

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

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

- Castro CA. *Pharmacol Biochem Behav*, 1992, 4: 159~164
- Jenny G, John A, Haines, et al. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1997, 35: 333~343
- De Bleecker JL. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1995, 33: 683~686
- 王立军. *中华内科杂志*, 1997, 36 (11): 785~786.
- 何凤生. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1996, 14 (5): 257~258
- Chol PTL, Quinonez LG, Cook DJ, et al. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1998, 45 (4): 337~340
- 赵德禄, 王汉斌, 王玉琛, 等. *中华内科杂志*, 1998, 37 (2): 126~127
- VanHeldenHP, Busker RW, Melchers BP, et al. *Arch Toxicol*, 1996, 70: 779~786
- Roth A, Zellinger I, Arad M, et al. *Chest*, 1993, 103: 567~582
- 马学坤, 李桂元, 孙元忠, 等. *中国急救医学*, 1997, 17 (1): 8~10
- 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
- 高宝熙, 王世俊. *卫生毒理学杂志*, 1990, 4 (3): 145~146
- 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

多种有机磷杀虫剂的急性毒性^[9], 中毒后氧化物(活化产物)可能主要来源于肝脏, 如果未给予苯巴比妥预处理, 向小鼠作原位肝灌流有机磷杀虫剂, 肝对其生物转化主要是代谢激活, 给予苯巴比妥预处理后, 肝微粒体中P-450含量增加, 而流出液中氧化物量减少^[1,5], 肝对其生物转化则为解毒。体外与体内预给苯巴比妥对有机磷杀虫剂的代谢激活/解毒的影响截然相反, 这尚涉及苯巴比妥体内预处理对A-酯酶与脂族酯酶(ALiE)的影响, 而A-酯酶与ALiE和有机磷杀虫剂的进一步体内生物转化都密切相关, 本文将详细讨论。

也有作者研究了有机磷杀虫剂增效剂亚甲基二氧苯(MDP)对P-450的体内诱导与抑制, 作为P-450的底物诱导剂与抑制剂的MDP对P-450水平有双相影响并与其活性有关, 称为诱导后抑制。但评估苯环上有不同取代基的MDP化合物对酶的诱导, 被诱导与抑制同时发生的现象所复杂化, 而且很大一部分被诱导的同工酶是MDP代谢物与P-450的复合物。P-450同工酶特异性抗体的使用提供了一种研究P-450同工酶诱导方式的有力工具, 再加上研究使用纯化的同工酶, 就能更准确地评价MDP化合物对特异性P-450同工酶的诱导与抑制^[2]。P-450经典的抑制剂是胡椒基丁氧醚(PBO), 也是有机磷杀虫剂的增效剂, 研究表明PBO对P-450有一个抑制后诱导的过程^[10]。另据报道, 乙醇预处理对P-450依赖的反应有影响, 这取决于乙醇作用的剂量与时间, 乙醇并没有直接改变P-450依赖的对对硫磷的活化与解毒反应, 而且也没降低NADPH水平, 乙醇对抗对硫磷急性毒性作用也许是减少了氧的可利用度的结果^[11]。

有机磷杀虫剂体内生物转化的性别差异也有许多学者进行了研究, 用对硫磷、甲基对硫磷、杀螟松、乐斯本原位肝灌流雌雄大鼠, 证实了雄性较雌性肝脏产生更多的氧化物(活化产物), 但雄性较雌性更耐受于对硫磷、乐斯本、杀螟松的急性毒性, 却对甲基对硫磷的急性毒性更敏感^[5,12]。有机磷杀虫剂的体内生物转化不仅与性别有关, 与剂量也有关系, 在高剂量组, 雄性更易产生氧化产物, 这可能是因为雌雄体内P-450及其同工酶、A-酯酶、脂族酯酶及性激素水平不同^[13]。

