

1-溴丙烷中毒的临床特点及研究概况

李婷¹, 张静波², 杜勤惠², 孙道远²

(1. 新疆维吾尔自治区职业病医院, 新疆 乌鲁木齐 830091; 2. 上海市肺科医院, 上海 200433)

关键词: 1-溴丙烷; 中毒; 神经系统损害

中图分类号: R595 文献标识码: C

文章编号: 1002-221X(2014)05-0389-04

DOI:10.13631/j.cnki.zgggxyx.2014.05.032

1-溴丙烷(1-bromopropane, 1-BP)又称正丙基烷、溴正丙烷,因其具有易挥发、不易燃烧、在大气中半衰期短、对臭氧层不造成破坏等特点,作为氟利昂类的替代品之一被用于精密仪器清洗、植物矿物油提取、药品与农药制备等行业。随着1-BP的广泛使用,国内外有关学者对其开展了相关毒理学、流行病学的研究,而在临床研究方面,目前已证实暴露于高浓度1-BP的作业工人主要出现周围神经功能损伤,可伴有中枢神经功能改变。国家《职业病分类与目录》中已将1-BP中毒新增入列,因此,为提高对此类疾病的认识及预防、诊断、治疗的水平,现对1-BP中毒性神经系统损害的发病机制、临床特点、治疗等做一系统评述。

1 1-BP接触机会

1-BP化学分子式 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$,相对分子质量123.00,密度1.35 g/ml,熔点 -110.0°C ,沸点 71.0°C 。纯1-BP外观为一种无色透明液体,易挥发,对皮肤和眼有刺激性,微溶于水;可溶于大多数有机溶剂,如丙酮、苯、氯仿、四氯化碳等;与乙醇、乙醚混溶,遇高热分解产生有毒的溴化物气体,与水反应可产生酸类。1-BP常以正丙醇与氢溴酸或溴化钠为原料在硫酸中反应制得。目前尚无普通人群在空气环境、饮水、食物或消费产品等接触1-BP的相关资料,主要暴露途径为职业接触^[1]。职业暴露1-BP可经呼吸道和皮肤吸收入体内。1-BP作为一种高效环保清洗剂,目前主要用于各种油脂、助焊剂、五金电子、精密机械、服装干洗等行业的清洗;作为化工原料,用于农药、医药、香精、调味料、染料等的生产以及粘胶、涂料的配制。在1-BP生产制造、使用过程中若防护不当,均可能发生职业中毒。

2 发病机制

有关动物实验表明,1-BP的急性毒性低,Wistar大鼠经呼吸道染毒4 h, LC_{50} 是7000 ppm^[2],SD大鼠吸入染毒的 LD_{50} 为14374 ppm,上述两种大鼠经腹腔注射染毒 LD_{50} 分别为2.9 g/kg和2.5 g/kg^[3],主要病理改变为肝细胞空泡变性、肺水肿^[4]。1-BP亚慢性和慢性染毒的动物实验显示主要引起神经系统损害,其靶部位在周围神经系统,也可累及中枢神经系统,其作用机制尚未完全阐明。

Garner等认为,机体神经元及胶质细胞富含巯基(HS-),1-BP在体内代谢成溴丙酮,溴丙酮分解形成具有极强氧化活性的丙基自由基^[5,6],通过消耗含巯基(HS-)类物质如谷胱甘肽转硫酶(GST)等中和并清除自由基,导致氧化损伤神经系统。Wang等^[7]的研究发现,暴露于1-BP的大鼠大脑组织中还原型谷胱甘肽(GSH)和游离巯基(SH)含量耗竭,可能与1-BP及其活性代谢产物结合而消耗所致。综上所述研究说明1-BP引起的神经毒性可能与氧化抗氧化系统功能紊乱,自由基生成增多,GSH的耗竭,最终导致神经细胞的氧化应激损伤有关。

有学者研究认为,1-BP引起的神经系统损伤与神经元凋亡有关,虽其分子机制还不是十分清楚,但可以肯定的是有多种重要的凋亡关键蛋白参与其中,如Bcl-2蛋白家族的抗凋亡细胞Bcl-xL和Bcl-2,在抑制神经凋亡中扮演重要角色^[8]。核因子 κB (nuclearfactor- κB ,NF- κB)广泛存在于神经系统的各部分细胞中,能调节多种基因的表达,在细胞凋亡中起调节作用^[9]。Yoshida等^[10]在星形胶质细胞体外培养研究中发现,1-BP能够通过阻断IkBa的降解,抑制NF- κB 的活性。而NF- κB 信号途径的抑制导致抗凋亡蛋白Bcl-xL的表达下调,最终导致神经元细胞的凋亡。

