

• 临床实践 •

3例慢性苯中毒鉴别诊断讨论

Discussion on the differential diagnosis of 3 cases of chronic benzene poisoning

朱钧, 王涤新

ZHU Jun, WANG Di-xin

(首都医科大学附属北京朝阳医院职业病与中毒医学科, 北京 100020)

摘要: 通过对3例临床病例诊断过程的分析, 探讨苯暴露患者在进行职业病诊断时, 其鉴别诊断的重要意义, 特别是临床医生遇到职业史和临床表现不典型时, 一定要深入收集既往健康、环境暴露资料, 必要时边治疗边观察, 并对比病史变化与苯中毒疾病演变规律相符程度, 才能减少误诊发生。

关键词: 慢性苯中毒; 鉴别诊断

中图分类号: R135.11 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2012)01-0024-03

在慢性苯中毒的诊断中, 依据《职业性苯中毒诊断标准》(GBZ68—2008)的要求, 需提供较长时期密切接触苯的职业史, 以造血系统为主的临床表现, 结合实验室检测指标和现场职业卫生学调查, 综合分析, 并排除其他原因引起的血象、骨髓象改变, 方可进行诊断。其中, 如何做好与非职业性因素引起血液系统疾病的鉴别诊断, 在既往病例报告中涉及不多, 本文选取了3例病例进行讨论, 以资提高慢性苯中毒的鉴别诊断水平。

1 临床资料

【病例1】男, 38岁, 因“气短、心悸伴发热1周”, 于2002年2月8日急诊就医。查体: T 39.0℃, HR 114次/min, 意识清, 贫血貌, 未见浅表淋巴结肿大, 双肺呼吸音清, 未听到干湿啰音; 心律齐, 无杂音; 腹软, 肝脾未及肿大。既往史: 13年前因患有“银屑病”, 一直间断口服克银丸、乐肤液、消银片、乙双吗啉; 1990年曾因短时间吸入苯系化合物导致“急性轻度苯中毒”。实验室检查: ECG窦性过速; 血象示, WBC $16.6 \times 10^9/L$, N $10.5 \times 10^9/L$, RBC $2.49 \times 10^{12}/L$, Hb 8.5 g/L, Plt $48 \times 10^9/L$ 。初步诊断: 发热待查, 上呼吸道感染, 给予利复星、安痛定、双黄连等静点治疗。1个月后, 症状仍未缓解, 持续发热(38.0℃上下)。于2002年3月24日再次就诊, 复查血象, WBC $34.4 \times 10^9/L$, N $23.0 \times 10^9/L$; RBC $2.27 \times 10^{12}/L$, Hb 8.1 g/L, Plt $54 \times 10^9/L$; 血涂片形态学检查见大量幼稚细胞; 拟诊“白血病”, 遂转北医人民医院, 诊断为“ANLL-M2(急性非淋巴细胞白血病M2型——acute non-lymphoid leukemia-type M2), 不排除苯诱发所致”, 行AHD化疗。2002年10月14日因复发, 合

并脑出血、肺炎死亡。

患者1980年参加工作至2002年2月, 一直在某化工厂二甲苯车间压缩机岗位从事二甲苯生产。职业史及现场劳动卫生学调查, 其生产过程中仅能够接触到加氢裂解汽油(主要成分: 芳烃86.8%、乙苯46%、对二甲苯7.8%)和重整抽提液(主要成分: 乙苯、二甲苯、碱8芳烃)以及氢气、热油、甲苯。历年苯环境中苯的最高允许浓度(MAC)浓度监测为2.1~3.7 mg/m³(1980年)、88.3 mg/m³(1991年)、10 mg/m³(1993年)、0.34~0.97 mg/m³(2002年)。既往职业性健康体检资料: 1996年4月20日查体, 血象 WBC $6.4 \times 10^9/L$, RBC $4.75 \times 10^{12}/L$, Plt $204 \times 10^9/L$, Hb 15.3 g/L; 2001年10月22日查体, 血象 WBC $4.8 \times 10^9/L$, RBC $4.44 \times 10^{12}/L$, Plt $177 \times 10^9/L$, Hb 15.2 g/L。

