

职业病诊断医师实用指南

刘永泉 郑海坚 陈顺乐 主编.



江西高校出版社



图书在版编目(CIP)数据

职业病诊断医师实用指南 / 刘永泉, 郑海坚, 陈顺乐
主编. —南昌: 江西高校出版社, 2015. 4
ISBN 978-7-5493-3184-0

I. ①职… II. ①刘… ②郑… ③陈… III. ①
职业病-诊断-指南 IV. ①R598.04-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 073822 号

出版发行	江西高校出版社
社 址	江西省南昌市洪都北大道 96 号
邮政编码	330046
总编室电话	(0791)88504319
销售电话	(0791)88511423
网 址	www.juacp.com
印 刷	南昌市光华印刷有限责任公司
照 排	江西太元科技有限公司照排部
经 销	各地新华书店
开 本	787mm×1092mm 1/16
印 张	26
字 数	633 千字
版 次	2015 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
书 号	ISBN 978-7-5493-3184-0
定 价	60.00 元

赣版权登字-07-2015-174

版权所有 侵权必究

序 言

江西是经济欠发达地区,受经济发展水平的限制,传统的职业病危害尚未得到根本控制,尘肺病、职业性化学中毒等仍然是影响劳动者健康的主要职业病。与此同时,随着我省经济快速发展,工业化水平不断提高,在引进与开发新技术、新工艺、新材料的同时,也不断产生新的职业病危害及其导致新的职业病。在经济体制从计划经济向市场经济转轨的过程中,乡镇企业迅猛发展和外引(资)企业大量涌入,职业病危害也从城市向农村转移,从经济发达地区向经济相对落后地区转移。另外,大量农村剩余劳动力涌入城市,其中相当多的农民工从事的多为职业病危害严重的职业,加之劳动关系不固定,流动性大,接触职业病危害的情况又十分复杂,其社会保障、职业防护等都难得到保障,其健康影响难以估计。针对我省十分严峻的职业病防治形势,提高职业病诊断技术水平,消除职业病危害,保障劳动者健康仍是当前乃至今后一个时期的一项重要任务。

职业病诊断医师专业技术培训是一项政策性、技术性都很强的工作。针对我省职业病诊断专业技术人员数量偏少、水平偏低,难以满足职业病防治工作需要的现状,为有利于系统地进行相关专业技术培训,江西省卫生计生委疾控处和江西省职业病防治研究院共同组织省内专家编辑出版了《职业病诊断医师实用指南》。

本书以开展职业病诊断医师培训为主要目的,从职业病与职业病诊断概论、职业因素引起的器官或系统损害、职业性尘肺病及其他呼吸性疾病、职业性皮肤病、职业性眼病、职业性耳鼻喉口腔疾病、职业性化学中毒、物理因素所致职业病、职业性放射性疾病、职业性传染病、职业性肿瘤、其他职业病以及相关法律法规等方面进行了针对性地设计和编写。书中内容编排全面、结构层次分明、相关资料翔实,注重理论与实践指导相结合,具有很强的指导性和很高的实用性,是江西省职业病诊断医师培训指定教材。本书的出版发行,对全面推进我省职业病诊断医师专业技术培训工作,不断提高职业病诊断专业技术人员业务技术水平、法律法规水平、应急处置等能力将会起到重要的作用。

编 者
2015年3月

目 录

第一章 职业病诊断概论

第一节	职业病基本概念	2
第二节	职业性有害因素	4
第三节	职业病诊断与鉴定原则	5

第二章 职业危害因素引起的器官或系统损害

第一节	中毒性中枢神经系统疾病	7
第二节	中毒性周围神经病	22
第三节	中毒性呼吸系统疾病	26
第四节	中毒性肝病	36
第五节	职业性造血系统疾病	45
第六节	职业性中毒性肾病	59

第三章 职业性尘肺病及其他呼吸性疾病

第一节	生产性粉尘	66
第二节	生产性粉尘的致病作用及影响因素	68
第三节	尘肺病	73
第四节	矽肺	80
第五节	煤工尘肺	85
第六节	石棉肺	88
第七节	有机粉尘职业危害	91
第八节	其他呼吸系统疾病	93