有机磷杀虫剂虽然大量的代谢活化反应发生在肝内, 但其他的组织, 如脑、肺脏、皮肤、睾丸与肾脏都含有细胞色素P-450, 也具有这种代谢活化反应, 对某些杀虫剂, 这种作用还很重要^[4,5,14]。因为肝与血液的解毒作用, 氧化物达到靶组织时浓度非常低, 故肝外激活反应在介导杀虫剂的急性毒性起一定作用。由于延髓AChE抑制而产生呼吸中枢驱动的丧失, 是暴露于神经性毒剂或有机磷杀虫剂引起呼吸衰竭的主要原因, 故脑尤其是延髓P-450依赖的对有机磷杀虫剂的激活作用被认为具有重要的毒理学意义^[14,15]。

1. 1. 2 P-氧化: 二苯基甲磷氧化而成为二苯基甲磷氧化物, P-450氧化发生在磷原子上^[3]。

1. 1. 3 氧化脱烷基: 许多在N-, S-, O-上有短链烷基的化合物易被羟化, 脱去烷基生成相应的醛与脱烷基产物。如对硫磷在动物体内发生氧化脱烷基而生成去甲基对硫磷,

毒性降低^[6,16]。苯巴比妥预处理对P-450催化的这个解毒反应也有诱导作用^[13]。

1. 1. 4 脂肪族羟化: 脂肪族侧链(R)通常在末端第一个碳原子或第二个碳原子被氧化生成稳定的醇。如八甲磷在体内氧化成N-羟甲基八甲磷, 毒性增加^[3]。

1. 1. 5 氧化脱芳基: P-450参与某些有机磷的脱芳基反应。如杀螟松脱芳基而生成甲苯酚, 使毒性降低^[7]。

1. 2 谷胱甘肽转移酶

GSH是由甘氨酸、半胱氨酸、谷氨酸残基组成的三肽, 常与入侵的异体化合物经氧化或水解的产物结合而参与第二步反应, GSH转移酶是体内重要的解毒酶, 与有机磷杀虫剂代谢有关系的有谷胱甘肽-S-芳香基转移酶与谷胱甘肽-S-烷基转移酶, 以前认为有些有机磷杀虫剂由水解酶催化的解毒反应, 实际上是GSH转移酶催化的, 二噁啉、甲基对硫磷与杀螟松至少部分是由此酶催化脱芳基或烷基的。通过大鼠原位肝灌流多种有机磷杀虫剂, 在流出液中并没有测得S-甲基谷胱甘肽或S-硝基苯谷胱甘肽^[5,12], 而且, 预给二乙基马来酸以耗竭GSH转移酶并不影响甲基对硫磷等的毒性与抑制AChE的能力^[13], 因而许多学者对谷胱甘肽转移酶在催化有机磷杀虫剂脱芳基或脱烷基的解毒反应中的作用提出质疑。

有时谷胱甘肽与初始外源化合物结合, 而不是与其代谢产物发生反应, 故谷胱甘肽结合物本身还要经历二相代谢变化, 所以许多有机磷杀虫剂谷胱甘肽转移酶催化的代谢产物并不是谷胱甘肽结合物, 而是半胱氨酸的乙酰衍生物, 称之为硫醚氨酸, 对高等动物常是由这条代谢途径进行的^[18], GSH的结合解毒, 只有氧化物达到很高浓度时, 才能对动物起保护作用, 而非蛋白巯基水平可作为谷胱甘肽的浓度指标^[19]。

