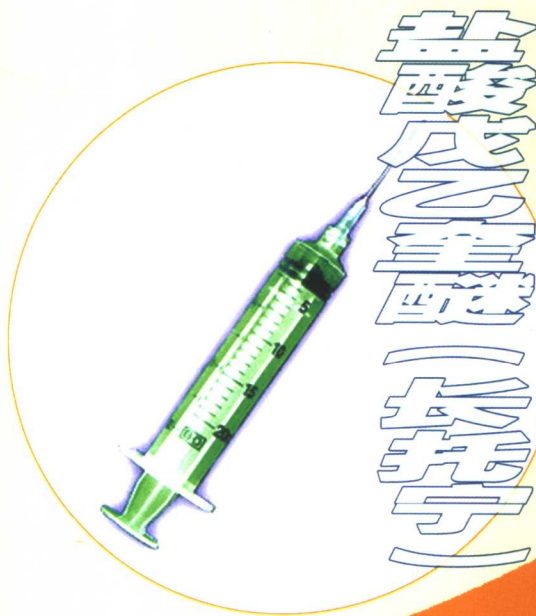


卫生部“十年百项计划”项目

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

曾繁忠 编著



军事医学科学出版社

◎ 卫生部“十年百项计划”项目 ◎

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

曾繁忠 编著

军事医学科学出版社

·北京 2004·

图书在版编目(CIP)数据

盐酸戊乙奎醚(长托宁)取代阿托品救治有机磷中毒技术/曾繁忠编著. - 北京:军事医学科学出版社, 2003

ISBN 7 - 80121 - 561 - 3

I. 盐… II. 曾… III. ①有机磷农药中毒 - 急救 ②有机磷农药中毒 - 急救 - 药物, 盐酸戊乙奎醚 - 药理学

IV. ①R595.4 ②R979.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 112040 号

出 版: 军事医学科学出版社

地 址: 北京市海淀区太平路 27 号

邮 编: 100850

联系电话: 发行部: (010)66931034

66931048

编辑部: (010)66931127

传 真: (010)68186077

E-MAIL: mmssped@nic.bmi.ac.cn

印 刷: 潮河印装厂

装 订: 潮河印装厂

发 行: 新华书店总店北京发行所

开 本: 787mm × 1092mm 1/32

印 张: 3.25

字 数: 52 千字

版 次: 2004 年 1 月第 1 版

印 次: 2004 年 1 月第 1 次

印 数: 1 - 11000 册

定 价: 7.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

● 内 容 提 要 ●

本书系统论述了有机磷农药中毒的理论基础、临床表现、诊断与鉴别诊断、急救治疗原则、抗毒药物应用和综合治疗等，较全面地介绍了盐酸戊乙奎醚（长托宁，我国一类新药，2003年获国家技术发明奖二等奖）的药理毒理作用、抗毒作用和临床应用等。资料新颖，科学性、实用性强，具有很高的实用参考价值。

可供急诊科、内科和基层广大医务人员参考学习，并可作为新药盐酸戊乙奎醚的药理毒理作用参考书。

前 言

有机磷农药 (organophosphorus pesticides) 是目前使用最多的一种农药。我国常用的达数十种, 其中大多为杀虫剂。有机磷杀虫剂具有毒力大、用药量小和杀虫谱广等特点, 其杀虫方式有触杀、胃毒、熏杀和内吸等多种作用方式, 对人畜较易引起中毒。我国有机磷农药中毒病人占中毒病人的 80% ~ 90%。因此, 除了必须做好预防中毒外, 不断地提高有机磷农药中毒救治水平也具有重要意义。

目前国内外救治有机磷农药中毒的传统疗法一般以应用阿托品为主 (简称传统疗法), 医务人员普遍认为阿托品的用法与用量不易正确掌握 (《中华内科杂志》1990, 29: 120 ~ 121), 由于阿托品用法与用量

不适当导致死亡者可高达 67.8% (《中华内科杂志》1990, 29: 76 ~ 78)。《中国药学杂志》(1995, 30: 297 ~ 299) 报道, 传统疗法治疗效果差、副作用大、病程长、护理繁琐、费用大; 治愈率低, 病死率高。因此, 本项目主要的技术要点及指标在于改进有机磷农药中毒救治方法, 提高有机磷农药中毒救治水平, 减少中毒病人死亡。其主要的具体措施为采用新型的抗胆碱药物盐酸戊乙奎醚(长托宁)取代阿托品, 用于救治有机磷农药中毒。该技术为卫生部第二轮面向农村和基层推广适宜技术“十年百项计划”第三批项目。

