

·标准研究·

职业接触二甲基甲酰胺生物限值的研制

Preparation of biological exposure limit for occupational exposure to dimethylformamide

钱亚玲, 徐承敏, 陆龙根, 张幸

(浙江省医学科学院, 浙江 杭州 310013)

二甲基甲酰胺 (Dimethylformamide, DMF) 是一种工业上经常使用的有机溶剂。工作场所工人主要经皮肤接触及呼吸道吸入体内, 引起机体消化道功能紊乱、肝脏损害等症状或病理改变以及潜在的远期效应。为了全面评价接触者实际接触 DMF 的水平, 研制我国职业接触二甲基甲酰胺生物限值职业卫生标准是非常必要的。按国家“十五”科技攻关项目《职业病防治技术标准研究》的要求, 采用现场劳动卫生学调查及 DMF 动力学及剂量-效应/反应关系研究, 根据我国现行的工作场所空气中 DMF 的时间加权平均容许浓度, 推荐我国职业接触 DMF 的生物限值。

1 DMF 的吸收、分布和代谢

职业接触 DMF 主要经呼吸道及皮肤进入机体。DMF 在体内的代谢是经细胞色素 P450E1 催化生成 N-甲基醇酰胺 (HMMF), 然后一部分 HMMF 分解成 N-甲基甲酰胺 (NMF) 和甲酰胺 (F), 另一部分 HMMF 和 NMF 发生氧化反应生成异氰酸甲酯 (CH₃NHCOOH), 其中部分 CH₃NHCOOH 与还原性谷胱甘肽 (GSH) 结合, 转生成无毒性的巯基尿酸 (AMCC) 排出体外。已证实, 在接触工人尿中 DMF 的代谢产物有 HMMF、NMF、AMCC 及 DMF 的原形物。其中 HMMF 浓度最高, NMF 和 AMCC 次之。在气相色谱 (GC) 分析过程中, 由于 HMMF 在进样口受热分解为 NMF 和甲酰胺, 因此用 GC 定量的 NMF 代表 HMMF 和 NMF 的总和^[1]。吸入 DMF 后其尿中代谢产物 N-甲基甲酰胺 (NMF) 的生物半减期为 4~5.1 h^[2], 皮肤 DMF 蒸气吸收为 7.8 h^[3], 皮肤液体吸收为 4.8 h^[4]。

2 动力学及剂量-效应/反应关系研究

现场调查了某腈纶厂纺丝车间水牵工段接触 DMF 的 52 名工人, 分别进行工作场所空气中 DMF^[5] 和尿中 NMF^[6]、肌酐^[7] 的测定, 对其班前、班中、班末和班后尿中 NMF 含量排出规律进行了观察。接触 DMF 4 h 时, 其尿中 NMF 含量有所升高, 是班末的 23.17%, 尿中 NMF 含量在班末最高, 第二天班前尿中 NMF 含量几乎降到 0, 表明 NMF 无蓄积性^[8]。班末为最佳采样时间, 能反映当天皮肤和呼吸道实际接触 DMF 的量。

另外对腈纶、氨纶、合成革、聚胺酯面料服装加工 4 个使用 DMF 具有代表性的不同行业进行劳动卫生学调查, 分别选择了腈纶 (90 名)、氨纶 (80 名)、合成革 (104 名)、聚胺酯面料服装加工 (102 名) 共 376 名工人, 对其班末尿 NMF 的含量与其工作场所空气中的 DMF 浓度 (TWA) 关系进行研究,

结果表明两者呈直线相关 ($n=376, r=0.7736, P<0.001$)。直线回归方程为: $NMF=1.0443DMF-2.6235$ ($F=929.1050, P=0.0001; R=0.8444, R^2=0.7130$)。

Kawai^[9]等通过对 116 名工人研究表明, 班末尿中 NMF 含量与空气中 DMF 浓度呈直线相关, 直线方程为: $NMF-U$ (mg/g 肌酐) = $4.50DMF$ (mg/m³) + 2 ($r=0.67, P<0.01$); $NMF-U$ (mg/L) = $5.38DMF$ (mg/m³) + 1.69 ($r=0.72, P<0.01$)。当暴露水平为 MAK 值时 (30.0 mg/m³) 时, 可推算出尿中 NMF 的含量为 15.8 mg/g 肌酐。与本次研究基本一致。

3 国外 DMF 的生物接触限值

1991 年美国 ACGIH 推荐的职业接触 DMF 的 BEI 为班末尿 NMF 40 mg/g 肌酐, 该值是基于考虑吸入和经皮肤吸收同时存在而制定。1994 年 ACGIH 曾建议将其修订为 20 mg/g 肌酐, ACGIH (2001、2005 年) 推荐的 BEI 值均为 15 mg/L, 基于 8 h 时间加权平均接触浓度, 即现行的阈限值 (TLV) 30 mg/m³^[10]。德国 DFG (1995 年) 推荐的 BAT 值为班末尿 NMF 15 mg/L, 这一数值相当于 MAK 值 30 mg/m³。2003 年 DFG 将 BAT 值修改为 35 mg/L^[11], 但 BAT 是基于健康效应而非暴露水平。

