

1例二甲基甲酰胺中毒致肝硬化的诊断

陈美祥, 兰烽, 罗晓芳

(福建省职业病与化学中毒预防控制中心, 福建 福州 350025)

关键词: 二甲基甲酰胺(DMF); 中毒; 肝硬化

中图分类号: R135.14 文献标识码: C

文章编号: 1002-221X(2024)03-0319-03

DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2024.03.034

二甲基甲酰胺(DMF)中毒一般为急性中毒, 曾有文献报道长期接触低浓度DMF蒸气后可出现肝大、黄疸、肝功能异常等表现^[1]。我们曾诊断1例长期接触DMF致肝硬化的病例, 现报告如下。

1 临床资料

患者, 男, 48岁, 自述于2014年5月始工作期间反复出现头晕、恶心、呕吐、食欲减退、腹痛等症状, 同年11月体检发现肝功能异常。而后多次复查肝功能均多项指标异常, 未予处理。2020年7月3—

27日在某医院行保肝治疗, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)103.6 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)78.3 U/L, 出院诊断: 肝功能不全。出院后多次复查肝功能指标异常。2020年9月起患者又反复出现头晕、腹胀、食欲减退。2023年1月19日—2月7日于某县人民医院住院期间检测肝功能总胆汁酸(TBA)20.2 $\mu\text{mol/L}$, 胆碱酯酶(ChE)3 869 U/L, 碱性磷酸酶(ALP)182 U/L, 谷氨酰转肽酶(GGT)91 U/L; 血常规RBC $2.33 \times 10^{12}/\text{L}$, Hb 48 g/L; 电子胃镜示食管静脉曲张(重度); 慢性非萎缩性胃炎; 行食管静脉曲张内镜下套扎+硬化治疗术。出院诊断: (1)肝硬化伴食管静脉曲张破裂出血, (2)重度失血性贫血, (3)胸腔积液, (4)腹腔积液, (5)慢性非萎缩性胃炎。2023年4月于某肝胆医院诊断为肝硬化, 病因未明。2014—2023年患者历次肝功能检测结果见表1。

表1 2014—2023年患者肝功能检查结果

时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	ALP (U/L)	TBiL ($\mu\text{mol/L}$)	DBiL ($\mu\text{mol/L}$)	TBA ($\mu\text{mol/L}$)
2014-11-01	56.0 \uparrow	40.0	146.0 \uparrow	68.0	19.5	4.3	—
2016-06-10	92.0 \uparrow	69.0 \uparrow	103.0 \uparrow	134.0	8.7	3.0	—
2017-03-29	138.0 \uparrow	81.0 \uparrow	255.0 \uparrow	220.0 \uparrow	15.1	5.2	—
2020-06-12	148.6 \uparrow	119.5 \uparrow	609.6 \uparrow	—	22.9 \uparrow	9.5 \uparrow	—
2020-06-21	144.0 \uparrow	111.0 \uparrow	521.0 \uparrow	310.0 \uparrow	18.4	11.5 \uparrow	19.9 \uparrow
2020-07-02	229.0 \uparrow	137.0 \uparrow	671.0 \uparrow	312.0 \uparrow	18.7	9.3 \uparrow	28.5 \uparrow
2020-09-07	66.8 \uparrow	87.4 \uparrow	412.0 \uparrow	311.7 \uparrow	10.2	5.6	18.8 \uparrow
2020-11-10	91.6 \uparrow	65.7 \uparrow	300.6 \uparrow	227.3 \uparrow	—	—	18.8 \uparrow
2020-11-30	132.2 \uparrow	94.7 \uparrow	363.7 \uparrow	260.4 \uparrow	16.4	5.6	27.3 \uparrow
2021-03-02	127.0 \uparrow	94.0 \uparrow	401.0 \uparrow	278.0 \uparrow	8.6	5.1	—
2022-05-27	51.0 \uparrow	42.7	173.4 \uparrow	—	11.2	8.6	—
2023-01-19	26.0	30.0	91.0 \uparrow	182.0 \uparrow	7.1	2.3	20.2 \uparrow
2023-03-02	46.8	47.4 \uparrow	155.8 \uparrow	242.6 \uparrow	9.1	4.4	9.1
2023-03-31	24.4	30.7	88.8 \uparrow	118.6	8.7	4.3	12.5

