

• 基础实验研究论著 •

硝胺推进剂在大鼠体内代谢动力学及病理学研究

张 茜¹, 李鹏飞², 吕亚丽², 安卓玲², 吴 诚³, 李广润², 刘丽宏^{2△}

(1. 湖北中医药大学药学院, 湖北武汉 430065; 2. 首都医科大学附属朝阳医院
药事部, 北京 100020; 3. 第二炮兵总医院药学部, 北京 100088)

摘 要:目的 研究推进剂中硝基胺类化合物在大鼠体内的吸收、分布和消除过程, 并对单次尾静脉注射小剂量硝基胺类化合物后 8 h 大鼠病理组织学进行了考察。方法 大鼠尾静脉注射黑索金和奥克托金混合水溶液, 用高效液相串联质谱法测定血浆中的硝基胺类化合物浓度, 浓度-时间数据用 DAS 2.0 软件进行分析, 计算药动学参数; 考察给药组及空白组肝脏肾脏 ALT、ALP、AST 指标变化; 给药后 8 h 大鼠颈椎脱臼处死, 解剖取肝脏肾脏进行病理学组织考察。结果 大鼠尾静脉注射 0.5 mL 硝基胺类化合物混合水溶液后, RDX 的 $t_{1/2}$ 为 (324.68 ± 188.91) min, $C_{\max}$ 为 (127.50 ± 28.39) ng/mL, AUC_{0-t} 为 $(24\ 164.75 \pm 5\ 401.43)$ ng · min⁻¹ · mL⁻¹; HMX 的 $t_{1/2}$ 为 (134.88 ± 100.01) min, $C_{\max}$ 为 (26.78 ± 7.82) ng/mL, AUC_{0-t} 为 $(3\ 787.55 \pm 2\ 587.03)$ ng · min⁻¹ · mL⁻¹; 给药组与空白组相比, 大鼠肝脏肾脏指标 ALT 和 AST 有升高趋势; 尾静脉注射 8 h 后大鼠肠胀气严重, 但肝脏肾脏组织均未见病理变化。结论 RDX 和 HMX 在血液中分布比例小, 两者消除速率没有显著差异, 注射硝胺化合物对大鼠肝脏肾脏指标有一定影响, 但无病理组织学变化。

关键词:硝基胺类化合物; 毒物代谢动力学; 液相色谱串联质谱

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.03.003

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)03-0263-03

Pharmacokinetics and pathologies of missile propulsion nitramines in rats

Zhang Xi¹, Li Pengfei², Lv Yali², An Zhuoling², Wu Cheng³, Li Guangrun², Liu Lihong^{2△}

(1. Department of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China; 2. Department of Pharmaceutics, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing 100020, China; 3. Department of Pharmaceutics, the Second Artillery Hospital, Beijing 100088, China)

Abstract: **Objective** To study the pharmacokinetics of nitramines in rats and the rats' pathological changes after being injected a single dose nitramine compounds intravenously. **Methods** Rats were given a single dose of nitramine compounds intravenously and plasma samples were collected. The concentrations of RDX and HMX in plasma were detected by LC-MS/MS. Pharmacokinetics parameters were determined from the plasma concentration- time data with the DAS 2.0 software. The ALT, ALP and AST in plasma were also detected, and the rats pathologies of nitramines were investigated after been sacrificed. **Results** After intravenous administration of nitramines, $t_{1/2}$ values of RDX and HMX were respectively (324.68 ± 188.91) min and (134.88 ± 100.01) min, reaching $C_{\max}$ of (127.50 ± 28.39) ng/mL of RDX and (26.78 ± 7.82) ng/mL of HMX, and their AUC_{0-t} were $(24\ 164.75 \pm 5\ 401.43)$ ng · min⁻¹ · mL⁻¹ and $(3\ 787.55 \pm 2\ 587.03)$ ng · min⁻¹ · mL⁻¹, respectively. **Conclusion** RDX and HMX could be absorbed rapidly after intravenous administration, but only a very small part of them could be distributed in the blood. There might be no difference on the eliminate rate of the two nitramines. Abnormalities could be observed in the liver and kidney indices of the rats after intravenous administration, but no pathological changes could be found.

