

二甲基乙酰胺的毒性特点与职业危害研究进展

杨凤, 贾晓东

摘要: 综述报道二甲基乙酰胺的毒理学及代谢特点的研究进展, 并从职业接触二甲基乙酰胺行业及职业人群健康影响等方面, 对其中毒防治及研究方向加以阐述。

关键词: 二甲基乙酰胺; 毒性; 职业危害

Research Progress on the Toxicity and Occupational Hazards of Dimethylacetamide YANG Feng, JIA Xiao-dong (Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China). Address Correspondence to JIA Xiao-dong, E-mail: xdjiao@sjtu.edu.cn

Abstract: The advances in the study of the biological toxicity of dimethylacetamide as well as its metabolism features were reviewed. The occupational exposure and the health hazards of dimethylacetamide to employees were expounded. Certain issues and suggestions on the prevention were also raised and discussed.

Key Words: dimethylacetamide; toxicity; occupational hazards

二甲基乙酰胺, 即 *N, N*-二甲基乙酰胺 (dimethylacetamide, DMAc 或 DMA), 是一种高沸点、高极性的非质子化溶剂, 在合成材料、石油加工和石油化学工业等部门有着广泛用途, 职业接触人数众多。动物实验研究表明, DMA 可引起视网膜萎缩, 脑电波改变, 肺、胃、肝、肾等器官损伤, 并存在胚胎毒性和致畸作用^[1]; 人体长期接触可导致肝脏损伤。目前我国 DMA 的生产和使用正处于快速增长期, DMA 的职业危害也日益突显, 本文就 DMA 的毒性和职业危害予以综述报道。

1 DMA 的职业接触机会

DMA 作为重要的溶剂, 广泛应用于石油加工和有机合成工业。国外 DMA 多用于生产聚酰亚胺薄膜、可溶性聚酰亚胺、聚酰亚胺-聚全氟乙烯复合薄膜、聚酰亚胺(铝)薄膜、可溶性聚酰亚胺模塑粉等; 在我国大陆, 主要用作^[2]: (1) 耐热纤维、塑料薄膜、涂料、医药、催化剂和丙烯腈纺丝的助剂; (2) 医药和农药工业原料(作为反应溶剂), 用来合成抗菌素和农药杀虫剂; (3) 从 C8 馏分分离苯乙烯的萃取蒸馏溶剂; (4) 石油化工中的催化剂, 用来加速环化、卤化、氰化、烷基化和脱氢等反应。

由于 DMAc 能与水、醚、酮、酯等完全互溶, 对多种树脂也有良好的溶解能力, 同时还具有热稳定性高、不易水解、腐蚀性低、毒性小等特点, 已被作为 *N, N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 的替代品。随着我国医药、农药、染料/颜料制造业对 DMA 作为

溶剂优点的深入了解, DMA 需求量将越来越大, 应用也将越来越广泛, 2005 年 DMA 的消费量约 2 万 t, 预计 2010 年消费量可达 9.5 万 t/年^[2], 也预示着会有越来越多的接触人群。

2 DMA 的吸收和代谢特点

DMA 是一种无色, 带微弱氨味, 沸点为 165℃。根据其理化特性, DMA 人群接触途径通常是吸入, 但 DMA 蒸汽也可以通过皮肤吸收^[3]。DMA 经皮肤吸收的量非常高, 可以达到吸收总量的 40.4%, 工人在脱离作业场所后, 皮肤粘附的 DMA 依然可以继续被机体吸收, 但研究发现, 空气中 DMA 含量并不能直接有效地反映体内的吸收剂量^[4]。

