

· 综 述 ·

胆碱酯酶复活剂胆类化合物在治疗氨基甲酸酯中毒中的作用

李 慧 黄金祥

胆碱酯酶复活剂胆类化合物在急性氨基甲酸酯杀虫剂中毒时的应用问题, 一直存在争议。传统的观点认为单纯氨基甲酸酯中毒不宜使用胆类复活剂, 但不少动物实验和零星的临床报道认为胆类有用。现将有关资料作一综述, 以供进一步研究和实际应用参考。

1 实验研究

1961年 Carpenter等^[1]报道在狗的西维因中毒实验中, 碘解磷定(PAM)不利于阿托品的保护作用。以后的一些研究又陆续报道, PAM可干扰阿托品对西维因中毒大鼠的保护作用^[2], 甲磺磷定(P₂S)和双复磷均可增强西维因毒性(大鼠皮下注射染毒 LD₅₀从 397mg/kg 分别降至 176.2mg/kg 和 100.9mg/kg)和降低阿托品的疗效^[3], 双复磷可增强小鼠西维因皮下注射染毒的毒性^[4]。Ichikawa等发现^[5], 阿托品可明显降低 benfuracarb 灌胃大鼠的死亡率, 而 PAM 则不能降低此种死亡率。Lieske等^[6]认为, 胆类增加西维因的毒性可能与其增强西维因抑制胆碱酯酶(ChE)的效能有关。

但单用胆类或联合应用阿托品有利于对抗氨基甲酸酯毒性的报道也不少。例如, Natoff 和 Reiff^[3]在皮下注射染毒的大鼠实验中, 用双复磷和 P₂S 均可使涕灭威、灭多威、抗虫威、新斯的明、毒扁豆碱的 LD₅₀增高, 并可增强阿托品的疗效; Sterri等^[4]也发现双复磷对涕灭威、毒扁豆碱和吡啶斯的明中毒的小鼠有一定保护作用; Harries等^[7]发现单用氯磷定和 HI-6 或与阿托品联合应用对吡啶斯的明染毒豚鼠均有保护作用, 尤以联合用药为著; 杜邦公司的实验研究报告也指出, 阿托品对大鼠灭多威中毒的治疗效果最好, PAM 也有一定疗效^[8]。Dawson^[9]通过研究 PAM、双复磷、双解磷、HI-6 和 HS-65 种胆类对膜结合的牛红细胞乙酰胆碱酯酶(AChE)氨基甲酰化和脱氨基甲酰化速率的影响, 得出下述结论: (1) 胆类增加或对抗氨基甲酸酯的毒性与氨基甲酰化速率的增快或减慢有关; (2) 胆类仅对少数几种氨基甲酸酯中毒有不良作用, 除西维因、二恶威、间-甲苯甲基氨基甲酸酯和残杀威外, 对涕灭威、灭多威、异索威、敌蝇威、抗虫威、新斯的明、毒扁豆碱、吡啶斯的明等 18 种氨基甲酸酯都可能有保护作用; (3) 对一种未知的氨基甲酸酯中毒, 胆类的有利作用可能远大于不良作用, 而且即使产生不良作用也仅仅是降低阿托品的疗效, 而不是真正增加氨基甲酸酯的毒性, 即与阿托品联合应用虽未必优于单用阿托品但比不用药好; (4) PAM 对氨基

甲酸酯的益处优于双复磷和 HI-6。胡维国等^[10]在小鼠红细胞的体外实验中也观察到高浓度的氯磷定、双复磷、双解磷和 HI-6 4 种胆类药物对吡啶斯的明、毒扁豆碱、灭多威 3 种氨基甲酰化 AChE 的重活化过程几乎都有不同程度的促进作用。

此外, Natoff 和 Reiff^[3]在大鼠皮下注射染毒的实验中, 发现 P₂S 可降低灭多威的毒性和增强阿托品的疗效, 而双复磷的作用却不如 P₂S 明显。Boskovic 等报道 PAM 可降低咪喃丹对小鼠的毒性, 而双复磷则可增加咪喃丹的毒性^[9]。由此可见, 不同的胆类化合物对同一氨基甲酸酯可产生不同的作用。