此外,有研究表明1-BP能通过对神经元特异性 γ 烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)及神经丝蛋白(neurofilament, NF)的影响损伤神经系统。NSE特异性存在于神经元和神经内分泌细胞中,被认为是神经元损伤的重要标志物。Wang的研究^[7,11]发现,大鼠暴露于1-BP会导致脑组织NSE含量降低,提示其神经毒性可能与对神经元的影响有关。NF是神经元特有的一种重要细胞骨架成分,在维持轴突的空间构型及其正常的神经信号传导速度中发挥重要作用。宋向荣等^[12]的研究结果显示,SD大鼠吸入高浓度的1-BP可促使脑皮质NF亚单位不同程度表达升高,引起NF各亚单位比例异常,造成NF结构和功能的紊乱,进而导致中枢和周围神经功能的紊乱。

3 病理改变

Ichihara等^[13]对大鼠周围神经病理研究发现,高浓度长时间暴露1-BP可造成大鼠神经髓鞘空泡样变、轴索肿胀,伴有部分神经纤维发生断裂、变形。Yu等^[14]对大鼠中枢神经系统病理研究发现大鼠的脊髓薄束和小脑Purkinje细胞发生肿胀变性。Makoto Samukawa等^[15]在1例1-BP中毒的病例报道中,患者腓肠神经病理组织学检查结果显示轴突损伤。

4 临床特点

4.1 中毒原因

目前尚无1-BP急性中毒病例报道,国内尚无1-BP中毒

收稿日期: 2014-06-27

作者简介: 李婷(1980-),女,主治医师。

通讯作者: 孙道远,主任医师。

报道。查阅国外报道的 13 例 1-BP 中毒病例^[15-19] 中, 12 例发生在美国, 1 例在日本; 其中男性 6 人、女性 7 人; 年龄 16 ~ 50 岁; 工人从事的工种分别为干洗 1 人, 清洗脱脂 3 人, 粘合 9 人; 接触工龄 1.5 个月 ~ 3 年。中毒病例均较长期暴露于高浓度 1-BP 的工作环境中, 操作过程中基本没有防护措施或仅带手套防护。美国环境保护署 (EPA) 2002 年提出职业人群推荐可接受 1-BP 接触限值为 125.75 mg/m³^[20]。2003 年美国 EPA 提出 1-BP 的接触限值 8 h 时间加权平均浓度为 137.28 mg/m³; 2007 年, “1-溴丙烷控制的最终建议规定” 中将其下调到 109.82 mg/m³^[21]。Ichihara^[17] 及 Majersik^[18] 报道的病例中美国工厂将 1-BP 作为喷雾粘合剂, 其作业场所浓度分别为 301.80 ~ 1312.83 mg/m³ (均值 668.99 mg/m³) 和 457.73 ~ 885.28 mg/m³ (均值 653.90 mg/m³), 远高于 EPA 提出的 < 125.75 mg/m³ 的职业接触限值。

4.2 神经系统表现

人体 1-BP 慢性中毒的临床表现与实验动物靶部位损害情况基本相似, 以周围神经损害为主, 表现为不同程度的感觉、运动功能障碍, 部分患者早期可伴有睡眠障碍、焦虑、视物模糊、注意力不集中、头痛、头晕等中枢神经系统功能性损

害的表现, 病情发展尚可出现抑郁、焦虑、易怒、情绪激动等情感障碍。自 1999 年 Sclar^[16] 报告了第 1 例接触 1-BP 中毒病例起, 国外文献共报告了 13 例 1-BP 中毒的临床病例 (见表 1)^[15-19]。Sclar 报告了美国一位 19 岁男子在从事使用一种含有 1-溴丙烷 95.5% 的有机溶剂对金属进行清洗工作 2 个月, 出现下肢和右手的麻木和进行性的无力、吞咽困难和排尿困难症状, 入院时甚至不能独自站立和行走。Ichihara 报告 3 例使用含 1-BP 喷雾粘合剂的中毒病例, 该工厂 2000 年使用 1-BP 代替原来使用的溶剂二氯甲烷, 同年夏天, 出于省电而减少了通风设备的使用时间, 每小时通风时间仅 15 min, 该年底, 3 名工人均出现了下肢的麻木感。Majersik 报道了美国犹他州一家工厂出现的 6 例 1-BP 中毒病例, 此工厂也使用含 1-BP 的喷雾粘合剂, 6 名工人在暴露于 1-BP 数月后, 出现不同程度的下肢端疼痛、感觉减退和肌肉无力; 其中 5 例还出现了步行困难, 进一步检查发现均有共济失调; 大部分有下肢肌张力增高、深感觉减退, 个别患者有膝反射亢进表现。随后, 国外又报道了多起接触高浓度 1-BP 工人出现严重神经系统损伤的病例, 症状与上述病例基本相同。

