

毒鼠强中毒的诊断与处理

张寿林, 茂柏

(中国预防医学科学院中毒控制中心, 北京 100050)

摘要: 毒鼠强为一种对人、畜具有剧烈毒性的灭鼠剂, 简称四二四, 俗称没鼠命、一扫光。政府明令禁止使用。水中溶解度低, 不易降解。大鼠 LD_{50} 为 $0.1 \sim 0.3 \text{ mg/kg}$, 为氰化钾的 100 倍。毒作用主要表现为兴奋中枢神经系统, 具有强烈的致惊厥作用。绝大多数中毒病例均由于误食或自服毒鼠强污染的食物所致。急性中毒的主要表现为四肢抽搐、惊厥、昏迷。多因强直性惊厥导致呼吸衰竭而死亡。毒鼠强中毒至今尚无特效解毒剂。治疗原则: 尽早彻底清除毒物, 迅速控制癫痫发作。

关键词: 毒鼠强; 中毒; 诊断; 治疗原则

中图分类号: R139.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2001)03-0163-03

Diagnosis and treatment of tetramine poisoning

ZHANG Shou-lin, Ding Mao-bo

(Poison Control Center, CAPM, Beijing 100050, China)

Abstract: Tetramine, a rodenticide, was strictly forbidden to use in China, the LD_{50} in rats is 0.1 mg/kg , that means the toxicity is as high as about 100 times than that of cyanides. Most poisoning cases were caused by polluted foods. The major clinical manifestations were epilepsy and coma etc. It still has no special antidote so far. The principles of treatment were elimination of the poison, control of epilepsy and various support measures.

Key words: Tetramine, Poisoning, Diagnosis, Treatment

毒鼠强是一种对人、畜均具有剧烈毒性的灭鼠剂。国外早已严格限制其使用。20世纪80年代,我国鼠害严重,毒鼠强开始在我国非法生产并广泛用于灭鼠。1991年,化工部、农业部分别发文禁止使用毒鼠强。然而由于多方面原因,屡禁不止,10年来中毒病例不断见诸报告^[1~10]。中国预防医学科学院1997在全国11个省市的集贸市场调查,在抽取的116种灭鼠剂中,毒鼠强占25%,其中在部分省市市场上,毒鼠强竟占到90%。从中国预防医学科学院中毒控制中心成立以来,接受的各地咨询电话中,毒鼠强中毒事件有130余起,累计中毒人数超过1000人,分布地域遍及全国25个省市。显然,这仅能部分地反映实际中毒情况。现今毒鼠强中毒已严重威胁我国人民生命与健康,也影响社会安定与发展。为了预防毒鼠强中毒,对中毒患者及早作出正确的诊断与处理,弄清提高治疗效果、降低病死率的关键技术问题,需要对毒鼠强中毒的临床进行深入细致的研究。本文就毒鼠强的毒理、临床表现及治疗作一简要概述。

1 理化性质

毒鼠强简称四二四、TET,俗称没鼠命、一扫光、三步例、闻到死。英文名Tetramethylene disulfotetramine,简称Tetramine。化学名为四亚甲基二砷四胺,分子式 $C_4H_8O_4N_4S_2$,相

对分子质量240.25,系有机氮化合物,纯品系白色粉末,无臭无味,熔点 $250 \sim 254^\circ\text{C}$,微溶于水,在水中溶解度为 0.25 mg/kg ,难溶于乙醇,稍溶于丙酮、氯仿。本品化学性质稳定,在环境和生物体内代谢缓慢,不易降解。1952年有人报告,在以毒鼠强处理过的土壤上生长4年后的冷杉,所结的种子能毒死野兔^[11]。

2 毒理学

2.1 毒性

剧毒。大鼠 LD_{50} 为 $0.1 \sim 0.3 \text{ mg/kg}$,小鼠 MLD 为 0.2 mg/kg 。其毒性大约为土的宁的5倍、氰乙酰胺的3~30倍、氰化钾的100倍。以质量分数0.1%毒鼠强溶液浸泡的大米1粒饲鼠即可致死^[2]。小鼠中毒2~3分钟内表现兴奋、翘尾、跳动、阵发性痉挛、抽搐、呼吸困难,多在30分钟内死亡^[13]。本品对人的口服致死量为 $0.1 \sim 0.2 \text{ mg/kg}$ (5~12mg)。此外,毒鼠强可造成二次中毒。