1. 3 水解酶

以酶所具备的活性中心基团可将水解酶分为三类: 一类是A-类酯酶, 其活性中心可能为巯基及咪唑环, 它可以水解有机磷化合物。二类是B-类酯酶, 其活性中心是咪唑环与丝氨酸, 这类酶可被低浓度的有机磷化合物所抑制。还有一类酶是C-类酶, 它的活性中心可能是甘油二醋酸酯, 这类酶既不分解有机磷化合物, 也不被它抑制。目前认为有机磷毒物中毒后, 经肝内外P-450代谢激活, 生成的毒性氧化产物是通过A-类酯酶和B-类酯酶联合作用而解毒的^[20]。A-酯酶存在于许多组织中, 肝与血液中较多, 肝线粒体与微粒体中含量最高^[20,21], 人血浆中的A-酯酶存在高活性与低活性多种类型, 是由基因的多态性决定酶的多型性^[9,22]。A-酯酶的作用主要是水解各种磷酸酯(P-O, P-F, P-CN, 甚至P-S)^[23], 所以, A-酯酶在包括神经性毒剂、有机磷杀虫剂等外源性化合物的体内解毒中起了重要的作用^[24]。许多杀虫剂含有诸如-O-CH₃及-O-C₂H₅等烷氧基, 在A-酯酶催化下, 烷基脱落而毒性降低, 谷胱甘肽转移酶在此反应中可能也起到了一定作用。有机磷杀虫剂中毒后, 肝内生成活性氧化物大部分在肝内解毒, 也可被血液中的A-酯酶催化水解, 只有生成的氧化活性产物超出了肝与血液中的A-酯酶的解毒能力, 才会

对靶器官的AChE起作用。不同的有机磷杀虫剂在肝中及血液中活化/解毒比率不同,这就决定了其体内毒性的大小,例如对硫磷、甲基对硫磷与甲基谷硫磷在肝与血液中就没有解毒完全,而乐斯本与杀螟松在肝中已解毒完全,其毒性主要是由肝外组织的活化作用而引起的^[1,5,12]。苯巴比妥预处理可以在体内拮抗多种有机磷杀虫剂的毒性作用,除对P-450及其同工酶的诱导作用外,也许苯巴比妥对肝内A-酯酶活性的诱导作用及对肝分泌功能的改变也是一个原因^[1,8,9]。

2 结合解毒

大多数有机磷杀虫剂的致死性都是由于其对AChE有较强的抑制,然而它并不只是对AChE有选择性,它也可抑制许多含丝氨酸的碳氧酯酶(主要是脂族酯酶与丁酰胆碱酯酶),这是结合解毒的潜在机制。各组织器官的ALiE的活性不同,小肠与肝脏较高,肾、血浆、肺活性中等,脑、脾、骨骼肌中则活性较低^[21]。用脂族酯酶的特异抑制剂TOTP(三氧甲基磷酸酯)来研究ALiE在有机磷农药(毒剂)中毒的解毒作用中发现:ALiE是通过改变磷酸位点对有机磷农药(毒剂)起显著解毒作用的,解毒的程度很大方面依赖于有机磷杀虫剂对酶的亲和力,神经性毒剂VX毒性较梭曼与沙林高,部分是由于其分子中含一个四价铵基而与ALiE亲和力低的缘故^[25]。结合解毒可在低浓度与农药(毒剂)或其活性代谢物结合,并不破坏农药(毒剂),而是将其与靶器官隔离以减轻其急性毒性^[21,25]。

另外,有实验报道小鼠体内注射苯巴比妥后,测定膈肌、脑组织AChE及A-酯酶活力,均未见升高,而血清及肝脏的ALiE水平却有明显升高,从而降低了毒剂的毒性水平^[25]。这说明苯巴比妥预处理对抗有机磷杀虫剂急性毒性不仅通过对P-450及A-酯酶的诱导,而且也增加了ALiE活性而发挥作用的。

总之,有机磷杀虫剂的体内活化与解毒是一个复杂的协同与序贯的过程,P-450酶是其主要的催化酶,A-酯酶、脂族酯酶也起重要的解毒作用。肝脏是其主要的代谢器官,但肝外靶器官激活与解毒作用也不容忽视。杀虫剂的不同结构、性别因素、酶的诱导与抑制对其体内活化/解毒比率的影响都值得进一步探讨。

