

重金属中毒性神经系统损伤研究进展

樊双义

(军事医学研究院附属医院神经内科, 北京 100071)



樊双义, 博士, 现任军事医学研究院附属医院神经内科主任, 教授, 主任医师, 军事医学研究院和安徽医科大学等神经病学及军事心理认知科学研究生导师。作为学科带头人承担十二五国家支撑计划、十三五重点研发和国家自然科学基金等课题, 在国内外杂志上发表文章70余篇, 以第一发明人获国家实用新型专利1项。2013年被评为“首批研究型后备人才”。现兼任中国微循环学会常务理事、中国微循环学会血液治疗专业委员会主任委员, 中国睡眠研究会睡眠生理和药理专业委员会常务委员, 中国研究型医院学会眩晕专业委员会常委, 全军神经内科专业委员会委员, 北京医学会眩晕专业委员会委员。《中华医学杂志》、《中华临床医师杂志》和《国际脑血管病杂志》等编委。

摘要:随着现代工业的发展, 我国重金属污染问题日趋严重, 大面积的水源和耕地都遭到严重破坏, 生活或职业的频繁接触, 使得近些年重金属中毒有明显上升趋势。重金属中毒引起的神经系统损伤在临床上极为常见, 常常危及患者的生命安全, 给社会及家庭带来了沉重的负担。因此, 早期的预防与救治极其关键。本文以几种常见的重金属中毒为例并结合国内外研究, 对重金属中毒引起的神经系统损伤进行综述, 为临床预防、诊断、治疗及研究提供依据。

关键词:重金属; 金属螯合剂; 中毒性脑病; 周围神经病; 神经衰弱症候群

中图分类号: R995

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2017)12-1208-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2017.12.009

重金属是指密度 $>5\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 的金属, 目前有54种, 如金、银、铜、铅、锌、镍和汞等; 砷是非金属, 但它的某些性质及毒性与重金属相似, 故将其列入重金属污染物范围。正常情况下, 人体中含有一些必须的微量重金属元素, 但当一次大量或长期接触的重金属超过人体排泄与代偿能力时, 就会引起中毒, 通常会引起神经、消化、呼吸和循环等系统的损伤, 其中神经系统的损伤尤其严重^[1]。随着工业的发展, 重金属中毒逐渐增多, 其中铅、汞、锰、铊和砷等中毒对神经系统的损伤在临床上尤为常见, 严重影响了患者的健康与生活质量。下面将结合这几种常见的重金属中毒, 对其引起的神经系统损伤进行介绍。

1 我国重金属中毒的流行病学调查

重金属污染是一个全球性问题, 我国污染尤其

严重。有研究显示, 我国的耕地土壤重金属污染率为16.67%, 重金属污染耕地面积约占全国耕地总量的1/6, 其中镉污染最为严重^[2], 同时大量的饮用水源也遭到了严重污染^[3], 这些均是导致重金属中毒的危险因素。重金属中毒对儿童的影响更为严重。我国整体儿童血铅水平调查显示, 近几年平均铅中毒率为12.29%^[4], 部分地区儿童镉中毒率为6.65%^[5]。2003年全国地方性砷中毒调查结果显示, 饮水及燃煤型砷中毒率约为0.04%^[6]。近几年部分重金属中毒有明显上升趋势, 因此, 重金属中毒是需要密切关注的问题。

2 重金属中毒的接触途径

随着现代工业的发展, 大量工人被迫暴露于重金属环境之中, 一些农田与湖泊也遭到了重金属的严重污染。近些年, 通过饮食、用水、工作而引起的慢性重金属中毒患者逐渐增多, 因此关注重金属中毒途径、增强自身防护意识、减少毒物接触, 对预防中毒有着重大意义。重金属可因接触方式的不同

基金项目: 医院后备人才基金项目(wyh201518)

