

2 Hallelwell RA, et al. Nucleic Acids Research, 1985, 13 (6): 2017

3 Schinina ME, et al. Eur J Biochem, 1993, 211: 843

4 Deshpande RG, et al. Tubercle and Lung Disease, 1993, 74: 388

5 Russell WJ, et al. Am J Respir Cell Mol Biol, 1993, 9: 610

6 Bogstahl GEO, et al. Cell, 1992, 71: 107

7 Matsumoto T, et al. Biochem, 1991, 30: 3210

8 Marklund SL, et al. Cli Chim Acta, 1982, 126: 41

9 Karisson K, et al. Biochem J, 1988, 225: 228

10 Stromqvist M. Laboratory Investigation, 1994, 70 (6): 889

11 Marklund SL. Biochem J, 1984, 222: 649

12 Uchida K, et al. J Biol Chem, 1994, 269 (4): 2405

13 St Clair DK, et al. Free Radical Biology & Medicine, 1994, 16 (2): 275

14 Rom WN, et al. Am Rev Respir Dis, 1987, 136: 1429

15 Kamal AA, et al. Am J Ind Med, 1992, 21 (3): 353

16 周立人, 等. 中国工业医学杂志, 1990, 3 (3): 10

17 Janssen YM, et al. Free Radical Biology & Medicine, 1994, 16 (3): 315

18 Quinlan TR, et al. American J of Respiratory & Critical Care Medicine, 1994, 150 (1): 200

19 Mossman BT, et al. Am Rev Respir Dis, 1990, 1266

20 Marie A, et al. Environmental Research, 1987, 103

21 刘菱芬, 等. 卫生研究, 1989, 18 (6): 12

22 马勇, 等. 职业医学, 1992, 19 (5): 290

23 朱静, 等. 中国工业医学杂志, 1992, 5 (3): 151

24 Maksimenko AV, et al. Yoprosy Meditsinskoi Khimii, 1992, 38 (3): 4

25 Strausz J, et al. Am Rev Respir Dis, 1990, 141 (1): 124

26 Borzi RM, et al. Clinical Science, 1993, 85 (3): 353

27 Shinozaki S, et al. Am Rev Respir Dis, 1992, 146 (3): 775

28 朱洪, 等. 中华病理学杂志, 1992, 21 (5): 278

29 Parizada B, et al. Free Radical Research Communications, 1991, 15 (5): 297

(收稿: 1995-04-18 修回: 1995-07-17)

## 拟除虫菊酯类农药的临床毒理学研究现状

贺全仁 聂星湖

拟除虫菊酯 (Pyrethroids, 拟菊酯) 类农药中毒案例屡有发生。有报道仅生产性中毒率高达 3.26%<sup>[1]</sup>。可见, 拟菊酯类农药中毒的防治应是临床毒理学研究的重要课题。本文在复习近年来国内拟菊酯类农药临床中毒病例报道的基础上, 就其临床中毒防治研究中有关问题进行讨论。

### 1 拟菊酯类农药中毒情况

395 例拟菊酯类中毒的毒物分布与原因\*

毒物名称	生产性中毒	生活性中毒	合计	百分比
溴氰菊酯	191	123	314	79.5
氰戊菊酯	1	59	60	15.2
氯氰菊酯	1	1	2	0.5
灭扫利	2	0	2	0.5
混合毒物**	2	15	17	4.3
合计	197	198	395	100

\* 见参考文献 1, 3~ 21; \*\* 包括菊氧合剂及有机磷农药混合中毒

从表中可见, 溴氰菊酯中毒病例最多, 可能与其应用广、接触机会多有关。生产性中毒多因缺乏防护

除何凤生等<sup>[2]</sup>收集的 537 例急性拟菊酯中毒病例外, 本文收集了 20 篇共 395 例新的中毒病例, 其中男性 156 例 (39.5%), 女性 184 例 (46.6%), 性别不详者 55 例 (13.9%)。以急性中毒为主, 有 393 例, 占 99.5%, 慢性中毒 2 例。中毒途径为口服中毒 195 例 (49.4%), 呼吸道和皮肤吸收中毒 200 例 (50.6%)。毒物分布及中毒原因见下表。

395 例拟菊酯类中毒的毒物分布与原因\*

措施, 违反操作规程, 药液外漏等所致<sup>[1]</sup>。生活性中毒大部分因自杀而有意服用, 极少数因应用菊酯类杀虫灭蝇而无防护措施所致。口服中毒量在 2~ 200ml 之间