Key words: nitramine; Pharmacokinetics; LC-MS/MS

黑索金(1,3,5-Trinitroperhy-dro-1,3,5-triazine, RDX)和奥克托金(Octa Hydro-1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetrazocine, HMX)为六元杂环和七元杂环硝基胺类化合物, 二次世界大战以来, 被用作军事弹药中的炸药。目前, 硝基胺类化合物被用作推进剂中的氧化剂, 在火箭导弹和航天事业的应用越来越广泛。该类化合物沸点低、易挥发, 腐蚀性和吸附穿透性强^[1], 极容易通过呼吸道、进入消化道和皮肤沾染等方式进入体内^[2], 为三级中等以上毒性物质, 能产生严重的神经、血液、呼吸和肝脏毒性^[3], 美国环保署综合信息风险系统数据库显示硝基胺类化合物对人有潜在的致癌性^[4]。2005 年, Reddy 等^[5]的研究表明, 硝基胺类化合物具有一定的遗传毒性。

目前, 国内外关于 RDX 在体内的代谢动力学研究较多^[6-8], 但仅有 RDX 在大鼠、猪等生物体内各器官分布比例, 没有报道其在体内完整的吸收分布和消除情况; 1986 年, Camer-

on^[9]研究了 HMX 经口服和静脉给药后在大鼠的分布情况。2007 年, Liu^[10]考察了 HMX 在鸟类通过产卵转移至蛋中各组织的分布情况, 但目前尚未见 HMX 在生物体内的消除情况的报道。为进一步研究硝基胺类化合物 RDX 和 HMX 在体内的吸收和消除过程, 本文采用高效液相色谱串联质谱的方法, 对大鼠体内硝基胺类化合物浓度进行测定, 研究其在大鼠体内的吸收、分布和消除过程, 并对静脉注射低剂量硝基胺类化合物后大鼠的肝、肾各指标的变化及 8 h 的病理组织学进行了考察。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

1.1.1 仪器 3200QTRAP 型液相色谱-串联质谱仪; 配有电喷雾离子化源(Electrospray ionization, ESI)及 Analyst 1.5.1 数据处理软件, 美国 Applied Biosystem 公司; Agilent 1100 高效液相色谱系统: 包括四元梯度泵、自动进样器、切换阀、美国

Agilent 公司;CP225D 型电子分析天平由德国 Statorious 公司提供;5415D 型高速离心机由德国 Eppendorf 公司提供;奥林巴斯 IX71 荧光倒置显微镜。

1.1.2 试剂 黑索金(RDX)对照品(美国 Accustandard),CAS 号 121-82-4,产品号 M-8330-05-0.1X,纯度 93.4%,规格 1 mL/min(甲醇乙腈混合溶剂,体积比为 1:1);奥克托金(HMX)对照品(美国 Accustandard),CAS 号 2691-41-0,产品号 M-8330-04-0.1X,纯度 98.7%,规格 1 mL/min(甲醇乙腈混合溶剂,体积比为 1:1)。乙腈和甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

1.2 实验动物 SPF 级健康 SD 大鼠 10 只,雄性,体质量 180~200 g,北京大学医学部实验动物科学部提供。

1.3 方法

1.3.1 动物给药

1.3.1.1 给药液的配制 分别精密取 0.5 mL RDX(1 mL/min)和 1 mL HMX(1 mL/min)对照品溶液,用灭菌注射用水稀释至 5 mL,得 RDX 100 μg/mL 和 HMX 200 μg/mL 的混合药液。

1.3.1.2 给药与样品采集 将 10 只大鼠分成两组,空白组 3 只,给药组 7 只。给药前正常饲养驯化 3 天,空白组尾静脉注射 0.5 mL 生理盐水,给药组尾静脉注射 0.5 mL 混合药液。分别于给药前 5 min,给药后 5 min、10 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h 眼眶静脉取血约 1 mL,置于 1.5 mL 肝素钠 EP 管中,4℃静置 30 min,离心 10 min(4 000 r/min),取上层血浆置-20℃冻存待测。8 h 取血后,大鼠颈椎脱臼处死,在冰盘上观察内脏组织,并迅速取出肝脏、肾脏组织,固定于 4% 甲醛溶液中,留于石蜡包埋切片。