DMA 侵入机体后, 其主要靶器官为肝脏^[5], 它的体内代谢主要是通过脱甲基完成的^[6]。其可能的代谢途径如图 1 所示, 首先是甲基的羟基化, 生成 *N*-羟基-*N*-甲基-乙酰胺 [*N*-(hydroxymethyl)-*N*-methylacetamide], 部分地脱羟基分解成 NMA, NMA 还可羟基化然后再分解成乙酰胺 (acetamide)。还有部分 DMA 未转化仍以原形从尿中排出。用 ¹⁴C 标记过的 DMA 对大鼠经灌胃处理后, 观察检测其代谢物, 发现 NMA 含量占总量的 60%~70%, *N*-羟基-甲基乙酰胺 (*N*-hydroxymethylacetamide) 达 7%~10%, 另有 7%~10% 是以乙酰胺和 DMA 原形的形式存在的。NMA 是二甲基乙酰胺在体内的主要代谢产物, 尿中 NMA 浓度可以作为监测 DMA 暴露的生物指标^[7]。PERBELLINI 等在对丙烯酸纤维生产工人的研究中发现, 高浓度 DMA 接触后尿样中出现的一种新的代谢物, *S*-乙酰氨基-甲基-*L*-乙酰胺半胱氨酸 [*S*-(acetamidomethyl)mercapturic acid, AMMA], 也可以作为接触 DMA 的生物标志物^[8], PRINCIVALLE 的研究对 NMA 和 AMMA 做了比较, 结果发现其在体内的半衰期分别为 9 h 和 29 h, 提示 NMA 更适用于作为班末尿中 DMA 接触的生物标志物, AMMA 可作为周末尿中监测的生物标志物^[9]。

[作者简介] 杨凤 (1984—), 女, 硕士, 医师; 研究方向: 职业卫生与职业病

[通信作者] 贾晓东主任医师, E-mail: xdjia@scdc.sh.cn

[作者单位] 上海市疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制科, 上海 200336

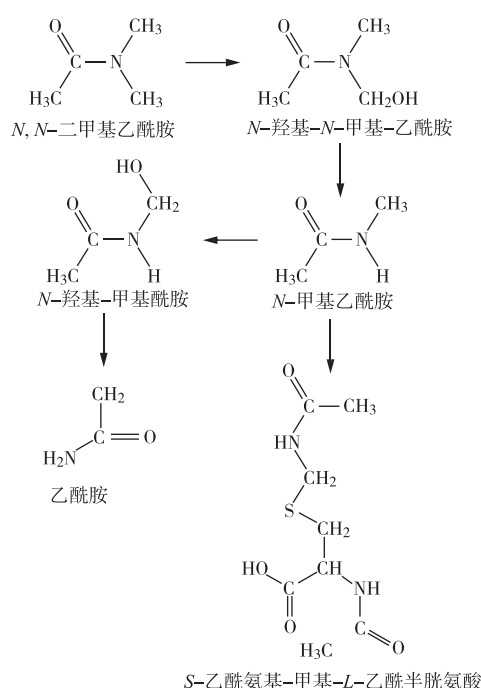


图1 *N,N*-二甲基乙酰胺在体内可能的代谢途径

3 DMA的毒理学特点及其人体健康危害

DMA属低毒类化学物质,大鼠口服 LD_{50} 为4300 mg/kg (24 h),小鼠口服 LD_{50} 为4620 mg/kg (24 h);大鼠经皮 LD_{50} 为7500 mg/kg,小鼠经皮 LD_{50} 为9600 mg/kg。实验动物急性中毒表现为:活动减少,四肢无力,侧卧,呼吸急促,严重时出现四肢震颤抽搐。尸检可见肺明显淤血和灶性出血、肝细胞浊肿变性和大块坏死。吸入中毒动物有明显刺激症状。皮肤染毒局部发红、灼伤^[10]。

DMA慢性毒作用可引起大小鼠体重减轻,视网膜萎缩,脑电波改变,肺、胃、肝、肾等损伤^[1]。一项慢性研究发现,每天6 h吸入0、85、340、1190 mg/m³的DMA,每周5 d,小鼠暴露18个月,大鼠暴露2年后,发现肝脏点状囊状恶化、肝脏紫癜、胆汁性的增生以及脂褐质、血铁质聚积,但未发现DMA的显著致癌作用^[11]。MENEGOLA等^[12]在胚胎组织体外培养试验中发现,DMA及NMA存在胚胎毒性和致畸作用,其最大无作用剂量为0.85 mmol/L。OKUDA等^[13]对怀孕大鼠吸入DMA蒸汽的实验中发现,450 ppm浓度组可致子代心脏、骨骼异常率上升。动物实验中尚未发现DMA存在明显的生殖毒性。早期研究^[10]发现DMA染毒作用后,CHO细胞中姐妹染色单体交换发生的频率增多,但结果并不明确;动物体内试验发现DMA不存在明显的遗传毒性,以不同浓度DMA对大鼠进行吸入染毒5 d后,取骨髓细胞进行分析发现细胞染色体损伤的程度并没有加重^[13]。

