

• 综述 •

虫螨腈毒代动力学及毒理学研究进展

张洪鑫¹ 马泽军² 宫玉¹ 孟娜¹ 肖浩¹ 刘亮¹ 吕宝谱¹ 高恒波¹ 田英平¹¹河北医科大学第二医院急诊科,河北石家庄 050000; ²井陘县医院急诊科,河北石家庄 050300

通信作者:田英平,Email:tianyingping-jzh@163.com

【摘要】 虫螨腈作为一种日益广泛应用的新合成农药,使用过程中人体暴露机会逐渐增加,中毒病例日益增多,目前虫螨腈的毒代动力学与毒理学仍未十分明确,自 20 世纪 90 年代开始,相关研究逐渐开展,动物实验显示了虫螨腈的吸收、分布、排泄、代谢等毒代动力学过程。毒理学研究表明,氧化磷酸化解耦联效应是虫螨腈的基本毒性,人和其他动物虫螨腈中毒可出现神经、心脏、骨骼肌、基因、生殖与发育、肾脏、脾脏、血液系统等相关毒性。现结合既往动物实验、人源细胞系实验、临床病例、人类尸检等资料,对虫螨腈的毒代动力学与毒理学相关进展进行综述,以期强化临床对虫螨腈中毒的关注,并为虫螨腈中毒的救治提供参考。

【关键词】 虫螨腈; 溴代吡咯腈; 毒代动力学; 毒理学**基金项目:**政府资助临床医学优秀人才培养项目(2021-379)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.03.028

Research progress on toxicokinetics and toxicology of chlorfenapyrZhang Hongxin¹, Ma Zejun², Gong Yu¹, Meng Na¹, Xiao Hao¹, Liu Liang¹, Lyu Baopu¹, Gao Hengbo¹, Tian Yingping¹¹Department of Emergency, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China;²Department of Emergency, Jingxing County Hospital, Shijiazhuang 050300, Hebei, China

Corresponding author: Tian Yingping, Email: tianyingping-jzh@163.com

【Abstract】 Chlorfenapyr, an emerging synthetic pesticide, has been linked to a growing number of poisoning incidents, attributed to heightened human exposure as its application becomes more widespread. However, the toxicokinetics and toxicology of chlorfenapyr remain incompletely understood. Research since the 1990s, including animal experiments, has illuminated the absorption, distribution, excretion, and metabolism of chlorfenapyr. Toxicological investigations have revealed that the primary toxicity of chlorfenapyr is the uncoupling of oxidative phosphorylation. Chlorfenapyr exposure in humans and other animals can lead to various toxic effects, including neurotoxicity, cardiotoxicity, skeletal muscle toxicity, genotoxicity, reproductive and developmental toxicity, renal toxicity, splenic toxicity, and hematotoxicity. This article presents a comprehensive review of the toxicokinetics and toxicology of chlorfenapyr, integrating data from animal experiments, human cell line studies, clinical reports, and human autopsy. Its objective is to raise clinical awareness regarding chlorfenapyr poisoning and offer valuable references for its treatment and management.

【Key words】 Chlorfenapyr; Tralopyril; Toxicokinetics; Toxicology**Fund program:** Government-Funded Program for the Cultivation of Outstanding Talents in Clinical Medicine (2021-379)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.03.028

虫螨腈,又称溴虫腈,是一种新型的 N-取代卤代吡咯,由美国氰胺(现属巴斯夫)公司于 1985 年开发^[1-2],英文名称:chlorfenapyr,商品名:除尽, Pirate, Stalker, Alert, Kotetsu 等。组织化学文摘社(Cheical Abstracts Service, CAS)登记号:122453-73-0,实验代号:CL303630, MK-242^[1-2]。虫螨腈是具有胃毒、触杀作用及内吸活性的广谱杀虫杀螨剂,常用于蔬菜和棉花害虫防治,尤其适用于对常规杀虫剂如有机磷酸酯、氨基甲酸酯和拟除虫菊酯等有抗药性的害虫。1994 年虫螨腈开始进入实际应用^[2]。近年来,虫螨腈因具有的独特优势,在农业方面的使用逐渐广泛,尤其是 10% 虫螨腈悬浮剂的开发利用,目前市场已有悬浮剂、粉剂、微乳剂、纳米制剂等药剂类型,国内普遍为悬浮剂,多种虫螨腈混配农药如甲维-虫螨腈等也投入使用。人类急性中毒案例最早由日本 Endo 等^[3]于 2004 年报告,随后在中国、韩国、美国、西班牙、印度等均有报告,且致死率极高,国内自 2017 年起陆续出现虫螨腈急性中毒的报告^[4],尤其近 3 年来虫螨

