

699例中重度小儿铅中毒的临床病例分析

李素芳 强雪芹 刘 强 陈维永 熊 雪*
成都市第七人民医院内分泌科 四川成都 610044

摘要:目的:探讨甘孜州某医院中重度小儿铅中毒的临床特征、治疗效果,为儿童铅中毒的临床诊治提供科学依据。方法:对甘孜州某医院2021年7月至2021年9月收治的699例中、重度铅中毒住院患儿资料进行统计分析,包括病史采集、临床表现、实验室检查、治疗效果等。结果:小儿铅中毒可累及各个脏器,急性期以消化系统症状为主,实验室检查部分表现为贫血、肝肾功能异常。治疗主要以依地酸钙钠静滴为主,对中、重度小儿铅中毒患儿驱铅2个疗程。结论:中重度铅中毒可致患儿出现贫血、肝肾功能损害,依地酸钙钠驱铅治疗安全、有效。

关键词:铅中毒;儿童;依地酸钙钠

铅是一种具有全身多系统毒性的重金属元素,在环境中广泛存在。儿童各器官系统尚处于生长发育阶段,且对铅的吸收率较成人更高,排泄率更低,因此铅对儿童健康的危害更大^[1]。在我国,含铅药物使用主要来自于民间偏方,使用情况存在明显的地域性特征^[2]。2021年7月至2021年9月甘孜州某医院收治了699例小儿铅中毒病例,均为长期服用某民间偏方所致。本研究回顾分析其病史、临床特征、治疗效果等,旨在为儿童铅中毒的临床诊治提供科学依据,现将临床资料报道如下。

一、资料与方法

(一) 一般资料

通过对当地儿童的血铅筛查,中、重度铅中毒建议住院治疗,699例患儿中男344例,占49.2%;女355例,占50.8%。年龄最小9个月,最大18.4岁,平均年龄(8.13±3.82)岁。年龄段分布:0~1岁婴儿期12例;1~3岁幼儿期74例;3~6岁学龄前期154例;学龄期6~12岁学龄期350例;青春期12~18.4岁109例,本组患儿主要集中在学龄前期及学龄期,婴儿少见。

(二) 指标检测

1. 血铅检测方法

治疗前后查血铅水平,均为空腹静脉血,送四川省甘孜藏族自治州疾病预防控制中心检测,采用电感耦合等离子体质谱法检测(ICP-MS)。

2. 血常规肝肾功能检测

治疗前后查血常规、肝肾功能,均为空腹静脉血,置于EDTA管,使用全自动血细胞分析仪(迈瑞医疗国际有限公司)测定血常规,使用BS-430全自动生化分析仪(迈瑞医疗国际有限公司)测肝、肾功能。

(三) 诊断标准

参照2006年中国卫生部《儿童高铅血症和铅中毒预防指南》及《儿童高铅血症和铅中毒分级和处理原则(试行)》标准分类:①高铅血症:连续两次静脉血铅水平为100~199 $\mu\text{g/L}$;②铅中毒:连续两次静脉血铅水平等于或高于200 $\mu\text{g/L}$;③并依据血铅水平分为轻、中、重度铅中毒:轻度铅中毒:血铅水平为200~249 $\mu\text{g/L}$;中度铅中毒:血铅水平为250~449 $\mu\text{g/L}$;重度铅中毒:血铅水平等于或高于450 $\mu\text{g/L}$ ^[3]。

(四) 治疗方法

本组病例均为住院治疗。处理原则:①脱离铅污染源。②卫生指导:注意个人卫生,勤洗手,勤剪指甲;避免使用成份不明的偏方药剂或药丸;远离铅作业场所;清洗玩具和用品;避免接触劣质喷漆玩具、成人化妆品、某些食物(爆米花、皮蛋、油炸灌装食品);避免被动吸烟。③营养干预:定时进食,避免食用过分油腻的食品、膨化食品;经常食用含钙充足的乳制品和豆制品;含铁、锌丰富的动物肝脏、血、肉类、蛋类、海产品;富含维生素C的新鲜蔬菜、水果等。④药物治疗:中度铅中毒:治疗药物:依地酸钙钠,用量为1000 mg/m^2 体表面积,静脉注射,5天为一疗程;重度铅中毒:治疗药物:依地酸钙钠,用量为1000~1500 mg/m^2 体表面积,静脉注射,5天为一疗程。疗程结束后每周复查一次血铅,如等于或高于450 $\mu\text{g/L}$,可重复上述治疗方案;此次入组

