

# 对硫磷的毒物代谢动力学研究进展

刘鹏, 何跃忠\*

(军事医学科学院附属医院急诊科, 北京 100071)

**摘要:** 通过对对硫磷体内毒物代谢动力学的研究, 了解对硫磷中毒后疾病的发展状况。本文综述了对硫磷在人体内生物代谢方面的研究进展, 包括毒物的吸收、分布、代谢动力学、蛋白结合、生物转化及体内清除等方面。

**关键词:** 毒代动力学; 对硫磷; 中毒

中图分类号: R595.9 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2008)06-0375-03

Progress in study on toxicokinetics of Parathion

LU Peng HE Yuezhong

(Affiliated Hospital Academy of Military Medical Sciences Beijing 100071 China)

**Abstract:** Better understanding on the toxicokinetics of Parathion will produce great benefit to explain the whole course of its poisoning. This paper will give a detailed review related to the absorption, distribution, toxicokinetics, biotransformation and excretion of Parathion in living body.

**Key words:** Toxicokinetics; Parathion; Poisoning

有机磷毒物可以通过呼吸道、消化道和皮肤等不同途径引起接触者中毒, 对中毒患者大多通过给予解毒及生命支持治疗挽救生命。由于有机磷毒物具有较高脂溶性, 尤其对硫磷(又称乙基对硫磷)等毒物在体内存在二次分布, 且消化道吸收又是一个持续过程, 因此有关有机磷毒物在体内的毒代动力学研究对于判断病情及评价血液净化疗效等方面具有重要意义。故本文对毒性和脂溶性均较大的对硫磷在体内的生物代谢研究作一综述。

## 1 对硫磷的吸收

有机磷毒物为脂溶性物质, 可以通过呼吸道、消化道迅速吸收, 皮肤吸收速度较慢。毒物的不同吸收途径决定了其在体内的不同分布特点。对硫磷经消化道吸收时, 以胃内容物和胃组织中含量最高, 肠壁中对硫磷含量也较高, 并且肠组织能将其氧化为对氧磷, 使毒性作用增强。吸入中毒时, 以肺内含量最高。对于皮肤接触中毒者, 以接触部位的组织含量最高<sup>[1]</sup>。

临床重度有机磷中毒患者, 毒物多经消化道进入体内。研究者发现杂种犬消化道染毒后, 其血中对硫磷浓度变化同静脉染毒比较, 无论对硫磷浓度峰值及其出现时间, 还是浓度-时间曲线下面积(代表生物利用度)均有较大的个体间差异, 由此可见消化道吸收是一个复杂的过程。对硫磷脂溶性较大, 在消化道中吸收较好, 染毒后血液毒物浓度在短时间内升高明显, 但动物实验证明对硫磷经消化道中毒后, 其生物利用率<30%, 其原因可能是: (1)对硫磷在消化道大量分解; (2)肝脏具有很强首过提取率, 经静脉染毒杂种犬血液中对硫磷的首过提取率高达82%~97%<sup>[2]</sup>。

## 2 对硫磷在体内的分布与储存

对硫磷进入血液后, 迅速分布于全身各个脏器, 并与组织蛋白牢固结合, 其分布特性很大程度上取决于侵入途径, 在首先接触的组织中残留率较高。如大鼠皮下注射<sup>32</sup>P对硫磷后, 脂肪、肝脏、肾脏和唾液腺内放射性最高, 胃肠道壁、甲状腺、脾脏和肺脏次之, 肌肉和骨髓最低。对硫磷因其高脂溶性, 广泛储存于脂肪内<sup>[3]</sup>, 可导致中毒时间延长, 出现临床症状反复等情况, 并可通过血脑屏障侵入中枢神经系统<sup>[4]</sup>。临床病例研究发现, 患者经口中毒第16天, 脂肪中对硫磷浓度是血浆中的66倍<sup>[5]</sup>。

