

## 经皮和经口途径有机磷农药中毒后胆碱酯酶活性与中毒程度的不对等性比较

孙中吉 张建明 王辉 刘军平

**【摘要】** 目的 总结经皮和经口有机磷农药中毒的治疗经验。方法 同期观察全血胆碱酯酶活性低于 0.50 的 34 例经皮途径(经皮组,中度 19 例,重度 15 例)和 50 例经口途径(经口组,中度 22 例,重度 28 例)有机磷农药中毒患者的临床表现,比较同等中毒程度时两组胆碱酯酶活性的变化以及阿托品用量的差异。结果 同等中毒程度时,治疗前两组胆碱酯酶活性差异无显著性( $P > 0.05$ ),但经皮组中毒症状明显轻于经口组。治疗后 24、48 和 72 h 胆碱酯酶活性测定值经皮组明显高于经口组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。经皮组阿托品化用量及阿托品总量明显少于经口组,且解毒治疗时间也明显短于经口组( $P$  均  $< 0.01$ )。结论 胆碱酯酶活性相同情况下,经皮有机磷农药中毒患者的临床症状轻于经口有机磷农药中毒者,阿托品用量明显少于经口有机磷农药中毒者,胆碱酯酶活性的恢复经皮中毒患者先于经口有机磷农药中毒患者。

**【关键词】** 中毒; 有机磷农药; 胆碱酯酶; 治疗

**Cholinesterase activity is not parallel to symptoms in patients suffering from organophosphorous pesticide poisoning through skin or by gastrointestinal tract** SUN Zhong-ji, ZHANG Jian-ming, WANG Hui, LIU Jun-ping. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Chinese People Force Police Army's Medical College, Tianjin 300162, China

**【Abstract】** **Objective** To sum up the experience of treating patients suffering from organophosphorous pesticide poisoning either through skin or through gastrointestinal tract. **Methods** The cholinesterase activity was less than 0.50 in all patients. They were divided into two groups: poisoning through skin (skin group) and by gastrointestinal route (gastrointestinal group). The number of poisoning through skin or gastrointestinal tract was 34 (19 cases of middle degree and 15 cases of severe degree) and 50 (22 cases of middle degree and 28 cases of severe degree), respectively. The blood cholinesterase activities were determined during the disease course, the clinical symptoms and signs were recorded, and the quantity of atropine used for treatment in respective group was also recorded. **Results** There were no difference in the cholinesterase activities at the same degree between two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). But the symptoms of the patients in gastrointestinal group were more serious than in skin group. The cholinesterase activities of the patients in the skin group were higher significantly than that in the gastrointestinal group at 24, 48 and 72 hours after treatment ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The total amount of atropine to achieve atropinization was less in the skin group than that of the gastrointestinal group. The time for restoration of cholinesterase activity was shorter in skin group than the gastrointestinal group (both  $P < 0.01$ ). **Conclusion**

With the same level of enzymatic activity of cholinesterase, the symptoms of the patients poisoned via gastrointestinal tract are more serious than poisoning through skin, and the quantity of atropine is used very much more. Reactivation of the cholinesterase is earlier in patients poisoned by skin route.

**【Key words】** poisoning; organophosphorous pesticide; cholinesterase; treatment

有机磷农药中毒是常见急症之一。中毒途径包括口服、皮肤接触和呼吸道吸入。总结有机磷农药中毒的救治经验,我们发现在胆碱酯酶活性相同情况下,经皮途径有机磷农药中毒患者的中毒症状明显轻于经口途径中毒的患者;且阿托品治疗用量及病程也明显少于经口中毒的患者,报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 病例:**选择 2004 年 4 月—2005 年 10 月本院收治的有机磷农药中毒患者作为研究对象,其全血

胆碱酯酶活性低于 0.50,其中 34 例为经皮中毒(经皮组),50 例为经口中毒(经口组)。经皮组中男 34 例,平均年龄(41±11)岁;经口组中男 18 例,女 32 例;平均年龄(44±19)岁。以酶学为诊断依据<sup>[1]</sup>,每组患者根据中毒程度再分为中度及重度中毒两个亚组,中度中毒中经皮组 19 例,经口组 22 例;重度中毒中经皮组 15 例,经口组 28 例。

