# 1,2-二氯乙烷的神经毒性

高岚岳，齐莹，金亚平

（中国医科大学公共卫生学院劳动卫生教研室，辽宁 沈阳　110001）

**摘要：** 近年的病例报道显示，1,2-二氯乙烷对工人神经系统的危害严重，但目前尚缺乏系统的研究资料。本文对 1,2-二氯乙烷神经毒性作用机制方面的研究进展进行了总结。

**关键词：** 1,2-二氯乙烷；神经毒性；中毒性脑水肿

**中图分类号：** R114；O623.21　　**文献标识码：** A　　**文章编号：** 1002－221X(2012)01－0042－03

## The neurotoxicity of 1,2-dichloroethane

GAO Lan-yue，QI Ying，JIN Ya-ping

(*Department of Labour Hygiene*，*School of Public Health*，*China Medical University*，*Shenyang* 110001，*China*)

**Abstract:** Recent case reports have showed that 1,2-dichloroethane has severe toxicity on nervous system，however，there is still lack of systematic research data. This paper will make a brief summarization on the researches about the neurotoxicity of 1,2-dichloroethane.

**Key words:** 1,2-dichloroethane；neurotoxicity；toxic brain edema

1,2-二氯乙烷（1,2-dichloroethane，1,2-DCE）系卤代烃类化合物，作为工业上常用的有机溶剂之一，主要用于粘合剂、溶剂和氯代烃的生产，也用作谷物和粮仓的熏蒸剂[1]。1,2-DCE 为无色、易挥发、具有氯仿气味的油状液体，相对分子质量 98.97，沸点 83.5 ℃，受热分解可产生光气和氯化氢[2]。1,2-DCE 属高毒类的神经性毒物，易经呼吸道、消化道和皮肤吸收并快速分布到全身，特别是脂肪丰富的组织器官，中枢神经系统对 1,2-DCE 的毒性作用比较敏感，高浓度接触可引起中毒性脑病。在体内主要经细胞色素 P450 系统代谢生成 2-氯乙醛和 2-氯乙醇，最终形成氯乙酸随尿排泄。也有文献报道硫撑双乙酸是 1,2-DCE 体内代谢的产物之一，并可作为接触 1,2-DCE 的生物标志物[3]。

1,2-DCE 的使用历史已有 150 多年，但在 20 世纪 90 年代以前，其引起中枢神经系统损伤的职业中毒与动物实验资料均极少。自 1990 年，由于 1,2-DCE 的价格相对较低，其粘接力和密封性能极好，故作为粘合剂广泛用于玩具、塑料和制鞋等行业，从广东省开始，陆续在我国的多个省市发生了多起亚急性 1,2-DCE 职业中毒事故。根据对我国 1990～2010 年间发表的病例报告的分析，国内共报告亚急性 1,2-DCE 职业中毒事故 34 起，中毒 219 人，死亡 19 人，死亡率为 8.68%。涉及的地域包括广东、江苏、浙江和辽宁等 10 多个省份。表现以中毒性脑病为主，脑水肿为其主要的病理过程[4]，肝、肾损害较少见。

## 1　1,2-DCE 中毒的临床特点

1,2-DCE 职业中毒目前以亚急性中毒较常见，其临床特点是潜伏期较长，多在接触 1,2-DCE 后数天至几十天出现症状，轻度中毒主要为中枢神经系统麻醉作用，可伴有恶心和呕吐；重度中毒表现为颅压增高和脑水肿等全脑性损害。患者可有头痛、恶心、呕吐、烦躁不安、意识模糊、抽搐和昏迷等，发病后期可出现中毒性小脑损害和肌阵挛，主要表现为共济失调、肌张力降低或步态异常、震颤、发音困难等。病例多为散发，死亡的主要原因是引起严重脑水肿，由于颅内压增高，出现脑疝而引起死亡[5～19]。

脑水肿是亚急性 1,2-DCE 中毒的特征性表现，病理表现为双侧海马、中脑、桥脑、延脑及小脑扁桃体的明显水肿，尤以脑干为甚。水肿往往“反复发生、持续时间长”，临床可表现为昏迷→清醒→烦躁，甚至再昏迷→强直性抽搐→死亡的过程。

