

职业健康风险评估与国家职业卫生标准制定项目

项目编号:1311400010903

OHRA 10

Occupational Health Risk Assessment

职业健康风险评估

2015

# 二甲基甲酰胺

Dimethylformamide



主编: 程娟 吴智君 郑敏 张蔓 赵文锦

项目执行时间: 2015年1月--2015年12月

中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

职业健康风险评估与国家职业卫生标准制定项目

项目编号：1311400010903

## **Occupational Health Risk Assessment**

### **职业健康风险评估**

**二甲基甲酰胺**

**Dimethylformamide**

主编：程娟 吴智君 郑敏 张蔓 赵文锦

# 职业健康风险评估

## (2015年)

### 编委会

郑玉新 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
王忠旭 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
王焕强 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
叶 萌 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
李 斌 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
陈永青 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
胡伟江 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
段化伟 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
侯粉霞 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
俞文兰 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
程 娟 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

### 专家咨询委员会

李 涛 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
倪 方 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
孙承业 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
孙 新 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
王晓云 山东省医学科学院  
王培玉 北京大学  
皮静波 中国医科大学  
刘洪涛 军事医学科学院  
汤乃军 天津医科大学  
庄志雄 深圳市疾病预防控制中心  
余善法 河南省职业病防治研究院  
张作文 国家自然科学基金委员会  
李 宁 国家食品安全风险评估中心  
李建国 河北省疾病预防控制中心  
邵 华 山东省职业卫生与职业病防治研究院  
陈 雯 中山大学  
周志俊 复旦大学  
屈卫东 复旦大学  
徐海滨 国家食品安全风险评估中心  
贾 光 北京大学  
钱亚玲 浙江省医学科学院  
黄汉林 广东省职业病防治院

### 秘书组

吴智君 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
沈美丽 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

# 因素名称：二甲基甲酰胺

## (2015 年)

### 二甲基甲酰胺的职业健康风险评估编委会

程 娟 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
郑 敏 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
吴智君 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
张 蔓 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
赵文锦 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所

### 二甲基甲酰胺的职业健康风险评估专家咨询委员会

郑玉新 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
李 斌 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
陈永青 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
胡伟江 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所  
徐 波 江苏省太仓市疾病预防控制中心

## 二甲基甲酰胺职业健康风险评估摘要

二甲基甲酰胺（N,N-dimethylformamide，DMF），是一种透明液体，工业品呈淡胺味，其沸点高、凝固点低、化学和热稳定性好，能和水及大部分有机溶剂互溶，是一种重要的化工原料和性能优良的有机溶剂。主要应用于聚氨酯（PU）、腈纶、医药、农药、染料、电子等行业。在聚氨酯行业中作为洗涤固化剂，主要用于干、湿法合成革生产；在腈纶行业中作为溶剂，主要用于腈纶的干法纺丝生产；在医药行业中作为合成药物中间体，广泛用于制取强力霉素、可的松、磺胺类药品的生产；在农药行业中用于合成高效低毒农药杀虫剂，制造杀虫脒；在染料行业作为染料溶剂；在电子行业作为镀锡零部件的淬火及电路板的清洗等；其它行业包括危险气体的载体、药品结晶用溶剂、粘合剂等。

在 DMF 的生产和使用场所，DMF 可经呼吸道和皮肤吸收，除引起皮肤、粘膜刺激症状外，主要的职业危害是引起急、慢性的中毒性肝损害，可表现为乏力、厌食、厌油、恶心、呕吐、腹痛、腹胀、肝区不适、肝肿大等，实验室检查 ALT、AST、 $\gamma$ -GT 增高。

在我国，最具代表性的 DMF 职业接触为聚氨酯行业，即皮革制造企业。近十年来，国内制衣、制鞋、皮革等行业迅猛发展，中国成为 DMF 生产和消费增长最为快速的国家。目前，我国有聚氨酯合成革企业 2000 多家，生产线几千条，总产量已经突破 4 亿多米，产量占亚洲各国生产量的 60%，从业人员约 50 余万人，主要集中在沿海地区，如江苏、浙江、福建、广东、山东。适时开展 DMF 职业健康风险评估工作，为风险管理提供依据，对于保护广大劳动者的健康具有重要意义。

皮革制造企业的生产线大多属半开放式作业，配料、涂台、收卷、放卷、整理、辅助等岗位均存在不同程度的 DMF 接触。配料过程是将聚氨酯树脂、DMF 以及各种添加剂按照一定比例倒入料桶，投加方式为人工或人工辅助，经过分散机调匀后供下道工序（涂台）使用，在整个配料过程及分散机运转过程中料桶敞开，桶内 DMF 极易挥发到作业场所。涂台操作是将配置好的浆料通过空气泵打至涂台刀头，均匀地涂布于基布的表面，然后放入与 DMF 具有亲和性而与聚氨酯树脂不亲和的水中，DMF 被水置换，聚氨酯树脂逐渐凝固。操

作人员在操作岗位调整涂台宽度及涂膜厚度。此过程浆料涂布于基布表面挥发面积较大，也使得该岗位 DMF 接触浓度较高。放卷岗位是将用于涂层的基布装上卷筒，此岗位为生产线的头部，不直接使用 DMF 等原料，但与涂台位于一个车间。收卷岗位是将经过涂台、水洗、烘干后聚氨酯树脂形成的均匀连续的薄膜卷起来的岗位，此岗位是生产线的尾部，不直接使用 DMF，但也与涂台位于同一车间。因此，配料和涂台岗位实际接触 DMF 水平最高，其次是放卷和收卷。另外，一些辅助岗位，如质检和维修，因在车间活动，也有机会接触到一定浓度的 DMF。

我们以某皮革制造企业的职业卫生调查和空气监测的暴露数据为例，选择 EPA 吸入风险评估模型、新加坡半定量风险评估模型、职业危害风险评估指数法三种模型，评估了不同车间、不同岗位接触 DMF 的职业健康风险。EPA 吸入风险模型评估结果显示，干法、湿法、印刷车间以及涂台、配料、放卷、收卷、辅助岗位的危害商数 HQ 均远超过 1，均为高风险。新加坡半定量风险评估模型评估结果显示，干法、湿法和印刷车间风险等级分别为 3.5（高风险），3.5（高风险）和 2.8（一般风险）；涂台、配料、放卷、收卷和辅助岗位的风险等级分别为 4（高风险），4（高风险），2.8（一般风险），2.8（一般风险）和 2.8（一般风险）。职业危害风险评估指数法评估结果显示，涂台、配料、放卷、收卷和辅助岗位的风险指数分别为 42（高度危害），33（高度危害），21（中度危害），23（中度危害），22（中度危害）。

综合上述三种风险评估模型的结果，可以得出如下结论：皮革制造行业中因 DMF 职业接触所引发的健康风险，干法、湿法车间属于高风险，印刷车间属一般风险；涂台、配料岗位属于高风险，放卷、收卷、辅助岗位属于一般风险。

另外，就模型本身来讲，相比 EPA 吸入风险模型和新加坡半定量风险评估模型，职业危害风险评估指数法综合考虑了健康效应、暴露情况和作业条件三大类因素，能够更加准确和全面的评估暴露于 DMF 引发的职业健康风险。EPA 吸入风险评估模型则更适用于已知吸入毒性参考值（Rfc），以吸入暴露为主的环境中低浓度化学物质的风险评估。

由此，提出如下建议：

(1) 对政府的建议：DMF 职业接触典型行业是皮革制造，集中分布在我国沿海地区，如江苏、浙江、福建、广东、山东，高风险岗位为涂台和配料。应重视这些地区由 DMF 职业接触所引发的健康效应问题，加强职业卫生监管。此外，监管部门对车间空气中 DMF 浓度的监测不能仅以是否超过国家标准来表示，应有明确的浓度信息，这样才能利用已有的数据进行有效的、持续的职业健康风险评估。

(2) 对企业的建议：增加对涂台、配料工人以及新工人的体检频次，及时发现敏感人员，做到早发现、早调离、早诊断、早治疗。此外，降低作业场所 DMF 浓度和做好个人防护对于降低风险具有重要作用，因此，建议改善作业环境，控制 DMF 浓度。如降低生产线密度，减少车间单位容积内 DMF 散发量；配料容器随时加盖密闭和及时进行清理，减少散发源；对尾气进行回收净化，防止车间外污染。另外，夏季应用长袖工作服代替短袖服装，班后强制洗浴，减少经皮吸收。

(3) 对标准制定者的建议：加快对 DMF 接触生物限值的制定，尤其是血中 N-甲基氨甲酰蛋白加合物 (NMHb)。NMHb 是 DMF 体内代谢产物 MIC 与血红蛋白相互作用形成的加合物，能够反映较长时间内 DMF 的累积暴露水平。确定接触限值，对于提高 DMF 职业健康风险评估的精度具有相当重要的意义。

(4) 对职业人群的建议：主动学习，了解 DMF 的职业危害，加强个体防护，正确使用企业配发的各种防护用品。班后换装、洗澡。减少酒精的摄入。

(5) 对科研工作者：相对于常用的尿中 NMF 等指标，血液中蛋白加合物 NMHb 的浓度能反应长期接触 DMF 的情况，但该蛋白加合物的提取及检测方法相对复杂，在一定程度上限制了其在生物监测中的应用，建议进一步优化检测方法，并进行接触限值参考值研究。另外，人体对毒物的反应存在较大的个体差异，DMF 进入人体后，需经过多种酶的代谢活化或解毒，建议加强 DMF 致中毒性肝损伤易感性研究，更好的保护易感人群。

# 目 录

1 前言.....	1
1.1 二甲基甲酰胺的职业危害现状.....	1
1.2 二甲基甲酰胺的健康危害特征.....	1
1.3 重点说明本次风险评估的目的.....	2
1.4 开展本次风险评估的评估方案、流程.....	2
1.5 本报告的数据和资料来源.....	3
2 二甲基甲酰胺的基本信息.....	4
2.1 物理化学性质.....	4
2.2 主要用途.....	5
3 毒性资料.....	6
3.1 人群和实验动物的代谢动力学资料.....	6
3.1.1 吸收.....	6
3.1.2 代谢.....	6
3.1.3 消除和排泄.....	8
3.2 体外试验以及实验动物研究的资料.....	10
3.2.1 体外试验的研究资料.....	10
3.2.2 动物试验的研究资料.....	10
3.3 人群流行病学资料（含临床案例）.....	18
3.3.1 肝脏及消化系统毒性.....	18
3.3.2 泌尿系统毒性.....	19
3.3.3 心脏毒性.....	19
3.3.4 免疫系统毒性.....	19
3.3.5 生殖系统毒性.....	19
3.3.6 致癌性.....	20
3.3.7 基因毒性.....	20
3.3.8 刺激性和致敏性.....	21
3.3.9 易感人群、特殊人群.....	21

3.4 根据毒性资料的数据提出限值，并比较国内外的限值.....	21
3.4.1 国外DMF的生物接触限制 .....	21
3.4.2 国内DMF的生物接触限值 .....	22
4 职业暴露评价.....	23
4.1 职业接触现状和职业健康危害.....	23
4.1.1 国内外生产情况.....	23
4.1.2 国内外使用情况.....	25
4.1.3 职业接触情况和职业危害性.....	26
4.1.4 控制措施.....	26
4.2 职业环境监测.....	27
4.2.1 概述.....	27
4.2.2 监测对象.....	27
4.2.3 空气样品的采集.....	27
4.2.4 采样与分析方式.....	28
4.2.5 监测策略与方法.....	29
4.3 生物监测.....	29
4.3.1 生物监测样品的选择.....	29
4.3.2 生物标志物筛查与验证.....	30
4.3.3 生物接触限值.....	36
4.3.4 生物监测结果的解释和局限性.....	38
4.4 职业卫生调查.....	39
4.4.1 职业卫生基本情况调查.....	39
4.4.2 国内的职业卫生事故调查.....	44
4.4.3 国外的职业卫生调查案例.....	50
5 职业暴露的剂量-反应关系评价 .....	60
6 职业健康风险表征.....	61
6.1 职业健康风险评估模型的选择.....	61
6.1.1 利用EPA吸入风险评估模型进行DMF职业健康风险评估.....	61
6.1.2 利用新加坡半定量风险评估模型进行DMF职业健康风险评估 .....	62

6.1.3 利用职业危害风险评估指数法进行DMF职业健康风险评估 .....	65
6.2 风险表征.....	65
7 不确定因素分析.....	68
8 建议.....	69
8.1 对政府的建议.....	69
8.2 对企业的建议.....	69
8.3 对标准制定者的建议.....	69
8.4 对职业人群的建议.....	69
8.5 对科研工作者的建议.....	69
9 编制说明.....	71
参考文献.....	72
附录.....	86

# 二甲基甲酰胺职业健康风险评估

## 1 前言

### 1.1 二甲基甲酰胺的职业危害现状

二甲基甲酰胺（N,N-dimethylformamide，DMF），是一种透明液体，工业品呈淡胺味，其沸点高、凝固点低、化学和热稳定性好，能和水及大部分有机溶剂互溶，有“万能有机溶剂”之称。作为重要的化工原料以及性能优良的有机溶剂，主要应用于聚氨酯（PU）腈纶、医药、农药、染料、电子等行业。在聚氨酯行业中作为洗涤固化剂，主要用于干、湿法合成革生产；在腈纶行业中作为溶剂，主要用于腈纶的干法纺丝生产；在医药行业中作为合成药物中间体，广泛用于制取强力霉素、可的松、磺胺类药品的生产；在农药行业中用于合成高效低毒农药杀虫剂，制造杀虫脒；在染料行业作为染料溶剂；在电子行业作为镀锡零部件的淬火及电路板的清洗等；其它行业包括危险气体的载体、药品结晶用溶剂、粘合剂等。

在 DMF 的生产和使用场所，DMF 主要经呼吸道吸入，也能经皮肤吸收，除引起皮肤、粘膜刺激症状外，主要的职业危害是引起急、慢性的中毒性肝损害，可表现为乏力、厌食、厌油、恶心、呕吐、腹痛、腹胀、肝区不适、肝肿大等，实验室检查 ALT、AST、 $\gamma$ -GT 增高。此外，DMF 对胃、肾脏等也有一定的毒作用，可出现尿黄、肾区叩痛、出血性胃肠炎、血清白/球蛋白比例（A/G）倒置、尿蛋白阳性、尿潜血、尿胆原阳性等。病情严重者可合并感染、腹水、肝性脑病，甚至死亡。

近十年来，国内制衣、制鞋、皮革、聚氨酯行业迅猛发展，中国成为 DMF 生产和消费增长最为快速的国家。目前，仅就聚氨酯合成革行业来说，我国就有该类企业 2000 多家，几千条生产线，总产量已经突破 4 亿多米，产量占亚洲各国生产量的 60%，从业人员约 50 余万人。DMF 的使用量和接触人群剧增，所引发的急、慢性中毒时有发生，严重危害劳动者健康。

### 1.2 二甲基甲酰胺的健康危害特征

DMF 可经呼吸道、皮肤及消化道吸收，对眼，皮肤和呼吸道有刺激作用，

工作场所主要通过呼吸道和皮肤接触。DMF 侵入机体后，主要由肝内代谢，排泄较快，主要靶器官为肝脏，肾脏也有一定损害。患者有明显乏力、右上腹胀痛、不适、黄疸，肝脏逐渐肿大、有压痛，常规肝功能检查显示异常，其中血清转氨酶升高较明显。严重急性中毒则表现为重症中毒性肝病。

除引发急、慢性肝脏损伤外，DMF 蒸气可引起眼和上呼吸道的刺激症状。污染皮肤可致轻、重不等的灼伤，皮肤起皱，肤色发白，伴有灼痛感，严重者可使皮肤膨胀，剧烈灼痛；污染眼引起灼痛，流泪、结膜充血，严重者可引起角膜坏死；胃肠道症状常有食欲不振、恶心、呕吐，腹部不适及便秘等，少数病例有中上腹痛。

### 1.3 重点说明本次风险评估的目的

近年来，国内 DMF 生产和消费增长快速，从业人员数量增加，急慢性中毒时有发生，严重危害劳动者健康，影响社会经济可持续发展。适时开展 DMF 职业健康风险评估工作，为风险管理提供依据，对于保护广大劳动者的健康具有重要意义。

本次风险评估旨在以典型 DMF 职业接触行业为例，确定不同岗位的风险等级，为风险管理提供依据。

### 1.4 开展本次风险评估的评估方案、流程

本项目评估的是 DMF 对职业接触（包括生产和使用）人群的健康危害风险。按照危害识别、剂量-反应关系评估、暴露评估和风险表征四个步骤进行，具体内容如下：

**危害识别：**收集 DMF 的理化性质、主要用途、分析方法、代谢动力学资料、体外试验和实验动物毒性资料、人群流行病学资料，确定其毒性作用。

**剂量-反应关系评估：**根据毒理学资料、职业暴露人群的流行病学调查数据，确定暴露剂量与不同的健康危害、作用机制之间的关系，建立剂量-反应关系模型，并比较国内外限值的不同。为健康风险提供定量依据。

**暴露评估：**① 收集 DMF 在国内外的生产、使用情况、职业接触情况。② 职业环境 DMF 监测情况，包括监测的对象、空气样品采集方式、布点位置、

样品分析方法、监测策略等。③ 生物监测现状，包括尿中 NMF、AMCC、HMMF，血红蛋白 N-甲基氨甲酰加合物，并综合分析比较各标志物的优缺点。

风险表征：根据危害识别提供的危害资料、剂量-反应关系评估和暴露评估提供的暴露资料，综合进行评估。

## 1.5 本报告的数据和资料来源

本报告采用的数据主要通过检索已有的、与评估相关的国际权威机构出具的相关技术报告或通告、国内外重要刊物上发表的学术论文及相关领域的权威论著和书籍所获得。人群研究和作业环境监测数据优先引用国内权威杂志报告的结果。

文献检索库主要有：中国知网 CNKI、维普中文科技期刊数据库、万方数据资源系统、Pub Med / Medline 数据库、OECD、EPA 等。

## 2 二甲基甲酰胺的基本信息

### 2.1 物理化学性质

N,N-二甲基甲酰胺（N,N-Dimethylformamide, CAS 号 68-12-2）简称 DMF，分子式 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO，分子量 73.09，室温条件下为无色液体，纯的 DMF 没有气味。市场销售的工业级 DMF 含有极少量的甲醇，水，甲酸和二甲胺，有轻微胺味<sup>[1]</sup>。DMF 是一种常用的有机溶剂，可以任何比例与水和大部分有机溶剂混溶。DMF 通过其强大的可溶性，广泛应用于多种有机、无机和树脂产品的加工和制造。如果在光照和供氧充分的环境中，温度低于 100℃时 DMF 仍可保持自身性质稳定。若温度超过 350℃，DMF 则分解为一氧化碳(CO)和二甲胺(dimethylamine, C<sub>2</sub>H<sub>7</sub>N )<sup>[2]</sup>。DMF 主要的物理和化学性质见表 2-1。

表 2-1 DMF 物理和化学特征

特征	数值	参考文献	逸度不定值
分子量	73.09		73.09
蒸汽压 (25℃) <sup>[3]</sup>	490	Riddick et al. (1986) <sup>[3]</sup>	490
溶解度 (g/m <sup>3</sup> )	可溶	BUA (1994) <sup>[1]</sup>	1.04×10 <sup>6</sup>
Log Kow <sup>[4]</sup>	-1.01	Hansch et al. (1995) <sup>[4]</sup>	-1.01
亨利定律常数 (Pa·m <sup>3</sup> /mol, 25℃)	0.0345 0.0075	Bobra <sup>a</sup> BUA (1994) <sup>[1]</sup>	0.034 53 <sup>b</sup>
密度/比重 (g/ml, 25℃) <sup>[5]</sup>	0.9445	WHO (1991) <sup>[5]</sup>	
熔点 (℃) <sup>[5]</sup>	-60.5	WHO (1991) <sup>[5]</sup>	-60.5℃
沸点 (℃) <sup>[5]</sup>	153.5	WHO (1991) <sup>[5]</sup>	
空气中半衰期 (h)	约 192	以丙烷估算的数值	170
水中半衰期 (h) <sup>[6-7]</sup>	18 36	Dojlido (1979) <sup>[6]</sup> Ursin (1985) <sup>[7]</sup>	55
土壤中半衰期 (h)	约等同于水中 的半衰期		55
沉积物中半衰期 (h)			170
悬浮沉积物中半衰期 (h)			55
鱼体内半衰期 (h)			55
气溶胶中半衰期 (h)			5
气味阈值 <sup>[4]</sup>	0.12-60mg/m <sup>3</sup>	WHO(1991) <sup>[5]</sup>	

a. 资料模型由加拿大环境化学工业评估部 (AMBEC) 环境顾问 A. Bobra 收集整理。b. 液气平衡数据由 DMER 及 AEL 的 Hala 等检测完成<sup>[8]</sup>。正辛醇/水分配系数 (Log Kow) 由 Hansch 等通过震动烧瓶试验检测。DMF 在空气中的浓度换

算系数（WHO, 1991）<sup>[5]</sup>: 1ppm=3mg/m<sup>3</sup>

## 2.2 主要用途

DMF作为一种良好溶剂广泛应用于乙烯树脂、粘合剂、农药以及环氧树脂制造业；也可用于纯化或分离乙炔、丁二烯、酸性气体和脂肪族碳氢化合物及聚丙烯、三醋酸纤维素和药品的合成制造<sup>[4,9]</sup>。DMF也是皮革制造行业中生产聚氨酯树脂的主要材料<sup>[10]</sup>。

### 3 毒性资料

#### 3.1 人群和实验动物的代谢动力学资料

##### 3.1.1 吸收

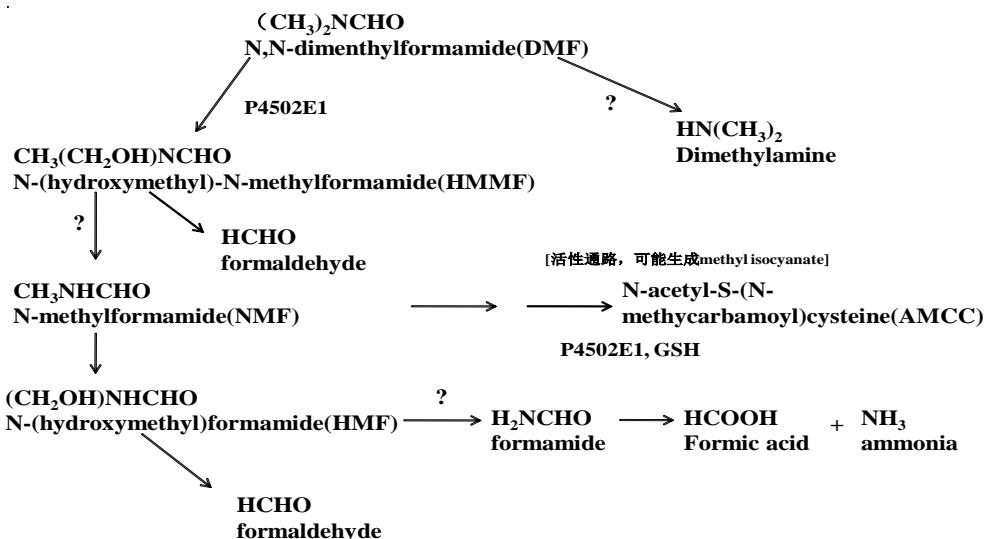
DMF 是一种工业常用有机溶剂，人群暴露主要经皮肤、消化道及呼吸道进入体内，引起机体以肝脏损害为主要表现的多种毒性效应。在鼠尾模型试验里估算的 DMF 经皮吸收速率为每 8 小时  $57\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

##### 3.1.2 代谢

###### 3.1.2.1 实验动物体内代谢研究

本节关于 DMF 毒代动力学及代谢相关的研究数据主要参考了大鼠经口毒性试验及大鼠、小鼠和猴的吸入毒性试验资料。

DMF 在体内主要经肝脏代谢。在哺乳动物体内，其代谢途径主要的由细胞色素 P450 单加氧酶系统完成。大鼠<sup>[11-12]</sup>及小鼠<sup>[12]</sup>肝脏经丙酮处理，通过肝微粒体酶及重组酶系统研究结果证实，DMF 在 P4502E1 的作用下氧化为 HMMF，后者一部分生成甲基甲酰胺（N-methylformamide, NMF）和甲醛，NMF 羟基化分解成甲酰胺，进而代谢为甲酸和氨排除体外；另外一部分 HMMF 和 NMF 发生氧化反应生成异氰酸甲酯（Methyl isocyanate, MIC,  $\text{CH}_3\text{NHCOOH}$ ）。部分异氰酸甲酯与还原型谷胱甘肽结合成 S-（N-甲基氨基甲酰基）谷胱甘肽（SMG），最终以无毒的巯基尿酸（AMCC）排出体外，少量未转化 DMF 以原形从尿中排出。研究表明<sup>[13]</sup>，HMMF、NMF、AMC 分别占 DMF 摄入量的 22.3%-60.3%、3%-4%、9.7%-22.8%。DMF 生物转化的过程见图 3-1。

图 3-1 DMF 体内生物转化过程<sup>[5]</sup>

### 3.1.2.2 志愿者人群的代谢研究

1975 年, Kimmerle 等开展了一项人群调查研究<sup>[14]</sup>, 志愿者人群单次暴露于 26 或 87ppm(78 或 261mg/m<sup>3</sup>)浓度的 DMF 4h, 或每天 4h, 持续暴露 5 天, 发现 DMF 在人体血液中代谢迅速, 24h 内主要以 HMMF 的形式在尿液中排出。另外, DMF 联合乙醇暴露试验发现, 82ppm(246mg/m<sup>3</sup>)DMF 暴露 2h 较之联合乙醇暴露, 后者血中 NMF 水平有所降低。与动物实验结果相反, 人群联合暴露试验的 DMF 浓度反而减低, 血液中乙醇和乙醛浓度并没有显著差异<sup>[15]</sup>。

另有研究联合分析了 DMF 和 AMCC 的毒性代谢通路差异。该研究设计 10 名志愿者在 DMF 浓度为 10, 30 或 60mg/m<sup>3</sup> 的环境中单次暴露 8h 或每天 30mg/m<sup>3</sup>, 连续暴露 5 天的尿液, 收集并检测尿液中 DMF、HMMF、HMF 和 AMCC 水平。另外, 3 名志愿者从水中摄取 20mg 的 AMCC, 暴露 8h 后测定其代谢产物含量。结果发现, 尿中的代谢产物比例约为 0.3%DMF 原形、22.3% HMMF、13.2% HMF 和 13.4% 的 AMCC, 这些代谢产物的排泄半衰期分别约为 2h, 4h, 7h 和 23h。与 DMF 消除时间比较, 直接摄入 AMCC 后体内半衰期为 0.5h, 清除速度明显加快, 这种现象可能与催化 DMF 代谢生成中间产物-异氰酸甲酯的活性限速酶密切相关。DMF 反复暴露的结果是, 在尿液中出现 AMCC 的蓄积, 5 次暴露后 16h 检测发现, 尿中 HMMF 清除率约为 14%, HMF 为 32%, AMCC 为 54%。

