

· 综述 ·

急性有机磷中毒严重继发症的早期防治

张建余 (综述) 赵金垣 (审校)

急性有机磷中毒 (acute organophosphorus poisoning, AOPP) 是最常见的急性中毒之一, 除引起急性胆碱能危象 (acute cholinergic crisis ACC) 外, 尚可导致多种继发病, 常为致残致死的重要原因^[1~3]。现拟结合有关文献, 对 AOPP 引起的惊厥 (convulsion)、中间综合征 (intermediate syndrome, IMS)、心律失常 (arrhythmia)、迟发性神经病 (organophosphate induced delayed neuropathy, OPIDN) 等继发症的早期防治作一简要综述, 以有助于临床实践。

1 惊厥的防治

AOPP 常因大脑损伤而诱发惊厥, 惊厥发作则可加重大脑损伤, 形成恶性循环, 故积极防治惊厥发生, 极具临床意义。迄今认为, AOPP 诱发惊厥可能与下列机制有关: (1) 有机磷化合物 (organophosphorus compounds, OPC) 抑制脑内乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 活性后, 使脑内乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 迅速增加, 引起 ACC; (2) 过量的 Ach 可引起抑制性氨基酸递质 (inhibitory amino acid transmitters, IAAT) 减少、兴奋性氨基酸递质 (excitatory amino acid transmitters, EAAT) 增加, 导致脑内局部癫痫灶形成; (3) 癫痫持续状态还可能与 EAAT 等内源性递质的直接参与, 如门冬氨酸; 而缺氧、低血糖、电解质紊乱等, 可能并非 OPC 诱发惊厥的直接原因^[6]。故 AOPP 后常在 ACC 期间发生惊厥。

实践表明, 阿托品和肟类对惊厥的防治效果并不理想, 苯二氮䓬类如安定则具有较好防治作用, 因其可激活 IAAT 如 γ -氨基丁酸的受体, 使脑内 Ach 释放减少, 故可防治惊厥发作^[6,7]。单用安定 (5mg/kg) 即能有效控制索曼 (soman) 中毒大鼠的惊厥发生; 与阿托品合用则可增强疗效; 如再联用氯磷定, 疗效则更显著, 不仅能迅速控制惊厥, 还可使 AOPP 恒河猴的大脑皮质、尾状核及海马回等部位的出血、变性坏死得以减轻甚至消失, 认知力损害也可明显改善^[7,8]。1997 年, WHO 已将阿托品、氯磷定、安定等列为抢救 AOPP 的常规药物^[9]。临床上多倾向在 AOPP 早期常规给予安定 (成人 5~10mg、儿童 2~5mg, im, 2~3 次/日, 连用 3 天), 以防止惊厥发生, 减轻大脑损害^[1,2,8]。

实验研究发现, OPC 如索曼致豚鼠严重中毒时, 可引起强直-阵挛性惊厥, 此时安定之疗效也不理想, 而门冬氨酸受体拮抗剂 [MK-801 (+)-5-methyl-10, 11-dihydro-5H-(a, d)-cycloheptan-5, 10-imine maleate] 则可在数分钟内使惊厥消失、

肌肉弛缓, 并回复安静状态^[9]。MK-801 乃非竞争性门冬氨酸受体拮抗剂, 是迄今最强的抗癫痫、抗惊厥药物, 它可以通过拮抗门冬氨酸受体的离子通道, 产生阻断癫痫持续状态或强直-阵挛性惊厥的效应。AOPP 患者发生强直-阵挛性惊厥并不常见, 一旦出现, 则可试用 MK-801 (参考剂量 0.037mg/kg, im, 必要时重复)^[6]。此外, 积极改善缺氧状态, 纠正酸中毒及电解质紊乱、防治脑水肿等措施, 对减轻脑损伤, 避免惊厥发生, 也具有肯定临床价值。

