

急性有机磷农药中毒解毒药物应用的临床观察

李振富 尤润生 马君秀 甄国栋 曹思清

【关键词】 中毒, 农药; 阿托品化; 解毒药物; 氯磷定; 阿托品

急性有机磷农药中毒(AOPP)在基层医院是一种常见急症,其中毒机制早已阐明,救治也有一套完整的方案。但是传统的治疗方案中抗胆碱药和胆碱酯酶复能剂的用量偏大,近年来有专家提出,大量、长期应用胆碱酯酶复能剂治疗及预防中间综合征可造成一些严重的副作用。为探讨解毒药物的合理应用方法,我们根据多年来救治 AOPP 的经验,结合近年来对抗胆碱药和胆碱酯酶复能剂药理作用的进一步认识并参考有关资料,总结出一套新的方法。为验证这一方法的有效性,从 2006 年 1 月 1 日开始试验,获得了较为满意的效果,现将救治体会总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择本院急诊科 2006 年 1 月 1 日至 2009 年 6 月 30 日救治的 AOPP 患者 897 例,按照随机原则分为观察组 421 例,对照组 476 例。观察组中男 179 例,女 242 例;平均年龄(45.17±8.42)岁;均为口服吸收中毒,其中敌敌畏 163 例,辛硫磷 85 例,甲胺磷 109 例,乐果 37 例,氧化乐果 8 例,水胺硫磷 2 例,甲拌磷 3 例,对硫磷 9 例,复合有机磷制剂 5 例;轻度中毒 15 例,中度中毒 143 例,重度中毒 263 例;低毒类中毒 85 例,中毒类 37 例,高毒类 282 例,剧毒类 12 例,复合制剂 5 例多为低、中毒类,少量高毒类(按非剧毒类分析)。对照组中男 215 例,女 261 例;平均年龄(44.11±8.80)岁;均为口服吸收中毒,其中敌敌畏 158 例,辛硫磷 116 例,甲胺磷 107 例,乐果 43 例,氧化乐果 36 例,甲拌磷 5 例,对硫磷 5 例,复合有机磷制剂 6 例;轻度中毒 42 例,中度中毒 166

表 1 两组高、中、低毒类 AOPP 患者阿托品、氯磷定的应用时间、总用量以及住院时间比较(±s)

组别	例数	阿托品应用时间(h)	阿托品应用总量(mg)	氯磷定应用时间(h)	氯磷定应用总量(g)	住院时间(d)
对照组	466	138.80±18.51	218.90±27.45	83.21±12.91	8.04±2.35	9.15±2.37
观察组	409	19.06±5.60*	44.94±16.08*	22.18±4.99*	1.93±0.29*	2.94±1.06*

注:AOPP:急性有机磷农药中毒;与对照组比较,*P<0.01

例,重度中毒 268 例;低毒类中毒 116 例,中毒类 43 例,高毒类 301 例,剧毒类 10 例,复合制剂 6 例。两组患者年龄、性别、中毒种类与程度及一般情况差异无统计学意义,有可比性。本研究符合医学伦理学标准,经患者及家属知情同意。

1.2 治疗方法:两组患者常规对症治疗相同。

1.2.1 对照组:应用传统的治疗方法,首次阿托品按重度中毒 10~20 mg,中度中毒 5~10 mg,轻度中毒 2~4 mg 静脉注射(静注)^[1],用药达到传统的阿托品化标准后,继续维持一段时间的阿托品化,然后逐渐减量,维持量一般先从重度中毒给予阿托品 3~5 mg,中度中毒 1~2 mg,轻度中毒酌情应用,每 15~30 min 静注 1 次开始,出现阿托品过量现象后减量,直至停药,传统的阿托品化(即出现颜面潮红、皮肤干燥、口干、瞳孔散大、心率增快、体温升高、肺内湿啰音消失)指导阿托品使用。氯磷定按重度中毒每日 2~3 g 分次肌肉注射(肌注);中度中毒每次 1 g、每日 1 次肌注;轻度中毒每日 0.5 g 肌注,最多应用 3 d。

