

三氯乙烯药疹样皮炎肝损害的临床观察

刘惠芳, 梁伟辉, 陈慈珊, 孔凌珍, 夏丽华

(广东省职业病防治院, 广东 广州 510300)

摘要: 目的 了解三氯乙烯药疹样皮炎患者的肝损害情况及规律。方法 对本院的三氯乙烯药疹样皮炎患者 55 例(临床分型为: 剥脱性皮炎 29 例, 多形红斑 22 例, 重症多形红斑 3 例, 大疱性表皮坏死松解症 1 例)的肝损害临床表现及肝功能(ALT、AST、GGT、TBA、T-BIL 等)和病毒性肝炎标志物(抗-HAV、抗-HCV、HbsAg、HbsAb、HbeAg、HbeAb 和 HbcAb)的检查进行分析。结果 55 例患者有肝损害 53 例, 占 96.4%。B 型超声波检查提示肝、脾肿大 23 例, 占 41.8%。病毒性肝炎标志物检查 4 例 HbsAg 阳性, 余者均为阴性。在治疗过程中随着激素的使用, 皮疹逐渐消退肝功能也明显好转, 一般一周后好转, 平均 40~49 d 痊愈。结论 三氯乙烯药疹样皮炎的肝损害出现率高, 且较严重; 肝功能损害随着皮疹消退而较快恢复, 一般预后较好, 但也是造成这类患者死亡的重要原因之一。

关键词: 三氯乙烯; 药疹样皮炎; 肝功能

中图分类号: R595; O623.221 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2004)06-0342-03

A clinical observation on hepatic dysfunction in epispasis-like dermatitis patients due to trichloroethylene

LIU Hui-fang, LIANG Wei-hui, CHEN Ci-shan, KONG Ling-zhen, XIA Li-hua

(Guangdong Provincial Hospital of Occupational Diseases, Guangzhou 510300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the manifestations and rules of hepatic dysfunction of epispasis-like dermatitis patients due to trichloroethylene exposure. **Method** The clinical manifestations, hepatic function (ALT, AST, GGT, TBA and T-BIL) and biomarkers of hepatitis A, B, and C viruses (anti-HAV, anti-HCV, HbsAg, HbsAb, HbeAg, HbeAb and HbcAb) of 55 hospitalized cases (29 exfoliative dermatitis, 22 erythema multiforme, 3 Stevens-Johnson syndrome, and 1 toxic epidermal necrolysis) were analyzed. **Result** 53 cases (96.4%) showed hepatic dysfunction, 23 cases (41.8%) showed hepatomegaly and/or splenomegaly, and HbsAg was positive in 4 cases. Along with glucocorticoid treatment, usually one week later, the tetter was beginning to subside and the hepatic function to improve. The tetter and hepatic function recovered for approximately 40-49 days. **Conclusion** In the epispasis-like dermatitis patients due to trichloroethylene, the hepatic dysfunction was occurred in high percentage and severity. After treatment, along with the subsidence of tetter, usually the hepatic dysfunction was beginning to recover quickly, but it also may be the main cause of death.

Key words: Trichloroethylene; Epispasis-like dermatitis; Hepatic function

三氯乙烯在工业上主要用作清洗剂、溶剂和萃取剂, 对人体的损害包括神经系统及心、肝、肾等脏器。近年其对皮肤的损害国内外也有报道。1974 年国外 Bauer^[1]首次报道三氯乙烯引起患者皮肤损害后, 至 1998 年已有 16 例报道^[2,3]; 国内李岳恒 1994 年^[4]首次报道后至今共有 200 多病例发生(不完全统计)^[5-7]。患者绝大部分聚集于广东的非国有企业。患者在接触三氯乙烯一段时间后全身出现皮肤损害并多伴肝脏损害, 肝脏严重损害者常可危及生命, 为三氯乙烯药疹样皮炎致死的主要原因之一。本文对三氯乙烯药疹样皮炎肝脏损害进行了临床观察、分析, 为防治工作提供参考。

1 资料来源

本组 55 例观察患者均于 1997~2000 年入住我

院, 并经广东省职业病诊断小组确诊为三氯乙烯药疹样皮炎的患者, 其中男性 31 例, 女性 24 例; 年龄 16~40 岁, 平均 21.9 岁。各型三氯乙烯药疹样皮炎患者的人数、工种、工龄及住院天数见表 1。患者发病前 2 周均未服过任何药物, 入厂时体检未发现皮肤病及肝病史。