2.2 作用机理

毒鼠强的毒作用主要表现为兴奋中枢神经系统,具有强烈的致惊厥作用。而对周围神经、神经肌接头及骨骼肌无作用^[14]。Smythies在1974年提出毒鼠强的致惊厥作用可能是拮抗 γ -氨基丁酸(GABA)的结果^[15]。GABA是脊椎动物中枢神经系统抑制性物质,对中枢神经系统有强而广泛的抑制作用。GABA被毒鼠强抑制后,中枢神经呈现过度兴奋而导致惊厥。Jame认为毒鼠强对GABA的拮抗作用是由于阻断了GABA受体,这种作用是可逆的^[16]。似乎可以解释中毒患者在度过急

收稿日期: 2001-02-12

作者简介: 张寿林(1936—),男,江苏南京人,研究员,主要从事中毒性神经病的临床与科研工作。

性发作期后, 一般不会再发生癫痫发作。

2. 3 毒代动力学

毒鼠强可经胃肠道和呼吸道吸收, 但不易经完整的皮肤吸收。Radwan 等报告小鼠口服¹⁴C标记的TET可很快从胃肠道吸收入血, 10分钟即达吸收高峰, 高峰浓度几乎维持48小时, 72小时后才明显下降, 无明显选择性地分布于各组织器官。48小时内50%以上的TET以原形从粪、尿中排出, 96小时后基本排完, 粪中排出量较尿液高3倍多, 而尿中除原形外, 尚含其代谢产物^[14]。有作者报告服毒鼠强15天还能从尿标本中检出^[5]。我们随访的患者中有1例在中毒后4个半月血中仍可测出毒鼠强, 但无抽搐发作。显然, 有关毒鼠强在体内的分布、存留、代谢及中毒机理等问题, 尚待进一步研究。

2. 4 病理

同济医科大学对5例TET中毒尸检病例发现, 窒息现象较明显, 脑、肺、心、肝等瘀血、水肿, 尤以脑部充血、水肿为明显, 有时蛛网膜下腔出血, 偶见脑干点状出血或心乳头肌多发性肌溶灶及心肌收缩带坏死^[17]。宁氏报告3例毒鼠强肝活检, 主要发现为肝细胞水肿与脂肪变性, 未见肝细胞坏死; 2例电镜检查发现肝细胞线粒体明显减少, 滑面内质网减少、粗面内质网脱颗粒。此外从陕西、河南、江西报告毒鼠强中毒病理资料也见多处内脏充血、出血, 特别是脑部充血、蛛网膜下腔出血等变化^[1, 10], 说明TET对多个实质性器官均有作用。这些变化是否与持续性痉挛时内脏器官缺氧, 或者毒物对器官特别是对脑部的直接作用有关, 尚待进一步观察研究。

3 临床

3. 1 中毒原因

从收集到的有关文章显示, 仅有3起12例为生产性中毒^[2, 3, 7], 一般是从事毒鼠强的包装而接触较高浓度粉尘所致, 绝大多数中毒病例均由于误食或自服毒鼠强污染的食物如饭、粥、面食、菜或点心等所引起。值得注意的是, 还有不少病例是因为滥用毒鼠强引起环境污染造成饮水或粮食^[18]污染所致。因此食源性为毒鼠强中毒主要病因, 胃肠道是其要侵入途径。

3. 2 临床表现

毒鼠强中毒潜伏期短, 多在进食后10分钟~半小时突然发病, 短时5分钟, 但也有个别病例潜伏期较长, 达13小时^[5]。急性中毒的主要表现为四肢抽搐、惊厥, 多因强直性惊厥导致呼吸衰竭而死亡。

3. 2. 1 神经系统: 中枢神经系统是毒鼠强中毒的主要靶器官。首发症状有头痛、头昏、无力, 有的出现口唇麻木、酒醉感, 重者有意识模糊、躁动不安、四肢抽搐。典型病例全身阵发性强直性抽搐, 发作时可伴意识丧失、头颈后仰、双眼上翻、牙关紧闭、口吐白沫、咬破舌及尿失禁, 类似癫痫大发作。每次发作持续数分钟至十多分钟, 一天可发生数次至数十次, 严重者呈癫痫持续状态, 剧烈的抽搐导致呼吸衰竭、死亡。徐林发等报告71例毒鼠强中毒中, 14例死于呼吸

衰竭^[7]。部分患者在痉挛控制后出现精神症状。中枢神经系统损害为可逆性, 一般经3~10天缓解, 部分重症患者可持续半月以上, 一般不留有神经系统后遗症^[5, 9], 心电图可显示阵发性慢波或棘慢波综合。

