

有机磷农药中毒的研究进展

伊职职^{1*}, 冯传杰²

¹延安大学, 陕西 延安

²延安大学附属医院急诊内科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年8月9日; 录用日期: 2022年9月2日; 发布日期: 2022年9月13日

摘要

口服有机磷农药后需彻底洗胃, 必要时需多次灌肠排出毒物; 中毒后会出现烟碱样(N)及毒蕈碱样(M)症状, 患者会出现腺体分泌增加及肌束震颤等症状, 给予阿托品可拮抗M、N样症状; 复能剂可解救尚未老化的胆碱酯酶; 血液灌流可清除已入血的毒物; 血液透析可清除已入血毒物产生的炎症因子; 脂肪乳可将有机磷从血浆中置换出来; 如出现呼吸衰竭, 则需早期使用呼吸机辅助呼吸; 有部分患者可能会出现相关并发症, 需进一步治疗。

关键词

综述, 有机磷中毒

Research Progress of Organophosphorus Poisoning

Zhizhi Yi^{1*}, Chuanjie Feng²

¹Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 9th, 2022; accepted: Sep. 2nd, 2022; published: Sep. 13th, 2022

Abstract

After oral administration of organophosphorus pesticides, gastric lavage should be done thoroughly, and enema should be repeated to discharge the poison if necessary. After poisoning, nicotinoid and muscarinic symptoms will appear, and patients will have symptoms such as increased glandular secretion and muscle bundle tremor. Administration of atropine can antagonize M and N symp-

*通讯作者。

toms. The reactivator can rescue the cholinesterase before aging; Hemoperfusion removes toxins that have entered the blood; Hemodialysis can remove inflammatory factors produced by toxins in the blood; Fat emulsion can replace organophosphorus from plasma; In case of respiratory failure, early use of ventilator to assist breathing; Some patients may have related complications and need further treatment.

Keywords

Review, Organophosphorus Poisoning

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

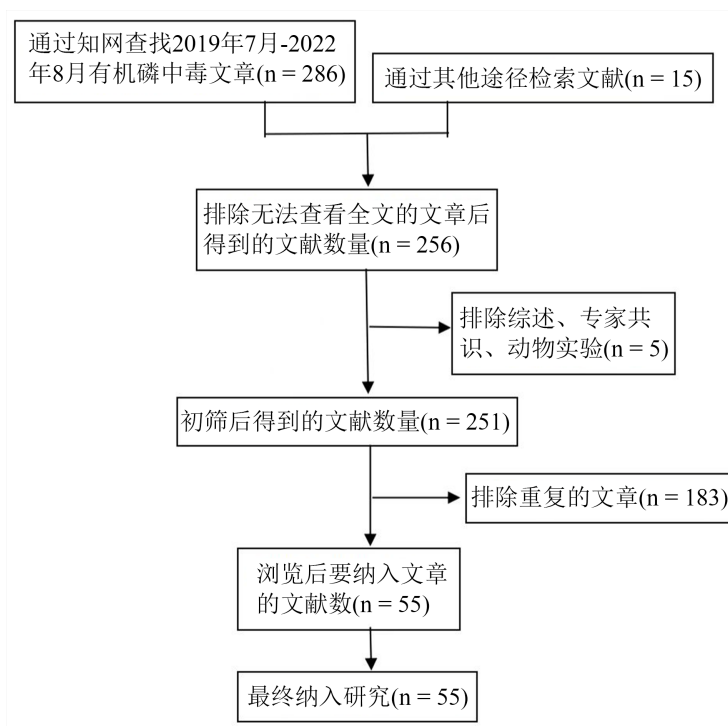
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

我国为有机磷农药使用大国, 多为农村地区防治虫害所用, 每年因喷洒、误服、自杀导致有机磷农药中毒人数较多。近年来解毒剂的研究及广泛使用, 中毒导致的死亡率有所降低, 但仍缺乏较完整的治疗体系, 现就 2022 年 8 月前国内外发表的关于有机磷农药中毒的文献做一详细综述。文献检索流程图如下。



