

虫螨脞中毒4例分析并文献回顾

蒲艳 余成敏 蒋星慧 李志明 彭建明 姚群梅

楚雄彝族自治州人民医院急诊科, 云南楚雄 675000

通信作者: 姚群梅, Email: 18987838279@163.com

【摘要】 **目的** 探讨急性虫螨脞中毒的毒性机制、临床特点、治疗及预后, 为此类患者的救治提供临床参考。**方法** 回顾分析2020年6月至12月楚雄彝族自治州人民医院收治4例虫螨脞中毒患者的临床资料, 同时检索万方数据库、维普数据库、中国知网(CNKI)、美国国立医学图书馆(Pubmed)数据库、Medline数据库2000年1月至2020年12月关于虫螨脞中毒的相关文献, 合并资料并进行分析。**结果** 文献中查找14例虫螨脞中毒患者, 结合本院4例患者, 共18例纳入分析。18例中毒患者中, 男女比例为13:5; 中毒方式为1例腹腔注射, 1例皮肤接触, 16例口服中毒; 中毒潜伏期0~14 d。其中1例仅报道3 d好转出院, 无后期随访报道, 因此临床症状方面纳入17例患者进行分析, 17例(100.0%)患者均出现高热、出汗, 15例(88.2%)出现意识混乱或昏迷, 4例(23.5%)出现视力障碍, 3例(17.6%)出现肌肉强直、牙关紧闭, 3例(17.6%)出现下肢无力、瘫痪, 3例(17.6%)出现排尿困难, 3例(17.6%)出现腹痛, 1例(5.9%)出现皮疹。实验室检查方面, 13例(76.5%)肌酸激酶增高, 4例(23.5%)丙氨酸转氨酶增高, 2例(11.8%)肌酐增高, 2例(11.8%)淀粉酶增高, 1例(5.9%)高度房室传导阻滞、窦性停搏、休克。18例患者经清除消化道残余毒物、补液、碱化尿液、血液净化等治疗, 1例仅报道3 d好转出院, 1例19 d好转出院; 16例患者死亡, 死亡距接触毒物时间4~20 d。**结论** 虫螨脞中毒致死率极高, 主要机制为解耦联氧化磷酸化, 靶器官为能量需求较高的心脏、肌肉、视网膜和中枢神经系统, 无特效解毒药。治疗方法包括胃肠道毒物清除及对症支持治疗, 血液净化的有效性尚待研究。

【关键词】 虫螨脞; 中毒; 治疗;

基金项目: 云南省教育厅指导性项目(2016ZDX107)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.022

Chlorfenapyr poisoning: four cases and literature review Pu Yan, Yu Chengmin, Jiang Xinghui, Li Zhiming, Peng Jianming, Yao Qunmei

Department of Emergency, the People's Hospital of Chuxiong Yi Autonomous Prefecture, Chuxiong 675000, Yunnan, China

Corresponding author: Yao Qunmei, Email: 18987838279@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the toxic mechanism, clinical characteristics, treatment and prognosis of acute chlorfenapyr poisoning and provide a reference for rescuing and treating this kind of patients. **Methods** The clinical data of 4 patients with chlorfenapyr poisoning treated in the People's Hospital of Chuxiong Yi Autonomous Prefecture from June to December 2020 were retrospectively analyzed. The related literatures on chlorfenapyr poisoning were reviewed from the databases of Wanfang, VIP, China National Knowledge Internet (CNKI), American National Medical Library (Pubmed) and Medline from January 2000 to December 2020, and the reports were collected, combined and analyzed. **Results** Fourteen 14 patients with chlorfenapyr poisoning were found in the literature, combined with 4 patients in this hospital, totally 18 cases were included. Among the 18 patients, male to female ratio was 13:5; there were 1 case poisoning due to intra-abdominal cavity injection, 1 case because of dermal exposure and 16 cases caused by oral administration; the incubation period was 0-14 days. Among them 1 patient was discharged after 3-day treatment without later follow-up, thus on the aspects of clinical symptoms 17 cases were finally enrolled. There were 17 cases (100.0%) with high fever and diaphoresis, 15 cases (88.2%) with conscious confusion or coma, 4 cases (23.5%) with visual impairment, 3 cases (17.6%) presenting muscular rigidity and clenching jaw, 3 cases (17.6%) revealing lower extremity weakness or paralysis, 3 cases (17.6%) with urination difficulties, 3 cases (17.6%) being suffered from abdominal pain and 1 case (5.9%) with rash. On the aspects of laboratory examinations: there were 13 patients (76.5%) with elevated serum creatine kinase, 4 cases (23.5%) with elevated alanine aminotransferase, 2 cases (11.8%) with elevated serum creatinine, 2 cases (11.8%) with elevated serum amylase and 1 case (5.9%) with high degree atrioventricular block, sinus arrest and shock. Among the 18 patients, after treatment with gastrointestinal decontamination, intravenous fluid transfusion, urine alkalization, blood purification and other therapies, 1 patient was reportedly improved and discharged after 3 days, 1 patient had been improved and was discharged on day 19, and 16 patients died. The deaths occurred 4-20 days after getting into contact with toxic material. **Conclusions** The mortality of chlorfenapyr poisoning is extremely high, its main mechanism of intoxication is uncoupling oxidative phosphorylation, its targeted organs are those requiring high energy, such as the heart, muscles, retina, and central nervous system and because of no specific antidote for the poisoning, It can severely damage the above mentioned important organs. The therapeutic measures are early gastrointestinal

