

二巯丙磺钠对毒鼠强在家兔体内排泄的影响

张宏顺, 周 静, 张寿林, 孙承业, 吴宜群

(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050)

摘要: 目的 研究二巯丙磺钠 (Na-DMPS) 对动物体内毒鼠强排泄的影响。方法 应用气相色谱—氮磷检测器法测定染毒家兔的毒鼠强血浆浓度和尿液含量, 并进行代谢动力学分析。结果 Na-DMPS 没有降低中毒动物血液中毒鼠强浓度, 对各代谢动力学参数没有明显影响, 亦未增加中毒动物 24 h 尿中毒鼠强含量。结论 Na-DMPS 不能加快毒鼠强从动物体内的排泄。

关键词: 毒鼠强; 中毒; 二巯丙磺钠; 动物; 排泄

中图分类号: R595. 4; R979. 3 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X (2004) 05-0277-03

Effect of sodium dimercaptopropane sulfonate on excretion of tetramine in rabbits

ZHANG Hong-shun, ZHOU Jing, ZHANG Shou-lin, SUN Cheng-ye, WU Yi-qun

(National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of sodium dimercaptopropane sulfonate (Na-DMPS) on excretion of tetramine (tetramethylenedisulphotetramine) in animals. **Method** The plasma and urine levels of tetramine in exposed rabbits were determined by gas chromatogram-nitrogen phosphorus detector (GC-NPD), the toxicokinetics of tetramine was also carried out. **Result** After administrated Na-DMPS, the plasma concentrations of tetramine were not decreased, all parameters of toxicokinetics were not changed obviously, and 24 hours urine contents of tetramine were also not increased remarkably. **Conclusion** Na-DMPS could not enhance the urinary excretion of tetramine from poisoned animals.

Key words: Tetramine; Na-DMPS; Animal; Poisoning; Excretion

毒鼠强 (tetramethylenedisulphotetramine, 简称 tetramine) 是我国明令禁止使用的剧毒杀鼠剂, 对所有温血动物均有剧毒, 但由于其杀鼠效果快速, 加之鼠药市场管理混乱, 使之得以在国内广泛使用, 造成中毒事件频繁发生。毒鼠强中毒后无特效解毒剂治疗, 病死率很高, 曾有文献报道^[1] 二巯丙磺钠 (Na-DMPS) 对急性毒鼠强中毒动物有明显的保护作用, 因此, 近年来 Na-DMPS 被临床大量用于毒鼠强中毒的抢救, 但治疗效果的评价差异却很大。为此我们通过动物实验来评价 Na-DMPS 能否加快毒鼠强在体内的排泄而起到解毒作用。

1 材料与方法

1.1 药品及仪器

二巯丙磺钠 (Na-DMPS) 注射液, 每支 0.125 g/ml, 上海禾丰制药有限公司生产; 分析纯二甲基亚砷, 北京化学试剂公司提供; 毒鼠强原粉, 纯度 98%, 中国疾病预防控制中心中毒控制中心提供, 用

二甲基亚砷水溶液 (二甲基亚砷与水的比例为 1:3) 配制成为 0.03% 的溶液; HP-5890 A 型气相色谱仪, 氮磷检测器 (NPD)。

1.2 实验动物及分组

选用日本大耳白兔 24 只 (北京科宇动物养殖中心, 合格证号 scxk 2002-0005), 随机分为 A、B、C、D 4 组, 每组 6 只, 雌雄兼用。

1.3 方法和步骤

所有实验动物禁食 24 h 后经口灌胃染毒, 染毒剂量为 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 根据药物研究动物实验的给药剂量估算方法^[2] 以及文献中对家兔毒鼠强中毒后有保护作用的剂量^[3], 本研究 Na-DMPS 每次给药剂量定为 60 mg/kg。A 组在染毒 20 min 后给予 Na-DMPS 肌肉注射, B 组在染毒 20 min 后给予等量生理盐水肌肉注射, 两组分别于染毒前、治疗前即刻、染毒后 1 h、2 h、4 h、8 h、16 h、24 h、30 h、48 h、72 h、120 h、168 h 从耳中央动脉采血 3 ml, 肝素抗凝后离心取血浆冷藏待检测。将 C、D 两组动物置于代谢笼内, C 组染毒 20 min 后给予 Na-DMPS 肌肉注射, 以后每日定时定量给予 Na-DMPS 肌肉注射, 连用 5d; D 组染毒后在相同时间给予相同剂量的生理盐水肌肉注射。

