

金属汞中毒脏器功能损伤研究进展

Research progress on organ function damage of metal mercury poisoning

张鹏¹ 邱泽武¹

[关键词] 汞中毒;间质性肺炎;肾病综合征;肺栓塞

Key words mercury poisoning; interstitial pneumonia; nephritic syndrome; pulmonary embolism

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2016.11.001

[中图分类号] R135.1 [文献标志码] A



专家介绍:邱泽武,主任医师,博士导师,军事医学科学院附属医院中毒救治科主任,全军中毒救治中心主任,兼任中国毒理学会中毒与救治专业委员会主任委员;中国研究型医院心肺复苏专业委员会副主任委员,北京灾害医学专业委员会副主任委员;解放军灾难医学专业委员会副主任委员;《灾害医学与救援》杂志副主编;中华医学会灾害医学分会委员;中华医学会北京科普分会委员;北京食品卫生应急处理专家;《中华内科杂志》、《中华急诊医学》、《临床急诊杂志》等10种杂志编委。长期从事中毒性疾病的基础研究与临床诊治,在百草枯、有机磷农药、杀鼠剂、重金属中毒、常见药物、植物及有毒气体的诊治方面具有丰富的临床经验;参加数十起群体中毒性事件的紧急救援和神州飞船发射、奥运会、世博会等重大活动的卫勤保障。曾参与多起中毒性疾病相关标准的制定,国家科技支撑计划课题及北京市自然科学基金课题6项,培养研究生21名,发表论文156篇,主编著书1部,副主编1部,参加著书13部,曾获军事医学杰出成就奖、中华医学科技奖三等奖及军队科技成果一、三等奖各一项。

汞(Mercury)广泛分布于地球上岩石、土壤、矿物质等中。地球板块运动和岩石风化等天然活动使得地壳岩石中的汞被释放到环境中,人类的化工行业、采矿冶金、燃煤动力行业、垃圾焚烧等每天都在向空气中排放大量汞。汞的化合物及含汞的产品与人们的日常生活息息相关。据不完全统计,汞在人类生产生活中的用途超过3000种,其中金属汞的使用比重占近30%。如疫苗^[1]生产和一些中药的炮制过程中汞被用作防腐剂^[2];工业生产中制造科学测量仪器;化工行业中用到的含汞催化剂及冶金工业常用汞齐法提取贵金属;农业上常用于制造杀虫剂。近半个世纪以来汞中毒已然成为全球性公共卫生问题,引起了多个国际组织的密切关注及研究。有学者将汞中毒列为世界上最严重的十大污染之一^[3]。

1 理化性质

汞,元素符号 Hg,原子量 205.59,密度

13.6 g/cm³,室温下为银白色可挥发的液态重金属,故又称水银。汞在常温下挥发后形成无色、无味^[4]的汞蒸气,密度约是空气密度的6倍,20℃时空气中汞的饱和浓度为15 mg/m³。自然界中汞主要以3种形态,即金属汞(或汞蒸气)、无机汞(或汞盐)及有机汞化合物。由于金属汞不溶于水及有机溶剂,故水封不能有效的防止其挥发,在空气中其溶解度增大;能溶于硝酸及热浓硫酸中,但与稀酸及碱性物质不反应。汞能溶解多种贵金属(如金和银)形成含汞合金,叫做汞齐。汞的化学性质较稳定,一般不与氧等氧化剂发生反应,但与硫可反应生成硫化汞,与氯发生反应可生成氯化汞及氯化亚汞。

2 金属汞中毒

汞及汞的化合物可经消化道、呼吸道、皮肤、静脉、食物链、眼睛及皮肤伤口等途径进入体内,引起中毒。任何形式的汞制剂都可以引起汞中毒。汞中毒的临床表现与进入体内汞的形式、中毒途径、暴露剂量、暴露时间及年龄等有密切关系^[5]。金属汞中毒途径包括经消化道摄入、呼吸道吸入及静脉

¹军事医学科学院附属医院 全军中毒救治中心中毒救治科 (北京,100071)

