

· 经验交流 ·

职业性急性砷化氢中毒发生血小板快速下降的临床分析

王琳 白海 李晓凤

【关键词】 中毒, 急性; 砷化氢; 血小板减少; 血栓性微血管病; 血小板悬液

急性砷化氢(AsH_3)中毒临床报道少见,多数为含砷矿渣储放或冶炼过程当中作业工人缺乏有效防护措施等原因导致经呼吸道吸收而发生急性中毒,含砷金属矿渣中常含有不同浓度的金属砷和少量酸,遇酸或遇水后可产生 AsH_3 气体。急性 AsH_3 中毒引起多器官功能损害,尤以血液系统、泌尿系统损害最为常见,发生血小板快速下降以往未见相关报道。回顾性分析本院 1988 年至 2010 年收治的 18 例急性 AsH_3 中毒患者的临床资料,探讨血小板下降的原因、可能机制以及治疗策略。

1 临床资料

1.1 病例资料:18 例患者中,1988 年 2 例男性经抢救无效后数小时内死亡;2003 年 1 例女性经抢救痊愈;2000 年 3 例,2005 年 10 例,2010 年 2 例,上述 15 例均为男性患者,经过 2 周以上的积极救治,痊愈 12 例,死亡 3 例。

18 例急性 AsH_3 中毒患者为吸入有毒气体,其中男性 17 例,女性 1 例;年龄 21~48 岁,平均 35.6 岁。职业史 2 个月~24 年。接触有毒气体时间多为数分钟至数十分钟内,发病后 15 min~18 h 内因症状明显均来就诊。临床资料具有统计分析价值的是 2000 年至 2010 年的 16 例患者。

1.2 诊断:16 例患者均合并急性溶血,其中 8 例重度溶血;13 例血小板计数(PLT)下降;14 例出现肾损害,其中 8 例出现急性肾衰竭。根据实验室检查结果、急性溶血等临床表现,以及职业史或现场劳动卫生学调查结果,符合中华人民

共和国卫生部发布的 GBZ44-2002 职业性急性 AsH_3 中毒诊断标准、GBZ75 职业性急性化学物中毒性血液系统疾病诊断标准、GBZ79 职业性急性中毒性肾病诊断标准。

1.3 治疗方法:1988 年 2 例患者发病就诊晚而未经及时抢救死亡。2000 年 3 例病情较轻,临床未出现危及生命的出血表现,PLT 轻度下降,治疗仅给予地塞米松 10~20 mg/d(3~6 d 后停用)、还原型谷胱甘肽保肝退黄、多巴胺改善肾脏血流及二巯丙磺钠排毒治疗后痊愈。2003 年 1 例、2005 年 10 例和 2010 年 2 例共 13 例患者中轻型 5 例、重症 8 例,均在知情同意情况下,于综合治疗基础上入院当日即采用血液灌流(HP)+血液透析(HD)治疗,先行 HD 2 h,再串联炭肾行 HD+HP 治疗 2.5 h。每日 1 次,连用 3 d,以后隔日 1 次,至溶血停止、生化指标恢复正常后停止血液净化治疗,共治疗 3~15 次不等;同时给予地塞米松 20~40 mg/d 或甲泼尼龙 160~320 mg/d,待溶血控制后逐渐减量至停用;重症患者给予补充新鲜血浆、血小板悬液、红细胞悬液,预防感染甚至呼吸机辅助通气等综合治疗。5 例患者入院 24 h 内 PLT 迅速大幅下降、临床有出血表现、需输血小板支持治疗,即给予单采血小板 1 袋〔PLT 为 $(2.25 \sim 3.35) \times 10^9/\text{L}$ 〕、每 3~5 d 输注 1 次,有 3 例输注 2 袋以上,2 例输注 1 袋。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 10.0 统计软件,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行单因素方法分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 实验室检查结果显示,有统计价值的 16 例患者 24 h 内出现血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、PLT 不同程度降低,8 例重症患者明显降低,PLT 降低 13 例,3 例患者 PLT $< 25 \times 10^9/\text{L}$,最低至

