

## 急性虫螨脞中毒基本救治通则及探讨

程岳雷, 赵云来, 李连祥, 周嵩, 李浩, 宋波, 杨峰, 张倩倩, 段敏敏, 孔秋红, 王钰, 周佩瑶, 胡婷, 汤庆宾, 王辉, 谢伟, 史继学

作者单位: 250000 山东 济南 山东第一医科大学附属中心医院急诊医学科(程岳雷 赵云来 李连祥 周嵩 宋波 杨峰 张倩倩 段敏敏 孔秋红 王钰 周佩瑶 胡婷 汤庆宾 王辉 谢伟); 271000 山东 泰安 山东第一医科大学第二附属医院(李浩, 史继学)

作者简介: 程岳雷(1984-) 男 主治医师 E-mail: xpestx@126.com

通信作者: 谢伟(1982-) 男 博士 副主任医师 科主任, E-mail: wxie@sdfmu.edu.cn

**[摘要]** 虫螨脞是一种基于芳基吡咯类的杀虫剂,通过干扰线粒体氧化磷酸化作用剥夺目标生物的能量,用于防治多种昆虫和螨虫。人类中毒具有独特的临床特征,主要表现为大量出汗、恶性高热、横纹肌溶解和严重的延迟性神经系统损害,这些症状逐渐恶化直至死亡。对于急性虫螨脞中毒患者,不要被最初有效的治疗效果所麻痹,必须考虑其潜伏期,建议密切监护治疗,在患者病情迅速恶化前采取适当措施。近3年来,国内虫螨脞中毒的发病率呈逐年上升趋势,病死率极高,治疗方法仍在探索中。本研究检索并筛选文献,结合山东第一医科大学附属中心医院临床救治经验,将可能对急性虫螨脞中毒患者有利的救治方案进行归纳总结后撰写此基本救治通则并进行探讨,从七个方面(虫螨脞的毒理机制、虫螨脞中毒的诊断、治疗、预后评估、尸检、随访、预防)逐一进行阐述,警示医师应了解该疾病的发病机制及临床过程,为临床诊治急性虫螨脞中毒提供更多参考。

**[关键词]** 虫螨脞; 中毒; 基本救治通则; 杀虫剂; 横纹肌溶解; 恶性高热

doi: 10.3969/j.issn.1002-1949.2023.06.013

**General rules and discussion for basic treatment of acute chlorfenapyr poisoning** Cheng Yue-lei, Zhao Yun-lai, Li Lian-xiang, Zhou Song, Li Hao, Song Bo, Yang Feng, Zhang Qian-qian, Duan Min-min, Kong Qiu-hong, Wang Yu, Zhou Pei-yao, Hu Ting, Tang Qing-bin, Wang Hui, Xie Wei, Shi Ji-xue. Emergency Department, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250000, China

Corresponding author: Xie Wei, E-mail: wxie@sdfmu.edu.cn

**[Abstract]** Chlorfenapyr is an arylpyrrole-based insecticide that can deprive the energy of target organisms by interfering with mitochondrial oxidative phosphorylation. It is used to control a wide range of insects and mites. Chlorfenapyr poisoning in humans can produce distinctive clinical features, primarily manifesting as hyperhidrosis, malignant hyperthermia, rhabdomyolysis, and severe delayed neurological symptoms, which gradually worsen and eventually lead to death. For the patients with acute poisoning, physicians should consider the latent period of chlorfenapyr poisoning and avoid being lulled into a false sense of security after a patient's initial response to treatment. It is recommended to treat and observe under close monitoring, and take appropriate measures before the rapid worsening. In recent three years, the incidence of chlorfenapyr poisoning in China has been on the rise, and the mortality rate is extremely high. During this period, the treatment methods are still being explored. Our team searches and screens the literatures, and writes and discusses this basic treatment principle after summarizing the existing reports and treatment schemes that may be beneficial to the patients based on the team's clinical treatment experience, and expounds the views from seven aspects (toxicological mechanism of

chlorfenapyr , diagnosis , treatment , prognosis evaluation , autopsy , follow - up and prevention of chlorfenapyr poisoning) , which is helpful for the doctors to understand the mechanism and clinical process of the disease , and provides better references for clinical diagnosis and treatment of acute chlorfenapyr poisoning.

[Key words] Chlorfenapyr; Poisoning; General rules for basic treatment; Insecticide; Rhabdomyolysis; Malignant hyperthermia

虫螨腈是一种广谱杀虫农药 ,尚无特效专用解毒剂和拮抗剂 ,被世界卫生组织毒性分类归为中度危险( II 类) [1] 。虫螨腈是溴虫腈( 商品名: 除尽, Pirate Stalker ,Alert ,Kotetsu 等) 的中文通用名 [2-3] ; 英文通用名称: chlorfenapyr; CAS 登记号: 2453 - 73 - 0; 实验代号: AC303630 ,MK - 242。虫螨腈是一种基于芳基吡咯类的杀虫剂 ,通过干扰线粒体氧化磷酸化作用剥夺目标生物的能量 ,从而杀死目标生物 ,用于控制棉花、观赏植物和多种蔬菜作物上各种昆虫和螨虫 ,已被巴西、澳大利亚、墨西哥、美国、日本和韩国等多个国家使用 [4-8] 。中国农业信息网以“虫螨腈”为检索词 ,共检索到 270 条相关信息。国内外关于虫螨腈中毒的报道相对较少 ,摄入工业级虫螨腈后的急性毒性被分类为小鼠 I 类和大鼠 II 类 [9] 。在人类中 ,虫螨腈中毒具有独特的临床特征 ,主要表现为大量出汗、高热、横纹肌溶解和严重的延迟性神经系统损害 ,这些症状逐渐恶化直至死亡 [4 ,10-14] 。近 3 年来 ,国内虫螨腈中毒的发病率呈逐年上升趋势 ,病死率极高 ,期间国内外亦有相关文献报道。检索并筛选文献 ,以“虫螨腈”“虫螨腈中毒”为中文检索词 ,以“chlorfenapyr”“chlorfenapyr poisoning”为英文检索词 ,搜索中国知网数据库、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library、SpringerLink、Web of Science ,检索时间截止至 2023 年 4 月 15 日 ,中英文文献共 89 篇 ,病例共 74 例 ,总体病死率为 83.3%。现以文献为基础 ,结合山东第一医科大学附属中心医院临床救治经验 ,撰写此救治通则 ,警示医师应了解该疾病的临床过程 ,以期临床诊治急性虫螨腈中毒提供更多参考。

