

亚硝酸盐中毒迟发性脑病二例分析

任尚娴

济宁医学院附属医院急诊科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年10月21日; 录用日期: 2022年11月15日; 发布日期: 2022年11月24日

摘要

迟发性脑病(delayed encephalopathy)又称迟发性神经系统后遗症(delayed neurological sequelae, DNS),是一种延迟出现的,以认知、精神、意识障碍、锥体系或锥体外系、大脑皮层局灶性神经损害为主要表现的脑功能障碍,临床上多见于急性一氧化碳中毒后的2天到2月内,这段时期又称为“假愈期”。急性亚硝酸盐中毒是急诊科常见的中毒性疾病,但亚硝酸盐中毒合并迟发性脑病的病例报道并不多见。本文通过济宁医学院附属医院诊治的两例重度急性亚硝酸盐中毒合并迟发性脑病患者的病例分析,进一步讨论亚硝酸盐中毒迟发性脑病的发生机制及预防措施。

关键词

亚硝酸盐中毒, 迟发性脑病, 发病机制

Analysis of Two Cases of Delayed Encephalopathy Caused by Nitrite Poisoning

Shangxian Ren

Emergency Department, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Oct. 21st, 2022; accepted: Nov. 15th, 2022; published: Nov. 24th, 2022

Abstract

Delayed encephalopathy, also known as delayed neurological sequelae (DNS), is a kind of delayed onset, brain dysfunction characterized by cognitive, mental and consciousness disorders, cone system or extrapyramidal system, and focal nerve damage in the cerebral cortex, and is commonly seen in the first 2 days to 2 months after acute carbon monoxide poisoning. This period is also known as the “false recovery period”. Acute nitrite poisoning is a common toxic disease in the emergency

department, but the case reports of nitrite poisoning complicated with delayed encephalopathy are rare. Through the analysis of two cases of severe acute nitrite poisoning complicated with delayed encephalopathy in the Affiliated Hospital of Jining Medical University, this paper further discusses the occurrence mechanism and preventive measures of delayed encephalopathy caused by nitrite poisoning.

Keywords

Nitrite Poisoning, Delayed Encephalopathy, Nosogenesis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

亚硝酸盐与人们的生活、生产密切相关。急性亚硝酸盐中毒是急诊抢救室常见的植物性毒物中毒，其起病急骤，病情进展迅速，如患者或接诊医务人员缺乏病情识别的警惕性，延误治疗容易危及生命。但如能早期识别、迅速诊断并及时给予解毒等对症治疗措施，患者中毒症状能迅速改善，大多数预后良好，不会遗留后遗症。本文介绍两例急性亚硝酸盐中毒患者，在出院后恢复期内均出现不同程度“迟发性脑病”的表现，亚硝酸盐中毒迟发性脑病的发生机制及预防治疗措施值得广大急诊医疗工作者引起重视。

病例一：患者女性，56岁，农民，既往有“慢性支气管炎”30年，“2型糖尿病”病史5年，自服“盐酸二甲双胍”治疗，血糖控制可，平素体质一般。因“头晕、呕吐12小时余，被人发现意识不清10小时”于2021-09-24来诊，发病前曾进食“卤制排骨”，同食者(患者丈夫，进食量少)有类似头痛、头晕、呕吐症状，但其神志一直清楚。被发现时患者口唇、眼眶、双手皮肤紫绀、全身大汗、呼吸困难，家人立即拨打120送入我院，途中测随机血糖11.2 mmol/L，监测血氧饱和度78%，给予面罩加压吸氧、生理盐水建立静脉通路对症处理，患者意识逐渐转为恍惚。入抢救室后紧急查体：T 37.5℃，P 126次/分，R 25次/分，BP 113/66 mmHg，血氧饱和度84%。神志恍惚，精神萎靡，疼痛刺激有反应，面色、眼眶、口唇、指端紫绀，双侧瞳孔直径约4 mm，对光反射存在，伸舌不配合。呼吸稍促，心肺听诊未闻及明显异常，腹软，压之无痛苦反应，肠鸣音2次/分。四肢有自主活动，肌张力正常，肌力检查不配合，双侧巴氏征未引出。急查血气分析：血液酸碱度7.48，二氧化碳分压32 mmHg，氧分压60 mmHg，血糖13.30 mmol/L，乳酸2.1 mmol/L，剩余碱0.8 mmol/L，碳酸氢盐23.8 mmol/L，钠136.00 mmol/L，钾3.40 mmol/L，高铁血红蛋白38.5%，碳氧血红蛋白0.0%，氧合血红蛋白57.9%。完善颅脑CT等相关化验检查排除其它急性意识障碍性疾病后首先考虑“急性亚硝酸盐中毒”，给予“亚甲蓝注射液60 mg”稀释静推后收入急诊监护室，同时给予还原性谷胱甘肽、大剂量维生素C、脏器功能保护等治疗措施。入室后患者意识转清醒，皮肤黏膜紫绀逐渐消失，呼吸困难明显改善，血氧饱和度逐渐升至90%以上。入室2小时后复查血气分析：血液酸碱度7.40，二氧化碳分压38 mmHg，氧分压64 mmHg，血糖10.40 mmol/L，乳酸1.0 mmol/L，剩余碱-1.1 mmol/L，碳酸氢盐23.5 mmol/L，钠137.00 mmol/L，钾3.40 mmol/L，高铁血红蛋白1.0%，碳氧血红蛋白2.0%，氧合血红蛋白93.1%。患者丈夫查体仅口唇、双手指端发绀，急查血气分析提示高铁血红蛋白19.5%，亦证实“急性亚硝酸盐中毒”，对症吸氧解毒药物处理后收入急诊科病房并于次日治愈出院。经上述积极对症治疗患者神志清楚，思维正常，应答切题，监测生命体征及

