

综合方案治疗急性甲醇中毒 视功能损害的疗效分析

程建新 张少冲 余洁婷 李静 冷云霞 唐小江

【摘要】 目的 评价综合方案治疗急性甲醇中毒视功能损害的疗效。方法 对 27 例 (54 只眼) 急性甲醇中毒患者采用皮质激素、扩张血管、活血化瘀、改善微循环、钙离子拮抗剂、微量元素、大量 B 族维生素、神经营养、高压氧等综合治疗方案, 进行前后对照并随访一个月, 观察视力、视野及图形视觉诱发电位 (P-VEP)、眼底血管的改变。结果 治疗后有 1 例 (2 眼) 视力从无光感增进至 0.06、0.09, 6 例 (12 眼) 视力从光感、指数增进达 ≥ 0.1 , 16 例 (32 眼) 视力提高 2 行或以上; 14 例 (28 眼) 视力 ≥ 1.0 。15 只眼治疗前 P-VEP100 波熄灭, 治疗后 9 只眼重新出现, 经统计, P 值 < 0.05 有显著性差异。治疗后视力、视野及 P-VEP 有效为 96%, 显效; 视力 93%、视野 91.6%、P-VEP 86%, 总显效率为 93.6%。结论 综合治疗方案对抢救保持和恢复急性甲醇中毒患者的视功能具有显著疗效。

【关键词】 甲醇; 中毒; 视功能; 综合治疗; 眼底血管

Therapeutical analysis of the integrating remedies for the visual function injuries caused by the acute methanol poisoning Cheng Jian-xin, Zhang Shao-chong, She Jie-ting, et al. Guang Zhou No.12 Hospital, Guangzhou 510620, China

【Abstract】 Objective To value the integrating remedies for the visual function injuries caused by the acute methanol poisoning. Methods The total of 27 patients were compared between pre-remedy and post-remedy over one month including the cortical hormone, vasdilatator, stasis release, microcirculation improvement, calcium antagonist, trace elements, Vitamin B's, neurotonic, and hyperbaric oxygenation by visual acuity, automated threshold perimetry, Pattern-visual evoked potential (Pattern-VEP), and change of fundus vessels. Results 1 patient (2 eyes) with no visual sensitivity improved by 0.06-0.09. 6 patients (12 eyes) with visual sensitivity only improved by over 0.1 in index. 16 patients (32 eyes) improved on visual acuity by upper 2 lines; 14 patients (28 eyes) improved by better than 1.0 visual acuity. 9 eyes recovered the P100 fluctuation of Pattern-visual evoked potential (Pattern-VEP) out of 15 eyes. $p < 0.05$. Total effective rate of visual acuity, visual field, and Pattern-VEP is 96% of efficiency; visual acuity 96%, visual field 91.6%, and P-VEP 86%, causing 93.6% of total efficient rate. Conclusion the integrating remedies are of efficient to visual function recovery in the acute methanol poisoning.

【Key words】 methanol; poisoning; visual function; integrating remedies; funds vessels. potential

近年因饮用甲醇 (假酒) 而致急性中毒的事件时有发生, 严重危害人们的视觉健康和生命安全。急性甲醇中毒来势凶猛^[1], 预后差, 有关急性甲醇中毒致视功能损害的综合救治方法报道甚少, 目前没

有有效的治疗方法能阻止其视功能恶化。我科于 2004 年 5 月采用综合方案救治了一批急性甲醇中毒患者, 并对其中 27 例进行了随访, 发现使用该综合治疗方案对急性甲醇中毒致视功能损害的患者具有显著疗效, 可保护或恢复正常的视功能。报道如下。

资料和方法

1. 一般资料: 急性甲醇 (假酒) 中毒患者 27 例, 均为双眼发病, 其中男 26 例, 女 1 例, 年龄最小 25 岁, 最大 72 岁, 平均 48.3 岁, 均于入院当天

基金项目: 广东省自然科学基金资助, 项目号 (5001768)

作者单位: 510620 广州, 广州市第十二人民医院眼科 (程建新, 李静); 中山大学中山眼科中心 (张少冲, 余洁婷, 冷云霞); 广东省职防院 (唐小江)