2 IMS 的防治

IMS 的发生率约 7.6%~13.8%, 乃 AOPP 的主要死因之一^[10,11]。IMS 是 ACC 消失后, OPIDN 发生前, 以颅神经支配的肌群及肢体近端肌群肌力减弱或麻痹为特征的临床综合征, 严重者可因呼吸麻痹而死亡。1987 年, Senanyake 和 Karalliedde 将之命名为“中间综合征”, 现建议改称“中间期肌无力综合征” (intermediate myasthenic syndrome, IMS), 以突出其临床特点, 更易识别^[11,12]。IMS 常发生于 AOPP 后 1~4 天, 个别可迟至 7 天, 最早可在 AOPP 后 7 小时发病^[5,10~13]。首发症状多为肌无力及胸闷, 此时患者的 ACC 已基本消失, 意识已清醒, 主要表现为张口困难、咀嚼无力、饮水呛咳、抬头不能、持续胸闷、气憋等, 常迅速进展为呼吸衰竭^[12,13]。对 IMS 的诊断, 关键是高度警惕和敏锐洞察, 尤其对中、重度 AOPP 患者, 意识清醒后, 应密切注意, 常规进行全面、细致的神经系统检查, 留心观察肌力及腱反射变化, 腱反射减弱或消失、吞咽困难等, 常有重要提示作用; 有条件时应进行肌电图检查, 早期发现 IMS 一般不难。机械通气维持呼吸乃救治 IMS 最重要的手段; 保持呼吸道通畅、防治肺部感染、积极的对症支持处理及心理治疗等, 是救治成功的关键。IMS 具有明显的自限性, 度过呼吸障碍后, 患者多可于 1~3 周左右完全恢复^[10~13]。

IMS 的发生机制目前尚不清楚, 近年研究认为, IMS 的发生可能与突触间隙内积存的大量 Ach 持续作用于突触后膜的烟碱 (nicotine, N) 受体并使之失敏有关, 故主张早期规范使用肟类药物, 如中毒后即以大剂量氯磷定为解毒治疗措施, 其首日剂量可为 10g, 首次 1g (im 或 iv), 每小时一次; 连用 3 次后每 2 小时一次; 再连用 3 次后每 4 小时一次; 24 小时后每 4~6 小时一次, 至少连用 5~7 天^[10,11]。有报告以此法治疗 9 例口服 OPC 致重度 AOPP 引起的 IMS 患者, 均获满意疗效^[14]。近年还发现, 肟类药物如氯磷定、双复磷等, 具有“非 AChE 重活化作用”, 其机制是 (1) 抑制中枢和周围胆碱能突触释放 Ach; (2) 与 M 受体结合并产生变构效应, 使对 Ach 的敏感性降低; (3) 对与离子通道有关的 N 受体产生阻滞效应, 引起突触后抑制, 从而可使呼吸中枢神经传导和呼

本文为国家“九五”攻关课题 (国家科委课题编号 96-906-04-11) 临床研究内容之一。

作者单位: 100083 北京医科大学第三临床学院职业病研究中心 (张建余; 重庆市职业病防治院, 现为北京医科大学三院研修生)

吸肌的神经肌肉传导得以维持^[15], 这对 IMS 的治疗尤具重要意义。故维持足够时间的肱类药物治, 对防治 IMS 也可能具关键作用。

还有研究认为, 横纹肌坏死也可能是发生 IMS 的原因之一, 故提倡早期给予细胞干预措施, 如自由基清除剂(超氧化物歧化酶、还原型谷胱甘肽、甘露醇、维生素 C、糖皮质激素等)、钙通道阻滞剂(异搏定、硝苯吡啶、尼莫地平)、纳洛酮等, 以使 OPC 对机体的损伤终止于细胞水平, 避免横纹肌坏死发生, 但具体临床效果仍有待进一步观察。

3 心律失常的防治

AOPP 常可引起心脏损害, 由于临床及心电图(ECG)表现均为非特异性, 且有危重症候掩盖, 故易被忽略。实践表明, 心脏损害严重时, 可导致恶性心律失常如“尖端扭转型”室速, 此乃重度 AOPP 的主要死因之一^[4, 16], 故早期采取有效措施, 减轻或避免心脏损害, 对降低病死率极具价值。

