

第四章

苯 中 毒

本章要点

- 职业性苯中毒的诊断原则和分级。

教学目的

- 掌握职业性苯中毒的诊断原则及职业性苯中毒的分级标准。
- 熟悉职业性苯中毒的临床表现。
- 了解职业性苯中毒的发病机制及治疗原则。

职业性急性苯中毒是劳动者在职业活动中,短期内吸入大剂量苯蒸气所引起的以中枢神经系统抑制为主要表现的全身性疾病;职业性慢性苯中毒是指劳动者在职业活动中较长期接触苯蒸气引起的以造血系统损害为主要表现的全身性疾病。

一、理化性质

苯(benzene, C_6H_6),属芳香烃类化合物,为无色透明、具有芳香味的油状液体;分子量 78.11,沸点 $80.1\text{ }^{\circ}\text{C}$,易挥发和燃烧、爆炸,爆炸极限为 $1.4\%\sim 8\%$;微溶于水,易溶于乙醇、乙醚、汽油、丙酮和二硫化碳等有机溶剂。苯环结构较稳定,与其他化合物发生反应时,仅是苯环中的氢原子被其他基团所取代。

二、接触机会

苯由煤焦油提炼或石油裂解而来,在苯的制造过程中可接触苯。化工生产中,苯的用途极广,是合成多种化学物质的基本原料,如生产酚、氯苯、硝基苯、香料、磺胺、合成纤维(锦纶),合成橡胶(丁苯橡胶),合成塑料(聚苯乙烯),合成染料(苯胺)等,这些物质生产过程中可接触苯。苯还用作油、脂、橡胶、树脂、油漆、喷漆和氯丁橡胶等溶剂及稀薄剂,这些化学物质的生产或应用过程如油漆、喷漆、制鞋(上胶、配底),箱包生产等,均有机会接触苯。

三、发病机制

(一) 苯的吸收和代谢

1. 吸收 在生产及使用中,主要以蒸汽形式经呼吸道吸入,吸入量与接触时间、浓度有关。皮肤吸收较少;消化道吸收能力虽强,但对生产性中毒意义不大。

2. 分布 短期高浓度一次性吸入,主要分布于脑和肾上腺;慢性长期低浓度吸入,主要分布在脂肪含量较多的组织,特别是骨髓和脑。血液中的苯主要分布在红细胞膜上,血浆中的苯则与乳糜微粒体和脂蛋白结合;红细胞中的苯比血浆高2倍。

3. 代谢 经呼吸道吸入人体的苯中,40%~60%以原形态经肺呼出。约10%以原型在体内蓄积,部分逐渐氧化经肾排出。另10%氧化成黏糠酸,使苯环打开,大部分分解为水和二氧化碳,经肾和肺排出。约30%苯在肝脏内经混合功能氧化酶代谢形成环氧化苯。生成的环氧化苯20%~30%转化为酚,另外一部分在环氧化物水化酶作用下生成苯氢二醇,再转化为邻苯二酚;少量酚可进一步代谢为氢醌。

(二) 中毒机制

引起苯的骨髓毒性作用的具体物质目前还不完全清楚,动物实验发现,苯原形在体内蓄积,并不能造成对骨髓功能抑制,提示苯的骨髓毒性并非苯本身造成的。目前认为苯的毒性作用仍主要与其代谢产物酚类有关:当苯的氧化速度超过与硫酸根和葡萄糖醛酸结合的速度时,可使酚类转化物,尤其是氢醌和邻苯二酚在体内蓄积,可以直接抑制血细胞DNA合成和造血细胞的核分裂,对骨髓中核分裂最为活跃的原始细胞具有更明显的毒作用,对多种造血干细胞,如多向性髓系祖细胞CFU-GEMM、粒单系集落形成单位CFU-GM、粒系集落形成单位CFU-G、单核系集落形成单位CFG-M、早期红系集落形成单位BFU-E、晚期红系集落形成单位CFU-E均有抑制作用,导致干细胞分裂减少,并且破坏贴壁细胞形成,致使干细胞自我复制所需支架出现缺陷,造血微环境发生改变,而干扰造血细胞生成。另外还可导致细胞染色体畸变。

四、临床表现

(一) 急性中毒

一般见于生产环境中意外事故如爆炸、燃烧等,或在通风不良的条件下进行苯作业,而又缺乏有效的个人防护等。临床症状的轻重与空气中苯蒸汽浓度和接触时间有关,一般可分为轻度和重度中毒两种类型:

1. 轻度中毒 患者感到头晕、头痛、眩晕、酩酊感、神志恍惚、步伐不稳,有时可有嗜睡、手足麻木、视力模糊,并有消化系统症状如恶心、呕吐等;黏膜仅有轻度刺激症状如流泪、咽痛或咳嗽等。

2. 重度中毒 患者除有以上症状外,还可出现震颤、谵妄、昏迷、强直性抽搐等表现,个别可发生猝死。

轻度中毒患者一般白细胞数正常或轻度增高,但数日内即恢复正常;重度中毒病员,急性期粒细胞可增高,以后可降低并有中毒性颗粒。这些血液系统改变经治疗后,短期内可逐渐恢复。此外,急性中毒时,血清转氨酶可轻度增加;尿酚明显增高。

轻度中毒病员,一般经脱离现场和对症处理,在短期内即可逐渐好转,无任何后遗症。

少数较重的患者走路蹒跚、失眠以及头昏等后遗症可持续几个星期,仅个别人会遗有神经衰弱等后遗症状。

(二) 慢性中毒

慢性苯中毒的症状是逐渐发生的。中毒程度因工作环境、健康状况及对毒物敏感性等而有所不同,且与性别、年龄等也有一定关系,故工种、工龄相同的人,中毒严重度并不一致。

慢性中毒主要为中枢神经系统和造血系统表现,临床上常见为神经衰弱综合征,如头昏、头痛、乏力、失眠、多梦、记忆力减退等;可有心悸、心动过速或过缓、易感冒等症状,部分患者刷牙时易牙龈出血、月经量增多,或皮肤软组织受压后出现瘀点、瘀斑,甚至有自发性出血。

实验室检查以外周血白细胞减少最为常见,主要是中性粒细胞减少,粒细胞胞质可出现中毒颗粒、空泡、核固缩、核溶解、核畸形及碱性磷酸酶增加等变化;血小板减少可单独出现,也可与白细胞变化共同存在,血小板形态及功能均受影响,患者可有出血倾向;贫血往往出现稍晚,贫血除红细胞生成障碍外,还与苯中毒时骨髓无效造血及轻度溶血有关;红细胞的血红蛋白组成也可发生变化,如胎儿血红蛋白增加等;严重病例可发生再生障碍性贫血,表现为全血细胞减少。

长期接触高浓度苯,还可诱发骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和白血病(leukemia);苯引起的白血病多为急性,粒细胞性多见,其次为红白血病及淋巴细胞性,单核细胞性则较少。

慢性苯中毒的骨髓象,轻症大多正常,预后亦较好,典型的表现为再生不良型,以粒系统变化为主,也可累及红系及巨核系统;有时虽见全血细胞减少,但骨髓可表现为局灶性增生,可见一个或数个系统增生活跃,有的尚有巨幼红细胞增生、骨髓内溶血等现象,此时应高度警惕是否属 MDS 和白血病前期表现。

在临床工作中可见部分连续作业工龄少于 3 个月的劳动者,因每日苯接触时间长、苯浓度高,出现周围血一系或多系细胞计数减少,甚至表现为再生障碍性贫血,但此类再生障碍性贫血经积极治疗后,预后相对较好。这类患者发病潜伏期与典型的慢性中毒有所区别,在发病时间上属于“亚急性”,但其临床表现与“慢性苯中毒”相似,故更符合“亚慢性”中毒。目前,尚未将此类患者从慢性苯中毒中划分出来,但应引起重视并积累相应的临床资料。

长期皮肤接触苯者,可有皮肤干燥、皲裂、皮炎及毛囊炎等。

五、诊断与鉴别诊断

我国 2013 年 8 月 1 日正式施行的《职业性苯中毒的诊断》(GBZ68-2013)是职业性苯中毒诊断的依据。

(一) 诊断原则

急性苯中毒的诊断根据短期内吸入大量苯蒸气职业史,以意识障碍为主的临床表现,结合现场职业卫生学调查,参考实验室检测指标,进行综合分析,并排除其他疾病引起的中枢神经系统损害,方可诊断。

慢性苯中毒的诊断根据较长期密切接触苯的职业史,以造血系统损害为主的临床表现,结合现场职业卫生学调查,参考实验室检测指标,进行综合分析,并排除其他原因引起的血象、骨髓象改变,方可诊断。

