

溶剂对人体神经系统毒作用的研究动态

中国预防医学科学院劳动卫生职业病研究所 何凤生 综述

溶剂的应用遍及许多作业，其中43%用于涂料，14%作为清洗剂及去脂剂，8%用于家用产品，7%用于粘接。据统计，1978年全世界生产溶剂约400万吨，到本世纪末，将维持每年增加1.7%的生产量，其中1/3为脂肪烃^[1~3]。

工业溶剂的品种繁多，常用的溶剂包括无机化合物（二硫化碳）、非取代烃类（如正己烷、苯、甲苯、二甲苯）和取代烃类（如甲醇、甲基正丁基酮、苯乙烯、二氯甲烷、三氯乙烯等），以及一些含有150~200个烃的溶剂混合物（如汽油、石油醚等）^[1]。近年来，溶剂对人体健康的影响日益受到关注，国外进行了多方面的研究，现将有关溶剂对神经系统毒作用的研究动态综述如下：

一、以中枢神经系统为靶部位

1. 急性毒作用

有机溶剂对神经系统的毒作用与其在血液中的溶解度有关，因此，接触二硫化碳等易溶于血液的溶剂，血中浓度逐渐增高，产生中毒的危险性较大^[4]。急性溶剂中毒主要表现为中枢神经症状，轻者仅有短暂的心理运动异常，重者可出现精神症状，甚至昏迷。国外通过对志愿者在人工染毒室吸入已知浓度的溶剂后，观察血中溶剂浓度或尿中代谢产物和神经行为学的变化，系统地研究了50多种溶剂，发现常见的十余种溶剂引起神经行为学改变的接触浓度，正介于引起刺激反应和麻醉状态之间的浓度，并有剂量—反应关系，其结果曾作为确定许多溶剂阈限值的依据^[5~7,40]（表1）。

表1 有机溶剂的急性神经行为学效应^[40]

溶 剂	接触情况	视运动操作	记忆	情绪	报告者
三氯乙烯	50ppm × 3.5h	-			Winneke (1982)
苯乙烯	血中 > 5.5 μmol/L	+		+	Cherry (1983)
	空气中 > 350ppm	+			WHO (1983)
甲苯	100ppm × 3.5h	-			Winneke (1982)
	300ppm × 20'	+			Gamberale (1972)
二氯甲烷	< 100ppm	-			Cherry (1981)
	300~300ppm	+			Winneke (1982)
二甲苯	总吸收量 180~540mg	-	-		Gamberale (1978)
	总吸收量 1200mg	+	+		

+ 有改变 - 无改变

但上述研究的对象常为少数健康的青年志愿者，对多数溶剂作业人群是否具有代表性尚值得怀疑。与实验室吸入的条件相比，现场的接触情况远较复杂，如空气中溶剂的浓度变异较大；工人除接触溶剂外，还可能同时接触其他神经毒物；体力负荷对溶剂的中枢神经效应也有影响^[8,9]。近年来，有一些“半实验性现场研究”（quasi-experimental field studies），即在工作现场采用神经行为学方法，观察溶剂（如苯乙烯、甲苯或混合溶剂等）作业工人上班前及下班后中枢神经系统功能的变化，或与对照组相比，发

现工人的行为操作测验（视运动反应时、数字译码、木块图）的结果与短时接触溶剂的程度（包括浓度、时间或尿中溶剂代谢产物）相关，提示这种“半实验性现场研究”的方法，可用以评价短时接触溶剂对中枢神经系统的急性效应^[10~12]。

2. 慢性毒作用

如何检测溶剂对人体中枢神经系统的慢性影响或诊断慢性溶剂中毒，至今仍是一未获圆满解决的难题，因为长期接触溶剂引起的头痛、头晕、失眠、健忘、乏力、性格改变等中枢神经症状都缺乏特异性。

自70年代起, 北欧学者针对这些中枢神经抑制性症状设计了检测溶剂效应的神经行为学成套测验 (neuro-behavioural test battery), 并在二硫化碳作业工人中发现了亚临床的器质性精神病^[13]。其后, 瑞典、芬兰及丹麦的学者应用心理学测验, 结合询问表及一些神经生理方法, 对慢性溶剂中毒进行横断性流行病学研究, 发现工人在长期接触二硫化碳、苯乙烯、二甲苯或混合溶剂(如油漆、喷漆、喷气机燃油)之后, 神经衰弱症状及心理定量测验的异常明显增多^(2, 14~16, 40) (表2)。一些北欧学者通过病例-对照分析和队列研究, 并发现油漆工及其他溶剂作业工人在退休前因神经精神障碍失去工作能力的危险性增高了2倍^[2]。他们在一些长期接触溶剂并已出现性格改变等

