

口服敌百虫治疗对钩、蛔虫患者 胆碱酯酶影响的观察

陈俊民

陈佩坤

刘杰生

(中山大学生物系) (广东省寄生虫病防治研究所)

敌百虫早已被广泛应用来杀灭农业害虫与卫生昆虫。因其对哺乳动物毒性比对昆虫低得多, McGregor等(1954) [1]首先给豚鼠口服以毒杀皮肤的丽蝇科的 *Callitropa hominivorax* 幼虫。我国在1957年开始试用敌百虫驱除牛、羊体内、外寄生虫, 发现对一些线虫和蝇蛆等很有效。据陈如作报告[2], 敌百虫对豕肠道寄生线虫有很高疗效。本省合浦县卫生防疫站使用50%敌百虫酒精溶液治疗1,000多例肠道寄生虫患者, 认为疗效比其它药物为高[3]。

敌百虫的毒性与其它有机磷杀虫剂相同, 首先是对动物体内胆碱酯酶(以下简称ChE)起抑制作用[4], 而使神经系统等组织中乙酰胆碱(以下简称ACh)含量升高。因此, 如果接受剂量过大, 或者连续接受, 以致ChE活力降低至一定水平之下, 就有可能出现严重付交感神经症状, 甚至致死。因此, 在敌百虫被推广应用于治疗人、畜寄生虫病以前, 有必要进一步了解在一定剂量及疗程上人、畜体内ChE的抑制程度及恢复过程。本文是对一些钩、蛔虫患者口服敌百虫治疗前后全血ChE活力变化的观察报告。

材料与方法

本试验所用药物为上海东方化学农药厂出品的精制甲基敌百虫, 纯度在95%以上(据本省药检所检定含敌百虫86.4%), 无批号及出厂日期。

观察对象为年龄19—25岁的无肝脏等重要疾病的男、女钩、蛔虫患者(学生), 在给药以后一定时间采血测定全血ChE活力, 与给药前活力相比较, 得出ChE活力的变化情况。测定方法系按照Augustinsson的改良全血微量比色法[5]。

I. 仪器: 光电比色计, 血红素吸管, 试管, 恒温水浴箱(37°C)。

II. 试剂配制:

1. 磷酸缓冲液, pH7.2: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 16.72克, KH_2PO_4 2.72克, 加蒸馏水至

本文是在潘世定、馮慕貞两位所长和江靜波教授领导和支持下进行的, 并得到中山医学院卫生学教研组和华南农学院卫生保健室的协助, 謹致謝意。

1,000毫升。

2. 乙酰胆碱溴母液, 0.04M: 0.9045克ACh·Br溶于pH4.0盐酸中, 加至100毫升。

临用前取母液1份加磷酸缓冲液9份(当天使用), 则成0.004M溶液(每毫升含ACh4.0微克分子)。

3. 盐酸羧胺, 2M: 盐酸羧胺13.9克加蒸馏水至100毫升。

以上3种溶液须贮存于冰箱中。本试验ACh母液和盐酸羧胺均在配制后2周内使用。

4. NaOH, 3.5M: NaOH 14.0克加蒸馏水至100毫升。

4. 碱性羧胺: 3.5M NaOH与等体积2M盐酸羧胺混合。本液须在配制后3小时内使用。

6. HCl: 浓HCl(比重1.18)1份加蒸馏水2份。

7. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0.37M: $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 10.0克加0.1N HCl至100毫升。

8. 皂角素溶液, 0.01%。

Ⅲ. 全血ChE活力测定法: 每一被检对象用血红素吸管2支各指尖取血20微升, 分别注入盛有皂角素溶液1.0毫升的一试验管及一对照管(用以消除非酶性水解及非特异性颜色)中, 并吸洗3次。充分混匀以避免血液凝固。然后按下列次序操作, 并在每加入一种试剂后用力摇匀。