通讯作者: 樊双义, E-mail: fanshy309@sina.com, Tel: (010) 66947296

而引起不同类型的中毒。① 职业性中毒:重金属在冶炼与生产加工的过程中,会产生比较细微的粉尘、烟雾或者蒸汽,长期接触的工人通过呼吸道与消化道吸收,极易引起慢性中毒,如汞、铅和锰等引起的中毒在工业中较为常见^[7]。② 公害性中毒:城市交通会排放大量含四乙基铅的汽车尾气,含铅、汞颜料和油漆等的广泛使用也会对生活环境造成严重污染。③ 生活性中毒:由于越来越多的生活用品(化妆品、染发剂和家具油漆等)富含重金属物质,人们在长期接触的过程中极易引起中毒;另外,被铅、汞和锰等污染的食物和水^[8],也是引起中毒的主要原因,而砷的化合物三氧化二砷由于其纯品外观与食盐、面粉和糖等相似,常因误食、误用而导致中毒。④ 药源性中毒:过量服用含重金属的药物也会引起中毒^[9],如大量服用含铅丸剂治疗癫痫与支气管哮喘。⑤ 母源性中毒:铅和砷等物质可经胎盘和乳汁分泌传递给胎儿和婴儿,损伤正常发育并引起中毒^[10]。

3 重金属中毒性神经系统损伤的毒理学特点

重金属中毒是由于接触重金属后,进入机体的化学物质与机体产生了相互作用,从而导致机体的结构与功能发生改变,这种改变与接触的物质种类、暴露时间及程度密切相关。不同的重金属进入人体的途径不同,中毒的机制也不一致,会涉及到多个化学反应,引起神经系统不同程度的损害。

3.1 重金属的吸收途径

重金属进入人体后,主要通过消化道、呼吸道或皮肤进行吸收,这些与重金属的属性密切相关;如铅主要通过工业粉尘、蒸汽进入人体,大部分由呼吸道进行吸收,消化道吸收较少^[11];汞是唯一常温下成液态并可流动的金属,应用较广,且常温下即可蒸发,容易通过呼吸道吸收,其次,通过皮肤进行吸收,消化道吸收甚微,而汞的化合物——甲基汞通常会通过被污染鱼类及贝类进入人体,通过消化道吸收,引起水俣病^[12];砷及其化合物通常由误食、误用进入体内,主要由消化道吸收,还可经皮肤或粘膜吸收沉积于毛发、指甲、肝和肾等器官^[13]。

3.2 重金属的代谢特点和神经毒性

重金属经吸收入血后,通常以离子形式转运、结合及储存,最终从尿液和粪便中排出,也可经乳汁和唾液少量排出;如汞吸收入血后很快在血细胞中氧化成二价汞离子(Hg^{2+}),但少量金属汞会以物理状态溶解于血中,且易透过血脑屏障长期沉积于脑

组织,对神经系统的损害比汞盐更高^[14]。另外,锰在血液中也以二价离子(Mn^{2+})形式存在,并与血液中 β_2 球蛋白结合分布于全身,其中富含线粒体的肝、肾、心、肺和脑是主要的储存器官。随着时间推移,锰在脑组织中的含量会逐渐增多,大多蓄积于小脑及豆状核中,从而引起神经系统的损伤^[15]。而血浆中的铅主要分2部分,一部分为血浆蛋白结合铅,另一部分为活性较大的可溶性铅,主要为可溶性磷酸氢铅和甘油磷酸铅;如血液 pH 发生改变,储存于骨骼中的不溶性磷酸铅便会转变为可溶性磷酸氢铅,经血液循环重新分布到各个器官之中,当机体铅的含量超过排泄能力及不溶铅的储存能力时就会引起机体中毒,而铅又可能会通过抑制紧密蛋白的表达而引起血脑屏障的破坏,进一步加重脑组织的损伤^[16]。此外,体内的砷离子会与一些蛋白酶分子结合,干扰细胞的正常代谢,还可以导致机体 8-羟基鸟嘌呤 DNA 糖苷酶(hOGG1)基因高甲基化以及氧化与抗氧化系统的失调,从而引起 DNA 氧化损伤。砷及其化合物也会广泛堆积于各个脑组织中^[17],常常累及垂体^[18],而储存于脑组织中的砷又会导致血管平滑肌松弛,引起血管扩张,进而导致脑水肿的形成,对神经系统造成损害。一价和三价的砷离子都能够抑制细胞内依赖谷胱甘肽的抗氧化系统,进而破坏细胞对抗过氧化氢的保护作用,通过氧化应激造成脑的损伤^[19]。