国内外有关DMA急性中毒事件的相关报道并不是很多。美国一名工人曾意外落入含0.5%二乙胺、34.5%聚氨酯和67.5%的DMA等溶液的混合池中,液高5~7 cm,液面有一层氮气保护。随即出现精神错乱、幻觉、皮肤烧灼感、结膜刺激等症状,90 min后被人救出。临床检查提示:肝功能异常,出现进行性肝炎和凝血功能障碍;结膜显著充血;皮肤接触溶液的左臂,左侧臀部、腹部II°烧伤,伴有皮肤下蜂窝组织炎,并

在接触144 h后,测定尿中*N*-甲基乙酰胺,含量(61 ppm)明显高于历年体检结果。入院7 d后,患者肝功能开始恢复,但患者仍感喉痛、吞咽困难,在经对症治疗13 d后,患者基本康复,并在30 d后回岗工作^[14]。

我国大陆也曾发生一例疑似职业性二甲基乙酰胺中毒事件,一名新进职工在某氨纶企业纺丝车间退绕岗位工作,接触DMA一月后体检发现肝功能异常。入院后肝功能各项指标进一步恶化,并出现意识不清等肝性脑病表现,诊断为急性重症肝炎,随后,对该工人的工作岗位(纺丝车间退绕岗位)DMA进行检测,短间接接触浓度为55.17 mg/m³,是DMA的PC-TWA (20 mg/m³)的2.76倍,不符合GBZ 2.1—2007《工作场所有害因素职业接触限值第一部分:化学有害因素》所规定的该物质超限倍数2的规定,同时检查发现,退绕岗位的作业人员均未佩戴防毒口罩等个人防护用品^[15]。

人群慢性接触DMA可出现肝脏损伤(肝功能相关指标的改变)、头痛、手部颤动和高血压等症状^[16]。其中有关DMA致肝脏损伤(DMA induced hepatic injury)毒性,动物实验已经得到明确认识;人群接触也有多篇报道,但结果却尚未统一。SPIES等^[17]对一家丙烯腈纤维生产厂家原有的127名DMA接触工人和217名未接触工人进行为期一年的跟踪监测,结果表明,DMA的接触与血清中生化指标(血清总胆红素、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶)并不存在明显的相关性,且尿中NMA的升高并没有直接引起血清中生化指标的升高。但近期LEE等^[18]研究由440名纤维生产企业新进工人组成的为期31个月的队列,动态监测职业人群尿中NMA含量与发生肝脏损伤间的关系,根据尿中NMA水平将接触人群分为高暴露组(肌酐>20 mg/g)和低暴露组(肌酐<20 mg/g),结果发现肝脏损伤的发生与DMA接触存在剂量-反应关系,DMA高暴露组发病率是低暴露组发病率的7~10倍。这与JUNG等^[19]对38例发生肝脏损伤的DMA接触工人进行的研究结果一致,病例尿中NMA含量均高于不发病者。同时在LEE和JUNG的研究中均提到DMA所引起的肝脏损伤可能存在耐受性,肝脏损伤的病例主要集中在暴露初期,最长不超过6个月,接触超过6~7个月后,通常再不会出现肝脏损伤。而在之前SPIES等的研究中,并没有对接触工人的DMA接触时间进行区分研究,这可能是出现阴性结果的原因之一。此外,徐艳琼等^[20]以某电子企业接触DMA的工人为研究对象,发现暴露于DMA的工人出现了不同程度的肝损害和肾损害,而且有明显的性别差异。