### 3.1.2.3 职业暴露人群的代谢研究

职业环境暴露通过皮肤和吸入两种途径吸收。1980 年 Lauwerys 等<sup>[16]</sup>曾经报道，在缺少个人防护装置的环境中，皮肤是全身暴露最主要的吸收方式。已证实，在接触工人尿中 DMF 的代谢产物有 HMMF、NMF、AMCC 及 DMF 原形物。其中 HMMF 浓度最高，NMF 和 AMCC 次之。吸入 DMF 后尿中代谢产物 NMF 的生物半衰期为 4-5.1h<sup>[17-18]</sup>，皮肤 DMF 蒸汽吸收为 7.8h<sup>[19]</sup>，皮肤液体吸收为 4.8h<sup>[20]</sup>。

### 3.1.3 消除和排泄

1997 年 Saillenfait 等<sup>[21]</sup>在雌性 SD 大鼠怀孕的第 12 或 18 天，单次给予 <sup>14</sup>C 标记的 DMF 剂量为 100mg/kg bw，48h 后，检测到有 60-70% 具有放射性活性的代谢产物经尿液排泄，3-4% 经粪便排泄。试验组动物在给予标记 DMF 0.5h 后，约 4% 存在于肝脏，8% 和 13% 存在于胃和小肠，0.7-0.8% 存在于肾脏。0.5-4h 后，DMF 血浆放射活性相对恒定，约为摄入剂量的 0.4-0.5%，但在此后迅速降低，8h 检测到肝脏仅有 0.5-0.6% 放射性活性存在，小肠仅检出 0.2-0.3%。怀孕第 12 天染毒组，在给予标记 DMF 0.5h 至 4h 内，约 1.5% 的剂量存在于子宫、胎盘、胚胎和羊水中，随后迅速降低，24h 时低于 0.1%。怀孕第 18 天染毒组，检测到胚胎组织为标记 DMF 摄入剂量的 6%。从 1 至 24h 的间隔进行 HPLC 分析，DMF 原形物及其代谢产物快速转移至胚胎和胎儿组织，其水平与母体血浆水平几乎相等。该 DMF 原形物质在 4-8 小时达到高峰，随后降低。

在该研究中，血浆、羊水、胎盘和胚胎中可以检测到 DMF 原形及其代谢产物。大部分 DMF 原形最初蓄积在血浆或组织中，随着 DMF 浓度的降低，HMMF 和 NMF 的含量升高。怀孕第 12 天试验组，暴露后 8h，有 40-47% <sup>14</sup>C 标记的 HMMF 累积于血浆或组织中。怀孕第 18 天试验组，染毒 16h 后，血浆或组织中的放射活性为 41-55%。NMF 在血浆及组织中的蓄积量分别为 9-13% 和 16-18%。AMCC 和甲酰胺在血浆或组织中的含量在整个时间段均小于总放射量的 4%。其他研究显示，DMF 在吸入暴露后，能够通过孕鼠胎盘屏障进入胎鼠体内<sup>[22-23]</sup>。

Hundley 等试验研究<sup>[24]</sup>，分别给予浓度为 10,250 或 500ppm (30,750, 或

1500mg/m<sup>3</sup>) 的 DMF，单次暴露 1,3,6h，或连续暴露 6h/天，每周 5 天，共给予 2 周时间，测定 B6C3F1 小鼠和 Crl: CD BR 大鼠血和尿中 DMF、NMF 和 HMMF 的水平。在单次暴露于 250 和 500ppm (750 和 1500mg/m<sup>3</sup>) 6h 后，DMF 血浆浓度曲线下面积 (AUC) 的数值与暴露水平不成比例 (大鼠和小鼠分别为 8 和 28 倍)，出现这一现象可能是由于体内对 DMF 的代谢呈现饱和状态，血中 NMF 水平并没有随之上升。与之相反的是，多次暴露后，大、小鼠代谢 DMF 的能力不断增加，重复暴露于 500ppm (1500mg/m<sup>3</sup>)，大、小鼠的 AUC 数值分别出现 3 和 18 倍的下降，NMF 血浆峰浓度水平有所上升，检测 HMMF 比例也占到 DMF 代谢终产物的 90% 以上。

Hundley 类似的研究<sup>[25]</sup>是将雄性和雌性食蟹猴分别在暴露于 30,100 或 500ppm (90,300 或 1500mg/m<sup>3</sup>)，每天 6h，每周 5 天，连续暴露 13 周后，测定其血浆和尿中的 DMF、NMF 和 HMMF 含量。在 100 和 500ppm (300 和 1500mg/m<sup>3</sup>) 剂量组，其 AUC 面积增加与 DMF 代谢产物浓度不成比例 (雄性为 19 至 37 倍，雌性为 35-54 倍)，数据与 DMF 代谢饱和基本一致。但是 NMF 水平未随之降低；反而在暴露时成比例增加，AUC 面积、血浆峰浓度和血浆半衰期在这个暴露期内一致。HMMF 是尿中主要的代谢物 (56-95%)，与 DMF 暴露期和暴露水平无关。DMF 原形物在尿中排出速度较慢，NMF 血浆中的检测浓度大于尿液的含量。

通过上述两个研究的比较分析，Hundley 指出导致 DMF 毒代动力学试验出现不一致的原因之一可能是由于种属间差异存在，对 DMF 的毒性反应不同。大鼠及小鼠在单次给予 DMF 500ppm (1500mg/m<sup>3</sup>) 后，AUC 数值和血浆峰浓度始终高于在猴体内检测的数值，重复给予该剂量，DMF 的 AUC 数值下降，NMF 血浆浓度增加，反而能够增加大、小鼠对 DMF 的代谢能力，但是这种效应在猴模型中未能清晰显示。

一项关于吸入暴露 DMF 的试验探讨了大鼠血液中 DMF 和 NMF 水平变化。分别吸入暴露 DMF 1690 mg/m<sup>3</sup> 及 6700mg/m<sup>3</sup> 4h 后，前者 NMF 的检测浓度要高于高暴露组，提示高浓度 DMF 能够抑制自身的生物转化。Kimmerle 等<sup>[26-27]</sup>也发现，DMF 6015mg/m<sup>3</sup> 暴露 3h 后血中 NMF 的浓度要比 513 mg/m<sup>3</sup> 暴露 6h 有所降低。

另有试验对 DMF 与乙醇联合暴露效应进行分析，分别检测血液中 DMF、NMF、乙醇和乙醛的浓度。发现试验的结果依赖于 DMF 和乙醇的剂量大小、时间间隔长短，以及暴露方式的选择。研究者发现，在 DMF 与乙醇共暴露时，血液中 DMF、NMF、乙醇或乙醛的浓度反而有所上升，推测其原因可能是由于 DMF 抑制了乙醇脱氢酶及乙醛脱氢酶的活性所导致<sup>[28-30]</sup>。

DMF 短期暴露 26 或 87ppm(78 或 261mg/m<sup>3</sup>)后，测定志愿者血液和尿液中 DMF 原形及其一些代谢产物的水平，研究结果表明 DMF 主要以 HMMF 的形式在 24h 内快速排出体外。另有研究表明，给予 82ppm (246mg/m<sup>3</sup>) DMF 2h 前给予 19g 乙醇，发现 NMF 在血中的浓度较低，提示 DMF 与乙醇共暴露可影响其代谢能力<sup>[15]</sup>。

## 3.2 体外试验以及实验动物研究的资料

### 3.2.1 体外试验的研究资料

人肝细胞分别暴露于 1.56mmol/L、6.25mmol/L、25mmol/L 及 100mmol/L 浓度的 DMF，观察并分析暴露 6h、12h 及 24h 时不同染毒剂量对细胞增殖的影响。结果表明，同一染毒时间、不同剂量组的细胞生长变化结果有显著的差异，其中 100mmol/L DMF 组细胞增殖率最低，但未见明显的剂量效应关系（6h 和 12h 时，25mmol/L DMF 染毒组的细胞生长变化率高于其他染毒剂量组）；同一染毒剂量组内，不同染毒时间的细胞生长变化率有显著差异，其中 24h 组细胞增殖率最低。结果表明，DMF 对细胞增殖有抑制作用，随染毒时间增加，同一染毒剂量组内细胞增殖活性变化率有下降趋势<sup>[31]</sup>。

### 3.2.2 动物试验的研究资料

#### 3.2.2.1 急性毒性

急性经口、经皮、吸入或注射毒性试验发现，大多数不同种属的动物对 DMF 的急性毒性反应均较低。经口、经皮以及注射给予 DMF 剂量一般以 g/kg.bw 为单位，吸入暴露以 g/m<sup>3</sup> 为单位。DMF 急性暴露临床表现为萎靡不振，感觉缺失，食欲不振，体重减轻，全身震颤，呼吸困难，四肢抽搐，口鼻出血，甚至

昏厥。组织病理学检查主要表现为肝脏损伤<sup>[5]</sup>。DMF 大鼠经口 LD<sub>50</sub> 为 3000-7170mg/kg bw, 经皮 LD<sub>50</sub> 为 5000-11520mg/kg bw, 吸入 LC<sub>50</sub> 为 9432-15000mg/m<sup>3</sup><sup>[5]</sup>。

### 3.2.2.2 刺激性和致敏性

IARC、WHO 和 Kennedy 对 DMF 的检测报告为仅有轻到中度皮肤刺激毒性<sup>[5,9,32]</sup>。小鼠皮肤单次给予无水 DMF 1-5g/kg.bw (未指定精确的暴露条件), 在 2.5-5g/kg.bw 剂量范围内产生瞬间轻微的皮肤致敏反应。家兔给予 DMF 0.5g/kg.bw 未观察到致敏现象。15-28 天重复给予 DMF 1-2g/kg.bw 未能诱导大鼠或家兔出现显著的局部致敏效应。50% DMF 水溶液缓慢滴注于家兔眼中可以诱发中度角膜损伤, 临床表现为中到重度角膜炎, 14 天后角膜损伤恢复不明显。

小鼠局部淋巴结接触试验发现, 小鼠耳背每天给予 DMF 25μl, 连续 3 天, 淋巴细胞增殖率 (基于[3H]胸腺嘧啶核苷掺入法) 明显增加。在后续研究中, DMF 暴露组小鼠的胸腺掺入高于对照组的 3 倍 (该研究未提供统计学分析)。与之相反的是, Kimber 等<sup>[33]</sup>的试验发现, 液体 DMF 暴露组的淋巴结增殖反应与对照组小鼠相比并不显著。

### 3.2.2.3 亚急性毒性

低浓度的 DMF 即可改变大鼠肝脏酶系的活性并伴有肝脏重量增加, 高浓度 DMF 可导致肝脏组织病理学发生改变, 肝细胞死亡, 血清肝酶浓度增加。一个短期试验研究发现<sup>[34]</sup>, 与大鼠相比, 猴对 DMF 暴露尚不敏感 (该试验仅设计了一个暴露浓度, 两只实验动物)。

剂量-效应关系研究表明, 肝脏脏器系数随 DMF 剂量增加而显著增加, 饮水暴露 0.14,70 或 140mg/kg.bw/d DMF, 连续暴露 2 周后, 雌性大鼠的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶活性显著增加<sup>[35]</sup>。有急性及短期研究数据表明<sup>[36]</sup>, 475mg/kg.bw/d 剂量的 DMF 大鼠经皮染毒, 会影响谷胱甘肽等肝脏代谢酶的活性, 肝微粒体 P450 的含量也明显减少。

### 3.2.2.4 亚慢性毒性

#### 3.2.2.4.1 亚慢性吸入毒性

1992 年 NTP 利用 F344 大鼠开展一项亚慢性吸入毒性实验<sup>[37]</sup>，将雌、雄性大鼠于 0,50,100,200,400 及 800ppm (0,150,300,600,1200 及 2400mg/m<sup>3</sup>) 浓度的 DMF 暴露染毒，每天 6h，每周 5 天，持续 13 周。结果发现 DMF 200ppm 剂量组未检测到肝脏组织病理学损伤，因此将 200ppm (600mg/m<sup>3</sup>) 作为雌、雄性大鼠的最大无作用剂量 (NOAEL)。400 和 800ppm (1200 和 2400mg/m<sup>3</sup>) 剂量组观察到轻到中度的肝细胞坏死，雌性大鼠损伤较严重。100ppm (300mg/m<sup>3</sup>) 剂量组雄性大鼠肝脏重量绝对和相对重量显著增加，但在 800ppm (2400mg/m<sup>3</sup>) 最高剂量组，肝脏重量反而下降。所有剂量组血清胆固醇水平均较对照组升高，但无显著的剂量-效应关系。雄性大鼠在染毒后 24 天，血清谷丙转氨酶 (ALT) 呈现剂量相关性升高，各剂量组差异具有显著性。然而，在暴露后 91 天，仅 400ppm (1200mg/m<sup>3</sup>) 剂量组雄性大鼠观察到 ALT 升高，血清山梨醇脱氢酶在 200ppm (600mg/m<sup>3</sup>) 剂量组显著性升高；而雌性大鼠在 200,400 及 800ppm (600,1200 及 2400mg/m<sup>3</sup>) 剂量组血清山梨醇脱氢酶及异柠檬酸脱氢酶的活性显著增加。所有剂量组雌性大鼠肝脏相对重量均显著升高，800ppm (2400mg/m<sup>3</sup>) 剂量组肝脏重量有所降低。所有剂量组的血清胆固醇水平显著增加，但不存在明显的剂量-效应关系。

Craig 等<sup>[38]</sup>给予 F344 雌、雄性大鼠 0,150,300,600 或 1200ppm (0,450,900,1800 或 3600mg/m<sup>3</sup>) 剂量的 DMF 吸入暴露染毒，每天 6h，每周 5 天，持续 12 周。1200ppm 最高剂量组观察到大鼠体重显著下降及临床化学和血液学参数的改变。最高剂量组雄性大鼠血清胆固醇显著升高；血清碱性磷酸酶 (AP) 从 300ppm (900mg/m<sup>3</sup>) DMF 开始呈剂量相关性下降。600 和 1200ppm (1800 和 3600mg/m<sup>3</sup>) 剂量组雌性大鼠血清胆固醇显著增加。300ppm (900mg/m<sup>3</sup>) 剂量组雄性大鼠血清胆固醇没有明显改变，150ppm (450mg/m<sup>3</sup>) 剂量组未观察到任何改变。肝脏在未观察到不良反应剂量 (NOEC) 150ppm (450mg/m<sup>3</sup>) 时出现轻微肝组织病理改变，该试验 DMF 的雌、雄大鼠最小可见不良反应剂量 (LOAEC) 设定为 300ppm (900mg/m<sup>3</sup>)。

B6C3F1 小鼠给予 0, 50, 100, 200, 400 或 800ppm (0,150,300,600,1200,

或  $2400\text{mg}/\text{m}^3$ ) 吸入暴露染毒, 每天 6h, 每周 5 天, 持续 12 周。各剂量组雌、雄小鼠相对肝重量显著增加, 雌性小鼠绝对肝脏重量显著增加, 但未呈现剂量效应相关性。各剂量组雄性小鼠均观察到轻微的小叶中心性肝细胞肥大,  $100\text{ppm}$  ( $300\text{mg}/\text{m}^3$ ) 及以上剂量组的雌性小鼠也观察到了该病理改变<sup>[37]</sup>。

B6C3F1 小鼠吸入暴露  $0,150,300,600$  或  $1200\text{ppm}$  ( $0,450,900,1800$  或  $3600\text{mg}/\text{m}^3$ ) 不同剂量的 DMF, 每天染毒 6h, 每周 5 天, 持续 12 周。 $600\text{ppm}$  ( $1800\text{mg}/\text{m}^3$ ) 剂量组死亡率为 10%,  $1200\text{ppm}$  ( $3600\text{mg}/\text{m}^3$ ) 剂量组为 40%, 血液及临床检验未见明显异常。组织病理学检查发现所有剂量组均存在肝细胞肥大, 其发生率和严重程度与剂量水平有关。该试验 DMF 的 LOEC 设定为  $150\text{ppm}$  ( $450\text{mg}/\text{m}^3$ )<sup>[38]</sup>。

3 只雌性和 3 只雄性食蟹猴吸入暴露浓度为  $0,30,100$  或  $500\text{ppm}$  ( $0, 90,300$  或  $1500\text{mg}/\text{m}^3$ ) 的 DMF, 每天暴露 6h, 每周 5 天, 持续 13 周。其中 2 只雄性食蟹猴在暴露结束后又进行了 13 周恢复期观察。试验方案包括了所有动物全面的组织器官病理组织学检查, 并评估雄性动物的精子形态和雌性动物的阴道细胞学涂片。 $500\text{ppm}$  ( $1500\text{mg}/\text{m}^3$ ) 剂量组未出现无明显的毒性特征, 对体重、血液学、临床化学、尿液分析、器官重量和组织病理学效应无明显影响, 因此, 研究者认为食蟹猴对 DMF 的敏感性不如小鼠或大鼠<sup>[39]</sup>。

### 3.2.2.4.2 亚慢性经口毒性

Crl: CD 大鼠 90 天 DMF 经口喂饲染毒试验, 剂量设计为  $0,10,50$  或  $250\text{mg}/\text{kg.bw/d}$ 。在  $50\text{mg}/\text{kg.bw/d}$  剂量组观察到轻微的肝细胞肿大、贫血和白细胞增多。 $250\text{mg}/\text{kg.bw/d}$  剂量组动物体重增加减少, 并伴有贫血、白细胞增多以及肝细胞肿大等异常, 雌、雄动物均观察到血清胆固醇有所增加, 但无统计学差异。因此, 该实验 DMF 的最大无作用剂量 (NOEL) 设定为  $10\text{mg}/\text{kg.bw/d}$ , 雄性大鼠相对肝重量的显著增加, 将最低可观察到效应剂量 (LOEL) 设为  $50\text{mg}/\text{kg.bw/d}$ <sup>[40]</sup>。

Becci 等<sup>[41]</sup>在对 Wistar 大鼠为期 15 周的经口喂饲染毒试验中, 雄性大鼠给予  $0,18,61$  或  $210\text{mg}/\text{kg.bw/d}$  剂量的 DMF, 雌性大鼠给予  $0,20,69$  或  $235\text{mg}/\text{kg.bw/d}$  剂量的 DMF。基于在两个较高剂量组中雌性大鼠相对肝重量显

著增加,将该试验 DMF 的 LOEL 设定为 69mg/kg.bw/d, NOEL 为 20mg/kg.bw/d。

CD-1 小鼠 DMF 经口染毒 17 周, 雄性染毒剂量为 0,22,70 或 246mg/kg.bw/d, 雌性染毒剂量为 0,28,96 或 326mg/kg.bw/d。该试验未发现明显的毒性效应以及血液形态学、血液化学及尿液参数的改变。组织病理学检查仅在高剂量部分雌性和雄性动物中观察到轻微肝脏改变。所有剂量组相对肝脏重量呈剂量依赖性增加, 但仅中剂量和高剂量雌性以及高剂量雄性小鼠存在统计学差异。基于雌性大鼠观察到相对肝脏重量显著性增加, 该试验将 DMF 的 LOEL 设定为 96mg/kg.bw/d, NOEL 值为=28mg/kg.bw/d<sup>[41]</sup>。

比格犬 (每组雌、雄各 4 只) 分别给予 0,1,4,7,0 或 34.8mg/kg.bw/d 剂量的 DMF, 持续染毒 13 周, 试验周期内计算食物消耗量及体重增加量, 并进行听力及眼底检查、临床指标检测、脏器称重以及组织病理学观察, 该试验结果未观察到 DMF 对实验动物的毒性效应<sup>[42]</sup>。

### 3.2.2.5 慢性毒性和致癌性

#### 3.2.2.5.1 慢性吸入毒性

Malley 等<sup>[43]</sup>给予 Crl: CD BR 大鼠 0,25,100,或 400ppm (0,75,300 或 1200mg/m<sup>3</sup>) 剂量的 DMF 蒸汽暴露染毒, 每天 6h, 每周 5 天, 持续 24 个月。试验结束时未发现明显的毒性反应, 400ppm (1200mg/m<sup>3</sup>) 剂量组动物体重增加减少, 血液学及尿液指标正常。血清山梨醇脱氢酶浓度在 100 和 400ppm (300 和 1200mg/m<sup>3</sup>) 剂量组呈现剂量依赖性增加。400ppm (1200mg/m<sup>3</sup>) 剂量组雌、雄大鼠相对肝脏重量增加。高剂量组动物显微镜观察结果表明, 雌性动物的子宫内膜息肉发生率上升 (对照组, 低中高剂量组雌性的发生率分别为 1.7%, 5.1%, 3.4% 和 14.8%)。该实验室以前的对照数据表明, 子宫内膜息肉发生率变异较大 (14 个对照组的发生率为 2-15%, 均值为 6.6%), 因此研究者认为在此暴露条件下, DMF 不具有致癌性。基于实验动物中心小叶肝细胞肥大发生率显著性升高, 以及肝脏脂褐质/血铁黄素聚集和雌性动物肝细胞点状坏死病变, 该慢性试验将 DMF 的 LOEC 设定为 100ppm (300mg/m<sup>3</sup>), NOEC 设定为 25ppm (75mg/m<sup>3</sup>)。

Crl: CD1 (ICR) BR 小鼠给予 0,25,100 或 400ppm (0,75,300 或 1200mg/m<sup>3</sup>)

剂量的 DMF，每天暴露 6h，每周 5 天，持续 18 个月。结果发现所有组别的血液学指标均正常，100 和 400ppm 剂量组雄性动物的相对肝脏重量显著增加。所有剂量组病理学检查均观察到肝脏发生病理性改变，雄性小鼠为小叶中心肝细胞肥大、肝脏枯否细胞增生以及色素积累，雌、雄性小鼠发生单个肝细胞坏死。基于上述组织病理学变化，将该试验 DMF 的 LOEC 设定为 25ppm (75mg/m<sup>3</sup>) [43]。

### 3.2.2.5.2 慢性经口毒性

Llewellyn 等<sup>[44]</sup>经水给予 BD 大鼠 10mg/kg.bw/d 及 20mg/kg.bw/d 剂量的 DMF，分别持续染毒 500 天和 250 天，该试验未进行特定的组织学检查，但试验结果显示 DMF 并能不诱发肿瘤。经饮水给予雌性蒙古沙鼠浓度为 1.0-6.6% 的 DMF (约为 5-40mg/kg.bw/d)，连续染毒 200 天。试验发现，1.7% (约为 7-11mg/kg.bw/d) 及以上浓度的 DMF 暴露导致动物早期即可出现死亡情况，DMF 暴露组均出现肝脏退行性病变和肾脏充血。

### 3.2.2.5.3 注射致癌性

在研究黄曲霉素致癌性的试验中，经 DMF 暴露后的对照组仓鼠未发现任何肿瘤。该研究以 5 只雌性和 5 只雄性仓鼠每周经腹腔注射 0.1ml 浓度为 50% 的 DMF 溶液 (相当于每次注射 47mg/kg.bw)，作为对照组，持续染毒 6-8.5 个月，然后停止暴露直到动物死亡 (平均生存期为 19 个月)。该试验反复腹腔注射 DMF 10 周后，未发现肿瘤发生率的增加<sup>[45]</sup>。

### 3.2.2.6 基因毒性

已经开展的多数 DMF 基因突变研究发现，DMF 基因毒性的体外试验结果几乎全为阴性。在 20 个沙门氏菌分析结果中，18 个为阴性。6 个大肠杆菌研究结果也全部为阴性。关于 DMF 基因遗传效应和基因毒性的研究较少，但大部分试验结果也是阴性的。人淋巴细胞和中国仓鼠卵巢癌细胞的染色体畸变 (CAS) 试验结果为阴性，人外周淋巴细胞的试验结果则为弱阳性。3 个小鼠淋巴瘤的 DMF 基因毒性试验，其中两个为阴性，一个为弱阳性。人成纤维细胞、

小鼠肝细胞和 Hela 细胞的非常规 DNA 合成研究（UDS）均是阴性结果，但在大鼠肝细胞试验中结果既有阴性也有阳性。小鼠及仓鼠肝细胞 DNA 修复试验结果为阴性的，在人肝细胞中同样也为阴性<sup>[46-50]</sup>。

Kirkhart 及 Antoine 关于 DMF 的微核试验也同样是阴性结果<sup>[51-52]</sup>。Salamone 等<sup>[53]</sup>在后期的试验研究中，将 DMF 暴露剂量水平间隔增大至 2000mg/kg.bw 剂量，也未出现阳性结果。Salamone 将 DMF 给予至 80%LD<sub>50</sub> 剂量时依旧未观察到它的基因毒性效应<sup>[54]</sup>。

### 3.2.2.7 生殖毒性

#### 3.2.2.7.1 生育毒性

大鼠或小鼠的中长期试验研究结果表明<sup>[37,43]</sup>，在吸入或经口给予 DMF 后，未观察到对动物生殖器官器官重量或组织病理学的影响。大、小鼠给予 800ppm (2400mg/m<sup>3</sup>) DMF 连续 13 周后，精子密度、活性或计数以及动情周期间隔无显著差异<sup>[37]</sup>。猴在给予 500ppm (1500mg/m<sup>3</sup>) DMF 后的精液量、精子活性、精子计数及形态学无明显改变<sup>[39]</sup>。有研究发现，持续 13 周给予 800ppm (2400mg/m<sup>3</sup>) DMF 可以延长雌性大鼠的动情周期<sup>[37]</sup>。

SD 大鼠暴露于浓度 30 或 300ppm (90 或 900mg/m<sup>3</sup>) 的 DMF，每天 6h，每周 5 天，持续暴露 6 周后，并未发现动物生殖器官的组织病理学改变。染毒雄性与正常雌性大鼠交配 6 周，仅在低剂量组观察到可见胎鼠数量的减少<sup>[55]</sup>。

NTP 开展的一项瑞士小鼠多代研究试验中<sup>[56]</sup>，饮水给予浓度为 0,1000,4000 和 7000mg/L 的 DMF 染毒。该试验发现 F0 代雌、雄小鼠相对肝脏重量以及雌性小鼠肾脏、肾上腺重量增加，因此确定 F0 代的最大无作用剂量为 1000mg/L (平均 219mg/kg.bw/d)。4000 和 7000mg/L 剂量组的 F0 代小鼠出现生育率及繁殖能力下降。交叉试验研究证实雌性为受影响的性别。在 F1 代交配后，所有剂量组的 F2 代的产仔数及活鼠体重均有降低。解剖发现，最高剂量组 F1 代雄性和雌性体重下降，所有剂量组的雌、雄小鼠绝对和相对肝脏重量增加。该研究认为，F0 代小鼠两个 DMF 最高剂量组以及 F1 代所有剂量组均存在生殖和发育毒性。

1983 年 Antoine<sup>[52]</sup>给予小鼠单次注射足量的 DMF 染毒，结果并未观察到

精子畸形等生殖毒性效应。

### 3.2.2.7.2 发育毒性

Hellwig 等<sup>[57]</sup>研究发现，吸入或经口给予 DMF，畸形的发生率较低，仅在 450ppm(1350mg/m<sup>3</sup>)吸入给予雌性家兔或大鼠经口摄入 503mg/kg.bw/d 时，可以观察到胎儿畸形。有研究表明<sup>[58]</sup>，Crl: CD 大鼠给予 300ppm (900mg/m<sup>3</sup>) DMF 后，孕鼠体重增加略有降低，胎鼠体重较对照组显著下降，因此设定该试验孕鼠的 LOEC 为 300ppm。

经皮染毒试验研究与上述结果相似<sup>[59]</sup>，仅在产生母体毒性的 DMF 剂量(大鼠为 944mg/kg.bw/d；家兔为 400mg/kg.bw/d；小鼠为 944mg/kg.bw/d) 观察到胎儿畸形。另有研究表明<sup>[60]</sup>，945mg/kg.bw/d 剂量的 DMF 暴露可以观察到胚胎毒性，但对孕鼠体重的影响不明显，未产生可见的母体毒性。