3.3 重金属中毒对神经系统的损伤

重金属进入机体后,通常会随血液分布于脑及周围神经组织中,与机体的化学反应及本身属性对神经系统造成持续性的损伤,其中铅会影响大脑皮质兴奋和抑制的平衡并可直接损伤周围神经,铅还可对小动脉和毛细血管造成损伤,引起血管痉挛导致脑水肿。儿童由于其血脑屏障成熟较晚,中枢神经系统及排泄系统尚未发育完全,故铅中毒对儿童产生的影响更大,一次摄入过量的铅,严重者会出现癫痫或死亡^[20]。汞的神经毒性与其化学性质有关,易吸收的无机汞会导致机体中毒,而有机汞由于其脂溶性强造成的神经损伤更为严重^[21]。锰进入人体后会选择性地作用于丘脑、大脑皮质和纹状体等部位。经动物实验研究发现,锰中毒后会发生神经细胞变性和神经纤维脱髓鞘病变^[22],同时局部血管明显充血,脑组织水肿及淋巴细胞浸润。砷中毒的机制尚不十分明确,有研究表明,砷能通过血脑屏障,对胎儿造成影响,并且能与核黄素结合,干扰生物氧化的过程,进而引起周围神经炎症^[23]。

4 金属螯合剂在重金属中毒中的应用及药理学特点

对于重金属中毒引起的神经系统损伤,排除体内过多的重金属离子是治疗的关键。金属螯合剂是最常用的解毒药物,常见药物有乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA), 2, 3-二巯基丁二酸(meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid, DMSA)和2, 3-二巯基丙磺酸钠(sodium 2, 3-dimercapto-1-propanesulfonate, DMPS)等。在进行重金属中毒的治疗时,每种药物的适应症各不相同,同时需要对药物引起的不良反应密切关注。

4.1 乙二胺四乙酸

EDTA能与多种游离的重金属离子结合,形成稳定的水溶性络合物,并促进血液中的重金属从肾脏排出^[24],其中依地酸二钠钙(calcium disodium edetate, $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$)是急、慢性铅中毒的首选药物。 $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ 可以通过静脉或肌肉给药,胃肠道吸收较少,在体内几乎不进行代谢,主要存在于细胞外液中,半衰期较短,能够迅速与细胞外的铅结合,并促进铅的快速排出。 $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ 在体内清除重金属(镁、锰和镉等)的能力强于DMSA和DMPS等解毒药物^[11],但也存在着不少副作用,在治疗过程中可能会引起患者头痛、肌痛、恶心、呕吐和发热等症状。此外, $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ 可以使骨骼中的铅重新分布到脑组织中,对脑组织再次造成损伤^[25];剂量过大或长期使用还会引起肾功能的损害,因此用药时需引起注意。

4.2 2, 3-二巯基丁二酸

DMSA分子中的活性巯基(-SH)能夺取已与蛋白酶结合的重金属,形成稳定的水溶性螯合物通过肾脏从尿液中排出。DMSA可以通过口服、直肠和静脉注射给药。DMSA具有较强的亲水性,容易被胃肠道吸收,口服药物吸收率为20%。95%被吸收的药物通过巯基与血浆蛋白结合,仅有很少一部分自由存在于血浆之中。口服的DMSA大多经过尿液排出体外,其余经粪便排出,在体内被代谢为多种二硫化物^[26],主要局限于细胞外液中,可以增加亲硫金属(铅、汞、砷和银等)的尿液排泄^[27]。DMSA被认为是治疗中、重度铅中毒最有效的药物,同时也是治疗有机汞的理想药物^[11]。在铅中毒的治疗中,DMSA能够显著降低血液和脑组织中的铅含量,比 $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ 更加安全有效,因为 Pb-EDTA 的复合物可能会重新分布到脑组织中引起神经系统的损伤。但在DMSA间歇性治疗时,可能会使血

液中的铅再次上升,这种现象称为“反弹效应”,是由于骨组织中的铅重新分布到软组织中导致的,因此需要持续用药^[28]。目前大多数的解毒药物不能进入细胞内发挥作用,而DMSA的类似物单异戊基-2, 3-二巯基丁二酸(MiADMSA)能够有效地透过生物膜,随着研发的进展可能在不久的将来会投入临床使用^[11]。