1 虫螨腈的毒理机制

1.1 虫螨腈的理化性质 虫螨腈化学名称是 4 - 溴基 - 2 - ( 4 - 氯苯基) - 1 - ( 乙氧基甲基) - 5 - ( 三氟甲基) 吡咯 - 3 - 腈 ,白色粉末状固体 ,性质稳定 ,卤化物气味 ,详细理化性质见表 1。

1.2 虫螨腈中毒的毒理机制

虫螨腈可经消化道、皮肤、呼吸道及眼部吸收 ,其中消化道是最常见的途径 ,目前尚无明确的毒代

动力学( 吸收、分布、代谢、排泄) 数据报道。

表 1 虫螨腈( 纯度 99% ) 的理化性质

参数	虫螨腈性质
化学名称	4 - 溴基 - 2 - ( 4 - 氯苯基) - 1 - ( 乙氧基甲基) - 5 - ( 三氟甲基) 吡咯 - 3 - 腈
化学式	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O
分子量	407.62
物理状态	白色粉末状固体
溶解性	水中溶解度 0.11 ~ 0.14 mg/mL ( pH 5 ~ 9 , 20 ℃ ) , 可溶于丙酮、二氯甲烷等有机溶剂
pH	7.16 ( 24 ℃ , 1% 水溶液)
熔点	101.4 ~ 102.3 ℃
WHO 农药分类	中度危险 , II 类

虫螨腈属于弱酸质子型氧化磷酸化解偶联剂 , 氧化磷酸化解偶联剂急性中毒机制主要是其氧化磷酸化解偶联效应 , 阻碍了氧化呼吸链电子传递与驱动二磷酸腺苷( ADP) 生成三磷酸腺苷( ATP) 的偶联 , 即破坏了跨线粒体内膜的氢离子( H<sup>+</sup>) 电化学梯度 , 降低了 H<sup>+</sup> 从线粒体内膜胞质侧通过 ATP 合酶中的 FO 通道返回至线粒体内膜基质的势能 [15-18] 。Ozaki 等 [19] 通过解偶联剂 3 , 5 - 二叔丁基 - 4 - 羟基苄基丙二腈( SF6847) 和脱氧核糖核蛋白( DNP) 建立了 H<sup>+</sup> 转移模型 , 研究 H<sup>+</sup> 通过双层脂质膜的机制 , 从电化学观点合理地解释了解偶联活性的 pH 依赖性 , 认为质子型解偶联剂在线粒体中存在 UH 和 U 两种形态 , 均有脂溶性 , 在 pH 为 7.0 时解离为 U 与 H<sup>+</sup> 两种形式 , U 在线粒体内膜间隙酸性水相环境中形成非解离形式的 UH , UH 穿过双层脂质膜 , 在线粒体内膜碱性环境下解离出 H<sup>+</sup> , 从而降低线粒体内膜两侧 H<sup>+</sup> 浓度梯度; 弱酸质子型解偶联剂镶嵌在线粒体内膜上 , 从酸性环境中接受 1 个 H<sup>+</sup> 从线粒体内膜胞质侧带入线粒体内膜基质 , 这类解偶联剂不断进行质子化和去质子化。虫螨腈诱导了与线粒体介导的程序性细胞死亡和脱氧核糖核酸( DNA) 损伤相关的细胞毒性 [20] 。一方面 , 使 ATP 不能通过氧化磷酸化合成 , ATP 耗竭无法满足细胞正常生命活动的需求 , 从而对组织器官尤其对能量需求敏感的神经系统、心血管系统、骨骼

肌等产生明显损伤反应<sup>[5, 11, 14, 21-25]</sup>; 另一方面, 跨线粒体内膜 H<sup>+</sup> 电化学梯度产生的势能以热能形式释放, 出现机体过热反应, 导致内环境紊乱, 影响组织细胞正常代谢和机能。

目前, 临床对虫螨脞中毒认识多来源于病例报道, 对其毒代动力学和毒理机制所知甚少, 对其中毒危害性认知有待深化。尽管将虫螨脞归类为中等毒性, 但临床发现, 无论什么暴露途径, 虫螨脞中毒均表现普遍致死性(市售原液 5~10 mL 口服便可致死<sup>[16]</sup>)。急性虫螨脞中毒的主要典型临床症状可能机制<sup>[5, 24, 26-27]</sup>: 高热被认为是体内糖的燃烧增加, 作为对 ATP 耗竭的补偿反应, 导致细胞代谢增加; 大汗被认为是交感神经的异常所致或机体高热时的一种自我保护措施; 中枢神经系统白质富含脂质, 脂溶性的虫螨脞可能在其中分布较多, 神经系统能量代谢依赖于葡萄糖, 因此, 容易受到氧化磷酸化抑制的影响, 造成损害, 导致中枢神经系统和自主神经系统严重紊乱; 心脏骤停可能是心脏自身能量的耗竭或与脑干及颈髓病变引起的自主神经功能障碍有关。

有文献<sup>[28-29]</sup>提及虫螨脞代谢产物中溴代吡咯脞是唯一经毒理学评估有毒理学意义的代谢产物, 其毒性是虫螨脞的 10 倍, 但目前检索到的几乎都是与农学相关的文献, 主要是针对农作物残留及膳食摄入风险的研究, 临床参考意义不大, 未检索到溴代吡咯脞中毒的相关报道。

