

二甲基乙酰胺职业接触及与尿中甲基乙酰胺的关系

钱亚玲, 徐承敏, 路艳艳, 吴昊, 唐红芳, 蒋兆强, 柴剑荣, 张幸

摘要: [目的] 探讨职业二甲基乙酰胺(DMAC)接触与尿中甲基乙酰胺(NMAC)的相关性。[方法] 对3家氨纶生产企业6个工种201名工人进行空气中DMAC暴露浓度监测及工作周末班末尿样采集,同时对20名纺丝工连续一周空气样品和班末尿样的采集;分别用气相色谱测定空气中DMAC和尿中NMAC含量。[结果] 氨纶生产过程中组件清洗工、纺丝工接触DMAC水平最高($P<0.0033$),中位数分别为32.10、22.02 mg/m³,其尿中NMAC浓度较其他工种高($P<0.0033$),中位数分别为30.09、22.72 mg/gCr;工作周末班末尿NMAC含量与空气中DMAC浓度呈直线相关,直线方程为 $\log(U-NMAC)=0.685+0.455 \times \log(A-DMAC)$ ($r=0.698$, $P=0.001$);长期DMAC接触者,接触2d后尿中NMAC呈较高水平($P<0.0033$);个体DMAC接触代谢转化为NMAC的相对内暴露指数(RIE)与DMAC接触浓度呈负相关($r_s=-0.781$, $P=0.001$)。[结论] 工作周末班末尿NMAC含量与空气中DMAC浓度呈良好对数线性关系。

关键词: 二甲基乙酰胺; 生物监测; 甲基乙酰胺; 尿

Correlation between Urinary *N*-methylacetamide and Occupational Exposure to *N*, *N*-dimethylacetamide
QIAN YA-ling, XU Cheng-min, LU Yan-yan, WU Hao, TANG Hong-fang, JIANG Zhao-qiang, CHAI Jian-rong, ZHANG Xing (Institute of Hygiene, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou, Zhejiang 310013, China). Address correspondence to ZHANG Xing, E-mail: xingtyou@mail.hz.zj.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To examine the correlation between occupational *N*, *N*-dimethylacetamide (DMAC) exposures and urinary *N*-methylacetamide (NMAC). [Methods] A total of 201 workers of 6 work types exposed to DMAC in 3 spandex factories were recruited. Air samples were collected from each work type site, post-shift urine samples at the end of workweek were collected from all studied workers and also from 20 spinning workers at each end of workday for 5 consecutive days. NMAC in urine and DMAC in air were determined by gas chromatography. [Results] The time-weighted average (TWA) air levels of DMAC were highest in module washing and spinning sites ($P<0.0033$), medians being 32.10 and 22.02 mg/m³ respectively. The urinary NMAC concentrations in module washing workers and spinning workers were significantly higher than workers of other work types, medians being 30.09 and 22.72 mg/gCr respectively. A linear correlation was found between the TWA air levels of DMAC and the creatinine-adjusted NMAC levels in urine collected by the end of workweek ($r=0.698$, $P=0.001$). The linear equation was $\log(U-NMAC)=0.685+0.455 \times \log(A-DMAC)$. After 2 consecutive days of exposure, the urinary NMAC was at a higher level in chronically exposed workers ($P<0.0033$). A negative linear correlation was found between the DMAC levels in air and the relative internal exposure (RIE) ($r_s=-0.781$, $P=0.001$). [Conclusion] Air DMAC contents are significantly correlated with urinary NMAC concentrations after logarithmic transformation.

