

• 综述 •

苯的毒性作用的影响因素研究

上海医科大学劳动卫生学教研室 (200032) 周 彤 金锡鹏

苯是一种工业上应用广泛、接触人数众多的有机溶剂。近年文献报道,吸烟也是人们接触苯的一个来源^[1]。以往对苯毒性的研究大多是用纯苯进行的,而目前工业生产中使用纯苯的作业很少,多数是混苯(苯、甲苯、二甲苯的混合物)或苯与其它化合物(如二硫化碳、正己烷等)的混合物。已有研究显示,吸烟、饮酒、服药等因素对苯的毒性均有一定影响,因此只有充分考虑到实际情况中苯的混杂物的联合作用,才能对苯的毒性作出合理准确评价。

1 甲苯对苯毒性作用的影响

近年研究较多的是苯与甲苯的联合作用。苯的代谢主要经肝微粒体混合功能氧化酶系统中的细胞色素 P₄₅₀ 进行,主要有3种代谢产物,即酚、邻苯二酚和醌醇,还有少量对-粘糠酸和 L-苯基硫醇尿酸。甲苯也主要经细胞色素 P₄₅₀ 代谢,先氧化成苯甲酸再与甘氨酸结合生成马尿酸,还生成少量 O-甲酚和 P-甲酚。

苯的骨髓毒性、遗传毒性和致癌性主要是苯的酚类和环氧化物类产物引起。Larrys 等的实验显示,甲苯可减少苯代谢物的生成,并增加苯以原形从呼出气中排出的比例;甲苯可明显减少苯的代谢物在骨髓中的浓度,而对原形苯在骨髓中的含量影响甚小;甲苯还可减低苯对红细胞利用 ⁵⁹Fe 的抑制作用。这说明甲苯可通过抑制苯代谢产物的产生来降低苯的毒性。离体实验表明甲苯是通过与苯竞争混合功能氧化酶来抑制苯的代谢^[2]。苯和甲苯在溶解、吸收和分布过程中无交互作用。苯和甲苯的交互抑制依赖于给药剂量,只有在苯和甲苯的剂量很大时(经腹腔注射苯和甲苯分别达 5mmol/kg),才出现交互抑制,而且甲苯对苯的抑制要比苯对甲苯的抑制为强。这可能是高剂量给药超出了大鼠的代谢能力所致;但如此高的剂量水平(苯和甲苯分别为 5mmol/kg),肝功能包括酶的活性可能已受到损害。曾有报道,每天给大鼠注射甲苯 2.3 mmol/kg,4 周后肝脏已发生形态学的改变^[3]。Gut 的实验却表明给予较低剂量的苯和甲苯(各 2mmol/kg)时,甲苯明显抑制苯代谢成酚类和其它产物,而甲苯的代谢却不受苯的抑制^[4]。这一差异可能由于实验方法和条件不同所致。长期吸

入染毒实验亦证实甲苯对苯转化成酚类代谢物的抑制作用,并发现甲苯可抑制苯诱发白血病的发生^[5]。分析职业性接触苯、甲苯或二者混合物的男性工人,班末尿中苯的3种代谢产物及甲苯的两种代谢产物(接触的混苯浓度范围是:苯 17.9±29.3ppm,甲苯 20.5±25.8ppm)的结果显示,苯的代谢产物酚和醌醇可明显被甲苯抑制;同样,马尿酸和 O-甲酚的生成也可被苯抑制,但甲苯对苯的抑制作用更强^[6]。

最近,用药物动力学生理模型(PBKB)研究了苯和甲苯交互作用机制:在密闭的染毒柜中给大鼠进行吸入染毒,A组苯 200ppm+甲苯 1000ppm,B组苯 1000ppm+甲苯 200ppm,染毒时间为6小时,然后以三种不同的 PBKB 模型(竞争性抑制、非竞争性抑制和无竞争性抑制)来模拟两种化合物的浓度变化。结果显示,只有非竞争性抑制模型在选取适当的参数时模拟效果最好,苯和甲苯的实际浓度变化曲线与模型预测的曲线完全拟合。这表明苯和甲苯的相互抑制是非竞争性的,为以后研究苯和甲苯交互作用的机制提供了新的思路^[7]。