## 2 虫螨脞中毒的诊断

**2.1 虫螨脞服用或接触史** 临床常见虫螨脞中毒为消化道吸收, 多为自服或误服, 但仍有为数不少的呼吸道吸入、皮肤及眼部接触吸收, 注射途径极为少见<sup>[6, 14, 23, 30-31]</sup>。

**2.2 虫螨脞中毒的临床表现** 虫螨脞无论口服摄入(即使经口立即吐出, 未咽下)、呼吸道吸入或是皮肤及眼部局部接触吸收, 急性中毒早期无特异性临床表现, 一般仅表现为接触后的机体自我保护反应, 如恶心、呕吐、腹痛、咳嗽、局部异物刺激感。迟发性的毒性反应一般出现在中毒 5~7 d 后, 主要表现为严重的出汗、呼吸急促、高热、肌麻痹、横纹肌溶解、视力模糊、胰腺炎、眼球震颤, 最终心率减慢、血压下降、心脏骤停且复苏无效, 其中以出汗、高热、横纹肌溶解、逐渐恶化的神经系统症状最为明显, 最终会毫无征兆的出现心率减慢、心脏骤停且复苏无效<sup>[14, 22, 27, 30, 32-35]</sup>。世界范围内目前仅有 1 例腹腔注射中毒病例的报道, 患者无明显腹部症状, 术中局部

小肠呈红色, 提示充血, 未见穿孔及缺血性改变, 第 12 天的二次术中发现小肠和大肠呈紫色, 提示缺血性损伤, 但患者的主要临床症状表现为迟发性毒性反应<sup>[31]</sup>。

## 2.3 虫螨脞中毒的辅助检查

**2.3.1 毒物检测** 对血液、尿液、胃内容物及残留毒物进行检测是虫螨脞中毒临床确诊的重要依据。毒检可明确诊断并帮助判断预后, 但随着时间推移, 毒物浓度可能会出现波动。虫螨脞定量检测可采用气相色谱法、高效液相色谱法、气相色谱-质谱联用、高效液相色谱-质谱联用等方法<sup>[36-40]</sup>。值得一提的是, 患者后期往往出现脑、脊髓病变, 脑脊液毒物检测是否有益于患者的治疗, 尚需临床进一步实践评估。

## 2.3.2 常规检查

入院后常规检查包括: 血、尿、便常规, C 反应蛋白, 降钙素原, 肝肾功能、电解质、心肌酶、凝血功能、淀粉酶、脂肪酶、胆碱酯酶、传染病、脑脊液和动脉血气等实验室检查, 心电图, 颅脑、肺部及腹部影像学检查, 颅脑和脊髓的核磁共振成像(MRI)检查。

实验室检查最明显的变化是肌酸激酶明显增高, 余部分可见轻微增高, 如血常规的白细胞总数和中性粒细胞百分比; 生化检查中的丙氨酸转氨酶、谷草转氨酶、肌酐; 血气分析可见碱剩余降低。

影像学检查(中毒 5~7 d 后)<sup>[11, 13-14, 23, 26, 33, 41-46]</sup>: 白质受累是本病例的影像学特征, 主要异常指标为脑白质病变或脱髓鞘病变、脊髓弥漫性水肿及脱髓鞘病变。核磁共振均表现为长 T1 长 T2, 液体衰减反转恢复序列(FLAIR)、弥散加权成像(DWI)高信号, 抗体药物耦联物(ADC)低信号的双侧大脑半球白质对称性病变及全脊髓弥漫性肿胀。

心电图(中毒 14~21 d)<sup>[17, 24]</sup>: 心电图主要异常指标为广泛导联 ST 段压低, 心动过缓、停搏。

## 2.4 虫螨脞中毒的诊断标准

根据虫螨脞接触史、临床表现特点、实验室检查和毒物检测进行急性虫螨脞中毒的临床诊断。满足下列①②任意一条即可诊断为虫螨脞中毒, 只满足③要考虑到虫螨脞中毒的可能。

①虫螨脞接触史明确, 无论口服摄入(即使经口立即吐出, 未咽下)、呼吸道吸入或皮肤及眼部局部接触吸收; ②血、尿、胃内容物中检出虫螨脞; ③典型临床表现, 即急性中毒早期无特异性临床表现, 中

毒 5 ~ 7 d 后 , 主要表现为严重的出汗、呼吸急促、高热、肌麻痹、横纹肌溶解、视力模糊、胰腺炎、眼球震颤 , 最终心率减慢、血压下降、心脏骤停且复苏无效 , 其中以大汗、高热、横纹肌溶解、逐渐恶化的神经系统症状最为明显。

2.5 虫螨脪中毒病情分型 根据患者临床表现 , 虫螨脪中毒可分为 I 型、II 型和 III 型 , 见表 2。

### 3 虫螨脪中毒的治疗

虫螨脪中毒目前没有特效解毒剂 , 治疗原则主

要包括减少毒物吸收、促进毒物排出、改善能量代谢、碱化体液、抗氧化及对症支持治疗等 , 常需上述治疗措施联合应用<sup>[22 29]</sup>。见图 1。

表 2 虫螨脪中毒分型和主要临床表现

分型	主要临床表现
I 型	整个疾病过程中无明显的异常临床表现。
II 型	出现轻微的肌无力 , 无高热、大汗、横纹肌溶解。
III 型	大汗、高热、横纹肌溶解、逐渐恶化的神经系统症状(肌麻痹、言语混乱、意识障碍等) , 一般在中毒 14 ~ 21 d 出现心率减慢、血压下降、心脏骤停且复苏无效。

满足下列①②任意一条即可诊断为虫螨脪中毒 , 只满足③要考虑到虫螨脪中毒的可能。

①虫螨脪接触史明确 , 无论口服摄入 ( 即使经口立即吐出 , 未咽下 )、呼吸道吸入或是皮肤及眼部局部接触吸收 ;

