

年年春中毒

Glyphosate Intoxication

簡介

年年春為褐黃色非乙醯膽鹼效素抑制的一種有機磷(organo-phosphorous)除草劑，其成分為 41%的醯磷(glyphosate)以及 15%非離子性界面活性劑(polyoxyethylamine)，pH 均為 4.8。在台灣市售之其他名稱有：好你春、日日春、生力春、世大春、好伯春、日日好、紅星等等。其除草之作用是藉由對於植物的 shikimic acid 代謝路徑之抑制未達到殺死植物之農業用途[1]。

中毒作用機轉

- 1.其毒性一般認為是來自於制劑中的界面活性劑：polyoxyethyleneamine (POEA)[2]。POEA是一種陰離子界面活性劑(anionic surfactant)，單獨食入即可造成循環竭(circulatory failure)、呼吸衰竭(repiratory failure)、癲癇(seizure)、水腫以及胃腸道糜爛[3,4]。

臨床狀況之毒性作用

- 1.生命跡象(vital signs)：
體溫及自發性活動之降低曾經報告過[5,6]，大量服食後則會造成低血壓[7,8]。
- 2.口、腔、咽喉：
該劑對於黏膜具有刺激性並且會損傷皮膚及黏膜[9]。約

41%患者會發生口腔及咽喉疼痛，口腔黏膜潰瘍之比約有 7%，而 6%的病人會有吞嚥困難的現象，內視鏡之檢查則顯示有胃炎、食道炎以及黏膜水腫的現象[7]。

3. 心血管毒性：

在大量中毒的病人可能發生休克之現象[7,10,11]，低血液容積可能是早期的休克之原因，但反覆的休克，且對體液灌注以及昇壓劑(vasopressor)無效之情況亦可能發生[12]。各種的心律不整，如心室性心律不整(ventricular arrhythmia)、心博過慢(bradycardia)，甚至心跳停止都曾被報告過[7]。

4. 呼吸系統毒性：

非心因性的肺水腫(non-cardiogenic pulmonary edema)以及吸入性肺泡炎(aspiratim pneumoritis)是致命之主要因素[13~15]。對於呼吸道之傷害則包括咽下部(hypopharyngeal)糜爛[11]，甚至持續的氣管痙攣(persist bronchospasm)[16]。

5. 神經學毒性：

約 11~12%的病人會出現意識變化(mental change)之症狀，且為中毒晚期的表現[6,7]，推論可能和缺氧(hypoxia)以及低血壓(hypotension)有關。

6. 胃腸道毒性：

噁心、嘔吐以及腹痛相當常見[7.9.10.]，嚴重中毒的患者則可能相伴血便、黑便(melena)和吐血(hematemesis)等消化道出血症狀。

消化道鏡檢亦可觀察到黏膜發紅(erythema)、糜爛(erosion)和潰瘍(ulceration)等化學灼傷(chemical burn)的表現。許多病人都會出現腹瀉的症狀有時會持續 2 至 5 天[17]。

7. 肝毒性：

血清澱粉酵素、膽紅素以及乳酸去氧酵素(lactate dehydrogenase)可能會上升，推論其原因可能與溶血有關[9]。另有報告顯示，約有 19 至 40%的病人會有肝轉胺酵素的上升[10]。

8. 腎泌尿毒性：

嚴重中毒時會造成急性腎小管壞死(acute tubular neuosis)因而出現乏尿及無尿之症狀甚至導致腎功能異常同時若併有嚴重之低血壓則會更進一步造成腎臟之損傷[8~10]。

9. 電解質及酸鹼異常：

78%的死亡病例有出現代謝性酸中毒之情形，同時某些病例，其酸中毒的程度可能相嚴重[6,7]。在電解質方面則可能會有高血鉀(hyperkalemia)的表現[8]。

10 其它：

白血球過多(leukouytosis)相當常見，尤其和中毒程度有平行的關係[12]，甚至某些病例白血球過多的現象持續了三週的期間而沒有其他感染的跡象[8]。

皮膚接觸則會造成局部發紅，汗毛豎立(piloerection)以及接觸性皮膚炎(contant dermatitis)[5,18~20]。

致毒劑量

1. 小於 40 歲的成人若服食少於 150ml 41%的糖磷除草劑，一般不致於死亡[7]。但平均服食量超過 104ml 則會出現嚴重的中毒現象[9]。
2. 口服的半致死劑量(LD50)缺乏人類的報告，但應超過 5000mg/kg [21]。在齧齒類動物約為 4000mg/kg。