Key Words: *N*, *N*-dimethylacetamide; biomonitoring; *N*-methylacetamide; urine

近年来二甲基乙酰胺(*N*, *N*-dimethylacetamide, DMAC)作为二甲基甲酰胺替代品被广泛使用。DMAC在常温下为无色液体,有鱼腥味,与水、醇、醚等多数有机溶剂混合,是一种极性溶剂^[1]。国内外研究发现,职业接触DMAC可导致肝脏损害(dimethylacetamide-induced hepatic injuries, DIHIs)^[2-4]。在生产

环境中DMAC以呼吸道吸入为主,但也有报道认为经皮肤吸收可达到40.4%^[5],因此应将工作场所空气监测与生物监测有机结合,才能全面评价劳动者的DMAC个体接触水平。国外多项研究表明^[5-6],尿中甲基乙酰胺(*N*-methylacetamide, NMAC)是DMAC在体内的主要代谢产物,为此本项目拟选择尿NMAC(U-NMAC)作为生物监测指标,对3家氨纶生产企业进行现场职业卫生调查,以探讨工作场所空气中DMAC(A-DMAC)接触浓度与U-NMAC的相关性,为制订DMAC生物接触限值提供科学依据。

[基金项目] 浙江省公共卫生检验检测重点学科群建设项目(编号: XKQ-009-003);职业危害检测关键技术研究与应用实验室项目(编号: 2011F10049)

[作者简介] 钱亚玲(1959—),女,本科,副研究员,研究方向:职业危害暴露评估;E-mail: ykyql@126.com

[通信作者] 张幸研究员, E-mail: xingtyou@mail.hz.zj.cn

[作者单位] 浙江省医学科学院卫生学研究所,浙江 杭州 310013

1 对象与方法

1.1 对象及采样

选择的3家氨纶生产企业位于某市同一区内,2001至2003年先后相继投产,生产设备基本国产化,均采用目前世界上应用最广泛的溶液干法纺丝工艺,可分成聚合、纺丝、包装、化验、组件清洗、保全6道工序,聚合工序自动化程度较高,生产正常情况下能做到管道化、密闭化作业,其他工序以机械化辅以手工作业为主;除保全工巡岗外,其余生产岗位基本固定;因工艺要求,纺丝车间常年温、湿度分别保持在(22±1)℃、50%。3家企业均实行三班三运转制,白班、夜班、中班之间5d轮换(白班16:00下班后,第2天下午24:00时上夜班,最长脱离接触时间为20h),每天实际接触时间7.5h,轮班间歇期作为工人休息日。本次选择了该3家企业不同工种共201名工人为研究对象,工人在工作一周末最后工作日佩戴个体大气采样器(配有溶剂解吸型硅胶管,内装150mg/75mg硅胶)采集呼吸带空气^[7],上、下午各采集3h,并用具盖聚乙烯塑料瓶采集当日班末尿样50mL,尽快测定尿肌酐(Cr)浓度后,室温下运输至实验室-18℃冰箱保存。另外选择其中夜班20名纺丝工连续5个工作日按上述相同方法采集呼吸带空气、周一班前和每天班末尿样。

1.2 试剂

NMAC标准品(北京百灵威化学技术有限公司,含量≥99%);DMAC标准品(天津光复精细化工研究所,含量≥99%);甲醇(色谱纯);实验用水为杭州娃哈哈饮用纯净水(19L)。

1.3 分析方法

1.3.1 空气样品中DMAC测定 Agilent 6890N气相色谱仪(安捷伦科技有限公司,美国),FID检测器,配有G2614A自动进样器;色谱柱为DB-FFAP毛细管柱(30m×0.53mm×1.0μm),其余按文献^[7]方法进行。

1.3.2 U-NMAC测定 Agilent 6890N-气相色谱仪,带氮磷(NPD)检测器,配有G2614A自动进样器;色谱柱:HP-INNOW毛细管色谱柱(30m×0.53mm×1.0μm);进样口:温度为250℃;分流比为10:1;色谱柱程序升温:初温100℃,保持1min,以25℃/min速率升温至170℃,保持3min,继续以10℃/min升温至200℃,210℃后运行3min;检测室:320℃;