②血、尿、胃内容物中检出虫螨脪 ;

③典型临床表现 , 即急性中毒早期无特异性临床表现 , 中毒 5 ~ 7 d 后 , 主要表现为严重的出汗、呼吸急促、高热、肌麻痹、横纹肌溶解、视力模糊、胰腺炎、眼球震颤、最终心率减慢、血压下降、心脏骤停且复苏无效 , 其中以大汗、高热、横纹肌溶解、逐渐恶化的神经系统症状最为明显。

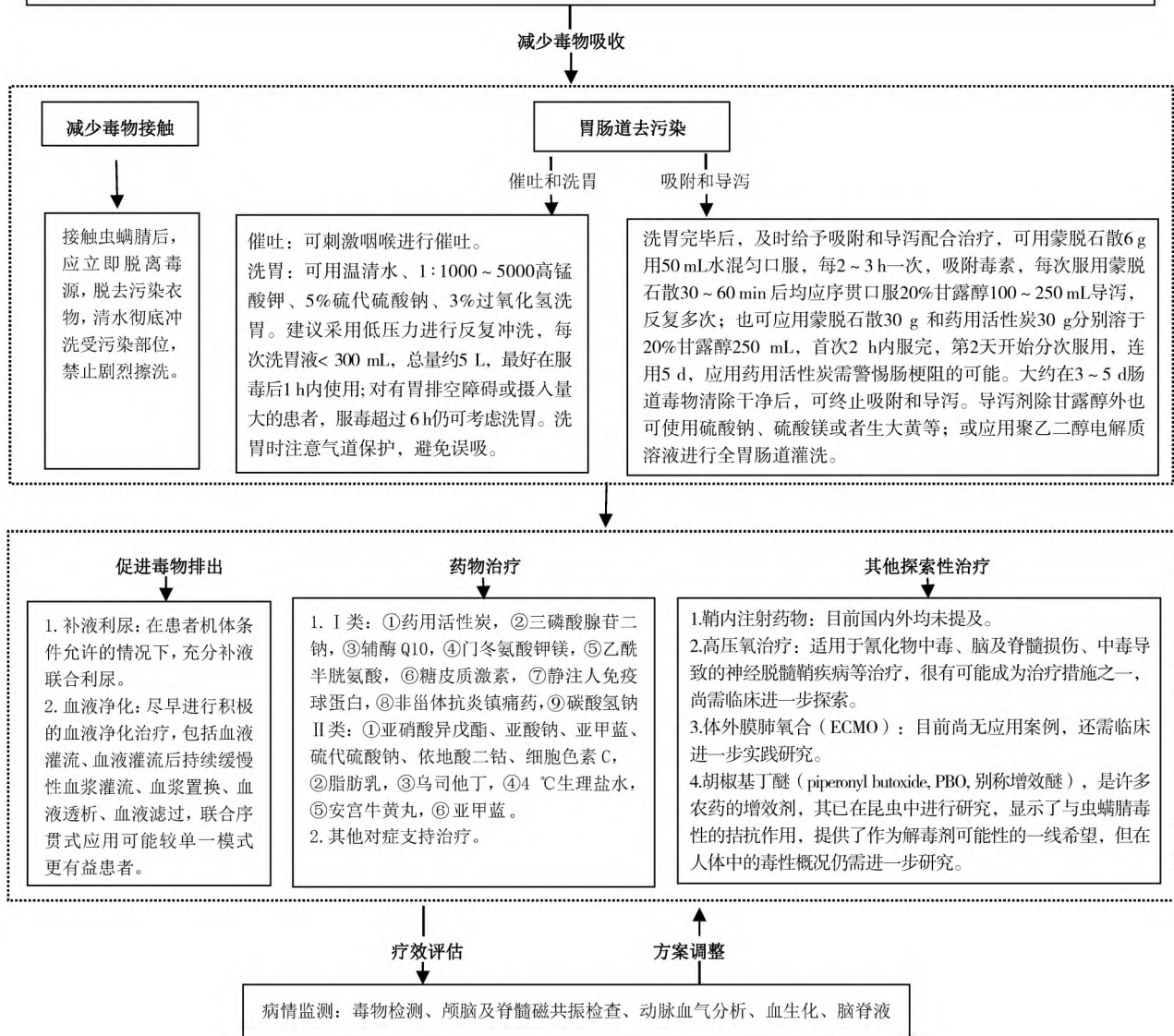


图 1 虫螨脪中毒的诊疗流程

### 3.1 减少毒物吸收

3.1.1 终止毒物接触 接触虫螨脪后,应立即脱离毒源,脱去污染衣物,清水彻底冲洗受污染部位,禁止剧烈擦洗。

#### 3.1.2 胃肠道去污染

院前急救时可刺激咽喉进行催吐,入院后应尽快行洗胃、吸附和导泻。

洗胃:可用温清水使用 1:(1000~5000)高锰酸钾、5%硫代硫酸钠、3%过氧化氢洗胃。建议采用低压力进行反复冲洗,每次洗胃液 < 300 mL,总量约 5 L,最好在服毒后 1 h 内使用;对有胃排空障碍或摄入量大的患者,服毒超过 6 h 仍可考虑洗胃。洗胃时注意气道保护,避免误吸。

吸附和导泻:洗胃完毕后,及时给予吸附和导泻配合治疗,可用蒙脱石散 6 g 用 50 mL 水混匀口服,每 2~3 h 一次,吸附毒素,每次服用蒙脱石散 30~60 min 后均应序贯口服 20% 甘露醇 100~250 mL 导泻,反复多次;也可应用蒙脱石散 30 g 和药用活性炭 30 g 分别溶于 20% 甘露醇 250 mL,首次 2 h 内服完,第 2 天开始分次服用,连用 5 d,应用药用活性炭需警惕肠梗阻的可能。大约在 3~5 d 肠道毒物清除干净后,可终止吸附和导泻。导泻剂除甘露醇外也可使用硫酸钠、硫酸镁或生大黄等,或应用聚乙二醇电解质溶液进行全胃肠道灌洗。

