

美金刚对急性氧乐果中毒的实验治疗研究

朱秋鸿, 黄金祥*, 林铮

(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 研究美金刚 (MEM) 对急性氧乐果中毒的疗效。方法 (1) 小鼠用氧乐果 (20 mg/kg) 灌胃染毒后, 经腹腔注射生理盐水 (未治疗组)、10 mg/kg MEM (MEM 治疗组) 或 15 mg/kg 阿托品 (At 治疗组), 观察 3 组动物中毒表现和死亡结局。(2) 大鼠用氧乐果 (40 mg/kg) 灌胃染毒后, 经腹腔注射生理盐水 (未治疗组) 或 18 mg/kg MEM (MEM 治疗组), 观察两组动物的中毒表现和死亡结局。结果 (1) 小鼠 MEM 治疗组惊厥和呼吸困难发生率均较未治疗组减少, 肌颤出现的时间延后, 程度减轻, 存活率 (70%) 明显高于未治疗组 (10%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); (2) 大鼠 MEM 治疗组惊厥、呼吸困难和肌颤出现时间延迟, 肌颤程度减轻, 存活率 (70%) 明显高于未治疗组 (20%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 MEM 对急性氧乐果中毒有一定的治疗作用。

关键词: 氧乐果; 美金刚; 实验治疗

中图分类号: R979.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2006)06-0331-03

Experimental study on therapeutic efficacy of memantine against acute toxicity of omethoate

ZHU Qiu-hong, HUANG Jin-xiang*, LIN Zheng

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

Abstract: **Objective** To study the therapeutic efficacy of memantine (MEM) against acute toxicity of omethoate. **Method** (1) Soon after omethoate (20 mg/kg) were given to mice by gastrogavage, physiological saline, MEM (10 mg/kg) or atropine (15 mg/kg) were administered to three groups by intraperitoneal injection. Toxic signs and survival rate were recorded. (2) Soon after omethoate (40 mg/kg) were given to rats by gastrogavage, physiological saline or MEM (18 mg/kg) were intraperitoneally injected to two groups. Toxic signs and survival rate were recorded. **Result** (1) The decreased incidence rate of convulsion and dyspnea, the alleviated intensity and delayed onset of muscular fasciculation were seen in omethoate-exposed mice after MEM treatment as compared with non-treatment group. Survival rate was significantly higher in MEM treatment group than in non-treatment group ($P < 0.05$). (2) The onset of convulsion, dyspnea and muscular fasciculation were delayed and the survival rate was significantly increased in rats of MEM treatment group compared with non-treatment group. **Conclusion** MEM has therapeutic efficacy against acute toxicity of omethoate.

Key words: Omethoate; Memantine; Experimental therapy

美金刚 (1-氨基-3,5-二甲基金刚烷盐酸, MEM) 为非竞争性 N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂, 主要通过抑制钙通道的开放和延缓兴奋性神经递质谷氨酸的释放来发挥作用。临床上 MEM 主要用于治疗老年痴呆等中枢神经系统疾病^[1]。国内外报道 MEM 对甲基对硫磷、敌敌畏和梭曼等有机磷中毒有治疗作用^[2~5]。本研究通过观察 MEM 对氧乐果染毒动物的治疗效果, 来探索治疗急性有机磷中毒的新途径。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 农药及试剂 40%氧乐果乳油, 由河北新兴化工有限责任公司生产; 吐温-80 由中国医药公司北京采购供应站进口分装; MEM 由美国 Sigma 公司生

产; 硫酸阿托品 (At) 注射液由天津金耀氨基酸有限公司生产。

1.1.2 实验动物 健康雄性昆明种小鼠, 体重 18~22 g, 由中国药品生物制品检定所实验动物中心提供。健康雄性 SD 大鼠, 体重 180~220 g, 由维通利华实验动物技术有限公司提供。实验前均在中国疾病预防控制中心清洁级动物房常规饲养 5 d, 以适应实验室环境。实验动物房温度 (21±1)℃, 湿度 50%±10%, 大鼠可自由饮水和进食。

1.2 实验方法

取 60 只小鼠 (已禁食 12 h), 随机分成 3 组 (MEM 治疗组、At 治疗组和未治疗组), 每组 20 只。另取 20 只大鼠, 随机分成 2 组 (MEM 治疗组和未治疗组), 每组 10 只。将氧乐果用 2%吐温-80 和蒸馏水配成一定浓度后灌胃染毒。小鼠染毒剂量为 20 mg/kg, 灌胃体积为 20 ml/kg; 大鼠染毒剂量为 40 mg/kg, 灌胃体积为 10 ml/kg。小鼠治疗组分别在染毒后 1 min 内腹腔注射 MEM (10 mg/kg) 或 At (15