表 1 13 例已报道 1-BP 中毒病例神经毒性的临床特点

	Sclar		Ichihara (3 例)				Majersik (6 例)				美国 CDC (2 例)		Samukawa
性别	男	女	女	女	女	女	女	女	男	男	男	男	男
年龄 (岁)	19	35	30	50	29	43	48	26	46	16	50	43	43
接触时间 (月)	2	12	5	9	>36	>36	>36	>36	>36	3	36	1.5	18
血清溴值 (μg/ml)	ND	ND	ND	ND	1700	1400	109	1010	780	440	480	ND	58
头部不适	-	+	+	+	+	-	ND	+	+	ND	ND	+	-
肢体疼痛/麻木	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
肌肉无力	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	ND	+
步态障碍	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	ND	+
颅神经障碍	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-
膝反射	↓	→	→	→	→	↑	ND	ND	ND	-	ND	ND	↑
跖反射	-	-	-	-	+	+	ND	ND	-	ND	ND	ND	+
上肢肌张力	→	→	→	→	ND	→	ND	ND	ND	ND	ND	ND	→
下肢肌张力	↑	→	→	→	↑	↑	↑	↑	↑	-	ND	ND	↑
共济失调	ND	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
振动觉减弱	+	+	+	+	+	+	ND	+	+	+	ND	ND	+
位置觉减弱	+	ND	ND	ND	+	ND	ND	+	+	+	ND	ND	-
自主神经障碍	+	+	+	+	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
神经传导检查异常	+	-	NE	NE	+	-	ND	ND	ND	ND	+	ND	+
头部核磁检查异常	+	-	-	NE	-	-	ND	ND	ND	ND	+	ND	+
病理组织学检查	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	腓肠神经轴突损害

注: ↑, 增强; →, 正常; +, 出现; -, 未出现; NE, 未检查; ND, 未描述。

4.3 神经肌电图检查

神经肌电图 (electroneuromyography, ENMG) 包括肌电图和神经传导速度。神经肌电图能够直接反映神经元胞体、轴索和髓鞘是否损伤及其损伤程度, 是临床上神经源性损伤检测灵敏有效的方法。

目前国内外对 1-BP 中毒性周围神经损害的神经肌电图研究主要集中在神经传导速度方面。1998 年, 日本名古屋大学的 Yu 等^[14] 以动物实验初步研究了暴露于 1-BP 的大鼠 4 周后

出现神经电生理的改变, 运动神经传导速度 MCV 明显下降, 远端潜伏期 (distal latency, DL) 明显延长。Ichihara^[13] 的研究中, 暴露于 1-BP 的大鼠在 4 周以后即出现 DL 的延长, 8 周后 MCV 和 SCV 也明显延长, 并且两者均随着暴露时间增长而延长愈加明显。动物实验显示, 大鼠尾神经 DL 延迟, 但不伴有 MCV 减慢, 表明 DL 的改变早于 MCV 出现, 提示 1-BP 可能引起外周神经远端的损伤或神经末端和肌肉之间的化学传递的阻滞^[13 22]。国内蒋柳权等对 1-BP 染毒的动物实验研究

中,各染毒组大鼠坐骨神经 MCV 均减慢、DL 延长,高剂量组的 SCV 减慢、潜伏期延长,但 MCV 和 SCV 波幅未见改变,提示坐骨神经纤维髓鞘较早受到 1-BP 的损害,但轴索受到的损害较轻^[23]。1-BP 中毒案例报道中,低位末端的远端运动神经潜伏期延迟超过正常范围上限的 15%,仅发现膝下部分腓神经运动传导速度中毒减慢^[16]。故认为 DL 可作为 1-BP 神经毒效应的最敏感指标。

