

正己烷中毒临床概述

邝守仁

(广东省职业病防治院临床科, 广东 广州 510300)

摘要: 复习了急、慢性正己烷中毒的文献, 并概述了该病临床表现、神经电生理的改变、诊断、治疗及预后等特点。

关键词: 正己烷; 中毒

中图分类号: O623.11 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2000)04-0225-03

An outline of n-Hexane intoxication in human beings

KUANG Shou-ren

(Guangdong Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Guangzhou 510300, China)

Abstract: References of acute and chronic n-hexane intoxication were reviewed, all the features including the clinical manifestations, electrophysiological changes and the diagnosis, treatment and prognosis of the poisoning were summarized in the paper.

Key words: N-hexane; Intoxication

正己烷是神经毒物, 工业上主要用于工业粘胶配制、除污、干洗、油脂萃取、制鞋、制球、印刷、油漆、制药、家具制造及电器制造等。1957年意大利报道了首例极可能是慢性正己烷中毒的“制鞋匠中毒性周围神经病”, 嗣后类似病例陆续发生; 70年代前职业性正己烷中毒多集中在发达国家, 其后渐转向第三世界^[1, 11~14, 20]; 1990年起国内先后出现急性和慢性正己烷中毒的病例报告^[2~4]。这些中毒病例的不断出现改变了以往认为正己烷低毒的观念, 卫生标准也不再修改, 如美国ACGIH 1996年公布的正己烷TLV (176mg/m³)的安全性也受到质疑。

1 急性正己烷中毒

人类一次口服50g正己烷可致死; 经呼吸道吸入中毒时表现为急性中毒性脑病和粘膜刺激症状。国内报道的7例急性吸入正己烷后, 短时内即出现头胀、头痛、恶心、呕吐、胸闷、四肢乏力以及球结膜和咽部充血等粘膜刺激症状; 3例出现昏迷, 其中1例急性期过后下肢无力和对称性肢端麻木长达7个多月。正己烷染毒动物可有肝功能异常, 但此7例急性中毒无明显肝损害^[2, 3]。

处理原则同一般急性化学物中毒。皮肤污染处用大量清水清洗, 眼部可用温水冲洗, 伴畏光、流泪、眼肿胀和疼痛者需眼科进一步检查处理; 口服量不大者不一定要洗胃, 但可口服活性炭, 必要时可用泻盐。

2 慢性中毒

2.1 病理

正己烷在人体内主要分布于富含脂类的肝、血液和神经组织中; 所致周围神经病的病理改变主要是远端神经粗纤维

轴索内出现因神经丝增生、积聚和缠绕而成的团块, 内中充斥大量糖原颗粒; 轴索明显肿胀, 髓鞘变薄, 从结处退缩并出现节段性脱失。其所支配的肌肉可有失神经萎缩和灶性逆行性-炎性改变。正己烷或2, 5-己二酮染毒的大鼠心肌有形态学变化^[5, 9], 纹状体有类似帕金森氏病的改变^[8~10]。曾报道2例帕金森病有正己烷接触史, 但正己烷和帕金森病的关系仍有待探讨。

2.2 临床表现

主要临床表现为周围神经病, 多属感觉-运动障碍型, 也有以运动或感觉障碍为主的病例, 接触后1至数月即可发病, 常先有食欲减退、消瘦、四肢(尤其是下肢)无力, 随后出现四肢对称性感觉异常如麻木等; 体检有四肢痛触觉和音叉震动觉减退, 肌腱反射减弱或消失, 肌力减退, 严重者有四肢肌萎缩和瘫痪, 脱离接触后约3个月内病情仍可继续恶化; 病程一般为6至30个月, 部分患者有肌萎缩等后遗症^[11~14]。正己烷还可损害神经行为功能, 如正己烷工人的躯体晃动频率分析(postural sway frequency analysis)提示有前庭-小脑和脊髓-小脑传入通道损害^[15]。以Graham-Kendall's和Bender's心理测试、脑电图以及周围神经传导速度测定对接触溶剂汽油、甲苯及正己烷混合物的鞋厂工人作调查, 发现有脑电图异常和智力损害, 提示枕部皮层功能受损; 接触含正己烷、甲苯、二甲苯、正乙酸丁酯和甲基异丁基甲酮的油漆工人的连续操作、图形比较和记图能力均明显变差, 提示有视觉滞留和认知能力减退^[19], 由于上述的观察对象同时也接触其他有机溶剂, 其影响难以排除。

