

· 综 述 ·

肟类复能剂在治疗急性有机磷农药中毒中的作用

汤雪萍, 何跃忠, 张锡刚

(解放军第307医院全军中毒救治专科中心, 北京 100071)

摘要: 本文综述了肟类复能剂的种类、作用机制的研究进展以及目前临床的应用情况, 以利于临床正确、有效地应用肟类复能剂治疗 AOPP。

关键词: 有机磷农药; 肟类复能剂; 临床应用

中图分类号: R139.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2008)03-0178-03

Efficacy of oximes in acute organophosphate poisoning

TANG Xue-ping HE Yue-zhong ZHANG Xi-gang

(Department of Detoxification Center, 307 Hospital of PLA, Beijing 100071, China)

Abstract: The classification, study progress in mechanism and clinical application of oximes are reviewed in this paper, thereby these compounds could be applied in the treatment of acute organophosphate poisoning in a proper and effective way.

Key words: Organophosphorus pesticide; Oxime; Clinical application

目前国内外已形成了以乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 复能剂肟类 (oximes, OXs) 和抗胆碱能药 (阿托品) 联合治疗急性有机磷农药中毒 (acute organophosphate poisoning, AOPP) 的方案, 但就 OXs 的选择、用法及用量尚有不同的看法; 另外, 实验研究及临床治疗还观察到一些无法单纯用恢复 AChE 活力来解释的治疗效果, 提示 OXs 除重活化胆碱酯酶外, 可能还有其他的治疗作用, 需要进一步研究。现拟就 OXs 的实验和临床研究进展及应用现状综述如下。

1 OXs 的种类

目前国内外常用的 OXs 从化学结构上 (含肟基团) 分为单肟类和双肟类, 前者包括氯磷定 (PAM-Cl 或 2-PAM)、解磷定 (PAM)、碘磷定 (P_2S)、酰胺磷定 (HI6) 等, 后者包括双复磷 (IMO4)、双解磷 (TMB-4)、methoxime (MMB-4)、HIÖ-7 等。

2 OXs 的作用

在动物实验研究及临床实践中发现, OXs 除重活化磷酸化乙酰胆碱酯酶 (中毒酶) 外, 尚有直接药理作用。

2.1 对胆碱能神经系统的直接作用

2.1.1 改变中枢神经递质的释放 ①Ydvin 等研究发现, 在梭曼抑制 AChE 活力后的离体大鼠海马薄片, 双吡啶肟类复能剂 (HI6, HIÖ-7) 对钾离子激发的 [3H] 乙酰胆碱 (ACh) 的释放有明显的抑制作用, 致使梭曼诱发释放 ACh 的能力减弱, 且呈剂量依赖关系^[1]。在 α -苯基 PAM 预处理的小鼠实验中发现类似的现象, 在梭曼染毒后 1.25 h 内, 小鼠中枢 ACh 的释放很快恢复到染毒前水平^[2]。同时, OXs 如 HI6 还可影响中枢神经系统抑制性递质 γ -氨基丁酸 (GABA-ergic) 的传导, 从而抑制中枢和周围胆碱能突触释放 ACh, 解除呼吸中枢的抑制, 产生突触前抑制效应。

2.1.2 弱抗胆碱作用 抗 M 样作用: OXs 可通过与 ACh 竞争性结合中枢和周围神经突触的毒蕈样受体 (M-AChR), 引起 M-AChR 变构, 降低 M-AChR 对 ACh 的敏感性, 从而阻断 ACh 发挥生物学作用, 并可反馈调控 ACh 的释放; 也有人认为 OXs 是通过亲核攻击神经元突触中存在的酯酶基团, 提高部分 M-AChR 的失活而起作用的^[2]。

