

文章编号:1672-3384(2005)-03-0059-05

毒鼠强中毒的诊断与治疗进展

【作者】 杜云波

军事医学科学院附属医院 (北京 100039)

【中图分类号】 R979.8

【文献标识码】 B

毒鼠强是一种对所有温血动物均有剧烈毒性的灭鼠药,我国早已禁止使用,但一些不法商贩受利益驱使仍在非法生产和销售,导致中毒事件时有发生。由于毒鼠强毒性剧烈,其中毒表现与另一种含氟类灭鼠药类似,一般医院无毒物分析设备,临床上很难作出正确诊断,治疗上又无特效解毒剂,给临床医生的救治工作带来很大困难。为了提高人们对毒鼠强的认识,对中毒者能够及早作出正确的诊断与处理,提高治疗效果,降低死亡率,本文着重从诊断及治疗进展方面做一简要概述。

1 理化性质与毒性

毒鼠强(tetramine, TEM)简称四二四;非法商品名有:没鼠命、闻到死、王中王、灭鼠王、一扫光、三步倒等;化学名称为四亚甲基二砷四胺;分子式 $C_4H_8O_4N_4S_2$ 。是一种小分子有机氮化合物,纯品为白色粉末,无味,化学性质稳定,在环境和生物体内代谢缓慢,不易降解。1952年发现,用毒鼠强处理过的土壤生长的冷杉,4年后结的种子还能毒死野兔^[1]。此药可经消化道和呼吸道吸收入血,很快均匀分布于各组织、器官中,并以原形存在于体内,之后仍以原形从尿液和粪便中排泄,可致二次中毒。毒鼠强代谢缓慢,我们随访的患者中有一例在中毒后3个月血中仍可测出毒鼠强,有报道某中毒患者6个月后尿中仍能测出毒鼠强^[2]。

毒鼠强是剧毒化学品,毒性为氟乙酰胺的3~30倍,氰化钾的100倍,砒霜的150倍。小鼠口服 LD_{50} 为0.2mg/kg,以0.1%溶液浸泡大米后,鼠吃一粒毒米即可致死,对人口服致死量为0.1~0.2mg/kg(5~12mg)。

2 中毒机制与病理学改变

毒鼠强是一种强烈中枢神经系统兴奋剂,尤其对脑干有兴奋作用,具有强烈的致惊厥作用,但对周围神经、骨骼肌及神经-肌肉接头没有明显的影响。其毒性作用主要通过拮抗 γ -氨基丁酸(GABA)而实现^[3],主要是由于毒鼠强可逆性阻断了GABA与GABA受体的结合所致。GABA是脊椎动物中枢神经系统的抑制性物质,对中枢神经有强力而广泛的抑制作用,GABA的作用被毒鼠强抑制后,中枢神经呈现过度的兴奋而导致惊厥。由于毒鼠强对GABA的拮抗作用是可逆性的,因此中毒后患者常在数天内出现连续多次的反复抽搐、癫痫样发作。还有报道指出^[4],毒鼠强可直接作用于交感神经,导致肾上腺素能神经兴奋症状及抑制体内某些酶的活性,如单胺氧化酶和儿茶酚胺氧化甲基移位酶,使其失去灭活肾上腺素能和去甲肾上腺素能的作用,导致兴奋增强,同时其本身有类似酪氨酸衍生物胺类作用,使肾上腺素作用增强。

毒鼠强中毒(ATI)可对多个脏器造成不同程度损害,其病理改变缺乏特异性,主要表现为:脑、肺、心、肝、肾等脏器淤血水肿,尤以脑、肺明显,严重者还可见蛛网膜下腔出血;脑干点灶状出血;肝淤血肿大,切面见槟榔肝样变;心肌细胞水肿、坏死^[5,6]。上述损伤是因缺血、缺氧所致,还是与毒物对器官特别是对脑部的直接作用有关,尚待进一步研究。

