

【论著】

• 药械研究 •

虫螨腈中毒文献病例分析

张云琛¹ 杨雪群¹ 胡艺英² 林丽敏³ 窦燕¹

(1. 联勤保障部队第 909 医院, 厦门大学附属东南医院 福建 漳州 363000;

2. 云霄县中医院 福建 漳州 363300; 3. 云霄县医院 福建 漳州 363300)

摘要: 目的 探讨虫螨腈中毒的临床特点。方法 检索有关数据库截至 2020 年 10 月 19 日收录的文献, 收集文献中虫螨腈中毒明确、临床资料相对完整的病例, 并提取患者以下信息: 国籍、性别、年龄、基础疾病、中毒原因、中毒剂量、中毒途径、临床表现、相关检查检验结果、治疗过程和预后。对收集到的数据进行描述性统计分析。结果 共收集到患者 12 例, 亚洲 11 例, 美国 1 例; 男性 7 例, 女性 5 例; 年龄 28 ~ 74 岁; 基础疾病为抑郁症 2 例、酒类或大麻滥用史 2 例, 余未记录; 自杀 10 例, 误服 2 例; 口服或口含 11 例, 腹腔注射 1 例。主要临床表现为发热、中枢神经系统障碍、出汗、外周神经系统障碍等。主要异常指标与中毒机制和临床症状相符, 以对症支持治疗为主。发生虫螨腈中毒后, 所有患者均予以对症处理, 3 例 (25.0%) 好转, 9 例 (75.0%) 死亡。结论 加强虫螨腈管理是避免中毒、及早识别的关键。及时、多次行血液净化、血液灌洗或连续肾脏替代治疗, 体外膜式氧合 (ECMO) 是可尝试的治疗方案。

关键词: 虫螨腈; 中毒; 临床特点; 治疗

中图分类号: R184.3; S482.3 文献标识码: A 文章编号: 1671-2781(2021)05-0400-04

DOI: 10.19821/j.1671-2781.2021.05.003

Literature case analysis of chlorfenapyr poisoning

ZHANG Yun-chen¹, YANG Xue-qun¹, HU Yi-ying², LIN Li-min³, DOU Yan¹

(1. No. 909 Hospital of Joint Logistics Support Force/the Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou 363000, China;

2. Chinese Medicine Hospital of Yunxiao County, Zhangzhou 363000, China;

3. Hospital of Yunxiao County, Zhangzhou 363000, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical characteristics of chlorfenapyr poisoning. **Methods** Literature including the relevant data bases up to October 19, 2020 were searched and cases with a clear causal relationship between chlorfenapyr and poisoning and relatively complete clinical data were collected. The information of patients including nationality, gender, age, primary diseases, cause for poisoning, toxic dose, route of poisoning, clinical feature, relevant inspection results, clinical treatments and outcomes were extracted. The collected data were analyzed with descriptive statistical method. **Results** A total of twelve patients were entered, including eleven from the Asia, 1 from the United States; Seven were males and five were females, aged from 28 to 74 years old. The primary diseases in two patients were depression, two patients were accompanied by history of alcohol or cannabis abuse and the others were not recorded. Ten were committed suicide, and two were misuse; eleven were oral administration, and one was intraperitoneal injection. The main clinical manifestations were fever, central nervous system disorder, sweating, and peripheral nervous system disorder, etc. The main abnormal indexes were consistent with poisoning mechanism and clinical symptoms. After chlorfenapyr poisoning, all patients received symptomatic treatment, and then 3 cases (25.0%) got better and 9 (75.0%) died. **Conclusion** Strengthening the management of chlorfenapyr is the key for poisoning prevention and early identification. Timely and repeated blood purification, blood lavage or continuous renal replacement therapies are the key to treatment. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a possible treatment option.

Keywords: chlorfenapyr; poisoning; clinical characteristics; treatment

虫螨腈为新型吡咯类广谱性杀虫、杀螨剂, 具有胃毒和触杀作用, 且有选择性内吸活性, 对植物叶面

有很强的渗透作用^[1], 在全球广泛应用, 是国家准许生产和销售的卫生用农药^[2], 被世界卫生组织归

基金项目: 漳州市科技拥军项目(编号: ZZ2019KD02)

作者简介: 张云琛(1986-), 男, 福建漳州市人, 主管药师, 主要从事临床药学工作。

通信作者: 窦燕, E-mail: douyan0528@163.com

引用格式: 张云琛, 杨雪群, 胡艺英, 等. 虫螨腈中毒文献病例分析[J]. 中华卫生杀虫药械, 2021, 27(5): 400-403.