decontamination, symptomatic and supportive treatments. Further investigation is needed to determine the true efficacy of blood purification therapy.

【Key words】 Chlorfenapyr; Poisoning; Treatment

Fund program: Guiding Project of Yunnan Education Department (2016ZDX107)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.022

虫螨脞又名溴虫脞,是一种吡咯胺杀虫、杀螨剂,由美国氰胺公司于 20 世纪 80 年代后期开发^[1],自 1995 年起虫螨脞被广泛应用于农业害虫防治,世界卫生组织(WHO)根据化学毒性将其归类为中等危险农药^[2]。随着虫螨脞在农业中的广泛应用,其导致的急性中毒事件逐渐增多,且致死率极高。本研究回顾分析楚雄彝族自治州人民医院收治 4 例虫螨脞中毒患者的临床资料,并结合近 20 年的相关文献报道,探讨急性虫螨脞中毒的机制、临床特点、治疗方法以及预后,为此类中毒患者提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料:收集楚雄彝族自治州人民医院 2020 年 6 月至 12 月收治 4 例急性虫螨脞中毒患者的临床资料并进行回顾性分析,其中男性 3 例,女性 1 例;年龄 34~68 岁;接触途径均为口服中毒;4 例急性虫螨脞中毒患者均经抢救无效死亡。

1.2 文献检索:检索万方数据库、维普数据库、中国知网(CNKI)、美国国立医学图书馆(Pubmed)数据库、Medline 数据库近 20 年发表的关于虫螨脞中毒的文献,检索关键词为虫螨脞、中毒、chlorfenapyr、poisoning,检索日期为 2000 年 1 月至 2020 年 12 月。筛选检索到的所有文献,Endo 等^[3]报道 8 例虫螨脞中毒并死亡病例,无法获得全文资料,予剔除。得到 14 篇虫螨脞中毒中英文病例报告^[4-17],收集相关患者的临床资料。

1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准(审批号:2021-02),所有治疗和检测均获得过患者或家属知情同意。

2 结果

2.1 4 例急性虫螨脞中毒病例的基本情况(表 1)

2.1.1 病例 1:患者男性,66 岁。既往有肺气肿病史,自服甲维虫螨脞 30 mL 后感恶心,呕吐胃内容物 1 次,腹泻稀水样便 3 次,第 2 天出汗、心慌,于县医院就诊,完善相关检查示丙氨酸转氨酶(ALT)141 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)236 U/L,肌酸激酶(CK)1 686 U/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB)36 U/L,胆红素、血肌酐(SCr)、肌钙蛋白均正常。给予补液、保护器官功能治疗,第 5 天持续出汗、心慌,新发喘息、视力障碍,住院治疗无缓解。第 7 天转入本院,查体:体温 37.5℃,患者意识清楚,急性痛苦面容,全身皮肤潮湿,出汗多。实验室检查:ALT 87 U/L,AST 234 U/L,CK 5 046 U/L,CK-MB 153 U/L,血肌红蛋白(Mb)>2 000 μg/L,其余检查未见异常。给予补液、保肝等治疗,患者体温升高至 42.1℃,且躁动不安,心慌、胸闷、气促。入院 7 h 患者语无伦次,予降温镇静处理,意识障碍加重。入院 9 h 患者出现呼吸、心率减慢,全身肌肉强直僵硬,经抢救无效死亡。

