

## · 综 述 ·

## 职业性白斑

王海华, 程秀荣 (综述), 薛春霄 (审校)

(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050)

摘要: 本文概述了职业性白斑的致病物质、发病机制、临床表现、诊断及鉴别诊断, 以期为研制标准提供科学依据。

关键词: 职业性白斑; 发病机制; 临床表现; 诊断; 鉴别诊断

中图分类号: R135.7 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2009)01-0038-02

Occupational leukoderma

WANG Haihua CHENG Xiurong XUE Chunxiao

(Institute of Occupational Health and Poisoning Control, Chinese Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100050, China)

Abstract: The pathogenic substances, pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis and differential diagnosis of occupational leukoderma were briefly reviewed in this paper, thereby provide the basic materials for further study.

Key words: Occupational leukoderma; Pathogenesis; Clinical manifestation; Diagnosis; Differential diagnosis

职业性白斑是指由某些职业性有害因素引起的皮肤色素脱失斑。皮肤是人体最大的器官, 是许多有毒有害化学物质进入人体的重要途径之一, 因此在工作环境中皮肤最易遭受各种因素的侵袭, 导致职业性皮肤病的发生。职业性白斑是职业性皮肤病的一种临床类型, 已正式列入我国职业病名单<sup>[1]</sup>。本病好发于直接接触部位, 严重危害劳动者身心健康, 影响社会经济良性发展, 为此应引起临床医师与职业医师的关注。

## 1 致病物质

迄今为止, 按照化学结构, 可将引起本组疾病的职业性致病化学物质归纳为两类, 一类为苯酚(羟基苯)和邻苯二酚(二羟基酚)的衍生物——在第4位(对位)带有烷基的烷基酚, 另一类为巯基胺类化合物。

第一类化学物质包括: 氢醌(对苯二酚)、氢醌苄基醚、氢醌甲基醚(对甲氧基酚、对羟基苯甲醚)、氢醌乙基醚、对叔丁基邻苯二酚、对叔丁基酚、对叔戊基酚、对甲氧基苯酚、对乙氧基苯酚、对苯基苯酚、对辛基酚、对壬基酚、对异丙基邻苯二酚、对甲基邻苯二酚、丁基苯甲醇、叔丁基-4-羟基茴香醚、邻苯二酚、对甲酚。

第二类巯基化合物包括: 半胱胺盐酸盐、N-(2-巯乙基)-二甲胺盐酸盐(MEDA)、磺胺酸、胱胺二盐酸盐、3-巯丙基胺盐酸盐。

此外水银、砷、肉桂醛、对苯二胺、苯甲醇、Azelaic酸、皮质类固醇、毒扁豆碱、二异丙基氟石、N,N',N''-三乙烯硫代磷酸酰胺、鸟粪硝基咪喃及系统治疗药、氯喹、氟非那嗪亦可引起职业性白斑。

引起职业性白斑的化学物主要是对位酚类化合物, 如对-

叔丁基酚、氢醌苄基醚、对戊基酚、对辛基酚、4,4'-二羟基联苯(DOD)等, 其中尤以对叔丁基酚为多见<sup>[2,3,4]</sup>。因此石油化学、树脂、橡胶业, 以及使用含酚制品的工人中均可发现色素脱失。1939年Olive等首先报道苯酚衍生物可致白斑, 在一家皮革制作公司, 使用橡胶手套的48名工人中有25名手及前臂出现色素脱失。用橡胶手套中的一种成分——对苯二酚的单苯醚做斑贴试验, 结果仅在发病病人中呈现阳性反应<sup>[5]</sup>。另有报道, 接触含酚类抗氧化剂、酚类杀菌除垢剂、含对叔丁基酚粘合剂的橡胶和工业用油的工人亦可患职业性白斑<sup>[6]</sup>。这些观察报告确定对这些环境污染物的应答存在遗传影响, 白斑病人的黑素细胞对酚和邻苯二酚及衍生物遗传性易感。

