

文章编号: 1672-3384(2005)-02-0060-03

## 复能剂与阿托品在有机磷农药 中毒所致呼吸肌麻痹治疗中的作用

【作者】 赵德禄

军事医学科学院毒物药物研究所 (北京 100850)

【中图分类号】 R979.3

【文献标识码】 B

由军事医学科学院毒物药物研究所及其附属医院等单位联合研制的急性有机磷农药中毒(AOPP)所致外周呼吸肌麻痹治疗方案(简称治疗方案),已由国家卫生部纳入第二轮面向全国农村和基层推广适宜技术“十年百项”计划,在全国正式推广已2年多。虽尚未做正式疗效统计,但从已发表的论文中可以看出,该治疗方案是安全有效的,深受基层医疗单位的认可和欢迎。但是,同时也发现,有些医生对治疗方案中所重用的氯解磷定和为对症治疗而应用的阿托品所起的作用和用法,还存在着模糊认识和不当用法,以致对方案的评价得出了似是而非的结论。本文结合近年对氯解磷定和阿托品药理作用进一步研究和认识,来阐述它们在治疗方案中的作用和正确用法,以期提高对治疗方案的理解,进一步提高救治率。

### 1 肟类复能剂的药理研究及临床意义

目前国内外临床上应用的复能剂,就化学结构而言,均属于肟类化合物,其中的肟基是起重要解毒作用的化学基团。解毒作用的强弱与化合物分子中含肟基的个数有关<sup>[1]</sup>。含单个肟基的复能剂有:碘解磷定(2-PAM·I,解磷定)、氯解磷定(2-PAM·Cl)、甲磺磷定(2-PAM·SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>,P<sub>2</sub>S);含双肟基的复能剂有双复磷(LUH<sub>6</sub>)和双磷定(TMB<sub>4</sub>)。目前,国内外临床上最常用的是氯解磷定和双复磷。而碘解磷定在国外早已不用,其主要原因是它的溶解度太小,只能静脉注射,不适用于急救。肟类复能剂的作用、性能基本相同,只是在某些性能程度上有所不同罢了。

#### 1.1 磷酰化胆碱酯酶(中毒酶)的复能

恢复“中毒酶”水解乙酰胆碱(ACh)的能力,是肟类复能剂的主要药理作用。乙酰胆碱酯酶(AChE)又是体内活性极强的酶之一,它具有在1s可以水解数以百计的ACh能力。又据报道<sup>[1]</sup>:膈肌的功能性AChE只要恢复正常AChE值的1%~2%,就可以维持动物的呼吸功能,而这样少的酶活力,只能用同位素示踪法测得,用各种仪器是难以准确测到的。这些性质提示我们:在AOPP急救时,早期、足量使用复能剂,即使能使部分AChE活力恢复,其中就很可能包含了用一般方法测不到的极少量的功能AChE,而这对AOPP患者的救治是极其重要的。

#### 1.2 对神经肌肉接头的阻断有直接对抗作用

肌颤是肌束不自主而无规律的收缩,它的出现就意味着有神经肌肉接头的阻断。当然,肌颤不出现也并不说明没有神经肌肉接头阻断的存在。临床上常将肌颤的出现作为应用复能剂的指征之一,理由就在于复能剂可以直接对抗神经肌肉接头的阻断,而确有实效。复能剂同样对AOPP所致膈肌神经肌肉接头阻断——呼吸肌麻痹(RMP)有直接对抗作用<sup>[2]</sup>,只是对抗起来,不像对肌颤那么容易,这可能与RMP的成因较为复杂有关。不同种类的肟类复能剂对RMP的对抗强度是不同的。其强度顺序大概是碘解磷定≤氯解磷定<双复磷。肟类复能剂对神经肌肉接头的直接生理对抗作用机制虽然尚不完全清楚,但是近年的研究,如Cavaliere MJ<sup>[3]</sup>和 Santos RP<sup>[4]</sup>实验指出:氯解磷定可以减少有机磷化合

物对大鼠膈肌纤维的坏死损伤,并显示了预防和治  
疗的双重作用。本实验室也复演成功了上述氯解磷  
定的性能。关里<sup>[5]</sup>实验证明,肱类化合物可以直接  
与筒箭毒(N-受体拮抗剂)竞争膈肌烟碱胆碱能  
受体(N-AChR),表明了肱类药对膈肌直接作用  
“点”之所在。这些都为肱类复能剂治疗 AOPP 所致  
外周 RMP 提供了理论依据。

