

控制急性有机磷中毒惊厥药物的研究概况

刘黎(综述), 孙金秀(审校)

(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: 急性有机磷中毒 (acute organophosphate poisoning, AOPP) 后, 常出现全身抽搐和惊厥的症状, 如果处理不当会导致不可逆的脑损伤。惊厥主要是由 AChE 活性被抑制所致的胆碱能神经系统过度兴奋导致的, 有证据表明惊厥的过程可能还与兴奋性氨基酸 (谷氨酸) 受体的激活有关。本文主要讨论了对急性有机磷中毒引起惊厥有治疗作用的药物: 苯二氮䓬类药物、兴奋性氨基酸受体拮抗剂、BDZ 受体的部分激动剂、可逆性胆碱酯酶的抑制剂及其他的一些药物, 以供实验和临床研究参考。

关键词: 急性有机磷中毒; 惊厥; 安定

中图分类号: R595.4; R971.6 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2005)01-0047-03

Advances in study of drugs controlling seizures in organophosphate poisoning

LIU Li, SUN Jin-xiu

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

Abstract: The main symptoms of acute organophosphate poisoning (AOPP) always are seizures followed by systemic convulsions that could lead to brain damage if uncontrolled. Seizures are believed to be due to hyperactivity of the cholinergic nervous system, that caused by inhibition of acetylcholinesterase (AChE). Some evidences even suggest that the seizure process might relate to the activation of excitatory amino acid receptors. The paper summarizes the effects of some anticonvulsant drugs such as benzodiazepine (BDZ), antagonists of excitatory amino acid receptor, partial agonists of BDZ receptor, reversible AChE inhibitors etc.

Key words: AOPP; Seizure; Diazepam

有机磷化合物 (OPs) 是体内水解酶特别是胆碱酯酶 (ChE) 的强抑制剂, 其主要毒性作用是通过抑制 ChE 活性部位的丝氨酸的磷酸化作用, 使神经突触内源性胆碱水平增加, 导致哺乳动物体内胆碱能神经系统过度兴奋。在急性有机磷中毒 (AOPP) 后, 常出现局部和全身的肌肉震颤, 继而出现全身抽搐惊厥。如果惊厥不加以控制, 很可能导致不可逆的脑组织损伤, 影响抢救的成功率和预后生存质量。

惊厥是由于神经元异常放电引起的神经功能暂时性的紊乱。头部外伤、感染、脑部肿瘤、发热及中毒等都可以引起惊厥。各种原因引起惊厥的机制虽未完全明了, 但“兴奋毒”脑损伤可能是重要机制。Shih 等研究了 AOPP 引起的惊厥的启动和持续过程所涉及到的机制, 将惊厥的发生分为 4 个阶段: 脑组织中 AChE 的抑制引起脑内 ACh 的迅速增加; 过量的 ACh 与胆碱能受体 (首先是毒蕈碱样受体) 相互作用, 造成胆碱能危象; 由 ACh 蓄积超过一定阈值后启动的兴奋性神经递质释放的增多和抑制性递质释放的降低, 脑内敏感区域电活动增加形成惊厥; 过量的内源性兴奋性神经递质 (可能是谷氨酸) 释放达到产生毒性的浓度, 并出现神经病理损伤^[1]。从这 4 个阶段可以看出, 胆碱能毒蕈碱样机制在 AOPP 引起惊厥的起始阶段起着重要作用, 而兴奋性氨基酸 (谷氨酸) 的

