

# 防霉剂 $\alpha$ -溴代肉桂醛对皮肤刺激性和致敏性的探讨

储 蕙, 夏宝凤

(上海市皮肤病性病医院, 上海 200050)

**摘要:** 目的 探讨防霉剂  $\alpha$ -溴代肉桂醛对皮肤的刺激性和致敏性。方法 对两个工厂接触  $\alpha$ -BCA 的 108 例工人进行了临床检查, 并以 23 例不接触者作对照; 以  $\alpha$ -BCA 对健康成人作了皮肤刺激和致敏试验。结果 108 例接触工人中接触性皮炎患病率达 42.6%; 1% 及 0.5% 浓度一次闭合敷贴 48 小时均可致伴有疼痛的大疱。以 0.01% 浓度诱导、0.004% 浓度激发, 测得  $\alpha$ -BCA 对无过敏史的健康成年志愿者的皮肤致敏比例为 6/25 (24%)。结论 本组接触性皮炎由  $\alpha$ -BCA 引起。 $\alpha$ -BCA 既是刺激物, 又是致敏物, 在本病发病过程中兼具刺激和变态反应双重作用。

**关键词:**  $\alpha$ -溴代肉桂醛; 防霉剂; 接触性皮炎; 刺激性; 致敏性

中图分类号: R758.21; O623.59 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2000)03-0149-02

## Explore for irritant and sensitivity of skin on anti-mildew agent $\alpha$ -bromocinnamic aldehyde

CHU Hui XIA Bao-feng

(Shanghai Skin Disease & STD Hospital, Shanghai 200050, China)

**Abstract:** **Objective** To explore irritant and sensitivity of skin on anti-mildew agent  $\alpha$ -bromocinnamic aldehyde ( $\alpha$ -BCA). **Methods** Clinical examination was made in 108 workers exposed  $\alpha$ -BCA in two factories. Studies on irritant and sensitization of  $\alpha$ -BAC in human skin were performed. **Results** Contact dermatitis was present in 42.6% of 108 exposed to  $\alpha$ -BCA. Bulla with pain was occurred after occlusive patch 48 hours at 1% and 0.5%  $\alpha$ -BCA. Skin sensitization incidence of normal volunteers at 0.004%  $\alpha$ -BAC was 24%. **Conclusion** Contact dermatitis was caused by  $\alpha$ -BCA. Anti-mildew  $\alpha$ -BCA was either irritant or sensitizer. The mechanism of contact dermatitis caused by  $\alpha$ -BCA was both irritation and sensitization.

**Key words:**  $\alpha$ -bromocinnamic aldehyde ( $\alpha$ -BCA); Anti-mildew agent; contact dermatitis; Irritant; Sensitivity

$\alpha$ -溴代肉桂醛 ( $\alpha$ -bromocinnamic aldehyde,  $\alpha$ -bromocinnamaldehyde,  $\alpha$ -BCA) 系一可挥发的广谱杀菌防霉除臭剂, 可添加在橡胶、泡沫塑料中制成防臭鞋与鞋垫, 也可用于棉布和各种合成纤维、皮革、涂料、鞋油、草席等制品中防止霉变<sup>[1]</sup>。因此接触人群涉及生产工人与消费者, 但迄今尚未见职业性皮肤病的报道, 为此我们对甲、乙两厂接触含  $\alpha$ -BCA 的防霉胶工人的皮肤病及其致病物进行了临床调查和实验研究, 兹报道如下。

## 1 对象和材料

### 1.1 调查对象

为甲、乙两厂 108 例防霉胶接触者, 其中男性 5 例, 女性 103 例; 年龄 17 ~ 50 岁; 本专业工龄 1 周 ~ 20 年, 以 2 ~ 3 年居多, 共 59 例 (54.6%); 接触防霉胶工龄 2 ~ 23 天, 平均 16 天, 其中 7 天 61 例 (56.5%)、21 天 43 例 (39.8%)。以不接触防霉胶的 23 例工人作对照, 其中男性 7 例, 女性 16 例; 年龄 19 ~ 49 岁; 工龄 4 月 ~ 4 年。

## 1.2 皮肤试验对象和材料

以 25 例无过敏史的健康成人作为对象, 其中男性 5 例, 女性 20 例; 年龄 33 ~ 51 岁, 平均 39.1 岁。受试物  $\alpha$ -BCA 由江苏靖江县精细化工厂生产。15% 乙醇用作赋形剂与对照。