2 临床观察

2.1 发病情况

55 例患者接触三氯乙烯 5~62 d 后发病。开始时多有发热, 继之全身出现皮疹、瘙痒, 同时伴肝功能损害, 入院检查时其中 52 例肝功能损害, 占 96.4%。而发病与否跟患者所接触的三氯乙烯浓度无明显剂量-效应关系。如测得其中一例患者(车间门卫)的工作岗位上三氯乙烯浓度仅为 3~29 mg/m³。患者病情来势凶猛, 1~2 d 内全身可见泛发性鲜红色斑丘疹或大疱; 同时出现肝损害; 皮肤、巩膜黄染, 如剥脱性皮炎组中谷氨酸转氨酶(ALT)可高达 3 560 IU/L,

收稿日期: 2004-07-23; 修回日期: 2004-11-09

基金项目: 广东省重点科技攻关项目(编号: 9622056-05)

作者简介: 刘惠芳(1945-), 女, 副主任医师

天门冬氨酸转氨酶 (AST) 2 760 IU/L, 谷酰转肽酶 (GGT) 743 IU/L, 总胆汁酸 (TBA) 267.81 μ mol/L, 总胆红素 (T-BIL) 566 μ mol/L, 见表 2。经糖皮质激素及护肝治疗, 肝功能多于一个月内正常。平均住院 72~80 d 完全康复出院, 见表 1。

2.2 临床表现

55 例患者的整个病程中, 37 例先有发热, 占 67.3%, 体温波动于 37.5~40℃之间; 后出现皮疹, 瘙痒难忍, 皮疹可先见于四肢, 也可先见于颜面, 后渐发展至全身, 呈鲜红色斑丘疹或多形红斑, 进而融合成片呈红皮症或大疱性表皮坏死松解症等临床表现。患者多数伴皮肤、巩膜黄染, 全身浅淋巴结肿大、触痛, 此外可伴有食欲差, 全身疲乏。部分患者用药过程中皮疹明显加重, 似有药物交叉过敏现象。4 例患者皮疹治愈后予以由橄榄油稀释至 5%三氯乙烯、5%三氯乙醇、5%三氯乙酸及橄榄油作斑贴试

验, 按斑贴常规 48 h 后移去斑贴物并观察 48 h 及 72 h, 结果 2 例 5%三氯乙酸呈阳性反应。2 例痊愈出院因回厂再次接触三氯乙烯第 2 天皮疹再次出现。

实验室检查: 患者入院后立即查血生化、血象、伊红球直接计数、尿常规、尿中三氯乙烯代谢产物三氯乙酸含量、腹部 B 超、病毒性肝炎的标志物 HbsAb、HbsAg、HbcAb、HbeAb、HbeAg、抗-HAV、抗-HCV 及抗人球蛋白试验 (Coombs test)、酸溶血试验 (Ham's test)、G6PD 等溶血指标。后再根据病情复查肝功能、血象和伊红球计数。结果 55 例中 ALT、AST、GGT、TBA 异常者 53 例, 占 96.4%; TBIL 异常者 28 例, 占 50.9%; 见表 2。G6PD 阳性者 1 例; HbsAb 阳性者 4 例; 腹部 B 超提示肝或肝脾均增大者共 23 例 (其中肝增大 6 例、肝脾均增大 16 例、1 例脾增大), 占 41.8%; 见表 3。尿中三氯乙酸仅 1 例 <3 mg/L, 而最高者为 158.2 mg/L。

表 1 各型三氯乙烯药疹样皮炎人数、工龄、工种及住院天数

疹型	人数			工龄 (天数)			工 种 (人数)		总住院天数		
	总	男	女	$\bar{x}\pm s$	最长	最短	清洗	间接	$\bar{x}\pm s$	最长	最短
剥脱性皮炎	29	17	12	32.10 $\pm$ 12.30	63	17	23	6	77.50 $\pm$ 25.95 *	150	25
多型红斑	22	10	12	32.45 $\pm$ 12.63	52	7	15	7	72.29 $\pm$ 22.12	144	46
重症多型红斑	3	3	0	29.00 $\pm$ 7.81	38	24	3	0	80.33 $\pm$ 1.15	86	79
大疱性表皮坏死松解症	1	1	0		5		1	0		80	

注: * 剥脱性皮炎组中 2 例入院时已处于肝昏迷状态, 抢救无效, 分别于第 1 和第 4 天死亡; 另 1 例住院 90 天死于金黄色葡萄球菌感染, 故这 3 例在计算肝功能有好转及住院总天数时被剔除。