2 饮酒对苯毒性作用的影响

酒精也是通过特殊的细胞色素 P₄₅₀(P₄₅₀11E)代谢的。长期饮酒可诱导细胞色素 P₄₅₀ 的活性,使苯等化合物向有毒代谢物的转化增强,从而增加了饮酒者对工业有机溶剂毒性的敏感性;这种可受醇诱导的细胞色素 P₄₅₀ 活性增加,亦可使一些致癌物激活浓度大为降低,增加了致癌的可能性^[8]。

Nakajima 等的离体实验表明,长期饮酒可增加肝微粒体细胞色素 P₄₅₀ 的含量,并明显增强各种浓度苯(0.02mM 至 6.26mM)的代谢率,表现在血苯浓度降低速度加快和尿酚排出增高^[9]。Sato 等的研究表明长期摄入酒精仅可稍稍增加大鼠的肝微粒体细胞色素 P₄₅₀ 的含量,但可明显增加苯的代谢率;并发现绝大多数酶活性的增强在停止摄入酒精24小时后即消失,提示酒精对细胞色素 P₄₅₀ 的影响除了“量”外更主要的在于“质”^[10]。Baarson 等在给小鼠吸入 300ppm 的苯染毒期间,给一些小鼠的饮水中掺入5%或15%的酒精,结果发现:(1)其体重的增长率有下降趋势,甚至出现体重绝对值下降;

(2) 其外周血细胞减少的程度更为严重, 而且血细胞的形态学改变, 包括多染和点彩成熟红细胞、不典型的血小板、胞浆空泡形成的增加、嗜中性白细胞分叶过多、Howell-Jolly 小体和不典型的淋巴细胞等, 偶尔外周血中还出现暂时性幼红细胞增多现象;

(3) 骨髓和脾脏的细胞数量下降也更为严重, 骨髓中性细胞和幼红细胞亦均减少。作者对酒精可增强苯毒性的解释为: (1) 酒精增强了苯代谢酶的活性, 从而增加了有毒代谢物的水平; (2) 酒精具有改变细胞膜结构的能力, 使得细胞对苯代谢物的毒性更为敏感^[11]。

3 某些药物对苯毒性的影响

苯只在一类特殊的细胞色素 P_{450} 酶 (P_{450H1E}) 作用下, 才会产生酚类等有毒代谢产物, 而其它细胞色素 P_{450} 对苯的代谢则有解毒作用, 如苯巴比妥 (PB) 对苯毒性的抑制作用就是通过对另一类细胞色素 P_{450} 酶的诱导来实现的。Ikeda 等曾报道在离体实验中 PB 可增强肝中侧链羟化酶和苯环羟化酶的活性; 在整体实验中 PB 可增强苯和甲苯在体内的代谢。Rush 等也报道预先给予 PB 可加强苯的代谢率, 加快其代谢产物从体内的排出, 从而降低这些代谢物的毒作用。不过, 也有一些学者的实验研究却说明 PB 对苯的代谢没有影响。对这一矛盾的结果, Nakajima 等通过进一步的研究提出了合理的解释。他们预先给大鼠喂以 PB (80mg/kg/日) 一段时间, 然后进行离体实验, 结果发现 PB 可显著增加肝微粒体蛋白和细胞色素 P_{450} 的含量, 但所诱导的不是可被醇所诱导的苯代谢酶; 当苯的浓度较低时, 如 0.02mM 和 0.23mM, PB 对苯的代谢没有影响, 当苯的浓度较高, 如达 6.26mM 时, PB 则可明显增强苯的代谢率。他们比较了前人的研究结果, 发现那些得出 PB 对苯的代谢没有影响的结论者, 实验中所用苯的浓度范围为 0.035~0.113mM, 而证明 PB 可增强苯的代谢者, 所用苯的浓度范围则为 2.0~10.0mM。由此可知, PB 是否对苯的代谢产生影响取决于实验时所用苯的浓度^[9]。这一结果也曾为 Gut 的实验所证实。