- 3.存活的中毒患者(服食 100ml 41%濃度溶液)的血漿醣磷濃度，在食入第二個小時平均為 4.97mg/ml[20]。而次日的血中醣磷濃度通常都已偵測不到了[20.22]。而嚴重中毒的病人其血中醣磷濃度一般皆大於 1000ppm，中毒首日尿中可測到醣磷濃度，但通常第二日起就無法在尿中檢測出醣磷[23]。
- 4.動物實驗顯示，口服吸收的比例約為 35~40%。食入後兩小時，小腸含有超過 34%所投予的醣磷劑量，而其他分佈較多的器官則是骨骼、大腸以及腎臟[24]。
- 5.醣磷在體內幾乎不經代謝，其中 36%很快地會以原型從尿液中排出，通常第二天或第三天，尿中已無可測得的醣磷濃度，而另外的 51%醣磷則是經由腸道和糞便一起排出，這個排泄過程約需時 7 日[24]。一般服食醣磷七日後，體內所殘餘的劑量約只剩下原來的 1%左右[24.25]。

依臨床狀況進行之支持性療法

1.呼吸(breathing)：

監測是否有肺水腫的產生，假如血氧濃度下降則應提高 FIO_2 ，或使用正壓呼吸(PEEP)，必要時施行氣管內管插管(endotracheal tube intubation)以及使用呼吸器度(mechanical ventilation)以維持呼吸系統之功能。

2.循環(Circulation)：

休克、低血壓者宜先進行輸液治療，治療無效時亦應投予昇壓劑以及強心劑，以維持足夠的血液灌注。

3.體液及電解質：

足夠的靜脈輸液以補充嘔吐及腹瀉所喪失的水分及電解

質，同時維持足夠的尿排出量。血中pH值小於7.1時，可以靜脈注射碳酸氫鈉(sodium bicarbonate, 1mEq/kg)以治療代謝性酸中毒，並追蹤監測動脈血液分析。

4.胃腸道：

若有口腔胃腸道刺激(iritatim)之症狀時可考慮進行內視鏡檢(endoscopy)。

非特異性療法

1.除污(decontamination)

YES

2.吐根糖漿催吐

NO

雖然常有自發性嘔吐，但不建議催吐，因為可能會造成昏迷或呼吸抑制。

3.胃灌洗(lavage)

NO

4.活性炭(active charcoal)

YES

5.緩瀉劑(cathartics)

NO

診斷

1.病史確定。

2.抽測血中及尿中濃度可做確定診斷，且對預後有幫助。

特異性療法

無

加強除去法

1. 尿液酸化/鹼化



2. 血液透析



血液透析的適應症(indication)為腎衰竭，其移除血中醣磷分子的效果並不比強迫性利尿為佳 [22]。

3. 血液灌注



移除效果差 [26]。

4. 強迫透析法



5. 活性碳重覆投與



臨床數據收集

1. 一般性數據：

CBC/DC、sugar、BUN、Cr、Na、K、liver enzyme以及ABG等。

2. 特殊性物質血中濃度：

醣磷及其代謝物amino-methyl phosphonic acid(AMPA)必需用氣相色層分析(gas chromatography)、高效液相色層分析(high-performance liquid chromatography)才能檢測，然而這些方法在一般醫院並不實用。

3.放射線檢查：有症狀的病人，胸部X光相當重要。

病人處置動向

- 1.觀察：所有中毒病人皆應住院觀察。
- 2.加護病房：任何嚴重之中毒患者均應予以加護病房之照顧

臨床病程(預後及慢性併發症)

- 1.大多數輕度中毒的病人發生急性的症狀，如：口腔及喉嚨疼痛、黏膜糜爛潰瘍、腹瀉及暫時性的肝臟酵素升高，一般經支持性療法皆會恢復。
- 2.嚴重中毒病人主要的死是因為非心因性的肺水腫引發的呼吸衰竭以及治療無效的休克。
- 3.一般而言，醣磷(年年春)中毒並不產生慢性之後遺症。