基金项目:成都市医学科研项目(20220250)

作者简介:李素芳(1983-),女,汉族,湖北,副主任医师,硕士,研究方向:内分泌方向。

中血铅水平较高，均进入了第二疗程，重复上述治疗方案1次，治疗结束后复查血铅、血常规、肝肾功能。

(五) 统计学方法

采用SPSS 29.0统计学软件进行数据分析，计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组内治疗前后比较采用配对t检验，以P<0.05为差异有统计学意义。

二、结果

(一) 临床表现

699例患儿早期表现食欲差29例，腹痛腹泻10例，其余均为筛查发现。伴有贫血患儿168例，轻度贫血

141例，中度贫血27例，重度贫血0例。经2个疗程驱铅治疗后，患儿的血红蛋白(HGB)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、平均血红蛋白量(MCH)、红细胞平均体积(MCV)均高于治疗前，贫血有所改善，差异有统计学意义(P<0.001)(表1)。

(二) 驱铅治疗前后的血铅水平

治疗前平均血铅浓度为(606.624 ± 177.76) μg/L，经一系列的驱铅治疗措施后，平均血铅浓度为(337.312 ± 126.74) μg/L，血铅浓度明显下降，治疗有效，差异有统计学意义(P<0.001)(表2)。

表1 患儿治疗前后外周血常规比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间点	HGB (g/L)	MCHC (g/L)	MCH (pg)	MCV (fL)
治疗前 (n=699)	122.89 ± 14.32	337.88 ± 14.03	26.746 ± 2.86	79.190 ± 7.21
治疗后 (n=699)	123.694 ± 15.05	338.29 ± 11.78	26.948 ± 2.91	79.466 ± 7.27
t值	-1.126	-0.746	-2.368	-1.253
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 患儿治疗前后外周血铅水平比较
(μg/L, $\bar{x} \pm s$)

时间点	血铅
治疗前 (n=699)	606.624 ± 177.76
治疗后 (n=699)	337.312 ± 126.74
t值	55.969
P值	<0.001

(三) 患儿治疗前后的肝肾功能指标变化

治疗前：①肝功能：丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高男16例，女8例；天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高男32例，女37例；总胆红素(TBIL)升高男2例，女0例；直接胆红素(DBIL)升高男11例，女26例；间接

胆红素(IBIL)升高男1例，女0例；总胆汁酸(TBA)升高男43例，女39例；②肾功能：肌酐(CREA)升高男0例，女8例；尿素(UREA)均无升高。治疗后：①肝功能：ALT升高男12例，女10例；AST升高男22例，女25例；TBIL升高男1例，女3例；DBIL升高男21例，女19例；IBIL升高男0例，女1例；TBA升高男25例，女12例；②肾功能：CREA升高男0例，女0例；UREA均无升高。经t检验分析，AST、TBA、CREA、UREA较治疗前均有所下降，治疗前肾功能异常患儿8例，治疗后均恢复正常；治疗前AST升高患儿69例，治疗后均有所下降。ALT、TBIL、IBIL、DBIL较治疗前有所上升，但大部分均在参考值正常范围内。

表3 患儿治疗前后外周血肝肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间点	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (μmol/L)	DBIL (μmol/L)	IBIL (μmol/L)	TBA (μmol/L)	CREA (μmol/L)	UREA (mmol/L)
治疗前 (n=699)	20.7194 ± 11.95	29.784 ± 6.93	8.7572 ± 4.44	3.3771 ± 1.91	5.4005 ± 2.78	5.5715 ± 3.93	46.465 ± 12.04	4.1438 ± 1.22
治疗后 (n=699)	20.986 ± 16.35	27.915 ± 7.70	9.1644 ± 3.93	3.5849 ± 1.67	5.5947 ± 2.47	4.1456 ± 3.10	43.149 ± 9.01	3.9406 ± 1.21
t值	-0.615	7.071	-2.884	-3.282	-2.058	8.222	7.672	4.051
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

