

推荐几种有机溶剂职业性接触的卫生限值

《WHO科学小组的报告》

Recommended health-based limits in
occupational exposure to selected
Organic solvents

《Report of a WHO Study Group》

世界卫生组织技术资料报告辑664

《世界卫生组织，日内瓦，1981》

目 录

1. 前 言	(1)
2. 甲 苯	(2)
1. 性质、用途、健康危害	(2)
2. 代谢	(3)
3. 接触评价	(3)
4. 健康影响	(6)
5. 接触与有关健康影响之间的关系	(7)
6. 职业性接触卫生限值的结论	(11)
3. 二 甲 苯	(12)
1. 性质、用途、健康危害	(12)
2. 代谢	(13)
3. 接触评价	(13)
4. 健康影响	(14)
5. 接触与有关健康影响之间的关系	(16)
6. 职业性接触卫生限值的结论	(19)
4. 二硫化碳	(20)
1. 性质、用途、健康危害	(20)
2. 代谢	(20)
3. 接触评价	(21)
4. 健康影响	(22)
5. 接触与有关健康影响之间的关系	(24)
6. 职业性接触卫生限值的结论	(28)
5. 三氯乙烷	(29)
1. 性质、用途、健康危害	(29)
2. 代谢	(29)
3. 接触评价	(30)
4. 健康影响	(31)
5. 接触与有关健康影响之间的关系	(33)
6. 职业性接触卫生限值的结论	(38)
6. 调查研究所需要的事物	(39)
1. 一般调查研究可能发生的情况	(39)
2. 对个别物质调查时可能发生的情况	(43)
7. 结束语和建议	(44)
附录：空气中几种有毒物质的职业性接触限值	(45)

推荐几种有机溶剂职业性接触的卫生限值

《WHO 研究小组的报导》

1980年6月17至23日，在日内瓦召开了WHO一个研究小组关于推荐几种有机溶剂职业性接触的卫生限值会议。职业卫生局（Office of Occupational health）的领导Dr. M.A. EL-Batawi 代表理事长召集了这次会议。他简单概述了关于WHO规划的一些有害物质职业性接触的卫生限值的历史和建议以及在执行中的进展；感谢WHO协作中心以及其它研究机构和个人研究者的积极合作。

1. 前 言

本报告的目的在于检阅并评价某些溶剂——甲苯、二甲苯、二硫化碳和三氯乙烯——对健康影响已有的报导资料，并为保护工人健康免于职业性接触的不利影响而提供一个有科学依据的建议。

职业性接触限值（Occupational exposure limits）的确定需要两步操作。第一步是由接触影响（exposure-effect）和接触反应（exposure-response）关系的资料产生建议的卫生接触限值。第二步是由有关当局转换这些卫生限值为实用限值（标准）。在这些实用限值达成决议中，政策制定者必须考虑许多因素，如政府、雇主和工人们的意见，以及社会的、文化的、经济的和技术的背景情况。本报告所从事的是这两个步骤中的第一步，其一般原则已详细描述于WHO以前的出版物中。

为了便于研究小组考虑，对这四种溶剂的大量文献进行了仔细的检阅，并在评价人的接触和了解这些物质的生物学作用机理上按照其正确性和关联性进行了选择。本报告有关代谢和健康影响的章节广泛地以参考论文为基础，那些描述接触与影响之间的关系则专门由原著援引。研究小组感到讨论建立在对人和动物研究的正确性而提出的标准是适宜的，但是，越来越清楚的看到常严重缺乏流行病学资料（在甲苯和二甲苯情况下），当具备这些资料时（如对二硫化碳和三氯乙烯），许多认为有问题的研究所见不够充分可靠，因之未被研究小组接受作为建立无害影响限值的依据。虽然许多调查研究指出，工人及／或其子女中有时出现了严重的健康损害，但缺乏接触及／或健康影响在数量上的评价。

为了安全起见，研究小组推荐了大多是暂定的限值或一定范围内的限值。暂定的职业性接触限值应当被认为是一个初步值，它与目前的认识并不矛盾，但它需要在适当期

间内（不超过5年）再行评价。由于认识的限制，每次的艰难尝试都需要有足够数量的流行病学的和动物的调查研究，以便使推荐的接触限值能够立于较坚实的科学研究上。

时间加权平均限值（Time-weighted average limits）是给每周工作5天、每日8小时工作者推荐的。除时间加权平均限值外，短时限值（Short-term limits）被推荐为15分钟采样时间的均值，以避免急性的健康损害（主要是麻醉性和刺激性影响）。

工作地点空气中这些物质的全部浓度在原著中用ppm表示，现在用每立方米的毫克数表示而使用了下列的换算因数：

甲苯 $1 \text{ ppm} = 3.75 \text{ mg/m}^3$

二甲苯 $1 \text{ ppm} = 4.3 \text{ mg/m}^3$

二硫化碳 $1 \text{ ppm} = 3.0 \text{ mg/m}^3$

三氯乙烷 $1 \text{ ppm} = 5.4 \text{ mg/m}^3$

工业卫生和毒理学专家们被邀请来参加本报告讨论的物质的职业性接触问题，在接触影响与接触反应关系上他们所掌握的任何有关资料都可为WHO利用。这样的报导，WHO在定期再评价推荐的职业性接触卫生限值时将予以考虑，因为它们已成为必需的了。

2. 甲 苯(Toluene)