通信作者:邱泽武, E-mail: qiuzyw828@163.com

注射等,中毒形式以金属汞和汞蒸气为主。金属汞中毒可分为职业性和非职业性。职业性汞中毒主要发生在它的生产及应用过程中,如照明、仪表行业、冶金工业及氯碱工业等;非职业性金属汞中毒患者中毒方式呈多样化,中毒患者的比例呈逐年增多趋势,如使用偏方、意外接触、静脉注射自杀、投毒以及对汞毒性无知等引起。同时“二次汞污染”引起的中毒及医源性汞中毒现状也不容乐观^[6]。

2.1 消化道中毒损伤

金属汞很容易通过开放的消化道系统进入人体,进入消化道的金属汞基本不吸收(少于0.01%),国内外学者对此观点基本一致^[7],大多患者无临床症状。由于汞的比重较大及易流动性,很快通过胃和小肠的汞随体位变化积聚在位置较低的回盲部。合并有消化道疾病的患者会出现金属汞吸收入血引起汞中毒,血汞及尿汞值升高。此外汞蒸气暴露也会造成消化道损伤。短时间消化道接触大量汞蒸气后,最初口中仅有金属味,随即出现不同程度的口腔黏膜充血、水肿、坏死成溃疡面,口腔牙龈炎,严重者出现“汞线”。继而出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻、畏寒、发热等表现,多伴浅表淋巴结肿大。严重者出现脓血便伴里急后重感,甚至有消化道穿孔发生腹腔炎的危险。

2.2 呼吸道中毒损伤

呼吸道吸入是汞蒸气中毒最常见的途径。汞蒸气中毒经常发生在密闭环境中经行土法炼金、生产车间汞蒸气泄露、镝金或打碎体温计没及时处理等情况下,人吸入1~3 mg/m³的金属汞蒸气数小时即可引起急性汞中毒。汞蒸气具有脂溶性和高度弥散性,通过呼吸道进入肺组织,造成以呼吸系统、神经系统、消化系统及肾脏等多器官损伤^[8]。汞蒸气通过肺泡的毛细血管壁及含脂质的细胞膜迅速弥散吸收入血,被人体吸收后的汞迅速分布全身血液循环中,吸收率可高达75%~85%。呼吸道短间接触大剂量汞蒸气出现明显刺激症状,可导致呼吸道腐蚀性损伤,出现急性肺损伤,继而发生化学性肺炎^[9],最终出现间质性改变。肺部病变的严重程度与暴露浓度、暴露时间、年龄及是否有防护措施密切相关。临床上患者早期出现咽痛、咳嗽、咳痰、胸痛,严重者呼吸困难、紫绀,甚至出现非心源性肺水肿、呼吸窘迫综合征、严重呼吸衰竭及死亡^[10]。查体肺部可闻及不同程度干湿性啰音。长期职业性吸入汞蒸气主要损伤肺功能,造成肺间质纤维化。刘雨峰等^[11]报道吸入汞蒸气汞中毒胸部影像学可表现为支气管炎、间质性肺炎、实质性肺炎、肺泡性肺水肿。

近年来,国内外关于静脉注射金属汞的病例报道逐渐增多,多系自杀患者将汞通过静脉注射体内^[12],进入血管的汞在血管收缩、肌肉挤压、体位

变动、重力学等多种作用下,随血液流动沿血管逐渐汇集到肺组织,广泛、均匀的遍布两肺野,影响肺泡气体交换过程,部分患者可有缺氧及呼吸困难等表现,甚至出现成人呼吸窘迫综合征。Zorrilla等^[13]曾报道静脉注射金属汞进入体内出现肺栓塞的病例。静脉及动脉注射汞亦可循血液循环进入心脏、纵膈、肝脏、肾脏、脾脏、椎管及脑组织^[14-18],引起全身性多系统的中毒表现。