Reference :

1. Smith EA, Oehme FW. : The biological activity of glyphosate to plants and animals: a literature review. *Vet Hum Toxicol.* 1992; 34:531–3.
2. Temple WA & Smith NA : Glyphosate herbicide poisoning experience in New Zealand. *New Zealand Med J* 1992; 105:173-174.
3. Crubb TC, Dick LC, Oser M. : Studies on the toxicity of polyethylene dodecanol. *Toxicol Appl Pharmacol* 1960; 2:133-43.
4. Berberian DA, Gorman WG, Drobeck HP, et al. : The toxicity and biological properties of Laureth 9 (a polyoxyethylene lauryl ether), a new spermicidal agent. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965; 7:206-14.
5. Product Information: Round-up. Monsanto Comp, St Louis, Missouri, 63166, 1979.
6. Matsukawa Y, Hachisuka H, Sawada S et al: Bialaphos poisoning with apnea and metabolic acidosis. *Clin Toxicol* 1991;

29:141-146.

7. Tominack RL, Yang GY, Tsai WJ et al: Taiwan National Poison Center survey of glyphosate-surfactant herbicide ingestions. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29:91-109.
8. Menkes DB, Temple WA & Edwards IR: Intentional self-poisoning with glyphosate-containing herbicides. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10:103-107.
9. Sawada Y, Nagai Y, Ueyama M et al: Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate (letter). *Lancet* 1988; 1:299.
10. Chen KW, Huang JH, Sung JM et al: Clinical experience of glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 100 cases (abstract). *Ann Emerg Med* 1995; 26:722.
11. Cheng JC & Cheng MC: Glyphosate intoxication in 28 patients (abstract). *Ann Emerg Med* 1995; 26:721. Talbot AR: Glyphosate ("Roundup") poisoning (Abstract 196). *Vet Hum Toxicol* 1989; 31:378.
12. Sawada Y & Nagai Y: Roundup intoxication - its clinical status and participation with surface active agents. *Igaku no Ayumi* 1987; 143(1):25-27.
13. Dickson SJ, Meinhold RH, Beer ID et al: Rapid determination of glyphosate in postmortem specimens using ³¹P NMR. *J Anal Toxicol* 1988; 12:242-286.
14. Jackson JR: Toxicity of herbicide containing glyphosate (letter). *Lancet* 1988; 1:414.
15. Yang CC, Lin TJ, Ger J et al: Possible bronchial asthma necessitating prolonged mechanical ventilation in a patient with

- Roundup poisoning (abstract). *Ann Emerg Med* 1995; 26:722-723.
16. Personal Communication: National Pesticide Network, June, 1984a.
 17. Moses M: The safety of Roundup(R) pesticide (letter). *JAMA* 1989a; 262:2679.
 18. CDFA: Pesticide related illnesses due to exposure to pesticides. California Department of Food and Agriculture, 1984, 1985.
 19. Kawamura K, Nobuhara H, Tsuda K et al: Two cases of glyphosate (Roundup) poisoning. *Gekkan Yakuji* 1987; 29:163-166.
 20. Williams GM, Kroes R, Munro IC: Safty evaluation and risk assessment of the herbicide round up and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul Toxicol Pharm* 2000; 31:117-165.
 21. Hiraiwa K, Okabayashi K, Ohtani M et al: Comparison between the effect of hemodialysis, hemoperfusion and diuresis on glyphosate excretion in Roundup herbicide poisoning. *Chuudoku Kenkyuu* 1990; 3:165-171.
 22. Talbot A, Ku TS, Chen CL et al: Glyphosate levels in acute Roundup herbicide poisoning (abstract). *Ann Emerg Med* 1995; 26:717.
 23. Brewster DW, Warren J & Hopkins WE II: Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats: tissue distribution identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose. *Fund Appl Toxicol* 1991; 17:43-51.

24. Wester RC, Melendres J, Sarason R et al: Glyphosate skin binding, absorption, residual tissue distribution, and skin decontamination. *Fund Appl Toxicol* 1991; 16:725-732.
25. Tsuda K, Yamauchi N, Okazaki N et al: A comparative study between direct hemoperfusion and hemodialysis for removing glyphosate. *Jpn J Clin Toxicol* 1989; 2:393- 396.