腈中毒事件呈明显上升趋势。虫螨腈中毒尚无特效解毒剂,治疗多采用血液净化及对症支持治疗,血液净化的时机、方法、疗程、指征和疗效尚未明确。自 20 世纪 90 年代,有关虫螨腈毒代动力学与毒理学的相关研究逐渐开展,近年来,人类虫螨腈中毒后相关毒性的研究已取得一定成果,如吸入血后的虫螨腈原型及代谢产物的血液浓度监测,影像学检查用于评估神经系统病变,实验室检测提示的器官功能损伤,人源细胞系实验以及人类尸检等相关研究的陆续开展,但对虫螨腈人体毒理机制尚缺乏深入探索,对人体毒代动力学的认识更为薄弱,亟需更多研究进行探讨。

1 虫螨腈的物理化学特性

虫螨腈的分子式为 C₁₅H₁₁BrClF₃N₂O,相对分子质量为 407.62,可溶于丙酮、乙醚、二甲基亚砜、四氢呋喃、乙腈、醇类等有机溶剂,难溶于水,外观为白色,有典型酮味,挥发性低,加热分解时会释放出有毒氢氯化物、氢氟化物和氮氧化物,在去离子水中的溶解度为 0.12 g/L(25℃),水中的溶

解度为 0.14 mg/L (pH 值为 7, 温度 25℃), 有亲脂性^[2,5]。

2 虫螨脪的毒代动力学

2.1 吸收: 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 公布的一项研究以 ¹⁴C 作为放射性标志物测定虫螨脪的吸收情况, SD 大鼠灌胃后 15 min 在血液中即可检测到 ¹⁴C 标志物, 血浆中峰浓度出现在 8~12 h, 且大多数组织在 1~8 h 浓度最高, 提示动物暴露虫螨脪后很快吸收入血, 大多数组织中峰浓度出现的时间早于血浆^[6]。此外, 虫螨脪消化道暴露还存在肠-肝循环持续吸收, 但不清楚是否有首过消除效应。WHO 公布的一项研究显示, 大鼠虫螨脪皮肤暴露 120 h 的吸收率约为 15%^[6], 表明虫螨脪可通过皮肤途径吸收。WHO 公布的另一项研究分别给 SD 大鼠吸入 5、20、40 mg/m³ 的虫螨脪粉尘气溶胶, 结果显示, 大鼠在 40 mg/m³ 时出现吸收中毒, 提示虫螨脪呼吸道暴露可能有剂量-效应关系, 需达到一定浓度才可引起中毒^[6]。临床上发现, 虫螨脪可通过消化道、呼吸道和皮肤等途径进入人体, 其中消化道摄入是人体吸收的主要方式, Chien 等^[7] 统计分析的 10 例虫螨脪中毒患者中经消化道途径者占 90.0% (9 例)。液相色谱-质谱法因其敏感度高、选择性好、简便快速, 已用于敌草快等毒物浓度的检测^[8], 该法同样适用于虫螨脪中毒毒物分析, 有文献报告, 4 例口服虫螨脪后基于液相色谱-质谱法检测血液浓度: 病例 1 口服虫螨脪·啉虫酰胺混悬液 (虫螨脪 10%, 啉虫酰胺 10%) 100 mL 30 min 后血液浓度达 45 300 μg/L; 病例 2 口服 10% 虫螨脪 50 mL 1 h 后血液浓度达 4 266 μg/L; 病例 3 口服 10% 虫螨脪 30 mL 3 h 后血液浓度达 34 650 μg/L; 病例 4 口服 10% 虫螨脪 30 mL 1 h 后血液浓度 < 1 μg/L, 其中, 病例 4 虫螨脪血液浓度过低, 明显异于常规, 与其他病例血液浓度分布规律相背离, 原因不详^[9]。其他 3 例血液浓度分布表明人类虫螨脪消化道暴露后可迅速吸收, 但不同剂量暴露可能影响吸收速度, 导致血液浓度达峰时间的差异, 人体血液达峰时间与峰浓度不明确, 需要更多血液浓度监测数据作为分析依据。目前, 人类皮肤及呼吸道暴露缺乏相关毒代动力学数据。

2.2 分布: 相关研究显示, SD 大鼠虫螨脪灌胃 7 d 后在组织器官、血中的虫螨脪放射性残留物为 0.01%~3.37% (0.02~24.3 μg/g), 脂肪组织中的放射性浓度最高 (1.0~24.3 μg/g), 其次为肝脏 (0.9~6.9 μg/g), 放射性浓度最低为脑组织 (0.02~0.19 μg/g), 其他组织浓度分布还包括血液 (0.58~7.75 μg/g)、肌肉 (0.09~1.05 μg/g) 及肾脏 (0.34~3.10 μg/g)^[6]。动物乳汁中亦可检测到虫螨脪成分, 在除肝脏以外的大多数组织和血液中, 雌性大鼠虫螨脪浓度是雄性大鼠的 2~3 倍^[10], 这可能与虫螨脪的亲脂性有关。虫螨脪的表观分布容积 (apparent volume of distribution, Vd) 和血浆蛋白结合率目前尚不清楚, Kang 等^[11] 认为, 亲脂性是体内药物 Vd 的主要相关因素, 亲脂性药物吸收后将优先分布于脂肪组织, 且亲脂性药物在吸收入血后达到平衡状态及药物“洗脱期”均有延迟; Chen 等^[12] 发现, 在虫螨脪染毒斑马鱼的 21 d 内, 斑马鱼体内虫螨脪浓度呈先升高后降低再升高的趋势, 临床有研究者报告, 人类虫螨脪中毒经血液灌流 (hemoperfusion, HP) 后病情仍可迅速恶化^[13-14], 但目前缺乏