注: 不同医院、不同时间肝功能指标正常参考值略有差异, \uparrow —指标升高; TBiL—总胆红素, DBiL—直接胆红素。

2020年6月患者在岗期间职业健康体检及7月出院记录中均无肝脾B超检查记录。2020年11月某医院腹部超声示肝脏大小、形态正常, 被膜光滑, 实质回声增粗, 肝内血管走行清晰自然, 门静脉内径正常, 肝内外胆管未见明显扩张, 彩色多普勒血流显像(CDFI)示肝内血流信号未见异常。2023年1月腹部

超声示肝脏大小、形态基本正常, 肝表面欠平整, 包膜欠光滑, 实质回声欠均匀。门静脉不扩张, CDFI可见入肝血流, 肝内胆管稍扩张, 胆囊壁水肿、增厚声像; 腹腔积液; 脾脏测值偏大(厚约4.4 cm、长约12.0 cm)。2023年1月胸部CT扫及肝脏表面欠平滑, 食管下段壁蚓状突起。2023年4月上腹部CT平扫+增强+三维重建: 肝脏边缘欠平整, 肝叶比例稍失调, 肝裂未增宽。平扫肝实质未见异常密度, 动态

作者简介: 陈美祥(1974—), 男, 副主任医师, 从事职业病临床工作。

增强扫描, 三维未见明显异常强化影。肝内外胆管无明显扩张, 胆囊未见增大, 壁稍增厚, 腔内无明显异常密度。脾脏见增大, 强化尚均匀。食管下段-胃底静脉、胃冠状静脉及脾静脉迂曲、扩张。肝门区、腹膜后、肠系膜区多发小淋巴结影, 未见明显腹水征。诊断: 肝硬化, 脾大, 食管下段-胃底静脉、胃冠状及脾静脉曲张。

2 职业接触史及职业卫生学资料

患者于 2011 年 3 月至 2020 年 6 月在某塑胶有限公司干法车间从事送料工作, 2020 年 9 月至 2022 年 12 月从事收卷工作, 与送料岗位在同一车间。

干法车间有 4 条 PU 合成革生产线, 工艺流程: 制备浆料—放纸—涂台—烘干—贴合—烘干—冷却—剥离—收卷, 浆料制备根据不同产品要求按照工艺添加聚氨酯树脂、DMF(或乙酸甲酯)和色粉于干法搅拌机中搅拌。企业主要原辅料、中间产物年用量: DMF 溶剂 4 650 t、聚氨酯树脂 4 460 t、轻钙粉 2 950 t、木质纤维粉 2 950 t、乙酸甲酯 88 t 及基布 820 万 m。2022 年 4 月检测干法车间工作场所空气中 DMF 浓度: 浆料制备 1.6 mg/m³, 一涂 2.6 mg/m³(职业接触限值 PC-TWA 20 mg/m³)。

3 诊断与鉴别诊断

2023 年 3 月患者认为所患疾病与其从事工作有关, 遂申请职业病诊断。诊断组讨论后认为: (1) 患者有明确长期(2011 年 3 月—2022 年 12 月)DMF 接触史; (2) 2014 年 5 月始反复出现头晕、恶心、呕吐、食欲减退等症状, 并有历年肝功能异常及影像学检查结果; (3) 2023 年 1 月某县医院出院诊断为肝硬化伴食管静脉曲张破裂出血, 重度失血性贫血; (4) 患者自述既往健康, 无吸烟、饮酒史, 无服用偏方药物史; (5) 患者 2020 年 7 月、11 月乙肝病毒感染血清标志物检测显示表面抗体(HBsAb)(+), 余(-), 甲、丙、戊肝抗体均(-); 2023 年 3 月检测 HBsAb(+), 核心抗体(HBcAb)(+), 余(-), 甲、丙、戊肝抗体均(-); 2023 年 4 月某肝胆医院检测抗核抗体(ANA)、抗线粒体抗体(AMA)、抗平滑肌抗体(ASMA)、抗丙酮酸脱氢酶复合物抗体(M2)、抗肝肾微粒体 1 型抗体(LKM-1)、抗肝细胞溶质抗原抗体(LC-1)、抗可溶性肝抗原抗体(SLA)、抗 gp210 抗体(gp210)、抗 Sp100 抗体(Sp100)九项均(-), 未发现其他原因所致的肝硬化、肝功能异常。依据《职业性中毒性肝病》(GBZ 59—2010), 该患者诊断为二

