

# 偏二甲基肼和四氧化二氮的毒性及其中毒的急救措施

【综述】

Toxicity of Unsymmetrical Dimethylhydrazine and Nitrogen Tetroxide and Emergency Measures for Poisoning

曹巧玲, 毛彦杰, 王中民, 田葆萍, 王育兵

CAO Qiao-ling, MAO Yan-jie, WANG Zhong-min, TIAN Bao-ping, WANG Yu-bing

关键词 偏二甲基肼; 氧化剂; 毒性作用; 急救

中国图书资料分类号: R135

文献标识码: A

文章编号: 1004-1257(2011)12-1419-02

火箭发射是空间技术的核心之一,作为动力源的火箭推进剂在导弹、卫星、飞船发射和武器装备现代化建设中占有重要的地位。我国航天发射场目前使用的主要常规液体推进剂有偏二甲基肼(UDMH)、无水肼(MZ)、甲基肼(MMH)、四氧化二氮( $N_2O_4$ )和低温推进剂液氧、液氢。其中UDMH和 $N_2O_4$ 是目前常用的双组元液体火箭推进剂。现将UDMH和 $N_2O_4$ 的毒性作用和救治措施综述如下:

## 1 UDMH 和 $N_2O_4$ 的毒性作用

火箭推进剂作业环境主要包括推进剂运输、贮存、设备维修、槽车和贮罐清洗、取样监测、转注、加注、故障排除以及抢险等。UDMH和 $N_2O_4$ 可以以雾、气体、蒸气、烟等形式逸散于空气中,或以溶解、悬浮形式进入水中,或以吸附、沉积方式存在于土壤、墙壁等处。

**1.1 UDMH 的毒性作用** UDMH是中枢神经系统兴奋剂,可引起强直性痉挛,UDMH中毒后,在强直阵挛性痉挛发作的同时,出现癫痫样发作的脑电图。UDMH是一种具有氨样或鱼腥臭味的中等毒性化合物,其主要损伤人体中枢神经系统,脑组织本身对UDMH具有高度敏感性。单独吸入高浓度UDMH对呼吸系统有明显的损伤作用,可以引起动物呼吸窘迫,并伴有严重的低氧血症<sup>[1]</sup>。UDMH急性中毒的靶作用部位主要是脑,引起中枢神经系统的极度兴奋,产生痉挛。UDMH中毒时可通过影响 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的代谢酶系统,导致大脑兴奋性增加<sup>[2]</sup>。UDMH经小鼠消化道吸收快且完全,分布很快且广泛;血脑屏障对UDMH进入脑有一定的阻碍作用;消除快,物质蓄积性弱。研究表明,UDMH经消化道吸收的速度很快且吸收完全,因此,虽然经口中毒不是UDMH职业中毒的主要途径,但他通过污染食物和饮用水可能引起的中毒也不容忽视<sup>[3]</sup>。研究表明,UDMH有潜在致癌作用,在体内UDMH可以由铜离子催化被 $O_2$ 或 $H_2O_2$ 及其他自由基等活性物质氧化,生成一种致突变物质N-亚硝基甲基肼<sup>[4-6]</sup>。臭氧化法UDMH废水处理会产生强致癌物质二甲基亚硝基胺,长期接触特别是从污染的水源、食物经消化道摄入,可诱发食道癌及胃癌<sup>[7]</sup>。UDMH中毒引起中枢神经系统兴奋性增高,有可能是通过影响GABA代谢过程和GABA受体功能造成的。曹波等<sup>[8]</sup>研究发现,UDMH可直接作用于 $\gamma$ -GABA受体,其致痉机制可能是改变 $\gamma$ -GABA受体功能,提示在治疗上除了考虑代谢类药物外,还应寻找能调节 $\gamma$ -GABA受体功能的药物。

UDMH的蒸气可经呼吸道而引起急性中毒。UDMH可引

起强直性痉挛,在强直阵挛性痉挛发作的同时,出现癫痫样发作的脑电图。UDMH滴在皮肤上可引起局部化学性损伤,滴入眼内可致结膜和角膜炎。早期UDMH具免疫调节活性,UDMH能引起源于胸腺的辅助性T淋巴细胞亚群的抑制作用,但对另外一些免疫器官或胸腺的其余淋巴细胞亚群却不起作用。采用Ames试验、微核试验、骨髓细胞染色体畸变试验、人外周血淋巴细胞姐妹染色体互换、染色体畸变分析及显性致死试验等突变试验方法证实,UDMH具有致胚胎毒性<sup>[8]</sup>。