人类血液、组织中浓度分布的相关研究, 结合虫螨脪的理化性质、动物实验数据及临床报告, 其在体内的动态分布可能存在二室模型或多室模型现象, 临床应关注虫螨脪浓度的延迟升高和再分布现象, 并适时调整治疗策略。

2.3 代谢: WHO 公布了实验动物体内虫螨脪的代谢情况^[6], 结果显示, SD 大鼠消化道染毒 48 h 后脂肪中主要存在虫螨脪原型 (65.8%~93.9%), 而肌肉、肾脏和肝脏中含有多种代谢产物, 实验代号包括 M-8 (CL303268)、M-7 (CL152834)、M-7A-RAT (CL325157)、M-4 (CL152837)、M-5 (CL325195)、M-6 (CL152835)、M-9 (CL303630); 另一项研究显示, 在 SD 大鼠体内活化虫螨脪存在于 AC312094、AC303268、AC322250 及 AC325195 的代谢物中, 且以 AC303268 的浓度最高。现有研究已明确, 虫螨脪的代谢涉及 I 相反应, 且动物体内有较高的生物蓄积性^[12], 但是否存在 II 相反应缺乏相关研究, 虫螨脪需在多功能氧化酶作用后去除 N-乙氧基甲基, 形成活性代谢产物溴代吡咯脪而发挥毒性作用^[12, 15]。研究表明, 虫螨脪染毒 SD 大鼠 168 h 后血药浓度降至峰浓度的 7%~13%, 半衰期约为 56 h^[16]; 有学者对人类口服 10% 虫螨脪 200 mL 中毒后血药浓度监测发现, 在 4、113、156 h 虫螨脪浓度分别为 77.4、0、0 μg/L^[16], 人体尚不明确峰浓度及代谢半衰期, 对代谢产物的监测表明, 不同时间点溴代吡咯脪浓度分别为 723.6、14 179.0、9 654.2 μg/L^[16], 揭示溴代吡咯脪在虫螨脪活化代谢途径中的重大意义, 相比于虫螨脪, 溴代吡咯脪或能作为更适合的患者预后指标。

2.4 排泄: WHO 公布的一项研究给 SD 大鼠灌胃虫螨脪, 以 ¹⁴C 作为放射性标志物测定虫螨脪的排泄情况显示, 在给药后 24 h、48 h 排泄量分别为 70.0% (粪便 66.0%, 尿液 4.0%)、88.0% (粪便 82.0%, 尿液 6.0%); 而在给药后 7 d, 通过粪便、尿液排泄的量分别为 80.0% 以上、5.3%~11.2%, 尚无证据表明呼吸道排泄途径; 在胆管插管动物中发现, 染毒 24 h 后尿液、胆汁的排泄量分别为 4.0%~6.0%、17.0%~30.0%, 以虫螨脪原型未被消化道吸收而直接通过粪便排出的量为 2.0%~19.0%, 168 h 后 SD 大鼠体内虫螨脪残留物仅占灌胃剂量的 2.0%~5.0%, 虫螨脪几乎完全排泄到尿液和粪便中^[6]。上述研究提示, 虫螨脪在动物体内排泄的途径主要为粪便 (包括消化道未吸收部分及胆汁排泄部分) 和尿液。目前对人体虫螨脪排泄途径及排泄量的认识有限, 缺乏粪便、尿液、胆汁、乳汁、汗液和其他途径的相关毒物浓度监测及数据支持。

3 虫螨脪的毒理学作用

3.1 一般毒性: 人体对虫螨脪中毒具有非特异性反应, 中毒后严重表现通常为高热、大汗、呼吸急促、基础代谢亢进、水电解质失衡、内环境紊乱、意识障碍、肌酸激酶升高、横纹肌溶解及多器官功能障碍逐渐恶化直至死亡, 虫螨脪中毒性高热可发生于急性中毒期和延迟性损伤阶段, 一旦出现高热和意识障碍, 患者迅速死亡, 通常认为虫螨脪致死的主要表现为机体过热和中枢神经系统严重损害^[17]。虫螨脪急性中毒的机制主要为氧化磷酸化解耦联作用。研究表明, 线粒体内膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的异常开放与氧化磷酸化解耦联关系密切^[18-19], 虫

