· 论著 ·

盐酸戊乙奎醚联合阿托品救治重度急性有机磷农药中毒的疗效观察

刘霖敏[1]，陈斌[2]，陈华彬[1]，卢中秋[3]

（1. 浙江省台州市立医院，浙江 台州 318000；2. 江西省全南县人民医院，江西 全南 341800；3. 温州医科大学附属第一医院急诊医学中心，浙江 温州 325000）

【摘要】 **目的** 观察盐酸戊乙奎醚（长托宁）联合阿托品治疗重度急性有机磷农药中毒（AOPP）的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2004 年 1 月至 2012 年 9 月浙江省台州市立医院和江西省全南县人民医院收治的 64 例重度 AOPP 患者的临床资料。根据抗胆碱药物的选择与应用方法不同分为长托宁联合阿托品组（32 例）和阿托品治疗组（32 例）。比较两组抗胆碱能药物使用情况、呼吸机使用时间、胆碱酯酶（ChE）活性恢复 70% 时间、住院时间、并发症发生率、治愈率。**结果** 与阿托品组治疗比较，长托宁联合阿托品组阿托品总使用量明显减少（mg：35.39±45.76 比 105.46±139.87，$P<0.05$）；呼吸机使用时间（d：5.3±4.2 比 7.8±6.8）、ChE 活性恢复 70% 时间（d：8.2±3.8 比 11.0±5.4）、住院时间（d：12.0±3.8 比 14.6±5.3）均明显缩短（均 $P<0.05$）；并发症总发生率明显降低〔68.75%（22/32）比 93.75%（30/32），$P<0.05$〕；长托宁联合阿托品组与阿托品治疗组治愈率比较差异无统计学意义〔96.87%（31/32）比 90.62%（29/32），$P>0.05$〕。**结论** 长托宁联合阿托品治疗重度 AOPP 能明显提高其疗效，减少并发症，缩短住院时间。

【关键词】 盐酸戊乙奎醚； 阿托品； 急性中毒； 有机磷农药

The trial of penehyclidine hydrochloride combined with atropine in treatment of patients with severe acute organophosphorus poisoning

Liu Linmin, Chen Bin, Chen Huabin, Lu Zhongqiu. *Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang, China*

Corresponding author: Lu Zhongqiu, Emergency Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China; Email: lzq640815@163.com

【**Abstract**】 **Objective** To observe the clinical effect of penehyclidine hydrochloride (Changtuoning) combined with atropine in treatment of patients with severe acute organophosphorus poisoning (AOPP). **Methods** The clinical data of 64 patients with severe AOPP admitted into Taizhou Municipal Hospital in Zhejiang Province and Quannan County People's Hospital in Jiangxi Province from January 2004 to September 2012 were retrospectively analyzed. Patients were divided into penehyclidine hydrochloride and atropine combined group (PH-A group, 32 cases) and atropine treatment group (32 cases) depending on the difference in selection and application method of anticholinergic drugs. The application of anticholinergic drugs, length of mechanical ventilation, 70% cholinesterase (ChE) activity recovery time, length of stay in hospital, incidence of complications, and cure rate were compared between the two groups. **Results** Compared with atropine treament group, the total usage of atropine in PH-A group was significantly decreased (mg: 35.39±45.76 vs. 105.46±139.87, $P<0.05$), the length of mechanical ventilation (days: 5.3±4.2 vs. 7.8±6.8, $P<0.05$), 70% ChE activity recovery time (days: 8.2±3.8 vs. 11.0±5.4, $P<0.05$), and length of stay in hospital (days: 12.0±3.8 vs. 14.6±5.3, $P<0.05$) were significantly shortened in PH-A group, and the overall incidence of complications were significantly lowered in PH-A group〔68.75 %（22/32）vs. 93.75%（30/32），$P<0.05$〕. The difference in cure rate between the combined group and atropine treatment group was not statistically significant〔96.87%（31/32）vs. 90.62%（29/32），$P>0.05$〕. **Conclusion** Penehyclidine hydroehloride combined with atropine in the treatment of severe AOPP can significantly improve the therapeutic efficacy, reduce the incidence of complications and length of stay in hospital.