1.3.2 LC-MS/MS 定量检测方法

1.3.2.1 对照品溶液配制 分别精密取 1 mL 0.1 mL/min RDX 对照品和 1 mL 0.1 mL/min HMX 对照品,用体积比为 1:1 甲醇乙腈混合溶液稀释至 10 mL 储备液。分别取储备液适量,用乙腈稀释配得 RDX 和 HMX 混合标准工作液,其中 RDX 和 HMX 的浓度分别为 5、10、20、50、100、150、200 ng/mL。

1.3.2.2 内标溶液配制 精密称取 7.14 mg 霉酚酸对照品(含 7.0 mg 霉酚酸)用乙腈稀释至浓度 200 ng/mL 的霉酚酸内标溶液。

1.3.2.3 血浆样本前处理 精密取血浆样本 100 μL,置 1.5 mL EP 管中,加入乙腈溶液 100 μL,加入霉酚酸内标溶液 200 μL,涡旋 30 s、离心 10 min(13 200 r/min),取上清液 100 μL 进行 LC-MS/MS 分析,进样 10 μL。

1.3.2.4 色谱条件 色谱柱:Agilent HC-C18 柱,5 μm 粒径,150 mm×4.6 mm;流动相:乙腈-水溶液梯度洗脱(表 1);流速 1.0 mL/min(1:1 v/v 分流);柱温 25℃;进样量 10 μL。

1.3.2.5 质谱条件 离子源:离子喷雾离子化源,负离子模式;离子喷射电压-4 500 V;温度 580℃;离子源内气体 1(GS1,N2)压力 345 kPa;气体 2(GS2,N2)压力 396 kPa;气帘气体(N2)压力 138 kPa;扫描方式为多重反应监测(MRM);RDX 的定量离子对为 m/z 284.1→61.7,DP 为-16 V,CE 为-26 eV;HMX 的定量离子对为 m/z 331.0→108.8,DP 为-25 V,CE 为-19 eV;内标霉酚酸的定量离子对为 m/z 319.2→191.1,DP 为-35 V,CE 为-32 eV。

1.3.3 数据处理 血浆经 LC-MS/MS 测定,获得 RDX 和

HMX 分别与内标物色谱图的峰面积比值,由标准曲线计算出各采血时间点 RDX 和 HMX 的血药浓度。血药浓度-时间数据用 DAS 2.0 软件进行药代动力学分析,计算药动学参数。

表 1 梯度洗脱条件

时间(min)	流速(μL/min)	乙腈(%)	水(%)
0	1 000	85	15
0.20	1 000	85	15
1.20	1 000	95	5
4.50	1 000	100	0
4.51	1 000	85	15
8.00	1 000	85	15

1.3.4 肝脏肾脏指标检测 大鼠尾静脉注射 RDX 和 HMX 不同时间采血点的血浆样本进行丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase,ALT)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase,ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase,AST)三项指标检测。