2.1.2 病例 2:患者男性,68 岁。既往有痛风性关节炎病史,自服 12% 甲维虫螨脞 200 mL,第 2 天自觉发热、出汗、乏力。第 3 天于县医院就诊,体温正常,ALT 263 U/L,AST 547 U/L,CK 1 300 U/L,CK-MB 153.5 U/L,给予补液、保护器官功能治疗,患者仍出汗、乏力、口干。第 7 天患者颈肩部出现红色皮疹,SCr 106 μmol/L,CK 1 300 U/L。第 8 天转入本院,患者入院体温 37.5℃,意识清楚,急性痛苦面容,皮肤少量出汗,颈肩部、双上肢、腰臀部可见红色针尖样丘疹。实验室检查:ALT 284 U/L,AST 496 U/L,CK 7 620 U/L,CK-MB 267 U/L,

表 1 4 例虫螨脞中毒患者的临床资料

例序	年龄(岁)	性别	暴露剂量	中毒途径	潜伏期	临床症状	实验室检查指标 ^a	头部检查	治疗	结局
1	66	男性	10% 虫螨脞 30 mL	口服	无	恶心、呕吐、腹泻、出汗、心慌、心悸、视力障碍、发热、烦躁、嗜睡、肌肉强直	CK 4 271 U/L, CK-MB 170 U/L, Mb 2 000 μg/L, hs-cTnI 0.093 μg/L, ALT 91 U/L, AST 261 U/L		补液、保护器官功能	第 8 天死亡
2	68	男性	10% 虫螨脞 200 mL	口服	1 d	出汗、乏力、精神萎靡、口干、发热、皮疹、腹痛、意识混乱、高热	ALT 284 U/L, AST 496 U/L, CK 7 620 U/L, CK-MB 267.4 U/L, Mb 1 285 μg/L, AMY 279 U/L, LIP 1 125 U/L	头颅 CT 无异常	补液、保肝、碱化尿液、生长抑素	第 10 天死亡
3	39	女性	10% 虫螨脞 100 mL	口服	无	恶心、呕吐、高热、出汗、语无伦次、躁动不安、昏迷	ALT 143 U/L, AST 440 U/L, CK 8 819 U/L, CK-MB 79.3 U/L, Mb 588 μg/L		洗胃、HP、补液、保肝	第 4 天死亡
4	34	男性	10% 虫螨脞 200 mL	口服	1 d	出汗、烦躁、心慌、胸闷、高热、意识混乱、昏迷	CK 2 732 U/L, CK-MB 24.2 U/L, Mb 444.6 μg/L, ALT 35 U/L, AST 96 U/L	头颅 CT 无异常	洗胃、导泄、活性炭、HP、CRRT	第 6 天死亡

注:CK 为肌酸激酶,CK-MB 为肌酸激酶同工酶,Mb 为肌红蛋白,hs-cTnI 为超敏心肌肌钙蛋白 I,ALT 为丙氨酸转氨酶,AST 为天冬氨酸转氨酶,AMY 为淀粉酶,LIP 为脂肪酶,HP 为血液灌流,CRRT 为连续性肾脏替代治疗;空白代表未检查;^a实验室检查指标为住院期间最差值

Mb > 1 285 $\mu\text{g/L}$, 超敏心肌肌钙蛋白 I (hs-cTnI) 0.023 $\mu\text{g/L}$, SCr 64.6 $\mu\text{mol/L}$, 淀粉酶 (AMY) 219 U/L, 脂肪酶 (LIP) 1 125 U/L, 尿蛋白 ++, 尿潜血 +。头部 CT 提示老年性脑改变, 胰腺未见异常, 其余检查未见异常。给予补液、保肝、碱化尿液、生长抑素泵入等治疗, 入院当日患者体温最高为 38 $^{\circ}\text{C}$, 且有乏力、出汗、口干、腹痛症状; 第 2 天体温最高为 42 $^{\circ}\text{C}$, 阵发躁动; 第 3 天患者嗜睡、发热、出汗, 家属放弃治疗, 电话随访出院 2 h 患者死亡, 死亡前意识混乱。

2.1.3 病例 3: 患者女性, 39 岁。自服 12% 甲维虫螨脲 100 mL, 服用后感恶心, 呕吐胃内容物数次, 30 min 内送至卫生院洗胃, 收入县医院重症监护病房 (ICU), 紧急补液, 给予血液灌流 (HP) 治疗 2 次。服药第 4 天出现乏力、出汗、高热, 体温 40 $^{\circ}\text{C}$, 胡言乱语、躁动不安, 转入本院。入院查体: 体温 41.2 $^{\circ}\text{C}$, 心率 121 次 /min, 呼吸频率 35 次 /min, 血压 113/56 mmHg (1 mmHg \approx 0.133 kPa), 格拉斯哥昏迷评分 (GCS) E1V1M3, 昏迷。实验室检查: ALT 143 U/L, AST 440 U/L, CK 8 819 U/L, CK-MB 79.3 U/L, Mb 588 $\mu\text{g/L}$, 尿蛋白 +。为气道保护行气管插管, 入院 5 h 呼吸减慢, 脉搏血氧饱和度下降, 接呼吸机辅助呼吸, 入院 6 h 心跳停止, 抢救无效, 患者死亡。