综上所述,在 1-BP 中毒性周围神经病发病过程中,DL 可能是 1-BP 神经毒效应的早期敏感指标,对 1-BP 作业工人进行神经传导速度的检查可能更容易发现隐匿的周围神经系统损害。动物实验^[23]中观察到神经传导速度各种异常出现的次序为 DL 延长、MCV 减慢、SCV 减慢,人体是否遵循此规律有待进一步探索。由于神经肌电图检查操作较复杂,对周围环境要求高,所以只适用于病例的诊断分级和可疑对象的筛检,难以进行大规模的人群筛查。

4.4 音叉振动觉测定

音叉振动觉检查有助于神经系统疾病的神经功能和病情判断。振动觉障碍是中毒性神经病常见的异常表现。检查时将振动音叉(128 Hz)振动后置于大脚趾(趾骨)或大拇指(腕骨)掌指关节的突起部位,并让受试者报告有无振动,在受试者答振动消失后立即将音叉置于检查者的相同部位,并记录振动的持续时间,以秒表示(s)。用此持续时间来评价受试者的振动觉,振动时间越短,说明振动觉越差。

2004 年 Ichihara 在中国一家生产 1-BP 的工厂进行了一次调查^[24],暴露组中 27 名工人中有 15 人足部对振动的感觉有不同程度的减退,而对照组中无此现象发生。李卫华等^[25]研究发现 1-BP 接触工人有超过 80% 的人出现双脚振动觉降低。上述研究提示脚趾振动觉降低可能是 1-BP 毒作用的敏感指标。与神经-肌电图相比,振动觉检查具有简单、易行、无创等优点,更适合 1-BP 接触人群神经毒性危害的筛查。

4.5 生物标志物检查

1-BP 主要通过呼吸道和皮肤进入体内, Garner 等^[6]的研究认为 1-BP 进入机体后大多直接以原型经尿液排出体外(40%~70%)。对 1-BP 暴露的工人尿液分析显示,尿中除含有 1-BP 原形外,还含有多种 1-BP 的代谢产物,细胞色素 P450 氧化和谷胱甘肽结合在代谢进程中起重要作用,包括 *N*-乙酰-*S*-(*n*-丙基)-*L*-半胱氨酸(AcPrCys)及其多种氧化产物^[26]。

4.5.1 尿中 1-BP 及溴离子 1-BP 进入体内部分主要通过原形方式经尿液排出体外,故通过分析尿中 1-BP 浓度,可估计 1-BP 环境暴露量。Kawai 等^[27]在日本 1-BP 职业暴露人群中开展的研究表明,班后尿 1-BP 水平可作为职业接触 1-BP 的可靠的生物监测指标。尿中溴离子可一定程度反映 1-BP 的接触水平,但在 1-BP 职业暴露环境中还可能存在着 2-BP,其代谢后也会产生溴离子经尿排出体外;此外,饮食中富含溴离子,如海产品、饮料、药物等,这使得溴离子浓度无法准确反映 1-BP 暴露量,作为评价职业接触 1-BP 的生物监测指标的可靠性相对较差。

4.5.2 尿中 AcPrCys Ichihara 等^[28]研究显示尿中 AcPrCys

与 1-BP 的暴露呈现剂量-反应关系,可反映急性、亚急性和慢性 1-BP 的暴露水平,能够发挥保护易感人群的作用。

4.5.3 血清溴离子 国外的病例报道中血清溴离子值普遍高于正常值,但血清溴离子同样受环境、食物影响,无法作为可靠的生物监测指标^[18,19]。另外血中 PrCys 蛋白加合物是否为有效的暴露生物标志,目前还缺乏足够的人群研究资料,需要进一步的研究。

5 治疗及预后

5.1 病因治疗

脱离 1-BP 接触。轻度 1-BP 中毒患者在脱离接触后,其神经功能可以自然恢复。严重病例的预后不容乐观。Majersik 等^[18]对 5 例 1-BP 中毒患者进行了 2 年的随访,其中 2 例重症患者病情未见明显好转,3 例转为慢性神经痛。