1.3.5 病理组织学考察 肝脏肾脏组织制片,HE 染色,用荧光倒置显微镜观察肝脏肾脏超微结构(基底膜厚度及系膜基质密度)。

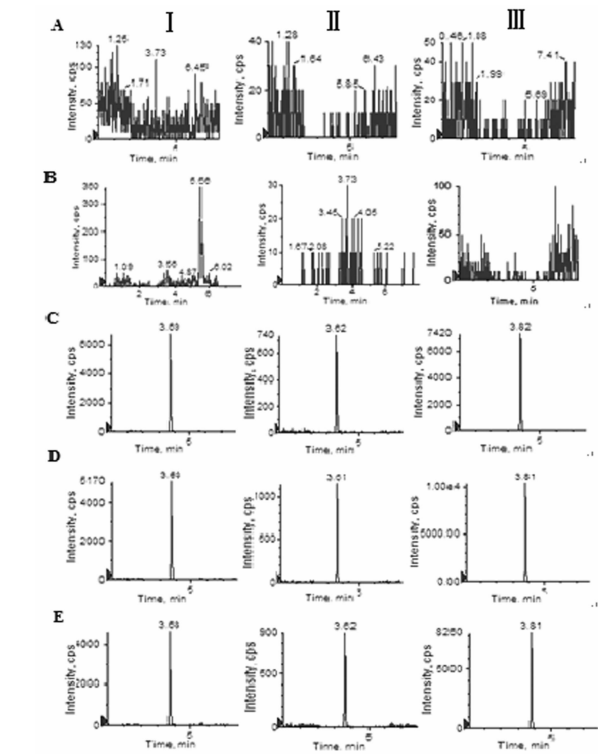
1.4 统计学处理 检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立的样本进行 *t* 检验和相关分析。

2 结果

2.1 代谢动力学结果 大鼠尾静脉注射硝基胺类化合物混合溶液,每只大鼠静脉注射 0.05 mg RDX 和 0.10 mg HMX,采集给药前和给药后 0~8 h 血浆样本,用建立的 LC-MS/MS 定量检测方法进行定量检测(各组分离子流图如图 1)。血浆中 RDX 的浓度由 141.72 ng/mL 降至 14.69 ng/mL;HMX 的浓度由 30.39 ng/mL 降至 1.24 ng/mL,RDX 和 HMX 的平均药时曲线见图 2。根据浓度-时间数据,采用 DAS 2.0 分析软件计算大鼠尾静脉给予硝基类化合物后的药物代谢动力学参数,见表 2。

2.2 ALT、AST、ALP 指标结果 大鼠尾静脉注射硝基胺类化合物后,对各采血时间点的 ALT、AST、ALP 的指标进行检测,结果见表 3。对照组的 ALT 为 56~69 U/L,给药组 ALT 值与对照组比较,给药后 ALT 有显著升高(*P*<0.05);0~8 h 期间,对照组的 ALPd 418.9 U/L 到 314.4 U/L 之间波动,给药组的 ALP 指标在 557.58 U/L 到 304.73 U/L 之间波动,给药组和对照组之间的 ALP 指标差异无统计学意义(*P*>0.05);对照组 8 h 内的 AST 在 163~219 U/L 之间波动,给药组 AST 有逐渐升高趋势,并于 8 h 达到 285.50 U/L。

2.3 病理组织学考察结果 大鼠尾静脉注射硝基胺类化合物 8 h 期间,未见任何异常。8 h 颈椎脱臼处死,于冰盘上解剖,见给药组 7 只大鼠均出现大肠胀气严重,大肠最粗处直径为(1.8±0.5)cm,与对照组进行 *t* 检验,差异有统计学意义(*P*<0.05)。给药组其他内脏组织未见异常。如图 3,尾静脉注射硝基胺类化合物 8 h 后大鼠肾脏组织经 HE 染色,荧光倒置显微镜观察,可见正常肾小球及其周围肾小管,球囊腔清晰可见,细胞无明显增生,大鼠肾脏组织学未见异常;给药组肝脏细胞排列整齐,肝小叶结构清晰完整,肝细胞以中央静脉为中心呈条索状,向四周放射样排列,肝细胞索之间有不规则肝窦,分布规律未见纤维组织异常增生,大鼠肝脏组织学无明显异常。



(A)空白溶液样本离子流图;(B)空白血浆的离子流图;(C)空白溶液中加入 100 ng/mL RDX、100 ng/mL HMX、200 ng/mL 霉酚酸内标后的离子流图;(D)空白血浆中加入 100 ng/mL RDX、100 ng/mL HMX、200 ng/mL 霉酚酸内标后的离子流图;(E)大鼠给药后血浆样本离子流图。