甲基甲酰胺所致职业性慢性重度中毒性肝病。

4 讨论

DMF 主要靶器官为肝脏, 目前多为急性中毒, 尚无慢性 DMF 中毒的诊断标准。近年来已有多例 DMF 慢性中毒及其所致肝硬化的报道^[2-3]。延永琴等^[4]报道 1 例患者在皮革厂从事人造革工作 2 月余, 临床诊断为急性肝功能衰竭, 但肝脏形态学改变属慢性中毒特征, CT 平扫示肝脏体积缩小, 密度降低, 右叶见大小不一的多个稍高密度结节影, 肝右叶病变重于左叶。右叶穿刺活检镜下病变显示肝组织中纤维化病变不均匀, 一部分肝组织呈中度慢性肝炎; 另一部分肝组织呈局灶性肝纤维化, 在局灶纤维化背景中散在特异性 DMF 肝细胞岛, 病理诊断为慢性中度肝炎伴局部肝纤维化及再生肝细胞岛, 结合临床病史符合慢性 DMF 中毒性肝损害。

本文病例职业病诊断依据患者有明确 11.5 年 DMF 接触史, 确切的肝病临床表现, 肝功能异常, 肝脏影像学表现及其动态观察, 结合职业卫生学资料, 排除药物性、酒精性肝病, 血清学检测排除肝炎病毒感染, 自身抗体检查排除免疫性肝病, 患者肝脏影像学等检查未发现其他原因所致肝硬化, 经综合分析诊断为“DMF 所致职业性慢性重度中毒性肝病”。

本例患者自 2011 年 3 月开始接触 DMF, 2014 年 5 月出现反复头晕、恶心、呕吐、食欲减退、腹痛等症状, 2014 年 11 月肝功能仅 ALT、GGT 轻微升高, 至 2020 年 7 月肝功能 ALT、AST、GGT、ALP、DBiL、TBA 均明显升高, 经治疗后肝功能好转, 但未恢复正常。2020 年 9 月从事收卷作业, 用人单位认为该岗位无 DMF 接触。但从工艺流程看, 收卷为送料后的工序, 且在同一车间, 不排除接触 DMF 的可能。患者诉在收卷工作期间, 曾反复出现头昏、腹胀、食欲减退, 肝功能 ALT 在继续接触 DMF 后逐渐升高。说明患者接触 DMF 期间肝功能异常达 8 年之久, 有慢性肝病的病程。本例患者超声检查从 2020 年 11 月仅出现肝脏实质回声增粗发展至 2023 年 1 月肝表面欠平整, 包膜欠光滑, 实质回声欠均匀, 肝内胆管稍扩张及脾脏偏大。2023 年 4 月上腹部 CT 示肝硬化, 脾大, 食管下段-胃底静脉、胃冠状及脾静脉曲张。说明患者先出现慢性肝病, 8 年后进展至肝硬化, 可能为 DMF 慢性中毒。本病例慢性肝病也可能为反复急性 DMF 中毒迁延所致。患者自 2023 年 1 月未再接触 DMF, 经治疗后肝功能检测除 GGT 略升高外, 其他指标均恢复正常。接触 DMF 作业者若出现

肝功能异常,应及时脱离作业岗位并给予积极治疗,以避免慢性肝病及肝硬化的发生。

参考文献

- [1] 李德鸿, 赵金垣, 李涛. 中华职业医学 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2019; 849.
- [2] 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.
- [3] 刘月红, 唐学平, 相葵. 二甲基甲酰胺致职业性慢性中毒性肝病 1 例报告 [J]. 预防医学论坛, 2020, 26 (9): 682-683.
- [4] 延永琴, 吴海聪, 李东良, 等. 慢性二甲基甲酰胺中毒性肝损害病理改变 1 例 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32 (7): 834-835.

