

• 军事医学 •

维生素 B₆ 在胍类火箭推进剂中毒救治中的应用

张捷¹, 刘刚¹, 闵庆旺², 李进利¹, 王海涛¹, 姜轲¹, 谭生建¹(1. 中国人民解放军第 306 医院药剂科, 北京 100101; 2. 总装备部卫生局, 北京 100101)

摘要 目的: 对维生素 B₆ 在胍类火箭推进剂中毒救治中的应用进行综述。方法: 文献调研。结果: 维生素 B₆ 是目前火箭推进剂“三胍”中毒救治的特效药, 研究开发快捷、高效、安全的维生素 B₆ 新剂型或复方制剂, 对于救治火箭推进剂胍类中毒, 避免或减少人员伤亡具有十分重要意义。在胍类中毒救治中, 维生素 B₆ 的长期安全剂量为 500mg·d⁻¹, 治疗剂量应根据个体差异及染毒状况, 建议先尽快静注 1~5g 维生素 B₆, 如染毒量大, 病情重, 发展快, 痉挛不止, 可重复静注维生素 B₆ 0.5~1g, 然后改为每 0.5~1.0h 0.5g 静滴, 直到痉挛停止发作。24h 内不宜超过 10g。大剂量维生素 B₆ 可能导致神经系统等方面的严重不良反应。结论: 维生素 B₆ 在胍类火箭推进剂中毒救治中得到了有效、广泛的应用。

关键词 维生素 B₆; 火箭推进剂; 胍类中毒; 救治

中图分类号: R977.2⁺2

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2003)01-0053-03

现代医学中维生素 B₆ 一般用于防治因大量或长期服用异烟肼、胍苯哒嗪等胍类药物引起的周围神经炎、失眠、不安, 减轻抗癌药和放射治疗引起的恶心、呕吐或妊娠呕吐; 亦用于白细胞减少症、预防治疗婴儿惊厥等。维生素 B₆ 在军事医学领域中主要用于火箭推进剂“三胍”即: 胍(H₂)、一甲基胍(MMH)、偏二甲基胍(UDMH)中毒的救治, 现综述如下:

1 “三胍”的毒理和毒物代谢动力学

胍类推进剂属中等或高毒性化学品, 经注射, 其毒性大小顺序为一甲基胍>胍>偏二甲基胍^[1]。胍、一甲基胍、偏二甲基胍(合称“三胍”)的蒸气可经呼吸道吸收而引起急性中毒, 吸入毒性以一甲基胍为最高。吸入中毒的危险性除与化学品本身毒性有关外, 还与它的沸点和蒸气压有关。胍、一甲基胍、偏二甲基胍的沸点分别为 113.5, 87.5℃和 63℃, 25℃以下的蒸气压分别为 1.92, 6.61kPa 和 20.9kPa, 因此, 一甲基胍和偏二甲基胍在急性吸入中毒危险性上大致相当, 而胍相对较低^[2]。胍类化合物可经呼吸道、皮肤和消化道吸收进入人体, 与体内的吡哆醛及 5-磷酸吡哆醛发生成脞反应, 使之含量降低, 就会影响体内 γ-氨基丁酸酶和 γ-氨基丁酸转氨酶活性, 使中枢神经系统内特有的抑制因子 γ-氨基丁酸的含量降低。其含量降低可使中枢神经系统兴奋性增高, 导致肢体抽搐甚至全身痉挛

性抽搐^[3], 并出现癫痫样大发作的脑电图。在 UDMH 急性中毒对大鼠脑组织影响的研究中显示 UDMH 染毒后脑组织中谷氨酸(Glu)含量升高超过正常水平, 尤其中、高剂量组 UDMH 引起脑 Glu 含量升高非常显著(P<0.01), 这表明 Glu 升高致中枢神经系统兴奋性增强, 引起中毒, 揭示其原因可能与 Glu 含量升高有关^[4]。