症状的病人中, 还发现经气脑或 CT 证实的脑萎缩^[17~19]。有人则报告部分病人脑脊液中蛋白质及淋巴细胞增加^[20~22]。因此, 北欧不少作者认为, 长期职业接触各种混合溶剂可引起“慢性器质性精神综合症” (chronic organic mental syndrome)^[18, 19, 23], 有人称为“油漆工综合症”或“慢性有机溶剂中毒性脑病”。这些诊断一旦成立, 在丹麦等国中即被确认为应获赔偿的职业病。但其他国家的学者并未接受他们的观点, 首先对上述流行病学研究中所采用的方法的可靠性提出了质疑^[24], 其次认为其中的鉴别诊断不够严格^[25], 而特殊检查诸如脑电图、局部脑血流图测定以及视觉诱发电位等皆无助于对个别病例的诊断^[14, 26]。

表2 慢性接触溶剂作业人员的神经行为学改变^(4, 40)

溶剂	接触情况	视觉/运动 操作测验	记忆	言语测验 形成	情绪	报告者
三氯乙烯	>40ppm	+	+			Lindström (1982)
苯乙烯	尿扁桃酸7~47.5mg/l	+				Lindström (1982)
甲苯		-	-	+		Cherry (1984)
二硫化碳	<10ppm	-	-			Ptz-Anderson (1983)
甲基乙酮	>440mg/m ³	+				Olson (1981)
混合溶剂	石油溶剂22年	+	+			Lindström (1982)
混合溶剂	甲苯、二甲苯、醇、酮	+	+			Elofson (1980)
混合溶剂		+	-	+	+	Gregerson (1984)

+ 有改变 - 无改变

由于争论激烈, 1985年世界卫生组织为此召开国际专家讨论会。会上将与溶剂有关的慢性器质性精神障碍分为三种情况^[27]: ①器质性情感综合症, 这是最轻的类型, 表现为抑郁、易激动, 失去正常生活的兴趣等; ②轻度慢性中毒性脑病, 出现心理运动功能降低, 记忆力减退等; ③重度慢性中毒性脑病, 以难以恢复的性格改变、记忆障碍和智力水平下降为特征。同年, 美国在北卡州Raleigh城又召开一次国际专家讨论会, 将溶剂对中枢神经系统的慢性效应分为三种类型^(4, 25, 28): 即第1型, 仅有中枢神经功能失调的症状; 第2型A类, 有持久的性格或情绪改变; 第2型B类, 有智力功能的减退; 第3型, 表现为痴呆。两种分类的比较见表3^(27, 28)。

这两次会议和两种分类显然对溶剂的慢性中枢神经效应有近乎一致的理解, 较为明确地认为溶剂对中枢神经的毒作用与接触的程度和时间有关, 一般发生于有较长(至少10年)和较密切接触史的溶剂作业者^[25], 预后随不同的类型而异^(27, 29)。但是, 还有

三方面的问题未得到解决: 第一, 诊断缺乏一致的标准。如丹麦有数以千计的溶剂作业工人被诊断为溶剂所致神经精神障碍并获得了赔偿, 而其他国家则很少这类病人。西德Triebig等对105名作业工人年龄超过10年的油漆工进行多学科的检查, 未能发现一例由溶剂所致慢性中毒性脑病者^[30]。第二, 对诊断有着“决定性作用”的一些神经心理学测验, 各国并无统一规范的方法^[31]。其重复性和判定异常的基准都有待验证。第三, 仅少数溶剂有损害脑组织的病理证据, 如二硫化碳可致脑水肿及锥体外系损害, 甲苯成癮吸入可引起脑干及小脑萎缩; 其他溶剂对中枢神经系统的毒作用并无人类或动物的与临床相关的病理依据。所谓溶剂所致“中毒性脑病”的病理机制究竟如何, 迄今仍未能阐明^[24]。显然, 有必要探寻合适的动物中毒模型并进行进一步的研究。