2.1.4 病例 4: 患者男性, 34 岁。自服 12% 甲维虫螨脲 200 mL, 家属发现后立即催吐, 患者呕吐胃内容物数次, 送至县医院紧急洗胃后静脉滴注 (静滴) 三磷酸腺苷 (ATP)、补液, 转入本院。患者入院时意识清楚, 生命体征平稳, 查体无阳性体征。生化指标 AMY 148 U/L, 其余检查无异常, 口服活性炭吸附毒素, 导泄、补液、利尿, 促进毒素排出, 服毒 6 h 行 HP 治疗, 治疗 3 h 后持续床旁血液透析滤过治疗 15 h, 再次进行 HP 治疗 3 h。服毒 24 h 患者出现大汗、烦躁不安、心慌、胸闷, 48 h 开始发热, 体温最高为 39.3 $^{\circ}\text{C}$ 。入院后 CK 水平进行性增高, 第 5 天实验室检查: CK 2 732 U/L, CK-MB 24.2 U/L, Mb 444.6 $\mu\text{g/L}$, ALT 35 U/L, AST 96 U/L, 其余检查无异常; 完善头颅 CT 未见异常。第 5 天出现意识恍惚、语无伦次, 予镇静处理, 逐渐出现意识障碍, 第 6 天凌晨患者呼吸、心率减慢, 脉搏血氧饱和度下降, 予气管插管、心肺复苏, 抢救无效, 患者死亡。

2.2 文献分析: 检索数据库获得 14 例急性虫螨脲中毒患者的临床资料, 其中中文文献 4 篇, 英文文献 10 篇, 患者临床资料见表 2。结合本院 4 例患者, 共 18 例患者, 其中男性 13 例, 女性 5 例; 中毒方式为 1 例腹腔注射, 1 例皮肤接触, 16 例口服中毒, 口服中毒占总中毒患者的 88.9%。18 例中毒患者年龄 28 ~ 74 岁, 中位年龄 50 岁。1 例腹腔注射患者立即出现腹痛症状; 1 例皮肤接触患者 1 d 后出现视力障碍、出汗、口渴, 潜伏期 1 d; 16 例口服中毒患者中, 1 例潜伏期未描述, 7 例 1 h 内出现恶心、呕吐等消化道首发症状, 2 例 1 ~ 4 h 内出现出汗、恶心等首发症状, 6 例 1 ~ 14 d 后出现乏力、出

汗、发热等首发症状, 中毒潜伏期 0 ~ 14 d。

临床症状方面, 18 例患者中 1 例报道 3 d 好转出院, 无后期随访资料, 因此纳入 17 例患者。其中 17 例 (100.0%) 出现高热、出汗, 15 例 (88.2%) 出现意识混乱或昏迷, 4 例 (23.5%) 出现视力障碍, 3 例 (17.6%) 出现肌肉强直、牙关紧闭, 3 例 (17.6%) 出现下肢无力, 严重者瘫痪, 3 例 (17.6%) 排尿困难, 3 例 (17.6%) 腹痛, 1 例 (5.9%) 皮疹。

实验室检查方面, 观察到 13 例 (76.5%) 患者 CK 增高, 4 例 (23.5%) ALT 增高, 2 例 (11.8%) SCr 增高, 2 例 (11.8%) AMY 增高, 1 例 (5.9%) 出现高度房室传导阻滞、窦性停搏、休克等症状, 但 CK-MB 及心肌肌钙蛋白水平上升不明显。10 例患者完善头部 CT 或磁共振成像 (MRI) 检查, 其中 6 例 (60.0%) 发现脑或脊髓白质病变。

治疗方面, 口服中毒早期就诊患者中 9 例经洗胃、活性炭吸附、导泄等治疗清除消化道残余毒物, 经补液、碱化尿液等治疗, 2 例出现下肢乏力、排尿困难、瘫痪, MRI 提示神经系统白质病变, 使用激素治疗; 7 例行 HP、血浆置换或连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 等血液净化治疗, 其中 5 例在 24 h 内行血液净化, 2 例分别为第 3 天及第 6 天行血液净化治疗, 2 例使用 ATP 治疗。

