

• 综 述 •

常见农药毒性的几个问题

西安市中心医院 (710003) 张基美

中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所 黄金祥

近年来,随着职业病诊断标准的研制,对一些常见的农药中毒,国内学者多按农药的种类作了专题综述。但有些问题,国内外学者还有不同看法,有的尚未引起足够重视。现根据文献资料作一综述,供参考。

一、国外农药使用与中毒概况

农药的发展很快,品种繁多,已登记的农药有效

成分有1200种,构成约35000种牌号的商品⁽¹⁾。农药的用量近年来有增无减,如美国农药年用量 10.8 亿磅,耗费46亿美元。杀虫剂的使用在发展中国家仍居首位。杀虫剂中,各国用量最大的还是有机磷,且用量有增加的趋势⁽²⁾。世界农业化学市场对农药的用量估计见表1⁽³⁾。

表1 世界农业化学市场统计农药消耗量

总耗资 (单位: 10亿美元)	1960年	1970年	1980年	1990年
	0.85	2.7	11.6	18.5
杀虫剂	37%	37%	35%	33%
除草剂	20%	35%	41%	39%
杀霉菌剂	40%	22%	19%	21%
植物生长调节剂及其它	3%	6%	5%	7%

据估计,农业上不用农药将会减产 30%, 另有 30% 的产量将会受到威胁, 因此发达国家使用农药更多(表2)。随着农业与科技的发展, 推测我国农药用量也会愈来愈多。

表2 世界范围内农药用量构成比

地 区	农药用量构成比 (%)
美 国	31.0
西 欧	25.0
东 欧	10.3
日 本	10.3
其它国家	23.4

各国农药中毒患者目前仍以有机磷中毒占首位^(3,4-6), 由于各国登记与报告的资料很不完全, 很难掌握全球性农药中毒情况。WHO 根据不同渠道所获得的农药中毒资料汇总见表3⁽³⁾。

表3 WHO对全球性农药中毒数量估计
(根据1986年上报WHO资料)

中毒例数	死亡数	资料来源
1111000	20000	地区死亡报告
873000	16000	地区疾病调查
1057000	20000	国家中毒事故死亡统计
834000	3000	急性农药中毒死亡统计

表3所列数字距离实际中毒人数可能相差很远。

如有人估计美国一年内约有 30 万农药中毒病例(1985)⁽¹⁾。因很多中毒者未曾就诊, 或被误诊、漏诊, 因而登记报告的数字极不可靠。美国有机磷中毒住院患者约占农药中毒住院总人数的80%以上, 80年代中毒住院人数较70年代增加一倍多, 且有继续增加趋势。其他国家也有类似情况⁽¹⁻⁹⁾。

氨基甲酸酯类农药用量占杀虫剂的第二位⁽¹⁾。

发达国家应用除草剂也较多, 约占农药总用量的 2/3⁽¹⁾。多数除草剂急性毒性不大, 但慢性毒性与环境污染问题值得注意。百草枯是世界上应用最广的除草剂之一, 也是毒性最大的除草剂, 已引起数千人死亡。特别在日本, 每年约有1300人死于百草枯中毒, 多为生活性中毒。

熏蒸剂如溴甲烷与二氯乙烷(D-D), 近年来在欧美一些国家使用数量增长较快, 特别在美国, 中毒事故屡有报道。

杀霉菌剂在农药中所占比例不大, 但值得重视, 因很多可致癌、致畸。在国外广泛应用于水果、蔬菜, 并残留在销售的鲜品或其制品内。

二、农药对健康的急性影响

农药对健康的急性影响包括常见的眼部与上呼吸道刺激症状、接触性皮炎、全身性中毒甚至死亡。急性中毒后有些农药特别是有机磷, 偶可引起迟发性神经病或神经行为学改变。大多数农药的主要职业接触

途径为皮肤。农药在皮肤内的残留时间可达数月之久^[10]。

关于急性农药中毒,有几点值得提出:

(一)有机磷和氨基甲酸酯类农药中毒时血液胆碱酯酶(ChE)的变化:人体内有真性和假性两种ChE,真性ChE即乙酰胆碱酯酶(AChE),主要分布于神经系统及红细胞表面,可水解乙酰胆碱;假性ChE又称丁酰胆碱酯酶,血清中含量多,其生理功能还不太清楚。有机磷与氨基甲酸酯类农药中毒时,上述两种ChE均可被抑制。红细胞内AChE的抑制水平与神经系统ChE抑制水平接近,但红细胞AChE的抑制较血清ChE慢些,因而急性有机磷和氨基甲酸酯类农药中毒早期,血清ChE活性下降而红细胞AChE可正常。当然此种情况亦可见于先天性假性ChE缺乏与获得性ChE缺乏(如慢性肝病、妊娠)。见表4^[11]。

表4 不同情况下红细胞AChE与血清ChE变化

	红细胞AChE	血清ChE
急性有机磷、氨基甲酸酯类中毒数小时内	降低或正常	降低
急性有机磷中毒数小时后	降低	降低
急性氨基甲酸酯类中毒数小时后	正常	正常
先天性假性ChE缺乏	正常	降低
慢性肝病与妊娠	正常	降低

不同的有机磷品种对两种ChE的抑制作用有所不同^[8],如毒死蜱、内吸磷、二嗪农、敌敌畏、马拉硫磷、丙胺氟磷、敌百虫对血清ChE抑制更明显,甲氧磷、Mevinphos、对硫磷及甲基对硫磷抑制红细胞AChE的作用更明显。

血液ChE测定是急性有机磷和氨基甲酸酯类农药中毒的诊断和观察疗效的重要指标。但临床表现与血液ChE常不完全平行,其原因可能为:(1)临床表现与神经组织中AChE的抑制程度有关,而外周血ChE与神经组织中AChE活性并不完全一致;(2)个体间ChE活性有很大差异,中毒患者常缺乏中毒前的本底值,而与当地正常值作比较,难免有偏差;(3)症状表现也与ChE受抑制的速度有关;(4)采血时间影响ChE结果,如中毒早期ChE尚处于进行性抑制阶段与恢复期的ChE水平当然不同。

以上情况说明,分别测定血浆与红细胞的ChE并结合农药接触史与临床表现,可更准确地进行诊断分级和疗效评价。

有机磷中毒时,磷酰化ChE的形成之初,尚处于不稳定阶段,容易被ChE复能剂复能,嗣后当有机磷与ChE形成共价键合时,就成为稳定的不可逆磷酰化

酶,称为“老化酶”,此时再用ChE复能剂亦无济于事。因此应用复能剂越早越好,一般认为超过36小时后用复能剂无效^[12];亦有人认为复能剂的应用需持续数天,以免病情反复^[6]。

氨基甲酸酯类与ChE形成的氨基甲酰化ChE不会“老化”。但ChE复能剂(胍类化合物)在氨基甲酸酯类中毒时不但无效,反可影响氨基甲酰化ChE的复能^[13]。

(二)有机磷引起的迟发性神经病(OPIDN):本病多在重症急性有机磷中毒后1~2周发病。有的延迟到3~5周发病。可先有肢体远端套式浅感觉障碍,很快出现下肢无力,呈弛缓性麻痹,以远端明显,伴跟腱反射消失,继而可影响上肢;较重者肢体远端有肌萎缩。少数重病例后期可发展为痉挛性麻痹,可持续多年。本病的确切发病率尚不清楚,有人估计OPIDN迄今已达4万例^[14]。本病最初见于少数有机磷品种,如丙胺氟磷(1953年)和丙氟磷。后来陆续发现马拉硫磷、对硫磷、敌百虫、敌敌畏、三硫磷、苯硫磷、乐果、内吸磷、溴苯磷、甲胺磷、EPN、毒死蜱及壤虫磷等均可引起^[8,15~19]。