(收稿日期: 2023-08-30; 修回日期: 2023-10-22)

三氟甲磺酸甲酯致职业性急性中度化学物中毒性呼吸系统疾病 1 例诊断分析

毛叶挺, 周萍, 宋琳萍, 周志文

(南通市疾病预防控制中心/南通大学公共卫生应用研究院, 江苏 南通 226000)

关键词: 三氟甲磺酸甲酯; 呼吸系统损伤

中图分类号: R135.1 文献标识码: C

文章编号: 1002-221X(2024)03-0321-01

DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2024.03.035

三氟甲磺酸甲酯 (methyl trifluoromethanesulphonate, MeOTf), 又称三氟代甲磺酸甲酯, 是一种易燃化工中间体, 常用作烷基化试剂。主要用于有机合成反应中的酸酐保护剂、氟化剂、芳香化合物的磺化剂。2024年2月23日南通市疾病预防控制中心确诊 1 例三氟甲磺酸甲酯致职业性急性中度化学物中毒性呼吸系统疾病病例, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 29岁, 自2023年9月于某医药科技有限公司进行相关的实验技能培训。自述2023年11月15日下午在产品分装操作过程中不慎吸入 MeOTf 后出现流泪、咳嗽等不适症状, 当晚 20:00 出现胸部不适, 未予重视, 次日晨 5:00 出现呼吸困难, 伴胸痛、咳嗽、气急症状。据当地地区人民医院 2023 年 11 月 17 日 9:06 首诊记载, 患者 3 d 前工作时不慎吸入刺激性气体, 干咳无痰, 伴有呼吸困难, 无发热、无咽痛, 胸骨后有烧灼样疼痛。查体: 呼吸平, 口唇未发绀, 咽无红肿。双肺呼吸音粗, 未闻及明显干湿啰音。血常规 WBC $14.65 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $12.11 \times 10^9/L$ 。支气管舒张试验阴性。肺通气功能正常, 每分钟最大通气量 (MVV) 轻度下降。胸部 CT 示双肺片状及斑片状磨玻璃样密度增高影, 胸腔无明显积液,

双肺炎症性病变可能性大。后患者至某医院进一步诊治, 住院期间予吸氧, 抗感染, 激素抗炎, 止咳、化痰、平喘等对症支持治疗, 症状好转后出院。诊断: 刺激性气体中毒、肺部感染。

2 现场职业卫生学调查

患者所在的医药科技有限公司是一家集科研、开发、生产于一体的高新技术企业, 为各类医药中间体和液晶原料的生产制造商。2023年11月15日下午患者与工友在实验室将反应釜蒸馏出的产品 MeOTf 合并倒入大桶时意外洒至地面 (约 400 ml), 事发后工友清理约 10 min 后离开实验室, 其继续清理实验室约 30 min, 期间仅佩戴医用口罩, 实验室内通风橱正常运行。因工友在实验室停留时间较短, 故症状相对较轻。

3 诊断

依据《职业性急性化学物中毒性呼吸系统疾病诊断标准》(GBZ 73—2009), 2024年2月23日该病例被南通市疾病预防控制中心诊断小组确诊为职业性急性中度化学物中毒性呼吸系统疾病。

4 小结

MeOTf 为无色液体, 具有刺激性和腐蚀性, 对黏膜组织、上呼吸道、眼和皮肤产生损伤作用, 可致咽喉肿痛、支气管炎、肺炎、肺水肿等。本文病例再次提示企业需为 MeOTf 蒸馏操作人员配备防毒面具、防护镜、面罩及氯丁橡胶或聚氯乙烯手套等防护用品, 及时做好有毒有害场所的通风排毒, 并加强安全技能培训。

作者简介: 毛叶挺 (1979—), 男, 副主任医师, 从事职业卫生工作。

通信作者: 周萍, 主任医师, E-mail: 574139426@qq.com

(收稿日期: 2024-02-27)