**1.2 胆碱酯酶活性的测定:**采用丁酰硫代胆碱法,试剂盒由北京中生北控生物科技有限公司提供。采用双盲法送检患者治疗前及治疗后 24、48 和 72 h 的新鲜无溶血标本。测定条件:波长 405 nm、温度

作者单位:300162 天津,武警医学院附属医院

作者简介:孙中吉(1962-),男(汉族),江苏省人,副主任医师。

37℃、比色杯光径 1 cm,分别读取初始以及 30、60 和 90 s 的吸光度,计算出血清胆碱酯酶活性。

**1.3 治疗方法:**经口中毒患者入院后常规给予清水反复洗胃,直至洗出液清亮、无色、无味,洗胃液总量一般达 20~50 L。然后再用硫酸钠 20~40 g 溶于 20 ml 水中,经胃管注入导泻。经皮中毒患者入院后,常规用肥皂水及清水清洗污染皮肤、毛发和指甲。按临床中毒程度选用特效解毒药治疗(表 1)。阿托品停用以临床症状消失且胆碱酯酶活性稳定在 0.50~0.60 以上为依据;解毒治疗时间以使用阿托品的时间为准。两组常规对症治疗原则相同。

**1.4 统计学处理:**数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 *t* 检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者主要临床表现(表 2):**同等中毒程度时,经皮组的中毒症状明显轻于经口组;解毒治疗时间也明显短于经口组( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。

**2.2 两组患者全血胆碱酯酶活性及阿托品用量比较(表 3):**同等中毒程度时,治疗前经皮组和经口组患者胆碱酯酶活性差异无显著性( $P$  均  $>0.05$ );治

疗后 24、48 和 72 h,经皮组胆碱酯酶活性明显高于经口组( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。经皮组阿托品化用量及阿托品总量明显少于经口组( $P$  均  $<0.01$ )。

**3 讨论**

**3.1 全血胆碱酯酶活性与有机磷农药中毒相关临床表现:**全血胆碱酯酶活性是诊断有机磷农药中毒的特异性实验性指标,对中毒程度轻重、疗效判断和估计预后均极为重要,正常人全血胆碱酯酶活性值为 1.00,0.50~0.70 为轻度中毒,0.30~0.50 为中度中毒,0.30 以下为重度中毒。急性中毒发病时间与毒物种类、剂量和侵入途径密切相关。经皮中毒一般在接触 2~6 h 后发病,口服中毒在 10 min~2 h 内出现症状,一旦中毒症状出现后,病情迅速发展。一般认为轻度中毒的临床表现为:头晕、头痛,恶心、呕吐,无力、多汗、胸闷,瞳孔缩小;中度中毒:除上述症状加重外,还有肌纤维颤动;重度中毒:除上述症状,并出现昏迷、肺水肿、呼吸肌麻痹、脑水肿等。值得注意的是,本研究结果表明:不同途径有机磷农药中毒的全血胆碱酯酶活性下降程度与临床表现并非一致。胆碱酯酶活性在 0.30~0.50 时,经皮中毒出现肌纤维颤动、共济失调症状者明显少于经口中毒;

表 1 有机磷农药中毒的解毒治疗方案

Table 1 The antidotal scheme for treating organophosphorous pesticide poisoning

药品	用法	轻度中毒	中度中毒	重度中毒
碘解磷定	首剂量	0.4 g 静脉注射(静注)	0.8~1.2 g 静注	1.2~1.6 g 静注
	此后重复剂量	2 h 后重复 1 次	每次 0.4 g, 每 2 h 1 次×3 次	每次 0.4 g, 每 1 h 1 次×6 次
阿托品	首剂量	1~2 mg 皮下注射	2~4 mg 静注	5~10 mg 静注
	此后重复剂量	每 60 min 给予 1~2 mg	每 30~60 min 给予 1~2 mg	每 10~30 min 给予 2~10 mg
	阿托品化	每 4~6 h 给予 0.5 mg	每 4~6 h 给予 0.5~1.0 mg	每 2~6 h 给予 0.5~1.0 mg

表 2 两组患者主要临床表现的比较

Table 2 Comparison of the main clinical symptom and sign of the patients between two groups

