省职业病防治院)中毒科收治的 2 例急性汞中毒导致间质性肺炎患者的临床诊治经验进行总结分析, 以期为该类患者的诊疗提供借鉴。

1 临床资料

1.1 毒物暴露史

2 例患者均在某私人炼金作坊从事汞齐法炼金工作。简要工作流程: 将金砂矿石用机器进行粉碎及打磨, 然后放置在含有水银的铜板上用水进行冲洗除去矿渣, 将剩余的汞、金矿混合物用手挤成块状汞合金(其中汞质量分数为 70%, 金矿混合物为 30%), 最后将汞合金放入饭碗大小的容器内, 用氧焊枪(氧气、煤气)在容器底部加热至 2 000 $^{\circ}\text{C}$ 进行

炼汞, 汞蒸发后得到金。炼汞的房间约 10 m^2 , 无汞蒸气回收装置, 有 1 台排气扇通风, 患者间断戴普通口罩、橡胶手套, 穿工作服, 日工作约 6 h。2023 年 5 月 31 日 10 时在炼汞过程中排气扇出现故障, 未被及时发现, 房间内出现白色烟雾, 2 例患者仍继续工作, 数小时后出现胸闷、气促、咳嗽等症状, 随后离开工作场所。

1.2 病史资料

患者 A, 男性, 50 岁, 因“头晕、发热、胸闷、气促、咳嗽”2 d 入院。患者在吸入汞蒸气后 5 h 出现症状, 当时就诊于当地市人民医院, 查血常规: 白细胞计数 $16.5 \times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞百分比 84.9%, 心肌酶、肝功能、肾功能正常。胸部 CT 示双肺纹理增多、左肺上叶舌段及双下肺少许斑片影。诊断“急性汞中毒”, 给予甲泼尼龙琥珀酸钠(静脉滴注 80 mg, 1 次/d)抗炎、二巯丙磺钠驱汞、抗感染等治疗 2 d, 患者双肺炎症迅速进展并转我院。既往有“高血压 2 级”“2 型糖尿病”史。入院查体: 体温(T): 36.5 $^{\circ}\text{C}$, 脉搏(P): 80 次/min, 呼吸(R): 22 次/min, 血压(Bp): 172/112 mmHg, 血氧饱和度(SPO_2): 94%。神志清楚, 无皮疹, 口唇无发绀, 咽红, 齿龈无“汞线”, 双肺呼吸音低, 可闻

作者简介: 肖春霞(1992—), 女, 硕士, 医师

通信作者: 赖燕, 主任医师, E-mail: 1276676924@qq.com

及广泛湿啰音,未闻及干啰音,其余心、腹、神经系统未见阳性体征。

辅助检查:血气分析:pH 值 7.45,二氧化碳分压 43.60 mmHg,氧分压 66.80 mmHg,血氧饱和度 93%。血常规:白细胞计数 $10.42 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 84.2%,淋巴细胞百分比 11.2%,中性粒细胞计数 $8.77 \times 10^9/L$;C 反应蛋白 74.20 mg/L,降钙素原 4.470 ng/mL;肾小管指标:尿 α_1 微量球蛋白 16.80 mg/L,尿 β_2 微球蛋白 4 835.9 $\mu g/g$ Cr、视黄醇结合蛋白 1.35、尿 UBP 2 814.01 $\mu g/g$ Cr;胸部 CT:双肺弥漫性病变,考虑化学性肺炎改变,双侧胸腔少量积液。腹部彩超:脂肪肝,左肾结石。血汞:135 $\mu g/L$ (参考值: $< 15 \mu g/L$)、尿汞:3 178.6 $\mu g/g$ Cr (参考值: $< 35 \mu g/g$ Cr)。