## 2　1,2-DCE 中毒性脑水肿的机制

脑水肿是指脑组织的含液量异常增多而引起的脑容量增加，它是中枢神经系统受到各种外源性或内源性有害因素的刺激时，所产生的一种最常见的非特异性病理反应，主要分为两个类型：血管源性脑水肿和细胞毒性脑水肿。血管源性脑水肿主要由于血脑屏障破坏或其通透性增加，导致血浆蛋白、水分及电解质等向血管外漏出，造成细胞外液体积聚，细胞间隙扩大；细胞毒性脑水肿多由于各种原因而导致细胞内含水量增多发生的脑水肿，细胞体积增大。1,2-DCE 中毒的脑水肿类型是以细胞外水肿为主的混合性脑水肿[20,21]，脑水肿的发生机制较为复杂，目前正围绕“血脑屏障损伤”、“能量代谢障碍”、“氧自由基”、“钙离子超载”及“神经递质毒性”等方面开展研究。

### 2.1　对血脑屏障的影响

血脑屏障是有害物质进入脑组织的第一道屏障，毛细血管内皮细胞间的紧密连接是血脑屏障的主要结构基础。张勤丽等人[22]应用镧颗粒渗漏技术对血脑屏障的通透性进行了研

收稿日期：2011－07－22；修回日期：2011－10－13

基金项目：国家自然科学基金面上项目（项目编号：81172644）

作者简介：高岚岳（1986—），女，硕士在读，研究方向：职业中毒的神经毒作用机制。

通讯作者：金亚平，教授，E-mail：jinyp@mail.cmu.edu.cn。

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

究，结果显示，随着 1,2-DCE 染毒剂量的增加，镧颗粒渗漏逐渐加重，血管内皮细胞胞浆中有大量的胞饮小泡，胞膜、核膜及线粒体、粗面内质网等均有程度不等的破坏。表明1,2-DCE 染毒可使毛细血管内皮细胞及其紧密连接出现松解和破坏。

2.2 对神经递质的影响

近年来的研究表明，在脑外伤、中毒及缺血和缺氧等不同病因引起的脑水肿发病机制中，兴奋性氨基酸（excitatory amino acids，EAAs）的大量释放是引起脑组织损伤的一个重要因素。郭晓丽等人[23]测定了 1,2-DCE 中毒大鼠脑组织中谷氨酸（Glu）、天冬氨酸（Asp）、甘氨酸（Gly）及 γ-氨基丁酸（GABA）的含量，结果发现，Glu 和 Asp 含量与脑皮质中含水量的变化基本一致，提示 EAAs 增高可能参与了 1,2-DCE 中毒性脑水肿的发病过程；属于抑制性氨基酸（inhibitory amino acids，IAAs）的 GABA 含量随 1,2-DCE 染毒剂量的增加也不断增加，提示 EAAs/IAAs 比例的失衡才可能是脑水肿发生的主要原因。还有研究显示[24]，$Ca^{2+}$ 与 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸（*N*-methyl-*D*-aspartate，NMDA）受体在 1,2-DCE 致中毒性脑水肿中发挥了重要作用。本课题组的研究结果显示[25]，低浓度 1,2-DCE 染毒可致脑组织中 EAAs 含量增加，EAAs/IAAs 升高，实验小鼠的神经兴奋性增强；而高浓度 1,2-DCE 染毒则使 EAAs/IAAs 降低，导致神经行为的抑制性反应。

2.3 $Ca^{2+}$ 超载

“$Ca^{2+}$ 超载”是众多引起脑水肿原因中的最主要原因之一，通常是细胞内水肿发生的“最后通路”。Thrane 等[26]发现，低渗压力诱导的脑水肿与 $Ca^{2+}$ 信号增强有关。牛侨等[27]发现，1,2-DCE 对神经细胞的损害主要是通过其代谢产物之一的 2-氯乙醇引起，可导致 $Ca^{2+}$-$Mg^{2+}$-ATP 酶活性的显著降低，使细胞内 $Ca^{2+}$ 不能被有效排出细胞外，从而引起细胞内“$Ca^{2+}$ 超载”，并进而引起脑水肿。杨利军等人[28]再次验证了 1,2-DCE 会引起 $Na^+$-$K^+$-ATP 酶和 $Ca^{2+}$-$Mg^{2+}$-ATP 酶活性下降。细胞内 $Ca^{2+}$ 超载还可激活磷脂酶，使细胞膜磷脂分解，释放游离不饱和脂肪酸，其中包括花生四烯酸，从而导致血脑屏障障碍及血管源性脑水肿。