收稿日期: 2006-08-16; 修回日期: 2006-09-18

基金项目: 国家科技部“十五”科技攻关项目 (2001BA704B06)

作者简介: 朱秋鸿 (1970-), 女, 主治医师, 主要从事化学中毒的诊治和控制研究。

* 通讯作者。

mg/kg), 未治疗组腹腔注射同体积的生理盐水; 大鼠治疗组在染毒后 1 min 内腹腔注射 MEM (18 mg/kg), 未治疗组注射同体积的生理盐水。观察并记录染毒后 1 d 内各组动物的中毒表现和存活率。肌束震颤评分参考 De Bleecker 等^[9] 标准进行: 无肌束震颤为 0 分, 口周肌肉出现肌束震颤而其他肌肉偶见肌束震颤为 1 分, 腹肌、后肢肌多处出现肌束震颤为 2 分, 腹肌、后肢肌频繁出现多发性肌束震颤为 3 分。

1.3 统计学处理

大、小鼠染毒后 24 h 内的存活率和中毒表现出现的百分比, 治疗与未治疗组相比用四格表精确检验法。大、小鼠肌束震颤按评分标准 0~3 分分成四个等级, 分别统计每一个等级的动物数后用 Fisher 精确概率法。

2 结果

小鼠氧乐果染毒后, 未治疗组出现流涎、惊厥、

表 1 氧乐果染毒动物治疗组和未治疗组中毒表现、出现时间和存活率比较

组别	鼠数	中毒症状发生率						肌颤评分				存活率		中毒症状出现时间（min）								
		流涎		惊厥		呼吸困难								流涎		惊厥		呼吸困难		肌颤		
		%	P 值	%	P 值	%	P 值	0	1	2	3	P 值	%	P 值	$\bar{x} \pm s$	P 值	$\bar{x} \pm s$	P 值	$\bar{x} \pm s$	P 值	$\bar{x} \pm s$	P 值
小鼠未治疗组	20	100		100		95		0	0	0	20		10		9.3 ± 1.5		13.3 ± 3.9		14.0 ± 2.8		19.6 ± 1.7	
At 治疗组	20	0	0.000	0	0.000	0	0.000	0	0	1	19	1.000	100	0.000	未出现		未出现		未出现		31.4 ± 9.1	0.000
MEM 治疗组	20	100	1.000	35	0.000	0	0.000	3	1	4	12	0.002	70	0.000	30.9 ± 3.1	0.000	84.8 ± 21.3	0.000	未出现		29.6 ± 2.1	0.000
大鼠未治疗组	10	100		40		90		0	0	0	10		20 [*]		24.4 ± 4.9		29.3 ± 8.6		29.3 ± 9.1		10.2 ± 1.3	
MEM 治疗组	10	100	1.000	30	0.639	90	1.000	1	1	1	7	0.06	70 [*]	0.025	41.6 ± 7.3	0.015	50.7 ± 14.9	0.021	50.4 ± 15.3	0.004	17.9 ± 3.7	0.000

*6 h 的存活率

3 讨论

Gupta 等在发现 MEM 能拮抗氨基甲酸酯农药克百威 (carbofuran) 毒性作用的基础上, 又进行了甲基对硫磷急性染毒大鼠的实验治疗研究^[3]。单用 MEM 能对抗甲基对硫磷引起的肌束震颤、颤抖、惊厥等烟碱 (N) 样症状和中枢神经系统症状, 但对毒蕈碱 (M) 样症状的作用很小。戴旭峰等^[5] 用 MEM (10 mg/kg, ip) 治疗敌敌畏 (36 mg/g, ip) 中毒小鼠的实验发现, 单独应用 MEM 治疗的小鼠存活时间明显延长, 但染毒后 4 h 内仍有部分死亡; 当与阿托品联合应用时, 小鼠存活时间均超过 4 h。另外单用 MEM 能明显延迟肌颤出现的时间, 并且肌颤的强度明显减弱、持续的时间明显缩短, 表明 MEM 能有效拮抗中毒小鼠的 N 样症状。Deshpande 等^[4] 在大鼠皮下注射梭曼 (0.9 LD₅₀) 染毒前 1 h 给予 MEM (18 mg/kg, im), 可减轻惊厥发生的强度, 并延长存活时间。McLean 等^[2] 的实验研究表明, 梭曼染毒前 1 h 用 MEM 进行预防性治疗的大鼠未出现惊厥, 在中毒出现惊厥后再给予 MEM 治疗, 可明显减弱惊厥的强度。