病理变化主要为周围神经及脊髓长束的轴索变性,继发脱髓鞘改变。最易损害长而粗的轴索,远端最明显,符合中枢-周围远端轴索病^[20,21]。

OPIDN与ChE无关。1968年由Johnson提出的神经毒性酯酶(或称神经病靶酯酶,NTE)抑制学说已得到证实。氨基甲酸酯类农药中毒时不能引起迟发性神经病,因氨基甲酰化的NTE不会“老化”,所以有机磷中毒后磷酰化NTE的“老化”对OPIDN的发病很重要。神经轴索变性的发生机理尚待深入研究。有的学者认为毒物干扰了神经细胞的代谢后,维持轴索必需的物质生成供应减少,以致其轴索从最远端开始变性,并向胞体方向逆行发展,表现“逆死”(dying back)现象。但近来有人认为,所谓“逆死”现象并不是远端轴索病的正确描述。有机磷抑制轴索内的NTE,使轴索内轴浆运输中的能量代谢发生障碍,造成郎飞结处轴浆运输减慢,使轴索内大量神经微丝聚集及远端线粒体蓄积。崩溃的线粒体释放钙离子进入轴浆,使调节细胞内外离子梯度的膜控制机制受到破坏,导致结间局灶性水肿,继之局灶变性,逐步扩展到整个轴索远端^[14,22]。

诊断 OPIDN除根据接触史与临床表现外,神经肌电检查有一定诊断价值。本病与神经组织内NTE的抑制有关,NTE也存在于周围血的淋巴细胞与血小板内,且其抑制程度与神经组织中该酶的抑制程度密

切相关。因此,将淋巴细胞或血小板分离和提纯后测定其NTE活性对OPIDN的诊断有一定帮助^(8'23)。

三、农药的慢性影响

(一) 有机磷的慢性中毒问题

究竟有没有慢性有机磷中毒?目前看法尚不太一致。国外有些资料报道,慢性接触有机磷的工人,血ChE活性减低很明显,但并无其他临床表现,脱离接触后ChE可自行恢复^(12'24)。有些调查则发现农药加工厂工人除血液ChE活性明显减低外并有头痛、头重、乏力、失眠、恶梦、肌痉挛、恶心、呕吐、心慌、气短等症状,但并未肯定系慢性中毒^(24'25)。国外文献目前只笼统分为急性影响、亚急性影响与慢性影响,认为慢性影响包括多发性神经病与神经行为学改变⁽²⁶⁾;也有人提出迟发性危害,包括神经毒性、肿瘤、出生缺陷以及生殖生育的影响等。

有机磷在体内有无蓄积作用?据文献报道有些有机磷如除线磷(dichlofenthion)在体内存在时间可很长,一次中毒后其ChE抑制时间在两个月以上,中毒后54~75天患者脂肪内或血液内尚能检出完整的有机磷⁽²⁷⁾。此种情况在慢性接触时应考虑蓄积中毒的可能性。国内1982年进行的全国性有机磷作业工人健康普查结果表明,长期接触有机磷农药对机体存在慢性毒作用。慢性中毒时除血ChE明显抑制外,并可有神经功能损害、神经精神改变及植物神经功能障碍等。有的学者发现慢性接触者脑电图与神经肌电有异常改变。动物实验表明,小剂量长期暴露下,多种有机磷均可引起实验动物的中枢神经系统损害^(22'28)。上述情况说明,慢性有机磷中毒的问题值得引起注意,需进一步研究,阐明其规律及特点,从而制订出切实可行的诊断标准。

(二) 农药与肿瘤^(1'29)

1. 恶性淋巴瘤 美国与新西兰均发现接触农药的农场工人与谷物加工工人,恶性淋巴瘤危险度增加。很多报道认为使用除草剂如2,4-滴、阿特拉津、草净津、草灭平(Chloramben)以及某些杀虫剂(如DDT、呋喃丹)、熏蒸剂(溴甲烷、二氯丙烷),淋巴肉瘤危险度增加。