3 临床表现

ATI主要表现为急性中毒,摄入后潜伏期多在数分钟至半小时,开始有恶心、上腹部不适、头

痛、头晕、乏力,很快发生全身抽搐,抽搐时头颈后仰,两眼上翻,牙关紧闭,口吐白沫(可因咬伤舌而呈血性泡沫),尿失禁,意识丧失,癫痫样大发作。每次发作持续数分钟至十多分钟,一天内可发生数次至数十次,严重者呈癫痫持续状态,剧烈的抽搐常导致患者呼吸衰竭而死亡。抽搐结束后病人清醒,但无法回忆发病过程。部分患者在抽搐控制后出现精神症状,如欣快、幻觉、话多、定向力障碍等。中枢神经系统损害一般为可逆性,不留后遗症,但重度中毒者可遗留不可逆性脑损伤。常伴有恶心、呕吐、上腹部灼热不适、腹痛等消化道症状,以及心悸、胸闷等循环系统症状。多数无泌尿系统症状。

4 辅助检查

4.1 毒物检测

呕吐物、胃内容物、血、尿、剩余食物中可检出毒鼠强,其中以呕吐物和胃内容物最具代表性。目前常用检测方法包括气相色谱法或质谱法,GC/MS 联机法检测结果的准确性更高。一般情况下,ATI 患者血毒鼠强浓度与临床症状密切相关,对于年龄以及体质基本相同的患者,血毒鼠强浓度越高,抽搐的程度越重,昏迷以及呼吸衰竭的发生率也越高。曾有学者以血毒鼠强浓度、抽搐类型及意识障碍程度,将 ATI 在临床上分为轻、重 2 级^[7]。但通过临床观察发现,不同人群之间中毒症状也存在差异。血液浓度相同的情况下,儿童较成年人重;年老体弱者较年轻力壮者重。因此,作者认为应以临床表现作为 ATI 分级诊断的主要依据,毒物鉴定结果则作为次要和参考依据。ATI 患者血、尿毒鼠强浓度与病情演变密切相关,多数患者尿中浓度高于血液。尿中毒鼠强消失较血液晚;仅尿中可测出时,患者脑电图往往仍有异常,仍有症状再次发作的可能。因此,ATI 不能以中毒症状消失或缓解作为康复的标志,而应以症状缓解、脑电图恢复正常、晨尿毒鼠强消失作为判断中毒治愈的依据^[8]。

4.2 心肌酶

部分患者肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)增高,以前两项升高快且明显,病情越重,升高越明显。相同时刻的肌钙蛋白 I 或肌钙蛋白 T 结果无明显异常。这提示心肌酶增高主要与骨骼肌痉挛、脑组织缺氧损伤有关,与心肌受损无直接关联。因此,酶学指标不能直接反映心肌损伤程度,只能为判断病情提供参考。

4.3 脑电图

主要表现为广泛性慢波增多并阵发性活动,同时有癫痫样波。它能判断 ATI 者脑功能损害状况。ATI 者脑电图异常程度与患者临床症状相平行,中毒越严重、临床症状越明显,脑电图异常程度就越高,恢复时间也越长。随着临床症状的好转,脑电图也逐渐好转。由此可见脑电图能反映 ATI 的程度及预后^[9]。

4.4 心电图

多见心率增快或过缓,还可见室性早搏及心肌损伤或缺血表现,如 ST 段抬高或下移, T 波低平或倒置,QT 延长。

4.5 其他

可有外周血白细胞(WBC)升高,血钾、血糖降低,也可有肝功能异常等非特异性表现,少数血清尿素氮偏高。

5 诊断

ATI 诊断依据为:①有接触或食入鼠药史,尤其进食后集体发病更有意义;②以阵发性抽搐、惊厥为主要表现,可伴有精神症状及脑、心脏、肾脏、肝脏、胃肠等功能损害;③血、尿、呕吐物、胃液毒物鉴定测出毒鼠强。在鉴别诊断时,要排除类似临床表现的其他疾病,如引起癫痫大发作的中枢神经系统感染、颅脑外伤、脑血管病、精神病、代谢障碍等疾病。还需与神经毒性杀鼠剂氟乙酰胺中毒鉴别。后者潜伏期较长,约 2~12h。而测定血、尿、呕吐物毒物鉴定可确诊。

6 治疗

ATI 至今尚无公认的有效解毒剂。治疗原则:

