

1例乙型肝炎患者接触二甲基甲酰胺中毒报告

张海蕾¹, 王金富², 李颖芳³, 方家阳¹, 张美辨⁴

摘要:

某乙肝患者在未进行岗前职业健康检查的情况下从事接触二甲基甲酰胺(DMF)作业, 作业岗位空气中DMF浓度符合国家接触限值要求, 但仍发生中毒事件, 且病情严重, 不排除乙型肝炎与DMF中毒两种病因交叉作用或协同作用的可能性。该病例诊断过程提示用人单位须重视职业卫生管理, 履行职业病防治主体责任, 做好上岗前职业健康检查, 及时发现职业禁忌症, 减少DMF接触机会, 防止类似中毒事件的发生; 职业卫生监管部门应加强对用人单位的监督管理, 督促其履行职业病防治主体责任。

关键词: 二甲基甲酰胺; 乙型肝炎; 中毒

引用: 张海蕾, 王金富, 李颖芳, 等. 1例乙型肝炎患者接触二甲基甲酰胺中毒报告[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(7): 661-664. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18139

A case report of hepatitis B combined with dimethylformamide poisoning ZHANG Hai-lei¹, WANG Jin-fu², LI Ying-fang³, FANG Jia-yang¹, ZHANG Mei-bian⁴ (1.Environmental and Occupational Health Department, Taizhou Center for Disease Control and Prevention, Taizhou, Zhejiang 318000, China; 2.Patriotic Health Campaign Office, Taizhou City Health and Family Planning Commission, Taizhou, Zhejiang 318000, China; 3.Office, Yongdeng Qilianshan Cement Co., Ltd., Yongdeng, Gansu 730300, China; 4.Environmental and Occupational Health Department, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China). Address correspondence to ZHANG Mei-bian, E-mail: mbzhang@cdc.zj.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

A case of severe occupational dimethylformamide (DMF) poisoning was reported. The worker was diagnosed as hepatitis B without pre-employment occupational health examination and exposed to DMF meeting the requirements of national exposure limits. No evidence supported to eliminate the potential interaction or synergistic effect between hepatitis B and DMF poisoning. The diagnosis process suggested that DMF exposure and similar poisoning incidents might be prevented through employers' attaching importance to occupational health management, fulfilling the principle responsibility for occupational disease prevention and treatment, performing pre-employment occupational health examinations, and timely detecting occupational contraindications; occupational health supervision departments should strengthen the supervision and management to employers, urging them to fulfill the principle responsibility for prevention and treatment of occupational diseases.

Keywords: dimethylformamide; hepatitis B; poisoning

Citation: ZHANG Hai-lei, WANG Jin-fu, LI Ying-fang, et al. A case report of hepatitis B combined with dimethylformamide poisoning[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(7): 661-664. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.18139

• 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目(编号: 浙卫发[2016]63号)

[作者简介] 张海蕾(1976—), 女, 学士, 副主任医师; 研究方向: 环境与职业卫生; E-mail: 19657026@qq.com

[通信作者] 张美辨, E-mail: mbzhang@cdc.zj.cn

[作者单位] 1. 台州市疾病预防控制中心环境与职业卫生科, 浙江 台州 318000; 2. 台州市卫生与计划生育委员会爱国卫生运动办公室, 浙江 台州 318000; 3. 永登祁连山水泥有限公司办公室, 甘肃 永登 730300; 4. 浙江省疾病预防控制中心环境与职业卫生所, 浙江 杭州 310051

N, N-二甲基甲酰胺(N, N-dimethylformamide, DMF)是一种无色、有鱼腥味的液体, 可溶于水和有机溶剂, 在工业上用途广泛, 在制造合成纤维如聚氯乙烯、聚丙烯腈等过程中用作溶剂, 也用于有机合成、制药、染料、石油提炼、皮革、树脂等。如不注意防护, 可导致作业人员发生急性中毒, 严重者可致死, 国内已报道多例^[1-3]。近期台州市疾病预防控制中心诊断小组诊断1例职业性亚急性重度DMF中毒病例, 该病例患有乙型肝炎, 病情严重, 现报告如下。

1 临床资料

患者,男,30岁。2010年6月进入某皮革厂从事配料工作,接触的主要职业危害为DMF,上岗前未进行职业健康检查,无定期在岗职业健康检查。2013年9月10日该厂委托有资质的体检机构进行在岗期间职业健康检查,发现其谷丙转氨酶98.1 U/L,白蛋白39.9 g/L,乙肝e抗原(+),表面抗原(+),核心抗体(+).该体检机构建议用人单位对劳动者进行住院观察和职业病诊断;但该厂没有采纳体检机构的建议,也没有将检查结果告知劳动者,劳动者仍然在原岗位从事配料工作。