第四章 职业性化学中毒

第一节	毒物	94
第二节	职业性化学中毒处理原则	97
第三节	铅及其化合物中毒	108
第四节	汞及其化合物中毒	113
第五节	镉及其化合物中毒	118

第六节	铊及其化合物中毒	122
第七节	锡及其化合物中毒	126
第八节	钡及其化合物中毒	130
第九节	锰及其化合物中毒	133
第十节	铬及其化合物中毒	136
第十一节	铍及其化合物中毒	138
第十二节	砷及其化合物中毒	140
第十三节	砷化氢中毒	143
第十四节	刺激性气体中毒	145
第十五节	窒息性气体中毒	149
第十六节	氟及其化合物中毒	153
第十七节	磷及其化合物中毒	156
第十八节	硫化氢中毒	160
第十九节	羰基镍中毒	162
第二十节	一氧化碳中毒	164
第二十一节	氰化物中毒	168
第二十二节	汽油中毒	171
第二十三节	苯中毒	174
第二十四节	甲苯、二甲苯中毒	177
第二十五节	正己烷中毒	180
第二十六节	二氯乙烷中毒	183
第二十七节	四氯化碳中毒	186
第二十八节	氯丁二烯中毒	189
第二十九节	氯乙烯中毒	192
第三十节	氯丙烯中毒	196
第三十一节	二甲基甲酰胺中毒	199
第三十二节	一甲胺中毒	202
第三十三节	甲醇中毒	205
第三十四节	乙二醇中毒	210
第三十五节	甲醛中毒	213
第三十六节	苯胺中毒	216
第三十七节	三硝基甲苯中毒	218
第三十八节	酚中毒	223
第三十九节	五氯酚中毒	227
第四十节	氯甲醚中毒	230
第四十一节	环氧乙烷中毒	232
第四十二节	丙烯酰胺中毒	235
第四十三节	硫酸二甲酯中毒	238
第四十四节	农药类化学物中毒	241

第四十五节	有机磷中毒	243
第四十六节	氨基甲酸酯类中毒	249
第四十七节	拟除虫菊酯类中毒	252
第四十八节	杀虫脒中毒	256
第四十九节	杀鼠剂中毒	259
第五十节	亚硝酸盐中毒	262

第五章 职业性放射性疾病

第一节	外照射急性放射病	264
第二节	外照射亚急性放射病	287
第三节	外照射慢性放射病	291
第四节	内照射放射病	296
第五节	放射性皮肤疾病	298
第六节	放射性肿瘤	300
第七节	外照射放射性骨损伤	302
第八节	放射性甲状腺疾病	303
第九节	放射性性腺疾病	304
第十节	放射复合伤	306

第六章 物理因素所致职业病

第一节	手臂振动病	308
第二节	职业性中暑	311
第三节	职业性高原病	312
第四节	减压病	315

第七章 职业性传染性病

第一节	炭疽	317
第二节	森林脑炎	319
第三节	布鲁氏菌病	320

第八章 其他职业病

第一节	职业性肿瘤	322
第二节	噪声聋	326
第三节	滑囊炎	329

第四节	金属烟热·····	330
第五节	职业性皮炎·····	331
第六节	职业性皮肤色素变化·····	336
第七节	职业性痤疮·····	339
第八节	职业性皮肤溃疡·····	341
第九节	其他类型的职业性皮肤病·····	342
第十节	职业性化学性皮肤灼伤·····	345
第十一节	职业性化学性眼灼伤·····	349
第十二节	职业性白内障·····	352
第十三节	职业性三硝基甲苯白内障·····	355
第十四节	职业性急性电光性眼炎·····	357

