



(OSID 码)

· 病例报告 ·

急性氟乙酰胺中毒性脑病一例报道并文献复习

杨姣, 薛艺东, 王涛, 刘惠芳

【摘要】 氟乙酰胺是一种高效剧毒、残留性强的有机氟杀鼠剂, 而氟乙酰胺中毒易导致多种脏器功能损伤, 尤其是中枢神经系统损伤, 并造成氟乙酰胺中毒性脑病等。本文报道了 1 例急性氟乙酰胺中毒性脑病患者并进行了文献复习, 以期提高临床对氟乙酰胺中毒性脑病的认识。

【关键词】 氟化物中毒; 脑疾病, 代谢性; 氟乙酰胺; 杀鼠剂; 病例报告; 历史文献

【中图分类号】 R 595.5 R 742.89 **【文献标识码】** D DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.02.019

杨姣, 薛艺东, 王涛, 等. 急性氟乙酰胺中毒性脑病一例报道并文献复习[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(2): 113-116. [www.syxnf.net]

YANG J, XUE Y D, WANG T, et al. Acute fluoroacetamide poisoning encephalopathy : a case report and literature review [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (2) : 113-116.

Acute Fluoroacetamide Poisoning Encephalopathy: a Case Report and Literature Review YANG Jiao, XUE Yidong, WANG Tao, LIU Huifang

Department of Neurology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Corresponding author: XUE Yidong, E-mail: Xueyidong1988@163.com

【Abstract】 Fluoroacetamide is one kind of organic fluoride rodenticide with highly toxic and highly residual, however, fluoroacetamide poisoning is easy to lead to multiple organ function impairment especially central nervous system injury and even fluoroacetamide poisoning encephalopathy. This paper reported a patient with acute fluoroacetamide poisoning encephalopathy and reviewed the relevant literatures, in order to improve the understanding of fluoroacetamide poisoning encephalopathy.

【Key words】 Fluoride poisoning; Brain diseases, metabolic; Fluoroacetamide; Rodenticide; Case report; Historical artical

氟乙酰胺是一种致痉挛性鼠药, 其进入人体后可脱胺形成氟乙酸并干扰正常的三羧酸循环, 进而引发神经及精神症状。因此, 误服氟乙酰胺后机体可出现严重中毒症状尤其是中枢神经系统中毒症状, 进而造成心、脑、肺等功能损伤, 在病史询问不详情况下易出现误诊和漏诊, 严重危及患者生命安全。目前, 我国关于氟乙酰胺中毒病例报道相对较少, 徐晓琳等^[1]研究表明, 采用颅脑磁共振成像 (MRI) 检查可提高氟乙酰胺中毒性脑病诊断率。本文报道 1 例急性氟乙酰胺中毒性脑病患者并进行文献复习, 以期提高临床对急性氟乙酰胺中毒性脑病发病机制、治疗及影像学表现的认识。

1 病例简介

患者, 女, 34 岁, 因“头痛 4 d”于 2019-01-28 以“头痛待诊”入住延安大学附属医院。患者自述 4 d 前因服用毒性灭鼠药约 15 ml 而曾就诊于延安大学附属医院急诊科, 入院后立即接受洗胃、导泻、补液处理, 之后患者出现头晕、头痛, 以双侧颞部、顶部及枕部为著, 疼痛呈胀痛、搏动性痛且持

续不能缓解, 伴四肢乏力, 无胸闷、心悸、气促, 无咳嗽、咳痰; 颅脑 CT 检查示双侧顶枕局部脑沟池较浅, 脑实质内未见明显异常, 建议必要时行颅脑 MRI 检查。