	試驗管	对照管
1. 皂角素—血样品	1.0毫升	——
2. ACh·Br溶液	1.0毫升	1.0毫升
3.	37°C 水浴箱中 30 分钟	
4. 碱性羧胺*	2.0毫升	2.0毫升
5. 皂角素—血样品	——	1.0毫升
6. HCl	1.0毫升	1.0毫升
7. FeCl_3	1.0毫升	1.0毫升
8.	过滤, 滤液立即置比色管中, 用540m μ 滤光板, 以蒸馏水为0, 测光密度。	

* 作用1分钟后才加入下一试剂或材料。

Ⅳ. 标准曲线作法: 6支试管各加入皂角素液1.0毫升, 每管分别加入0.004M ACh·Br液0、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0毫升, 并以磷酸缓冲液各补足2.0毫升。然后依次加入碱性羧胺、HCl和 FeCl_3 。将ACh含量与光密度读数为座标绘成曲线。

Ⅴ. 计算方法: 根据测定结果绘成的标准曲线基本上应为一交于座标0点的直线, 因此可以用光密度除ACh含量(微克分子), 得出比值k。以后只须将对照管光密度(Dc)减去试验管光密度(Dt), 乘k, 则得对ACh的水解力(单位: 微克分子ACh/20微升全血/30分钟)。

$$\text{ChE活力} = (D_c - D_t) \cdot k$$

結 果

第Ⅰ組共 9 例, 敌百虫剂量为 7 mg/kg (未折成純量, 下同), 用溫开水一碗送服, 連服三晚, 总剂量为 21mg/kg。結果在第一次服藥后 12 小时、第二次服藥后 12 小时及末次服藥后 12 小时、6 ½、13 ½、20 ½、28 ½、60 ½ 及 75 日全血 ChE 活力平均分别为原水平之 41.8、39.4、29.7、48.4、64.1、63.7、66.4、91.9、及 99.4% (见表Ⅰ), 服藥后部分患者出現輕度或中度反应, 如头晕、头痛、腹痛、肠蠕動、恶心, 但全組患者均未出現严重反应。其中Ⅰ-1 号及Ⅰ-4 号于末次服藥后 12 小时 ChE 活力分別降至本人原水平之 21.7 及 15.0%。

表Ⅰ、口服敌百虫治疗钩、蛔虫患者对 ChE 活力的影响

第Ⅰ組: 7mg/kg 連服 3 晚 总剂量 21mg/kg

編 号	給藥前絕對值 (微克分子/20微 升全血/30分钟)	ChE 活 力								
		給藥后对給藥前 %								
		第一次 給藥后 12小时	第二次 給藥后 12小时	末次給藥后						
				12小时	6 ½ 日	13 ½ 日	20 ½ 日	28 ½ 日	60 ½ 日	75 日
Ⅰ-1	3.054	43.4	31.3	21.7	22.1	23.5	77.1	62.7	103.7	109.7
Ⅰ-2	2.907	60.8	45.6	35.4	53.2	55.7	73.4	74.7	97.4	110.0
Ⅰ-3	3.202	51.8	42.5	32.2	52.9	48.3	57.5	70.1	91.5	96.3
Ⅰ-4	2.944	42.5	25.0	15.0	47.5	78.7	57.5	52.5	97.8	101.4
Ⅰ-5	2.981	44.4	39.5	29.6	54.3	61.7	69.1	74.1	107.9	102.4
Ⅰ-6	3.202	—	41.4	34.5	55.2	62.1	64.4	66.7	100.4	—
Ⅰ-7	2.907	22.8	40.5	30.4	—	70.9	73.4	70.9	88.9	98.7
Ⅰ-8	2.834	41.6	52.0	33.8	54.6	62.3	52.0	67.5	93.2	96.6
Ⅰ-9*	—	23.4	36.8	34.3	46.6	58.8	49.0	58.8	73.5	86.9
全組 平均	3.004	41.8	39.4	29.7	48.4	64.1	63.7	66.4	91.9	99.4

* 缺給藥前数值, 給藥后对給藥前%系以全組平均值計算。

第Ⅱ組共 18 例, 敌百虫剂量为 12mg/kg, 一晚頓服, 用溫开水一碗送服。結果在給藥后 7 ½、14 ½、28 ½ 及 43 日全血 ChE 活力平均分别为原水平之 86.0、86.8、90.5 及 100.0% (见表Ⅱ)。反应与第Ⅰ組相似, 但反应率較低。