“三胍”除了可以使中枢神经系统兴奋引起阵挛性痉挛外, 还可引起溶血性贫血, 严重者可出现高铁血红蛋白血症(以 MMH 作用最强); 明显的恶心呕吐等消化系统症状; 对呼吸道有刺激作用, 人吸入高浓度的“三胍”可出现咳嗽等症状; 对循环系统未见特异性影响。在对某部接触火箭推进剂 UDMH 作业人员的谷丙转氨酶(ALT)的调查中发现, 较高浓度(1.0×10⁻⁵~2.0×10⁻⁵)的 UDMH 亚急性暴露, 可使小部分作业人员的 ALT 升高, 提示胍急性和慢性中毒可引起肝损伤, 出现脂肪肝和一系列肝功能障碍^[5]。一甲基胍引起的血管内溶血是急性中毒晚期出现肾功能障碍原因之一, 是动物迁延死亡的重要原因。液态胍类推进剂滴在皮肤上可引起局部化学性损伤, 偏二甲基胍的这种损伤比甲基胍和胍轻些; 滴入眼内可致结膜和角膜炎, 以胍损伤尤为重些。胍中毒早期血糖升高, 而后下降; 急性胍中毒的大鼠肝脂肪和三酸甘油酯含量升高, 并伴有

肝糖元减少^[2]。H₂ 为确定的致突变和动物致癌物。微生物和哺乳动物细胞诱变试验、细胞遗传学研究、细胞恶性转化试验及动物诱癌试验获得的大量阳性结果,可以证实这一结论。MMH 和 UDMH 致突变试验中所获得的大批结果中有相当一部分为阴性。但在实际工作中,为安全起见,可视这两种推进剂为致癌剂^[6]。因此,长期接触胂类的工作人员采取一定的预防保护措施,对保障我军官兵身体健康和提高战斗力具有特殊意义。

在体内的代谢中,H₂ 中毒后 48h 内,有 25%~50% 的 H₂ 以原形自尿排泄,其中 95% 是在头 24h 内排出的。MMH 中毒后 27h 内,有 25%~50% 的 MMH 及其代谢产物自尿排出,其中一半是 MMH 的原形,24%~37% 的 MMH 以代谢产物甲烷和二氧化碳的形式自呼吸道排出。UDMH 中毒后 5h 内,有 35%~45% 以原形及其代谢产物的形式自尿排出^[6]。UDMH 在动物体内呈全身分布,周边稍富积,肝、肾和小肠对 H₂ 的分布有选择性,急性中毒时,脑也是分布的器官之一,从而引起强直性痉挛性发作。肝微粒体中 N-氧化酶及细胞色素 P₄₅₀ 均参与了 UDMH 的代谢。代谢有两种方式^[7]: ①烷基胂氧化酶将烷基胂转变为相应的烃基链; ②N-甲基胂脱甲基酶脱下甲基形成甲醛。H₂ 在肝脏的代谢酶亦位于肝微粒体中,当缺少 O₂ 和 NADPH(还原型磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸)时,H₂ 的代谢降低。研究表明^[8],"三胂"蒸气经家兔呼吸道吸收完全,符合表观零级速度,分布极快,呈全身分布,分布相半衰期为 0.019~0.048h,稳态表观分布容积为 1.32~1.48L·kg⁻¹;消除半衰期:H₂1.49~2.30h,MMH3.0~4.9h,UDMH0.7~1.4h。物质蓄积性弱,并存在肾外消除途径^[9,10]。

2 维生素 B₆ 对胂类中毒的预防和救治现状

维生素 B₆ 包括吡哆醇、吡哆醛和吡哆胺,三者 在体内可互相转化。在体内与 ATP 经酶作用生成具有生理活性的磷酸吡哆醛和磷酸吡哆胺。它是某些氨基酸的氨基转移酶、脱羧酶及消旋酶的辅酶,参与由谷氨酸脱羧生成中枢抑制性递质 γ-氨基丁酸等代谢过程。维生素 B₆ 口服易吸收,主要储存在肝脏,大部分在体内经氧化代谢为 4-吡哆酸,20% 以下原形物和代谢产物由尿中排出。

维生素 B₆ 能够加快 UDMH 在小鼠体内的消除速度,增加机体对 UDMH 的清除能力;从而能够改善动物的中毒症状,保护动物不出现死亡^[11]。虽然维生素 B₆ 预防胂类慢性中毒还缺乏较完整的研究