2. 院前急救

有机磷农药中毒多发生在农村偏远地区, 距离医院较远, 患者及家属对农药中毒认识较少, 缺乏足够的救护意识, 并且容易在转运途中发生意外, 错过最佳治疗时间, 院前急救显得尤为重要, 黄尊学认

为应该实行先救治后转运的模式, 以提高抢救成功率[1]。

院前急救包括电话指导和现场急救。电话指导: 120 调度员在接到电话后指导患者或家属脱去患者衣物, 脱离中毒环境, 用温水擦拭皮肤、头发、指甲等可能沾染或残留农药的部位, 避免毒物继续吸收。对于口服农药并清醒的患者, 指导家属或患者, 反复刺激舌根, 促进毒物排出, 减少进一步对器官功能的损害。对于意识障碍的患者, 嘱家属清理患者口腔内异物后, 将患者头偏向一侧, 避免因呕吐后误吸引起窒息及肺部感染等并发症[2]。现场急救: 有机磷中毒后就诊时间、毒物种类、患者自身健康状况与救治成功率密切相关[3]。120 工作人员到达现场后先建立静脉通路, 及时给予洗胃、导泻及利尿剂[4], 根据服药剂量、种类及症状给予适量的阿托品直至阿托品化及解磷定注射液[5]。严密监测生命体征, 如果出现呼吸心跳停止, 则在现场给与心肺复苏及人工辅助呼吸后及时转运至最近的医院。120 工作人员在转运途中即通知接诊医师做好准备相关急救设备。

3. 院内急救

1) 刘瑞华认为彻底洗胃是救治的关键[6], 剧毒类, 服药 > 50 ml 者易发生中毒性脑病, 越晚洗胃越容易发生中毒性脑病[7]。洗胃时间越早越好, 最好在 4 小时之内完成, 如超过 12 小时仍有洗胃价值[8]。曾思思认为常规胃管末端开口过大, 插管时容易卡在生理弯曲部位, 造成咽后壁水中充血[9], 不利于患者配合, 一次性套管式胃管置入洗胃能提高有机磷中毒患者首次置管成功率、缩短首次置管时间且安全性高。陈海春认为洗胃后胃管内注入解胃磷合剂能够在较短时间内改善患者中毒症状(解胃磷合剂: 20% 甘露醇 200~250 mL、氯或碘解磷定 3~5 g、阿托品 5~10 mg、活性炭 100 g) [10]。由于有机磷中毒后胃肠道排空能力减弱, 使用阿托品会抑制患者胃肠道平滑肌蠕动能力, 而蒙脱石散的吸附作用能够有效降低胃肠道对剩余有机磷的吸收, 大黄可刺激胃肠道蠕动, 促进有机磷的排出[11]。石海燕认为活性炭可以吸附胃内的残留有机磷农药, 同时还能与小肠和大肠内的残留有机磷形成复合物从而阻止肠道内的有机磷被肠道黏膜吸收[12]。有机磷中毒后有物质经胆汁排出至肠道后又会经肠肝循环进入血液, 并且消化道皱襞粘膜内的农药不易被清除, 故朱晓敏等认为应给予序贯性消化道净化疗法[13], 即留置胃管, 每 6 小时洗胃 1 次, 持续 2~3 天。

