急性硫丹中毒的临床研究

谢立璟, 张寿林

(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050)

摘要: 硫丹是一种高毒有机氯杀虫剂。主要通过消化道、呼吸道、皮肤吸收。中毒机制尚不清楚, 临床表现为中枢神经系统症状合并多脏器损害。目前尚无特效解毒剂, 治疗以清除毒物, 控制脑水肿、肺水肿等对症治疗为主。

关键词: 硫丹; 临床表现; 治疗

中图分类号: R595.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2004)03-0177-03

Clinical study on acute Endosulfan poisoning

XIE Li-jing, ZHANG Shou-lin

(National Institute of Occupational Health and Poison Control, China Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050 China)

Abstract: Endosulfan is a highly toxic chlorinated hydrocarbon insecticide, facilitative absorption from gastrointestinal tract, respiratory tract and skin. The poisoning mechanism is still not clarified. The major clinical manifestation of acute poisoning is central nervous system symptoms complicated with multi-organ injury. No specific antidote is available, yet. Allopathy is the major treatment such as clearing poison, controlling cerebral and lung edema etc.

Key words: Endosulfan; Clinical manifestation; Treatment

硫丹 (Endosulfan), 又名硕丹、赛丹、安杀丹、安都杀芬, Thiodan, Thionex, Benzoepin, Cyclodan, Malix 等, 是广谱高毒有机氯杀虫剂、杀螨剂。尽管大部分有机氯杀虫剂已停止生产和使用, 但硫丹因对棉铃虫等农作物害虫具有良好的杀虫效果, 且难以用其他农药代替, 故目前仍在广泛应用。估计目前全世界硫丹的年产量按原药计在 1 万吨以上^[1]。近年来硫丹中毒事件频繁发生, 根据笔者统计, 国外报道硫丹中毒病例有 543 例, 死亡 37 例^[2-9]; 国内有关硫丹中毒的临床报告很少, 仅见 2 篇^[10, 11], 涉及中毒病例 32 例, 死亡 4 例。但从我们实际工作来看, 硫丹中毒病例时有发生, 2001~2003 年中毒控制中心硫丹中毒咨询事件有 86 起, 中毒人数 90 人, 随访 15 人中 9 人死亡。2003 年硫丹中毒事件咨询占当年农药中毒事件咨询的 5.68%。因此, 为了让广大读者对急性硫丹中毒有更详细的了解, 本文根据国内外相关文献, 结合笔者实践工作对硫丹的临床资料进行分析。

1 理化性质

硫丹的化学名称为 6, 7, 8, 9, 10, 10'-六氯-1, 5, 5a, 6, 9, 9a-六氢-6, 9-甲撑-2, 4, 3-苯并二氧硫庚-3-氧化物, 是 α -硫丹和 β -硫丹两种异构体的混合物, 比例为 7:3。分子式为 $C_9H_6Cl_6O_3S$ 相对分子质量为 406.95。纯品为棕色结晶固体, 有二氧化硫气味, 商品可以是可湿性粉剂或乳状液体。微溶于水, 可溶于多数有机溶剂中, 如二甲苯、煤油、氯仿、丙酮等^[2, 12, 13]。对光稳定, 在碱性环境下缓慢水解^[12]。

2 毒理学研究

硫丹能够通过消化道、皮肤、呼吸道侵入人体^[14], 具有

高亲脂性, 吸收后可分布在肝脏、脂肪等组织器官中^[4, 13]。对大鼠脑组织中毒物分布研究发现 α -硫丹异构体浓度次序为 大脑 > 脑干 > 小脑^[13]。代谢主要通过肝脏^[15], 硫丹及其代谢产物硫丹硫酸酯、硫丹- α -羟基醚、硫丹内酯、硫丹二醇等可从粪便、尿液、胆汁中排出, 也可通过乳汁排泄^[13]。有动物实验表明给予哺乳羊一次经口 0.3 mg/kg ¹⁴C 标记的硫丹后, 22 d 内全部排出, 经粪便中排出约 50%, 尿中排出 41%, 乳汁中排出 1%^[13]。给予兔一次注射硫丹 2.0 mg/kg, 5 d 内从尿中排出总量的 29%^[13]。Arrebola FJ 等研究表明, 在职业接触人群尿中 α -硫丹的排泄比 β -硫丹快, α -硫丹半衰期 < 1 d 而 β -硫丹的半衰期 > 1 d^[6]。

硫丹属于高毒类农药。大鼠口服 LD_{50} 为 18~43 mg/kg, α -硫丹毒性较 β -硫丹大^[2]。给予大鼠硫丹 6.0 mg/kg 30 d, 雌性大鼠死亡率为 30%, 而雄性无死亡^[17]。经皮毒性 LD_{50} 雌性为 130 mg/kg, 雌性 78 mg/kg^[2]。估计人口服致死剂量在 50~500 mg/kg^[14]。

