

急性有机磷农药中毒临床痊愈后血 ChE 未恢复正常的原因探讨

Discussion on the cause of keeping lower level of ChE activity in blood after clinical recovery from acute organophosphate pesticide poisoning

王海石¹, 王淑珍²

WANG Hai-shi¹, WANG Shu-zhen²

(1. 山东省立医院职业病科, 山东 济南 250021; 2. 济南市第五人民医院内科, 山东 济南 250022)

摘要: 在急性有机磷农药中毒的救治中, 有部分患者血液胆碱酯酶活性不能与临床表现同步恢复, 此现象常影响阿托品的用量及使用时间。究其原因可能为红细胞胆碱酯酶“老化”, 神经组织与血液胆碱酯酶恢复速度不一致等。建议在符合急性有机磷农药中毒临床痊愈的基础上, 只要血液胆碱酯酶有一定程度恢复, 可对阿托品等药物逐步减量直至停药。

关键词: 农药; 有机磷; 中毒; 胆碱酯酶活性

中图分类号: R595. 4 **文章标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2002)05-0273-02

在急性有机磷农药中毒(AOPP)的救治中, 有部分患者

血液胆碱酯酶(ChE)活性不能与临床表现同步恢复, 有的患者临床痊愈数日至数周后 ChE 活性仍未恢复。由于临床上常把血液 ChE 活性恢复作为 AOPP 痊愈的指标之一, 此现象常影响阿托品的用量及使用时间。现结合我们救治或会诊协助诊治的 6 例患者, 分析探讨此现象的原因及处理方法。

1 临床资料

1.1 临床资料与诊断

6 例 AOPP 患者均参照《职业性急性有机磷农药中毒诊断标准》(GB7794-87) 诊断。全血 ChE 测定应用改良的 Ellman 法或试纸法(试纸为北京军事医学科学院提供), 全血 ChE 正常值范围为 80%~100%。6 例 AOPP 患者的临床资料见表 1。

表 1 6 例 AOPP 患者临床痊愈后血液 ChE 未恢复的处理及转归

病例	性别	年龄	农药	中毒分级	发病(d)	中毒症状	阿托品用量	阿托品反应	复能剂应用时间	复能剂总量	ChE (%)	处理	阿托品总量	结果
1	男	46	DDVP	重度	21	无	1 mg/q 2 h	较重	发病 5 h 后	4 g×3 d	0	逐步减量 5 d 后停药	1 408 mg	恢复正常
2	男	31	乐果	重度	30	无	0.5 mg/q 2 h	较重	发病 3 h 后	6 g×4 d	26	逐步减量 68 h 后停药	1 120 mg	恢复正常
3	女	26	DDVP	中度	15	无	发病第 8 d 停药	无	发病 2.5 h 后	4 g×4 d	45	观察 7 d	567 mg	正常
4	男	52	DDVP	重度	26	无	0.5 mg/q 4 h	明显	发病 4 h 后	6 g×4 d	15	逐步减量 48 h 后停药	895 mg	恢复正常
5	男	18	辛硫磷	重度	25	无	发病第 15 d 停药	无	发病 3 h 后	6 g×5 d	10	观察 10 d	776 mg	正常
6	男	32	氧乐果	重度	20	无	0.5 mg/q 4 h	明显	发病 4 h 后	4 g×5 d	5	逐步减量 48 h 后停药	2 120 mg	恢复正常

1.2 典型病例

患者, 男, 46 岁, 自服 DDVP 100 ml 曾在当地卫生所催吐并

注射阿托品, 4 h 后转入医院。查体: 深度昏迷, 双瞳孔针尖样大小, 皮肤多汗, 双肺布满湿啰音, 有明显肌颤, 巴氏征(+), 测全血 ChE 为 0(纸片法)。于洗胃后应用碘解磷定、阿托品、脱水剂、激素等解救。治疗 3 h 后达阿托品化, 胆碱能危象消失, 12 h 后意识开始转清。治疗至第 9 d 一般情况好, 除口干、心慌外无明显不适, 测全血 ChE 仍为 0。继续应用阿托品 1 mg/q 2 h 至