患者发病期间意识清楚, 情绪低落, 睡眠差, 饮食欠佳, 留置导尿管, 大便正常。既往体健, 无特殊病史。入院查体: 体温 36.7 ℃, 脉搏 76 次/min, 呼吸频率 20 次/min, 血压 121/80 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。发育正常, 营养中等, 精神可, 自主体位。心肺腹未见明显异常。神经系统检查: 意识清楚, 言语流利, 问答切题, 查体合作, 定向力、理解力、记忆力可。脑神经检查未见异常。四肢肌容积正常, 四肢肌张力正常, 肌力 4 级。全身深浅感觉检查未见明显异常。双侧肱二头肌反射、肱三头肌反射、桡骨膜反射、膝腱反射、跟腱反射 (++) , 无髌阵挛及踝阵挛。病理反射 (-)。皮肤无潮湿, 大小便未见异常。脑膜刺激征 (-)。初步诊断: 1. 头痛待诊, 中毒性脑病? 偏头痛? 2. 焦虑抑郁状态。血常规检查: 白细胞计数 (WBC) 为 $6.13 \times 10^9/L$, 红细胞计数 (RBC) 为 $3.30 \times 10^{12}/L$, 红细胞比容 (HCT) 为 22.9%, 平均红细胞体积 (MCV) 为 69.2 fl, 平均红细胞血红蛋白含量 (MCH) 为 20.8 pg, 平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC) 为 301 g/L, 血小板计数 (PLT) 为 $85 \times 10^9/L$, C 反应蛋白 (CPR) 为

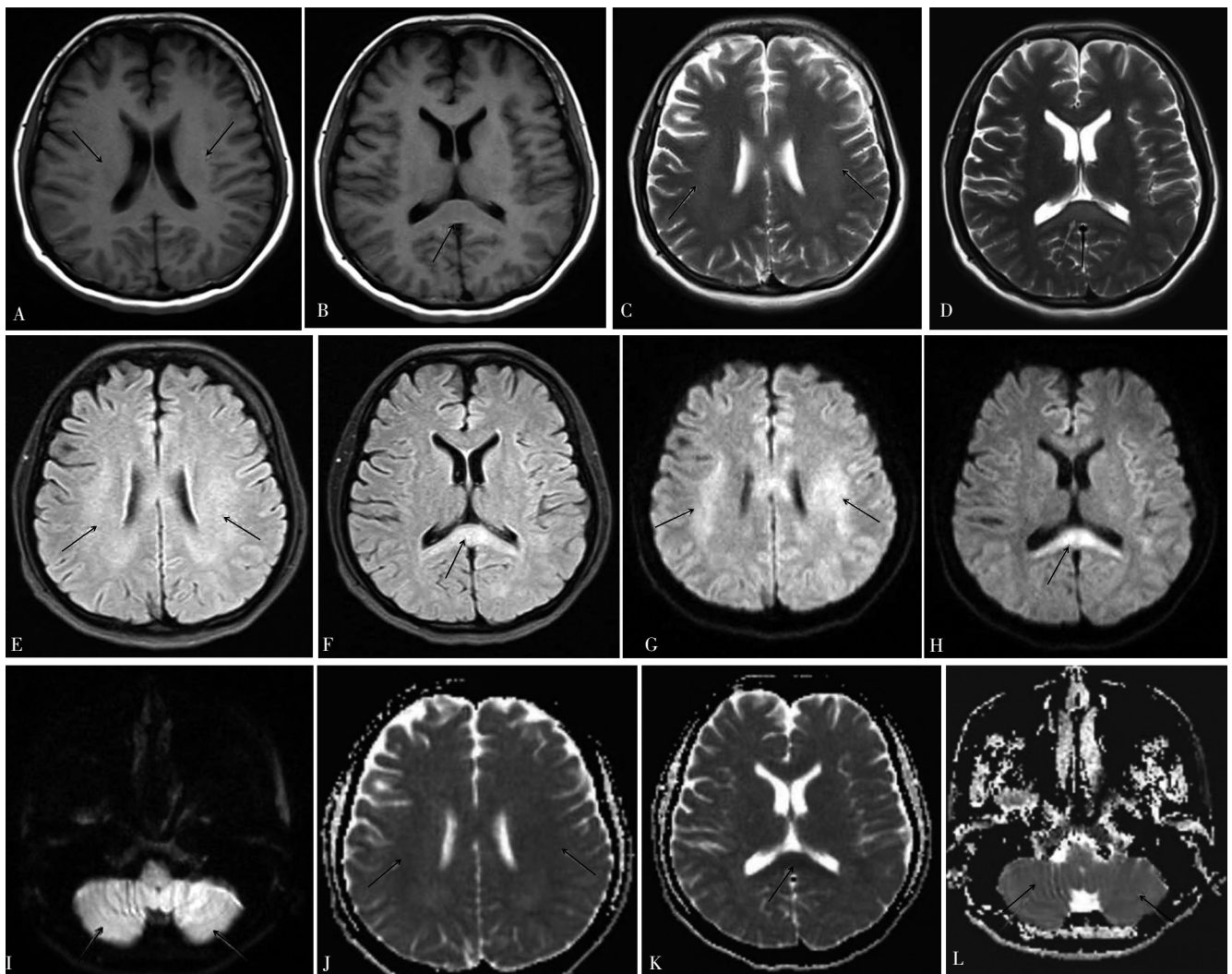
基金项目: 延安市成果转化与推广应用专项项目 (2018CGZH-15) 716000 陕西省延安市, 延安大学附属医院神经内科
通信作者: 薛艺东, E-mail: Xueyidong1988@163.com