临床观察表明, AOPP 致心脏损害最常发生于中毒后 2~9 天, 主要表现为胸闷、心悸、发绀、胸骨后疼痛、气短等症状; ECG 改变中最具临床急救意义的为 Q-T 间期延长及“尖端扭转型”室速, 因常可诱发室颤及猝死^[16]。5 例口服马拉硫磷中毒后发生心脏猝死患者的尸检发现: 心肌呈弥漫性损害, 可见出血、变性坏死。动物病理研究显示: OPC 中毒大鼠一般于第 2 天即可出现心肌炎改变如心肌充血、水肿等, 且进行性加重; 至第 9 天心肌出现大量坏死灶, 以后则逐步缓解、消退; 至第 14 天时心肌病变几乎全部消失^[19]。临床研究表明: AOPP 患者于第 2 天始, 血清心肌酶如磷酸肌酸激酶(CK)、门冬氨酸转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、磷酸肌酸激酶同功酶(CK-MB)等活性均明显升高, 第 3 天达峰值, 以后逐渐下降, 至第 7 天恢复正常^[17]。与病理变化进程十分吻合, 提示早期监测心肌酶, 对及时发现心肌损害, 可能具有重要临床价值。

多数研究认为, AOPP 致心脏损害的机制可能有以下几点: (1) Ach 的过度刺激作用。OPC 抑制 AChE 活性后, 可造成 Ach 在心肌大量积聚, 使心肌细胞 Ach 受体过度兴奋, 引起 Ca^{2+} 大量内流, 心肌细胞可因 Ca^{2+} 超载而出现变性及坏死^[19]。(2) 儿茶酚胺的损伤效应。实验显示: 短期给予去甲肾上腺素可引起狗、猫和兔的心脏出现局灶性坏死, 用交感神经拮抗剂则可阻断之; 临床发现, 对硫磷中毒病人的血浆和尿液中儿茶酚胺含量明显升高, 三天左右达到峰值, 以后逐渐下降, 第七天恢复正常, 与血浆心肌酶活性变化规律十分相似, 但两者间的因果关系仍待探索。(3) 血中游离 OPC 的直接毒性效应, 如可能与 OPC 抑制 $Na^{+}-K^{+}-ATP$ 酶、 $Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP$ 酶活性有关^[4, 16]。(4) 氧自由基的损伤作用, 实验表明, AOPP 大鼠的脑及心脏存在大量氧自由基; 在出现 Q-T 间期延长的 AOPP 狗体内, 亦可见过氧化脂质浓度明显增加^[19]。(5) 缺氧、代谢性酸中毒及电解质紊乱等, 亦可引起或加重心脏损伤^[4, 19]。

实践表明, 在 AOPP 后, 给予下列措施有助于减轻心脏

损伤: (1) 尽快改善缺氧状态, 纠正酸中毒及电解质紊乱、维持血循环畅通^[4]; (2) 密切观察心脏变化、作好心电图监护, 一旦出现 Q-T 间期延长时, 立即给 β -受体阻滞剂及肾上腺皮质激素, 以降低 Q-T 离散度, 可防止损伤加重; 出现“尖端扭转型”室速时, 则可给异丙肾肾上腺素或镁剂(25%硫酸镁 10~20ml 加 50%葡萄糖液 20ml 静脉推注, 之后再用 0.5%~1.0%硫酸镁 250~500ml 静滴, 维持 3~5 天), 可使其迅速缓解^[19]。常规给予安定(5~10mg im, 2~3 次/日, 连用 5~7 天)、异搏定(5mg im, 2~3 次/日, 连用 5~7 天)也具有防治心脏损害作用^[4, 19]; 早期投用氧自由基清除剂、纳洛酮等, 则有助于心脏损害的防护。

4 OPIDN 的防治

OPIDN 是 AOPP 后最为常见的后遗症, 目前国内的发病率高达 11%~17%, 多数需 6 月~2 年才可恢复, 少数合并脊髓损害的患者, 可遗留永久性肢体瘫痪, 故应予以充分重视^[5, 18]。

OPIDN 一般发生于 AOPP 后 2~4 周, 首发症状为双下肢腓肠肌胀痛, 可伴有手套、袜套样感觉障碍, 并渐出现下肢远端力弱、步态障碍、共济失调及下肢瘫痪; 病情严重者可累及上肢和双手^[18]。临床检查可见双侧对称性垂足、垂腕、跟腱反射及膝反射减弱或消失, 甚至可见格林-巴利综合征^[4, 18]样表现。肌电图检测可见运行神经及感觉神经传导速度减慢、诱发电位波幅降低甚或消失。OPC 经口服、皮肤接触及呼吸道吸入等途径引起的急性中毒均可发生 OPIDN, 但似与 AChE 抑制程度无关, 阿托品和肱类均不能有效的防治发生。