3 参考文献

- 1 Sultatos L. G. Drug Metab. Disp 1987, 15: 613~617
- 2 Levi P. E. Hodgson, E. Monooxygenation: Interaction and Expression of Toxicity Insecticide Action From Moscule to Organism. Plenum Press, New York London; 1989, 233~234
- 3 彭芳. 中国公共卫生杂志, 1993, 9: 156~157
- 4 Soranno, L. G. et al. Toxicology Letter, 1992, 60: 27~37
- 5 Sultatos L. G. Toxicology, 1991, 68: 1~9
- 6 陈茹玉, 刘纶祖 编著. 有机磷农药化学. 上海科技出版社, 1995. 79~94
- 7 Murphy, M. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995, 272: 639~644
- 8 Fernando, R. S. et al. Toxicol. 1997, 116: 59~65
- 9 Vitanius, J. A. et al. Pharmacol. Toxicol, 1995, 77: 16~22
- 10 Ankhey, G. T. et al. Comp. Biochem. Physiol. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol. 1995, 110/2: 149~155
- 11 O'Shaughnessy, J. A. et al. Biochem. Pharmacol, 1995, 50/11: 1925~1932
- 12 Zhang H. Z. et al. Drug Metab. Dispos, 1991, 19: 473~477
- 13 Chambers, J. E. et al. Life Sci, 1994, 54/18: 1357~1364
- 14 Chambers, J. E. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun, 1989, 165: 327~333
- 15 Rickett, D. L. et al. Neurotoxicol, 1986, 7: 225~236
- 16 Whitehouse Ecobichon, D. J. Pestic. Biochem. Physiol, 1975, 7: 314~332
- 17 Palnicia, E. L. et al. Pestic. Biochem. Physiol, 1988, 32: 224
- 18 Kenneth, A. H. The biochemistry and use of pesticides Structure Metabolism Mode of action and uses of crop production Second Edition 1990 VSH Press. Veinheim New York Besel Cambridge P57~80
- 19 Boone, J. S. et al. Foundom. Appl. Toxicol, 1996, 29 (2): 202~207
- 20 Furlong, C. E. et al. Biochemistry, 1991, 30: 10133~10140
- 21 Pond, A. J. et al. Toxicol. Letter, 1995, 68/3: 245~252
- 22 Vitanius, J. A. et al. Life Sci, 1995, 56/2: 125~134
- 23 Kaihua, Lai et al. Arch. Biochem. Biophys, 1995, 381/1: 59~64
- 24 Hoskin, F. C. G. et al. Bull. Environ. Cotam. Toxicol, 1997, 59 (1): 9~13
- 25 肖美珍. 有机磷毒剂(氟磷酸酯)的解毒酶. 国外医学军事医学分册, 1985, (2): 65~69

(收稿: 1997-09-02 修回: 1998-05-10)

(上接 50 页)

随工龄增加而增高的趋势, 工龄 5 年以下的仅有视疲劳而未视力下降, 而 10 年~、15 年~ 和 20 年以上工龄组视力下降率分别为 3.2%、6.3% 和 18.2%。

2.4 颈、肩肌肉疾患检查结果

吊车工组颈痛 58 例 (26.7%), 肩痛 47 例 (21.7%)。对照组分别为 14 例 (12.7%) 和 6 例 (5.5%)。两组差异有显著意义 ($P < 0.005$ 和 $P < 0.001$)。

3 讨论

调查结果表明, 大型锅炉制造厂车间吊车作业人员鼻咽部疾患、视力下降和颈及肩部肌肉疼痛患病率较高。其原因可能

是(1)吊车工鼻咽部炎症与吊车工作业周围环境污染有关。吊车工作业所处地面 70% 是电焊工在作业, 产生大量的电焊烟气, 其中含有粉尘、氮氧化物和臭氧等有害物质。(2)吊车工视疲劳和视力下降与视调节及集合功能长时间处于紧张状态有关。车间内光线亮度不一, 电焊作业时产生大量的烟尘, 使地面的能见度较差更加重了视疲劳。(3)吊车工颈肩部肌肉疾患则主要与不良体位有关, 吊车工作业时颈及头部处于向下低垂, 使颈椎肌肉持续紧张, 久之必然引起颈痛和肩痛。

综上所述, 锅炉制造行业吊车工的健康不容忽视, 应加强车间的防尘排烟措施, 改善劳动条件以利工人健康。

(收稿: 1996-05-30 修回: 1996-09-04)