

多数地区的报告基本相同^[1,2]，但高于全国 78.09% 的平均水平^[3]，尘肺病中矽肺所占比例高达 51%。究其原因，与本地的工业结构密切相关。当前，尽管我区以文化娱乐业为主导发展方向，很多职业病危害严重的用人单位已经外迁，但由于尘肺病是一种慢性进行性疾病，潜伏期长，所以当前的发病水平可粗略反映过去某时间段的职业危害及防护状况。从上述统计结果可以看出，我区尘肺病例多发生于大型国有企业，主要涉及黑色金属的采矿及冶炼、通用专用设备制造业、黑色金属冶炼及压延加工业等行业，工种集中在破碎工、电焊工。对我区目前仍存在职业危害的用人单位，应根据其行

业、规模和工种开展分类管理，对容易发生尘肺病的用人单位及工种重点管理，确保劳动者的安全。

参考文献：

- [1] 尚波, 傅恩惠. 1989—2004 年淄博市职业病回顾性调查 [J]. 工业卫生与职业病, 2006, 32 (6): 360-363.
- [2] 朱丽霞. 2006—2010 年重庆市北碚区职业病发病情况分析 [J]. 中国卫生统计, 2011, 28 (4): 451-454.
- [3] 吴红英. 简述我国职业病发病现状 [J]. 职业卫生与应急救援, 2010, 28 (5): 230-232.

职业接触二甲基甲酰胺人群尿中甲基甲酰胺水平研究

Study on urine *N*-methylformamide level in dimethylformamide exposed workers

刘强¹, 王春民¹, 姚建华¹, 李建¹, 徐波², 米凯²

(1. 苏州市疾病预防控制中心, 江苏 苏州 215004; 2. 太仓市疾病预防控制中心, 江苏 太仓 215400)

摘要：选择二甲基甲酰胺 (dimethylformamide, DMF) 职业接触人群 99 人, 不接触 DMF 及其他有机溶剂的人员 22 人, 测定尿中甲基甲酰胺 (NMF) 水平。比较 DMF 职业接触人群不同车间、DMF 接触水平、工种、年龄、性别等因素对尿中 NMF 水平的影响。结果显示, 随着 DMF 职业接触水平的增加, 尿中 NMF 浓度明显升高 ($P < 0.01$)。尿中 NMF 可作为反映 DMF 职业接触的生物监测标志物。

关键词：二甲基甲酰胺; 甲基甲酰胺; 接触标志物

中图分类号：R135 **文献标识码：**B

文章编号：1002-221X(2014)04-0297-02

DOI: 10.13631/j.cnki.zgggxyx.2014.04.025

N,N-二甲基甲酰胺 (*N,N*-dimethylformamide, DMF), 是一种用途极广的化工原料和优良溶剂。因其具有很强的溶解能力, 又被称为“万能有机溶剂”, 广泛应用于有机合成、无机化工、合成纤维、人造革等多个行业。作业场所中的 DMF 可通过呼吸道、皮肤进入机体, 对肝脏、肾脏及肺等器官造成损害, 严重者可导致死亡^[1]。既往研究表明, DMF 职业接触人群尿中甲基甲酰胺 (*N*-methylformamide, NMF) 可作为反映暴露水平的职业接触标志物^[2,3]。本研究选择 DMF 职业接触人群, 对其尿中 NMF 浓度进行测定。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择苏州某皮革生产企业职业暴露 DMF 人群作为接触组, 共计 99 人, 涉及工种有配料、涂台、送料、放纸、中检、验布、收卷等。同时选择不接触 DMF 等有机溶剂的 22 人作为对照。

1.2 研究方法

1.2.1 尿样收集和处理 参照文献 [4]。聚乙烯瓶收集班中尿样 50 ml, 测肌酐后置于 -20°C 冻存。室温解冻, 取 10 ml, 以 3000 r/min 离心 5 min, 离心半径为 15 cm。取澄清尿液 0.4 ml, 加入甲醇 1.6 ml, 涡旋混合 10 s。以 6000 r/min 离心 5 min, 离心半径约 15 cm, 取上清待测。

1.2.2 气相色谱测定 进样口 250°C , 不分流; 载气流量 (N_2): 2 ml/min; 进样 10 μl ; 柱条件: 采用程序升温, 初温 100°C , 保持 1 min, 以 $15^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 至 150°C , 保持 1 min, 再以 $30^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升到 230°C , 保持 7 min。检测器温度: 300°C 。