【**Key words**】 Periehyclideine hydrochloride； Atropine； Acute poisoning； Organophoaphorus pesticide

在我国每年有 10 万余人发生农药中毒，其中急性有机磷农药中毒（AOPP）约占 50% 以上，AOPP 病情急、表现多样、发展迅速、病死率高[1]。目前抗胆碱能药与肟类药物联合应用仍为 AOPP 的主要治疗措施。也出现许多新药如磷酸三酯酶和羧酸酯酶[2]、丁酰胆碱酯酶[3]和对氧磷酶 1[4]等用于治疗 AOPP。有关盐酸戊乙奎醚（长托宁）替代阿托品治疗 AOPP 的研究报道甚多，但长托宁有诸多不足，联合阿托品可提高其优势。本研究通过对重度 AOPP 患者救治资料进行分析，探讨长托宁联合阿托品治疗重度 AOPP 的临床疗效。

doi：10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.012

基金项目：浙江省“十二五”省高校重点学科（浙教高科[2012]80-207）；浙江省医学创新学科建设计划（浙卫发[2011]230-11-CX26）；浙江省中医药重点学科建设计划（浙卫发[2012]196-2012-XK-A28）

通信作者：卢中秋，Email：lzq640815@163.com

1　资料与方法

1.1　一般资料：选择 2004 年 1 月至 2012 年 9 月浙江省台州市立医院和江西省全南县人民医院收治的 64 例重度 AOPP 患者，其中男性 40 例，女性 24 例；年龄 17～91 岁，平均（46.3±3.5）岁；中毒药物有：敌敌畏、乐果、氧化乐果、乙基对硫磷（1605）、甲胺磷、水胺硫磷、草甘磷等。患者符合 AOPP 诊断标准，血胆碱酯酶（ChE）活性＜30%。根据患者抗胆碱药物的选择与应用方法不同分为两组：长托宁联合阿托品治疗组 32 例；阿托品治疗组 32 例。两组患者临床资料均衡，差异均无统计学意义（均 $P>0.05$；表 1），有可比性。

本研究符合医学伦理学标准，并经医院伦理委员会批准，所有治疗取得患者家属的知情同意。

1.2　治疗方法：两组患者均以清水反复洗胃、甘露醇导泻，应用珠海健帆生物科技股份有限公司生产的血液灌流器进行血液灌流（HP）以促进毒物排泄，应用肟类复能剂氯磷定解毒及对症支持等综合治疗为基础，两组均用药使之尽早达阿托品化[5]。长托宁联合阿托品组抢救开始时先给予阿托品静脉注射（静注）尽早达阿托品化，阿托品化后开始减量、换用长托宁肌肉注射（肌注）维持阿托品化；阿托品治疗组则从抢救开始到阿托品化后开始减量维持均使用阿托品。两组均维持到临床症状消失、ChE 活性恢复至正常值的 70% 以上停药观察 48 h，48 h 以上无明显中毒症状或全血 ChE 活性仍保持在正常值的 70% 以上时可出院。

1.3　观察指标：比较两组抗胆碱药物使用情况、呼吸机使用时间、ChE 活性恢复 70% 时间、并发症发生率、住院时间、治愈率。

1.4　统计学处理：采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据整理和分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 t 检验，计数资料以率表示，采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组入院时一般情况比较（表 1）：两组患者年龄、中毒剂量、中毒至抢救时间比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$），有可比性。

2.2　两组患者抗胆碱能药物使用情况（表 2）：长托宁联合阿托品组阿托品总使用量明显少于单用阿托品治疗组（$P<0.05$）。

表 2　两组重度 AOPP 患者抗胆碱能药物使用情况比较

组别	例数（例）	药物	首剂用量（mg，$\bar{x}\pm s$）	总使用量（mg，$\bar{x}\pm s$）
长托宁联合阿托品组	32	长托宁	2.82± 1.63	9.53± 11.17
		阿托品	7.50± 9.18	35.39± 45.76[a]
阿托品治疗组	32	阿托品	9.54±11.33	105.46±139.87