【病例2】男, 47岁, 化工设备维修工, 工作中反复接触含苯清洗剂。半年后, 逐渐出现乏力, 活动后加重, 尤以双下肢为重, 伴颜面水肿及双手皲裂、红肿, 呈“冻疮”样改变, 同时有头部胀痛, 紧束感, 四肢麻木感。既往史: 1983年曾患斑疹伤寒, 现已愈; 有肝大、肝功能异常史10余年。职业史及现场卫生学调查, 患者为某化工厂维修车间维修工, 主要使用设备洗油剂从事生产设备油污清洁维护保养工作, 多数情况下不戴防护手套。经北京市预防医学研究所对油污清洗剂样品化学成分定性分析显示主要含有苯(1.92%)、甲苯(4.79%)、二甲苯(4.41%)、乙苯(0.68%)、1,2,3-三甲基苯(2.22%)、烷烃(如1,1,3-三甲基环己烷、庚烷、癸烷、甲基环己烷、甲基环戊烷、三甲基环戊烷、2,3-二甲基丁烷、辛烷等)(23.75%)。查体: 一般状况尚可, 纳差言少; 皮肤黏膜无黄染, 浅表淋巴结未及肿大; 双肺呼吸音清, 未听到干湿啰音, 心率58次/min, 未听到杂音; 腹软, 肝肋缘下3cm可触及, 轻度压痛; 神经系统检查: 无关节红肿, 双下肢无可凹性水肿和黏液性水肿, 痛、触及位置感觉均正常, 无病理性反射。实验室检查: 心电图显示窦性心动过缓; 心脏彩超见少量心包积液; X射线检查未见异常; 腹部B超示肝实质回声细密增高; 尿尿便常规, 血除RBC稍低($3.25 \times 10^{12}/L$), 其余未见异常; ESR 46 mm/h; 自身抗体6项、ASO及RF均正常; T细胞亚群分类未见异常; 头颈MRI示颈3~7椎体骨质增生; 生化全项, 肌酸激酶4348.44 U/L(正常参考值24~195 U/L), 乳酸脱氢酶466.82 U/L(正常参考值114~240 U/L), α -羟丁酸脱氢酶405.2 U/L(正常参考值72~182 U/L), 肌酸激酶同工酶64.9 U/L(正常参考值0~

收稿日期: 2011-10-17

作者简介: 朱钧(1965—), 男, 副主任医师, 从事职业病与中毒临床工作。

24 U/L), 丙氨酸转氨酶 78 U/L (正常参考值 10~42 U/L), 天冬氨酸转氨酶 130 U/L (正常参考值 10~40 U/L)。首诊心脏内科拟诊为“心肌病”收入院, 进一步检查心脏彩超后未发现异常, 无病毒感染史和症状, 随后职业病科医师根据患者有含苯清洗剂反复接触半年接触史, 考虑会诊意见为“职业性化学物心脏病”, 并给予 1,6-二磷酸葡萄糖、肌苷、肝泰乐等治疗。住院 118 d 后, 复查生化全项相关酶谱, CK 866.28 U/L, LDH 191.08 U/L, α -HBDH 89.73 U/L, CK-MB 34.3 U/L, ALT 42 U/L, AST 50 U/L, 心肌酶谱明显下降好转, 其他肌酶也逐渐下降, 随后出院, 离岗在家休息。半年后, 心肌酶谱再次升高, CK 1933 U/L, LDH 351.39 U/L, α -HBDH 303.4 U/L, CK-MB75.5 U/L, ALT 111.7 U/L, AST 112.8 U/L。为除外中毒性肌病, 进行神经-肌电图检查, 结果显示左胫前肌、股四头肌呈神经原性损害; 横纹肌病理检查(取材右肱二头肌), 电镜超微结构显示肌丝破坏; 甲状腺功能检查, 甲状腺素 T_4 8.72 nmol/L, FT_4 1.51 pmol/L, T_3 0.604 nmol/L, FT_3 2.39 pmol/L, 促甲状腺激素 (TSH) >100 mU/L, 明显异常; 由此确诊为“甲状腺功能减退症”。持续口服甲状腺素片 8 个月后, 复查甲状腺功能 T_4 73.53 nmol/L, FT_4 17.75 pmol/L, T_3 2.04 nmol/L, FT_3 5.38 pmol/L, TSH 1.08 mU/L, 均恢复正常, 心律异常、面部水肿及心悸消失。

