

方克美等 编著

图

来

性有机磷农药 中毒的诊治

急性有机磷农药中毒的诊治

方克美 陶炳根 谢成农 编著

江苏科学技术出版社

急性有机磷农药中毒的诊治

方克美等 编著

出版：江苏科学技术出版社

发行：江苏省新华书店

印刷：江苏省盐城市印刷厂

开本787×1092毫米 1/32 印张6.5 插页1 字数138,000

1986年12月第1版 1986年12月第1次印刷

印数1—13,920册

书号：14196·241 定价：1.00元

责任编辑 蔡克难

前 言

随着农林业的飞速发展，农药的应用日益广泛。目前，在各类化学农药中毒与死亡事故中，国内外均以有机磷农药引起者占绝大多数，故搞好有机磷农药中毒的防治工作非常重要。

为了普及有机磷农药中毒的基础知识，减少急性中毒发病和提高抢救水平，我们收集了近期国内外有关文献资料，并结合十余年来从事有机磷农药中毒的临床救治和预防工作经验编写成本书。书中对有机磷农药在体内的代谢，特别对急性中毒的机理与病理变化、临床表现、诊断、抢救治疗、护理和预防对策，作了系统而简明的介绍，也对有机磷农药中毒的迟发神经毒性、恢复期病情“反跳”与迟发死亡及如何合理使用解毒药剂等问题作了探讨。书末附录对各类常用非有机磷农药的名称及其中毒的诊治原则等也作了扼要的介绍。全书内容深入浅出，以普及和实用为主，可作为基层医生临床工作的参考书，也可用作培训时参考教材。

在本书编写过程中，得到了江苏省卫生厅陈家震副教授、省急救医学会主任王一镗副教授的支持和鼓励，还得到南京医学院一附院急救科史以明副主任和盐城市第一人民医院王维杰副院长的帮助；初稿完成后承蒙上海第一医学院劳动卫生教研组副主任薛寿征副教授审阅并指导修改，仅此一并致谢。

编 者

1985.9

目 录

第一章 有机磷农药概述

第一节	有机磷农药的简要发展史	1
第二节	有机磷农药的卫生学问题	4
第三节	有机磷农药的分类	6
第四节	有机磷农药品种及急性毒性指标	8

第二章 有机磷农药在生物体内的代谢

第一节	氧化代谢	16
第二节	水解代谢	18
第三节	常用有机磷农药在生物体内代谢的简介	20

第三章 急性有机磷农药中毒的毒理学

第一节	胆碱酯酶抑制的毒理作用	24
第二节	非胆碱酯酶抑制的毒理作用	29
第三节	有机磷农药的基本化学结构及其毒理学意义	34
第四节	有机磷农药的基本理化性质及其毒理学意义	37
第五节	有机磷农药混用的毒理作用	39
第六节	有机磷农药致毒作用的敏感性差异	44

第四章 急性有机磷农药中毒的病理

第一节	人体中毒死亡病例的尸检所见	46
第二节	迟发神经毒性病理改变	47
第三节	由杂质所致迟发死亡的肺病理改变	48

第五章 有机磷农药的接触机会与中毒原因分析

第一节	生产性中毒与非生产性中毒	50
-----	--------------	----

第二节	生产性中毒各类原因分析.....	51
第三节	非生产性中毒各类原因分析.....	56
第六章 引起有机磷农药中毒的因素与毒物侵入途径		
第一节	影响有机磷农药中毒发病的几个 主要因素.....	59
第二节	有机磷农药的侵入途径.....	61
第七章 急性有机磷农药中毒的临床表现		
第一节	中毒潜伏期的临床情况.....	64
第二节	中毒发作期的临床表现.....	65
第三节	各系统及器官的中毒表现.....	71
第四节	晚期病情反复与猝死问题.....	83
第五节	不同侵入途径所致中毒临床表现的差异.....	87
第六节	常用有机磷农药中毒的一些临床特点.....	88
第八章 急性有机磷农药中毒的诊断		
第一节	接触史调查.....	93
第二节	临床表现及其经过.....	96
第三节	实验室检查.....	97
第四节	阿托品试验.....	100
第五节	鉴别诊断要点.....	100
第九章 急性有机磷农药中毒的抢救与治疗		
第一节	切断毒源、清除尚未吸收的毒物.....	105
第二节	有机磷农药中毒的心、肺、脑复苏.....	112
第三节	阿托品的使用.....	117
第四节	抢救过程中的阿托品过量中毒问题.....	131
第五节	复能剂的应用.....	138
第六节	抢救过程中的复能剂过量中毒问题.....	143
第七节	晚期病情反复的处理.....	146