三、讨论

人们通常认为铅中毒的暴露来源是工业性或职业性污染，事实上，生活来源的铅中毒也不容忽视。儿童生活性铅中毒相关因素多集中在吮吸手指或啃咬玩具、进食含铅量较高食物、居住地距离马路较近或经常外出、

同居住者中有吸烟习惯、同居住者工作环境含铅较高、母亲初中以下学历^[4]以及民间传统风俗和偏方药物的使用^[5]等。世界多个地区对使用传统药物所致的铅中毒也有散例报告^[6, 7]。传统药物在我国的使用较为普遍，药物类型、使用方法、用途等因地区而异，具有明显地域

性特点^[8]。周琴^[8]等对1981—2009年我国含铅类中药致铅中毒的文献分析后发现山东中药引起铅中毒相对最多,其次为湖南、辽宁、陕西等省份,红丹粉、黄丹粉、治疗癫痫含铅偏方等其它含铅偏方、中药已存在数百年,只是通过血铅筛查技术的普及这些病例才被发现。本文中699例儿童铅中毒均为长期服用某民间偏方所致,通过对当地儿童的血铅筛查发现,699例患儿中男344例,女355例,年龄最小9个月,最大18.4岁,本组患儿主要集中在学龄前期及学龄期,婴儿少见,考虑主要与服用偏方的时间、摄入量有关。因此,加强科普宣传、健康教育是预防铅中毒的重要措施,包括知识讲座、心理辅导、互联网教育、患儿生活习惯纠正、患儿营养干预等^[9]。尤其是互联网教育,具有快速、方便、直接等特点,大大提升了工作效率,可帮助铅中毒患儿提高治疗依从性及治疗有效率,帮助患儿提高生活质量,恢复健康,此种教育模式和路径值得在今后的医疗工作中持续推广并延续到其他疾病的治疗护理中^[10]。

铅主要经呼吸道和胃肠道进入人体,也有少部分经皮肤吸收进入机体。其中经胃肠粘膜吸收进入机体的铅只有5%~15%进入血液循环。进入血液循环的铅约99%与红细胞中的血红蛋白结合,经血液循环途径进入大脑、肝、肾等器官,经过4~6周以后,血液中的铅大部分会沉积到骨骼中,铅沉积在骨骼中可长达30年^[11]。铅在人体中广泛分布,并对机体各系统和器官产生损害。首先,红细胞最先接触铅,对铅毒性很敏感。贫血是中度铅中毒的表现之一,在贫血出现之前,红细胞就有不同程度的病理改变,如卟啉代谢的异常、红细胞氨基酮戊酸脱水酶活性的抑制、血锌卟啉升高,从而导致红细胞寿命缩短^[12];同时血铅通过抑制 δ 氨基乙酰丙酸脱水酶与铁络合,引起血红蛋白合成减少。一般认为血红蛋白合成抑制和红细胞寿命缩短是铅致贫血的原因。本文中重度铅中毒伴有贫血患儿168例,轻度贫血141例,中度贫血27例,重度贫血0例。经2个疗程驱铅治疗后,患儿的HGB、MCHC、MCH、MCV均高于治疗前,贫血明显有所改善。这与Cao等^[13]报道结果相一致。其次,人体中超过33%的累积铅存在于肝脏中,涉及铅肝毒性的动物实验表明,铅暴露改变了参与异生物代谢、胆固醇代谢和肝生的酶和分子。铅暴露可能通过氧化应激引起的膜损伤增加了酶从肝细胞进入血液循环的通透性,从而导致了血清ALT和AST水平升高^[14]。此外,人体接触铅以后,对肝的影响主要是使肝肿大,并激活肝炎反应,主要表现为胆管胆汁淤积,脂质过氧化可