108.38 mg/L, 超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) >5 mg/L; 尿常规检查: 蛋白质 (+), 酮体 (+), 红细胞 114.2 μ l; 同型半胱氨酸为 21.4 μ mol/L, 肝肾功能、电解质、血脂指标、脑钠肽、心肌酶、叶酸、维生素 B₁₂、甲状腺功能检查、凝血功能检查、血播四项检查未见异常。血型: A 型, Rh 阳性。颅脑 MRI 检查显示脑沟变窄, 双侧半卵圆中心及胼胝体见片状 T1 呈稍低信号影、T2 呈稍高信号影、T2 加权成像 (T2WI) 及 FLAIR 呈稍高信号影、弥散加权成像 (DWI) 呈高信号影、表观弥散系数 (ADC) 呈低信号影, 双侧小脑半球 DWI 呈高信号影、ADC 呈低信号影, 结合病史考虑细胞毒性水肿改变 (见图 1); 磁共振血管造影 (MRA) 可见右侧大脑前动脉 A 段开窗畸形。颈部血管超声检查示双侧颈动脉、椎动脉及右锁骨下动脉未

见明显异常。心脏超声检查示心内结构及各心腔大小未见异常, 彩色血流及频谱未见明显异常。胸部 CT 检查示胸部未见明显活动性病变。入院诊断: 1. 中毒性脑病, 2. 缺铁性贫血 (中度), 3. 高同型半胱氨酸血症。治疗及转归: 患者给予补充能量、纠正贫血、改善血液循环、营养神经、镇静、对症支持等治疗, 1 周后病情好转, 头痛减轻。2019-02-10 复查颅脑 MRI 示双侧小脑半球未见明显异常 (见图 2)。2019-02-12, 患者病情好转出院。