表 2 各型三氯乙烯药疹样皮炎患者的肝功能损害情况

疹型	ALT (IU/L)			AST (IU/L)			GGT (IU/L)		
	$\bar{x}\pm s$	最高值	最低值	$\bar{x}\pm s$	最高值	最低值	$\bar{x}\pm s$	最高值	最低值
剥脱性皮炎	655.37 $\pm$ 802.02	3 560.00	222	378.53 $\pm$ 601.42	2 760	15	211.27 $\pm$ 182.44	743	17
多型红斑	631.23 $\pm$ 641.02	1 900	59	259.73 $\pm$ 280.82	1 145.00	19	191.82 $\pm$ 183.67	448.00	10
重症多型红斑	1 158.00 $\pm$ 197.49	1 363.00	969	415.33 $\pm$ 216.96	640.00	207	696.00 $\pm$ 620.34	1 409.00	280
大疱性表皮坏死松解症		260			113			43	

疹型	TBA (μ mol/L)			T-BIL (μ mol/L)			D-BIL (μ mol/L)			F-BIL (μ mol/L)		
	$\bar{x}\pm s$	最高值	最低值	$\bar{x}\pm s$	最高值	最低值	$\bar{x}\pm s$	最高值	最低值	$\bar{x}\pm s$	最高值	最低值
剥脱性皮炎	42.16 $\pm$ 65.03	267.81	0.8	76.64 $\pm$ 131.92	566.30	7.40	18.58 $\pm$ 24.27	73.80	0.70	49.51 $\pm$ 102.22	256.80	1.50
多型红斑	55.82 $\pm$ 80.94	296.00	1.0	66.57 $\pm$ 86.85	280.00	6.20	27.26 $\pm$ 50.70	207.00	1.00	36.87 $\pm$ 59.02	231.70	0.40
重症多型红斑	22.93 $\pm$ 5.52	29.30	19.6	35.23 $\pm$ 26.99	60.78	7.00	17.53 $\pm$ 14.09	30.00	2.60	17.90 $\pm$ 20.58	41.41	4.40
大疱性表皮坏死松解症		3.7			8.20			1.20			7.00	

注: 正常参考值 ALT 0~40 IU/L, AST 0~40 IU/L, GGT 0~40 IU/L, TBA 0~12 μ mol/L, T-BIL 3.4~17.5 μ mol/L, D-BIL 0.0~6.0 μ mol/L, F-BIL 0.0~13.7 μ mol/L。

2.3 病程转归

55 例患者入院后即予以足量糖皮质激素 (根据病情不同给予不同的激素量, 非冲击量。一般用甲基强的松龙 40~120 mg/d, 后视病情可逐渐减量) 及护肝等

治疗, 合并感染者给予抗生素消炎和积极护理后, 体温很快恢复正常, 皮疹逐渐消退、脱屑, 肝功能随着皮疹消退也逐渐恢复正常, 好转最快者于入院第 3 天复查即见 ALT、AST、T-BIL 等明显下降, 平均 8~9 d 开始好

转, 40~49 d 恢复正常(见表 3)。70~80 d 皮疹完全消退痊愈出院(见表 1)。三氯乙烯药疹样皮炎一般预后较好, 但本组病例也有 2 例来院时除全身皮疹外, 肝脏严重损害, 1 例 ALT 3 560 IU/L, AST 2 760 IU/L, T-BIL

566.30 $\mu\text{mol/L}$, 1 例 ALT 2 832 IU/L, AST 1 160 IU/L, T-BIL 326 $\mu\text{mol/L}$, 均处于深昏迷状态, 分别在住院第 1、4 天抢救无效死于肝功衰竭。另有 1 例住院 90 天死于金黄色葡萄球菌感染。

表 3 各型三氯乙烯药疹样皮炎肝功能损害及恢复过程、B 超检查结果

疹型	人数	肝功能异常人数	肝功能开始好转时间(天)			B 超示肝脾肿大(人数)	肝功能恢复正常时间(天)		
			$\bar{x} \pm s$	最长	最短		$\bar{x} \pm s$	最长	最短
剥脱性皮炎	29	26	9.62 $\pm$ 6.39	25	3	12	40.38 $\pm$ 29.38*	90	15
多型红斑	22	22	6.86 $\pm$ 4.00	15	4	9	41.18 $\pm$ 13.91	83	21
重症多型红斑	3	3	3.00 $\pm$ 1.73	5	2	2	49.33 $\pm$ 7.09	57	43
大疱性表皮坏死松解症	1	1		7		0		42	