2014年11月该劳动者因自觉纳差、尿黄5 d,腹胀2 d入院治疗。入院查体,皮肤、巩膜中度黄染,剑突下有压痛,肝脾未触及。肝区叩击痛(-),乙肝表面抗原(+),乙肝e抗原(+),乙肝核心抗体(+),俗称“大三阳”。入院门诊实验室检查,总胆红素251.4 $\mu\text{mol/L}$ 、谷丙转氨酶837 U/L、谷草转氨酶697 U/L、白蛋白32.0 g/L、大便常规隐血试验弱阳性、肝胆胰超声检出胆囊炎症。入院第1天实验室检查,总胆红素336.1 $\mu\text{mol/L}$ 、谷丙转氨酶747 U/L、谷草转氨酶504 U/L、凝血酶原时间34.2 s、白蛋白30.0 g/L、胆碱酯酶4 867 U/L;入院第2天实验室检查,总胆红素337.0 $\mu\text{mol/L}$ 、谷丙转氨酶544 U/L、谷草转氨酶272 U/L、凝血酶原时间35.2 s、白蛋白27.2 g/L、胆碱酯酶4 463 U/L;肝胆胰超声示,右肝钙化斑,胆囊增大,胆囊壁水肿。因患者病情危重,给予保肝利胆、抗炎等对症治疗,病情曾好转,后多次反复,遂转入上级医疗机构治疗。上级医疗机构入院查体:皮肤巩膜黄染;实验室检查,总胆红素452 $\mu\text{mol/L}$ 、谷丙转氨酶451 U/L、谷草转氨酶189 U/L、凝血酶原时间36.4 s、乙肝表面抗原(+),乙肝e抗原(+),乙肝核心抗体(+);HBV-DNA检出值 $3.41 \times 10^3 \text{ IU/mL}$;磁共振扫描,腹腔大量积液,肝硬化,食道胃底静脉曲张;螺旋CT平扫,两肺支气管病变;肝胆超声,肝实质回声偏粗,肝内强光斑,钙化斑,考虑胆囊壁毛糙少量腹水。患者入院后接受多次人工肝治疗,给予护肝、解毒退黄、抗感染等治疗,病情好转,于2015年3月16日出院。

2 职业卫生学调查

2.1 基本情况

该企业主要从事聚氨基甲酸酯(polyurethane,

PU)合成革的研发、生产和销售。员工总数296人,管理人员48人,生产工人248人,其中配料车间、湿法车间、干法车间、后处理车间、司炉岗位接触职业病危害因素80人。车间作业班次采用1周工作6 d、两班运转工作制,通常情况下每班工作时间为12 h,有时会根据生产情况安排适度加班。患者主要从事调色、配料工作,流程是按照顺序将PU树脂、丙酮等原料按比例加入调配槽内并搅拌,搅拌过程多为手工操作,放料及搅拌过程中均没有佩戴口罩等任何防护用品,作业过程中可能接触的主要职业病危害因素为DMF、丙酮、苯、甲苯、二甲苯。经调查发现,2014年11月由于订单增多,工人经常加班,每班工作时间为14 h以上。事发后,该企业已全部辞退与患者同班组作业工人3名,无法取得同岗位工人的健康状况。

2.2 现场检测

事发后未对患者作业的配料岗位空气中DMF浓度进行检测。事发前,2014年10月该企业对干法、干法配料、湿法、湿法配料、三版、实验室等车间9个岗位DMF浓度检测,其中干法配料间4号搅拌机岗位、干湿法车间湿法1号线涂台岗位、湿法配料3号进料口岗位、湿法配料间3号出料口岗位等4个岗位的DMF浓度检测结果均不符合GBZ 2.1—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》^[4]规定的要求(时间加权平均容许浓度为20 mg/m^3),超出限值要求2~4倍;患者所在的三版车间配料岗位DMF、苯、甲苯、二甲苯、丙酮浓度检测结果符合接触限值要求。导致以上4个岗位DMF浓度超标的原因可能是配料间员工在工作时未能及时对料桶加盖密封,以致溶剂逸散到空气中;干湿法车间湿法1号线涂台岗位工人在加料过程中防护挡板未能拉好,没有起到密闭的防护作用;湿法配料间通风效果不佳,出料口吸风罩设置位置较高,未能起机械通风作用。

2011年10月配料、湿法、干法、后处理等车间9个岗位中,空气中DMF浓度不符合限值要求的岗位有湿法涂布岗位、凝聚岗位、热帖烘干等3个岗位,浓度最高者超出限值15倍。