2.1. 性质、用途和健康危害

化学式 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$

分子量 92.13

甲苯是一种无色而具有芳香烃特有气味的液体，易挥发（沸点 110.5°C ），易燃，其蒸气有爆炸性。

甲苯主由原油经石油化工过程而制得。作为溶剂它用于油类、树脂、天然橡胶（在与环己烷的混合物中）和合成橡胶、煤焦油、地沥青、沥青和醋酸纤维素（在与热乙醇的混合物中），也作为溶剂和稀释剂用于纤维素油漆（Paint）和清漆（Varnish），以及用为照像制版墨水（Photogravure ink）的溶剂。甲苯也是有机合成，特别是氯化苯酰和苯基、糖精、氯胺-T（Chloramine-T）、三硝基甲苯、二异氰酸甲苯酯和许多染料等有机合成的重要原料。它也是航空汽油和汽车汽油的一种成分。

甲苯的麻醉和神经毒特性表示出它的主要健康危害。高浓度的甲苯蒸气在短时的职业性接触中可引起头昏、嗜睡和人事不省。长时的职业性接触可招致中枢神经系统的损害。对其它器官的损害还缺乏可以信服的证据。

2.2. 代 谢

2.2.1. 吸 收

甲苯主要通过蒸气的吸入而吸收；皮肤吸收可能通过直接接触其液体而致(1)，但在蒸气(2)的情况下则微不足道。一些学者计算了蒸气的肺吸收为总吸入量的40—60%。

2.2.2. 生物转化(Biotransformation)

吸收于体内的甲苯大多经历着迅速的生物转化。约60—80%经甲基氧化为羧基而代谢为苯甲酸，然后苯甲酸与甘氨酸结合形成马尿酸(3,4)。仅一小部分苯甲酸与葡萄糖醛酸结合。这种情况可能只出现于接触水平超过500mg/m³的甲苯时。

吸收的甲苯代谢为磷甲酚者不到1%，磷甲酚不是尿的一种正常成分(5,6)。

2.2.3. 排 出

吸收的甲苯约20%呼出，不变化由尿排出者仅痕量(约0.06%)(4)。接触停止后第一个10分钟内，呼气中的甲苯浓度迅速减低。

主要的代谢产物马尿酸迅速排出于尿中。在通常的职业性接触条件下，马尿酸在接触终止24小时后几乎全部排出。但由于每天工作中要重复接触8小时，继以16小时的不接触间隙，在工作周中马尿酸可能有一些蓄积；周末以后，马尿酸的浓度恢复至接触前的数值(7)。

2.3. 接触评价(Assessment of exposure)

2.3.1. 环境评价(Environmental assessment)

曾用不同的方法测定空气中的甲苯。在长时间采样中，甲苯可吸收于充以木炭的管中或吸收液中。抽查样品(Spot-samples)可用如注射器或特制的塑料袋收集。气相色谱法近来已成为测定甲苯的首选方法，虽然，其它方法如分光光度法或比色法仍可使用。

2.3.2. 生物学评价(Biological assessment)

曾考虑用几种生物学试验来评价对甲苯的接触——主要是马尿酸在尿内，马尿酸在血液内，甲苯在血液内以及甲苯在呼气中的测定。在职业卫生实践中，马尿酸在尿内的测定几乎独特地被应用着。

还没有完成足够的调查研究以确定呼气（或血液）分析是否在接触的程度能够上能够提供定量的资料。

马尿酸是尿的一种正常成分，大多来源于含苯甲酸和苯甲酸酯的食物。不接触甲苯的人，其抽查样品中马尿酸的浓度很少超过 0.947mol/mol 肌酐（1.5毫克/升）。（此数值可能有误——译者）

用于测定尿内马尿酸的一切方法并非全都具有同样的专一性（Specificity）。如不先作层析分离，则分光光度法和荧光测定法的技术便缺乏专一性；这是因为尿的其它代谢产物（甲基马尿酸和尿酸，在其它物质中的）可以干扰分析，因此便难以比较由不同分析方法所得的资料（例如，参阅参考资料5）。近来给比色法和气相层析法的数值已提出一个换算公式（9）。气相层析法有迅速与专一的优点，还能够同时测定马尿酸和甲基马尿酸。最近，已经在应用高压液相层析法（high-pressure liquid chromatography）了。

由于每个人甲苯的不同吸收率和生物转化，以及由食物摄入苯甲酸的变化多端和因此马尿酸的排出也多种多样，所以在一个人的甲苯接触与马尿酸的由尿排出之间只有一个弱相关。但集体检查的结果则能够发现有显著的相关。Ogata (10)等在20名自愿者确认了当甲苯浓度高达 $750\text{mg}/\text{m}^3$ 时，排出的马尿酸总量与总接触量（ $\text{mg}/\text{m}^3 \times \text{小时}$ ）成比例。如在接触的第4小时与第8小时时间收集尿，则 $17.2\text{m mol}/\text{l}$ （3.09克/升）的马尿酸平均浓度相当于 $375\text{mg}/\text{m}^3$ 的甲苯浓度， $45.7\text{m mol}/\text{l}$ （8.19克/升）的马尿酸平均浓度相当于 $750\text{mg}/\text{m}^3$ 的甲苯。

当接触每立方米空气375毫克甲苯200分钟终了时，6名自愿者马尿酸的平均尿浓度为 $14.1\text{m mol}/\text{l}$ ，范围 $12.6\text{—}16.0\text{m mol}/\text{l}$ （2.525克/升；范围 $2.255\text{—}2.865$ 克/升），校正至平均尿比重1.024(11)。