## 2 方法和结果

### 2.1 临床资料

**2.1.1 发病概况** 甲、乙两厂为解决鞋类防霉问题, 于 1998 年 6 月陆续改用防霉胶, 即在原先用作粘合剂的汽油胶内加入防霉剂  $\alpha$ -BCA。使用方法同前, 均为手工操作, 两手皮肤直接接触之。改用防霉胶当天, 工人们即普遍反映眼部不适、流泪; 数天后开始发生皮肤疾患, 发病人数在 3 周内达到高峰。据报道该行业同期 626 例接触者中有 119 例先后发病, 而以往则从无类似发病。有鉴于此, 工厂分别在 7 天及 21 天后被迫停用防霉胶。

**2.1.2 检查结果** 发现接触组 46 例 (42.6%) 患接触性皮炎, 非接触者无类似发病 (表 1)。发病与性别、年龄、专业工龄无关, 但均起始于接触防霉胶后。潜伏期 2 ~ 26 天, 其中  $\geq 5$  天 38 例, 占病例总数的 82.6%; 有 16 例 (34.8%) 在脱离直接接触 (指

收稿日期: 2000-04-12

作者简介: 储蕙 (1955-), 女, 浙江长兴人, 主治医师。

皮肤不再接触防霉胶,但工作环境中仍置有防霉胶、涂胶用品及涂胶产品)后2~5天发疹。皮损好发于上肢(手指、手背、腕与前臂)、颈部和上胸V形区,次为面部、大腿和小腿。5例(10.9%)皮损泛发于全身。呈现大小不一成片红斑、水肿性红斑和/或针帽至粟米大红色丘疹,常间以抓痕、血痂,个别出现丘疱疹、疱疹或多形红斑样损害或浸润增厚斑。分布在或密集,但上胸V形区皮损界限清晰。自觉瘙痒。一般于脱离接触1~2周后皮损逐渐减轻、消退,个别病期长达1个月以上。再接触再发。6例在四肢皮损消退后局部继发色素沉着。

95例(占受检总数88%)在接触防霉胶过程中出现眼酸痛、刺痛、流泪及眼睁不开等症状,停止接触迅即改善。个别伴咽痛、鼻炎,但无咳嗽、咳痰、气促、头昏、头痛等不适。

表1 接触性皮炎患病率

受检对象	患病例数	受检例数	%	
接触组	甲厂	22	63	34.9
	乙厂	24	45	53.3
	合计	46	108	42.6
非接触组	甲厂	0	23	0

2.1.3 防治效果的观察 在现场和临床调查基础上,建议厂方采取下列措施:(1)停用含α-BCA的防霉胶。(2)从工作环境中移离防霉胶及涂胶的半成品、成品。(3)彻底清洗防霉胶盛具、刷子、垫板及污染的皮肤和衣服。(4)未愈患者继续对症治疗。其后,皮炎逐渐消退,亦未见新发病例。

## 2.2 皮肤试验

2.2.1 皮肤刺激试验 为了解α-BCA对皮肤的刺激强度,并藉此探索闭合性皮肤斑贴试验的激发浓度,以1%、0.5%、0.05%和0.01%α-BCA的15%乙醇对3例(男2,女1)健康成年志愿者前臂正常皮肤闭合敷贴48h。于去除受试物后20min、24h、48h观察反应。按人体斑贴试验分级计分表<sup>[2]</sup>测得上述各组及15%乙醇平均分别为4、2.7、1.2和0。其中1%α-BCA组3例均呈大疱反应,0.5%组大疱、水疱、鲜红斑各1例,0.05%组水疱2例、淡红斑1例,0.01%组及15%乙醇组未见反应。大疱均伴疼痛。水疱和红斑反应强度于去除受试物后24~48h减轻。

2.2.2 皮肤致敏试验 按照GB7919-87《化妆品安全性评价程序和方法》中人体激发斑贴试验方法进行<sup>[3]</sup>。参照上述刺激试验结果,取诱导浓度为

0.01%,激发浓度为0.004%,以15%乙醇作赋形剂,并用作对照。结果共有6例(24%)对α-BCA出现阳性反应。红斑性(+)和水疱性(++)反应各3例。其中4例阳性反应在72h由(+)演变为(++),或由(±)演变为(+)(表2)。对15%乙醇均呈阴性反应。

表2 6例α-BCA阳性斑贴结果

受试人员编号	9#	10#	11#	12#	13#	23#
48h	+	+	±	+	+	+
斑贴反应72h	++	++	+	+	++	+
96h	++	++	+	+	++	+