释放是 AOPP 引起惊厥持续过程的关键。

依据 AOPP 引起惊厥涉及机制以及临床上具有抗惊厥效应的药物, 选取以下几类药物作一简要综述, 供进一步研究和临床应用参考。

1 苯二氮䓬类药物

安定是长效的苯二氮䓬类药物, 具有抗焦虑、镇静催眠、肌肉松弛和抗惊厥等作用。1972 年, Lipp 研究发现安定对 OPs 引起的震颤和惊厥有良好的治疗作用; Rump 等则观察到安定能迅速终止由二异丙氟磷酸酯 (DFP) 和索曼引起的震颤时的脑生物电活动。安定和常规治疗药物 (阿托品、肟类复能剂) 同时使用时, 可以将 DFP 中毒的治疗效果提高近 2 倍。安定不仅表现出抗惊厥作用, 而且可以防止有机磷导致的神经病理性损伤。但只有在惊厥出现前给予安定才能完全防止神经病理损伤的发生, 如果在出现惊厥后给予, 治疗效果明显降低^[2], 故其必须在接触 OPs 后很短的时间内给药, 若在有机磷中毒出现震颤后再给予安定, 会在给药后的很短时间重新出现震颤^[2]。另外, 其他的苯二氮䓬类药物 (BDZ) 在以抗惊厥剂量临床使用时, 也具有改善症状的作用^[8], 如氯硝西泮 (clonazepam) 比安定有更好的治疗效果。苯二氮䓬类药物和抗胆碱能药物都不能单独对抗 AOPP 引起的惊厥, 而它们在索曼引起惊厥后的 5 min 和 40 min 时联合用药能有效地终止惊厥症状^[3]。

AOPP 时理想的抗惊厥药物应该副作用少, 具有良好的水溶性, 能与目前常规治疗方案相适应; 而安定是一种非水溶性的制剂, 与水溶性阿托品和肟类不能配合使用。阿维扎封

收稿日期: 2004-08-02; 修回日期: 2004-12-10

基金项目: 国家科技攻关计划课题 (编号: 2001BA704B06)

作者简介: 刘黎 (1979-), 女, 湖北襄樊人, 硕士在读, 研究方向: 卫生毒理学

(Avizafone)是合成安定的前体,具有良好的水溶性,并可与阿托品、肟类混合成多元水剂使用,它在体内被氨基肽酶(aminopeptidase)水解成赖氨酸和安定。

安定治疗 AOPP 的抗惊厥、抗致死性等治疗价值已被确认,安定与阿托品、肟类药物联合使用是治疗 AOPP 的推荐方案^[5]。例如,美国军队在沙漠风暴行动中为防止遭遇神经毒剂,给士兵发放了含有安定的自我注射器。安定很少用于预防给药,因其同时具有镇静和肌肉松弛作用,会使士兵的战斗力受到影响,故需进一步探索更好的治疗药物。

2 兴奋性氨基酸受体的拮抗剂

Sparenborg 的研究结果显示, AOPP 的后期可能涉及到兴奋性氨基酸(谷氨酸)受体的激活,对惊厥的持续和脑损伤的发展起关键作用。兴奋性氨基酸(谷氨酸)受体有两类:配体门控性离子通道受体和 G 蛋白偶联受体;前者又分为: NMDA 受体、AMPA 受体和 KA 受体, AMPA 受体和 KA 受体又称为非 NMDA 受体。当 AOPP 时,兴奋性神经介质谷氨酸进入中枢神经系统,激活海马的 NMDA 受体,使进入神经元内的 Ca^{2+} 增加,胞内 Ca^{2+} 增加到一定程度可引起胞膜、胞质和胞核等的损伤而产生神经毒性,引起一系列急性和慢性的神经退行性病变。

TCP (*N*-(1-[2-噻吩]环己基)哌啶)、MK-801 都是 NMDA 受体的拮抗剂,它们能快速通过血脑屏障。MK-801 是一种强大的抗惊厥药物。然而,与索曼联用时会导致呼吸功能紊乱,以抗惊厥的有效剂量使用时会引起共济失调,并且 MK-801 本身就会导致神经细胞死亡。因此, MK-801 不是理想的用于索曼中毒的药物。相比而言, TCP 的副作用更少,研究证实索曼中毒动物注射 TCP 后 4 min 惊厥即被控制, 3 h 后 EEG 完全恢复正常;病理组织学检查发现未用 TCP 治疗组的神经细胞空泡样变性,而 TCP 治疗组未观察到相似改变^[4]。