通讯作者: 程建新

或前10天内饮用含超标甲醇的散装酒后伴头疼、双眼视朦等不适来诊。诊断标准参照中华人民共和国国家职业卫生标准GB253-2002及广州市卫生局修订的《有毒散装白酒甲醇急性中毒参考诊断标准》【穗卫函(2004)201号】，见表1。经血透和积极纠正酸中毒及常规方法治疗>10天后，中毒者全身情况已恢复正常。但视功能继续损害者作为本综合方案的治疗对象。对27例(54眼)中毒患者分为观察病例、轻度中毒、重度中毒三个等级。观察病例7例(14眼)平均年龄35.7岁，入院时均有不同程度的头痛、乏力、视力模糊等症状，瞳孔轻度散大，对光反应稍迟钝。血中甲醇平均浓度0.367 mmol/L，视野有正常、生理盲点扩大、视敏度下降、旁中心

暗点或象限缺损^[2]。轻度中毒9例(18眼)，平均年龄35.7岁，入院时除上述症状外尚伴瞳孔中度散大、有视乳头充血、水肿，视野出现生理盲点扩大、旁中心暗点、视敏度下降、多象限缺损、广泛性缺损或向心性缩窄^[2]；血中甲醇平均浓度1.704mmol/L。重度中毒11例(22眼)，平均年龄54.8岁，入院时有意识障碍、视力严重下降或失明，3例无光感。瞳孔散大对光反射迟钝甚至消失。视乳头充血水肿明显>ID，乳头周围视网膜水肿，视网膜动脉变细，A:V=1:3，呈痉挛状；视野损害含观察病例和轻度中毒病例改变以外，还有管状视野损害^[2]；血中甲醇平均浓度2.224mmol/L。凡急性中毒者眼底血管尤其动脉均变细，并呈痉挛状。

表1 有毒散装白酒甲醇急性中毒参考诊断标准(修订)

分级	参考诊断标准
观察病例	①流行病学证实有饮用甲醇超标散装白酒史；②潜伏期内检出血中甲醇浓度>1.6mmol/L(50mg/L)或入院后检出血中甲醇浓度>0.016mmol/L(0.5mg/L)；③拌头痛、头晕、乏力、视力模糊和眼、上呼吸道刺激症状，并在短时间内可以恢复者。
轻度中毒	观察病例同时具备有下列之一者，排除其他类似疾病，可以确诊：①轻度意识障碍；②视乳头充血或水肿，视网膜水肿或视野暗点；③轻度代谢性酸中毒。
重度中毒	具备下列之一者可诊断为重度中毒：①重度意识障碍；②视力急剧下降，甚至失明或视神经萎缩；③严重代谢性酸中毒

2. 检查方法：对接受本综合方案的中毒者，在治疗前、后每日进行视力、裂隙灯、眼底镜检查。我们采用北京同仁医学科技开发公司北京眼科研究所研制的HQDS自动视野计，进行视野30°的定量和使用丹麦KEYPOINI视觉诱发电位电理仪做图形视觉诱发电位(P-VEP)检查，分别于治疗前后及治疗的1周、2周、3周、1个月进行检查。

3. 治疗方法：采用糖皮质激素、大量B族维生素、神经营养、扩张血管、活血化瘀、改善眼部及脑部微循环、钙离子拮抗剂、微量元素、高压氧及神经生长因子等综合治疗方案。给予甲基强的松龙500-1000u/d冲击12小时重复1次，连用三天后改口服强的松60mg，随病情好转而逐渐减量。同时全身或口服给予大剂量维生素(B₁100-300mg/d、B₁₂500μg/d、B₂15mg/Tid、B₆60mg/Tid、维生素C1g/Tid)，能量合剂和脑活素30ml分别加入0.9%NS中，血栓通8ml及灯盏花注射液50mg分别加入0.9%NS中静脉滴注、胞二磷胆碱0.1/dim、神经生长因子60mg.im.Bid加5ml注射用水，并口服维尔新(利用维尔新中含有的烟酸)、叶酸片10mg/Tid、都可喜40mg/Tid、尼莫地平或尼莫通30mg/d，葡萄糖酸锌片70mg/Tid，同时每日辅以高压氧1次治疗。

4. 评价标准 治疗后①由无光感到有光感及以上视力，瞳孔固定对光反射消失至有反应为有效；②显效：视力提高2行以上，视野、VEP恢复正常或改善；③治疗后视力、视野、VEP无改善为无效。