【病例 3】女, 42 岁, 某炼油厂汽车司机。因头晕、乏力 3 年, 伴心悸、贫血半年, 来职业病门诊就医。自述 3 年前, 出现头晕、乏力, 自觉活动量稍大时加重, 无明显失眠、记忆力下降; 近半年来, 逐渐加重, 并出现心悸。查体: 意识清, 贫血面容, 无黄疸, 浅表淋巴结未触及肿大; 双肺呼吸音清, 未听到干湿啰音; 心腹未见异常。门诊实验室检查, 血象 WBC $3.2 \times 10^9/L$, N $1.8 \times 10^9/L$, RBC $3.49 \times 10^{12}/L$, Hb 7.3 g/L, Plt $80 \times 10^9/L$, 网织红细胞 (RET) 30%; 血涂片, 小细胞, 可见红细胞偏小, 染色浅淡, 中心淡染区增大, 提示为“小细胞低色素性贫血”。职业史及现场劳动卫生学调查, 该患者 1987 年参加工作, 先后从事污水净化处理及水样品检验 (5 年)、炼油产品实验分析 (6 年)、汽车司机 (3 年) 工作, 期间, 曾接触过苯、甲苯、二甲苯、硫化氢、汽油、挥发性芳烃化合物。查阅该患者工作环境中历年苯的 MAC 浓度监测数据为 $60 \text{ mg}/\text{m}^3$ (1993 年)、 $22 \text{ mg}/\text{m}^3$ (1996 年)。职业健康监护资料显示, 1995 年血象 WBC $4.8 \times 10^9/L$, NE% 60%, NE $3.8 \times 10^9/L$, RBC $3.49 \times 10^{12}/L$, Hb 9.3 g/L, Plt $10 \times 10^9/L$; 1999 年血象 WBC $4.1 \times 10^9/L$, NE% 45%, NE $3.0 \times 10^9/L$, RBC $3.55 \times 10^{12}/L$, Hb 12.3 g/L, Plt $13 \times 10^9/L$ 。骨髓穿刺涂片, 骨髓增生活跃, 有核细胞 22~50 个/高倍视野; 血清铁 (SI) $40 \mu\text{g}/\text{dl}$, 铁蛋白总铁结合力 (TIBC) 增高, 血清叶酸和维生素 B_{12} 未见异常。

追问病史, 患者月经频多, 月经周期紊乱, 行妇科腹部 B 超, 提示为“多发性子宫肌瘤”, 经妇科手术治疗及补铁对症处理, 5 个月后复查, Hb 12.1 g/L, SI 和 TIBC 恢复正常。多次血象追踪观察 2 年, 见 WBC 波动于 $2.9 \times 10^9/L \sim 4.2 \times 10^9/L$ (绝大多数 WBC $3.2 \times 10^9 \sim 4.0 \times 10^9/L$, NE $1.2 \times 10^9/L \sim 2.0$

$\times 10^9/L$ 之间), 结合既往职业史, 最后诊断为“慢性轻度苯中毒 (白细胞减少症)”。

2 讨论

慢性苯中毒主要表现为血细胞异常减少 (包括贫血)、骨髓异常综合征及白血病。由于引起上述疾病的原因比较多, 加之苯中毒又缺乏特异性诊断指标, 如果在诊断过程中忽视鉴别诊断, 常易造成误诊。