小鼠胚胎肢芽试验研究发现<sup>[61]</sup>，DMF、NMF、HMMF、AMMF、L-半胱氨酸及谷胱甘肽未对生殖发育产生不良影响，而 AMCC，SMC 和 SMG 对胚胎的生长和发育存在明显的毒性反应。

### 3.2.2.8 神经毒性

Savolainen 等<sup>[62]</sup>通过饮水给予 Wistar 大鼠 0,7,35, 65mg/kg bw/d 剂量的 DMF，连续染毒 2 周或 7 周，分离左大脑胶质细胞检测蛋白酶及 2',3'-环核苷酸 3'-磷酸酶的活性，右大脑用以分析 RNA、谷胱甘肽、琥珀酸脱氢酶及偶氮还原酶的活性。2 周后，所有剂量组 2',3'-环核苷酸 3'-磷酸酶的活性均呈现剂量相关性增加。给予 DMF 剂量为 0, 8, 39, 75mg/kg bw/d 持续染毒 7 周后，所有剂量组动物的饮水量均显著下降，脑组织偶氮还原酶和琥珀酸脱氢酶的活性显著降低。

### 3.2.2.9 免疫毒性

Mraz J 等<sup>[63]</sup>试验研究发现，DMF 染毒小鼠胸腺和脾脏脏器系数减轻，SRBC 介导的迟发型反应明显受到抑制，表现为外周血淋巴细胞酸性 α-醋酸酯酶 (ANAE) 反应标记阳性率降低，ConA 诱导的淋巴细胞增值能力受到抑制，

小鼠脾脏 IL-2 释放减少。

### 3.3 人群流行病学资料（含临床案例）

DMF 具有一定的挥发性，在作业过程中，工人可因接触 DMF 蒸汽中毒。一般急性中毒原因多由于生产设备故障，大量接触毒物所致。慢性中毒通常与作业工人生产环境差、个人防护措施不到位，DMF 持续低剂量暴露有关。DMF 中毒多是通过呼吸道和皮肤同时吸收，并以皮肤接触为主要暴露途径。

#### 3.3.1 肝脏及消化系统毒性

与动物实验的研究结果基本一致，临床病例报告和职业暴露人群横断面研究也认为肝脏是 DMF 毒性作用最主要的靶器官。作业工人 DMF 急性中毒累及肝脏后，会出现不同程度的急性肝损伤，引起肝脏毒性及消化系统的相关疾病。临床症状主要包括腹痛、腹胀、食欲减退、恶心呕吐、便秘或腹泻以及肌肉共济失调等；腹部检查可有腹部压痛、肝肿大、肝区叩痛及黄疸等体征。实验室检查可以发现肝功能异常，如血清谷丙转氨酶 ALT、谷草转氨酶 AST、碱性磷酸酶 AP 及胆红素升高，或伴有肝脏组织病理形态学的改变<sup>[64]</sup>。也有临床报道工人接触 DMF 后，出现过鼻部和皮肤过敏，以及酒精不耐受症状，如面部潮红、头晕、恶心及胸闷气短等。Lauwerys 等<sup>[16]</sup>流行病学调查研究发现，作业工人首次出现临床不适症状时，作业场所的 DMF 平均最低暴露值一般在 10ppm(30mg/m<sup>3</sup>)左右，近年来的发病平均值甚至更低，约为 1.2ppm(3.6mg/m<sup>3</sup>)。有关人群研究发现，肝脏损伤程度与 DMF 暴露的强度、持续时间、暴露范围以及频率有关，在 DMF 浓度为 1-6ppm(3-18mg/m<sup>3</sup>)的范围内尚未观察到存在剂量-效应关系；当 DMF>7ppm(21mg/m<sup>3</sup>)时，临床即表现为血清转氨酶的明显升高。

1997 年 Fiorito 等<sup>[10]</sup>对 75 人的合成革加工现场进行调查发现，不同作业场所空气中 8h 平均 DMF 水平约为 20mg/m<sup>3</sup> (~7ppm) (2-40mg/m<sup>3</sup>)，作业工种主要涉及使用聚氨基甲酸乙酯树脂、染料和大量 DMF(约 14 吨/天)合成人造皮革的行业，液体 DMF 暴露主要通过皮肤接触，工作年限平均为 3.8 年。研究设立 75 人非暴露对照，去除饮酒、性别、年龄、肝病病史等混杂因素，分别进行常

规体检、肝脏功能（AST、ALT、AP、BA、甘油三酯、胆固醇等）以及 A、B、C 型肝炎病毒检测分析。该研究发现 DMF 暴露工人有 50% 出现了胃肠道症状，AST、ALT 和 AP 明显升高，且肝功指标与 DMF 暴露明显相关。

作业工人连续 3 个月暴露于 DMF 浓度为 5-20ppm 的工作环境中，发现工人中毒肝脏主要发生了肝细胞凋亡、枯否细胞增生、微囊泡样脂肪变性等病理形态学变化，伴有复合溶酶体形成以及线粒体多形性改变等超微结构异常。

### 3.3.2 泌尿系统毒性

临幊上 DMF 急性中毒可引起急性中毒性肾病，查体可有肾区叩痛，尿常规检查可见尿蛋白阳性、尿中潜血或尿胆原阳性等<sup>[65]</sup>。DMF 职业暴露人群的亚硝酸盐、酮体等指标阳性率也较一般人群明显升高<sup>[66]</sup>。

### 3.3.3 心脏毒性

杭州市某区 2012 年全国职业人群健康调查发现<sup>[66]</sup>，与一般人群相比，DMF 职业暴露人群的体重、身高、血压和彩超结果无显著差异，但心率较慢且有统计学意义，心电图异常则明显增加；1988 年对美国一所丙烯腈纤维加工车间开展队列研究发现，DMF 接触工人缺血性心脏病的死亡率升高<sup>[67]</sup>。心电图检查没有发现合成革车间 DMF 作业工人的心功能明显异常，心动过速和心悸等心率失常也是偶发病例<sup>[68]</sup>。

### 3.3.4 免疫系统毒性

DMF 对细胞免疫、体液免疫及单核巨噬系统等机体多个免疫功能均有不同程度的损伤，主要以细胞免疫otoxicity 较为显著。有研究发现，DMF 可以导致职业暴露人群的外周血及骨髓像异常，显示为外周血单核细胞升高，淋巴细胞和嗜酸性粒细胞降低，差异具有统计学意义，且异常指标持续时间与中毒严重程度有关；临床 DMF 中、重度中毒患者的骨髓像表现则类似于再生障碍性贫血<sup>[69]</sup>。

### 3.3.5 生殖系统毒性

Chang MJ 等<sup>[70]</sup>对 DMF 接触暴露工人开展流行病学调查，发现女工月经异

常者明显增多，主要表现为月经周期异常及经血量增多。男性工人配偶发生自然流产的几率显著高于对照组。该调查推测，自然流产可能是由于 DMF 损伤男性性腺，导致精子异常，影响受精或胚胎停育所致。张幸<sup>[71]</sup>对使用 DMF 的合成革加工车间调查显示，DMF 存在一定的生殖毒性，可以引起该工种男性的卵泡刺激素、间质细胞功能以及黄体生成素轴异常。

### 3.3.6 致癌性

1988 年 Chen 等<sup>[67]</sup>的队列研究及 1989 年 Walrath<sup>[72]</sup>的病例对照研究曾经报道 DMF 职业人群暴露会导致睾丸肿瘤的发生。在一项针对 3859 例作业人员的流行病学调查中发现，DMF 和丙烯腈暴露人群发生口腔或咽喉部肿瘤、肺癌、前列腺癌、胃癌、神经系统肿瘤及膀胱癌的发生率增加，且与暴露水平和持续时间有关。Chen 的队列研究中，将 DMF 暴露水平分为低、中、高三个等级，低浓度暴露<10ppm(<30mg/m<sup>3</sup>)，中浓度暴露略高于 10ppm，高浓度暴露则更高。研究发现 DMF 职业暴露致膀胱癌和口腔癌的发病率明显增加，且这些病例都伴有长期的吸烟史。Walrath 病例对照研究调查了 4 家与 DMF 作业有关的工厂共 8700 例工人，除了上述肿瘤之外，肝癌、皮肤恶性黑色素瘤的发病率有所增加，但与对照组之间没有明显差异。Ducatman<sup>[73]</sup>等曾报道 1981-1983 年期间，在美国从事 F4 幻影喷气机外表面加工及修补的 153 名作业人员中，有 3 人罹患睾丸干细胞肿瘤。

### 3.3.7 基因毒性

Berger<sup>[74]</sup>等 1985 年研究发现，DMF、NMF 及二甲胺会引起血液淋巴细胞值升高，监测血液中 DMF 平均浓度为 12.3mg/m<sup>3</sup>，NMF 5.3 mg/m<sup>3</sup>，二甲胺 0.63mg/m<sup>3</sup>。1981 年 Koudela 和 Spazier 也报道了暴露于 150-180mg/m<sup>3</sup> 浓度的 DMF 作业环境中，会引起淋巴细胞数增加，改进生产设施降低 DMF 暴露水平后，异常细胞发生率减少到了 1.49%-1.59%。22 名暴露于浓度为 0.3-5.8ppm DMF 的皮革加工作业女工，外周血细胞姐妹染色单体交换的几率增加，且在中、高暴露组存在明显的剂量-效应关系<sup>[75]</sup>。

1999 年 IRAC 关于 DMF 的遗传毒性评估报告显示，由于 DMF 暴露的复杂

性以及多项研究数据重复性不强，对于 DMF 的遗传毒性作用仍存在争议。

### 3.3.8 刺激性和致敏性

DMF 蒸气暴露可以引起眼睛、上呼吸道的轻、中度刺激症状。污染皮肤可导致皮肤不同程度的灼伤，表现为肤色发白，伴有灼痛感，严重时皮肤肿胀，疼痛剧烈。

目前尚未检索到国内外有关人群皮肤刺激性和致敏性的研究资料。

### 3.3.9 易感人群、特殊人群

易感人群：肝脏细胞色素单加氧酶 P450 2E1 在 DMF 体内代谢过程中发挥重要作用。DMF 代谢中间产物异氰酸甲酯（MIC）具有极强的亲电子活性，能与肝脏亲核大分子结合，损害肝细胞。体内可通过 GSH-S-转移酶发挥解毒功能，催化谷胱甘肽（GSH）与部分 MIC 结合经尿液排出体外，因此 GST 也与 DMF 的代谢关系密切。有研究表明<sup>[76]</sup>，DMF 对人体的毒性效应存在显著的个体差异，DMF 急性肝损伤程度可能与其体内代谢规律有关，主要表现在个体间肝细胞代谢酶的活力存在差异。徐承敏等<sup>[77]</sup>对某皮革厂开展病例-对照研究发现，携带 GSTM1 基因型个体的作业人员肝功能异常的风险有所增加。目前国内还没有 CYP2E1 基因多态性与 DMF 肝中毒易感性的关系研究。Nomiyama 等<sup>[78]</sup>对 44 名 DMF 职业暴露人群 CYP2E1 Pst I 位点基因多态性与尿中 NMF 水平的关系进行研究，未发现二者存在相关性。CYP2E1、GSTs 等多种肝代谢酶的活性能否成为 DMF 肝脏毒性效应的易感标志物，通过该类代谢酶筛查 DMF 肝中毒易感人群是否可行，是今后 DMF 中毒防治及靶器官毒理学研究领域需要关注的重点。

特殊人群：酒精、单加氧酶抑制剂等可以改变肝药酶的活性，因此有饮酒史、肝病史以及长期服药史的人群可能成为 DMF 肝毒性损伤的特殊人群。

## 3.4 根据毒性资料的数据提出限值，并比较国内外的限值

### 3.4.1 国外 DMF 的生物接触限制

美国 ACGIH<sup>[79]</sup>和德国均以尿中 NMF 浓度作为 DMF 的职业接触检测指标。

1991 年, ACGIH 推荐职业暴露 DMF 的生物接触限制 (Biological exposure limit, BEI) 为班末尿中 NMF40mg/g.Cr(肌酐), 1994 年 ACGIH 建议修订为 20mg/g.Cr(肌酐), 2001 及 2005 年推荐 BEI 值为 15mg/L, 该数值是基于 8h 时间加权品均接触浓度, 即线性阈限值 (TLV) 30mg/m<sup>3</sup> 制定的。德国 1995 年推荐的生物耐受量 BAT 值为班末尿中 NMF15mg/L, 相当于 MAK 值 30mg/m<sup>3</sup>。2003 年 DFG 将 BAT 值修改为 35mg/L<sup>[80]</sup>。

### 3.4.2 国内 DMF 的生物接触限值

2005 年 10 月全国职业病诊断标准委员会推荐的职业接触 DMF 生物限值为: 工作班末尿中 NMF 35.0mmol/mol 肌酐 (18.0mg/g 肌酐)。我国目前现行的《工作场所有害因素职业接触限制》GBZ2.1-2007 中规定, 生产环境空气中 DMF 的时间加权平均容许浓度 (PC-TWA) 为 20mg/m<sup>3</sup>, 超限倍数为 2, 但至今尚未建立尿中 DMF 和 NMF 的标准方法, 也没有制定相关的生物接触限值。国内对 4 个使用 DMF 具有代表性的不同行业进行现场调查<sup>[81]</sup>, 开展班末尿 NMF 含量与工作场所空气中 DMF 浓度 (TWA) 的关系研究, 结果发现二者呈直线相关, 回归方程为  $NMF=1.0443DMF-2.6235$ 。按照我国现行工作场所空气中 DMF20mg/m<sup>3</sup> 推算, NMF 为 35.5mmol/mol 肌酐, 与标委会推荐值基本一致。Kawai 等<sup>[82]</sup>对 116 名作业工人研究发现, 班末尿 NMF 含量同样与空气中 DMF 浓度呈直线相关。

## 4 职业暴露评价

### 4.1 职业接触现状和职业健康危害

#### 4.1.1 国内外生产情况

当前全球二甲基甲酰胺（DMF）的市场状况是：欧美等发达国家二甲基甲酰胺的市场发展比较成熟，产量和消费量的增长都比较缓慢，亚洲尤其是中国成为二甲基甲酰胺生产和消费增长最为快速的国家和地区。由于中国国内快速发展的市场，尤其是聚氨酯浆料行业的强劲发展，推动国内二甲基甲酰胺的需求，因此市场未来发展充满了机遇和挑战。

表 4-1 国外主要 DMF 生产厂家及生产能力(kt/a)

地区	生产厂商	生产能力	合计
美国	杜邦公司(DUPONT)	40	236
	空气产品公司(AIR PRODUCT)	7	
德国	BASF	60	236
	LEUNA	19	
日本	日本化学公司 (NITTO)	25	236
	三菱瓦斯公司 (MITSUBISHI GAS)	20	
英国	ICI	15	
比利时	UCB	16	
韩国	韩国化肥公司 (KOREA FERTILIZER)	8	
墨西哥	塞拉尼斯公司 (CELANESE MEXICANA)	6	
巴西	BASF	6	
加拿大	CHNOOK	6	
西班牙	ERISTISA	5	
印度	VAM	3	

在 2001 年，世界 DMF 的消耗量约为 285kt，并且大部分作为工业溶剂使用。目前世界 DMF 总生产能力约每年 270-290kt。在欧洲（包括德国）的产量

在每年 50kt 到 100kt 左右。德国的巴斯夫 (BASF AG, Ludwigshafen)，2000 年生产的 DMF 在 50kt 到 100kt。此外，生产商还分别位于比利时，韩国、日本、西班牙和美国。在亚洲，生产量为每年 100kt 到 500kt。在韩国，2004 年工业用 DMF 大约为 73,385t，其中超过 3600 名工人在工作场所使用 DMF。在北美，生产量为每年 50kt 到 100kt<sup>[83-85]</sup>。

世界上具有竞争能力的地区和厂商见表 4-1。

中国生产 DMF 的工厂共有十多家，但生产规模小，技术装备落后，生产方法大多为甲酸甲酯法，该法成本高，不能满足化纤、医药、石化等行业的要求，且受国外低价进口产品的冲击，导致开工率严重不足，随着采用一步合成法生产厂家的上马，近几年国内 DMF 产量在每年 25 kt 左右。中国 DMF 生产能力在每年 1 kt 以上的主要生产厂家见表 4-2。其余如辽宁铁岭化工厂、衢化集团、湖南衡阳有机合在化工厂等生产能力分别为每年 500、800、500 t<sup>[83]</sup>。

表 4-2 国内生产厂家及生产能力

生产厂家	生产方法	能力 (kt/a)	合计
南通第三化工厂	甲酸甲酯法	1	
江苏涟水化工厂	甲酸甲酯法	1	
徐州溶剂厂	甲酸甲酯法	1	
牡丹江银溪化工厂	二步法	1	
河北东亭化工总厂	二步法	7	58.5
江苏武进化肥厂	二步法	2	
衡阳三化	甲酸甲酯法	2	
连去港曙光化工厂	甲酸甲酯法	2	
江苏新亚化工集团	CO 一步合成法	12	
山东新亚化工集团	CO 一步合成法	8	
浙江山化工总厂	CO 一步合成法	8	
开平氮肥厂		2.5	
安徽淮化公司		10	

#### 4.1.2 国内外使用情况

DMF 是一种沸点高、凝固点低、化学和热稳定性好的优良有机溶剂。例如，采用以 DMF 为溶剂的腈纶干法纺丝工艺生产出的腈纶具有疏水性好、覆盖力强、质地柔软、手感好等特点。在湿法聚酯合成革生产中，DMF 溶液中，可用于涂布各种延伸性或丝基质材料。在染料中作溶剂，用于合成纤维染色，可提高匀染性等。由于 DMF 较强的溶解能力，使之在胶片及纤维生产中特别有用。另外，它在涂料、印刷油墨及粘合剂配方中也可用作助溶剂。在湿法聚酯合成革生产中，DMF 可作为聚氨酯树脂的洗涤固化剂。而用于皮革染色时，可使皮革色度均匀，不褪色。又如，将某些聚酰胺加入 DMF 溶液中，用于合成纤维染色，可提高匀染性等。此外，DMF 还可用作载体的溶剂，如以 DMF 与  $\text{BF}_3$ (三氟化硼)形成一种聚合晶体，使  $\text{BF}_3$  由气体变成固体而易于运输。用于分离过程作为一种选择性溶剂，DMF 可用于各种烃类和无机气体的选择性吸收，如使用 DMF 洗涤乙烯来去除其中的乙炔，从而将乙烯提纯。DMF 用于 C4 和 C5 馏分的萃取蒸馏时，当使用沸点介于 DMF 和待分离烃沸点之间的烃类稀释剂时，萃取蒸馏塔和洗涤塔再沸器温度均可降低。DMF 也可用于酯和醚的分离，即将 DMF 与其客观存在高沸点溶剂并用，可将乙酸乙酯从乙醇/水的二元或三元共存物中分离出来。用于选择性溶剂萃取作为选择性溶剂，DMF 可用于石油加工等许多领域的萃取工艺。例如：在润滑油原料精制过程中，DMF 能有效地将非链烷烃从链烷烃中萃取分离出去；在间苯二甲苯和对苯二甲酸等性质相似、很难分离的多元羧酸物系中，用 DMF 溶剂萃取或分步重结晶，都可较容易地使之分离开来；DMF 还可将三聚氰酸从含有尿素、缩二脲和三聚氰酸的酰胺粗品中萃取出来。另外，DMF 还可用于从石油馏分中萃取分离酸类，从铝皂保分离脂肪酸等。另外，DMF 作为化学合成的反应介质，作为结晶溶剂用于药品的精制及用于镀锡零部件的淬火等方面也有相当的用途<sup>[83]</sup>。DMF 作为精细化工合成中的主要溶剂，在聚丙烯腈纤维的生产中，聚氨酯涂层和电子工业中。其他的产业分布在不同的应用中，例如涂漆，表面涂层，尼龙涂层，吸附剂，清洁剂和萃取剂。世界上 DMF 最大的生产厂商是德国 BASF 公司，它垄断了西欧 DMF 的生产，产品主要用作聚丙烯腈的溶剂，其次用于丁二烯抽提。巴斯夫已经放弃之前将 DMF 作为溶剂在植物暴露剂的配方。然而，在芬兰最近登记的产品

信息中，DMF 用于农药的溶剂。美国 DMF 产量的 40% 左右用作聚丙烯腈纺线的溶剂，其次作于医药、染料、丁二烯抽提。日本 DMF 用作聚丙烯腈和人造革等的溶剂，供求趋于稳定，部分出口中国台湾省。此外，产品的注册信息表明，有许多产品含有含量上非常高（高达 100%）。产品类型包括溶剂，中间体，涂料，油漆和清漆。在这些产品中，有一些产品是供给私人使用的。因此，消费者和职业的暴露是不能避免的。在德国的生产厂家，工人的暴露做了较好的控制<sup>[83-84]</sup>。

#### 4.1.3 职业接触情况和职业危害性

在我国，最具代表性的 DMF 职业接触人群当属聚氨酯（PU）行业工人，尤其近十年来，国内制衣、制鞋、皮革制造迅猛发展，中国已成为 DMF 生产和消费增长最为快速的国家。目前，我国有聚氨酯合成革类企业 2000 多家，生产线几千条，总产量已经突破 4 亿多米，占亚洲各国生产量的 60%，从业人员约 50 余万人。主要分布在沿海地区，如江苏、浙江、福建、广东和山东等省。

美国国家职业安全卫生研究所(NIOSH)总结的 DMF 的健康危害如下：DMF 可以通过皮肤、吸入或摄入吸收，主要导致肝毒性，可引起腹部疼痛、便秘、恶心和呕吐、头痛、虚弱、眩晕等，此外还可引起皮肤问题以及酒精不耐受。还没有充足的证据证实其致癌性和对人类生殖功能的影响<sup>[86]</sup>。

#### 4.1.4 控制措施

NIOSH 建议用以下的措施来减少 DMF 在工作场所的暴露：

危害意识（Hazard awareness），工人应该被告知关于 DMF 可能引起的潜在的健康危害。安全数据表（MSDS）等材料也应该提供给可能暴露于 DMF 的工人。

培训（training），工人应该接受的培训包括：避免皮肤接触 DMF 的重要性；使用合适的保护设备（例如防护衣物和呼吸保护）；工作中安全使用 DMF 的必要的特殊工作技能的练习。

工程控制（engineering controls），利用合适的工程控制来保证工作场所的 DMF 的暴露不会超过 NIOSH 的 REL（recommended exposure limit，推荐暴露

限制)或 OSHA 的 PEL(Permissible exposure limits, 允许暴露限制)的 8-hr TWA 的 10ppm 的限值。对于所有的有毒化学品，实际暴露应该远远低于这个限值。工程控制应该包括以下考虑：用毒性更低的材料来替代；用密封的过程；将工人和加工过程分开；设计和安装合适的通风设备<sup>[86]</sup>。

## 4.2 职业环境监测

### 4.2.1 概述

DMF 的职业环境监测是对生产或涉及使用 DMF 的作业者的作业环境进行有计划、系统的检测，分析作业环境中 DMF 的浓度以及 DMF 在时间、空间的分布及消长规律。职业环境监测是职业卫生的重要常规工作，按照《职业病防治法》要求，企业应该根据职业卫生工作规范，定时地监测作业环境中有毒有害因素。通过职业环境监测，既可以评价作业环境的卫生质量，判断是否符合职业卫生标准要求，也可以估计在此作业环境下劳动的作业者的接触水平，为研究暴露的剂量-反应或效应关系提供基础数据。

### 4.2.2 监测对象

尽管企业在生产或涉及使用 DMF 的过程中，或多或少会使用多种毒性大小不同的化学物，工人接触的化学物也是多种多样。本次报告涉及的监测对象主要是二甲基甲酰胺，它属于化学因素的监测。

### 4.2.3 空气样品的采集

空气样品中二甲基甲酰胺（DMF）的采集较常用的包括硅胶管采样，多孔玻板吸收管采样，活性炭管采样。

#### (1) 硅胶管采样<sup>[87-88]</sup>

短时间采样：在采样点，打开硅胶管两端，以 100ml/min 或 200ml/min 流量采集 15min 空气样品；

长时间采样：在采样点，打开硅胶管两端，以 50ml/min-100ml/min 流量采集 1-4h 空气样品；

空白样品：将硅胶管带至采样点，除不连接空气采样器采集空气样品外，

其他操作同样品。采集样品后，立即封闭硅胶管两端，置于清洁容器内运输和保存。

样品解吸：将采过样的前后段硅胶颗粒分别倒入离心管中，各加入 1-5ml 蒸馏水，密封后于振荡器上振摇解吸 15min，或超声 30min，样品空白按同样方法处理。最后解吸液用 0.22 微米水系过滤头过滤，待测。可用液相色谱或气相色谱检测。

#### (2) 多孔玻板吸收管采样<sup>[89-91]</sup>

在采样点，将装有 10ml 水的多孔玻板吸收管，以 1L/min 流量采集 15min 空气样品。采样后封闭吸收管的进出口，回实验室后，用采过样的吸收液洗涤吸收管的进气管 3 次，倒入具塞试管中供测定。

#### (3) 活性炭管采样<sup>[92]</sup>

在采样点，打开活性炭管两端，以 0.2L/min 流量采集 50min 空气样品。采样后立即密封活性炭管，于室温下保存，待分析。采样完毕后将活性炭管于室温下放置过夜，分别置前段与后段的活性炭颗粒于离心管中，加入内标物正丁醇（其加入量视空气中 DMF 浓度的高低而定），用甲醇定容至 1ml，于室温下放置 1h 后超声萃取 20min；3000r/min 离心 10min（离心半径为 14cm），取上清液待分析。

### 4.2.4 采样与分析方式

生产车间空气采样及 DMF 测定方法，可根据车间空气中 DMF 气相色谱测定方法（GB/T16111-1995）或工作场所空气中酰胺类化合物的测定方法（GBZ/T 160.62-2004）测定<sup>[93]</sup>。

分析方法包括：气相色谱法、高效液相色谱法、紫外-可见分光光度法<sup>[94]</sup>。

(1) 气相色谱法测定空气中 DMF 含量，具有较高的灵敏度与特异性。其原理是，用装有水吸收液的多孔玻板吸收管或固体吸附管采集空气中的 DMF，试样被气化后，随同载气进入色谱柱，利用被测定的各组分在气液两相中具有不同的分配系数，在柱内形成迁移速度的差异而分离。分离后的组分先后流出色谱柱，进入氢火焰离子化检测器，根据色谱图上各组分色谱峰的保留时间与标样对照进行定性，利用峰高或峰面积定量。气相色谱-氢火焰离子化检测器，

色谱柱：HP-INNOVAX 毛细管柱，初始温度 60 度保持 2min，然后以 25 度/min 的速度升温至 90 度，保持 3min，然后再以 40 度/min 的速度升温至 160 度，保持 2min，进样口温度 200 度，检测器温度 300 度<sup>[88-92]</sup>。

(2) 紫外-分光光度法：作业场所空气中的 DMF 测定的分光光度法为纯水吸收，羟胺-氯化铁分光光度法。其原理是，水中 DMF 和碱性羟胺溶液作用生成羟肟酸，再与三氯化铁反应生成红棕色络合物，用分光光度法比色定量。该法所用试剂较多，要求加入的盐酸羟胺和氢氧化钠溶液要准确，否则会严重影响显色，特异性较差，其他一些酰胺类或酯类都参与显色反应<sup>[94]</sup>。