类为中度危险杀虫剂^[3]。2012 年国家多部委联合发布第 1745 号公告,自 2016 年 7 月 1 日起停止百草枯水剂在国内销售和使用后,百草枯中毒患者呈明显下降趋势,与此同时,其他农药中毒患者例数明显上升^[4],自 2018 年起国内陆续出现虫螨腈急性中毒报道^[5-8]。由于虫螨腈急性中毒症状不典型,临床、患者或家属对其认识不足,极易造成临床上的误诊。虫螨腈尚无专用解毒药,临床上救治暂无标准化方案,以对症支持治疗为主。现就国内外 12 例确诊的虫螨腈中毒患者的临床特点及诊疗过程做以下分析,以便为医务工作者提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以“chlorfenapyr”为检索词检索 PubMed 数据库,以“虫螨腈”为检索词检索万方、维普和中国知网数据库,截至 2020 年 10 月 19 日收录的文献,将 12 例虫螨腈中毒患者纳为研究对象。纳入标准:明确虫螨腈中毒史。排除标准:(1)伴有线粒体功能障碍相关疾病;(2)无法获取全文病例。

1.2 方法 由 2 位研究者按照纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取并交叉核对,遇到分歧通过讨论解决。采用自行设计的数据提取表记录患者以下信息:性别、年龄、基础疾病、虫螨腈中毒情况、中毒症状、主要异常指标、治疗方案及转归情况。对提取的数据进行汇总分析,探讨虫螨腈中毒的临床特点。

1.3 统计学方法 采用 Microsoft Excel 软件,对收集到的数据进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 基本情况 检索到符合纳入标准的文献 12 篇^[5-16],均为病例报告,4 篇为中文文献^[5-8],8 篇为英文文献^[9-16]。共报道 12 例患者,亚洲 11 例,美国 1 例;男性 7 例,女性 5 例;年龄 28~74 岁,<65 岁 10 例,>65 岁 2 例;基础疾病为抑郁症 2 例、酒类或大麻滥用史 2 例,余未记录。

2.2 虫螨腈中毒的临床特点

2.2.1 中毒原因和途径 中毒原因,除 2 例为误服外,其余 10 例为自杀;中毒方式,除 1 例为腹腔注射外,其余 11 例口服或口含。

2.2.2 毒物特征和就诊时间 毒物组成:7 例为纯虫螨腈溶液,2 例虫螨腈+甲维盐复方溶液,1 例虫螨腈+噻虫嗪复方溶液,1 例为虫螨腈粉剂+有机磷溶液,1 例为虫螨腈溶液+伏特加。中毒剂量:6 例有明确浓度和容量(除 1 例立即吐出未吞服外,其余 5 例总量为 20~630 g),4 例浓度不详(容量 10~50 ml),2 例浓度和容量不详。8 例摄入毒物

1 d 之内就诊,1 例 2 d 之内就诊,3 例 >10 d 就诊。

2.2.3 主要临床表现和异常指标 主要临床表现:发热(甚至持续高热)9 例,中枢神经系统障碍(头晕、头痛、视物模糊、意识模糊、昏迷等)9 例,出汗 7 例,外周神经系统障碍(乏力、肌张力减退、肌肉强直等)7 例,心脏骤停 5 例,代谢性酸中毒 4 例,恶心或呕吐 4 例,呼吸急促 3 例,泌尿系统损害(急性肾损伤、尿失禁、尿潴留等)3 例,横纹肌溶解 2 例,急性胰腺炎 1 例。实验室主要异常指标为心肌酶谱(肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白、高敏肌钙蛋白)、肝肾功能(血尿素氮、肌酐、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶)、胰腺炎指标(血清淀粉酶、血清脂肪酶)升高。影像学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。心电图主要异常指标为广泛导联 ST 段压低,窦性停搏。