(二) 诊断分级

1. 急性苯中毒

(1) 轻度中毒: 短期内吸入大量苯蒸气后出现头晕、头痛、恶心、呕吐、黏膜刺激症状, 伴有轻度意识障碍(见 GBZ76)。

(2) 重度中毒: 吸入大量苯蒸气后出现下列临床表现之一者: ① 中、重度意识障碍(意识障碍分级标准见 GBZ76); ② 呼吸循环衰竭; ③ 猝死(见 GBZ78)。

2. 慢性苯中毒

(1) 轻度中毒: 有较长时间密切接触苯的职业史, 可伴有头晕、头痛、乏力、失眠、记忆力减退、易感染等症状。在 3 个月内每 2 周复查一次血常规, 具备下列条件之一者: ① 白细胞计数大多低于 $4 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞低于 $2 \times 10^9/L$; ② 血小板计数大多低于 $80 \times 10^9/L$ 。

(2) 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。具备下列条件之一者: ① 白细胞计数低于 $4 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞低于 $2 \times 10^9/L$, 伴血小板计数低于 $80 \times 10^9/L$; ② 白细胞计数低于 $3 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞低于 $1.5 \times 10^3/L$; ③ 血小板计数低于 $60 \times 10^9/L$ 。

(3) 重度中毒: 具备下列表现之一者: 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。

(三) 鉴别诊断

根据短期内有大量苯蒸气吸入史, 结合临床表现, 急性苯中毒诊断一般并不困难; 对可疑患者可测尿酚, 以资参考。临床上急性苯中毒的诊断须与其他有机溶剂引起的急性中毒相鉴别, 也须与引起昏迷的其他疾患如脑血管意外、癫痫等相区别。通过病史、接触史询问, 以及影像学检查, 一般较易鉴别。

慢性苯中毒尚缺乏特异性的诊断指标, 苯所导致的血液系统改变, 从单系血细胞减少到白血病, 在临床上与非苯导致者无异; 生产环境空气中苯蒸气浓度测定、尿酚、尿中反-反式黏糠酸(ttMA)检测均可作为苯接触的依据。

六、治疗

(一) 急性中毒

治疗原则与一般麻醉性气体中毒的急救相同: 将患者移至空气新鲜场所, 保持呼吸道通畅, 并给予精神安慰; 脱去污染衣物, 洗净污染皮肤; 避免体力负荷及加重心肺负担; 给予吸氧并维持呼吸道通畅, 并酌情投用呼吸兴奋剂; 慎用肾上腺素, 注意及时处理室颤; 注意防治脑水肿并给予其他对症支持治疗。

苯中毒无特效解毒剂, 可适当使用葡萄糖醛酸、谷胱甘肽、维生素 C 等药物。

(二) 慢性中毒

其治疗要点为:

(1) 脱离苯接触, 给予全面对症支持治疗。

(2) 治疗主要针对改善神经衰弱症状, 以及升高白细胞及血小板数等。常用的治疗药物为维生素 B₆、维生素 B₁₂、利血生、鲨肝醇、利血生、5-核苷酸钠、脱氧核苷酸、维生素 B₁₂、肌苷、复合磷酸酯酶等。

(3) 血液系统改变的处理如白细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血、MDS、白血病治疗原则和方法与血液科处理相同,但苯导致的再生障碍性贫血的治疗效果及预后要优于非苯所致的再障。

七、预防

预防苯中毒的发生,应该采取综合措施,主要措施如下:

(1) 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。

(2) 改进生产工艺和改进操作方法,如静电喷漆,自动化淋漆或浸漆等。

(3) 防止设备事故:苯的粗制、精馏以及以苯作为原料生产其他化工产品时,应注意设备、管道的维修保养,防止发生跑、冒、滴、漏。定期进行作业场所苯浓度的检测。

(4) 加强防护:生产场所应该加强通风,操作工人应该佩戴合格的防毒口罩或面罩,不徒手接触苯或含苯溶剂,并应进行就业前体检和定期健康监护检查,以及时发现异常。

(邹和建)

【思考题】

1. 苯作业工人出现头晕、易感冒、白细胞减少等症状和实验室异常时,从哪些方面可以判断是否与苯作业有关?
2. 试述苯对造血系统损害的作用机制是什么?
3. 职业性苯中毒是如何分级的?