### 3.2 促进毒物排出

3.2.1 补液利尿 在患者机体条件允许的情况下,充分补液,联合利尿,有利于促进虫螨脪的排泄,利尿后应注意维持水和电解质平衡。

3.2.2 血液净化 尽管虫螨脪的理化性质明确,但由于缺乏关于虫螨脪在人体中的毒代动力学数据,如蛋白结合率、分布容积和脂溶性等,妨碍了针对性的使用血液净化治疗,但在保证患者安全的前提下,仍可考虑尝试尽早进行积极的血液净化治疗,包括血液灌流、血液灌流后持续缓慢性血浆灌流、血浆置换、血液透析、血液滤过,联合序贯式应用可能较单一模式更有益患者<sup>[6,16,27,47-49]</sup>。可根据血液虫螨脪的浓度指导血液净化。另外,虫螨脪中毒后期普遍高热,可考虑尝试通过血液净化温度调节这一特点进行控制体温治疗。

3.3 药物治疗 虫螨脪中毒无特效解毒药物,主要以对症支持药物治疗。结合国内外文献,将涉及到的主要药物分为 I 类(病例报道中应用于患者)、II 类(病例报道中提及,但未应用于患者)。见表 3。

表 3 虫螨脪治疗药物

分类	说明
I 类	
药用活性炭	用于各种毒物的吸附,推荐在虫螨脪中毒足量、足疗程应用 <sup>[5,51]</sup> 。
三磷酸腺苷二钠	改善机体代谢,参与体内脂肪、蛋白质、糖、核酸以及核苷酸的代谢。同时又是体内能量的主要来源,当体内吸收、分泌、肌肉收缩及进行生化合成反应等需要能量时,三磷酸腺苷即分解成二磷酸腺苷及磷酸基,同时释放出能量。本品可抑制慢反应纤维的慢钙离子内流,阻滞或延缓房室结折返途径中的前向传导,大剂量还可能阻断或延缓旁路的前向和逆向传导;另外还具有短暂性的增强迷走神经的作用,因而能终止房室结折返和旁路折返机制引起的心律失常。在虫螨脪中毒病例报道中广泛应用,但应注意其可引起心律失常的作用 <sup>[27,49]</sup> 。
辅酶 Q10	本品是生物体内广泛存在的脂溶性醌类化合物,在人体呼吸链中质子移位及电子传递中起重要作用,可作为细胞代谢和细胞呼吸激活剂,还是重要的抗氧化剂和非特异性免疫增强剂,具有促进氧化磷酸化反应,保护生物膜结构完整性的作用。有虫螨脪救治案例报道 <sup>[27,49-50]</sup> 。
门冬氨酸钾镁	门冬氨酸钾镁是门冬氨酸钾盐和镁盐的混合物。镁和钾是细胞内的重要阳离子,在多种酶反应和肌肉收缩过程中扮演着重要角色,细胞内外钾离子、钙离子、钠离子、镁离子浓度的比例影响心肌收缩性。门冬氨酸是体内草酰乙酸的前体,在三羧酸循环中起重要作用。门冬氨酸与细胞有很强的亲和力,可作为钾、镁离子进入细胞的载体,使钾离子重返细胞内,促进细胞除极化和细胞代谢,维持其正常功能。镁离子是生成糖原及高能磷酸酯不可缺少的物质,可增强门冬氨酸钾盐的治疗作用。有虫螨脪救治案例报道 <sup>[49]</sup> 。
乙酰半胱氨酸	本品通过一个能与亲电子的氧化基团直接发生作用的自由巯基(亲核的-SH)而发挥直接抗氧化作用。本品的分子结构使它易于透过细胞膜。在细胞内,本品脱去乙酰基,形成 L-半胱氨酸,这是一种合成谷胱甘肽(GSH)的必需氨基酸。GSH 是一种广泛存在于各种动物组织的高活性三肽。GSH 是细胞内最重要的保护剂,对保持细胞功能和细胞形态的完整性是必须的。它可防止细胞免受自然界氧自由基和各种细胞毒素物质的损害。本品在保持适当 GSH 水平方面起着重要作用,从而有助于保护细胞不因体内 GSH 水平过低而导致的细胞毒素损害。有虫螨脪救治案例报道 <sup>[50]</sup> 。
糖皮质激素	在虫螨脪中毒病例报道中应用无确切临床效果 <sup>[13]</sup> 。
静注人免疫球蛋白	本品含有广谱抗病毒、细菌或其他病原体的 IgG 抗体,另外免疫球蛋白的独特型和独特型抗体能形成复杂的免疫网络,所以具有免疫替代和免疫调节的双重治疗作用。经静脉输注后,能迅速提高被注射者血液中的 IgG 水平,增强机体的抗感染能力和免疫调节功能。有虫螨脪救治案例报道 <sup>[27]</sup> 。笔者团队亦应用于 1 例患者,效果不确切。
非甾体抗炎镇痛药	在虫螨脪中毒病例报道中应用无明显临床效果 <sup>[6,16]</sup> 。
碳酸氢钠	在虫螨脪中毒病例报道中应用,可降低病死率 <sup>[22,29]</sup> 。