2.2.4 治疗和转归 12 例患者以对症支持治疗为主,7 例予以洗胃,5 例予以活性炭吸附,5 例气管插管呼吸机辅助通气,5 例血液净化、血液灌洗或连续肾脏替代治疗。治疗后,除 1 例死亡病例外,治疗时间不详,8 例在中毒 1~14 d 内死亡,其中中毒 5~6 d 后死亡 4 例。3 例存活,其中 1 例存活的患者留有瘫痪后遗症。

3 讨论

农药中毒是亚洲最常见的自杀方法,大多数是中毒或高毒水平的杀虫剂^[17-18]。虫螨腈为中度危险杀虫剂,但本组病例分析其致死率高于早期报道的 33.3%^[19],提示不应以农药的毒性分级判断中毒患者的危险程度。

粮农组织/世界卫生组织规定人体虫螨腈急性参考剂量(ARfD)为 0.03 mg/kg,欧盟食品安全局规定为 0.015 mg/kg,未规定致死量^[20];但有 1 例通过呼吸系统和皮肤接触致死的病例报道^[21],提示其致死量可能较低。本组病例分析,大多数死亡病例超过 ARfD(按体重 70 kg 计算)或摄入量 ≥ 20 ml。呕吐非中毒主要症状,综上推测即使市售商品浓度不一,成人中毒剂量也可能为 20 ml。

虫螨腈中毒症状、异常指标与中毒机制有关。人体摄入虫螨腈,体内线粒体中二磷酸腺苷向三磷酸腺苷(ATP)转化受阻,体内 ATP 缺乏,高耗能的重要器官(如大脑、心脏、骨骼肌等)和下丘脑体温调节功能受损^[5]。若摄入较少或中毒初期,线粒体保留部分功能,由于代偿作用,患者可能无明显症状;若摄入较多,随病程进展中毒症状逐渐出现,最终会因多器官功能衰竭而死亡。