$14 \times 10^9/\text{L}$ 。16 例患者入院 3 d PLT 较 1 d、15 d 时均明显下降(均 $P < 0.01$)。11 例患者发病早期外周血涂片发现 3% 以上的红细胞碎片和三角形、球形、盔形等异型性红细胞及嗜碱点彩红细胞增多,6 例患者外周血发现少量晚幼红细胞。16 例患者各凝血指标治疗前后无明显变化,弥散性血管内凝血(DIC)导致 PLT 下降的诊断依据不足。16 例患者 24 h 内乳酸脱氢酶(LDH)均出现不同程度升高,9 例患者 LDH 高于 3000 U/L,最高者达 6098 U/L,5~7 d 溶血控制以后逐渐降低至正常;14 例患者 24 h 内发生尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)升高,8 例重症患者每日尿量 20~140 ml 不等;9 例患者尿呈酱油色,3 例呈棕红色,4 例呈肉眼血尿,尿潜血均阳性;本组入院当日尿砷含量明显升高,经过解毒治疗或血液净化治疗后逐渐降低,治疗后 30 d 尿砷含量较治疗前显著降低($P < 0.01$)。

16 例患者中死亡 3 例,治愈 13 例。死亡的 3 例患者中 1 例于入院 15 d 因急性肾衰竭、持续肺出血至窒息死亡,死亡前 PLT $43 \times 10^9/\text{L}$ 。1 例虽经抢救病情明显改善,但于 16 d 输入血浆和血小板后突发大咯血至急性呼吸窘迫综合征(ARDS)死亡,PLT $48 \times 10^9/\text{L}$ 。1 例因继发性高血压、急性胰腺炎、急性脑出血于住院 21 d 死亡,PLT $68 \times 10^9/\text{L}$ 。

3 讨论

AsH_3 是含砷金属矿渣遇酸或遇水时产生的极毒气体。此种无色剧毒气体经呼吸道吸入后可发生急性中毒,误吸入空气中 AsH_3 浓度 30 mg/h 可发生中毒,50 mg/h 即可致死^[1]。急性 AsH_3 中毒时除血、尿砷升高外,还表现为不同程度的急性溶血、血小板减少和肾脏损害等。本组患者中毒 24 h 内即出现急性大量溶血、皮肤发绀的临床表现,同时发病后数小时内也出现了血红蛋白尿、肾损害,24 h 内外周血即发现 PLT 和 RBC 进

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.06.022

作者单位:730900 甘肃白银,白银有色集团公司职工医院血液科(白银市第一人民医院,王琳、李晓凤);730050 甘肃兰州,兰州军区总医院(白海)