2) 有机磷农药是一种难逆性抗胆碱酯酶药物, 其中磷原子亲电子活性较强, 进入体内后磷原子与胆碱酯酶结合, 形成无法自行水解的磷酸化胆碱酯酶[14], 使乙酰胆碱堆积在神经接头处, 使胆碱能神经先兴奋后抑制, 产生一系列烟碱样、毒蕈碱样、中枢神经系统症状, 严重者可致呼吸衰竭及意识障碍[15], 呼吸肌麻痹、呼吸抑制是患者死亡的主要原因[16]。Nomura K, 等人认为对氧磷直接损害了呼吸节律产生中枢(the pre-Bötzing complex) [17]。阿托品和解磷定注射液为近年来常用有机磷中毒后解毒药物。阿托品可对抗乙酰胆碱蓄积引起的烟碱及毒蕈碱样作用, 解磷定注射液可挽救尚未老化的胆碱酯酶[18] [19]。阿托品常规治疗是连续静脉推注, 达到阿托品化后减少用量, 维持阿托品化, 但静脉推注阿托品血药浓度波动较大, 易发生阿托品中毒和中毒反跳, 刘彩霞等认为持续微泵泵入阿托品可减少血药浓度波动带来的伤害, 可及时调整阿托品用量, 使患者更舒适的解毒[20] [21]。研究表明中毒患者在达到阿托品化状态后, 阿托品血药浓度大于生理状态下致死剂量, 因此在抢救病人时不可简单参考生理状态剂量[22]。长托宁(盐酸戊己奎醚)与阿托品作用相似, 但长托宁起效较快, 半衰期长, 不易产生不良反应, 选择性作用于 M1、M3 受体, 心脏主要为 M2 受体, 因此采用长托宁维持阿托品化不会对心脏造成影响, 但使用长托宁后患者可能出现头晕, 谵妄等不良反应[18], 应密切监测生命体征。相较于阿托品, 长托宁无法使患者快速进入阿托品化状态, 因此应该将长托宁与阿托品联合应用[23], 纪海明等人认为大剂量长托宁联合血液灌流治疗有机磷中毒效果更好[24]。李鹏等认为血液灌流联合解磷定提高有机磷中毒救治成功率, 也能促进胆碱酯酶恢复[25] [26]。灌流后血液中药物浓度低于器官药物浓度, 会导致器官中药物再次释放

入血,产生二次损害,所以应行多次血液灌流治疗[27],降低血液中有机磷农药浓度。由于有机磷中毒后会产生大量炎症因子,进而对肝脏、肾脏、肺脏、中枢系统产生不同程度的损害,血液灌流虽可清除大分子毒物,但无法阻止已经进入人体的毒物产生的炎症因子会对机体产生损害,血液透析联合血液灌流可减少炎症因子对机体产生的损害,促进心肝肾等器官功能的恢复,减少住院时间,促进胆碱酯酶的恢复[28] [29]。N-乙酰半胱氨酸、血必净及乌司他丁的使用可以有效减少炎症因子对组织器官的损害[30] [31] [32]。还原性谷胱甘肽的使用,可有效改善肝功能,保护心肌,减少阿托品的用量[33] [34]。戴何兴等人认为尿毒清颗粒剂有效成分为大黄,可抑制系膜细胞增殖、肾单位耗氧量、肾小管高代谢以及促进排泄等作用,保护肾功能[35]。李瑞俭等人认为醒脑静可有效改善有机磷中毒患者的昏迷症状[36]。对于有机磷中毒合并呼吸衰竭的患者,早期呼吸机治疗可明显改善患者症状,减少呼吸功耗,减少肺部炎症渗出,促进呼吸功能的恢复[37] [38]。有机磷农药大多为脂溶性药物,可溶于脂肪乳剂中,故可用输注脂肪乳,扩大血浆中的脂相,将有机磷农药从血浆中置换出来[39],并且脂肪乳可分解有机磷农药[35],可以减轻急性有机磷中毒所致肺损伤[40],减少药物对机体的损害。Pannu AK [41]认为急性中毒后输注脂肪乳,有效且安全。重症有机磷农药中毒后胆碱酯酶回升困难,可给予输注血浆补充外源性胆碱酯酶,改善患者症状[42]。口服有机磷农药后最好的进食时间为6小时内[43] [44],可以促进胃肠道蠕动,防止负氮平衡,平衡内环境,改善机体能量供应。纳洛酮可增加呼吸中枢对于二氧化碳的敏感性,还可通过血脑屏障促进脑组织代谢,减少中毒引起的中枢神经系统损害[45]。