OPIDN 的发病机制迄今仍未阐明, 但已认识到有下列相关因素存在: (1) OPC 的化学结构。现已证实, OPC 分子中需含有一个以上邻位甲基, 才能引起 OPIDN; 疏水性越强的 OPC, 迟发神经毒性则也越强。较为常见的品种有甲胺磷、磷酸三邻甲苯酯、敌敌畏、辛硫磷、丙氟磷、敌百虫、乐果、氧化乐果及马拉硫磷等。(2) 神经靶酯酶(neurotoxic target esterase NTE)抑制。实验研究表明, OPC 与 NTE 结合后可形成磷酸化酯酶复合物, 干扰神经元代谢, 导致轴索变性、髓鞘脱失, 产生迟发神经毒性效应^[9]。(3) 钙调激酶(calcium-activated neural protease, CANP)的抑制。实验显示, 磷酸三邻甲苯酯和磷酸水杨甲苯酯引起 OPIDN 时, 神经细胞内 Ca^{2+} 增高、钙调激酶活性明显降低, 这可能是诱发 OPIDN 的原因之一, 但具体机制尚不清楚^[9]。

随着对 OPIDN 发病机制认识的深化, 近年已探索出一些有用的防治办法: (1) 早期诊断指标。实验发现, 用磷酸三邻甲苯酯染毒母鸡后 24~48 小时, 可发生外周淋巴细胞靶酯酶(LNTE)活性抑制, LNTE 活性抑制率 $\geq 69.5\%$ 的母鸡, 8~17 天均出现 OPIDN。提示 LNTE 与神经系统 NTE 具有类似特性, 早期测定 LNTE 活性, 对预示 OPIDN 的发生可能具有重要参考价值^[19]。(2) 糖皮质激素的应用。实验表明, 用磷酸三邻甲苯酯、磷酸水杨甲苯酯、丙氟磷等染毒母鸡前或后,

分别服用小剂量去炎松 (0.065mg/kg) 或脱氧皮质酮 (1.3mg/kg), 可延缓 OPIDN 的发生, 但无预防作用。临床亦发现, OPIDN 的发生率虽然与地塞米松的常规应用无关, 但有助于促进康复^[20]。(3) 钙通道阻滞剂的应用。实验显示: 用异搏定或硝苯吡啶, 可有效阻止磷酸三邻甲苯酯、磷酸水杨甲苯酯染毒母鸡的 OPIDN 发生, 故建议临床试用。可选用异搏定 (5~10mg, 口服, 2~3 次/日, 连用 30 天以上)、硝苯吡啶 (5~10mg, 口服, 2~3 次/日, 连用 30 天以上)。此外, 早期给予自由基清除剂, 可防治细胞损伤, 对减少 OPIDN 的发生, 也具有积极意义。

5 参考文献

- 1 Mairs TC. Pharmacol Ther, 1993, 58: 51~56
- 2 Sidell FR, Borak J. Ann Emerg Med, 1992, 21: 865~871
- 3 Peduto VA, DUva R, Piga M. Minerva Anestesiol, 1996, 62: 33~54
- 4 Saadeh AM, Farsakh NA, Alali MK. Hfeart, 1997, 77 (5): 461~464
- 5 Jamal GA. Adverse Drug Reactions & Toxicological Review, 1997, 16 (3): 133~170
- 6 Shin TM, Koviak TA, Capacio BR. Neurosci Biobehav Rev, 1991, 15: 349~362
- 7 Shin TM. Brain, Res Bull, 1991, 26: 565~573

- 8 Castro CA. Pharmacol Biochem Behav, 1992, 4: 159~164
- 9 Jenny G, John A, Haines, et al. J Toxcol Clin Toxicol, 1997, 35: 333~343
- 10 De Bleecker JL. J Toxcol Clin Toxicol, 1995, 33: 683~686
- 11 王立军. 中华内科杂志, 1997, 36 (11): 785~786.
- 12 何凤生. 中华劳动卫生职业病杂志, 1996, 14 (5): 257~258
- 13 Chol PTL, Quinonez LG, Cook DJ, et al. Canadian Journal of Anaesthesia, 1998, 45 (4): 337~340
- 14 赵德禄, 王汉斌, 王玉琛, 等. 中华内科杂志, 1998, 37 (2): 126~127
- 15 VanHelden HP, Busker RW, Melchers BP, et al. Arch Toxicol, 1996, 70: 779~786
- 16 Roth A, Zellinger I, Arad M, et al. Chest, 1993, 103: 567~582
- 17 马学坤, 李桂元, 孙元忠, 等. 中国急救医学, 1997, 17 (1): 8~10
- 18 郑荣远, 林正章, 邵蓓, 等. 中华劳动卫生职业病杂志, 1992, 10 (6): 344~346
- 19 高宝熙, 王世俊. 卫生毒理学杂志, 1990, 4 (3): 145~146
- 20 虞炳炎, 刘保群, 黄晓东, 等. 临床神经病学杂志, 1998, 11 (1): 46~47