患者 B,男性,46 岁,因“头晕、发热、胸闷、气促、咳嗽”2 d 入院。患者在吸入汞蒸气后 3 h 出现症状,当时就诊于当地市人民医院,查血常规:白细胞计数 $20.1 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 90.4%,肝功能、肾功能、心肌酶正常。胸部 CT 示两上肺散在斑片状模糊影,考虑感染性病变可能(病毒性肺炎?)。诊断“急性汞中毒?病毒性肺炎?”,给予甲泼尼龙琥珀酸钠(静脉滴注 80 mg,1 次/d)、二巯丙磺钠驱汞、抗感染等治疗 2 d,患者病情加重、肺部炎症迅速进展并转本院。既往有长期吸烟史。入院查体:体温(T):36.5 $^{\circ}C$,脉搏(P):90 次/min,呼吸(R):25 次/min,血压(Bp):165/98 mmHg,血氧饱和度(SPO₂):89%。神志清楚,咽红,齿龈无“汞线”,双肺呼吸音清,可闻及广泛湿啰音,未闻及干啰音,其余心、腹、神经系统未见阳性体征。

辅助检查:血气分析:pH 值 7.48,氧分压 50.00 mmHg,二氧化碳分压 39.00 mmHg,血氧饱和度 88%。血常规:白细胞计数 $11.73 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 94.3%,淋巴细胞百分比 4.3%,中性粒细胞计数 $11.06 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $0.51 \times 10^9/L$;C 反应蛋白 178.00 mg/L,降钙素原 3.170 ng/mL;肾小管指标:尿 α_1 微量球蛋白 31.70 mg/L、尿 N 乙酰 β D 氨基葡萄糖苷酶 16.40 U/L、尿 β_2 微球蛋白 21 963.3 $\mu g/g$ Cr、视黄醇结合蛋白 7.14、尿 UBP 16 318.20 $\mu g/g$ Cr;胸部 CT 显示:双肺弥漫性渗出性病变,考虑化学性肺炎改变。腹部彩超:脂肪肝,右肾实质多发强光点(钙化灶?)。血汞:260.7 $\mu g/L$ (参考值: $< 15 \mu g/L$)、尿汞:2 999.4 $\mu g/g$ Cr (参考值: $< 35 \mu g/g$ Cr)。

两患者尿常规、粪便常规+粪便隐血试验、肝功能、肾功能、心肌酶、肌钙蛋白、B 型利钠肽(brain

natriuretic peptide,BNP)、电解质、凝血功能、血浆 D 二聚体、心电图均正常。

根据 GBZ 89—2007《职业性汞中毒诊断标准》^[2],两患者均被诊断为职业性急性中度汞中毒。

1.3 治疗及预后

1.3.1 二巯丙磺钠治疗

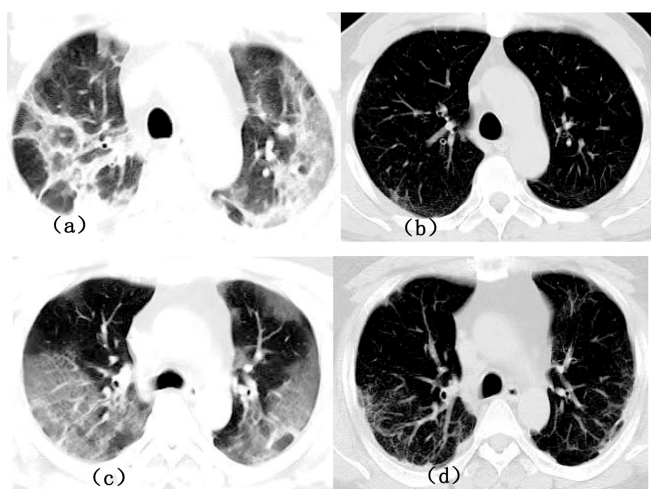
2 例患者入院后均给予二巯丙磺钠驱汞治疗,0.125 g 静脉滴注,3 次/d,治疗 3 d 后改为 2 次/d,连续治疗 7 d。间隔 3 d 后进行下 1 个疗程,给予二巯丙磺钠 0.125 g 静脉滴注,1 次/d,连续治疗 3 d 为 1 个疗程,共 3 个疗程。检测每个疗程二巯丙磺钠治疗当天的 24 h 尿汞,3 个疗程驱汞治疗结束后复查血汞。2 例患者驱汞治疗期间肾功能正常、肾小管指标好转,均未出现过过敏反应及金属络合综合征。