对工业工人进行现场调查研究的结果综合于表1，使用了不同的方法来评价接触，进行尿分析和表示结果，这就使互相比较发生困难，在工作班之末采集的尿样品可用于评价接触，即若甲苯的浓度在工作班内是比较稳定的，因为浓度的任何变动能迅速反映在马尿酸的排出率（参阅有关二甲苯的第3节）。

使用磷甲酚（Orthocresol）于接触的生物学评价上还没有足够的经验来提出任何的关联。

表1 工作地带空气中甲苯浓度与工作班终了时工人尿内马尿酸间的相关

甲苯在空气中的平均浓度 (mg/m ³)	尿 内 马 尿 酸		著者和参考资料编号
	物 质 浓 度	质 量 浓 度	
75	10.3m mol/l ^(a) (范围:6.81-15.6)	1.84克/升 (范围:1.22-2.79)	Ikeda和 Ohtsuji(12)
	0.669m mol/m mol肌酐 ^(a) (范围:0.511-0.884)	1.06克,每克肌酐 (范围:0.81-1.4)	
85	13.7m mol/l	2.45克/升(±2.07SD)	Angerer(13)
100	15.1m mol/l	2.71克/升(±1.60SD)	Angerer(13)
100	13.3m mol/l ^(b) (范围:8.37-20.4)	2.38克/升 (范围:1.50-3.66)	Pagnotto和 Liebermann (14)
	0.974m mol,每m mol肌酐 (范围:0.789-1.22)	1.5克,每克肌酐 (范围:1.25-1.93)	
200	17.3m mol/l	3.1克/升	Kaucka(15)
275	20.4m mol/l ^(b) (范围:13.3-38.0)	3.56克/升 ^(b) (范围:2.75-6.30)	Pagnotto和 Liebermann(14)
	1.52m mol,每m mol肌酐 (范围:1.12-2.23)	2.40克,每克肌酐 (范围:1.78-3.54)	
	25.0m mol/l ^(b) (范围:12.0-32.6)	4.48克/升 ^(b) (范围:2.15-5.85)	
303	22.8m mol/l ^(b) (范围:13.2-39.2)	4.08克/升 ^(b) (范围:2.36-7.02)	Veulemans(16)
352	29.1m mol/l ^(b) (范围:11.7-76.3)	5.21克/升 ^(b) (范围:2.10-13.68)	
367	27.2m mol/l ^(b) (范围:12.5-47.3)	4.87克/升 ^(b) (范围:2.24-8.45)	
420	2.40m mol,每m mol肌酐 (范围:1.49-3.23)	3.80克,每克肌酐 (范围:2.36-5.12)	Pagnotto和 Liebermann(14)
750	33.3m mol/l ^(a) (范围:23.0-48.3)	5.97克/升 ^(a) (范围:4.12-8.65)	Ikeda和 Ohtsuji(12)
	2.26m mol,每m mol肌酐 ^(a) (范围:1.44-3.54)	3.53克,每克肌酐 ^(a) (范围:2.28-5.61)	

注: (a)几何均数

(b)校正至比重1.024

2.4. 健康影响(Health effect)

2.4.1. 对 动 物

甲苯最初损害中枢神经系统。动物接触高浓度时现有麻醉、惊厥征候和脑电图的改变。反复接触后,报告有中枢神经系统兴奋性的增高和学习能力的降低(17—22)。

长期反复接触甲苯,在鼠也发生周围神经系统的障碍,表现有神经传导速度的降低和电刺激时肌肉兴奋阈的升高(23)。

较早的研究结果,认为甲苯可能是血液毒。但以后则发现这一效应乃由于苯的污染(夹杂)所致。在一些动物的研究中,当浓度范围由 $300\text{mg}/\text{m}^3$ 至 $7,500\text{mg}/\text{m}^3$ 的甲苯反复作用下,不能证明任何的血液毒效应(18,24,25)或骨髓毒(myelotoxic)效应。

甲苯对动物的肝脏毒性(hepatotoxicity)似乎很轻微。给大鼠每天注射 $0.012\text{—}0.1$ 毫升甲苯,注射四周,能见到肝细胞核和线粒体可逆的形态学变化(27)。给大鼠每天吸入 $3,750\text{mg}/\text{m}^3$ 8小时,连续7天后,其血清天门冬氨酸转氨酶(Aspartate aminotransferase)(EC.2.6.1.1)和丙氨酸转氨酶(Alanine aminotransferase)(EC.2.6.1.2)的活性增高了(28)。血清蛋白的值轻度降低见于大鼠每日接触4小时 $50\text{mg}/\text{m}^3$ 甲苯,每周5天、持续6个月(29)。暴露妊娠家鼠和大鼠于甲苯引起胎仔发育的迟滞,但不产生任何畸变(30)。

甲苯的致突变作用(mutagenicity)是不能肯定的。有报告给家鼠皮下注射 $0.8\text{—}1$ 克甲苯/公斤体重12天,13%有染色体的改变,吸入 $610\text{mg}/\text{m}^3$ 浓度的甲苯4个月者,则有22%发生,对照组只有4%发生(31,32)。遗憾的是作者们没有详细说明甲苯的纯度,因而被苯污染的可能性不能排除。

2.4.2. 对 人

2.4.2.1. 短时接触(Short-term exposure)

