

# 有機磷農藥中毒的臨床治療

林口長庚紀念醫院藥劑部藥師 黃雅蓮

林口長庚紀念醫院藥劑部藥師、新生醫護管理專科學校兼任講師 蔡慈貞

## 摘要

有機磷中毒是全球重要的議題，有機磷農藥中毒症狀包括：針狀瞳孔、流汗、腹瀉、噁心、支氣管痙攣以及肌肉無力，藥物治療有 atropine、oximes 和 diazepam，即使有適當的治療，有機磷農藥中毒的致死率超過15%，針對乙醯膽鹼活化劑的治療角色目前尚無定論，然而於乙醯膽鹼酯酶老化前，及早使用乙醯膽鹼活化劑是必要的。

關鍵字：有機磷農藥、atropine、oximes

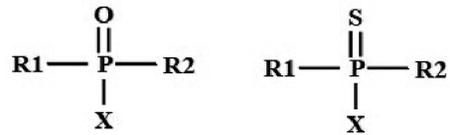
## 壹、前言

有機磷主要在農業作為殺蟲劑使用，其作用機轉為抑制乙醯膽鹼酯酶，進而造成副交感神經過度刺激的作用殺死害蟲，以減少農作物受到病蟲害。有機磷農藥中毒大部分因民眾企圖自殺有關，少部分因為誤服所導致的，臨床治療包括：支持療法（維持病人的呼吸暢通）、藥物治療（atropine 以及 oximes）為主，然而即使有藥物治療其致死率仍超過15%<sup>1</sup>，因此臨床上積極地處置是很重要的。

## 貳、有機磷農藥結構

有機磷農藥結構（圖一），其中 R1 與 R2 可能為甲基、乙基或非典型取代基，其中取代基的脂溶性越強，較容易從組織中再分佈至血液裡，若有機磷農藥結構為 thions (P

= S) 取代基，則需要肝臟代謝酶 cytochrome p450來活化為 oxons (P = O)，進而增加其毒性，另外X取代基可與膽鹼酯酶結合，以抑制膽鹼酯酶作用。



圖一 有機磷農藥的結構

## 參、臨床表徵

### 一、急性中毒症狀

針狀瞳孔、流汗、腹瀉、噁心、支氣管痙攣與分泌增加、心跳過慢或過快、意識不清、肌肉無力、呼吸抑制等副交感神經過度刺激表現，少數病人可能出現心室顫動、心

通訊作者：黃雅蓮／通訊地址：桃園市龜山區復興街5號

服務單位：林口長庚紀念醫院藥劑部藥師／聯絡電話：(0) 03-3281200 ext 2790

律不整、痙攣的現象<sup>2-3</sup>。

## 二、間歇症候群 (intermediate syndrome)<sup>4-6</sup>

約40%的病人於中毒24-96小時後，出現頸部無力、減少深層肌肉反射、近端肌肉無力、腦神經功能異常與呼吸抑制等現象，這些現象可能與高脂溶性有機磷中毒或乙醯膽鹼酯酶活化劑 (oximes) 劑量不足有關，其中高脂溶性有機磷可能由周邊組織再分布至血液中，因此出現間歇症候群。間歇症候群一般於1-3週後恢復。

## 三、延遲性神經病變 (organophosphorus agent induced delayed neuropathy, OPIDN)<sup>7-8</sup>

一般發生於中毒後1-3週，其機轉可能與抑制神經病變酯酶 (neuropathy target esterase, NTE) 有關，導致的原因往往與中毒劑量無關，臨床上因 chlorpyrifos 與 triorthocresyl phosphate 中毒發生比率較高，症狀有四肢末端感覺異常，甚至病人出現記憶力變差、帕金森氏症候群等後遺症，但大部分的病人會隨著時間慢慢地恢復。

