

文章编号: 1672-3384 (2005) - 01 - 0058 - 04

有机溶剂苯中毒的诊治

【作者】 崔国杏 王淑芬
北京市疾病预防控制中心 (北京 100013)

【中图分类号】 R994.3

【文献标识码】 B

苯系单环芳香烃类有机化合物, 由煤焦油提炼或石油裂解经粗制及精炼而成, 是重要的有机溶剂和稀释剂, 系重要的化工原料。

1 苯的工业应用与作业人员的接触机会

苯可制造苯乙烯、苯酚, 合成染料及农药六六六等。常用的油脂、橡胶、树脂及塑料和工业生产中广泛应用的油漆, 其溶剂和稀释剂都含苯, 粘胶剂也常用苯作为溶剂, 如皮件、皮鞋行业用的红胶含纯苯 89%, 快胶含纯苯 90%, 氯丁橡胶含纯苯约 70%, 有些制作雨衣的氯丁橡胶也用苯。近年来国内使用防水处理的地基建筑材料也含苯。在生产过程中或苯的粗制、精馏等生产所用的反应锅、反应塔、管道等生产反应设备失修出现的跑冒滴漏以及发生意外事故时, 作业人员均可接触苯的溶液或吸入苯蒸气, 根据接触时间的长短及接触量的程度可发生不同程度的急性或慢性苯中毒。

2 毒代动力学

2.1 代谢

苯主要以蒸气形态经呼吸道吸入, 皮肤可少量吸收, 消化道吸收则很完全, 进入机体后, 部分以原形由肺呼出及由尿排出。主要在肝脏代谢, 通过微粒体混合功能氧化酶进行羟化转化为酚、对苯二酚、邻苯二酚等代谢产物, 这些代谢产物分别与硫酸根、葡萄糖醛酸结合成为苯基硫酸酯及苯基葡萄糖醛酸自肾排出, 在尿中可以检测到较少的 2-苯硫醇尿酸和反-反粘康酸代谢产物。

2.2 毒性

苯属中等毒类化学物质, 急性毒作用主要作用于中枢神经系统, 慢性接触主要作用于造血系统及

神经系统。

2.2.1 急性毒性 兔暴露于 112~144g/m³ 苯的浓度下, 5min 即出现麻醉作用, 36min 死亡。对猫的麻醉浓度为 60g/m³, 致死浓度 (LC) 为 170g/m³。急性中毒时, 动物先呈兴奋状态, 乱跑或出现震颤、全身抽搐, 吸入时间稍久, 进入麻醉状态。死亡原因多为呼吸麻痹或心力衰竭。直接大量吸入液体苯蒸气, 可引起肺水肿及出血。高浓度苯蒸气对眼及上呼吸道黏膜有一定刺激作用。死亡动物尸检可见脑、胸膜、心包膜、消化道黏膜和皮肤均有广泛出血点。

2.2.2 慢性毒性 长期接触一定浓度的苯可引起慢性中毒。慢性中毒的动物可出现精神萎靡、衰弱、食欲不振、体重下降和脱毛等, 初期造血系统白细胞可能增多, 以后降低, 血小板、红细胞也可减少, 严重者骨髓增生不良。死亡动物尸检, 以造血器官变化为主: 骨髓增生不良、淋巴结和脾脏组织细胞变性。

2.3 中毒机制

急性中毒由于苯的亲脂性, 易附着于神经细胞表面, 抑制生物氧化, 影响神经递质, 麻醉中枢神经系统。关于慢性苯中毒的发病机制, 目前尚未完全阐明, 一般认为苯的毒作用主要是由体内的代谢产物酚类所引起。苯在体内代谢活化后转为酚、对苯二酚, 再进一步氧化成对苯半醌和对苯醌。这些代谢产物可能与谷胱甘肽、蛋白质及核酸等细胞大分子形成共价键而产生毒性。骨髓中的前列腺素合成酶 H 可促使酚类代谢产物进一步氧化成对苯醌, 再通过打开苯环形成反-反粘康酸, 反-反粘康酸是一种直接的烷化剂, 可与细胞中硫醇和氨基基团发

