

篇首语：半个甲子、一万多个日日夜夜，杂志始终承载着各级职业病临床医生的真诚厚爱，倾注了编辑部老师的真情付出。创刊 30 周年是对历史的缅怀，创刊之初，老一辈专家怀着仁爱之心，本着“临床医学来源于实践”的理念，将他们所遇到的各种案例夜以继日撰写为病例报道，在杂志上发表与广大同行分享，彰显了大医容风。创刊 30 周年是对今天的检阅，杂志已成为职业病临床医生进步的阶梯，目前我国职业病诊断标准在制定过程中，许多的病例资料来源于该杂志。创刊 30 周年更是进军未来的起点，职业医学之路，道阻且长，惟有一如既往的自强不息，在忧患中不断挑战自我，谋求突破与跨越。谨以此文恭贺《中国工业医学杂志》创刊 30 周年，并与大家共勉。

职业性慢性化学物中毒诊断标准研制的探讨

孙道远¹，孙承业²

(1. 同济大学附属上海市肺科医院，上海 200433；2. 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所，北京 100050)

在当前我国经济迅猛发展，国家综合实力持续增强的背景下，政府加强了保护和促进职业人群健康各项措施，对社会和谐、生产力发展具有重要意义。为此，2013 年 3 月国家卫计委对《职业病分类与目录》进行了修订，根据前期的实证研究结果，结合我国实际情况，参考国际劳工组织（International Labour Organization, ILO）相关文件^[1]，将我国职业病分为 10 大类 132 种。原目录中职业性化学中毒只针对急性中毒诊断设置开放性条款，现取消了“急性”限定，即意味着对慢性化学物中毒的诊断也是开放的。本文对慢性化学物中毒相关研究进行文献梳理分析，针对外源性化学物发展和应用现状、职业病诊断标准体系建设需求和实践证据，探讨我国职业性慢性化学物中毒诊断标准研制的必要性，并对标准研制的研究内容、方向进行展望。

1 慢性化学物中毒诊断标准研制的必要性

1.1 外源性化学物快速研发和应用与毒性认识的滞后

截止 2018 年 7 月 3 日 16 时，美国《化学文摘》服务社（CAS）公布的有机和无机化学物共 142 693 925 种，且呈日益增长趋势，每个工作日增加约 5 万种。2010 年我国登记生产的化学产品总数达 45 602 种^[2]，与我国人民的生活、工作密切相关。由于新型化学物的不断研发、生产和应用，对人群的健康损害逐渐被人们重视。然而，毒理学研究步伐滞后于化学物研发，导致许多化学物对机体的长期毒性以及对环境、土壤的影响仍缺乏有效认知。同时，我国部分地区生产企业作业环境、作业工人个人防护等与经济发展并不平衡，有相当部分企业至今仍忽视作业条件和工作环境，使用的化学物质成分复杂，多种因素导致劳动者因长期过量暴露外源性化学物而引起健康损害较为多见^[3,4]。

1.2 《职业病分类与目录》的开放性

随着新化学物的不断出现及新工艺流程的应用，人们对新化学物的毒性也处于不断认知的过程中。在 2013 年我国新修订的《职业病分类和目录》，借鉴了 ILO 2010 年颁布的《国际职业病目录》^[4]，设置了开放性条款，范畴包含了 10 大类 132 种职业病，其中 4 种为开放性条款。在职业性化学中毒这一大类中列举了 59 种化学物，而第 60 条为“上述条目未提及的与职业有害因素接触之间存在直接因果联系的其他化学中毒”。该目录的调整符合我国职业病危害的实