表II 口服敌百虫治疗钩、蛔虫患者对ChE活力的影响

第II組: 12mg/kg 一晚頓服

編 號	C h E 活 力				
	給藥前絕對值 (微克分子/20微升全血/30分鐘)	給藥后对給藥前%			
		7 ½ 日	14 ½ 日	28 ½ 日	43 日
II-1	3.168	83.3	121.2	98.5	103.2
II-2	3.208	91.7	88.7	—	90.2
II-3	3.089	99.5	94.8	90.1	106.9
II-4	3.208	87.2	99.3	87.1	95.9
II-5	3.247	76.9	91.6	—	100.3
II-6	2.287	76.1	95.2	—	—
II-8	2.970	91.5	77.6	100.2	—
II-9*	—	84.5	110.1	—	101.4
II-10	3.208	92.8	107.8	—	—
II-11	3.247	78.3	96.1	99.0	—
II-12	3.326	102.5	80.8	98.1	102.2
II-13	3.247	97.6	90.2	103.5	97.6
II-14	3.089	99.5	92.9	86.7	99.5
II-15	2.970	84.0	98.6	90.5	114.4
II-16	3.287	64.4	73.2	70.3	91.4
II-18*	—	83.0	87.5	95.0	—
II-19*	—	69.4	63.3	79.9	—
II-20*	—	89.0	95.0	84.5	—
全組 平均	3.182	86.0	86.8	90.5	100.0

* 缺給藥前數值，給藥后对給藥前%系以全組平均值計算。

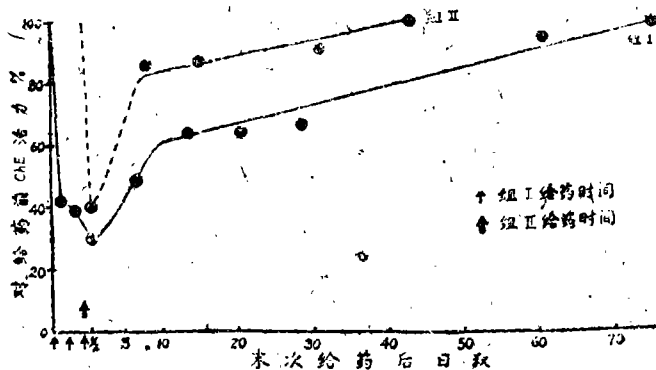


图 1 口服敌百虫前后 ChE 全血活力变动曲线

讨 论

ChE 活力的测定方法常用的有测压法、 Δ pH法、滴定法及比色法等。测压法需用华勃氏呼吸计等昂贵仪器，且操作复杂。滴定法需有连续滴定自动记录装置。 Δ pH法虽可简化为加指示剂然后比色，但从所得的数值不能直接比较 ChE 活力降低的百分率（因 pH 变化与 ChE 活力不成线性关系）。Augustinsson 氏改良比色法^[5]是根据 ACh 与羧胺结合后在酸性溶液中与铁离子形成可溶性褐色复合物的原理，而测量所加入的 ACh 经酶水解后的残存量，和未经酶水解者相比较，直接得出 ChE 活力的绝对值，这样就可以和正常值比较而直接计算出 ChE 活力降低的百分率。本法准确性可能较测压法稍低，但方法简便、省钱省时、样品用量极微，可以指尖取血（经改良还可用 50 微克神经组织或 0.2 微升血清），并且采取任何样品及在广泛试验条件下都可适用。因此，本法除了适于临床上应用外，还特别适合各种组织 ChE 活力的微量测定。

本试验两组患者 22 人，在给药前测得全血 ChE 活力平均为 3.12 微克分子/20 微升全血/30 分钟（范围为 2.83—3.33）。黄左铨等（1959）^[6]用同法测得我国正常人 66 例的平均值为 49.8 微克分子/毫升血清/20 分钟。如果按 Metcalf^[7]测得的正常人血浆 ChE 活力为全血之 45% 推算，则相当于 3.05 微克分子/20 微升全血/30 分钟。我们未进行正常人全血 ChE 活力的测定，但根据和黄左铨等的结果相比较，钩、蛔虫患者的全血 ChE 活力和正常人相似。