结局方面, 1 例治疗 3 d 好转出院, 无后期随访资料; 1 例饮酒及 10 mL 虫螨脲中毒合并胰腺炎患者 19 d 好转出院, 1 个月后复查 AMY 94 U/L; 16 例 (94.1%) 患者死亡, 死亡距接触毒物时间 4 ~ 20 d。

3 讨论

3.1 虫螨脲是经天然抗生素改造合成的芳基吡咯类化合物, 杀虫高效广谱, 有消化道毒性和一定触杀作用及内吸活性^[1], 相对分子质量为 407.61, 不溶于水。2012 年, WHO 确定虫螨脲的每日最大容许摄入量为 0 ~ 0.03 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 急性中毒参考剂量为 0.03 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[18]。尽管在毒理学分类中, 虫螨脲被列为中等毒性毒物, 但人类中毒病死率极高, 临床上应列为剧毒毒物。虫螨脲可通过皮肤接触及口服吸收中毒, 口服自杀是文献报道的主要中毒原因。Han 等^[11]报道 1 例患者滑倒进装有虫螨脲溶液的桶里, 未更换潮湿工作服, 继续工作数小时后中毒死亡, 推测患者日常工作中有皮肤接触史, 但因虫螨脲无皮肤刺激性且皮肤接触暴露后毒性较低, 未及时更换工作服和用清水彻底清洗皮肤, 导致严重中毒, 因此需注意虫螨脲虽然无皮肤刺激性, 但仍可通过皮肤接触吸收造成中毒致死。根据接触途径及剂量不同, 虫螨脲中毒潜伏期从数分钟到 14 d 不等, 口服量大者立即出现恶心、呕吐等消化道症状。因观察到最长潜伏期为 14 d, 推荐中毒患者住院时间大于 2 周, 并随访 1 个月。虫螨脲对人类的致死剂量尚不明确, 病例报告显示, 口服大于 20 mL 患者死亡, 口服 10 mL 存活, 但文献报道中毒患者摄入的虫螨脲溶液浓度不一致。