注：与阿托品治疗组比较，[a]$P<0.05$

2.3　并发症发生情况（表 1）：长托宁联合阿托品组出现中间综合征 1 例，心搏骤停 2 例，肺部感染 8 例，呼吸衰竭（呼衰）11 例，多器官功能衰竭（MOF）致死亡 1 例。阿托品组出现反跳 2 例，中间综合征 1 例，急性肺水肿 1 例，迟发性神经病 1 例，阿托品中毒 2 例，肺部感染 10 例，呼衰 13 例，MOF 致死亡 3 例，长托宁联合阿托品组并发症发生率明显低于阿托品治疗组（$P<0.05$）。

2.4　疗效与转归（表 1）：长托宁联合阿托品组呼吸机使用时间、ChE 活性恢复 70% 时间、住院时间均较阿托品治疗组缩短（均 $P<0.05$）；长托宁联合阿托品组治愈率高于阿托品治疗组，但两组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3　讨　论

AOPP 仍然是目前临床急性中毒救治中的主要疾病，尤其是在基层医院急诊科。有机磷农药中毒病死率高，常见死亡原因有呼衰、脑水肿、肺水肿及猝死，其中呼衰占 66%[6]。有机磷农药亦可直接损害心肌细胞[7]，造成心肌炎、心室纤颤（室颤）、中毒性休克，导致循环衰竭。目前认为重度 AOPP 死亡的主要原因是中枢性呼吸和循环衰竭。因此，探寻安全高效的重度 AOPP 治疗方法迫在眉睫。

AOPP 急救原则：迅速清除毒物，紧急复苏，使

表 1　两组重度 AOPP 患者临床资料、疗效和转归比较

组别	例数（例）	年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	中毒剂量（mL，$\bar{x}\pm s$）	中毒至抢救时间（min，$\bar{x}\pm s$）	呼吸机使用时间（d，$\bar{x}\pm s$）	ChE 恢复 70% 时间（d，$\bar{x}\pm s$）	并发症发生率〔%（例）〕	住院时间（d，$\bar{x}\pm s$）	治愈率〔%（例）〕
长托宁联合阿托品组	32	46.19±13.67	128.24±90.58	71.58±40.12	5.3±4.2	8.2±3.8	68.75（22）	12.0±3.8	96.87（31）
阿托品治疗组	32	40.71±17.92	134.05±89.14	90.12±55.72	7.8±6.8	11.0±5.4	93.75（30）	14.6±5.3	90.62（29）
t 值或 χ^2 值		1.375	0.259	1.527	1.769	2.399	3.282	2.255	0.533
P 值		0.163	0.834	0.083	0.041	0.026	0.032	0.031	0.613

用解毒药，对症治疗，其中解毒药的用药原则是根据病情，早期、足量、联合和重复应用解毒药，并且选用合理的给药途径及择期停药[5]。目前 AOPP 的治疗方法是以阿托品为主要解毒药物，联合复能剂氯磷定等综合措施。在有效清除毒物方面，朱茄英等[8]研究报道，鼻饲大黄水溶液加芒硝敷脐治疗能明显缩短首次排便时间、ChE 活性恢复正常时间、阿托品化时间、住院时间，增加导泻期间排便次数，减少阿托品用量。而 HP 技术在抢救重度 AOPP 中发挥着重要作用[9-12]；机械通气起着关键性作用[13]；补充外源性胆碱酯酶也是一种实用的治疗方法[14]；在复能剂使用方面，Pawar 等[15]通过随机对照研究发现，在世界卫生组织（WHO）推荐使用阿托品的基础上，大剂量使用解磷定能明显降低重度 AOPP 的病死率和肺炎的发生率。阿托品作为救治有机磷农药中毒的传统抗胆碱能药物，曾经发挥过里程碑式的作用，对毒蕈碱样中毒症状有较好、较快的对抗作用，但对烟碱（N）受体无明显作用，故对烟碱样症状无效，对有机磷农药中毒引起的中枢神经系统症状对抗作用差。且阿托品对毒蕈碱（M）受体亚型无明显的选择作用，容易发生心动过速、心肌耗氧量增加；此外，阿托品临床治疗剂量与中毒剂量接近，生物半衰期短，需要频繁注射给药，医护人员工作量大，且使用不当容易发生阿托品过量中毒或死亡。有报道，阿托品中毒导致死亡占有机磷农药中毒死亡人数的 10.78%[6]。因此阿托品并非治疗 AOPP 的理想药物。