二、以周围神经系统为靶部位

许多溶剂都可损害周围神经系统^(2, 24)。如二硫化碳, 在粘胶纤维工业中职业接触浓度达 65~100

表3 溶剂所致中枢神经系统障碍的分类

WHO国际专家讨论会 (丹麦哥本哈根市, 1985年6月)		国际溶剂讨论会 (美国Raleigh城, 1985年10月)	
<u>器质性情感综合症</u>		<u>I型 中枢神经系统症状</u>	
临床	抑郁、易激动、对日常生活失去兴趣	易疲劳、记忆力减退, 注意力不集中, 失去主动性	
预后	无后遗症	可恢复	
<u>轻度慢性中毒性脑病</u>		<u>I型A类 持久的性格及情绪改变</u>	
临床	疲乏、情绪障碍、记忆力及注意力减退、心理运动功能下降	疲乏、情绪不稳、自控能力及主动性下降	
预后	不同程度的恢复	<u>I型B类 智力功能损害</u> 心理学测验显示异常 恢复与否不易肯定	
<u>重度慢性中毒性脑病</u>		<u>II型 痴呆</u>	
临床	智力丧失、记忆障碍、人格改变、神经生理及神经放射学检查发现异常	显著广泛的智能障碍、记忆力减退, 伴有神经科及神经放射学检查的异常	
预后	常不可恢复	恢复的可能性很小	

ppm时, 除可引起脑病症状外, 还可引起临床可以查见的周围神经病。慢性接触二硫化碳10~40ppm时, 则可引起下肢感觉异常, 肌肉酸疼无力或伴运动神经传导速度减慢。动物实验证实, 二硫化碳中毒性神经病理改变为远端型轴索病, 与丙烯酰胺及正己烷中毒性神经病相似^[33]。正己烷为粘胶中的溶剂, 要在接触的浓度较高时方导致中毒性神经病, 1964~1977年间国外已报道250例, 以运动功能显著减退而感觉损害轻微为特征^[33]。甲基正丁基酮(MnBK)为另一溶剂, 其神经毒性超过正己烷, 中毒的临床表现与病理改变皆与正己烷中毒相似。现已发现二者共有的代谢产物2,5-己二酮是这两种溶剂的致病物质, 它可以引起中枢-周围性远端型轴索病^[33]。由于其病理改变以轴索巨型肿胀、轴索内大量神经微丝聚集, 和郎氏结旁髓鞘脱失为特点, 因此其神经传导速度的减慢, 可达到轴索病中罕见的程度。

近年来, 一些作者对长期接触混合溶剂^[14, 32]、苯乙烯^[35]和喷气机燃油^[36]的作业工人进行横断性流行病学研究, 发现神经电图的变化(神经传导速度减慢, 运动神经远端潜伏期延长, 动作电位下降), 与对照组比较有显著性差异, 且呈剂量-反应关系, 但结果仍在正常范围之内。还有人报告接触甲基乙酮及三氯乙烯者F波反应延迟^[37]。Seppalainen通过神经肌电图的动态观察, 发现同时接触混合溶剂者的周围神经病比单独接触其中一种溶剂的工人多见^[38]。Orbreak亦报告在已出现中枢神经症状的混合溶剂接

触者中, 曾发现感觉神经轻微的轴索变性改变, 于停止接触后可以恢复^[39]。然而, 由于动物在用这类溶剂染毒后从未出现类似人类的这些周围神经病变, 因此这些溶剂对人类周围神经系统的毒作用, 至今仍未能阐明。

参考文献

1. Cohn KH. Definition and practical limitation of the concept organic solvents. In: Organic Solvents and the Central Nervous System. (WHO Regional Office for Europe/Nordic Council of Ministers, Copenhagen), 1985; pp 43~55.
2. Hogstedt C, Axelson O. Long-term health effects of industrial Solvents... A critical review of the epidemiological research, Med Lav 1986; 77, 11~22.
3. Guillemin MP. Air contaminant exposure measurements of organic solvents ... Past and present. Scand J Work Environ Health 1985; 11 (suppl); 33~43.
4. Baker EL, Fine LJ. Solvents neurotoxicity: The Current evidence. J Occup Med 1986, 28, 126~129.
5. Iregren A. Effects on human performance from acute and chronic exposure of organic solvents. A short review. Toxicol. 1988; 49; 349~358.
6. Dick RB. Short Duration exposures to organic solvents. The relationship between neurobeha-