甲苯主要具有麻醉效应。在重度接触中,就在几分钟内便可发生知觉脱失而无先兆症候(Warning symptom)。在事故性职业接触中曾报导有死亡事例。一过性肝、肾损害见于急性中毒时;也见有呼吸道的刺激,它有时导致了化学性肺炎。与其麻醉作用比较,甲苯对粘膜和眼只有较小的刺激效应(8,24,33,34)。

2.4.2.2. 长期职业性接触(Long-term occupational exposure)

有关职业性接触对健康影响的报导出人意料之少。甲苯并不产生任何特有的毒性效应,这与大多数其它有机溶剂显然不同。

关于长期接触对健康的影响的大多数资料来源于对“胶水嗅探者”(Glue sniffer)的观察(8,3,4),他们是通过甲苯蒸气的吸入而误用之为精神病治疗剂。长时期的滥用甲苯(三至五年)招致了智力和情绪的障碍、自主神经系统的损害和中枢神经系统多种多样的病变。伴随甲苯的嗅入而来的肝、肾损害是高度可疑的,当然,这些事例一般并不

是常见的。

应该强调的是接触水平在吸入甲苯者远比职业性情况高，因为按照他们自己的直觉，吸入者吸入甲苯的剂量产生了麻醉和治疗精神病的效应，短时间失去知觉也不是罕见的。况且所接触者大多绝不是纯甲苯而是复合物，经常是标志不明的商业产品，用于药剂的也是这样。因而观察到的对健康影响不能对职业性接触直接推断。

职业性接触中有关甲苯麻醉作用的主要病诉为：头痛、无力、全身衰弱、共济运动和记忆力损伤、恶心和食欲缺乏。中枢神经、周围神经和自主神经等系统疾患的客观征候则非常罕见（35—39）。

因甲苯对神经系统的直接抑制作用而对机体显现的影响与那些可以是已往接触的持续的机能性（甚或是结构性）后遗症影响之间不能作出明显的区别。工作班后16小时进行的精神病学检查揭示了精神活动方面的一些损害，看来可能是在直接的麻醉影响后，其机能性改变能持续一些时间（40）。

曾报导有同甲苯接触一致的血液病的少数病例，现在则同意将之解释为接触苯的结果，苯经常作为商品甲苯的杂质物而出现（8,33,34,41）。

Greenburg等的论文（42）提供了许多不能肯定的说法，他们报导了曾发现接触甲苯工人的肝大常比对照组多三倍。但尿分析的血清胆红素测定不显示异常，触诊时的肝大也是难以解释的。此外，它也不能被以后的调查者确认（35,37,39,43）。特殊的调查研究集中于肝功能的实验室试验（天门冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、氨基酐酶〔EC.3.4.11.1〕、碱性磷酸酶〔EC.3.1.3.1〕胆碱酯酶〔EC.3.1.1.8〕、血、清胆红素鸟氨酸氨基甲酰转化酶〔Ornithine Carbamoyltransferase〕〔EC.2.1.3.3〕〔45〕，但都不能发现任何病理变化。

有些作者提到了妇女的月经障碍（36,38）。应当注意这些观察并给以进一步的研究。

关于伴随甲苯的接触而致的癌肿事例尚无流行病学的报导。对周围淋巴球内染色体的两组研究也是不能肯定的；一组作者未发现任何改变（46），而另一组则发现了（47）。但后一研究是报告工人以往曾接触过苯。

2.4.3. 在职业性接触中有关卫生限值对健康的影响

对中枢神经系统的麻醉（毒性）影响是短时和长期接触中最为有关的。对眼和呼吸道粘膜的刺激考虑系短时接触所致。

对其它器官可能的损害还没有足够肯定的证明。但对女工则如上述应对其月经障碍给予特殊的重视。

2.5. 接触与有关的健康影响之间的关系

2.5.1. 对 动 物

急性中毒症候如麻醉状态和惊厥见于大鼠接触20,000mg/m³的甲苯8小时后（21）。

与剂量有关有 EEG 变化以及指出的睡眠时相的障碍, 出现于家鼠一次 4 小时接触 $3,750 \text{ mg/m}^3$ 及以上的浓度时 (22)。但在短时接触 (20 和 40 分钟) $18,000$ 和 $37,500 \text{ mg/m}^3$ 的浓度下没有发现 EEG 的改变 (19)。

反复长期的甲苯接触对神经系统影响的资料是贫乏的。曾报导周围神经传导速度的减低, 其发生不早于接触浓度为 750 mg/m^3 的甲苯后 41 周; 接触 375 mg/m^3 则不见有任何有害影响 (23)。然而需要较高的甲苯浓度 ($7,500 \text{ mg/m}^3$) 才能增高电刺激对肌肉兴奋性的阈值 (23)。

在家鼠和大鼠胎仔发育的研究上没有发现剂量—影响的关系。妊娠大鼠在接触浓度为 $1,500 \text{ mg/m}^3$ [可能为 $1,500 \text{ mg/m}^3$ 之误——译者] 的甲苯时没有影响, 家兔接触 500 mg/m^3 浓度时也同样没有影响 (30)。在较低浓度 (157 mg/m^3) 下的所见还不能最后下结论, 因为动物同时接触了两倍以上浓度的三氯乙烷 (48)。