盐酸戊乙奎醚(长托宁)是由我国军事医学科学院毒物药物研究所设计合成的新药, 于 1999 年获国家药品管理局颁发的第一类新药证书, 2003 年获国家技术发明奖二等奖。现由成都力思特制药股份有限公司生产, 由湖北拓朋医药有限公司总经销。

目

录

第 1 章 有机磷农药中毒的机理	(1)
一、乙酰胆碱的合成、储存、释放和失活 ...	(3)
二、胆碱酯酶的生理功能	(8)
三、有机磷农药对胆碱酯酶的抑制 作用	(10)
四、中毒酶的转归	(12)
第 2 章 有机磷农药中毒的临床表现和 诊断	(17)
一、有机磷农药中毒的临床表现	(17)
二、诊断	(22)
三、胆碱酯酶活力的测定	(29)

第 3 章 有机磷农药中毒的急救治疗	(37)
一、急救原则与主要措施	(37)
二、抗毒治疗及其药物的应用	(40)
第 4 章 新型抗胆碱药盐酸戊乙奎醚	
(长托宁)的药理和抗毒作用	(55)
一、基础药理研究	(55)
二、主要药效研究	(62)
三、药代动力学研究	(66)
四、毒理学研究	(69)
第 5 章 盐酸戊乙奎醚(长托宁)救治中毒的	
实施和疗效	(71)
一、救治的实施	(71)
二、救治中毒的疗效	(73)
三、典型病例	(79)
第 6 章 对症治疗	(85)
一、维持呼吸功能	(85)
二、保持病人安静和控制惊厥	(86)
三、维持水、电解质和酸碱平衡	(86)
四、加强护理和防止感染	(87)

五、合理应用血液灌流和血液透析·····	(87)
六、酌情输血和换血·····	(88)
附录 1 盐酸戊乙奎醚(长托宁)和常用 抗胆碱药的药理作用比较·····	(90)
附录 2 盐酸戊乙奎醚(长托宁)和常用 抗胆碱药的临床应用比较·····	(92)
附录 3 盐酸戊乙奎醚(长托宁)临床 应用注意事项·····	(93)
参考文献·····	(94)

第 1 章

有机磷农药中毒的机理

有机磷农药中毒的机理主要是农药进入体内后抑制了胆碱酯酶活性,使胆碱能神经的化学传递介质(递质)乙酰胆碱大量蓄积,作用于胆碱能受体导致胆碱能神经系统功能紊乱;此外,也可直接作用于胆碱能受体。为了进一步认识有机磷农药中毒的机理或毒理,首先必须了解胆碱能神经的一些有关基本知识。

胆碱能神经系统对维持正常生理功能和生命极为重要。神经系统由无数个神经元构成,神经元是神经系统的最小结构单位。在结构上神经元的轴突末梢常常分成许多小枝,每个小枝的末端膨大呈球形,称突触小体。前一神经元的轴突末梢的突触小体和后一神经元的细胞体或树状突(或所支配的效应器官)之间在结构上并不相连,它们之间都有各自的细胞膜彼此分开,此处称为突触。前一个神经元的细胞膜称为突触前膜,后一个神经元或效应器的细胞膜称为突触后膜,两膜间的间隙称突触间隙

(图 1)。突触间隙非常窄,在中枢神经系统为 20 ~ 30 nm(200 ~ 300 Å),在周围神经系统为 40 ~ 60 nm(400 ~ 600 Å)。

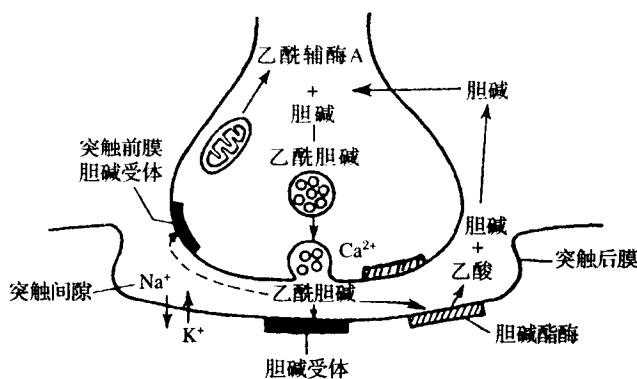


图 1 胆碱能神经元突触传递过程示意图

当神经冲动传到某一神经元的轴突末梢时,突触前膜兴奋,去极化,产生动作电位,突触前膜上的小孔开大;突触前膜内的囊泡(内贮存有乙酰胆碱)移近前膜,细胞外膜液中钙离子进入前膜,使囊泡和前膜接触处破裂。随着囊泡的破裂,囊泡内的乙酰胆碱释入到突触间隙,作用于下一个神经元或效应器官上的突触后膜胆碱能受体。此时后膜的离子通透性发生改变,钠离子进入膜内,钾离子渗至膜外,于是后膜去极化,产生突触后兴奋性电位。当突触