第九章 职业病诊断程序与信息监测报告

第一节	职业病诊断程序·····	359
第二节	职业病与职业卫生信息监测报告·····	361

第十章 职业病护理常规

第一节	职业病人的心理特点与护理·····	376
第二节	常见职业病护理常规·····	378

附录:尘肺病诊断标准	·····	398
------------	-------	-----

第一章 职业病诊断概论

职业病是指企业、事业单位和个体经济组织等用人单位的劳动者在职业活动中,因接触粉尘、放射性物质和其他有毒、有害因素而引起的疾病。职业病诊断是根据相关职业病诊断标准,以职业病危害因素接触史、临床表现和医学检查结果为主要依据,结合既往病史、工作场所职业病危害因素检测情况等资料,综合分析其疾病的特征和发展变化是否符合相应的职业病特征和发生发展过程以及流行病学规律,对接触职业病危害因素的劳动者作出是否患有职业病的结论。职业病诊断是一项技术要求很高而政策性又极强的专业工作,涉及接触职业病危害因素劳动者健康损害的判定,职业病病人的治疗、待遇和保险,工作场所的职业卫生评价,用人单位与劳动者之间的关系,以及职业病统计报告与政府管理决策等,无论在方法学上或其实际意义上都与一般疾病的诊断不尽相同。职业病的形成十分复杂,主要是致病因子和抗病因素之间失调,从而导致机体在形态上、功能上的改变,产生各种临床表现,形成疾病。由于职业病的复杂性,诊断的难度也有很大差别。不同病因可引起人体相似器官的损害,不同的损害可有相似的临床表现,反之,相似的临床表现可由不同病因所引起。临床经验是认识疾病最直观、最迅速的方法。职业病临床病例资料的总结和分析可以充分展现所发生疾病规律的实质,包括接触职业病危害因素后发病的潜伏期、症状与体征、实验室检查特点、疾病轻重不同的表现、病程发展过程及其影响因素和转归、病情叠加因素、对治疗措施的反应等。流行病学调查有助于确定劳动者所患疾病与接触职业病危害因素之间的因果关系以及接触剂量-效应关系,是发现个体疾病诊断指标线索的有效武器,也是发现群体效应的最直接的手段,掌握和应用临床流行病学调查的方法是卓有成效地实践循证医学的关键之一。实验室检查为职业病诊断提供实验室检查指标,其中有些指标是临床检验中常用的,如血液学检验、尿液检验、肝功能检查、肾功能检查和骨髓检查等;有些则是职业病诊断所必需的,如血、尿中化学毒物原形(血铅、尿铅、尿汞、尿镉等)及代谢产物(三氯乙烯中毒时检测尿三氯乙酸含量等)测定,铅中毒时检查血红细胞游离原卟啉、红细胞锌原卟啉、尿 δ -氨基- γ -酮戊酸等,苯胺和硝基苯中毒时检查血中高铁血红蛋白,有机磷杀虫剂中毒时检查全血或红细胞胆碱酯酶活力等,这一类实验室检查指标为职业病诊断提供了接触职业病危害因素的证据,也是职业病病因诊断的佐证。对检测结果异常者应紧密结合职业接触史、职业卫生调查资料和临床表现等,进行综合分析,以确定是否存在健康损害。在职业病诊断标准中,凡列出的生物材料中化学物原形或其代谢产物的检测指标,均需提出统一和规范化的配套检测方法。为了解职业病对机体的损害作用及其程度,需要反复检查,进行动态观察,只有经过一番去粗取精、去伪存真的研究和由此及彼、由表及里的思索,才能找出疾病的内涵及病程发展规律,获得职业病诊断不可缺少的要素。

第一节 职业病基本概念

一、职业病与法定职业病

职业病:当职业性有害因素作用于人体的强度与时间超过一定限度时,人体不能代偿其所造成的功能性或器质性病理改变,从而出现相应的临床征象,影响劳动能力,这类疾病通称职业病。在我国古代很多医籍中早就提到有关职业病的内容,国外也早有记载。如古罗马的老普林尼记述了用猪膀胱预防熔矿烟气的办法,瑞士医生帕拉切尔苏斯提出铸造及熔炼中的劳动卫生问题,G.阿格里科拉报告矿工中呼吸病多发,B.拉马齐尼所著《论工匠的疾病》一书,详细分析和记载了多种生产有害因素与职业病的关系。随着大工业生产及自然科学发展,职业性疾病越来越多。职业病具有下列五个特点:

第一,病因明确。病因即职业性有害因素,在控制病因或作用条件后,可消除或减少发病。

第二,所接触的病因大多是可检测的,需达到一定的强度(浓度或剂量)才能致病,一般存在接触水平(剂量)-效应(反应)关系。

第三,在接触同一因素的人群中常有一定的发病率,很少只出现个别病人。

第四,大多数职业病如能早期诊断、处理,康复效果较好,但有些职业病(例如矽肺),目前尚无特效疗法,只能对症综合处理,故发现愈晚,疗效愈差。

第五,除职业性传染病外,治疗个体无助于控制人群发病。

从病因学上说,职业病是完全可以预防的,故必须强调“预防为主”,着重抓好第一级和第二级预防。职业病可累及各器官、系统,涉及临床医学的各个分科,如内科、外科、神经科、皮肤科、眼科、耳鼻喉科等。所以,需要牢固掌握和充分运用临床多学科的综合知识和技能,处理职业性疾病的早期诊断、治疗、康复,以及就业禁忌证、劳动能力鉴定等问题。