1.2.2 观察组:入院即刻给予阿托品 10 mg 静注,少数极危重患者(出现呼吸衰竭、休克等)给予 20 mg 静注,15~30 min 未达到阿托品化再给予 5 mg,观察 15~30 min 后若仍达不到阿托品化再按患者病情酌情应用,直至达到阿托品化为止。达阿托品化标准:出汗消失、瞳孔恢复正常或轻度扩大、心率 90~100 次/min、体温正常、肺内湿啰音消失。达阿托品化后不再继续维持阿托品用药,待出现轻度中毒症状或将要出现

中毒症状再应用阿托品。轻度中毒症状表现为:患者出现头晕、恶心、呕吐及腹痛等(昏迷及自己不能表述者仍需按出汗、心率、瞳孔等综合判断),这些症状出现一般早于出汗、瞳孔缩小及肺内湿啰音症状。氯磷定按每次 1 g、每日 2 次肌注,只要不再应用阿托品就不再应用氯磷定,一般应用 1~2 d。

1.3 观察指标:阿托品、氯磷定应用时间、总用量及尿滞留、呼吸衰竭发生例数、病死率、治愈率、住院时间及血胆碱酯酶活性(速率法测定)等。

1.4 统计学分析:采用 SPSS 11.0 统计软件,计量资料以均数±标准差(±s)表示,采用两独立样本 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ² 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组高、中、低毒类 AOPP 患者阿托品、氯磷定应用时间、总用量及住院时间比较(表 1):观察组平均应用阿托品、氯磷定时间均在 24 h 以内,较对照组明显缩短,且总用量也明显减少,住院时间明显缩短(均 P<0.01)。

2.2 两组剧毒类 AOPP 患者阿托品、氯磷定应用时间、总用量及住院时间比较(表 2):观察组阿托品、氯磷定应用时间均超过 24 h,但仍较对照组明显缩短,且总用量也明显减少,住院时间明显缩短(均 P<0.01)。

2.3 两组不良反应、病死率和后遗症发生率比较(表 3):观察组患者尿滞留、高热、烦躁不安等不良反应的发生率均较对照组明显下降(均 P<0.01);但两组间病死率及反跳、迟发性周围神经病等

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.08.021

基金项目:山东省科技攻关计划项目(2009GGA13002);山东省临沂市科技发展计划项目(080103044)

作者单位:276400 沂水,山东省临沂市沂水中心医院急诊科

Email:mjxnice@126.com

表 2 两组剧毒类 AOPP 患者阿托品、氯磷定的应用时间、总用量以及住院时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	阿托品应用时间(h)	阿托品应用总量(mg)	氯磷定应用时间(h)	氯磷定应用总量(g)	住院时间(d)
对照组	10	260.72±15.83	269.88±13.18	95.76±7.93	15.84±3.06	9.96±1.49
观察组	12	120.06±7.31*	214.82±10.05*	48.94±3.07*	3.95±0.29*	6.47±1.42*

注:AOPP:急性有机磷农药中毒;与对照组比较,* $P < 0.01$

表 3 两组 AOPP 患者不良反应、病死率和后遗症发生率比较

组别	例数	发生率(%(例))						
		尿潴留	高热	烦躁不安	呼吸衰竭	病死率	反跳	迟发性周围神经病
对照组	476	80.2(382)	67.0(319)	96.8(461)	7.8(37)	5.2(25)	0.6(3)	3.2(15)
观察组	421	3.1(13)*	8.3(35)*	5.0(21)*	7.1(30)	4.5(19)	0(0)	2.1(9)

注:AOPP:急性有机磷农药中毒;与对照组比较,* $P < 0.01$

后遗症发生率差异无统计学意义。

2.4 两组胆碱酯酶活性比较(表 4):观察组治疗 24 h 后胆碱酯酶活性较对照组明显下降($P < 0.01$)。

表 4 两组 AOPP 患者治疗前血中胆碱酯酶活性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	胆碱酯酶活性(U/L)	
		入院时	治疗 24 h 后
对照组	476	118.08±3.12	1 079.65±118.14
观察组	421	116.35±7.79	841.76±77.32*