2.5.2. 对 人

在发表的论文中, 这里只讨论那些提供了无害影响接触关系的评价以及那些主要是接触甲苯者。

2.5.2.1. 短 时 接 触

有关资料只得之于自愿者的实验性接触。综合于表 2 的资料只需要少许说明。 $1,125 \text{ mg/m}^3$ 的浓度在 8 小时 (49) 和 20 分钟 (50) 的两种接触情况下引起了神经的和精神的障碍。 750 mg/m^3 的浓度暴露 8 小时引起了自愿者的不适感 (49)。遗憾的是 Gamberale 和 Hultengren (50) 没有在这一浓度下试验其行为活动 (Performance), 这样便没有短时耐受性方面的材料。这些作者发现接触 20 分钟的 375 mg/m^3 浓度不改变活动试验的结果, 如感觉速度 (Perceptual speed) (同一的数目和幅度) 和反应时间 (Reaction time) (简单的和选择的) 三名自愿者中, 一人接触同样的浓度 8 小时, 诉有疲倦和头痛 (49)。在 6 和 7 小时接触同一浓度 (分别见 51 和 10) 时的心率某些变化指出对自主神经系统可能的影响。昏昏欲睡和轻微头痛见于 1 人 (二接触者中) 甚至在接触浓度为 190 mg/m^3 时 (49)。在较低浓度下未报导有耐受性方面的资料, 但 Gusev 的发现例外 (52) (未列入表 2)。这位调查者在用噪音和光线的刺激后使用了 EEG 活动 (a 节律) 的定量分析。他报导了接触 5—6 分钟 1 mg/m^3 的浓度时, 见到左颞枕导线上 EEG 电压的变化, 而接触 0.6 mg/m^3 时则无效应。这一结果所使用的方法和对健康的意义需要进一步的研究和评价。麻醉作用的自觉症候和对行动试验的效应 (49, 50) 似乎比 Ogata 等 (10) 和 Suzuki (51) 使用的测定 (心率、电流皮肤反射、反应时间、闪烁试验 [flicker test] EEG) 在对神经系统效应上是更为敏感的指示物。

表2 人一次吸入甲苯时,接触影响和接触反应的关系

空气中甲苯浓度(mg/m ³)	人数	接触时间	影响(效应)	影响人数	作者和参考文献号码
1125	3	8小时	严重疲倦,头痛,肌肉软弱,共济失调	3	Von Oettingen (49)
1125	12	20分钟	简单反应时间损害	(均值)	Gamberale和Hultengren(50)
750	3	8小时	肌肉软弱,慌乱,感觉异常,共济损害,头痛,恶心	3	Von Oettingen (49)
375	10	6小时	心电图、电流皮肤反射、指容积描绘、呼吸数、EEG等无变化	(均值)	Suzuki(51)
375	4	7小时	心率减低,血压和反应时间无变化	(均值)	Ogata(10)
375	3	8小时	中度疲倦和轻度头痛	1	Von Oettingen (49)
375	12	20分钟	行动试验无改变	12	Gamberale和Hultengren(50)
190	2	8小时	昏沉状态,很轻的头痛	1	Von Oettingen (49)

二、5.2.2. 长期职业性接触

各国通用的接触限值范围中(即50mg/m³与380mg/m³之间——见附录1),有关接触——影响和接触——反应关系的资料综合于表3。

曾报导失眠和易激动见于接触甲苯平均浓度为411mg/m³的工人,其范围为300—600mg/m³(35)。遗憾的是没有指出所使用的一套采样方法。

Funes-Cravioto等(47)报导了头痛、疲倦、恶心和酒醉感见于接触浓度为375mg/m³和750mg/m³之间的工人,其浓度偶而还升至1,900—2,600mg/m³的高峰。仍然没有关于采样方法学的资料。除上述症候外,发现有染色体畸变(Chromosomal aberration);异常的核配子(Karyogam)(各组均数为7.7%至9.5%,对照组为4.8%),染色体破裂(Chromosomal break)(平均为8.9%至11.9%,对照组为5.6%)。至于自觉症候可以归因于近期的接触甲苯,而染色体的改变能够由苯引起,过去则认为苯存在于甲苯中。

Archipova等(43)调查研究了396名男印花工(Printer)的健康情况,他们年龄20—40岁,接触甲苯时间加权平均浓度为375.7mg/m³,此浓度的波动范围相当大。工人们接触的真实平均浓度(在减去每班中未接触的时间后)计算为356mg/m³——即很接

近时间加权平均浓度。空气采样和分析的整套方法在报告中并未提到。至于谈到的印花工, 70% 雇佣未超过 5 年。进行了两次体格检查, 诊断上没有可归因于甲苯的病理改变。15% 的印花工诊断有动脉性高血压 (未提明标准) 和高血压型的自主神经性血管功能障碍, 而对照组则相反为 9%。作者宣称, 30% 的印花工除他们的工作外还在学习, 以及工作本身的神经——情绪紧张等这个事实, 可以认为是高血压病的原因。