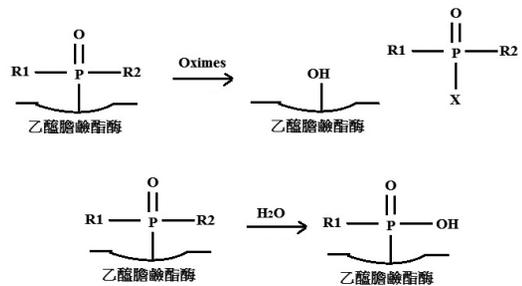
## 肆、診斷

除了瞭解病人的病史與臨床表徵之外，由於有機磷農藥種類眾多，所以盡可能確認使用何種有機磷農藥以方便後續治療評估，另外可以監測血液中膽鹼酯酶的濃度，主要是監測血漿中丁醯膽鹼酯酶 (butyrylcholinesterase) 的濃度<sup>2</sup>，有機磷與丁醯膽鹼酯酶結合較乙醯膽鹼酯酶 (acetylcholinesterase) 強，而血液中膽鹼酯酶無法反應病人中毒的程度，若有有機磷農藥代謝後，丁醯膽鹼酯酶 (主要由肝臟製造) 每天恢復約7%濃度。而監測紅血球乙醯膽鹼酯

酶可以反應病人中毒的嚴重度，但由於抽血後，於室溫下乙醯膽鹼酯酶、有機磷與乙醯膽鹼酯酶活化劑 (oximes) 仍持續反應，所以須立即將檢體進一步稀釋冰存以提高血中濃度的準確性，於臨床上較難確實施行。

## 伍、老化 (aging)<sup>9</sup>

有機磷農藥與膽鹼酯酶結合，經過一段時間後，有機磷與膽鹼酯酶結構改變為不可逆的磷酸化鍵結，稱之為老化現象，一旦產生老化現象，乙醯膽鹼酯酶活化劑 (oximes) 就無法取代有機磷的位置而失效。老化的時間與有機磷的結構有關 (圖二)，若有機磷為二甲基取代基較二乙基取代基老化時間為快，帶有二甲基有機磷老化半衰期約一小時，二乙基有機磷約33小時，非典型有機磷甚至低於一小時，因此若病人因非典型有機磷中毒超過二小時，乙醯膽鹼酯酶活化劑 (oximes) 則治療無效。



圖二 (A) 乙醯膽鹼酯酶活化劑作用機轉。(B) 有機磷與膽鹼酯酶結合，造成老化現象

## 陸、臨床治療

### 一、支持療法

有機磷中毒時，可能發生呼吸困難或支氣管痙攣等現象，首先須維持病人的呼吸順暢，嚴重時甚至需要將病人插管，並維持生命徵象穩定，當病人需要插管時，應避免使用 succinylcholine 作為神經肌肉阻斷

劑，由於 succinylcholine 主要經由乙醯膽鹼酶代謝，對於有機磷中毒的病人，可能惡化或延長其神經肌肉阻斷作用，此時可選擇非去極化之神經肌肉阻斷劑來使用，但因為其作用與有機磷競爭神經肌肉結合處 (neuromuscular junction)，所以非去極化之神經肌肉阻斷劑可能需要增加劑量。若病人生命徵象相對穩定，須將衣物更換丟棄並將病人清洗乾淨，以減少有機磷農藥暴露。

## 二、藥物治療<sup>2,10</sup>

### (一) 抗膽鹼性作用

#### 1. Atropine :

主要作用機轉為抑制中樞與周邊毒蕈鹼接受器 (muscarinic receptor)，可以緩解支氣管痙攣、支氣管過度分泌等症狀，但對於尼古丁接受器 (nicotinic receptor) 則無作用，若病人生命徵象不穩定或呼吸抑制，可以每5分鐘投與1~2 mg，一旦病人生命徵象穩定或呼吸順暢、支氣管分泌減少，須將劑量改為每小時投與先前總累積劑量的10-20%開始，再依病人臨床症狀調整。临床上主要以改善支氣管痙攣與支氣管分泌物減少，作為調整 atropine 的指標。調整 atropine 劑量時，不可以瞳孔大小或心跳速率作為調整依據，由於影響心跳與瞳孔大小的因素很多，如缺氧、體液不足或交感神經刺激所造成，因此無法作為監測 atropine 療效的指標。若病人出現躁動、發熱、腸胃蠕動變差或尿滯留，可以考慮將 atropine 停藥30-60分鐘，再重新由低劑量開始使用。