第八节	其他治疗方法	146
第九节	迟发性神经病变的治疗	148
第十节	重要并发症的处理	149
第十章	急性有机磷农药中毒的护理	
第一节	心理学护理	156
第二节	生活护理	157
第三节	技术护理	159
第十一章	急性有机磷中毒的预后	
第一节	群体的预后	163
第二节	个体预后及劳动力鉴定	165
第三节	晚期反复及并发症的预后	166
第十二章	急性有机磷农药中毒的预防措施	
第一节	农药厂如何防止有机磷中毒	168
第二节	运输与销售中的预防中毒措施	169
第三节	保管与使用中的预防中毒措施	171
第四节	生活性接触中毒的预防措施	176
附录:		
一、	全血胆碱酯酶活性测定方法及其正常值	178
二、	有机磷农药中毒的诊断标准及处理原则	183
三、	急性有机磷农药中毒抢救步骤图解(草案)···(插页)	
四、	粮食、水果、蔬菜施用有机磷农药后的安全 间隔期	187
五、	其他常见农药中毒诊治概要	188

第一章 有机磷农药概述

第一节 有机磷农药的简要发展史

自从1820年Lassaigne发表用乙醇与磷酸反应的研究以来，人们研究有机磷化合物至今已有160余年的历史，但有实用价值的有机磷农药研究却只有40余年。对这类农药的研究与发展，德国化学家G. Schrader作出了重大贡献，这不仅在于他首先合成了许多有重要意义的有机磷农药，而且还在于他阐明了化学结构与生物活性之间的许多基本规律。这一系列研究作为这类农药的发展奠定了坚实的基础，故人们将他奉为有机磷农药的鼻祖。Schrader是从事酰氟方面研究的化学家，他曾致力于寻找具有杀虫活性的化合物，1932~1934年间，他获得了具有熏蒸杀虫活性的甲基磺酰氟($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{F}$)，后来他在制取过程中将硫酸换成了磷酸，从而得到了磷酰氟化合物。1937年他又分别制得了塔崩和沙林，但因它们对哺乳动物的毒性极大，根本不能作为杀虫剂使用，相反它们和1944年由海德堡兵器局组织下合成的梭曼至今仍然是化学武器中主要的有机磷毒剂。

1944年，德国马铃薯蚜虫猖獗，生产受到严重威胁，为了寻找杀灭此虫的有效药剂，Schrader试验了一系列的化合物，起初合成和找到了对氧磷，它杀虫活性高，不但对马铃薯蚜虫有效，而且对其他许多虫害也有良效，是一个广谱的杀虫

剂,但它对高等动物的毒性仍然过高,故Schrader又进一步将其改变为相应的硫代磷酸酯即对硫磷。对硫磷保持了与对氧磷相似的杀虫活性,而它对高等动物的毒性却比对氧磷降低了10~20倍。这是世界上第一个有相当实用价值、并获得了广泛应用且至今仍在继续使用的有机磷农药。

由于当时处在第二次世界大战的紧张阶段,故Schrader未能公开发表其科学资料。1945年德国战败后,有关的科学资料转到美国,美国即根据这些实验室的记录和Schrader等人的口述,由美国氰氨公司迅速从事试验性批量生产,并投放市场出售,此后美国孟山都公司和联邦德国拜耳公司相继生产,1947年美国农业部定名改称为Parathion,并于1948年在美国申请了专利。此名至今已成为该药剂的通用名。

对硫磷批量生产和大面积使用后,由于其杀虫谱广,杀虫效力突出,而且还能杀灭对有机氯农药有抗药性的害虫,故对农业生产起了相当大的作用,日本甚至还给它建立了纪念碑,引起了植物保护界,特别是农药研究方面的极大注意,各国纷纷仿制,并各有其商品名称。

与其他化学农药比较而言,有机磷农药具有以下优点:

1. 药效高,不少品种尚具有内吸性,能全面地抵抗害物的袭击。
2. 药害小,在环境中分解快,几乎没有残毒问题,在生物体内,一般或迟或早能为酶所水解,最后产物有磷酸形成,不但无毒,而且可为生物利用。施用过有机磷农药的植物,其食品的污染程度要比有机氯、有机汞等农药小得多。食品中残留极少量的有机磷,在热加工时也很快分解失效,比较符合卫生学的要求。
3. 有机磷的结构可变化无穷,以适应人们生产实践的客