表 2 检索中英文病例报告中 14 例虫螨脞中毒患者的临床资料

作者/年份	年龄(岁)	性别	暴露剂量	中毒途径	潜伏期	临床症状	实验室检查指标	头部检查	治疗	结局
Choi 等 ^[4] 2010	55	男性	10% 虫螨脞 250 mL	口服	1 d	发热、出汗、口渴、 视力障碍、不安、 紧张、昏迷	CK 10 517 U/L, Mb 3 603 μg/L, SCr 255 μmol/L, ALT 54 U/L, AST 267 U/L		洗胃、活性炭、 补液、碱化尿液	第 5 天 死亡
Kwon 等 ^[5] 2012	49	男性	6% 虫螨脞 200 mL	口服	1 h	出汗、头晕、警觉、乏力、 腹痛、高热、昏迷	CK 14 336 U/L, CK-MB 81.1 μg/L, ALT 116 U/L, AST 332 U/L	MRI 双侧白质束 对称性病变	洗胃、活性炭、 补液	第 14 天 死亡
Lee 等 ^[6] 2013	74	男性	虫螨脞 20 mL	腹腔 注射	无	腹痛、出汗、发热	WBC 15.79 × 10 ⁹ /L, PLT 258 × 10 ⁹ /L		抗感染、 腹部手术	第 12 天 死亡
Tharaknath 等 ^[7] 2013	28	女性	不详	口服	5 d	头颈部疼痛、下肢无力、 腰疼、行走不稳、瘫痪、 昏迷、发热	CHE 10 370 kU/L	MRI 脑和脊髓 白质改变	洗胃、头孢曲松、 甲泼尼龙	第 10 天 死亡
Kang 等 ^[8] 2014	41	女性	虫螨脞 20 mL	口服	14 d	恶心、乏力、嗜睡、 发热、出汗	CK 3 081 U/L, AST 130 U/L	CT 弥漫性脑肿 胀,全脑白质 低密度病变	补液、 碱化尿液	第 14 天 死亡
Ku 等 ^[9] 2015	61	女性	虫螨脞 10 mL,乙醇	口服	无	恶心、呕吐、 意识障碍、高热	血乙醇 140.6 g/L, pH 值 7.16, AMY 846 U/L, LIP 2 010 U/L		乌司他丁、 碳酸氢钠	19 d 好转出院
Furubepu 等 ^[10] 2017	74	男性	10% 虫螨脞 100 ~ 200 mL	口服	4 h	恶心、发热、出汗、 意识障碍	CK 3 883 U/L, SCr 122 μmol/L		洗胃、活性炭、 血浆置换、CRRT	第 5 天 死亡
Han 等 ^[11] 2019	49	男性	10% 虫螨脞	皮肤 接触	1 d	视力障碍、言语异常、 出汗、口渴、发热、 排尿困难、昏迷	CK 4 484 U/L, Mb 857.5 μg/L, CK-MB 29.64 μg/L, ALT 56 U/L, AST 170 U/L	MRI 内囊 脑干小脑脚 异常信号	降温、对症处理	第 5 天 死亡
Chomin 等 ^[12] 2018	42	男性	21% 虫螨脞 300 mL, 伏特加 500 mL	口服	无	恶心、呕吐、腹痛、出汗、 高热、气促、感觉异常、 尿潴留、肌肉僵硬	CK 432 U/L, 乙醇 232 g/L, Lac 7.9 mmol/L		补液、N-乙酰半 胱氨酸、活性炭、 CRRT	第 6 天 死亡
Kim 等 ^[13] 2020	71	男性	虫螨脞 100ml	口服	13 d	双下肢无力、排尿困难、 警觉、高热、意识障碍		MRI 脑白质、 脊髓信号异常	激素冲击和 其他治疗	第 20 天 死亡
张维锋等 ^[14] 2018	51	男性	5% 虫螨脞 200 mL	口服	无	精神萎靡、头晕、 恶心、呕吐	hs-cTnI 0.02 μg/L		洗胃、补液、导泄、 活性炭、利尿	3 d 好转出院
黄钰等 ^[15] 2020	44	男性	虫螨脞 50 mL	口服	30 min	头晕、乏力、大汗、 意识障碍、 气促、高热	CK 1 482 U/L, CK-MB 34 U/L, SCr 90 μmol/L, ALT 48 U/L, AST 81 U/L	头颅 CT 未见异常	洗胃、HP、补液	第 6 天 死亡
李田等 ^[16] 2020	33	女性	虫螨脞	口服		头痛、头晕、下肢无力、 发热、谵妄、意识障碍	CK 2 661 U/L, CK-MB 47.1 U/L, hs-cTnI 0.25 μg/L	MRI 脑白质 广泛病变	血管活性药物、 抗休克	第 12 天 死亡
罗兆环等 ^[17] 2020	66	男性	10% 虫螨脞 20 mL	口服	无	乏力、头晕、视物模糊、恶 心、出汗、烦躁、高热、 意识障碍、牙关紧闭	CK 8 174 U/L, Mb 1 791 μg/L, CK-MB 92 U/L, hs-cTnI 24.9 ng/L, ALT 78 U/L, AST 226 U/L	头颅 CT 未见异常	洗胃、甘露醇、 活性炭、CRRT、 HP	第 6 天 死亡

注: CK 为肌酸激酶, Mb 为肌红蛋白, SCr 为肌酐, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, WBC 为白细胞计数, PLT 为血小板计数, CHE 为血清胆碱酯酶, AMY 为淀粉酶, LIP 为脂肪酶, Lac 为血乳酸, hs-cTnI 为超敏心肌肌钙蛋白 I, MRI 为磁共振成像, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, HP 为血液灌流; 空白代表未说明

3.2 中毒机制: 虫螨脞中毒的主要机制是解耦联氧化磷酸化, 虫螨脞是一种杀虫剂前体, 通过氧化作用去除 N-乙氧基甲基而激活, 其活性代谢产物是亲油的弱酸性代谢物^[1, 8, 10], 该产物解耦联氧化磷酸化, 导致 ATP 合成障碍、细胞死亡和机体最终死亡^[19-20]。

3.3 临床表现: ATP 的合成受阻导致严重器官功能损害^[5], 特别是能量需求较高的器官组织如心脏、肌肉、视网膜和中枢神经系统^[21-23]。这种解耦联氧化磷酸化中毒机制, 临床表现为产生过度的身体热量而没有 ATP 生成^[12]。中毒病例观察到的临床过程分为中毒 4 h 内的急性症状(包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、头晕、乏力、出汗等), 中毒 1 d 后出现的延迟症状(包括发热、口渴、肌肉疼痛、言语感觉异常、视力障碍、排尿困难、下肢无力或瘫痪、意识改变、肌肉僵硬、昏迷等),