**1.2  $N_2O_4$  的毒性作用**  $N_2O_4$ 属于中等毒性物质,损伤人体的靶器官是肺脏,作用方式是通过呼吸道吸入中毒,损伤呼吸道,引起肺水肿和化学性肺炎,其作用机制在于 $N_2O_4$ 是具有高度活性的氧自由基,可以直接参与对肺的氧化和过氧化损伤<sup>[9]</sup>。 $N_2O_4$ 常温下可部分分解成2个分子的二氧化氮,遇水后生成亚硝酸和硝酸。硝酸可使呼吸道灼伤,表面结痂,痂下进一步腐蚀。二氧化氮刺激呼吸道,引起气管、支气管平滑肌痉挛,一方面造成呼吸道痉挛,另一方面因痉挛及分泌物增加造成通气障碍;进入人体后可使血红蛋白失去携氧能力,造成组织细胞缺氧,影响细胞的正常代谢。由于氮氧化物在水中溶解较慢,可达下呼吸道,引起细支气管及肺泡上皮组织广泛性损伤,易并发细支气管闭塞症。长期吸入氮氧化物,使支气管和细支气管上皮纤毛脱落,黏液分泌减少,肺泡吞噬细胞吞噬能力降低,使机体对内源性或外源性病原体易感性增加,抵抗力降低,呼吸道慢性感染发病率明显增加而引起呼吸道慢性炎症等。还可使血管扩张,血压下降,中枢神经和心肌受损。 $N_2O_4$ 通过各种途径进入体内,均可使机体的血红蛋白变成高铁血红蛋白。 $N_2O_4$ 的分解产物 $NO_2$ 能导致色氨酸、酪氨酸等氨基酸降解,引起人丙种球蛋白等蛋白质损伤,同样可诱导脂类的氧化作用。在动物实验中, $NO_2$ 暴露对小鼠血清IgE、局部IgA和IgG浓度有明显提高,也可使鼠的脾和局部淋巴细胞活性及肺部炎症细胞活性升高。 $N_2O_4$ 不仅可以经呼吸道对人体造成损伤,而且还可以通过皮肤吸收引起机体损伤<sup>[10]</sup>。它又是一种氧化剂,可造成组织脂质过氧化损伤。 $N_2O_4$ 还可引起高铁血红蛋白血症,加重机体缺氧并出现酸中毒<sup>[11]</sup>。

**1.3 UDMH 和  $N_2O_4$  的混合毒性作用** 长期处于低浓度UDMH和 $N_2O_4$ 火箭发射作业环境的作业人员,通过呼吸道、皮肤或经口进入机体而对作业人员健康造成不同程度的影响。一旦出现泄漏事故,现场作业人员可能因吸入大剂量UDMH和 $N_2O_4$ 而造成急性肺损伤(ALI)乃至急性呼吸窘迫综合征(ARDS)<sup>[12]</sup>。大剂量同时吸入UDMH和 $N_2O_4$ 引起大鼠急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征,认为肺损伤与过氧化损伤有

作者简介:曹巧玲,女,副主任技师,主要从事疾病控制工作。

作者单位:中国人民解放军总装备部后勤部防疫大队,北京市 100101

关<sup>[13]</sup>。有人在大鼠 UDMH 和  $N_2O_4$  吸入性 ALI 的基础上,在吸入后早期给予大剂量丹参干预治疗,可以明显减轻 UDMH 和  $N_2O_4$  吸入性 ALI 的发生和肺损伤程度,提示对吸入性 ALI 的防治作用与防止过氧化损伤和减轻抗氧化酶活力下降有关<sup>[14]</sup>。刘松等<sup>[15]</sup>研究认为 UDMH 和  $N_2O_4$  吸入性急性肺损伤存在肺泡表面张力升高和磷脂成分的改变,且表面张力的异常增高与肺损伤情况显著相关。提示肺泡表面活性物质异常可能参与了吸入性肺损伤的发生发展过程。

## 2 UDMH 和 $N_2O_4$ 中毒的救治措施

UDMH 和  $N_2O_4$  中毒对呼吸系统、血液及造血功能、肾脏、肝脏、肺脏和中枢神经系统均会造成不同程度的损伤。主要救治措施是<sup>[7]</sup>:①观察生命体征,给氧、保暖、保持安静,避免体力消耗。②迅速给氧,保持呼吸道通畅。喉头水肿痉挛、呼吸困难者给予氨茶碱 0.25 g 加 50% 葡萄糖 20 ml 静脉缓慢推注; $N_2O_4$  中毒者可选用 5% 碳酸氢钠 20 ml 氨茶碱 0.5 g 再加 100 ml 生理盐水雾化吸入。③冲洗毒物。眼睛溅入  $N_2O_4$  立即用清水冲洗或碳酸氢钠冲洗,溅入 UDMH 用 2% 硼酸溶液冲洗;溅到皮肤上,迅速脱去受污染的衣物,并用大量清水冲洗 15 min 以上。④肺水肿防治。早期使用皮质激素如地塞米松 1% 二甲基硅酮喷雾吸入消泡、强心、解痉、控制感染、维持水电解质平衡。凡在染毒区停留者,无论发生肺水肿与否,均应进行 48 h 医学观察。做到早诊断、早治疗。⑤纠正高铁血红蛋白血症。预防和救治急性血管内溶血引起的休克,予以 1% 亚甲蓝 5 ml 加 25% 葡萄糖 20 ml 缓慢静脉注射;使用肾上腺素控制溶血,减少溶血反应。⑥抗毒治疗。各种途径的 UDMH 急性中毒均应根据染毒程度先静脉注射维生素  $B_6$  1~5 g,若染毒量大、病情重、痉挛不止,再重复静脉注射 0.5~1.0 g,然后改成静脉滴注,每 0.5~1.0 h 给予 0.5 g,直到痉挛停止发作(总量不应超过 12 g)。丙酮基丙酮是肼中毒的特效抗毒剂,中毒 5 min 内口服 10% 丙酮基丙酮液 80~100 ml,然后静脉注射维生素  $B_6$ ;苯巴比妥钠 0.2 g 肌肉注射或地西洋 10~20 mg 缓慢静脉注射。⑦对症治疗。