(收稿: 1998-10-10 修回: 1998-11-24)

有机磷杀虫剂的体内活化与解毒

李劲彤 (综述) 杜先林 (审校)

硫代磷酸酯类 ($P=S$) 有机磷杀虫剂对 AChE 抑制能力很弱, 当进入机体进行生物转化, 代谢激活成相关的氧化磷酸酯类 ($P=O$), 才能对 AChE 有强抑制作用^[1]。而后还要经过复杂的酶促解毒反应及结合反应等一系列生物转化而解毒及排出体外。本文关于细胞色素 P-450 酶系, FAD 单加氧酶系、谷胱甘肽转移酶、A-酯酶、ALiE 等酶对有机磷杀虫剂体内生物转化中的作用作一综述。

1 酶催化代谢

1.1 单加氧酶 (monooxygenase)

尽管有机磷杀虫剂生物转化与 I 相、II 相代谢酶广泛相关, 但单加氧酶的作用却是最基础、最重要的。解毒反应中, 在单加氧酶作用下, 产生了高活性的中间产物, 故它在急慢性毒性的活化反应中也起重要作用^[2]。

细胞色素 P-450 是最主要的单加氧酶, 而黄素单加氧酶 (FMO) 在有机磷杀虫剂的生物转化中也起着重要的作用。FMO 与 P-450 相似, 都存在于微粒体中, 可催化广泛的外源化学物的硝基、硫基及含磷化合物进行氧化反应, 但不如 P-450 一样催化碳基化。许多学者研究表明: P-450 较 FMO 酶系在有机磷杀虫剂体内代谢中的作用更大, 其催化代谢特点有多样性 (一种毒物在体内可能有不同的代谢途径, 生成许多

不同代谢物)、连续性 (大多数毒物代谢都是多个反应连续进行) 及具有致毒与解毒、酶诱导、抑制两重性^[3]。对动物来说, 肝内 P-450 含量最多, 有机磷农药的代谢主要在肝内进行^[4,5]。P-450 可使亲脂性硫酮代磷酸酯类变为更有水溶性的氧衍生物及硫醚生成亚砷与砷, 芳香脂肪链及 O—、N—、P—甲基水解。P-450 参加的主要氧化反应类型如下:

1. 1. 1 硫氧化: 是几乎所有含 P—S 结构的有机磷杀虫剂在体内最常见、也最重要的 P-450 催化反应。在体或离体, 被脱去的硫与微粒体 P-450 共价结合, 最后以无机硫化合物排除, 同时, 这些酯类被水解为磷酸和被氧化酶水解为相应的游离基, 而 P—O 类似物是比母体毒性更大的产物^[6], 硫醚类则被氧化为亚砷与砷, 甲拌磷就是这样^[2,6]。在以上反应及其平衡中, 细胞色素 P-450 同工酶无疑起了中心作用, 不同的同工酶, 活化/解毒产物比率明显不同。苯巴比妥诱导的 P-450 (P-450 PB) 产生的氧化物最多 (84%), 而一种未诱导的同工酶 P-450A2 产生的解毒产物最多 (63%), 其他同工酶形成的氧化物/解毒物的比率介于两者之间^[2], 另一些作者通过亚砷酸钠预处理, 增加了对硫磷对动物毒性的实验, 证实了同工酶 CYP2B2 与对硫磷的解毒有关, 而亚砷酸钠则是通过抑制 CYP2B2 而增加毒性的^[7,8], 这些在毒理学上很有意义。但这是体外实验的结果, 有机磷杀虫剂在体内的生物转化是非常复杂的, 许多作者报道苯巴比妥预处理在整体动物可以拮抗