白血病是一种常见的血液系统恶性肿瘤, 流行病学资料证实乙双吗啉、烷化剂、苯为重要的化学因素, 我国已将苯引起的白血病列为职业性肿瘤之一。本组【病例 1】进行职业病诊断前, 在某三甲医院血液科确诊为“急性非淋巴细胞白血病 (M2 型)”; 由于患者生前在职业生产活动过程中, 从事二甲苯生产, 曾接触含有一定量苯浓度空气, 个别岗位数据超过当时的国家标准 MAC 限值; 患者在 22 年的工作中, 发生过 2 次短时间急性苯系化合物 (苯、甲苯及二甲苯) 吸入事故, 如果机械套用有关苯中毒诊断标准, 临床医师极易考虑苯所致白血病, 因此做好鉴别诊断非常重要。该病例在临床诊断过程中, 首先要把握好剂量-效应 (反应) 关系, 不同苯暴露剂量、暴露时间对人体造成的危害程度有明显的差异, 一些研究虽然开展了个体易感基因的分析, 但就目前大量流行病学资料证实, 苯致白血病危险因素仍然和累积暴露剂量、时间有着密切关系。R Duarte-Davidson 总结近年来苯暴露剂量-骨髓效应关系的流行病学研究成果, 显示苯在暴露剂量为 $32 \sim 80 \text{ mg}/\text{m}^3$ ^[1] 时, 以年计算随持续接触时间年限增加, 可致白血病及多发性骨髓瘤危险性升高^[2,3], 低于 $32 \text{ mg}/\text{m}^3$ 以下时, 再生障碍性贫血的发生率几乎为 0。其次, 需注意患者症状体征的出现和苯致白血病发生临床表现演变规律是否一致。一般而言, 慢性苯中毒早期多见有血细胞异常, 尤以白细胞低下多见, 进一步则出现再生障碍性贫血; 随着苯浓度增高和暴露时间延长, 最后出现骨髓异常增生综合征及白血病。【病例 1】以发热为首发症状, 抗生素治疗无效, 血象检查外周血发现大量幼稚细胞, 发病前身体健康, 可以肯定患者病情演变明显与慢性苯中毒致白血病的演变规律不符合。最后, 结合有关现场劳动卫生学调查资料, 了解同工种同岗位人员有无苯中毒发生情况, 以及近期国内外同类人群的相关流行病学资料报道。该患者工作过的二甲苯车间共计百余人, 同岗人员约 30 人, 自设备投入生产 20 余年来, 生产人员未有慢性苯中毒发生, 可以看出该生产设备符合有关职业卫生防护标准。此外, 患者既往史提示, 曾患银屑病 10 余年, 间断性口服乙双吗啉 4 年。乙双吗啉作为一种治疗银屑病临床药物, 过去曾大量广泛应用, 后发现有增加患白血病的风险^[4], 故该患者不能除外乙双吗啉致白血病。最终否认了职业性苯中毒致白血病。

【病例 2】的临床表现特点是接触含苯清洗剂仅半年, 主诉和体征缺乏特异性, 比较突出表现是窦性心动缓慢 (低于 60 次), 心肌酶谱及肝酶异常增高, 内科医师曾以“急性心肌病”收入院; 进一步检查心脏彩超后未发现异常, 无病毒感染史和症状; 后结合含苯清洗剂接触史, 曾拟诊为“化学

物中毒性心脏病(含苯清洗剂所致),给予保护心肌肝脏对症治疗,心肌酶谱及症状明显好转。多种有机溶剂,如苯、汽油、卤代烃等可增加机体对肾上腺素或去甲肾上腺素的敏感性,使心肌应激性增强,诱发心律失常,甚至心脏骤停^[5],但是仅用心肌酶升高来解释苯对心脏损害及临床症状显然欠缜密思考,忽视鉴别诊断。中毒性心肌损害有以下特点:(1)有明确中毒接触史;(2)以心悸、心前区不适为主;(3)心电图显示以心肌缺血为特点,伴传导阻滞、心律不齐;(4)脱离暴露环境后症状可逐渐好转。该患者临床特点并不完全符合中毒性心肌损害发病特性,尤其是(2)、(4)点;脱离环境后,部分酶谱再次升高,提醒患者可能存在非环境性疾病。从有关检查来看,患者明显变化是相关酶谱增高,是心脏损害造成心肌酶谱的变化还是骨骼肌肉损害造成酶谱变化,需要进一步确定靶器官。查阅相关文献可知,中毒性肌病(非外伤性横纹肌溶解症)^[6]、多发性肌炎和皮肌炎及甲状腺功能低下多见酶谱变化^[6]。随后,对【病例2】再次进行更深入的神经-肌电图、肌肉活检、甲状腺功能等相关检查,发现患者甲状腺激素分泌明显减少,最终确诊为甲状腺功能减退症。甲状腺功能减退症主要由原发性甲减、下丘脑-垂体性甲减及周围性甲减引起,而成年型甲减临床表现多样^[7,8],如皮肤粗糙、水肿、食欲减退、心动过缓等,极易误诊心肌病、肌病、抑郁症等,常呈多样性,故做好有关疾病鉴别诊断非常重要,特别是主诉和症状不典型患者,应深入理解中毒性心脏病诊断规律和特点。

