### 急性有机磷农药中毒讨论

临床（五1）63 鄢海蓝 2162013016

有机磷杀虫剂（organophosphorus pesticides, OPs）是我国目前使用最广、用量最大的一类杀虫剂。急性有机磷杀虫药中毒（organophpsphorous insecticide, OPI）在我国是急诊常见的危重症，占急诊中毒的49.1%，占中毒死亡的83.6%。OPI起病急、进展快，及时、规范的干预及救治可明显降低OPI的死亡率。有机磷杀虫剂大都呈油状或结晶状，色泽由淡黄至棕色，由蒜味。除敌百虫外，遇碱迅速被水解破坏。

1. **胆碱能受体的分布与作用。**

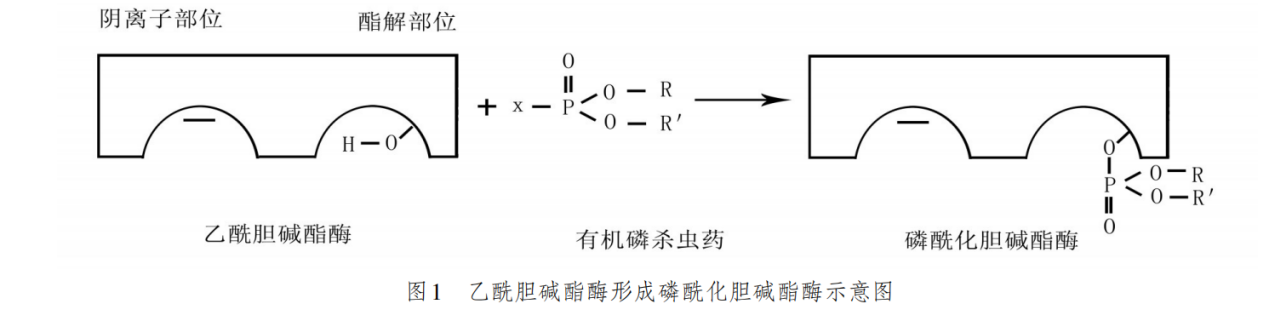
胆碱能神经纤维是以乙酰胆碱（ACh）为递质的神经纤维。分布于所有交感神经的节前纤维、大多数副交感神经的节后纤维、支配骨骼肌的运动神经纤维。能与ACh特异性结合的受体称为胆碱能受体，分为M型和N型。

M型受体分布于大多数副交感节后纤维所支配的效应器细胞、交感节后纤维所支配的汗腺及骨骼肌血管的平滑肌细胞膜上。M1型受体主要分布在脑、腺体、胃粘膜。M2性受体主要分布在心脏、中枢神经元突触前膜。M3型受体主要分布在腺体、平滑肌、脑。当M受体兴奋时，进而产生一系列副交感神经兴奋效应，被称为毒蕈碱样作用。

N型受体可分为N1型和N2型受体。N1型受体位于神经节突触后膜，可引起自主神经节的节后神经元兴奋，N2型受体分布于神经-骨骼肌接头的终板膜上。当N型受体兴奋时，产生兴奋性突触后电位和终板电位，导致节后神经元和骨骼肌兴奋，被称为烟碱样作用。

1. **急性有机磷农药中毒的发病机制。**

1、有机磷杀虫剂能抑制多种酶，但对人的毒性主要在于抑制胆碱酯酶（CHE）的活力。体内胆碱酯酶分布于中枢神经系统、交感神经节和运动终板中，主要水解乙酰胆碱。OPs进入人体内与可与胆碱酯酶结合，形成化学性质稳定的磷酰化胆碱酯酶（见图1），无分解乙酰胆碱的能力，导致体内乙酰胆碱大量蓄积，胆碱能神经持续冲动，产生先兴奋后抑制的一系列毒蕈碱样症状（M样症状）、烟碱样症状（N样症状）以及中枢神经系统症状，严重者常死于呼吸衰竭。[1, 2]



1. 有机磷可直接作用于胆碱能受体。
2. 有机磷可直接损害神经元，造成中枢神经细胞死亡。
3. 有机磷可抑制神经靶酯酶造成迟发性多发性神经病。
4. **急性有机磷农药中毒的临床表现。**
5. 胆碱能危象(cholinergic crisis)
6. 毒蕈碱样症状。

