

有机磷中毒与抢救

陈云祥

许 东

Z-03473

有机磷中毒与抢救

郑州第二人民医院

陈云祥
许东

一九八一年五月二日 1602

前 言

自从有机磷农药问世以来，不但广泛的应用于农业，对消灭农作物的病虫害方面获得良好的效果。而且在除害灭病方面也起了积极的作用。因此，有机磷农药已被广泛的应用。由于该农药毒性很大，接触人员较为广泛，如果生产、使用、管理不当，就可能造成中毒，甚至引起死亡。这就要求我们临床医务人员，必须掌握抢救有机磷农药中毒的基本知识。

近十几年来，由于防治有机磷农药中毒知识较为普及，基层医务人员对有机磷农药中毒的诊断已无多大困难，但是，对接触史不明确的患者，常给诊断带来麻烦，往往由于毒物的来源不明，突然发生危重的病情，病情和呼吸系、循环系、消化系、神经系疾病相混淆。使临床出现误诊，错过了抢救的宝贵时间，造成死亡。误诊原因之一是许多对其它疾病有经验的医务人员而对有机磷农药的知识不够全面，本书的目的之一，是对中毒的诊断与鉴别诊断作一明了的阐述。

近几年来，由于阿托品的使用，有机磷农药中毒的死亡已大为下降，但是对阿托品的用量，却各家不一，尤其是一些基层医务人员对阿托品的用量掌握不住，往往用量不足，对阿托品过量和不足鉴别不清，延误了治疗时机，对其它治疗措施不得力。如危重病患者呼吸困难的气管插管，果断的胃造瘘冲洗，犹豫徘徊，有的洗胃方式不当，致使洗胃液或分泌物倒流入气管造成窒息。诸如种种原因所造成的死亡，

而总是归结为患者病情过重。本书对阿托品的用量、方法、机理做了探讨，另外对胃造瘘冲洗指征做了说明，对并发症和死亡原因做了分析，对口服中毒的具体抢救措施做了详尽的阐述。

由于本书编写仓促，作者临床经验及理论水平较差，一定会有较多的错误，望读者提出批评，指正。

编者

一九八〇

目 录

前言	(1)
第一章 概 况	(1)
第二章 理化性质和毒性分类	(3)
一、理化性质	(3)
二、毒性分类	(3)
(一) 有机磷农药毒性大小表示方法	(3)
(二) 毒性作用及毒性分类	(5)
三、吸收和分布	(7)
四、有机磷农药的生物转化	(8)
(一) 氧化作用	(8)
(二) 水解作用	(11)
五、敌敌畏的毒性	(13)
第三章 有机磷农药中毒机理	(16)
一、乙酰胆碱的生理意义	(16)
(一) 胆碱能受体学说	(17)
(二) 影响乙酰胆碱受体的药物	(19)
二、胆碱酯酶的生理意义	(20)
(一) 胆碱酯酶的种类和分布	(20)
(二) 胆碱酯酶分解乙酰胆碱的过程	(20)
三、有机磷农药对胆碱酯酶的抑制作用	(23)
(一) 胆碱酯酶的磷酸化作用	(24)
(二) 有机磷农药的结构和胆碱酯酶的关系	(28)

四、病理变化	(30)
第四章 中毒原因及途径	(32)
一、中毒途径	(32)
二、中毒原因	(33)
(一) 生产性中毒	(33)
(二) 误服误用中毒	(33)
(三) 配药和用药时中毒	(34)
三、影响有机磷毒性作用的因素	(36)
第五章 有机磷中毒的临床表现	(38)
一、毒蕈碱样症状	(38)
二、烟碱样症状	(39)
三、中枢神经系统症状	(40)
四、循环系统症状	(40)
五、急性中毒	(41)
六、慢性中毒	(42)
第六章 诊断与鉴别诊断	(45)
一、有机磷农药中毒的诊断	(45)
(一) 有机磷接触史	(45)
(二) 有机磷中毒的典型症状和体征	(45)
(三) 实验室检查	(46)
(四) 瞳孔改变对有机磷中毒的诊断问题	(48)
二、鉴别诊断与误诊	(50)
第七章 抢救措施	(57)
一、立即消除毒物的继续吸收	(57)
二、特效解毒剂的应用	(62)
三、并发症的治疗	(66)