表3 职业性接触甲苯时, 接触影响与接触反应的关系

空气中甲苯 浓度 mg/m ³	人数/对 照数	接 触 期	影 响	影响人数 /对照数 的 %	作者和参考文 献编号
300/600 (平均 411)	17/(未说 明)	数年	失眠, 易激动, 体型 、血球计数和肝功能 试验结果均正常	未说明	Capellini和 Alessio(35)
375/750 (有时升高至 1,900/2,600)	22/(未说 明)	1.5/6年	头痛, 疲倦, 眩晕, 恶心, 酒醉感	未说明	Funes- Cravioto等 (47)
375.7 时间加权均数	396/94	数年 (70 % 少于 5 年)	无中毒症候, 网织球 和血小板显著增多 ($P < 0.05$), 血红蛋白 和红血球减少 (均值)	a	Archipova等 (43) Gribova等 (53)
25-450(75% 的样品为 250- 300)(25可能 为 250 之误一 译者)	140/201女	4-20年	自主神经机能障碍, 月经障碍	28/15 41/16	Syrovadko (38)
225-375(+石 油 90 mg/m ³)	38/16女	3½年 (平均)	全身衰弱 月经困难 膝腱反射异常 握力减退 血球计数和肝功能试 验正常	26/6 50/19 37/6 26/6	Matsushita等 (36)

a. 用均值 (即不是用受影响人员的百分比) 表示, 显著性差异系对正常值进行检验。

神经病学检查揭示了腰部的脊髓根症候群是最常见的 (未提供数目)。自主神经系统的机能障碍并不比对照组更为常见。

这些工人的血液学检查由 Gribova 等作了详细的分析 (53)。经过 4 年多的时间进行了 8,000 次血液细胞计数。对照组为 94 人。可惜没有提供细致的统计学处理 (即接触组与对照组的比较)。

报导了接触人员中血红蛋白均值和红血球计数有统计学上明显的降低, 此外网织球和血小板数也增高, 但其程度并不大。这些改变与接触期间的长短没有相关。白血球数无改变。没有看到任何血液病。

检查 20 人的骨髓, 报导了细胞总数的增大以及红细胞/髓细胞比的增大。作者们对

这些变化和观察到的网织细胞增多,认为是红细胞生成过程活跃之征。他们估计循环的红血球寿命可能缩短(但这仍需要证明)。

作者们强调了苯的血液毒性与已知的甲苯无害性之间的基本区别。他们认为上述变化是一些适应性反应。

Syrovadko (38) 在4—20年当中检查了140名电绝缘器材制造厂接触浓度为 $25\text{mg}/\text{m}^3$ 与 $450\text{mg}/\text{m}^3$ 的甲苯的妇女(样品的75%在 $250\text{mg}/\text{m}^3$ 与 $300\text{mg}/\text{m}^3$ 之间)。没有描述采样的整套方法。

神经学检查发现了28%有自主神经性血管机能障碍(对照组为15%, $P < 0.05$), 9%有脊髓根症候群(对照组为0.5%, $P < 0.05$)。

血液学变化有红细胞指数和血小板数的轻度减少以及各种出血症候群(作者未提供进一步的详细数值)。

主要的注意力在妇科所见。子宫脱垂为7%(对照组0.5%, $P < 0.05$), 月经障碍为41%(对照组16%, $P < 0.01$); 月经过多(17%和10%, $P < 0.05$), 痛经(18%和4%, $P < 0.01$), 经期不规则(6%和1%, $P < 0.05$)。未描述月经机能障碍的调查研究方法。在上述工厂的雇佣期间, 全部变化发生了。

作者将脊髓根症候群和子宫脱垂归因于工作姿势, 其它变化(神经病学的、血液学的和妇科的)则认为由于甲苯的作用所致。对生殖机能没有不利的影响: 接触组每名工人的妊娠均数为3.2, 对照组为2.6。妊娠和分娩在两组呈同样过程的很多。新生儿平均体重没有明显差别, 接触组和对照组分别为 3432.24 ± 33.73 克和 3518.58 ± 29.42 克; 然而在接触组有2倍多的婴儿出生重量低($2,500 - 3,000$ 克)(在接触组为20%, 对照组为9%, $P < 0.05$)。

Matsushita等(36)报导了制鞋业38名接触甲苯的女工中, 19人有月经障碍, 对照组的16人中有3人(分别为50%和19%)。未提到调查研究的方法。她们年龄为 20.7 ± 5.2 岁, 平均接触期间为3年4个月。甲苯的浓度与前一篇文章(38)者相似——由 $225\text{mg}/\text{m}^3$ 至 $375\text{mg}/\text{m}^3$ ——但附加有汽油, 其浓度约 $90\text{mg}/\text{m}^3$ 。甲苯用 Kitagawa 氏检气管测定, 没有提供采样技术的其它资料。全身衰弱和轻度客观神经征候(不正常的腱反射, 握力减退)的主诉表示了神经系统的受累。

2.6. 职业性接触卫生限值的结论

曾报导简单反应时间的减少见于短时接触(持续时间约20分钟) $1,125\text{mg}/\text{m}^3$ 的甲苯; $375\text{mg}/\text{m}^3$ 的浓度则无这一效应(50)。

在约一个班的持续时间内 $750\text{mg}/\text{m}^3$ 的实验性接触肯定对神经系统以及眼和咽喉(10,49,51)有不利的影 响。报导了接触 $375\text{mg}/\text{m}^3$ 引起了三名自愿者中1人的中等度疲倦和轻度的头痛, 又报导了二人中有1人在 $190\text{mg}/\text{m}^3$ 下发生了昏昏欲睡和很轻微的头痛(49)。在这些研究中没有双盲对照(Double-blind control), 暴露室的单调性可以导致经验上的主观影响。这样便难以作出最后结论, 特别是考虑到人数又不多的