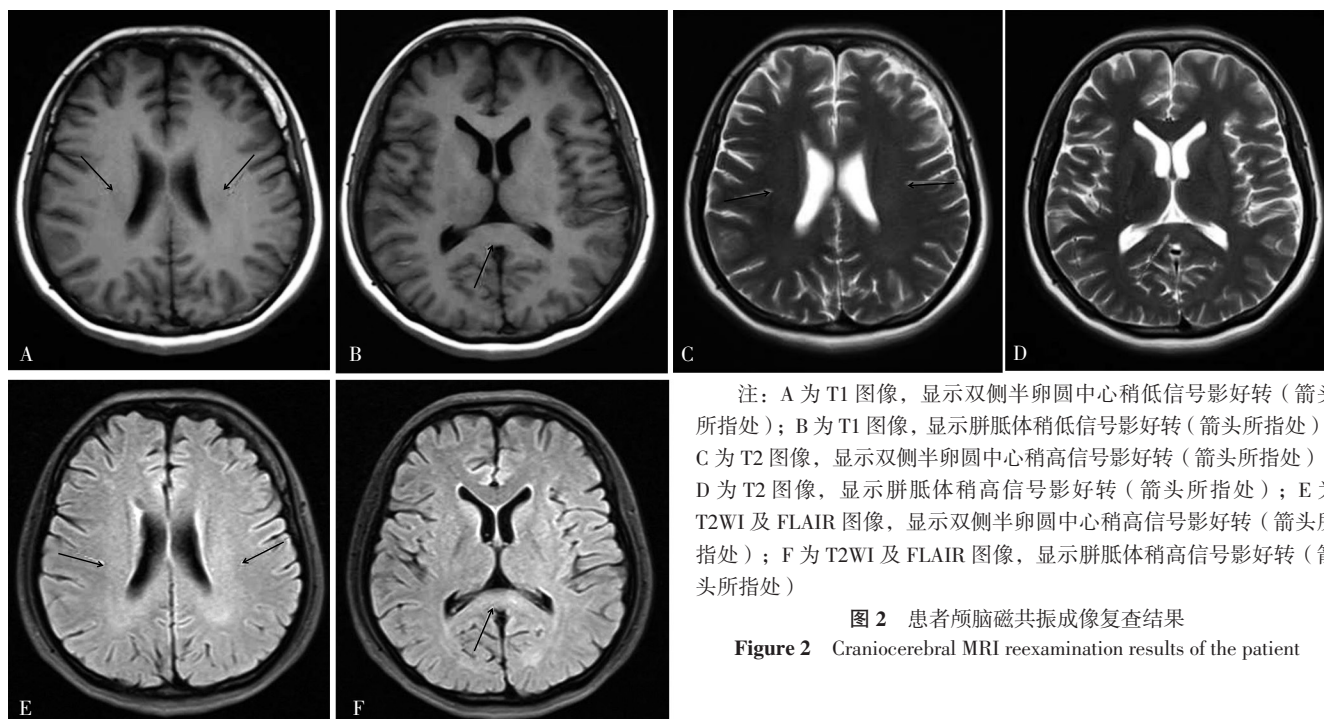
2 讨论

氟乙酰胺因具有剧毒而在世界范围内被禁用^[2], 但其在我国常作为农药使用。氟乙酰胺无气味, 因此氟乙酰胺中毒较有机磷中毒更难诊断, 误诊、漏诊率较高, 常错过最佳救



注: A 为 T1 图像, 显示双侧半卵圆中心呈稍低信号影 (箭头所指处); B 为 T1 图像, 显示胼胝体呈稍低信号影 (箭头所指处); C 为 T2 图像, 显示双侧半卵圆中心呈稍高信号影 (箭头所指处); D 为 T2 图像, 显示胼胝体呈稍高信号影 (箭头所指处); E 为 T2 加权成像 (T2WI) 及 FLAIR 图像, 显示双侧半卵圆中心呈稍高信号影 (箭头所指处); F 为 T2WI 及 FLAIR 图像, 显示胼胝体呈稍高信号影 (箭头所指处); G 为弥散加权成像 (DWI) 图像, 显示双侧半卵圆中心呈高信号影 (箭头所指处); H 为 DWI 图像, 显示胼胝体呈高信号影 (箭头所指处); I 为 DWI 图像, 显示双侧小脑半球呈高信号影 (箭头所指处); J 为表观弥散系数 (ADC) 图像, 显示双侧半卵圆中心呈低信号影 (箭头所指处); K 为 ADC 图像, 显示胼胝体呈低信号影 (箭头所指处); L 为 ADC 图像, 显示双侧小脑半球呈低信号影 (箭头所指处)

图 1 患者颅脑磁共振成像检查结果
Figure 1 Craniocerebral MRI examination results of the patient



注: A 为 T1 图像, 显示双侧半卵圆中心稍低信号影好转 (箭头所指处); B 为 T1 图像, 显示胼胝体稍低信号影好转 (箭头所指处); C 为 T2 图像, 显示双侧半卵圆中心稍高信号影好转 (箭头所指处); D 为 T2 图像, 显示胼胝体稍高信号影好转 (箭头所指处); E 为 T2WI 及 FLAIR 图像, 显示双侧半卵圆中心稍高信号影好转 (箭头所指处); F 为 T2WI 及 FLAIR 图像, 显示胼胝体稍高信号影好转 (箭头所指处)