2. 白血病 英、美等报道接触DDT、甲氧滴滴涕等杀虫剂及某些除草剂,发生白血病的危险度增加。

3. 多发性骨髓瘤 欧美一些国家报道接触除草剂与杀虫剂的农工,其多发性骨髓瘤危险度增加。

4. 睾丸肿瘤 美国与英国曾报道接触农药的农工睾丸肿瘤危险度增加,特别是接触溴甲烷的工人。

5. 消化道癌症 美国、瑞典均曾报道农业工人

或农药厂工人患肝癌、胆囊癌危险度增高;英国、美国与瑞典均发现农业工人或农药厂工人胃癌危险度增高;美国、英国与东德均有报道喷农药工人胰腺癌死亡率增高。

6. 肺癌 欧美有些报道农药厂工人、喷农药工人肺癌死亡率增高。

7. 脑瘤 美国、意大利与英国均曾报告喷农药工人脑瘤死亡率增高。

8. 农药与儿童肿瘤 已报道与接触农药有关的儿童肿瘤有神经母细胞瘤、结肠直肠癌、急性淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、Wilms瘤、星状细胞瘤、成骨肉瘤、肝癌与脑瘤等。

综上所述,农药的致癌问题不容忽视。尽管很多报道为流调资料,上述肿瘤与农药间的关系尚缺乏直接证据,但很多农药属已证明的或可疑的动物致癌剂,值得引起注意。

(三) 农药与生育

动物实验表明很多农药有致畸作用,为胚胎毒或胎儿毒,可引起习惯性流产、死胎、生长发育与行为方面的改变,并具其他生殖系统的影响,包括不育、染色体异常等^(30'31'32)。

农药厂接触熏蒸剂二溴氯丙烷或二溴乙烯的工人发生睾丸损害、精子数目减少或缺乏,引起不育症已有很多报道^(33~37)。

有些报道认为接触农药的农工,其子女伴有出生缺陷的比例数增加^(1'38);农场女工接触农药,其流产危险度增加;葡萄园接触农药的女工中自然流产、死胎与不孕症增加^(30'39'40)。

由于对生育的流行病学调查相当困难,这方面的资料不多,尚难下肯定结论。

参考文献

1. Moses M. Pesticide-related health problems and farmworkers. Prepared for the Hispanic Health Status Symposium, February 1988.
2. Peiris JB, et al. Respiratory failure from severe organophosphate toxicity due to absorption through the skin, Forensic Science International 1988; 36:251.
3. Lotti M. Production and use of pesticides, NATO ASI Series. Vol. H13, Toxicology of Pesticides, Experimental, Clinical and regulatory aspects. Edited by L. G. Costa et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1987.
4. Tafuri J, et al. Organophosphate poisoning.