续表 3 虫螨脞治疗药物

分类	说明
II 类	
亚硝酸异戊酯、亚硝酸钠、亚甲蓝、硫代硫酸钠、依地酸二钙、细胞色素 C	临床用于无机氰化物中毒救治,目前尚无有机氰化物中毒病例的应用报道 <sup>△</sup> 。
脂肪乳	鉴于虫螨脞脂溶性的性质,有病例报道提及 <sup>[51]</sup> ,笔者团队应用于 2 例潜伏期(中毒 5 d)后患者,未能有效遏制患者病情恶化的进程。动物实验中有成功案例 <sup>[52]</sup> 。
乌司他丁	蛋白酶抑制剂,具有抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性的作用,常用于胰腺炎的治疗。此外,本品尚有稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的释放和抑制心肌抑制因子产生等作用。笔者团队仅应用于 1 例患者,未能有效遏制患者病情恶化的进程。
4℃生理盐水	有一过性降温效果,可在急性高热时紧急应用,为其他控温治疗措施争取时间。
安宫牛黄丸 <sup>[16]</sup>	清热解毒,镇惊开窍。用于热病、邪入心包、高热惊厥、神昏谵语、中风昏迷及脑炎、脑膜炎、中毒性脑病、脑出血、脓毒症见上述证候者。目前尚无临床应用案例报道。
亚甲蓝	亚甲蓝能增加大黄蜂体内线粒体的呼吸作用 <sup>[53]</sup> 。目前尚无临床应用案例报道。

注:△氰化物特指带有氰基(CN)的化合物,其中的碳原子和氮原子通过叁键相连接。这一叁键给予氰基以相当高的稳定性,使之在通常的化学反应中都以一个整体存在。因该基团具有和卤素类似的化学性质,常被称为拟卤素。①无机氰化物:通常为人所了解的氰化物都是无机氰化物,俗称山奈(来自英语音译“Cyanide”),是指含有氰根离子(CN<sup>-</sup>)的无机盐,可认为是氢氰酸(HCN)的盐,常见的有氰化钠(NaCN)、氰化钾(KCN)以及氢氰酸(HCN)等,它们多有剧毒。②有机氰化物:是由氰基通过单键与另外的碳原子结合而成。视结合方式的不同,有机氰化物可分类为腈(C-CN)和异腈(C-NC)相应的氰基可被称为腈基(-CN)或异腈基(-NC)。如乙腈、丙烯腈、正丁腈等均能在体内很快析出离子,均属高毒类。很多氰化物,凡能在加热或与酸作用后或在空气中与组织中释放出氰化氢或氰离子的都具有与氰化氢同样的剧毒作用。

**3.4 其他探索性治疗** 鉴于虫螨脞中毒神经系统损害的特点,鞘内注射药物目前国内外均未提及。高压氧治疗适用于氰化物中毒、脑及脊髓损伤、中毒导致的神经脱髓鞘疾病等的治疗,未来可能成为治疗措施之一,尚需临床进一步探索<sup>[54-56]</sup>。目前无应用体外膜肺氧合(ECMO)的案例,结合虫螨脞的毒理机制,ECMO 是否有效,尚需临床进一步实践研究。胡椒基丁醚(piperonyl butoxide, PBO, 别称增效醚)是许多农药的增效剂,已在昆虫中进行研究<sup>[57-58]</sup>,显示了与虫螨脞毒性的拮抗作用,提供了作为解毒剂可能性的一线希望,但在人体中的毒性概况仍需进一步研究<sup>[4]</sup>。

**4 虫螨脞中毒的预后评估**

接触毒量是急性虫螨脞中毒预后影响因素之一(虽有毒物进口,但未咽下,仍致死),毒物清除包括

脱去污染衣物,彻底冲洗污染部位,催吐、洗胃以及血液净化等急救措施,启动时间也可影响其预后。肌酸激酶亦是判断预后的重要指标,越早出现指标异常增高,提示预后不良。

虫螨脞中毒 I 型、II 型患者能够完全恢复,无后遗症,III 型患者绝大多数经历 5~7 d 的潜伏期后出现大汗、高热、横纹肌溶解、严重的神经系统症状,在 14~21 d 死于心脏骤停。

再次强烈建议,无论何种形式的虫螨脞中毒,均应重视早期的毒物清除,对于急性中毒患者,不要被最初有效的治疗所麻痹,要考虑其潜伏期,必须延长其治疗观察,密切监护,在突然、迅速恶化的致命表现发生前采取适当措施。

**5 虫螨脞中毒的尸检**

有学者对虫螨脞中毒死亡患者第二天进行尸检<sup>[5]</sup>:大脑、中脑、延髓轻度肿胀,但没有发现明显的出血和软化灶;脊髓显示液化性坏死,颈胸段脊髓表现明显;在胸髓以下的脊髓中,除了液化性坏死外,还观察到充血和出血。心脏肉眼变化不明显;肝脏肿大,轻度充血;肺、肾脏、脾脏、胰腺没有发现特异性变化;组织学方面,大脑、小脑及延髓白质出现髓鞘空泡样变性;整个腰髓空泡样变性,神经细胞坏死、充血和出血;肌肉中未见明显的缺血性改变;在肝脏中,肝细胞的肿大变性、肝窦扩张、门静脉扩张、肝小叶结构紊乱;胰脏坏死,但没有炎症细胞浸润;肺、肾、脾未见特异性变化。

**6 随访**

目前世界范围内虫螨脞中毒病例报道相对较少,存活率低,很难检索到存活案例的随访。鉴于虫螨脞中毒的损伤特点集中在神经系统病变,因此,随访主要针对神经系统进行。典型随访案例如下:

Baek 等<sup>[13]</sup>报道 1 例口服极少量 10% 的虫螨脞中毒患者,19 d 后出现截瘫, MRI 示 FLAIR、DWI 高信号, ADC 低信号且非强化的双侧对称性弥漫白质病变以及全脊髓肿胀,中毒后 71 d 其磁共振(MR)表现为脑及 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改变;该患者中枢神经系统白质异常信号消失的特点表明,虫螨脞中毒性中枢神经系统白质病变可逆。

朱珊等<sup>[27]</sup>报道 1 例虫螨脞中毒救治成功病例。血乳酸进行性增高(出院时血乳酸 13 mmol/L),中毒后 112 d 恢复正常;中毒后 200 d 患者仍遗留截瘫症状,推测可能与 MRI 提示 T9 椎体平对脊髓片状