收稿日期: 2004-05-08; 修回日期: 2004-06-02

基金项目: 国家科学技术委员会国家重点科技项目 (编号为 96-920-37-19)

作者简介: 张宏顺 (1973-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中毒控制

两组分别于染毒前、治疗前即刻、染毒后 6 h、30 h、54 h、78 h、102 h、126 h、150 h、174 h 从耳中央动脉采血 3 ml，肝素抗凝后离心取血浆冷藏待检测。C、D 两组动物定时留置尿液，每只动物的每 24 h 尿液合并为 1 个样品，连续留置 5 d，样品冷藏待检测。

1.4 样品检测及代谢动力学参数计算

1.4.1 样品检测 样品用乙酸乙酯进行液-液萃取，合并上清液，吹氮至近干，乙酸乙酯定容，取 1 μl 定容后样品使用 GC-NPD 法定量检测^[4]。

1.4.2 毒鼠强代谢动力学参数计算 使用 3p97 代谢动力学分析软件对不同时间点的血浆毒鼠强浓度进行数据处理，获得各代谢动力学参数。

1.5 统计学分析

计量数据用均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，用 SAS8.01 统计软件进行统计处理，不同时间点的血浆毒物浓度数据比较使用重复测量的方差分析，毒鼠强代谢动力学参数和 24 h 尿中毒鼠强含量的比较使用 *t* 检验，*P* < 0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 染毒后动物症状变化

家兔在染毒后 10 min 至 1 h 相继出现兴奋、烦躁、易激惹，大多数家兔 24 h 内出现四肢肌力下降，其中治疗组 9 只、对照组 8 只，两者之间无统计学差

异 (*P* > 0.05)。24 h 后兴奋性逐渐下降并恢复正常，四肢肌力下降未见恢复。

2.2 单次给药血浆毒鼠强浓度变化的比较

从图 1 可以看出，A、B 两组在治疗前后各采血时间点的血浆毒鼠强浓度均无统计学差异 (*P* > 0.05)，两条曲线基本重合，两组间血浆毒鼠强浓度重复测量的方差分析结果 *P* > 0.05，即两组血浆毒鼠强浓度随时间变化无统计学差异。

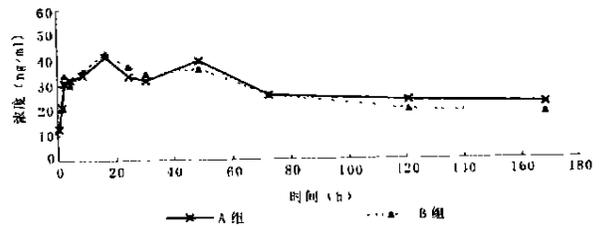


图 1 单次给药血浆毒鼠强浓度变化

2.3 单次给药毒鼠强血液代谢动力学参数

从表 1 可以看出，A 组与 B 组在染毒后血液中毒鼠强各项代谢动力学参数，如吸收半衰期 ($t_{ka/2}$)、峰值时间 (t_{peak})、排泄半衰期 ($t_{ke/2}$)、峰值浓度 (C_{max})、清除率 (CL/F)、曲线下面积 (AUC)、表观分布容积 (V/F) 之间比较均无统计学差异 (*P* > 0.05)。

表 1 单次给药后毒鼠强血液代谢动力学变化

| 组别 | <i>n</i> | $t_{ka/2}$ (h) | $t_{ke/2}$ (h) | t_{peak} (h) | C_{max} (ng/ml) | AUC [$\mu\text{g}/(\text{ml}\cdot\text{h})$] | CL/F [$\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{min})$] | V/F (L/kg) |
|------------|----------|----------------|----------------|----------------|-------------------|--|---|--------------|
| A 组 | 6 | 0.55 ± 0.30 | 155.46 ± 52.55 | 4.41 ± 2.14 | 34.13 ± 7.05 | 7.56 ± 1.89 | 0.47 ± 0.12 | 5.93 ± 1.13 |
| B 组 | 6 | 0.87 ± 0.26 | 135.83 ± 59.34 | 6.21 ± 1.41 | 36.15 ± 3.69 | 7.16 ± 2.72 | 0.56 ± 0.31 | 5.38 ± 0.63 |
| <i>P</i> 值 | | 0.0769 | 0.5575 | 0.1167 | 0.5484 | 0.7739 | 0.5258 | 0.3155 |