1.2.3 标准曲线及样品测定 称取适量 NMF, 溶于甲醇, 标准储备液浓度为 10 mg/ml。临用前用甲醇稀释成 1.25、12.50、250.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 标准应用液。吸取适量应用液, 用甲醇补足至 0.8 ml, 然后加水 0.2 ml, 配制成 0.0、5.0、10.0、20.0、50.0、200.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 标准溶液。以峰面积为纵坐标, 浓度为横坐标绘制工作曲线方程为 $y = 2.76e^{+004}x - 2.27e^{+004}$, r 为 0.992。以 3 倍信噪比估算检出限 (LOD) 为 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。本次测定回收率为 95%, 精密度相对标准差 (RSD) 为 2.9%。

1.3 统计学处理

接触人群与对照人群尿中 NMF 浓度比较用 Mann-Whitney U 检验。不同 DMF 职业接触组、不同车间尿中 NMF 浓度比较用 Kruskal-Wallis 检验^[5]。统计软件为 SPSS 18.0 软件包。

2 结果

2.1 职业卫生学调查

本次所调查的皮革生产企业位于某经济开发区, 2004 年正式投产。年产各种中高档 PU、PVC 合成革 5000 万 m^2 。生产工艺有干法和湿法两种。根据职业卫生学调查和既往作业场所空气 DMF 浓度检测结果, 将上述岗位分为低、中、高浓度接触组。见表 1。

2.2 各组人群尿中 NMF 水平

接触组 99 人获得有效尿样 93 人, 进行尿样 NMF 水平测定。

收稿日期: 2013-07-16; 修回日期: 2013-10-30

基金项目: 江苏省预防医学科研基金项目 (Y200720), 江苏省卫生厅科研项目 (编号: H200866)

作者简介: 刘强 (1974—), 男, 副主任医师, 博士, 主要从事卫生毒理、职业卫生工作。

表 1 各作业岗位 DMF 接触情况

组别	空气中 DMF 浓度 (mg/m ³)	岗位
高浓度接触组	10.1 ~ 24.6	干法、湿法车间配料和涂台岗位
中浓度接触组	5.1 ~ 8.4	干法、湿法车间其他工种如收卷、放纸
低浓度接触组	< 3.3	质检、中检
对照组	—	其他无 DMF、有机溶剂接触人群

2.2.1 空白尿液 NMF 检测结果见图 1。DMF 暴露人群尿液 NMF 检测结果见图 2。

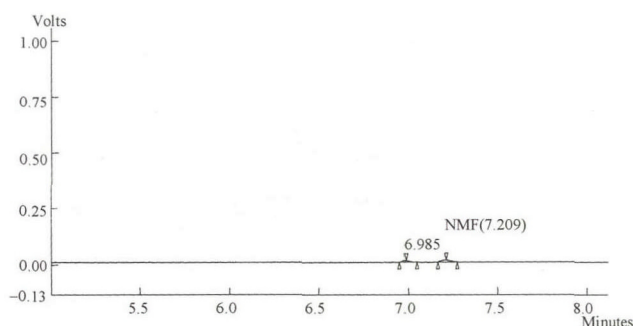


图 1 空白尿液 NMF 检测图谱

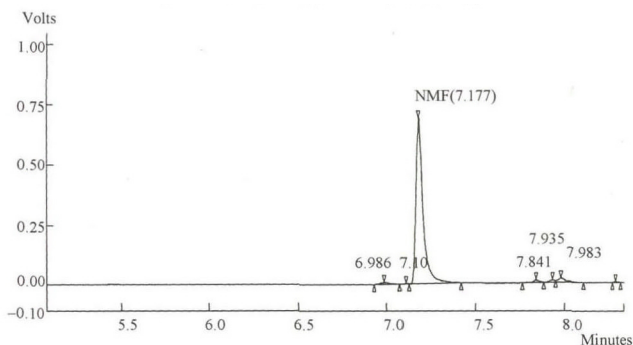


图 2 DMF 暴露人群尿液 NMF 检测图谱

2.2.2 各组人群尿中 NMF 水平比较 由表 2 可见, 接触组尿中 NMF 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组人群尿中 NMF 水平 $\mu\text{g/ml}$

组别	人数	范围	$\bar{x} \pm s$
接触组	93	1.30 ~ 931.50	102.04 $\pm$ 148.17*
对照组	22	0.19 ~ 4.64	0.85 $\pm$ 1.22

注: Mann-Whitney U 检验, $P < 0.01$ 。

2.2.3 不同车间接触人群尿中 NMF 水平 由表 3 可见, 各车间尿中 NMF 水平由高到低依次为干法车间、湿法车间、检验车间, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 3 不同车间工人尿中 NMF 水平 $\mu\text{g/ml}$