强化、不可逆损害有关。此例患者与 Baek 等报道的患者虫螨脒中毒后分别出现 T7、T9 脊髓的不可逆病灶类似,表明胸髓可能比其他脊髓节段更易受毒物影响,推测可能与胸髓血供较其他脊髓节段稍差有关。

笔者团队曾成功救治 1 例虫螨脒中毒患者。男,56 岁,口服虫螨脒 5 g 的第 2 天出现遗忘表现,第 9 天出现双下肢无力,第 14 天肌力逐渐改善,第 21 天出院,整个病程无高热、大汗、严重神经系统症状。出院后 2 个月、6 个月随访,生活如常,无不适。

虫螨脒中毒 I 型、II 型患者无需进行随访,建议对存活的 III 型患者要进行至少半年的随访,分别在出院后第 1 个月、第 3 个月、第 6 个月进行颅脑及脊髓强化 MRI 检查。

## 7 结论

开展宣传教育,加强农药管制,避免有自杀倾向人群接触农药以防止中毒事件发生。特别要加强农业作业中应用虫螨脒的警示,加强防护,呼吸道、眼部、皮肤黏膜尤为重要,不慎接触后应立即进行充分擦拭、冲洗,针对接触时间较长、量大者应立即就医。就医过程中要反复强化对患者进行宣教,不要被最初有效的治疗效果所麻痹,必须考虑其潜伏期,所有患者均应延长治疗观察时间,重视对患者的体格检查,密切监护,在突然、迅速恶化的致命表现发生前采取适当措施。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44271/9789241547963\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44271/9789241547963_eng.pdf) (accessed 15 April 2023).
- [2] Rand GM. Fate and effects of the insecticide - miticide chlorfenapyr in outdoor aquatic microcosms [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2004, 58(1): 50 - 60.
- [3] Xu SC, Jiang MG, Yu YF, et al. Synthesis of insecticide chlorfenapyr [J]. *J Nanjing Agric Univ*, 2004, 27(2): 105 - 108.
- [4] 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.
- [5] Kobashi D, Horiguchi M, Nakamura M. Chlorfenapyr poisoning with liquefactive necrosis of the cervical and thoracic cord: an autopsy case report [J]. *J Jpn Assoc Acute Med*, 2020, 31(8): 287 - 292.
- [6] Han SK, Yeom SR, Lee SH, et al. A fatal case of chlorfenapyr poisoning following dermal exposure [J]. *J Emerg Med*, 2019, 26(6): 375 - 378.
- [7] 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.
- [8] Food agriculture organization of the United Nations. FAO specifications and evaluations for agricultural pesticides chlorfenapyr. [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/Specs/Chlorfenapyr\\_2014.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Specs/Chlorfenapyr_2014.pdf) (accessed 15 April 2023).
- [9] United States Environmental Protection Agency. Pesticide fact sheet, chlorfenapyr. [http://www3.epa.gov/pesticides/chem\\_search/reg\\_actions/registration/fs\\_PC-129093\\_01-Jan-01.pdf](http://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-129093_01-Jan-01.pdf) (accessed 15 April 2023).
- [10] Periasamy S, Deng JF, Liu MY. Who is the real killer Chlorfenapyr or detergent micelle - chlorfenapyr complex [J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(9): 833 - 835.
- [11] 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.
- [12] Barrios Flores JA, Toro Ledezma MA, Alconz SC, et al. Report a case: chlorfenapyr intoxication with a fatal ending [J]. *Gac Med Bol*, 2017, 40(1): 53 - 55.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Zhang S, Deng Y, Gao Y. Malignant hyperthermia - like syndrome in acute chlorfenapyr poisoning - A case report [J]. *Heliyon*, 2022, 8(8): e10 051.
- [16] 宫玉, 孟庆冰, 刘亮, 等. 警惕高致死性杀虫剂虫螨脒中毒 (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.
- [17] Grundlingh J, Dargan PI, El - Zanfaly M, et al. 2, 4 - dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death [J]. *J Med Toxicol*, 2011, 7(3): 205 - 212.
- [18] 孙道远, 杨惠祖. 对急性五氟酚钠中毒临床诊治的认识 [J]. *中国职业医学*, 2003, 30(3): 50 - 51.
- [19] Ozaki S, Kano K, Shirai O. Electrochemical elucidation on the mechanism of uncoupling caused by hydrophobic weak acids [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2008, 10(30): 4 449 - 4 455.
- [20] Ren Y, He X, Yan X, 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: 5 722.
- [21] Huang Y, Liu HH, Che ZH. A case of fatality from delayed toxicity of chlorfenapyr poisoning [J]. *Chin J Emerg Med*, 2020, 29(1): 131 - 132.
- [22] 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.
- [23] Kwon JS, Kim HY, Han HJ, et al. A Case of Chlorfenapyr Intoxication with Central Nervous System Involvement [J]. *J Clinic*