3 BDZ 受体的部分激动剂

BDZ 作用位点激动剂具有很强的抗焦虑和抗惊厥作用,轻度的肌肉松弛和镇静作用。该药已经作为新一代的抗癫痫药物被许多实验室和临床试验大量的研究。

大量实验研究表明, CGS9896 (2-对氯苯-吡唑啉 4, 3-噻啉 3 [5H] -酮, pyrazoloquinoline) 对 AOPP 有良好的治疗效果。与其他常用治疗药物(阿托品、肟类等)联合用药时,小鼠 DFP 中毒 24 h 内的治疗效果是安定的 2 倍;其与阿托品和 HI-6 联合治疗索曼中毒小鼠也得到了类似的结果^[13],可能在改善胆碱能症状和 AChE 的重活化中起到辅助作用。但该药尚未注册为临床用药。

Rump 等人报告了 imidazenil (6-(2-溴苯基)-8-氟-4H-咪唑 [1, 5-a] [1, 4] 苯并二氮-3-羧基酰胺)可明显降低急性 DFP 中毒动物的惊厥程度,改变震颤时脑生物电活动的波形,降低死亡率,增加抗致死性^[7]。效果与安定相差不大,未出现副作用,在 5~10 倍临床治疗剂量下动物运动协调性有了明显改善。当 imidazenil 与阿托品、HI-6 联合给药时,降低索曼中毒小鼠的死亡率比安定效果更好^[14]。该药也未被登记注

册为临床用药。

4 可逆性胆碱酯酶的抑制剂

AOPP 通常是应用多次反复给予抗胆碱药(阿托品)和胆碱酯酶重活化剂(肟类)进行治疗,组合治疗方案还包括预防性给予氨基甲酸酯类药物(如吡啶斯的明)^[5],其与 OPs 都作用在胆碱酯酶活性部位的丝氨酸,但是氨基甲酰化的 AChE 自发重活化的速率要比磷酰化的 AChE 快,因此,氨基甲酸酯预防性给药能防止 AChE 被 OPs 抑制。吡啶斯的明曾被英、美军队用作预防索曼中毒的口服药物,中毒后再应用阿托品治疗可使索曼中毒死亡率大大降低。吡啶斯的明的缺点在于:不能穿透血脑屏障,无法保护中枢的 AChE,而 OPs 神经毒剂对中枢神经系统的损伤是不可逆的,而且吡啶斯的明的治疗剂量与中毒剂量很接近,易于中毒;毒扁豆碱能通过血脑屏障,但在给药期间, CNS 中 AChE 的抑制可能会对中枢系统产生有害的心理和行为效应,而且其体内生物半衰期很短,生物利用度个体间的差异很大,故使其难以用作 OPs 中毒预防性治疗药物。

哈伯因((5R, 9R, 1E)-5-氨基-11-乙叉-5, 6, 9, 10-四氢-7-甲基-5, 9-甲撑环辛并(b)吡啶-2(1H)酮, Huperzine A, Hup)是从中国植物千层塔中分离提取出的生物碱,为一种缓慢、可逆性的 AChE 抑制剂。已有报道哈伯因具有一定的拮抗 OPs 引起的震颤和神经病理损伤的作用^[9]。哈伯因与吡啶斯的明、毒扁豆碱相比,具有以下优点:(1)对红细胞 AChE 有特异选择性,不抑制血浆中的丁酰胆碱酯酶(BuChE)和羧酸酯酶(CarBE)。血浆中的 BuChE 和 CarBE 是 OPs 的内源性清除剂,能与进入机体的 OPs 暂时性结合,减少或防止毒剂对 AChE 磷酰化作用,这些与 BuChE 和 CarBE 暂时性结合的毒剂在体内慢慢释放,再经有机磷水解酶水解失去毒性作用^[10]。哈伯因特异的选择性保留了血浆 BuChE 和 CarBE 对血液中 OPs 的清除能力,使给予哈伯因的动物比给予吡啶斯的明的动物对索曼所致的惊厥和致死性的抵抗力增加。(2)能透过血脑屏障,对脑组织 AChE 有保护作用,避免 OPs 中毒所致的神经损伤;在急性或连续 6 d 给予哈伯因后,能保护啮齿类动物脑内的 AChE 不被 OPs 抑制^[9]。当 OPs 经生物转化失去毒性后,与哈伯因可逆性结合的 AChE 逐渐释放,从而避免 ACh 的过度蓄积,防止出现惊厥等症状。