长托宁是新型抗胆碱能药物，能透过血脑屏障，对 M 受体亚型具有选择性：对 M_1、M_3 受体具有较强的选择性，对 M_2 受体选择性较弱。主要作用于中枢神经受体（M_1）和平滑肌、腺体（M_3 受体）；对心脏和神经元突触前膜自身受体（M_2 受体）无明显作用；对中枢神经受体（M_1）和烟碱受体均有作用，能有效防治中枢性呼衰，以及外周抗 N 受体作用，不致增加心率和心肌耗氧，且引起尿潴留的程度较轻。与阿托品比较，长托宁用药量减少和给药间隔时间延长，并可显著减少中间综合征的发生[16]。国外有研究报道，AOPP 可导致肿瘤坏死因子-α（TNF-α）“瀑布样”释放，可能参与了 AOPP 后全身炎症反应综合征（SIRS）向多器官功能障碍综合征（MODS）的发病过程；若能抑制炎症反应的失控，则对中毒性 MODS 的治疗将有新的突破。Banks 和 Lein[17]研究发现炎症反应与有机磷中毒神经损伤有着密切联系，抗炎治疗对神经损伤的治疗具有指导意义。而欧阳艳红等[18]研究表明，盐酸戊乙奎醚能减轻 AOPP 小鼠肝、脾组织炎症反应，通过抑制肝、脾组织 TNF-α 水平，对器官起到保护作用。韩文斌等[19]通过回顾性分析研究发现，长托宁能明显减少 AOPP 患者并发症的发生，降低其病死率。席晓芳等[20]通过荟萃分析研究发现，与阿托品相比，长托宁治疗有机磷农药中毒可以提高治愈率，降低病死率，减少抗胆碱能药物中毒和中间综合征的发生率。由于长托宁比阿托品有效剂量小，不良反应少或轻，抗胆碱作用强而全面，持续作用时间长。故有人认为长托宁可以取代阿托品作为常规抗胆碱类解毒药使用[21-22]。但长托宁的半衰期长，虽在维持阿托品化方面作用显著，一旦发生长托宁中毒，中毒症状消失也较慢，而且长托宁在急救中起效慢。因此，在重度 AOPP 的抢救治疗中并不能完全替代阿托品。而且长托宁达阿托品化（长托宁化）所需时间长，药价较贵，在基层医院全面推广应用有一定的困难。

钟沛霖等[23]在临床实践中发现，长托宁联合阿托品用于治疗重度 AOPP 确实相得益彰；两药联合应用治疗快速、安全、有效，有利于抢救成功。刘世平等[24]通过回顾性分析发现，阿托品、长托宁序贯治疗 AOPP 疗效确切，不良反应少，而且可减少医生、护士的工作量。王忠华[25]认为长托宁联合阿托品治疗重度 AOPP，给药次数少，剂量容易掌握，不良反应与中间综合征发生率均较低，且住院时间短。

本组 AOPP 患者采用长托宁联合阿托品救治重度，由于阿托品起效快、半衰期短，使用阿托品便于灵活调节剂量及使用间隔，同时阿托品的使用可使 AOPP 患者中毒症状持续时间明显缩短[26]，所以抢救开始先静注阿托品尽早达阿托品化，阿托品化后开始减量换用长托宁肌注维持阿托品化，直到临床症状消失、ChE 活性达 70% 以上停药观察 48 h，48 h 以上无明显中毒症状或仍保持血 ChE 在正常值的 70% 以上时可以出院。