螞蟥是否通过此机制产生毒性作用目前尚不清楚。氧化磷酸化解耦联后二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 不能氧化磷酸化生成三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP), 机体能量缺乏或衰竭, 耗能器官明显损伤, 尤其是需能较高的中枢神经系统、肌肉、心血管系统、视网膜等的损害。虫螞蟥体内主要活性代谢产物为溴代吡咯蟥, 溴代吡咯蟥是唯一经评估有毒理学意义的代谢产物, 其毒性是虫螞蟥的 10 倍^[6], 提示溴代吡咯蟥对人类的毒性更为凶险。

临床上发现, 口服 10% 虫螞蟥 5~10 mL 即可中毒致死^[3, 20-21], 即使口含 (未咽下) 亦可能导致截瘫等不良后果^[22], 呼吸道、皮肤等途径通常难以明确暴露剂量, 且可能存在呼吸道、皮肤同时或相继暴露, 不论何种暴露途径, 暴露后靶剂量、中毒作用谱至今尚不明确; 消化道暴露后潜伏期为数分钟至 14 d^[4, 16], 一般情况下认为暴露剂量越小, 潜伏期越长, 但虫螞蟥有着更为复杂的剂量-时间-效应关系, 有文献报告, 口服虫螞蟥 50、200、250 mL 后潜伏期分别为 30 min、24 h、3 h^[4, 14, 16], 未能显示明确的暴露剂量与潜伏期的相关关系, 需要更多病例数据分析; 病例报告提示, 虫螞蟥口服后严重者约 22 h~20.4 d 出现高热 (体温 $\geq 39.1^{\circ}\text{C}$)^[14, 16, 20, 23-24], 一旦出现高热或严重意识障碍, 常伴随多系统、器官损伤, 呼吸循环衰竭者难以逆转, 心搏骤停也不易复苏成功, 中毒后死亡常发生于数小时至 21 d^[3, 16, 20]。

3.2 神经毒性: 脑组织是动物虫螞蟥中毒的主要靶组织之一。通过虫螞蟥对 SD 大鼠神经毒性的研究发现, 空泡性髓鞘病变、空泡化、脑和脊髓鞘肿胀, 且神经毒性存在剂量依赖性, 其中髓鞘肿胀有可逆性; 且神经组织存在脑白质、脊髓和视神经空泡化^[6]; Chen 等^[12]将斑马鱼染毒虫螞蟥后发现, 10 $\mu\text{g/L}$ 浓度组在 21 d 出现了小胶质细胞增生、卫星现象和吞噬现象, 1 $\mu\text{g/L}$ 浓度组在 31 d 观察到胶质细胞结节、神经元变性坏死; 此外, 在 21 d 时发现大脑中丙氨酸、赖氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸和缬氨酸 6 种代谢产物水平下调, 而牛磺酸和 7-甲基氧嘧啶 2 种代谢产物水平上调。临床研究表明, 不论何种暴露途径, 虫螞蟥中毒患者常以乏力、精神萎靡、头晕、头痛等非特异性神经系统表现为首发症状就诊^[13-14, 20, 25]。随着中毒时间的延长, 表现为意识障碍迅速恶化、肌肉僵硬等直至死亡, 通过辅助检查尤其是头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 显示, 神经系统以脑白质病变、脊髓弥漫性水肿及脱髓鞘病变为主^[22, 26-27]。Baek 等^[22]报告了 1 例虫螞蟥中毒患者 5 d 后头颅 MRI 扫描, 结果显示, 双侧对称性弥漫性脑白质病变及全脊髓肿胀, 71 d 后脑及第 7 胸椎 (T7) 以上脊髓异常信号完全消失, T7 以下脊髓残留高信号及萎缩性改变; Kwon 等^[26]发现, 虫螞蟥中毒后头颅 MRI 显示, 白质束存在双侧对称性病变, 脑电图显示 δ 波、无癫痫样放电, 提示弥漫性脑功能障碍; 国内报告 1 例虫螞蟥患者中毒 7 d 后 MRI 显示双侧大脑半球白质急性脱髓鞘改变, 脑干、部分小脑及双侧大脑部分灰质区缺血缺氧性改变, 胸、腰椎椎管内脊髓横断弛豫时间加权成像 (transverse relaxation time weighted imaging, T2WI) 呈稍高信号^[27]。Su 等^[28]报告 1 例虫螞蟥中毒后视神经水肿、视网膜神经纤维层变薄, 最终发展为视神经萎缩的病例。人类