2 临床观察

1969年 Farago^[11]报道, 1 例口服西维因 0.5L 男性, 洗胃后出现肺水肿, 在半小时内静脉和肌肉注射阿托品 4 次, 共 6mg, 病情稍有好转, 但未达阿托品化; 在摄入西维因 3h 后静脉注射 2-PAM 250mg, 病情迅速恶化而死亡, 与动物实验结果基本一致。

80 年代以来, 陆续发表了数篇应用阿托品的同时给予胆类化合物治疗灭多威或涕灭威中毒病人获得痊愈的报道。一名误服灭多威重度中毒的 52 岁男子, 在中毒农药品种不明情况下, 静脉注射阿托品 6mg 后, 肺部音消失, 心率从 146 次/分降至 111 次/分, 又给予静脉注射氯磷定 1g 后, 肌束震颤消失, 30min 后再注射氯磷定 1g, 使复发的肌束震颤迅速消除, 该例患者共用阿托品 18mg、氯磷定 16g, 痊愈出院^[12]。另有一例 43 岁急性涕灭威中毒患者, 用氯磷定治疗后神经肌肉功能障碍逐渐缓解消失, 故建议严重涕灭威中毒可按急性有机磷中毒的治疗方法加以处理^[13]。一名口服涕灭威重度中毒的婴儿(16 个月), 因起初不明中毒品种, 在给予阿托品、氯磷定及对症治疗 3 天后, 康复出院^[14]。国内亦发现^[15], 用 HI-6 的复方制剂(由 HI-6、阿托品、胃复康和安定组成)治疗急性咪喃丹中毒比单纯用阿托品的疗效要好。也有报道双复磷对儿童急性涕灭威和灭多威中毒未见明显疗效, 但也无不良作用^[16]。

3 结语

急性氨基甲酸酯类杀虫剂中毒时, 虽然主张禁用或认为无必要应用胆类化合物的观点仍占主导地位, 但反对绝对禁用的看法日渐增多。

主张禁用胆类的理由主要有^[3, 9, 10, 12~14, 18]: (1) 氨基甲酸酯与 AChE 的结合是可逆的, 被抑制的 AChE 可自发复活, 缺乏使用胆类化合物的理论基础; (2) 胆类化合物可增加某些氨基甲酸酯的毒性或降低阿托品的治疗作用, 最典型的品种为西维因; (3) 单用阿托品已有良好效果。

反对绝对禁用胆类的理由有^[3, 9, 10, 12~14, 18]: (1) 虽然氨

国家“九·五”攻关项目基金资助(96-906-04-11)

作者单位: 100050 北京 中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所

基甲酸酯抑制的AChE可自发性复活,但使用肟类化合物有可能促进恢复,尤其对大剂量口服中毒的严重病例;(2)动物实验和临床观察发现,肟类化合物仅对少数氨基甲酸酯类的毒性有增高作用,对多数品种有治疗作用或使阿托品的疗效提高,或虽无显效也无不良作用;(3)1969年报道的口服西维因中毒1例用肟类后死亡,尚难排除阿托品用量不合适或不充分;(4)肟类尚可作用于离子通道,产生与复能作用无关的其他药理作用。

Kurtz^[18]在综合分析文献资料后提出,单纯氨基甲酸酯类中毒应首选阿托品,除非既往已证实氯磷定有效或不降低阿托品的疗效或单用适量阿托品后疗效仍不明显,氯磷定一般是禁用的;在严重氨基甲酸酯和有机磷混配中毒或品名不清的AChE抑制剂中毒时,氯磷定可作为阿托品的辅助药物。

4 参考文献

- 1 Carpenter C B, Weil C S, Palm P E, et al. J Agric Food Chem, 1961, 9: 30~39
- 2 Sanderson D M. J Pharm Pharmacol, 1961, 3: 435~442
- 3 Natoff IL, Reiff B. Toxicol Appl Pharmacol, 1973, 25: 569~575
- 4 Sterro S H, Rognerud B, Fiskum S E, et al. Acta Pharmacol, 1979, 45 (1): 9~15
- 5 Ichikawa S, Goto T, Umetsu N. J Toxicol Sci, 1995, 20: 143~148