(一) 呼吸衰竭的治疗·····	(66)
(二) 肺水肿的治疗·····	(69)
(三) 脑水肿的治疗·····	(72)
(四) 心肌损害、循环衰竭的治疗·····	(79)
(五) 水与电解质平衡紊乱的治疗·····	(83)
(六) 后遗症的治疗·····	(87)
(七) 其它并发症的治疗·····	(90)
(八) 影响治疗效果的因素·····	(92)
四、急性中毒的护理·····	(93)
五、抢救危重患者的一些注意事项·····	(99)
六、关于口服中毒的抢救问题·····	(107)
七、关于乐果中毒的某些特点·····	(110)
第八章 有机磷农药解毒剂 ·····	(115)
一、胆碱酯酶复能剂·····	(116)
胆碱酯酶复能剂原理·····	(116)
二、乙酰胆碱拮抗剂·····	(128)
(一) 怎样鉴别阿托品过量和有机磷中毒 引起的症状·····	(130)
(二) 阿托品使用注意事项·····	(132)
(三) 胆碱酯酶复能剂和阿托品的联合应用·····	(133)
(四) 关于阿托品作用原理探讨·····	(133)
第九章 死亡原因分析 ·····	(135)
第十章 病例介绍 ·····	(141)
1. 敌敌畏中毒心跳呼吸停止九分钟的抢救·····	(141)
2. 敌敌畏中毒心脏自主心律停跳25分钟的抢救·····	(145)
3. 急性中毒伴休克、脑水肿的治疗经过·····	(149)

4.急性中毒呼吸停止的抢救.....	(168)
参考文献.....	(170)

第一章 概 况

有机磷农药是一组含磷的酯类，对这种化合物的研究，可以追溯到一九二〇年，在初期研究中，对此类化合物的毒性作用并未引起重视。故研究进展缓慢。第二次世界大战前夕，英、德化学家开始研究有机磷，作为烈性化学武器而用于战争。至此，对有机磷的毒性才有了较深的认识。一九三七年，德国化学家希拉德而（G. Schrader）首次合成极高毒性的有机磷化合物“塔崩”其学名为：胺基——氧基磷酸

酯，并首次提出了有机磷的通式为：

$$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array} \left\{ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \end{array} \right. \begin{array}{c} \text{(S)} \\ \text{O} \end{array} \text{——酰基}$$

式中 R_1R_2 可以是烷氧基，烷基或胺基等碱性基团，五价磷必须直接联接硫或氧，酰基可以是无机酸或有机酸，如氟、氰、硫氰基或酸性基团（烯醇基、硫醇基等）。至一九五〇年，这一通式已得到世界上的公认。有机磷通式的确定对发展有机磷农药极为重要，因为只要将不同的基团代入，即可产生多种多样的化合物。目前，世界上已合成数千种有机磷酸酯类化合物，而广泛用于农业上的杀虫剂，已有上百种。有机磷农药的杀虫作用可以归结为以下四条：1. 胃毒作用——将有机磷农药施在农作物的茎秆、叶、果实或诱饵上，害虫吃后中毒而死，谓之“胃毒作用”。2. 触杀作用——有机磷农药接触虫体以后，由皮肤、呼吸进入虫体麻醉昆虫的神经系统，使其中毒死亡。谓之“触杀作用”。3. 熏蒸作用——

将有机磷加热使之呈为蒸气状态，以触杀害虫，谓之“熏蒸作用”。4.内吸作用——即某些有机磷农药能渗透到农作物的根茎、叶，当害虫咬食物时中毒而死，谓之“内吸作用”。由于有机磷农药具有杀虫效果好，品种多，应用范围广，作用方式多，所以在农业上大量广泛使用这种农药来消灭农作物的害虫，在日常的除四害中，城乡家庭也普遍应用有机磷农药如敌敌畏等。

虽然有机磷农药具有许多优点，但是它也有一个最大的缺点，就是对人的毒性高，因此，在大量使用的过程中及保管不慎常有中毒和死亡的事故。尽管近年来有机化学合成家、农业学家、毒理学家已逐渐研究出一部分高效低毒的有机磷农药，但还不能完全的取代现阶段使用中的高效剧毒品种，因此，必须重视做好有机磷农药的防治工作。

有机磷农药按化学分类为：

(1) 硫代磷酸酯类：包括对磷酸(1605)、内吸磷(1059)、甲基对硫磷、甲基内吸磷、甲拌磷(3911)、马拉硫磷(4049)、乐果等。

(2) 焦磷酸酯类：八甲磷(OMPA)、特普(TEPP)、乙硫磷(1240)等

(3) 磷酸酯类及其衍生物：敌百虫、敌敌畏(DDVP)等。

当前我国生产和使用的有机磷农药有数十种，其中最常用的是对硫磷、内吸磷马拉硫磷、乐果、敌百虫、敌敌畏等。随着我国工业的发展，我国自制的有机磷农药和品种、数量亦在不断增加，使用范围亦在不断扩大，接触人员更为广泛，在生产和使用过程中如不注意防护或处理不当，往往可以发