以及最终呼吸、心跳停止, 患者死亡。延迟症状可能与虫螨脞通过氧化去除 N-乙氧基甲基而转化为活性形式需要一定时间有关^[7]。

3.4 实验室检查: 18 例中毒患者中, 13 例出现 CK 水平增高, 但其中只有 2 例出现 SCr 水平增高, 且经积极治疗恢复较快, 无尿量减少, 因此观察到虫螨脞中毒患者容易出现横纹肌溶解, 但并不易诱发急性肾功能衰竭, 4 例患者 ALT 轻度增高, 无胆红素增高及凝血功能异常, 推测虫螨脞中毒的主要靶器官不包括肝脏和肾脏。2 例患者 AMY 升高伴腹痛, 其中 1 例合并乙醇中毒, CT 显示胰腺渗出, 1 例胰腺 CT 无异常, 因此虫螨脞中毒患者是否合并胰腺炎有待临床继续观察。中枢神经系统 MRI 检查阳性率较高, 可表现为中枢神经系统白质信号异常, 虫螨脞中毒机制可合理解释中毒患者

中枢神经系统的临床表现及检查结果异常。1 例患者有高度房室传导阻滞、窦性停搏、休克等症状, 16 例患者呼吸、心跳停止而死亡, 考虑心脏功能受损而心肌损伤标志物变化不明显, 与 ATP 合成障碍, 心肌能量缺乏有关。

3.5 诊断和治疗: 虫螨腈中毒的临床诊断依据主要有短期内接触较大剂量或高浓度虫螨腈病史, 出现以发热、出汗、乏力及意识障碍等神经系统表现为主的临床症状, 并排除其他原因所致的类似疾病。Chomin 等^[12]使用高效液相色谱及质谱对虫螨腈中毒患者的血液样本进行分析, 证实了虫螨腈及其活性代谢产物的存在。急性虫螨腈中毒无特效解毒剂^[12], 皮肤接触者立即使用大量流动水彻底清洗皮肤, 口服者立即清除胃肠道毒物(包括洗胃、活性炭吸附、导泄等), 其他治疗方式包括针对横纹肌溶解、器官功能损伤等的对症支持治疗。18 例患者中, 5 例早期行血液净化治疗, 2 例晚期行血液净化治疗, 包括 HP、血浆置换、CRRT 等模式, 均未改变患者临床结局。虫螨腈的相对分子质量很小, 并能轻易穿过细胞膜, CRRT 可将其清除^[11], 然而一旦解耦联开始, 则血液透析治疗缺乏有效性^[12]。动物实验表明, 虫螨腈具有亲脂性, 摄入后 1~8 h 组织浓度达到峰值, 且明显高于血浆中, 因此血液净化早期治疗可能有效, 晚期有效性需要进一步测定虫螨腈及其活性代谢物的理化性质、蛋白结合率、透析度等进行评估^[11-12]。Furubeppu 等^[10]推测血液净化治疗无效, 静脉注射脂肪乳剂疗法可能更有效, 因为虫螨腈及其代谢物具有亲脂性, 脂肪乳剂可以防止组织中的亲脂性毒物及代谢物的积累。Cave 等^[24]及 Ozcan 和 Weinberg^[25]推荐静脉注射脂肪乳剂用于常规治疗手段无效的亲脂性毒物中毒患者。2 例患者因严重神经系统症状使用激素治疗, 未改变临床结局, 激素疗效尚待观察。

综上所述, 我们观察到虫螨腈中毒的病死率极高, 部分患者潜伏期长, 虽中毒机制明确, 但目前尚无特效解毒剂。临床虽早期开始重症监护、消化道毒物清除、血液净化、器官功能支持等积极治疗, 但并不能改变患者临床结局, 抢救成功率极低。

志谢 感谢楚雄州双柏县人民医院、牟定县人民医院、武定县人民医院等为本文作出的贡献

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙国强, 陆哈通. 溴虫腈农药的作用机理、应用及开发前景[J]. 安徽农学通报, 2007, 13 (7): 69-71. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7731.2007.07.032.
- [2] Raghavendra K, Barik TK, Sharma P, et al. Chlorfenapyr: a new insecticide with novel mode of action can control pyrethroid resistant malaria vectors [J]. Malar J, 2011, 10: 16. DOI: 10.1186/1475-2875-10-16.
- [3] Endo Y, Tachibana S, Hirano J, et al. Acute chlorfenapyr poisoning [J]. Chudoku Kenkyu, 2004, 17 (1): 89-93.
- [4] Choi UT, Kang GH, Jang YS, et al. Fatality from acute chlorfenapyr poisoning [J]. Clin Toxicol (Phila), 2010, 48 (5): 458-459. DOI: 10.3109/15563651003750074.
- [5] Kwon JS, Kim HY, Han HJ, et al. A case of chlorfenapyr

intoxication with central nervous system involvement [J]. J Clin Toxicol, 2012, 2 (8): 147-148. DOI: 10.4172/2161-0495.1000147.