3 职业病诊断

根据GBZ 59—2010《职业性中毒性肝病诊断标准》^[5]和GBZ 85—2014《职业性急性二甲基甲酰胺中毒的诊断》^[6],结合职业病的诊断原则,该例患者被诊断为职业性亚急性重度DMF中毒。主要诊断依据为:

(1)有明确的DMF职业接触史,在作业时未佩戴有效的个人防护用品,虽然患者作业岗位空气中DMF浓度符合限值要求,但并不能排除其在该浓度长期、反复接触下不产生健康危害的可能。(2)患者在2010年进入公司时没有进行上岗前职业健康检查,在2013年9月在岗职业健康检查发现乙肝“大三阳”,可能患者既往有乙肝病史,不排除该患者因长期、反复接触DMF中毒后导致原有乙肝的急性发作,加重病情。(3)临床表现为重度肝脏损伤,各项血清酶、凝血酶原、胆红素等指标均异常。(4)排除了代谢性肝病、药物性、溶血性黄疸、血吸虫性/自身免疫性/酒精性等肝病。

用人单位因对诊断结论有异议向市级职业病鉴定委员会提出鉴定,市级职业病鉴定委员会维持原诊断。

4 讨论

DMF是明确的亲肝毒物,一般经呼吸道和皮肤吸收,以损害消化系统尤其是肝脏为主,DMF可增加肝细胞凋亡率,是其引起肝细胞毒性的重要原因。其中线粒体膜电位下降,改变细胞膜的通透性,最终引起细胞凋亡,可能是其产生肝毒性的重要作用机制之一^[7]。

本案例的发生不仅对劳动者身体造成了直接伤害,还对用人单位造成了一定的经济损失。这可能有以下几方面原因。

(1)《中华人民共和国职业病防治法》宣传贯彻不到位。该法自2002年颁布实施以来,几经修订,但仍存在宣传落实不到位的问题。2017年新修订的《中华人民共和国职业病防治法》第三十五条规定“用人单位不得安排未经上岗前职业健康检查的劳动者从事接触职业病危害的作业;不得安排有职业禁忌的劳动者从事其所禁忌的作业;对在职业健康检查中发现有与所从事的职业相关的健康损害的劳动者,应当调离原工作岗位,并妥善安置”。本病例上岗前未经职业健康检查,上岗3年后的健康检查中发现乙肝表面抗原、e抗原、核心抗体均阳性,谷丙转氨酶异常,白蛋白异常后未能及时调离原岗位,致使病情进一步恶化。如果劳动者既往患有乙型肝炎,而DMF的职业禁忌症是慢性肝病^[8],可以通过上岗前职业健康检查发现,从而可以避免中毒发生,可见,上岗前职业健康检查必不可少。

(2)用人单位职业卫生管理意识淡薄,未履行职业病防治的主体责任。《中华人民共和国职业病防治

法》第五条规定“用人单位应当建立、健全职业病防治责任制,加强对职业病防治的管理,提高职业病防治水平,对本单位产生的职业病危害承担责任”。该企业为了应付监管部门,设置了防护设施、配置了个人防护用品,但都流于形式而未有效使用。个人防护用品虽有发放,但在使用过程中疏于维护、更换及监督劳动者使用;对存在的主要职业病危害因素(DMF),未主动告知劳动者,在车间醒目位置未设置相应的职业病危害警示标识。在申请诊断过程中,用人单位曾一度否认患者接触DMF,后经监管部门调查、工友笔录,明确患者接触DMF。

(3)劳动者对职业病危害的认识不足。患者对职业卫生法制法规认识不足,自我防护意识差,对职业病危害认识严重不足。自述在放料及搅拌作业过程中由于嫌麻烦及影响工作,没有进行任何的个人防护,下班后也不及时洗澡更衣,特别是在夏季车间温度高,经常穿短衣裤工作,以及加班等情况均增加了暴露DMF的机会。陈建龙等^[9]调查发现DMF对皮革制造业工人的健康影响随接触浓度和时间的增加而增大。

(4)工作场所空气中DMF浓度未超出职业接触限值,并不意味着一定不会发生中毒,这与郑双来等^[10]报道的案例相似。吴智君等^[11]应用美国环保署风险评估模型评估皮革企业DMF职业健康风险,评估结果显示在目前符合我国DMF职业接触限值的暴露情况下,所有车间及岗位都存在较大健康风险。该患者自2010年进入企业以来,一直从事接触DMF的工作,工龄4年,长期、反复、低浓度吸入DMF,再加上患者在中毒前已查出患有乙型肝炎,肝功能受损,导致患者病情严重的可能原因是病毒性肝炎与DMF中毒两种病因交叉作用或协同作用。从接触时间上看,诊断为慢性DMF中毒更为妥当。国内也曾有多起慢性DMF中毒病例报道^[12-14],但是由于我国没有慢性DMF中毒的诊断标准,依据GBZ 85—2014《职业性急性二甲基甲酰胺中毒的诊断》诊断为亚急性DMF中毒,显然现行的诊断标准还不够全面,建议尽快修订。