虫螞蟥中毒死亡后尸检也显示了其神经毒性, 表现为大脑、中脑、延髓轻度肿胀, 全段脊髓出现液化性坏死, 其中胸髓以下脊髓观察到充血和出血, 组织切片发现大脑、小脑及延髓白质呈髓鞘空泡样变性, 整个腰髓空泡样变性、神经细胞坏死、充血和出血^[29]。有文献报告, 虫螞蟥对人体的神经毒性还有迟发性, 口服 10% 虫螞蟥 10 mL 可引起迟发性大脑中毒性改变^[21], 口服虫螞蟥 5 d 后会出现迟发性神经系统症状恶化^[18], 口服虫螞蟥-茛菪碱约 20 mL, 7 d 后会出现严重中枢神经系统损害, 且遗留截瘫等后遗症^[27]。人类虫螞蟥中毒后神经毒性机制尚未完全阐明, 虫螞蟥是一类亲脂性氧化磷酸化解耦联毒物, 能通过血-脑屏障损害神经系统, 研究表明, 亲脂性毒物能引起急性中毒性白质损害, 这与脱髓鞘、轴突损伤、氧化应激、视路损害、细胞信号转导中断、酶活性降低、神经递质的摄取和再摄取受阻等有关^[30-31], 白质病变还可能影响体温调节^[32]; 迟发性神经毒性的机制推测可能与虫螞蟥通过血脑屏障需要时间、代谢为活性产物需要时间、贮存库内毒物再次释放吸收等有关。当前对人体虫螞蟥神经毒理的初步认识多基于临床观察、影像学、病理学及动物实验, 具体神经损伤靶点及毒理学机制有待进一步研究。

3.3 心脏和骨骼肌毒性: 虫螞蟥中毒后可出现急性心肌梗死, 肌钙蛋白升高^[33-34], 心电图呈多种改变, 初期可正常或仅表现为窦性心动过速^[35], 广泛导联 ST-T 改变是最主要的表现^[24, 34-36]。虫螞蟥中毒减少了 ATP 的合成是导致心脏损伤的机制之一, 人心肌细胞约 25% 由线粒体构成^[37], 95% 以上的 ATP 由线粒体氧化磷酸化提供, 心脏作为高耗能器官, 每天 ATP 的消耗量可达 6 kg^[37-38], 虫螞蟥可诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 积累、线粒体钙超载^[39], 导致线粒体损伤, 进一步减少 ATP 的合成。虫螞蟥中毒性高热也可能加剧心脏损伤, Power 等^[40]在体外测定了高温对氧化磷酸化和线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 的影响, 发现在 40 $^{\circ}\text{C}$ 前随着温度升高心率加快, 但氧化磷酸化和 ATP 合成能力无明显变化, 温度高于 40 $^{\circ}\text{C}$ 后氧化磷酸化速率明显下降, 可引起心脏永久性损伤或心力衰竭。同为高耗能的骨骼肌系统对 ATP 高度依赖, 尤其是完成膜兴奋性、肌浆网 Ca^{2+} 回收、肌丝滑行等生理活动, ATP 也为 $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}\text{-ATP 酶}$ 、 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP 酶}$ 、肌球蛋白 ATP 酶等关键酶所必需^[41]。虫螞蟥中毒 ATP 合成下降和高热将影响骨骼肌的正常生理特性。一些患者死亡前出现肌肉僵硬^[13, 24, 35-36], 推测此毒理机制可能与中毒后 ATP 耗竭引起胞质中 Ca^{2+} 释放及与神经损害共同作用有关。心肌和骨骼肌同属横纹肌, 临床上观察到虫螞蟥中毒可致横纹肌溶解^[13], 肌酶指标尤以肌酸激酶 (creatinase, CK) 升高明显^[26], 肌酸激酶同工酶 (MB isoenzyme of CK, CK-MB)、肌红蛋白 (myoglobin, MYO) 等也可不同程度升高。目前对人类虫螞蟥中毒心脏和骨骼肌系统损伤的毒理学表现多来源于病例报告, 相关分子及细胞毒理机制的研究尚未开展。

3.4 肝脏毒性: Elalfy 等^[42]发现, 虫螞蟥中毒大鼠肝组织出现退行性变化和小叶内组织细胞浸润、成纤维细胞增生; 人类虫螞蟥中毒后丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 可

不同程度升高^[26]；且人类虫螨脒中毒死亡后尸检发现肝脏肿大，显微镜下肝细胞肿大变性、肝窦扩张、门静脉扩张、肝小叶结构紊乱^[29]。提示虫螨脒具有致动物和人体肝酶升高、肝小叶病变和肝脏增大的毒性。Ren 等^[39]研究了虫螨脒对人肝细胞(human hepatocellular liver carcinoma cell line, HepG2)的毒理机制，发现虫螨脒诱导了 HepG2 细胞产生 ROS，而超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)活性均呈剂量依赖性下降；虫螨脒导致 HepG2 细胞基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)丧失活性，并通过诱导 HepG2 细胞内 Ca^{2+} 超载破坏 MMP；虫螨脒有使 HepG2 细胞凋亡的效应，机制与天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)级联反应有关，caspase-3 及其前体 caspase-9 的活性呈剂量依赖性增加；此外，线粒体中细胞色素 C(cytochrome C, Cys C)含量下降，而胞质中 Cys C 升高，Bax、Beclin-1 的表达上调，Bcl-2、P62 的表达下调，且虫螨脒以剂量依赖性方式促使轻链 3-I(light chain 3-I, LC3-I)向 LC3-II 转化，最终诱导 HepG2 细胞自噬。