- [6] Lee J, Lee JH, Baek JM, et al. Toxicity from intra-abdominal injection of chlorfenapyr [J]. Case Rep Emerg Med, 2013: 425179. DOI: 10.1155/2013/425179.
- [7] Tharaknath VR, Prabhakar YV, Kumar KS, et al. Clinical and radiological findings in chlorfenapyr poisoning [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2013, 16 (2): 252-254. DOI: 10.4103/0972-2327.112486.
- [8] Kang C, Kim DH, Kim SC, et al. A patient fatality following the ingestion of a small amount of chlorfenapyr [J]. J Emerg Trauma Shock, 2014, 7 (3): 239-241. DOI: 10.4103/0974-2700.136874.
- [9] Ku JE, Joo YS, You JS, et al. A case of survival after chlorfenapyr intoxication with acute pancreatitis [J]. Clin Exp Emerg Med, 2015, 2 (1): 63-66. DOI: 10.15441/ceem.15.004.
- [10] Furubeppu H, Yasuda T, Futatsuki T, et al. Fatal chlorfenapyr poisoning: a case report [J]. Jpn J Clin Toxicol, 2017, 30: 379-382.
- [11] Han SK, Yeom SR, Lee SH, et al. A fatal case of chlorfenapyr poisoning following dermal exposure [J]. Hong Kong J Emerg Med, 2019, 26 (6): 375-378. DOI: 10.1177/1024907918782065.
- [12] Chomin J, Heuser W, Nogar J, et al. Delayed hyperthermia from chlorfenapyr overdose [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36 (11): 2129. e1-2129.e2. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.05.035.
- [13] Kim JH, Park NH, Park JY, et al. Magnetic resonance imaging and clinical features of chlorfenapyr-induced toxic leukoencephalopathy: a case report [J]. J Korean Soc Radiol, 2020, 81 (4): 985-989. DOI: 10.3348/jksr.2020.81.4.985.
- [14] 张维锋, 马艳梅, 张文军, 等. 急性甲维·虫螨腈杀虫剂中毒 1 例 [J]. 中国乡村医药, 2018, 25 (5): 45. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2018.05.026.
- [15] 黄钰, 刘焕皓, 车智浩. 虫螨腈中毒后迟发毒性反应致死一例 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29 (1): 131-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.01.021.
- [16] 李田, 苗俊东, 张再伟. 虫螨腈中毒诱发急性心肌梗死合并窦性停搏一例 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35 (2): 198-200. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.02.017.
- [17] 罗兆环, 陈育全, 林静茹, 等. 急性甲维·虫螨腈中毒死亡一例 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 38 (7): 534-535. DOI: 10.3760/cma.j.cn121094-20190805-00328.
- [18] World Health Organization. Pesticide residues in food-2018: toxicological evaluations: joint meeting of the FAO panel of experts on pesticide residues in food and the environment and the WHO core assessment group on pesticide residues, Berlin, Germany, 18-27 September 2018 [EB/OL]. [2021-01-03]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325787>.
- [19] Bradberry SM, Watt BE, Proudfoot AT, et al. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2000, 38 (2): 111-122. DOI: 10.1081/clt-100100925.
- [20] Raghavendra K, Barik TK, Sharma P, et al. Chlorfenapyr: a new insecticide with novel mode of action can control pyrethroid resistant malaria vectors [J]. Malar J, 2011, 10: 16. DOI: 10.1186/1475-2875-10-16.
- [21] Fosslien E. Mitochondrial medicine-molecular pathology of defective oxidative phosphorylation [J]. Ann Clin Lab Sci, 2001, 31 (1): 25-67.
- [22] Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies [J]. Nature, 1988, 331 (6158): 717-719. DOI: 10.1038/331717a0.
- [23] Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory chain encephalomyopathies: a diagnostic classification [J]. Eur Neurol, 1996, 36 (5): 260-267. DOI: 10.1159/000117269.
- [24] Cave G, Harvey M, Gaudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience [J]. Emerg Med Australas, 2011, 23 (2): 123-141. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2011.01398.x.
- [25] Ozcan MS, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity [J]. J Intensive Care Med, 2014, 29 (2): 59-70. DOI: 10.1177/0885066612445978.

(收稿日期: 2021-02-07)