表 1 12 例虫螨脞中毒患者的临床资料

病例 国籍	性别	年龄	基础 疾病	中毒 原因	中毒 剂量	中毒 途径	就诊 时间	主要 症状	主要 异常指标	治疗方案	治疗时间 及转归
1 中国	男	44	NA	误服	50 ml 虫螨脞溶液(浓度不详)	口服	5 h	头晕、乏力、意识模糊、反应差、无法应答、发热、大汗、呼吸急促、心脏骤停	CK: 222 ~ 1 482 U/L, CK - MB: 24 ~ 58 U/L MRI: 广泛脑白质脱髓鞘病变; 心电图: 广泛导联 ST 段压低, 窦性停搏; CK: 2 661 U/L, CK - MB: 47.1 U/L, 肌钙蛋白: 0.25 ng/ml	洗胃 血液灌流 1 次, 气管插管呼吸机辅助通气, 补液 保护脏器功能	5 d; 死亡
2 中国	女	33	NA	自杀	虫螨脞溶液(浓度、容量不详)	口服	12 d	发热、头痛、头晕、不能睁眼、全身乏力、意识模糊、言语混乱	肌钙蛋白: 10.02 ng/ml	气管插管呼吸机辅助通气 大剂量血管活性药物泵入维持血压、心率	不详; 死亡
3 中国	男	51	NA	自杀	50 ml 溶液(5% 虫螨脞 + 1% 甲维盐)	口服	当天	精神萎靡、头晕、呕吐、闭眼(呼之可睁眼)、不能配合查体	肌钙蛋白: 10.02 ng/ml	生蛋清口服催吐 洗胃 大量补液、利尿 保护脏器功能 血液灌流 3 次(入院前 3 d)	血液灌流 3 d + 留观数日; 存活
4 中国	男	66	NA	自杀	20 ml 溶液(10% 虫螨脞 + 2% 甲维盐)	口服	12 h	全身乏力、头晕、视物模糊、恶心、大汗、发热	CK: 302 ~ 8 174 U/L, CK - MB: 18.1 ~ 95.4 U/L, hs - cTn: 15.53 ~ 24.90 ng/L	洗胃, 甘露醇 + 活性炭导泻、吸附 血液净化 + 血液灌流 1 次(入院第 3 天), CRRT 1 次(入院前 4 d)	5 d; 死亡
5 韩国	男	55	抑郁症	自杀	250 ml 10% 虫螨脞溶液	口服	2 h	发热、出汗、口渴、急性肾损伤、横纹肌溶解、代谢性酸中毒、意识模糊、昏迷、心脏骤停	BUN: 6.43 ~ 14.28 mmol/L, CRE: 123.8 ~ 256.4 μmol/L, CK: 67 ~ 10 507 U/L, AST: 20 ~ 267 U/L	洗胃、活性炭 补液、碱化尿液 血液透析, 高级心血管生命支持	5 d; 死亡
6 韩国	男	49	NA	自杀	200 ml 6% 虫螨脞溶液 + 噁虫胺(浓度不详)	口服	1 h	发热、出汗、呼吸急促、意识模糊、昏迷、心脏骤停	MRI: 脑白质病变; CK: 1 846 ~ 14 336 U/L, CK - MB: 81.1 ng/mL, AST: 66 ~ 332 U/L, ALT: 54 ~ 116 U/L	补液、洗胃、活性炭 气管插管呼吸机辅助通气	14 d; 死亡
7 韩国	男	74	抑郁症	自杀	20 ml 虫螨脞 + 有机磷(浓度不详)	腹腔注射	8 h	心律失常、出汗、发热、心脏骤停、肠缺血性损伤、代谢性酸中毒	CT: 腹腔积液; 血培养: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; WBC: 15.79 × 10 ⁹ /L; ChE: 3921 U/L	急诊腹部手术, 气管插管呼吸机辅助通气 心肺复苏 第三代头孢菌素 + 甲硝唑抗感染	10 d; 死亡
8 印度	女	28	NA	自杀	虫螨脞溶液(浓度、容量不详)	口服	2 d	腰痛、下肢无力、肌张力减退、行动不稳、嗜睡、昏迷	MRI: 脑桥脱髓鞘病变, 脊髓弥漫性水肿和脱髓鞘	洗胃, 复合维生素 B、泮托拉唑、头孢曲松、甲泼尼龙	8 d; 死亡
9 韩国	女	41	NA	自杀	约 20 ml 虫螨脞溶液(浓度不详)	口服	14 d	恶心、全身无力、发热、出汗、意识模糊、昏迷	CK: 3 081 U/L, AST: 130 U/L; CT: 大脑弥漫性肿胀, 白质低密度病变	补液、碱化尿液, 气管插管呼吸机辅助通气, 高级心脏生命支持	1 d; 死亡
10 韩国	女	60	高血压、慢性饮酒史	自杀	10 ml 虫螨脞溶液(浓度不详)	口服	1 h	意识模糊、发热、横纹肌溶解、代谢性酸中毒、急性胰腺炎	AMY: 134 ~ 846 U/L; LI-PA: 222 ~ 2 010 U/L; CK: 859 U/L	气管插管 洗胃、活性炭, 碳酸氢钠、乌司他丁	19 d; 存活
11 韩国	女	44	NA	误服	10% 虫螨脞溶液 立即吐出未吞服	口含	19 d	双侧小腿无力、尿失禁、瘫痪	MRI: 大脑和小脑白质病变, 脊髓弥漫性肿胀	糖皮质激素	71 d; 存活
12 美国	男	42	严重酗酒、大麻滥用	自杀	300 ml 21% 虫螨脞溶液 + 500 ml 伏特加	口服	2 h	恶心、呕吐、腹痛、呼吸急促、代谢性酸中毒、发热、出汗、尿滞留、肌肉强直、心脏骤停	血清乙醇: 232 mg/dL; CK: 432 U/L	N - 乙酰半胱氨酸和辅酶 Q10 补液、活性炭 血液透析(入院第 6 天)	6 d; 死亡

注: NA 未记录; MRI 磁共振成像; CT 计算机断层扫描; CRRT 连续肾脏替代治疗; CK 肌酸激酶; CK - MB 肌酸激酶同工酶; hs - cTn 高敏肌钙蛋白; BUN 血尿素氮; CRE 肌酐; AST 天冬氨酸氨基转移酶; ALT 丙氨酸氨基转移酶; WBC 白细胞计数; ChE 胆碱酯酶; AMY 血清淀粉酶; LIPA 血清脂肪酶。

虫螨脲容易被脏器吸收,当血液中的毒物被清除后,脏器吸收的毒物缓慢释放入血^[5]。对本组病例进行分析 5 例行血液净化、血液灌洗或连续肾脏替代治疗,仅病例 3^[7]存活,与其入院后及时、多次进行血液灌流有关。