能是铅中毒引起胆汁淤积的机制之一^[15]。本文中中重度铅中毒患儿中ALT升高男16例,女8例;AST升高男32例,女37例;TBA升高男43例,女39例,TBIL、DBIL、IBIL也有轻度的升高,经治疗后AST、TBA较治疗前均有所下降,ALT、TBIL、IBIL、DBIL较治疗前有所上升,但大部分均在参考值正常范围内,进一步证实了铅暴露对肝细胞的损伤及造成胆管胆汁淤积。体内的铅主要由肾脏排出,近端肾小管上皮细胞是铅毒性损害的主要靶点,早期为近曲肾小管重吸收功能障碍,中期则可出现肾小管萎缩,晚期可出现慢性肾功能衰竭。在临床检验中,尿微量白蛋白(mAlb)、 α 1-微球蛋白(α 1-MG)和 β 2-微球蛋白(β 2-MG)联合检测可以作为铅接触人员早期肾损害的重要检测指标,减少漏诊,为及时对早期肾损伤患者实施恰当的保护肾功能药物治疗提供了保障^[16]。持续的铅暴露会导致肾小管上皮细胞生成减少,使肾小管对物质的排泄和吸收功能受到损害,临床检验常出现血肌酐、尿素、胱抑素-C的升高^[17]。本研究中铅中毒患儿CREA升高女童8例,UREA均无升高,考虑为长期口服偏方所致的慢性中毒性肾损伤,经驱铅治疗后均恢复正常。除本文中观察指标外,近年的研究中铅中毒对神经系统、智力、骨代谢等各系统的损伤也有了进一步的证实^[18-20]。因此,加强对铅中毒的认知和疾病宣传、防控十分迫切。

GBZ37-2002《职业性慢性铅中毒诊断标准》中指出,驱铅治疗常用依地酸二钠钙、二巯丁二酸钠注射及二巯丁二酸胶囊(DMSA)。依地酸钙钠为目前最常用的大分子络合剂,是首选驱铅治疗的螯合剂,能与铅发生络合反应,形成稳定的水溶性络合物(依地酸铅),逐渐随尿排出。本文中699例患儿通过依地酸钙钠静滴驱铅2个疗程后,治疗前平均血铅浓度为(606.624±177.76) μ g/L,治疗后平均血铅浓度为(337.312±126.74) μ g/L,血铅浓度明显下降,再次证实了依地酸钙钠在治疗铅中毒中的显著疗效。传统的螯合剂有明确的排铅作用,但因其不良反应明显,不适宜临床长期使用。近年来越来越多的研究表明治疗铅中毒的抗氧化剂与螯合剂相比优势明显,不良反应小,如槲皮素、葛根素、褪黑素、大蒜素、姜黄素、维生素C、维生素E、微量元素如钙、硒、锌等。此外,我国传统中医药如丹参注射液、土茯苓、枸菊复方、耳穴压豆中医治疗方法等在治疗铅中毒中也有一定的疗效,且不增加驱铅治疗中的副作用。

长期不同程度的慢性铅暴露会对人体造成不同程度的损害,铅对人体的危害几乎涉及全身各个系统。随着

对铅毒性的研究更加深入,铅中毒可防可治,需提高人们对铅中毒的认知。

参考文献

[1]乔增运,李昌泽,周正,等.铅毒性危害及其治疗药物应用的研究进展[J].毒理学杂志,2020,34(5):416-420.

[2]应晓兰,徐健,颜崇淮.世界范围内传统药物所致铅中毒[J].卫生研究,2016,45(5):862-867.

[3]国家卫生计生委妇幼健康服务司.儿童高铅血症和铅中毒分级和处理原则(试行)[R].中华人民共和国卫生部公报,2006.

[4]苗杨.康平县5720例儿童血铅水平及影响因素调查分析[J].中外女性健康研究,2022,1(2):194-195.

[5]部振彦,徐健,古桂雄,等.儿童铅中毒129例门诊病例分析[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(11):831-834.