据 Fleisher & Pope（1954）报告^[8]，除了各人 ChE 活力正常值有相当大的差异之外，不同时期的测量结果也有一定的波动变化，因此他们认为在检查有无中毒时最好能在接触 ChE 抑制剂之前对每个人至少进行一次测定，而尽可能避免采用 ChE 活力平均正常值作为计算 ChE 活力降低程度的根据。在我们的观察中也是在服药前对每人全血 ChE 活力进行一次测定，并且同时列出 ChE 活力变动的组平均值与个人值。

敌百虫及其分解产物 DDVP 在动物体内迅速分解排出，但被抑制的 ChE 却需要一段时间才能恢复原水平。有人把有机磷杀虫剂对 ChE 的抑制作用称之为不可逆抑制，可是

事实上被抑制的ChE仍能自动水解(去磷酸化)而恢复活力,但速率很慢而且不完全。Blader & Creaesy (1960) [9]的試驗表明:由于被抑制的酶的自动水解复活和酶的更新的共同結果,出现了紅血球和脑ChE早期的迅速部分回升的过程,但被抑制的酶也同时进行着老化过程,其結果使自动水解终于不能繼續进行,而只靠酶的更新来緩慢地恢复至正常水平。本試驗結果第Ⅰ組在末次給药后12小时ChE活力降低至29.7%这一最低水平,于停药后10日左右先迅速部分回升,然后緩慢恢复,2½月后恢复原水平(图Ⅰ)。但第Ⅱ組于服药后12小时进行测定时因仪器失灵,致缺該次数值,而在服药后7½日ChE活力已迅速恢复至原水平之86.0%,其后緩慢恢复,而在1½月后恢复原水平。根据后来同剂量的另一組14例(第Ⅲ組)治疗观察时测定的結果,ChE活力在服药后12小时降至原水平之40.0%这一最低值,这一数值恰好介在第Ⅰ組第一次及第二次服药后12小时两数值之間,看来基本上和第Ⅱ組的情况也是符合的,故附上供参考。这些結果和上述报告基本上是符合的。从这些結果看来,12mg/kg一晚頓服对全血ChE的影响不及7mg/kg連服三晚者严重,恢复也較快。广东省寄生虫病防治研究所兩位同志自愿口服50mg/kg敌百虫后其中一位在3½月后测定(以前未测定)ChE活力已恢复至3.03微克分子/20微升全血/30分钟(另一位未测)。

据Augustinsson(1957) [5], ChE可分为“真”ChE(乙酰胆碱酯酶)和“伪”ChE两类。前者存在于神經組織、紅血球和肌肉中;后者存在于血浆(反刍类无)、肝、胰中,中枢神經系統(白質)等也有少量。有机磷杀虫剂对两类ChE都产生抑制。据Metcalfe [7]收集的資料,人血浆ChE对9种有机磷杀虫剂的敏感性(以抑制50%活力为标准)約为紅血球ChE的5--50倍,而脑ChE(只有3种杀虫剂的資料)的敏感性則与后者相仿。他認為血浆ChE的測定可提供最近时期内ChE被抑制情况的最可靠指征。但据Fleisher & Pope (1954)称, [8]正常人血浆ChE活力变化范围較大,并且在肝脏疾病、营养不良、顆粒性貧血等情况下其活力降低很多。因为血浆ChE和神經組織ChE的关系不及紅血球ChE和神經組織ChE的关系密切,而神經組織ChE降低是产生中毒症状的原因。因此,我們認為在劳动保护方面,从对ChE抑制的敏感性看来,血浆ChE在对有机磷杀虫剂的生产者与使用者的預防中毒的診斷上可能比較合适;但在了解对神經系統的毒性及确定治疗剂量方面,从ChE的种类来考虑,紅血球或全血ChE似較能反映神經系統ChE抑制的情况。据Fleiser & Pope [8], 在25°C时全血ChE活力中血球占83%,血浆占17%,因此他們認為可以用全血来代表紅血球ChE活力,这样可以节省大量設備与時間。而据Metcalfe [7]則在37°C时全血ChE活力中血球也占75.3%。因此我們認為采用全血ChE活力的測定可以滿意地反映出敌百虫对机体的毒效。