抗 N 样作用: 关里等^[3]在箭毒化离体大鼠膈肌模型上观察到, OXs 可以直接与筒箭毒碱竞争膈肌烟碱样受体 (N-AChR), 对抗箭毒所致的呼吸肌麻痹。另有实验表明, HI6、oximes、2-PAM 等对骨骼肌的胆碱能神经系统可能有直接药理作用——其可与烟碱样受体离子通道复合物结合, 以浓度和电压依赖方式减少该通道平均开放时间和脉冲时间, 增加终板电流幅值, 从而阻滞 N-AChR 的离子通道, 产生突触后抑制, 以保护突触后细胞, 使之对 ACh 的敏感性降低^[4,5]。

2.2 水解作用

OXs 可能参与了有机磷酸酯类化合物 (OPC) 的水解 (拟酯酶活性), 具有直接抗惊厥和刺激呼吸的作用。Panbacker 等发现, HI6 和 2-PAM 自身还具有水解硫代乙酰胆碱的能力, 水解方式类似 AChE, 水解作用的活性基团是肟基^[6], 其中 2-PAM 水解能力是 HI6 的 2~2.5 倍^[7], 故 OXs 可通过水解突触间隙过量的 ACh 而增强其治疗作用, 该作用与其对中毒酶的重活化作用一致^[6]。

2.3 抑制 AChE

在治疗 AOPP 中, OXs 除发挥了积极作用, 其还有负面效应。研究表明, HI6 和 2-PAM 均具有竞争性抑制 AChE 活力的作用, 大剂量 OXs 可造成呼吸肌神经肌肉接头传导阻滞, 而产生呼吸抑制^[8,9]。所以 WHO 主张一日总量不超过 12 g。在重活化过程中形成的磷酸化肟类 (POXS) 可使重活化的酶再度失活, 从而减弱 OXs 的复能效力, 该作用的强弱与 POXS 具有较高的抑制电位、稳定性有关^[10]。4-吡啶肟类 (如 DMO4、TMB-4 等) 与 2-吡啶肟类 (如 2-PAM、HI6) 比较, 前者形成的 POXS 更稳定, 故其重活化能力较差。

收稿日期: 2007-10-08 修回日期: 2008-01-28

作者简介: 汤雪萍 (1971-), 女, 主治医师, 研究方向: 中毒救治。

3 重活化作用的影响因素

重活化效果受多种因素的影响, 包括 OPC结构特点、中毒途径、中毒剂量及其毒物代谢动力学、磷酸化 AChE自动重活化或老化的速度/老化率、OX的种类(胍基数量、吡啶环中胍基位置等)、与 AChE的亲合力及其重活化速度、给药剂量、给药时间、给药方式和代谢动力学等等。新近研究还发现有以下影响因素。

3.1 FOXs水解酶 (FOX-hydrolase)

有研究发现^[11], 人体内存在一种可灭活 FOXs的酶即 FOXs水解酶, 其相对分子质量 $>100\ 000$ 灭活过程中需要 Ca^{2+} 的参与, 乙二胺四乙酸 (EDTA)可使该酶失活。由于该酶活力个体差异显著(可达 20倍), 所以其对 FOXs的灭活作用存在明显的个体差异, 可明显影响 OXs在 AOPP患者中的疗效。

3.2 OXs衍生物

近年来为提高 OXs重活化及直接药理作用, 对 OXs衍生物进行了进一步实验研究, 发现有些衍生物更能预防自主呼吸减弱和心动徐缓, 如胍类功能团中的氢原子被烷基取代, 其抗 M样活性可提高 100~1 000倍^[9]。

3.3 影响 OXs复能速度的物质

Luc等^[12]对 3种季铵配体 (edrophonium, decamethonium, propidium) 研究发现, $50\ \mu\text{mol/L}$ 的 edrophonium, $200\ \mu\text{mol/L}$ 的 decamethonium可使 OXs的复能速率常数分别增加 3.3~12.0倍、1.6~3.0倍, 而 propidium则会使 OXs的复能速度减慢, 故推断季铵配体的作用位点可能位于催化活性中心峡谷内部, 可防止 FOXs对已复能 AChE的再抑制。