(3) 高效液相色谱测定：采用高效液相色谱法(HPLC)测定工作场所空气中 DMF，具有方法简便、快速、灵敏，重现性好，准确度高的优点。流动相：甲醇：乙酸铵溶液=5:95 (V/V)；柱流量 1ml/min；波长 220nm；柱温 40 度；进样量 10 微升<sup>[87]</sup>。

#### 4.2.5 监测策略与方法

为全面了解同一个车间内工人接触水平或同一车间内不同工作区域的环境质量，必须要考虑环境监测的策略问题，可参照《工作场所空气中有害物质监测的采样规范》<sup>[95]</sup>，根据实际的工作情形，依据简单、可行的原则，制定监测策略。

### 4.3 生物监测

#### 4.3.1 生物监测样品的选择

要选择生物监测的样品，首先要了解 DMF 在体内的代谢过程。

DMF 在体内的代谢：DMF 进入体内可在肝细胞色素加单氧酶 P450(CYP2E1) 的作用下，生成 N- 羟 甲 基 -N- 甲 基 甲 酰 胺 (N-hydroxymethyl-N-methylformamides)，N-羟甲基-N-甲基甲酰胺部分脱羟甲基分解成甲基甲酰胺 ((Mono)-N-methylformamide)；代谢中生成的部分 N-羟甲基 -N- 甲 基 甲 酰 胺 和 甲 基 甲 酰 胺 分 子 上 的 甲 酰 基 发 生 氧 化 作 用，生 成 活 性 中 间 产 物 异 氰 酸 甲 酯 (Methylisocyanate，MIC)<sup>[11,18]</sup>。

MIC 具有亲电子活性，一部分可与肝、肾细胞中的蛋白质、DNA 和 RNA

等细胞大分子亲核位点共价结合，形成其加合物，造成机体肝肾细胞 DNA 损伤、姐妹染色体交换或组织器官损伤的改变；另一部分与谷胱甘肽结合生成 S-(N-甲基甲酰)谷胱甘肽 [S-(N-methylcarbamoyl)glutathione, SMG]，最后再转化成硫醇尿酸（Mercapturic acid）和 N-乙酰-S-(N-甲基甲酰)胱氨酸 [N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine, AMCC]从尿液排出体外；还有少部分未转化的 DMF 仍以原形从尿中排出。研究表明，N-羟甲基-N-甲基甲酰胺、甲基甲酰胺、AMCC 为 DMF 在人体内和啮齿类动物体内主要的代谢产物。

此外，MIC 与血液中蛋白的加合物的研究也在体外试验、啮齿类动物和人体的志愿者以及职业卫生研究中展开。1998 年，J.Mraz 发现了一种新的蛋白加合物（N-端 valine 的球蛋白加合物），可以作为人类暴露 DMF 的一种生物标志物，1998 年，J. Angerer 等也发表了暴露于 DMF 的工人的球蛋白 N-端 vline 加合物。2004 年，J.Mraz 第一次在大鼠体内发现 Hb-lysine(血红蛋白 lysine 侧链的加合物)。2006 年，J.Mraz 第一次在人体内发现 Hb-lysine。N-端 valine 的球蛋白加合物可以通过埃德曼降解和蛋白水解法测定，测定的指标分别为 MVH 和 MVU，血红蛋白 lysine 侧链的加合物可以通过蛋白水解法测定，测定的指标为 MLU<sup>[ 63,96-98]</sup>。

随着体内代谢和毒性机制研究的不断深入，DMF 职业接触生物标志物的探索已在多种生物材料(血、尿、唾液)中展开。合理地运用职业接触生物标志物，可以准确地评价作业人员的接触水平，有效预防和控制作业场所 DMF 中毒。由于单个生物监测样品和指标都有一定的适用范围和局限性，在实际工作中，可选用两种或多种指标，以便更好地反映职业接触水平。另一方面，随着分子生物学飞速发展，新的分析技术如 GC-MS、液-质谱联用、光质谱、加速器质谱等检测技术不断完善，一定能找到全面反映 DMF 职业接触水平特异性好和灵敏度高、变异性小的简便易行的生物标志物，使 DMF 生物监测成为职业健康危害评价强有力的新工具。

#### 4.3.2 生物标志物筛查与验证

DMF 的生物标志物的分类参考 1989 年美国国家科学院(NAS)生物标志物的分类方法，大致可分为接触标志物（暴露标志物）、效应标志物和易感性标志

物 3 大类<sup>[99]</sup>。

(一) 暴露标志物是指机体生物材料中外源性化合物及其代谢物或者外源性化合物与体内靶细胞或靶分子相互作用的产物。与传统作业场所环境测定相比, 职业暴露标志物可以更好地反映机体暴露水平。DMF 职业接触生物标志物, 即内暴露水平, 指机体生物材料中 DMF 或代谢产物的水平。理论上, 血或尿中 DMF、代谢物以及它们与体内大分子相互作用形成的加合物均可作为接触标志物。在实际应用中, 常用的接触标志物有以下几种<sup>[81,100-103]</sup>。

1. HMMF: 作为 DMF 体内主要的代谢产物, 由于尿中 HMMF 不稳定, 检测时遇热易分解成 MMF, 所以采用气相色谱法测定尿中 HMMF 时, 测得值实质上是尿中 HMMF 与 MMF 浓度之和。因此, 较少用尿中 HMMF 来反映 DMF 接触者的内暴露水平<sup>[104]</sup>。

2. NMF: DMF 进入人体后, 在肝细胞色素 P450 的作用下, 生成 HMMF, HMMF 部分脱羟甲基分解成 NMF。毒代动力学研究表明, 在开始接触 30mg/m<sup>3</sup>DMF 气体后, 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: Kafferlein 等<sup>[17]</sup>连续 4 个工作日对聚丙烯酸纤维生产场所 23 名接触工人监测发现, 尿中 NMF 浓度从当天班前升高到当天班末并达到最高值, 而下一个班前浓度尿中 NMF 浓度几乎为零, 对工作日 8 h 加权 DMF 浓度( $C_{TWA}$ ) 和当天班末尿 NMF 浓度做回归分析, 发现两者呈明显的线性相关。同时测定 NMF 的生物半减期是 5.1 h, 与 Sakai<sup>[105]</sup>的报道一致。结果表明, 尿中 NMF 可作为接触 DMF 的近期生物标志物。2001 年美国政府工业卫生学家协会(ACGIH) 推荐 DMF 的生物接触限值为班末尿 NMF 15 mg/L。国内钱亚玲等<sup>[81]</sup>首先报道用气相色谱法测定尿中 NMF, 并推荐班末尿 NMF 18 mg/gCr 为 DMF 的生物接触限值。

#### 尿中 DMF 和 NMF 的测定方法:

尿液的采集、运送用聚乙烯塑料瓶收集二甲基甲酰胺接触者工作班后尿, 尿样体积不小于 50ml, 尽快测定尿比重, 在室温下迅速运至实验室, 于低温冰箱冷冻。在分析前常温下解冻, 离心。冷冻尿在常温下解冻, 离心后, 吸取尿样 10ml, 加入 2.5gNaCl 和 0.5ml 的 1mol/L 的 HCl, 混匀, 再加入 5ml 的乙酸乙酯萃取, 充分振摇, 离心后分离乙酸乙酯层, 再加入 5ml 的乙酸乙酯萃取, 合

并两次萃取的乙酸乙酯，用 N<sub>2</sub> 浓缩至 1mL，采用 GC/MS 测定。所需设备和试剂如下：Thermo Scientific TRACE GC ultra&DSQ II 气相色谱质谱联用仪；尿比重计；离心机；10μL 微量注射器；N,N-二甲基甲酰胺；N-甲基甲酰胺；乙酸乙酯；氯化钠；超纯水。（1）色谱条件，色谱柱：Thermo TR-5ms SQC (15m×0.25mm×0.25μm)，柱温：起始温度 60℃，保持 3min；10℃/min 升到 100℃，进样口温度：250℃，采用不分流方式进样，载气：1.2mL/min。（2）质谱条件，离子源温度 280℃，传输线温度 280℃，离子化方式，EI，70eV，全扫描模式质量范围 20amu～300amu，选择离子模式选 30、44、59、73m/z，溶剂延迟为 1min。（3）工作曲线的配置，准确吸取 10μl 的分析纯 NMF 和 DMF，用超纯水定容至 10ml，此溶液为标准贮备液，NMF 和 DMF 的浓度分别为 1003.0mg/L 和 944.7mg/L。然后各吸取 0.25ml、0.5ml 和 1.0ml 的标准贮备液定容至 10ml，制备成 NMF 浓度为 12.5、25.1、50.2mg/L 和 DMF 浓度为 11.8、23.6、47.2mg/L 的标准溶液，按样品处理方法进行萃取，进样 1μl 分析，每个浓度测定 3 次，以 NMF 和 DMF 的浓度 (mg/L) 对各自的峰面积均值绘制工作曲线。（4）样品测定，采用与测定标准系列相同的操作条件测定样品，测得的样品峰面积由工作曲线得出 NMF 和 DMF 的浓度 (mg/L)。（5）尿中 NMF 和 DMF 的浓度计算，按下式计算尿中 NMF 和 DMF 的浓度： $C=c \times v \times K/V$ 。C-尿中 NMF 和 DMF 的浓度，mg/L；c-由工作曲线得出的 NMF 和 DMF 的浓度，mg/L；v-样品萃取后乙酸乙酯的最后体积，ml；V-所取尿样体积，ml；K-尿样比重校正系数。

3. AMCC：AMCC 是 DMF 的体内活性中间产物 MIC 与谷胱甘肽作用后生成的产物。毒代动力学研究表明，AMCC 在体内代谢缓慢而且有蓄积作用。Imbriani 等<sup>[106]</sup>研究发现，与尿中 NMF 浓度相比，尿中 AMCC 浓度并不会在晚间休息时减少，而且在整个工作周内都保持相对稳定，总的来说，C<sub>TWA</sub> 与当天班末尿中的 AMCC 浓度或者下一个班前尿中的 AMCC 浓度都没有相关性，仅周末班末尿 AMCC 浓度与工作环境中每周时间加权 DMF 浓度呈正相关 ( $r^2=0.47$ )。而且 Mraz 和 Nohova<sup>[18]</sup>推荐 AMCC 的半衰期为 23 h，所以，检测尿中 AMCC 浓度有助于推断过去 5 d 内连续接触 DMF 的平均浓度。2001 年 ACGIH 推荐周末班末尿中 AMCC 40 mg/L 为 DMF 的生物接触限值。

AMCC 比 NMF 能更准确地评价接触水平。一方面，AMCC 采样时间比 NMF

更加独立,某种程度上来讲,不依赖于特定的时间,因为它的生物半减期比 NMF 长。另一方面,AMCC 与 DMF 的毒性有关,而 MMF 或 NMF 的作用尚未明确。AMCC 的产生与亲电子活性的中间产物有关<sup>[107]</sup>,而这个中间产物很可能与肝毒性有关<sup>[17]</sup>。HE 等<sup>[108]</sup>根据尿中 NMF 和 AMCC 的生物接触限值将化工厂 79 名工人分成两组,发现只有 AMCC 组肝功能指标的差异有统计学意义。这说明了尿中 AMCC 与肝功能酶活力有关,也证明了 AMCC 与肝毒性有密切关系。因此,AMCC 比 NMF 更适用于长期反复接触的生物监测。

4. N-甲基氨甲酰蛋白加合物(N-methylcarbamoyl adduct, NMHb): DMF 在人体中的活性代谢中间产物异氰酸甲酯 (Methylisocyanate, MIC) MIC 进入红细胞,与血红蛋白结合形成 N-甲基氨甲酰加合物 (N-methylcarbamoyl adduct) NMHb。可通过埃德曼降解或蛋白酶水解分别生成 3-甲基 5-异丙基乙内酰脲 (3-methyl-5-isopropylhydantoin, MVH) 和 N-甲基甲氨酰赖氨酸 (N-methylcarbamoyllysine, MLU)。加合物一旦形成可存在于整个红细胞生命周期,在较长的时间内可维持相对稳定的水平,有望成为反应 DMF 长期接触的标志物<sup>[96-97,109-111]</sup>。

MVH: NMHb 可通过埃德曼降解法转化成 MVH 进行测定。刘强等<sup>[112]</sup>选择不同生产部门、不同 DMF 接触水平的职业人群 87 人,以不接触 DMF 等有机溶剂的 22 人作为对照,结果各类 DMF 职业接触人员血红蛋白中均检出了不同含量的 MVH,而对照人群均未检出。随着 DMF 职业接触水平的增加,血液中 NMHb 水平逐步升高。血液中 NMHb 水平与 DMF 接触情况呈正相关;而且 Kafferlein 和 Angeren<sup>[113]</sup>发现 MVH 和 AMCC 的代谢路径存在着紧密的联系,但 MVH 与 NMF、AMCC 等生物接触标志物的具体关系还有待进一步的实验。Mraz 等<sup>[96]</sup>采用气质联用(GC-MS)分析珠蛋白中 MVH 浓度,推荐 135 nmol MVH/g 珠蛋白作为长期接触 DMF 的生物接触限值。

血样采集和处理:肝素抗凝管收集血样 5ml, 1000g 离心 15min, 弃去血浆;生理盐水洗红细胞两次,加入 1ml 蒸馏水超声裂解红细胞;缓慢加入 15ml 预冷丙酮溶液(含有 2% 的浓盐酸);1000g 条件下离心 5min, 弃上清, 10ml 预冷丙酮溶液洗 3 次,加入 10ml 乙酸乙酯洗 1 次,剩余物氮吹至干。称取上述干燥后血红蛋白 100mg,置于 10ml 的玻璃瓶中,加入盐酸醋酸溶液(体积比为 2: 1)

5ml；将上述玻璃瓶置于 100℃水浴加热 1h；冷却后，将液体转移至 25ml 离心管中，加入 3g 硫酸铵和一滴酚红溶液；用 10M 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 7.0-7.5，溶液由红转黄；加入 10ml 乙酸乙酯充分混匀 2min，封口后静置过夜；转移有机相，60℃氮吹，剩余物溶解在 1ml 乙酸乙酯中，取 1 $\mu$ L 进样检测。

MVH 制备：称取左旋缬氨酸 468mg，溶于 20ml 蒸馏水；用 0.1M 的过氧化钠调节 pH 值至 8.0；称取 MIC（冷藏储存）228mg，溶于上述溶液中，室温搅动反应 2h；加入 7ml 冰醋酸和 13ml 的浓盐酸，将溶液加热至 100℃后，维持反应 1h；将反应后溶液在减压状态下除去溶剂；将溶质置于氢氧化钠上，放入真空干燥机内干燥过夜；标准曲线绘制：贮备液：称取 MVH 标准品 15.6mg，溶于 10ml 水甲醇溶液（体积比 1: 1）中，并定容至 10ml，MVH 浓度为 10mM，储存于 4℃冰箱；工作液：吸取 0.1ml 上述溶液，用水定容至 10ml，溶液浓度为 100 $\mu$ M。然后依次将其稀释为 2、5、8、10、20、30  $\mu$ M；分别吸取 100 $\mu$ l 上述工作液与空白水样至 5ml BSA 浓度为 20mg/ml 盐酸丙酮溶液（体积比 2: 1）中，置于 100℃加热 1h，接下来程序同样品处理。气相色谱-质谱测定：DB-5MS 毛细管柱（30m×0.25mm，0.25 $\mu$ m）；载气为高纯氦气（纯度>99. 999%）；恒流模式，流速 1 mL/min；采用程序升温，柱初始温度 70℃，保持 1 min，以 18℃/min 速率升温至 200℃，以 5℃/min 速率升温至 245℃，再以 25℃/min 速率升至 280℃，保持 2min；进样口温度 220℃；色谱-质谱接口温度 250℃；源温 180℃；电离方式 EI，电离能量 70 eV；溶剂延迟 5 min；不分流进样，进样量 1  $\mu$ L。检测模式：SIM，m/z114；采集速率：3.33 点/秒。

(2) MLU：NMHb 被链霉蛋白酶水解成 MLU 进行测定<sup>[63]</sup>。Mraz<sup>[98]</sup>的研究表明在 DMF 职业接触组的 35 人血红蛋白样品中有 32 人可检测到 MLU，在工人血红蛋白样品中的 MVH 浓度在 10 nmol/g 以下时未能检测到 MLU，而在非接触 DMF 的 5 人血红蛋白样品中也未监测到 MLU，对 MVH 和 MLU 浓度进行相关分析，两者呈明显正相关( $r^2=0.84$ )。目前的研究表明，MVH 和 MLU 的毒物代谢动力学非常相似，这使得 MLU 成为长期监测累积接触 DMF 的重要生物接触标志物。MVH 的参考限值是 135nmol/g 珠蛋白，根据 MVH 和 MLU 的显著相关性(MLU=7+0.48 MVH)，可以得出 MLU 的参考限值是 72 nmol/g 珠蛋白。而且液相色谱-二级质谱联用(HPLC/MS/MS)对于 MLU 的测定已经足够灵

敏，相对于 MVH 的测定，MLU 的测定更方便。因为它省略了中和、提取的步骤。但在链霉蛋白酶对 NMHb 的水解过程中，产生了单个氨基酸和氨基酸加合物，而且还有一些由 MLU 结合其他氨基酸的二肽类。这说明了链霉蛋白酶不能完全分离缩氨酸键。这些副产物的存在意味着在蛋白水解过程中 MLU 真正含量可能被低估了。

5. 唾液中的 DMF: 唾液检查是一种有效的手段常用于诊断口腔和综合疾病，以及监测治疗药物和药物滥用。它也可以作为毒物接触的生物监测手段之一。相对于血这种生物标志物来说，唾液的采集无损伤性，而且含有较少的蛋白质和干扰物质，可以广泛地被研究对象所接受，同时也可以调查多种化学物<sup>[114]</sup>。而固相萃取(HS-SPME)联合气相色谱-质谱联用法(GC-MS)可作为检测唾液中 DMF 的方法。固相萃取有较好的准确度(回收为 95.3%~109.2%)和精密度(变异系数为 1.17%~8.22%)，能达到更低的检出限(DMF 的检出限是 0.05g/m1)，比液-液萃取方法更简单并且能缩短时间，降低样本的流失和干扰物质的引入<sup>[115]</sup>。HS-SPME 联合 GC-MS 方法的建立为唾液中化学物质的测定提供了依据，也扩展了 DMF 生物监测范围的领域。

(二) DMF 的效应标志物：效应标志物指机体内可测定的生化、生理、行为或其他方面的改变，这些改变依程度不同，可表现为确定的或潜在的健康损害或疾病。对于此类生物标志物的研究集中在以遗传学改变为特征的指标上，监测由 DMF 引起的初级 DNA 损伤，如 DNA 单、双链断裂可用传统的彗星实验来进行生物监测；陈砚朦<sup>[116]</sup>用彗星实验来监测职业接触 DMF 工人外周血淋巴细胞 DNA 的损伤情况，发现随着接触工龄的增加，几个效应指标存在着明显的时间-效应关系。染色体畸变(CA)、姐妹染色单体交换(SCE)、微核(MN)形成等反映了 DMF 对细胞染色体水平的损伤，也可作为职业接触 DMF 的效应标志物。

(三) DMF 的易感性标志物：易感性标志物指机体接触某种特定的外源性化学物时，其反应能力的先天性或获得性缺陷的指标。从 DMF 的代谢途径可以看出，DMF 在机体内生物转化过程中要消耗大量的 CYP2E1，同时在代谢生成 AMCC 还要有 GSH 转移酶的参与，能否通过生物监测血液中 CYP2E1 和 GSH 转移酶的浓度评价作业工人 DMF 外接触剂量，引起了学者的兴趣。Mccarver

等<sup>[117]</sup>首先报道了 CYP2E1 基因非编码调控区等位基因插入的多态性影响 CYP2EI 诱导转化能力，并且在不同种族和人群中有不同表现；但 Nomiyama 等<sup>[118]</sup>在其研究中发现 CYP2E1 等位基因在不同种族中等位基因频率不一样，在控制肥胖和饮酒因素后，等位多态性不影响 CYP2EI 诱导 DMF 氧化为 NMF 的能力；Luo<sup>[119]</sup>等研究发现接触同样浓度的 DMF，与 GSH 转移酶 T1 阳性基因型相比，T1 缺陷基因型的 DMF 接触工人易引起肝功能异常，调整优势比为 4.41，95% 的可信区间为 1.15-16.9，可见 GSH 转移酶 T1 基因型可作为 DMF 的易感性标志物。

#### 4.3.3 生物接触限值

职业卫生工作中生物监测的目的是评价职业人群和（或）劳动者个体接触有害因素的水平和潜在的健康影响。世界卫生组织提出了保护劳动者健康的职业接触生物限值（occupational biological exposure limits）；美国政府工业卫生者协会（American Conference of Industrial Hygienists, ACGIH）推荐的为生物接触指数（biological exposure indices, BEI），是工业卫生实践中用于评价潜在健康损害的参考值指南，表示接触化学物的健康劳动者生物材料中受检物测定值与吸入接触阈限值的相当量，并不表示损害与无损害接触量的显著区别；联邦德国工作场所化学物引起健康损害检查委员会（DFG）制定的为生物耐受值（biologischer arbeitsstoff-toleranzwert, BAT-WERT），是指劳动者体内化学物或其代谢产物或其所引起的生物学参数偏离正常值的最高容许量等。

我国卫生部颁布的职业卫生生物监测行业推荐卫生标准中，也称职业接触生物限值，是指接触有害化学物劳动者生物材料（血、尿、呼出气等）中化学物或其代谢产物或其引起生物反应的限量值。职业接触生物限值与非职业接触化学毒物的健康人群中可检测到一定水平的参比值（reference value）不同，与职业病诊断值也不同，不能混淆。

我国工作场所空气中 DMF 的职业接触限值 20mg/m<sup>3</sup>，(GBZ 2.1-2007《工作场所有害因素职业接触限值：化学有害因素》)<sup>[120]</sup>。工作班末采集尿液中的甲基甲酰胺（NMF）的职业接触生物限值是 35mmol/mol 肌酐（18mg/g 肌酐）。钱亚玲等<sup>[81]</sup>首先报道用气相色谱法测定尿中 NMF，并推荐班末尿 NMF 18 mg/g

肌酐为 DMF 的生物接触限值。

1991 年美国政府工业卫生学家协会(ACGIH)推荐的职业接触 DMF 的生物接触限值(BEI)为班末尿 NMF 40mg/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 NMF 20mg/g 肌酐，ACGIH(2001、2005 年)推荐的 BEI 值均为 NMF15mg/L，基于 8 h 时间加权平均接触浓度，即现行的阈限值(TLV)30mg/m<sup>3</sup>[121,122]。2001 年 ACGIH 推荐周末班末尿中 AMCC 40 mg/L 为 DMF 的生物接触限值。

德国 DFG(1995 年)推荐的 BAT 值为班末尿 NMF 15mg/L，这一数值相当于 MAK (maximum workplace concentration, 最大工作场所浓度) 值 30 mg/m<sup>3</sup>。2003 年 DFG 将 BAT 值修改为 35 mg/L，但 BAT 是基于健康效应而非暴露水平。2003 年的职业暴露限值 BAT(DE)值为班末尿液 15mg/L，MAK(DE)值为 10ml/m<sup>3</sup>，可被皮肤吸收的 MAK(DE)值是 30mg/m<sup>3</sup>[84]。

Mraz 等<sup>[96]</sup>采用气质联用(GC-MS)分析珠蛋白中 MVH 浓度，推荐 135 nmol MVH/g 珠蛋白作为长期接触 DMF 的生物接触限值。MVH 的参考限值是 135nmol/g 珠蛋白，根据 MVH 和 MLU 的显著相关性(MLU=7+0.48 MVH)，可以得出 MLU 的参考限值是 72 nmol/g 珠蛋白。

关于二甲基甲酰胺中毒的诊断标准：中华人民共和国国家职业卫生标准 GBZ 85-2014《职业性急性二甲基甲酰胺中毒的诊断》(Diagnosis of occupational acute dimethylformamide poisoning)由中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会于 2014 年 10 月 13 日发布，自 2015 年 03 月 01 日起实施，同时代替 GBZ 85—2002《职业性急性二甲基甲酰胺中毒诊断标准》。GBZ59—2010《职业性中毒性肝病诊断标准》替代 GBZ59—2002《职业性中毒性肝病诊断标准》。

更多的国际上关于 DMF 的各国职业接触限值在 <http://limitvalue.ifa.dguv.de/> 网站上查询到，具体如表 4-4。

表 4-4 DMF 的各国职业接触限值

	Limit value - Eight hours		Limit value - Short term	
	ppm	mg/m <sup>3</sup>	ppm	mg/m <sup>3</sup>
Australia	10	30		
Austria	5	15	10	30
Belgium	10	30		
Canada - Ontario	10			
Canada - Québec	10	30		
Denmark	10	30	20	60
European Union	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>10 (1)</b>	<b>30 (1)</b>
Finland	5	15	10 (1)	30 (1)
France	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>30</b>
Germany (AGS)	5	15	10 (1)	30 (1)
Germany (DFG)	5	15	10 (1)	30 (1)
Hungary		30		120
Ireland	5	15	10 (1)	30 (1)
Italy	5	15	10	30
Japan	10			
Latvia		30		45 (1)
New Zealand	10	30		
People's Republic of China		20		
Poland		15		30
Singapore	10	30		
South Korea	10	30		
Spain	5	15	10	30
Sweden	10	30	15 (1)	45 (1)
Switzerland	5	15	10	30
The Netherlands		15		30
USA - NIOSH	10	30		
USA - OSHA	10	30		
United Kingdom	10	30	20	61

注：European Union, Finland, Germany (AGS), Germany (DFG), Ireland, Latvia, Sweden (1) : 15 minutes average value; European Union (黑体字) : Indicative Occupational Exposure Limit Values (指示性的职业暴露限值) and Limit Values for Occupational Exposure ; France (黑体字) : Restrictive statutory limit values (法定限制的限值) ; Italy, Spain: 皮肤暴露。

#### 4.3.4 生物监测结果的解释和局限性

DMF 的代谢路径较为复杂，单个生物监测样品和指标都有一定的适用范围

和局限性，在实际工作中，可选用两种或多种指标，以便更好地反映职业接触水平。尿中的 DMF 检测指标包括残留的 DMF，DMF 的代谢产物 HMMF,NMF 以及 AMCC。其中在人体内 HMMF 和 NMF 在体内能快速代谢，虽然 HMMF 是尿中的主要代谢产物，但 AMCC 作为次要的尿中代谢产物，其代谢半衰期更长一些，是 MIC 与 GSH 结合后分解的代谢产物，更一种更好反映肝脏的毒性尿中代谢产物。血液中的 DMF 检测指标包括埃德曼降解法测定的 MVH，以及蛋白水解法测定的 MLU。MVH 的检测方法更为成熟，并且利用埃德曼降解法检测 MVH 的回收率能达到 90-100%，而蛋白水解得到的 MLU，可能存在水解不彻底的情况，回收率较低，由于方法不够成熟，使用率较低。然而，埃德曼降解法的处理步骤复杂，水解法的处理步骤更加简单。此外，血液中的血红蛋白与 DMF 的代谢产物加合物，能在体内存在长达 4 个月，与血红蛋白的自身代谢周期一致，相比快速代谢的尿液代谢产物，是一种更为稳定的生物监测指标。