生相互作用, 在小鼠体内是一种强烈的骨髓毒素。苯在细胞色素 $P_{450} II E_1$ 诱导下或通过苯的氧化-还原作用, 可产生氧自由基, 或通过苯醌和反-反粘康酸消耗体内的谷胱甘肽导致白细胞破坏。苯及其代谢产物还能在巨噬细胞中抑制 RNA 合成, 因而能抑制红细胞形成。对苯醌能损伤 DNA, 且可在体外培养的淋巴细胞中诱导微核形成。在小鼠淋巴细胞中, 通过氧化-还原作用机制抑制 DNA 合成的能力为: 对苯醌>对苯二酚>1,2,4 苯二酚>邻苯二酚>酚, 而苯本身无此作用。苯及其代谢产物尚能抑制多种细胞 DNA、RNA 和蛋白质合成, 干扰微管装配及有丝分裂中期纺锤体形成, 从而导致处于细胞周期 G_2/M 期的细胞分裂中止, 影响细胞成熟。此外, 苯可激活蛋白激酶 C, 这种酶在信息传递过程中起关键作用, 与细胞转化和肿瘤启动有关。实验研究同时给予酚及对苯二酚两种代谢物, 可复制出苯的骨髓毒性的模型。并有研究认为苯代谢产物产生的骨髓毒性具有细胞周期依赖性。随着免疫学发展, 曾认为酚与细胞质内巯基结合, 使蛋白质变性, 成为完全抗原而引起自身免疫反应, 致血细胞破坏。另有研究发现, 在慢性苯中毒患者的血清中, 有原始红细胞及粒系干细胞的自身抗体, 这些抗体为 IgG 或 IgM, 通过补体或直接作用于红细胞、粒细胞的前体干细胞, 可抑制其进一步分化成熟。

3 临床表现

3.1 急性中毒

临床主要表现为中枢神经系统抑制作用。病情轻重程度与空气中苯蒸气的浓度和接触时间有关。轻症患者表现为兴奋或酒醉样状态, 头晕、头痛、神志恍惚, 并伴黏膜刺激症状, 有时可有嗜睡、手足麻木、视物模糊。重症患者可出现意识丧失、肌肉痉挛或抽搐。极严重者可出现呼吸麻痹, 甚至出现心室颤动。

3.2 慢性中毒

主要影响造血系统。神经系统最常见的表现为神经衰弱综合征, 部分病例伴有植物神经功能紊乱。造血系统异常是慢性苯中毒的主要特征, 早期

中毒以白细胞降低为主, 少数病例可先出现血小板减少, 一般红细胞减少出现较晚, 个别病例有嗜酸性粒细胞增多或红细胞无效生成所致的溶血反应。粒细胞明显减少者易致反复感染, 血小板减少者可有皮肤、黏膜出血倾向以及月经过多等。严重慢性苯中毒出现全血细胞减少, 甚至发生再生障碍性贫血及白血病。苯引起的白血病多在长期高浓度接触后发生, 国外有报告最短 2 年、最长 27 年发病, 在 1974 年统计苯中毒白血病即已超过 150 例, 并且多为患有慢性苯中毒的病例; 另有人报道 1928~1970 年间与苯有关的白血病 135 例, 多在长时间、高浓度接触后发生, 最短 6 个月、最长 23 年发病。国内有人研究报道 28 460 人接触苯浓度为 48~480mg/m³, 和对照组比较, 接触组白血病发病者 30 例, 对照组为 4 例。苯所致白血病以急性粒细胞性或红白血病为多, 慢性白血病少见。近年来, 国内外均有关于慢性苯中毒所致的骨髓增生异常综合征 (MDS) 的病例报道, 分别为难治性贫血型 (MDS, RA) 及转化型难治性贫血伴原始细胞过多型 (RAEB-t)。

3.3 苯对皮肤的损害

手部的皮肤长期接触苯后, 因脱脂可发生皮肤干燥、发红, 有时出现疱疹, 严重者可出现湿疹样皮疹、脱脂性皮炎、皲裂和毛囊炎。

3.4 观察对象

苯作业人员的血液检验发现有以下改变之一者, 在 3 个月内每 1~2 周复查一次仍无好转, 且不能找到其他原因者, 可列为观察对象。

①白细胞计数波动于 $(4\sim4.5) \times 10^9/L$ ($4\ 000\sim4\ 500/mm^3$); ②血小板计数波动于 $(60\sim80) \times 10^9/L$ ($6\sim8\ 万/mm^3$); ③红细胞计数男性低于 $4 \times 10^{12}/L$ ($400\ 万/mm^3$), 女性低于 $3.5 \times 10^{12}/L$ ($350\ 万/mm^3$); 血红蛋白定量男性低于 120g/L (12g/dL), 女性低于 110g/L (11g/dL); ④周围血细胞计数增高, 出现幼稚或形态不正常的血细胞。