4.3 2, 3-二巯基丙磺酸钠

DMPS可以与重金属离子结合形成不易解离的无毒性络合物由尿液排出,同时能够促进脑组织中的重金属离子向外转移,减少对脑组织的损伤。DMPS常用于汞中毒与砷中毒的治疗,在急、慢性无机汞中毒的治疗中均有确切疗效。DMPS可以通过口服、静脉或肌肉注射进行给药,口服药物吸收率在40%左右,在各种器官中的半衰期约为20 min,不成剂量依赖型分布。经动物实验研究发现,在其他器官中,尤其在脑组织中含量相对较小。DMPS主要通过尿液排出体外,少部分经胆汁排出,平均半衰期约为20 h^[29];DMPS具有较好的亲水性,主要存在于细胞外,只有一小部分能进入细胞内,在治疗的过程中会增加体内铜和锌等微量元素在尿液中的排泄量。因此,治疗时需要密切监测其他微量元素金属元素的含量^[30]。由于DMPS的毒性及对体内金属平衡的影响均较DMSA大,因此,当这两种药物都可使用时,还是优先考虑DMSA进行治疗^[24]。

5 重金属中毒性神经系统损伤的临床表现及治疗要点

重金属中毒按发病的速度分为急性中毒和慢性中毒,急性中毒是由患者一次接触了大量的毒物导致;如果多次或长期少量接触有毒物质,经过一定潜伏期才出现中毒症状,称为慢性中毒。按神经系统受侵犯部位和程度又可以分为神经衰弱症候群、中毒性脑病和周围神经炎,其中神经衰弱症候群是重金属中毒的早期症状,主要有头痛、头晕、疲乏无力、失眠、多梦、易醒、记忆力减退和注意力不集中等临床表现。

5.1 中毒性脑病

中毒性脑病是重金属进入机体后引起的中枢神经系统功能和器质性病变,通常有多种临床表现。脑病理变化有弥漫性充血、水肿,点灶状出血,神经细胞变性、坏死,以及神经纤维脱髓鞘等改变,其中脑水肿为主要病理特征。急性中毒性脑病临床表现较为急剧、严重。慢性则是由长期少量重金属进入机体而引起,发病缓慢,临床表现较轻微,但持续时间较长,重金属引起的中毒性脑病以慢性较为常见。

重金属引起的急性中毒性脑病早期临床症状多样,因个体反应、毒物种类及剂量等不同而异。一般早期症状为头晕、头痛和乏力等,随着病情进展症状逐渐加重,出现头痛和呕吐等颅内高压症状,嗜睡、谵妄、精神错乱、昏迷等意识障碍,严重者还会出现癫痫样大发作、癫痫持续状态及去大脑强直等症状。急性中毒性脑病有时以精神障碍为主要表现,如四乙基铅等急性中毒时,精神障碍十分突出。然而各种重金属急性中毒时所表现出的精神症状,无显著特异性,症状较轻者表现为类神经症,较重者则表现为智力减退或神经病样。急性中毒性脑病属弥漫性病变,往往缺乏局灶性体征,如有神经系统局灶性损害,多为轻偏瘫、运动性失语和锥体外系体征等。急性中毒性脑病经及时处理后可恢复正常,但严重者会留有精神障碍、智力减退等后遗症。慢性中毒性脑病在重金属中毒中较为常见,在临床上主要表现为精神障碍、中毒性痴呆及震颤麻痹综合症。其中慢性铅中毒最常累及神经系统,可以影响记忆、反应时间、语言和感觉等功能,对于儿童的影响更为严重,会影响智力的发育,在一些发达国家儿童的铅中毒主要由使用含铅油漆的家具或染料导致^[31]。慢性的汞中毒则主要表现为神经症综合征及精神障碍^[32],部分患者还会出现悲观、忧郁、自杀观念和行为;轻或中度的慢性锰中毒主要表现为精神萎靡、嗜睡、头晕和头痛,还可出现轻度锥体外系统症状;重度中毒时则主要表现为锥体外系统症状,通常还伴随着精神障碍和锥体束征^[33]。慢性铊中毒症状与急性相似,但相对轻缓,重者也会出现嗜睡、谵妄、抽搐和昏迷等症状。而慢性砷中毒常常引起患者的认知功能及情绪功能障碍,对儿童的学习、记忆影响更为严重^[34]。