## 3 研究方向

深入探索和掌握火箭推进剂事故的发生规律与损伤特点,重视低剂量液体推进剂的长效毒理学研究,建立有关动物实验模型,研究火箭推进剂致伤机制与修复机制,确立并掌握各类损伤的分类、诊断标准,研制特效预防与救治药物,为处在火箭推进剂现场作业环境下的工作人员提供预防和临床救治的理论依

据,指导推进剂中毒的预防与救治,从而有效地保障推进剂作业人员的安全。

## 4 参考文献

- [1] 岳茂兴,杨志焕,夏亚东,等.建立冲击复合液体火箭推进剂中毒模型的实验研究[J].中华创伤杂志 2001,17:431-433.
- [2] 曹波,彭俊华,高宁.火箭推进剂偏二甲基肼对大鼠  $\gamma$ -氨基丁酸受体的影响[J].卫生毒理学杂志 2001,15(1):14-16.
- [3] 关勇彪,郭巧珍,张宝真.偏二甲基肼在小鼠体内的毒物动力学及分布特征[J].中华航空航天医学杂志 2005,16(1):17-21.
- [4] Lunn G, Sanaone EB. Oxidation of 1,1-dimethylhydrazine in aqueous solution with air and hydrogen peroxide[J]. Chemosphere, 1994, 29: 1577-1590.
- [5] Diekmann J, Biefel C, Rustemeier K. Analysis of cigarette mainstream smoke for 1,1-dimethylhydrazine and vinylacetate by gas chromatography-mass spectrometry[J]. Chromatographic Sci 2002, 40(9):509-514.
- [6] Tamura T, Shibutani M, Toyoda K. Tumor-promoting activities of hydroquinone and 1,1-dimethylhydrazine after initiation of newborn mice with 1-methyl-1-nitrosourea. Cancer Lett, 1999, 143: 71-80.
- [7] 程天民.军事预防医学[M].北京:人民军医出版社,2006:518-538.
- [8] Keller WC. Toxicity assessment of hydrazine fuels[J]. Aviat Space Environ Med, 1988, 59: 100-106.
- [9] Lehnert BE, Archuleta DC, Ellis T, et al. Lung injury following exposure of rats to relatively high mass concentrations of nitrogen dioxide[J]. Toxicology, 1994, 89: 239-277.
- [10] Doerr DF. Development of an advanced rocket propellant handler's suit[J]. Acta Astronaut 2001, 49: 463-468.
- [11] 岳茂兴,李建忠,杨鹤鸣,等.高压氧治疗对液体火箭推进剂四氧化二氮染毒鼠的血压和存活率的影响[J].中国急救医学.2002,22(7):373-375.
- [12] 常映明.火箭兵医学[M].北京:军事医学科学出版社,2002:73-105.
- [13] 刘松,俞森洋. N-乙酰半胱氨酸对偏二甲基肼和四氧化二氮吸入性肺损伤的保护作用[M].中国危重病急救医学 2004,16(10):611-614.
- [14] 刘松,俞森洋,刘庆辉,等.丹参对偏二甲基肼和四氧化二氮吸入性肺损伤的作用[M].中华急诊医学杂志 2006,15(2):136-139.
- [15] 刘松,俞森洋,刘庆辉,等.偏二甲基肼和四氧化二氮吸入性肺损伤中肺泡表面活性物质的变化[M].中华航空航天医学杂志 2005,16(1):25-28.

(收稿:2011-01-20)

(本文编辑:张军)

# 结核病经济负担研究

Research on Economic Burden of Tuberculosis

庞学文

PANG Xue-wen

关键词:结核病;疾病经济负担

中国图书资料分类号:R195

文献标识码:A

文章编号:1004-1257(2011)12-1420-03

结核病是严重危害人类健康的传染病,是全球关注的公共

卫生问题和社会问题,也是我国重点控制的重大疾病之一<sup>[1]</sup>。它不仅影响患者及周围人群的身体健康,而且使家庭、社会遭受

作者简介:庞学文,女,主管医师,主要从事结核病控制工作。

作者单位:天津市结核病控制中心研究室,300041

## 【综述】