3.4 与阿托品的协同作用

动物实验证明, 单用 PAM或阿托品仅能分别提高对氧磷对小鼠致死量 2~4倍及 2倍, 而两者合用时可提高 128倍; 双吡啶胍类 (如 W84) 也与阿托品有协同作用, 其机制可能是阿托品与 M-AChR结合发生变构, 而胍类可提高该变构的稳定性, 使较小剂量阿托品即可达到较大剂量阿托品的对抗疗效, 增强阻止神经突触过度兴奋作用^[12]。

4 临床应用现状

一般认为, HI6对所有有机磷农药中毒均有效; PAM和 2-PAM对内吸磷、对硫磷、甲拌磷、乙硫磷、苏化 203 和特普等急性中毒疗效显著, 对敌敌畏、敌百虫等疗效较差, 对马拉硫磷、八甲磷、乐果疗效可疑, 对谷硫磷及二嗪农无效; HI6-7主要对磷酸化 AChE有效; DMO4对有机磷酸酯、氨基磷酸酯抑制的 AChE有效^[13]。Jokanovic等人^[11]曾对比研究 4种解毒剂 (DMO4, TMB-4, HI6, 2-PAM) 对 26种急性有机磷杀虫剂染毒大鼠的疗效, 结果表明 OXs可有效地保护磷酸盐结构, 其中 TMB-4是最有效的, 但对乐果、倍硫磷中毒均无效。同等剂量下, 单胍类 (2-PAM等) 作用较双胍类 (TMB-4, DMO4等) 弱, 但 2-PAM可部分 (约 10%) 穿透血脑屏障, 故中枢的作用强于后者^[13]。

由于 OXs对不同的 OPC的作用不同, 国内外应用 OXs的种类存在一定差异。我国最常用 2-PAM, PAM, 而国外多用双胍类, 美国为 PAM-2Cl, MMB-4, 英国为 P_2S , 其他欧洲国

家以 DMO4, P_2S , TMB-4为主。但近年来随着对 HI6研究的逐渐深入, 改用 HI6渐多。

目前 OXs的使用方法仍在不断的研究与改进, 尚未得到完全统一, 但原则趋于一致 (以 2-PAM为例), 主要是: (1) 早期、足量, 一般认为 12 h内接受 2-PAM治疗均有效, 且越早疗效越好; (2) 肌肉注射或静脉给药均可, 但静脉注射速度不超过 $500\ \text{mg/min}$; (3) 对消化道摄入患者要持续用药; (4) 一日总量不超过 12 g; (5) 给药方法主要有两种, ①短期间断注入, 先给一个冲击剂量 (bolus dose) 1~2 g肌肉注射或静脉注射, 随后根据临床症状反复给予此剂量 2~3次, 直到 N样症状消失 (如肌颤、呼吸肌麻痹消失或改善), 一般使用 1~3 d; ②持续注入, 首剂给予一个负荷剂量 (loading dose), 随即以静脉滴注维持有效血药 $4\ \text{mg/L}$, 最好能达到 $6\sim7\ \text{mg/L}$, 直至 N样症状消失, 一般使用 2~3 d。WHO推荐先给予 2-PAM首剂 $30\ \text{mg/kg}$ 的负荷剂量, 然后以 $\geq 8\ \text{mg/(kg}\cdot\text{h)}$ 持续静脉滴注。国外也倾向于应用持续注入给药方案, Thiemann等应用上述持续注入给药法, 可使 TMB-4在 AOPP体内达到稳定而有效的 $10\ \mu\text{mol/L}$ ($3.6\ \text{mg/L}$) 的血药浓度, 发挥其治疗作用。有研究显示, 大剂量较低剂量给药复能迅速快^[14]。结合我国国情, 卫生部正推广 2-PAM突击疗法治疗 AOPP的方案 (一般采用肌肉注射给药, 常用首剂为轻度中毒 0.5 g, 中度中毒 0.5~1.0 g, 2~4 h可重复 1次, 当 AChE活力稳定在 50%~60%或临床症状消失, 即可减量或停药观察, 一般 2~3 d为一疗程, 重度中毒为 5~7 d)。