法定职业病:各个国家根据其社会制度、经济条件和诊断技术水平,以法规形式规定的职业病,称为法定职业病。医学上所称的职业病泛指职业性有害因素所引起的疾病,而在立法意义上,职业病却有其特定的范围,即指政府所规定的法定职业病。《中华人民共和国职业病防治法》中所称的职业病是指企业、事业单位和个体经济组织(统称用人单位)的劳动者在职业活动中,因接触粉尘、放射性物质和其他有毒、有害因素而引起的疾病。我国卫生部于1957年首次公布了《职业病范围和职业病患者处理办法的规定》,将危害职工健康比较明显的14种职业病列为国家法定的职业病。1987年卫生部颁布了修改后的职业病名单,共有9类99项,2002年4月18日卫生部、劳动和社会保障部修改的职业病名录,将职业病分为10类115种疾病。2013年12月23日国家卫生计生委会同人力资源社会保障部、安全监管总局、全国总工会重新颁布的法定职业病分类与目录有10大类132种。其中:职业性尘肺病及其他呼吸性疾病19种;职业性皮肤病9种;职业性眼病3种;职业性耳鼻喉口腔疾病3种;职业性化学中毒60种;物理因素所致职业病7种;职业性放射性疾病11种;职业性传染病5种;职业性肿瘤11种;其他职业病3种。

职业病是由于职业活动而产生的疾病,但并不是所有在工作中得的病都是职业病。职业病必须是列在《职业病分类和目录》中,有明确的职业相关关系,按照职业病诊断标准,由法定职业病诊断机构明确诊断的疾病。因此,在工作中得的病不一定是职业病,得了《职业病分类和目录》中的疾病也不一定是职业病。要构成《中华人民共和国职业病防治法》中所规定的职业病,必须具备以下四个条件,四个条件缺一不可:

第一,患病主体是企业、事业单位或个体经济组织的劳动者。

第二,必须是在从事职业活动的过程中产生的。

第三,必须是因接触粉尘、放射性物质和其他有毒、有害物质等职业病危害因素引起的。

第四,必须是国家公布的职业病分类和目录所列的职业病。

二、工作有关疾病

工作有关疾病与职业病有所区别。广义上讲,职业病是指与工作有关并直接与职业性有害因素有因果关系的疾病。工作有关疾病与职业病相比,具有三个特点:

第一,职业因素是该病发生和发展的诸多因素之一,但不是唯一的直接因素。

第二,职业因素影响了健康,从而促使潜在的疾病显露或加重已有疾病的病情。

第三,通过控制和改善劳动条件,可使所患疾病得到控制或缓解。

常见的工作有关疾病有矿工的消化性溃疡、建筑工的肌肉骨骼疾病(如腰背痛)、与职业有关的肺部疾病等。

第二节 职业性有害因素

在生产过程、劳动过程和生产环境中存在的各种对职业人群健康有损害的因素统称为职业危害因素。它们对职业人群健康的影响,统称为职业性损害。

职业性危害因素按其来源可分为下列三类:

一、生产工艺过程中产生的有害因素

第一,生产性粉尘:如矽尘、石棉尘、煤尘、有机粉尘等。

第二,化学因素:如铅、汞、苯、氯、一氧化碳、有机磷农药等。

第三,物理因素:异常气象条件,如高温、高湿、低温;异常气压,如高压、低压;噪声、振动;非电离辐射,如可见光、紫外线、红外线、射频辐射、激光等;电离辐射,如 X 射线、 γ 射线等。

第四,生物因素:如附着在动物皮毛上的炭疽杆菌、甘蔗渣上的真菌、医务工作者可能接触到的生物传染性病原物等。

二、劳动过程中的有害因素

第一,劳动组织和制度不合理,劳动作息制度不合理等。

第二,精神(心理)性职业紧张。

第三,劳动强度过大或生产定额不当,如安排的作业与劳动者生理状况不适应等。

第四,个别器官或系统过度紧张,如视力紧张等。

第五,长时间处于不良体位或使用不合理的工具等。

三、生产环境中的有害因素

第一,自然环境中的因素,如炎热季节的太阳辐射。

第二,厂房建筑或布局不合理,如有毒工段与无毒工段安排在一个车间。

第三,由不合理生产过程所致环境污染。

在实际生产场所中,往往同时存在多种有害因素对劳动者的健康产生联合作用。

第三节 职业病诊断与鉴定原则

一、职业病诊断

职业病诊断:具有职业病诊断资质的医疗卫生机构,根据《中华人民共和国职业病防治法》、《职业病诊断与鉴定管理办法》和相关职业病诊断标准,以劳动者的职业病危害因素接触史、临床表现和医学检查结果为主要依据,结合既往病史、工作场所职业病危害因素检测情况等资料,综合分析其疾病的特征和发展变化是否符合相应的职业病特征、发生发展规律和流行病学规律,对接触职业病危害因素的劳动者作出是否患有职业病的诊断结论。

职业病诊断应当综合分析病人的职业史、职业病危害因素接触史、现场危害调查与评价、临床表现以及辅助检查结果等。没有证据否认职业病危害因素与病人临床表现之间的必然联系的,应当诊断为职业病。承担职业病诊断的医疗卫生机构在进行职业病诊断时,应当组织3名以上单数取得职业病诊断资格的执业医师集体诊断。