通信作者:白海,Email: baihai98@tom.com

表 1 16 例急性砷化氢中毒患者治疗不同时间点外周血细胞、凝血指标及生化指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	Hb(g/L)	RBC($\times 10^{12}/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	网织红细胞	PT(s)	INR	APTT(s)
1 d	16	108 $\pm$ 31	3.93 $\pm$ 0.89	134 $\pm$ 68		12.7 $\pm$ 2.45	1.12 $\pm$ 0.33	36.1 $\pm$ 10.8
3 d	16	83 $\pm$ 35	2.27 $\pm$ 1.33	74 $\pm$ 62 ^a		13.1 $\pm$ 3.12	1.09 $\pm$ 0.29	39.6 $\pm$ 10.2
5 d	16	92 $\pm$ 52	2.33 $\pm$ 1.45	76 $\pm$ 53	0.019 $\pm$ 0.007	12.8 $\pm$ 2.67	1.23 $\pm$ 0.45	40.2 $\pm$ 11.9
10 d	16	118 $\pm$ 37	3.23 $\pm$ 0.77	109 $\pm$ 87		13.2 $\pm$ 1.62	1.11 $\pm$ 0.21	37.5 $\pm$ 15.4
15 d	16	102 $\pm$ 29	3.39 $\pm$ 0.98	121 $\pm$ 79 ^b	0.083 $\pm$ 0.022	12.0 $\pm$ 2.22	1.16 $\pm$ 0.32	36.9 $\pm$ 11.5
30 d	16	122 $\pm$ 19	4.48 $\pm$ 0.87	160 $\pm$ 68	0.031 $\pm$ 0.018	12.9 $\pm$ 1.89	1.20 $\pm$ 0.38	38.7 $\pm$ 10.1
时间	例数	Fib(g/L)	LDH(U/L)	BUN(μ mol/L)	Cr(μ mol/L)	TBil(μ mol/L)	IBil(μ mol/L)	尿神(μ mol/L)
1 d	16	3.23 $\pm$ 0.79	936 $\pm$ 489	9.0 $\pm$ 3.6	98.7 $\pm$ 53.4	138.0 $\pm$ 67.3	73.2 $\pm$ 64.4	12.2 $\pm$ 6.4
3 d	16	2.98 $\pm$ 1.23	3577 $\pm$ 2419	10.1 $\pm$ 5.2	238.2 $\pm$ 91.3	219.0 $\pm$ 161.0	136.7 $\pm$ 103.0	
5 d	16	2.88 $\pm$ 1.09	2486 $\pm$ 1343	20.2 $\pm$ 15.7	392.3 $\pm$ 160.5	46.8 $\pm$ 24.3	29.3 $\pm$ 13.3	
10 d	16	3.41 $\pm$ 0.77	1567 $\pm$ 1065	16.3 $\pm$ 10.3	378.4 $\pm$ 166.7	3.6 $\pm$ 9.2	10.8 $\pm$ 7.5	3.1 $\pm$ 1.1
15 d	16	3.16 $\pm$ 0.94	609 $\pm$ 171	9.4 $\pm$ 3.7	200.1 $\pm$ 98.4	8.7 $\pm$ 3.4	6.7 $\pm$ 2.9	
30 d	16	2.79 $\pm$ 1.01	306 $\pm$ 47	6.5 $\pm$ 2.0	141.6 $\pm$ 77.8	11.9 $\pm$ 6.6	4.7 $\pm$ 3.6	0.8 $\pm$ 0.6 ^a

注: Hb: 血红蛋白, RBC: 红细胞计数, PLT: 血小板计数, PT: 凝血酶原时间, INR: 国际标准化比值, APTT: 活化部分凝血活酶时间, Fib: 纤维蛋白原, LDH: 乳酸脱氢酶, BUN: 尿素氮, Cr: 肌酐, TBil: 总胆红素, IBil: 间接胆红素; 与 1 d 比较, ^a $P < 0.01$; 与 3 d 比较, ^b $P < 0.01$; 空白代表未测

行性减少, 并见大量红细胞碎片及异型红细胞, 此为微血管血栓性急性溶血有力的临床证据^[2], 同时血清 LDH 增高即提示血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的诊断^[3]。血小板减少的原因不详且机制不清。初期认为 PLT 下降与合并 DIC 有关, 经反复化验纤维蛋白原(Fib)均 > 1.0 g/L, 仅有 2 例一过性减低, 1 例合并一过性 PT 延长 5 s, 经反复输注新鲜血浆、单采血小板悬液及低分子肝素钙抗凝治疗, PLT 在 3 ~ 5 d 后逐渐上升达 $40 \times 10^9/L$ 以上, 各项凝血指标基本正常, 但重症患者临床出血表现未改善反而加重, 最终 3 例患者死于出血, DIC 诊断不成立。可以认为快速大量 PLT 减少的主要原因并不是 DIC, 可能是血中高浓度 AsH₃ 使血管内皮广泛损伤^[2-5]、血管舒张收缩功能障碍、血管内膜受损、血管壁炎性改变、血管扩张所致。血管内皮广泛损伤导致血小板被激活, 形成数量不等的血小板血栓, PLT 快速下降是血小板被大量激活和消耗, 形成大量广泛血小板血栓而非纤维蛋白消耗的临床依据, 并非凝血因子迅速减少造成。即血栓性微血管病(TMA)的病理改变机制有别于 DIC。