## 4.4 职业卫生调查

### 4.4.1 职业卫生基本情况调查

由于我国的聚氨酯合成革类企业主要分布在沿海地区，如江苏、浙江、福建、广东和山东等省，因此，这些地区的二甲基甲酰胺的病例数报告也相对较多。国内从 2006 年到 2015 年全国职业病报告系统中的按省分和年度报告二甲基甲酰胺病例数，具体见表 4-5。

目前，国内的 DMF 生产企业，原辅料添加均通过真空泵泵入反应釜，基本密闭化操作，空气中有害物质浓度并不太高。产生职业健康危害的主要是 DMF 使用企业，在我国，最典型的当属聚氨酯行业，即皮革制造。皮革制造企业的生产线大多属半开放式作业，配料、涂台、收卷、放卷、整理、辅助等岗位均存在不同程度的 DMF 接触，生产工艺流程见图 4-1。配料过程是将聚氨酯树脂、DMF 以及各种添加剂按照一定比例倒入料桶，投加方式为人工或人工辅助，经过分散机调匀后供下道工序（涂台）使用，在整个配料过程及分散机运转过程中料桶敞开，桶内 DMF 极易挥发到作业场所。涂台操作是将配置好的浆料通过空气泵打至涂台刀头，均匀地涂布于基布的表面，然后放入与 DMF

具有亲和性而与聚氨酯树脂不亲和的水中，DMF 被水置换，聚氨酯树脂逐渐凝固。操作人员在操作岗位调整涂台宽度及涂膜厚度。此过程浆料涂布于基布表面挥发面积较大，也使得该岗位 DMF 接触浓度较高。放卷岗位是将用于涂层的基布装上卷筒，此岗位为生产线的头部，不直接使用 DMF 等原料，但与涂台位于一个车间。收卷岗位是将经过涂台、水洗、烘干后聚氨酯树脂形成的均匀连续的薄膜卷起来的岗位，此岗位是生产线的尾部，不直接使用 DMF，但也与涂台位于同一车间。由本次 DMF 浓度检测结果也可以看出，配料和涂台岗位实际接触 DMF 水平最高，其次是放卷和收卷。另外，一些辅助岗位，如质检和维修，因在车间活动，也有机会接触到一定浓度的 DMF。总体来说，配料、涂台岗位接触浓度最高，收卷、放卷、整理、维修、搬运等岗位次之。

表 4-5 2006-2015 年全国按省分和年度报告二甲基甲酰胺病例数（例）

省份	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	合计
广东	37	4	0	1	1	3	0	0	0	0	46
江苏	1	11	2	2	1	8	4	1	2	3	35
浙江	0	7	5	0	0	1	0	2	1	3	19
福建	0	0	0	0	0	0	1	1	5	5	12
山东	0	0	0	3	0	0	3	1	2	2	11
北京	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
河北	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
辽宁	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
安徽	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
江西	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
合计	40	23	7	6	2	12	8	6	10	14	128

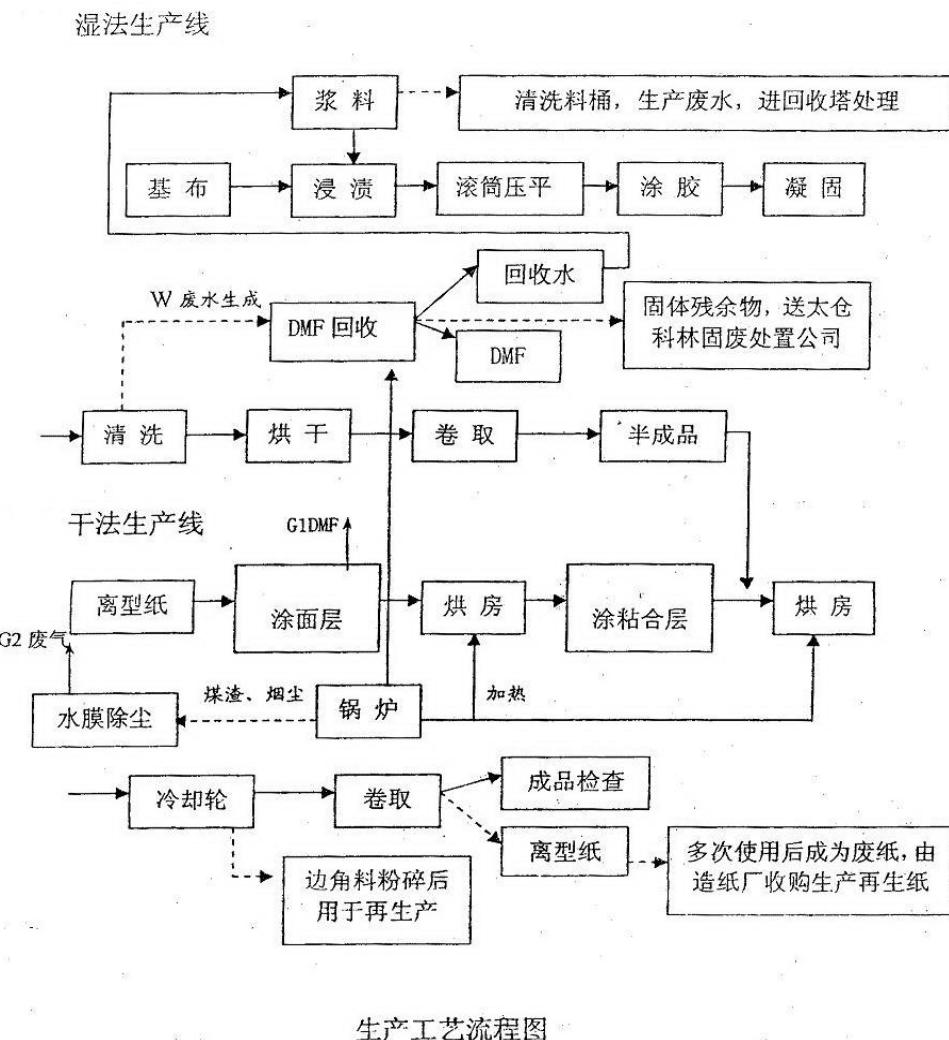


图 4-1 皮革制造企业的生产工艺流程

表 4-6 不同行业空气中DMF的浓度 (mg/m<sup>3</sup>)

行业	样品数	平均值	浓度范围	合格率 (%)
浆料生产	24	3.6	3.3-4.1	100
皮革制造	267	15.1	3.3-94.2	84
卡方值		4.9112		
P值		0.0267		

表 4-7 皮革制造企业 DMF 浓度

工作场所		DMF平均浓度及范围 (mg/m <sup>3</sup> )
皮革制造	车间	干法 16.6 (3.3-94.2) 湿法 19.5 (3.3-87.3) 印刷 6.7 (3.3-26.4)
		卡方值 8.8526
		P值 0.0120
	岗位	配料 29.5 (5.9-87.6)
		涂台 35.3 (3.3-94.2)
		放卷 9.6 (3.3-24.6)
		收卷 6.3 (3.3-18.3)
		辅助 7.4 (3.3-22.4)
		卡方值 24.8816
		P值 0.0001

徐波等<sup>[123]</sup>曾对江苏省某市辖区内 3 家涉及 DMF 作业的企业进行了职业卫生状况调查<sup>[123]</sup>，3 家企业中皮革制造企业 2 家，浆料生产企业 1 家。通过收集近三年职业病危害因素现场检测和评价资料，并根据现场调查情况，按企业工艺流程、生产岗位及 DMF 使用特点设置采样点。共采集作业场所空气中 DMF 样品 291 个，DMF 浓度按 GBZ/T160.62-2004《工作场所空气中酰胺类化合物的测定方法》进行测定，用 GBZ2.1-2007《工作场所有害因素职业接触限值第 1 部分：化学有害因素》分析判断。结果显示，作业场所 DMF 检测点位共计 97 个，获得样品 291 项次，浓度范围 3.3-94.2 mg/m<sup>3</sup>。皮革制造行业空气中 DMF 浓度远高于浆料生产行业；在皮革制造行业不同车间进行比较，干法和湿法车间空气中 DMF 浓度高于印刷车间；不同岗位间也有差异，配料、涂台岗位暴露浓度最高，其次为收卷、放卷，辅助岗位也有一定浓度的接触。见表 4-6、4-7。

进一步，以 3 家企业中暴露于 DMF 的工人为接触组（共 865 人），以该 3 家企业中不接触 DMF 及其他有毒有害物质的工人为对照组（共 386 人），按照

卫生计生委《重点职业病监测技术方案》，对接触组和对照组工人采用统一的调查表进行调查，详细询问职业史、既往史、饮酒史和主诉症状，依据《职业健康监护技术规范》GBZ 188-2007 开展了职业健康检查。两组观察对象肝功能异常者中剔除乙型肝炎、高脂血症、饮酒、非酒精性脂肪肝、体形肥胖、近一周内服用具有肝损药物。结果显示，接触组以消化系统、神经系统症状为主，其中发生率较高的分别是食欲减退（25.5%）、恶心（23.6%）、腹胀（22.2%）、肝区痛（17.3%），其次为乏力（7.8%）、头疼（5.3%）、皮疹（4.5%）等，与对照组相比差异均有显著性( $P<0.05$ )。见表 4-8。接触组肝功能异常率高达 26.1%，明显高于对照组（3.9%），差异有显著性（ $P<0.01$ ）。尿常规及血常规检查结果在两组人群中的差异均无显著性（ $P>0.05$ ）。以其中一家皮革制造企业为例，配料、涂台岗位肝功能异常发生率（分别为 28.6%、25.8%）明显高于收卷（7.8%）、放卷（6.6%）、辅助工段（2.9%），差异有显著性（ $P < 0.01$ ）。见表 4-9。

**企业职业病发病情况：** 2011-2013 年期间，按照《职业性急性二甲基甲酰胺中毒诊断标准》，3 家企业共计诊断 5 人，均为轻度急性职业性二甲基甲酰胺中毒。5 人均在皮革制造企业工作，其中涂台岗位 3 名，配料岗位 2 名。浆料生产企业未出现职业中毒病例。

**企业职业病防治管理情况：** 3 家企业均设置有兼职的职业病防治管理机构，设置于人事部门，3 家企业均配备 1 名兼职人员，接受职业卫生法规和专业知识培训；兼职人员中 2 名为大专学历，1 名为高中学历。各企业每年投入一定的职业卫生经费用于员工职业卫生培训、职业危害因素检测、员工职业健康监护以及个人防护用品发放等。浆料生产企业员工约 260 人，每年投入职业卫生经费约 12 万元，人均 461 元/年。皮革生产企业中，其中一家员工约 450 人，每年投入职业卫生经费约 18 万元，人均 400 元/年；另外一家皮革生产企业员工约 590 人，每年投入职业卫生经费约 23 万元，人均 389 元/年。

**工程防护及个人防护：** 两家皮革制造企业配料岗位分散机器敞开式操作，上部设有吸风罩，但距离料桶较远，吸风罩形状设计不合理，吸风效果不理想，涂台岗位设有吸风装置，但部分装置未能正常运转。浆料生产企业生产过程均为管道化、密闭化操作，车间采取全面通风，整体效果较好。

表 4-8 DMF暴露组与对照组工人临床症状异常情况发生率

症状	暴露组		对照组	
	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)
食欲减退	221	25.5*	2	0.5
恶心	204	23.6*	1	0.3
腹胀	192	22.2*	0	0
肝区痛	150	17.3*	0	0
乏力	67	7.7*	8	2.1
头疼	46	5.3*	3	0.8
皮疹	39	4.5*	0	0
失眠	28	3.2	8	2.1

与对照组比较\*  $P<0.05$ 

表 4-9 皮革制造企业暴露组各岗位肝功能异常情况发生率比较

岗位	受检人数	异常人数	发生率(%)
配料	35	10	28.6
涂台	66	17	25.8
放卷	76	5	6.6
收卷	90	7	7.8
辅助	105	3	2.9
卡方值			42.6126
P值			<0.0001

#### 4.4.2 国内的职业卫生事故调查

注：国内的职业卫生事故调查的信息截止到 2014 年。

1998 年 8 月广州某制衣厂使用一种“镭射革”（俗称防水布）的制衣面料，1d 后数十名工人出现不同程度的恶心、腹痛、便秘等症状，车间模拟试验显示，DMF 浓度为  $2.7\text{mg}/\text{m}^3$ <sup>[124]</sup>。

1999 年 1 月浙江某服装加工厂加工人造革面料，3d 后发生 66 人出现不同程

度的头痛、头昏、乏力、恶心呕吐、食欲减退、上腹痛等症状，其中 20 人肝功能明显异常，生产现场模拟测试 DMF 浓度为  $33.0\text{mg}/\text{m}^3$ <sup>[125]</sup>。

2004 年 8 月以来，江苏省常州市疾病预防控制中心职防科陆续诊断了 8 例 DMF 所致的重度肝病，临床表现多为肝硬化、腹水。此 8 例患者均为精制工段操作工，每班实际工作 12 h，操作时佩戴活性炭防毒口罩，平时吃饭也在车间内。车间配有排风扇。2004 年 7 月以来因时有停电，排风扇不能正常运转。加之天气炎热，工人多未佩戴口罩。该工作场所曾于 2003 年 12 月经卫生部门检测，空气中 DMF 浓度符合国家卫生标准，但当时测得的时间加权浓度以每班 8 h 计算。该车间在本次调查时已停产，故未取得现场资料。该工段共有操作工 21 名，分三班。病例相继发生后，对工段剩余工人进行体检发现，丙氨酸转氨酶(ALT)异常率达 50.0%，肝功能正常者多为工龄较短的工人。另外，该工段 2 年前也曾出现 1 例肝硬化腹水患者，症状类似。因无流行病学证据，故未进行职业病诊断。8 例患者均为男性。年龄 35-59 岁，接触工龄 6-12 年。平均工龄 10 年。既往体健，有吸烟史者 2 例(10~20 支/d)，均无饮酒嗜好<sup>[126]</sup>。

浙江省温州市龙湾区第一人民医院近年来收治了 68 例 DMF 中毒患者。患者均系皮革厂职工，从事涂台、配料、贴合工种，进厂时间 ( $14\pm21.3$ ) d (3d-2a)，操作时仅戴有手套而无其他防护措施，工作环境空气流通不良。其中男 56 例，女 12 例；年龄 18-42, ( $25\pm6.5$ ) 岁；夏秋季发病 52 例，冬季 4 例，春季 11 例；夜间发病 37 例，上午发病 12 例，下午发病 9 例，其余 10 例不能确定。临床表现上腹持续或阵发疼痛、进食后疼痛加剧 66 例 (88%)，伴有恶心 65 例 (96%)，呕吐 42 例 (62%)，食欲减退 68 例 (100%)，乏力 50 例 (73%)，头晕 34 例 (50%)，头痛 18 例 (26%)，睡眠障碍 51 例 (75%)，便秘 15 例 (22%)，胸痛 17 例 (25%)，胸痛 10 例 (15%)，记忆力减退 5 例 (7%)，嗜睡 3 例 (4%)。上腹压痛 58 例 (81%)，肝区叩痛 27 例 (39%)，全腹压痛 5 例 (7%)，心律不齐 8 例 (12%)，发热 6 例 (9%)。血白细胞升高 2 例、降低 3 例，血红蛋白降低 4 例，血小板降低 6 例。尿常规：红细胞 (±) 8 例，尿蛋白 (±) 2 例。大便隐血弱阳性 10 例。血生化检查：ALT>40IU/L 42 例，>200IU/L 42 例，AST 升高 30 例，总胆红素升高 22 例，直接胆红素升高 21 例，LDH 升高 22 例，CPK 升高 15 例，CK-MB 升高 4 例，血胆碱酯酶一过性减低 6 例。心电图示心动过缓 5 例，心率低于 50

次/min 2 例（均为阿托品试验阴性），心动过速 3 例，右束支传导阻滞 4 例，左前分支传导阻滞 2 例，I 度房室传导阻滞 6 例。胃镜检查示急性糜烂性胃炎 15 例，伴点状出血 5 例。B 超检查示肝肿大 12 例，脾肿大 4 例，胆囊壁粗糙 3 例，胆囊稍增大 4 例<sup>[127]</sup>。

某女，40 岁。某年 2 月 28 日至 5 月 8 日在合成 PU 革厂工作，工作环境通风不畅、有强烈刺激性气味。其工作期间逐渐出现食欲减退、乏力、嗜睡及全身黄肿等症状。5 月 6 日到当地医院就诊，发现肝功能明显受损，乙肝抗原、抗体检验均为阴性。5 月 12 日再次就诊，查体见全身皮肤、巩膜重度黄染，全身浮肿；肝区压痛+，腹部移动性浊音+。腹部 CT 报告：肝组织密度不均匀，腹腔少量积液。B 超示：肝小、胆囊壁增厚、脾大、腹水。入院诊断：病毒性肝炎。5 月 17 日肝功能检查 TBIL、DBIL、ALT、AST 明显异常，考虑肝细胞坏死较重，以“急性中毒性肝坏死”转上级医院。再次化验乙肝表面抗原、戊肝抗体均在正常范围。之后肝功能损伤持续加重，尿呈深黄色，肾功能异常，BUN 22.1mmol/L，Cr 234.41μmol/L，尿胆红素+++，隐血++。经抢救治疗无效于 7 月 11 日死亡。当地疾病预防控制中心同年 6 月 4 日对该患者工作岗位进行空气检测，12 个采样点 DMF 浓度范围为 41.4mg/m<sup>3</sup>~131mg/m<sup>3</sup>，全部超过国家 GBZ2-2002 标准规定短时间接触容许浓度( $\leq 40\text{mg}/\text{m}^3$ )<sup>[128]</sup>。

江苏省昆山市某皮革厂 1 名职工接触 DMF 2 个半月后中毒死亡。该厂主要生产人造皮革，接触 DMF 的员工共有 287 人，主要工艺为 7 条干式生产线和 5 条湿式生产线，DMF 使用量分别为 10t/月和 80t/月。患者男，23 岁。2009 年 5 月进入该厂从事配料工作，接触的主要职业危害因素为 DMF，岗前体检未发现异常及职业禁忌证。6 月，该厂委托有资质的体检机构进行上岗 1 个月后肝功能检查，发现其丙氨酸转移酶(ALT)高达 570 IU/L、天冬氨酸转移酶(AST)高达 340 IU/L，该体检机构建议立即对该劳动者进行住院观察和职业病诊断。但该厂未采纳体检机构的建议，只将其调换至拉料岗位作业，但仍然接触 DMF。8 月初，该患者因乏力、食欲缺乏、胃部不适、黄疸等症状入院治疗。患者既往体健，无肝病史和长期服药史。入院后 ALT 581 IU/L、AST 227 IU/L，B 超示“肝区回声不均，胆囊周围炎性渗出可能”，病毒性肝炎(甲肝、乙肝、丙肝、戊肝)抗体检查均为阴性，经治疗未见好转。CT 检查显示，右半结肠高度水肿、胆囊

渗液、肝脾肿大等，呈现多脏器损伤。因患者病情危重，转入上级医疗机构治疗，先后做了 6 次人工肝治疗，给予保肝利胆、抗炎、补充血浆等对症治疗，病情一度好转，但多次出现反复，先后出现肝衰、肾衰、肝性脑病、出血性肠炎、四肢皮肤可见出血点、自体凝血机制功能差等危象，后患者突发胃穿孔，终因多脏器衰竭抢救无效而死亡<sup>[129]</sup>。

某皮革厂发生 1 例急性二甲基甲酰胺(DMF)中毒致亚急性肝坏死，现报告如下：患者男、39 岁，某皮革厂配料工，接触 DMF，于 2003 年 5 月 9 日下午 2 时因腹胀、恶心、食欲不振而求诊。病史：腹胀、恶心、食欲差 24 d，黄疸 5 d，间断呕吐 6 次。伴身体疲倦、无力，门诊以“亚急性 DMF 中毒”收入院。否认既往肝炎病史、肝毒性药物服用史。入院检查：T 35.6°C、P 80 次/min、R 20 次/min、BP 14.7/9.33 kPa。意识恍惚，表情淡漠，呼吸平稳，全身皮肤中度黄染，巩膜重度黄染。无肝掌及蜘蛛痣。腹软，肝脾肋下未触及，肝区叩痛。右锁骨中线上，肝上界第 5 肋间、下界第 8 肋间；右腋中线上，肝上界第 7 肋间、下界第 9 肋间水平移动性浊音(+)。双下肢轻度凹陷性水肿，扑翼样震颤(+)，肌力、肌张力、腱反射、共济运动等均正常。实验室检查：血 WBC 15.21×109/L，中性粒细胞 72.9%；大便潜血(++)；丙氨酸转氨酶 625.8 U/L，天冬氨酸转氨酶 519.0 U/L，γ-谷酰转肽酶 131.0 U/L，总胆红质 82.4 μmol/L，直接胆红质 57.6 μmol/L，间接胆红质 24.8 μmol/L，凝血酶原时间延长，甲胎蛋白定性(-)；甲肝、乙肝、丙肝、戊肝抗原抗体系统检查：HAV-IgM(-)、HBsAg(-)、RS-HCV(-)、HEV-IgM(-)、Anti-HEV(-)；肾功能、电解质正常；心电图正常；肝脏 CT：肝体积缩小，边缘不整，肝实质内密度不均，内见大片低密度区。脾脏无明显增大，肝脏被膜下及腹腔内大量水密度影。因病人处于肝昏迷状态，未行电子胃镜检查<sup>[130]</sup>。

1995 年 7 月广州市某皮革厂 8 名工人因接触 DMF 而发生的急性中毒事故；1998 年 8 月间，两间制衣厂先后数十名制衣工因接触含有 DMF 的布料所致的群体中毒事故。两起事故的症状以恶心、腹痛、食欲下降、便秘等消化道症状为主。呼吸系统损害表现为咽痛，同时部分患者感到头昏、头痛、皮肤肿胀灼痛，并出现神衰综合征<sup>[131]</sup>。

2011 年余姚市某皮革厂发生 1 起因使用 DMF 引起亚急性职业中毒事件。

患者，女，56岁，从事打杂(收皮、晒皮、整理等)工作4个月，操作时无个人防护。2011年10月3日起出现头痛头晕、恶心、呕吐，腹胀，肝区不适，乏力，食欲不振，皮肤及巩膜黄染。实验室检查，总胆红素 $145\mu\text{mol/L}$ ，ALT 501 U/L，AST 477 U/L，ALP 318 U/L，GGT 596 U/L，五型肝炎系列均为阴性，结合职业史诊断为亚急性中度二甲基甲酰胺中毒，经对症支持治疗，逐渐恢复<sup>[132]</sup>。

1999年1月，我市某私营服装厂缝纫工在加工仿皮服装时发生66例急性二甲基甲酰胺(DMF)中毒。女性58例，男性8例，年龄17-45岁，平均23.3岁，工龄3-19个月，平均8.9个月，均为农民工。从事仿皮加工10天，毒物经呼吸道及皮肤吸收，从开始接触至发病时间3-4天。临床表现为头痛头晕，乏力，恶心呕吐，食欲减退，上腹部疼痛，肝区疼痛，嗜睡，便秘，瘙痒。血常规均在正常范围。肝功能检查有异常20例，其中ALT为259-815U/L；AST为222-835U/L。2例HBsAg(+)。心电图检查有异常改变29例，其中窦性心动过速6例，窦性心动过缓6例，窦性心律不齐5例，T波改变6例，肢导联低电压5例，频发室性早搏呈二联律1例<sup>[133]</sup>。

2003年12月19日上午，嘉兴市卫生监督所接市第一医院报告，该院收治了1名某合成革厂的病人，患者病情严重，医院怀疑为中毒性肝病。患者叶某，男，18岁，安徽人，于2003年7月2日进入该企业，当时经上岗前体检。肝功能等指标未发现异常，进厂后主要在干法生产线从事涂头作业，进厂前后均无酗酒和长期用药史。2003年12月11日，患者出现乏力、恶心、呕吐等症状，但未就诊，继续工作至12月13日，因症状加重不能继续工作离厂，但仍未就诊；15日出现意识异常；16日被家属送某综合性医院就诊，以病毒性肝炎收入院；12月17日转入另一医院时患者已处于昏迷状况，临床检查病毒性肝炎系列指标示阴性，临床诊断为重度中毒性肝病。经多次人工肝换血浆治疗未见好转，12月24日夜。患者经抢救无效死亡<sup>[134]</sup>。

复旦大学附属金山医院自2011年6月以来陆续诊断了16例职业性急性DMF中毒病例，突出表现为腹痛为主的消化系统症状。16例患者均为男性，年龄( $38.9\pm13.4$ )岁。管道安装工4例，浸渍车间操作工6例，合成革车间操作工5例，DMF废料处理工1例。11例为主动来我院就医患者，均为新上岗工人，接触DMF至发病时间为4~30d不等，从发病到就诊时间为1-10d不等；

5例为职业健康体检发现肝功能异常被动来我院就医患者，工龄1~8年不等。有口罩防护者11例，有胃病史和饮酒史1例，均无病毒性、药物性、酒精性、自身免疫性等肝病史。16例患者均做岗前体检，且肝功能均正常。6月份发病者12例，7月份发病者3例，10月份发病者1例。临床症状和体征：腹痛9例，巩膜及全身皮肤明显黄染者2例，腹胀1例，恶心7例，呕吐3例，食欲减退6例，头晕3例，乏力5例，发热1例。腹部压痛者9例，脐周压痛7例，由脐周压痛转移至剑突下压痛者2例，肝区叩击痛5例，心动过缓2例。3例腹痛症状较重患者初诊时腹痛剧烈难忍，持续性疼痛，阵发性加重，发作时伴大汗淋漓，发作无规律性，有进食后加重，间隔4~10 h反复发作。实验室检查：血常规异(WBC>10.0x10<sup>9</sup>/L)5例，谷丙转氨酶异常(ALT>60 U/L)11例，谷草转氨酶异常(AST>40 U/L)13例，γ-谷氨酰转肽酶异常(γ-GT>50 U/L)10例，总胆红素轻度异常(51.3/L>TB>17.1 μmol/L)3例，总胆红素重度异常(TB>85.5 μmol/L)2例；6例胃镜检查，其中浅表性胃炎4例，十二指肠球部溃疡1例，未见异常1例。16例B超检查：肝多发囊肿1例，肝回声增粗4例，未见异常11例。16例患者甲乙丙肝炎标志物均阴性<sup>[135]</sup>。

通过现场调研，发现广东、浙江等地制衣厂工人发生急性中毒病例242例。其中男性59例，女性183例，年龄18~51岁，平均34岁，接触工龄5月~4年。其中轻度中毒98例，占41%，属接触反应144例，占59%，临床以消化系统、神经系统症状为主，尤以腹痛突出。体征以腹部、皮肤表现为主，其中腹部压痛、肝肿大及全身皮疹的百分率较高。此外还有发热56人，体温高于38度3人，其余为微热<sup>[136]</sup>。

2010年某水过滤器生产公司出现职业性DMF中毒患者6例。临床表现：6例中毒患者均为女性，年龄20~42岁，平均年龄(31.3±9.2)岁。均为该公司纺丝车间收丝操作工，从上岗作业到就诊时间为4 d~1年，其中4例为4~10 d，1例9月，1例12个月。既往体健，否认肝炎和胃病史，无烟酒嗜好。上岗前均未进行岗前体检。6例患者均有头晕、食欲减退、恶心、呕吐、腹痛，伴乏力、精神不佳。头痛1例，胸闷4例，便秘2例，无呕血、黑便、黄疸。腹痛以中上腹痛为主，1例为全腹痛，呈阵发性发作，体检均有中上腹压痛，未及肝脾肿大，无肝区叩痛，2例伴发热。其他症状包括轻度咽痛、咳嗽2例，无明显