尽早彻底清除毒物,迅速控制癫痫样大发作,积极防治呼吸衰竭与脑水肿,保护心、脑、肝等重要脏器功能。

6.1 清除胃毒物

口服中毒患者应尽早催吐、洗胃、导泻。尸检证实,中毒后8h内胃肠道黏膜毒物浓度最高,故洗胃应尽早在此时期内完成,以减少毒物吸收。中毒病人多有意识障碍,因此,遇中毒病人应留置胃管,反复洗胃。其后可经胃管注入50%硫酸镁导泻,50~100g活性炭吸附残留的毒物。但值得注意的是,ATI后中枢神经系统兴奋性明显增高,洗胃刺激可诱发或加重患者阵挛性抽搐。因此洗胃时应将患者安置在安静、较暗的环境中,尽量减少不良刺激。同时建立静脉通路,作好相关急救准备。如已出现惊厥,洗胃应在惊厥控制后进行,对有明显意识障碍及呼吸衰竭者,应在气管插管、呼吸机通气准备或支持下进行。

6.2 控制抽搐

控制抽搐是挽救患者生命、减少并发症、提高抢救成功率的关键。Radwan等报道动物实验结果表明,早期使用苯巴比妥钠可竞争GABA受体,从而发挥对毒鼠强所致惊厥的拮抗作用^[2]。制止抽搐的药物宜首选苯巴比妥钠,提倡早期使用,缓慢减量,长时间维持。一般为0.1~0.2g,肌注,6~8h一次。苯巴比妥钠减量太快或维持时间太短,易造成病情反复,一般应用时间1~2周。对于全身抽搐、四肢痉挛似癫痫样大发作者,联用大剂量地西洋静脉点滴维持非常重要。这种情况下单用苯巴比妥钠或仅用地西洋均不能有效控制全身抽搐。地西洋用量因病人个体差异而不同,一般为50~200mg加入5%葡萄糖液250mL中持续静脉点滴,滴速以刚好能控制抽搐为宜。地西洋静注后迅速进入脑组织,通过促进GABA的释放或突触传递而发挥作用,随后大量分布至脂肪组织中,脑内浓度迅速下降,故作用出现快而维持时间短。二巯基丙磺酸钠对ATI致抽搐作用不大。动物实验证实,该药必须至少在染毒前20min给予才有效^[7],而与毒鼠

强混合后给小鼠灌胃,未见任何保护作用^[10]。原因可能是二巯基丙磺酸钠不易通过血脑屏障,不能进入脑组织发挥作用。维生素B₆是氨基酸脱羧酶的辅酶,能催化谷氨酸生成GABA,因此大剂量使用具有抗毒鼠强的致惊厥作用^[11]。

6.3 血液净化治疗

血液净化治疗是目前已被证实能有效清除体内毒鼠强的方法^[12]。方法有血液灌流(HP)、血液透析(HD)、血浆置换(HE)、连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)、连续性静脉-静脉血液透析(CVVHD)等。HP适用于可吸附的中分子,环状结构的小分子,以及一部分血浆蛋白结合毒物或药物;HE适用于与血浆蛋白结合率较高的毒物;HD、CVVH、CVVHD适用于清除的药物或毒物必须是水溶性、低分子量,且不与血清蛋白或成分结合的毒物。HP理论上可作为ATI的首选方法,临床上也是最常用的一种方法,治疗后可使患者症状缓解、脑电图向正常恢复、APACHE II评分显著降低。研究发现^[13],ATI患者经一次HP治疗后,体内毒物浓度可降低30%~50%,毒鼠强浓度越高,效果越好;而一次HE治疗后,血中毒物浓度只下降10%~30%。进一步研究发现,首次血液净化后24h,血液中毒鼠强浓度有一定幅度的回升。这是因为毒鼠强进入人体后均匀分布于各脏器、组织中,血液毒鼠强浓度下降后,毒物在体内再次重新分布而释放入血液。动物实验证实这一周期大约8h^[14],因此往往需要多次治疗。两次治疗时间间隔宜在8~24h之间。有报道称,在HP后继续进行CVVH或CVVHD能达到持续清除血中毒鼠强的作用,前者尤可有效防止反跳现象。孟新科认为各种血液净化治疗方法中以HP+HD效果最好。这是因为联合HD治疗可清除血中炎症介质及氧自由基,减少发生MODS的可能性。据报道CVVH也有相同作用。临床上用活性炭血液灌流较多,也有报道树脂血液灌流疗效更优^[15]。在血液净化疗法的同时,应加强综合治疗,并严密观察是否存在出血倾向、血压下降等并发症,如有应作相应处理。血液净化