际情况，为今后职业病防治工作研究提供了依据^[5]。但同时，新分类目录的公布，对目录以外或目前毒性尚未认知的化学物引起慢性健康损害的鉴别和鉴定，带来了挑战。

1.3 职业中毒诊断标准体系建设需要

目前我国职业中毒诊断标准由通用标准和疾病标准两类组成。在通用标准中，仅建立了急性中毒诊断标准体系，包括职业性急性化学物中毒的诊断总则、8 个系统诊断标准及 47 个化学物急性中毒的疾病标准，构成了一个完整的急性中毒诊断体系。而对于慢性中毒，目前无诊断总则，仅有 3 个系统标准，即《职业性慢性化学物中毒性周围神经病的诊断》《职业性刺激性化学物致慢性阻塞性肺疾病的诊断》《职业性中毒性肝病的诊断》以及 23 种化学物慢性中毒的诊断标准。因此，从职业病诊断标准体系建设而言，亟需制定慢性化学物中毒诊断的总则，并逐步完善慢性中毒系统诊断标准体系。

1.4 公共卫生事件处置应对

近年来，媒体网络经常炒作一些未经充分调查、缺乏科学依据、所谓长期暴露化学物对人体造成慢性中毒的公众事件，例如“烤瓷牙”“毒胶囊”“苏丹红”“星巴克”等，给社会民众造成了一定程度的恐慌心理。某些化学物质从理论上说可导致人体健康损害，但在实际生活中暴露剂量仍处于较低水平，并不能认为暴露就等同于中毒。如果能够针对反复低水平暴露于化学物产生的健康损害建立相关评估标准或指南，将有助于避免类似事件发生。

2 慢性化学物中毒实证现状

从职业活动而言，我国近 10 年文献报道的慢性中毒而尚无国家诊断标准的病例超过 300 例，这些化学物主要为有机磷农药、1,2-二氯乙烷、溴甲烷、甲醇、二甲基甲酰胺、四乙基铅、甲酚、钡、铜、五氯酚钠、部分中药等，慢性中毒的靶器官主要为周围神经系统、中枢神经系统、肝脏、肾脏等。国外文献近 10 年报道的慢性中毒化学物主要为有机溶剂、氯乙烯、有机磷农药等，引起的靶器官损害主要为神经系统和肾脏^[6-10]。见表 1。

在欧盟职业病目录名单中，有 10 类可引起慢性中毒的化学物而在我国尚未研制诊断标准，其中引起慢性中毒性脑病的有 5 类：（1）脂肪族卤代烃，（2）丁醇、甲醇、异丙醇，（3）甲醚、乙醚、异丙醚、乙烯基醚、二氯异丙醚、甲基愈

表 1 文献报道引起慢性中毒的主要化学物及靶器官

化学物质	损害的靶器官及病变
有机溶剂	慢性中毒性脑病、心脏损害、周围神经病变
氯乙烯	慢性中毒性脑病
有机磷农药	慢性周围神经病、认知和精神运动功能减退、皮肤损害
锂	中枢神经系统、肾脏损害
乙二醇	肾脏损害
铬	慢性间质性肾炎、肾小管损害
镉	慢性肾损害
镉	肾小管损害
二氧化硅	肾脏损害
对苯二胺	肾脏损害
甲苯	脊髓型肌阵挛
氟化物	心脏损害
磷	慢性肝病
三氯乙烷	慢性肝病
磷化合物	前庭功能损害
硫化氢	嗅觉损害

创木酚、乙二醇甲醚、乙二醇乙醚，(4) 脂肪族硝基化合物，(5) 苯乙烯、二乙烯基苯。损伤肾脏系统的仅有萘酚、萘酚系化合物、萘酚的卤代衍生物类；损伤呼吸系统的有 3 类，异氰酸酯、镍及其化合物、硫酸和硫的氧化物；损伤血液系统有乙二醇甲醚、乙二醇乙醚类。

3 研制职业性慢性化学物中毒诊断标准的难点及对策

3.1 难点

化学物种类繁多，慢性中毒潜伏期往往较长，难以明确起病时间，早期症状常为非特异性，缺乏靶器官损害的客观证据；除已知的铍及其化合物、苯存在迟发性中毒的表现，对其他化学物是否也存在这种情况，目前知之甚少，因此很难与随着年龄增高或其他原因引起的疾病相鉴别。另外，在实际工作环境中，劳动者往往同时或先后暴露于多种化学物以及其他职业危害，病因较为复杂，不同职业危害因素之间可能存在联合作用，如职业卫生学调查不够充分，很难判断引起健康损害的真正病因。目前值得警惕的是，多种因素导致企业职业卫生现场证据与劳动者实际暴露情况并不完全符合，以致难以判定劳动者暴露与健康损害效应之间的关系。