载气(N₂)流量:6.0mL/min;进样体积:0.2μL。以保留时间定性、峰面积定量。

1.4 统计学处理

所有数据经Excel 2003建立数据库,采用SPSS 13.0统计软件对工作场所空气监测和生物监测数据进行Shapiro-Wilk检验和QQ图进行正态性检验;A-DMAC、U-NMAC均不服从正态分布,经对数转换后log A-DMAC、log U-NMAC服从正态分布。对不服从正态分布的定量资料采用最小值(min)、最大值(max)、中位数(median)、几何均数(geometric mean, GM)描述。计算相对内暴露(relative internal exposure, RIE)指数=尿中NMAC浓度(mg/gCr)/空气中DMAC浓度(mg/m³)^[8]。用Spearman相关分析两变量的相关关系;用线性回归分析两变量的依存关系。用Kruskal-Wallis H检验比较纺丝、聚合、组件清洗、化验、保全、包装各组平均水平;用Mann-Whitney U检验进行两两比较,并将检验水准α校正为0.0033。

2 结果

2.1 基本情况

本次调查纺丝(76人)、聚合(40人)、组件清洗(32人)、化验(12人)、保全(15人)、包装(26人)6个工种共201名工人,除化验和包装工为女性外,其余均为男性;平均年龄为(25.9±6.4)岁,平均工龄为(4.3±2.7)年。每周实际接触DMAC时间为45h,除化验、包装工双手有时可被少量DMAC液体或蒸气污染(因工作需要较难佩戴塑胶手套操作)外,其余工种以呼吸道吸入为主。工人穿长袖工作服,配有防毒口罩(3M公司,美国)和塑胶手套,除聚合、保全工在管道疏通或设备维修时佩戴防毒口罩外,其他工人基本不使用。

2.2 工作场所空气DMAC和U-NMAC检测结果

由表1可见,氨纶生产过程中组件清洗、纺丝工接触DMAC水平最高,其U-NMAC浓度较其他工种高;化验、包装工岗位A-DMAC水平与聚合工比较,差异无统计学意义,但其U-NMAC浓度明显高于聚合工,提示化验工、包装工可能存在皮肤接触少量DMAC液体或蒸气的可能。

表1 各岗位A-DMAC、U-NMAC平均水平比较

岗位	人数	A-DMAC (mg/m ³)				U-NMAC (mg/gCr)			
		Min	Max	Median	GM	Min	Max	Median	GM
组件清洗	32	2.41	267.93	32.10	25.80	7.06	173.49	30.09	31.05
纺丝	76	0.62	195.13	22.02	19.32	3.16	189.42	22.72	20.96
聚合	40	0.45	47.88	2.05	2.27**	1.30	12.07	3.35	3.93**
包装	26	0.42	3.29	2.27	1.64**	1.40	28.13	7.67	7.43**▲
化验	12	0.43	4.64	3.57	2.65**	5.10	19.09	10.56	10.60*▲
保全	15	0.40	300.12	8.37	7.51**	2.75	49.45	7.61	7.57**

[注]*:与组件清洗组相比,P<0.0033; #:与纺丝组相比,P<0.0033; ▲:与聚合组相比,P<0.0033。

2.3 U-NMAC班前和班末连续观察结果

通过对20名纺丝工连续一周班末U-NMAC监测分析,工作周内U-NMAC GM浓度变化情况为第1天班末尿中浓度比班前尿增高,第2天班末达最高峰,第3天班末至第5天班末

U-NMAC仍维持在较高的水平。连续一周观察表明,随着时间延长,U-NMAC浓度升高(P=0.018)。班前U-NMAC尽管浓度较低,但已经有一定的累积,见表2。

表 2 各时间段 U-NMAC 浓度比较

时间段	人数	尿样 NMAC (mg/L)			
		Min	Max	Median	GM
班前	20	2.52	117.79	14.57	13.84
第 1 天班末	20	4.18	214.66	47.51	42.10 [△]
第 2 天班末	20	6.20	292.02	52.74	46.62 [△]
第 3 天班末	20	2.67	202.73	46.43	41.49 [△]
第 4 天班末	20	2.72	350.95	46.62	41.16 [△]
第 5 天班末	20	10.57	223.29	40.71	36.53 [△]

[注] [△]: 与班前相比, $P < 0.0033$ 。

2.4 内外接触指标的相关性

工作周末班末 U-NMAC 含量与 A-DMAC 浓度呈直线相关, 直线方程为: $\log(\text{U-NMAC mg/gCr}) = 0.685 + 0.455 \times \log(\text{A-DMAC mg/m}^3)$ ($F = 188.872$, $R^2 = 0.487$, $r = 0.698$, $n = 201$, $P = 0.001$), 见图 1。