### 2.1 血液动力学表现

实验发现鼠和狗经静脉染毒后<sup>[6]</sup>, 血浆对硫磷衰退曲线符合多幂方程, 动力学参数分别为:  $t_{1/2} = 3.4 \text{ h}$ ,  $k_1 = 0.204/\text{h}$ ,  $C_1 = 93 \text{ ml}/(\text{m} \cdot \text{h} \cdot \text{kg})$ ,  $V_d = 27 \text{ L}/\text{kg}$ 和  $t_{1/2} = 8.5 \sim 11.2 \text{ h}$ ,  $k_2 = 0.062 \sim 0.082/\text{h}$ ,  $C_2 = 21 \sim 22 \text{ ml}/(\text{m} \cdot \text{h} \cdot \text{kg})$ ,  $V_d = 15 \sim 21 \text{ L}/\text{kg}$ 可见, 对硫磷作为脂溶性有机磷化合物, 具有较大的分布容积。观察染毒后1h内血中毒物浓度的快速衰减, 主要与对硫磷迅速向组织内分布以及从血浆中的清除有关。对硫磷在血浆中的含量是红细胞的近2倍, 但衰减速度较红细胞快; 其生物转化产物对氧磷含量是红细胞的近3倍, 衰减速率相当。给大鼠静脉注入对氧磷, 发现其衰退曲线符合方程:  $C = C_0 e^{-kt}$ ; 动力学参数:  $t_{1/2} = 3.3 \text{ min}$ ,  $k_1 = 0.21/\text{min}$ ,  $V_d = 2.2 \text{ L}/\text{kg}$ ,  $C_1 = 440 \text{ ml}/(\text{m} \cdot \text{h} \cdot \text{kg})$ 。可以发现对氧磷分布容积为对硫磷的1/13, 半衰期为1/62, 清除率大5倍。同时研究表明, 通过静脉染毒, 对硫磷、对氧磷可快速进入鼠脑中, 并于10min后脑中中毒物浓度达到高峰。

毒物通过不同途径进入体内的动力学变化也有所不同。根据代谢动力学房室模型, 比较家兔静脉和消化道染毒, 发现其血液动力学模型分别符合三室模型和二室模型, 分布半

收稿日期: 2008-02-13 修回日期: 2008-05-12

作者简介: 刘鹏(1978-), 男, 硕士, 研究方向: 中毒救治。

\* 通讯作者。

衰期分别为  $(5.08 \pm 3.08) \text{ h}$  和  $(1.08 \pm 0.27) \text{ h}$ <sup>[7]</sup>。静脉染毒实验中, 通过分析毒物从中央室向浅层周围室转移的常数  $k_{12}$  和毒物从中央室向深层周围室转移的常数  $k_{13}$  发现, (1)  $k_{12}$  是  $k_{13}$  的 3 倍, 表明毒物从血液进入浅层外周组织较进入深层组织速度更快, 更早达到分布平衡; (2)  $k_{23}/k_{31} = 2.12$ ,  $k_{12}/k_{31} = 15.98$  表明毒物容易在深层外周组织中蓄积。由于对硫磷具有很强的与血浆和组织蛋白结合的能力, 及其体内分布的动力学特点, 故对硫磷在体内的分布容积可达  $14.24 \text{ L/kg}$ 。

临床研究也表明, 对硫磷在口服中毒患者体内代谢符合二室模型, 在体内半衰期  $t_{1/2\beta} = 17.9 \text{ h}$  (分布半衰期  $t_{1/2\alpha} = 3.1 \text{ h}$ )。对硫磷进入体内后分布迅速, 缓慢从深层组织中释放, 从而引起较长时间的胆碱酯酶抑制<sup>[8]</sup>。

## 2.2 与血浆蛋白的结合

对硫磷与血浆蛋白的结合能力是影响其在体内动力学和生物学效应的主要因素之一, 同时也是影响血液净化疗效的重要因素。研究表明, 对硫磷在血浆中主要与白蛋白表面的一类位点可逆性结合。此外, 还有少量对硫磷结合于血浆脂蛋白上, 这种结合呈现出非剂量依赖性<sup>[9]</sup>。犬和人血浆体外检测表明, 血液毒物浓度在  $0.2 \sim 30 \mu\text{g/ml}$  较大范围内变化时, 蛋白结合率均维持在 99% 左右<sup>[2]</sup>。Braedkman 等人对比了对硫磷及其同系物甲基对硫磷的蛋白结合率<sup>[2]</sup>, 发现对硫磷结合率较高, 从而推测有机磷与蛋白的结合性能同毒物本身的脂溶性相关, 脂溶性越高, 其与蛋白结合率也越高。对硫磷较大的分布容积意味着组织蛋白结合较血浆蛋白结合更为重要。