副交感神经末梢过度兴奋，表现为平滑肌痉挛和腺体分泌增加。

①平滑肌痉挛表现：瞳孔缩小，胸闷、气短、呼吸困难，恶心、呕吐、腹痛、腹泻。

②括约肌松弛表现：大小便失禁。

③腺体分泌增加表现：大汗、流泪和流涎。

④气道分泌物明显增多：表现咳嗽、气促，双肺有干性或湿性啰音，严重者发生肺水肿。

1. 烟碱样症状

乙酰胆碱在横纹肌神经肌肉接头处过度蓄积，持续刺激突出后膜上烟碱受体所致。主要表现为肌纤维颤动（面、眼睑、舌、四肢和全身骨骼肌肌束震颤），甚至全身肌肉强直性痉挛，也可出现肌力减退或瘫痪，严重者因呼吸肌麻痹可引起呼吸衰竭。交感神经节后交感神经纤维末梢释放儿茶酚胺，可表现为血压增高和心律失常。

1. 中枢神经系统表现

早期可表现出头晕、头 痛、疲乏、无力等症状，继后出现烦躁不安、谵妄、运动失调、言语不清、惊厥、抽搐，严重者可出现昏迷、中枢性呼吸循环功能衰竭。

1. 迟发性多发性神经病（delayed polyneuropathy）

少数患者在急性中毒症状消失后2-3周左右出现感觉及运动型多发神经病，主要累及肢体末端，出现进行性肢体麻木、无力，呈迟缓性麻痹，表现为肢体末端烧灼、疼痛、麻木及下肢无力，严重者呈足下垂及腕下垂，四肢肌肉萎缩。

这可能与有机磷杀虫剂抑制神经靶酯酶（NTE）并使其老化有关。

1. 中间型综合征（intermediate syndrome, IMS）

在 OPs后 1～4 天，个别 7 天后出现的以屈颈肌、四肢近端肌肉、第III～VII和第IX～XII对脑神经所支配的部分肌肉以及呼吸肌麻痹为特征性临床表现的综合征。一般发生在胆碱能危象与迟发性神经病之间。患者可表现为转颈、耸肩、抬 头、咀嚼无力，睁眼、张口、四肢抬举困难，腱反射减弱或消失，不伴感觉障碍。严重者出现呼吸肌麻痹，表现为胸闷、气短、呼吸困难，迅速出现呼吸衰竭，如无呼吸支持很快死亡。

发病机制与神经肌肉接头传递功能障碍、突触后膜上骨骼肌型烟碱样乙酰胆碱受体（nicotinic acetylcholine receptor, nAChR）失活有关，其发生受多种因素影响，可能与OPs排出延迟、再吸收或解毒剂用量不足有关。[3]

1. 局部损害
2. 局部过敏性皮炎
3. 剥脱性皮炎
4. 滴入眼部，结膜充血和瞳孔缩小
5. 反跳

急性有机磷农药中毒，特别是乐果和马拉硫磷，经抢救临床症状好转，达稳定期数天至一周后病情突然急剧恶化，再次出现胆碱能危象，甚至发生昏迷、肺水肿或死亡。

这可能与皮肤、毛发、胃肠道内残留的有机磷杀虫药被重新吸收，解毒药减量过快或停用过早有关。

1. 多脏器功能损害
2. 心脏损害

与有机磷对心脏的直接毒性作用和间接毒性作用有关，可能原因为缺氧、干扰心肌细胞膜离子通道、血流动力学异常、炎症等作用相关，心电图多表现为 ST段压低，T波倒置、低平、平坦或双向，除此之外还可出现窦性心动过速、各种程度的传导阻滞、Q-T间期延长等，并出现心肌酶学的改变，个别患者可因此猝死。

1. 肺损害

早期肺水肿主要是由于乙酰胆碱堆积引起的M效应，使腺体分泌增加，大量分泌物积聚于肺泡内而引起。此外，OPs及其在肺内氧化产物对肺毛细血管及间质产生直接损害作用，使肺毛细血管通透性增强，渗出增加，导致肺水肿。