后兴奋性电位达到阈值时,便使下一神经元或效应器兴奋。同时,突触间隙的乙酰胆碱很快(在数毫秒内)被突触前、后膜的乙酰胆碱酯酶催化水解,乙酰胆碱对受体的作用随即消失,故作用非常短暂。这样突触后膜受体恢复正常,以便接受下一个神经冲动所释放的乙酰胆碱。这个过程在千分之一秒左右完成。当乙酰胆碱酯酶被有机磷农药抑制后,乙酰胆碱在突触处累积,使下一个神经元或效应器过度兴奋或抑制。

一、乙酰胆碱的合成、储存、释放和失活

乙酰胆碱(以下简称 ACh)是胆碱能神经末梢释放的递质。胆碱能神经包括:①全部副交感神经节后纤维;②极少数交感神经节后纤维,如支配汗腺分泌的神经和骨骼肌的血管舒张的神经;③全部副交感和交感神经的节前纤维;④运动神经。①,②所支配的效应器细胞膜上的受体是 M - 胆碱受体(M - AChR),③所支配的神经节细胞膜上的受体是 N_1 - 胆碱受体(N_1 - AChR),④所支配的骨骼肌细胞上的受体是 N_2 - 胆碱受体(N_2 - AChR)。在中枢神经系统有 M - AChR 和 N - AChR,因此也有递质 ACh 存在。胆碱能神经末梢与效应器接头的传递步骤见

图 2。

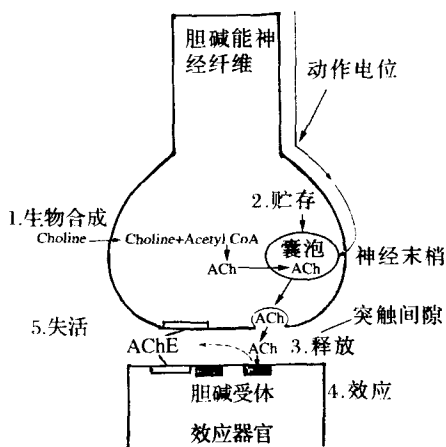
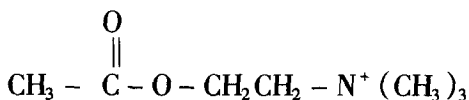


图 2 胆碱能神经末梢与效应器官接头的传递步骤示意图

1. ACh 生物合成: 胆碱 (Choline) 被吸收进入神经末梢内与乙酰辅酶 A (Acetyl CoA) 相互作用形成 ACh; 2. ACh 贮存: ACh 被贮存于囊泡直至达到一个神经冲动; 3. ACh 释放: 神经末梢的动作电位使囊泡接近突触前膜和释放 ACh; 4. ACh 效应: ACh 作用于效应器官的受体而引起效应; 5. ACh 失活: ACh 在突触间隙被乙酰胆碱酯酶 (AChE) 水解为乙酸与胆碱, 胆碱又可被再吸收利用

1. ACh 的合成

ACh 的化学结构式:



合成 ACh 的前体物为乙酰辅酶 A (AcCoA) 与胆碱 (Cholin, Ch)。乙酰辅酶 A 主要在线粒体中由丙酮酸、脂肪酸生成, 而胆碱来自食物 (磷脂胆碱) 或由甘氨酸、丝氨酸在蛋氨酸参与下于肝内合成, 再由血液供给神经组织。人体血浆内的胆碱浓度约为 4.4 mg/ml。胆碱通过被动与主动运输机制透过神经膜, 如果这种运输过程破坏, 则 ACh 的合成将受到阻碍。乙酰辅酶 A (AcCoA) 与胆碱 (Ch) 在胆碱乙酰化酶 (ChAc) 的催化下生成 ACh 与辅酶 A (CoA)。这是一种可逆反应:



平时胆碱的来源除上述途径外, 还来源于突触前膜 (神经末梢) 释放的 ACh 被乙酸胆碱酯酶 (AChE) 水解后的产物 (胆碱)。用标记的胆碱实验证明, 约 50% 的胆碱被再利用合成 ACh。合成 ACh 最多的部位是外周胆碱能神经末梢 (每小时每克组织 2 200 ~ 5 000 mg ACh)。部分 ACh 可在神经元胞体与轴突内合成, 然后携带到末梢。ACh 的合成是一种自我调节的过程, 据测定, 在浓度 0.01 mol/L 时即开始发生抑制过程, 使囊泡内的 ACh 浓度不至过高。这也就是 ACh 的合成有自我抑制机制 (自我保护或自控作用)。