## 3 对硫磷在体内的生物转化

对硫磷主要在肝脏微粒体内进行生物转化, 参与的反应包括<sup>[10]</sup>: (1) 在 NADPH 和  $\text{O}_2$  的协助下, 由肝脏的混合功能氧化酶催化对硫磷转化为硫代磷酸二乙酯和对硝基苯酚。(2) 混合功能氧化酶催化对硫磷脱硫转化为对氧磷, 反应中脱离下的硫原子共价结合于细胞色素 P450 上, 进行性抑制对硫磷的代谢。研究表明, 每 250 个对硫磷分子在氧化过程中平均消耗一分子  $\text{P450}$ <sup>[11]</sup>。不同个体间细胞色素 P450 异构体表达水平不同, 使得对硫磷在体内的转化程度也不同, 导致了个体间对硫磷中毒的易感性不同<sup>[12-13]</sup>。此反应的速率小于代谢为硫代磷酸二乙酯的速率。对氧磷是对硫磷发挥毒理学作用的主要活性形式, 其抑制胆碱酯酶的能力是对硫磷的 300 倍<sup>[4]</sup>, 其与入血浆白蛋白的亲合力远小于对硫磷。故对硫磷在肝脏的转化, 不仅导致了毒性更强的对氧磷的产生, 而且增加了血液中游离的有机磷含量<sup>[9]</sup>。(3) 在体内对氧磷主要依靠 A 酯酶催化生成对硝基苯酚和磷酸二乙酯。Vitrucci 和 Sultans 研究发现<sup>[14]</sup>, A 酯酶存在于机体很多组织中, 但以肝脏和血液中含量最多。血浆 A 酯酶主要连接在高密度脂蛋白上。此外, 肝脏微粒体在 NADPH 和  $\text{O}_2$  的参与下, 还可以将对硫磷转化为另外 3 种未知的小分子代谢产物。实验证实在大鼠和家兔体内, 对氧磷及硫代磷酸二乙酯和对硝基苯酚的形成主要依赖两种不同的混合功能氧化酶催化。

肝脏是混合功能氧化酶细胞色素 P450 催化对硫磷代谢的主要场所, 然而在其他脏器也可以进行类似的生物转化。1951 年 Diggles 和 Gage 首先报道了对硫磷在肝脏切除的鼠体内仍可以代谢转化为对氧磷。其后, 研究者又在动物不同组织的体外实验中验证了对硫磷可以代谢为对氧磷和硫代磷酸二乙酯<sup>[15]</sup>。Norman 和 Nea 等在鼠体内验证<sup>[16]</sup>, 肺和脑组织中对硫磷代谢率仅为肝脏中同样反应最大速率的 20% 和 3%, 但在肺脏和脑组织, 对硫磷更多的转化为对氧磷。肝脏水解对氧磷解毒的能力远高于肺、脑组织, 这是因为在肺和脑组织中相应的水解酶含量很少, 因此毒物可以长期存在。有研究者在对硫磷中毒前, 给大鼠应用肝酶诱导剂, 使肝脏加速转化对硫磷为对氧磷, 但发现毒性反而减小, 这主要是由于生成的对氧磷在肝脏水解较快, 未水解的对氧磷大部分与肝脏和血浆中的蛋白结合, 很难到达肺、脑等部位发挥作用; 同时由于到达肺、脑组织的对硫磷减少, 其转化为毒性活化物也相应减少, 从而减轻了呼吸和神经系统症状。因此有学者认为对硫磷的毒性并不是由于其在肝脏代谢为活性形式, 而是由于在肺脏发生转化的结果。

## 4 对硫磷的清除

对硫磷经皮下注射, 于 2~12 h 后各器官中的浓度达到最高峰, 其后 24 h 急速下降; 向体外排泄亦于 2~12 h 表现为最高值, 48 h 后未见排出<sup>[11]</sup>。对硫磷原体的排出量常较少, 大部分以分解产物的形式从尿中排出, 显示对硫磷在体内分解迅速。国外学者曾用  $^{32}\text{P}$  研究对硫磷在尿中排泄的情况, 结果发现其在体内代谢产物中, 磷酸盐和对硝基酚大部分于 24 h 内被排泄, 其后 2~3 周为持续排泄痕量<sup>[11]</sup>。宫田仲藏实验表明<sup>[11]</sup>, 对硫磷在体内迅速分解, 小鼠腹腔注射后约 20 min 减少 50%, 20 h 后减少至 5% 以下, 受酶作用变成对硝基酚后, 从尿中排出。因此测定 24 h 尿中对硝基酚含量即可了解对硫磷的进入量。