血糖平稳,于2021-09-30好转出院,2021-10-06电话随访未诉特殊不适。2021年10月下旬患者逐渐出现反应迟钝、言语缓慢、活动乏力、容易忘事,日常生活未受显著影响,最初未在意。此后上述症状进行性加重,记忆力明显减退,言语交流障碍、行走不稳,左下肢拖沓,日常进食、穿衣动作迟缓,双手时有不自主摸索,小便失禁,大便尚能自主。整个病程中患者丈夫日常行为一直无异常。2021-11-05患者于当地医院行颅脑MR提示:1)符合中毒性脑病MRI表现;2)脑MRA未见明显异常。2021-11-06因“迟发性脑病”第二次收入院治疗,入院查体:神志清,精神差,反应迟钝,言语缓慢,记忆力减退,双侧瞳孔直径约3mm,对光反射灵敏,眼动充分,未见眼震,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,颈软,心肺查体无异常,腹软,四肢肌力肌张力正常,腱反射减低,双侧巴氏征阴性。认知功能评估发现患者近事记忆、即刻记忆下降,远期记忆大致正常,语言理解及表达能力明显下降,简单计算能力明显下降,进食、穿衣、如厕等日常生活需要照顾。入院后给予乙酰谷酰胺、胞磷胆碱营养神经,多奈哌齐改善记忆,规律行高压氧治疗(每日1次)。完善腰穿检查,脑脊液常规:未见明显异常;脑脊液真菌涂片、抗酸杆菌涂片、一般细菌涂片未见明显异常;2021-11-14,脑脊液生化分析:葡萄糖4.6mmol/L,脑脊液蛋白0.45g/L,余项无明显异常,考虑和颅内多发病灶有关;脑脊液特定蛋白组合未见明显异常。2021-11-14脑电图提示行中度异常脑电图。经治疗后患者反应迟钝逐渐好转,部分应答可切题,近事记忆力改善,四肢肌力肌张力正常,肢体活动较前灵活。2021-11-21颅脑MR结论:1)双侧半卵圆中心、放射冠区及胼胝体压部对称性异常信号,结合病史,考虑中毒性脑病;2)SWI序列未见明显异常;3)双侧乳突炎症、积液;4)右侧下鼻甲肥大。2021-11-25患者好转出院,继续口服营养神经药物及高压氧治疗(每日1次)。2022-12-30电话随访患者反应仍稍迟钝,记忆力进一步改善,基本语言交流无障碍,大小便自主,日常活动基本自理,已能独立出门活动。