### 1.3 过量复能剂可抑制 AChE

过高剂量的肱类复能剂可以抑制 AChE,造成  
呼吸肌神经肌肉接头传导阻断而产生 RMP。也可以  
是肱类复能剂直接占据 N-AChR,造成传导阻断,  
产生呼吸抑制。但是,氯解磷定只要静脉推注速度  
小于 500mg/min 或 24h 之内总量不超过 12g,是不  
会引起 AChE 抑制的<sup>[6]</sup>;体外实验表明:氯解磷定  
的浓度要在 1.0mmol/L 以上才抑制 AChE 活力,而  
在生物体内,要是不太过量应用,一般很难达此浓  
度。它使磷酸化 AChE 复能时,释放出自由 AChE  
的同时,还要形成磷酸化肱,它比其他一些肱类复  
能剂,例如氯解磷定所形成的磷酸化肱要稳定,并  
可抑制 AChE,但也不是一般用量所能出现的。

### 1.4 抗胆碱能作用

肱类复能剂还可有类似阿托品样胆碱能作用。  
放射配体-受体结合实验<sup>[7]</sup>可显示,复能剂也可与  
毒蕈碱型胆碱受体(M-AChR)结合。在这方面作  
用较明显的临床常用药是双复磷。因此,用双复磷  
救治 AOPP 时,不但复能“中毒酶”作用较强,而  
且还可以减少阿托品用量。

### 1.5 其他

肱类复能剂有较弱的直接与有机磷农药起反  
应的特性,从而起到部分销毁农药毒性的作用<sup>[8]</sup>。所  
以,临床上有人提出,洗胃结束时应向胃中注入一  
些肱类复能剂,以期能把残留在胃皱壁中的有机磷  
农药销毁。想来有一定道理,但还需今后临床实践  
证实。

## 2 氯解磷定在 AOPP 所致 RMP 救治中的使用时机

在 AOPP 所致外周 RMP 治疗方案中,除有效  
携氧人工通气外,其核心治疗措施则是采用突击量

氯解磷定疗法。根据近年的临床实践经验和前面所  
述肱类复能剂性能,氯解磷定突击量疗法可用于  
AOPP 胆碱能危象(ACC)期和中间综合征(IMS)  
期所产生的 RMP 治疗。

### 2.1 用在 ACC 期——中毒后头 24h

此期的呼吸衰竭往往是由呼吸中枢抑制、气道  
阻塞和外周 RMP 三大因素而形成。前两个因素通常  
经过给予足量的阿托品而得到解决,而外周的 RMP  
则不是阿托品的适应证了,此时可启用氯解磷定突  
击量疗法。这时氯解磷定所起到的作用有:①复能  
“中毒酶”,因“中毒酶”尚未“老化”,可以被复  
能。AChE 一旦有部分复能,就可以水解相当多的  
积聚在突触间隙的 ACh,从而减轻了由于过剩 ACh  
不断激动膈肌 N-AChR 所致 RMP。②直接对抗  
RMP:一是与积聚的 ACh 竞争 N-AChR;二是对  
膈肌纤维损伤有直接治疗作用。

### 2.2 用在 IMS 期 RMP

AOPP 患者发生 IMS 时,患者往往是处在神志  
清醒、阿托品化的情况下,有多组肌群麻痹的综合  
表现,其中最具抢救意义的是外周 RMP。此时,宜  
用氯解磷定突击量疗法。该药所起到的作用,除因  
“中毒酶”已“老化”不能引起复能作用外,其余作  
用同在 ACC 期。此外,由于 AChE 活力不能恢复,  
ACh 在膈肌神经肌肉接头处持续积聚,并不断地激  
动 N-AChR,使之脱敏。所以在 IMS 期的 RMP,  
用氯解磷定治疗起来比在 ACC 期要难,但并不意味  
着此期 RMP 不可治愈。在此,特别值得提及的是,  
最好不用静滴的方法,因为它很不容易达到有效血  
药浓度。如要维持有效血药浓度需以 500mg/h 速度  
滴注。这是部分作者执行氯解磷定突击疗法效果不  
显著的重要原因。

## 3 阿托品对外周 RMP 形成的影响

实验中可以看到,给小鼠注射中枢烟碱受体  
(N-AChR)激动剂尼古丁所产生的惊厥,可以被  
注射典型的 M-AChR 拮抗剂二苯羟乙酸奎宁酯  
(QNB)所阻断。一系列文献也都曾报道过类似结  
果。推测其机制是:M-AChR 拮抗剂,含阿托品  
在内,阻塞了 N-AChR 离子孔道,造成 N-AChR  
传导功能阻滞。本实验室邱泽武指出:在大鼠维持