皮肤灼痛、肿胀。6例患者中4例开始误诊为胃肠炎、病毒性肝炎。实验室检查：6例患者中5例肝功能不同程度异常，主要为谷氨酸转氨酶(AST)、天冬氨酸转氨酶(ALT)升高，最高ALT为302 U/L，AST 966 U/L，乳酸脱氢酶(LDH)38U/L，总胆红素(TB)101.2 μmol/L。血常规检查血红蛋白、白细胞降低1例。2例乙肝表面抗体(HBsAb)、乙肝e抗体(HBeAb)、乙肝核心抗体(HBcAb)阳性，1例乙肝表面抗原(HBsAg)、HBeAb、HBcAb阳性，另外3例均阴性，乙肝病毒DNA滴度检查5例均在正常范围。心肌酶谱、肌钙蛋白、肌红蛋白、凝血功能、肾功能均正常。3例尿淀粉酶正常。尿β2微球蛋白检测5例，3例升高。5例患者检测免疫指标，其中C3下降3例、CRP升高1例，其余免疫球蛋白、抗O、类风湿因子、抗核因子、抗ds-DNA抗体、抗ENA抗体均正常。NK细胞、T细胞亚群检测5例，其中NK细胞下降3例、CD<sup>3+</sup>T细胞、CD<sup>3+</sup>CD<sup>8+</sup>T细胞下降、CD<sup>3+</sup>CD<sup>4+</sup>T细胞升高1例。腹部彩超检查6例，其中脾肿大2例，胆囊多发胆固醇息肉1例，肝脏均无肿大。胃镜检查6例，浅表性胃炎5例，表现为胃窦、胃体、胃角或胃底黏膜充血伴糜烂。其中1例伴隆起糜烂，行病理活检提示慢性非萎缩性胃炎，中度乳头状增生，急性活动期。心电图5例正常，1例窦性心动过缓。X线胸片均正常<sup>[137]</sup>。

#### 4.4.3 国外的职业卫生调查案例

##### 4.4.3.1 OECD 资料中的案例

2003年以前的资料主要来自OECD<sup>[84]</sup>，并且包括OECD给出的部分文献的可信度评价。

有报道称，DMF暴露会导致腹痛、恶心、呕吐和抽搐。在许多情况下，DMF可以经由皮肤和吸入吸收，混合暴露也很常见。因此，很难单独预测吸入二甲基甲酰胺的暴露的危害。在数百个接触DMF多年的工人中，没有发现健康危害，也没有肝功能的异常。可能皮肤的保护作用，从而阻止皮肤吸收，并且空气中的浓度平均低于5ppm。

在1981-1983年，153名白人男性在从事喷气式飞机的修理店工作期间，有3例睾丸生殖细胞瘤，从而导致其他两家店铺也被调查。在1970-1983期间，在第一个修理店中工作的大约680名白人男性工人，有4例睾丸生殖细胞瘤。在

第二个修理店中，446 名工人被调查，未发现有睾丸生殖细胞瘤。在以上一共 7 例病例中，其中 5 例是精原细胞瘤，2 例是胚胎细胞癌。7 例病例中都有较长时间的飞机维修工作史。有 3 例确定暴露于含有 80% 的 DMF（另外 20% 不详）的混合溶剂，有 3 例可能暴露于此溶剂。可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则。

在暴露于胺和 DMF 的 20 名工人的外周血淋巴细胞中的染色体畸变率调查表明，在采样前，工作场所的平均 DMF 浓度为  $12.3\text{mg}/\text{m}^3$ ，在暴露组中的染色体间隙和断裂率为 1.4%，而 18 名对照为 0.4%。此调查中的对照组数据比其他研究中的对照组数据更低（可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则）。此外，人的淋巴细胞的细胞遗传学分析，剂量在  $100\text{nmol/L}$ ，没有进一步的数据表明诱变性。人的皮肤和眼刺激试验表明，在剂量为  $100\text{ppm}/24\text{h}$ ，有轻微的影响。在腈纶厂的九个调查中，一些患者抱怨紧张、睡眠不好，还有一些有面部发红。尽管 DMF 的蒸汽压低，调查显示 DMF 导致了暴露后的工人的影响，尤其是患有胃病和肝病的工人（溃疡、胃炎和酗酒）。

人类 DMF 代谢成 methylformamide 和 formamide，并且大部分都通过尿液排出。在空气浓度为  $21\text{ppm}$ ，暴露  $4\text{h}$ ，DMF 到达血液的平均浓度是  $2.8\text{mg/l}$ 。重复的每天暴露于此浓度下，不会导致 DMF 的蓄积或者代谢产物在血液中。80 名健康男性暴露于 DMF 蒸汽中每天  $6\text{h}$ ，共暴露 5 天，尿液中的 monomethylformamide 快速排出。最高的尿液的浓度在暴露结束后数小时之内观察到。在两组工人中检测 DMF 的代谢情况。两组都显示，大部分都在  $24\text{h}$  内排出，主要的尿中代谢产物是 N-methylformamide。208 位暴露于  $9\text{ppm}$  的 DMF（116 位工人只暴露于 DMF，96 位工人暴露于 DMF 和甲苯）的工人显示出，8 小时班后尿液中的 DMF 的量和 N-hydroxymethyl-N-methylformamide 的量与空气中的 DMF 浓度呈良好的线性关系。

对于 30 位职业暴露 DMF 的中毒者，与已经发表的临床和试验数据的比较。观察到以下的影响：皮肤和眼睛的灼烧、CNS 的抑制，腹部疼痛，胃功能性紊乱，酒精不耐受，以及肝损伤。在法国，低于 DMF 的工作场所限值  $30\text{mg}/\text{m}^3$ ，观察到酒精不耐受，腹部疼痛以及血液中  $\gamma$ -谷氨酰转移酶值升高。大多数的 DMF 职业暴露的中毒者都是由于长期或反复的皮肤接触导致的。

在一组有 318 位工人的暴露组中，与对照组相比 (N=143)，没有显著的血液学和临床生化参数的改变。主观的症状，例如恶心，腹痛，酒精不耐受，有一个剂量反应关系的增加。大多数工人暴露于 DMF 的浓度平均达到 7ppm，有一些暴露于 DMF(达到 2.1ppm)以及甲苯 (达到 4.2ppm)。

慢性肝毒性在暴露于 DMF 的工人中进行了调查。来自 5 个不同合成皮革厂的 100 位工人接受了身体检查，问卷调查和生化分析。结果表明了临床的效应（例如缺乏食欲，恶心、呕吐、头晕、胸闷）和暴露的关系。生化测试显示了吲哚菁绿（一种用作试验肝脏排泄能力的染料）的蓄积率与 DMF 的暴露的增加的关系。得出的结论是慢性暴露于 10ppm 的 DMF 可能导致增加吲哚菁绿的蓄积率并且可能导致肝损伤。

在一个织物涂胶厂里有一组肝中毒的案例，这个厂将 DMF 在通风不好的地方作为溶剂，并且没有合适的皮肤保护。总体而言，58 位工人中的 36 位有 ASAT 或 ALAT 值的增加。在 46 位工人中有以下的症状报导出：厌食、腹部疼痛或恶心有 31 位工人；头痛和头晕有 18 位工人；酒精不耐受有 11 位工人。暴露于许多有机溶剂、主要为 DMF 中的工人的肝活检显示局灶性肝细胞滑丝和小泡性脂肪变性。

两个流行病学研究表明，DMF 的浓度大多数时候低于 10ppm 有数年时间，在 28 位和 11 位工人之间没有显示出异常的肝功能参数值。然而能观察到酒精不耐受。液体的 DMF 能刺激皮肤和粘膜。长期暴露导致水肿以及剥落。在暴露液态的 DMF 后，有报道表明出现皮肤过敏，水肿和白癜风。有报导称 30 岁左右的男子，在摄入酒精以及 DMF 暴露后，有 6 年的间歇性的脸红，以及胸上部和前臂的发红。

100 位暴露于 DMF 的工人与 100 位对照比较。暴露的 DMF 的平均浓度是 22mg/m<sup>3</sup> (范围是 8-58mg/m<sup>3</sup>)。暴露的工人与相应的对照通过临床检查和问卷来进行评价，问卷调查用于登记和比较主观的陈述。实验室分析包括比较对照组和暴露组的转氨酶，γ-谷氨转肽酶。在这些研究的症状中，头痛，消化不良和肝脏损害型消化功能障碍能够专一的与慢性的 DMF 暴露联系起来，γ-谷氨酰转移酶的水平的增加表明最轻微的肝细胞的损伤，即使没有达到膳食酒精的摄入量。没有慢性病诊断出来，观察到的不适更应该被认为是由于 DMF 引起的

不舒服的毒性效应的一种指标。皮肤发红作为酒精不耐受反应时常被记录。

在合成皮革厂的 204 名中的 183 位工人中显示，DMF 暴露（25-60ppm）和增加的血清 ALAT 和血清 CPK 之间有显著的联系。HBsAg-阳性的工人比 HBsAg-阴性的工人更加易感。高的 DMF 的浓度也和一些症状相关，例如头晕，厌食，恶心和上腹部疼痛。可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则。

调查显示，一组 20 位 DMF 的暴露者（中剂量是  $45\text{mg}/\text{m}^3$ , 最高值在  $4080\text{mg}/\text{m}^3$ ）的畸变率为 4.3%，相比 19 个对照的畸变率为 1.7%，有显著性差异。据调查表明，人类致突变的迹象与动物的经验相反。一种可能的解释是膳食中酒精的摄入引起的反应。

在暴露于多种溶剂(包括 DMF)的大约 40 名工人中，外周血淋巴细胞的染色体畸变被报道。在平均暴露水平为 180 和  $150\text{mg}/\text{m}^3$  的环境下，采集血样。染色体畸变率分别为 3.82% 和 2.74%。在暴露于 DMF 的浓度为 50,40 和  $35\text{mg}/\text{m}^3$  时，得到了更低的畸变率分别为 1.59%，1.58% 和 1.49%。在两个对照组中的染色体畸变率分别为 1.61% 和 1.10%。可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则。

22 名暴露于 DMF 的妇女的外周血淋巴细胞的 SCE 率被调查，相对比的对照有 22 名。在高暴露和中暴露的组的 SCE 率显著高于对照组，然而在低暴露组中没有显著差异。(高、中、低的暴露平均浓度为 5.8ppm, 0.7ppm, 0.3ppm)。可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则。

38 位在合成皮革制造厂工作的工人显示消化系统的患病率高，例如消化不良，腹痛、恶心、喉咙干燥；在肝细胞溶解的指标中有中等的改变，暴露的条件是低于 TLV 的 DMF 值。所有的摄入了酒精的样本都显示了酒精不耐受，即使是（少量的）社交型的饮酒。在染料生产厂的工人中有腹部绞痛的病例报告。

通过检测尿液中的代谢产物来进行了暴露于 DMF 的工人的生物监测。N-methylformamide (MF, 主要是来自 N-hydroxymethylformamide) 和 N-acetyl-S(n-methylcarbamonyl)-半胱氨酸 (AMCC)。尿液中的 MF 的水平在工作换班开始时快速的增加，并且在最后一次暴露后的 24h 内降低到几乎为零。AMCC 水平在随后的工作日中持续保持，在暴露的终止后增加，最高的浓度峰

值在暴露终止后 16-40h 内观察到。在第二个早晨换班开始时 AMCC 的水平与个体暴露于空气中的 DMF 的浓度相关。可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则。

对一个合成皮革厂的 DMF 暴露情况进行监测，同时还测定了暴露于 10-25mg/m<sup>3</sup> 的 DMF 的环境下的尿液中的 DMF 浓度和其代谢产物的浓度。在暴露结束后收集尿液，尿液中的 DMF 的原形与环境中的 DMF 的浓度显著相关；其尿液中的浓度范围在 0.1 到 1mg/L，更高的 NMF 的浓度（平均为 23.3mg/L）以及甲酰胺（24.7%）的浓度在班后检测到。AMCC 的浓度在一周结束后为 40.4mg/L，在周一为 10.3mg/L。可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则。

通过皮肤接触暴露 DMF，评价了纤维生产厂中空气中的 DMF 浓度以及生物监测的 DMF 的浓度。DMF 的空气中的浓度为 19mg/m<sup>3</sup>(平均)。尿液中 NMF 的浓度是 1.9-121.9mg/L(平均为 16.2mg/L)。36 个例子超过了 BAT 值的标准（15mg/L 的尿液 NMF）。

关于慢性肝功能改变的一个横断面研究中，在合成皮革厂工作的 75 名工人，暴露于低于限值 (30mg/m<sup>3</sup>) 的 DMF 的浓度之下。工人的生物监测数据是班前 6.4mg/L (6.1mg/g Creat.)，班后 13.4mg/L(13.4mg/g Creat.)。工人的问卷调查显示了类似双硫仑一样的症状 (50%)，以及肝功能异常 (22.7%)，相比于未暴露的人口结构相似的人群。暴露工人的酶水平显著高于未暴露的对照工人的水平。可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则。

临床检验血清和尿液参数、遗传毒性终点例如染色体畸变 (CA), 姐妹染色单体交换 (SCE)，高的染色单体交换率 (HFC)，细胞周期动力学，以及紫外线诱导的非程序 DNA 合成 (UDS)。在 20 个月期间，对 26 位暴露于丙烯腈 (ACN) 和/或 DMF 的胶粘厂的工人（13 位维修工和 13 位纤维生产工）以及 26 个相应的对照，以及 6 个工厂的对照进行三次随访。26 个暴露对象中的 6 个工人因为肝功能紊乱而住院，他们是因为吸入暴露了 DMF。平均的 ACN 和 DMF 的浓度峰值在调查期间是超过最大的峰值浓度限值。暴露对象尿液排泄中的 ACN 和 monomethylformamide (MMF) 在班后会加倍。在暴露对象中观察到淋巴细胞计数的增加和严重的肝功能的改变。在外周血淋巴细胞 (PBLs) 的

增值率指数（PRI），与对照组相比，在第 0 个月已经增加了。每一项研究中，在暴露对象中 PBLs 中的 CA 和 SCE 率的显著增加，同时 UDS 也增加。染色单体断裂率和无着丝粒片段率在第 7 个月进一步增加，并且在第 20 个月表现出持续的增加。当在纤维生产工比维修工更频繁的暴露于 2.72 倍的氢氟碳化合物（HFCs）时，在第 20 个月第一次出现染色单体和染色体类型交换畸变同时增加。可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则。

在一个合成纤维工厂中，在 126 名男性员工中调查了 DMF 导致的肝毒性的影响，尤其是同时暴露于 DMF 和摄入乙醇的影响。空气中 DMF 的浓度范围从小于 0.1 到 37.9ppm（中位数是 1.2ppm）。DMF 的尿液代谢产物 NMF 的浓度是班前 0.02-44.6mg/g，班后是 0.4-62.3mg/g。在暴露组和对照组的肝功能值（ $\gamma$ -GT,AST,ALT）的对比发现，在暴露组中  $\gamma$ -GT 和 AST 中有显著的更高的值。在 71.5% 的暴露者和 3.8% 的对照中有酒后疾病。可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则。

在环氧树脂合成皮革厂和印刷电路板制造厂中，85 个暴露于的环氧氯丙烷（ECH）和 DMF 的工人中，姐妹染色单体交换频率被检测。中位时间加权平均（TWA）值，ECH 在未检出-3.9ppm 之间，DMF 在 0.9-23.5ppm 之间。在分析过程中，吸烟是与增加的 SCE 率是有显著的相关性的。在高暴露 ECH 的工人中，比低暴露或不暴露 ECH 的工人有更加高的 SCE 率。DMF 的暴露于 SCE 率无关。可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则。

为了调查未成熟的着丝粒分裂（PCD）在癌症风险评估的重要性，在 212 名职业暴露于致染色体断裂的致畸剂（例如丙烯晴和或 DMF，苯，抑制细胞生长的药物，环氧乙烷，混合暴露于橡胶厂，混合有机溶剂包括四氯化碳，滚热的油雾，沥青和多氯联苯）的工人以及 188 名对照的外周血淋巴细胞中的 PCDs 的发生率。在暴露于混合的试剂、原油和一直细胞生长的药物的人群中，PCD 的产生显著高于对照组。PCDs 涉及到超过 3 个染色体的更容易发生在环氧乙烷和油雾的暴露组。对于丙烯晴和/或 DMF 暴露组，与对照组之间没有显著性差异。可信度：具有可接受的有效限制，符合基本的科学原则。

工人暴露于 DMF 溶剂、DMF 反应过程，以及其他化学品中，观察到肝功能异常的剂量反应关系。乙型肝炎病毒感染 HBV，以及肝功能异常的潜在的混

杂因素也进行了检查。平均的 DMF 暴露的浓度是 11.6ppm，176 名工人中的 65 名是高暴露 ( $>10\text{ppm}$ )，74 名是低暴露 ( $\leq 5\text{ppm}$ )。与低暴露的工人相比，中暴露工人的乙型肝炎，饮酒，身体质量指数 BMI，性别，工作时间，环氧氯丙烷借甲苯的暴露调整的对于肝功能异常 LFTs 的比值比是 1.62 (0.61-4.28)，高暴露工人的是 2.93 (1.27-6.8)，并且在 DMF 暴露和 LFTs 的异常率之间有一个显著的剂量反应关系( $P=0.006$ )。在异常的 LFTs 和 HBV 携带者之间以及异常的 LFTs 和增加的 BMI 之间有显著的联系。

在一个聚氨酯生产单位中通过一个队列进行了评估了 DMF 空气监测测量和合适的代谢产物的生物监测之间的关系。我们调查了 9 个成年人的 DMF 的个人空气采样测量和 N-methylformamide (NMF) 的生物监测之间的关系，招募了在班中，具有不同程度暴露的 DMF 的对象。个人暴露的监测是通过一个低流量的模型 222-4-SKC 泵来进行，而在班后采集尿液做进一步分析。操作者被要求在指定的换班前，放弃 24h 内的饮酒需求，这是实验室负责分析尿液样品的建议。在采集的样品人群中，在空气样品 DMF 和尿液中 NMF 之间有一个很显著的统计学联系 ( $R^2=0.95, P<0.0001$ )。

在一个 19 岁的患有肝功能紊乱的男性在工作中（合成树脂厂）接触 DMF 暴露 5 个月之后，实验室数据显示 AST(578IU/I), ALT(1193IU/I), 和  $\gamma$ -GTP(107IU/I) 显著升高，没有病毒感染 HAV, HBV 或者 HCV，并且没有肝脏受损伤的历史或证据，虽然通过触诊检测到，他有一个轻微的腹部异常和肿胀。他的尿液中 N-methylformamide 的水平，作为一种 DMF 的生物暴露指数，是 42.8mg/L，表明了有 10-30ppm 的暴露。在 2 个月后，他在两个工作场所恢复工作后，前一个工作是在早上，后一个工作是在下午，后一个工作的环境中 DMF 的浓度比前一个工作场所的少。在他恢复期的第 18 天，他的肝功能开始变得又一次恶化。在用药后第二个时期，以及 1 个月休息后，在一个没有 DMF 暴露的工作车间完全康复。

DMF 的人类和动物的主要代谢产物是 N-hydroxymethyl-N-methylformamide 去甲基化导致的 N-methylformamide (NMF) 和甲酰胺，还有一小部分是羟基-甲基甲酰胺。一个生物监测的研究，目标是评价 N-methylformamide 的排出（主要是来自 N-hydroxymethylformamide）和职业场所中人群暴露于 DMF 的水平。

平均加权平均时间 (TWA) 暴露大约是当前限值的一半 ( $13.5\text{mg}/\text{m}^3$ )，范围在 0.4 到  $75.2\text{mg}/\text{m}^3$ 。在尿中 NMF 浓度和环境中 DMF 的浓度之间存在一个线性的方程。结果显示，尿中 NMF 的浓度能够用于生物暴露的合适指标。对于职业暴露的对象，建议尿中的 NMF 的浓度对应的时间加权平均的阈值限值为  $39.9\text{mg/L}$ (肌酐是  $37.2\text{mg/g}$ )以及 95% 的可信区间的下限 (生物阈值) 是  $23.4\text{mg/L}$ ( $22.2\text{mg/g}$  肌酐)。

对一个暴露于 DMF 的工作场所的空气和 23 个工人进行生物监测，在聚丙烯纤维行业中进行了连续 4 天的研究。调查的主要焦点是研究外暴露和内暴露的关系，对于 DMF 的代谢产物作为人类生物监测和他们的毒代动力学行为的适宜性。空气样品的收视是通过个体空气采样。用一种 Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) 推荐的分析方法，DMF 的检测限 LOD 是  $0.1\text{ppm}$ 。尿中的代谢产物，N-hydroxymethyl-N-methylformamide (HMMF)，N-methylformamide (NMF) 和 N-acetyl-S-(N-methylcarbamony)-cysteine (AMCC)，在热敏感的气相色谱的一个分析运行中测定 (GC/TSD)。主要的 HMMF 和 NMF 的血清中的浓度通过 NMF 的形式监测。NMF 的 LOD 是  $1.0\text{mg/L}$ ，AMCC 的 LOD 是  $0.5\text{mg/L}$ 。DMF 蒸汽的外暴露随着工作场所的不同而异 (中间是  $1.74\text{ppm}$ ，范围是从  $<0.1\text{ppm}$  到  $159.77\text{ppm}$ )。尿中的 NMF 浓度是班后样品中最高的。他们也在一个较宽的范围 ( $<1.0$ - $108.7\text{mg/L}$ )。这个变异可能是由于不同的工作场所、皮肤吸收和保护措施 (个体的防护，手套，气体面具等) 的不同的引起的 DMF 的浓度不同。在下一个班开始前，尿液中的 NMF 浓度已经降低到几乎为零。中间的 NMF 的半衰期被确定为是  $5.1\text{h}$ 。AMCC 在尿液中的浓度范围确定为  $<0.5$  到  $204.9\text{mg/l}$ 。与 NMF 的浓度不同，AMCC 的浓度没有在换班之间降低。对于我们的研究，暴露的在外暴露与 DMF 和尿液中排出的 AMCC 的水泡在暴露后开始的大约两天内有一个稳定的状态。AMCC 是比 NMF 排出更慢的，AMCC 的半衰期是大于  $16\text{h}$ 。外暴露和尿液代谢产物排出的内暴露之间的线性关系分析，在大约 12 位工人之间进行。外暴露是  $10\text{ppm}$  的 DMF 在空气中 (现在德国的 MAK 值)，与之对应的 NMF 浓度大约为同一天的班后尿液中  $27.9\text{mg/L}$ ，AMCC 的浓度是第二天的班后尿液中位  $69.2\text{mg/l}$ 。尿样中的 NMF 因此代表了一个日常暴露 DMF 的指标，而 AMCC 代表了进行了

一段时期的平均暴露的指标。AMCC 是被认为是更适合生物监测目的的指标，因为它比 NMF 有一个更长的半衰期，并且它在人类体内的形成与 DMF 的毒性更加相关。

在一个生物监测的研究中，目的是评价 N-甲基甲酰胺（NMF）(主要来自 N-羟基-N-甲基甲酰胺)以及 N-乙酰半胱氨酸（AMCC）与 DMF 的职业暴露者的暴露水平的关系。暴露水平是通过个体采样检测：呼吸区的空气样本采集通过被动采集器的手段。DMF 的采集是通过个体采样器的木炭，通过甲醇提取后气相色谱来检测。对于生物监测，NMF 和 AMCC 的水平在班前和班后检测。检测分别通过气相色谱和高效液相色谱进行。平均时间加权（TWA）平均暴露大约是现在限制的一半 ( $13.5\text{mg}/\text{m}^3$ )，范围在  $0.4\text{-}75.2\text{mg}/\text{m}^3$  之间。环境中的 DMF 的浓度表现特异性的与巯基尿酸（AMCC）(在工作周结束后采集) 的显著相关性 (AMCC 周五早晨  $\text{mg/L}=1.384*\text{DMFmg}/\text{m}^3+8.708$ ;  $r^2=0.47, P<0.008$ )，因此尿中 AMCC 代表了一个在持续许多工作日期间的一个平均暴露，让计算 DMF 的吸收与代谢产物的排除之间的关系变得有可能了。发现的日常排出的 NMF 与空气中相应的 DMF 之间的显著联系也找到了。回归方程为  $\text{NMF}(\text{mg/g 肌酐})=0.936*\text{DMF } (\text{mg}/\text{m}^3) +7.306$ ;  $r^2=0.522$ , ( $P<0.0001$ )。

#### 4.4.3.2 其它资料案例

对一个 35 人的聚丙烯酸纤维厂进行健康风险评估。其中，尿中 NMF,AMCC, 血液中 NMHb 作为评价的生物监测指标。根据工作场所档案和问卷调查，将分为 DMF 的暴露组分为低、中、高浓度三个暴露组。结果表明，这三种生物标志物都能用于监测 DMF 的职业暴露，但只有 NMHb 指标能精确的区分不同浓度的 DMF 暴露组。低、中、高暴露组的 NMHb 的平均值分别为 55.1,122.8 和  $152.6\text{nmol/g}$ 。可以利用 NMHb 来确定 DMF 暴露的增加。然而纤维卷曲机被认为是暴露于 DMF 最少的，个人清洗，染色或拖动纤维被认为是 DMF 暴露最高的。此外，NMHb 的监测能够揭示与 DMF 有关的工作任务。因此，血中的 NMHb 的检测是比尿中 NMF 和 AMCC 更推荐使用的评价 DMF 暴露的指标。然而，NMF 和 AMCC 作为健康卫生干预的生物标志物更好<sup>[122]</sup>。

为了确定暴露 DMF 的工人的早期肝损伤最敏感和方便的生物标志物，对一

个 79 人的皮革合成厂进行了问卷调查。在特定时间点的空气样品，尿样中的 DMF, NMF, AMCC 进行了检测。空气中的 DMF 以及尿液代谢产物通过 GC、HPLC 和 GCMS 检测。传统的肝功能和肝纤维化指标通过自动生化分析仪和 ELISA 方法进行了检测。结果表明，尿液中的 AMCC 的浓度与肝功能酶正相关，AMCC 的尿中浓度越高，越有可能得肝病。血清胆汁酸（SBA）和血清透明质酸酶（HA）有潜力成为肝纤维化的早期指示标志物<sup>[138]</sup>。

虽然人类在大多数环境下都是暴露在多种化合物下，然而一般的法规和风险评估都只是对单个化学品进行评估。为了研究不同水平的二甲基甲酰胺(DMF) 和共同暴露于甲基乙基酮(MEK)和甲苯(TOL)的影响，两个 DMF 的代谢指标用于此研究：尿中未代谢的 DMF 和 DMF 的尿中代谢产物 NMF。从一个两阶段的现场调查中选出 35 个工人，并且基于暴露的 DMF 和共同暴露的水平分为四组。测定了呼吸区的 DMF, MEK 和 TOL 的空气浓度以及经皮的 DMF 的暴露水平，班后尿中 DMF 和 NMF 的水平。高剂量组尿中 DMF 的水平显著高于低剂量组，但尿中 NMF 的水平在高-MEK/TOL-高-DMF 组中显著低于低-MEK/TOL-高-DMF 组。在两个低 DMF 组没有显著差异<sup>[139]</sup>。