治疗进行得越早,临床效果越好。因此,凡有条件进行血液净化的医院,对 ATI 的患者,特别是大剂量中毒者,都应使用^[16]。

6.4 防治呼吸衰竭与脑水肿

呼吸衰竭是 ATI 患者死亡的主要原因,对于频繁发作强直性抽搐、使用大剂量镇静剂无效的患者,要及早给予气管插管或气管切开,作好呼吸机辅助呼吸的准备。另外,对于昏迷患者,其咳嗽和吞咽反射差,气管插管还可以避免误吸,同时便于清除呼吸道分泌物。在机械通气情况下,可适当增加镇静剂的用量,对镇静剂无效的患者可使用肌松剂,能够较好地控制抽搐、防止人机对抗和矛盾呼吸的发生。此外,对于抽搐较频繁、昏迷时间较长的患者,要重视脑水肿的早期治疗,尽早使用甘露醇,或与呋塞米、地塞米松交替使用,同时给予吸氧及 β -七叶皂苷钠、脑复康、 γ -氨酪酸等神经营养药静脉滴注。

6.5 综合支持治疗

大量输液、利尿,以利于排出血液内的毒鼠强。积极防治感染和维持水电酸碱平衡。对心率明显减慢者,先用阿托品治疗,无效则考虑行体外起搏。当肝脏受损、转氨酶升高时,可给予肝泰乐、肌苷等保肝治疗。防治消化性溃疡,对胃肠损害,除用胃肠道保护剂外,应尽早实行胃肠内营养,恢复胃肠道微生态平衡。

6.6 中毒性脑病的治疗

ATI 引起的反复抽搐、惊厥可导致严重低氧血症和脏器的缺氧损伤,其中以脑缺氧损伤最明显,治疗策略首选高压氧疗。高压氧疗能够迅速提高血氧浓度、血氧分压,增加血氧的弥散距离,及时纠正组织的缺氧状态;增加肾小球的滤过率,促进肾脏将毒物排出体外,促进正常的三羧酸循环及早恢复,使物质能量代谢正常进行;为肝脏提供充分的血供和氧供,增强肝细胞的解毒功能,使已受损的肝细胞修复;增加脑组织及脑脊液的氧含量,提高脑组织的氧分压及氧弥散量,通过改善各组织的缺氧状态,促进有氧代谢 ATP 的生成,提高能量代

谢,促进受损脑细胞的恢复;在高压氧状态下,椎动脉血供增加,因此刺激脑干网状上行激活系统的兴奋性,有助于促进昏迷患者苏醒。由于治疗必须在密闭的高压氧舱内进行,如果出现意外,患者不能得到及时、有效的救治,因此高压氧治疗应该在有效控制抽搐之后进行。一般为 1~3 个疗程(10d 为一疗程),对于个别损伤严重的患者可适当延长治疗周期。

【参考文献】

- [1] Radwan Mohamed A, Dodge WE. Fate of radioactive tetramine in small mammals and its possible use as a seeding protectant. *Northwest Science*, 1970, 44(1): 25
- [2] 向平,沈敏,卜俊. 毒鼠强中毒的研究. *法医学杂志*, 2000, 16(2): 88~90
- [3] Smythies JR. Relationships between the chemical structure and biological activity of convulsants. *Ann Rev Pharmacol*, 1974, 14: 9
- [4] Casasco AE, Aymard A, Gobin P, et al. Selective endovascular Treatment of 71 intracranial aneurysms with platinum coils. *J Neurosurg*, 1993, 79: 3
- [5] 吴群民,孙海平,王贵云. 11 例毒鼠强中毒死尸尸检分析. *法医学杂志*, 1999, 15(4): 219
- [6] 周亦武,刘良,唐龙,等. 毒鼠强中毒尸检 5 例病理分析. *法医学杂志*, 1998, 14(4): 214
- [7] 顾祖维,卢伟. 关于毒鼠强急性中毒防治的若干问题. *环境与职业医学*, 2002, 19(3): 169
- [8] 应斌宇,林宏亮,樊新,等. 急性毒鼠强中毒患者血清和尿液毒物检测的意义. *中华急诊医学杂志*, 2001, 10(4): 256
- [9] 尹蓉,郭五英,姜海燕,等. 毒鼠强中毒患者的脑电图分析及其临床意义. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(13): 95
- [10] 胡国新,陈醒言,周宇红,等. 二巯基丙磺酸钠合用地西洋对毒鼠强急性中毒动物的保护作用. *劳动医学*, 2000, 18(15): 288
- [11] 张延生,李秀敏,王玉贵,等. 癫痫宁与维生素 B₆ 治疗毒鼠强中毒惊厥疗效观察. *现代中西医结合杂志*, 2001, 10(8): 724