图 2 患者颅脑磁共振成像复查结果

Figure 2 Craniocerebral MRI reexamination results of the patient

治时间。急性氟乙酰胺中毒性脑病病情进展快, 可能会在数小时内死亡^[3]。据报道, 我国 2001—2012 年氟乙酰胺中毒主要为杀鼠剂中毒病例^[4-5]。

氟乙酰胺是一种毒性强、致毒快的 α -萘硫脲类杀鼠剂, 30 mg 即可导致死亡^[6]。人体主要通过呼吸道、消化道和皮肤吸入氟乙酰胺, 药物经机体代谢转化为氟乙酸, 进而导致消化道和心血管系统受损; 此外, 氟乙酰胺还可能继发感染^[7]。目前, 我国关于氟乙酰胺中毒病例较少见。研究表明, 临床因缺乏毒物摄入和临床/医学毒理学教育而导致氟乙酰胺中毒误诊、漏诊现象较多^[8]。氟乙酰胺中毒症状可立即发作或接触数小时内迅速发展^[9-10], 可造成神经、循环、呼吸、消化等系统损伤, 轻者出现头痛、恶心呕吐、倦怠乏力、四肢麻木、面部和肢体小抽动、烦躁不安、阵发性抽搐^[11], 重者出现全身阵挛性强直性惊厥、难治性癫痫持续状态, 最终导致昏迷、多器官功能衰竭甚至死亡^[10], 实验室检查指标如肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肌酐水平持续升高, 如有尿尿则提示心、肝、肾功能不全, 伴或不伴心电图/脑电图非典型改变^[9, 12-15]; 部分氟乙酰胺中毒患者出现中枢神经系统损伤, 主要临床表现为构音障碍、吞咽困难和肌无力^[16]。

2.1 氟乙酰胺中毒性脑病发病机制 氟乙酰胺中毒性脑病发病机制可能包括以下几个方面: (1) 氟乙酰胺进入机体后与辅酶 A 结合形成氟乙酰胺辅酶 A 而阻断三羧酸循环, 进而导致柠檬酸盐积聚及细胞代谢紊乱^[17]; (2) 氟乙酸、氟柠檬酸物质积聚可阻碍丙酮酸代谢, 进而影响正常的氧化磷酸化过程, 造成脑组织缺氧, 而急性持续性中毒可能引起缺血缺氧性脑病^[18]; (3) 氟乙酰胺可分解少量氟离子, 具有亲钙性, 因此氟乙酰胺进入人体后会与钙离子结合而导致正常组织中

钙离子浓度降低, 进而加重抽搐症状, 增加脑耗氧量, 加重脑损伤程度^[11]。本例患者临床表现为头晕、头痛, 以双侧颞部、顶部及枕部为著, 疼痛呈胀痛、搏动性痛且持续不能缓解; 尿常规: 蛋白质 (+)、酮体 (+)、红细胞 114.2 μl , 肝肾功能、电解质、血脂指标、脑钠肽、心肌酶、叶酸、维生素 B₁₂、甲状腺功能检查、凝血功能检查、血播四项检查基本正常, 考虑与患者入院后立即给予洗胃、导泻、大量补液等治疗有关。