Thomas 等人观察了另外一种可逆性胆碱酯酶抑制剂 donepezil((±)-2, 3-二氢-5, 6-二甲氧基-2-[1-(苯甲基)-4-哌啶]甲基]-1H-茚-1-酮)治疗 OPs 引起的震颤的作用^[11]。该药同哈伯因一样都是用于治疗阿尔海默氏病的药物。试验结果表明该药在预防 AOPP 时有一定的应用价值。预防性给予 donepezil 降低了索曼引起的大鼠震颤时脑生物电活动的程度,与其他预防性药物联合治疗时,可明显降低 DFP 和索曼中毒小鼠的死亡率。

5 其他抗惊厥药

美金刚是一种金刚胺的衍生物,在临床上主要作为治疗中枢系统功能紊乱(如帕金森综合征、昏迷和肌无力等)的药物。实验结果表明它可以阻止大鼠电休克时的震颤症状^[9];也有人发现其与阿托品联合使用时,可降低索曼中毒大鼠的震颤程度。Gupta 等人还用美金刚和阿托品来预防和治疗甲基

对硫磷中毒, 结果发现单用美金刚能完全对抗甲基对硫磷引起的 N 样症状, 但对 M 样症状的作用很小; 如果和阿托品联合使用, 既能消除 N 样症状, 又能消除 M 样症状。

Shih 等人发现东莨菪碱 (scopolamine) 也能有效地拮抗索曼引起的惊厥^[1], 提示该药可能替代阿托品或安定作为治疗索曼中毒的药物。

比哌立登 (双环哌丙醇, biperiden) 是一种合成的具有很强的对 CNS 呈现阿托品样阻断作用的药物, 可以用来治疗帕金森氏综合征, 已引起学术界的广泛兴趣。研究发现比哌立登具有抗 NMDA 活性的作用。Anderson 等人以豚鼠试验结果证实, 比哌立登和东莨菪碱在拮抗索曼引起的惊厥和致死作用方面优于安定^[16]。

6 小结

控制 AOPP 引起的震颤是临床处理的必要措施。为了达到控制惊厥和震颤的目的, 应当在接触有机磷后尽可能早地给予抗惊厥药物。对可能出现在 OPs 高暴露地方的高危人群, 在众多的抗惊厥药物中选择使接触者能安全自己给药的药物和剂型是十分重要的。这些药物应与阿托品、胆碱能复能剂同时使用。以上几类药物都是有应用前途的控制 AOPP 震颤和惊厥的药物, 但如果在临床上使用, 还需要大量的实验室和临床试验研究。

参考文献:

- [1] Shih TM, Koviak TA, Capacio BR. Anticonvulsants for poisoning by the organophosphorus compound Soman: pharmacological mechanisms [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1991, 15: 349-362.
- [2] McDonough JH, Shih TM. Pharmacological modulation of Soman-induced seizures [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1993, 17: 203-215.
- [3] Kopllovitz I, Schulz S. Combination anticonvulsant treatment of Soman-induced seizures [J]. *Appl Toxicol*, 2001, 21: S43-S55.
- [4] Groot G, Bieman B. Beneficial effects of TCP on Soman Intoxication in Guinea pigs: seizures, brain damage and learning behaviour [J]. *Appl Toxicol*, 2001, 21: S57-S65.
- [5] Moore DH, Clifford CB. Review of nerve agent inhibitors and reactivators of acetylcholinesterase [M]. In *Enzymes of Cholinesterase Family*. New York: Plenum Press, 1995. 297-304.