3.2 对策

《职业病诊断通则》(GBZ/T 265—2014) 是所有职业病诊断的纲领性文件，是指导制定职业病诊断标准的基本原则，也是职业病诊断的临床思维方法。慢性化学物中毒的诊断标准的研制也应在此原则下，通过总结现有的 23 种化学物慢性中毒诊断标准的共性，包括暴露水平、发病规律、靶器官损害特点等，得出标准的基本结构以及判定病情严重程度的关键指标。基于目前对《职业病分类与目录》所列举的 59 种之外的化学物造成机体慢性健康损害临床认知不足，并且对生物标志物的研究较为滞后的情况，该标准的制定或执行中应突破现有职业中毒诊断标准制定的固有束缚，重点突出：(1)

暴露水平与健康损害的评估，可采用危险性评价方法^[11,12]。从比值比(odds ratio, OR)的角度出发，计算化学物暴露与疾病之间的关联强度，如 OR 值大于某数值，即可认为该劳动者所患的疾病与暴露之间存在因果关系。这种方法已被欧盟应用于苯所致白血病的诊断。(2) 充分考虑生物合理性，即毒理学研究结果的意义，以及国内外病例报道。(3) 应用内暴露水平(生物标志物)作为评估暴露与健康损害的重要依据^[13]。关于诊断分级，考虑到慢性化学物中毒可累及多个靶器官，临床表现各异，因此在标准中无需过于细化分级，可按照预后、有无药物依赖或生活依赖分为轻、重两级即可。

慢性化学物中毒诊断标准的研制将进一步完善职业中毒诊断标准体系，有助于保护劳动者的健康权益。一个标准能否真正体现其价值，在于其能够指导实践，且具有可行性、可操作性，并在实践中不断完善。我们在此抛砖引玉，希望各位同仁群策群力，做好这项工作。

参考文献：

[1] 张敏. 国际劳工组织 2010 版国际职业病名单 [J]. 职业卫生与应急救援, 2010, 28 (5): 228-229.

[2] 中国化工信息中心. 中国化工产品目录 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.

[3] 严蓉, 孙道远. 2000—2010 年我国化学物中毒性周围神经病流行病学研究 [J]. 中国职业医学, 2013, 40 (4): 342-343.

[4] 孙道远, 张静波. 化学物慢性中毒性周围神经病的研究进展 [C]. 中华预防医学会 2011 年全国职业病学术交流会. 2011.

[5] 朱秋鸿, 余晨. 《职业病分类和目录》调整后对职业病诊断标准体系的影响 [J]. 中国工业医学杂志, 2015, 28 (2): 143-145.

[6] Ogawa Y. Chemical poisonings, new and old [J]. Industrial Health, 2016, 54 (2): 99-100.

[7] Edward J. Otten. Goldfrank's toxicologic emergencies, 9 th, edition [J]. Journal of Emergency Medicine, 2012, 42 (2): 239-240.

[8] Doull J, Klaassen CD, Doull J, et al. Casarett and doull's toxicology [M]. Casarett and Doull's toxicology. McGraw-Hill Medical Pub Division, 2001: 73.

[9] Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, et al. Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose [M]. Anaesthesia & Intensive Care, 2007.

[10] Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, et al. 2003 annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system [J]. American Journal of Emergency Medicine, 2004, 22 (5): 335-404.

[11] Law RK, Burkom H, Schier J. Evaluation of exposure-type stratification to improve poison centersurveillance [J]. Online Journal of Public Health Informatics, 2017, 9 (1): e17.

[12] Law RK, Sheikh S, Bronstein A, et al. Incidents of potential public health significance identified using national surveillance of US poison center data (2008—2012) [J]. Clinical Toxicology, 2014, 52 (9): 1-6.

[13] Wang A, Law R, Lyons R, et al. Assessing the public health impact of using poison center data for public health surveillance [J]. Clinical Toxicology, 2017: 1-7.