正己烷可能具心脏毒性, 正己烷离体灌注的大鼠心脏和染毒的大鼠心肌, 其心室纤颤阈以及镁、钾和锌水平均降低, 补充镁和钾后心室纤颤阈仍然异常^[5, 6]。30名接触正己烷、二甲苯和甲苯混合物的工人的心电图显示心脏自律性神经, 尤其是副交感神经兴奋性有改变^[7]。慢性正己烷中毒可引起

收稿日期: 1999-08-27; 修回日期: 2000-01-24

作者简介: 邝守仁(1945—), 男, 主任医师, 主要从事职业病临床、化学物中毒、神经行为毒理学研究。

眼损害, 主要为获得性的蓝-黄色谱辨色力下降, 视力下降、视野缩小、黄斑病变、视神经炎和萎缩等, 有认为是包括正己烷在内的有机溶剂中毒的早期迹象, 其机制可能是视觉受体的脂质 (receptor lipids) 受损; 另观察到视觉诱发电位和视网膜电图异常, 提示小脑内轴索传导受阻和视传入通道的轴索变性。正己烷有强烈的去脂和刺激作用, 皮肤反复接触可出现发凉、潮红和粗糙等。

2.3 实验室检查

神经-肌电图检查是正己烷中毒所致周围神经病最重要的诊断手段。其改变主要为神经原性损害。发病过程中神经-肌电图各种异常的出现次序常为: 感觉动作电位幅度下降→运动动作电位幅度下降→运动传导速度减慢和远端潜伏期延长^[13], 其次诱发电位和中枢神经传导也可异常^[17, 18]。神经-肌电图的改变常出现于临床体征之前, 而消失反较迟, 异常程度一般与病情平行, 脱离接触后约3个月内亦可继续恶化, 然后转入恢复, 个别病例遗留永久性电生理损害。

2, 5-己二酮为正己烷代谢产物, 其尿中含量与正己烷接触程度相关, 可作为接触指标^[19], 非接触者的尿中浓度平均为 $(0.45 \pm 0.20) \text{ mg/L}$; 有报道尿中2, 5-己二酮浓度为 3 mg/gCr 时, 所吸入的空气正己烷浓度约为 176 mg/m^3 ; 另一项研究观察到空气正己烷浓度为 140.8 mg/m^3 时, 尿2, 5-己二酮约为 2.2 g/L ^[20]。混合接触某些有机溶剂如甲基乙基酮时, 正己烷的生物转化受影响, 体内2, 5-己二酮浓度可稍降低^[21]; 但同时接触正己烷、己烷同分异构体、丙酮及甲苯时, 空气和呼出气中正己烷浓度与尿2, 5-己二酮之间的相关系数仍达 0.936 ^[21]。吸入含正己烷 $32 \sim 500 \text{ mg/m}^3$ 、2-甲基戊烯 $11 \sim 250 \text{ mg/m}^3$ 和3-甲基戊烯 $10 \sim 204 \text{ mg/m}^3$ 的混合气体时, 尿2, 5-己二酮含量和正己烷浓度仍密切相关, 故仍是可靠的正己烷接触指标。

2.4 诊断和治疗

慢性正己烷中毒的诊断须根据正己烷接触史、神经系统症状和体征、神经肌电图改变, 结合现场劳动卫生学调查资料, 并与其他类似疾病鉴别后作出。本病无特效解毒药物或疗法, 其治疗原则上可参考其他原因所致的多发性周围神经病。普通病例的恢复需数月, 严重者需1年以上, 个别病例可有四肢肌萎缩和长期神经-肌电图异常等后遗症。

3 混合接触其他有机溶剂时正己烷中毒周围神经病的病因问题

工业用正己烷常混有正己烷的同分异构体、戊烷、庚烷、环己烷及甲基乙基酮等杂质, 其杂质常被疑为周围神经病的病因之一, 目前的研究结果认为这些杂质可分为如下两类。

3.1 无正己烷样神经毒性的有机溶剂

用(1)纯甲基乙基酮、(2)纯正己烷、(3)正己烷(90%)和甲基乙基酮(10%)混合物等3组溶剂分别处理大鼠, 结果组(1)的大鼠正常, 但组(2)和组(3)均出现神经病变, 证实甲基乙基酮无神经毒性。一组已有神经-肌电图异常的正己烷工人, 改接触空气浓度为 $6.45 \sim 272.19 \text{ mg/m}^3$ 的

