

急性避蚊胺中毒致多脏器功能衰竭并死亡 1 例

A case of acute DEET poisoning resulting in multiple organ failure and death

张玲, 杨梅, 闵利

ZHANG Ling, YANG Mei, MIN Li

重庆医药高等专科学校附属第一医院, 重庆 400060

摘要: 急性避蚊胺中毒临床罕见。通过回顾性分析收治的 1 例急性避蚊胺中毒导致多脏器功能衰竭并死亡患者的临床资料, 结合文献, 探讨急性避蚊胺中毒的救治措施。患者口服大量避蚊胺后, 迅速出现昏迷, 循环、呼吸等多器官功能衰竭, 予以洗胃、血液灌流、血浆置换清除体内毒物, 持续静脉-静脉血液滤过稳定内环境及容量管理, 抗休克、保护重要脏器治疗后, 患者循环仍难以维持, 最终救治效果不佳而死亡。在避蚊胺中毒救治过程中建议多种血液净化方式联合应用, 如循环仍难维持, 条件允许可尝试体外膜肺氧合治疗, 帮助患者度过急性期, 避免因循环衰竭加重脏器功能损伤。

关键词: 避蚊胺; 中毒; 多脏器功能衰竭

中图分类号: R135.14; R595 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2024)02-0270-03

引用: 张玲, 杨梅, 闵利. 急性避蚊胺中毒致多脏器功能衰竭并死亡 1 例[J]. 职业卫生与应急救援, 2024, 42(2): 270-272.

避蚊胺的化学名为 N,N-二乙基-3-甲基苯甲酰胺(N,N-diethyl-3-methylbenzamide, DEET), 是一种高效广谱的昆虫驱避剂, 作为一种有效的个人防护药品, 应用较为广泛, 能够防止虫媒病的传播和各种有害昆虫的骚扰, 对蚊、蠓、蚋、白蛉、虻、蚤、蜱、恙、螨和蚂蝗等均有良好的驱避作用。避蚊胺属于低毒药物, 定为 III 级或 IV 级毒性^[1], 大多数关于避蚊胺的毒理学数据来自于动物模型。1986 年, Snyder 等^[2]研究了避蚊胺对动物的潜在心血管毒性, 腹腔注射避蚊胺后对实验动物的血压和心率有显著影响。动物实验显示, 避蚊胺剂量较大时可通过口服、涂抹、吸入、皮下注射等导致大鼠、小鼠、家兔的死亡^[1]。根据既往报道^[3], 人接触避蚊胺中毒的主要临床表现为: 一是皮肤接触导致的疱疹、荨麻疹等过敏表现; 二是心血管系统方面, 主要表现为低血压、心动过缓; 三是神经系统方面, 会出现共济失调、胡言乱语、失眠、震颤、甚至昏迷。1987 年, Tenenbein 等^[4]报道口服避蚊胺中毒导致患者死亡 2 例, 近十余年来避蚊胺相关中毒报道极为罕见。现将我院(重庆医药高等专科学校附属第一医院)2023 年 3 月收治的 1 例口服避蚊胺中毒后导致多

脏器衰竭最终死亡的病例资料整理如下。

1 病例资料

患者, 女性, 86 岁, 与家中保姆发生争执后离家, 自行服用 150 mL 避蚊胺(质量分数 40%)后出现意识障碍 2 h 入院, 四肢抽搐, 大小便失禁, 无呕吐。送入我院急诊科, 测血压 85/53 mmHg, 血气分析(吸氧体积分数 41%)提示: 酸碱度 6.974, 二氧化碳分压 19.6 mmHg, 氧分压 131 mmHg, 乳酸 22 mmol/L, 钾离子浓度 2.4 mmol/L, 血糖 14.20 mmol/L, 氧合指数 319, 予以“多巴胺、间羟胺升压及碳酸氢钠改善酸中毒、补钾”等治疗后收治入院。入院时查体: 体温 36.5 °C, 脉搏 115 次/min, 呼吸 16 次/min, 血压 87/48 mmHg(间羟胺静滴中), 血氧饱和度 97%(鼻导管吸氧 5 L/min), 意识深度昏迷, 格拉斯哥昏迷评分 3 分(E1V1M1, E1 表示睁眼反应得分为 1 分, V1 表示语言反应得分为 1 分, M1 表示肢体运动得分为 1 分)。两侧瞳孔等圆等大, 直径约 4.5 cm, 对光反射消失, 颈软, 双肺呼吸音粗, 双下肺可闻及少许湿啰音, 心率 115 次/min, 心律整齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹平坦, 腹部按压无痛苦表情, 无移动性浊音, 无振水音, 肠鸣音正常(4 次/min)。四肢未见活动, 四肢冰凉, 可见大理石花斑样改变,