MASTRANGELO等^[21]于1993年进行的有关丙烯腈、二甲基乙酰胺暴露与肿瘤死亡关系的历史性队列研究中,选择的是1959年建立在威尼斯工业区的丙烯腈生产厂的671名工人,在1959年至1990年间至少有一年丙烯腈和DMA暴露的所有工人为暴露组,并根据接触量和工作岗位进行分组,得出资料与该市总人口率算出的期望死亡数进行比较,结果发现接触组总死亡率与当地总人口死亡率没有显著性差异,肠道肿瘤和结肠癌导致的死亡数略高出总人群预期死亡数,但这种差异只存在于1~4年的暴露组或首次接触后的1~9年内,即该肿瘤发生在最低暴露量组和最短潜伏年限内,提示与肿瘤发生与丙烯腈和DMA的接触并不存在相关关系。

4 DMA 的职业接触限值及中毒防治

根据 DMA 的毒理特性和生产接触情况, 美国政府工业卫生学家委员会 (ACGIH) 制定了 DMA 空气中接触限值 TWA: 10 ppm (皮), 美国职业安全与健康局 (OSHA) TWA: 35 mg/m³ (皮), 德国 MAK (DE): 35 mg/m³。欧盟 OEL (EU): 36 mg/m³, (8h, 皮); STEL: 72 mg/m³, 15min, 日本: 10 ppm (皮, 36 mg/m³)。ACGIH 推荐的 DMA 的生物接触限值为工作周末班末尿 NMA 肌酐 30 mg/g; 德国劳工和社会秩序部 (DFG) 也制定了 DMA 生物接触限值 (BAT-Wert) 工作班末尿 NMA 肌酐 30 mg/g。而我国目前虽已经制定了作业场所空气中的接触限值, PC-TWA: 20 mg/m³ (皮), 但是 DMA 的职业接触生物限值尚在研制中。

对 DMA 急性中毒者应立即移到空气新鲜处, 移去和隔离受污染的衣服和鞋子; 若不慎接触者, 要立即用自来水冲洗被污染的皮肤或眼睛至少 20 min, 保持患者温暖和安静。对中毒尚无特效治疗, 以对症支持治疗为主。针对其损害以肝为主的特点, 故在治疗中应主要是保护肝脏等。

预防 DMA 职业中毒的措施: (1) 改善生产作业方式, 尽量做到机械化、自动化和密闭化生产, 减少劳动者的 DMA 接触机会。(2) 提高环境质量, 加强个体防护。在有可能接触 DMA 的作业岗位, 应设置通风排毒装置, 严格控制作业环境空气中 DMA 浓度。工人作业时, 应佩戴防毒口罩, 为防止 DMA 污染皮肤粘膜, 必须穿戴防护手套、长靴、眼镜和防护衣服, 值得注意的是, 班后淋浴、换洗衣物可以大大降低 DMA 的吸收量。(3) 做好上岗前和在岗期间的职业健康检查。如有肝损害者不宜从事相关岗位工作, 应及时调离工作岗位。

在二甲基乙酰胺对人体健康危害作用的研究中, DMA 致肝脏损伤的毒作用机制和耐受性有待进一步的深入研究。同时随着 DMA 在我国生产及使用量的增加, 其职业接触人群的健康将引起更多的关注。由于作业场所空气中 DMA 浓度尚不能准确反映人体体内的实际吸收剂量, 无法预测可能对人体造成的健康危害, 因此选择合适的职业接触 DMA 人群生物监测指标、制订相关生物限值及建立有效的检验方法已经成为迫切需要解决的问题。

参考文献:

- [1] GL KENNEDY JR. Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives [J]. Crit Rev Toxicol, 1986, 17(2): 129-182.
- [2] 苑金岐. 二甲基乙酰胺市场调研报告 [J]. 化工科技市场, 2004, 27(2): 28-30.
- [3] NOMIYAMA T, OMAE K, ISHIZUKA C, et al. Dermal absorption of *N*, *N*-dimethyl-acetamide in human volunteers [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2000, 73(2): 121-126.
- [4] BORM PJ, JONG DL, VLIEGEN A. Environmental and biological monitoring of workers occupationally exposed to dimethylacetamide [J]. J Occup Med, 1987, 29(11): 898-903.
- [5] GL KENNEDY JR. Biological effects of acetamide, formamide, and their mono and dimethyl derivatives: an update [J]. Crit Rev Toxicol, 2001, 31(2): 139-222.
- [6] BARNES JR, RANTA KE. The metabolism of dimethylformamide

and dimethylacetamide [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1972, 23(2): 271-276.