4 DMF 的生物接触限值推荐值

班末尿 NMF 的含量与工作场所空气中 DMF 浓度 (TWA) 关系研究表明, 两者直线回归方程为: $NMF=1.0443DMF-2.6235$ 。按照我国现行的工作场所空气中 DMF 为 20 mg/m³ 推算, 则 NMF 为 35.5 mmol/mol 肌酐 (18.3 mg/g 肌酐), 因此推荐职业接触 DMF 的生物限值: 工作班末尿中 NMF 为 35.0 mmol/mol 肌酐 (18.0 mg/g 肌酐)。

表 1 空气中 DMF 浓度与工人尿中 NMF 含量合格率比较

行业	企业数	空气样品数	工作场所 DMF 浓度 (mg/m ³)	合格率 (%)	尿 NMF 含量 (mg/g 肌酐)	合格率 (%)
腈纶	1	59	1.8~38.4	84.2	643 2.6~128.4	76.1
氨纶	2	135	0.05~71.7	86.7	402 2.6~62.6	84.2
合成革	2	23	11.0~322.4	60.4	508 6.8~196.5	48.4
聚胺酯面料	1	12	3.8~222.3	70.9	43 3.0~184.0	61.4
服装加工	4	32	6.0~179.3	94.3	306 2.6~48.9	90.9

5 推荐值在目前条件下实现的可行性

现场调查表明 (表 1), 在使用 DMF 不同行业中, 工作场所空气中 DMF 浓度合格率与劳动者尿中 NMF 含量合格率比较, 平均相差约 10%。只要对合成革、聚胺酯面料生产企业采取综合有效防毒措施, 加强个人防护, 可以达到该推荐值, 因此认为 35.0 mmol/mol 肌酐 (18.0 mg/g 肌酐) 的推荐值是可行的 (本标准于 2005 年 10 月已通过全国职业病诊断标准委员会评审)。

收稿日期: 2006-03-27; 修回日期: 2006-06-09

基金项目: 国家“十五”科技攻关项目《职业病防治技术标准研究》(2002BA906A63) 子课题

作者简介: 钱亚玲 (1959-), 女, 副研究员, 主要从事职业中毒防治研究

参考文献:

- [1] Kafferlein HU, Goent T, Müller J, et al. Biological monitoring of workers exposed to *N, N*-dimethylformamide in the synthetic fibre industry [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2000, 73 (2): 113-120.
- [2] Mraz J, Nahova H. Absorption, metabolism and elimination of *N, N*-dimethylformamide in humans [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 1992, 64: 85-92.
- [3] Mraz J, Nahova H. Percutaneous absorption of *N, N*-dimethylformamide in humans [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 1992, 64 (2): 79-83.
- [4] Miyauchi H, Tanaka S, Nomiyama T, et al. *N, N*-dimethylformamide (DMF) vapor: Absorption through the skin in workers [J]. *J Occup Health*, 2001, 43: 92-94.
- [5] GBZ/T160 62—2004 工作场所空气有毒物质测定——酰胺类化合物[S].
- [6] 钱亚玲, 蒋世熙, 陆龙根. 气相色谱测定尿中甲基甲酰胺 [J]. *劳动医学*, 1997, 14 (1): 49-50.
- [7] WS/T97—1996 尿中肌酐分光光度测定方法 [S].
- [8] 钱亚玲, 陆龙根, 翁阿宝, 等. 二甲甲酰胺生物接触限值的研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2001, 19 (5): 348-349.
- [9] Kawai T, Yasugi T, Mizumak, et al. Occupational dimethylformamide exposure. 2. Mono-methylformamide excretion in urine after occupational dimethylformamide exposure [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 1992, 63: 455-460.
- [10] American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices [C]. Cincinnati, ACGIH, 2005, 92. BEI 93-98.
- [11] Jakubowski M, Tizcinka-Ochocka M. Biological monitoring of exposure: Trends and key developments [J]. *J Occup Health*, 2005, 47: 22-48.