(下转第 14 页)

该类药物因为容易引起体位性低血压（尤其是应用于老年人时），而且目前尚无 α 受体阻滞剂靶器官保护作用方面的循证医学证据，因此在实际降压药物选择中，通常医生不会将其作为第一选择，甚至曾有学者提出将该类药物排除在初始和维持降压药物之外。但因为此类药物可以改善前列腺增生患者的症状，对血脂没有不良影响，因此从JNC7、ESC/ESH 2003到2004中国高血压防治指南都将其作为6大类主要降压药物之一。

7 复方制剂

在其他降压药中。还应提到的是复方制剂。目前市售的复方降压制剂，如复方降压片、北京降压0号等具有价廉、有效等优点，因此广泛用于广大基层高血压病人，但应掌握适应证，不要盲目服用，以免药物副作用给病人带来痛苦，经济上造成浪费。如老年人长期服用含利血平的降压药可发生抑郁症等。近年来有多种固定剂量的复方制剂上市，目前国内已有的品种多为与利尿剂合用，如氯沙坦+双氢克尿噻（海捷亚）、厄贝沙坦+双氢克尿噻（安博诺），具有降压疗效好、副作用小、服用方便等优点，其应用必将越来越广泛。

今后研究者应深入探讨高血压的发病机制，进一步研究现有降压药物的疗效，积极开发更新更好的降压药物，造福于广大高血压患者。

【参考文献】

- [1] LHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid - Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high - risk hypertensive patients randomized to angiotensin -

converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic; The Antihypertensive and Lipid - Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA, 2002 Dec 18, 288(23):2981~2997

- [2] Pitt B, Poole - Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet, 2000 May 6, 355(9215): 1582~1587
- [3] Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new - onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol; the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol, 2005 Mar 1, 45(5):712~19
- [4] Kramer C, Sunkomat J, Witte J, et al. Angiotensin II receptor - independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan; role of the active metabolite EXP3179. Circ Res, 2002 Apr 19, 90(7):770~776
- [5] Volpe M, Junren Z, Maxwell T, et al. Comparison of the blood pressure - lowering effects and tolerability of Losartan - and Amlodipine - based regimens in patients with isolated systolic hypertension. Clin Ther, 2003 May, 25(5):1469~1489
- [6] Poole - Wilson PA, Luben J, Kirwan BA, et al. Effect of long - acting mifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. Lancet, 2004, 364(9437):849~857
- [7] Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure; the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA, 2004 Nov 10, 292(18):2217~2225

（上接第62页）

- [12] Guan FY, Liu Luo Y. GC/MS Identification of tetramine in samples from human alimentary intoxication and evaluation of artificial carbonic kidneys for the treatment of the victims. J Anal Toxicol, 1993, 17(4):199
- [13] 孟新科, 邓跃林, 马虹英. 血液净化救治毒鼠强患者的临床研究. 中国危重病急救医学, 2001, 13(4):240
- [14] Gol' dfarp IuS, Luzhnikov EA, Iastrebova EV, et al. Detoxicating

effects of physico - chemical hemotherapy in acute exogenous poisoning. nesteziol Reanimatol, 1998, 6:7

- [15] 李斌, 文亮, 朗中兵, 等. 活性炭和树脂血液灌流救治毒鼠强中毒的对比研究. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(9):610
- [16] 黄韶清, 赵德禄, 关福玉, 等. 急性毒鼠强中毒 161 例报道. 急诊医学, 1997, 6:202