生中毒事故，此外，帝国主义和社会帝国主义用来做侵略战争工具的神经毒剂（如塔崩、沙林、梭曼等）亦属有机磷化合物。因此，做好有机磷中毒的防治不仅是保护人民健康，而且对做好反侵略战争准备都具有重大意义。

第二章 理化性质与毒性分类

一、理化性质

有机磷农药均为磷酸酯类，该类化合物少数为固体，大部分为油状液体，工业多呈暗棕色，多有类似大蒜味。

除敌百虫外，一般不溶于水，易溶于有机溶剂和动植物油中。在酸性和中性溶液中较稳定，在硷性溶液中迅速分解而失去毒性。但敌百虫分解后，其产物敌敌畏的毒性则更大（增大十倍）。而内吸磷（1059）在稀释后放置时，可产生微量而毒性增加40—100倍的烃基砷化合物。故在应用时，应予注意。对光、热、氧较稳定，略具挥发性，遇高热可异构化。加热遇碱可以加速分解，其产物无毒，故可用氨水、碳酸氢钠、漂白粉、氢氧化钠煮沸消毒，与甲酚钠作用生成无毒产物，故可用甲酚钠做皮肤消毒。

二、毒性分类

（一）有机磷农药毒性大小的表示方法

判断有机磷农药毒性大小系指毒物对机体的损害程度而

言。任何毒物侵入机体产生的毒性作用，都是在一定数量的基础上出现的，对于毒性一般采用“致死剂量”（LD）作为互相比较时的指标，致死剂量分为“绝对致死量”（LD₁₀₀）“半数致死量”（LD₅₀）“最小致死量”（MLD）尚有“最大耐受量”（LD₀）等。

人们为了事先了解药剂对人畜的毒性，都是先用人畜以外的动物做中毒试验，常用的试验动物有鼠、兔、狗、猴子等，“半数致死量”是可以使一群动物有一半中毒死亡的药量，“绝对致死量”是可以使一群动物全部死亡的药量。半数致死量的标准，可以代表一般的抵抗力，而绝对致死量是最可靠的致死剂量，对于任何一种有机磷农药来说，半数致死量或绝对致死量越小的时候它的毒性越大，半数致死量或绝对致死量越大的时候，它的毒性越小，动物（包括人在内）中毒死亡的药量和体重关系很大，一般而论，体重越大，中毒死亡所需要的药量也越大，为了统一比较毒性的大小，通常采用一公斤体重所需要的中毒死亡药量来计算，因为中毒的药量都很小，所以用“毫克”（mg）作为药剂的重量单位，在有关医学药物的书籍中，会看到某种药剂的毒性常用“致死量”毫克/公斤体重（mg/kg）来表示，这个符号的意思就是“使每一公斤体重动物中毒致死的药量”。

上面我们所谈的致死药量试验，是动物一次用药死亡的试验。所以也叫做急性中毒经验。中毒致死量又可以分为几类，从口里把药打进去的叫口服致死量，涂抹到皮肤上面的叫皮肤接触致死量，此外，还有皮下注射致死量，呼吸中毒致死量等等。

关于致死剂量的许多动物试验报告，因其控制条件有差

异，故所得数字难以一致，而且动物对毒物作用的反应也不可能与人的反应完全一样；在人方面，某人的致死剂量与另一人也不可能完全一致，因为有许多因素影响毒物的作用，故毒物毒性为相对毒性。

（二）毒性作用及毒性分类：

一般按对人的毒性作用可分三组；

（1）剧毒组：包括3911、1605、甲基1605、特普1059等。

（2）中等毒组：如敌敌畏、二嗪等。

（3）低毒组：包括马拉硫磷、氯硫磷、敌百虫等。

有机磷的毒性与化学结构有关，其中有一定的规律性。

其结构通式为 $(RO)_2, P \begin{matrix} \nearrow O(S) \\ \searrow x \end{matrix}$ 在变更其中不同的分子

时，可致毒性改变。如R为甲基时，其毒性较乙基者为低，x为强酸时，较弱酸者为大，为氰根或氟根时，则毒性更大。

硫代者的毒性较氟代者为小，在硫联异构体 $\left(\begin{matrix} & O \\ & \nearrow P \\ & \searrow S \end{matrix} \right)$

的毒性较硫离异构体 $\left(\begin{matrix} & S \\ & \nearrow P \\ & \searrow O \end{matrix} \right)$ 者为大。