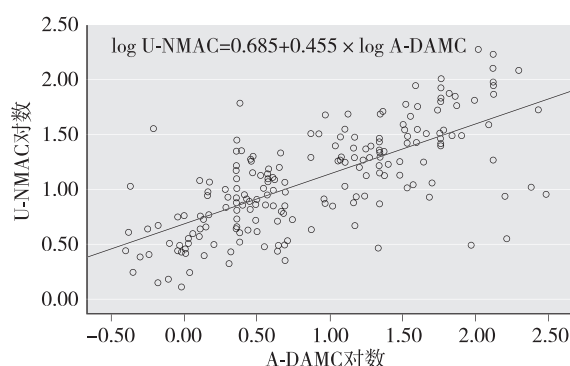


图 1 尿中 log U-NMAC (y) 与空气中 log A-DMAC (x) 的关系

2.5 RIE 指数

个体 DMAC 接触代谢转化为 NMAC 的 RIE 指数计算结果为 0.9489, 即平均每吸收 (包括呼吸道和皮肤) 1 mg/m^3 DMAC 可代谢转化为 0.9489 mg/gCr 的 NMAC。个体 DMAC 接触代谢转化为 NMAC 的 RIE 与 DMAC 接触水平相关分析可见, U-NMAC log RIE (y) 与空气中 log A-DMAC (x) 呈负相关, 其 Spearman 相关系数为 $r_s = -0.781$ ($P = 0.001$), 见图 2。

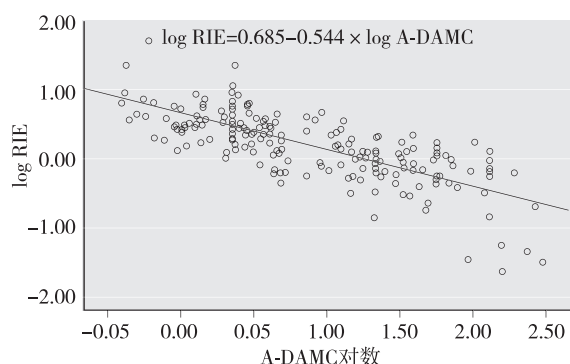


图 2 U-NMAC log RIE (y) 与空气中 log A-DMAC (x) 的关系

3 讨论

目前, 关于职业接触 DMAC 经呼吸道及皮肤进入机体后, 其代谢途径及产物, 国外已有相关研究。PERBELLINI 等^[6]研究认为, DMAC 在体内的代谢是经细胞色素 P_{450} 同工酶氧化生

成 *N*-乙基醇酰胺 (*N*-hydroxymethyl-*N*-methylacetamide), 然后分解成 NMAC, 一部分在氧化酶的作用下脱甲基成乙酰胺 (AC), 另一部分与还原性谷胱甘肽 (GSH) 结合, 转生成 *S*-甲基乙酰胺-硫醇尿酸 (*S*-acetamidomethyl-mercapturic acid, AMMA) 排出体外。UNEP 的研究^[9]证明, 代谢物中 NMAC 浓度最高, 占 60%~70%, 乙基醇酰胺 7%~10%, 其次为 AC, DMAC 浓度最低; U-NMAC 半减期为 $4^{[5]} \sim 16 \text{ h}^{[10]}$; AMMA 接触后数天出现, 是近几年发现的代谢产物, 是否可作为长期累积暴露的生物标志物, 尚有待进一步研究^[11]。为此, 美国政府及工业卫生协会 (ACGIH)、德国德意志研究联合会 (DFG) 将 U-NMAC 作为职业接触 DMAC 生物监测指标, 并制定了限值, 规定尿采集时间为工作周末班末。本研究对工作周末班末 U-NMAC 含量与 A-DMAC 浓度相关研究的结果显示, 直线方程为: $\log(\text{U-NMAC mg/gCr}) = 0.685 + 0.455 \times \log(\text{A-DMAC mg/m}^3)$ ($r = 0.698$, $n = 201$, $P = 0.001$), 这与 PERBELLINI 等^[6]研究结果相似, 其研究结果显示, 直线方程为: $\log(\text{NMAC mg/gCr}) = 1.099 \times \log(\text{DMAC mg/L}) + 3.16$ ($r = 0.706$, $n = 223$, $P < 0.001$), 说明工作周末班末 U-NMAC 含量对数与 A-DMAC 浓度对数呈直线相关。另外, 通过一周连续采样分析结果表明, 长期接触 DMAC 的劳动者第 2 天班末 U-NMAC 已达最高水平; 德国 DFG 对于长期接触 DMAC 者有相类似的规定^[12], 采样时间可在几个工作日班后、接触中或工作班末。因此认为对于长期接触 DMAC 劳动者, 其尿样采集时间, 接触 2 d 班末就可进行尿样的采集。