本实验结果发现, 小鼠经口染毒氧乐果后,

呼吸困难和肌颤等中毒表现的平均时间分别为 9.3 min、13.3 min、14.0 min 和 19.6 min, 90% 在 15~45 min 内死亡。At 治疗组除出现肌颤外, 未观察到其他中毒表现, 且全部存活; MEM 治疗组小鼠惊厥较未治疗组减少, 未观察到明显的呼吸困难, 流涎出现的平均时间为 30.9 min, 肌颤出现的平均时间为 29.6 min, 且程度减轻, 24 h 存活率 70%, 明显高于未治疗组 ($P < 0.01$)。大鼠经口染毒氧乐果后, 未治疗组出现流涎、惊厥、呼吸困难和肌颤的平均时间分别为 24.4 min、29.3 min、29.3 min 和 10.2 min, 80% 大鼠在 1 h 内死亡, 而 MEM 治疗组大鼠流涎、惊厥、呼吸困难和肌颤出现的平均时间分别为 41.6 min、50.7 min、50.4 min 和 17.9 min, 且肌颤程度减轻, 70% 的大鼠存活时间超过 6 h, 与未治疗组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 1。

MEM 治疗组的中毒表现与未治疗组相比, 肌颤、惊厥和呼吸困难等均明显减轻, 小鼠 24 h 存活率明显高于未治疗组 ($P < 0.05$); At 治疗组除有明显肌颤外, 未观察到其他中毒表现, 且全部存活。大鼠经口染毒氧乐果后, MEM 治疗组肌颤减轻, 惊厥出现时间延迟, 6 h 存活率明显高于未治疗组 ($P < 0.05$)。表明 At 对 M 样症状有明显的治疗作用, 而 MEM 可以对抗急性氧乐果中毒所致的肌颤、惊厥等 N 样症状。本实验结果与国内外用 MEM 治疗敌敌畏和甲基对硫磷的实验研究结果一致^[3,5]。

MEM 拮抗急性有机磷毒作用的可能机制是^[12~5]:

(1) 通过作用于 ACh 受体-离子通道复合物来抑制 N 能受体, 对抗 N 样症状; (2) 通过抑制钙通道的开放和延缓兴奋性神经递质谷氨酸的释放, 预防神经元的过度兴奋; (3) 保护神经组织 ChE 活力; (4) 具有多巴胺能作用, 并能抑制单胺氧化酶活力, 从而抑制周围神经的高频颤动。

本实验结果表明, 尽管 MEM 可以对抗急性有机磷中毒诱发的 N 样症状, 但对 M 样症状无明显治疗

(下转第 353 页)

后皮质发生轻度点状混浊。2003 年 8 月 18 日职业健康检查发现淋巴结肿大, B 超示胆囊壁稍增厚, 余未见明显异常。

2.3 探伤室其他放射工作人员健康监护基本情况

1985 至 2003 年历年监护体检中出现多人白细胞低于正常

值, 其中 1988 年 1 人、1994 年 1 人、1998 年 7 人、2003 年 1 人。患者与其他放射工作人员白细胞、淋巴细胞微核率、淋巴细胞染色体畸变率情况见表 2。

表 2 放射作业人员血细胞变化(均数)情况

对象	WBC ($\times 10^9/L$)								淋巴细胞微核率(%)			淋巴细胞染色体畸变率(%)		
	1985 年	1988 年	1991 年	1994 年	1997 年	1998 年	2000 年	2003 年	1997 年	2000 年	2003 年	1997 年	2000 年	2003 年
患者	9.2	10.4	8.2	7.9	8.0	6.1	6.2	20.3	0	1	1	0.48	0.37	<1.5
其他人员	7.9	5.43	5.34	6.43	6.92	4.28	5.46	5.56	0	0.5	1	0.11	0.25	<1.5

3 讨论

3.1 2002 年 4 月 9 日至 2003 年 11 月死亡时, 患者白细胞升高(最高达到 $36.8 \times 10^9/L$)、中性白细胞与淋巴细胞比例失调。白细胞异常升高可能是白血病, 也可能属于癌症类白血病反应或其他原因引起。在白细胞异常升高一年多时间里, 患者于 2003 年 5 月出现上腹隐痛、腹胀、纳食减少、体重减轻等现象。7 月初, 出现吞咽困难、进干食时有哽噎感症状, 8 月 20 日, 某肿瘤医院诊断为食管中下段鳞癌, 病程中未出现脾肿大、高热等体征和症状。根据临床症状、辅助检查, 故可以判断白细胞升高是癌症类白血病反应。