机械通气治疗矽肺合并呼吸衰竭 1 例

· 病例报告 ·

Mechanical ventilation in treatment of silicosis complicated with respiratory failure—Report of a case

刘凯¹, 李阳²

(1. 沈阳市第九人民医院, 辽宁 沈阳 110024;

2. 沈阳市劳动卫生职业病研究所, 辽宁 沈阳 110024)

1 临床资料

患者, 男, 68岁, 某陶瓷厂粉碎工, 接触矽尘作业29年, 于1998年诊断为I期矽肺。该患者以间断性咳嗽、咳痰、气短20年, 加重1天为主诉, 于2004年12月31日入院。入院检查: T 38.4℃, P 100次/min, R 25次/min, BP 110/85 mmHg, 意识清, 双肺闻及干湿啰音。血气分析: pH 7.42, PaCO₂55 mmHg, PaO₂47 mmHg, HCO₃⁻25.5 mmol/L。

入院后予抗感染、平喘化痰治疗。于2005年1月26日患者病情加重, 逐渐出现意识不清, 呼吸浅表, R 10次/min。急查血气示 pH 7.18, PaCO₂140 mmHg, PaO₂60 mmHg, HCO₃⁻37.7 mmol/L, SaO₂75%。考虑为痰液阻塞呼吸道所致, 为急性II型呼吸衰竭并发肺性脑病。立即予气管插管, 吸出大量黄色粘痰。予机械通气, 使用纽邦150型通气机, A/C模式, 设置参数: V_T520 ml, I:E=1:1.7, RF 17次/min, FiO₂0.6。0.5 h后复查血气: pH 7.39, PaCO₂100 mmHg, PaO₂76 mmHg, SaO₂92%, HCO₃⁻38.5 mmol/L, 降低FiO₂至0.4。此后定时复查血气, pH波动于7.41~7.46, PaCO₂70~80 mmHg, PaO₂80~90 mmHg。患者意识逐渐转清。于机械通气第7天改用SIMV模式, V_T520 ml, FiO₂0.4, R 8次/min, I:E=1:1.8。此后根据患者情况, 逐渐减少指令通气频率, 每次减少2次/min。于机械通气第11天, 指令通气频率减至3次/min, 患者无发热, 痰液稀, 无呼吸窘迫体征。血气分析示 pH 7.41, PaCO₂71 mmHg, PaO₂89 mmHg, HCO₃⁻27 mmol/L。停止机械通气, 予吸氧。停机后, 患者呼吸平稳, 呼吸17次/min, 血气分析示 pH 7.42, PaCO₂75 mmHg, PaO₂80 mmHg。

2 讨论

2.1 机械通气可为严重呼吸衰竭的患者提供有效的呼吸支持待呼吸衰竭的病因去除后, 顺利撤机, 从而挽救患者的生命。机械通气分无创通气与有创通气, 本例选择气管插管作为病人与通气机的连接方式, 有利于廓清气道分泌物, 减少呼吸道死腔。由于其密闭性的特点, 可保障机械通气的有效性。

对于慢性II型呼吸衰竭急性加重时通气模式的选择, 目前仍有争论。本例为严重呼吸衰竭患者, 在机械通气的初始阶段, 我们选用辅助控制同期模式以提供大部分的呼吸功, 有利于缓解呼吸肌疲劳。在呼吸肌疲劳有所恢复后, 改用同步间歇指令模式, 此模式在指令通气期间允许患者自主呼吸, 因而可防止呼吸肌萎缩, 有利于撤机。同时, 由于自主呼吸的存在, 胸内压较低, 减少了正压通气对心输出量的抑制, 改善了组织供氧。

2.2 机械通气在为患者提供有效呼吸支持的同时, 也可引起许多并发症, 如通气机相关肺损伤 (ventilator-induced lung injury, VILI)。对于II型呼吸衰竭的患者, 既往的通气治疗目的在于纠正过低的pH值和尽力维持正常的血碳酸氢盐水平。为此需要应用大潮气量 (10~15 ml/kg) 和高每分通气量, 从而造成高气道峰压与平台压, 对于存在一定范围的纤维化改变, 肺顺应性下降的矽肺患者, 很容易造成气压伤。对于矽肺患者, 其平时就有慢性高碳酸血症, 如果将其通气目标定于正常PaCO₂水平, 由于大量CO₂快速排出, 而肾脏不能快速排除体内滞留的碳酸氢盐, 很容易造成代谢性碱中毒, 从而导致病人的通气机依赖和撤机困难。而且大潮气量易造成肺过度通气与内源性呼气末正压 (PEEP_i), 增加了患者为触发通气机所作的触发功, 加重了呼吸肌疲劳。因此对于本文所述患者应采用小潮气量 (5~7 ml/kg), 使CO₂水平不致过快下降, 并维持其稍高于病情加重前的水平。

2.3 当基础疾病改善, 病人病情稳定、自主呼吸能力恢复至一定水平时, 应考虑撤机。本例选择了同步间歇指令通气 (synchronous intermittent mandatory ventilation, SIMV) 作为撤机方法。随着指令频率的减少, 自主呼吸的比例增加, 患者的呼吸肌得到锻炼。当指令频率减至2~4次/min时, 如果病人没有出现呼吸窘迫和气体交换恶化, 即可成功撤机。