2.3 神经系统的损伤

大量研究结果显示,汞可以影响脑的生长发育、细胞凋亡、损伤生物膜及改变神经递质等。金属汞具有亲脂性,易透过血脑屏障,进入脑内的汞被氧化为Hg²⁺,与脑内组织蛋白结合紧密,不易透过血脑屏障被排出。Hg²⁺主要沉积在大脑皮层的Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ层及大脑基底节区、某些脑干核团及小脑,可使这些重要活性核团失活,亦可直接诱发Ca²⁺引起内磷脂水解引起细胞损伤,进而影响脑组织的正常生理功能。另外汞及其化合物与体内功能性酶类巯基结合,干扰酶的正常活性及相应抗氧化功能、抑制微管蛋白、破坏线粒体正常功能,引起神经元内部生化动态失衡、干扰神经递质正常活动,从而破坏神经元结构^[19]。患者表现为头晕、头疼、失眠、注意力不能集中、健忘、乏力等中枢神经系统的症状^[20]。金属汞通过生态汞循环系统、生物链富集作用进入人体,对神经系统和代谢系统造成损害^[21]。金属汞中毒对周围神经损害表现为四肢麻木、无力、感觉异常、疼痛等表现,患者自述出现“蚁行感”。

2.4 肾脏的损伤

无论是通过呼吸道吸入汞,还是静脉注射汞,进入身体的汞均以Hg²⁺的形式发挥毒性。肾脏是汞最重要的解毒和排泄器官,其蓄汞量可达体内总汞的70%~80%,且肾脏排泄缓慢,长期高负荷载汞必然引起肾损害^[22]。肾功能损害程度与体内载汞水平并无线性关系^[23]。汞通过以下机制引起肾脏损伤:①汞直接作用于肾小管上皮细胞,造成肾小管变性、急性坏死;②Hg²⁺与体内含有巯基的功能性酶及受体具有高度亲和性,造成这些酶及受体活性受抑制,生物学功能丧失;③Hg²⁺通过抑制含巯基类酶的活性,破坏正常细胞膜及细胞器的结构,引起大量细胞外液中Ca²⁺进入细胞内,引起钙超载,可造成磷脂大量分解生成花生四烯酸类物质,局部微血管收缩,加重组织细胞缺血缺氧。钙超载还可以引起大量氧自由基生成,造成组织损伤;④Hg²⁺作为外源性物质,具有免疫致病性,能与体内蛋白结合行成免疫复合物,通过肾小球滤过膜系统,导致膜性肾病^[24];有学者提出Hg²⁺首先损伤肾小管,导致受损肾小管释放出抗原而造成肾小球免疫损伤^[25];⑤Hg²⁺可与肾小管上皮细胞

的 DNA 结合,继而诱导肾小管上皮细胞凋亡,逐渐出现肾小球功能损害。短小时内接触高浓度汞蒸气,引起急性肾脏损伤,在 1 周内可发生水肿、无尿、氮质血症、高钾血症及酸中毒等急性肾功能衰竭(ARF)的表现^[26]。部分患者出现急性肾小球肾炎表现。有学者提出可以将血肌酐、血清尿素氮、尿-N-乙酰-β-D-葡萄糖糖苷酶(NAG)、尿 β2-微球蛋白(β2-MG)、尿 α1-微球蛋白(α1-MG)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)、尿簇集蛋白及胱抑素 C 作为汞中毒患者肾功能损伤早期标志物进行检测。职业性慢性汞蒸气暴露、静脉、肌肉或皮下注射金属汞,均可导致汞中毒性肾病,汞中毒性肾病病理类型主要为膜性病变和系膜增生性病变^[27]。患者多表现为肾病综合征。临床上观察到的数据显示,汞中毒患者体内汞的剂量大小与肾脏损伤之间没有明显的量效关系,即肾脏损伤严重程度与体内汞浓度没有严格的正相关性,其中的机制目前尚不清晰。

2.5 皮肤的损伤

民间经常有人使用偏方(金属汞熏蒸、含汞偏方涂抹患处或口服含汞制剂等)治疗各种皮肤病,另外一些文化水平低下对汞毒性无知的人,用手或身体其他部位直接接触金属汞,引起接触部位出现接触性皮炎,皮疹初为红色斑丘疹,可融合成片或形成水泡、溃疡,严重者出现剥脱性皮炎。在熏蒸环境下,密闭环境使局部汞浓度升高十数倍,全身接触汞蒸气的患者,加之皮肤病患者皮肤屏障系统不完整性,汞原子很容易透过皮肤及毛细血管进入体内,进入体内的汞原子很快被氧化成 Hg^{2+} ,随血液循环遍布机体各个脏器,对机体产生毒性作用。另外金属汞还可以经破损皮肤吸收进入人体从而产生毒性。在致敏状态下,皮肤再次接触金属汞可出现罕见狒狒综合征(baboon syndrome)^[28],即表现为皮肤皱着处出现境界清楚的水肿型红斑^[29]。