2.4 对能量代谢的影响

有研究报道，1,2-DCE 对 $Na^+$-$K^+$-ATP 酶活性的影响是先升高，而后抑制，在 1,2-DCE 染毒后 24 h 内，$Na^+$-$K^+$-ATP 酶活性显著升高了 41.8%，然后在 48 h 内下降了 27%[29]。

2.5 自由基的作用

自由基的脂质过氧化作用可导致细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿[30]。黄建勋等人[31]在成功复制的 1,2-DCE 中毒性脑水肿模型中，发现了 1,2-DCE 中毒可引起实验动物血清和脑组织中丙二醛（MDA）和谷胱甘肽（GSH）含量及 SOD 活性的变化，表明 1,2-DCE 中毒可引起实验动物脑组织的氧化损伤，并可能在脑水肿发生、发展过程中发挥重要的作用。

2.6 1,2-DCE 对星型胶质细胞的损伤

牛侨等人[32]的研究结果显示，随着 1,2-DCE 染毒剂量的升高，星形胶质细胞（astrocytes，AC）发生进行性破坏，表现为细胞体积的缩小，甚至破裂，染色质发生聚集，突起变短、甚至破坏消失；电镜下可见 AC 胞质中线粒体膜破坏、缺失，嵴断裂、肿胀及空泡变，粗面内质网轻度扩张、脱颗粒，核内染色质在核周凝集等[33]。研究还发现，在相同剂量下，AC 发生损伤的时间较早且较严重。

作为有机溶剂，1,2-DCE 具有很强的脂溶性，故血液中 1,2-DCE 极易透过血脑屏障，进入并蓄积在 AC 内，而 AC 对 1,2-DCE 的毒作用又非常敏感。故推测 1,2-DCE 对 AC 的损伤应是其中毒性脑水肿发生过程中的重要初始因素。但迄今，相关内容还未见研究报道，急需开展深入的研究。

参考文献：

[1] 夏元洵. 化学物质毒性全书 [M]. 上海：上海科学技术出版社，1991：307.
[2] 张寿林. 急性职业性有机溶剂——二氯乙烷、正己烷 [J]. 劳动保护，2002，16（11）：50-51.
[3] 陈红红，黄丽玫，毋福海. 1,2-二氯乙烷生物标志的研究 [J]. 环境与职业医学，2009，26（3）：315-317.
[4] 李来玉，陈秉勋. 职业性二氯乙烷亚急性中毒的研究概况 [J]. 中国工业医学杂志，1996，9（1）：45-47.
[5] 刘喜林，王立军. 急性 1,2-二氯乙烷中毒 126 例临床分析 [J]. 急诊医学，1999，8（4）：265.
[6] 郑刚，吴文军，郑红，等. 1,2-二氯乙烷中毒 35 例临床分析 [J]. 中国工业医学杂志，2009，22（3）：192.
[7] 岳宏薇，王丹. 亚急性二氯乙烷中毒 4 例 [J]. 中国煤炭工业医学杂志，2008，11（1）：3-4.
[8] 钮春瑾，吴金贵，王丽明，等. 一起印刷工亚急性 1,2-二氯乙烷中毒事故调查 [J]. 上海预防医学杂志，2008，20（3）：118.
[9] 赵风玲，李洁雅，王小丽，等. 亚急性重度 1,2-二氯乙烷中毒救治体会 [J]. 中国职业医学，2007，34（5）：403.
[10] 翁玮，秦景香，周敏. 亚急性重度二氯乙烷中毒 1 例的调查分析 [J]. 职业与健康，2006，22（13）：977.
[11] 于爱丽，梁红日，汤华玲，等. 二氯乙烷中毒误诊为癫痫 1 例 [J]. 工业卫生与职业病，2005，31（1）：52.
[12] 钱传忠，陈卓友，恽文伟，等. 二氯乙烷中毒性脑病八例临床分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志，2005，23（6）：467.
[13] 李来玉，陈秉炯，黄建勋，等. 广东涉外企业二氯乙烷职业中毒的特点分析 [J]. 中国工业医学杂志，1998，11（4）：217.
[14] 赵春香，李晓军，裴静. 亚急性 1,2-二氯乙烷中毒六例报告 [J]. 中华预防医学杂志，1997，31（5）：271.
[15] 陈金娟，陈芳兰. 1,2-二氯乙烷中毒死亡尸检报告 [J]. 中华预防医学杂志，1994，28（6）：343.
[16] 潘绵顺，吴晓华，郑惠民，等. 二氯乙烷中毒性小脑损害一例报告 [J]. 第二军医大学学报，1991，12（2）：155.
[17] 毛明香，朱稀松，张露钢，等. 亚急性 1,2-二氯乙烷中毒性脑病的 CT、MR 表现 [J]. 放射学实践，2007，22（3）：249-251.
[18] Liu J R，Fang S，Ding M P，*et al*. Toxic encephalopathy caused by occupational exposure to 1,2-dichloroethane [J]. J Neurol Sci，2010，292（1-2）：111-113.
[19] 胡英华，马龙，王甦，等. 二氯乙烷致中毒性脑白质病 4 例临床分析 [J]. 中国工业医学杂志，2007，20（2）：94-96.