3.5 其他毒性

3.5.1 基因毒性：国内学者研究显示，4.9~19.6 mg/kg 剂量范围的虫螨脒可损伤小鼠肾脏 DNA，并呈剂量-效应关系^[43]；另一项研究提示，虫螨脒可损伤小鼠肝脏和脾脏 DNA，且同样呈剂量-效应关系，其中在相同剂量标准下，肝细胞 DNA 对虫螨脒毒性的敏感度高于脾细胞 DNA^[44]；虫螨脒还可诱导中国仓鼠卵巢和小鼠淋巴细胞 DNA 损伤^[15]。研究表明，虫螨脒可致 HepG2 细胞 DNA 损伤与细胞周期阻滞，蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)检测发现，人类磷酸化组蛋白(human phosphorylated histone, γ H2AX)升高，提示 DNA 断裂，且 DNA 修复蛋白 ADP 核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)和 8-氧代鸟嘌呤 DNA 糖基化酶(8-oxoguanine DNA glycosylase, OGG1)出现裂解或累积；此外，流式细胞分析显示，在 60 $\mu\text{mol/L}$ 剂量下，G1 期细胞数减少 11.54%，S 期、G2 期细胞数分别增加 4.73%、6.18%^[39]。动物及人 HepG2 细胞实验均揭示了虫螨脒的 DNA 损伤效应，但人类基因毒性相关研究缺乏，尚不明确虫螨脒是否有 DNA 损伤的癌变、畸变等潜在长期毒性。

3.5.2 生殖与发育毒性：我国研究人员通过虫螨脒原药对 SD 大鼠两代繁殖毒性的研究显示，亲代高剂量组仔鼠哺乳后成活率低于对照组，子一代大鼠在染毒结束时，雌性和雄性高剂量组大鼠体质量均低于同代、同性别对照组，并认为高剂量虫螨脒原药的繁殖毒性可能主要通过对雄性大鼠产生生殖毒性而实现^[45]。子代大鼠虽未直接暴露虫螨脒，但通过母体胎盘、乳汁暴露后可表现出发育性神经毒性及发育性肾脏毒性，虫螨脒雌鼠染毒后发现幼鼠脑组织出血点伴中性粒细胞水肿，肾小球上皮细胞变性，间质淋巴细胞浸润伴肾小球充血，且幼鼠体质量增加量低于对照组^[42]。人类虫螨脒中毒是否具有生殖与发育毒性目前尚未明确。

3.5.3 肾脏与脾脏毒性：2021 年 Elalfy 等^[42]观察到 108 mg/kg 和 54 mg/kg 剂量时存在肾小球纤维组织增生、肾小球上皮细胞病理变性。动物实验表明，在 625 mg/kg 组中大鼠中肾脏出现充血、苍白、出血点等改变^[6]；在一项为期 90 d 的大鼠

虫螨脒中毒研究中观察到血尿素氮升高^[6]。人类虫螨脒中毒后可有肌酐和尿素氮升高，并可伴急性肾损伤^[46]。虫螨脒可致大鼠脾脏损伤，死亡大鼠尸检中可见脾脏白色病灶^[6]；尚未见人类虫螨脒中毒脾脏损伤病例，且死亡后尸检尚未发现脾脏病变^[29]。

3.5.4 血液系统毒性：研究显示，暴露于 40 mg/m³ 剂量虫螨脒的大鼠中凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长，表明存在轻微凝血障碍^[6]，人类虫螨脒中毒凝血常规中异常项主要为 PT 延长^[32]。一项研究显示，暴露于 108 mg/kg 剂量虫螨脒的大鼠出现血红蛋白(hemoglobin, Hb)下降和白细胞计数(white blood cell count, WBC)升高^[42]，人类虫螨脒中毒病例报告显示血常规中 WBC 和中性粒细胞百分比升高^[14, 34]。