治疗中毒性脑病,应立即停止与毒物接触,脱离中毒现场,清除未被吸收的毒物。口服中毒者应及时洗胃催吐,吸入中毒者应立即撤离现场,更换衣物;使用特效解毒剂及金属络合剂;纠正与防治脑缺氧;解除脑水肿,降低颅内压,可使用脱水剂及利尿剂;镇静、止痉,对于有抽搐、躁动的患者,可对症给予苯妥英钠等抗癫痫药和地西泮等镇静药,以免加重脑缺氧及脑水肿;改善脑细胞代谢,促进脑复苏;对症与支持治疗。

5.2 中毒性周围神经病

周围神经病是指周围神经感觉、运动和自主神经的结构和功能的障碍。重金属中毒性周围神经病发病潜伏期相对较长,大多起病隐匿,渐进式发展,少数为急性起病,如铊中毒。重金属中毒所引起的周围神经损害以轴索变性为主,病理改变属于

“远端型轴索病”,其中最常见的是中枢-周围远端型轴索病^[35]。由于周围神经的病理改变不同,临床及电生理改变存在显著差异。

重金属中毒引起的周围神经病变常表现为多发性神经病,包括:①感觉障碍:四肢麻木,针刺样的感觉异常,自肢体远端向近端呈对称性发展,如急性砷中毒后 1~3 周出现四肢麻木或针刺感,多数患者出现脚底烧灼样疼痛,随着病情的发展,会出现感觉减退或消失;铊中毒四肢远端特别是下肢麻木、痛觉过敏、痛觉、触觉减退呈手套-袜套分布,其中足部痛觉过敏是铊中毒的突出表现^[36]。②运动障碍:早期表现为双下肢无力,步行距离较短,跑步困难,下楼梯时易屈膝摔倒;严重者出现腕下垂、足下垂,肌肉萎缩及挛缩畸形,如严重的砷中毒患者会出现腕、足下垂、肌肉萎缩等症状;汞、铊中毒会出现不同程度的肌肉瘫痪;锰中毒还会出现单足站立不稳、闭目难立征阳性。③腱反射降低:表现为腱反射减退或消失,少数重金属中毒可能出现腱反射亢进,如锰中毒。④脑神经障碍:铊中毒后可出现球后视神经炎、视神经萎缩、眼肌麻痹和吞咽困难等脑神经受损症状^[37];汞中毒后也可出现视野向心性缩小和听觉减退等脑神经受损症状。⑤自主神经功能紊乱:重金属中毒后多伴有自主神经功能紊乱,表现为手足发凉,手足心多汗,血压、脉搏不稳定等。

治疗中毒性周围神经病,应停止重金属的接触;减少重金属的吸收,必要时进行洗胃、催吐加速排出,同时查找病因,避免再次接触;给予患者足够的营养及维生素;病情稳定时可给予理疗、针灸和按摩等促进恢复。

6 结语

目前,能引起中毒的重金属种类繁多,许多的中毒机制尚并不明确,而部分患者与医务人员对重金属中毒的认识相对薄弱,常常导致病情延误。因此,预防救治的健康教育也很有必要。重金属中毒常常损伤神经系统,如不及时救治,极易引起患者死亡,尽早使用解毒药物,可以减轻神经系统的损伤。金属螯合剂在重金属中毒中使用较广,但也存在着一定的局限性与副作用。因此,新型药物的研发仍有很大发展空间,在未来能够透过细胞膜清除细胞内的重金属及作用范围较广的药物可能有较好的应用前景。总之,重金属中毒的问题需要引起社会的广泛关注,正确的认识重金属中毒对神经系统的损害,尽早实施预防与救治,是改善患者生活质量、挽救患者生命的关键。

参考文献:

- [1] Kursula P, Majava V. A structural insight into lead neurotoxicity and calmodulin activation by heavy metals [J]. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 2007, **63**(Pt 8):653-656.
- [2] Song W, Chen BM, Liu L. Soil Heavy Metal Pollution of Cultivated Land in China [J]. *Res Soil Water Conserv*(水土保持研究), 2013, **20**(2): 293-298.
- [3] Xu Y, Wu Y, Han J, Li P. The current status of heavy metal in lake sediments from China: Pollution and ecological risk assessment [J]. *Ecol Evol*, 2017, **7**(14):5454-5466.
- [4] Yu DE, Liu YR, Liu YM, Yang JJ, Long WF, Xiao S, *et al*. Blood lead levels and lead poisoning rates of children in China, 2007-2011 [J]. *Mod Prev Med*(现代预防医学), 2015, **42**(1):66-68,97.
- [5] Duan SF, Liu JL, Wan XQ, Duan SP. An epidemiological survey on cadmium level in blood among children aged from 7 months to 7 years in Foshan [J]. *Mod Prev Med*(现代预防医学), 2012, **39**(21):5567-5569,5580.
- [6] Jin YL, Liang CK, He GL, Cao JX, Mao F, Wang HZ, *et al*. Study on distribution of endemic arsenism in China [J]. *J Hyg Res*(卫生研究), 2003, **32**(6): 519-540.
- [7] Ye BJ, Kim BG, Jeon MJ, Kim SY, Kim HC, Jang TW, *et al*. Evaluation of mercury exposure level, clinical diagnosis and treatment for mercury intoxication [J]. *Ann Occup Environ Med*, 2016, **28**:5. doi: 10.1186/s40557-015-0086-8.
- [8] Fletcher AM, Gelberg KH. An analysis of mercury exposures among the adult population in New York State[J]. *J Community Health*, 2013, **38**(3): 529-537.
- [9] Saktharkar P. Lead Poisoning Due to Herbal Medications[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2017, **32**(4): 500-501.
- [10] Ahmed S, Mahabbat-e Khoda S, Rekha RS, Gardner RM, Ameer SS, Moore S, *et al*. Arsenic-associated oxidative stress, inflammation, and immune disruption in human placenta and cord blood [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, **119**(2):258-264.
- [11] Bjørklund G, Mutter J, Aaseth J. Metal chelators and neurotoxicity: lead, mercury, and arsenic [J]. *Arch Toxicol*, 2017, **91**(12):3787-3797.
- [12] Rice KM, Walker EM Jr, Wu M, Gillette C, Blough ER. Environmental mercury and its toxic effects [J]. *J Prev Med Public Health*, 2014, **47**(2):74-83.
- [13] Tyler CR, Allan AM. The effects of arsenic exposure on neurological and cognitive dysfunction in human and rodent studies: a review [J]. *Curr Environ Health Rep*, 2014, **1**(2):132-147.
- [14] Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2006, **36**(8):609-662.
- [15] Zhang ZH, Zhang ZZ, Xu M. The neurotoxicity system of chronic manganese poisoning [J]. *Occup Health*(职业健康), 2003, **19**(1): 6-7.
- [16] Liu XQ, Zheng G, Su P, Cao YP, Liu Y, Liu MC. Effect of lead exposure on function of blood-cerebrospinal fluid barrier and ZO-1 and occludin protein expression *in vitro* [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*(中国药理学与毒理学杂志), 2017, **31**(6): 615-620.
- [17] Chen LY, Zhang AH, Yu C, Dong XX, Huang XX. Arsenic exposure causes human 8-hydroxyguanine DNA glycosidase 1 gene methylation and DNA oxidative damage [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*(中国药理学与毒理学杂志), 2014, **28**(2): 216-220.
- [18] Sánchez-Peña LC, Petrosyan P, Morales M, González NB, Gutiérrez-Ospina G, Del Razo LM, *et al*. Arsenic species, AS3MT amount, and AS3MT gene expression in different brain regions of mouse exposed to arsenite [J]. *Environ Res*, 2010, **110**(5):428-434.
- [19] Hanzel CE, Villaverde MS, Verstraeten SV. Glutathione metabolism is impaired *in vitro* by thallium (III) hydroxide [J]. *Toxicology*, 2005, **207**(3): 501-510.
- [20] Hon KL, Fung CK, Leung AK. Childhood lead poisoning: an overview [J]. *Hong Kong Med J*, 2017, **23**(6):616-621.
- [21] Bjørklund G, Dadar M, Mutter J, Aaseth J. The toxicology of mercury: current research and emerging trends [J]. *Environ Res*, 2017, **159**:545-554.
- [22] Yang H, Huang SW. Establishment of animal model of chronic manganism [J]. *Guangxi Med J*(广西医学), 2011, **33**(5): 519-522.
- [23] Wang Y, He YZ. Thallium poisoning and emergency care: research advances [J]. *J Int Pharm Res*(国际药学研究杂志), 2010, **37**(2): 118-121.
- [24] Bjørklund G. Clinical use of the metal chelators calcium disodium edetate, DMPs, and DMSA [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015, **26**(3):611-612.
- [25] Crinnion WJ. EDTA redistribution of lead and cadmium into the soft tissues in a human with a high lead burden-should DMSA always be used to follow EDTA in such cases? [J]. *Altern Med Rev*, 2011, **16**(2):109-112.
- [26] Bradberry S, Vale A. Dimercaptosuccinic acid