苯的毒性代谢物生成, 除了细胞色素 P_{450} 的作用途径外, 还可通过前列腺素 H 合成酶, 可将酚类代谢物进一步氧化成能与蛋白质和 DNA 结合的活性代谢产物。阻断这一途径即可减少苯代谢物产生的毒作用, 非类固醇类抗炎药就具有这一功能。George 等的研究表明消炎痛 (Indomethacin) 和其它前列腺素 H 合成酶抑制剂, 如阿司匹林、Meclofenamate 等,

可防止苯直接引起的对骨髓的抑制作用, 同时可防止苯使骨髓中前列腺素 E 的水平增加及其对原代细胞增殖和分化的抑制。消炎痛还可预防苯的遗传毒性, 表现在可完全阻止有微核的多染红细胞 (PCE) 增加而不影响有核红细胞的成熟。而这些药物本身对骨髓细胞并无任何不良影响^[12]。

也有一些关于含硫氨基酸和含硫化合物对苯毒性作用影响的报道, 如胱氨酸、蛋氨酸、胱氨酸等, 可降低苯的代谢率, 增加苯以原形从呼出气中的排出, 使体内苯的有毒代谢物水平下降, 从而可降低苯的毒性, 预防和延迟苯所致白血病的发生。还有一些关于含甲基化合物的报道, 如胆碱、甘氨酸等, 也可治疗苯的中毒和防止白血病的发生。以上这些药物的作用可能与其抗氧化功能有关。

尽管对苯联合作用的研究已取得了一定成果, 但已有的研究在以下几方面尚存不足: (1) 还没有两种以上化合物与苯的联合作用的研究; (2) 实验中所用浓度通常远高于实际职业性接触的浓度; (3) 慢性接触的实验研究还很少。此外, 对人群的研究也不多。因此, 今后必须更多地开展这方面的研究, 以便在实际工作中采取有效措施, 最大限度地减少苯对人们健康的威胁。

4 参考文献

- Wallace L, A. Major sources of benzene exposure. *Environ Health Perspect* 1989; 87:165
- Larrys A, et al. Effect of toluene on the metabolism disposition and hemopoietic toxicity of (3H) benzene. *Chemical Pharmacology* 1977; 26:291
- Sato A, and Nakajima T. Dose-dependent metabolic interaction between benzene and toluene in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 48:249
- Gut I. Inhibition of metabolism of benzene, toluene and acrylonitrile by organic compounds. *PRAC LEK* 1981; 33/1-7:202
- Etude. Interaction between benzene and toluene in long term inhalation exposure in rats. *Toxicol Eur Res* 1981; 3/4:201
- Osamu Inoue, et al. Mutual metabolism suppression between benzene and toluene in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1988; 60:P15
- Karen J. purcel, et al. In vivo metabolic interaction of benzene and toluene. *Toxicol Lett* 1990; 52:141

- 8 Liber C.S. Mitochondrial ethanol-oxidizing system. *Enzyme* 1987;37(1-2):45
- 9 Nakajima T, et al. Kinetic study on benzene metabolism in rat liver-possible presence of three forms of benzene metabolizing enzymes in the liver. *Biochem Pharmacol* 1987;36(17):2799
- 10 Sato A. and Nakajima T. Effects of chronic ethanol consumption on hepatic metabolism of aromatic and chlorinated hydrocarbons in rats. *Br J Ind Med* 1980;37/4:382
- 11 Baarson K. A, et al. The hematotoxic effects of inhaled benzene on peripheral blood, bone marrow and spleen cells are increased by-ingested ethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982;64/3:393
- 12 George F. K, et al. Prevention of benzene-induced myelotoxicity by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Environ Health Perspect* 1989;82:57