2.4 多次给药血浆毒鼠强浓度变化的比较

表 2 可见，C 组与 D 组在治疗前、后各时间点血浆毒鼠强浓度间相比均无统计学差异 (*P* > 0.05)。

两组间血浆毒鼠强浓度重复测量的方差分析结果 *P* > 0.05，即两组血浆毒鼠强浓度随时间变化无统计学差异。

表 2 多次给药后血浆毒鼠强浓度的变化

| 组别 | <i>n</i> | 0.3 h | 6 h | 30 h | 54 h | 102 h | 174 h |
|------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| C 组 | 6 | 14.87 ± 3.25 | 18.61 ± 6.59 | 20.73 ± 4.07 | 23.22 ± 5.03 | 18.02 ± 3.97 | 11.23 ± 1.69 |
| D 组 | 6 | 13.76 ± 1.38 | 21.68 ± 5.09 | 24.58 ± 4.29 | 28.00 ± 4.58 | 17.80 ± 3.70 | 12.10 ± 5.77 |
| <i>P</i> 值 | | 0.3987 | 0.2064 | 0.2823 | 0.2366 | 0.9259 | 0.8033 |

2.5 多次给药尿中毒鼠强含量的比较

量测定结果，可以看出 C 组与 D 组 5 d 的 24 h 尿中毒鼠强含量之间比较均无统计学差异 (*P* > 0.05)。

表 3 为中毒家兔多次给药后 24 h 尿中毒鼠强含

表 3 多次给药后 24 h 尿中毒鼠强含量的变化

| 组别 | <i>n</i> | 1 d | 2 d | 3 d | 4 d | 5 d |
|------------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| C 组 | 6 | 5.22 ± 4.59 | 5.20 ± 1.47 | 4.27 ± 1.14 | 5.20 ± 3.51 | 4.70 ± 4.91 |
| D 组 | 6 | 4.88 ± 3.53 | 7.15 ± 4.28 | 3.69 ± 0.94 | 7.50 ± 7.25 | 2.66 ± 2.33 |
| <i>P</i> 值 | | 1.0 | 0.7133 | 0.4941 | 0.8676 | 0.8597 |

3 讨论

毒鼠强中毒的主要靶器官为中枢神经系统，临床

表现为全身阵发性强直性抽搐，严重者可因反复发作的剧烈抽搐导致呼吸衰竭而死亡，目前尚无特效解毒

剂。近年来有报道^[3], 在动物染毒前给予 Na-DMPS 后可以减轻中毒症状, 降低病死率。也有一些临床报道认为在使用镇静止痉药物的同时加用 Na-DMPS 能较有效地控制抽搐发作, 但其解毒作用的机制不清。应斌宇等^[5]的临床观察认为, Na-DMPS 是通过加快毒鼠强在体内代谢、排泄来起到解毒作用的; 陈立功等^[6]在对 37 例毒鼠强中毒患者进行临床观察后也认为 Na-DMPS 可以加快毒鼠强排泄, 降低血中毒鼠强浓度, 但是这两个临床观察均未设立对照组。

随着有关 Na-DMPS 对毒鼠强中毒是否有解毒作用研究的不断深入, 也有越来越多的文献显示 Na-DMPS 对治疗毒鼠强中毒没有显著疗效。胡国新等^[7]的动物实验显示只有在染毒前 20min 以上给予 Na-DMPS 才有良好的保护作用, 如果在染毒前 0.5min 给药则无保护作用。邱泽武等^[8]的动物实验表明, 染毒后 10 min 给予 Na-DMPS 的治疗组的解毒效果不如染毒同时给药组。姬景堂等^[9]对 54 例儿童毒鼠强中毒的临床分析发现, Na-DMPS 并不能改善临床症状和脏器功能的损害, 也不能加速毒鼠强的排出速度。杨红俊等^[10]通过对 280 例毒鼠强中毒患者临床分析发现, 使用 Na-DMPS 的治疗组与未使用组疗效无差异。

Na-DMPS 为重金属或其盐类中毒时常用的解毒药物, 具有 2 个巯基, 对某些金属和类金属的亲合力比酶或蛋白的巯基更大, 能竞争性地与它们结合, 形成稳定的无毒或低毒的可溶性络合物从尿中排出体外, 从而达到解毒的目的。在使用 Na-DMPS 对重金属中毒患者进行临床治疗时, 可以观察到患者血液中毒物

