

氧化磷酸化解偶联剂中毒临床诊治进展

张洪鑫 宫玉 孟娜 田英平

河北医科大学第二医院急诊科, 石家庄 050051

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.03.033

1 氧化磷酸化与氧化磷酸化解偶联剂

氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 是指糖、脂肪、蛋白质等营养物质在细胞内通过多步反应进入三羧酸循环后将产生的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 和还原型黄素腺嘌呤二核苷酸 (reduced flavin adenosine dinucleotide, FADH₂) 通过电子传递链 (electron transport chain, ETC) 逐级传递, 传递过程中释放的能量将二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 磷酸化生成三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的过程。

氧化磷酸化解偶联剂 (oxidative phosphorylation uncoupler, OPU) 是一类不直接作用于氧化呼吸链中蛋白复合体与 ATP 合酶而使氧化呼吸链电子传递与 ADP 磷酸化解偶联, 进而阻断 ATP 生成的化学物, 线粒体 OXPHOS 是机体 ATP 的主要来源, OPU 使这部分 ATP 不能或减少生成, 并促使氧化呼吸链电子传递过程中产生的 H⁺ 电化学梯度势能以热能形式释放, 导致机体能量代谢障碍及过热反应。与 OPU 不同, 氧化磷酸化抑制剂 (oxidative phosphorylation inhibitor, OPI) 通常是指直接或间接作用于线粒体 ETC 中的各个蛋白复合体 (包括 ATP 合酶) 而抑制 ATP 合成的一类化学物, 不仅抑制电子传递, 也抑制氧的吸收利用, 如氰化物、CO 等, 中毒后一般无过热表现; OPU 中毒后通常认为其加速呼吸链的电子传递, 刺激线粒体氧耗增加, 逐渐耗竭细胞内能量。

2 氧化磷酸化解偶联剂的分类

依据 OPU 的结构和来源不同, 可分为化学解偶联剂和天然解偶联剂。

2.1 化学解偶联剂

2.1.1 弱酸质子型解偶联剂

弱酸质子型解偶联剂具有亲脂性和酸性 (一般为弱有机酸), 该类解偶联剂的最典型代表即为取代酚类, 包括氯酚类、硝基酚类, 其他双酚类和羟基化多溴联苯醚等生产活动的污染物也具有解偶联作用。常见有五氯酚 (pentachlorophenol, PCP)、五氯酚

钠 (sodium pentachlorophenol, NaPCP)、2,4-二硝基苯酚 (2,4-dinitrophenol, DNP) 以及虫螨腈 (chlorfenapyr) 等。

2.1.2 离子载体型解偶联剂

离子载体型解偶联剂实质上是一类增加膜对某些离子通透性的载体, 其解偶联活性一般弱于弱酸质子型解偶联剂, 包括一些细菌产生的抗生素, 如缬氨霉素 (valinomycin)、短杆菌肽 (gramicidin) 等; 还包括一些羰基氰化物, 如羰基氰-对-三氟甲氧基苯胺 (FCCP)、羰基氰-3-氯苯胺 (CCCP) 等。

2.1.3 其他化学解偶联剂

一些其他化学物, 如 Ca²⁺、Cu(OP)₂⁺、2,4-二(对氯苯胺)嘧啶、3-乙烯基吡啶衍生物、巴比妥类药物、水杨酸类等化学物也具有氧化磷酸化解偶联作用。

2.2 天然解偶联剂

2.2.1 解偶联蛋白 解偶联蛋白 (uncoupling protein, UCP) 是一种线粒体内膜蛋白, 为内源性解偶联剂。人体存在多种内源性解偶联蛋白, 如 UCP1、UCP2、UCP3、UCP4、UCP5。这些蛋白的分布有所差异, UCP1 主要在棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 中表达, UCP2 分布于人体多种组织和细胞, UCP3 在骨骼肌和心脏中高表达, UCP4、UCP5 主要在脑组织中表达。

2.2.2 腺嘌呤核苷酸转位酶 腺嘌呤核苷酸转位酶 (adenine nucleotide translocase, ANT) 是一类位于线粒体内膜, 与细胞凋亡和能量代谢密切相关, 催化 ADP 与 ATP 交换, 具有解偶联效应的跨膜转运蛋白^[1]。依据组织表达特异性和细胞的生理病理状态, 可分为 ANT1~ANT4 四种亚型。