RIE 指数是尿中化学物浓度与空气接触浓度的比值, 表达接触每单位化学物浓度在机体内代谢转化为相应代谢产物的量^[8], RIE 上升说明呼吸道外途径进入体内的作用更大, RIE 指数可用来评估内外暴露间的相互关系和个体间的差异。吸入 DMAC 在机体内的代谢存在个体差异, 其代谢转化率与 DMAC 接触浓度相关。本研究结果显示, RIE 与 A-DMAC 浓度呈负相关。其可能的机制, 首先是相同 DMAC 接触水平时, 不同个体间细胞色素 P_{450} 同工酶活性存在差异; 其次是代谢饱和理论, 即低浓度下代谢转化率高, 而高浓度下代谢途径达到饱和状态。本研究中 201 名 DMAC 接触者 U-NMAC 平均 RIE 为 0.9489, 即平均每吸收 (包括呼吸道和皮肤) 1 mg/m^3 DMAC 可代谢转化为 0.9489 mg/gCr 的 NMAC。对比美、德两国职业接触限值中的 U-NMAC 与空气限值的比值 (A-DMAC 限值 35.6 mg/m^3 , 工作周末班末 U-NMAC 30 mg/gCr), 其 RIE 均为 0.8427, 本研究与其接近。

对 3 家氨纶生产企业纺丝、聚合、组件清洗、化验、保全、包装 6 个工种 201 名 DMAC 接触者研究表明, 纺丝和组件清洗与其他工种比较是 DMAC 职业病危害较重的岗位, 其 A-DMAC 浓度与我国职业接触限值 (20 mg/m^3) 比较, 合格率分别为 42.1%、46.9%, 因此其 U-NMAC 平均水平远高于其他工种, 提示纺丝、组件清洗是氨纶生产企业职业病防护重点岗位。由于这 3 家企业工人每周接触 DMAC 时间较长, 不利于毒物的代谢与排泄, 使体内代谢产物有一定的累积, 是否能导致更严重肝脏损害, 有待于进一步研究。

• 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

(下转第 440 页)

地加强对外来务工人员基本职业卫生知识和个人防护措施的培训与指导,提高流动人口的职业病防护意识,减少职业病危害因素对流动人群的健康损害。

有文献报道,不同文化程度接噪工人在听力防护认知方面存在差异^[5]。本研究也显示,学历低者对噪声危害及防护知识的认知水平均较低,这可能与低文化程度工人的知识水平、学习和接受能力有关。因此,宜采用适宜、全面、系统的宣传和培训,使低文化水平工人能够对危害和防护有较为全面、深入的了解,提高工人的整体知识水平。

综上所述,为进一步提高普陀区接噪工人对噪声危害及防护措施的认识水平,企业对新进职工应进行及时、全面地培训,并扩大培训覆盖面,形成系统、长效的培训机制,对外来务工人员和文化程度较低的工人培训要注重针对性。