1.3.2 糖皮质激素治疗

2 例患者驱汞治疗前期均给予甲泼尼龙琥珀酸钠治疗,400 mg 静脉滴注,1 次/d,2 d 后根据患者病情逐日减量 40 ~ 80 mg,注射方式、频次不变,减至每日用量 40 mg 后停用。前 2 天每日复查肺部影像学,后每间隔 3 d 复查 1 次。患者 A 应用 6 d,患者 B 应用 10 d,同时加强抑酸护胃预防消化道出血,控制血压、血糖。2 例患者均未出现激素治疗并发症及撤退综合征。驱汞及激素治疗期间,同时还给予无创正压通气、抗感染、化痰解痉、保护脏器功能、广谱解毒等治疗。

1.3.3 预后

2 例患者经二巯丙磺钠和大剂量甲泼尼龙琥珀酸钠治疗后均无明显不良反应。患者 A 治疗 2 d 双肺炎症开始吸收,治疗 5 d 双肺炎症、胸腔积液明显吸收好转,C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)正常。2 周后肺部炎症基本吸收,动脉血氧分压、肾小管指标正常,症状完全缓解。住院 22 d 出院,血汞由 135 $\mu g/L$ 下降至 24.3 $\mu g/L$,尿汞由 3 178.6 $\mu g/g$ 肌酐下降至 91 $\mu g/g$ 肌酐。患者 B 治疗 2 d 后双肺实变影较前稍增多,但肺部炎症范围未进展,CRP、PCT 下降,治疗 5 d 双肺实变范围控制,炎症指标正常,治疗 8 d 双肺炎症逐渐吸收,2 周后肺部炎症明显吸收减少,肾小管指标正常,症状缓解。住院 28 d 出院,动脉血氧分压正常,血汞由 260.7 $\mu g/L$ 下降至 27.7 $\mu g/L$,尿汞由 2 999.4 $\mu g/g$ 肌酐下降至 96.2 $\mu g/g$ 肌酐。2 例患者出院 2 周后随访病情平稳。2 例患者治疗期间肺部影像学变化见图 1,尿汞变化见图 2。



注:(a)、(b):分别为患者 A 治疗前、后肺部影像学变化;(c)、(d):分别为患者 B 治疗前、后肺部影像学变化。

图 1 2 例患者治疗前、后肺部影像学变化

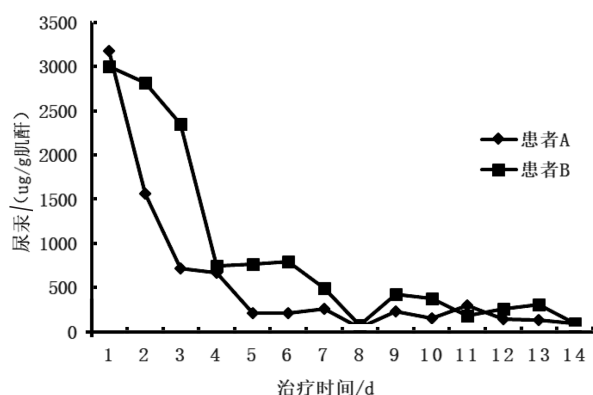


图 2 2 例患者驱汞治疗后尿汞变化

2 讨论

汞为银白色液态金属,常温下即可蒸发,气温越高,蒸发越快越多,温度每增加 10℃,蒸发速度约增加至原来的 1.2~1.5 倍。汞蒸气有剧毒,脂溶性、弥散性高,其毒性主要取决于接触途径。金属汞主要以蒸气形式经呼吸道吸收。人体吸入的汞蒸气有 75%~100%经肺泡快速吸收,经氧化后与血浆蛋白结合,分布全身,抑制多种酶活性,阻碍细胞正常代谢,造成以呼吸系统为主的多脏器功能损害,出现金属烟雾热、急性气管-支气管-肺炎/间质性肺炎等。汞引起急性间质性肺炎的发病机制^[3]:(1) 汞蒸气对呼吸道及肺泡上皮有直接刺激作用,导致呼吸道及肺直接损伤;(2) 使受损呼吸道血管内皮和肺泡上皮产生细胞因子,吸引炎性细胞聚集,并通过“瀑布效应”不断扩大炎症损伤效应;(3) 在呼吸道迅速产生氧自由基,引起脂质过氧化反应,造成肺泡细胞损伤。2 例患者接触汞蒸气后数小时发病,潜伏期短,主要表现为发热、胸闷、气促、咳嗽等