（下转第 57 页）

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 3 各岗位职业病危害因素检测结果 mg/m³

| 岗位 | 职业病危害因素 | 浓度（或强度） | 接触限值 |
|---|---|---|---|
| 正极搅拌 | 钴及其氧化物 | 0.062（$C_{TWA}$） | 0.05（TWA） |
| 正极搅拌 | 锰及其化合物 | 0.045（$C_{TWA}$） | 0.15（TWA） |
| 正极搅拌 | 噪声 | 76.8 dB(A) | 85 dB(A) |
| 负极搅拌 | 石墨粉尘 | 5.2（$C_{TWA}$） | 4（TWA） |
| 负极搅拌 | 噪声 | 82.1 dB（A） | 85 dB（A） |
| 正极涂布 | 钴及其氧化物 | <0.007（$C_{TWA}$） | 0.05（TWA） |
| 正极涂布 | 锰及其化合物 | 0.015（$C_{TWA}$） | 0.15（TWA） |
| 负极涂布 | 石墨粉尘 | <0.5（$C_{TWA}$） | 4（TWA） |
| 正极冲切 | 钴及其氧化物 | 0.024（$C_{TWA}$） | 0.05（TWA） |
| 正极冲切 | 锰及其化合物 | 0.049（$C_{TWA}$） | 0.15（TWA） |
| 正极冲切 | 噪声 | 85.2 dB（A） | 85 dB（A） |
| 负极冲切 | 石墨粉尘 | 3.2（$C_{TWA}$） | 4（TWA） |
| 负极冲切 | 噪声 | 84.5 dB（A） | 85 dB（A） |
| 注液 | 氟化物 | <0.2（$C_{TWA}$） | 2（TWA） |
| 焊锡 | 铅烟 | 0.013（$C_{TWA}$） | 0.03（TWA） |

### 2.4 职业健康检查情况

本次调查企业中，仅 2 家企业开展了职业健康检查，检查结果均未发现与职业有关的健康损害。2 家使用 Kr-85 测厚仪的企业中，有 1 家企业对接触放射性危害因素的劳动者进行个人剂量监测，未发现个人剂量超标。

### 2.5 卫生防护设施和个人防护用品

此次调查的企业都在洁净厂房内进行生产，生产设备自动化程度较高，如自动涂片机、自动卷绕机、自动制片机、自动注液机等，但配料和进料仍以手工为主。对可能产生有毒气体的作业岗位均设置了卫生防护设施，如涂布后烘干采用了密闭系统，同时对挥发的溶剂进行回收，注液也在密闭装置内通过手套箱进行操作。现场调查发现接触职业病危害的工人都未使用有效个人防护用品，如接触粉尘岗位未使用防尘口罩，接触噪声岗位未使用耳塞等个人防护用品，可能接触有机溶剂的涂布岗位未配置橡胶手套等。

### 2.6 其他职业病防治工作

调查企业中仅 1 家企业在现场设置了职业病危害警示标识，也仅有 1 家企业进行了职业病危害项目申报。

## 3 讨论

从该行业的调查结果看，部分作业岗位存在粉尘、毒物和噪声等职业病危害因素。粉尘危害主要存在于配料、搅拌岗位，仅有的 1 家企业的检测资料提示搅拌岗位石墨粉尘超标，与手工进料、无局部吸风除尘设施有关，虽然接尘工人在体检中未检出职业性疾患，但如果工人在此环境中长期工作，最终可能导致尘肺病的发生。噪声危害主要存在于搅拌、冲切岗位，仅有的 1 家企业的检测资料提示使用冲压机的冲切岗位噪声强度超标，虽然接触噪声工人尚未发现职业性损伤，但长期接触高强度噪声不仅对听觉器官有不同程度损伤，而且对神经系统、心血管系统都有影响。毒物主要存在于配料、搅拌、涂布、注液等岗位，在检测中发现搅拌岗位钴及其氧化物超标，而且由于毒物种类多，可能存在协同作用，长期接触对健康影响不容忽视。