5.2 药物治疗

1-BP 目前尚无特效解毒剂。Selar^[16]报道在确诊为 1-BP 中毒前曾给予患者糖皮质激素治疗; Makoto Samukawa^[15]报道在确诊为 1-BP 中毒前曾以 400 mg/(kg·d) 的剂量给予患者静脉注射丙种球蛋白治疗 5 d;上述病例的治疗疗效均不理想,症状无明显改善。我国目前尚无病例报道,如有病例可按中毒性周围神经病治疗原则,给予维生素 B₁、活性维生素 B₁₂(弥可保)、鼠源性神经生长因子等药物促进神经修复、再生、功能恢复治疗。

5.3 康复治疗

积极开展物理、针灸治疗和按摩、运动功能锻炼等康复治疗。肢体瘫痪严重者,应加强护理,维持肢体功能位,注意预防压疮。

6 展望

随着我国经济的高速发展,1-BP 的生产、销售、使用量也逐渐上升。我国已成为全球 1-BP 的主要生产国之一,关于 1-BP 中毒的临床特点及研究尚需进一步加强和深入。(1)目前有关 1-BP 中毒病例的临床报道较少,且均为国外病例,我们对 1-BP 中毒发病的规律还不十分了解。国外的病例资料是否适用于我国人群,是否存在种族差异还有待进一步探索。(2)目前关于 1-BP 周围神经损伤的神经活检病例只有 1 例,动物实验和人群存在一定差异,还不能明确 1-BP 中毒引起周围神经损伤的病理类型。(3)神经肌电图及音叉振动觉等检查是否适合于接触 1-BP 人群的筛查,还有待更多的流行病学调查。目前我国缺乏临床病例资料,流行病学资料少,在临床诊疗规范的制定方面存在困难。(4)寻求合适的生物标志物对 1-BP 中毒的诊断、治疗和预防等均具有重要意义。

参考文献:

- [1] HSDB. Hazardous Substances Data Bank. Bethesda (MD) National Institutes of Health [DB/OL]. : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen/HSDB>, 2001.
- [2] American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the TLVs and BEIS with Other World Occupational Exposure Values. CD-ROM. ACGIH, Cincinnati, OH, 2005.
- [3] Patty's Industrial Hygiene and Toxicology [M]. 5th ed. John