2.2.3 其他天然解偶联剂 除上述两类以外, 人体还存在许多天然解偶联剂。如游离脂肪酸 (FFA), 可通过与 UCP1 协同或直接引起氧化磷酸化解偶联^[1], 维持体温; 甲状腺激素 (thyroid hormones, THs) 也是一类内源性解偶联剂, 对于维持体温同样有重要意义; 研究发现, 褪黑素 (Melatonin, MT) 也具有氧化磷酸化解偶联剂作用^[1]。

3 氧化磷酸化解偶联剂中毒概况

天然解偶联剂一般存在于机体正常组织细胞, 参与维

持生命活动,通常情况下对机体无损害作用,而通过外界条件干预(如一些药物)及组织细胞病理状态(如某些情况下的细胞应激)可使天然解偶联剂生理功能改变,解偶联效应增强,如 FFA 能增强 UCP1 解偶联效应^[1],尚未见天然解偶联剂临床中毒相关报道;化学解偶联剂则是 OPU 中毒的主要类型,作为一种外源性解偶联剂,多由人工化学合成,尤其作为农药用于杀虫、杀螨、灭螺等,其独特的作用机制与传统农药截然不同,且不易与其它药剂发生交互抗性,在农业生产中应用日益广泛,如虫螨脲、DNP、PCP 及其钠盐(NaPCP)等;以解偶联为靶标的多种疾病治疗药物的研究也被广泛开展,诸如代谢综合征、神经退行性疾病、衰老、缺血再灌注、癌症等疾病治疗药物的发现和开发受到重视,如曾用于减肥的 DNP 及其衍生物,巴比妥类及水杨酸则是临床常用药物,工业性污染物产生的 OPU 更为复杂。近年来,随着 OPU 在农药、医药、污水净化剂等方面开发使用和普及,OPU 中毒事件日益突显,依据接触的毒物剂量和起病急缓也分为急性中毒和慢性中毒。急性中毒多见于短期内接触中毒剂量的农药或医药,取代酚类解偶联剂急性中毒报道较早,DNP 作为减肥药曾风行一时,1918 年报道了第一例由 DNP 急性中毒引起的死亡病例^[2]。随后美国食品药品监督管理局因其具有严重中毒反应而于 1938 年禁用该化合物。然而近年来 DNP 急性中毒及死亡事件却屡见不鲜,澳大利亚新南威尔士州毒物中心报道 2017 年和 2018 年 DNP 中毒病例急剧增加^[3],2020 年仍不断有 DNP 中毒病例报道^[3-4],Potts 等^[4]统计 204 例 DNP 中毒患者中致死率达 15%;同为取代酚类的 PCP、NaPCP 从 1936 年起逐渐被用作杀虫剂、抗菌剂和防腐剂等,国内主要用于灭螺,使用过程中由于防护措施不当而引起中毒,上世纪 50 年代国外就有职业暴露急性中毒的报道,2018 年 Honda 等^[5]研究表明 PCP 可在 9 个国家人群尿中检出,2019 年国内一项研究发现 427 名儿童尿样中 PCP 检出率达 99.1%^[6]。上世纪末至本世纪初,国内 PCP、NaPCP 急性中毒的报道不断增多。病例报道提示 PCP、NaPCP 急性中毒病死率在 12.5%~100%^[7-9],病死率与就诊时间、暴露程度及医疗有关,暴露剂量小、及时诊治可减少甚至避免死亡^[8-9],但当前缺乏流行病学病死率资料。与酚类化合物不同的是,虫螨脲是美国氰胺公司(现属巴斯夫)上世纪 80 年代后期开发的一种新型杀虫杀螨剂,于 1994 年进入实际应用,尤其 10% 虫螨脲悬浮剂的开发,使此农药的应用前景更加开阔,随着我国市场需求,虫螨脲逐渐广泛生产和使用,截止 2022 年 5 月 31 日,我国有 196 家登记有效期内农药注册企业生产虫螨脲或含虫螨脲的混配农药,尤其近 3 年注册企业数量占比近 62%^[10],国内急性中毒事件自 2017 年起陆续被报道,截止 2022 年 5 月 31 日,国内共报道 22 例^[11-25],致残 1 例,死亡 20 例,