- 6 Lieske C N, Clark J H, Maxwell D M, et al. Toxicol Lett, 1992, 62: 127~137
- 7 Harnes L W, Talbot B G, Anderson D R, et al. Life Sci, 1987, 40 (6): 577~583
- 8 WHO. IPCS Environmental Health Criteria 178. Methomyl. Geneva: WHO, 1996. 77
- 9 Dawson R M. Neurochem Int, 1995, 26 (6): 643~654
- 10 胡维国, 朱明学, 杜先林. 职业卫生与应急救援, 1997, 15 (4): 175~177
- 11 Fanago A. Archs Toxicol, 1969, 24: 309~315
- 12 Ekins B R, Geller R J. West J Med, 1994, 161 (1): 68~70
- 13 Burgess J L, Bernstein J N, Hurlbut K. Arch Intern Med, 1994, 154: 221~224
- 14 Garber M. Pediatrics, 1987, 79 (5): 734~738
- 15 丁树标, 施凤霞, 芩芳桂, 等. 中华劳动卫生职业病杂志, 1992, 10 (1): 29~31
- 16 Lifshitz M, Rotenberg M, Sofer S, et al. Pediatrics, 1994, 93: 652~655
- 17 WHO. IPCS Environmental Health Criteria 64: Carbamate Insecticides-A General Introduction. Geneva: World Health Organization, 1986
- 18 Kurtz P H. Am J Emerg Med, 1990, 8 (1): 68~70

(收稿: 1998-09-18 修回: 1998-11-05)

本刊将执行《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》(II)

——参考文献的著录

参考文献是对期刊论文引文进行统计和分析的重要信息源之一,本规范采用GB 7714推荐的顺序编码制格式著录。

1 参考文献著录项目

a. 主要责任者,前三位,其余用“等”,本项数据中不得出现缩写点“.”,主要责任者只列姓名,其后不加“著”、“编”等责任说明。b. 文献题名及版本(初版省略)。c. 文献类型及载体类型标识。d. 出版项(出版地、出版者、出版年)。e. 文献出处或电子文献的可获得地址。f. 文献起止页码。g. 文献标准编号(标准号、专利号……)

2 参考文献类型及其标识

2.1 根据GB 3469规定,以单字母方式标识以下各种参考文献:

参考文献类型	专 著	论文集	报纸文章	期刊文章	学位论文	报 告	标 准	专 刊	专著、论文集中析出文献	其 他
文献类型标识	M	C	N	J	D	R	S	P	A	Z

2.2 电子文献类型的参考文献,建议以下列双字母作为标识:

数据库: DB, 计算机程序: CP, 电子公告: EB

2.3 电子文献的载体类型及其标识: 对于非纸张型载体的电子文献,当被引用为参考文献时需在参考文献类型标识中同时注明其载体类型。磁带: MT, 磁盘: DK, 光盘: CD, 联机网络: OL

例如: [DB/OL] —— 联机网上数据库, [CP/DK] —— 磁盘软件, [M/CD] —— 光盘图书, [J/OL] —— 网上期刊

3 参考文献著录示例

- [1] 刘国钧, 陈绍业, 王凤翥. 图书馆目录 [M]. 北京: 高等教育出版社, 1957. 15~18.
- [2] 张筑生. 微分动力系统的不变集 [D]. 北京: 北京大学数学系数学研究所, 1983.
- [3] 赵宗群, 叶康平, 能强, 等. 噪声对不同反应类型大鼠血压及某些神经递质的效应 [J]. 中国工业医学杂志, 1999, 12 (3): 129~131.
- [4] 何龄修. 读顾城《南明史》 [J]. 中国史研究, 1998 (3): 167~173.
- [5] 钟文发. 非线性规划在可燃毒物配置中的应用 [A]. 赵玮. 运筹学的理论与应用——中国运筹学会第五届大会论文集 [C]. 西安: 西安电子科技大学出版社, 1996. 468~471.
- [6] GB/T 16159—1996. 汉语拼音正词法基本规则 [S].
- [7] 王明亮. 关于中国学术期刊标准化数据库系统工程的进展 [EB/OL]. <http://www.cajcd.edu.cn/pub/wml.txt/980810-2.html> 1998-08-16/1998-10-04.
- [8] 万锦. 中国大学学报论文文摘(1983—1993). 英文版 [DB/CD]. 北京: 中国大百科全书出版社, 1996.