[6]MATHEE A, NAICKER N, TEARE J. Retrospective investigation of a lead poisoning outbreak from the consumption of an ayurvedic medicine: Durban, South Africa[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(7): 7804-7813.

[7]IBRAHIM A S, LATIF A H. Adult lead poisoning from a herbal medicine[J]. Saudi Med J, 2002, 23(5): 591-593.

[8]周琴,林国楨,沈雪仪,等.1981—2009年我国含铅类中药致铅中毒的文献分析[J].中国工业医学杂志,2011,24(5):394-396.

[9]黄春桃,张云花,曾凤龙,等.多种形式的健康教育对中度铅中毒儿童的防治效果[J].职业卫生与应急救援,2022,40(2):192-197.

[10]薛文芳,张小鸥,王威,等.传统教育路径与互联网教育路径在儿童铅中毒排铅治疗中的效果[J].中国妇幼保健,2020,35(20):3751-3753.

[11]Hohnadel DC, Sunderman FW Jr, Nechay MW, et al. Atomic absorption spectrometry of nickel, copper, zinc, and lead in sweat collected from healthy subjects during sauna bathing[J]. Clin Chem, 1973, 19(11): 1288-1292.

[12]Farooq Y, Farooq MA, Hussain A. Role of ascorbic acid supplement in amelioration of anaemia in lead intoxication[J]. J Pak Med Assoc, 2016, 66(9): 1073-1076.

[13]Cao YM, Kong YL, Liu J. Study on the health

effects of occupational exposure to lead exceeded[J]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi, 2018, 36(12): 943-946.

[14]Esther F, Temitope T, Bruno Chikere. Lead exposure-induced changes in hematology and biomarkers of hepatic injury: protective role of TrévoTM supplement[J]. Environmental Analysis Health and Toxicology, 2022, 37(2): e2022007-0.

[15]Kasperczyk A, Dziwisz M, Ostaowska A, et al. Function of the liver and bile ducts in humans exposed to lead[J]. Hum Exp Toxicol, 2013, 32(8): 787-796.

[16]徐素仿,钱芳,邵静,等.尿mAlb、 α 1-MG、 β 2-MG联合检测在职业性铅中毒肾损伤早期诊断中的临床应用[J].职业卫生与应急救援,2019,37(6):556-558.

[17]章竞,张恒东,骆公成.职业性低水平铅暴露对作业人员血压和肾功能的影响研究[J].山西医药杂志,2019,48(16):1974-1976.

[18]Yifei Duan, Hua Shi and Yongmei Jiang. The Blood Lead Levels of Children and the Loss of Ca²⁺ from Neurons Owing to Lead[J]. Environ. Res. Public Health, 2021, 18(22): 12051.

[19]Serve Heidari, Shayan Mostafaei, Nazanin Razavian, et al. The effect of lead exposure on IQ test scores in children under 12 years: a systematic review and meta-analysis of case-control studies[J]. Systematic Reviews, 2022, 11(1): 106.

[20]Aiyong Cui, Peilun Xiao, Baoliang Hu, et al. Function of the liver and bile ducts in humans exposed to lead[J]. Blood Lead And Bone Density, 2022, 7(13): 928752.

[21]吕天依,王宁,闫平慧.铅中毒氧化应激机制及抗氧化治疗研究进展[J].新乡医学院学报,2020,37(9):897-900.

[22]唐先雨.丹参注射液联合依地酸钙钠对职业性铅中毒患者的治疗价值[J].中国药物经济学,2020,15(10):70-72.

[23]李洁,程双,董丹阳.土茯苓解重金属铅毒性物质基础的初步研究[J].中草药,2022,53(1):117-125.

[24]戴虹,刘敏敏,冯双清.枸菊复方对平缓排铅的效果研究实验[J].北方药学,2021,18(1):136-138.

[25]张慧慧,蒋红宇,邱根祥.耳穴压豆联合降铅I号冲剂治疗学龄前儿童高铅血症的临床观察[J].中国现代医生,2020,58(13):136-139.