病死率约 90.9%。日本中毒咨询中心的资料也显示,近年虫螨脲中毒呈上升趋势,有完整资料的 9 例中死亡 8 例,病死率 88.9%^[26];此外,具有解偶联效应的医药,诸如巴比妥类、水杨酸类等也可引起急性中毒^[27-28]。OPU 所致慢性中毒则有着更为复杂的临床特征与毒理学机制,通常认为 OPU 在人体长期蓄积或较长潜伏期后出现慢性中毒,也可在中毒“假愈期”后出现原有症状加重或新出现其他表现。鉴于 OPU 的广泛存在、严重中毒反应及缺乏特效解毒剂等,临床应关注其在人群中的暴露水平、毒性损害及毒理学机制,更应重视诸如虫螨脲等新型 OPU 农药的急、慢性中毒。

4 氧化磷酸化解偶联剂中毒机制

4.1 急性中毒机制

OPU 的急性中毒机制主要是其氧化磷酸化解偶联效应^[2,8,20]。OPU 阻碍了氧化呼吸链电子传递与驱动 ADP 生成 ATP 的偶联,即破坏了跨线粒体内膜的 H^+ 电化学梯度,降低了 H^+ 从线粒体内膜胞质侧通过 ATP 合酶中的 F_0 通道返回至线粒体内膜基质的势能。不同的化学解偶联剂引起解偶联的机制又有着各自的特点。目前对虫螨脲、PCP、DNP 等此类弱酸质子型解偶联剂作用机理有了深入的认识,Ozaki 等^[29]通过解偶联剂 3, 5-二叔丁基-4-羟基亚苄基丙二脲(SF6847)和 DNP 建立了 H^+ 转移模型,研究了 H^+ 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^+ 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,在线粒体内膜基质碱性环境下解离出 H^+ ,从而降低线粒体内膜两侧 H^+ 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^+ 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着质子化和去质子化。对于离子载体型解偶联剂,通常认为其镶嵌于膜磷脂双分子层,提供了一条不需经 ATP 合酶的通道,该通道可允许除 H^+ 以外的其他一价阳离子从线粒体内膜胞质侧流入线粒体内膜基质侧,破坏 H^+ 电化学梯度。

OPU 引起解偶联效应后,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要,从而对组织器官尤其对能量需求敏感的神经系统、心血管系统等产生明显损伤反应;另一方面,跨线粒体内膜的 H^+ 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 OPU 中毒危害性认知有待深化,对其毒代动力学和毒理机制所知甚少,对中毒过热与体温调节中枢(preoptic anterior hypothalamus, POAH)的关系也尚不明确,临床对 OPU 中毒认识多来源于病例报道,如虫螨脲

尽管将其归类为中等毒性,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^[20-21],DNP 人致死剂量通常为 20~50 mg/kg^[30],但 DNP 剂量低于 5 mg/kg 时也可致死^[2];NaPCP 对人体急性致死量为 2 g 左右^[9];而传统药物了解较为充分,如水杨酸盐在血液中浓度大于 35 mg/dL 时会发生水杨酸毒性综合征^[27];巴比妥中毒量为 2~7 g,致死量为 4~9 g,其中具有长效代表性的苯巴比妥血清浓度为 50 mg/L 时可引起中毒,80 mg/L 可致死^[28]。急性中毒的主要致死表现均为机体过热和中枢神经严重损害。

4.2 迟发性中毒机制

迟发性中毒多发生于长期小剂量接触 OPU 或急性中毒“假愈期”后,发生的时间与暴露剂量及潜伏期的关系目前未见明确报道。但暴露剂量越小,潜伏期越长^[20-21]。国内外均有 OPU 迟发性中毒病例报道,而临床对其认识有限,极易漏诊。其中,以迟发性神经系统损害更为典型。