有研究认为硫丹的神经毒性作用可影响 5-羟色胺能系统及胆碱能系统^[17-19]; 有人认为硫丹的毒作用类似 GABA 拮抗物作用, 并使 Na^+ - K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶活性抑制, 致使细胞内 Ca^{2+} 蓄积, 导致中枢神经系统处于持续兴奋状态^[4]。

3 临床特点的研究

3.1 中毒途径

经口中毒是硫丹中毒最主要的侵入途径, 因硫丹生产、包装、使用过程中未做好防护措施引起的职业中毒主要经呼吸道、皮肤吸收^[20]。在我们登记的 90 例病例中, 经口中毒者 71 例, 经呼吸道、皮肤中毒者 19 例。

3.2 潜伏期

Blanco Coronado JL 等人报道的 6 例经口中毒患者均在口服

收稿日期: 2004-03-17; 修回日期: 2004-04-26

作者简介: 谢立璟 (1978-), 女, 北京人, 医师, 从事中毒控制

工作

后1~4 h出现临床症状^[3], 另有报道一16岁企图自杀的女性中毒患者在口服35%硫丹75 ml后立即出现症状^[9]。Grimmett WG等人报道1例既往有癫痫病史的28岁女性患者自体静脉给予1 ml浓度不详的硫丹液体后立即出现不适症状, 15 min后出现抽搐^[4]。

3.3 临床表现

3.3.1 神经系统 中枢神经系统是急性硫丹中毒最主要的靶器官, 轻度中毒可出现乏力、头痛、头晕、焦虑、兴奋、易激惹、震颤、感觉异常、定向障碍、精神混乱等症状; 重度可出现癫痫大发作, 严重者有癫痫持续状态、昏迷、呼吸衰竭、呼吸心跳骤停^[2-9]。中毒控制中心登记的90个中毒病例中, 有56例发生抽搐。少数患者在急性中毒症状控制后逐渐表现出认知、情感、记忆、语言、视觉-运动协调障碍, 不能做稍复杂的动作, 不能与他人正常交流^[5]。呼吸衰竭是硫丹中毒最常见的直接死因。我们随访的9例死亡病例中7例死于呼吸衰竭, 2例死于多脏器功能衰竭。

3.3.2 消化系统 各种中毒途径导致的急性硫丹中毒均可出现腹部不适、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状^[2]。部分病人可出现肝脏损害, 肝功能异常^[4], 这是因硫丹对肝细胞的直接毒性还是因抽搐导致机体缺氧造成的损害, 目前还不清楚。

3.3.3 呼吸系统 病情严重者常合并急性肺水肿, 主诉有胸闷、呼吸困难, 甚至出现窒息和发绀等症状, 肺部听诊可闻及湿性啰音^[4,7]。部分经口中毒患者可因误吸导致吸入性肺炎^[3]。

3.3.4 其他 部分患者可出现肾脏损害, 少数患者出现急性肾功能衰竭^[4,8], 可出现严重的代谢性酸中毒^[3]。有些患者可出现血小板减少症, 并伴有血糖升高^[3]。个别患者出现横纹肌溶解, 中毒后第5天在尿中仍能检出肌红蛋白^[4], 但致病原因尚不清楚。一些经皮肤接触的患者可表现出皮肤瘙痒、红肿、斑疹等刺激症状^[4]。动物实验显示可有血糖和脑中谷胱甘肽的明显升高, 血浆中钙的浓度明显下降, 最大幅度可于中毒后4 h降低35%^[12]。

3.4 急性硫丹中毒的实验室检查

有病例报道急性硫丹中毒患者MRI检查显示有枕部皮层、豆状核、尾状核的高密度改变并伴有出血^[9]。脑电图显示双侧大脑出现慢波、尖波以及尖-慢波综合, 表明大脑有癫痫样放电^[6,22]。

一次因同时误服发生的5人中毒事件中, 有1例死亡, 患者血中毒物浓度为2.85 mg/L, 4例存活患者血中毒物浓度0.29~0.67 mg/L^[3], 可以考虑血中毒物浓度与病情及预后有一定关系。

4 治疗

硫丹中毒至今尚无特效解毒剂。治疗原则: 尽早彻底清除毒物, 迅速控制抽搐等临床症状, 积极防治脏器损害, 加强对症治疗。经呼吸道、皮肤导致的职业接触中毒并不少见, 中毒后应立即将患者转移到新鲜空气处, 脱去被污染的衣服, 并反复用肥皂水清洗皮肤、头发、指甲。眼部接触后应用大