- [6] Lallement G, Veyret J. Efficacy of huperzine in preventing Soman-induced seizures: neuropathological changes and lethality [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 1997, 11: 387-394.
- [7] Rump S, Gidynska T, Galecka E, et al. Effects of imidazenil, a new benzodiazepine receptor partial agonist, in the treatment of convulsions in organophosphate intoxications [J]. *Neurotoxicity Res*, 2000, 2: 17-22.
- [8] Capacio BR, Haris LW. Use of the accelerating rotarod for assessment of motor performance decrement induced by potential anticonvulsant compounds in nerve agents poisoning [J]. *Drug Chem Toxicol*, 1992, 15: 177-201.
- [9] Meldrum B, Turski L. Anticonvulsant action of 1, 3-dimethyl-5-aminoadamantane. Pharmacological studies in rodents and baboon *Papio Papio*. *Naunyn Schmiedebergs [J]*. *Arch Pharmacol*, 1986, 332: 93-97.
- [10] Broomfield CA, Maxwell DM. Protection by butylcholinesterase against organophosphorus poisoning in nonhuman primates [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 1991, 259: 633-638.
- [11] Thomas A, Iacono D, Bonanni L, et al. Donepezil, rivastigmine, and vitamin E in Alzheimer disease: a combined P300 event-related potentials/neuropsychologic evaluation over 6 months [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2001, 24: 31-42.
- [12] Clement JG, Broxup B. Efficacy of diazepam and avizafone against Soman-induced neuropathology in brain of rats [J]. *Neurotoxicology*, 1993, 14: 485-504.
- [13] Kowalczyk M, Rump S. Efficacy of anticonvulsive therapy in the treatment of intoxications with Soman: a comparative study [M]. Presented at The Chemical and Biological Medical Treatment Symposium, Middle East I, Cairo, 1997, 12: 7-10.
- [14] Rump S, Kowalczyk M, Antkowiak O, et al. Use and risks of anticonvulsant therapy in nerve agents poisonings in combat conditions [J]. *Voj Zdravot Listy*, 2001, 70 (suppl): 26-29.
- [15] Lallement G, Foquin A, Dorandea F, et al. Subchronic administration of various pretreatment of nerve agent poisoning-part I: protection of blood and central cholinesterases, innocuousness towards blood-brain barrier permeability [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2001, 24: 151-164.
- [16] Anderson DR, Gennings C. Efficacy comparison of scopolamine and diazepam against Soman-induced debilitation in Guinea pig [J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1994, 22: 588-593.

第三届全国中青年流行病学工作者学术会议征稿通知

为提高我国流行病学研究水平, 加强学术交流, 探讨该学科发展的新思想、新理论和新方法, 由中华预防医学会流行病学分会主办、安徽医科大学公共卫生学院承办的“第三届全国中青年流行病学工作者学术会议”定于 2005 年 10 月 12~16 日在安徽省合肥市召开。

会议内容: (1) 流行病学新理论、新方法及其应用, (2) 传染病与非传染病流行病学, (3) 突发事件流行病学, (4) 现场流行病学, (5) 精神卫生流行病学, (6) 临床流行病学, (7) 分子流行病学和遗传流行病学, (8) 营养、环境和职业流行病学, (9) 疾病和公共卫生监测, (10) 管理流行病学, (11) 计算机技术在流行病学中的应用等。

稿件要求: 论著、综述和方法学, 4000 字以内, 包括题目、作者、单位、摘要、关键词和图表需中英文; 短篇论著: 2000 字以内, 题目、作者和图表的标题需中英文; 经验交流: 1000 字左右。

所有稿件经大会组委会审查合格后, 推荐至《疾病控制杂志》2005 年第 5 期和第 6 期 (刊号 CN34—1188/R) 刊出, 按规定收取发表版面费; 已发表或不发表稿件, 请注明“只交流不刊出”。投稿时请汇稿件审理费 40 元。截稿日期: 2005 年 7 月 31 日 (只交流不发表的稿件 2005 年 8 月 31 日), 稿件交送 E-mail 信箱: 2005epi@163.com 或 cjdep@mail.hf.ah.cn, 附件名称中请注明“会议征文”, 或连同软盘寄往: 安徽省合肥市梅山路 81 号; 安徽医科大学《疾病控制杂志》编辑部许娴收 (邮编 230032), 信封正面左下角请注明“会议征文”。电话: (0551) 5161171, 传真: (0551) 5118988。

会议将设立奖励基金以资助部分地区的优秀论文作者。

第三届全国中青年流行病学工作者学术会议筹备组