图 1 LC-MS/MS 测定人血浆中 RDX、HMX 和内标曲马多的典型 MRM 离子流图

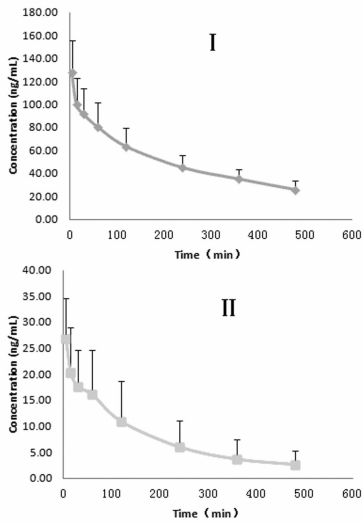


图 2 大鼠尾静脉注射 0.5 mL 硝基胺类化合物后 RDX 和 HMX 的平均药时曲线 (I 为 RDX, II 为 HMX)

表 2 大鼠尾静脉注射 RDX 和 HMX 的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=7$)

药动学参数	RDX	HMX
C_{max} (ng/mL)	127.50±28.39	26.78±7.82
$t_{1/2}$ (min)	324.68±188.91	134.88±100.009
AUC_{0-t} (ng·min ⁻¹ ·mL ⁻¹)	24 164.75±5 401.43	5 016.03±1 844.53
AUC_{0-inf} (ng·min ⁻¹ ·mL ⁻¹)	38 129.03±13 457.84	4 657.23±3 294.549

续表 2 大鼠尾静脉注射 RDX 和 HMX 的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=7$)

药动学参数	RDX	HMX
AUC_{0-t}/AUC_{0-inf} (%)	66.95±14.32	80.42±15.30
K_e (min)	0.002 5±0.000 8	0.008±0.006
CL (L/min)	2.18±0.61	24.99±17.34
Vd (L/只)	1 010.48±519.49	6 938.45±4 962.48

表 3 大鼠尾静脉给药 RDX 和 HMX 后肝脏肾脏各指标结果 ($\bar{x} \pm s, n=7$)

采血时间点	ALT (U/L)	ALP (U/L)	AST (U/L)
0 min	58.00±17.39	557.58±122.19	103.5±36.37
5 min	40.14±11.39	464.75±158.05	163.33±44.08
15 min	38.57±15.27	392.50±172.05	168.14±48.90
30 min	44.14±14.92	447.56±124.60	172.71±59.21
1 h	51.43±15.99	445.60±119.14	259.43±105.17
2 h	52.43±18.36	384.11±100.13	245.29±91.09
4 h	57.00±17.23	335.59±113.19	298.14±126.24
6 h	80.43±38.43	320.99±114.32	341.14±184.66
8 h	84.83±34.38	304.73±71.28	285.50±97.58

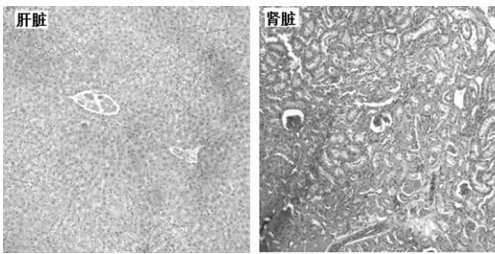


图 3 大鼠尾静脉注射硝基胺类化合物混合溶液 8 h 后肝脏肾脏病理组 (100×)

3 讨 论

RDX 静脉注射的 $t_{1/2}$ 为 324.68 min, HMX 静脉注射的 $t_{1/2}$ 为 134.88 min, RDX 比 HMX 消除慢;经剂量校正后进行 t 检验, RDX 和 HMX 的 AUC_{0-t} 值有统计学差异 ($P<0.05$); RDX 和 HMX 的 Vd 值有统计学差异 ($P<0.05$), 表明 HMX 和 RDX 迅速在体内分布, 其中血液中分布比例较小, 且 HMX 在血液中分布比例比 RDX 小; RDX 和 HMX 的 CL 值没有统计学差异 ($P>0.05$), 表明 RDX 和 HMX 在体内清除速率没有差异; 0~8 h 时, 给药组与对照组相比 ALT 和 ALP 有升高趋势, 但大鼠肝脏肾脏病理组织学改变, 并不能因此否认硝基胺类推进剂毒性小, 可能原因为本次研究中的给药剂量太小, 还不足以对肝脏肾脏组织造成损伤。给药后 8 h 解剖, 大肠产气严重, 推测可能是因为硝基胺类化合物为氧化剂, 与体内环境发生氧化还原反应, 产生大量气体所致。