作者简介: 张玲(1987—), 女, 大学本科, 主治医师

通信作者: 闵利, 硕士, E-mail: 654983769@qq.com

无水肿。双侧病理征均阴性。复查血气分析(吸氧体积分数 41%): 酸碱度 7.061, 二氧化碳分压 24.7 mmHg, 氧分压 184.6 mmHg, 乳酸 24.34 mmol/L, 钾离子浓度 2.23 mmol/L; 头颅 CT 示双侧基底节区陈旧性腔梗。胸部 CT 提示肺气肿, 双肺感染。入院诊断: 1. 急性杀虫剂中毒(避蚊胺)、中毒性休克综合征、多脏器功能衰竭(循环、脑)、代谢性酸中毒、缺氧缺血性脑病; 2. 低钾血症; 3. 受压区 I 期压疮。

2 治疗

患者入院后立即予以洗胃, 复方氯化钠快速补液, 间羟胺、去甲肾上腺素升压。入院当日患者出现心跳骤停, 经心肺复苏、气管插管等抢救治疗后患者自主心跳恢复, 后予以血液灌流清除入血毒物, 持续静脉-静脉血液滤过稳定内环境及管理容量, 先后行血浆置换 2 次, 并予以哌拉西林他唑巴坦抗感染, 地塞米松抗炎, 甘露醇脱水降低颅内压, 谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱注射液保肝, 血必净抗炎、清除炎症介质, 艾司奥美拉唑抑酸护胃。当日夜间断患者间断出现四肢抽搐、牙关紧闭, 考虑癫痫, 予以丙戊酸钠控制抽搐。入院第 3 日患者出现凝血, 血小板、血红蛋白明显异常, 全身多处穿刺点渗血、散在瘀斑, 经我院院内多学科会诊后, 考虑并发弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、自身免疫性溶血性贫血, 输注红细胞共 10 U (1U 通常代表 1 个单位红细胞, 即 200 mL 全血分出的红细胞量)、新鲜冰冻血浆 1 400 mL、血小板 3 个治疗量、冷沉淀 20 U。患者严重休克, 入院后行床旁脉搏指示连续心输出量监测(pulse indicator continuous cardiac output, PICCO)提示: 心输出量 2.0 L/(min·m²), 全心舒张末期容积指数: 617 mL/m², 系统血管阻力: 1 620 dyn·s·m²/cm⁵ (1 dyn=10⁻⁵ N), 血管外肺水指数: 8 mL/kg。经积极抗休克治疗, 在多种血管活性药物(去甲肾上腺素+肾上腺素+间羟胺+垂体后叶素+多巴酚丁胺)联合使用下维持血压。入院后监测乳酸持续大于 10 mmol/L, 最高达 29.56 mmol/L, 肝功能进行性恶化, 入院第 4 日谷丙转氨酶 189 U/L, 谷草转氨酶 2 985.87 U/L, 白蛋白 17.57 g/L, 总胆红素 192.98 μmol/L, 直接胆红素 107 μmol/L。经积极治疗后, 患者病情持续恶化, 呼吸、循环、中枢、肾脏、血液、凝血、肝脏等多脏器和系统功能衰竭, 于入院第 9 日, 再次出现心搏骤停, 经积极抢救, 自主心跳未恢复, 宣布临床死亡。