虫螨脞可引起迟发性中枢神经系统中毒性改变^[15,21];PCP 可在人体内蓄积,有潜在神经毒性,并可降低乙酰胆碱酯酶活性^[31]。OPU 引起迟发性神经系统损害的机制可能如下:其一,人脑毛细血管内皮细胞是以类脂为双分子层的膜结构,能够允许 OPU 等具有脂溶性的物质通过;其二,小剂量 OPU 从消化道、呼吸道等不同途径通过血脑屏障,进入线粒体以及影响神经系统相关酶的活性、Na⁺-K⁺ 泵功能、轴突运输等需要时间;其三,某些 OPU 毒物已被证实或可疑转化为代谢产物后发挥作用,如虫螨脞,消化道吸收不仅存在肠-肝循环^[26],也需在体内代谢为 CL303268 后发挥解偶联效应^[22,32],此外,Wang 等^[33]研究发现 PCP 使 T-24 和常氏肝细胞中 50% 细胞死亡所需的浓度是其代谢产物 TCHQ 的 5~10 倍,进一步发现在用 TCHQ 处理的细胞中,hsp70 基因的表达增加 2~3 倍,bcl-2/bax 蛋白的表达显著降低,而 PCP 处理的细胞中未发现显著变化,说明长期接触 PCP、NaPCP 后发挥毒性效应的可能是其代谢产物 TCHQ,而不是 PCP 及 NaPCP 原型本身,这可能是 PCP、NaPCP 迟发性中毒的一种机制;其四,患者早期行血液净化等治疗,可能暂时清除了或减少了血液中毒物,而毒物储存库中的 OPU 仍可缓慢释放入血^[13],发挥毒害作用。

4.3 环境内分泌干扰效应及遗传毒性

环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)是指由于干扰生物体内激素合成、分泌、运输、结合作用或分解,致生物体生殖机能、神经系统和免疫系统等功能障碍及各种癌症的外来物质^[34]。目前,已被证实许多 EEDs 是农药,Mnif 等^[35]在 2011 年报道作为 EEDs 的农药有 105 种,其中 46% 为杀虫剂,并指出 PCP 是一种 EEDs,具有弱雌激素和抗雄激素作用。近年来,发现更多

的 OPU 毒物呈现内分泌干扰效应,包括 DNP、虫螨脞等^[2,36-37]。通过动物实验发现不同的 OPU 又有着各自的损伤靶点和干扰机制。

PCP、NaPCP、DNP、虫螨脞等 OPU 毒物具有生殖与发育毒性。Huang 等^[38]以不同浓度 PCP 染毒妊娠 ICR 小鼠,发现 0.2 mg/kg 和 2 mg/kg 暴露组小鼠胚胎丢失率较高,异常胚胎数显著增加,且 0.2 mg/kg 暴露组中活胎体重明显下降;通过实验进一步发现妊娠早期 PCP 可诱发小鼠胎盘 miR-30a 下调,导致 Beclin1 与 miR-30a 结合减少,Beclin1 表达上调,诱导自噬引起小鼠胚胎死亡,揭示了 PCP 的发育毒性及自噬途径的可能机制,PCP 还具有生殖毒性^[38],NaPCP 进入体内后分解为 PCP,具有类似的生殖与发育毒性。研究发现,以 DNP 灌胃染毒大鼠^[37],DNP 在 30 mg/(kg·d) 剂量时,精原细胞数量减少,存活雄性和雌性幼鼠的活产指数和体重显著下降,具体机制有待探讨。Zhao 等^[39]通过 LC1、LC20、LC50 浓度的虫螨脞染毒韭菜迟眼蕈蚊幼虫后发现幼虫的存活概率显著减低,且 LC50 浓度的虫螨脞染毒韭菜迟眼蕈蚊成虫后总繁殖率低于对照组,对虫螨脞所致生殖与发育毒性的机制尚不清楚。临床尚未见人类 OPU 急性中毒后致生殖与发育障碍的相关病例报道。

诸多 OPU 毒物还具有遗传毒性、致突变性或致癌性。研究较多的是 PCP,首先,PCP 具有致癌性,可诱发多种恶性肿瘤^[40];其次,Maheshwari 等^[40]通过单细胞凝胶电泳发现淋巴细胞染毒 PCP 后出现的明显的 DNA 氧化损伤及 DNA 链断裂,表明 PCP 具有致突变性和遗传毒性。虫螨脞的遗传毒性和致突变性尚存在争议^[41],不同的动物实验有不同的结果和观点,目前临床尚无虫螨脞的致癌性报道。此外,已经发现 DNP 具有致畸性、致突变性和致癌性^[2],但未见具体毒理作用机制的阐述。

5 氧化磷酸化解偶联剂中毒的临床表现

5.1 急性中毒表现

OPU 急性中毒后共同的临床表现为机体过热反应和多器官功能受损甚至衰竭,理论上 OPU 中毒可引起任何需氧需能器官损伤,但通常以需能敏感的神经、心血管系统表现突出,不同种类 OPU 具有不同的理化特性,中毒后有其各自不同的临床特点,临床表现也与暴露途径、剂量、机体状态及环境相关。