环己烷, 1年后顺利康复, 提示环己烷既无正己烷样毒性, 亦不影响正己烷中毒所致神经-肌电图异常的恢复^[23]。同时接触正己烷和二甲苯时, 正己烷的神经毒性可被二甲苯所抑制。汽油的非正己烷组分常被疑有正己烷样神经毒性。有实验以(1) 645 mg/m^3 的正己烷、(2) 258 mg/m^3 的正己烷、(3) 645 mg/m^3 的正己烷加汽油以及(4) 258 mg/m^3 的正己烷加汽油等4组溶剂分别使大鼠吸入染毒, 结果尾神经轴索和髓鞘的病变严重程度依次为组(1)、组(2)、组(3)以及组(4); 提示此实验用的汽油内的某些非正己烷组分减轻了正己烷的神经毒性。另一项大鼠实验证实正戊烷、正庚烷以及正己烷的同分异构体也无正己烷样神经毒性。

3.2 具正己烷样神经毒性的有机溶剂

16名工人使用含正庚烷(占35%)、乙酸乙酯、环己烷和甲基乙基酮的粘胶, 其生产环境空气正庚烷浓度 $< 100 \text{ mg/m}^3$, 结果无神经损害, 但工作周结束时, 尿中检出2, 5-己二酮, 由此推测在同时接触某些有机溶剂的条件下, 庚烷可被诱导生成2, 5-己二酮而产生神经毒性^[24]。大鼠实验证实甲基环庚烷、2-甲基庚烷及3-甲基庚烷均具有一定程度的正己烷样神经毒性, 其毒性大小的排列为: 正己烷 $>$ 甲基环庚烷 \geq 2-甲基庚烷和3-甲基庚烷。

参考文献:

- [1] Chang CM, Yu CW, Fong KY, et al. N-hexane neuropathy in offset printers [J]. J Neuro Neurosurg Psychiatry, 1993, 56 (5): 538.
- [2] 朱汝慧, 姚玉莲. 急性正己烷中毒6例报告 [J]. 化工劳动保护, 1990, 11 (1): 12.
- [3] 李艳梅, 李素云, 姚玉春等. 急性正己烷中毒后遗症1例报告 [J]. 中国工业医学杂志, 1997, 10 (2): 127.
- [4] 林斯星, 陈嘉斌, 吴子俊等. 一起严重的正己烷职业中毒事故报告 [J]. 中国工业医学杂志, 1997, 10 (3): 172.
- [5] Khedun SM, Maharaj B, Naicker T. Hexane cardiotoxicity: an experimental study [J]. Isr J Med Sci, 1996, 32 (2): 123.
- [6] Khedun SM, Maharaj B, Leary WR, et al. The effects of hexane on the ventricular fibrillation threshold of the isolated perfused rat heart [J]. Toxicology, 1992, 71 (1-2): 145.
- [7] Murata K, Araki S, Yokoyama K, et al. Changes in autonomic function as determined by ECG R-R interval variability in sandal, shoe and leather workers exposed to n-hexane, xylene and toluene. Neurotoxicology, 1994, 15 (4): 867.
- [8] Pezzoli G, et al. Parkinsonism due to n-hexane exposure [letter] [J]. Lancet, 1989, 2 (8667): 874.
- [9] Pezzoli G, et al. N-hexane induced Parkinsonism: pathogenetic hypotheses [J]. Mov Disord, 1995, 10 (3): 2790.
- [10] Pezzoli G, Ricciardi S, Masotto C, et al. N-Hexane induces Parkinsonism in rodents [J]. Brain Res, 1990, 531 (1-2): 355.
- [11] 山田信也. Intoxication polyneuritis in the workers exposed to n-hexane [J]. 产业医学, 昭和42年8月, 9 (8): 651.
- [12] Chang YC. Patients with n-hexane induced polyneuropathy: a clinical follow up [J]. Br J Ind Med, 1990, 47 (7): 485.
- [13] Barragard L, Sallsten G, Nordborg C, et al. Polyneuropathy possibly