3. 2. 2 消化系统: 中毒者有恶心、呕吐、上腹部烧灼感、腹胀痛, 严重者呕血。中毒后3~7天部分患者出现肝肿大及肝区压痛, 肝功能异常, 一般在一月内恢复。

3. 2. 3 循环系统: 有心悸、胸闷等症状, 严重者可有休克。还可有窦性心动过速、过缓, 而后者更为多见, 严重者心率慢至每分钟30次^[5, 9]。此外可见ST段下移, 个别者抬高、QT间期延长、T波低平或倒置改变, 显示心肌损伤或缺血, 多在1~2周后恢复。部分患者心肌酶(AST、LDH、CPK)活性增高。酶活性增高可能主要与抽搐有关, 而非本毒物导致的心肌损害^[8]。

3. 2. 4 呼吸系统: 徐林发等报告的71例毒鼠强中毒中有21例呼吸衰弱、14例肺水肿、1例咯血^[7]。其他报告均较重视呼吸衰竭, 但很少提及肺水肿、咯血。

3. 2. 5 泌尿系统: 毒鼠强中毒对肾脏一般影响不大。部分患者尿中可见蛋白、红细胞, 少数血中尿素氮升高。黄韶清等报告1例中毒后16小时开始无尿, 24小时尿量只有20毫升, 为肉眼血尿。血中尿素氮、肌酐升高。符合急性肾功能衰竭^[9]。亦有报告中毒3天后出现肾功能衰竭^[9]。

3. 2. 6 其他: 少数患者可有出血表现, 如呕血、鼻衄、黑便或皮下出血等, 血糖、血钾降低, 其临床意义如何尚需进一步观察。

3. 3 诊断

毒鼠强中毒诊断一般不困难, 依据为(1)有鼠药的接触史或食入史, 尤其是在摄食后集体发病更有意义;(2)以阵发性抽搐、惊厥为主要临床表现, 可伴有精神症状, 及心、肝等脏器功能损害;(3)血、尿、呕吐物、胃液用气相色谱-质谱分析仪(GC/MS)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、脑瘤、脑血管病、代谢障碍等疾病。在实践中, 需要解决的是与氟乙酰胺急性中毒的鉴别。一般来说, 毒鼠强中毒的潜伏期较氟乙酰胺短, 而测定血、尿、呕吐物中的毒物具有决定性鉴别价值。

4 治疗

毒鼠强中毒至今尚无特效解毒剂。治疗原则: 尽早彻底清除毒物, 迅速控制癫痫发作, 积极防治呼吸衰竭与脑水肿, 保护心、肝等脏器功能, 具体措施如下。

4. 1 消除毒物

口服中毒者及早采取催吐、洗胃、导泻。有报告中毒患者虽经洗胃并留置胃管, 于起病后15小时死亡。但死后取胃内液体仍可测出毒鼠强, 浓度达 $6.9\mu\text{g/ml}$ ^[8]。因此, 我们主张不仅要尽早洗胃, 而且应留置胃管24小时, 以利反复清洗, 减少毒物的吸收。同时应从胃管灌入活性炭50~100克, 以吸附残存在胃粘膜上的毒鼠强。考虑到毒鼠强部分从粪中排出,

因此,在洗胃后辅以导泻是必要的。此外,血液净化(血液灌流、血液透析、血浆置换)可加速毒鼠强的排除,减轻中毒症状、缩短病程,并有可能减轻毒物对脏器的损害。国内报告显示其中的活性炭灌流使用较多,效果较好^[4~6],即使中毒已48小时使用效果仍确实可靠^[3]。活性炭有吸附血中毒鼠强的作用,经治疗后可使血中毒鼠强浓度降低,其活性炭的提取液能测出毒鼠强^[5~6]。因此,凡有条件进行血液净化的医院,对毒鼠强中毒,特别是重度中毒患者,建议尽早使用。

4.2 积极控制癫痫大发作

一般主张使用苯巴比妥钠和安定,肌注或静脉注射,视病情反复使用。为了有效控制癫痫发作,有作者主张上述两药联合使用,在抽搐终止后,苯巴比妥应继续使用一周左右^[7]。也有作者提出抗惊厥治疗一般要持续1~3天,甚至7~14天,个别甚至长达30天^[19]。如上述药物不能有效控制抽搐发作,应考虑使用阿米妥或硫喷妥钠,缓慢静脉注入。