4 实验室检查

4.1 外周血象

急性苯中毒患者可按临床表现进行有关实验室检查。多数有白细胞增高,也可表现为白细胞正常,个别病例出现白细胞减少,血象异常者多数在短期内恢复正常。慢性苯中毒一般首先出现白细胞减少,中性粒细胞可有中毒颗粒,可反映粒细胞成熟障碍。其次出现血小板减少,尚可伴有形态改变,其凝集功能也可受影响。红细胞在血循环中生命期长,慢性苯中毒时,贫血往往最迟发生。观察对象按要求在3个月内每1~2周复查一次。

4.2 骨髓象

慢性苯中毒的骨髓象早期以正常骨髓象和增生骨髓象较多见,部分患者可出现增生低下,有时可呈局灶性增生,重症患者可出现再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征或白血病骨髓象。如骨髓象难以诊断,作骨髓活检是估计骨髓增生状况较好的方法。

4.3 染色体检查

有报道对接触低浓度苯的9名工人作了研究,显示染色体畸变率高于对照组。1981年有人报道苯中毒患者染色体结构畸变和数目异常均高于对照组。1982年有人报道30例苯接触者染色体姐妹单体交换率和染色体畸变率均高于对照组。接触苯之后,有的人周围淋巴细胞中可出现异常细胞株并有稳定的染色体畸变,但染色体畸变与接触的苯浓度间剂量-效应关系还不甚明确。

4.4 尿酚测定

酚为苯的主要代谢产物,尿酚的排出量可以反映近期接触苯的程度,由于工人脱离接触后短期内尿酚即可恢复正常,故只能作为苯接触监护指标。

5 诊断与鉴别诊断

苯中毒的诊断,根据短期内吸入高浓度苯的接触史和流行病学调查资料,结合作业环境空气中苯浓度测定结果进行综合分析,并排除其他病因引起的急性或慢性神经系统疾病和血液病,方可确诊。

6 诊断与分级标准

6.1 急性苯中毒

6.1.1 急性轻度中毒 短期内吸入高浓度苯蒸气后

出现头晕、头痛、恶心、呕吐、兴奋、步态蹒跚等酒醉样状态,可伴有黏膜刺激症状。呼气苯、血苯、尿酚测定值增高,可作为苯接触指标。

6.1.2 急性重度中毒 吸入高浓度苯蒸气后出现烦躁不安、意识模糊、昏迷、抽搐、血压下降,甚至呼吸和循环衰竭。呼气苯、血苯、尿酚测定值增高,可作为苯接触指标。

6.2 慢性苯中毒

6.2.1 慢性轻度中毒 在3个月内每1~2周复查一次,如白细胞计数持续或基本低于 $4 \times 10^9/L$ ($4\ 000/mm^3$),或中性粒细胞低于 $2 \times 10^9/L$ ($2\ 000/mm^3$)。常有头晕、头痛、乏力、失眠、记忆力减退等症状。

6.2.2 慢性中度中毒 多有慢性轻度中毒症状,并有易感染和(或)出血倾向。符合下列之一者:①白细胞计数低于 $4 \times 10^9/L$ ($4\ 000/mm^3$)或中性粒细胞低于 $2 \times 10^9/L$ ($2\ 000/mm^3$),伴有血小板计数低于 $60 \times 10^9/L$ ($6\ 万/mm^3$);②白细胞计数低于 $3 \times 10^9/L$ ($3\ 000/mm^3$)或中性粒细胞低于 $1.5 \times 10^9/L$ ($1\ 500/mm^3$)。

6.2.3 慢性重度中毒 出现下列之一者:①全血细胞减少症;②再生障碍性贫血;③骨髓增生异常综合征;④白血病。

7 治疗

7.1 急性苯中毒

应迅速将中毒患者移至空气新鲜处,立即脱去被污染的衣服,用肥皂水清洗被污染的皮肤,注意休息及保暖。急救原则与内科相同。应用葡萄糖醛酸内酯可与苯代谢产物酚类结合以促进解毒,并促进代谢产物迅速排出体外。据报道维生素C也有一定的促进解毒的作用。如无心搏骤停,禁用肾上腺素。