量清水反复冲洗至少15 min。口服中毒者应立即催吐、洗胃、导泻。洗胃后可给予活性炭, 1例口服30%硫丹200 ml的患者, 中毒剂量远远超过致死量, 洗胃后被给予活性炭, 病人存活^[7,23], 不排除与使用活性炭有关。经口中毒患者不应口服油剂, 因可增加亲脂性毒物在肠内的吸收。积极控制抽搐是病人抢救成功的关键, 对抽搐患者提倡早期、足量、长时应用镇静剂, 如镇静剂减量太快, 易造成再度出现抽搐, 加重病情, 镇静剂可持续应用48~72 h后根据病情逐渐减量停用^[10]; 如果使用镇静剂仍不能有效控制抽搐, 可选用肌松剂, 有病例报道用潘库溴胺4 mg静脉注射及持续小剂量输入能有效控制抽搐。但肌松剂有加重病人呼吸肌麻痹的危险, 使用时一定要注意观察呼吸变化, 必要时给予机械通气, 维持呼吸功能^[11]。还需特别强调指出的是, 应积极防治脑水肿、肺水肿, 以提高患者抢救成功的机会。

综上所述, 急性硫丹中毒病例时有发生, 临床主要以综合对症治疗为主。为了提高对急性硫丹中毒的认识, 今后还需加强对硫丹代谢、中毒机制、毒物检测、解毒药物及血液净化技术等方面的研究。

(本文撰写中得到了本所 苕柏教授、孙承业教授的精心指导, 特此致谢!)

参考文献:

- [1] Naqvi SM, Vaishnavi C. Bioaccumulative potential and toxicity of endosulfan insecticide to non-target animals [J]. *Comp Biochem Physiol C*, 1993, 105 (3): 347-361.
- [2] Hayes WJ, Laws ER. *Handbook of Pesticide Toxicology* [M]. Academic Press, Inc, San Diego, 1991. 847-850.
- [3] Blanco-Coronado JL, Repetto MD, Ginestal RJ, et al. Acute intoxication by endosulfan [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1992, 30: 575-583.
- [4] Grimmett WG, Dzendolek I, Whyte I. Intravenous Thiodan (30% endosulfan in xylene) [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1996, 34 (4): 447-452.
- [5] Aleksandrowicz DR. Endosulfan poisoning and chronic brain syndrome [J]. *Arch Toxicol*, 1979, 43: 65-68.
- [6] Pradhan S, Pandey N, Phadke RV, et al. Selective involvement of basal ganglia and occipital cortex in a patient with acute endosulfan poisoning [J]. *J Neurol Sci*, 1997, 147 (2): 209-213.
- [7] Shemesh Y, Bourvine A, Gold D, et al. Survival after acute endosulfan intoxication [J]. *Clinical toxicology*, 1988, 26: 265-268.
- [8] Lo RS, Chan JC, Codrnan CS, et al. Acute tubular necrosis following endosulphan insecticide poisoning [J]. *Clin Toxicol*, 1995, 33: 67-69.
- [9] Ely TS, Macfarlane JW, Galen WP, et al. Convulsions in thiodan workers. A preliminary report [J]. *J Occup Med*, 1967, 9: 35-37.
- [10] 袁振祥, 韩秀敏, 李召芳, 等. 赛丹农药中毒31例抢救体会 [J]. *临床荟萃*, 2002, 17 (22): 1347.
- [11] 吴伟东. 急性硫丹中毒一例 [J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(1): 40.
- [12] WHO. *IPCS Health and Safety Guide No 17: Endosulfan health and safety guide* [M]. Geneva: WHO, 1988. 8.
- [13] Gupta HK, Gupta RC. Pharmacology, toxicology and degradation of endosulphan [J]. *Toxicology*, 1979, 13 (2): 115-130.

- [14] Sitting M. Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens [M]. Noyes Publications, Park Ridge, 1991. 703-704.
- [15] Deema P, Thompson E, Ware GW. Metabolism, storage and excretion of ^{14}C endosulfan in the mouse [J]. J Econ Entomol, 1966, 59 (3), 546.
- [16] Areboka FJ, Martinez JL, Fernandez A. Excretion study of endosulfan in urine of a pest control operator [J]. Toxicol Lett, 1999, 107: 15-20.
- [17] Paul V, Balasubramaniam E, Jayakumar AR, et al. A sex-related difference in the neurobehavioral and hepatic effects following chronic endosulfan treatment in rats [J]. Eur J Pharmacol, 1995, 293 (4): 355-360.
- [18] Lakshmana MK, Raju TR. Endosulfan induces small but significant changes in the levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the developing rat brain and deficits in the operant learning performance [J]. Toxicology, 1994, 91 (2): 139-150.
- [19] Paul V, Balasubramaniam E, Kazi M. The neurobehavioral toxicity of endosulfan in rats: a serotonergic involvement in learning impairment [J]. Eur J Pharmacol, 1994, 270 (1): 1-7.
- [20] WHO. IPCS Health and Safety Guide No 17: Endosulfan health and safety guide [M]. Geneva: WHO, 1988. 11.
- [21] Garg A, Kurwar K, Das N, et al. Endosulfan intoxication; blood glucose, electrolytes, Ca levels, ascorbic acid and glutathione in rats [J]. Toxicol Lett, 1980, 5: 119-123.
- [22] Tiberin P, Kristal N, Israeli R. EEG findings in poisoning by endosulfan [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1970, 28 (6): 642.
- [23] Barceloux D, McGuigan M, Hartigan-Go K. Position statement: cathartics [J]. Clin Toxicol, 1997, 5: 743-752.