参考文献

[1] 丛继信, 张光友, 胡文祥. 火箭推进剂呼吸防护装备研究现状及发展趋势[J]. 医疗卫生装备, 2003, 29(5): 29-31.
[2] 曹晔, 夏本利. 我国液体推进剂检测和防护装备研究进展[J]. 医疗卫生装备, 2006, 27(4): 25-27.
[3] 贾庆军, 刘天鹏, 郭魁亮, 等. 液体火箭推进剂的毒理学研究[J]. 白求恩医学院学报, 2005, 3(3): 175-177.
[4] Major MA, Reddy G, Berge MA, et al. Metabolite(下转第 268 页)

2.3 MLVA 基因分型结果 本研究中,使用 MLVA 基因分型方法对 50 株多重耐药 PA 进行基因分析,聚类分析(图 2)。从图中可以看出,4 个菌株成 2 簇,分为 1 和 3 为一簇,17 和 26 为一簇。菌株 1、3 为痰标本分离,但分别位于 ICU 和呼吸内科,菌株 17 和 26 分别分离于尿标本和痰标本,来自于肾内科和 ICU。在 AMEs 的扩增结果中,菌株 1 是 *aac*(6′)-I 和 *ant*(2′′)-I 为阳性,菌株 3 是 *ant*(3′′)-I 和 *aac*(6′)-I 为阳性。菌株 17 为 *aac*(6′)-I、*ant*(2′′)-I 和 *ant*(3′′)-I 为阳性,菌株 26 只有 *aac*(6′)-II 基因为阳性。

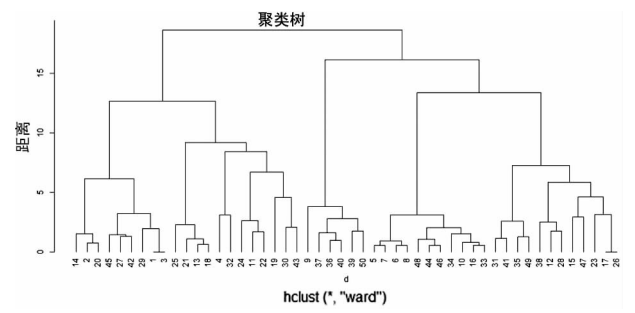


图 2 50 株多重耐药菌株的 MLVA 基因聚类图

3 讨 论

氨基糖苷类药物通过与细菌 30S 核糖体亚基高度保守的 A 位点不可逆地结合抑制细菌蛋白质的合成从而导致细菌死亡。细菌产生的 AMEs 能够对氨基糖苷类药物分子中特定的氨基和羟基进行共价修饰使得药物与细菌核糖体的结合能力大大降低,从而导致耐药^[9]。AMEs 灭活氨基糖苷类药物的机制非常复杂。截止目前,已发现超过 50 种 AMEs,其中在 PA 中存在的有 10 多种。最常见的是 *aac*(6′)-II 和 *ant*(2′′)-I^[10]。本研究中,多重耐药 PA 菌株中 AMEs 基因的总检出率为 70%,其中,*aac*(6′)-I 的检出率最高(60%),其次为 *aac*(6′)-II、*ant*(2′′)-I、*ant*(3′′)-I。与国内文献报道的流行基因型有一定差别。史伟峰等^[11]的研究显示,AMEs 基因的检出中,*aac*(6′)-II 和 *ant*(2′′)-I 的检出率最高,分别为 60% 和 65%,未发现 *ant*(3′′)-I 基因的存在。糜祖煌和秦玲^[12]的研究结果中,*ant*(2′′)-I 基因检出的阳性率最高,为 63.6%,*ant*(3′′)-I 的阳性率为 48.5%。可能与各地区常用的氨基糖苷类药物不同有关,表明了地域性。其中 AMEs 基因的菌株比例有 34%(17/50),说明多重耐药机制有共存现象。