4 展望

目前对虫螨脒的毒代动力学与毒理学研究主要集中在动物、昆虫及人源细胞系领域，对人中毒的体内过程、毒物再分布、病理组织形态学、免疫组化及毒理机制等方面的研究较为缺乏，需要明确不同途径吸收后血循环和各重要器官、组织暴露水平及动力学特征，探索剂量与暴露、暴露与毒效强度和时间的关系，研究细胞学及分子学层面的相关毒理机制。由于虫螨脒对人体的毒性损伤作用，毒物研究不能在人体进行，因此，需要建立和发展虫螨脒毒代动力学及毒理学的体外-体内、动物-人体外推、模拟预测模型或技术。随着虫螨脒的生产、应用越来越多，中毒事件的发生将更为频繁，对人类的生存和发展将有深远影响，甚至有学者认为，其危害可能超过有机磷农药，亟需开展虫螨脒毒代动力学与毒理机制的更多相关研究，为虫螨脒的中毒诊断和有效防治提供思路及依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Carter GT, Nietsche JA, Goodman JJ, et al. LL-F42248 alpha, a novel chlorinated pyrrole antibiotic [J]. J Antibiot (Tokyo), 1987, 40 (2): 233-236. DOI: 10.7164/antibiotics.40.233.
- [2] 徐尚成, 蒋木庚. 溴虫脒的研究与开发进展 [J]. 农药, 2003, 42 (2): 5-8. DOI: 10.3969/j.issn.1006-0413.2003.02.002.
- [3] Endo Y, Tachibana S, Hirano J, et al. Acute chlorfenapyr poisoning [J]. Chudoku Kenkyu, 2004, 17 (1): 89-93.
- [4] Lin CC, Yang CC. Delayed and fatal toxicity of chlorfenapyr [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2017, 55 (5): 372-373.
- [5] 孙国强, 陆贻通. 溴虫脒农药的作用机理、应用及开发前景 [J]. 安徽农业通报, 2007, 13 (7): 69-71. DOI: 10.16377/j.cnki.issn 1007-7731.2007.07.032.
- [6] WHO. Inventory of evaluations performed by the Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR) (2012) [EB/OL]. (2021-09-20) [2023-08-03]. <https://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/Document/53>.
- [7] Chien SC, Chien SC, Su YJ. A fatal case of chlorfenapyr poisoning and a review of the literature [J]. J Int Med Res, 2022, 50 (9): 3000605221121965. DOI: 10.1177/03000605221121965.
- [8] 张建爽, 孙艺青, 高恒波, 等. 不同暴露剂量急性敌草快中毒大鼠毒代动力学及胃肠损伤的实验研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (6): 651-657. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221018-00928.
- [9] Wu BH, Xue F, Lu ML, et al. Experience in the treatment of chlorfenapyr poisoning [J]. J Toxicol Sci, 2023, 48 (4): 221-225. DOI: 10.2131/jts.48.221.
- [10] Bruno CD, Harmatz JS, Duan SX, et al. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity [J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87 (8): 3197-3205. DOI: 10.1111/bcp.14735.
- [11] 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.
- [12] Chen XG, Zheng JY, Teng MM, et al. Bioaccumulation, metabolism and the toxic effects of chlorfenapyr in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. J Agric Food Chem, 2021, 69 (29): 8110–8119. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c02301.
- [13] Zhang SY, Deng YX, Gao Y. Malignant hyperthermia-like syndrome in acute chlorfenapyr poisoning—a case report [J]. Heliyon, 2022, 8 (8): e10051. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10051.
- [14] 黄钰, 刘焕皓, 车智浩. 虫螨腈中毒后迟发性毒性反应致死一例 [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.
- [15] Al-Sarar AS, Abobakr Y, Bayoumi AE, et al. Cytotoxic and genotoxic effects of abamectin, chlorfenapyr, and imidacloprid on CHOK1 cells [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2015, 22 (21): 17041–17052. DOI: 10.1007/s11356–015–4927–3.
- [16] Chung MJ, Mao YC, Hsu CT, et al. A fatal case of chlorfenapyr poisoning and the therapeutic implications of serum chlorfenapyr and tralopyril levels [J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58 (11): 1630. DOI: 10.3390/medicina58111630.
- [17] 张洪鑫, 宫玉, 孟娜, 等. 氧化磷酸化解偶联剂中毒临床诊治进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32 (3): 438–443. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671–0282.2023.03.033.
- [18] Yang H, Zhang ZC. Sepsis-induced myocardial dysfunction: the role of mitochondrial dysfunction [J]. Inflamm Res, 2021, 70 (4): 379–387. DOI: 10.1007/s00011–021–01447–0.
- [19] 于佃尉, 赵志伶, 么改琦. 线粒体在脓毒症发病机制中的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (6): 669–672. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20220809–00735.
- [20] 宫玉, 孟庆冰, 刘亮, 等. 警惕高致死性杀虫剂虫螨腈中毒(附四例病例及文献复习) [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2021, 39 (9): 689–693. DOI: 10.3760/cma.j.cn121094–20210513–00251.
- [21] Qiu CJ, Sun H, Xiao HQ, et al. Clinical and CT manifestations of delayed toxic encephalopathy caused by low-dose chlorfenapyr poisoning: a case report [J]. J Clin Toxicol, 2020, 10 (7): 464.
- [22] Baek BH, Kim SK, Yoon W, et al. Chlorfenapyr-induced toxic leukoencephalopathy with radiologic reversibility: a case report and literature review [J]. Korean J Radiol, 2016, 17 (2): 277–280. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.2.277.