## 3 讨论

根据接触史和临床表现,本文46例诊断职业性接触性皮炎无疑,其致病物首先疑及α-BCA。α-BCA是氢原子被溴取代后的肉桂醛。肉桂醛可引起接触性皮炎和接触性荨麻疹<sup>[4,5]</sup>,推测被溴取代后的肉桂醛性能比肉桂醛更活泼,但由其所致职业性接触性皮炎迄今未见报道。

### 3.1 α-BCA对皮肤的刺激性和致敏性

本文闭合敷贴48小时的人体皮肤刺激试验,显示1%、0.5%α-BCA均可致伴灼痛的大疱,其出现比例分别达3/3和1/3;浓度低至0.05%仍有2/3出现水疱,表明α-BCA对皮肤具有相当强的刺激性,且反应随浓度的增高和接触时间的延长而加重,存在一定剂量-反应关系。激发斑贴试验测得α-BCA对人体皮肤的致敏率高达24%;其中66.6%的阳性反应在72h加重,阳性反应均持续96h以上,而所取激发浓度0.004%仅为无刺激浓度的五分之一,证实α-BCA具较强致敏性。李真观等在皮肤刺激试验过程中曾观察到在刺激反应消退后1周左右受试皮肤红斑、水肿,甚至水疱重现的过敏现象<sup>[6]</sup>。

### 3.2 本组α-BCA接触性皮炎的临床特点

从临床资料可见,本组82.6%病例发病有一定潜伏期,34.8%病例在皮肤已不再直接接触后数天内发病,10.9%病例皮损泛发全身;但平均患病率高达42.6%,发病以直接接触部位最为多见,且88%接触者出现眼刺激症状,个别出现鼻、咽刺激症状,提示在发病过程中α-BCA兼具刺激反应和迟发变态反应双重作用,与毒性资料相符,而发病部位则又表明α-BCA既可通过皮肤直接接触,也可通过挥发物经空气播散途径致病。

### 3.3 关于预防的几点建议

鉴于α-BCA有较强的刺激性、致敏性,又具致突变性<sup>[1,6]</sup>,并有一定挥发性,建议α-BCA

(下转154页)

发生早, 临床表现严重的 A 组病人死亡率较高, 呼吸恢复所需时间最长, 与 B 组病人比较, 有显著差异性 ( $P < 0.05$ )。

表 1 呼吸恢复时间及预后

组别	例数	气管切开		死亡例数	病死率 (%)
		例数	呼吸平均恢复时间(d)		
A	36	27	7.0	11	30.6
B	15	10	3.0*	3	20.0
C	15	12	3.5	2	13.3

\*  $P < 0.05$  (与 A 组比较)

### 2.2 不同特点 RF 阿托品用量

存活病人中 A、C 两组阿托品用量分别为 400 ~ 31 665mg, 185 ~ 7 450mg, 平均 5 271.3mg、1 591.3mg ( $P < 0.05$ ), 以 A 组最大, C 组最小。

### 2.3 不同农药品种与 RF 发生率

1605 中毒合并 RF 程度较重, 多表现为 A 组症状 (26 例, 占 35.6%); 氧化乐果中毒 RF 发生率较高 (31 例, 占 54.4%), A、B、C 3 组表现均有; 乐果及其他品种药物中毒例数尚少, 难以比较。

### 3 讨论

RF 为重度 AOPP 主要死亡原因, 有文献报道占 47.62%<sup>[3]</sup>, 表现为中枢性、周围性和混合性 3 组症状。我院 6 年间收治重度 AOPP (口服) 155 例, 发生 RF 66 例占 42.2%, 小于 12 小时发生 36 例占 54.4%, 多见于 1605 中毒, 表现为 A 组症状, 类似中枢性呼衰特点, 主要是由于有机磷农药直接或间接抑制呼吸中枢, 进而使呼吸中枢所支配的膈肌和肋间肌受抑制导致 RF。气管切开 49 例占 RF 74.2%, 在气管切开前需气管插管, 气管插管时机的选择, 应在病人自主呼吸近似停止前, 即呼吸微弱和/或出现下颌呼吸, 口唇发绀时。除了建立呼吸道进行辅助呼吸外, 还可迅速吸出气管内分泌物, 保证气道畅通。而插管需要熟练掌握, 在中毒抢救中警惕性要高, 事先要有充分准备。气管切开的时机掌握也很重要, 在 24 小时后无自主呼吸者, 由于插管管道较长, 对呼吸道湿化和净化不利, 应尽早切开。由于气管切开, 昏迷卧床, 阿托品的应用等, 使呼吸道分泌物粘稠, 易并发肺内感染,