和临床资料,但在对于接触火箭推进剂的工作人员预防胂类慢性中毒,除了要加强锻炼身体,增强机体免疫能力外,临床实践中已通过适当补充小剂量的维生素 B₆ 来达到预防目的,如据工作环境状况口服维生素 B₆ 50mg·次⁻¹,2 次·d⁻¹ 以及具有改善微循环和细胞通透性的维生素 C 片 200mg、654-2 片 10mg,以预防火箭推进剂胂类尤其是甲基胂、偏二甲基胂的慢性中毒对机体肝脏的损伤^[12]。但对于急性甲基胂、偏二甲基胂、胂中毒,就要依病情给予大剂量的维生素 B₆,如胂急性中毒后 5min 内应先口服 10% 丙酮基丙酮水溶液 80~110ml^[6]。在临床救治 UDMH 中毒中曾经依病情轻重首次给予维生素 B₆ 1~5g 静注,继用维生素 B₆ 2g 加入 10% 葡萄糖注射液 500ml 中静滴,吸氧。痉挛抽搐反复者再给予维生素 B₆ 1~2g 静滴,直至抽搐发作停止。同时对症治疗,保护肝肾,脑水肿者可给予脱水剂和利尿剂。24h 内维生素 B₆ 用量^[13]:极重度中毒者 33.5g,中度中毒者分别为 15.5~19.5g,轻度中毒者为 5g~10g。

在救治胂类物质中毒过程中,由于个体差异、中毒程度、合并症的不同,维生素 B₆ 的使用剂量、途径,以及与之配伍的药物应有所不同。尽管最大剂量有用到 355g·12h⁻¹ (此病例在急性期后 13d,主诉右足内踝下方痛觉减退、麻木,说明已出现轻度毒性反应),但一般仍建议据染毒程度先尽快静注 1g~5g 维生素 B₆,如染毒量大,病情重,发展快,痉挛不止,可重复静注维生素 B₆ 0.5g~1g,然后改为每 0.5~1h,0.5g 静滴,直到痉挛停止发作。24h 内不宜超过 10g。MMH 中毒时,首剂剂量宜稍大。根据国外艾尔赏教授报告^[14],医师用大剂量的维生素 B₆ 救治一对误服鹿花蕈(一种含甲基胂的毒蘑菇)的夫妻,丈夫 32 岁,3d 内共接受维生素 B₆ 183g;妻子 27 岁,3d 内静脉滴注维生素 B₆ 132g。5d 后,两人都开始出现中毒性感觉神经病变。国内救治 UDMH 急性中毒时,24h 内维生素 B₆ 用量为 35.5g 未出现毒性反应。1963~1990 年世界各国用维生素 B₆ 抢救各种胂类物质中毒病例 102 人,其中 1 例为 22mo 的婴儿,体重 12.3kg,因异烟胂中毒给予维生素 B₆ 100mg 止痉,未见不良反应。在使用维生素 B₆ 同时,辅以碳酸氢钠纠正酸中毒,苯巴比妥钠和安定抗痉,利尿剂加速毒物排泄,均获得良好疗效。许多科学家认为,如需长期口服维生素 B₆,其剂量应低于每天 500mg,在对抗胂类中毒时,由于维生素

B₆ 个体耐受性的差异,在短期内使用应通过染毒程度和对维生素 B₆ 中毒症状的临床观察来确定使用的极量^[15]。

3 不良反应

维生素 B₆ 广泛存在于食物中,一般情况下,每天从食物中摄取的维生素 B₆ 已能满足人体需要,如需额外补充,每天口服 10mg 也不会引起任何不良反应。然而,当需要使用超出正常用量的百倍、千倍或更高时,则有可能引起不良反应。

维生素 B₆ 主要损害颈部和腰部的背根神经节神经元和神经细胞轴突,也损害坐骨神经、后胫神经和腓神经。在相同剂量下不损害脊髓前角和腹根。病变停留在一定阶段可以恢复,当神经元死亡则病变为不可逆。因此,大剂量维生素 B₆ 中毒者主要为周围神经系统的病变,临床表现为感觉障碍,开始为手脚、四肢麻木,继而唇部、面颊麻木,对温度、针刺的感觉迟钝,严重者闭目或在黑暗中不能正常行走,甚至感觉障碍运动失调。为了防止大剂量应用维生素 B₆ 引起的中毒反应,应当加强患者的临床症状观察,重点为感觉异常、电生理检查如定量感觉阈值和腓神经的感觉纤维动作电位,潜伏期和传导速度。一旦发现异常,应根据病情需要和不良反应的严重程度,及时采取减少或停用维生素 B₆,使症状减轻甚至消失。如果未及时发现中毒症状并给予纠正,当神经元死亡后病变则不能恢复,此时将成为终生后遗症^[15,16]。由于个体差异,亦有皮下注射维生素 B₆ 50mg 导致过敏性休克的病例,此时可用 0.1% 肾上腺素注射液、苯海拉明注射液解救^[17]。另外,使用大剂量吡哆醇还将可能引起睾丸毒性^[18,19]。