OPU 毒物暴露后潜伏期与暴露剂量、暴露途径均有关,可立即或数小时至数天出现中毒表现^[8-9,20,24],急性中毒临床表现复杂,缺乏特异性,中毒初期通常无严重症状,患者常以发热、出汗及头晕、乏力、恶心等非特异性症状就诊。随着病情进展患者可出现进行性高热、大汗、多系统损害、代谢性酸中毒、电解质紊乱等,其中,高热似乎是病情迅速恶化的早期迹象,常伴出汗甚至大汗,随着病情进展体

温可持续升高,最高可达 40~42℃^[8-9,20];多系统损伤表现以神经系统和心血管系统更为明显,神经系统多呈进行性损害,表现为不同程度的意识障碍加重、抽搐、视觉障碍,甚至出现截瘫和肌肉僵硬等^[2,15,18];值得注意的是,具有解偶联效应的药物如巴比妥类、水杨酸类药物中毒常以中枢神经系统症状进行性加重为表现^[27-28],病情进展可发生僵直、震颤、甚至死亡;心血管系统损害多为心肌缺血损伤以及诱发各种心律失常甚至停搏^[2,14,18],也可表现为休克、循环衰竭等急性病症^[2,42];OPU 中毒进展期也可出现酸中毒和高钾血症^[2,4,15]。OPU 中毒患者的肾功能早期多无明显损害或损害很轻^[20],但病情严重者可出现急性肾损伤^[2]。其他系统的表现与暴露途径和毒物种类也有关系,消化道接触患者早期多有恶心、呕吐、腹痛等症状^[15-16,23],并可伴肝损伤;皮肤接触 NaPCP 的患者,多伴有污染部位的刺痛、烧灼感、皮疹等^[8],药物入眼可引起眼部刺痛、流泪及结膜炎^[8];与其他 OPU 毒物不同的是,不论通过消化道还是非消化道途径暴露于 DNP,中毒患者皮肤或器官可呈局部棕黄色,并可出现皮疹^[2,30];呼吸系统症状可源于吸入 OPU 毒物,也可为其他暴露途径所致表现,初期多为气短、呼吸急促,病情进展期可出现呼吸减慢、缺氧等表现,甚至出现呼吸衰竭^[9,18,20]。

5.2 迟发性毒性表现

OPU 进入机体后各器官、系统功能变化错综复杂、相互影响,可直接或间接引起迟发性中毒表现,目前认为,长期小剂量接触 OPU 或中毒症状较轻患者可出现迟发性毒性表现,且不同的毒物表现不一。迟发性神经系统症状是较为突出的共同表现,起病隐匿,极易漏诊,症状与急性中毒神经系统表现相似或更为严重,如国内有报道虫螨脞中毒患者 1 周后出现双下肢麻木无力^[15],国外 Miranda 等^[43]报道一名 17 岁女性服用 DNP 减肥数周后出现肌痛、昏睡,Peper 等^[44]通过对 15 名妇女长期低剂量暴露于木材防腐剂的研究发现血清中 PCP 平均浓度为 43.6 g/L,且注意力、神经行为和认知等均受到影响。此外,尚有 OPU 个别迟发性毒性表现,如虫螨脞可引起迟发性高热^[45],PCP 小剂量长期蓄积可致免疫毒性^[33],DNP 中毒可致外周神经炎、白内障等毒性表现^[2]。

6 诊断与鉴别诊断

OPU 中毒诊断的关键在于早期识别,毒物接触史是目前临床中毒诊断的基石,考虑到 OPU 中毒的迟发毒性,尤其虫螨脞中毒暴露剂量偏小时潜伏期较长,当毒物暴露史明确伴有或不伴有发热出汗、中枢神经系统非特异性症状时即应考虑诊断并寻求血、尿毒物分析检测。仔细询问误服、自服、皮肤和呼吸道等途径接触史或可疑 OPU 暴露史及临床表现,可减少误、漏诊,一般实验室检验与影像学表现

缺乏特异性,心肌酶谱、肝肾功能、血乳酸水平等对揭示中毒有一定意义,头颅 CT 或 MRI 主要用于评价 OPU 引起的中枢神经系统改变。可靠的血液、尿液检测分析是临床确诊的依据。