就 OXs使用时间, 由于体外试验证实 99% 磷酸化胆碱酯酶在一天内均“老化”, 故既往认为 OXs仅在中毒第一天有效或使用 2~3 d即可停用。但由于 OPC为脂溶性化合物易贮存于脂肪等组织中, 大剂量中毒后组织库贮存的 OPC会不断释放入血, 进一步抑制 AChE使中毒症状加重, 且有些 OPC是代谢活化, 存在肠肝循环, 故认为需延长使用 OXs使用时间, 直至贮存的 OPC释放完。在临床病例中也发现服毒后 40 d 且 AChE已经恢复到正常值一半以上, 停用 2-PAM后仍出现 AChE再度下降且症状加重现象^[14]。

同时, 虽然大量体外实验证实 OXs治疗 AOPP有效, 且目前 OXs在临床上已被较广泛地用于治疗 AOPP患者, 但其临床疗效仍缺乏强有力的证据。上世纪 90年代, 曾用 2-PAM做过临床随机对照试验, 对照组使用安慰剂, 试验组每次静脉推注 PAM 1 g每 8 h一次, 连续使用 4 d, 总计 12 g, 实验结果表明 PAM治疗不但无效, 反而增加死亡率, 故而得出 PAM不应用于 AOPP治疗的结论; 本世纪的两起临床随机试验 (共 182例患者), 亦未能证实其有效性^[15]。分析原因可能与 PAM药物浓度不够、治疗时间不充分、开始治疗时间晚、OPC种类不同 (如二甲基杀虫剂乐果比二乙基杀虫剂毒死蜱去烷基快, 使 AChE很快被老化, OXs疗效差) 等有关, Kint等^[16]加大 PAM剂量对 200名中、重度 AOPP患者进行了随机化临床研究, 所有患者均予 30 min内静脉泵入 2 g PAM作为负荷量, 1 h后对照组每 4 h静推 1 g, 实验组于 1 h后每小时持续静滴 1 g, 48 h后两组均每 4 h静推 1 g直至停止呼吸

机辅助通气。结果表明实验组 24 h内阿托品用量、严重呼吸衰竭需气管插管及呼吸机辅助通气的天数、肺炎的发生和死亡数均低于对照组。但此结果有待大样本随机对照试验证实。

总之，OXs尽管已被广泛用于 AOPP 的治疗，但因其种类不同、使用方法不一、受诸多因素影响等，故其对不同的 AOPP 患者的治疗效果不尽相同，且与 AChE 活性恢复并不相符，因此需要我们对其作更深入的研究，以达到针对不同的 AOPP 选择各自合适的 OXs，使用恰当剂量，发挥最大治疗效果的目的。

参考文献:

[1] Ørskov O K, Tan S R, Aas P. Pre-junctional effects of oximes on [³H]-acetylcholine release in rat hippocampal slices during soman intoxication [J]. Eur J Pharmacol 2005 516: 227-234

[2] Lake W K, Sim M K, Go M L. Novel neuroprotective effects with α-benzyl derivative of pralidoxime in soman intoxicated rodents [J]. Eur J Pharmacol 2005 521: 59-69.

[3] 关里, 王汉斌. 重活化剂抗有机磷中毒直接作用机制探讨 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2003 17 (4): 307-308.

[4] Horst T, Peter E, Franz W, et al. Effects of oximes on muscle force, acetylcholinesterase activity in isolated mouse hemidiaphragm exposed paraoxon [J]. Toxicol 2005 (214): 190-197.

[5] 据志昌, 孙金秀. 氯解磷定对水胺硫磷中毒大鼠的神经肌肉传导作用 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2002 20 (6): 425-426.

[6] Koichi S, Hiroshi I, Hiroko A, et al. Hydrolysis of an acetylthioncholine by pralidoxime iodide (2-PAM) [J]. Toxicol 2006 166 (3): 255-260.