MLVA 基因分型结果中,有 2 个簇菌株存在,但从患者的资料中看来,簇菌株不存在流行病学上的联系,没有暴发流行的存在。

AMEs 基因流行特点的研究,对于合理应用氨基糖苷类抗菌素,延缓耐药的产生具有重要意义。PCR 方法具有灵敏度高、特异性好的特点,且适于大规模的流行病学调查,该方法的使用有利于耐药菌株的监控。

参考文献

[1] 徐延模,杨薇,赵和平. 6 543 例住院患者医院感染的临床调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2002,12(1):27-28.

[2] Paterson DL. The epidemiological profit of infections with multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species [J]. Clin infect Dis,2006,43(Suppl 2):43-48.

[3] 蔡培泉,赵琪,王春新,等. 临床分离革兰阴性杆菌氨基糖苷类修饰酶基因的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2004,14(12):1332-1335.

[4] Doi Y, Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation; emerging resistance mechanism against aminoglycosides [J]. Clin Infect Dis, 2007,45(1):88-94.

[5] Tanaka M, Takahashi K, Matsumoto T, et al. Development of fluoroquinolone resistance and mutations involving GyrA and ParC proteins among *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Japan [J]. J Urol,1998,159(8):2215-2219.

[6] 糜祖煌,陆亚华. 氨基糖苷类修饰酶及其基因检测[J]. 现代实用医学,2004,16(1):13-16.

[7] Vu-Thien H, Corbinea G, Hormigos K, et al. Multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis for longitudinal survey of sources of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients [J]. J Clin Microbiol,2007,45(10):3175-3183.

[8] Wang J, Liu Y, Zhang CL, et al. Genotypes and characteristics of clustering and drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* isolates collected in Heilongjiang Province, China [J]. J Clin Microbiol,2011,49(4):1354-1362.

[9] 郑卫. 氨基糖苷类抗生素研究的新进展[J]. 国外医药:抗生素分册,2005,26(3):101-110.

[10] Poole K. Aminoglycoside resistance in *pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother,2005,49(2):479-487.

[11] 史伟峰,王玉月,何彩珍,等. 铜绿假单胞菌氨基糖苷类药物修饰酶基因研究[J]. 检验医学,2007,22(1):67-70.

[12] 糜祖煌,秦玲. 泛耐药铜绿假单胞菌 16S rRNA 甲基化酶、氨基糖苷类修饰酶基因研究[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(12):1656-1658.

(收稿日期:2012-09-12)

(上接第 265 页)

profiling of [14C] hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine(RDX) in Yucatan miniature pigs[J]. J Toxicol Environ Health A,2007,70(14):1191-1202.

[5] Reddy G, Erexson GL, Cifone MA, et al. Genotoxicity assessment of hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine(RDX) [J]. Int J Toxicol,2005,24(6):427-434.

[6] Meyer SA, Marchand AJ, Hight JL, et al. Up-and-down procedure (UDP) determinations of acute oral toxicity of nitroso degradation products of hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine(RDX) [J]. J Appl Toxicol,2005,25(5):427-434.

[7] Crouse LC, Michie MW, Major MA, et al. Oral bioavailability of

cyclotrimethylenetrinitramine(RDX) from contaminated site soils in rats [J]. Int J Toxicol,2008,27(4):317-322.

[8] Krishnan K, Crouse LC, Bazar MA, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of cyclotrimethylenetrinitramine in male rats [J]. J Appl Toxicol,2009,29(7):629-637.

[9] Cameron BD, HMX: toxicokinetics of carbon-14-HMX following oral administration to the rat and mouse and intravenous administration to the rat [R]. Edinburgh: Inveresk Res Int Ltd,1986.

[10] Liu J. Maternal transfer and tissue distribution of HMX in Quail eggs [D]. Texas: Texas Tech University,2007.

(收稿日期:2012-09-09)