问题。

在职业性接触中，当范围为300至750mg/m³或偶有较高峰出时，有报导引起了中枢神经系统障碍的肯定症候（35,47）。接触时间加权平均浓度为375mg/m³的男印花工没有发现对健康的损害（43）。但2/3的工人被雇佣不到5年。Gribova等(53)报导了在同一人群中一些血液学数值上不大的差别。妇女接触同样的浓度5—20年，示出了自主神经系统机能障碍和月经障碍比对照组有较高的发生率（43）。Matsushita等（36）也报导了神经症候和月经机能障碍，当时甲苯浓度稍低一些（平均浓度250mg/m³，范围225—375mg/m³），但其它溶剂（汽油）也同时存在。

当考虑甲苯对健康的接触限值时遇到了一些问题。有关刊物在数量上是有限的，报导的研究并不包括在可能的无害水平上达到正确结论所需的浓度范围。对报导的调查研究的设计质量和症候介绍可以作出许多评论，例如用于评价接触的方法描述得不恰当；对健康的影响大多只提到疾病和症候群，而没有使用明确的诊断标准；对结果的描述也不足以明确地评价方法的适当与否，这里也包括统计分析。动物的资料作为决定对人的无害水平，其提供的依据也不充分。

研究小组对报导的长期职业性接触甲苯浓度约为200mg/m³至400mg/m³时的妇女健康损害给予特殊的注意。关于报导的观察所见之正确性及／或在健康上的意义有各种各样的意见。研究小组的一些成员拥护时间加权平均浓度小于200mg/m³和600mg/m³的短时（15分钟）接触水平为可以接受的限值。其他成员则建议分别为375mg/m³和800mg/m³，并提出应当进一步进行研究以澄清这一论点。

工作班终了，由工人组收集的尿中每摩尔（mol）肌酐（2.5克/克）平均约1.58mol的马尿酸将相当于375mg/m³甲苯8小时的接触；每mol肌酐（1.5克/克）约0.947mol马尿酸将相当于200mg/m³甲苯在同样时间内的接触。

3. 二甲苯 xylene

3.1. 性质、用途、健康危害

化学式：C₆H₄(CH₃)₂

分子量：106.17(应为106.17——译者)

二甲苯（dimethylbenzene）有三种异构体：邻位一、间位一和对位二甲苯。

它是一种无色而有典型芳香气味的液体、易挥发、易燃；其蒸气有爆炸性。

商品通称“Xylol”，是三种异构体的混合物，主要是间位二甲苯（通常为60——70%）。它可含有乙苯、噻吩、三甲苯和其它杂质。

二甲苯主要由原油在石油化工过程中制造。它广泛用为颜料、油漆等的稀释剂，印刷、橡胶、皮革工业的溶剂，作为清洁剂和去油污剂，作为航空燃料的一种成分，作为化

学工厂和合成纤维工业的原材料和中间物质以及织物和纸张的涂料和浸渍料。

二甲苯的麻醉特性是对健康的主要危害。短时接触高浓度二甲苯蒸气可引起眩晕、昏昏欲睡和知觉脱失。由于长期职业性接触而致之中枢神经系统损害也不能排除。对其它器官的损伤则可能性不大。

3.2. 代 谢

3.2.1. 吸 收

在职业性接触中，二甲苯主要经呼吸道进入身体。对全部二甲苯的异构体而言，由肺吸收其蒸气的情况相同，总量达60—70%（1）。在整个的接触时期中，这个吸收量比较恒定（2）。

二甲苯液可经完整的皮肤以平均的吸收率 $2.0-2.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{分}$ （范围： $0.7-4.3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{分}$ ）被吸收（3）。二甲苯蒸气的经皮吸收，在与其液体的吸收比较是微不足道的。

3.2.2. 生 物 转 化

在人，吸收的二甲苯约95%迅速进行了代谢，代谢产物排出于尿中，只有3—6%的二甲苯不变化呼出（1,4）。

在人和动物，二甲苯异构体生物转化的主要途径是它的一个甲基簇氧化形成苯甲酸，然后与甘氨酸结合形成相应的甲基马尿酸（methylhippuric acid）（5,6）。

甲基马尿酸占95%以上的二甲苯代谢部分。芳香环的羟化也出现于人，但产生和排出的二甲苯酚（xyleneol）只占吸收的二甲苯总量的2%以下（1,7）。

3.2.3. 排 出

不变化的二甲苯由呼气排出和它的代谢产物由尿排出都很迅速，并在接触终止后18小时达到全部排出（7）。由肺排出的速度在接触后的前3个小时中 fastest（半衰期0.5—1.0小时）。其大部分在此期呼出（2）。

甲基马尿酸在接触后的泌出特点是呈两个时相的指数样排出，第一时相在接触后的最初几小时内半衰期为1—2小时，第二时相——为一个缓慢过程——半衰期为20小时（2）。在8小时的实验性接触稳定浓度的二甲苯时，吸收总量的71%就在此时作为甲基马尿酸排出（在接触最后2小时为24%），其余的29%在接触后16小时内排出（1）。

3.3. 接 触 评 价

3.3.1. 环 境 评 价

与前述的空气中甲苯同样的测定方法（见2.3.1节）可用于对二甲苯的评价。

3.3.2. 生物学评价

评价二甲苯接触所考虑的生物学试验是尿内甲基马尿酸的测定和在呼气中及/或在血液中二甲苯的测定。

在呼气中或血液中分析二甲苯以评价接触对常规测定的目的是不适宜的。由于甲基马尿酸并不天然地存在于尿中(8)，又由于它们几乎是全部滞留的二甲苯的代谢产物(7)，因而在尿内测定它们的存在是最好的接触试验。