注:AOPP:急性有机磷农药中毒;与对照组比较,* $P < 0.01$

3 讨论

传统的治疗方法中解毒药物的应用是按患者临床表现进行分级(轻、中、重度)决定用量,与临床实际差距较大,甚至对临床医师造成了误导,因为患者服毒后,从无症状到出现严重症状有一个过程,若不及时处理可以随着时间的延长全部演变为重度中毒。因此,我们认为 AOPP 患者解毒药物的初始用量不应按其表现来决定,只要是口服中毒患者可全部按重度中毒处理,而且本研究中发现,这样治疗也未见患者出现高热、极度烦躁、瞳孔散大等阿托品过量的情况。但由于一些皮肤及呼吸道吸收中毒的患者一般毒物吸收较少,用量可适当减少,所以有机磷农药中毒应用解毒药物的剂量要根据吸收途径、毒物种类及毒物的量、接触毒物的时间来综合考虑。

对 AOPP 患者抢救成功的关键是在迅速清除毒物的同时尽早、合理、适量地应用特效解毒药物^[2],通常应用抗胆

碱药和胆碱酯酶复能剂联合治疗。但是长期以来解毒药物应用的原则是宁多勿少,且时间长,以防止反跳,这样就造成了时有解毒药物过量甚至中毒的发生,出现烦躁不安、胡言乱语、高热、尿潴留,甚至出现肺水肿、抽搐、呼吸衰竭而死亡。有研究表明阿托品中毒发生率为 40%~60%,病死率为 18.33%^[3]。复能剂的应用没有一个明确的指标,阿托品也是按照传统用药方法指导使用。现在有些学者对阿托品化的指标进行了简化,而且也有研究表明,大约有 30%的 AOPP 患者始终没有瞳孔散大的表现^[4],对于肺部啰音一般只有重度中毒患者才出现,对轻度和中度中毒患者没有意义^[5];而且如使用阿托品量过大,心肌负荷增大,或有机磷使心肌损害造成心功能不全时,患者也可以出现肺部啰音,同时,还要排除其他原因引起的出汗、肺水肿,如有机磷农药及抗抑郁药混合中毒导致的恶性综合征,但恶性综合征可有高热、心率快,应用阿托品治疗无效,不难鉴别^[6]。我们在临床工作中发现传统的治疗方法应用阿托品量大、时间长,由于长时间应用阿托品使 M 受体长期阻断,反射性地引起乙酰胆碱分泌增多,这样就造成了乙酰胆碱过量和 M 受体阻断之间病理上的平衡,平衡建立后在阿托品减量时患者就会出现出汗、瞳孔缩小等类似于 AOPP 的症状,实际上这与 AOPP 无关。胆碱酯酶复能剂也仅仅是同有机磷酸酯竞争,使乙酰胆碱酯酶(AChE)恢复活性。研究表明,在急性中毒后早期(2 h 内)可视为复能剂应用