4.3 积极防治呼吸衰竭与脑水肿

鉴于呼吸衰竭是毒鼠强中毒死亡的主要原因,对有急性肺水肿、呼吸道分泌物增多、频繁的强直性抽搐及大剂量使用镇静止痉剂的患者,要及时给予气管插管或气管切开,并备有呼吸机。何跃忠等报告3例毒鼠强中毒患者因早期反复强直性抽搐,短时间内给予大量镇静剂,呼吸有暂停现象,未及时给予气管插管或气管切开,造成呼吸中枢抑制而死亡^[8]。此外,要重视脑水肿的早期治疗,避免或减轻脑组织的损害,对有抽搐的患者应使用甘露醇、速尿及地塞米松^[7]。

4.4 对症与支持疗法

对心、肝、肾损伤的综合治疗,特别是对心率明显减慢者,要考虑应用体外起搏器。宁佩英报告对2例心肌损伤明显、心率降至每分钟38次并发生阿斯综合征患者,及时采用起搏器抢救成功^[5]。

4.5 关于解毒剂

近期有个别报道,应用二巯丙磺钠对毒鼠强中毒进行治疗有效^[20]。也有报道小鼠染毒前用二巯丙磺钠和二巯丁二钠处理能延长毒鼠强中毒小鼠的惊厥潜伏期及死亡时间,降低中毒小鼠死亡率^[21]。但是否是毒鼠强中毒特效解毒剂尚需进一步实验研究以探索毒作用,同时需要在临床上严密的设计、科学的分组,以验证、评价药物的疗效。

参考文献:

- [1] 殷大奎,王克安.中国不明原因突发性公共卫生事件追述(第一集)[M].北京:中国医药出版社,2000.257-275.
- [2] 郝凤桐.毒鼠强急性中毒1例报告[J].中华劳动卫生职业病杂

志,1992,10(1):34.

- [3] 曹春燕.急性毒鼠强中毒3例分析[J].中国工业医学杂志,1994,4(4):46.
- [4] Guan FY, Liu YT, Luo Y, et al. GC/MS identification of tetramine in samples from human alimentary intoxication and evaluation of artificial carbonic kidneys for the treatment of the victims [J]. J Anal Toxicol, 1993, Jul-Aug 17 (4): 199.
- [5] 宁佩英,何绮娜,于富军,等.急性毒鼠强中毒52例[J].中华劳动卫生职业病杂志,1997,15(2):108.
- [6] 黄韶清,赵德银,关福玉,等.急性毒鼠强中毒161例报告[J].急诊医学,1997,6(4):202.
- [7] 徐林发,莫文梅,刘建英.急性毒鼠强中毒71例分析[J].急诊医学,1998,7(4):232.
- [8] 何跃忠,张晋,宋修补.毒鼠强急性中毒死亡病例分析[J].中国临床医生,2000,专刊:1-2.
- [9] 王乃硕,陈仁强,孙宝凤,等.52例毒鼠强中毒调查报告[J].中国公共卫生,1998,14(11):693.
- [10] 陈彩金.毒鼠强中毒误诊死亡1例[J].法医学杂志,1997,13(3):156.
- [11] 柳枢.化学灭鼠法[A].鼠害防治大全[M].第1版.北京:北京出版社,1988.169.
- [12] 消毒杀虫灭鼠手册编写组.消毒杀虫灭鼠手册[M].北京:人民卫生出版社,1980.499.
- [13] 唐小江,邝守仁,李来玉,等.毒鼠强的毒性与中毒治疗[J].中国职业医学,2000,27(1):52.
- [14] Radwan MA, Dodge WE. Fate of radioactive tetramine in small mammals and its possible use as seedling protectant. Northwest Science, 1970, 44(1): 25.
- [15] Smythies JR. Relationships between the chemical structure and biological activity of convulsants [J]. Ann Rev Pharmacol, 1974, 14: 9.
- [16] Jame Roberts C. The action of seven convulsants as antagonists of the GA-BA response of Limulus neurons [J]. Comparative Biochemistry and Physiology, 1981, 70: 91.
- [17] 周亦武,刘良,唐龙,等.毒鼠强中毒尸检5例病理分析[J].法医学杂志,1998,14(4):214.
- [18] 蔡茂仁,史丽娟,李公民,等.一起毒鼠强严重中毒事件的调查分析[J].中国媒介生物学及控制杂志,1998,9(1):64.
- [19] 黄韶清.毒鼠强中毒的诊断与治疗[J].急诊医学,2000,9(4):272.
- [20] 应斌宇,陈振洲,陈志康,等.二巯丙磺酸钠解救急性四次甲基二硫四胺中毒的临床观察[J].中华内科杂志,2000,39(2):100-102.
- [21] 朱桐君,张春颖,陈醒言,等.巯基化合物对毒鼠强中毒小鼠的保护作用[J].温州医学院学报,2000,30(1):3.