7.2 慢性苯中毒

治疗主要针对改善神经衰弱综合征或出血症状,以及升高白细胞、血小板及治疗贫血等措施。如粒细胞过少($<1.0 \times 10^9/L$)且有继发感染时,可给粒细胞集落刺激因子(G-CSF),每日75~100 μg 皮下注射,约3~5d。如因血小板少($<20 \times 10^9/L$)

而有明显出血，可用浓集血小板成分输血，连续3d。

7.2.1 苯中毒引起再障的治疗，原则上和其他原因引起的再障相似。输血一般在血红蛋白低于60g/L而患者幼红细胞代偿增生较差时才考虑。出血严重而经一般止血治疗无效者用浓集血小板输注，连续3d。要防止各种感染。中医中药治疗按“肾主骨”“骨生髓”辨证论治的理论常用六味地黄丸、人参归脾丸等类药物。

7.2.2 轻型再障常用的西药为丙酸睾酮，有刺激骨髓造血作用，主要是红细胞。用药原则是剂量要大，持续时间要长。一般丙酸睾酮用量50~100mg，肌肉注射每天一次，持续3~4个月。用药后常有不同程度的副作用，如毛发增生、痤疮、女性停经、阴蒂肥大等，且局部注射处因吸收不良易结硬块。近年来试用长效睾酮，每次肌肉注射250mg，每周2次，疗效与丙酸睾酮相似，但毒性低并可避免每天注射的痛苦。国内报道可用康力龙治疗，疗效不亚于丙酸睾酮，但可引起肝脏损害。对部分苯中毒引起再障并有溶血反应者可短期大量试用糖皮质激素，常用泼尼松，每日30~40mg，分3次口服，或用氢化考的松静脉滴注，每日100~200mg。糖皮质激素有暂时止血作用，故可试用于出血病例。

7.2.3 重型再障用雄激素治疗一般无效，有报道一旦诊断肯定，可争取在输血前进行异基因骨髓移植，可显著改善其预后，如无适当供髓者或患者年龄已超过45岁，可考虑用抗胸腺细胞球蛋白或抗淋巴细胞球蛋白。抗胸腺细胞球蛋白也可与环孢菌素A或甲基强的松龙联合应用，认为疗效较单独应用为好。

7.2.4 苯引起的骨髓增生异常综合征及白血病需用抗肿瘤化疗时，同内科血液病治疗。

8 其他处理及预后

8.1 其他处理

急性中毒病情恢复后，轻度中毒者一般休息

3~7d即可工作。重度中毒者的休息时间应按病情恢复程度而定。慢性中毒一经确定诊断，即应调离接触苯及其他有毒物质的工作。在患病期间应按病情分别安排工作或休息。轻度中毒一般可从事轻工作或半日工作；中度中毒根据病情适当安排休息；重度中毒全休。

8.2 预后

急性中毒经及时正确救治后，除少数危重病例外，一般预后良好。慢性中毒据报道50例经10~16年随访观察，积极治疗后，18例神经衰弱综合征和出血症状好转，周围血象恢复正常，且较稳定，3例有好转，27例无变化，2例病情有轻度进展。苯所致骨髓增生异常综合征和白血病，如不积极治疗，预后较原发性者为差。另据报道，重型再障用雄激素治疗无效时，应争取在输血前进行异基因骨髓移植，移植成功可改善患者预后。

9 预防

9.1 工业生产中应以低毒或无毒溶剂代替苯，如喷漆作业中改用无苯稀释剂，印刷业以汽油代替苯作溶剂，制药工业用酒精代替苯作萃取剂等。

9.2 改革生产工艺，改进操作方法，如静电喷漆，自动化淋漆或浸漆等。

9.3 通风排毒。苯是化学工业中用途极广、用量极大的化工原料，如不可能杜绝生产或取代使用，必须加强通风，降低作业场所苯浓度；为防止污染大气，在排出前要进行回收处理，如用活性炭吸附等。

9.4 加强个人防护及定期体检。对作业者加强卫生宣传教育，配戴防苯口罩；定期对作业环境进行空气中苯浓度测定；建立苯作业人员就业前和定期体检档案；严格控制职业禁忌证，如患有中枢神经系统疾病、血液病及肝、肾器质性疾患者不能从事苯作业，应每年对苯作业人员进行职业健康检查，及时控制有作业禁忌证者上岗，早期发现病人，及时观察治疗。