4 结语

维生素 B₆ 作为目前火箭推进剂胍类物质急性中毒的抗毒药已发挥着重要作用。笔者认为,研究开发快捷、高效、安全的维生素 B₆ 新剂型或复方制剂,对于救治火箭推进剂胍类中毒,避免或减少人员伤亡具有十分重要意义。使用大剂量维生素 B₆ 解救胍类中毒时,应注意避免严重的不良反应,针对其大部分由体内代谢的药动学特点,寻找和研究对抗维生素 B₆ 中毒的药物也将在军事医学中具有重要

意义。

参考文献:

- [1] 国防科工委后勤部军事医学研究所编. 液体推进剂安全防护讲义[M], 1994, 10.
- [2] 夏亚东. 火箭推进剂毒理学研究概况及展望[J]. 解放军医学情报, 1994, 8(5): 253.
- [3] 郑建华, 张国祥. 维生素 B₆ 的临床新用途[J]. 首都医药, 1998, 5(3): 34.
- [4] 龙冬梅, 高宁, 曹波, 等. 偏二甲基胍急性中毒对大鼠脑组织 γ -氨基丁酸和谷氨酸的影响. 第三军医大学学报[J], 1997, 19(4): 342.
- [5] 王新正, 周振民. 对接触偏二甲基胍人员的血清谷丙转氨酶检测[J]. 卫生毒理学杂志, 1997, 11(1): 57.
- [6] 国防科工委后勤部. 火箭推进剂监测防护与污染治理[M]. 湖南: 国防科技大学出版社, 1993, 57.
- [7] 彭俊华. 偏二甲基胍的检测和代谢研究[J]. 国外医学-卫生分册, 1997, 24(6): 349.
- [8] Jenner AM, Trmbreu JA. *in vitro* microsomal metabolism of hydrazine[J]. Xerobiotica, 1995, 25(6): 599.
- [9] 关勇彪, 郭巧珍, 张宝真. 偏二甲基胍吸入染毒在家兔体内的毒物动力学[J]. 中华航空航天医学杂志, 1994, 8(5): 273.
- [10] 关勇彪, 郭巧珍, 张宝真. 胍、一甲基胍和偏二甲基胍吸入染毒家兔毒物代谢动力学的研究[J]. 中华航空航天医学杂志, 1999, 10(3): 154.
- [11] 关勇彪, 郭巧珍. 维生素 B₆ 对偏二甲基胍在小鼠体内毒物动力学的影响[J]. 卫生毒理学杂志, 1999, 13(3): 214.
- [12] 盛方银, 姜新民, 蔡义胜, 等. 310 例接触火箭推进剂偏二甲基胍人员肝功能变化观察[J]. 解放军预防医学杂志, 1990, 8(3): 261.
- [13] 吕振英, 张天成, 刘天运, 等. 维生素 B₆ 救治偏二甲基胍中毒的体会[J]. 解放军医学情报, 1994, 8(5): 277.
- [14] 俞天骥, 张宝真. 液体推进剂的毒性毒理及卫生防护[M]. 1979, 314.
- [15] 张揆一. 维生素 B₆ 引起的中毒[J]. 实用临床医学, 1998, 12(3): 62.
- [16] 俞天骥. 超量维生素 B₆ 的不良反应[J]. 国外医学-药学分册, 1993, 20(5): 271.
- [17] 梁建新, 牟新丽. 注射维生素 B₆ 导致过敏性休克 1 例[J]. 中华护理杂志, 1990, 25(4): 199.
- [18] 李积胜, 焦富勇, 徐鹏宵. 大剂量吡哆醇对大鼠睾丸-氧化氮合酶和细胞凋亡的影响[J]. 工业卫生与职业病, 2000, 26(6): 325.
- [19] 黄厚今, 王瑞淑, 徐维光, 等. 大剂量吡哆醇的睾丸毒性体内外效应的比较研究[J]. 营养学报, 1999, 21(4): 409.

收稿日期: 2002-09-12