2. ACh 的储存

合成的 ACh 储存于突触囊泡中,并与特殊的蛋白质结合,此复合物约占囊泡容量的 20%。在囊泡中 ACh 的浓度可达 $0.11 \sim 0.15 \text{ mol/L}$ 。大部分囊泡是而无颗粒的小泡,其直径为 $30 \sim 60 \text{ nm}$ ($300 \sim 600 \text{ \AA}$)。一般认为囊泡在神经元胞体形成,然后沿轴浆运输到末梢靠近突触前膜处,一个囊泡内含有 $1\,000 \sim 50\,000$ 个 ACh 分子。突触囊泡生存的平均时间约为 3 周,在此时间内每个囊泡可多次消耗并重新充满递质(ACh)。

3. ACh 的释放

胆碱能递质是按量子为单位而释放的,几千个 ACh 分子作为一个量子单位同步释放产生一个微终板电位。由数百个微终板电位集合起来形成终板电位。平时神经末梢自发而经常地释放 ACh,每分钟放出 $0.15 \sim 0.5 \text{ ng}$ 递质。在释放过程中,囊泡经过特殊的管道达突触前膜,囊泡膜与之融合而囊泡破裂,递质倾出于突触间隙;随后囊泡膜又脱离前膜并重新补充递质。胆碱能神经纤维末梢释放 ACh 也受到突触前抑制控制,即由突触前膜 M_2 受体(自身受体)通过负反馈调控 ACh 的释放。

4. ACh 与受体的结合

释放的 ACh 作用于接头或突触后膜上的胆碱

能受体,引起后膜 Na^+ 、 K^+ 等离子通透性的改变, Ca^{2+} 的转移,腺苷酸环化酶系统的激活等,从而引起生理效应。胆碱能受体分为毒蕈型胆碱能受体(M - AChR)和烟碱型胆碱能受体(N - AChR),前者兴奋时发生的反应与毒蕈碱的作用相似,后者兴奋时发生的反应与烟碱相似。胆碱能受体是磷脂蛋白质,ACh与受体结合引起蛋白质构型的改变而离子通道开放, Na^+ 、 K^+ 的通透性改变。ACh与膜上受体的结合,受乙酰胆碱酯酶(AChE)的调节。ACh被AChE水解后,后膜通道又关闭而恢复原先的状态,从而阻止递质(ACh)在时间上继续发挥作用。

5. ACh的失活

在突触后膜与前膜上均分布有乙酰胆碱酯酶(AChE),ACh在数毫秒内迅速地被AChE水解成胆碱和醋酸(乙酸)而失活,胆碱可被突触前膜重吸收利用,部分弥散至周围体液与血液。据估计,突触前膜与突触后膜的AChE水解1分子ACh约需15 ms。此外,使ACh失活的途径可能还有ACh与其他结构的结合,递质敏感性的暂时降低,以及被非特异性的胆碱酯酶(ChE)所分解。

二、胆碱酯酶的生理功能

1. 胆碱酯酶的分类和分布

胆碱酯酶(以下简称 ChE)是一类能催化水解胆碱酯并能被毒扁豆碱抑制的具有不同专一性的水解酶。根据它催化水解 ACh 的速度快慢,可将体内的 ChE 分为真性 ChE(AChE)和假性 ChE(BuChE)。真性 ChE 对胆碱酯的水解速度依次为乙酰胆碱 > 丙酰胆碱 > 丁酰胆碱,它对丁酰胆碱的水解速度很低,甚至是零。假性 ChE 则相反,其顺序依次为丁酰胆碱 > 丙酰胆碱 > 乙酰胆碱。此外,真性 ChE 还能被高浓度的 ACh 所抑制,即所谓底物或基质抑制效应;而假性 ChE 无此特点。

真性 ChE 存在于神经细胞突触、神经肌肉接头及红细胞,其生理作用是催化水解神经末梢释放的 ACh,控制其作用,维持正常胆碱能神经活动。假性 ChE 主要分布在神经胶质细胞、血浆、肝、肺和心肌等部位,其生理作用至今尚不清楚。真性 ChE(AChE)在细胞上的分布可区分为细胞浆内酶(膜内酶)和细胞膜外表面酶(膜外酶)。只有位于细胞(突触)膜外表面的 AChE 才能接触神经末梢释放的 ACh 和又最接近 ACh 作用的受体,故这些部位的 AChE 也称为功能性 AChE。而位于细胞浆内的