5. 统计方法：采用SPASS10.0统计学软件包进行统计分析，对P-VEPP100未引出者治疗前后进行Fisher's精确概率单样本t检验。

结 果

1. 治疗前后视力变化情况：治疗后有2眼视力从无光感增进至0.09和0.06，16眼视力从光感到眼前指数增进至≥0.1，30眼视力提高2行或以上，28眼≥1.0。治疗前后视力变化详见表2。

表2 27例54眼急性甲醇中毒者治疗前后视力

	无光感	光感~指数	0.02~0.05	0.06~0.09	0.1~0.3	0.4~0.6	0.7~0.9	≥1.0
治疗前	6	15	5	0	6	14	8	0
治疗后	4	0	0	2	11	5	4	28

2. 治疗前后图形视觉诱发电位(P-VEP)的变化情况：27例患者中有16人(32只眼)在治疗前后均行P-VEP检测。治疗前有15只眼P100波形熄灭，其余17只眼P100波的潜伏期平均值较正常延长为(118.24±28.44)ms；治疗后有9只眼重新

出现了 P100 波型, 经单样本 t 检验 $P=0.027 < 0.05$ 。治疗后 P100 波的潜伏期平均值为 (106.94 ± 18.69) ms。治疗前后 P-VEP 的 P100 波潜伏期的恢复, 具有统计学意义。

3. 治疗后的眼底及视野变化 (见表 3): 5 例轻度中毒患者治疗对视乳头充血水肿明显减轻至消失, 除 2 例视野残留盲点扩大之外, 其余 3 例视野恢复正常; 11 例重度中毒患者经治疗对视乳头水肿明显减轻至消失, 视网膜动静脉比例恢复为 1: 2~2: 3, 其中 7 例患者治疗前视野多象限缺损、向心性窄缩、广泛缺损, 治疗后仅残留生理盲点扩大或旁中心暗点, 2 例失明患者视野没有改善。27 例中毒者 (54 只眼) 用视力、视野、P-VEP 的综合指标评价其疗效, 有效率 96%, 其中有 28 眼视力 ≥ 1.0 占 51%; 46 眼中视野改善或正常达 100%; 42 只眼中有 36 眼 P-VEP 改善或恢复正常占 85%。总显效率 93.6%, 无效率 3.7%。

表 3 27 例急性甲醇中毒者治疗前后视野改善情况^[2]

	观察病例 (n=14)		轻度中毒 (n=18)				重度中毒 (n=22)			
	治疗后		治疗后		治疗后		治疗后		治疗后	
	眼数	%	眼数	%	眼数	%	眼数	%	眼数	%
正常视野	2	14	4	28	6	50	3	13.6	14	63
生理盲点扩大	7	50	1	7.1	12	100	5	41	3	13.6
视敏度下降			2	16			2	9		
旁中心暗点	4	28	3	21	11	91	1	8.3	5	22
中心暗点							1	4.5	4	18
象限缺损	1	7.1	1	8.3	1	4.5	1	4.5	1	4.5
多象限缺损			2	16	3	13.6				
广泛性缺损					7	31.8	1	4.5		
向心性窄缩			1	8.3	4	18				
管状视野									3	3.6
绝对暗点	1	7.1								

讨 论

甲醇是一种无色、透明、有毒的挥发性液体, 略有乙醇味。正常酒和饮料中含有微量甲醇 (国家标准 $< 0.04\text{g}/100\text{ml}$)^[3]。人体摄入甲醇 5-10g 可致严重中毒, 15g 以上可致失明, 30-60g 可致死亡^[4]。近年来因饮用假酒而造成甲醇中毒的事件时有发生, 据不完全统计, 仅 1995-2004 年全国因饮用假酒而导致急性甲醇中毒就有 522 人之多, 平均年龄 30-40 岁 (工业及慢性中毒未统计在内), 涉及到全国 12