一般认为, 生殖细胞、造血细胞、肠道上皮细胞、皮肤基底细胞对射线较敏感, 食道细胞的敏感性相对较低^[1,2]。目前我国法定职业病名单中, 与 X 线有关的放射性肿瘤主要有白血病(除外慢性淋巴细胞性白血病)、甲状腺癌和乳腺癌(女性)^[3]。因此, 对照放射性肿瘤诊断标准, 本例诊断为放射性肿瘤缺乏依据。尽管该病人不能诊断为放射性肿瘤, 但不能排除放射性因素的作用。另外有明显癌症家族史的人群是否对放射因子有较高的敏感性, 可否减少与回避接触射线工作尚有待观察。

3.2 调查中发现该探伤室平时多采用一台定向机和一台周向机同时拍片, 而平时检测时, 一般是每台机器分开检测, 检测结果与实际照射情况不符, 这就要求我们必须模拟实际探伤中多台机同时探伤拍片时对各位点的照射的可能最大值进行检测, 才能准确判断探伤室门与墙壁的防护状况。

3.3 该探伤室 1998 年改变探伤工作条件, 造成 X 射线有用线

束直接照射到操作室门和操作室墙壁上, 照射剂量明显增大, 7 名放射作业人员当时白细胞数明显下降, 2000 年健康监护体检时, 淋巴细胞微核率、染色体畸变率指标上升幅度较大, 虽然仍在正常范围内, 但与 1998 年血常规检查的白细胞变化情况一致, 从这一点上看, 动态观察放射作业人员淋巴细胞微核、染色体畸变率的变化可能比判断细胞微核率、染色体畸变率是否正常意义大。建议在健康监护体检时, 淋巴细胞微核率、染色体畸变率的检测应采用国家统一规范方法并写明具体结果便于动态观察, 及时发现作业人员受到的照射情况^[4]。

3.4 放射工作人员职业健康监护的目的是评价工作人员的健康状况, 确定可否继续从事放射工作, 或需调整做其他工作。如发现异常, 应根据具体受检者的健康损害情况, 选做更好的医学检查。本文患者在 2002 年 4 月 9 日由单位组织职工进行年度健康检查中首次发现白细胞异常后 1 年多时间, 仅作几次血常规检查, 并且继续从事工业探伤工作, 直到 2003 年 8 月 18 日在我市专门组织放射工作人员进行健康监护体检时发现白细胞异常后才作进一步详细检查, 一定程度上影响了疾病的早期诊断和治疗。

参考文献:

- [1] 刘及. 放射损伤学 [M]. 北京: 原子能出版社, 1981: 317.
- [2] 孙全富. 低剂量电离辐射致癌流行病学研究新进展 [J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 1999 (1): 23.
- [3] GBZ97-2002. 放射性肿瘤诊断标准 [S].
- [4] 白玉书. 细胞遗传学指标在慢性放射损伤诊断中的意义 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2000 20: 444-446.

(上接第 332 页)

作用, 因此, 单用 MEM 治疗急性有机磷中毒是远远不够的。为更好地拮抗急性有机磷中毒所致的中毒症状, 应联合应用 At 等其他抗胆碱能药物。

参考文献:

- [1] Lleo A, Greenberg S M, Grovdon J H. Current pharmacotheraph for Alzheimer's disease [J]. Annu Rev Med, 2006, 57: 513-533.
- [2] Mclean M J, Gupta R C, Dettbam W D, et al. Prophylactic and therapeutic efficacy of memantine against seizures produced by soman in the rat [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1992, 112: 95-103.
- [3] Gupta R C, Kadel W L. Methyl parathion acute toxicity: prophylaxis and

therapy with memantine and atropine [J]. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1990 305: 208-221.

- [4] Deshpande S S, Smith C D, Filbert M G. Assessment of primary neuronal culture as a model for soman-induced neurotoxicity and effectiveness of memantine as a neuroprotective drug [J]. Arch Toxicol, 1995, 69 (6): 384-390.
- [5] 戴旭峰, 郑光, 孙运光, 等. 美金刚 (Memantine) 对敌敌畏中毒小鼠的实验治疗研究 [J]. 职业卫生与应急救援, 2002, 20 (4): 169-172.
- [6] De Bleecker J, Willems J, Deuck D J, et al. Histological and histochemical study of paraoxon myopathy in the rat [J]. Acta Neuro Belg, 1991, 91: 255-270.