2.6 眼睛的损伤

很少有眼睛单独暴露于汞蒸气的文献报道,一般情况下,眼睛、呼吸道及皮肤等同时暴露于金属汞蒸气,汞能抑制线粒体细胞色素氧化酶的正常功能,阻断体内 ATP 的合成,同时消耗还原型谷胱甘肽等物质,因此汞中毒可以使晶状体发育速度减慢,从而造成视力下降。急性期出现眼睛不适,慢性接触者出现视觉损害及汞中毒性白内障,金属汞蒸气对视网膜结构和功能会产生毒性作用。

2.7 其他脏器功能损伤

金属汞或汞蒸气进入机体后,对机体的肝脏、心脏^[30]、胰腺、免疫系统及生殖系统等都会产生损害,接触金属汞或汞蒸气少有造血功能损伤的报道。肌肉或皮下注射金属汞的患者,被注射部位临近血管、淋巴管及肌肉间隙时,金属汞可透过血管、淋巴管或沿着肌肉间隙形成二次分布,分布至血管

淋巴管走形区及相应肌肉间隙。有研究表明,金属汞作为异物存在体内,将成为汞的储存库,会源源不断释放汞元素进入血液循环,对脏器造成持久性损害。

3 小结

上世纪 50 年代发生在日本的臭名昭著群体性甲基汞中毒(“水俣病”),2009 年北京西单“雪碧汞”中毒,2011 年河北固安村民重金属中毒,2014 年云南小男孩体内发现大量金属汞异物,非职业性金属汞中毒已经成为汞中毒患者中重要的部分。对于此类患者汞致病机制尚未完全明确,加之临床救治经验尚不足,导致临床诊治难度大,国内外文献报道静脉注射金属汞的患者多次驱汞治疗后血汞及尿汞明显下降,体内总汞也逐渐减少,临床症状明显好转,患者可“带汞”生存。金属汞通过多种途径及方式进入人体,肾脏及神经系统持续受损害,严重者出现肾病综合征,脑脊液汞浓度值较非汞接触者明显升高,结合临床上观察到的患者表现,提示肾脏及神经系统为此类汞中毒患者的主要损伤器官。金属汞中毒及其他形式汞中毒将成为今后一个时期医学研究的热点话题,我们还有许多亟待解决的问题需要继续研究。

参考文献

- [1] Oz S G, Tozlu M, Yalcin S S, et al. Mercury vapor inhalation and poisoning of a family[J]. *Inhal Toxicol*, 2012, 24(10): 652-658.
- [2] Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M, Zbrog Z. Mercury-induced nephritic syndrome: a case report and review of the literature[J]. *Pol J Pathol*, 2014, 65(4): 322-326.
- [3] Dias D, Bessa J, Guimarães S, et al. Inorganic mercury intoxication: a case report[J]. *Forensic Sci Int*, 2016, 259: e20-24.
- [4] Cicek-Senturk G, Altay F A, Ulu-Kilic A, et al. Acute mercury poisoning presenting as fever of unknown origin in an adult woman: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2014, 8: 266.
- [5] US Environmental Protection Agency. Mercury: health effects[J]. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, 2014.
- [6] Gandhi J A, Dahiya G. Use of percutaneous endoscopic gastrostomy tube as a conduit for endoscopic retrieval of accidentally ingested mercury[J]. *J Postgrad Med*, 2013, 59(1): 63-64.
- [7] Balk S J. Resources for pediatricians. How do I answer questions from parents, patients, teachers, and others? [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2001, 48(5): 1099-1111.
- [8] 张伊莉, 刘薇薇, 刘移民. 不同途径汞中毒对机体的分析研究[J]. *职业卫生与应急救援*, 2015, 33(4): 234-237.