一个省市。甲醇中毒致残、致盲和致死率高达 9.15%-25%, 失明率可达 4.1%-86%^[5], 给社会、家庭和个人带来了巨大损失。急性甲醇中毒最初会导致短暂的中枢系统抑制, 此后有 12-24 小时无明显症状的潜伏期, 随后产生甲酸血症、代谢性酸中毒、视力损害, 严重者出现昏迷甚至死亡。眼部表现主要为急剧视力下降, 瞳孔散大且对光反射迟钝, 严重者早期迅速失明, 眼底出现视乳头充血、水肿, 视网膜水肿, 血管变细、迂曲, 出现视野损害及 VEP 异常^[6]。近年来的研究表明, 甲醇中毒的视功能损害主要为甲酸或甲酸盐所致^[9], 该物质在体内排泄非常缓慢。这种物质对眼的神经组织有选择性亲和作用, 可以抑制氧化磷酸化过程, 影响细胞呼吸, 抑制线粒体的 ATP 合成, 导致组织中毒缺氧进而使细胞发生退行性变, 少突胶质和星形细胞肿胀髓鞘脱失, 视神经水肿, 筛板后区视神经受压迫, 轴浆流瘀滞, 从而发生中毒性视神经病变^[7]。对眼损害是双侧性的, 但损伤部位可不对称。其视网膜及脑内的基底节的神经节细胞受损害^[8]。在幸存者中, 1-2 个月后会常会出现视神经萎缩^[9]。因此急性甲醇中毒主要的损害有三种, ①神经系统 ②眼部损害 ③酸中毒。当纠正了酸中毒以后, 如果没有有效的药物继续治疗, 则会继续发生神经系统和视网膜、视神经的损害。尤其轻、重度中毒者可发生不可逆的视神经和视功能的损害而致盲。我们发现在该类中毒中, 眼底血管的持续痉挛与内皮素等血管活性物质, 对血管的作用有关。可能是加重视神经、视网膜缺血缺氧的一个不容忽视的因素。

从本组病例资料来看, 27 例急性甲醇 (假酒) 中毒患者都有典型的中毒表现, 经血透, 纠正酸中毒及常规方法治疗 10 天后, 全身情况已恢复正常, 但视功能却不见好转, 并继续恶化。治疗前有 21 只眼视力在指数以下, 其中 6 只眼无光感。VEP 检查的 32 眼中有 15 只眼 P-VEP 的 P100 波形熄灭, 17 只眼 P100 波潜伏期比正常值明显延长。视野出现多种不同类型的缺损^[2]。眼底均有不同程度的病理性改变, 如乳头水肿, 动脉极细, 动脉比例为 1: 3-1: 2, 动脉血管呈痉挛状。根据患者的全身情况和眼底改变及急性甲醇中毒后的毒理、病理改变情况, 并考虑了内皮素等血管活性物质对血管的作用, 我们制定了一套综合治疗方案。采用糖皮质激素甲基强的松龙冲击以对抗由中毒所致的血管炎, 血管内皮水肿所致的循环障碍, 使用灯盏花素、血栓通静脉给药以扩张脑部血管增加脑血流量和活血化瘀, 改

善眼部微循环。使用了脑活素、都可喜、维脑络通及能量合剂以营养神经,改善视网膜以及黄斑部的供血和供氧。脑活素,可通过血脑屏障进入神经元,促进蛋白质合成和糖代谢正常化,激活腺苷酸环化酶及催化其它激素系统,促进神经递质合成。可提高大脑抗缺氧能力保护有毒物质对神经元的损害^[10]。都可喜,可在大脑供氧不足情况下增加大脑组织供氧,促进大脑皮质电活动,提高动脉血氧含量^[10]。钙离子拮抗剂尼莫地平,抑制钙内流以减轻眼底血管痉挛及收缩,改善视网膜及视神经灌注,阻止细胞凋亡。肌苷可参与能量代谢和蛋白质合成,提高 ATP 水平。使用烟酸和叶酸及大量 B 族维生素,以增加细胞内氧化磷酸化的重要辅酶和参与细胞呼吸链过程的递 H 体、氨基酸代谢的修复酶以及在核酸和蛋白质合成中参与形成神经纤维外层的髓鞘磷脂蛋白,及在细胞增殖中的修复等作用。而高压氧可提高中毒者血氧饱和度,使组织细胞能摄取高浓度的氧气^[11],联合应用神经生长因子以促进神经细胞的再生,使 P-VEP 进一步得到改善。我们的综合治疗方案从提高机体应激反应、保护中毒所致的细胞、组织,稳定细胞膜,减轻组织、细胞水肿,扩张血管,改善组织血液循环、提高组织及细胞供氧、促进蛋白质和 ATP 的合成、营养神经等几方面去共同拮抗急性甲醇中毒对脑及眼部组织的毒性作用,促进其氧化磷酸化过程的恢复。挽救尚未完全发生退行性变的神经细胞的功能,促进神经细胞的再生,从而使急性甲醇中毒患者的视野及 P-VEP 得到改善甚至恢复正常,同时挽救了患者的视力,保护了视功能。治疗后 10 例 (20 只眼) 患者视力提高 2 行或以上,1 例 (2 眼) 视力从无光感增进至 0.06 和 0.09,6 例 (12 眼) 视力从光感到指数增进至 0.1 或以上;15 只眼治疗前 P100 波形熄灭,治疗后 9 只眼重新出现 P100 波,18 只眼 P100 波的潜伏期明显缩短。治疗前后视野得以改善、P-VEP 的 P100 波潜伏期恢复经统计学 t 检验 $P=0.027<0.05$ 具有显著差异。使有效率达 96% 和总显效率为 93.6%。实践证明本综合治疗方案,取得了显著的治疗效果。