2.2 氟乙酰胺中毒性脑病影像学表现 脑组织弥漫性水肿、大脑白质密度减低、豆状核密度减低、灶状脑出血是氟乙酰胺中毒性脑病患者颅脑影像学主要特点^[19]。本例患者入院时行急诊颅脑 CT 检查示脑实质未见明显异常, 与临床表现不符, 分析原因可能为患者发病后行颅脑 CT 检查时间窗较短, 而 CT 成像是通过组织对 X 线的吸收差异而进行表现, 故早期脑细胞代谢障碍并不明显。MRI 中 T2WI 对组织水分变化较敏感, 故 MRI 检查诊断氟乙酰胺中毒性脑病的灵敏度较 CT 高^[19]。本例患者双侧小脑半球 DWI 呈高信号影, 脑沟变窄, 考虑水肿, 且胼胝体及双侧半卵圆中心见片状 T1 呈稍低信号影、T2 稍高信号影、T2WI 及 FLAIR 呈稍高信号影、DWI 呈高信号影、ADC 呈低信号影, 结合病史考虑细胞毒性水肿改变。研究表明, 氟乙酰胺中毒性脑病患者 MRI 表现为皮质、皮质下白质 T2 呈高信号, T1 呈等信号或低信号, DWI 表现为相同部位高信号, 提示细胞毒性水肿病变, 部分患者累及或仅累及胼胝体^[1], 本研究结果与之相似。

2.3 氟乙酰胺中毒性脑病治疗 氟乙酰胺中毒性脑病与癫痫、脑血管障碍、心肌梗死及其他有机磷中毒症状相似, 因此鉴别诊断存在一定难度。未知毒物摄入史和缺乏处理中毒病例经验通常使临床医生无法及时做出正确诊断, 为确认中毒原因, 临床医生需收集患者呕吐物、血液、尿液等进行毒理学

分析,而后进行排毒治疗,其中氟乙酰胺中毒性脑病治疗措施包括以下几方面:(1)清除氟乙酰胺,肌肉注射乙酰胺、葡萄糖酸钙和维生素C;(2)加强胃肠道补液,保持二便通畅,保护胃黏膜,纠正钠钾失衡;(3)针对并发多器官功能损伤患者,给予气管插管辅助通气,静脉泵注多巴胺增强剂,静脉滴注鸟氨酸、头孢曲松、注射用左卡尼汀,口服乳果糖口服液、复合甘草酸片剂及尿毒清颗粒、埃索美拉唑;(4)中药汤剂可选择甘草绿豆汤或大承气汤,补中益气,促使毒性药物快速排出^[3];(5)口服或静脉滴注抗惊厥药,如单独使用地西洋或地西洋联合丙戊酸钠^[2];(6)血液灌流和血液滤过可降低患者病死率^[9, 13, 15, 20]。

3 小结

氟乙酰胺中毒性脑病病例报道较少见,本例患者因提供服药史、存在典型临床表现而得到快速诊治,其中颅脑MRI等影像学检查可为早期诊治氟乙酰胺中毒性脑病提供参考。

作者贡献:杨姣进行文章的构思与设计,文献/资料的收集与整理,并负责撰写论文;薛艺东、王涛进行文章的可行性分析;杨姣、薛艺东、王涛、刘惠芳对文章整体负责,监督管理;杨姣、刘惠芳负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 徐晓琳,董晓宇,冯娟.急性氟乙酰胺中毒性脑病6例临床及影像学分析[J].卒中与神经疾病,2014,21(6):347-349. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2014.06.008.
XU X L, DONG X Y, FENG J. Clinical manifestations and cerebral MRI appearances of acute toxic encephalopathy of fluoroacetamide[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2014, 21(6): 347-349. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2014.06.008.

[2] WANG R, ZHUO L, WANG Y, et al. Lessons learned from poisoning cases caused by 2 illegal rodenticides: Tetramine and fluoroacetamide [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(41): e5103.

[3] WEN W, GAO H, KANG N, et al. Treatment of severe fluoroacetamide poisoning in patient with combined multiple organ dysfunction syndrome by evidence-based integrated Chinese and Western medicines: A case report [J]. Medicine (Baltimore) 2017, 96(27): e7256. DOI: 10.1097/MD.00000000000007256.

[4] ZHANG D L, ZHANG J L, ZUO Z, et al. A retrospective analysis of data from toxic substance-related cases in Northeast China (Heilongjiang) between 2000 and 2010 [J]. Forensic Sci Int, 2013, 231(1/2/3): 172-177. DOI: 10.1016/j.forsciint.2013.05.014.

[5] ZHOU L, LIU L, CHANG L, et al. Poisoning deaths in Central China (Hubei): A 10-year retrospective study of forensic autopsy cases [J]. J Forensic Sci, 2011, 56: S234-237. DOI: 10.1111/j.1556-4029.2010.01625.x.