1. 肝肾损害

OPs及其代谢产物对肝细胞有直接损伤作用，可致肝细胞水肿、变性、坏死，并对

肝微粒体酶有抑制作用,部分患者可出现不同程度肝功能异常,并有发生急性爆发性肝功能衰竭的可能。通常经过积极治疗后，肝功能异常可很快恢复。肾脏损害大多表现轻微，主要以血尿、蛋白尿为主，少数患者有一过性肾功能损害，急性肾功能衰竭则少见，且多数肾功能损害是可逆的。

1. 血液系统损害

OPs可有急性溶血作用，但相对少见，通常被OPI等其他临床症状所掩盖。[1]

1. **急性有机磷农药中毒的诊断与鉴别诊断。**
2. 诊断：
3. 根据有机磷杀虫药接触史，结合特征性临床症状，如呼出气有蒜味、瞳孔针尖样大小、大汗淋漓、腺体分泌增多、肌束颤动、意识障碍等。如全血胆碱酯酶活力降低，可确诊。
4. 中毒程度分级

①轻度中毒：以M样症状为主，胆碱酯酶活力为50%～70%。

②中度中毒：M样症状加重，出现N样症状，胆碱酯酶活力为30%～50%。

③重度中毒：除M、N样症状外，还合并脑水肿、呼吸衰竭、抽搐、昏迷等，胆碱酯酶活力<30%。

1. 鉴别诊断
2. 拟除虫菊酯类农药中毒：呼出气和胃液均无特殊臭味，胆碱酯酶活力正常。
3. 杀虫脒中毒：以发绀、嗜睡、出血性膀胱炎为主要特征，无瞳孔缩小、大汗淋漓、流涎等表现，胆碱酯酶活力正常。[4]
4. **急性有机磷农药中毒的治疗。**
5. 评估生命体征，维持生命体征的平稳。

密切监护生命体征。若出现重度中毒呼吸抑制，紧急气管插管，呼吸机辅助通气，清除气道分泌物，保持气道通畅，并吸氧。若出现脑水肿昏迷，可给甘露醇或糖皮质激素。

1. 脱离中毒现场，终止毒物接触。

脱去污染的衣物，用肥皂水反复清洗被污染的皮肤、毛发、指甲，避免有机磷的再次吸收中毒。

1. 清除体内尚未吸收的毒物
2. 催吐：适用于神志清楚并且能够配合的患者，昏迷、惊厥者禁忌催吐。采用物理催吐或化学催吐，通过刺激咽后壁或者口服吐根糖浆进行催吐。
3. 洗胃：一般在暴露6h内洗胃效果最好，暴露时间超过６h可酌情考虑洗胃。洗胃时应先抽出全部胃内容物并留取样本作毒物分析，然后注入温开水或生理盐水反复灌洗，直至回收液清凉、无特殊气味。敌百虫中毒时禁用碳酸氢钠洗胃，对硫磷中毒禁用高锰酸钾洗胃，因为碳酸氢钠可将敌百虫转化为敌敌畏。高锰酸钾可将对硫磷氧化为对氧磷，使毒性显著增强。
4. 吸附：洗胃后可灌入活性炭为吸附剂，用法是取30 ~50g放入500ml温开水中调拌成混悬,分多次口服或胃管注入胃内以吸附毒物。
5. 导泻：采用甘露醇、硫酸镁或硫酸钠，口服或者经胃管注入。中枢神经系统、呼吸、心脏抑制的患者或肾功能不良者不宜用硫酸镁。使用硫酸镁可形成高镁血症,引起镁中毒。
6. 灌肠或全肠道灌洗：采用温肥皂水连续高位灌肠或者采用高分子聚乙二醇等渗电解质溶液连续灌洗。
7. 促进已吸收毒物的排出
8. 强化利尿。

早期可采用大量输液，以使毒素从尿中大量排出。输液可用10%葡萄糖、生理盐水等。同时应用静脉注射利尿剂，一般用速尿或20%甘露醇静注。

1. 血液净化治疗

血液灌流或血液灌流加血液透析等方式可有效消除血液中的有机磷杀虫剂。血液净化治疗应在中毒后1-4天内进行，每天1-2次。每次2-3小时、

1. 特殊解毒剂的应用
2. 应用原则

早期、足量、联合、重复用药。[5]