工业中的下背痛

兰州医学院兰化教学医院 (730060) 张文科 陈延平

下背痛也称下腰痛或腰痛,它不是一种独立疾病,而是脊柱或脊柱外疾病引起的症状,是严重的医学-社会学问题,劳动力丧失率高,物质损失巨大,尤其在工业发达国家发病率高,随着我国工业化的发展,我们也应该重视这一问题。本文就发病率、发病因素、治疗及预防等问题作一综述。

1 发病率

美国各产业从业人员中,背及脊柱疾患占45岁以前年龄组影响生活原因中的第一位^[16],占45~64岁年龄组各种病因的第三位^[31];在25~44岁的100人中因腰背痛引起的平均工作日减少,每年为28.6天,卧床休息时间平均9天^[31];查阅1977年华盛顿工业保险公司登记的工作人员诉讼案中,与背痛或脊柱损伤有关者占27.5%,计丧失100万工作日以上;1976年因治疗下背痛的付款赔偿140亿美元;1977~1980年15个月中某公司职员中患背痛及脊柱损伤者占各种损伤的1/5^[9]。Frymoyer氏研究了1221名18~55岁的男性,下背痛占69.9%,劳力丧失6个月以上者9例(0.75%),平均丧失30.3天者176例(14.4%)。按此百分比,以美国工人5000万计算,每年丧失2亿1千7百万工作日,即损失110亿美元^[6~9]。纽约工厂内10年间(1956~1965年)下背痛占劳力丧失的第二位(第一位是呼吸道疾病)^[5]。产业工人中诉下背痛者达5%以上^[22]。

英国1969~1970年间因背痛丧失1亿3千2百万工作日,占全部劳动日丧失的36%,位居第三(第一位为呼吸道疾病,第二位为心脏疾患)。据1982~1983年英国保险公司统计,因下背痛治疗费支付1亿5千6百万英镑,补助金1亿9千3百万英镑,上述数字比工业罢工的损失高6倍^[32]。

瑞典国家保险公司的资料指出,1961~1971年的10年间平均发病率为12.5%。在整个劳力丧失原因中,背痛占9~19.5%,在一年中每个工人平均丧失2.56工作日。Andersson氏研究940名40~47岁男性,因下背痛引起的劳力丧失为1588例次,其中16.5%伴坐骨神经痛,从事手工劳动的男性,劳力丧失最长,在1193名各种职业的男性中,有60%的人在人生中的某一时期发生过背痛^[1,24]。

丹麦40~59岁男性职员,背痛发病率为25.7%,其中7.9%迫使就医。在哥本哈根城的居民,下背痛发病率为62%,年度内新病例发病率为6%^[3]。

法国国家保险公司统计,1975年因下背痛丧失3亿8千万工作日,相当于一年内失去1千5百万个职工,即相当于失去全部职工的8%。1983年法国冶金工业因下背痛失去14.87%工作日,平均每个工人失去30.5工作日^[32,34]。

捷克因脊柱源性综合征每年丧失6百万工作日,占丧失总工作日的7.8%^[32]。

近年来下背痛的发病率逐年增长,已引起人们的忧虑,如1970年从业人员中因下背痛丧失劳力美国占总丧失劳力的5.5%,英国占5.6%,瑞典占5.4%;而1980年美国升至7.0%,英国8.0%,瑞典9.0%^[32]。瑞典统计早期退休者按残废领取养老金的原因就是慢性腰痛,每年残废的新病例总数中,背痛者占25%(12500人)^[1]。

我国的一些单位对腰背痛曾作过调查,如淮南某煤矿调查6795人中有1041人患腰腿痛,占总人数的15.3%;其中一个煤区的533人中有133人患腰腿痛,占24.7%。攀钢冶金职工调查5003人中,腰背痛者1316人,占26.3%。河北邯郸某染织厂普查2547人中,患腰背痛者208人,占8%。上海调查工业企业