氰化物、磷化铝等通过不同途径抑制线粒体氧代谢,与虫螨脲中毒机制类似,早期、积极的体外膜肺氧合(ECMO)可为中毒患者赢得宝贵的抢救时间,提高存活率^[22-23],为虫螨脲中毒治疗提供参考。由于体内虫螨脲可能已部分或全部转化为代谢产物,文献提示检测残留量气相色谱串联质谱(GC/MS)^[16]相比高效液相色谱(HPLC)^[24]更为合适,为临床诊断和治疗提供参考。

虫螨脲中毒虽然少见,但致死率高。根据本组病例分析,我们提出以下建议:(1)若条件允许,应立即、多次行血液净化、血液灌洗或连续肾脏替代治疗;(2)心肺功能衰竭时,可尝试 ECMO 治疗;(3)建立 HPLC、GC/MS 检测方法,为临床诊断和治疗提供参考;(4)延长住院时间,密切观察病情变化;(5)加强管理,参考百草枯水剂,在虫螨脲水剂中加入催吐药,减少吸收量。

参考文献

- [1] 杨旭,孙洪扬,高一星,等.杀螨剂的现状及研究进展[J].现代农药,2020,19(3):7-15.
- [2] 王以燕,姜志宽.卫生用农药登记管理与生产应用的新政策变化和要求[J].中华卫生杀虫药械,2018,24(1):1-5.
- [3] WHO. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009 [EB/OL]. [2020-10-19]. http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard/en.
- [4] Eddleston M, Gunnell D. Preventing suicide through pesticide regulation [J]. Lancet Psychiatry, 2020, 7(1): 9-11.
- [5] 黄钰,刘焕皓,车智浩.虫螨脲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.
- [6] 李田,苗俊东,张再伟.虫螨脲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):198-199.
- [7] 张维锋,马艳梅,张文军,等.急性甲维·虫螨脲杀虫剂中毒 1 例[J].中国乡村医药,2018,25(5):45.
- [8] 罗兆环,陈育全,林静茹,等.急性甲维·虫螨脲中毒死亡一例[J].中华劳动卫生职业病杂志,2020,38(7):534-535.
- [9] Choi JT, Kang GH, Jang YS, et al. Fatality from acute chlorfenapyr poisoning [J]. Clin Toxicol (Phila), 2010, 48(5): 458-459.
- [10] 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): 1-3.
- [11] Lee J, Lee JH, Baek JM, et al. Toxicity from intra-abdominal injection of chlorfenapyr [J]. Case Rep Emerg Med, 2013, 2(2): 1-3.
- [12] Tharaknath VR, Prabhakar YVS, Kumar K, et al. Clinical and radiological findings in chlorfenapyr poisoning [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2013, 16(2): 252-254.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] James C, William H, Joshua N, et al. Delayed hyperthermia from chlorfenapyr overdose [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(11): 2129.e1-2129.e2.
- [17] Tong YS, Michael RP, Yin Y, et al. Relationship of the high proportion of suicidal acts involving ingestion of pesticides to the low male-to-female ratio of suicide rates in China [J]. Epidemiol Psychiatr Sci, 2020, 29: e114.
- [18] Zhu RT, Ma Z, Jia C, et al. Suicide means used by the older adults in rural China: a comparison between those using pesticides and other means [J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2019, 32(6): 319-326.
- [19] Endo Y, Tachibana S, Hirano J, et al. Acute chlorfenapyr poisoning [J]. Chudoku Kenkyu, 2004, 17(1): 89-93.
- [20] 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): 5797.
- [21] 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.
- [22] 程东良,张东霞,刘艳霞,等.体外膜肺氧合院间转运救治氰化物中毒合并严重多脏器功能衰竭一例并文献复习[J].中国小儿急救医学,2019,26(9):711-714.
- [23] 方伯梁,李峥,钱素云,等.静-动脉体外膜肺氧合治愈重症磷化铝中毒 1 例 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(3): 239-240.
- [24] 曾小虎,张亮,杨晓凤,等.土壤中 6 种白蚁防治药物的超高效液相色谱检测方法研究[J].中华卫生杀虫药械,2018,24(2): 192-195.

(收稿日期:2021-02-06)