收稿日期: 2002-02-27; 修回日期: 2002-05-27
作者简介: 王海石(1950-), 男, 山东沂水人, 副主任医师, 山东大学副教授, 硕士研究生导师, 主要研究中毒性疾病。

21 d, 测 ChE 依旧为 0。此时患者一般情况好, 可正常活动, 无有机磷农药再吸收的条件, 无有机磷中毒症状, 阿托品反应较明显, 虽然全血 ChE 测定仍为 0 不能说明神经组织内 ChE 还未恢复, 在严密观察下按“半半减量法”, 每 12 h 剂量减半再时间延长 1 倍的方法, 减至第 3 d 停药。此时患者又出现出汗、恶心伴腹痛, 分析为阿托品依赖现象, 因减量较快所致的“阿托品撤退反应”, 并非反跳。为减轻反应又恢复阿托品 0.5 mg/q 4 h 应用至 12 h, 反应减轻再开始减量至第 5 d 停药。观察 1 周患者一般情况好, 无不适, 正常活动, 各项生理指标在正常范围, 复查全血 ChE 已达 15%, 准予出院, 随访。

2 讨论

2.1 AOPP 临床痊愈后 ChE 活性未恢复原因分析

体内 ChE 可分为真性 ChE 即乙酰 ChE (AChE) 和假性 ChE 即丁酰 ChE (BuChE)。AChE 主要存在于中枢神经系统灰质、红细胞、交感神经节和运动终板, 水解乙酰胆碱 (ACh) 作用最强, 受抑制后对机体机能影响最大。BuChE 存在于中枢神经系统白质、血清、肝和一些腺体中, 难以水解 ACh^[1]。全血 ChE 的活性值主要由红细胞 ChE 构成, 约占全血 ChE 活性总值的 84%, 而血浆 ChE 活性值仅占 16%, 故测定全血或红细胞 ChE 活性值, 能较准确地反应 ChE 抑制程度^[2]。根据李春风等^[3]对一组 AOPP 病例的研究结论, 中、重度存活者 ChE 于治疗 48 h 后缓慢回升, 恢复快慢与有机磷种类、治疗情况有关。

临床上中、重度 AOPP 患者经治疗, 如无死亡或出现并发症, 一般 5~10 d 左右可临床治愈, ChE 亦随之逐渐恢复。但有少数病例, 临床治愈后 ChE 不能同步恢复, 甚至纸片法测定仍为 0, 常使有些临床医生认为 AOPP 尚未恢复, 继续较大量应用阿托品, 有的持续应用阿托品达 30 d 以上, 甚至造成阿托品中毒。现结合 6 例 AOPP 患者的观察和处理, 对这一现象的原因探讨分析如下。

2.1.1 未应用胆碱酯酶复能剂或应用较晚, 剂量较小、使用时间过短。AOPP 若不及时使用复能剂, ChE 会在几小时内“老化”, 生成更稳定的单烷氧基磷酸化胆碱酯酶。此时即使使用复能剂也难以恢复酶的活性, 而需要缓慢 (15~30 d) 的再生过程, 才能逐渐达到总体酶的活性恢复^[4]。

2.1.2 目前尚无一种肟类复能剂能重活化所有有机磷品种抑制的 ChE。由于复能剂对不同品种的有机磷农药中毒的疗效不同, 因而导致 ChE 活性恢复的效果也不同。如复能剂对内吸磷、对硫磷、乙硫磷、甲拌磷、苯硫磷、苏化 203、特普中毒疗效显著, 对敌敌畏、敌百虫疗效次之, 对乐果、马拉硫磷、八甲磷中毒效果较差, 对二嗪农、谷硫磷中毒无效。