TMA 的主要表现形式是 TTP/溶血性尿毒症综合征(HUS)^[6]。TTP/HUS 的发病机制可能是多种机制联合作用的结果^[7-8]。本组患者的临床表现与 TMA 基本相同, 但致病因素明确是急性 AsH₃ 气体中毒。说明急性 AsH₃ 中毒时可导致

TMA 的发生。

本组重症患者经止血、单采血小板和新鲜血浆反复输注治疗后疗效较差, 血小板未输注或少输注的患者经过 HD+HP 治疗后, 肾功能各指标逐渐改善的同时, 其出血表现和 PLT 也随即逐渐改善, 部分重症患者在反复输注血小板的同时, 经 HD+HP 治疗后, 肾功能的各项指标改善后又迅速恶化, 尽管各凝血指标基本正常, 外周血 PLT 也可达到 $40 \times 10^9/L$ 以上, 其临床出血表现仍呈进行性加重, 说明血小板输注越多, 病情反而越加重。在 TMA 或 TTP 的治疗上有报道指出: 治疗首选 HD、血浆输注和血浆置换联合肾上腺皮质激素, 输注血小板可加重血小板聚集和微血管栓塞, 加重病情^[7-9]。故目前认为, 急性 TMA 除非有危及生命的出血, 一般禁止单独输注血小板悬液。治疗方法类似于急性 AsH₃ 中毒, 间接说明了 AsH₃ 中毒与 TMA 的相关性。重症患者体内 AsH₃ 含量高, 不能及时被清除完全, 血管内皮细胞持续受到损伤, 甚至血管壁变性或坏死, 在血小板输注治疗中, 血小板血栓持续不断大量形成, 血栓形成的量越多、血小板消耗越多, 临床出血表现越加重, 各器官损伤不能恢复反而加重。因此临床治疗应避免单纯“火上浇油、雪上加霜”式治疗方法, 应以清除毒物为重点^[4-5]。

综上, 职业性急性 AsH₃ 中毒发生的 PLT 减少原因可能是微血管的血小板血栓形成所致, 治疗以尽早快速清除毒物

为主, 尽量避免应用输注血小板悬液以防加重病情。而急性 AsH₃ 中毒是否是微血管血栓性溶血发病的主要原因之一, 它们之间的关系如何还需进一步大量研究证实。

参考文献

- [1] 何凤生. 中华职业医学. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 343-347.
- [2] 黄颖, 陶洁, 郑以州, 等. 血栓性血小板减少性紫癜 18 例临床分析. 临床血液学杂志, 2007, 20: 143-145.
- [3] Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med, 2002, 347: 589-600.
- [4] 李森林, 王新文, 彭静, 等. 急性砷化氢中毒的治疗——附 52 例分析. 中国工业医学杂志, 2000, 13: 104-105.
- [5] 张智刚, 卢杰, 李森林. 血浆置换加血液透析治疗急性砷化氢中毒并多器官功能障碍综合征. 中国血液净化, 2006, 5: 347-348.
- [6] 张文, 陈楠. 血栓性微血管病的病因和诊治进展. 中国实用内科杂志 (临床版), 2006, 26: 1198-1200.
- [7] 蔡奕峰, 腾镭, 施文喻, 等. 血浆置换治疗血栓性血小板减少性紫癜 13 例. 中国危重病急救医学, 2009, 21: 509.
- [8] 冯维, 梁兰青, 刘阳, 等. 溶血性尿毒症综合征(重复肾活检 1 例). 中国危重病急救医学, 2001, 13: 61-62.
- [9] 李英. 血栓性微血管病的诊治进展. 继续医学教育, 2006, 20: 45-48.

(收稿日期: 2012-03-12)

(本文编辑: 李银平)