- (succimer; DMSA) in inorganic lead poisoning [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2009, **47**(7):617-31.
- [27] Aaseth J, Jacobsen D, Andersen O, Wickstrøm E. Treatment of mercury and lead poisonings with dimercaptosuccinic acid and sodium dimercaptopropane-sulfonate. A review [J]. *Analyst*, 1995, **120**(3): 853-854.
- [28] Cory-Slechta DA. Mobilization of lead over the course of DMSA chelation therapy and long-term efficacy [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988, **246**(1): 84-91.
- [29] Aaseth J, Skaug MA, Cao Y, Andersen O. Chelation in metal intoxication-Principles and paradigms [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, **31**:260-266.
- [30] Joshi DN, Patel JS, Flora SJ, Kalia K. Arsenic accumulation by *Pseudomonas stutzeri* and its response to some thiol chelators [J]. *Environ Health Prev Med*, 2008, **13**(5):257-263.
- [31] Gould E. Childhood lead poisoning: conservative estimates of the social and economic benefits of lead hazard control [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, **117**(7):1162-1167.
- [32] Katamanova EV, Shevchenko OI, Lakhman OL. Neuropsychologic traits in individuals with chronic exposure to mercury at work [J]. *Med Tr Prom Ekol*, 2010;(1):19-23.
- [33] Zhang RD, Tan GJ, Guo L, Wang L, Zhang Y. The clinical analysis of nervous system damage in 4 cases with chronic manganese poisoning [J]. *Chin J Nerv Ment Dis* (中国神经精神疾病杂志), 2014, **40**(11):662-665.
- [34] Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Alguacil J, Gil F, González-Alzaga B, et al. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Total Environ*, 2013, 454-455: 562-577.
- [35] Cao B, Lv W, Jin S, Tang J, Wang S, Zhao H, et al. Degeneration of peripheral nervous system in rats experimentally induced by methylmercury intoxication [J]. *Neurol Sci*, 2013, **34**(5):663-669.
- [36] Hologgitas J, Ullucci P, Driscoll J, Grauerholz J, Martin H. Thallium elimination kinetics in acute thallotoxicosis [J]. *J Anal Toxicol*, 1980, **4**(2):68-75.
- [37] Qiu LL, Song Z, Chen R. Advance in studies on acute intoxication of thallium [J]. *Int J Pathol Clin Med* (国际病理科学与临床杂志), 2013, **33**(1):87-92.

Research progress in heavy metal toxic damage of nervous system

FAN Shuang-yi

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

Abstract: With the development of modern industry, heavy metal pollution in China is becoming increasingly serious. Large-scale water sources and farmland have been severely contaminated. Frequent contact with heavy metal in life or at work has caused a marked increase in heavy metal poisoning in recent years. Nervous system damage caused by heavy metal poisoning is extremely common in clinic, and poses a threat to a patient's life, bringing heavy burden to society and families. Therefore, early prevention and treatment are crucial. This article takes common poisoning several common heavy metals as an example and combine the domestic and foreign research to review the damage to the nervous system caused by heavy metal poisoning. We aim to make patients and medical staff more alert to such poisoning and provide the basis for clinical prevention, diagnosis, treatment and research.

Key words: heavy metal; metal chelator; toxic encephalopathy; peripheral neuropathy; neurasthenia syndrome

Foundation item: The project supported by Reserve Talents Foundation of Hospital (wyh201518)

Corresponding author: FAN Shuang-yi, E-mail: fanshy309@sina.com, Tel: (010)66947296

(收稿日期: 2017-11-03 接受日期: 2017-12-03)

(本文编辑: 齐春会)