本研究结果表明，与阿托品治疗组比较，长托宁联合阿托品组呼吸机使用时间、ChE 活性恢复 70% 时间、住院时间、并发症发生率均低于阿托品治疗组，这是充分利用长托宁和阿托品的优点即阿托品对毒蕈碱样中毒症状有较好、较快的对抗作用；长托宁抗胆碱作用强而全面、持续作用时间长的结果。与于丽琴和郑学勤[27]报道的长托宁序贯阿托品救治重度 AOPP 疗效更显著、不良反应少、住院时间短、费用低等基本相符。并且长托宁联合阿托品后

可显著减少阿托品的总用量，进一步减少阿托品的不良反应。而两组治愈率比较差异无统计学意义，与文献报道有出入，可能与本次研究样本过小有关。

综上所述认为，长托宁联合阿托品治疗 AOPP，其协同作用提高了解毒作用，减少了并发症的发生，缩短了住院时间，具有快速、安全的特点，值得临床推广应用。至于两药联合使用的总剂量范围、相互比例、何时由阿托品换成长托宁，需要根据每个患者的临床表现、实验室指标变化情况不断积累数据，如监测丁酰胆碱酯酶[28]和单核细胞趋化蛋白-1[29]水平变化等，以求形成更规范化的治疗方案从而达到更好的疗效。由于本研究病例数较少，有待于积累病例资料做进一步临床观察和深入研究。

参考文献

[1] Knaak JB, Dary CC, Power F, et al. Physicochemical and biological data for the development of predictive organophosphorus pesticide QSARs and PBPK/PD models for human risk assessment [J]. Crit Rev Toxicol, 2004, 34 (2): 143-207.

[2] 戢文利，林兆奋. 新法救治重度有机磷农药中毒 104 例效果分析[J]. 中国全科医学，2008，11 (4): 327-328.

[3] Masson P, Lockridge O. Butyrylcholinesterase for protection from organophosphorus poisons: catalytic complexities and hysteretic behavior [J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 494 (2): 107-120.

[4] 韩振坤. 对氧磷酶 1 在有机磷农药中毒中的研究进展[J]. 中国急救医学，2012，32 (1): 72-75.

[5] 陆再英，钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京：人民卫生出版社，2009: 924-931.

[6] 杨健，刘克勤. 我国急性有机磷农药中毒死亡 1 403 例分析[J]. 中华内科杂志，2002，41 (9): 620-621.

[7] Anand S, Singh S, Nahar Saikia U, et al. Cardiac abnormalities in acute organophosphate poisoning [J]. Clin Toxicol (Phila), 2009, 47 (3): 230-235.

[8] 朱茄英，陈茶花，鄢小莲，等. 大黄加芒硝导泻治疗有机磷农药中毒的效果观察[J]. 中国危重病急救医学，2012，24 (6): 346-348.

[9] 何飞，邱俏檬，卢中秋，等. 血液灌流对急性重度有机磷中毒的疗效评价[J]. 中国急救医学，2008，28 (11): 974-977.

[10] 姜汝辉，史晓丽，刘卫国. 序贯性血液净化治疗急性重度有机磷农药中毒[J]. 广东医学，2010，31 (2): 210-211.

[11] 梁焱，王宗谦. 血液灌流抢救急性重度有机磷农药中毒 25 例临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志，2012，19 (1): 59-60.

[12] 杜宇，牟奕，赵立强. 血液灌流治疗次数对重度急性有机磷农药中毒疗效和预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志，2013，20 (5): 289-292.

[13] 丁新志. 机械通气联合血液灌流治疗急性重度有机磷农药中毒 34 例[J]. 中国危重病急救医学，2006，18 (7): 448.