病例二:患者女性,58岁,退休工人。否认慢性疾病病史。因“晕厥4小时”于2022-04-20来诊。患者4小时前进食胡辣汤10余分钟后出现晕厥、呼之不应,当时无口吐白沫、肢体抽搐、大小便失禁等异常,约2~3分钟后神志转清,自觉心慌、胸闷、出汗、胸骨后疼痛不适,立即送至当地县医院行心电图提示“窦性心动过速”,颅脑CT排除急性脑出血,考虑“急性冠脉综合征、急性肺栓塞?”,给予阿司匹林肠溶片300mg、硫酸氢氯吡格雷片300mg、琥珀酸美托洛尔缓释片47.5mg口服,依诺肝素4000u皮下注射,随即拨打120转入我院。入抢救室查体:T36.2℃,P104次/分,R21次/分,BP102/55mmHg,血氧饱和度73%。神志清,精神可,面色、口唇及指甲显著紫绀,呼吸稍促,皮肤潮湿,心肺听诊未闻及明显异常,腹软,无压痛,四肢肌力肌张力正常。急查血气分析:血液酸碱度7.46,二氧化碳分压34mmHg,氧分压307mmHg,血糖6.00mmol/L,乳酸1.3mmol/L,剩余碱0.4mmol/L,碳酸氢盐24.2mmol/L,钠144.00mmol/L,钾3.80mmol/L,高铁血红蛋白61.4%,碳氧血红蛋白-2.0%,氧合血红蛋白38.5%。考虑“急性亚硝酸盐中毒”,给予“亚甲蓝注射液100mg”稀释后静推,急查胸痛三联:1)左前降支近段非钙化斑块并管腔轻中度狭窄;2)肺动脉CTA未见明确异常;3)主动脉CTA未见明确异常。随即收入急诊监护室给予导泻、大剂量维生素C及还原性谷胱甘肽抗氧化、补液等对症治疗,患者呼吸困难症状明显改善,皮肤紫绀消失,血氧饱和度逐渐回升至98%。4小时后复查血气分析:血液酸碱度7.39,二氧化碳分压39mmHg,氧分压217mmHg,血糖5.60mmol/L,乳酸1.0mmol/L,剩余碱-1.2mmol/L,碳酸氢盐24.0mmol/L,钠141.00mmol/L,钾3.50mmol/L,高铁血红蛋白1.1%。此后患者未再诉不适,病情逐渐稳定并于2022-04-24治愈出院。2022-05-05电话随访患者未告知异常情况。2022-05-12家属电话反馈患者时有反应迟钝、目光呆滞、忘事,但语言交流、日常行为尚未受显著影响。此后患者因家庭原因无法返回我院复诊,遂指导患者于当地县医院完善相关检查,脑电图提示“边缘状态脑电图”,颅脑MR阅片见脑内多发缺血变性灶,侧脑室旁及双侧半卵圆中心对称性脑白质脱髓鞘改变。考虑患者出现“迟发性脑病”,建议行高压氧治疗(每天1次,每疗程10天)并口服营养神经药物,经上述治疗1月

后患者反应迟钝、忘事症状逐渐改善，2月后患者反应仍迟钝，但近事记忆力基本恢复，日常行为正常。

2. 病例讨论

亚硝酸盐主要为亚硝酸钠(钾)，多为白色的粉末或结晶，味微咸略带苦味，易溶于水，因其与肉制品中的肌红素结合而具有防腐、成色、护色的作用，故而常作为防腐剂和发色剂广泛应用于食品加工行业，但添加剂量需严格遵循国家卫生标准，超标易导致中毒。有些新鲜蔬菜如小白菜、卷心菜、韭菜、茼蒿、菠菜等，野菜如荠菜、灰菜等均含有丰富的硝酸盐(50~150 mg/dl)和微量的亚硝酸盐(0.2~0.5 mg/dl)，当肠道功能紊乱、胃酸分泌减少时，由于肠道硝酸盐还原菌大量繁殖，使无毒的硝酸盐还原为有毒的亚硝酸盐，导致食用此类蔬菜后容易中毒。此外新鲜腌渍的咸菜、变质的熟剩菜、苦井水、蒸锅水亚硝酸盐含量亦较高，过量进食或饮用极易导致中毒[1]。

由于亚硝酸盐的外观及口感均与食盐相似，容易被当成调料品，因此目前急性亚硝酸盐中毒的首要原因是对亚硝酸盐的误食误用。亚硝酸盐中毒后潜伏期及病情严重程度与摄入量有关，最短 1.5 分钟，一般 1~3 小时，偶有长达 20 小时。亚硝酸盐毒性很大，成人摄入 0.2~0.5 g 即可引起中毒，1~3 g 可致死[2]。亚硝酸盐具有强氧化性，自肠道吸收入血后能使正常的血红蛋白(含二价铁离子)氧化为失去携氧运输能力的高铁血红蛋白(含三价铁离子)。正常人在生理情况下高铁血红蛋白(methemoglobin)一般不超过血红蛋白总量的 1.7%。高铁血红蛋白含量超过血红蛋白总量 10%~20%时，皮肤、黏膜出现发绀，引起全身组织器官缺氧；达总量的 20%~30%时出现缺氧症状、头痛、疲乏无力；达总量的 50%~60%时出现心动过速、呼吸浅快、轻度呼吸困难；大于 60%时可出现反应迟钝、意识障碍、呼吸及循环衰竭，甚至引起死亡。脑组织细胞对缺氧最敏感，故中枢神经系统最先受累，大脑皮层处于保护性抑制状态，病人出现头痛、头晕、反应迟钝、嗜睡甚至昏迷等表现。

急性亚硝酸盐中毒的治疗原则主要包括高流量吸氧、洗胃、催吐、导泻清除毒物、使用解毒剂、给予高渗葡萄糖液和大剂量维生素 C 以及防治休克等对症治疗。亚甲蓝是亚硝酸盐中毒的特效解毒剂，用法为 1%亚甲蓝 1~2 mg/kg 溶于 25%~50%葡萄糖液 20~40 ml，于 10~15 分钟内缓慢静注，如症状不缓解，2 小时可重复一次[3]。