【病例3】临床特点是有明确的苯暴露史,生产环境中苯浓度监测接近或大于 32 mg/m^3 ,临床表现以白细胞减少和轻度贫血为特点。但是,贫血原因很多,包括铁代谢障碍、DNA合成障碍、溶血、造血干细胞障碍、红细胞膜缺陷、红细胞酶缺陷、异常血红蛋白、自身免疫性疾病等,而以缺铁性贫血最为常见,特点是血象呈小细胞低色素性贫血,骨髓象幼红细胞增生明显活跃,早幼红及中幼红比例增高,血清铁及铁蛋白降低;长期慢性贫血也可伴白细胞低下。因此,积极寻找贫血的原因,不仅决定治疗方案,而且对慢性苯中毒鉴别诊断也有重要的意义。进一步检查显示,血象及骨髓象符合缺铁性贫血特

点,经妇科手术切除“子宫肌瘤”及补铁治疗后,贫血症状消失;观察1年后白细胞数仍偏低,结合苯暴露史,最终确诊为“慢性轻度苯中毒(白细胞减少症)”。

通过上述3例病例分析,可以体会到,在进行慢性苯中毒诊断时,做好鉴别诊断是非常重要的,需要诊断医师注意以下几个方面:(1)苯暴露剂量、时间和血液系统损害是否相一致;(2)病情与苯中毒发病规律及演变过程是否相符;(3)同工种、同岗位作业人员有无类似临床表现;(4)熟悉内科疾病,不断开拓诊断思路和视野;(5)有一定现场劳动卫生学知识,了解工艺流程,特别要重视作业环境浓度监测数据和职业性健康体检资料在职业病鉴别诊断中的应用。

(志谢:北京大学第三医院赵金垣教授对本文案例鉴别诊断给予帮助和支持)

参考文献:

- [1] Duarte-Davidson R, Courage C, Rushton L, et al. Benzene in the environment: an assessment of the potential risks to the health of the population [J]. *Occup Environ Med*, 2001, 58: 2-43.
- [2] Steffen C, Auclerc M F, Auvrignon A, et al. Acute childhood leukaemia and environmental exposure topotential sources of benzene and other hydrocarbons; case-control study [J]. *Occup Environ Med*, 2004, 61: 773-778.
- [3] Daniel Thau Teitelbaum, Nachman Brautbar, Myron Mehlman, et al. Benzene and multiple myeloma: appraisal of the scientific evidence [J]. *Blood*, 2000, 95: 2995-2997.
- [4] 叶辉,屠振华,李兴福,等.乙双吗啉相关性白血病[J].中华内科杂志,2003,33(10):669-671.
- [5] 赵金垣.临床职业病学[M].2版.北京:北京大学医学出版社,2010:56.
- [6] 徐希娴,李艳萍.中毒性肌病[J].中华劳动卫生职业病杂志,2003,21(6):459-461.
- [7] 谢德辉,马建芳.以血清肌酸激酶异常升高为主的原发性甲状腺功能减退症一例[J].临床内科杂志,2003,20(9):451.
- [8] 王亚真,唐发宽,张延华,等.甲状腺功能低下合并横纹肌溶解症一例[J].中华内分泌代谢杂志,1998,14(5):343.

经颅多普勒与脑 CT 检查在有机磷中毒中的应用价值

Applying value of transcranial doppler and brain CT examination in organic phosphorus poisoning

李文,兰玲,张国良

LI Wen, LAN Ling, ZHANG Guo-liang

(承德市中心医院,河北承德 067000)

摘要:对32例有机磷中毒患者行双侧大脑中动脉(MCA)血流频谱形态和血流动力学检查及脑CT检查。结果

显示经颅多普勒(TCD)与脑CT比较能够更早、更敏感地反映有机磷农药中毒所致的脑损害,可以提供更加丰富的脑血流资料,为中毒后早期治疗脑水肿,改善预后提供理论依据。

关键词:经颅多普勒超声;有机磷中毒;脑动脉;血流速度;脑水肿

中图分类号:R139.3

文献标识码:B

收稿日期:2011-08-25;修回日期:2011-10-20

基金项目:承德市科学技术研究与发展计划项目(编号:201021138)

作者简介:李文(1968—),女,副主任医师,主要从事急诊急救及管理工作。