[7] Panthaker R G, Oelme F W. Pralidoxime hydrolysis of thiocholine esters [J]. Vet Hum Toxicol 2003 45: 39-40.

[8] Van Hecken H P M, Buiker R W, Melchers B P C, et al. Pharmacolog-

ical effects of oximes: how relevant are they? [J]. Arch Toxicol 1996 70: 779-786.

[9] Lake W K, Sim M K, Go M L. α-substituted derivatives of pralidoxime: muscarinic properties and protection against soman pressor effects in rats [J]. Eur J Pharmacol 2002 442: 279-287.

[10] Ashani Y, Bhattacharjee A K, Leader H, et al. Inhibition of cholinesterases with cationic phosphonyl oximes highlights distinctive properties of the charged pyridine groups of quaternary oxime reactivators [J]. Biochem Pharmacol 2003 66: 191-202.

[11] Jkanovic M, Maksimovic M. A comparison of unedoxime obidoxime pralidoxime and HI6 in the treatment of oral organophosphorus insecticide poisoning in the rat [J]. Arch Toxicol 1995 70: 119-123.

[12] Luo C Y, Ashani Y, Bhupendra. Acceleration of oxime induced reactivation of organophosphate inhibited fetal bovine serum acetylcholinesterase by monoquaternary ligands [J]. Mole Pharm 1998 53: 718-726.

[13] Franz W, Horst T, Ladislaus S, et al. Kinetic analysis of interactions between human acetylcholinesterase, structurally different organophosphorus compounds and oximes [J]. Biochem Pharmacol 2004 68: 2237-2248.

[14] Roh H K, Um W H, Kim J S. Do we need an extended use of 2-PAM in a severe organophosphate intoxication? [J]. Toxicol 2007 233 (1-3): 225-226.

[15] Eddleston M, Szynicz L, Ever P, et al. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials [J]. QM 2002 95 (5): 275-283.

[16] Kiriti S P, Ramesh R B, Chandrakant P P, et al. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomized controlled trial [J]. Anesth 2006 368: 2136-2141.

五莲县农药中毒调查

张永楼, 孔庆忠, 赵辉

(五莲县卫生防疫站, 山东 五莲 262300)

为了解我县农药中毒情况, 制定预防措施, 我们对 2002~2006 年农药中毒情况进行了调查。

1 中毒情况

全县 2002~2006 年间共发生农药中毒 1 902 例, 男 937 例、

表 1 五莲县 2002~2006 年农药中毒情况

年份	生产性中毒			误服误用中毒			自服中毒			合计		
	中毒人数	死亡数	%	中毒人数	死亡数	%	中毒人数	死亡数	%	中毒人数	死亡数	%
2002	162	2	1.23	12	3	25.00	321	96	29.91	495	101	20.40
2003	143	1	0.70	4	0	0	249	42	16.86	396	43	10.85
2004	66	0	0	9	1	11.11	213	38	17.84	288	39	13.54
2005	79	0	0	4	0	0	257	49	19.07	340	49	14.41
2006	121	1	0.82	6	2	33.33	256	21	8.20	383	24	6.26
合计	571	4	0.70	35	6	17.14	1 296	246	18.98	1 902	256	13.46

2 讨论

农村实行土地承包责任制后, 农民自行购买农药, 大部分农药无专门场所存放, 造成误服误用和自服中毒事故发生。另外, 多数施药人员缺乏使用农药的卫生知识, 自我保护意

识差, 未执行安全操作规程, 造成生产性农药中毒事故的发生。调查发现, 因违反“三穿”(穿长袖衣、穿长裤、穿鞋袜)、“三打”(打顺风、打隔行、打退步)、“三洗”(洗手、洗脚、洗澡)措施而中毒者 323 例, 因中午天气炎热打药而中毒者 123 例。针对上述问题, 各部门要积极宣传普及农药卫生知识, 加强对农药接触人员的培训, 规范农药存放场所管理, 落实防护措施, 以减少农药中毒事故发生。