急性 OPU 中毒应与有类似临床表现的疾病和中毒相鉴别。OPU 中毒早期临床表现缺乏特异性,当毒物接触史不明时诊断、鉴别诊断困难,需与引起发热和中枢神经损害的各种感染性疾病尤其中枢神经感染、中暑相鉴别;金属或聚合物吸入可引起烟雾热,但多有呼吸道黏膜刺激症状、相关职业暴露等表现。

同样影响能量代谢的毒物有 OPI、硝氯酚等。OPI 通常不引起发热,如氰化物中毒表现为神志丧失、代谢性酸中毒、心肺功能衰竭等,CO 中毒常有 CO 气体明确接触史,表现为口唇樱桃红、血液 COHb 升高等;硝氯酚虽不归类为 OPU,但通过抑制琥珀酸脱氢酶阻碍三羧酸循环,减少 ATP 生成,急性中毒与 OPU 急性中毒有相似表现,如常伴有发热、出汗^[46],部分患者还有肌痉挛、抽搐、瘫痪、尿便潴留等表现,神经系统也是硝氯酚中毒的主要靶点,可引起不可逆性视神经损害^[46],造成视力下降甚至失明,此外,肌肉损伤如肌痛、血液 CK-MB 显著升高也较为常见,硝氯酚中毒通常潜伏期较短、视神经损害出现较早,毒物接触史和毒物检测分析是鉴别诊断的关键。

7 氧化磷酸化解偶联剂中毒的治疗

OPU 中毒尚无特效解毒剂,治疗策略多源于病例报道和专家意见,主要采取血液净化(blood purification, BP)及对症支持治疗等。OPU 中毒后高热必将进一步耗竭 ATP 形成恶性循环,要求迅速控制体温,可采取物理及药物降温,由于水杨酸类药物也具有解偶联作用,不主张应用,丹曲林(dantrolene)退热适用性缺乏循证医学证据^[2,4,42],冬眠疗法可以试用^[9,12]。肾上腺皮质激素使用尚有争议^[9,16-17],虫螨脞中毒应用包括大剂量激素冲击疗法未显示有益或改善预后,从我们有限的观察,应用糖皮质激素降温效果也并不理想。持续床旁血滤(CRRT)不仅可以清除毒物,也可作为降温的措施。血液净化是目前广泛应用的“广谱”排毒措施,OPU 毒物具有亲脂性和电子亲和性,理论上血液灌流(hemoperfusion,HP)有一定疗效,CRRT、血液透析(hemodialysis,HD)和血浆置换(plasma exchange,PE)等应用研究,尚缺乏有效证据,尤其虫螨脞中毒应用,均未能改变其“普遍致死”的预后^[12-13,20],血液净化的时机、方法、疗程和指征有待探讨。脂肪乳剂能够改善亲脂性药物过量引起的毒性反应,Davy 等^[47]报道使用静脉注射脂肪乳剂救活了 1 只虫螨脞中毒的拉布拉多猎犬,但尚未见脂肪乳剂用于人类 OPU 中毒的报道,其可行性及疗效有待验证;国内有个案报道认为^[15],使用免疫球蛋白治疗虫螨

睛中毒后截瘫有效,有待更多病例观察。

综上所述,OPU 毒性强,中毒后病死率高,缺乏特效解毒剂,目前已知各种治疗措施均不能令人满意,且临床对 OPU 毒理机制和毒代动力学的认识十分有限,中毒早期诊断缺乏客观依据,极易漏、误诊,虽有相似之处,但不同 OPU 中毒又具有各自临床特点,OPU 中毒的流行病学调查也处于空白,各种诊疗标准、共识、指南更是匮乏。随着剧毒、高毒有机磷杀虫药的禁用及“后百草枯时代”的到来,诸如虫螨腈等新型 OPU 农药及多种 OPU 混配农药的生产、应用越来越多,此类农药中毒事件发生将更为频繁,临床诊治面临巨大挑战。随着毒检的普及和毒检技术的不断更新,应寻求实现更加迅速的确诊方法,OPU 毒物的毒代动力学与毒理机制也亟待明确,寻找特效治疗尤为急迫,还需不断总结既往临床及研究经验,开展更多基础和临床研究,力求尽早为 OPU 中毒制定诊治规范提供依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