急性亚硝酸盐中毒疗效与患者就诊时间早晚和及时确诊相关，中毒患者早期及时诊断治疗后大多预后良好，不会遗留后遗症。上述两名患者在中毒恢复期均出现不同程度“迟发性脑病”的表现，首先考虑与摄入量、缺氧时间长有关。

目前临床上亚硝酸盐中毒迟发性脑病的病例报道并不多见，一方面考虑与居民食品安全卫生意识提高、急性亚硝酸盐中毒病例减少有关，另一方面得益于大多数急性亚硝酸盐中毒的患者早期救治及时，预后良好，未遗留后遗症。提起“迟发性脑病”，临床工作中最常见的是“一氧化碳中毒迟发性脑病”，其多见于重度一氧化碳中毒患者中毒后第 2 天到第 60 天之间，主要表现为：反应迟钝、记忆力下降、震颤麻痹、大小便失禁、偏瘫甚至失语、失明、癫痫发作等大脑皮质局灶性功能障碍。病情分型根据患者的临床表现分为：1) 轻度：表现为脑组织轻度损伤，计算力、记忆力、理解力下降，语言及行为异常，反应迟钝，生活难以自理；2) 中度：中枢神经系统或其它重要器官组织受损加重，在轻度患者临床表现基础上，可出现语无伦次、痴呆、步态障碍、重度抑郁、偏瘫、尿失禁等症状；3) 重度：中枢神经系统严重受损，患者出现昏迷，甚至植物生存状态[4]。

目前针对“迟发性脑病”的发病机制尚不能完全明确，结合国内外大量文献研究，认为导致一氧化碳中毒迟发性脑病的发病机制主要有缺血缺氧学说、再灌注和自由基损伤学说、自身免疫学说、神经递质代谢紊乱学说、凋亡学说等[5]。常规治疗方法包括高压氧治疗、糖皮质激素、自由基清除剂、改善循环、营养神经细胞等[6]。其中高压氧治疗可以快速提高血液中氧的溶解量，增加细胞的通透性，提供氧

在组织细胞的扩散率,迅速改善脑部血管内皮细胞缺血缺氧症状,增加微血栓的吸收,减少自由基损伤,促进脑部代谢,同时减少神经功能的损害,改善患者的临床症状,起到良好的预防和治疗效果[7]。

亚硝酸盐中毒和一氧化碳中毒均是使血红蛋白性质发生改变而导致血液性缺氧,亚硝酸盐中毒迟发性脑病的颅脑磁共振表现与一氧化碳中毒迟发性脑病影像学改变相似,均是容易累及解剖上血液供应较少、血管结构不完善的区域,如壳核、苍白球、皮质下白质等,并产生一系列认知功能障碍、二便失禁、步态不稳、帕金森综合征表现及精神症状[8]。虽然亚硝酸盐及一氧化碳导致机体发生缺氧性损伤的具体中毒机制不同,但推测重度亚硝酸盐中毒患者也存在“假愈期”,对脑组织有类似的损伤机制。因此在及时清除毒物、应用解毒剂等治疗措施的基础上,对于早期出现严重缺氧伴急性肺水肿、脑水肿、昏迷的亚硝酸盐中毒患者及时进行高压氧治疗迅速阻断缺氧-水肿的恶性循环,改善缺血缺氧状态,同时置换出与高铁血红蛋白结合的亚硝酸盐,恢复亚铁血红蛋白的携氧能力[9]。在中毒恢复期对患者进行认知功能评估,及时完善脑电图、颅脑 MR 等检查评估病情,必要时进行规律高压氧治疗(每天 1 次,每疗程 10 天),积极预防迟发性脑病的发生,改善患者预后。

参考文献

- [1] 汪杨峻杰. 亚硝酸盐及其对人体的危害[J]. 化工管理, 2017(5): 118+120.
- [2] 张文武. 急诊内科学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [3] 王卫明. 亚硝酸盐中毒的临床预防治疗体会[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(28): 59-60.
- [4] 魏耀辉, 崔剑. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(24): 83.
- [5] 师佩佩, 李伟荣. 一氧化碳中毒后迟发性脑病发病机制及危险因素的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(11): 1529-1532.
- [6] 尹铁伦, 于逢春. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病的临床表现及预后相关因素[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(8): 844-846.
- [7] 廖媛媛, 王惠君, 杨娟, 黄欣, 郭蕊. 高压氧治疗急性中重度一氧化碳中毒疗效及预防迟发性脑病的临床价值[J]. 西部医学, 2020, 32(12): 1816-1820.
- [8] 刘君, 张冠群, 崔晓. 亚硝酸盐中毒性迟发性脑病一例[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(12): 21-22.
- [9] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2020.