综上所述,在本案例的诊断过程中,是乙型肝炎还是中毒性肝炎虽有疑问,如果单纯地从临床表现和医学检查结果来看偏向于乙型肝炎急性发作,但职业卫生学调查结果无法排除DMF中毒,且DMF中毒的表现也类似于乙型肝炎急性发作,或者更倾向于两种病因交叉作用或协同作用而导致患者严重的肝

损伤。姜荣明等^[15]研究显示DMF累积接触量与肝损伤之间存在剂量-反应关系,在DMF浓度小于20mg/m³(PC-TWA)的接触情况下,仍然有近20%的肝损伤(中毒)发病率。所以结合患者的临床表现、医学检查和职业卫生学调查结果,根据《中华人民共和国职业病防治法》第四十六条规定“没有证据否定职业病危害因素与病人临床表现之间的必然联系的,应当诊断为职业病”。这样既有利于职业病诊断机构更好地开展诊断工作,也有利于患者及时得到诊断和治疗,切实维护劳动者的合法权益。因此,该案例的发生是由于用人单位无视职业病防治法,不履行职业病防治主体责任,未安排劳动者岗前职业健康检查而导致的一系列后果,无论是对劳动者身体健康还是用人单位都产生了不良影响。用人单位应当从中吸取教训,重视职业卫生管理,依法生产,履行职业病防治主体责任,做好员工上岗前职业健康检查。同时,安全生产监督部门与卫生监督部门应加强监管,督促企业依法做好职业健康检查及建立健康监护档案,指导用人单位开展对劳动者的职业卫生培训,提高自我防护意识,避免类似案例的发生。

参考文献

- [1] 黄金祥,何凤生.职业中毒[M].北京:化学工业出版社,2010:306-307.
- [2] 周高祥.一起急性二甲基甲酰胺职业中毒的调查分析[J].职业卫生与病伤,2013,28(6):365-367.
- [3] 王朋,黄简抒,李秀菊,等.职业性急性二甲基甲酰胺中毒16例[J].中华劳动卫生职业病杂志,2013,31(10):765-767.
- [4] 工作场所有害因素职业接触限值 第1部分:化学有害因素:GBZ2.1—2007[S].北京:人民卫生出版社,2007.
- [5] 职业性中毒性肝病诊断标准:GBZ59—2010[S].北京:人民卫生出版社,2010.
- [6] 职业性急性二甲基甲酰胺中毒的诊断:GBZ85—2014[S].北京:中国标准出版社,2015.
- [7] 张蔓,管明月,吴智君,等.二甲基甲酰胺对HL7702肝细胞毒性及线粒体膜电位的影响[J].毒理学杂志,2017,31(4):283-285,300.
- [8] 职业健康监护技术规范:GBZ188—2014[S].北京:中国标准出版社,2014.
- [9] 陈建龙,李津,郑秋艳,等.二甲基甲酰胺对皮革制造业工人健康的影响[J].海峡预防医学杂志,2015,21(6):70-71.
- [10] 郑双来,项橘香,余坚忠.一例职业性亚急性二甲基甲酰胺中毒死亡报告[J].环境与职业医学,2016,33(10):1005-1007.
- [11] 吴智君,徐波,江海,等.三种风险评估模型在二甲基甲酰胺职业健康风险评估中的应用[J].中华劳动卫生职业病杂志,2016,34(8):576-580.
- [12] 金丽萍,丁云龙,韩承宏,等.职业性慢性重度二甲基甲酰胺中毒性肝病一例的教训[J].中华劳动卫生职业病杂志,2012,30(1):70-71.
- [13] 毛叶挺,单利玲.二甲基甲酰胺致慢性中毒性肝病1例报告[J].中国工业医学杂志,2016,29(4):316-320.
- [14] 覃静,王光海,练思玲,等.二甲基甲酰胺致职业性慢性重度中毒性肝病一例[J].职业卫生与应急救援,2017,35(4):399-400.
- [15] 姜荣明,徐胜,朱旭.二甲基甲酰胺累积接触量与肝损伤的剂量-反应关系研究[J].职业与健康,2015,31(10):1305-1307,1311.

(收稿日期:2018-01-29;录用日期:2018-04-18)

(英文编辑:汪源;编辑:王晓宇;校对:陈姣)