本文有附录,可登录中华急诊网(www.cem.org.cn)浏览本文(Html 格式全文)

参 考 文 献

- [1] Demine S, Renard P, Arnould T. Mitochondrial uncoupling: a key controller of biological processes in physiology and diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(8): E795. DOI:10.3390/cells8080795.
- [2] 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. DOI:10.1007/s13181-011-0162-6.
- [3] Gziut T, Thomas SHL. International trends in systemic human exposures to 2,4 dinitrophenol reported to poisons centres[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2022,60(5):628-631.DOI:10.1080/15563650.2021.2005797.
- [4] Potts AJ, Bowman NJ, Seger DL, et al. Toxicoeidemiology and predictors of death in 2, 4-dinitrophenol (DNP) toxicity[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2021, 59(6): 515-520. DOI:10.1080/15563650.2020.1826505.
- [5] Honda M, Kannan K. Biomonitoring of chlorophenols in human urine from several Asian countries, Greece and the United States[J]. *Environ Pollut*, 2018,232:487-493. DOI:10.1016/j.envpol.2017.09.073.
- [6] 郭剑秋,王铮,张济明,等.江苏省某县学龄期儿童五氯酚暴露水平及影响因素[J]. *环境与职业医学*, 2019,36(9):797-802. DOI:10.13213/j.cnki.jeom.2019.19298.
- [7] MENON JA. Tropical hazards associated with the use of pentachlorophenol[J]. *Br Med J*, 1958,1(5080):1156-1158. DOI:10.1136/bmj.1.5080.1156.
- [8] 孙道远,杨惠祖.对急性五氯酚钠中毒临床诊治的认识[J]. *中国职业医学*, 2003, 30(3): 50-51. DOI:10.3969/j.issn.1000-6486.2003.03.021
- [9] 曾艳. 2 例五氯酚钠中毒患者的急救与护理[J]. *当代护士(下旬刊)*, 2020,27(1):117-119.DOI:10.19793/j.cnki.1006-6411.2020.03.049.
- [10] 中国农药信息网. 农药登记数据 [EB/OL]. [2022-05-31]. <http://www.chinapesticide.org.cn/hysj/index.jhtml>.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 黄钰,刘焕皓,车智浩.虫螨腈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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.01.021.
- [14] 李田,苗俊东,张再伟.虫螨腈中毒诱发急性心肌梗死合并室性停搏一例[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(2): 198-199.
- [15] 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.
- [16] 吴敬芳,谭清实,李爽,等.儿童虫螨腈中毒致死一例并文献复习[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(7): 892-894. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.07.022.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 赵波,贺兰,王金文,等.急性甲维虫螨腈中毒救治成功 1 例报告[J]. *中国工业医学杂志*, 2021, 34(6): 515-516. DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2021.06.012.
- [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):1000464.
- [22] Han SK, Yeom SR, Lee SH, et al. A fatal case of chlorfenapyr poisoning following dermal exposure[J]. *Hong Kong J Emerg Med*, 2019,26(6):375-378. DOI:10.1177/1024907918782065.
- [23] Lin CC, Yang CC. Delayed and fatal toxicity of chlorfenapyr[J]. *Clin toxicol*, 2017, 55(5):372-373.
- [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] 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, 28(5):613-617. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.022.