- Annals of Emergency Medicine 1987; 16 (2), 193.
5. Namba T, et al. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. Am J Med 1971; 50(4); 475.
 6. Wim LAM, et al. The use of atropine and oximes in organophosphate intoxications; A Modified approach. Clinical Toxicology 1988; 26(3~4); 199.
 7. Midtling JE, et al. Clinical management of field worker organophosphate poisoning. West J of Med 1985; 142(4); 514.
 8. WHO. Organophosphorus Insecticides; A General Introduction. Environmental Health Criteria 63, WHO Geneva 1986; 97~111.
 9. Peoples SA, et al. Organophosphate pesticide poisoning. West J Med 1978; 129; 273.
 10. Kazen C, et al. Persistence of pesticides on the hands of some occupationally exposed people. Arch Environ Health 1974; 29; 315.
 11. Rosenstock L. Clinical management of pesticide poisoning. NATO ASI Series. Vol. H13. Toxicology of Pesticides, Experimental Clinical and Regulatory Aspects. Edited by L.G. Costa et al. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1987; 197~203.
 12. Bloxham, et al. Organophosphate insecticide poisoning. Clinical Toxicology 1979; 15(2); 189.
 13. 张寿林, 等. 氨基甲酸酯杀虫剂中毒机理与临床. 中国工业医学杂志1988; 1(1); 29.
 14. Abou-Donia MB. Organophosphorus ester induced delayed neurotoxicity. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1981; 21; 511.
 15. 王淑芬, 等. 急性有机磷中毒迟发性神经病8例分析. 中华内科杂志1988; 27(3); 165.
 16. 方克美, 等. 有机磷中毒所致迟发性周围神经病(附10例报告). 中华劳动卫生职业病杂志1988; 6(6); 357.
 17. 束峻峰, 等. 甲胺磷中毒致迟发性周围神经病4例报告. 解放军医学杂志1988; 13(1); 57.
 18. 黄学成, 等. 甲胺磷中毒所致迟发性周围神经损害. 湖南医学1989; 6(1); 61.
 19. 袁永泰, 等. 有机磷农药急性中毒后迟发性神经中毒综合征30例临床分析. 中国神经精神疾病杂志1990; (4); 231.
 20. Vasilescu C, et al. Delayed neuropathy after Organophosphorus insecticide (dipterex) poisoning, a clinical, electrophysiological and nerve biopsy study. J Neurology Neurosurgery and Psychiatry 1984; 47; 543.
 21. Cherniack MG. Organophosphorus esters and polyneuropathy. Annals of Int Med 1986; 104 (2); 264.
 22. Sharp DS, et al. Delayed health hazards of pesticide exposure. Ann Rev Public health 1986; 7; 441.
 23. 高宝熙, 等. TOCP对作业工人淋巴细胞NTE活性的影响. 中国工业医学杂志1990; 3(4); 7.
 24. WHO. Dichlorvos. Environ Health Criteria 79 Geneva, WHO 1989; 105~111.
 25. Gupta SK, et al. Health hazards in pesticide formulators exposed to a combination of pesticides. Indian J Med Res 1984; 79(5); 666.
 26. Ellenhorn MJ and Barceloux DG. Medical Toxicology; Chapter 38. Pesticides Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York, Elsevier 1988; 1069~1077.
 27. Davies JE, et al. Human pesticide poisonings by a fat-soluble organophosphate insecticide. Arch Environ Health 1975; 30(12); 608.
 28. 王淑芬. 有机磷中毒研究进展. 见: 任引津, 主编. 职业病学进展, 第一卷. 北京: 人民卫生出版社, 1984; 86~94.
 29. Marion M. Cancer in humans and potential occupational and environmental exposure to pesticides (Abstracts of selected epidemiological studies and case reports.) San Francisco, California. January, 1988.
 30. Schardein JL, et al. Species sensitivities and prediction of teratogenic potential. Environ Health Perspec 1985; 61; 55.
 31. 张希桥, 等. 氧化乐果致精子畸变试验. 中华劳动卫生职业病杂志1988; 6(3); 166.
 32. 周启浩, 等. 甲基杀虫剂胥酸盐对小白鼠骨髓细胞染色体畸变和姐妹染色单体互换的观察. 职业医学 1987; 14(6); 24.
 33. Whorton D, et al. Testicular function in DBCP exposed pesticide Workers. J Occup Med 1979; 21; 161.
 34. Whorton D, et al. Recovery of testicular function among DBCP workers. J Occup Med 1980; 22; 177.
 35. Eaton M, et al. Seven-year follow-up of workers exposed to 1,2-dibromos-3-chloropropane. J Occup Med 1986; 28; 1145.
 36. Sandifer SH, et al. Spermatogenesis in agricultural workers exposed to dibromochloropropane

(下转第178页)

宽峰相吻,见图1(5)。苯接触工人的血样中也有类同情况存在,见图1(6)。

5. 苯标准血样中苯色谱峰高与浓度的回归方程式 $H(\text{峰高}) = 0.5117 + 2.1381 \cdot C(\text{浓度})$, 相关系数 $r = 0.9945$, $P < 0.01$ 。苯标准血样中苯的最低检出限为 0.42 nmol/ml (图2)。

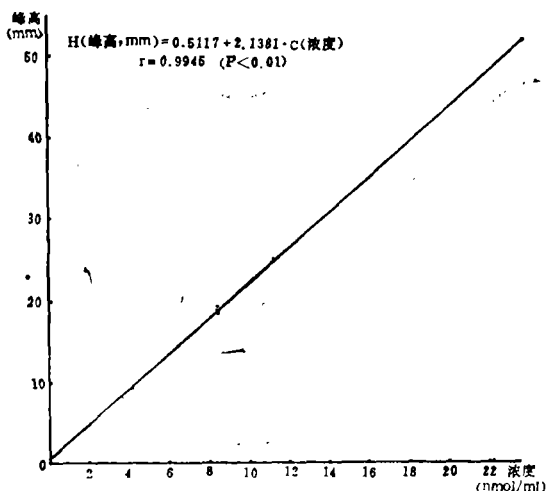


图2 含苯标准血样的色谱峰高线性关系
(每个浓度做3个样品进样)