## 2 发病机制

本病发病机制比较复杂, 文献中报道有不少作者通过动物喂饲、皮下或肌内注射、吸入与涂皮实验, 证实对叔丁基酚确实具有使黑色小鼠、豚鼠、猫或兔的皮毛与毛发脱色的能力。表明皮肤色素脱失不单是由于局部接触所致。以前多认为酚类化学物质在黑素体被酪氨酸酶氧化成醌类, 其中可能形成半醌游离基, 弥散进入黑素细胞胞浆, 通过脂类过氧化的链反应, 使胞浆内细胞器的脂蛋白膜遭受破坏, 造成细胞的损伤。半醌游离基对黑色素细胞具有选择性破坏作用, 引起色素脱失。致病物质作为抗代谢剂, 可改变呼吸与产能反应, 选择性地作用于黑素细胞, 使之变性或死亡; 抑制黑色素形成, 阻止酪氨酸氧化成多巴, 阻止氧化酶与色素前体物结合, 通过抑制酶的作用而影响黑色素代谢。但Picardo等人发现酪氨酸酶不改变细胞对邻苯二酚化合物的敏感性<sup>[7]</sup>, 另一种黑素细胞特异酶——酪氨酸酶相关I型蛋白可能有实际调控苯酚和邻苯二酚的作用<sup>[8]</sup>。转染正常型I型蛋白会增加黑色素细胞对叔丁基酚的敏感性, 而转染突变型I型蛋白则无影响。在白斑黑素细胞株中发现I型蛋白过度表达。Jimbowe等用

收稿日期: 2008-06-23 修回日期: 2008-11-24

作者简介: 王海华(1968-), 男, 副研究员, 研究方向: 职业性皮肤病。

免疫染色和蛋白质印迹法证明取自白斑病人的几株黑素细胞的I型蛋白表达升高并在细胞内广泛分布<sup>[8]</sup>。因此I型蛋白可能通过催化苯酚和邻苯二酚衍生物的转化和生成氧自由基来调控苯酚和邻苯二酚的细胞毒性。

### 3 临床表现

职业性白斑常于接触致病物1~2年,甚至更长时间后发生,其特点是多数患者无自觉症状,白斑在不知不觉中出现在皮炎治愈数周后发生。皮损好发于手、腕部及前臂等直接接触部位,亦可发生于颈部、前胸、后背、腰腹等非暴露部位,少数患者皮损可泛发全身。皮损呈大小不一、不规则形、点状或片状色素脱失斑,境界比较清楚,脱色程度与接触致病物的时间及程度有关。部分白斑中央可见岛屿状色素斑点,少数皮损边缘色素略为增深,其临床表现与非职业性白斑难以区别。本病呈慢性过程,发病后如继续接触致病物,可导致皮损扩大、增多、融合成片。脱离接触后,皮损可自行缓慢地消退。

砷化合物不但可引起色素沉着,亦可引起色素脱失,如果两种皮损同时存在,则呈黑白相间的网状或斑状,有人称此为白斑黑皮病。皮肤白斑可继发于烧伤或外伤愈后,亦可继发于某些接触性皮炎之后。

### 4 病理变化

一般认为职业性白斑与非职业性白斑的皮肤病理变化类似,两者颇难鉴别。病理显示表皮明显缺少黑素细胞及黑素颗粒。基底层往往完全缺乏多巴染色阳性的黑素细胞。

### 5 诊断与鉴别诊断

#### 5.1 诊断要点

- 5.1.1 发病前必须有明确的职业接触史。
- 5.1.2 多发生于接触苯基酚及烷基酚类的工种。
- 5.1.3 皮损发生前多无自觉症状。
- 5.1.4 皮损主要发生于手、前臂等暴露部位,亦可累及其他部位。
- 5.1.5 皮损呈大小不一的色素脱失斑。
- 5.1.6 脱离接触致病物后,皮损可自行缓慢地消退。