观需要,故其品种更新快,性能多。至今无论杀虫、除草、杀菌还是植物生长调节或昆虫绝育剂,其中都有许多是有机磷化合物。

正是由于这些原因,所以自第二次世界大战结束以来,这类农药发展非常快,各国化学家一时兴起了研究有机磷农药的热潮,被筛选出来的新品种犹如雨后春笋,其中比较重要的有硫特普、苯硫磷、乐果、甲基对硫磷、内吸磷及甲基内吸磷、马拉硫磷、敌敌畏、敌百虫、乙拌磷、甲拌磷、倍硫磷、稻丰散、克瘟散及稻瘟净、亚胺硫磷、杀螟松等。有机磷的植物保护作用也从杀虫(包括绝育)发展到杀菌、杀鼠、除草、植物生长调节等,其发展之快、使用范围之广、使用量之大都相当惊人,至今已研制过的有机磷农药可说已成千上万,有实际使用价值的已不下数百种。在目前使用的杀虫剂中,为数最多的仍然是有机磷农药,1982年全世界杀虫剂喷洒面积有机磷仍占35%。展望未来,有人曾预言有机磷农药在可以预见的将来依然是最有前途的化学农药之一。如果说有机磷农药是植物保护中发现的最有成效的一类化合物,这也不为夸张。人类在发展农林业和发展粮食及其他农村产品生产及与虫媒性疾病的斗争中,仍将不断地使用它来为人们服务。

我国从1950年开始研究有机磷杀虫剂,当时着重研究1605,1952年开始大面积使用并着手建立了有机磷农药工业。此后,农药品种日益增多,产量成倍增长,并于全国广泛使用,在农、林业的植物保护中发挥了巨大作用。据估计,目前我国由于施用农药每年从病虫害中挽回粮食占总产量的27%,棉花则占15.9%。所施农药中,有机磷农药占了相当大的比重。但是,有机磷农药也有它的缺点,其中最主要的就是对温血动物的相对毒性较高,尤其象3911、1605、1059等剧毒品种

更易引起人、畜中毒。目前在各类农药中毒事故中，有机磷农药居首位，因农药中毒致死者，也以有机磷中毒占绝大多数。所以，研究有机磷农药中毒的基本理论及其防治措施，对农药中毒的防治、保护人畜的安全，具有特别重要的意义。

高效、对人畜安全和在环境中低残留是当今研制化学农药的发展方向。目前已有一些国家将一些剧毒有机磷农药列为禁用，并同时发展了许多低毒品种。但是农药低毒化，不等于可以漫不经心地忽视安全措施，否则农药中毒事故仍然不会减少。例如日本1960年生产高毒类农药占49.7%，由于低毒农药的普及，到1971年高毒类农药仅占4.9%，1972年由于低毒农药(包括马拉硫磷及苯硫磷)引起的中毒事故仍高达71%。所以即使制造和使用低毒有机磷农药，也决不可以不注意其安全防护措施。

此外，某些有机磷化合物也是化学战争的武器。超级大国的武器库中都储有沙林(Sarin)、梭曼(Soman)、塔崩(Tabun)及VX等有机磷毒剂，有的已拿出来使用过。这些毒剂的毒性一般要比剧毒农药1605高100倍左右，而且具有水溶性强和常用复能剂治疗无效等特点，但其致毒机理与解救方法与有机磷农药中毒基本相同。

第二节 有机磷农药的卫生学问题

虽然有机磷农药在植物保护上发挥了重大作用，但是，它的出现也带来了一些困扰人们的卫生学问题。这些问题大体是：

一、急性中毒

有机磷农药的主要缺陷是它的相对毒性较高。因为它对

哺乳动物和害虫的作用机理没有本质的差别，所以它的急性中毒就比较多，在各类化学农药的急性中毒事故发生率中，有机磷农药占居首位，而且死亡率高。早在1939年德国开始试用特普杀虫时，就有不少人死于急性中毒。美国1954年透露：仅在加利福尼亚州即有121例有机磷中毒，日本1953~1959年报告了6000例对硫磷中毒。我国自使用有机磷农药以来，也有相当数量的中毒和死亡报告，这是当今急救医学的重要课题之一，也是本书要讨论的重点课题。