- [9] Koirala S, Leinenkugel K. Notes from the Field: Acute Mercury Poisoning After Home Gold and Silver Smelting—Iowa, 2014 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015, 64(49): 1365—1366.
- [10] Sarikaya S, Karciglu O, Ay O, et al. Acute mercury poisoning: a case report [J]. *BMC Emerg Med*, 2010; 10: 7.
- [11] 刘雨峰. 急性吸入性汞中毒胸部 X 线及 CT 表现 [J]. *实用放射学杂志*, 2012, 28(6): 877—879.
- [12] Konopka T, Nalepa P, Rzepecka-Wozniak E. Long-term survival after a suicidal intravenous injection of mercury [J]. *Arch Med Sadowej Kryminol*, 2006, 56(4): 267—270.
- [13] Zorrilla P, Morales C, Gómez L A, et al. Intravenous and subcutaneous injection of mercury: an unusual self-injury [J]. *J Trauma*, 2009, 66(3): E32—33.
- [14] Heise L A, Wagener B M, Vigil J R, et al. Hemorrhagic colitis secondary to acute elemental mercury vapor poisoning [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(2): 530—531.
- [15] Kayias E H, Drosos G I, Hapsas D, et al. Elemental mercury induced subcutaneous granuloma. A case report and review of the literature [J]. *Acta Orthop Belg*, 2003, 69(3): 280—284.
- [16] Maynou C, Mathieu-Nolf M, Mestdagh H, et al. Accidental subcutaneous injection of elemental mercury. A case report [J]. *Acta Orthop Belg*, 2000, 66(3): 292—296.
- [17] Ellabban M G, Ali R, Hart N B. Subcutaneous metallic mercury injection of the hand [J]. *Br J Plast Surg* 2003, 56(1): 47—49.
- [18] McFee R B, Caraccio T R. Intravenous mercury injection and ingestion: clinical manifestations and management [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2001, 39(7): 733—738.
- [19] Farina M, Rocha J B, Aschner M. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies [J]. *Life Sci*, 2011, 89(15—16): 555—563.
- [20] Gençplnar P, Büyükahtakın B, İbişoğlu Z, et al. Mercury poisoning as a cause of intracranial hypertension [J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(6): 760—763.
- [21] Cordy P, Veiga M M, Salih I, et al. Mercury contamination from artisanal gold mining in Antioquia, Colombia; The world's highest per capita mercury pollution [J]. *Sci Total Environ*, 2011, 410—411: 154—60.
- [22] 王汉斌, 刘晓玲, 陈杏. 汞中毒相关肾病综合征 [J]. *中国医刊*, 2012, 47(2): 80—82.
- [23] Mason H J, Hindell P, Williams N R. Biological monitoring and exposure to mercury [J]. *Occup Med (Lond)*, 2001, 51(1): 2—11.
- [24] 罗婷, 魏日胞, 贾楠, 等. 汞中毒相关膜性肾病的临床治疗并文献复 [J]. *中国药物应用与监测*, 2013, 10(6): 355—358.
- [25] Abedi-Valugerdi M, Hu H, Möller G. Mercury-induced renal immune complex deposits in young (NZB x NZW) F1 mice: characterization of antibodies/ autoantibodies [J]. *Clin Exp Immunol*, 1997, 110(1): 86—91.
- [26] Katsuma A, Hinoshita F, Masumoto S, et al. Acute renal failure following exposure to metallic mercury [J]. *Clin Nephrol*, 2014, 82(1): 73—76.
- [27] Pelclová D, Lukás E, Urban P, et al. Mercury intoxication from skin ointment containing mercuric ammonium chloride [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2002, 75 Suppl: S54—59.
- [28] 文利平, 尹佳, 马东来. 汞过敏所致狒狒综合征 1 例 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2007, 40(10): 604—605.
- [29] Lerch M, Bircher A J. Systemically induced allergic exanthema from mercury [J]. *Contact Dermatitis*, 2004, 50(6): 349—353.
- [30] Houston M C. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension coronary heart disease, and myocardial infarction [J]. *Altern Ther Health Med*. 2007, 13(2): S128—133.

(收稿日期: 2016-10-13)