- vioral test results and other indicators. *Neurotoxicol & Teratol* 1988; 10 (1): 39~50.
7. NIOSH. Organic solvent neurotoxicity. *Current Intelligence Bulletin* 1987; 48: 28~36.
 8. Liira J et al. Coexposure of man to m-xylene and methyl ethyl ketone. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 322~327.
 9. Savolainen K et al. Effects of short-term m-xylene ethyl exposure and physical exercise on the central nervous system. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1980; 45: 105~121.
 10. Anshelm Olson B. Effects of organic solvents on behavioral performance of workers in the paint industry. *Neurobehav. Toxicol Teratol* 1982; 4: 703.
 11. Cherry N et al. Acute behaviour effects of styrene exposure, a further analysis. *Br J Ind Med*, 1981; 38: 346~350.
 12. Mutti M et al. Exposure-effects and exposure-response relationship between occupational exposure to styrene and neuropsychological functions. *Am J Ind Med* 1984; 5: 275~286.
 13. Hanninen H. Psychological picture of manifest and latent carbon disulfide poisoning. *Br J Ind Med* 1971; 28: 374~81.
 14. Eloffsen S et al. Exposure to organic solvents. A cross sectional industrial spray painters with special reference to the nervous system. *Scand J Work Environ and Health* 1980; 6: 239~273.
 15. Gamberale F. Use of behavioral performance tests in the assessment of solvent toxicity. *ibid* 1985; 11 (suppl 1): 65~74.
 16. Baker EL et al. The neurotoxicity of industrial solvents, A review of the literature. *Am J Ind Med* 1985; 8: 207~217.
 17. Aaserud O et al. Neurological examination, computerized tomography, cerebral blood flow and neuropsychological examination in workers with long-term exposure to carbon disulfide. *Toxicol.* 1988; 49: 277~282.
 18. Arlien-Soborg P et al. Chronic painter's Syndrome, Chronic toxic encephalopathy in house painters. *Acta Neurol Scand* 1979; 60: 149~156.
 19. Juntunen J et al. Exposure to industrial solvents and brain atrophy. *Euro Neurol* 1980; 19: 366~375.
 20. Johansson BB et al. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in cerebrospinal fluid from men after long-term exposure to organic solvents. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 317~318.
 21. Juntunen J et al. Cerebrospinal fluid cells and proteins in patients occupationally exposed to organic solvents. *J Neuro Sci* 1982; 54: 413~425.
 22. Wikkels C et al. Cerebrospinal Fluid proteins and cells in men subjected to long-term exposure to organic solvents *Acta Neurol Scand* 1984; 70 (suppl 100): 113~119.
 23. Juntunen J et al. Clinical prognosis of patients with diagnosed chronic solvent intoxication. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 488~503.
 24. Spencer PS, Schaumburg HH. Organic solvent neurotoxicity, Facts and research needs. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11, suppl, 53~60.
 25. Waldron HA. Solvent and the brain. *Br J Ind Med* 1986; 43: 73~74.
 26. Edling C. Nervous system symptoms and signs associated with long-term organic solvent exposure. In: *Organic solvents and the central nervous system (WHO Regional Office for Europe/Nordic Council of Ministers, Copenhagen)* 1985; pp 149~155.
 27. WHO Working group. Organic solvents and the central nervous system. WHO Regional Office for Europe/Nordic Council of Ministers. (*Environmental Health* 5) 1985.
 28. Cranmer JM Goldberg L(eds) Human aspects of solvent neurobehavioral effects. *Neurotoxicology* 1987; 7(4): 45~56.
 29. Orbaek P, Lindgren M. Prospective clinical and psychometric investigation of patients with chronic toxic encephalopathy induced by solvents. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14(1): 37~44.
 30. Triebig G et al. Cross-sectional epidemiological study on neurotoxicity of solvents in painters and lacquers. *Int Arch Occup Environ Health* 1988; 60: 233~241.
 31. Baker EL. Organic solvent neurotoxicity. *Annu Rev Public Health* 1988; 9: 223~232.
 32. He F. Occupational toxic neuropathies-An update. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11: 321~330.
 33. He F. Occupational neurotoxicology-Current problems and trends. Keynote Address in the XXII International Congress on Occupational Health, Sydney, September 27-October 2, 1987; pp 49~77. (下转第62页)

射,包括瞳孔对光反应、角膜反射、吞咽反射均消失,病理反射亦消失,大小便失禁,可伴有呼吸循环衰竭。

5. 关于实验室检查

5.1 尿杀虫脒及其代谢产物4-氯-邻甲苯胺

根据上海医科大学等单位对140名无毒物接触正常人尿杀虫脒及其代谢产物4-氯-邻甲苯胺测定结果总量为 $0.02 \pm 0.025\text{mg/L}$,其中含杀虫脒 $0.010 \pm 0.23\text{mg/L}$ 和4-氯-邻甲苯胺 $0.01 \pm 0.016\text{mg/L}$ 。杀虫脒包装工人尿杀虫脒及其代谢物4-氯-邻甲苯胺排泄量 $0.204 \sim 1.14\text{mg/L}$ 。施药员工作3天后尿杀虫脒总量 2.048mg/L ,临床已出现急性中毒症状。尿杀虫脒排泄量增加反映有接触。国外监护指标定为 0.15mg/L 。由于尿杀虫脒及其代谢产物4-氯-邻甲苯胺测定方法比较复杂,操作时间较长和目前尚未普及,故不作为急性中毒的诊断指标列入常规检验,需要鉴别诊断时可参考应用。