#### 5.2 鉴别诊断

职业性白斑的临床表现与非职业性白斑相似,可依据职业史及动态观察作鉴别。发生于胸、背部的皮损应与花斑癣及特发性点状白斑相鉴别。

### 6 预防与治疗

6.1 改善生产环境与劳动条件,安装良好的通风设备,生产设备的密闭化、管道化和操作过程的自动化、机械化是防治本病的根本措施。

6.2 加强个人防护,避免直接接触致病物是预防本病的重要措施。

6.3 职业性白斑确诊后,应调换工作,避免继续接触致病物,必要时应调离发病环境。

6.4 对症治疗,治疗的目的在于刺激黑色素细胞再生黑色素。一般采用局部治疗为主,常用药物有补骨脂类及其衍生物、氮芥和皮质激素等。

补骨脂素类药物为光毒物,能使浅色还原型黑色素氧化为深色氧化型黑色素,还能通过光毒性反应,破坏皮肤中的巯基,减少对酪氨酸酶的抑制,激活酪氨酸酶活性。一般采用30%补骨脂酊或0.1%~1% 8甲氧补骨脂素酊外涂,1h后暴露于日光或紫外线,每日或隔日1次。本品常作为首选药物,但易致接触性皮炎,为其不足之处。制剂中加入适量皮质激素可望减轻反应,提高疗效。

氮芥在体内可形成乙烯亚胺基,通过光敏反应等消耗巯基,解除对酪氨酸酶的抑制,激活酪氨酸酶活性,刺激黑色素细胞产生黑色素。常用制剂为0.05%氮芥、0.05%非那更的乙醇液,日搽1~2次。

6.5 中医治疗则为疏肝解郁、调和气血、佐以祛风。常用成药有白驳丸、白斑丸等。中药补骨脂、白芷、独活、无花果汁等均为含有呋喃香豆素类物质的光毒物,也可酌情使用。服药同时结合光照收效更好。

### 参考文献:

- [1] GSZ18-2002 职业性皮肤病诊断标准总则 [S].
- [2] 洪新宇,金锡鹏,帕它木,等. 1977~2003年我国化学物致职业性皮肤病损伤的概况 [A]. 第三届环境与职业医学国际学术讨论论文集 [C]. 上海: 2004 100-103
- [3] 贾会林,沈丽光,杨荷载,等. 对叔丁基酚致职业性白斑2例临床分析 [J]. 工业卫生与职业病, 2005 (3): 133
- [4] 沈丽光,刘瑞莹,杨荷载,等. 对叔丁基酚致职业性白斑改变1例 [J]. 工业卫生与职业病, 2006 (1): 32
- [5] Oliver E A, Schwarz L, Warren L H. Occupational leukoderma [J]. JAMA 1939 113: 927-928.
- [6] 周生添,郑干泉,饶达音,等. 接触苯酚患职业性皮肤白斑病的调查 [J]. 中国职业医学, 1999 (3): 21-23.
- [7] Picardolo M, Passi S, Nazzari Porto M, et al. Mechanism of antitumoral activity of catechols in culture [J]. Biochem Pharmacol 1987 36: 417-425
- [8] Jimbow K, Chen H, Park J S, et al. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo [J]. Br J Dermatol 2001 144: 55-65

(上接第30页)原始数据的阶差,使图像锐利化,细节显示佳,并采用薄层扫描,可大大的降低常规扫描层面内的部分容积效应,显著提高了尘肺微细病变的显示率,能充分显示磨玻璃样结节(直径小于1.0 mm)。尘肺的病理基础是弥漫性肺间质纤维化,主要累及周边肺组织和支架结构,如肺泡壁、小叶间隔和支气管血管周围组织。间质性病变常累及肺小叶结构,

有的病变细微,其特征必须依赖HRCT显示。本组100例受检人员,X线胸片仅显示3例能达到尘肺0<sup>+</sup>期的诊断标准,其余97例是在行HRCT检查时方确定诊断。早诊断、早防护、早治疗是现代人对提高生存质量的要求,运用HRCT详细显示尘肺细微病变是势在必行的趋势。