[14] 陈伟，褚沛. 外源性胆碱酯酶辅助治疗急性重度有机磷农药中毒对照观察[J]. 临床急诊杂志，2011，12 (2): 80-81.

[15] Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, et al. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2006, 368 (9553): 2136-2141.

[16] 陈灏珠，林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京：人民卫生出版社，2009: 807-809.

[17] Banks CN, Lein PJ. A review of experimental evidence linking neurotoxic organophosphorus compounds and inflammation [J]. Neurotoxicology, 2012, 33 (3): 575-584.

[18] 欧阳艳红，李松玲，宋维，等. 盐酸戊乙奎醚对有机磷农药中毒鼠肝脾中肿瘤坏死因子-α 的影响[J]. 中国危重病急救医学，2010，22 (4): 238-239.

[19] 韩文斌，张久红，赵立，等. 长托宁救治有机磷农药中毒应用策略探讨[J]. 中国急救医学，2009，29 (6): 506-508.

[20] 席晓芳，郭杨，朱继红，等. 长托宁和阿托品治疗有机磷农药中毒疗效比较荟萃分析[J]. 中国急救医学，2009，29 (3): 210-213.

[21] 曾繁忠. 盐酸戊乙奎醚（长托宁）取代阿托品救治有机磷农药中毒技术[M]. 北京：军事医学科学出版社，2004: 48-71.

[22] 王一镗. 积极推广盐酸戊乙奎醚（长托宁）在急诊领域的应用[J]. 中华急诊医学杂志，2006，15 (8): 734.

[23] 钟沛霖，吴景录，陈琨，等. 长托宁联合阿托品抢救重度急性有机磷杀虫剂中毒[J]. 中国急救医学，2009，29 (1): 75.

[24] 刘世平，曹小平，邱里，等. 阿托品、长托宁序贯使用治疗急性有机磷农药中毒的回顾性分析[J]. 现代中西医结合杂志，2010，19 (11): 1320-1321.

[25] 王忠华. 长托宁联合阿托品治疗重度有机磷农药中毒的研究[J]. 中国医药指南，2013，11 (10): 641-642.

[26] 陈意飞，邹晓东. 长托宁联合阿托品在急性重度有机磷中毒中的应用[J]. 现代中西医结合杂志，2008，17 (35): 5442-5443.

[27] 于丽琴，郑学勤. 盐酸戊乙奎醚序贯阿托品救治重度急性有机磷农药中毒的临床研究[J]. 中国危重病急救医学，2012，24 (6): 349-351.

[28] 徐绸，张锡刚，杨晓，等. 丁酰胆碱酯酶对急性有机磷农药中毒的诊断意义[J]. 中国危重病急救医学，2010，22 (4): 193-196.

[29] 刘林修，刘思管，程文伟. 血清单核细胞趋化蛋白 -1 在急性有机磷农药中毒中的表达及临床意义[J]. 中国急救医学，2011，31 (1): 69-70.

（收稿日期：2014-03-23）（本文编辑：李银平）

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊在各种数据库中文献的查询方法

《中国中西医结合急救杂志》2009 年开始加入万方数据。杂志历年文章的电子版内容可到万方医学网或万方数据上进行查询或下载，万方医学网网址：www.med.wangfangdata.com.cn；万方数据网址：www.wangfangdata.com.cn。也可到本刊网站查阅电子版杂志。

万方医学网查询方法： ① 进入万方医学网主页 www.med.wangfangdata.com.cn，在网页最上端选择“期刊导航”字段；② 在新网页中输入刊名或 ISSN、CN 号后选择“中国期刊”字段并点击期刊搜索；③ 在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页；④ 在期刊主页中可按年、期检索杂志内容。

万方数据查询方法： ① 进入万方数据网主页 www.wangfangdata.com.cn，在网页最上端选择“学术期刊”字段；② 在新网页中输入刊名并点击刊名检索；③ 在新页面中点击期刊链接后则可进入期刊主页；④ 在期刊主页右端可按年、期检索杂志内容。

本刊电子版杂志网址： http://www.cccm-em120.com