2.1.3 神经组织与红细胞中的 ChE 恢复速度不一致。AOPP 的症状主要由于交感神经节、运动终板及中枢神经系统灰质内的 ChE 被有机磷杀虫剂抑制后产生。而此部位的 ChE 恢复较快, 少部分在第二天即可恢复, 这可能是机体的一种自我保护反应。红细胞的 ChE“老化”后, 一般不能自行恢复, 需红细胞再生后全血 ChE 的活性才能恢复, 其恢复速度约等于红细胞再生

速度, 每日约 1%, 一般需数月^[1,5,9]。

2.1.4 复能剂重活化作用外的机制。因肟类复能剂具有 ChE 重活化作用以外的解毒机制^[7], 可抑制中枢和周围胆碱能神经 ACh 释放, 产生突触前抑制效应, 并与中枢和周围神经突触 M 受体结合产生变构效应, 使之对 ACh 的敏感性降低, 对与离子通过有关的 N 受体产生阻滞效应, 引起突触后抑制^[8]。

2.1.5 中毒后机体对积聚的 ACh 耐受性增高^[1]。在此状态下, 机体产生保护性反应, 使 M 受体下调^[9], 致使机体对 ACh 的耐受性增高, 故人体各组织器官在较低的 ChE 活性状态下, 尚能维持正常的生理功能。

2.1.6 AOPP 前有长期小剂量有机磷农药接触史。此情况下, ChE 活性长期受到抑制, 机体已代偿。此种类型病人 AOPP 临床痊愈后, ChE 可以在较长时间不恢复。

2.2 AOPP 临床痊愈后 ChE 未恢复正常的处理

首先作好认真的临床体检, 仔细地观察患者有无毒蕈碱样、烟碱样和中枢神经系统的症状, 切实地排除有机磷农药的再吸收、中毒反跳等情况, 确定患者符合 AOPP 临床痊愈标准。在此基础上, 可以较快地递减阿托品用量, 争取在 2~3 d 停药, 如观察数日无不良反应, 不管 ChE 恢复程度如何亦可考虑出院, 但应注意随访。

在阿托品撤药过程中, 如递减过快可产生“阿托品撤退反应”, 如阿托品应用量较大或时间较长可产生阿托品依赖现象, 出现面色苍白、出汗、恶心、呕吐或腹痛等, 其实质是 M 受体过度兴奋现象, 亦即 M 受体上调所致, 并非反跳^[10]。如反应不重可继续减量, 若反应较重机体不能耐受时, 可暂停减量或恢复到反应前剂量, 待反应消失后再缓慢减量停药。

参考文献:

- [1] 叶任高. 内科学[M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 956.
- [2] 张金松, 黄金祥, 史硕岭, 等. 全血、红细胞、血浆胆碱酯酶活性微量、快速、比色测定法[J]. 卫生研究, 1987, 16(6): 36-38.
- [3] 李春风, 赵金垣, 郭小刚, 等. 急性有机磷中毒患者血液胆碱酯酶活性值的动态变化及意义[J]. 中国急救医学, 2000, 20(3): 140-141.
- [4] 陈世铭, 高连水. 急性中毒的诊断与救治[M]. 北京: 人民军医出版社, 1998. 74.
- [5] 武维恒, 王少卿, 谭运标, 等. 急性中毒诊疗手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 188.
- [6] 朱子扬, 龚兆庆, 汪国良. 中毒急救手册[M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 1999. 896.
- [7] Van Helden HPM, et al. Therapeutic efficacy of HI-6 in soman poisoned marmoset monkeys[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1992, 115: 50-56.
- [8] Hemm FM, et al. Pharmacological effects of oximes: how relevant are they[J]. Arch Toxicol, 1996, 70: 779-786.
- [9] 司副中, 王德新, 杨广泉, 等. 大剂量阿托品治疗有机磷农药中毒 M 受体上调的试验研究[J]. 中华内科杂志, 1994, 33(9): 585.
- [10] 司副中, 王德新, 杨广泉. 急性有机磷中毒治疗中的阿托品依赖现象[J]. 中华内科杂志, 1994, 33(8): 541-542.