#### 2. Glycopyrrolate :

主要抑制周邊毒蕈鹼接受器 (muscarinic receptor)，如果 atropine 取得不易，可以考慮使用，但僅限於改善支氣管痙攣與分泌過多等問題。

### (二) Oximes

其作用主要將膽鹼酯酶再活化，可作用於毒蕈鹼接受器 (muscarinic receptor)，也可以改善因抑制尼古丁接受器 (nicotinic receptor)，所造成的肌肉無力，若有有機磷農藥中毒程度較嚴重或膽鹼酯酶進入老化現象，則使用乙醯膽鹼酯酶活化劑 (oximes) 可能效果不佳或無效。由於有機磷農藥種類過多，因其結構的不同與中毒劑量多寡有所差異，再加上中毒後就醫的時間長短，以及病人是否出現嚴重的併發症 (如：吸入性肺炎或缺氧性腦病變)，造成乙醯膽鹼酯酶活化劑的療效無一致性的成效。目前临床上仍建議儘快使用乙醯膽鹼酯酶活化劑來緩解中毒的現象。

Pralidoxime (2-PAM)：臨床研究顯示中度有機磷農藥中毒的病人 (排除重症的病人)，給予高劑量 pralidoxime (2 g 速效劑量，1g q1-4h 給予兩天，再投與1g q4h 直到病人恢復)，研究結果發現高劑量 pralidoxime 可減少死亡率 (1% vs 8%; odd ratio 0.12, 95% CI 0.003-0.9)，肺炎發生率 (8% vs 35%; odd ratio 0.16, 95% CI 0.06-0.39)，呼吸器使用天數 (median 5 days vs 10 days)<sup>11</sup>。因此世界衛生組織建議使用高劑量，每公斤30 mg 輸注超過30分鐘，維持劑量為8 mg/kg/h 或每四小時30 mg/kg，劑量的調整可以依病人的臨床症狀作調整。Pralidoxime 副作用包括高血壓、嘔吐或暫時增加神經肌肉阻斷等副作用，若將輸注時間超過30分鐘，可減少副作用的發生。由於 pralidoxime 可能造成暫時增加乙醯膽鹼酯酶抑制作用，所以需同時與 atropine 併用。

### (三) 癲癇的控制

若病人出現躁動或痙攣的現象，可以考慮使用 benzodiazepines 來改善躁動或痙攣的現象。其中可選擇 diazepam 作為抗癲癇藥

物的首選。

### 柒、結論

有機磷農藥中毒時，須考量有機磷農藥的種類<sup>12</sup>、中毒的劑量多寡與中毒時間的長

短，適時地給予支持療法與 atropine，對於乙醯膽鹼酯酶活化劑 (oximes) 需及早使用，再依有機磷的結構與病人臨床反應來評估使用時間長短，並審慎評估病人是否有後續的併發症出現。

## Management of Organophosphorus Insecticide Poisoning

Ya-Lien Huang<sup>1</sup>, Tzu-Cheng Tsai<sup>1,2</sup>

Department of Pharmacy, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou<sup>1</sup>

Department of Long Term Care, Hsin Sheng College of Medical Care and Management<sup>2</sup>

### Abstract

Organophosphorus intoxication is global issue in the world. The manifestations of organophosphorus pesticide poisoning include pinpoint, sweating, diarrhea, nausea, bronchospasm, muscle weakness. Medical management includes supportive therapy, atropine, oximes and diazepam. There were more than 15% fatalities in patients who organophosphorus pesticide poisoning even though appropriate strategy. The role of oximes has been discussed and no well-defined outcomes. However, early oximes administration before aging of cholinesterase is necessary.

### 參考資料：

- Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *Q J Med* 2000; 93: 715-31.
- Eddleston M, Buckley N, Peter E, et al: Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; 371: 597-607.
- Eddleston M, Singh S, Buckley N. Organophosphorus poisoning (acute). *Clin Evid* 2005; 13: 1744-55.
- Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316:761-3.
- Indira M, Andrews MA, Rakesh TP. Incidence, predictors, and outcome of intermediate syndrome in cholinergic insecticide poisoning: a prospective observational cohort study. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51:838-45.
- Karalliedde L, Baker D, Marrs TC. Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol Rev* 2006; 25: 1-14.
- Moretto A, Lotti M. Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:463-8.
- Sevim S, Aktekin M, Dogu O, et al: Late onset polyneuropathy due to organophosphate (DDVP) intoxication. *Can J Neurol Sci* 2003; 30:75-8.
- Andrew M. King, MD\*, Cynthia K. Aaron. Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emerg Med Clin N Am* 2015; 33: 133-51.
- Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the(possible) new. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 46: 462-70.
- Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, et al: Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 2136-41.
- 行政院農委會動植物防疫檢疫局：農用藥劑分類及作用機制檢索第二版