低水平的 AChE 活力的条件下，反复多次给予阿托品对症治疗 7~8h 后，大鼠可产生呼吸衰竭，此时取下膈肌用生理记录仪检测其功能证实，膈肌已处于肌麻痹状态<sup>[9]</sup>。在离体实验中，高浓度的阿托品可以抑制膈肌收缩。这些实验均提示：在 AOPP 救治中，如果病人中毒症状、体征已消失，中毒时间超过 3d，还盲目地长时间大剂量使用阿托品，往往可以导致病人外周 RMP。但不是 AOPP 所致的 RMP。

4 阿托品在 AOPP 所致 RMP 时的合理应用

由目前的临床实践也可以看到，造成 AOPP 患者出现 RMP，除与复能剂使用不合理（包括用量和用药途径等）外，滥用阿托品已是造成 RMP 的重要因素。有鉴于此，临床上 AOPP 患者凡由于长时间应用阿托品而出现阿托品中毒表现并合并 RMP 的病人，治疗时，除在有效携氧人工通气下执行氯解磷定突击量方案外，需将阿托品的长期医嘱停下，改成必要时 1~3mg 阿托品肌注。这样做的意义在于中止过量的阿托品对膈肌 N-AChR 的阻断作用，用少量阿托品维持轻度阿托品化和保障呼吸道通畅。就目前临床情况来看，此种阿托品用法对 RMP 的治疗作用，并不亚于氯解磷定的作用，因为过分强调阿托品使用的倾向，在临床依然十分严重。在治疗 AOPP 所致 RMP 时，在用药方面，只注意了氯解磷定突击疗法的应用，而过量的阿托品仍在维持应用，是导致一些病例整个治疗方案效果不显著的重要原因。

5 结语

AOPP 所致 RMP 治疗方案，在人工通气条件下，其用药核心是氯解磷定的突击量给予。肟类复

能剂对 RMP 治疗的有利作用的研究和对其认识的深入，为治疗方案提供了更多的支持依据。关键在于如何发挥复能剂的这些有益特性。其中氯解磷定的合理使用和对阿托品用量的严格控制，又是治疗成功的关键之所在。

【参考文献】

[1] 周景春(译). 在大鼠梭曼中毒后 1h 用肟类化合物治疗得到成功. 国外军事医学资料(药理毒理), 1980, 1; 36~42

[2] Van Helden HPM, Lange J, Busker RW, et al. Therapy of organophosphate poisoning in the rat by direct effects of oximes unrelated to CHE reactivation. Arch Toxicol, 1991, 65; 586~593

[3] Cavaliere MJ, Puga FR, Calore EE, et al. Protective Effect of pralidoxime on muscle fiber necrosis induced by organophosphate Compounds. Clinical Toxicology, 1998, 36(4); 295~300

[4] Santos RP, Cavaliere MJ, Puga FR, et al. Protective effect of early and late administration of pralidoxime against organophosphate muscle necrosis. Ecotoxicol Environ Saf, 2002, 53; 48~51

[5] 关里, 王汉斌, 赵德禄. 肟类复能剂治疗急性有机磷农药中毒现状. 中华内科杂志, 2004, 43(2); 157~158

[6] Minton NA and Murray, Virginia SG. A Review of organophosphate poisoning, Medical Toxicology and Adverse Drug Experience, 1988, 3(5); 350~375

[7] Van Helden, Herman P. M, Melchers, Bert P. C, Busker, Rund W. New Non-reactivating Effect of Oximes in the Treatment of OP poisoning. In CB Medical Treatment Symposium, 5~8 December, 1994 Spiez, Switzerland; II. P10

[8] Durham WF and its Heyes WJ. Organic phosphorus Poisoning and its therapy. Archives of Environmental Health, 1962, 5(1); 21~47

[9] 邱泽武, 赵德禄, 史寅奎, 等. 大剂量阿托品对氧化乐果中毒大鼠膈肌功能的影响. 中华内科杂志, 2001, 40(3); 187~189

(上接第 31 页)

商品名	生产厂家
吉赛欣(注射剂)	石家庄华北制药
粒生素(注射剂)	北京双鹭药业
欣粒生(注射剂)	北京四环生物工程
格拉诺赛特(注射剂)	日本中外制药株式会社
津恤力(注射剂)	山东格兰百克生物制药

商品名	生产厂家
培能(注射剂)	珠海许瓦兹制药
立生素(注射剂)	北京双鹭药业
赛皓尔(注射剂)	长春生物制品研究所
瑞血新(注射剂)	深圳新鹏投资发展
金磊赛强(注射剂)	长春金赛药业

(下转第 23 页)