δ 氨基- γ -酮戊酸脱水酶基因多态性与铅毒性的遗传易感性

黄瑞雪¹, 黄德群²

(1. 中南大学湘雅医学院公共卫生学院, 湖南长沙 410078; 2. 湖南省株洲市第一医院, 湖南株洲 412000)

摘要: δ 氨基- γ -酮戊酸脱水酶 (ALAD) 是参与血红素生物合成的关键酶之一, 可催化两分子的 δ 氨基- γ -酮戊酸 (ALA) 聚合成卟胆原 (PBG)。有研究表明, ALAD 基因多态性与铅中毒的易感性相关, 分布存在种族差异, 其等位基因 ALAD1 个体骨铅含量高, ALAD2 个体血铅值较高。本文综述 ALAD 基因多态性与铅中毒易感性的研究进展。

关键词: δ 氨基- γ -酮戊酸脱水酶 (ALAD) 基因; 基因多态性; 铅毒性; 易感性

中图分类号: R995 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2004)03-0179-03

δ Amino- γ -levulinic acid dehydrase (ALAD) gene polymorphism and susceptibility to lead toxicity

HUANG Rui-xue¹, HUANG De-qun²

(1. School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China; 2. The First Hospital of Zhuzhou, Zhuzhou 412000, China)

Abstract: The δ amino- γ -levulinic acid dehydrase (ALAD) gene is located in chromosome 9q34 coded for δ aminolevulinic acid dehydratase (ALAD). ALAD is one of crucial enzymes involved in bio-synthesis of heme, which can catalyze two molecules of ALA to polymerize into a porphobilinogen (PBG). ALAD gene is polymorphic with two codominant alleles ALAD1 and ALAD2. Gene polymorphism of ALAD relates with susceptibility to lead toxicity and its genotype frequencies vary by race. Bone lead content is higher in the individuals with ALAD1 allele, and blood level of lead higher in those with ALAD2 allele. Research progress in ALAD gene polymorphism and susceptibility to lead toxicity is reviewed in this paper.

Key words: δ amino- γ -levulinic acid dehydrase (ALAD) gene; Genetic polymorphism; Lead toxicity; Susceptibility

流行病学调查表明, 在相同的铅接触环境下不同个体对铅的损伤作用在易感性方面存在很大的差异, 其遗传学基础是基因组 DNA 序列的变异, 每 500~1 000 个碱基对中可能有 1 个单核苷酸多态性。这些单核苷酸多态性及其特定组合是机体易感性差异的重要原因。因此, 基因多态性的研究对筛选和保护易感人群并采取有效的干预措施具有十分重要的意义^[1]。目前已发现的 δ 氨基- γ -酮戊酸脱水酶 (ALAD) 的基因多态性与铅的毒物代谢动力学方面有密切联系。本文简要综述 ALAD 基因与铅中毒的关系。

1 ALAD 的基因多态性

ALAD 是参与血红素生物合成的关键酶之一, 可催化两分子的 δ 氨基- γ -酮戊酸 (ALA) 聚合成卟胆原 (PBG)。1981 年 Petrucci 首次发现 ALAD 具有多态性, 其基因定位于染色体 9q34, 全长 16kb, 2 种等位基因分别为 ALAD1 和 ALAD2, 可产生 3 种同工酶: ALAD1-1, ALAD1-2 和 ALAD2-2, 这 3 种同工酶活性相近, 但功能相异。与 ALAD1 相比, ALAD2 基因在第 177 位碱基上发生了 G→C 颠换, 产生了一个新的限制性内切酶 (MspI) 酶切位点, 引起在多肽上对应的第 59 位带正电荷的赖氨酸被电中性的精氨酸代替。这种氨基酸的置换增加了 ALAD2 与铅的亲和力, 从而增加个体对铅中毒的易感性^[2]。

收稿日期: 2003-03-14; 修回日期: 2003-05-22

作者简介: 黄瑞雪(1972-), 女, 讲师, 研究方向: 工业毒理学。