- Toxicol ,2012 ,2( 8) : 147.
- [24] Li T , Miao JD , Zhang ZW. A case of acute myocardial injury with sinus arrest induced by chlorfenapyr poisoning [J]. Chin Circul J , 2020 , 35( 2) : 198 - 199.
- [25] Fosslien E. Mitochondrial medicine - molecular pathology of defective oxidative phosphorylation [J]. Ann Clin Lab Sci , 2001 , 31( 1) : 25 - 67.
- [26] McKinney AM , Kieffer SA , Paylor RT , et al. Acute toxic leukoencephalopathy: potential for reversibility clinically and on MRI with diffusion - weighted and FLAIR imaging [J]. AJR Am J Roentgenol , 2009 , 193( 1) : 192 - 206.
- [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) : 1 055 - 1 058.
- [28] EFSA. Scientific support for preparing an EU position in the 51st session of the codex committee on pesticide residues ( CCPR) [J]. EFSA J , 2019 , 17( 7) : 5 797.
- [29] Flanagan RJ , Meredith TJ , Ruprah M , et al. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil [J]. Lancet , 1990 , 335( 8 687) : 454 - 458.
- [30] Hoshiko M , Naito S , Koga M , et al. Case report of acute death on the 7th day due to exposure to the vapor of the insecticide chlorfenapyr [J]. Chudoku Kenkyu , 2007 , 20( 2) : 131 - 136.
- [31] Lee J , Lee JH , Baek JM , et al. Toxicity from intra - abdominal injection of chlorfenapyr [J]. Case Rep Emerg Med , 2013 , 2013: 425 179 .
- [32] Choi JT , Kang GH , Jang YS , et al. Fatality from acute chlorfenapyr poisoning [J]. Clin Toxicol ( Phila ) , 2010 , 48( 5) : 458 - 459.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Kim IS , Kim JH , Kim JB , et al. Chlorfenapyr Intoxication Manifested by Extensive Leukoencephalomyelopathy [J]. J Korean Neurol Assoc , 2018 , 36( 4) : 390 - 392.
- [36] 张云琛 , 杨雪群 , 胡艺英 , 等. 虫螨脞中毒文献病例分析 [J]. 中华卫生杀虫药械 , 2021 , 27( 5) : 400 - 403.
- [37] 刘晓鹏 , 刘秋蕊 , 马翠华. 气相色谱 - 质谱法测定辣椒中虫螨脞残留及消解动态 [J]. 山东农业大学学报( 自然科学版) , 2022 , 53( 4) : 543 - 547.
- [38] 王坦 , 孙强 , 沈沁怡 , 等. 超高压液相色谱法测定水果和蔬菜中虫螨脞及其代谢物以及在甘蓝中的残留评价应用 [J]. 分析测试学报 , 2021 , 40( 12) : 1 706 - 1 712.
- [39] 高玉雪 , 于晓龙 , 冷金蔓 , 等. 气相色谱 - 质谱法测定马铃薯中虫螨脞的残留量 [J]. 农药 , 2021 , 60( 6) : 432 - 435.
- [40] 李二润 , 路超亚. 24% 虱螨脞 - 虫螨脞悬浮剂的高效液相色谱分析 [J]. 世界农药 , 2020 , 42( 9) : 53 - 56.
- [41] Liu MY , Periasamy S , Deng JF. Clinical extrapolation of chlorfenapyr poisoning on delayed neurotoxicity in rats [J]. Toxicology Letters , 2016 , 259: S216.
- [42] United States Environmental Protection Agency. Chlorfenapyr - 129093: Health Effects Division Risk Characterization for Use of the Chemical Chlorfenapyr. <http://archive.epa.gov/opprd001/chlorfenapyr/web/pdf/memohed2.pdf> ( accessed 15 April 2023) .
- [43] Sivasubramanian S , Moorthy S , Sreekumar K , et al. Diffusion - weighted magnetic resonance imaging in acute reversible toxic leukoencephalopathy: A report of two cases [J]. Indian J Radiol Imaging , 2010 , 20( 3) : 192 - 194.
- [44] Wong LJ. Mitochondrial syndromes with leukoencephalopathies [J]. Semin Neurol , 2012 , 32( 1) : 55 - 61.
- [45] 张维欣 , 王聪惠 , 张晓涵 , 等. 《请您诊断》病例 158 答案: 虫螨脞中毒性脑与脊髓病变 [J]. 放射学实践 , 2022 , 37( 9) : 1 195 - 1 196.
- [46] 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) : 1 000 464.
- [47] Luo ZH , Chen YQ , Lin JR , et al. A case report of death from acute emamectin • chlorfenapyr poisoning [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis , 2020 , 38( 7) : 534 - 535.
- [48] 张维锋 , 马艳梅 , 张文军 , 等. 急性甲维 • 虫螨脞杀虫剂中毒 1 例 [J]. 中国乡村医药 , 2018 , 25( 5) : 45.
- [49] 赵波 , 贺兰 , 王金文 , 等. 急性甲维虫螨脞中毒救治成功 1 例报告 [J]. 中国工业医学杂志 , 2021 , 34( 6) : 515 - 516.
- [50] Chomin J , Heuser W , Nogar J , et al. Delayed hyperthermia from chlorfenapyr overdose [J]. Am J Emerg Med , 2018 , 36( 11) : 2 129.
- [51] Furubepu H , Yasuda T , Futatsuki T , et al. Fatal chlorfenapyr poisoning: A case report [J]. Jpn J Clin Toxicol , 2017 , 30: 379 - 382.
- [52] Davy RB , Campos S , Lynch AM. Acute chlorfenapyr toxicity in 3 dogs from a single household [J]. J Vet Emerg Crit Care ( San Antonio ) , 2019 , 29( 6) : 686 - 689.
- [53] Syromyatnikov M , Nesterova E , Smirnova T , et al. Methylene blue can act as an antidote to pesticide poisoning of bumble bee mitochondria [J]. Sci Rep , 2021 , 11( 1) : 14 710.
- [54] 中国医师协会神经内科医师分会脑与脊髓损害专业委员会. CO 中毒迟发性脑病诊断与治疗中国专家共识 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志 , 2021 , 28( 3) : 173 - 179.
- [55] 中国康复医学会高压氧康复专业委员会 , 解放军总医院第六医学中心. 颅脑创伤高压氧治疗的专家共识 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志 , 2021 , 28( 3) : 271 - 275.
- [56] 中国人民解放军总医院第六医学中心. 中华医学会高压氧分会关于“高压氧治疗适应证与禁忌证”的共识 (2018 版) [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志 , 2019 , 26( 1) : 1 - 5.
- [57] Black BC , Hollingworth RM , Ahammadsahib KI , et al. Insecticidal action and mitochondrial uncoupling activity of ac - 303 , 630 and related halogenated pyrroles [J]. Pestic Biochem Physiol , 1994 , 50( 2) : 115 - 128.
- [58] 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.

[收稿日期: 2023 - 01 - 30][本文编辑: 王铁英]