呼吸系统症状,双肺弥漫间质性病变、严重低氧血症,且肺部损害进展迅速。然而,在实际临床工作中,因临床表现缺乏特异性,难以早期明确中毒诊断而错过最佳救治时机。

急性汞中毒患者驱汞治疗是基础,尽早驱除体内汞,才能确保其他治疗的有效性。二巯丙磺钠作为金属络合剂,与二巯丁二钠都是临床上驱汞治疗的常用药物,能加速体内汞经尿液排出、减少肺组织中汞蓄积,减轻肺泡损伤^[4]。汞刺激机体分泌多种促炎因子,诱发一系列炎症反应,是引起急性肺损伤的重要机制,清除体内汞可降低机体血清中炎性细胞因子,阻断炎症反应进程,促进间质性肺炎好转^[5]。

吸入汞蒸气引起的急性中毒出现间质性肺炎时,除早期驱汞治疗外,糖皮质激素治疗是关键^[6]。早期英国文献^[7]报道,4 例因吸入汞蒸气急性中毒患者,虽及时给予二巯丙磺钠驱汞治疗,但全部死亡,肺组织学检查显示严重弥漫性肺泡损伤。糖皮质激素能抑制炎症反应、保护肺泡 II 型细胞和血管内皮细胞、促进肺泡表面活性物质生成、减少渗出及改善气道痉挛,是目前临床上治疗急性间质性肺炎的首选药物^[8-9]。但关于糖皮质激素在急性间质性肺炎患者中治疗的最佳剂量尚缺乏统一指南。有众多学者研究^[10-11]发现,在间质性肺病并发重症肺炎患者中,与未使用激素治疗及使用常规剂量激素治疗相比较,糖皮质激素冲击治疗可快速减轻肺部炎症反应,促进肺功能恢复,改善症状及预后,且不明显增加并发症。相关病例报道,急性汞中毒所致间质性肺炎患者,早期应用大剂量糖皮质激素干预治疗可显著改善预后,提高抢救成功率^[12-13]。2 例患者早期给予糖皮质激素治疗后,肺部炎症未控制且迅速进展,考虑激素应用剂量不足导致,后给予大剂量糖皮质激素治疗,双肺病变吸收好转、症状缓解,提示应用大剂量糖皮质激素治疗急性汞中毒导致的间质性肺炎效果较好。

综上所述,对于急性汞中毒导致间质性肺炎患者,除尽早应用特效解毒剂外,早期、短程给予大剂量糖皮质激素联合治疗效果较好,可提高救治成功率。需要注意的是,职业中毒提倡防大于治,为减少和避免类似急性中毒事件的发生,加强对职业人群防护意识、防护措施的宣教很重要。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

(下转第 278 页)

主,临床上表现为:恶心、呕吐胃内容物,部分患者出现转氨酶及胆红素升高,本组病例肾脏损害表现为尿常规提示轻度急性肾损伤改变,部分患者出现尿常规潜血(+)及尿蛋白(+).心肌损害表现为心肌酶指标增高。本组病例临床表现与郑世良等^[7]报道的 9 例氟乙酸甲酯中毒表现大体一致。另外本组病例除接触氟乙酸甲酯外,还接触有二甲基甲酰胺,不排除两者联合作用导致的肝损害。

4 例患者有共同的暴露史,出现相似的临床表现,根据职业接触史、临床表现、实验室检查、辅助检查和毒物检测结果,合并头颅 MRI 检查排除了脑梗死、脑出血等常见导致意识障碍的疾病,经综合分析,明确诊断为氟乙酸甲酯中毒。此次救治中,迅速识别出毒物接触并进行毒物检测,快速明确诊断,及时救治,有效提高了抢救成功率。