进行职业病诊断时,不应使用不确切的词汇作为诊断用语。以下用语:“考虑为某职业病”“某疾病由某种职业性危害因素引起的可能性大”“某疾病与某职业性因素有关”等,均不具有职业病诊断的效力。

职业病诊断证明书:职业病诊断机构依据国家有关法规,向劳动者、用人单位出具的职业病诊断证明文件。

二、职业病鉴定

职业病诊断鉴定:劳动者或用人单位对职业病诊断结论有异议时,在接到职业病诊断证明书之日起30日内,可以向作出诊断结论的诊断机构所在地设区的市级卫生计生行政部门申请鉴定。

劳动者或用人单位对设区的市级职业病诊断鉴定委员会的结论不服的,在接到职业病诊断鉴定证明书之日起15日内,可以向原鉴定机构所在地省级卫生计生行政部门申请再鉴定。省级职业病诊断鉴定委员会的鉴定为最终鉴定。

职业病诊断鉴定书:职业病诊断鉴定委员会依据国家有关法规向申请职业病鉴定的当事人出具的职业病鉴定结果证明文件。

三、职业病诊断依据

职业病诊断标准:国家卫生计生委颁布的具有法规意义的职业病诊断技术标准。各标准概括该种疾病的主要临床表现和有关检查及其分级标准和处理原则等,作为职业病诊断医师诊断及处理职业病的依据。

职业史:按时间先后顺序列出的全部职业经历。主要指接触职业病危害因素的职业经历,内容包括接触职业病危害因素的起止时间、工种、岗位、操作过程、所接触的职业病危害因素的品种及浓度(强度)、实际接触时间、防护设施、个人防护等情况。

现场职业卫生学调查:深入工作场所或事故现场,巡视、询问、查阅职业卫生资料,检测职业病危害因素浓度或强度,了解既往职业健康检查情况和职业病患病情况,旨在进一步了解职业病危害因素的品种、性质、来源、职业病危害防护设施及个人防护情况、同工种人群的接触情况与健康状况等。

四、职业病的预防与鉴定处理

职业健康监护:以预防职业病为目的,根据劳动者的职业史,通过定期或不定期的健康检查和健康相关资料的收集,连续性地监测劳动者的健康状况,分析劳动者健康变化与所接触的职业病危害因素的关系,并及时地将健康检查资料和分析结果报告给用人单位和劳动者本人,以便及时采取干预措施,保护劳动者健康。职业健康监护主要包括职业健康检查和职业健康监护档案管理等内容。

职业健康检查:具有职业健康检查资质的医疗卫生机构,根据《中华人民共和国职业病防治法》《职业健康监护管理办法》等法规,对接触职业危害因素的劳动者进行的医学检查,目的是尽早发现个体与职业病危害因素有关的健康损害、职业病,或职业禁忌证,以便及时采取防治措施。

职业禁忌证:劳动者从事特定职业或者接触特定职业病危害因素时,比一般职业人群更易于遭受职业病危害因素和罹患职业病或者可能导致原有自身疾病病情加重,或者在从事作业过程中诱发可能导致对他人生命健康构成危险的个人特殊生理或者病理状态。

劳动能力鉴定:劳动者在职业活动中因工负伤或患职业病后,根据国家工伤保险法规规定,劳动能力鉴定机构在评定伤残等级时通过医学检查对劳动功能障碍程度(伤残程度)和生活自理障碍程度作出的判断结论。它是给予受伤害职工保险待遇的基础和前提条件,也是工伤保险管理工作的重要内容。

第二章 职业危害因素引起的器官或系统损害

第一节 中毒性中枢神经系统疾病

中枢神经系统包括脑与脊髓。人脑重量仅占体重的2%，但其所需要的血含量占心输出量的15%，所消耗的氧占人体总利用氧量的20%。人脑至少由 10^{11} 个神经元和 10^{14} 个突出以及神经胶质细胞所构成，是人体最复杂的器官。中枢神经系统也是人体最易受多种职业有害因素损害的部位。

一、病因

许多化学毒物因选择性的损害神经系统被称为神经毒物。很多神经毒物作用于中枢神经系统，可引起急性或慢性中毒性脑病。还有一些职业有害因素可作用于包括神经系统在内的多个脏器系统，或首先作用于其他系统，然后继发地损害神经系统，使神经系统的症状和体征成为所致职业病的临床表现之一。此外，一些生物因素和物理因素也可以引起职业性神经系统损害。