影响通气和换气, 此时除了控制感染外, 还应雾化吸入湿化呼吸道和定时气管内滴入无菌盐水进行呼吸道“水化”, 并反复翻身叩背吸痰, 务使呼吸道通畅。RF 患者大多数存在不同程度昏迷、脑水肿, 特别是在大剂量应用阿托品时, 应注意与阿托品中毒鉴别。

C 组表现为周围呼衰特点 (也称中间综合征), 以口服氧化乐果中毒多见 (80%), 在服药 12 小时后意识清醒情况下发生, 可能与 (1) 急性中毒时, 膈肌和肋间肌神经——肌肉接头处大量 Ach 蓄积, 使突触后膜 N 受体很快脱敏, 而致神经肌肉传导阻滞<sup>[4]</sup>; (2) 复能剂使用不当等有关。B 组和 C 组复能剂平均 3.5 克/日, 用量偏小, 一般认为每毫升血内 7 ~ 14 $\mu$ g<sup>[4]</sup>效果最好, 短时间内应用足量达到有效血浓度, 才能使磷酰化胆碱酯酶得以重活化, 减少或消除 Ach 的积蓄。而阿托品只能与体内蓄积的 Ach 竞争 M-受体, 对中毒神经肌肉接头的 N-受体无亲和力, 因而对呼吸肌麻痹无治疗作用。复能剂使中毒酶复活性, 使蓄积 Ach 水解, 促使大量 Ach 对 N-受体过度激动所致脱敏受体恢复是有利的<sup>[5]</sup>。

至于阿托品合理应用各地总结了大量经验, A 组抢救成功的病人阿托品平均总用量 5 271.3mg, 与 C 组比较  $P < 0.05$ 。笔者认为同是 A 组症状, 同等程度中毒阿托品用量也不同。说明部分病人对阿托品的敏感性与耐受性有较大差异。但盲目使用大剂量阿托品, 易造成阿托品中毒甚至死亡。

AOPP 死亡主要是 RF, 如何提高抢救成功率, 解决中枢抑制和周围神经肌接头麻痹有效方法, 需要进一步探讨。

### 参考文献:

- [1] 宋殿宽, 等. 内科急重症的抢救 [M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 1994. 220.
- [2] 王立新. 急性有机磷中毒致中间综合征特点及治疗 [J]. 中华内科杂志, 1997, 36: 785.
- [3] 张文武, 张伏群, 刘义德等. 经口有机磷农药中毒 1415 例临床分析 [J]. 中国急救医学, 1991, 11: 30.
- [4] 王汉斌, 赵德禄. 急性有机磷中毒呼吸衰竭的形成与救治 [J]. 中华内科杂志, 1993, 34: 365~366.
- [5] 赵德禄. 复能剂在救治急性有机磷农药中毒的重要作用 [J]. 中华内科杂志, 1994, 33: 418.

(上接第 150 页) 必须密封、冷藏; 避免眼、皮肤和衣服直接接触; 操作时戴厚的橡皮手套; 操作后及接触后彻底冲洗。更为重要的是有关部门应限制其使用范围, 例如至少严禁用于密切接触皮肤的衣着用品, 包括添加在织物内或放置、悬挂在衣服、衣箱、衣橱内, 以保护生产工人和广大消费者免受其害。

### 参考文献:

- [1] Kojima S, Noumi T, Miyata R, et al Alpha-bromocinnamaldehyde, its mutagenicity and contents in commercial products [J]. Eisei-Shikenjo Hokoku, 1989, (107): 21.

- [2] Marzulli FN, Maibach HI (ed) Dermatotoxicology. 4th ed NY: Hemisphere Publishing Corporation. 1991. 209 ~ 222.
- [3] 中华人民共和国卫生部发布. 中华人民共和国国家标准. GB7919-87, 化妆品安全性评价程序和方法 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1988.
- [4] 方丽华, 王侠生. 三种香料皮肤刺激和皮肤变态反应及离体皮肤渗透的研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 1997, 30 (5): 318.
- [5] Seite-Bellezza D, Sayed F, Bazex J Contact urticaria from cinnamic aldehyde and benzaldehyde in a confectioner [J]. Contact Dermatitis, 1994, 31 (4): 272.
- [6] 李真观, 崔萃英, 汪森榕, 等.  $\alpha$ -溴代肉桂醛的皮肤毒性和诱变性 [J]. 卫生毒理学杂志, 1993, 7 (3): 162.