职业性急性氟乙酸甲酯中毒临床较少见,早期识别毒物接触、快速进行毒物检测明确诊断、及时精准应用特效解毒药物乙酰胺及综合对症治疗是救治成功的关键。对隐匿性的氟乙酸甲酯中毒,因患者不能提供准确的毒物接触情况,接诊医生应该详细询问病史,了解生产工艺流程及所使用的原材料,分析其职业危害因素情况,快速进行毒物检测,尽早使用特效解毒剂。特效解毒剂乙酰胺具有延长潜伏期、控制发病、减轻消除氟乙酸中毒症状的作

用,作用机理为乙酰胺在体内水解成乙酸,与氟乙酰胺竞争活性基团酰胺酶;当乙酰胺夺得此酶后,有机氟便不能脱氨生成氟乙酸,干扰氟柠檬酸的生成,从而消除氟乙酸对机体三羧酸循环的毒性作用,达到特效解毒效果^[8]。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] 梁根诚. 成功救治重症氟乙酸甲酯中毒昏迷一例报道[J]. 右江医学, 2020, 48(10): 799-800.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 职业性急性化学物中毒的诊断总则: GBZ 71—2013[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 职业性急性化学物中毒性神经系统疾病诊断标准: GBZ 76—2002 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2002.
- [4] 朱吉俊. 膨化氟化钾用于氯乙酸甲酯的氟代反应[J]. 江苏药学与临床研究, 1999, 7(1): 56.
- [5] 习豆. 浅谈氟乙酸甲酯对人体健康的影响[J]. 微量元素与健康研究, 2014, 31(6): 70-71.
- [6] 李德鸿, 赵金垣, 李涛. 中华职业医学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 836.
- [7] 郑世良, 马金媛, 刘海林, 等. 氟乙酸甲酯中毒九例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(10): 778.
- [8] 刘坤. 氟乙酰胺灭鼠剂中毒的抢救分析 [J]. 临床合理用药, 2013, 7(6): 109.

收稿日期: 2023-09-08

(上接第 275 页)

参考文献

- [1] 达春和, 孙德兴, 李晓凤, 等. 34 例急性汞中毒呼吸系统损害临床分析[J]. 工业卫生与职业病, 2011, 37(5): 307-308.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 职业性汞中毒诊断标准: GBZ 89—2007[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [3] 赵金垣, 李涛, 李德鸿, 等. 《临床职业病学》[J]. 中国工业医学杂志, 2017, 30(5): 395.
- [4] 樊王冬, 赵劲松, 喻颜, 等. 二巯丙磺钠治疗汞中毒患者有效性安全性的回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(6): 374-377.
- [5] 徐明, 冯娜, 白金, 等. 二巯丙磺酸钠治疗慢性汞中毒的临床效果及对血清指标水平的影响[J]. 中国医药指南, 2022, 20(33): 1-4.
- [6] 范志敏, 邵海燕, 杨蓓, 等. 序贯式糖皮质激素治疗急性汞中毒并发间质性肺炎的临床研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 38(8): 621-624.
- [7] KANLUEN S, GOTTLIEB C A. A clinical pathologic study of

four adult cases of acute mercury inhalation toxicity[J]. Arch Pathol Lab Med, 1991, 115(1): 56-60.

- [8] 姜慧妍, 严思敏, 吴秋惠, 等. 糖皮质激素在间质性肺疾病中的应用概述[J]. 中国药师, 2020, 23(6): 1174-1178.
- [9] 刘欢. 糖皮质激素治疗对间质性肺病合并重症肺炎患者动脉血气指标的影响[J]. 中国实用医药, 2022, 17(2): 169-172.
- [10] 尹成伟, 李淑芳, 张涛, 等. 间质性肺病并发重症肺炎患者糖皮质激素冲击治疗的疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(9): 919-922.
- [11] 荣峰. 间质性肺病并发重症肺炎患者糖皮质激素冲击治疗的效果[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(8): 136-138.
- [12] 庄谊, 刘寅. 大剂量糖皮质激素冲击联合抗凝治疗急性间质性肺炎 1 例[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(19): 185.
- [13] 李丹丹, 李雯莉, 彭鹏, 等. NIPPV 联合糖皮质激素治疗急性汞中毒所致 ARDS 1 例报告[C]. //中华医学会急诊医学分会第 17 次全国急诊医学学术年会论文集. 2014: 290-291.

收稿日期: 2023-08-31