(一) 直接影响脑组织代谢、酶或神经递质的毒物

- (1) 金属及其化合物：铅、四乙基铅、锰、有机汞、三烷基锡、铊等。
- (2) 类金属基化合物：砷及其化合物、磷化氢、硫化氢、硼烷。
- (3) 溶剂：汽油、苯、甲苯、二硫化碳、三氯乙烯、甲醇、乙醇、氯乙醇、四氯化碳、醋酸丁酯、二氯乙烷。
- (4) 农药：有机磷类、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯、溴甲烷、氟乙烷、毒鼠强等。

(二) 导致脑组织缺氧的毒物

- (1) 吸入空气中含有过多的甲烷、二氧化碳、氮气等，使氧分压过低。
- (2) 影响血红蛋白携氧能力的毒物：一氧化碳（形成碳氧血红蛋白）、苯的氨基和硝基化合物、亚硝酸盐类和氧化型毒物（形成高铁血红蛋白）。
- (3) 刺激性气体：光气、氯气、氨气、氮氧化物、有机氟裂解气等（引起重度急性中毒时引起急性肺水肿、ARDS，损害肺的通气和换气功能，引起呼吸性缺氧）。
- (4) 导致脑组织中毒性缺氧的毒物：硫化氢、氰化物、丙烯腈等。

二、发病机制

损害中枢神经系统的毒品种类众多，其发病机制复杂。在急性中毒性脑病时，脑水肿常

为其共同的病理改变,脑衰竭常为其共同的严重结局。许多毒物可直接影响中枢神经组织能量代谢和递质传递,如三乙基锡可抑制星形胶质细胞和神经元轴索中的三磷酸腺苷酶;四乙基铅经肝脏转变为三乙基铅后,抑制脑内葡萄糖的代谢过程,减少高能磷酸键化合物的合成;氟乙酰胺进入体内后生成氟柠檬酸,抑制乌头酸,干扰三羧酸循环;溴甲烷通过强烈的巯基甲基化作用,抑制多种含巯基的酶等。这些毒物引起急性中毒时,可导致以星形胶质细胞肿胀为主的细胞内水肿,称为细胞毒性脑水肿。有些毒物(如铅)急性中毒时,因破坏血-脑屏障致溶质和水分漏出血管外,则可产生以细胞外水肿为主的血管源性脑水肿。Klatzo对脑水肿的上述分类,自1967年提出后沿用至今,但其后的研究表明,细胞毒性脑水肿并非中毒时所特有,宜改称为细胞性脑水肿。上述两类脑水肿亦仅在早期分别存在,而多数情况下,两类脑水肿常同时或先后伴存。如在一氧化碳、氰化物、硫化氢等毒物直接和间接造成的中毒缺氧性脑病、急性中毒性肺水肿后缺氧性脑病,以及急性中毒因呼吸循环停止复苏后出现的缺血性脑病等,皆产生细胞内外混合性脑水肿。

归纳起来,急性中毒性脑水肿的发病机制可能与以下环节有关:

(一)细胞膜钠-钾离子泵功能障碍

正常脑组织依靠细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶(钠-钾离子泵)维持细胞内、外的钠、钾离子梯度,使细胞外钠浓度高于细胞内约10倍。当中毒致缺氧后,脑中三磷酸腺苷(ATP)于10分钟内消耗完毕,依赖于ATP的钠-钾离子泵的能量迅速衰竭,钠离子顺其电化学梯度由细胞外流入细胞内,使细胞内渗透压增高,水及氯离子因此流入细胞内引起细胞内水肿。在脑组织的各类细胞中以星形胶质细胞最为敏感,其原因尚有待研究,故细胞性脑水肿主要是由于脑内星形胶质细胞的水肿。

据实验观察,脑灰、白质中的星形胶质细胞,在中毒、缺氧、缺血或损伤数分钟后即发生肿胀,这种细胞性脑水肿可使细胞外间隙相对容量由19%减至14%。当血管壁持续受到周围肿胀的星形细胞突起的挤压,可使脑血流阻力增大。继之,脑毛细血管内皮细胞亦肿胀,进而使血流减慢。膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性消失后,细胞外钾离子浓度增高,pH降低,一磷酸腺苷(AMP)及二磷酸腺苷(ADP)因不能转变为ATP而储积增多,致红细胞聚集,阻滞血流,严重的脑血液可以“断流”。当脑血流量每分钟低于15 ml/100 g时,神经元活动即停止。