3) 有机磷农药中毒会使神经轴索能量代谢障碍,从而坏死,产生迟发性周围神经损害,可用维生素B₁、B₁₂治疗[46]。有机磷中毒后最常见的感染是下呼吸道,其次是泌尿道,应及时发现给予干预治疗[47]。若发生中间综合征应及时给与血液灌流,以防止呼吸麻痹[48]。血清LDH、 α -HBDH、肌钙蛋白I表达可预测心肌损伤发生率[49] [50]。中毒严重度评分(PSS)联合血清胆碱酯酶(ChE)可预测中毒后认知障碍的发生率[51],预测特异度0.768,敏感度0.875,可及时给予干预治疗。Hung W [52]报道有机磷中毒后可能并发胃肠道出血,会延长患者的恢复过程和肠外营养期,延长患者住院时间。有机磷中毒后,除了直接的神经毒性外,神经炎症和小胶质细胞活化可能在患者产生神经系统后遗症方面产生重要作用,Somkhit J [53]认为减少小胶质细胞活化的药物可能是中毒后遗症的一个相关治疗靶点。Bibi S [54]报告了一例有机磷中毒后诱发的格林巴利综合征的患者,表明中毒后患者可能出现中间综合征、慢性神经精神障碍、迟发性神经病变、胆碱能过量等各种神经病变。Zobeiri M [55]认为血清淀粉酶增高的患者死亡风险增加。

4. 总结

有机磷中毒治疗最主要的是早期洗胃和早期行血液净化治疗及尽快给予解毒剂,应多次给予灌肠、早期进食,刺激胃肠道蠕动及促进毒物排出,多次行血液净化治疗,减少已入血的毒物及产生的炎症因子对组织器官造成损害。急性生理与慢性健康评分 > 20分、就诊时间 > 40 min、胆碱酯酶活力 < 2000 U/L 以及剧毒和高毒类农药死亡风险较高,应加强管理,并且加大力度宣传有机磷农药对人体的危害,正确使用及存放[3]。

参考文献

- [1] 黄尊学. 不同院前急救模式对重度急性有机磷农药中毒患者的临床疗效研究[J]. 临床研究, 2022, 30(6): 22-25.
- [2] 张艳春. 院前急救对中重度急性有机磷农药中毒的效果研究[J]. 中国医药指南, 2019, 17(21): 61.
- [3] 王殿琳, 朱照伟, 张海青, 马鑫. 791例有机磷农药中毒病例特征及预后影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(2): 227-229+233.