组别	例数 (例)	M 样表现[例(%)]					N 样表现[例(%)]			中枢神经系统表现[例(%)]			解毒治疗时间 ( $\bar{x}\pm s, h$ )
		瞳孔缩小	多汗流涎	恶心呕吐	二便失禁	肺水肿	肌颤痉挛	烦躁不安、共济失调	昏迷	呼吸麻痹	死亡		
中度中毒	经皮组	19(100.0)	19(100.0)	19(100.0)	0(0)	0(0)	9(47.4) <sup>△</sup>	13(68.4)*	0(0)	0(0)	0(0)	36.0±6.2 <sup>△</sup>	
	经口组	22(100.0)	22(100.0)	22(100.0)	2(9.1)	0(0)	20(90.9)	21(95.5)	0(0)	0(0)	0(0)	48.0±7.8	
重度中毒	经皮组	15(100.0)	15(100.0)	15(100.0)	3(20.0)	11(73.3) <sup>△</sup>	12(80.0)*	15(100.0)	9(60.0) <sup>△</sup>	2(13.3)	0(0)	47.0±11.6 <sup>△</sup>	
	经口组	28(100.0)	28(100.0)	28(100.0)	6(21.4)	28(100.0)	28(100.0)	28(100.0)	26(100.0)	6(21.4)	2(7.1)	76.0±10.4	

注:与经口组比较:\* $P<0.05$ ,<sup>△</sup> $P<0.01$ ;M 样表现:毒蕈碱样表现,N 样表现:烟碱样表现

表 3 两组患者全血胆碱酯酶活性和阿托品用量的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of cholinesterase activity and the quantity of atropine used in treatment between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数 (例)	胆碱酯酶活性				阿托品治疗		
		治疗前	治疗后 24 h	治疗后 48 h	治疗后 72 h	阿托品化用量(mg)	阿托品总量(mg)	
中度中毒	经皮组	19	0.387±0.081	0.560±0.053 <sup>△</sup>	0.623±0.061 <sup>△</sup>	0.665±0.070*	8.7±4.2 <sup>△</sup>	14.0±6.5 <sup>△</sup>
	经口组	22	0.414±0.072	0.506±0.043	0.558±0.057	0.619±0.060	24.9±10.1	36.8±11.6
重度中毒	经皮组	15	0.273±0.025	0.551±0.052 <sup>△</sup>	0.636±0.058 <sup>△</sup>	0.657±0.065*	30.0±10.5 <sup>△</sup>	41.5±11.2 <sup>△</sup>
	经口组	28	0.266±0.030	0.412±0.102	0.538±0.067	0.602±0.068	50.6±12.7	74.4±16.3

注:与经口组比较:\* $P<0.05$ ,<sup>△</sup> $P<0.01$

在胆碱酯酶活性小于 0.30 时,经口中毒出现肌颤、肺水肿和昏迷者明显高于经皮中毒者。分析认为:①经皮接触有机磷农药中毒过程中,毒物吸收较慢,体内胆碱酯酶活性逐渐下降,中毒症状在机体代偿-失代偿过程中渐渐显现出来。就诊时,患者的胆碱酯酶活性正处于中毒后的最低水平,而临床症状相对较轻。②经皮有机磷农药中毒可能是间断或慢性中毒过程,故体内对积聚的乙酰胆碱耐受性增高,所以胆碱酯酶活性已有明显下降时,临床症状并不严重。③经口有机磷农药中毒时,由于毒物吸收迅速,胆碱酯酶活性下降亦迅速,与经皮中毒比较,几乎没有代偿过程,故中毒症状显著。④有机磷毒物经胃肠道吸收后,主要经肝脏生物转化,有些种类的有机磷化合物如对硫磷、内吸磷等,在代谢初期通过肝细胞微粒体的氧化酶系统氧化后毒性反而增强,所以经口中毒者出现中毒症状后病情迅速发展。⑤经口中毒者存在毒物持续吸收、肠肝循环<sup>[2]</sup>等现象,不断有新的胆碱酯酶被抑制,致使中毒症状迁延甚至反跳。

**3.2 全血胆碱酯酶活性恢复与阿托品化治疗:**胍类化合物吡啶环中带正电荷的季胺氮能被磷酸化胆碱酯酶阴离子部位吸引;而其胍基与磷原子有较强的亲和力,因而可与磷酸化胆碱酯酶中的磷形成结合物,使其与胆碱酯酶的酯解部位分离,从而恢复胆碱酯酶活性。显然,早期、足量应用胆碱酯酶复活剂对抢救成功有非常重要的作用,其对解除 N 样症状较为明显,但对已老化的胆碱酯酶无复活作用<sup>[1]</sup>。临床治疗经验表明,阿托品对各种程度有机磷农药中毒有很好的效果。这是因为阿托品能与乙酰胆碱争夺胆碱受体,起到阻断乙酰胆碱对副交感神经和中枢神经系统毒蕈碱受体的作用,对缓解 M 样症状和对抗呼吸中枢抑制有效,但对 N 样症状和恢复胆碱酯酶活性无作用。所以临床上有机磷农药中毒急救方案是胆碱酯酶复活剂与阿托品联合应用。