据报告 [4]有机磷杀虫剂对动物体的毒性首先表现在对ChE活力的抑制。其毒性与性别、服法、所含的不純物(可能是强的ChE抑制剂)有关。因此,在采用不同工厂、不同批号产品时,最好先进行一次测定。人体紅血球ChE活力与症状的关系在很大程度上取决于ChE抑制剂进入人体的途径与速率 [4]。口服或靜脉注射較大剂量者ChE的抑制虽不大,但却出现症状,而連續接受小剂量者則ChE显著下降而不出现症状。因此临床症状的出现并不完全决定于ChE活力降低的程度,这除了由于体内ChE的含量有一定的貯

备 (Nachmansohn 认为贮备量高出需要量的10倍) 之外, 显然与机体在神经系统的调节下的适应能力有关。Davies & Nichollis (1955) [10] 同意把全血ChE活力降低至原水平的20%称为“临床危险水平”, 这在临床上虽未必出现严重症状, 但须避免与有机磷杀虫剂继续接触。本试验第Ⅰ组平均ChE活力虽曾一度降至原水平之29.7%, 其中有2例分别降至本人原水平之15.0及21.7%, 已低于或接近“临床危险水平”, 但均无严重临床反应, 也不影响上课。第Ⅱ组反应者较少, 表现亦较轻, 但缺服药后12小时ChE数值。根据后来的12mg/kg一次顿服的另一组 (第Ⅲ组) 14例患者测定结果, 服药后12小时ChE活力平均降至原水平之40.0%, 其中活力最低的2例分别为本人原水平之27.1及29.4%, 均未达“临床危险水平”。根据ChE的降低和恢复情况及临床表现看来, 12mg/kg一次顿服对于未有肝脏等重要疾病患者似尚属安全。但据广东省寄生虫病防治研究所治疗后复查结果[11], 第Ⅱ组钩虫阴转率仅23.5%, 第Ⅰ组亦仅26.3%, 疗效并不高。因敌百虫反复使用可能引起积蓄中毒, 而从其对ChE的抑制及临床反应看来, 这两种剂量似不适于在短期内进行反复治疗, 治疗剂量也不宜过分提高。阿托品和ChE复活剂虽可用来对严重中毒者进行急救, 但和敌百虫合并使用可能影响疗效, 因此, 使用敌百虫驱除人体钩虫, 在未取得良好结果以前不宜普遍推广。

结 论 与 摘 要

1. 采用微量比色法测得混合性别的无肝脏等重要疾病的钩、蛔虫青年患者22人全血ChE活力在治疗前平均为3.12微克分子ACh/20微升全血/30分钟。

2. 敌百虫7mg/kg连服3晚组在末次给药后12小时全血ChE平均活力降至29.7%这一最低水平 (其中2例分别降至本人原水平之15.0及21.7%) 于停药后至10日左右先迅速部分回升, 然后逐渐恢复, 而在2半月后恢复原水平。12mg/kg一次顿服组则全血ChE活力在7日后已恢复至86.0%, 1半月后恢复原水平。两组均未出现严重反应。

3. 敌百虫12mg/kg一次顿服对无肝脏等重要疾病的钩、蛔虫患者似尚属安全。但敌百虫是否可推广应用来治疗钩虫还应从疗效方面加以考虑。

参 考 文 献

- [1] McGregor, W.S., Radcliffe, R.D. & Bushland, R.C. Some phosphorus compounds as systemic insecticides against cattle grubs. J. Econ. Ent. 47, 465—467 (1954)。
- [2] 陈如作: 使用敌百虫驱除猪消化道寄生线虫初步试验。中山大学学报自然科学版 1961年第2期77—78页。
- [3] 广东合浦县卫生防疫站山口工作组: 敌百虫驱蛔虫的疗效观察报告 (油印本) (1960)。
- [4] Holmstedt, B. Pharmacology of organophosphorus ChE inhibitors. Pharmacol. Revs. 11, 567—688 (1959)。