尿内甲基马尿酸可用气相层析法，高功能液相层析法或分光光度计法测定。但后一技术需要在测定前离析(isolation)甲基马尿酸。

当志愿者接触稳定的浓度时，在空气中的二甲苯浓度与整个接触期间或最后2小时接触期间排出的甲基马尿酸有一个线性相关(4,9)。Sedvek和Flek(4)估计接触200 mg/m³二甲苯8小时，相当于8小时接触期间最后2小时收集的尿样品中每摩尔肌酐(0.65-1.21克/克)范围为0.381-0.708mol的甲基马尿酸；或在整个8小时接触的尿样品中每mol肌酐(0.5-1.0克/克)0.293-0.586mol的甲基马尿酸。

如果有未接触的间歇中断了接触，在整个接触期间终末时采得的抽查样品不能正确地反映接触水平。甲基马尿酸的浓度受到直接前面时间的影响而不能与时间加权平均浓度相一致。作者们(4)因而对使用尿抽查样品于职业病健康实践中失去信心，而建议样品应在整个的工作班中采取。

3.4. 健康影响

3.4.1. 对动物

3.4.1.1. 短时接触

高浓度二甲苯(约30,000mg/m³)主侵中枢神经系统。在实验动物，初期的兴奋症候代之以继发的抑制。最后呼吸中枢麻痹而出现死亡(10)。在较低浓度下，动物倒伏，现共济失调；但在接触停止后，这些症候在短小时内消失(11)。

急性肝损伤(血清中鸟氨酸甲酰转化酶活性增大[EC.2.1.3.3])见于很高的剂量(1-2克二甲苯/公斤体重)腹膜腔内给与豚鼠时(12)。Patel等(13)关于肝脏毒性的资料见3.5.1.1节。

仅在接近致死剂量时，二甲苯可诱发心电图的改变(相应于心肌损害的复极障碍)(14)。

二甲苯蒸气可引起眼、鼻和咽喉的刺激。二甲苯液体对兔可惹起结膜炎症和角膜的一过性损伤(15)。接触二甲苯浓度为5,600mg/m³和以上时，见有家兔呼吸道的刺激(11)。

3.4.1.2. 长期接触

动物的研究指出二甲苯具有较低的毒性。曾报导有大鼠的中枢神经系统的损伤(16) (见3.5.1.2节), 也有报导家兔接触 $3000\text{mg}/\text{m}^3$ 二甲苯, 每日8小时, 每周6天, 共130天, 发现有曲细尿管炎症、充血和轻度坏死等型的肾脏损伤(17)。

高剂量二甲苯(0.5毫升/公斤体重, 每日二次, 共三个月)引起大鼠心电图的改变(复极改变和心房颤动)(14)。

慢性的二甲苯接触不引起明显的血液学方面的损害。在大鼠、豚鼠、狗和猴这样的动物持续接触 $337\text{毫克}/\text{米}^3$ 达127天未发现有变化(11), 大鼠接触 $3000\text{mg}/\text{m}^3$ 达130天, 也未发现变化; 在 $5000\text{mg}/\text{m}^3$ 下, 家兔的血像发生轻度的改变(17)。

曾报导二甲苯对动物有致畸性。Kučera(18)在鸡胚胎见到这一效应。较近的资料(19,20,Mirkova, 个人通讯, 1980)的讨论见3.5.1.2节。

Kāsin和Kulinskaja(21)报导了给兔接触 $200\text{mg}/\text{m}^3$ 和 $50\text{mg}/\text{m}^3$ 的浓度12个月, 见到一些生化参数的波动性变化(血液组成, 免疫学反应性, 胆碱能活性, 肾上腺功能)。但是由于提供的资料不完全, 也缺乏统计学证据, 这个资料并不充分令人信服。

没有迹象说明二甲苯对动物有致癌性; 虽然在皮肤肿瘤形成中, 它可以是一种助癌剂(Cocarcinogen)。在家兔研究中, 如果使用于皮肤并继以皮下注射乌拉坦(Urethane 氨甲酸乙酯), 则皮肤肿瘤的发生率增大(22)。

3.4.2. 对人

3.4.2.1. 短时接触

与其它挥发性有机溶剂相同, 二甲苯对中枢神经系统有麻醉作用。高浓度蒸气可引起眼和呼吸道粘膜的刺激, 虽然能发生一些适应性(23,25)。曾见到肺泡内出血和急性肺水肿以及肝、肾(26)和心肌(27)的损害, 它们与长时间的知觉脱失结合, 成为严重职业中毒的少见合并症。皮肤水泡形成可继发于长时的接触二甲苯液体(23)。

3.4.2.2. 长期职业性接触

描述因长期接触而引起的健康影响主要根据临床观察。在这一领域中缺乏系统的调查研究是令人惊奇的。

报导有头痛、易激动、疲劳、无精打采、白天的昏昏欲睡和夜间的睡眠障碍(23-25,28)。

虽然有时也提到贫血、白血球减少或增多作为慢性二甲苯中毒(25)的特征, 也报导了由于接触二甲苯而致的血液病的几个病例(29), 但没有证据说明二甲苯是一种血液毒(23,24)。

消化不良性障碍是二甲苯过度接触的一个症候(23,25)。接触二甲苯工人的尿内尿胆元(25)和血清转氨酶活性的改变(30)推测为可能的肝脏受累, 但从未报导过肝的疾病。