- Wiley&Sons, Inc. New York, 2001.
- [4] Kim Y, Jung K, Hwang T, *et al.* Hematopoietic and reproductive hazards of Korean electronic workers exposed to solvents containing 2-bromopropane [J]. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 1996, 22 (5): 387-391.
- [5] Barnsley, Grenby T H, Young L. The metabolism of 1-and 2-bromopropane in rats [J]. *Biochem J*, 1996, 100: 282-288.
- [6] Carner C, Sumner S, Davis J, *et al.* Metabolism and disposition of 1-bromopropane in rats and mice following inhalation or intravenous administration [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 215 (1): 23-26.
- [7] Wang H, Ichihara G, Ito H, *et al.* Dose-dependent biochemical changes in rat central nervous system after 12-week exposure to 1-bromopropane [J]. *Neurotoxicology*, 2003, 24: 199-206.
- [8] Yuan J, Yankner B A. Apoptosis in the nervous system [J]. *Nature*, 2000, 407 (6805): 802-809.
- [9] Lenardo M J, Baltimore D. NF-kappaB: a pleiotropic mediator of inducible and tissue-specific-gene control [J]. *Cell*, 1989, 58 (2): 227-229.
- [10] Yoshida Y, Liu J Q, Nakano Y, *et al.* 1-BP inhibits NF-kappaB activity and Bcl-xL expression in astrocytes in vitro and reduces Bcl-xL expression in the brains of rats in vivo [J]. *Neurotoxicology*, 2007, 28: 381-386.
- [11] Wang H, Ichihara G, Ito H, *et al.* Biochemical changes in the central nervous system of rats exposed to 1-bromopropane for seven days [J]. *Toxicological Sciences*, 2002, 67 (1): 114-120.
- [12] 宋向荣, 王海兰, 黄芬, 等. 1-BP 吸入对大鼠脑皮质神经丝蛋白表达的影响 [J]. *中国职业医学*, 2009, 36 (1): 1-4.
- [13] Ichihara G, Kiton J, Yu X. 1-Bromopropane, an alternative to ozone layer depleting solvents, is dose-dependently neurotoxic to rats in long-term inhalation exposure [J]. *Toxicol Sci*, 2000, 55 (1): 116-123.
- [14] Yu X, Ichihara G, Kiton J, *et al.* Preliminary report on the neurotoxicity of 1-bromopropane, an alternative solvent for chloro-fluorocarbons [J]. *J Occup Health*, 1998, 40: 234-235.
- [15] Makoto Samukawa, Gaku Ichihara, Nobuyuki Oka, *et al.* A case of severe neurotoxicity associated with exposure to 1-bromopropane, an alternative to ozone-depleting or global-warming solvents [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172 (16): 1257-1260.
- [16] Sclar G. Encephalomyeloradiculoneuropathy following exposure to all industrial solvent [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1999, 101 (3): 199-202.
- [17] Ichihara G, Miller J K, Ziolkowska A, *et al.* Neurological disorders in three workers exposed to 1-bromopropane [J]. *Journal of Occupational Health*, 2002, 44 (1): 1-7.
- [18] Majersik J J, Caravati E M, Steffens J D. Severe neurotoxicity associated with exposure to solvent 1-bromopropane (*n*-propyl bromide) [J]. *Clin Toxicol*, 2007, 45: 270-276.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic illness associated with occupational exposure to the solvent 1-bromopropane New Jersey and Pennsylvania, 2007-2008 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008, 57: 1300-1302.
- [20] ICF Consulting Group, 1998. Acceptable industrial exposure limit for *n*-propyl-bromide [EB/OL]. : ICF Incorporated, Washington, DC. EPA Contract No. 68-D5-0147, Work assignment 2-09, Task 3, 2009-10-31:
- [21] U. S. EPA. Final and Proposed Regulations for *n*-propyl bromide [R]. [EPA-HQ-OAR-2002-0064]. 2007.
- [22] Ichihara G, Yu X, Kiton J, *et al.* Reproductive toxicity of 1-bromopropane, a newly introduced alternative to ozone layer depleting solvents, in male rats [J]. *Toxicol Sci*, 2000, 54: 416-423.
- [23] 蒋柳权, 宋向荣, 黄丽荣, 等. 1-溴丙烷对大鼠坐骨神经影响 [J]. *中国职业医学*, 2013, 40 (3): 186-189.
- [24] Ichihara G, Li W H, Shibata E. Neurologic abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory [J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112 (13): 1319-1325.
- [25] 李卫华, 周志俊, 王强毅, 等. 职业接触 1-溴丙烷对女工神经系统和血液及生化学的影响 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010, 28 (5): 339-344.
- [26] B Hymer C, Cheever K L, Marlow K L, *et al.* Development of an HPLC-MS procedure for the quantification of *N*-acetyl-S-(*n*-propyl)-L-cysteine, the major urinary metabolite of 1-bromopropane in human urine [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2009, 877 (8-9): 827-832.
- [27] Kawai T, Takeuchi A, Miyama Y, *et al.* Biological monitoring of occupational exposure to 1-bromopropane by means of urinalysis for 1-bromopropane and bromide ion [J]. *Biomarkers*, 2001, 6 (5): 303-312.
- [28] Ichihara G, Li W H, Ding X C, *et al.* A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposed to 1-bromopropane [J]. *Am J Ind Med*, 2004, 45 (1): 63-75.

(上接第 334 页)

- [6] Conde-Salazar L, Guimaraens D, Romero L V, *et al.* Subcorneal pustular eruption and erythema from occupational exposure to trichloroethylene [J]. *Contact Dermatitis*, 1983, 9 (3): 235-237.
- [7] Nakajima Tamie, Wang Rui-Sheng, Eivor Elovaara, *et al.* A comparative study on the contribution of cytochrome P450 isozymes to metabolism of benzene, toluene and trichloroethylene in rat livers [J]. *Biochemical Pharmacology*, 1992, 43 (2): 251-257.
- [8] Chittasobhaktra T, Wannanukul W, Wattannakrai P, *et al.* Fever, skin rash, jaundice and lymphadenopathy after trichloroethylene exposure: a case report [J]. *J Med Assoc Thai*, 1997, 80 (Suppl 1): s144-148.
- [9] Hideaki W, Mikiko T, Michihiro K *et al.* Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 and cytomegalovirus reactivation [J]. *dermatology* 2010 221(1): 17-22.
- [10] Halmes N C, Perkins E J, McMillan D C, *et al.* Detection of trichloroethylene protein adducts in rat liver and plasma [J]. *Toxicol Lett*, 1997, 92 (3): 187-194.