[6] XU X, SONG G, ZHU Y, et al. Simultaneous determination of two acute poisoning rodenticides tetramine and fluoroacetamide with a coupled column in poisoning cases [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2008, 876(1): 103-108. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.10.027.

[7] 常红发.氟乙酰胺代谢产物检测新方法及家兔体内分布研究[D].太原:山西医科大学,2010.

[8] LI Y, SUN C Y, QIU Z W, et al. Clinical toxicology in China: current situation and future development [J]. Clin Toxicol (Phila), 2009, 47(4): 263-269. DOI: 10.1080/15563650902870285.

[9] ZHANG Y, SU M, TIAN D P. Tetramine poisoning: A case report and review of the literature [J]. Forensic Sci Int, 2011, 204(1/3): e24-27. DOI: 10.1016/j.forsciint.2010.06.025.

[10] ZÓLKOWSKA D. Characterization of rodent model of tetramethylenedi-sulfotetramine (TETS)-induced seizures and potential treatment options [J]. Pharmacol Rep, 2013, 65(1): 258-260. DOI: 10.1016/s1734-1140(13)70999-x.

[11] 郭彦利,邱颖,陈满秋.氟乙酰胺中毒性脑病合并纵膈气肿1例[J].临床急诊杂志,2015,16(4):318-319. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2015.04.026.
GUO Y L, QIU Y, CHEN M Q. Toxic encephalopathy caused by fluoroacetamide with mediastinal emphysema: a case report [J]. Journal of Clinical Emergency, 2015, 16(4): 318-319. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2015.04.026.

[12] POON W T, CHAN K, LO M H, et al. A case of tetramine poisoning: a lethal rodenticide [J]. Xianggang Yi Xue Za Zhi, 2005, 11(6): 507-509.

[13] DENG X J, LI G, MEI R W, et al. Long term effects of tetramine poisoning: An observational study [J]. Clin Toxicol, 2012, 50(3): 172-175. DOI: 10.3109/15563650.2012.657758.

[14] 夏成云,张国元,谢建平,等.蜂螫伤中毒患者血清细胞因子的变化[J].中华急诊医学杂志,2006,15(7):592-595. DOI: 10.3760/j.issn:1671-0282.2006.07.004.
XIA C Y, ZHANG G Y, XIE J P, et al. Changes and clinical significance of serum cytokines in patients with bee-sting poisoning [J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2006, 15(7): 592-595. DOI: 10.3760/j.issn:1671-0282.2006.07.004.

[15] CHAU C M, LEUNG A K, TAN I K. Tetramine poisoning [J]. Hong Kong Med J, 2005, 11(6): 511-514.

[16] 高伟.急性氟乙酰胺中毒致发音困难10例报告[J].中国工业医学杂志,2008,21(1):13. DOI: 10.3969/j.issn.1002-221X.2008.01.030.
GAO W. 10 cases of dysphonia in acute fluoroacetamide poisoning [J]. Chinese Journal of Industrial Medicine, 2008, 21(1): 13. DOI: 10.3969/j.issn.1002-221X.2008.01.030.

[17] PROUDFOOT A T, BRADBERRY S M, VALE J A. Sodium fluoroacetate poisoning [J]. Toxicol Rev, 2006, 25(4): 213-219.

[18] TORMOEHLLEN L M. Toxic Leukoencephalopathies [J]. Neurol Clin, 2011, 29(3): 591-605. DOI: 10.1016/j.ncl.2011.05.005.

[19] 杜旭芹,顾华,郝凤桐,等.428例急性中毒性脑病早期临床及影像学特点文献分析[J].中国工业医学杂志,2015,28(3): 227-228. DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2015.03.029.

[20] 胡翠爱.小儿急性氟乙酰胺中毒57例分析[J].中国社区医师,2015,31(7):61,63. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2015.7.37.

(收稿日期:2019-10-03;修回日期:2020-01-01)

(本文编辑:李越娜)