- caused by 30 years of low exposure to n-hexane [J]. Scand J Work Environ Health, 1994, 17 (3): 205.
- [14] Bachmann MO, De Beer Z, Myers JE. n-Hexane neurotoxicity in metal can manufacturing workers [J]. Occup Med Oxf, 1993, 43 (3): 149.
- [15] Yokoyama K, Araki S, Murata K, et al. Postural sway frequency analysis in workers exposed to n-hexane, xylene, and toluene: assessment of subclinical cerebellar dysfunction [J]. Environ Res, 1997, 74 (2): 110.
- [16] Tsai SY, Chen JD, Chao WY, et al. Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level solvents among Taiwanese workers in paint factories [J]. Environ Res, 1997, 73 (1-2): 146.
- [17] Oge AM, Yazici J, Boyaciyan A, et al. Peripheral and central conduction in n-hexane polyneuropathy [J]. Muscle nerve, 1994, 17 (12): 1416.
- [18] Cheng YC. An electrophysiological follow up of patients with n-hexane polyneuropathy [J]. Br J Ind Med, 1991, 48 (1): 12.
- [19] 于青. 正己烷毒理学进展 [J]. 国外医学卫生学分册, 1991, 7 (2): 71.
- [20] Takeuchi Y. n-hexane polyneuropathy in Japan: a review of n-hexane poisoning and its preventive measures [J]. Environ Res, 1993, 62 (1): 76.
- [21] Van Engelen JG, Rebel de Haan W, Opldam JJ, et al. Effects of co-exposure to methylethyl ketone (MEK) on n-hexane toxicokinetics in human volunteers [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1997, 144 (2): 385.
- [22] Cordona A, Marhuenda D, Prieto MJ, et al. Behaviour of urinary 2,5-hexanedione in occupational co-exposure to n-hexane and acetone [J]. Int Arch Occup Environ Health, 1996, 68 (2): 88.
- [23] Yuasa J, Kishi R, Eguchi T, et al. Investigation on neurotoxicity of occupational exposure to cyclohexane: a neurophysiological study [J]. Occup Environ Med, 1996, 53 (3): 174.
- [24] Valentini F, Agnesi R, Dal Vecchio L, et al. Exposed to glues containing technical heptane: a clinical and electrophysiological study [J]. Med Lav, 1994, 85 (6): 514.

一氧化氮与急性肺损伤

宋蔚忠, 夏亚东

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 从肺部NO的生物学作用、NO在急性肺损伤中的作用及NO与肺损伤多个环节的相互作用等几方面, 概述了NO与急性肺损伤的关系。

关键词: 一氧化氮; 急性肺损伤

中图分类号: O612.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2000)04-0227-03

Nitric oxide and acute lung injury

SONG Wei-zhong, XIA Ya-dong

(*Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China*)

Abstract The relationship between nitric oxide and acute lung injury was generally described in this review, including the biological effects of nitric oxide in the lungs, the role of nitric oxide in acute lung injury and the interaction of nitric oxide with various links of lung injury.

Key words: Nitric oxide; Acute lung injury

急性肺损伤是指由各种原因引起的急性呼吸衰竭, 外源性化学物、创伤、败血症等是最常见的病因。急性肺损伤病死率高, 其发生和发展的机理尚不十分清楚。一氧化氮(nitric oxide, NO)是哺乳动物体内一种重要的生物介质, 近年研究发现, NO与急性肺损伤的多个致病环节均有密切关系, 在某些急性肺损伤中起重要作用, 这为揭示急性肺损伤的致病机理开辟了一条新的途径。本文拟就近几年有关NO与急性肺损伤关系的研究作一概述。

1 肺部NO的来源及生物学作用

NO是一种结构简单的小分子化合物。1987年, Palmer

等^[1]首先确认血管内皮舒张因子是NO或NO相关化合物, 并发现血管内皮细胞能产生NO, 随后的研究表明, 哺乳动物体内多种组织、细胞都能产生NO。肺部细胞种类复杂, 共有40多种细胞, 业已证实, 肺的血管内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞、上皮细胞、肥大细胞、成纤维细胞等都能产生NO^[2], 它们均是以左旋精氨酸和氧为底物, 在一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)及辅助因子的作用下, 生成NO和左旋瓜氨酸。

NO生物学作用广泛, 它在肺部的生物学作用主要有以下几个方面: (1) NO是体内重要的舒血管物质, 它能激活细胞膜上可溶性鸟苷酸环化酶, 催化cGMP生成, 使血管平滑肌舒张, 乙酰胆碱、缓激肽等强舒血管物质均是通过NO介导扩张血管; 肺部血管内皮细胞释放的NO对维持肺血管舒张具有重要作用。血管内皮细胞对周围环境变化发生反应, 通过内源

收稿日期: 1999-12-03; 修回日期 2000-02-01

作者简介: 宋蔚忠 (1971-), 女, 江苏人, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 工业毒理。