## 5 对硫磷毒物动力学和毒物代谢学的临床意义

有机磷毒物对硫磷的理化性质可影响中毒症状的发展, 高脂溶性的特性使其进入体内后可大量分布、贮存于脂肪组织中, 故其体内排泄相应减缓, 因此在有机磷进入体内后, 其中毒症状可延长 12~36 h 或在患者临床症状缓解后再次出现反复。明确对硫磷在体内的毒代动力学有助于判断患者病情, 指导临床正确治疗。

## 参考文献:

- [1] 韦兰·J, 小海斯. 农药毒理学各论 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1990: 288-289.
- [2] Braedkman RA, Audenaert F, Willems JL, et al. Toxicokinetics of methyl Parathion in the dog after intravenous and oral administration [J]. Arch Toxicol 1983; 54 (1): 71-82.
- [3] Vale A. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning [J]. Toxicol Lett 1998; 102-103: 649-652.
- [4] 黄伯俊. 农药毒理学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 352-354.

(下转第 379 页)

表 1 马钱子染毒后不同时间肾小管上皮细胞两种蛋白表达阳性细胞数 (X±S)

个/mm<sup>2</sup>

组别	Bcl2蛋白阳性细胞数					Caspase3阳性细胞数				
	1 d	2 d	3 d	5 d	7 d	1 d	2 d	3 d	5 d	7 d
染毒组	226±28.7*	210.6±24.26*	195.6±20.28*	162.3±16.12	102±10.12	286±27.6*	279±26.28*	268.6±22.22	214.3±15.18*	156±12.26
对照组	2.26±0.18	1.67±0.16	1.07±0.13	0.70±0.06	0.30±0.02	1.76±0.12	1.56±0.14	0.70±0.06	0.40±0.03	0.20±0.02

与对照组比较 \* P<0.05

细胞色素 C和 ATP是激活细胞凋亡蛋白酶活化因子 (Apaf1) 的辅助因子。活化的 Apaf1、细胞色素 C和 pro-caspase-9形成凋亡聚体, 导致 CasPase-3级联效应执行凋亡过程。CasPase-3是细胞凋亡的关键执行者, 在各种原因导致的细胞凋亡过程中, CasPase-3的作用必不可少<sup>[9-10]</sup>。但也有研究表明, 外界刺激下 CasPase-3的广泛表达, 并未导致细胞凋亡, 相反增强了细胞抗刺激能力, 对机体及细胞具有保护作用<sup>[10]</sup>。实验中发现, CasPase-3的表达在中毒后 1 d明显上升, 2~3 d内达峰值, 随着时间延长逐渐降低。笔者认为, 大鼠在马钱子中毒后肾小管上皮细胞 CasPase-3的表达在中毒初期对细胞可能起保护作用, 当这种保护作用不足以代偿或修复时即启动凋亡程序, 诱导细胞凋亡, 说明马钱子碱在体内代谢过程中造成细胞损伤及凋亡。

本研究表明, 中毒组大鼠的肾小管上皮细胞 Bcl2与 CasPase-3的表达几乎同时出现, 这说明机体剧烈应激时, 会迅速启动各种保护机制, Bcl2和 CasPase-3将参与这种保护过程。但 Bcl2的峰值明显早于 CasPase-3的表达, 而 Bcl2又是 CasPase-3的底物, Bcl2蛋白的环区被 CasPase-3在 Asp34处剪切降解, 进而导致细胞凋亡<sup>[11]</sup>。关于 Bcl2与 CasPase-3蛋白表达在中毒肾脏的病理变化有待进一步研究探讨。

参考文献:

[1] 黄光照, 汪德文. 法医毒理学 [M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2004 129-130.  
 [2] 王琦伟, 刘良, 黄光照. 马钱子的毒理学研究进展 [J]. 法医学