(二)血-脑屏障功能障碍

脑毛细血管内皮细胞的连接形式不同于全身其他部位,除了少数特殊区域外(如垂体、松果体、正中隆起、极后区等),几乎都属于紧密连接形式。在电镜下显示,紧密连接处两胞质膜的相应表面各自长出相互配对的隆起嵴,很多这种嵴状物排列成行,在切面上形成绑鞋带样的结构,成为血-脑屏障的重要结构基础。血-脑屏障结构还包括包绕于毛细血管内皮细胞外的星形胶质细胞的突起,以及介于毛细血管内皮细胞与胶质细胞及神经元之间由规则的纤维状粘蛋白组成的细胞外基底膜。血-脑屏障具有特殊的通透性。脑血管壁上还存在着一些酶,能在若干物质逸出血管时,选择性地破坏,参与屏障作用。另一方面,和其他生物膜内外两侧物质转运规律一样,血脑之间物质转运的速度也取决于该物质的分子量、电荷、离解度以及与血浆蛋白结合的多少和是否有特异的转运系统等。不同毒物对中枢神经系统作用的差异,显然与其穿透与破坏血脑屏障的能力不同有密切的关系。一般而言,分

子量小的、不易离解的、脂溶性的弱电解质容易进入脑内,如金属汞、四乙基铅、苯、二硫化碳等。反之,水溶性物质特别是与血浆蛋白结合的物质,则很难入脑。

但不少毒物由于直接损害脑毛细血管内皮细胞,增加内皮细胞紧密连接处的通透性(如铅);或通过不同的机制造成脑缺氧(如一氧化碳),可使血脑屏障迅速受到破坏。一旦血脑屏障破坏,血清蛋白渗出血管外,细胞外液胶体渗透压增高,水分随即流至细胞外间隙,细胞外间隙因积聚水肿液而逐渐扩大,形成血管源性脑水肿。细胞外脑水肿往往以白质为重,因脑白质的组织结构不如灰质致密。血管源性脑水肿出现后,脑组织的压力首先增加,使颅内压升高,脑灌注压降低。当脑灌注压由正常的 10.7 kPa (80 mmHg) 降至 6.7 kPa (50 mmHg) 或更低时,脑血流量下降,有可能继发造成脑组织的进一步缺氧,引起恶性循环。

近年来 Young 等研究发现,血脑屏障尚未破坏时,由于其上的转运系统被激活,如脑血管内皮细胞处的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶转运体、 Na^+ / H^+ 及 $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ 的交换、 $\text{Na}^+ + \text{HCO}_3^-$ 等酶转运体在酸碱平衡失调或损伤等作用下激活,亦可导致水分由血管内流入细胞外,产生第三类脑水肿称为离子性脑水肿。

(三) 脑及脑脊液 pH 降低

脑缺氧后,脑中葡萄糖进入无氧代谢,乳酸作为其最终代谢产物逐渐增多聚集,使脑 pH 下降,引起乳酸性酸中毒,膜离子运转酶随之受抑制,使细胞内钠离子增多,水肿加剧。脑脊液 pH 降低后,细胞外液增多的 H^+ 可使脑血管失去自我调节而扩张,因刺激延髓表面化学受体使呼吸增强,病人大多有自发的过度通气。

脑脊液具有参与酸碱平衡的化学功能,在动脉二氧化碳分压 (PaCO_2) 为 5.3 kPa (40 mmHg) 时,正常脑脊液的 pH 为 7.3。由于二氧化碳很容易通过血-脑屏障,而带电荷的 H^+ 通过血脑屏障非常缓慢,故呼吸性酸中毒或碱中毒时,脑脊液的 pH 较动脉血 pH 更能反映脑的酸碱平衡,而且与判定意识水平有关。缺氧时脑脊液中的氧分压如未达到特别低的水平,对指导治疗并无意义,但脑脊液中的乳酸浓度或 pH 则与预后有关。脑脊液乳酸高于 $15 \mu\text{mol}/\text{ml}$ (比正常高 10 倍) 时,很少见到意识的恢复。

(四) 细胞内钙离子超载

细胞内游离钙 (Ca^{2+}) 的升降对神经细胞的许多生理活动如神经递质释放、膜内外信息传递、膜兴奋的控制以及酶活性的调节等均有决定性的作用。在生理条件下,细胞内 (Ca^{2+}) 浓度维持在 $0.1 \sim 1 \mu\text{mol}/\text{L}$, 而细胞外钙浓度则比细胞内高逾万倍。钙泵 ($\text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶)、 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换、胞内线粒体、内质网以及胞质钙结合蛋白 (CaBP)、钙调蛋白等皆参与对 Ca^{2+} 的调控。在中毒及缺氧后发生钙泵能量供应障碍,大量 Ca^{2+} 流入细胞内,激活膜磷脂酶 A_2 和磷脂酶 C,产生多价不饱和脂肪酸。产生四烯酸释放出来后,通过环氧酶的作用,产生前列环素及血栓素 A_2 : 血栓素 A_2 可致血管收缩及血小板聚集,引起脑血管痉挛。细胞内 Ca^{2+} 的剧增,还可引起氧化磷酸化过程断偶联,使线粒体 ATP 能量生成减少。脑血管平滑肌细胞中也增加了 K^+ 的流出,引起血管平滑肌细胞的去极化和持续收缩。脑血液灌流量因而减少,加剧脑组织的缺血缺氧,进一步加重脑水肿。