- [23] 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.
- [24] 廖国豪, 余红雨, 鲍立杰, 等. 急性虫螨腈中毒 2 例及文献复习 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2022, 40 (3): 212–216. DOI: 10.3760/cma.j.cn121094–20210721–00366.
- [25] 王荣喜, 段清成, 付坤月, 等. 甲维虫螨腈中毒致死 1 例 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2021, 39 (2): 147–149. DOI: 10.3760/cma.j.issn.120194–20191108–00515.
- [26] 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. DOI: 10.4172/2161–0495.1000147.
- [27] 朱珊, 艾明达, 许虹, 等. 虫螨·茚虫威中毒致迟发性中枢神经系统损害一例 [J]. 中华神经科杂志, 2021, 54 (10): 1055–1058. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694–20210412–00252.
- [28] Su JP, Jung JU, Yong KK, et al. Toxic optic neuropathy caused by chlorfenapyr poisoning [J]. J Korean Ophthalmol Soc, 2018, 59 (11): 1097. DOI: 10.3341/JKOS.2018.59.11.1097.
- [29] Kobashi D, Horiguchi M, Nakamura M. Chlorfenapyr poisoning with liquefactive necrosis of the cervical and thoracic cord: an autopsy case report [J]. JJAAM, 2020, 31 (8): 287–292. DOI: 10.1002/jja2.12461.
- [30] Kodavanti PR. Neurotoxicity of persistent organic pollutants: possible mode(s) of action and further considerations [J]. Dose Response, 2006, 3 (3): 273–305. DOI: 10.2203/dose-response.003.03.002.
- [31] Filley CM, McConnell BV, Anderson CA. The expanding prominence of toxic leukoencephalopathy [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2017, 29 (4): 308–318. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.17010006.
- [32] Ashraf-Ganjouei A, Majd A, Javanani A, et al. Autonomic dysfunction and white matter microstructural changes in drug-naïve patients with Parkinson's disease [J]. PeerJ, 2018, 6: e5539. DOI: 10.7717/peerj.5539.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 蒲艳, 余成敏, 蒋星慧, 等. 虫螨腈中毒 4 例分析并文献回顾 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 38 (5): 613–617. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2021.05.022.
- [36] 李祥虎, 姚群梅, 起连珍. 口服虫螨腈中毒后“冰僵”样死亡一例 [J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30 (7): 894–897. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671–0282.2021.07.023.
- [37] Schwarz K, Siddiqi N, Singh S, et al. The breathing heart-mitochondrial respiratory chain dysfunction in cardiac disease [J]. Int J Cardiol, 2014, 171 (2): 134–143. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.014.
- [38] Lin YT, Lin KH, Huang CJ, et al. MitoTox: a comprehensive mitochondrial toxicity database [J]. BMC Bioinformatics, 2021, 22 (Suppl 10): 369. DOI: 10.1186/s12859–021–04285–3.
- [39] Ren YH, He X, Yan XY, et al. Unravelling the polytoxicology of chlorfenapyr on non-target HepG2 cells: the involvement of mitochondria-mediated programmed cell death and DNA damage [J]. Molecules, 2022, 27 (17): 5722. DOI: 10.3390/molecules27175722.
- [40] Power A, Pearson N, Pham T, et al. Uncoupling of oxidative phosphorylation and ATP synthase reversal within the hyperthermic heart [J]. Physiol Rep, 2014, 2 (9): e12138. DOI: 10.14814/phy2.12138.
- [41] Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise [J]. Nat Metab, 2020, 2 (9): 817–828. DOI: 10.1038/s42255–020–0251–4.
- [42] Elalfy M, Abomosallam MS, Hamed MF, et al. The pathophysiology and neurobehavioral effects of chlorfenapyr insecticide in lactating female sprague dawley rats and in HepG2 cell line [J]. Int Zoo Animal Biol, 2020, 3 (5): 000241. DOI: 10.23880/izab–16000241.
- [43] 李小燕, 陈贤均. 溴虫腈对小鼠肾细胞 DNA 的损伤效应 [J]. 卫生毒理学杂志, 2004, 18 (2): 106–107. DOI: 10.3969/j.issn.1002–3127.2004.02.017.
- [44] 李小燕, 陈贤均. 溴虫腈对小鼠脾细胞和肝细胞 DNA 损伤作用 [J]. 中国公共卫生, 2004, 20 (3): 320–322. DOI: 10.3321/j.issn:1001–0580.2004.03.035.
- [45] 蔡婷峰, 陈润涛, 谢植伟, 等. 虫螨腈原药对 SD 大鼠两代繁殖毒性研究 [J]. 中国职业医学, 2014, 41 (4): 389–394. DOI: 10.11763/j.issn.2095–2619.2014.04.006.
- [46] 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.

(收稿日期: 2023–09–05)

(责任编辑: 邸美仙)

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期刊编辑组监测到部分用户使用虚假的手机号和 Email 地址注册账号, 这些账号的投稿 IP 地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离, 涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端, 我们已将排查到的稿件信息通报编辑部各位编审人员, 杂志社处理收稿的编务部门也将对此类账号做封禁处理, 相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神, 加强科学道德和学风建设, 抵制学术不端行为, 端正学风, 维护风清气正的良好学术生态环境, 请广大读者和作者务必提高认识, 规范行为, 以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

本刊编辑部