二、慢性影响和慢性中毒

长期持续小剂量接触有机磷农药，将产生有害于健康的慢性影响，这是在动物试验和对接触者的实际观察与调查中均已证实了的，也已为全世界所公认。此种损害主要干扰神经生理功能(包括眼的损害)和机体酶系(尤其是酯酶)的机能。至于慢性损害到何种程度才称其为慢性中毒，则各国标准及其含义均有不同，我国根据现行有关规定，承认有慢性中毒存在。但也有人提出，根据现行标准所诊断的慢性中毒病例(几乎均为农药厂中的慢性接触者)与工业毒物慢性中毒的一般规律不符，而比较接近于亚急性中毒。有机磷的慢性毒性不如有机氯、有机汞等农药那样突出，故目前的研究资料尚不很多。

三、对环境的污染

这是环境保护和环境卫生工作者所关心的问题。主要包括施用有机磷农药后，毒物在环境和作物中的残留及对生态(包括害虫的天敌等)的影响。确定环境中最低有害浓度及环境、食品中允许残留浓度等，致畸与致突变问题也可列于其中。由于有机磷农药在环境中易分解，残留活性不高，故这方面的问题也不引人注目。但某些有机磷农药品种在动物试验

中已证实确有致畸与致突变可能，在当今的农药新品种注册中，已引起有关卫生主管部门的注意。

总之，有机磷农药的卫生毒理学问题中，以急性毒性和急性中毒最为突出。妥善解决急性中毒的防治问题，扬其所长，避其所短，是有机磷农药卫生学问题的当务之急。

第三节 有机磷农药的分类

由于考察事物的目的和角度不同，通常有机磷农药有以下几种分类方法：

一、按在植物保护上的用途分类

1. 杀虫剂 最先出现的有机磷农药几乎均为杀虫剂，目前常用者也以杀虫剂居多。1605、1059、敌敌畏、敌百虫、治螟灵、杀螟松、乐果、马拉硫磷、亚胺硫磷、磷胺、辛硫磷等等均属之。我国目前生产和使用的有机磷农药绝大部分是杀虫剂。杀虫剂以在棉田中使用最多，其次是水稻、水果及蔬菜。目前敌百虫等毒性较低者，有用作兽药或用来治疗血吸虫病的。

2. 杀菌剂 用于植物的病害。品种不很多，但近年来有所发展。使用比较广泛的有稻瘟净、异稻瘟净、乙苯稻瘟净、克瘟散及威菌磷等，最近发现的磷霉素(有机磷抗菌素)及乙磷铝(三价有机磷)也属于杀菌剂。日本及我国杀菌剂主要用于水稻病害，西欧则较多用于蔬菜。磷霉素也可用于人类疾病的抗菌治疗。

3. 除莠剂 即除草剂。品种比较多，如脱叶磷、脱叶亚磷、地散磷、草特磷等。发展也很快，国外使用较多，我国目前使用尚少。

4.其他 包括植物生长调节剂(如乙烯利)、昆虫绝育剂(如绝育磷)及杀鼠剂(如毒鼠磷)等。

了解这种分类,对中毒诊断中的接触史调查(尤其农业使用性中毒),有相当裨益。

二、按对温血动物的急性毒性高低分类

这种分类法有利于对中毒的防治研究工作,但具体划分标准各家也略有不同,通常采用半数致死量(LD_{50})来作指标。这里仅列表介绍世界卫生组织(WHO)建议的四级分类法和我国化工部、农林部、卫生部对农药毒性分级的暂行标准(表1—1,表1—2)。

表1—1 WHO建议的四级分类法

毒性分级	不同给药途径的 LD_{50} (毫克/公斤)	
	大鼠口服	大鼠或兔经皮/24小时
剧毒	< 50	< 200
高毒	50~200	200~1000
中毒	200~1000	1000~2000
低毒	> 1000	> 2000

表1—2 我国化工部、农林部、卫生部分级暂行标准

给药途径	I(高毒)	II(中毒)	III(低毒)
LD_{50} (大鼠经口)毫克/公斤	< 50	50~500	> 500
LD_{50} (大鼠经皮)24小时毫克/公斤	< 200	200~1000	> 1000
LC_{50} (大鼠吸入)1小时克/立方米	< 2	2~10	> 10
鱼毒(鲤鱼)TLM ₄₈ *	< 1	1~10	> 10