(五) 自由基所致损害

神经细胞膜的磷脂含有较多的多价不饱和脂肪酸,易产生超氧化物并导致细胞膜的蛋

白质、酶及磷脂交联失活和膜通透性改变等损害。中毒及缺氧时,脑细胞氧化还原代谢障碍,黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶,后者在 ATP 缺乏的情况下可使 Fe^{2+} 从铁蛋白释放出来,并催化 O_2^- 转化为 OH 自由基。细胞内 Ca^{2+} 超载因激活脂加氧酶诱发脂质过氧化,亦可导致超氧化物阴离子自由基引起的细胞损害。近年来研究发现,内毒素和外毒素等可激活不依赖于 Ca^{2+} 和钙调蛋白的诱导型一氧化氮合酶(NOS),在体内诱导产生大量而且持续时间长的内源性一氧化氮自由基($\text{NO}\cdot$)。 $\text{NO}\cdot$ 具有细胞毒性,能与酶蛋白中的巯基和二价铁离子结合,使 Fe^{2+} 转变为 Fe^{3+} 及巯基亚硝酰化,致线粒体中含 $[4\text{Fe}-4\text{S}]$ 中心活力位点的非血红素铁硫酶类在细胞能量代谢中的作用受到抑制; $\text{NO}\cdot$ 还使三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)发生内源性修饰,因而能抑制糖酵解; $\text{NO}\cdot$ 并对 DNA 分子具有脱氨基作用,能影响 DNA 结构及合成。由于自由基的组织损伤作用,使神经细胞膜及脑血管内皮细胞也遭受损害,加重血-脑屏障的障碍。

(六) 兴奋性氨基酸释放

实验研究发现,缺氧后脑内谷氨酸等兴奋毒性物质释放,通过激动细胞的代谢型兴奋性氨基酸受体,启动钠、钙离子通道开放,引起钠、钙离子内流,导致星形胶质细胞水肿,以及神经细胞的肿胀或死亡。

(七) 由调质介导的继发损伤

许多不同毒物引起的急性中毒性脑部损害,最后都产生脑水肿,提示可能存在有引起相同继发损伤的致病机制,如引起某些调质在脑内释放等。有人观察到前列腺素 PGE_2 和 $\text{PGF}_{2\alpha}$,以及激肽释放酶-激肽原-激肽系统与血脑屏障破坏有关,可能属于脑中引起继发损伤的调质。机体在应激反应中因 β -内啡肽释放使正常循环功能的有关介质如儿茶酚胺等受到抑制,可导致心搏出量下降乃至休克,以及脑循环障碍。5-羟色胺、游离脂肪酸和上述的自由基,也可能部分起到调质的作用,引起继发性脑损伤。

慢性中毒性脑病的发生,亦与一些毒物在长期低浓度作用下使中枢神经组织发生细胞代谢及神经递质功能障碍有关。如慢性锰中毒因使苍白球、纹状体、黑质神经细胞变性减少,多巴胺含量降低,产生类似帕金森病的临床表现;慢性有机汞化合物中毒时因抑制细胞内的巯基,使细胞色素氧化酶失去活力,并抑制神经细胞内核糖核酸和蛋白质的合成,造成中枢神经组织的器质性损害。严重的慢性中毒性脑病患者还常见脑实质的萎缩。不过,职业性中枢神经系统损害的发病机制仍有许多问题迄今未能阐明,尚有待今后进一步的研究。

三、症状与体征

急性中毒性脑病常见以下症状与体征:

(一) 意识障碍

意识是中枢神经系统对内、外环境中的刺激所做出的有意义的反应能力。急性中毒时,这种反应能力受到减损,可产生意识障碍。轻度的意识障碍如意识模糊、嗜睡、朦胧状态,中度意识障碍如谵妄状态,重度意识障碍包括浅昏迷、中度昏迷、深昏迷及植物状态。正确判断不同程度的意识障碍,对患者的监护和抢救至关重要。

1. 意识模糊

表现为短暂的一过性意识清晰度降低,注意力不集中,定向力完全或部分发生障碍,多