- [7] GL KENNEDY JR, PRUETT JW. Biological monitoring for dimethylacetamide: measurement for 4 consecutive weeks in a workplace [J]. J Occup Med, 1989, 31(1): 47-50.
- [8] PERBELLINI L, PRINCIVALLE A, CAIVANO M, et al. Biological monitoring of occupational exposure to *N*, *N*-dimethylacetamide with identification of a new metabolite [J]. Occup Environ Med, 2003, 60(10): 746-751.
- [9] PRINCIVALLE A, PASINI F, PERBELLINI L. S-(acetamidomethyl) mercapturic acid (AMMA): a new biomarker for occupational exposure to *N*, *N*-dimethylacetamide [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010, 878(27): 2515-2519.
- [10] OECD SIDS. SIDS Initial Assessment Report for 13th SIAM: *N*, *N*-dimethylacetamide (DMAC) [R]. Switzerland, OECD, 2001.
- [11] MALLEY LA, TW SLOANE JR, MAKOVEC GT, et al. Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylacetamide in rats and mice following inhalation exposure [J]. Fundam Appl Toxicol, 1995, 28(1): 80-93.
- [12] MENEGOLA E, BROCCIA ML, PRATI M, et al. *In vitro* embryotoxicity study of *n*, *n*-dimethylacetamide and its main metabolite *N*-monomethylacetamide [J]. Toxicol In Vitro, 1999, 13(3): 409-415.
- [13] OKUDA H, TAKEUCHI T, SENO H, et al. Developmental toxicity induced by inhalation exposure of pregnant rats to *N*, *N*-dimethylacetamide [J]. J Occup Health, 2006, 48(3): 154-160.
- [14] MARINO G, ANASTOPOULOS H, WOOLF AD. Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to dimethylacetamide and 1, 2-ethanediamine [J]. J Occup Med, 1994, 36(6): 637-641.
- [15] 郑步云, 王明龙, 孙扣红, 等. 一例疑似职业性二甲基乙酰胺中毒的调查分析 [J]. 职业卫生与应急救援, 2010, 28(5): 259-260.
- [16] KIM SN. Preclinical toxicology and pharmacology of dimethylacetamide, with clinical notes [J]. Drug Metab Rev, 1988, 19(3/4): 345-368.
- [17] SPIES GJ, RHYNE RH JR, EVANS RA, et al. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 2. serum clinical chemistry results of dimethylacetamide-exposed workers [J]. J Occup Environ Med, 1995, 37(9): 1102-1107.
- [18] LEE CY, JUNG SJ, KIM SA, et al. Incidence of dimethylacetamide induced hepatic injury among new employees in a cohort of elastane fibre workers [J]. Occup Environ Med, 2006, 63(10): 688-693.
- [19] JUNG SJ, LEE CY, KIM SA, et al. Dimethylacetamide induced hepatic injuries among spandex fibre workers [J]. Clin Toxicol (Phila), 2007, 45(5): 435-439.
- [20] 徐艳琼, 王建峰, 龚伟, 等. 二甲基乙酰胺对职业暴露人群肝肾损害性别差异性分析 [J]. 职业与健康, 2010, 26(23): 2750-2751.
- [21] MASTRANGELO G, SERENA R, MARZIA V. Mortality from tumors in workers in an acrylic fiber factory [J]. Occup Med (Lond), 1993, 43(3): 155-158.

(收稿日期: 2011-04-21)

(英文编审: 薛寿征; 编辑: 王晓宇; 校对: 葛宏妍)