### 2 中毒临床表现

作者单位: 410011 长沙 湖南医科大学附属二院

急性中毒潜伏期短,生产性中毒多于田间施药 4~6h 发病,首发症状多为皮肤烧灼、蚁走感或头昏,停止接触数小时后可消失。口服中毒一般于 10 分钟到数小时发病,也有即刻或十多小时出现症状者<sup>[3]</sup>,主要表现为上腹灼痛、恶心、呕吐等。污染眼内者可立刻引起眼部不适、眼睑红肿、烧灼、水肿等<sup>[4]</sup>。全身症状主要为头昏、头痛、恶心、呕吐、乏力。生产性中毒消化道反应相对少,口服中毒消化道反应突出。除首发症状取决于入体途径及数量外,后来的症状基本相似。

2.1 神经系统 头痛、头昏、乏力、四肢麻木、面麻、肌肉震颤、抽搐、痉挛、昏迷、讲话迟钝、行走困难、伴肌肉萎缩、腱反射消失<sup>[5]</sup>,尚有阵发性头颈扭转、肢体不自主性舞动等舞蹈病样症状<sup>[6]</sup>。

2.2 消化系统 恶心、呕吐、上腹灼痛、腹泻、流涎、吞咽困难、二便失禁、消化道出血等<sup>[3,7,8]</sup>。

2.3 心血管系统 胸闷、心悸、气促、血压下降、心率增快、心动过速或过缓、房室传导阻滞<sup>[3,8,9,10]</sup>,甚至心衰、心跳骤停等<sup>[7,11]</sup>。

2.4 眼部表现 畏光流泪、脸肿、瞳孔缩小但不如有机磷中毒严重,视力模糊等<sup>[8,12,13,14]</sup>。误入眼内的尚可致视神经麻痹,初始表现为脸肿、烧灼感,症状缓解后出现复视、视力下降、睁眼困难、眼球运动障碍、瞳孔扩大、对光反射消失,眼底检查无异常<sup>[4]</sup>。

2.5 呼吸系统 急性中毒严重者可出现呼吸困难或暂停<sup>[8,11,12]</sup>,呼气中大蒜臭,双肺布满湿性罗音等中毒性肺水肿的表现<sup>[7,14]</sup>。与有机磷农药混合中毒者以有机磷农药中毒为主要表现<sup>[3,15]</sup>。慢性中毒潜伏期长达数月甚至 6 年<sup>[16,17]</sup>,主要表现为鼻塞、咳嗽、流涕、双肺呼吸音增粗,可闻及干性罗音等呼吸道症状,可出现肝、肾损害。

### 3 实验室检查

3.1 胆碱酯酶 (ChE) 活性 396 例中查 57 例 ChE,仅 3 例轻度降低<sup>[12]</sup> (不包括混合中毒者)。

3.2 血电解质 (E6A) 查 23 例血 E6A,仅发现 1 例混合中毒者早期  $K^+$  降低,晚期  $Ca^{2+}$  降低<sup>[5]</sup>。

3.3 血常规 52 例中 29 例白细胞 (WBC) 升高,最高达  $11.4 \times 10^9/L$ <sup>[16]</sup>,4 例 WBC 降低。

3.4 脑脊液 (CSF) 仅查 1 例 CSF 压力 200 滴/分钟,潘氏 (+ +),糖 2.78mmol/L,细胞数  $4 \times 10^6/L$ <sup>[5]</sup>。

3.5 免疫学 查 2 例慢性中毒者血 IgG 增高<sup>[16,17]</sup>。其中 1 例同时查 IgA 增高, IgM 补体  $C_3$  下降<sup>[17]</sup>; 1 例皮肤斑贴试验阳性<sup>[16]</sup>。

3.6 心电图 (ECG) 查 16 例 3 例窦速<sup>[10]</sup>,2 例左室面高电压<sup>[18]</sup>,1 例 III° 房室传导阻滞 (AVB)<sup>[8]</sup>,1 例心肌损害<sup>[10]</sup>。