本组资料显示:在相同剂量胆碱酯酶复活剂基础上,经皮中毒者的阿托品用量明显少于经口中毒者;且胆碱酯酶恢复速度明显快于经口中毒者。分析原因:①经皮中毒者入院时中毒症状已处于顶峰,也就是说胆碱酯酶活性已下降到最低点。这是因为入院后及时脱去被污染衣服,用肥皂水及清水清洗皮肤、毛发、指甲后,几乎可以完全达到防止毒物再吸收。因此,实施解毒治疗后,胆碱酯酶活性可较快恢复。②经口中毒者入院后尽管及时洗胃,但并不能完全阻止进入胃肠道的毒物继续吸收。此时病程处于进展期,胆碱酯酶活性受到持续抑制<sup>[3]</sup>。故有人提出

72 h 内应持续静脉滴注胆碱酯酶复活剂<sup>[4]</sup>。本组经皮组治疗后 24、48 和 72 h 胆碱酯酶活性高于经口组,经皮有机磷农药中毒患者阿托品化用量和阿托品总量显著少于经口中毒者,应引起临床医生的高度重视。阿托品治疗的关键因素是阿托品化、阿托品中毒、阿托品不足。所谓阿托品化即临床出现瞳孔较前散大、口干、皮肤干燥和颜面潮红、肺部啰音消失及心率加快,如不及时减量,患者可由中毒症状一度好转,变为意识模糊、烦躁不安、抽搐、昏迷和尿潴留,提示阿托品中毒,应停用阿托品。不难理解,如果阿托品用量不足,就无法有效解除有机磷中毒症状。因此,根据中毒程度,早期、适量、多次静注阿托品,在短时间内(1 h 左右)迅速达到阿托品化,且维持阿托品抗胆碱能的有效血药浓度在较高水平<sup>[5]</sup>,是成功抢救有机磷农药中毒的重要环节。

长期以来,对有机磷农药中毒的解毒治疗,虽然人们的共识是胍类复能剂和阿托品联合应用,但由于前者对已老化的磷酸化胆碱酯酶无效,过分强调阿托品的抗毒作用常导致阿托品中毒<sup>[6]</sup>。所以采用微量泵持续静注阿托品可避免间断静脉给药血药浓度的峰、谷现象<sup>[7]</sup>,仔细观察病情变化可安全地控制阿托品的入量。正确掌握阿托品的用量,在于准确理解阿托品化与阿托品轻微中毒的分界线,一般以患者出现轻微燥动不安、摸空、讲糊话为临床征象<sup>[8]</sup>。阿托品停用以临床症状消失,且胆碱酯酶活性稳定在 0.50~0.60 以上为参考依据<sup>[6,8,9]</sup>。

#### 参考文献:

- 1 叶任高,陆在英.内科学[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2000:954-961.
- 2 侯云修,傅风华,刘世文,等.不同有机磷杀虫剂中毒家兔血胆汁游离毒质的分布[J].中华内科杂志,2002,41(12):795-797.
- 3 刘元发,傅风华,张德勇,等.口服有机磷农药中毒者血胆碱酯酶、血及胃液有机磷的相关研究[J].中华内科杂志,1997,36(3):478-479.
- 4 韩玉平,刘冰.持续静脉滴注胆碱酯酶复能剂救治重度急性有机磷中毒[J].河北医药,2004,26(9):729-730.
- 5 王永健,石礼,肖振文,等.阿托品化定量观察在重度有机磷中毒救治中的应用研究[J].中国急救医学,2003,23(8):583-584.
- 6 黄韶清,邱泽武.有机磷农药中毒抗毒剂的合理使用[J].中华急诊医学杂志,2003,12:431-432.
- 7 杨华民,杜宝玉.微量泵持续静脉泵入阿托品抢救有机磷中毒的临床分析[J].医师进修杂志,2005,28(11):52.
- 8 赵德禄.有机磷农药中毒反跳与阿托品过量的鉴别和治疗[J].中华内科杂志,1998,37(9):639-640.
- 9 单沙林,王汉斌.急性有机磷农药中毒的正确救治[J].中国危重病急救医学,1999,11(5):314-316.

(收稿日期:2007-01-30)

(本文编辑:李银平)