- [26] Endo Y, Tachibana S, Hirano J, et al. Acute chlorfenapyr poisoning[J]. *Chudoku Kenkyu*, 2004, 17(1): 89-93.
- [27] Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(4): 788-792. DOI:10.1016/j.jaad.2013.12.005.
- [28] Mactier R, Laliberté M, Mardini J, et al. Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(3): 347-358. DOI:10.1053/j.ajkd.2014.04.031.
- [29] 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): 4449-4455. DOI:10.1039/b803458c.
- [30] Sousa D, Carmo H, Roque Bravo R, et al. Diet aid or aid to die: an update on 2,4-dinitrophenol (2,4-DNP) use as a weight-loss product[J]. *Arch Toxicol*, 2020,94(4):1071-1083. DOI:10.1007/s00204-020-02675-9.
- [31] Fraser DL, Stander BA, Steenkamp V. Cytotoxic activity of pentachlorophenol and its active metabolites in SH-SY5Y neuroblastoma cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2019,58:118-125. DOI:10.1016/j.tiv.2019.03.024.
- [32] WHO. Inventory of evaluations performed by the Joint Meeting on Pesticide Residues(JMPR)[EB/OL]. [2022-06-19]. <https://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/pesticide?name=CHLORFENAPYR>.
- [33] Wang YJ, Ho YS, Jeng JH, et al. Different cell death mechanisms and gene expression in human cells induced by pentachlorophenol and its major metabolite, tetrachloroquinone[J]. *Chem Biol Interact*, 2000, 128(3): 173-188. DOI:10.1016/S0009-2797(00)00194-0.
- [34] Lu M, Feng R, Qin Y, et al. Identifying Environmental Endocrine Disruptors Associated With the Age at Menarche by Integrating a Transcriptome-Wide Association Study With Chemical-Gene-Interaction Analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2022,13:836527. DOI:10.3389/fendo.2022.836527.
- [35] Mnif W, Hassine AI, Bouaziz A, et al. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2011, 8(6): 2265-2303. DOI:10.3390/ijerph8062265.
- [36] 赵凌艺, 吕文娟, 牛效莹, 等. 一种二维吡嗪共价有机骨架材料涂层毛细管的制备及其用于开管 - 毛细管电色谱分离硝基苯酚类环境内分泌干扰物 [J]. *色谱*, 2020, 38(9):1095-1101. DOI:10.3724/SP.J.1123.2020.02031.
- [37] Takahashi M, Sunaga M, Hirata-Koizumi M, et al. Reproductive and developmental toxicity screening study of 2, 4-dinitrophenol in rats[J]. *Environ Toxicol*, 2009, 24(1): 74-81. DOI:10.1002/tox.20398.
- [38] Huang X, Han X, Huang Z, et al. Maternal pentachlorophenol exposure induces developmental toxicity mediated by autophagy on pregnancy mice[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019,169(3):829-836. DOI:10.1016/j.ecoenv.2018.11.073.
- [39] Zhao Y, Wang Q, Ding J, et al. Sublethal effects of chlorfenapyr on the life table parameters, nutritional physiology and enzymatic properties of *Bradysia odoriphaga* (Diptera: Sciariidae) [J]. *Pestic Biochem Physiol*,2018,148:93-102. DOI:10.1016/j.pestbp.2018.04.003.
- [40] Maheshwari N, Mahmood R. Protective effect of catechin on pentachlorophenol-induced cytotoxicity and genotoxicity in isolated human blood cells[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*,2020,27(12):13826-13843. DOI:10.1007/s11356-020-07969-0.
- [41] Esenowo IK, Nelson AU, Alimba CG, et al. Genotoxicity evaluation of Chlorfenapyr in exposed freshwater African catfish *Clarias gariepinus* using micronucleus test[J]. *Aceh J Anim Sci*, 2021,6(1): 7-12. DOI:10.13170/ajas.6.1.16796.
- [42] Freeman N, Moir D, Lewis E, et al. 2,4-Dinitrophenol: 'diet' drug death following major trauma[J]. *Anaesth Rep*, 2021,9(1):106-109. DOI:10.1002/anr3.12121.
- [43] Miranda EJ, McIntyre IM, Parker DR, et al. Two deaths attributed to the use of 2, 4-dinitrophenol[J]. *J Anal Toxicol*, 2006, 30(3): 219-222. DOI:10.1093/jat/30.3.219.
- [44] Peper M, Ertl M, Gerhard I. Long-term exposure to wood-preserving chemicals containing pentachlorophenol and lindane is related to neurobehavioral performance in women[J]. *Am J Ind Med*, 1999, 35(6): 632-641. DOI:10.1002/(sici)1097-0274(199906)35: 6<632:aid-ajim10>3.0.co;2-r.
- [45] Chomin J, Heuser W, Nogar J, et al. Delayed hyperthermia from chlorfenapyr overdose[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(11): 2129.e1-2129.e2. DOI:10.1016/j.ajem.2018.05.035.
- [46] 杨志国, 张妮, 王静, 等. 血液灌流救治硝氯酚中毒儿童 1 例 [J]. *内科*, 2020,15(6):771-772. DOI:10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2020.06.40.
- [47] 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. DOI:10.1111/vec.12894.

(收稿日期 : 2022-04-02)

(本文编辑 : 张斯龙)