3.7 脑电图 (EEG) 1 例正常<sup>[6]</sup>。

3.8 心脏 B 超 2 例均为左室扩大<sup>[18]</sup>。

3.9 肝肾 B 超 1 例肝脏肿大、双肾积水<sup>[16]</sup>。

3.10 胸片 2 例均见肺纹理增粗、肺炎的表现<sup>[16,17]</sup>。

3.11 神经肌电图 1 例腓总神经 MCV 左右分别为 0, 16.9m/s<sup>[7]</sup>。

上述检查中,第 5 项及 8~11 项为慢性中毒或急性中毒后遗症患者的结果。

### 4 治疗及预后

395 例均经对症支持治疗。口服中毒者用清水或 2%~4% 的碳酸氢钠洗胃,一般于 1~10 天内痊愈,住院时间最长者为 55 天<sup>[4]</sup>。

395 例中死亡 14 例,病死率为 3.5%,直接死因为呼吸、循环衰竭,3 例遗留不同程度后遗症,其中 1 例为迟发性神经病变<sup>[7]</sup>,2 例为中毒性扩张型心肌病<sup>[18]</sup>。

### 5 讨论

综上所述,拟菊酯类中毒的临床表现基本相似,非口服急性中毒者起初以皮肤烧灼、蚁走感和头昏为主,口服急性中毒以恶心、呕吐、上腹灼痛、腹泻等为主,但全身症状基本相似。2 例慢性中毒者均以呼吸道症状为主。拟菊酯类中毒的实验室检查和治疗均无特异性指标或药物。目前拟菊酯类中毒防治中应注意的问题主要有:

5.1 实验室检查 目前尚无拟菊酯中毒的特异性诊断指标,从现有的临床资料看,有些指标可辅助诊断。

5.1.1 CSF 检查 5 例发现 3 例  $\gamma$ -氨基丁酸升高<sup>[2]</sup>,2 例潘氏 (+)<sup>[2,5]</sup>,1 例糖含量及细胞数均增高<sup>[5]</sup>。

5.1.2 ECG ECG 改变虽无特异性,但对拟菊酯类中毒的诊断和预后参考价值。

5.1.3 EEG 动物试验发现 EEG 改变和拟菊酯类中毒剂量与中毒症状呈一定的关系,反映大脑皮质活动兴奋抑制变化规律,提示 EEG 变化是拟菊酯类中毒的早期敏感指标,但临床 4 例 EEG 结果仅 1 例因过度换气时出现阵发性高波幅尖波和尖慢波<sup>[2]</sup>。动物试验与人体检查结果的差异可能与种属、毒物量、入体途径及检查时机等有关。

5.1.4 免疫学 免疫学检查发现中毒者体内免疫活性物质含量改变,且皮肤斑贴试验阳性<sup>[16,17]</sup>。表明溴氰菊酯影响机体的免疫功能,导致变态反应,为其中毒机理的研究及诊断与防治提供了重要线索。

此外,神经肌电图也有些发现<sup>[2,5]</sup>。所有这些实验检查虽获得了某些有趣的发现,但临床病例数太少,尚需积累更多的资料才足以说明上述指标在拟菊酯类中毒诊断中的特异性和敏感性。

如能检测出患者体内拟菊酯及其代谢产物,对确诊将很有价值。

5.2 与有机磷混合中毒 从本文看,与有机磷混合中毒达 4.3%,因混合中毒死亡 6例,占死亡比的 42.8%,病死率达 33%。可见,混合中毒临床表现重,病死率高。有机磷与拟菊酯类的毒性有协同作用。一方面有机磷抑制拟菊酯的代谢而延长其毒作用,另一方面拟菊酯诱导混合功能氧化酶使某些因代谢增毒的有机磷(如对硫磷、马拉硫磷)因代谢加速而增强毒性。

5.3 诊断 在诊断中应注意防止误诊,特别要与有机磷农药中毒相鉴别,因为这两种农药中毒临床表现有许多相似之处,但处理方法不同。本文诊误为有机磷中毒 8例,其中 4例致阿托品中毒,死亡 2例<sup>[2,3,8,10,14,20]</sup>。可见,正确诊断拟菊酯中毒关系到抢救的成败。目前与有机磷中毒的鉴别主要在于明确毒物接触史,并注意瞳孔变化,肌束震颤、蒜臭及 ChE活力。拟菊酯类中毒 ChE大多正常,不能耐受 10mg 以上的阿托品<sup>[2]</sup>。

5.4 治疗 拟菊酯类中毒尚无特殊解毒剂,主要是对症支持治疗。与有机磷混合中毒者首先应以足量阿托品和解磷定抢救有机磷中毒,辅治拟菊酯类中毒。

5.4.1 生产性中毒迅速脱离中毒现场,脱去污染衣服,用大量清水或 2%~4%的 NaHCO<sub>3</sub> 冲洗皮肤,因拟菊酯类耐酸不耐碱。眼内污染者用大量清水清洗。皮损严重者可可用 VitE 或地塞米松软膏涂敷。