随着经济的快速发展,中小企业不断涌现,职业病防治工作面临新的挑战。企业主作为职业病防治工作的第一责任人,其对职业病防治工作的认知程度对用人单位职业病防治工作的开展至关重要^[6]。同时,企业职业卫生管理者工作的成效也直接关系到企业职业病防治工作开展的有效性和全面性^[7]。因此,在职业病防治工作中,更应重视企业负责人和职业卫生管理人员在职业卫生相关法律、法规和专业知识的宣传与培训,只有在企业负责人充分认识企业存在的职业病危害并引起足够的重视,才有可能进一步督促相关管理人员开展职业病防治工作。

在今后的工作中,相关管理部门应根据企业基本情况,制

定适宜的宣传和培训计划,将生产性噪声危害及防护、职业健康监护等内容普及到企业、管理者和工人。一方面,促进企业和管理者增强意识,提高重视程度,加强管理;另一方面,增强作业工人的自我防护意识和水平,从而提高整个人群的职业病防治水平,切实保护劳动者健康。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] 刘志硕,申金升,卫振林.我国职业噪声危害成因分析及总体控制对策[J].中国安全科学学报,2003,13(12):53-56.
- [2] 王莹,顾祖维,张胜年,等.现代职业医学[M].北京:人民卫生出版社,1996:572.
- [3] 卢伟,吴世达,黄顺根.工作场所有害因素危害特性实用手册[M].北京:化学工业出版社,2008.
- [4] 余慧珠,马爱英,黄世超.噪声对作业工人血循环功能及心率变异性的影响[J].环境与职业医学,2003,20(3):226-229.
- [5] 胡在方,周国伟,张晓晖,等.某汽车制造厂噪声作业工人听力防护认知情况调查[J].职业与健康,2009,25(21):2253-2255.
- [6] 隋海东,王晓芳,张虎.对用人单位职业卫生知识培训问题的探讨[J].职业卫生与应急救援,2005,23(3):167.
- [7] 吴萍,孙东红,周万里,等.上海市浦东新区企业职业卫生管理人员的调查和思考[J].职业与健康,2010,26(3):343-345.

(收稿日期:2011-07-28)

(英文编审:金克峙;编辑:郭薇薇;校对:王晓宇)

(上接第436页)

参考文献:

- [1] 美国国立职业安全卫生研究所.危险化学品使用手册(2005)[M].北京:中国科学技术出版社,2007:248-249.
- [2] SPIES G J, RHYNE R H JR, EVANS R A, et al. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 1. Assessing exposure to dimethylacetamide by air and biological monitoring[J]. J Occup Environ Med, 1995, 37(9): 1093-1101.
- [3] 寿卫国,周连芳,吴国华,等.二甲基乙酰胺对作业工人肝脏的损害效应[J].中华劳动卫生职业病杂志,2010,28(11):836-838.
- [4] JUNG S J, LEE C Y, KIM S A, et al. Dimethylacetamide-induced hepatic injuries among spandex fibre workers[J]. Clin Toxicol(Phila), 2007, 45(5): 435-439.
- [5] NOMIYAMA T, OMAE K, ISHIZUKA C, et al. Dermal absorption of N, N-dimethylacetamide in human volunteers[J]. Int Arch Occup Environ Health, 2000, 73(2): 121-126.
- [6] 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.

- [7] ELLER P M, CASSINELLI M E. NIOSH analytical methods-dimethylacetamide[M]. Darby: DIANE Publishing, 2004.
- [8] DREXLER H, GÖEN T, ANGERER J. Carbon disulphide. II. Investigations on the uptake of CS₂ and the excretion of its metabolite 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid after occupational exposure[J]. Int Arch Occup Environ Health, 1995, 67(1): 5-10.
- [9] OECD. SIDS dossier on the HPV phase I chemical: N, N-dimethylacetamide[M]. Italy Roma: UNEP publications, 2001.
- [10] BORM P J, DE JONG L, VLIEGEN A. Environmental and biological monitoring of workers occupationally exposed to dimethylacetamide[J]. J Occup Med, 1987, 29(11): 898-903.
- [11] 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.
- [12] FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT D. List of MAK and BAT values 2008[M]. Weinheim: VCH, 2008.

(收稿日期:2011-09-21)

(英文编审:黄建权;编辑:郭薇薇;校对:张晶)