的“黄金”时间^[7],而中毒后 48 h 再给复能剂疗效较差或无明显的重活化作用^[8]。我们在临床上还发现短时间内应用大量氯磷定冲击治疗时部分患者突然出现呼吸衰竭,推测这可能与短时间内给予较大剂量的复能剂有关,比对抗肌麻痹的作用起效要快,即可促使呼吸抑制的发生,虽尚缺乏动物实验验证,但已有文献报道氯磷定用量过大、过快可抑制 AChE 活性和引起神经肌肉传导阻滞,大剂量还能透过血脑屏障进入脑组织而致呼吸抑制^[9]。抗胆碱药物和胆碱酯酶复能剂均不能灭活有机磷农药,也就是说有机磷农药在体内的排泄除少量经呼吸道以原型排泄外,主要是靠自身肝脏的代谢而排出体外的,因此,只要在胃肠道内没有残留,除个别的有机磷农药(例如甲拌磷)外,一般 24 h 被排出,48 h 排完^[10],也就是说 2 d 左右机体就把毒物清除完毕,即使仍存有微量的毒物也不会引起中毒。基于此理论,本研究中治疗了 421 例 AOPP 患者,结果发现,并不增加死亡、反跳及出现呼吸衰竭、迟发性周围神经病的发生率,患者尿潴留、高热和烦躁不安等不良反应的发生率明显低于对照组,早期快速阿托品化方法能减少解毒药物的应用时间及总量、缩短住院时间、减少过量应用阿托品造成的毒副作用。应用阿托品后只要有有机磷中毒症状消失,停药后密切观察,若出现轻微中毒症状(轻微中毒症状是指患者出现头晕、恶心、呕吐、腹痛等症状)再应用阿托品是安全的,不会延误病情及出现肺水肿、呼吸衰竭等严重并发症,但我们也发现极少数病例不出现轻度中毒症状而直接出现大汗、瞳孔缩小、肺内啰音等,这种情况往往提示患者病情严重,据我们观察,这种情况大多是由于洗胃不彻底造成了毒物重吸收,也有一部分是中毒时间过长,毒物已进入空肠,洗胃效果不理想所致,因此,需置胃管重新洗胃、导泻并加大阿托品用量。至于胆碱酯酶活性的测定,我们只把它作为判断是否中毒的指标,而不作为观察是否治愈的指标,因为胆碱酯酶的产生有个过程,有的患者病情稳定后,停用阿托品较长时间胆碱酯酶仍很低,观察组 24 h 后胆碱酯酶活性仅为正常参考值的 10%,但停用解毒药后也无反跳的发生。但同时我们也发现对于剧毒类的农药应用阿托品时间较长,如对硫磷需要应用阿托

品 5~7 d, 甲拌磷需要用 10 d 以上。其原因可能与下列因素有关: 对硫磷通过肝细胞微粒体的氧化酶系统氧化为对氧磷, 后者对胆碱酯酶的抑制作用比前者强 300 倍; 而甲拌磷在体内的代谢较慢, 或氧化为毒性更大的物质。

新的治疗方案对传统解毒药物的应用都进行了变革并重新制定了阿托品化的标准, 使应用解毒药物的量及应用时间都大大减少, 从而避免了解毒药物过量引起中毒事件的发生, 也不会出现应用解毒药物不足带来的反跳, 使抢救的成功率明显提高, 并减少了住院时间, 节约了医疗资源, 也降低了医疗费用。实际上我们在临床实践中发现以往认为的很多反跳是由于大量应用解毒药物造成的, 据估计, AOPP 死亡总数中 60% 不是死于有机磷农药中毒^[11], 而是死于阿托品中毒。下列原因往往被误认为反跳: ①严重的解毒药物中毒如阿托品、氯磷定均可直接产生中枢抑制^[12]; ②长期大

量应用阿托品会造成心动过速, 心力衰竭死亡; ③大量应用利尿剂利尿及患者大量出汗丢失血钾造成电解质紊乱、低血钾死亡; ④阿托品、氯磷定大量应用后还可造成周围呼吸衰竭死亡。因此新的治疗方案是一个可以广泛推广应用的治疗方案。

参考文献

[1] 叶任高, 陆再英. 内科学. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 966, 962.
 [2] 陈洪云, 孙亚丽, 刘玲. 重度急性有机磷农药中毒抢救成功 12 例临床分析. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 334.
 [3] 赵德禄. 有机磷农药中毒问题解答: 来自临床一线. 北京: 军事医学科学出版社, 1999: 110.
 [4] 曾繁志. 现代急性有机磷中毒救治的理论与实践. 北京: 军事医学科学出版社, 2006: 106-108.
 [5] 田昭涛, 崔月亮, 冯慧远, 等. 抢救急性有机磷农药中毒时减少阿托品用量的做法. 中国危重病急救医学, 2008, 20:

620.
 [6] 李振富, 甄国栋. 有机磷农药及抗抑郁药混合中毒致恶性综合征 1 例. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16: 311.
 [7] 贾卫滨, 张海生. 目前救治急性有机磷农药中毒应注意的几个问题. 中华内科杂志, 2000, 39: 281-283.
 [8] 张文武. 急诊内科学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 632.
 [9] 李俊峻, 李华兴, 苗淑芳. 救治有机磷中毒的几点体会. 现代诊断与治疗, 2004, 15: 254-256.
 [10] 黄昭清, 周玉淑, 刘仁树. 现代急性中毒诊断治疗学. 北京: 人民军医出版社, 2002: 243.
 [11] 赵德禄. 复能剂在救治急性有机磷农药中毒的重要作用. 中华内科杂志, 1994, 33: 417-419.
 [12] 宋秀奎, 许学霖. 混合性农药中毒 270 例诊治中阿托品中毒的临床探讨. 上海医学, 1998, 21: 228-229.
 (收稿日期: 2009-10-07)
 (本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