口服中毒者用 2%~4% NaHCO<sub>3</sub> 或清水洗胃。与敌百虫等有机磷类混合中毒者禁用 NaHCO<sub>3</sub> 洗胃或冲洗皮肤,因敌百虫在碱性液中变为毒性更大的敌敌畏。

5.4.2 对症支持治疗。阿托品可拮抗拟菊酯引起的流涎,但用量不宜超过 10mg<sup>[2]</sup>。

神经细胞激活剂<sup>[4,6]</sup>,有利于神经病变的恢复。

甲氧咪呱治疗消化道出血疗效好<sup>[3]</sup>,也可用西米替丁、洛赛克等治疗拟菊酯中毒引起的消化道出血。

安定<sup>[6,8]</sup>、巴比妥类<sup>[6]</sup>对抽搐、躁动等疗效好。此外,喹吩生、舒筋灵、β受体阻滞剂等,在实验性治疗研究中取得了较好的疗效。

5.5 预后 何凤生等<sup>[2]</sup>报道急性中毒后随访 15例未见后遗症,但本文资料发现 1例迟发性神经病变<sup>[5]</sup>, 2例慢性中毒的报道。可见,拟菊酯类急性中毒后遗症及

慢性中毒问题应当引起重视。

## 6 参考文献

- 1 李天铎,何仁辉.生产性溴氰菊酯急性中毒 173例报告.职业医学, 1988, 15 (4): 11
- 2 何凤生,王少光,等.急性拟除虫菊酯中毒的临床表现及诊断.中国工业医学杂志, 1989, 2 (1): 1
- 3 张启煌,殷玲,等.拟除虫菊酯杀虫剂中毒 41例临床分析.中国工业医学杂志, 1991, 4 (1): 27
- 4 李学国,刘英芝,等.氟氰菊酯合并动眼神经麻痹 1例报告.中国工业医学杂志, 1994, 7 (5): 274
- 5 任永清,等.急性氟氰菊酯中毒迟发周围神经病 1例报告.职业医学, 1990, 17 (4): 230
- 6 赵昌云.氟氰菊酯中毒伴舞蹈病 1例.中华劳动卫生与职业病杂志, 1993, 11 (3): 158
- 7 李赐壁,等.急性溴氰菊酯中毒死亡 1例报告.工业卫生与职业病, 1989, 15 (3): 161
- 8 程淑英,顾天亮.速灭杀丁中毒 11例报告.解放军医学杂志, 1991, 16 (1): 74
- 9 尹庆纯,欧阳细祖,等.杀灭菊酯中毒引起三度房室传导阻滞 1例.中华心血管病杂志, 1990, 18 (3): 186
- 10 董慧卿,许罗俊,等.急性溴氰菊酯中毒 36例.中华劳动卫生与职业病杂志, 1993, 11 (2): 117
- 11 杨桂凤.急性速灭杀丁中毒呼吸心跳停止复苏成功 1例.湖南医学, 1993, 10 (5): 310
- 12 林星虹,林星,等.拟除虫菊酯类农药中毒 17例分析.临床荟萃, 1992, 12 552
- 13 何仁辉.急性溴氰菊酯中毒 56例临床分析.临床医学, 1989, 9 (6): 250
- 14 栾春才.急性溴氰菊酯中毒 12例临床分析.新医学, 1992, 23 (2): 80
- 15 赵福林,许恩国,等.菊酯类急性中毒 9例分析.中国工业医学杂志, 1993, 6 (1): 29
- 16 粟学军,付政国.慢性溴氰菊酯中毒 1例.白求恩医科大学报, 1994, 20 (1): 27
- 17 易初军,陆荣安.农药溴氰菊酯致肺炎 1例报道.工业卫生与职业病, 1990, 16 (2): 89
- 18 赵成梁,张力梅,等.农药溴氰菊酯中毒与扩张型心肌病 2例.中华心血管病杂志, 1990, 18 (2): 86
- 19 李旭丰,李菊芬.解磷注射液急救菊酯类中毒发生呼吸衰竭死亡 1例.中华劳动卫生与职业病杂志, 1994, 12 (6): 369
- 20 任志强.溴氰菊酯中毒误诊为有机磷中毒的教训.中级医刊, 1995, 30 (7): 14
- 21 何仁辉.急性杀灭菊酯农药中毒 27例报告.中级医刊, 1988, 23 (1): 54

(收稿: 1995-10-05 修回: 1995-12-01)