浓度的下降以及尿中毒物含量成倍的升高。

从本实验结果可以看到, 毒鼠强急性中毒家兔在使用 Na-DMPS 治疗后, 无论单次给药还是连续多次给药, 血液中毒鼠强浓度在各采血时间点与对照组相比均无明显差异, 两组之间各毒物代谢动力学参数相比也没有明显差异, 连续 5 d 的 24 h 尿中排泄的毒鼠强含量治疗组亦未见比对照组成倍升高。因此, 可以得出结论: Na-DMPS 不能通过促进毒鼠强在动物体内的排泄来起到解毒作用。

参考文献:

- [1] 朱桐君, 张春颖, 陈醒言, 等. 二巯基化合物对毒鼠强急性中毒小鼠的保护作用 [J]. 温州医学院学报, 2000, 30 (1): 3-4.
- [2] 孙敬方. 动物实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 356-358.
- [3] 张春颖, 朱桐君, 陈醒言, 等. 二巯丙磺钠对毒鼠强急性中毒动物的解毒作用 [J]. 温州医学院学报, 2000, 30 (3): 767-768.
- [4] 陈忠辉, 葛晓伟, 郭君, 等. 气相色谱法测定血浆中毒鼠强 [J]. 卫生研究, 2003, 32 (5): 493-494.
- [5] 应斌宇, 樊新, 张素勤, 等. 二巯基丙磺酸钠解救急性四次甲基二砷四胺中毒的疗效观察 [J]. 中华内科杂志, 2000, 39 (11): 100-102.
- [6] 陈立功, 曾广韬, 李玲玲, 等. 二巯基丙磺酸钠解救毒鼠强急性中毒的疗效观察 [J]. 临床荟萃, 2003, 18 (4): 227-228.
- [7] 胡国新, 陈醒言, 周红宇, 等. 二巯丙磺钠及合用安定对毒鼠强急性中毒动物的保护作用 [J]. 劳动医学, 2001, 18 (5): 288-290.
- [8] 邱泽武, 蓝红, 张少华, 等. 维生素 B6 伍用二巯基丙磺酸钠治疗四亚甲基二砷四胺急性中毒的实验研究 [J]. 中华内科杂志, 2002, 41 (3): 186-188.
- [9] 姬景堂, 田学勤. 二巯基丙磺酸钠治疗小儿毒鼠强中毒 54 例临床分析 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 43 (12): 948-949.
- [10] 杨红俊, 段玉林, 王美玲. 毒鼠强中毒 280 例临床分析 [J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 2003, 16 (2): 165-166.

一起急性氯气中毒事故的调查

张丽贞, 马英归

(大连市金州区卫生防疫站, 辽宁 大连 116100)

1 事故发生经过

某自来水公司加氯间, 于 2000 年 11 月 5 日晚 22:00 左右, 因液体氯气罐压力过大, 突然发生管裂, 大量氯气从管裂处逸出, 值班人员立即戴上防毒面具连续 3 次进入加氯间试图关闭氯气阀, 结果均未成功。此时因氯气泄漏严重, 加之防毒面具年久失效, 导致该值班人员胸闷、咳嗽、气短、呼吸困难、双眼红肿。同时, 大量氯气迅速从加氯间弥漫到厂区内, 使附近值班的另外 2 名女工也出现了流泪、咽干、

·短篇报道·

胸部不适等症状。至午夜 0 时左右, 消防人员将氯气阀关闭。

发生中毒的 3 名工人被立即送往医院抢救, 2 名症状较轻的女工, 给予清洗眼部, 吸氧治疗, 8 h 后痊愈出院。症状较重的患者, 给予吸氧, 静脉滴注葡萄糖、异丙肾上腺素, 清洗眼部等抢救措施, 治疗 3 周后亦痊愈出院。

事故发生后 3 h, 在事故现场上风侧、下风侧采集样品 6 份, 甲基橙比色法测得空气中氯气浓度为 7.4~8.4 mg/m³。

2 小结

此次中毒病人均为直接吸入了大量的氯气引起的急性中毒。分析事故原因, 主要是设备维修不及时管道发生爆裂; 防毒面具年久失修, 更换不及时; 操作人员违反安全操作规程。通过此次事故, 企业应及时维修设备、更新防毒设施, 切实加强工人的安全卫生知识培训, 提高个人防护和劳动保护意识。