岗位	人数	范围	$\bar{x} \pm s$
干法车间	39	2.10 ~ 931.50	177.98 $\pm$ 173.24*
湿法车间	48	1.70 ~ 662.50	48.94 $\pm$ 100.13
检验车间	6	1.30 ~ 159.50	33.27 $\pm$ 62.00

注: Kruskal-Wallis 检验 $P < 0.01$; 与湿法车间、检验车间相比, $P < 0.05$ 。

2.2.4 不同接触水平人群尿中 NMF 水平 由表 4 可见, 尿中 NMF 水平高浓度接触组与中浓度、低度组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2.5 不同工龄、年龄及性别工人尿中 NMF 水平 检测结果表明, 不同工龄、年龄及性别 DMF 职业接触人群尿中 NMF

水平变化无统计学意义。

表 4 不同接触水平人群尿中 NMF 水平 $\mu\text{g/ml}$

组别	人数	范围	$\bar{x} \pm s$
高浓度接触组	50	5.15 ~ 931.50	145.77 $\pm$ 182.10*
中浓度接触组	37	1.70 ~ 264.20	54.11 $\pm$ 68.03
低浓度接触组	6	1.30 ~ 159.50	33.27 $\pm$ 62.00

注: 与中、低浓度接触组相比, $P < 0.05$ 。

3 讨论

既往有证据表明 NMF 可能是 DMF 主要的毒性代谢产物。动物实验发现 3 ~ 4 mmol/kg NMF 就可导致小鼠肝细胞出现损伤, 而 41 mmol/kg DMF 却不会引起相应的损伤^[6]。体外研究证实, 1 ~ 5 mmol/L NMF 可引起肝细胞损伤, 而 10 mmol/L DMF 却未出现异常改变^[7]。DMF 和 NMF 同时染毒大鼠, DMF 组出现毒性的时间几乎等于 DMF 组血浆 NMF 出现最高浓度的时间与单独染毒 NMF 后出现毒性作用的时间之和, 由此推测 DMF 毒性可能是通过体内代谢合成 NMF 实现的^[8]。

毒代动力学研究表明, 在接触 30 mg/m³ DMF 气体 6 ~ 8 h 后尿中 NMF 浓度达最高值, 24 h 后下降明显, 48 h 后几乎为零。NMF 在人体内的生物半衰期约为 4 h, 因而尿中 NMF 水平适合反映每个工作日 DMF 的接触情况。流行病学研究表明, DMF 接触者班末尿中 NMF 浓度与作业场所 DMF 暴露水平呈显著的相关性^[2,3]。

本研究于班中 (上班 4 h 后) 采集尿样, DMF 接触人群尿中 NMF 水平明显高于对照人群, 差异有统计学意义。尿中 NMF 浓度与作业场所 DMF 暴露水平呈正相关, 进一步验证尿中 NMF 可作为 DMF 职业暴露生物标志物。

参考文献:

- [1] 郑步云, 王明龙, 范铮峰, 等. 一起职业性二甲基酰胺中毒死亡事件的调查处理 [J]. 职业卫生与应急救援, 2005, 23 (3): 149.
- [2] Imbriani M, Maestri L, Marraccini P, et al. Urinary determination of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl) cysteine and N-methylformamide in workers exposed to N,N-dimethylformamide [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2002, 75 (7): 445-452.
- [3] Osunsanya T, Adejoro B, King B, et al. Biological monitoring of workers exposed to dimethylformamide in a textile polyurethane unit [J]. Occup Med (Lond), 2001, 51 (6): 374-379.
- [4] 钱亚玲, 唐红芳, 阮征, 等. 尿中 N-甲基甲酰胺毛细管柱气相色谱测定法 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2007, 25 (11): 676-677.
- [5] 刘万里, 薛茜, 曹明芹, 等. 用 SPSS 实现完全随机设计多组比较秩和检验的多重比较 [J]. 地方病通报, 2007, 22 (2): 27-29.
- [6] Kestell P, Threadgill M D, Gescher A, et al. An investigation of the relationship between the hepatotoxicity and the metabolism of N-alkylformamides [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1987, 240 (1): 265-270.
- [7] Shaw A J, Gescher A, Mráz J, et al. Cytotoxicity and metabolism of the hepatotoxin N-methylformamide and related formamides in mouse hepatocytes [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1988, 95 (1): 162-170.
- [8] Van den Bulcke M, Rosseel M T, Wijnants P, et al. Metabolism and hepatotoxicity of N,N-dimethylformamide, N-hydroxymethyl-N-methylformamide, and N-methylformamide in the rat [J]. Arch Toxicol, 1994, 68 (5): 291-295.