3 讨论

3.1 三氯乙烯药疹样皮炎的肝脏损害属变态反应表现之一

目前多认为三氯乙烯药疹样皮炎属变态反应。其发病规律为: (1) 发病率低; (2) 呈散发发病; (3) 发病与接触三氯乙烯的浓度关系不明显, 如其中 1 例工作岗位上三氯乙烯的浓度仅为 3~29 ng/m^3 ; (4) 有 2 例再次接触再次发病; (5) 三氯乙烯及其代谢产物斑贴试验呈阳性反应; (6) 本组 96.4% 的患者除皮损外尚伴有轻重不一的肝脏损害, 而糖皮质激素对这类患者的皮炎和肝损害治疗有效; (7) 在整个治疗过程中随着皮疹消退, 肝功能也逐渐恢复正常。所有这些可提示患者的肝脏损害和药疹样皮炎均属机体对三氯乙烯的变态反应的表现。

3.2 三氯乙烯药疹样皮炎的肝脏损害与病毒性肝炎的临床鉴别(见表 4)

表 4 三氯乙烯药疹样皮炎的肝脏损害与病毒性肝炎的临床鉴别

三氯乙烯药疹样皮炎的肝脏损害		病毒性肝炎
三氯乙烯接触史	有	无
病毒性肝炎的标志物	阴性	各型病毒标志物为阳性
皮损与肝损	常同时出现	无皮损 急性病毒性肝炎不宜使用, 除非甲型肝炎深度黄染, 经其他药物治疗无效时才考虑 ^[8]
糖皮质激素的使用	早期足量使用, 适量维持	
恢复期限	最快第 3 天已有好转, 一般平均 8~9 d 开始好转, 40~49 d 恢复正常。皮疹完全消退痊愈出院 72~80 d	急性黄疸性肝炎病程 2~3 个月, 急性无黄疸性肝炎大多于 3~6 个月恢复健康 ^[8]

3.3 三氯乙烯药疹样皮炎肝脏损害的防治

三氯乙烯药疹样皮炎的肝脏损害可相当严重。本组病例采用早期、足量的糖皮质激素治疗, 后视皮疹及肝功能好转情况给予适量维持, 同时配合门氨基酸

钾镁、甘利欣等护肝治疗收到较好效果。如其中 1 例于 2000 年 6 月 10 日入院时实验室生化检查示: ALT 1 938 IU/L, AST 326 IU/L, GGT 222 IU/L; 6 月 13 日复查时各项指标明显下降, 后随着皮疹消退, 每周复查肝功能逐渐好转, 40 d 后肝功能完全恢复正常。但是必须提出, 在整个治疗过程中应严密注视肝功能的变化, 倘延误治疗时间, 病情严重呈肝衰竭时则治疗就相当困难。本组病例中有 2 例死于肝功衰竭。提示肝功衰竭是三氯乙烯药疹样皮炎死亡的主要原因之一。

由于此类患者正处于高敏状态, 故较易出现药物的交叉过敏, 所以提倡用药简单化, 可用可不用的药物尽量不用。还要注意患者的皮损及免疫防御功能低下造成感染, 因此要适时合理应用抗生素及加强皮肤护理。

参考文献:

- [1] Bauer M, Rabens SF. Cutaneous manifestation of trichloroethylene toxicity [J]. Arch Dermatol, 1974, 110: 886-890.
- [2] Phoon WH, Magdalene OY, Chan VS, et al. Stevens-Johnson Syndrome associated with occupational exposure to trichloroethylene [J]. Contact Dermatitis, 1984, 10 (5): 270-276.
- [3] Nakayama H, Kobayashi M, Takahashi M, et al. Generalized eruption with severe liver dysfunction associated with occupational exposure to trichloroethylene [J]. Contact Dermatitis, 1988, 19: 48-51.
- [4] 李岳恒, 卫建平, 蔡向挺, 等. 三氯乙烯引起全身性皮疹和严重肝功能损害的调查 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1994, 12 (1): 40-41.
- [5] 何家禧, 黄先青, 王剑, 等. 三氯乙烯引起全身大疱性表皮坏死松解症和肝、肾损害二例报告 [J]. 职业医学, 1995, 22 (1): 37-38.
- [6] 王晓露, 陈丽娟. 职业接触三氯乙烯致剥脱性皮炎合并严重肝损伤 2 例报告 [J]. 岭南皮肤病性病科杂志, 1996, (4): 46-47.
- [7] 李来玉, 陈秉炯, 黄先青, 等. 广东省职业性三氯乙烯皮肤损害的发病情况及分析 [J]. 中国工业医学杂志, 1998, 11 (6): 349.
- [8] 郭祥惠. 病毒性肝炎 [A]. 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 2003. 316-317, 319.