1. 胆碱酯酶复能剂

胆碱酯酶复能剂可复活被OPs抑制的胆碱酯酶,直接与有机磷化合物结合使其失去毒性，并具有较弱的类似阿托品抗胆碱作用,对横纹肌神经肌肉接头阻断有直接对抗作用。临床上大多推荐氯磷定。

1. 抗胆碱药

抗胆碱能药此类药物通过阻断乙酰胆碱的M样作用，减轻或消除OPI的M样症状,对抗OPs所致的呼吸中枢抑制、肺水肿、循环衰竭等作用，对N样症状及胆碱酯酶活力的恢复无效。使用原则为早期、适量、反复、个体化,直至M样症状明显好转或达到“阿托品化”后维持。

①阿托品

阿托品是目前最常使用的抗胆碱能药物，OPI患者应迅速给予足量的阿托品，并使其达到“阿托品化”。阿托品化指标包括：口干、皮肤黏膜干燥、颜面潮红、肺部啰音显著减少或消失、瞳孔较前扩大、心率90～100次/分等。需注意的是，目前临床阿托品化的指标仅作为临床参考指标，不能因盲目的要求“达标”而无限度地使用阿托品,否则易导致阿托品过量或中毒。

阿托品中毒:当盲目大量应用阿托品可出现阿托品中毒,表现为瞳孔明显扩大、颜面绯红、皮肤干燥，原意识清楚的患者出现神志模糊、谱妄、幻觉、狂躁不安、抽搐或昏迷、体温升高、心动过速、尿潴留等。严重者可直接呈现中枢抑制而出现中枢性呼吸、循环功能衰竭。[6, 7]

②盐酸戊乙奎醚

盐酸戊乙奎醚其为具有选择作用的抗胆碱能药，主要对Ml、M3受体作用,对心率影响小,用药剂量小,作用时间长,生物半衰期长,重复用药次数少。用药达标的指征为（“长托宁”化）：口干、皮肤干燥。由于盐酸戊乙奎醚较其他抗胆碱能药物具有副作用小、治疗效果好、使用方便等特点，近年应用较多。[8]

6、对症治疗：主要维护心、脑、肾等生命器官功能。

1. 保持呼吸道通畅，正确氧疗，必要时机械通气。
2. 发生肺水肿时应以阿托品治疗为主。
3. 休克者给予血管活性药物。
4. 脑水肿者应给予甘露醇和糖皮质激素。
5. 根据心律失常类型选择心律失常药物。
6. 病情危重者可采用血液净化治疗。
7. 重度中毒者至少留院灌肠3-7日防止复发。
8. 维持水电解质酸碱平衡。
9. 营养支持，防治感染。

（10）出现IMS，以对症治疗为主，早期识别，给予氯磷定，及时、正确的高级生命支持（特别是呼吸支持）为救治的关键。[6]

**参考文献**

[1] 中国医师协会急诊医师分会. 急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)[J]. 中国急救医学,2016,36(12):1057-1065.

[2] 朱继红. 有机磷农药中毒的历史与现状[J]. 中国社区医师,2006(07):7.

[3] 陶志悦，候传星，黄绍湘. 有机磷中间综合征的认识现状[J]. 大众科技,2016,18(08):87-89.

[4] 崔晓磊，高恒波，田英平. 急性有机磷农药中毒的诊断及鉴别诊断——《急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)》解读[J]. 河北医科大学学报,2019,40(08):869-871.

[5] 王保国. 阿托品联合长托宁救治急性有机磷农药中毒的效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(35):71-72.

[6] 刘汉，杨田. 有机磷农药中毒患者的急诊急救治疗及预后效果评价[J]. 当代医学,2019,25(35):22-24.

[7] 吕虎，范从华. 有机磷农药中毒患者的急诊救治体会[J]. 智慧健康,2019,5(31):137-138.

[8] 孟庆冰，田英平. 胆碱酯酶复能剂与抗胆碱能药物的具体应用——《急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)》解读[J]. 河北医科大学学报,2019,40(03):249-251.