5.2 血高铁血红蛋白

杀虫脒化学结构中苯胺活性基团在体内具有氧化血红蛋白为高铁血红蛋白的能力。高铁血红蛋白无携氧功能,正常人高铁血红蛋白占血红蛋白总量 $1 \sim 2\%$ 。若超过 10% ,临床可出现紫绀;达 30% ,紫绀明显;超过 50% 有严重缺氧。两例口服急性杀虫脒中毒病例有昏迷伴紫绀患者的血高铁血红蛋白分别占血红蛋白总量 10 和 85.7% 。高铁血红蛋白测定需要一定设备,而紫绀在临床上可观察到。由于引起紫绀原因众多,需与缺氧和周围循环衰竭作鉴别诊断。高铁血红蛋白测定能客观反映其血中浓度,可作诊断分级和应用美蓝时参考。故有条件的单位对急性杀虫脒中毒患者应进行测定。

5.3 血清单胺氧化酶

单胺氧化酶属氧化还原酶类,主要分布于神经细

胞和体内各种细胞线粒体外膜。甲胺类和酰胺类化合物对动物单胺氧化酶有抑制作用,从化学结构上看,杀虫脒是上述两者同系物。动物实验证明杀虫脒对单胺氧化酶有可逆性的抑制。上海医科大学附属华山医院系用伊腾改良法测定114名正常入血清单胺氧化酶为 21.1 ± 6.1 单位,曾对三例口服杀虫脒引起急性中毒的血清单胺氧化酶测定结果分别为 0.0 和 16.1 单位。其中一例血清单胺氧化酶在第10天才由原来 0 上升到 8.4 单位。红旗化工厂杀虫脒包装工人生产后尿杀虫脒排泄量增高而血清单胺氧化酶无明显变化。由此可见血清单胺氧化酶抑制仅在严重中毒时才降低,而当时临床中毒症状已很明显,且试验操作花费时间,故单胺氧化酶测定不列入本诊断标准。

6. 关于治疗原则

6.1 用肥皂水彻底洗清污染皮肤,口服中毒应及时彻底洗胃。

6.2 美蓝每次 $1 \sim 2\text{mg/kg}$ 体重,用 50% 葡萄糖溶液稀释,静脉缓注。如注射后 $1 \sim 2$ 小时,紫绀无好转,可重复注射美蓝全量或半量,切忌使用大剂量。若一次美蓝剂量超过 6mg/kg 体重,仅可使血红蛋白氧化为高铁血红蛋白,加重紫绀。

7. 关于劳动力鉴定

职业性急性杀虫脒中毒恢复后一般仍可参加原工作。长期从事杀虫脒工作人员,若尿中杀虫脒及其代谢产物4-氯-邻甲苯胺排泄量增高, $>0.15\text{mg/L}$,说明已有一定量吸收,虽无临床中毒症状,应暂时脱离杀虫脒接触7天。

8. 职业禁忌证

职业性急性杀虫脒中毒,主要通过皮肤大量污染引起。故有严重皮肤破损和皮肤过敏性疾病者应列为职业禁忌证。有明显心、肝、肾、膀胱疾病和神经、内分泌疾病亦均列入职业禁忌证。

(上接第39页)

34. Seppalainen AM, Neurophysiological findings among workers exposed to organic solvents. Acta Neurol Scand 1982; 66(suppl 92): 109~116.

35. Rosen I et al. Neurophysiological observations after chronic styrene exposure. Scand J Work Environ Health 1978; 4(suppl 2): 184~194.

36. Knave B et al. Long-term exposure to jet fuel II. cross-sectional epidemiological investigation on occupational exposed industrial workers. with special reference to the nervous system. Scand J Work Environ Health 1978; 4: 15~45.

37. Feldman RG. Nerve conduction measures in Occupational Medicine. Seminars in Occupational Medicine, 1986; 1: 163~173.

38. Seppalainen A M et al. Neurophysiological and psychological picture of solvent poisoning. Am J. Ind Med 1980; 1: 31~42.

39. Orbaek P et al. Electroneurographic findings in patients with solvent induced central nervous system dysfunction. Br. J Ind Med 1988; 45: 409~414;

40. 何凤生等. 神经行为学方法在职业医学中的应用. 任引津主编, 职业病学进展(第2卷). 人民卫生出版社北京 1986; 151~168.