杂志, 2004 20 (3): 183-184  
 [3] 梅增辉, 姚芳, 邓伟年, 等. 视神经横断伤后视网膜形态学改变及 Bcl2/Bax表达 [J]. 法医学杂志, 2007 23 (3): 170-173  
 [4] Olivai Z N, Millin C, I Kovsmyer S J. Bcl2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog Bax that accelerates programmed cell death [J]. Cell 1993 74 609-619  
 [5] 朱旭阳, 汪枫, 方维华, 等. 实验性大鼠脑震荡后 Bcl2的表达 [J]. 法医学杂志, 2007 23 (1): 18-19  
 [6] Vinet J, Benier P J, Andre' Parent. Bcl2 expression in thalamus, brainstem, cerebellum and visual cortex of adult primate [J]. Neuro science Research 2002 42: 269-277.  
 [7] Bomer C. The Bcl2 protein family: sensors and checkpoints for life-or-death decisions [J]. Molecular Immunology 2003 39 (5): 615-647  
 [8] Hishikawa K, Nakaki T, Fujii T. Connective tissue growth factor induces apoptosis via CasPase-3 in cultured human aortic smooth muscle cell [J]. Eur J Pharmacol 2000 392 (1): 19-22  
 [9] McLoughlin B, Harnett K A, Erhardt J A, et al. CasPase-3 activation is essential for neuroprotection in preconditioning [J]. Proc Natl Acad Sci USA 2003 100 (2).  
 [10] Buckley C D, Pilling D, Henriquez N V, et al. Christopher D. RGD peptides induces apoptosis by direct CasPase-3 activation [J]. Nature 1999 397 (6719): 534-539  
 [11] 王晔, 谌利华, 陈维杰, 等. 大鼠毒鼠强中毒内脏器官 CasPase-3与 Bcl2蛋白的表达 [J]. 法医学杂志, 2006 22 (4): 241-244

(上接第 376页)

[5] Eyer F, Meischn V, Kiderlen D, et al. Human para thion poisoning: A toxicokinetic analysis [J]. Toxicol Rev 2003 22 (3): 143-163.  
 [6] Eigenberg D A, Pazdemik T L, Doull J, et al. Hemoperfusion and pharmacokinetic studies with para thion and paraoxon in the rat and dog [J]. Drug Metab Dispos 1983 11 (4): 366-370.  
 [7] Pena E, Gido M J, Marino Hernandez E L. Toxicokinetics of para thion in the rabbit [J]. Arch Toxicol 1988 61 (3): 196-200  
 [8] Hoffmann U, Papendorf T. Organophosphate poisonings with para thion and diethoatp [J]. Intensive Care Med 2006 32 (3): 464-468  
 [9] Mourix J, De Jong L P A. Binding of the organophosphates para thion and paraoxon to bovine and human serum albumin [J]. Arch Toxicol 1978 41 (1): 43-48  
 [10] Neal R A, Poore R E. Evidence for extrahepatic metabolism of para thion [J]. Toxicol Appl Pharmacol 1972 23 (4): 759-768  
 [11] Butler A M, Murray M. Inhibition and inactivation of constitutive cytochromes P450 in rat liver by para thion [J]. Mol Pharmacol

1993 43 (6): 902-908  
 [12] Mutch E, Williams F M. Diazinon, chlorpyrifos and para thion are metabolized by multiple cytochromes P450 in human liver [J]. Toxicology 2006 224 (1-2): 22-32  
 [13] Elaine M, Daly A K. Multiple cytochrome P450 isoforms contribute to para thion metabolism in man [J]. Arch Toxicol 2003 77 313-320  
 [14] Viarjos J A, Sultatos L G. Kinetic mechanism of the detoxification of the organophosphate paraoxon by human serum A-esterase [J]. Drug Metab and Dispos 1994 22 (3): 472-478.  
 [15] Lessire F, Gustin P, De Jaunois A. Relationship between para thion and paraoxon toxicokinetics, lung metabolic activity and cholinesterase inhibition in guinea pig and rabbit lungs [J]. Toxicol Appl Pharmacol 1996 138 (2): 201-210  
 [16] Norman B J, Neal R A. Excretion of the metabolism in vivo of para thion (diethyl p-nitrophenyl phosphorothionate) by rat lung and brain [J]. Biochem Pharmacol 1976 25 (1): 37-45