我们体会①对于急性甲醇中毒者无论有否酸中毒,只要血中甲醇浓度大于正常的 0.4g/100ml,即可尽早进行血透。可有效地抢救生命和保护视功能。②血透后待生命体征平稳时,即进行视野、VEP 等

检查。③一旦发生中毒性视功能损害,即进行本文建议的综合治疗方案,必须争分夺秒。④在使用甲基强的松龙时,对肺部有陈旧性结核钙化灶者一定要严密监控,以防止结核的复发。本组抢救病例中三人有陈旧性肺结核钙化灶,有两例发生了急性肺结核,因及时发现已治愈。⑤治疗前后每周以视野、VEP 作为观察疗效调整药物的客观指标,治疗需一个月以上。⑥治疗当中,每日观察视力、瞳孔、眼底血管比例的变化,一旦视力提高、瞳孔对光反射恢复和眼底动静脉比例由 1:3~1:2 转变为 1:2~2:3 时,则说明病情好转或恢复治愈。⑦治疗中视力、视野、VEP 的恢复并不同步。可出现视力提高或正常,但视野遗留缺损和 P-VEPP100 延长或未引出,所以不可以单以视力提高或正常作为停止治疗或出院的指标,对疗效必须综合判断。

本批急性甲醇中毒患者眼底的血管尤其动脉 100% 变细,且随治疗效果好转而比例逐渐恢复的现象,可能与中毒状态下,血管内皮素等血管活性物质的作用有关,其作用机制我们将进行更进一步的研究。本综合治疗方案的远期效果,需继续追踪。

参 考 文 献

- 1 李来玉,黄建勋,陈润涛.甲醇急性中毒解毒药物的实验.中华劳动卫生职业医学杂志.1993,11(2):101
- 2 程建新,张少冲,江朝强.急性甲醇中毒诊断分级中自动视野和 P-VEP 表现.中国实用眼科杂志.2006,24(6):585-588.
- 3 穆进军,李俊峰,田仁云.急性甲醇中毒 295 例临床研究.中国工业医学杂志.2005,13(2):96
- 4 王莹.主编.现代职业医学.北京:人民卫生出版社.第一版.1996,412-413
- 5 江朝强,吴一行,刘薇薇等.一起饮甲醇超标白酒致中毒救治后的再认识.中华劳动卫生职业病杂志.2005,23(3):206-209
- 6 周安寿.甲醇中毒的眼部表现.国外医学眼科学分册.1990,14:210-213
- 7 Eells JT,Salzman MM, Milligan SN, Selective inhibition of ATP Synthesis in retinal mitochondria by formic acid.Fundam Appl Toxicol,1997;36:72
- 8 张蕊石,王铮华,白海青.甲醇中毒对视网膜损害的研究进展 2005;25(1):93-95
- 9 杨新光,Paulu,Fechner,MD,Klaus.D, Teichmann.MD.主编.现代眼科治疗学,北京人民军医出版社.第一版 2000,281-282
- 10 龙琨·李石玄主编.临床药手册,北京金盾出版社,2000 年 12 月第一版 P364-365、625、925、932
- 11 宋国祥主编.眼眶病学.北京.人民卫生出版社,第一版,1999;65

(收稿时间:2006-03)