- [4] 梁宏. 急性有机磷农药中毒院前急救分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(22): 42.
- [5] 宋超. 院前急救对危急重症有机磷农药中毒者的抢救效果分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(6): 80-81.
- [6] 刘瑞华. 急性有机磷农药中毒的急救及护理探究[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2019, 4(30): 65.
- [7] 王萌, 刘爱敏, 陈静. 急性有机磷农药中毒并发中毒性脑病的高危因素分析[J]. 中国农村卫生, 2021, 13(14): 9-10.
- [8] 黄丽丽. 84例急性有机磷农药中毒患者的急救效果与对策分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(20): 83-85.
- [9] 曾思思. 一次性套管式胃管置入洗胃应用于急性重度有机磷农药中毒患者急救中的效果分析[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(18): 2585-2586.
- [10] 陈春海. 解胃磷合剂治疗有机磷农药中毒病例的效果探究[J]. 系统医学, 2020, 5(21): 53-55.
- [11] 薛文成. 有机磷农药中毒急诊救治的临床探讨分析[J]. 智慧健康, 2020, 6(4): 193-194.
- [12] 石海燕. 活性炭胃肠吸附联合血液净化救治重度有机磷中毒的可行性及疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(2): 246-247.
- [13] 朱晓敏, 王亚运, 吴亚军. 序贯消化道净化疗法联合血液灌流疗法治疗急性重度有机磷农药中毒的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(19): 42-43.
- [14] 林莉. 重度急性有机磷农药中毒的救治体会[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(23): 156-157.
- [15] 王延增. 连续性肾脏替代治疗在急性重度有机磷农药中毒伴重度脑病患者中的应用效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(35): 6579-6581.
- [16] 张苏丹. 一体化急救护理对重症有机磷农药中毒患者治疗成功率的作用[J]. 中国医药指南, 2021, 19(27): 8-10.
- [17] Nomura, K., Narimatsu, E., Inoue, H., Kyan, R., Sawamoto, K., Uemura, S., Kakizaki, R. and Harada, K. (2020) Mechanism of Central Hypopnoea Induced by Organic Phosphorus Poisoning. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 15834. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73003-5>
- [18] 聂义林. 碘解磷定注射液治疗急诊有机磷农药中毒的效果分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(32): 97-99.
- [19] 周涛. 急诊治疗有机磷农药中毒应用解磷定注射液的效果分析[J]. 系统医学, 2022, 7(3): 49-52.
- [20] 刘彩霞, 潘成, 李雪清, 徐晖. 持续微泵静注阿托品在有机磷农药中毒中的应用研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(88): 133+135.
- [21] 茹光璇, 宋明东, 林振田. 阿托品微泵恒速给药且不强调完全阿托品化治疗有机磷农药中毒的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(33): 38-39.
- [22] 李高英, 李冰鹤. 不同剂量阿托品联合碘解磷定对有机磷农药中毒患者影响[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(17): 20-21.
- [23] 杨成, 张攀. 盐酸戊乙奎醚注射液对急性有机磷农药中毒患者急救效果及预后的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(30): 55-57.
- [24] 纪海明, 强浩, 胡守琴, 安小峰, 董飞超. 不同剂量长托宁联合血液灌流在急性有机磷农药中毒中的应用效果观察[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(13): 2572-2575+2540.
- [25] 李鹏, 王玉东, 马丽莉. 早期血液灌流联合解磷注射液治疗急诊有机磷农药中毒的效果[J]. 临床医学, 2020, 40(4): 59-60.
- [26] 蔡婷婷, 陶宁, 涂贵新, 蔡国容, 胡建平. 期血液灌流对急性有机磷农药中毒患者血清 ALT、cTnI 和 AMS 水平的影响[J]. 西部医学, 2022, 34(5): 748-752.
- [27] 黄坤, 张泓, 闫敏, 李彩侠. 血液灌流对老年重度有机磷农药中毒患者器官功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(2): 308-311.
- [28] 王维玖, 赵菊馨, 吴金海. 血液灌流联合血液透析治疗重度有机磷农药中毒的效果观察[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(3): 61-64.
- [29] 肖小六, 郑弘毅, 缪林煜, 邝光华. 血液灌流联合血液透析治疗急诊重症有机磷农药中毒的效果与预后[J]. 中国现代医生, 2021, 59(4): 75-78.
- [30] 徐代薪, 王大楷. N-乙酰半胱氨酸联合血必净治疗急性有机磷中毒对患者肺纤维化的影响观察[J]. 当代医学, 2022, 28(11): 77-79.
- [31] 刘红玲. 戊乙奎醚联合乌司他丁治疗急性有机磷农药中毒的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(v.6): 57-59.