6. 苯接触工人车间空气中苯浓度为 182 mg/m^3 。8名苯接触工人上岗2.5小时后的血苯含量为 $5.25 \sim 12.30 \text{ nmol/ml}$ (表), 从中可见随接触时间增加, 血苯含量也随之增加。

接触苯工人的血苯含量

工人编号	车间空气中苯浓度 (mg/m^3)	接触时间 (分)	血苯含量 (nmol/ml)
1	182	150	6.79
2	182	155	5.25
3	182	160	8.46
4	182	168	8.46
5	182	170	9.87
6	182	174	12.30
7	182	177	11.28
8	182	180	10.90

讨 论

1. 苯对人体的危害已众所周知。工业用甲苯、二甲苯常混有不等量的苯, 已有报道即使经反复蒸馏提纯的甲苯, 苯浓度仍可达 $0.51 \mu \text{mol/l}$ 。因此, 在用甲苯、二甲苯替代苯的生产工艺中, 工人仍有可能引起慢性苯中毒。对低浓度苯接触者, 要了解体内苯的吸收和代谢情况, 进一步研究其毒性, 必须寻求敏感性高、特异性强的生物学监测指标。国外有人报道工人接触苯 1 ppm , 用高效液相色谱法未能检出尿酚, 而血苯可用色谱法检出。血苯含量的测定是一个敏感而特异的苯吸收的直接指标。

2. 苯是一个极易挥发的有机溶剂。70年代初陆续出现用气相色谱法测定血苯含量的方法报道。最初用微量血样直接进样, 方法简便、快速, 但由于血样中组分复杂, 可造成柱的污染, 影响柱的使用寿命。继之用有机溶剂甲苯之类提取血样品中苯, 然后用提取液进样, 进行色谱分析, 测定血苯含量, 但在标本处理中, 微量苯极易丢失, 而限制了血苯检测的敏感性和重现性。近年来多数报告采用液面上层气体技术检测血苯。为了减少上层气体在加温处理过程中苯的丢失和样品的污染的可能, 国外有人专门研究了该技术中样品处理和保藏的方法, 提出容器宜选用玻璃、聚四氟乙烯或铝箔制品, 并应有严密的密闭措施。我们采用玻璃瓶和聚四氟乙烯包被的橡皮盖, 避免气层直接与橡皮接触, 取得了满意的效果。

3. 本文介绍的血样采集、样品转移、装封方法、样品处理和气相色谱分析条件, 空白血未见内源性色谱峰干扰苯色谱峰 (图1)。血苯的最低检测限为 0.42 nmol/ml , 一系列含苯标准血样中苯的浓度与峰高呈现非常显著的线性相关, $r = 0.9945$, $P < 0.01$, 且同一苯浓度血样的色谱峰高重现性好 (图2)。苯、甲苯和二甲苯在本色谱分析条件中分离好 (图1(3))。本文的苯接触工人在生产中虽接触少量乙醇和丙酮, 但并不干扰测定。本法具有特异性强、灵敏度高和重现性好的优点, 可用来作为苯接触工人生物学监测的一个客观而直接的吸收指标。

(上接第163页)

(DBCP). Bull Environ Contam Toxicol 1987; 23:703.

37. 张法忠, 等。二溴氯丙烷致男性不育症的动态观察。中华劳动卫生职业病杂志1988;6(6):334.

38. Schwartz DA, et al. Parental occupation and birth outcome in an agricultural community

Scand J Work Environ Health 1986; 12:51.

39. Vaughan TL, et al. Fetal death and maternal occupation: an analysis of birth records in the state of Washington. J Occup Med 1984; 26:676.

40. Rita P, et al. Monitoring of workers occupationally exposed to pesticides in grape gardens of Andhra Pradesh. Environ Res 1987; 44:1.