## 5 职业暴露的剂量-反应关系评价

与动物实验的结果一致，已有的病例报告和职业人群暴露的横断面研究显示，DMF 引起人体毒性的靶器官是肝脏。在较低剂量暴露的职业人群的横断面研究表明，增加的血清中的肝酶与 DMF 暴露之间有剂量反应关系。DMF 引发肝脏损害的剂量-反应关系已较为明确，美国国家环境保护署（EPA）指出，人类 DMF 吸入暴露的 LOAEL 值为  $22\text{mg}/\text{m}^3$ <sup>[140]</sup>，吸入参考值（Rfc）为  $0.03\text{ mg}/\text{m}^3$ （吸入毒性参考值是根据大量的实验动物或职业人群空气化学物暴露的吸入毒性研究所获得的资料，应用吸入剂量方法学，通过一系列的模型外推得来的。IRIS 术语表中 USEPA 将 Rfc 定义为：人群，包括易感人群，连续吸入某种化学物，一生中可能不会发生不良效应的暴露估计值。）

## 6 职业健康风险表征

### 6.1 职业健康风险评估模型的选择

DMF 是可吸入性化学物质，主要危害是中毒性肝损伤，无明确的致癌性。在比较了目前已有的风险评估模型后，选择 EPA 吸入风险模型、新加坡化学物质职业暴露半定量风险评估模型、职业危害风险评估指数法等三种模型，来评估我国 DMF 职业接触的代表性行业-皮革制造行业的职业健康风险<sup>[141]</sup>。具体的暴露数据、作业条件等，以徐波等<sup>[123]</sup>的报道为例。

#### 6.1.1 利用 EPA 吸入风险评估模型进行 DMF 职业健康风险评估

##### 6.1.1.1 模型原理

该模型根据空气中化学物浓度、暴露时间、暴露频率、暴露工龄等资料，估算吸入暴露估算值，根据吸入毒性参考值（Rfc）计算吸入风险，从而判定风险水平。经检索美国 EPA 的 IRIS 数据库，DMF 的 Rfc 为  $0.03\text{mg}/\text{m}^3$ 。该模型适用于急慢性化学中毒、肿瘤等的职业病危害风险评估。具体计算方法如下：

###### (1) 暴露浓度估算

$$\text{EC} = (\text{CA} \times \text{ET} \times \text{EF} \times \text{ED}) / \text{AT}$$

其中，CA ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )：空气污染物浓度

ET(h/d)：暴露时间

EF(天/年)：暴露频率

ED (年)：暴露工龄

AT ( $\text{ED} \times 365 \text{ 天/年} \times 24\text{h/d}$ ) :暴露周期平均时间

###### (2) 非致癌风险值（危害商数 HQ）估算

$$\text{HQ} = \text{EC} / \text{Rfc}$$

HQ 以 1 为限值， $\geq 1$  为健康风险较大， $< 1$  为健康风险较小。

##### 6.1.1.2 利用吸入风险模型评估我国 DMF 职业健康风险

由结果可见，皮革制造行业不同车间的危害商数 HQ 均远超过 1，处于高

风险水平。不同车间相较而言，干法、湿法车间风险高于印刷车间（见表 6-1）。进一步对不同岗位进行评估，则涂台、配料两个岗位风险高于放卷、收卷、辅助（见表 6-2）。按此模型进行估算，在目前我国职业卫生标准  $20\text{mg}/\text{m}^3$  暴露情况下，危害商数为 122。

表 6-1 利用 EPA 吸入风险模型评估皮革制造行业不同车间 DMF 职业健康风险

车间	CA ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	ET (h/d)	EF (天/年)	EC ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	Rfc ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	HQ	风险判定
干法	16.6	8	200	3.03	0.03	101.0	高
湿法	19.5	8	200	3.56	0.03	118.7	高
印刷	6.7	8	200	2.76	0.03	92.0	高

表 6-2 利用吸入风险模型评估皮革制造行业不同岗位 DMF 职业健康风险

岗位	CA ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	ET (h/d)	EF (天/年)	EC ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	Rfc ( $\text{mg}/\text{m}^3$ )	HQ	风险判定
涂台	35.3	8	200	6.05	0.03	201.7	高
配料	29.5	8	200	5.39	0.03	179.7	高
放卷	9.6	8	200	1.75	0.03	58.3	高
收卷	6.3	8	200	1.15	0.03	38.3	高
辅助	7.4	8	200	1.35	0.03	45.0	高

## 6.1.2 利用新加坡半定量风险评估模型进行 DMF 职业健康风险评估

### 6.1.2.1 模型原理

该模型根据危害识别提供的危害等级资料、剂量-反应关系评估和暴露评估提供的暴露等级等资料，综合分析后依据风险矩阵评估公式（**risk assessment**= $\sqrt{\text{HR} \times \text{ER}}$ ）进行职业人群职业暴露的半定量的风险评定分级，其中 HR 代表危害等级，ER 代表暴露等级。具体计算方法如下：

（1）确定危害等级（HR）：化学品的危害分级可根据化学品本身毒性或有害性的大小来划分，见表 6-3，如：致癌性，对皮肤、眼睛、粘膜的刺激性，腐蚀

性（pH 值高低）及毒性的大小等，也可依据反映化学品急性毒性大小的半数致死剂量（LD<sub>50</sub>）和半数致死浓度（LC<sub>50</sub>）等指标来划分。常将危害等级划分为 5 级：无危害等级（1 级）；低度危害等级（2 级）；中度危害等级（3 级）；高度危害等级（4 级）；极度危害等级（5 级）等。

表 6-3 依据有毒物质作用影响/危害分类结果划分危害等级

危害等级	作用影响/危害分类的描述
1	不确定的健康危害影响及未归类的有毒或有害物质； ACGIH A5 级致癌物；未按有毒或有害分类
2	对皮肤、眼睛、粘膜的可逆结果或者并未造成严重的健康危害； ACGIH A4 级致癌物；皮肤过敏和刺激物质
3	可能为人类或动物致癌物或致突变物，但尚无充足证据； ACGIH A3 级致癌物；腐蚀性物质、呼吸敏感物质及有害化学物质
4	基于动物研究的很可能人类致癌物，致突变物或致畸物； ACGIH A2 级致癌物；高腐蚀性物质；有毒化学物质
5	已知人类致癌物，致突变物或致畸物； ACGIH A1 级致癌物；高毒性化学物质

(2) 确定暴露等级 (ER): 暴露等级的确定应首先根据公式  $E=F\times D \times M/W$  进行评判。其中 E 代表每周时间加权平均暴露水平 (ppm 或 mg/m<sup>3</sup>)；F 代表每周暴露频率；M 代表空气监测浓度 (ppm 或 mg/m<sup>3</sup>)；W 代表每周平均工作时间 (40h)；D 代表平均每次暴露时间 (h)。将每周时间加权平均暴露水平 (E) 与长时间职业接触限值 (PEL) 进行比较，通过表 6-4 确定暴露等级。

(3) 在分别得出评估化学毒物的 HR 和 ER 后，根据公式 risk assessment=√HR×ER 进行分级评定。依据风险等级评估表 6-5 进行风险评估等级确定。

表 6-4 暴露等级评定表

每周时间加权平均暴露水平 (E) /职业接触限值 (PEL)	暴露等级 (ER)
E/PEL<0.1	1
0.1<E/PEL<0.5	2
0.5<E/PEL<1.0	3
1.0< E/PEL<2.0	4
$\geq 2.0$	5

表 6-5 风险等级评定表

风险等级	风险等级水平
1	可忽略风险
2	低风险
3	一般风险
4	高风险
5	很高风险

### 6.1.2.2 利用新加坡半定量风险评估模型评估我国 DMF 职业健康风险

由结果表 6-6, 表 6-7 可见, 干法、湿法车间风险等级为 3.5, 属高风险; 印刷车间风险等级为 2.8, 属一般风险。主要岗位中涂台和配料风险等级为 4, 属高风险, 放卷、收卷、辅助风险等级为 2.8, 属一般风险。

表 6-6 利用新加坡半定量模型评估皮革制造行业不同车间 DMF 职业健康风险

车间	E				暴露等级	危害等级	风险等级
	F	D	M	W			
干法	5	8	16.6	40	3	4	3.5, 高风险
湿法	5	8	19.5	40	3	4	3.5, 高风险
印刷	5	8	6.7	40	2	4	2.8, 一般风险

表 6-7 利用新加坡半定量模型评估皮革制造行业不同工种 DMF 职业健康风险

岗位	E				暴露等级	危害等级	风险等级
	F	D	M	W			
涂台	5	8	35.3	40	4	4	4, 高风险
配料	5	8	29.5	40	4	4	4, 高风险
放卷	5	8	9.6	40	2	4	2.8, 一般风险
收卷	5	8	6.3	40	2	4	2.8, 一般风险
辅助	5	8	7.4	40	2	4	2.8, 一般风险

### 6.1.3 利用职业危害风险评估指数法进行 DMF 职业健康风险评估

#### 6.1.3.1 模型原理

职业危害风险指数评估等级=  $2^{\text{健康效应等级}} \times 2^{\text{暴露比值}} \times \text{作业条件等级}$ 。根据风险指数的大小将职业危害划分为 5 级，见表 6-8，即无危害等级 (~6)、轻度危害等级 (~11)、中度危害等级 (~23)、高度危害等级 (~80)、极度危害等级 (>80)。具体计算如下：

- (1) 确定健康效应等级：根据表 6-8，DMF 健康效应等级属 2 级。
- (2) 确定暴露比值：暴露比值=平均实测值/职业接触限值。
- (3) 确定作业条件等级=  $(\text{暴露时间等级} \times \text{暴露人数等级} \times \text{工程防护措施等级} \times \text{个体防护措施等级})^{1/4}$ ，作业条件各项等级划分标准见表 6-9。

#### 6.1.3.2 利用职业危害风险评估指数法评估我国 DMF 职业健康风险

由结果可见，综合考虑健康效应、暴露比值、作业条件（表 6-10）等因素后，涂台岗位的风险指数为 42，属高度危害；配料岗位的风险指数为 33，也属高度危害；放卷、收卷、辅助等岗位属中度危害（表 6-11）。

## 6.2 风险表征

DMF 是一种透明液体，工业品呈淡胺味，其沸点高、凝固点低、化学和热稳定性好，能和水及大部分有机溶剂互溶，是一种重要的化工原料和性能优良的有机溶剂。在 DMF 的生产和使用场所，DMF 可经呼吸道和皮肤吸收，无明

确的致癌性，主要的职业危害是引起急、慢性的中毒性肝损害，可表现为乏力、厌食、厌油、恶心、呕吐、腹痛、腹胀、肝区不适、肝肿大、血清 ALT、AST、 $\gamma$ -GT 增高等。

表 6-8 职业性接触毒物危害程度分级依据

指标	分级标准			
	I (极度危害)	II (重度危害)	III (中度危害)	IV (轻度危害)
急性 中毒	吸入 LC <sub>50</sub> ,mg/m <sup>3</sup>	<200	200-	2000-
	经皮 LD <sub>50</sub> ,mg/kg	<100	100-	500-
	经口 LD <sub>50</sub> ,mg/kg	<50	50-	500-
急性中毒发病情况	生产中易发生	生产中可发生		迄今未见急性
	中 毒, 后果严 重	中 毒, 预后良 好	偶可发生中毒	中毒, 但有急 性影响
		患病率较高 (>5%)	偶有中毒病例 (<5%) 或症 状发生率高 (≥20%)	
慢性中毒患病状况	患病率 (≥5%)	(<5%) 或症 状发生率高 (≥20%)	发生或症状发 生率较高 (≥10%)	无慢性中毒, 而有慢性影响
	脱离接触后, 继续进展/不 能治愈	脱离接触后, 可基本治愈	脱离接触后, 可恢复, 不致 严重后果	脱离接触后, 自行恢复, 无 不良后果
	人体确定致癌 物	可能人体致癌 物	实验动物致癌 物	无致癌物
最高容许浓度(mg/m <sup>3</sup> )	<0.1	0.1-	1.0-	>10
健康效应等级划分	3	2	1	0

在我国，最具代表性的 DMF 职业接触为皮革制造行业。该类企业的生产线大多属半开放式作业，涂台、配料、收卷、放卷、辅助等岗位均存在不同程度的 DMF 接触。其中，涂台、配料岗位属于高风险等级，收卷、放卷、辅助等岗位属于一般（中度）风险等级。

表 6-9 作业条件各项等级划分标准

等级	暴露人数	暴露时间 h/工作班	工程控制措施	个体防护措施 (使用率%)
5	>50	>12	无措施	~20
4	26~50	~12	整体控制(换气)	~50
3	16~25	~8	局部控制, 效果不确定	~80
2	6~15	~5	局部控制, 效果明确	~90
1	~5	~2	密闭措施	>90

表 6-10 皮革制造行业不同岗位作业条件等级

岗位	暴露 人数	暴露 时间	工程控制措施	个体防护使用率 (%)	作业条件 等级
涂台	66(5)	8(3)	局部控制但效果不确定(3)	90(2)	3.08
配料	35(4)	8(3)	局部控制但效果不确定(3)	90(2)	2.91
收卷	90(5)	8(3)	车间整体通风(4)	20(5)	4.16
放卷	76(5)	8(3)	车间整体通风(4)	20(5)	4.16
辅助	105(5)	8(3)	车间整体通风(4)	20(5)	4.16

注：括号内为该因素的等级赋值。

表 6-11 利用职业危害风险评估指数法评估皮革制造行业不同岗位职业健康风  
险

岗位	健康效应等级	暴露等级		作业条件 等级	风险指数
		浓度平均值	等级		
涂台	2	35.3	1.76	3.08	42, 高度危害
配料	2	29.5	1.47	2.91	33, 高度危害
收卷	2	9.6	0.48	4.16	23, 中度危害
放卷	2	6.3	0.32	4.16	21, 中度危害
辅助	2	7.4	0.37	4.16	22, 中度危害

## 7 不确定因素分析

### (1) 模型适用性

模型的应用存在一定的局限性，如，EPA 吸入风险模型仅评估化学物质经呼吸暴露途径的风险水平，其他摄入途径如皮肤接触摄入所导致的风险水平需要联合其他风险评估模型进行评估。另外，EPA 吸入风险模型和新加坡半定量风险评估模型未考虑到防护设备和个体防护用品的使用情况对风险水平的影响。

### (2) 空气浓度

车间空气中 DMF 浓度的测定会受到温度、湿度、风速、企业生产量等的影响，变化范围较大。且很多文献或资料中，对车间空气中 DMF 浓度的监测仅以是否超过国家标准来表示，无法获知更具体的浓度信息，目前只能依据某皮革制造企业职业卫生状况调查的结果开展评估，也给本次风险评估造成了一定的不确定性。

### (3) 人群易感性

人体对毒物的反应存在较大的个体差异。DMF 进入人体后，需经过多种酶的代谢活化或解毒。本次风险评估未考虑代谢酶基因多态性对 DMF 毒性易感性的影响，也是产生不确定性的因素之一。

## 8 建议

### 8.1 对政府的建议

DMF 职业接触典型行业是皮革制造，集中分布在我国沿海地区，如江苏、浙江、福建、广东和山东，高风险岗位为涂台和配料。应重视这些地区由 DMF 职业接触所引发的健康效应问题，加强职业卫生监管。此外，监管部门对车间空气中 DMF 浓度的监测不能仅以是否超过国家标准来表示，应有明确的浓度信息，有利于将已有的数据进行有效的、持续的职业风险评估。

### 8.2 对企业的建议

增加对涂台、配料工人以及新工人的体检频次，及时发现敏感人员，做到早发现、早调离、早诊断、早治疗；此外，降低作业场所 DMF 浓度和做好个人防护对于降低风险具有重要作用，因此，建议改善作业环境，控制 DMF 浓度。如降低生产线密度，减少车间单位容积内 DMF 散发量；配料容器随时加盖密闭和及时进行清理，减少散发源；对尾气进行回收净化，防止车间外污染。另外，夏季应用长袖工作服代替短袖服装，班后强制洗浴，减少经皮吸收。

### 8.3 对标准制定者的建议

加快对 DMF 接触生物限值的制定，尤其是血中 N-甲基氨甲酰蛋白加合物（NMHb）。NMHb 是 DMF 体内代谢产物 MIC 与血红蛋白相互作用形成的加合物，能够反映较长时间内 DMF 的累积暴露水平。确定接触限值，对于提高 DMF 职业健康风险评估的精度具有相当重要的意义。

### 8.4 对职业人群的建议

主动学习，了解 DMF 的职业危害，加强个体防护，正确使用企业配发的各种防护用品。班后换装、洗澡。减少酒精的摄入。

### 8.5 对科研工作者的建议

相对于常用的尿中 NMF 等指标，血液中蛋白加合物 NMHb 的浓度能反应

长期接触 DMF 的情况，但目前血红蛋白加合物 NMHb 的提取及检测方法相对复杂，在一定程度上限制了其在生物监测中的应用，建议进一步优化检测方法，并进行接触限值参考值研究。另外，人体对毒物的反应存在较大的个体差异，DMF 进入人体后，需经过多种酶的代谢活化或解毒，建议加强 DMF 致中毒性肝损伤易感性研究，更好的保护易感人群。

## 9 编制说明

本次风险评估任务由专家组和工作组共同完成，专家组的成员包括郑玉新、陈永青、李斌、胡伟江、徐波，工作组的成员包括程娟、吴智君、郑敏、张蔓、赵文锦。专家组主要负责审核评估方案，提供工作建议，工作的中期审核，讨论评估报告草案等工作；工作组主要负责起草评估方案，收集评估所需数据，开展风险评估，起草评估报告，征集评议意见等工作。

## 参考文献

1. BUA (1994) *N,N-Dimethylformamide*. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. Stuttgart, German Chemical Society, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, December 1991 (BUA Report No. 84).
- 2 International Programme on Chemical Safety (1994) *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits*. Geneva, World Health Organization (Environmental Health Criteria 170).
3. Riddick JA, Bunger WB, Sakano TK (1986) *Techniques of chemistry*, 4th ed. Vol. II. *Organic solvents. Properties and methods of purification*. New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 656; 1089–1091.
4. Hansch C, Leo A, Hoekman D (1995) *Exploring QSAR. Hydrophobic, electronic, and steric constants*. Washington, DC, American Chemical Society, p. 6 (ACS Professional Reference Book).
5. WHO (1991) *Dimethylformamide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 124 pp. (Environmental Health Criteria 114)
6. Dojlido JR (1979) Investigations of biodegradability and toxicity of organic compounds. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-600/2-79-163) [cited in Howard, 1993].
7. Ursin C (1985) Degradation of organic chemicals at trace levels in seawater and marine sediment: the effect of concentration on the initial fractional turnover rate. *Chemosphere*, 14:1539–1550 [cited in Howard, 1993].
8. Hala E, Wichterle I, Polak J, Boublik T (1968) *Vapour liquid equilibrium data at normal pressures*. Oxford, Pergamon Press, 541 pp. [cited in DMER & AEL, 1996].
9. IARC (1999) Dimethylformamide. In: *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 545–574 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71, Part Two).

10. Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T (1997) Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethyl formamide. *American journal of industrial medicine*, 32:255–260.
11. Mráz J, Jheeta P, Gescher A, Hyland R, Thummel K, Threadgill MD (1993) Investigation of the mechanistic basis of *N,N*-dimethyl formamide toxicity. Metabolism of *N,N*-dimethylformamide and its deuterated isotopomers by cytochrome P450 2E1. *Chemical research in toxicology*, 6:197–207.
12. Chieli E, Saviozzi M, Menicagli S, Branca T, Gervasi PG (1995) Hepatotoxicity and P-4502E1-dependent metabolic oxidation of *N,N*-dimethylformamide in rats and mice. *Archives of toxicology*, 69:165–170.
13. 成振江, 范竹玉 (2011) 二甲基甲酰胺中毒研究进展, *职业健康*, 12: 44-46.
14. Kimmerle G, Eben A (1975b) Metabolism studies of *N,N*-dimethyl formamide. II. Studies in persons. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 34:127–136.
15. Eben A, Kimmerle G (1976) Metabolism studies of *N,N*-dimethyl formamide. III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals. *International archives of occupational and environmental health*, 36:243–265.
16. Lauwerys RR, Kivits A, Lhoir M, Rigolet P, Houbeau D, Buchet JP, Roels HA (1980) Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. *International archives of occupational and environmental health*, 45:189–203.
17. Kafferlein HU, Goent T, Muller J(2000) Biological monitoring of workers exposed to *N,N*-dimethylformamide in the synthetic fiber industry. *International archives of occupational environment health*, 73:113-120.
18. Mraz J, Nohova H(1992) Absorption, metabolism and elimination of *N,N*-dimethylformamide in humans. *International archives of occupational environment health*, 64:85-92.
19. Mraz J, Nohova H(1992) Percutaneous absorption of *N,N*-dimethylformamide in humans. *International archives of occupational environment health*,64:79-83.
20. Miyauchi H, Tanaka S, Nomiyama T(2001) *N,N*-dimethylformamide(DMF) vapour: Absorption through the skin in workers. *Occupational health*, 43:92-94.

21. Saillenfait AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP, Gallissot F (1997) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N,N-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fundamental and applied toxicology*, 39:33–43.
22. Sheveleva GA, Sivochalova OV, Osina SA, Salnikova LS (1977) Permeability of the placenta to dimethylformamide. *Akusherstvo i ginekologiya* (Moscow), 5:44–45 [cited in Saillenfait et al., 1997].
23. Shumilina AV (1991) Experimental study of transplacental passage of dimethylformamide and toluene. *Akusherstvo i ginekologiya* (Moscow), 11:49–51 [cited in Saillenfait et al., 1997].
24. Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, Malley LA, Kennedy GL Jr (1993a) Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposures to rats and mice. *Drug and chemical toxicology*, 16:21–52.
25. Hundley SG, McCooey KT, Lieder PH, Hurt ME, Kennedy GL Jr (1993b) Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposures in monkeys. *Drug and chemical toxicology*, 16:53–79.
26. Kimmerle G, Eben A (1975a) Metabolism studies of N,N-dimethyl formamide. I. Studies in rats and dogs. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 34:109–126.
27. Lundberg Kimmerle G, Eben A (1975b) Metabolism studies of N,N-dimethyl formamide. II. Studies in persons. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 34:127–136.
28. Eben A, Kimmerle G (1976) Metabolism studies of N,N-dimethyl formamide. III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals. *International archives of occupational and environmental health*, 36:243–265.
29. Hanasono GK, Fuller RW, Broddle WD, Gibson WR (1977) Studies on the effects of N,N-dimethylformamide on ethanol disposition and on monoamine oxidase activity in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 39:461–472 [cited in WHO, 1991].
30. Sharkawi M (1979) Inhibition of alcohol dehydrogenase by dimethylformamide and dimethylsulfoxide. *Toxicology letters*, 4:493–497 [cited in WHO, 1991].

31. 房云, 杨锦蓉, 王菁 (2006) MTT 法观察 DMF 致人肝细胞增值抑制作用, *浙江预防医学*, 11: 7-9.
32. Kennedy GL Jr, Sherman H (1986) Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug and chemical toxicology*, 9:147–170.
33. Kimber I, Weisenberger C (1989) A murine local lymph node assay for the identification of contact allergens. Assay development and results of an initial validation study. *Archives of toxicology*, 63:274–282.
34. Hurt ME, McCooey KT, Placke ME, Kennedy GL (1991) Ten-day repeated-exposure inhalation study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Toxicology letters*, 59:229–237.
35. Elovaara E, Marselos M, Vainio H (1983) N,N-Dimethylformamide- induced effects on hepatic and renal xenobiotic enzymes with emphasis on aldehyde metabolism in the rat. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 53:159–165.
36. Imazu K, Fujishiro K, Inoue N (1992) Effects of dimethylformamide on hepatic microsomal monooxygenase system and glutathione metabolism in rats. *Toxicology*, 72:41–50.
37. NTP (1992a) NTP technical report on toxicity studies of N,N-dimethylformamide (CAS No. 68-12-2) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program, 44 pp. (Toxicity Report Series No. 22; NIH Publication No. 93-3345; NTIS Publication No.PB93-131936).
38. Craig DK, Weir RJ, Wagner W, Groth D (1984) Subchronic inhalation toxicity of dimethylformamide in rats and mice. *Drug and chemical toxicology*, 7:551–571.
39. Hurt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW, Kennedy GL Jr (1992) 13-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundamental and applied toxicology*, 18:596–601.
40. Haskell Laboratory (1960) Ninety-day feeding study with dimethyl formamide and dimethylacetamide. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (TSCA submission; Document Identification No. 869600002325; Microfiche

No.NTIS/OTS0572893).

41. Becci PJ, Voss KA, Johnson WD, Gallo MA, Babisch JG (1983) Subchronic feeding study of N,N-dimethylformamide in rats and mice. *Journal of the American College of Toxicology*, 2:371–378.
42. BASF (1984) 13-week oral toxicity (feeding) study with dimethyl formamide (DMF) in beagle dogs with cover sheet dated 061289. BASF Aktiengesellschaft.Washington, DC, US Environmental Protection Agency (TSCA Submission EPA Document No. 86- 890000633).
43. Malley LA, Slone TW Jr, Van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC, Kennedy GL Jr (1994) Chronic toxicity/oncogenicity of dimethyl formamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundamental and applied toxicology*, 23:268–279.
44. Llewellyn GC, Hastings WS, Kimbrough TD (1974) The effects of dimethylformamide on female Mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 11:467–473.
45. Herrold KM (1969) Aflatoxin induced lesions in Syrian hamsters. *British journal of cancer*, 23:655–660.
46. Falck K, Partanen P, Sorsa M, Suovaniemi O, Vainio H (1985) Mutascreen, an automated bacterial mutagenicity assay. *Mutation research*, 150:119–125.
47. Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E (1986) Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental mutagenesis*, 7:1–119.
48. Gatehouse D (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the "microtiter" fluctuation test. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. Evaluation of short-term tests for carcinogens. *Report of the International Collaborative Program*.New York, NY, Elsevier, pp. 376–386 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
49. McQueen CA, Kreiser DM, Williams GM (1983) The hepatocyte primary culture/DNA repair assay using mouse or hamster hepatocytes. *Environmental mutagenesis*, 5(1):1–8.

50. McQueen CA, Way BM, Williams GM (1988) Genotoxicity of carcinogens in human hepatocytes: application in hazard assessment. *Toxicology and applied pharmacology*, 96:360–366.
51. Kirkhart B (1981) Micronucleus test on 21 compounds. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. Evaluation of short-term tests for carcinogens. *Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 698–704 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
52. Antoine JL, Arany J, Léonard A, Henrotte J, Jenar-Dubuisson G, Decat G (1983) Lack of mutagenic activity of dimethylformamide. *Toxicology*, 26:207–212.
53. Salamone MF, Heddle JA, Katz M (1981) Mutagenic activity of 41 compounds in the in vivo micronucleus assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. Evaluation of short-term tests for carcinogens. *Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 686–697 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
54. Ye G (1987) [The effect of dimethylformamide on the frequency of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice.] *Zoological research*, 8:27–32 (in Chinese) [online abstract from Biosis previews].
55. Cragin DW, Lewis SC, McKee RH (1990) A dominant lethal test of dimethyl formamide. *Environmental and molecular mutagenesis*, 15(Suppl.17):14 (Abstract 44).
56. NTP (1992b) Final report on the reproductive toxicity of N,N-dimethylformamide (DMF) (CAS #68-12-2) in CD-1 Swiss mice. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTIS Publication No.PB93-123842).
57. Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ, Jäckh R (1991) Studies on the prenatal toxicity of N,N-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food and chemical toxicology*, 29:193–201.
58. Lewis SC, Schroeder RE, Kennedy GL Jr (1992) Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure. *Drug and chemical toxicology*, 15:1–14.

59. Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ, Jäckh R (1991) Studies on the prenatal toxicity of N,N-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food and chemical toxicology*, 29:193–201.
60. Hansen E, Meyer O (1990) Embryotoxicity and teratogenicity study in rats dosed epicutaneously with dimethylformamide (DMF). *Journal of applied toxicology*, 10:333–338.
61. Klug S, Merker HJ, Jooackh R (1998) Potency of monomethyl-, dimethylformamide and some of their metabolites to induce abnormal development in a limb bud organ culture. *Toxicology in vitro*, 12(2):123–132.
62. Savolainen H (1981) Dose-dependent effects of peroral dimethyl formamide administration on rat brain. *Acta Neuropathologica*, 53:249–252.
63. Mraz J, Simek P, Chvalove D(2004) Studies on the methyl isocyanate adducts with globin. *Chmical biological interact*, 148:1-10.
64. 钱亚玲, 徐承敏, 朱丽瑾 (2007) 二甲基甲酰胺对工人肝功能的影响, 中华劳动卫生职业病杂志, 25: 80-83.
65. 邱俏檬, 缪心军, 卢中秋(2006) 二甲基甲酰胺对动物的剂型毒性实验研究, 浙江医学, 25: 349-351.
66. 仇芳芳, 吴超, 曹毅(2014) 2012 年杭州市某区二甲基甲酰胺职业暴露人群体检资料分析, 环境与公共卫生, 6: 93-94.
67. Chen JL, Fayerweather WE, Pell S (1988b) Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *Journal of occupational medicine*, 30:819–821.
68. Lyle WH (1979) Alcohol interaction with a workplace chemical. *Occupational health*, 5:265-267.
69. 司徒鸿, 何家禧, 吴萍 (2007) 二甲基甲酰胺中毒 27 例患者血液系统异常临床观察, 职业与健康, 23: 262-263.
70. Chang MJ, Ko CY(1999) Coexposure to epichlorohydrin on the elimination of urinary metabolites of dimethylformamide. *Bull environmental contaminate toxicology*,63:372-378.

71. 张幸 (2005) 二甲基甲酰胺的男性生殖毒性研究, *中国职业医学*, 32: 10.
72. Walrath J, Fayerweather WE, Gilby PG, Pell S (1989) A case– control study of cancer among Du Pont employees with potential for exposure to dimethylformamide. *Journal of occupational medicine*, 31:432–438.
73. Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J (1986) Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. *Journal of urology*, 136:834–836.
74. Berger H, Haber I, Wünscher G, Bittersohl G (1985) [Epidemiologic studies of exposure to dimethylformamide.] *Zeitschrift für die Gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete*, 31:366–368 (in German) [cited in IARC, 1999].
75. Seiji K, Inoue O, Cai S-X, Kawai T, Watanabe T, Ikeda M (1992) Increase in sister chromatid exchange rates in association with occupational exposure to N,N-dimethylformamide. *International archives of occupational and environmental health*, 64:65–67 [cited in IARC, 1999].
76. 菅向东, 阚宝甜, 乔赐彬 (1995) 二甲基甲酰胺对肾脏钙稳态影响的实验研究, *职业医学*, 22: 2-4.
77. 徐承敏, 钱亚玲, 朱丽瑾, 项橘香 (2009) GSTT1 及 GSTM1 和 CYP2E1 基因多态性与二甲基甲酰胺所致肝脏损害的关系, *中华劳动卫生职业病杂志*, 27: 333-337.
78. Nomiyama T, Haufroid V, Buchet J(2001). Insertion polymorphism of CYP2E1 and urinary N-methylformamide after N,N-dimethylformamide exposure in Janpanese workers. *International architect occupational environmental health*, 74:719-522.
79. American Conference of Governmental Industrial Hygienists.(2005) Threshold limit values an biological exposure indices. Cincinnati, ACGIH, 92. BEI 93-98.
80. Jakubowski M, Trzcinka-Ochocka M(2005) Biological monitoring of exposure: Trends an key developments. *Journal of occupational health*, 47:22-48.
81. 钱亚玲, 徐承敏, 陆龙根, 张幸(2006) 职业接触二甲基甲酰胺生物限值的研制, *中国工业医学杂志*, 4: 44-245.
82. Kawai T, Yasugi T, Mizumumak(1992) Occupational dimethylformamide exposure. Mono-methylformamide excretion in urine after occupational

dimethylformamide exposure. *International architect occupational health*, 63:455-460.

83. 卢树红(2008), 二甲基甲酰胺的生产方法和发展前景, 广东化工, 35(6): 64-65.

84. Organization for Economic Co-operation and Development, Dimethylformamide, Substance ID: 68-12-2, Date: 28-May-2003.

85. Tae Hyun KIM, Sang Geon KIM (2011), Clinical outcomes of occupational exposure to N,N-Dimethylformamide: perspectives from experimental toxicology, *safety and health at work*, 2,2:97-104.

86. National Institute for Occupational Safety and Health; Alert.Preventing adverse health effects from exposure to: Dimethylformamide (DMF). DHHD (NIOSH) Pub.No. 90-105, NIOSH, Cincinnati, OH (1990).

87. 余涛, 谭倩, 陈秀杰 (2015) 高效液相色谱法同时测定工作场所空气中二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺, *中国职业医学*, 2, 42 (1): 70-73.

88. 张霞, 高衍新, 张凤梅, 程学美 (2013) 硅胶管采样气相色谱法测定工作场所空气中 N, N -二甲基甲酰胺, *中国卫生检验杂志*, 12, 23 (17): 3343-3347.

89. 王耀刚, 刘启军, 郭清华 (2012) 毛细管气相色谱法同时测定工作场所空气中二甲基甲酰胺及二甲基乙酰胺, *中国卫生检验杂志*, 11, 22 (11): 2591-2592.

90. 邵红艳, 张伟玮 (2012) 毛细管自动进样法测定环境空气中的二甲基甲酰胺, *污染防治技术*, 4, 25 (2): 48-49.

91. 刘云富, 谭广辉 (2014) 同时测定工作场所空气中二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺的气相色谱质谱联用测定法, *职业与健康*, 11, 30 (21): 3046-3050.

92. 田寒梅, 崔蓉, 阮明, 张宝旭 (2009), 空气中 N, N-二甲基甲酰胺的毛细管气相色谱测定法, *环境与健康杂志*, 9, 26 (9): 817-818.

93. GBZ/T 160.62-2004, 《工作场所空气中酰胺类化合物的测定方法》, GB/T 16111-1995, 《DMF 气相色谱测定方法》.

94. 虞精明 (2009) 工作场所空气中二甲基甲酰胺的检测方法进展, *中国卫生检验杂志*, 5, 19 (5): 1188-1189

95. GBZ159-2004, 《工作场所空气中有害物质监测的采样规范》

96. Mráz J., Dusková S., Gálová E., (2002(Suppl)) Biological monitoring of  
80

- N,N-dimethylformamide. Reference value for N-methylcarbamoyl adduct at the N-terminal valine of globin as biomarker of chronic occupational exposure, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, S93-96.
97. Mráz J., Dusková S., Gálová E., et al. (2002) Improved gas chromatographic-mass spectrometric determination of the N-methylcarbamoyl adduct at the N-terminal valine of globin, a metabolic product of the solvent N,N-dimethylformamide. *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 778(1-2):357-365.
98. Mráz J., Cimlová J., Stránsk(y) V., (2006) N-Methylcarbamoyl-lysine adduct in globin: A new metabolic product and potential biomarker of N,N-dimethylformamide in humans, *Toxicology Letters*, 162: 211-218.
99. 庄志雄 (1999) 分子生物标志物在职业医学中的应用, *中国工业医学杂志*, 12(1): 59-62.
100. 王春民, 刘强, 李建, 徐波, 米凯, 程娟 (2014) 超高效液相色谱-质谱联用技术快速检测, 二甲基甲酰胺职业接触者血红蛋白中新型生物标志物, *分析化学研究报告*, 9, 42 (9): 1326-1331.
101. 宣志强, 杨锦蓉, 王菁 (2008) 职业接触二甲基甲酰胺生物标志物的研究进展, *中国职业医学*, 2, 35 (1): 63-66.
102. 陈伟国, 阮征, 徐承敏, 钱亚玲 (2014) 血液中 N-甲基氨基甲酰血红蛋白加合物作为二甲基甲酰胺接触生物标志的研究, *中华劳动卫生职业病杂志*, 5, 32, (5): 361-364.
103. 袁华平 (2012), 职业接触二甲基甲酰胺人群健康危害及其生物标志物研究, 硕士论文.
104. K(a)fferlein H.U., Mráz J., Ferstl C.(2004) Analysis of metabolites of N,N-dimethylformamide in urine samples, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77: 432.
105. Sakai T., Kageyama H., Araki T., (1995) Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide by determination of the urinary metabolites, N-methylformamide and N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine, *International Archives of Occupational and Environmental Health* , 67:125-129.

106. Imbriani M., Maestri L., Marraccini P., (2002) Urinary determination of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine and Nmethylformamide in workers exposed to N,N-dimethylformamide, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 75: 445-452.
107. Angerer J., G(o)en T., Kr(a)mer A., (1998) N-methylcarbamoyl adducts at the N-terminal valine of globin in workers exposed to N,N-dimethylformamide, *Archives of Toxicology*, 72: 309-313.
108. He J., Wang P., Zhu J.Q., (2010), Role of urinary biomarkers of N,N-dimethylformamide in the early detection of hepatic injury among occupational exposed workers, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 83:399-406.
109. Ramachandran P.K., Gandhe B.R., (1988), Venkateswaran KS, et al. Gas chromatographic studies of the carbamylation of hemoglobin by methylisocyanate in rats and rabbits. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 426(2): 239-247.
110. Angerer J., Göen T., Krämer A., et al. (1998), N-methylcarbamoyl adducts at the N-terminal valine of globin in workers exposed to N,N-dimethylformamide. *Archives of Toxicology* , 72(5):309-313.
111. Käfferlein H.U., Ferstl C., Burkhart-Reichl A., et al. (2005), The use of biomarkers of exposure of N, N-dimethylformamide in health risk assessment and occupational hygiene in the polyacrylic fibre industry. *Occupational and environmental medicine*, 62(5):330-336.
112. 刘强, 王春民, 李建 (2011) 血液中 N-甲基氨基甲酰加合物作为二甲基甲酰胺职业接触标志物可行性探讨, *工业卫生与职业病*, 37:282-285.
- 113 . K(a)fferlein H.U., Angerer J., (2001) N-methylcarbamoylated valine of hemoglobin in hu-mans after exposure to N,Ndimethylformamide: evidence for the formation of methyl isocyanate, *Chemical Research in Toxicology*, 14:833-840.
114. Hall B.J., Satterfield-Doerr M., Parikh A. R., (1998) Determination of cannabinoids in water and human saliva by solid-phase microextraction and quadrupole ion trap gas chromatography-mass spectrometry, *Analytical Chemistry*,

70:1788-1796.

115. Wang V.S., Lu M.Y., (2009) Application of solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry for measuring chemicals in saliva of synthetic leather workers, *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 877: 24-32.
116. 陈砚朦 (2004), 二甲基甲酰胺诱发的人类外周血细胞 DNA 断裂损伤, *中国卫生检验杂志*, 14(2): 166-168.
117. McCarver D. G., Byun R., Hines R. N., (1998) A genetic polymorphism in the regulatory sequences of human CYP2E1: association with increased chlorzoxazone hydroxylation in the presence of obesity and ethanol intake, *Toxicology and applied pharmacology*, 152(1): 276-281.
118. Nomiyama T., Haufroid V., Buchet J.P. et al., (2001) Insertion polymorphism of CYP2E1 and urinary N-methylformamide after N,N- dimethylformamide exposure in Japanese workers . *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 74(7):519-522.
119. Luo J.C., Cheng T.J., Kuo H.W. et al., (2005) Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and glutathione S-transferase polymorphisms, *Biomarkers*, 2005,10(6): 464-474.
- 120、GBZ 2.1-2007,《工作场所有害因素职业接触限值：化学有害因素》
121. American conference of governmental industrial hygienists. Threshold limit values and biological exposure indices, Cincinnati, ACGIH, 2005, 92, BEI 93-98
122. Hu Kafferlein, C Ferstl, A Burkhart-Reichl, K Hennebruder, H Drexler, T Bruning, JAngerer (2005), The use of biomarkers of exposure of N, N-dimethylformamide in health risk assessment and occupational hygiene in the polyacrylic fibre industry, *Occp. Environ. Med.*, 62: 330-336
123. 徐波 (2014) 太仓市二甲基甲酰胺职业卫生状况调查及作业工人氧化/抗氧化状态研究, 苏州大学硕士专业学位论文.
124. 刘薇薇, 江朝强, 黄荣华 (2001) 两起职业性急性二甲基甲酰胺中毒事故分析, *中国工业医学杂志*, 4, 14, (2):80-82.

125. 汪严华, 盛琴琴, 钱亚玲 (2003) 3 种人造革面料中二甲基甲酰胺污染状况的研究, *中国职业医学*, 6, 30 (3): 56-57.
126. 何俊, 翟明芬, 施玉兴 (2005) 二甲基甲酰胺化学操作工慢性重度肝病八例, *中华劳动卫生职业病杂志*, 12, 23 (6): 471-472.
127. 张国权 (2005) 二甲基甲酰胺急性中毒 68 例临床分析, *现代中西医结合杂志*, 3,14 (6): 776-777.
128. 刘泉, 杜飞, 谭亮, 王博维, 周亦武 (2009) 二甲基甲酰胺中毒致死 1 例, *中国法医学杂志*, 24 (1): 60-61.
129. 童智敏, 施健, 朱旭, 朱宝立 (2014) 二甲基甲酰胺中毒致死一例, *中华劳动卫生职业病杂志*, 4, 32, (4): 285-286.
130. 史懋功, 李莉, 隋玉清 (2004) 急性二甲基甲酰胺中毒致亚急性肝坏死一例, *中华劳动卫生职业病杂志*, 6, 22, (3): 234.
131. 刘薇薇, 江朝强, 黄荣华, 曹民 (2001) 中国工业医学杂志, *两起职业性急性二甲基甲酰胺中毒事故分析*, 4, 14 (2): 80-81.
132. 周高祥 (2013) 一起急性二甲基甲酰胺职业中毒的调查分析, *职业卫生与病伤*, 12, 28 (6): 365-367.
133. 方福贵, 马福云 (2000) 一起急性二甲基甲酰胺中毒 66 例临床分析, *工业卫生与职业病*, 26 (6): 361-362.
134. 郑步云, 王明龙, 范铮峰, 顾玉芳, 张明华 (2005) 一起职业性二甲基甲酰胺中毒死亡时间的调查处理, *职业卫生与急性救援*, 9, 23 (3): 149-150.
135. 王朋, 黄简抒, 李秀菊, 马力, 周元陵, 廖鹏钦, 王丽华 (2013), 职业性急性二甲基甲酰胺中毒 16 例, *中华劳动卫生职业病杂志*, 10, 31(10): 765-767.
136. 杨水莲, 周蓓颖, 江朝强, 刘微微, 项张华, 何勇, 王升高, 麻日升, 穆进军, 倪为民 (2000) 职业性急性二甲基甲酰胺中毒的临床分析, *中国工业医学杂志*, 13 (4): 212-214.
137. 张雪涛, 匡兴业, 冯玉妹, 孙凌, 王栋, 姚峰, 张顺荣, 杨水莲, 倪为民 (2011) 职业性急性二甲基甲酰胺中毒临床分析, *中华劳动卫生职业病杂志*, 6, 29 (6): 445-446.
138. Jun He, Pei Wang, Jian-quan Zhu, Gang Wu, Jun-min Ji, Ya Xue,(2010) Role of urinary biomarker of N,N-dimethylformamide in the early detection of hepatic

injury among occupational exposed workers, *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 83:399-406.

139. Ho-Yuan Chang, Yuan-Der Yun, Yi-Chun Yu, Tung-Sheng Shih, Ming-Song Lin, Hsien-Wen Kuo, Kuo-Ming Chen (2005) The effects of simultaneous exposure to methyl ethyl ketone and toluene on urinary biomarkers of occupational N,N-dimethylformamide exposure, *Toxicology Letters*, 155,3, 385-395.

140. <http://www3.epa.gov/ttn/atw/hlthef/di-forma.html>

141. Office of superfund remediation and technology innovation environmental protection agency, Washington DC, (2009) USEPA. Risk assessment guidance for superfund volume 1: human health evaluation manual (part F, supplemental guidance for inhalation risk assessment. EPA-540-R-070-0020SWER 9285. 7-82 January.

参考文献格式按照 IPCS 网站中的格式:

<http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad31.htm>

## 附录

### 1. 职业健康风险评估项目介绍

风险评估（Risk Assessment）是指在风险事件发生之前或之后，对该事件给人们的生活、生命、财产等各个方面造成的影响和损失的可能性进行量化评估的过程，是量化测评某一事件或事物带来的影响或损失的可能程度。风险评估和风险管理作为现代社会治理的重要手段，已经被政府和学术界广泛采纳和接受。

健康风险评估（Human Health Risk Assessment）是评估暴露于环境中的物理、化学和生物有害因素产生的有健康损害的性质和概率的过程。一般情况下，健康风险评估需要回答以下 5 个问题：1) 环境有害因素引起什么类型的健康损害？2) 在不同的暴露水平下发生该损害的概率？3) 什么环境因素以及暴露的时间和强度？4) 是否有敏感人群？如年龄、性别、遗传、健康状态等。5) 是否有特殊暴露人群？例如职业人群、特殊的饮食和生活环境等。

职业健康风险评估（Occupational Health Risk Assessment）是在一般人群健康风险评估的基础上，针对职业人群暴露的特殊职业有害因素、生产环境、生产组织方式导致的健康危害的性质以及概率进行评价的过程。它主要回答职业人群在工作场所暴露于职业有害因素产生健康损害的种类及其可能性这一问题。基于不同的风险评估结果，在职业卫生管理中需要采取相应的行动水平。与一般的健康风险评估相比，职业健康风险评估关注的是职业人群在工作环境中暴露有害因素及其健康损害。

在环境与职业卫生领域，国际上已经开展了一些风险评估工作，积累了较为成熟的经验。世界卫生组织、国际劳工组织和联合国环境规划署支持的国际化学品安全署（IPCS）组织开展了大量化学品的风险评估。发表了著名系列报告，包括环境卫生基准（Environmental Health Criteria, EHC）和国际化学品风险评价概要文本（Concise International Chemical Assessment Documents，

CICADS)。迄今，已经完成 300 多种公众关注的环境中化学和物理因素的风险评估工作。基于此，IPCS 还提出 100 多种化学健康安全使用指南 (Health and Safety Guides, HSG)。此外，WHO 的国际癌症研究署 (IARC) 也对 200 多种因素进行了致癌性的评价。由丹麦、挪威、芬兰、瑞典和冰岛组成的北欧政府间合作体的专家组，对一些他们关注的化学物的健康风险进行评价，发表了评价报告 (Kemi-Riskline)。一些国家的政府部门或职业卫生专业机构也提出职业和环境风险评估的方法，例如英国 BS8800 五级风险水平分析简表、美国环境保护署(USEPA)风险评估模型、新加坡化学毒物职业暴露半定量风险评估方法、美国工业卫生协会的风险评估方法等。我国环境保护部在新化学物质的管理和登记中，也要求进行环境和健康风险评估报告。

国际组织的评估报告主要在全球范围内收集待评价物质已有的毒理学、暴露评价和人群研究文献，并进行系统地资料评估，对每一种物质发表风险评估单行本。职业卫生专业机构提出的风险评估方法，一般包括：1) 确定危害与工作的关系；2) 确定暴露的对象以及损害的特性；3) 估计损害发生的概率；4) 确定如何做其它事情降低风险至可接受水平；5) 以及明确监测和执行的责任、评估检查的效率和改进方法的资料等。这类方法或指南更适于特定的作业场所进行的风险评估和管理工作。

依据各部门职业病防治工作的职能分工，以及主要职责调整后卫生部门的职能，在李涛所长的倡导下，所里组织申请了职业健康风险评估项目，并获得财政经费的支持。2015 年，启动了职业健康风险评估与国家职业卫生标准制定项目（编号 1311400010903），职业健康风险评估项目为该项目的一部分。本项目拟针对重点关注的职业有害因素，开展健康风险评估工作，编写风险评估报告。其结果将指导职业卫生决策和管理、为标准的研制提供依据、指导相关企业采取措施进行风险控制和管理、为接触职业有害因素工人提供防护指导，并提出需要进一步开展科学的研究问题。

本项目的工作思路是遵循国际公认的健康风险评估原则和规范开展评估工

作，以职业暴露有害因素为主，基于中国人群暴露数据和资料开展风险评估，并力争评估涵盖全国范围。评估工作充分利用已有的文献和资料，并对文献资料进行分析、考证和确认，必要时收集补充资料和暴露评估资料。重点使用我国的暴露数据，针对职业人群开展健康风险评估，为本项目重点强调的两个主要方面。我们期望产出的风险评估报告可以弥补国际组织的报告中缺乏中国暴露数据的不足，并可以针对我国职业人群的暴露水平和特点对健康影响的风险进行评估。

在提出优先评估物质和因素时，广泛征求专家和管理部门的意见，提出本年度拟开展评估的名单。在讨论重点关注名单时，专家和管理者依据职业病防治工作需求、现有毒理学资料、暴露资料、尤其是中国的职业暴露资料是否足以完成评估工作等方面来确定评估因素名单。通过广泛动员、自愿报名、专家择优选择的原则在全所范围内遴选任务承担负责人。要求负责人在全国范围内开展广泛合作，增强项目的辐射力和影响力。

为保障风险评估项目的完成，首先成立了专家组（名单见附件）。由专家组提出风险评估的主要原则、范围、框架，在充分讨论的基础上，对优先评估的因素进行遴选。在征求管理部门领导意见后，提出了 15 个拟进行风险评估的因素。在自愿报名的基础上，由项目专家组会议选出 10 个项目负责人，分布于 6 个科室，有近百人参加此项工作。

由于财政经费项目管理规定的限制，需要在本年度完成全部工作。从 4 月份各负责人完成经费预算书和任务书到 12 月份项目总结，其实际执行期仅有 7 个月时间。各项目负责人带领团队克服困难、努力认真工作，广泛收集文献资料并进行仔细论证和梳理，辅以现场调查研究收集资料，不断解决工作遇到的难题。根据大家的要求，项目组多次召开工作研讨会，群策群力寻找解决问题的办法和途径。截止 12 月底，按照计划完成了经费预算的执行，并提交了报告。

这是我们第一次在职业卫生领域开展职业健康风险评估工作。我们遇到了

经费使用的时间和范围的限制、文献资料缺乏、尤其是中国的资料缺乏等困难，通过大家的努力，我们完成了任务。虽然还没有实现理想的目标，但是我们通过学习和实践中的摸索，积累了一些有益的经验。希望通过公开发布技术报告文本，在为职业卫生管理、企业、工人服务的同时，收集并积累各界的修改意见和建议反馈。也希望通过开展风险评估，提出需要进一步开展研究的内容与方向，不断完善与提高。

感谢项目专家组的支持和帮助，你们在项目执行的各个阶段给予了我们鼎力支持和精准的专业指导，使得我们能克服困难，顺利完成。

感谢各级领导在执行中的建议和帮助。

感谢各负责人和全体参加者的辛勤付出。

感谢项目秘书组的服务。

郑玉新

二〇一六年一月二日

## 2. 项目执行大事记

2015年3月17日 项目组在北京召开职业健康风险评估第一次会议。参会人员有职业卫生所所长领导和12位项目组专家。会议内容为提出拟开展的风险评估的因素名单，以及风险评估框架和要求。专家初步建议进行风险评估的因素包括，粉尘3种，气体4种，金属7种，有机溶剂13种和物理因素8种。经投票，按照得票数遴选出13种因素，分别为：1、矽尘，2、电焊烟尘，3、铅，4、铬，5、苯，6、正己烷，7、三氯乙烯，8、二氯乙烷，9、丙烯酰胺，10、多环芳烃，11、二甲基甲酰胺，12、煤焦油沥青，13、噪声。

2015年3月27日 结合项目专家组会议遴选的因素，征求卫生计生委疾控局职放处意见，增加3种因素，确定15种职业健康危害因素，分别为：1、矽尘，2、煤尘，3、苯，4、铅，5、镉，6、正己烷，7、电焊烟尘，8、铬，9、三氯乙烯，10、二氯乙烷，11、丙烯酰胺，12、多环芳烃，13、二甲基甲酰胺，14、煤焦油沥青，15、肌肉骨骼损伤工效学因素。

2015年3月29日 项目秘书组根据项目组专家的意见修改风险评估报告的框架。

2015年3月30日 职业卫生所发文，征集职业健康风险评估工作任务承担人，共收到11份申请书。

2015年4月8日 于北京召开职业健康风险评估第二次会议。参会人员包括职业卫生所所长领导和11位项目组专家，以及项目申请人。专家组听取申请人汇报，遴选各因素任务负责人。经申请人汇报，专家投票，选出10位任务负责人。拟开展的评估因素为：1、矽尘，2、煤尘，3、煤焦油沥青，4、肌肉骨骼损伤工效学因素，5、铅，6、电焊烟尘，7、铬，8、丙烯酰胺，9、多环芳烃，10、二甲基甲酰胺。

2015年4月14日-17日 10位项目负责人撰写并提交项目任务书和预算书。

2015 年 6 月 15 日 召开项目负责人交流会，负责人汇报项目进展，存在问题以及解决途径。

2015 年 9 月 18 日 召开项目负责人交流会，负责人详细汇报项目进展，存在问题以及解决途径。

2015 年 12 月 2 日 召开项目负责人交流会，负责人汇报项目进展，取得的成果，经费使用情况，上交风险评估报告初稿。向各项目负责人征集风险评估报告建议部分的内容。

2016 年 1 月 6 日 召开职业健康风险评估项目验收会，参会人员有职业卫生所所领导、8 位项目组专家和 10 位项目负责人。会议内容：对职业健康风险评估项目进行验收，根据纸质报告和答辩情况，对项目评分。专家针对风险评估报告提出了修改意见，该项目顺利通过验收。

### 3. 项目咨询专家组名单（按姓氏笔画排序）

王晓云、王培玉、皮静波、庄志雄、刘洪涛、汤乃军、孙 新、孙承业、李 宁、  
李 涛、李建国、余善法、张作文、陈 霏、邵 华、周志俊、屈卫东、贾 光、  
钱亚玲、倪 方、徐海滨、黄汉林

#### 4. 各项目负责人

序号	姓名	因素
1	叶萌	矽尘
2	陈永青	煤尘
3	胡伟江	煤焦油沥青
4	王忠旭	肌肉骨骼损伤工效学因素
5	俞文兰	铅
6	王焕强	电焊烟尘
7	侯粉霞	铬
8	李斌	丙烯酰胺
9	段化伟	多环芳烃
10	程娟	二甲基甲酰胺