上述杀虫药中，以“内吸磷、特普”的毒性最大，敌敌畏，甲基内吸磷次之，乐果、敌百虫、马拉硫磷较小，对硫磷的成人致死量相当于原油1——2滴

增毒作用：

在两种有机磷混合中毒时某些组合（如马拉硫磷和伴皮

思或马拉硫磷和敌百虫)可增强毒性,称为“增毒作用”,该作用的发生也同酶与毒物的相互作用过程有关,马拉硫磷在体内有两个过程,一是马拉硫磷经氧化为马拉氧磷,使其毒性增加。一是马拉硫磷的羧酯基团水解成为马拉硫磷一酸及二酸,而后二者水溶性大容易排出,而使毒性减弱,马拉硫磷和敌百虫混合中毒时,则由于敌百虫等有机磷酸酯类不仅能抑制胆碱酯酶,而且还能抑制酯酶,如水解羧酯的羧酯酶,因而使机体对马拉硫磷的水解作用受到阻碍,亦使马拉硫磷得以保持其毒性,发生其“增毒作用”。

三、吸收和分布

有机磷化合物可经胃肠道，呼吸道，皮肤和粘膜吸收，吸收后 6—12 小时血液浓度达到高峰，24 小时后难以测出，48 小时完全消失。气态、雾态、气溶胶状态或粉状的有机磷易为呼吸道吸收，液态可经眼结膜，皮肤或胃肠道吸收。呼吸道和消化道吸收有机磷的速度较皮肤吸收迅速而完全，一般有机磷对皮肤并无刺激，因此，当全身症状出现以前，局部吸收不易被察觉，几乎所有有机磷都是具有高度经皮毒性，即使属低毒效的敌百虫，也可因小量持续的吸收，而引起中毒。

有机磷化合物进入机体以后，迅速由血液运送到各个器官和系统，并与组织蛋白牢固结合。以 P^{32} —氟磷酸二异丙酯 (DFP) 给予兔后，发现在肝肾肺和脾的浓度很高，而其余器官包括大脑则较低。大鼠皮下注射 P^{32} —对硫磷后放射显影术发现，注射部位吸收缓慢，血液中浓度甚低，放射活性以唾液腺、肝、肾及脂肪组织为最高，胃肠道壁，甲状腺，脾和肺次之。而以中枢神经系统，肌肉和骨髓为最少。有机磷在体内的分布特性，很大程度上取决于进入途经，在首先接触的组织中存留最多。至于渗透血脑屏障的能力，则取决于其化学结构，一般认为具有氟、氰等基因的有机磷，其穿透血脑屏障的能力最强。

四、有机磷农药的生物转化

有机磷农药侵入机体内，通过各种生物转化方式迅速被降解，由于通过生物转化作用，使有机磷易于排泄不致在细胞内大量集中，所以，将上述生物转化作用，称为生理解毒作用。然而，毒性的变化是复杂的，有些经过生物转化作用后，毒性增强，如对硫磷，八甲磷，马拉硫磷等，有些经过生物转化后，还会出现水溶性下降的情况，如对硫磷在体内转化为对氧磷时，水溶性虽可增加100倍，但是毒性则由于对氧磷而加强。

有机磷在体内的代谢过程是较快的，但各个组织对有机磷化合物的解毒能力是各不相同的，例如：在血液，脾和肾上腺内产生很强的解毒作用，而脑和肌肉解毒功能较弱。各种有机磷在体内的代谢过程不尽相同其分解速度和代谢产物也是不同的。例如：1605在体内最终产生对硝基酚，从尿中排出。而敌百虫在动物体内分解为三氯乙醇与葡萄糖醛酸结合，由尿排出。因此，在接触1605中毒患者尿中可检出对硝基酚，而在接触敌百虫时尿中可以检出三氯乙醇，这种代谢产物的排出，可以证实机体已经吸收了这种毒物，但不一定表示已达中毒程度。

总而言之，进入机体的有机磷生物转化主要有氧化和水解，氧化的产物都比原来毒性更强。而水解的结果则毒性减弱。

（一）氧化作用

1. 氧化脱硫反应：分子结构中含有 $P = S$ 的有机磷农

药的脂溶性较强，它们能够通过皮肤侵入机体，在肝细胞微粒体的混合功能氧化酶作用下，进行氧化脱硫反应，使 $P=S$ 转化为 $P=O$ 而增强其抗胆碱酯酶活性，因而具有更大的毒性作用。因此，这种氧化脱硫反应属于有机磷化合物的一种激活作用。例如：对硫磷氧化脱硫成为对氧磷后，其LD50可以降低1/4—1/5，马拉硫磷转化为马拉氧磷后的抗胆碱酯酶活性可以增强1000倍，乐果则激活为毒性更大的氧乐果。