- [5] Augustinsson, K. Assay methods for ChE. In Glick, M. ed. "Methods of Biochemical Analysis" vol. 5, 1—64 (1957)。
- [6] 黄左铨 陶义训 姚民一 于滋洲 于澍仁: 日本血吸虫病病人与病兔血清(血浆)胆碱酯酶的测定。生化学报 2 (2), 96—101 (1959)。
- [7] Metcalf, R. L. The Colorimetric microestimation of human blood ChE and its application to poisoning by organic phosphate insecticide. J. Econ. Ent. 44, 883—890 (1951)。
- [8] Fleisher, J. H. & Pope, E. J. Colorimetric method for determination of RBC ChE activity in whole blood. A. M. A. Arch. Ind. Hyg. & Occupat. Med. 9, 323—334 (1954)。
- [9] Blader, I. C. & Creasey, N. H. The mode of recovery of ChE in vivo after organophosphorus poisoning. I. Erythrocyte ChE. II. Brain ChE. Biochem. J. 77, 591—596, 597—604 (1960)。
- [10] Davies, D. R. & Nichollis, J. D. A field test for assay of human whole-blood ChE. Brit. Med. J. 1, 1373—1375 (1955)。
- [11] 广东省寄生虫防治研究所 口服敌百虫治疗钩虫病观察(油印本)(1961)。

补志: 当本文在印刷中, 我们找到两篇刚果黑人口服敌百虫的报告。据试验报告^[12], 15人口服 Bayer L 13/59 7.5mg/kg, 连服 2 日后, 血浆 ChE 平均降至原水平之 6%, 红血球 ChE 降至 48% (据推算全血 ChE 降至 26%), 而在末次服药后的第 37 天分别恢复至原水平之 80% 和 68% (全血为 74%)。服药后血浆 ChE 虽远低于 20% 这一“临床危险水平”, 但据称只 1 人有恶心等反应。另据对肠道蛔虫患者的治疗观察^[13], 25 人口服精制敌百虫 (Bayer 2349) 每日 1 克 (平均体重 55 公斤, 推算平均剂量为 18mg/kg), 连服 2 日, 第一次服药后当天全血 ChE 活力平均降至原水平之 44%, 第二次服药后当天 24%, 第 2 日 33%, 第 14—17 日间恢复至原水平之 87% (均根据曲线推算)。在服药后虽有不少患者全血 ChE 活力低于“临床危险水平”, 但只有 13/21 例 (62%) 出现肠胃道症状 (一次顿服 0.5 克者全部无反应, 1.0 克者 38% 出现症状, 1.32 克者全部出现症状), 而且不很严重 (其中有些患者使用了阿托品)。该作者提出 7.5mg/kg 作为非住院患者所能耐受的治疗剂量。

上述两报告的结果表明, 不同纯度敌百虫制剂在毒性上有很大差异。其中口服 Bayer L 13/59 7.5mg/kg 连服 2 日者全血 ChE 活力 (据推算) 变动曲线和本文第 1 组很接近。而在使用 Bayer 2349 治疗肠道寄生蛔虫方面, 因 ChE 活力的变动在原文无其它日期数值, 不能比较, 但据有限数据, 口服该精制敌百虫总剂量平均为 36mg/kg 之后, 全血 ChE 活力降低颇严重, 但恢复很快, 而临床反应则与本文相似。因此我们建议在治疗上应尽可能试用纯度高的敌百虫, 特别是试用对哺乳类毒性更低的丁基敌百虫等。

- [12] Lebrun, A. & Cerf, J. Note Préliminaire sur la toxicité pour l'homme d'un insecticide organophosphoré (Dipterex). Bull. Wld Hlth Org. 22, 579—582 (1960)
- [13] Beheydt, P., Lebrun, A., Cerf, J., Dierickx, J. & Degroote, V. Etude de la toxicité pour l'homme d'un insecticide organophosphoré. Bull. Wld Hlth Org. 24, 465—473 (1961)。