从调查的 8 家企业的职业病防治工作开展情况看，职业病防治工作尚未引起锂电池制造行业的高度重视。因此，对锂电池制造行业应加强职业病防治知识的宣传培训工作，督促企业全面落实职业病防治措施，包括申报、检测、体检等工作；应加强存在职业病危害岗位的工程控制，切实改善劳动条件，如对配料、搅拌岗位尽可能提高机械化水平，减少人工操作，对冲切岗位尽可能采用低噪声的辊压设备代替高噪声的冲压设备；应合理配备个人防护用品，加强使用管理，切实保护劳动者身体健康。

参考文献：

[1] 王志平，徐来荣，马黎辉，等. 某锂离子电池负极材料建设项目职业病危害控制效果评价 [J]. 海峡预防医学杂志，2007，13（4）：65-66.

（上接第 43 页）

[20] 李来玉，黄建勋，陈润涛，等. 职业性二氯乙烷中毒脑损伤的研究 [J]. 中国药理学与毒理学杂志，1997，11（4）：217.

[21] 李来玉，黄建勋，陈润涛，等. 1,2-二氯乙烷中毒性脑病脑水肿类型的实验研究 [J]. 中国职业医学，1999，26（3）：9-12.

[22] 张勤丽，王林平，郭小丽，等. 1,2-二氯乙烷对血脑屏障的损伤作用 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志，2006，24（4）：239-242.

[23] 郭晓丽，牛侨. 兴奋性氨基酸与 1,2-二氯乙烷急性中毒性脑病关系的探讨 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志，2003，21（2）：83-85.

[24] 王静，高茂龙，石樱桃，等. *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸受体和 $Ca^{2+}$ 在 1,2-二氯乙烷致急性中毒性脑病中的作用 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志，2007，25（12）：726-729.

[25] 齐莹，石磊，高岚岳，等. 1,2-二氯乙烷染毒对小鼠脑组织氨基酸类神经递质的影响 [J]. 中国工业医学杂志，2010，23（6）：439-441.

[26] Thrane A S，Rappold P M，Fujita T，*et al*. Critical role of aquaporin-4（AQP4）in astrocytic $Ca^{2+}$ signaling events elicited by cerebral edema [J]. Proc Natl Acad Sci USA，2011，108（2）：846-851.

[27] 牛侨，杨利军，李来玉，等. 1,2-二氯乙烷及其主要代谢产物对离体神经细胞的毒性研究 [J]. 环境与职业医学，2002，19（6）：379-380.

[28] 杨利军，牛侨，杨涛，等. ATP 酶变化在 1,2-二氯乙烷致脑水肿过程中的作用研究 [J]. 卫生研究，2002，31（6）：458-459.

[29] Gubs'kyĭ IuI，Ianits'ka L V，Velykyĭ M M，*et al*. $Na^+$-$K^+$-ATPase activity and serotonin transport in the rat brain synaptosomes fractions after acute 1,2-dichloroethane intoxication and nicotinamide administration [J]. Ukr Biokhim Zh，2004，76（6）：106.

[30] 刘卫平. 脑水肿自由基病理机制研究进展 [J]. 国外医学神经病学神经外科分册，1994，21（1）：3.

[31] 黄建勋，牛侨，梁友信，等. 1,2-二氯乙烷致脑水肿过程中自由基的作用研究 [J]. 中国职业医学，2002，29（4）：2-6.

[32] 牛侨，杨利军，梁友信. 1,2-二氯乙烷急性吸入染毒脑组织损伤形态学研究 [J]. 卫生研究，2002，31（5）：340-341.

[33] 牛侨，张勤丽，王林平，等. 1,2-二氯乙烷对大鼠体外血脑屏障细胞损伤的形态学观察 [J]. 环境与职业医学，2005，22（4）：303-308.

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net