- [32] 钟志涛, 洪义, 黄浩峰, 等. 基于网络药理学研究血必净注射液治疗有机磷中毒的分子机制[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(3): 249-254+258.
- [33] 裴亮. 还原型谷胱甘肽对有机磷农药中毒患者心肌损害指标及阿托品用量的影响[J]. 药品评价, 2021, 18(17): 1083-1085.
- [34] 黄伟彬. 还原型谷胱甘肽应用在有机磷农药中毒急诊治疗中的效果及对 ALT、AST、BUN、Scr、CRP 水平的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(4): 94-95.
- [35] 戴何兴, 张奕威, 巫丽萍, 林振田, 叶曜衢. 集束治疗急性重度有机磷农药中毒患者的效果研究[J]. 中国处方药, 2019, 17(7): 143-144.
- [36] 李瑞俭, 孙屹屹, 陈林志, 何培良, 刘媛媛. 醒脑静联合血必净注射液治疗急性有机磷农药中毒昏迷临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(17): 70-74.
- [37] 李根, 刘佳. 急诊早期应用呼吸机抢救急性重症有机磷农药中毒致呼吸衰竭的临床观察[J]. 中国医药指南, 2022, 20(13): 62-64.
- [38] 邓兴, 卢志萍, 张长秋. 有机磷农药中毒合并呼吸功能衰竭患者使用呼吸机抢救疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(2): 168-170.
- [39] 范杰. 脂肪乳联合碳酸氢钠治疗急性重度有机磷农药中毒的临床疗效[J]. 中国医药科学, 2020, 10(6): 43-46.
- [40] 李刚, 韩楠楠, 张可, 李恒杰. 脂肪乳通过 LPS/TLR4 通路对急性有机磷中毒肺损伤的治疗作用研究[J]. 重庆医学, 2022, 51(9): 1448-1452.
- [41] Pannu, A.K., Garg, S., Bhalla, A., Dhivar, D.P. and Sharma, N. (2022) Lipid Emulsion for the Treatment of Acute Organophosphate Poisoning: An Open-Label Randomized Trial. *Clinical Toxicology*, **60**, 602-608. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.2013496>
- [42] 唐晓丽. 血浆对治疗急性重度有机磷农药中毒的疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.
- [43] 丛维红. 不同进食时间对急性口服有机磷农药中毒患者预后的影响[D]: [硕士学位论文]. 滨州: 滨州医学院, 2020.
- [44] 王敬利, 张国义. 急性口服有机磷农药中毒患者不同进食时间对治疗效果的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(10): 1242-1244.
- [45] 王方方, 杜晓彬, 张莉莉. 纳洛酮联合大黄解毒汤治疗急性重症有机磷中毒疗效探析[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(3): 47-49.
- [46] 刘洋. 维生素 B₁、B₁₂ 治疗有机磷农药中毒致迟发性周围神经损害的效果[J]. 中国医药指南, 2019, 17(33): 90-91.
- [47] 段雪亚, 韩成义, 蒋雪松. 2018-2020 年某市急性有机磷农药中毒患者医院感染危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(9): 850-854.
- [48] 林仁杰. 血液灌流治疗急性有机磷农药中毒中间综合症的疗效分析[J]. 蛇志, 2022, 34(1): 31-33.
- [49] 吴佳颖, 王大明, 杨波. 血清肌钙蛋白 I 对急性有机磷中毒继发心脏损害的诊断和治疗价值[J]. 岭南急诊医学杂志, 2021, 26(5): 453-455.
- [50] 徐识. 血清 LDH、 α -HBDH 在有机磷农药中毒伴心肌损伤患者中的检测分析及表达意义[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(22): 3640-3641.
- [51] 罗华山, 周伟, 祝智娟. PSS 联合血清 ChE 对急性重度有机磷农药中毒患者认知障碍的评估[J]. 中国医学创新, 2021, 18(29): 78-81.
- [52] Hung, W., Tsai, T.H. and Chen, J.H. (2021) A Case Report of Delayed Lower Intestinal Bleeding after Organophosphate Poisoning. *BMC Gastroenterology*, **21**, Article No. 414. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01981-5>
- [53] Somkhit, J., Yanicostas, C. and Soussi-Yanicostas, N. (2022) Microglia Remodelling and Neuroinflammation Parallel Neuronal Hyperactivation Following Acute Organophosphate Poisoning. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 8240. <https://doi.org/10.3390/ijms23158240>
- [54] Bibi, S., Kauser, S. and Ahsan, I. (2022) Guillain-Barre Syndrome: A Rare Complication of Organophosphate Poisoning. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **32**, S52-S54. <https://doi.org/10.29271/jcsp.2022.Supp3.S52>
- [55] Zobeiri, M. (2021) Serum Amylase as a Prognostic Marker of Organophosphate Poisoning. *Journal of Injury and Violence Research*, **13**, 117-120. <https://doi.org/10.5249/jivr.v13i2.1632>