纤溶酶原激活物抑制剂 1 基因 4G/5G 多态性与肺炎引起的严重脓毒症患者多器官功能障碍及休克发生密切相关

以往研究表明脓毒症中炎症与凝血反应的激活密切相关又相互独立, 急性期反应蛋白即血浆纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1) 在抑制纤维蛋白溶解中起关键作用, PAI-1 含量随肺炎病情的恶化而相应增加。最近美国学者对 PAI-1 基因 4G/5G 多态性在肺炎所致脓毒症中的作用进行了研究。研究人员对重症监护病房 (ICU) 208 例由肺炎引起严重脓毒症患者进行随访, 并收集临床数据, 应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术对 PAI-1 基因 4G/5G 多态性进行检测。研究者发现: 与携带 PAI-1 5G/5G 基因型的患者相比, 携带 PAI-1 4G/4G 和 4G/5G 基因型的患者患多器官功能障碍综合征 (MODS) 的危险性高 2.74 倍 (95% 可信区间 1.335~5.604, $P=0.006$), 患感染性休克的危险性高 2.57 倍 (95% 可信区间 1.180~5.615, $P=0.018$); 携带 4G 等位基因的患者弥散性血管内凝血 (DIC) 评分较 5G/5G 基因携带者高 ($P=0.007$), 前者更易发生 DIC; 携带 4G 等位基因的患者在 ICU 住院时间长 ($P=0.091$), 自由通气天数、无脓毒性休克天数短 ($P_1=0.008, P_2=0.095$)。研究人员认为, 由肺炎导致严重脓毒症患者中, 携带 PAI-1 4G 等位基因者更易发展为 MODS 和感染性休克, 也更容易发生病情恶化。

刘先奇, 编译自《Crit Care》, 2010, 14: R79; 胡森, 审核

老年内毒素血症患者体内加速的细胞凋亡可促进炎症发生

脓毒症的发生与血液循环中细菌内毒素水平增加有关。脓毒症在老年患病人群中具有相当高的病死率, 此现象是否与老年人体内脾细胞凋亡的增加有关尚无定论。最近美国学者对此现象进行了研究, 研究人员采用给大鼠注射脂多糖 (LPS) 方法复制内毒素血症模型, 4 h 后采集脾脏组织, 通过检测天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 水平和原位末端缺刻标记法 (TUNEL) 评估细胞凋亡程度, 同时检测促炎症介质如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 和高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 的水平。研究人员发现幼年 and 老年内毒素血症鼠脾细胞凋亡程度均有所增加, 而老年鼠凋亡程度更高, 同时研究中还发现老年鼠体内细胞周期抑制蛋白 p21 的表达亦明显增高。另外, 内毒素血症使 TNF- α 、IL-6 和 HMGB1 的含量明显增加, 老年鼠脾细胞凋亡的加速可能与促炎症介质含量增加有关, 表明加速的细胞凋亡与老年鼠过度炎症密切相关。为了研究老年鼠体内细胞凋亡加速的影响因素, 学者们分析了凋亡相关因子/凋亡相关因子配体 (Fas/FasL) 途径, 发现注射 LPS 后老年鼠脾细胞中 Fas/FasL 基因表达明显增加。研究中还发现患内毒素血症老年大鼠体内 FasL 中和抗体能够显著降低细胞凋亡和促炎因子产生。因此研究者认为, 老年鼠体内控制细胞凋亡的 Fas/FasL 途径在 LPS 诱导的内毒素血症过度炎症反应中发挥了重要作用。

刘先奇, 编译自《Int J Mol Med》, 2010, 25: 929-935; 胡森, 审核