* TLM₄₈表示48小时的半数致死浓度。

有机磷农药各品种对大白鼠经口、经皮的 LD_{50} 数字,附于后述表1-4。查阅具体数字后,即可大体上知道其毒性分级。

但是,这些数据各试验室报告也有些差异;因为试验动物的性别、健康状况和试验用药的纯度,都可能影响其结果。此外,动物试验所得 LD_{50} 的数据,只能作为一个参考依据,不能完全机械地应用于人类。因为不同种属的机体,其酶系不完全相同,实际毒性就会有差异。例如乐果对大鼠经口 LD_{50} 大约为245毫克/公斤,但人类经口毒性经推算 LD_{50} 大约为30毫克/公斤。这是因为人类肝脏使乐果解毒的酰胺酶活性低于大鼠的缘故。相反的情况当然也可能有,再者人类中毒的实际情况,也远较实验室要复杂得多,如许多生产性吸收中毒,虽然主要是经皮吸收,但也有少量经呼吸道,甚至还有微量经消化道同时进入,所以实验动物的 LD_{50} 仅是表示该农药相对毒性的参考依据,而决不是农药对人毒性的唯一标准。在实际工作中,还要注意根据中毒的实际情况,灵活估计和运用。一般地说,人类对有机磷通常较实验动物更为敏感。

三、按化学结构分类

主要分为磷酸酯类、硫代磷酸酯类和磷酸胺酯类。

第四节 有机磷农药品种及急性毒性指标

自第二次世界大战结束以来,有机磷农药的研制生产,发展很快,品种不断更新,迄今已研制的有机磷农药成千上万,但被筛选出来具有实用价值者只不过百余种,而且经得起长期应用考验、大量生产的品种,大概只有几十种。我国目前常用的品种有1605、乐果、敌百虫、敌敌畏、苏化203、稻瘟净、马拉硫磷、甲胺磷、亚胺硫磷、辛硫磷、克瘟散等。以我国使用农药最多的省份为例,1984年正式作商品调拨使用的有机磷农药约为32种,现将其剂型、浓度列于表1—3。

表1—3 三十二种有机磷农药的剂型和浓度

品种名称	粉 剂 (%)	混合粉(%) (均混3%630)	颗粒剂 (%)	乳油剂 (%)	备 注
1605	1, 2	1(包括乙西粉)	0.5, 1	50	1%颗粒剂称杀 螟粒, 0.5%+2% DDT称除螟粒
3911	40			75	
乙 稀 利					10%水剂
乙 磷 铝	40, 90				
乙肟甲胺磷				25, 40	
二 嗪 农	40(可湿性)		5, 10	40, 50, 60	
三 硫 磷				50	
久 效 磷			3	40	
甲 基 1605	1.5	1.5		40~50	
甲乙基1605				40~50	
甲 胺 磷	2			50	
杀 螟 松	2	1.5		50	
杀 螟 威				50	
伏 杀 磷	30(可湿性)			35	
乐 果	1.5, 40	3		40	有含25%制剂称 灭蚤蝇
乐 斯 本				40, 7	
苏 化 203		1.5		40	
马拉硫磷	5			50	1%+1%稻瘟净 称稻马混合粉
辛 硫 磷			5	50	
克 瘟 散	2			40	
异稻瘟净				40	

续上表

苯 溴 磷				30	
亚胺硫磷	2.5			$\geq 20, \geq 25$	
敌 敌 畏				80	
敌 百 虫	2.5, 3, 5, 70 80, 90, 93	4			70%以上粉均为 晶体, 3%+1% 1605称乙敌粉
保 棉 丰				50	
氧化乐果				40	
倍 硫 磷	2	1.5		50	
稻 瘟 净				40	
稻 丰 散	1.5, 3			50	
嗟 硫 磷			5	25	
磷 胺	1.5, 3			50, 80, 92	

研究有机磷农药急性中毒的防治, 应重点注意这些常用品种。

农药名称由国际标准组织和各国标准协会予以命名。但由于种种原因, 农药的异称颇多, 有机磷农药亦不例外, 除正名外, 往往还有各国化学公司的商品名或研究机构的内部编号, 这也是使许多临床医师感到非常头痛的问题。因为在急诊时, 如果家属、患者或陪送者报称这类异称(如百治屠、4404、M-81、OR-1911、6711等), 而医师并不熟悉, 则该农药属哪一类毒物都搞不清楚, 抢救当然也就无所适从。临时查考手边又不一定有这方面的资料(这在医疗实践中已屡见不鲜)。这样, 势必耽误宝贵的抢救时间, 影响治疗效果。要让医师详记所有这些异称, 因为太多, 故简直不可能。解决的办法是首先要求医师尽量熟悉那些最常用品种的常见异称, 尤其