3 讨论

3.1 避蚊胺毒理作用

避蚊胺通过影响吸血昆虫的嗅觉系统对其产生驱避作用, 以减少叮咬, 从而预防虫媒病的发生, 在推荐剂量下使用避蚊胺应是安全的。一项人体研究^[5]显示, 局部暴露避蚊胺后, 暴露剂量的 9% ~ 56% 可不等地渗透到皮肤中。避蚊胺使用量和浓度是影响其毒性的主要因素, 因此应避免使用高浓度的驱虫剂, 以降低中毒的风险。避蚊胺中毒后的症状是可变和不可预测的, 国内外对其毒理学的既往研究多提示其为低毒性, 然而随着观察数据长期的累积, 因避蚊胺导致的中毒案例受到研究者们广泛关注。国外学者^[6-7]总结了长期使用或误用避蚊胺后潜在的毒性问题, 研究显示长期使用避蚊胺, 可使中毒者中枢神经系统受到损害^[8], 出现失眠、心神不安及认知功能衰弱等症状。临床文献^[9]报告避蚊胺引起的脑病变患者 14 例, 其中 13 例为 8 岁以下儿童, 14 例患者出现接触性荨麻疹和刺激性皮炎, 1 例出现心动过缓。避蚊胺毒性问题日益引起关注。动物研究显示, 口服避蚊胺急性毒性较强, 90% ~ 100% 避蚊胺的大鼠口服半数致死量 (median lethal dose, LD₅₀), 雄性为 2.43 mL/kg, 雌性为 1.78 mL/kg^[1]。Clem 等^[3]曾报道, 1 例 61 岁女性在皮肤上喷洒含有避蚊胺的驱虫剂后, 出现晕倒、恶心呕吐、腹泻、低血压等症状。Tenenbein^[4]报告了 5 例因口服含有避蚊胺的驱虫剂而引起的毒性反应事件, 5 例患者均摄入大量 (50 mL) 高浓度的避蚊胺 (质量分数 47.5% ~ 95.0%) 驱虫剂, 摄入后 1 h 内 5 例患者均出现低血压、癫痫发作和昏迷的症状, 其中 2 人死亡, 3 人幸存。本例患者口服质量分数约为 40% 的避蚊胺共 150 mL (约 3.3 mL/kg), 服用剂量大, 浓度高, 口服后迅速出现意识障碍、抽搐、严重休克、酸中毒、多脏器功能衰竭。本例患者虽经积极治疗, 但效果较差, 最终死亡。患者以昏迷、休克起病, 循环衰竭难纠正。PICCO 提示, 患者心输出量降低, 外周血管阻力降低, 血流动力学类型为低排低阻。考虑避蚊胺具有中枢神经及心血管毒性, 同时导致其外周血管扩张, 出现严重休克。病程中, 患者出现严重代谢性酸中毒, 考虑与其急性中毒后, 引起机体内环境严重紊乱, 同时循环衰竭, 导致乳酸持续升高等有关。后患者的凝血功能异常、肝功能衰竭, 除考虑与毒物直接作用外, 还须考虑与休克导致的微循环障碍、脏器供血不足, 出现凝血异常、DIC 有关。

3.2 避蚊胺代谢分布

避蚊胺为脂溶性小分子物质, 可溶于乙醇、棉

籽油中。避蚊胺在人体中的代谢分布研究较少,大部分毒理学研究来自于动物实验的推测。既往研究^[10]显示,将 1 mL 质量分数 50% 的避蚊胺溶液涂在志愿者的皮肤上,大约 50% 的避蚊胺在 6 h 后被吸收,血浆峰浓度在 1 h 内到达高峰。避蚊胺分布到身体各组织并且在肝脏中经氧化和羟基化,从机体血液中清除,其代谢物从尿液中排出。经皮肤吸收后,避蚊胺的半衰期约为 5 d。本例患者因服药量大、浓度高,病情危重,吸收后分布广泛。入院后先后予以血液灌流、连续静脉-静脉血液滤过、血浆置换等治疗清除入血毒物。因患者高龄,独自外出服用大剂量高浓度避蚊胺,错过最佳救治时间,大量毒物迅速经胃肠道吸收入血,引起严重酸碱失衡、电解质紊乱,导致心、脑、肺、肝、肾等多脏器损害,进而逐步引起其功能衰竭,病情急骤、凶险,并进行性加重,总体治疗效果差。结合此例患者临床表现及既往动物实验研究,推测急性避蚊胺中毒后主要靶器官可能为中枢神经系统、循环系统,导致严重内环境紊乱,同时可累及心、肝等多个脏器,救治难度大。

3.3 本例治疗体会

(1) 发病 6 h 内,积极洗胃、催吐,清除胃内尚未完全吸收的毒物。(2) 补液扩容抗休克稀释血中毒物浓度,利尿促进毒物排泄。避蚊胺为脂溶性,吸收后分布广泛,可多种血液净化方式联合使用,以清除毒物及其相应代谢产物对机体的进一步损害,稳定内环境及管理容量。(3) 休克难纠正时,如条件允许,可尝试体外膜肺氧合治疗,帮助患者度过急性期,避免因循环衰竭加重脏器功能损伤。

回顾国内外文献,大剂量避蚊胺导致人体中毒的临床病例几乎无相关报道。本例旨在分享该类患者中毒后的临床表现、治疗经过、救治难点,共同探

讨避蚊胺中毒的救治方法,以期提高该类杀虫剂中毒患者的救治率。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] 董瑞武,董桂蕃,王效义. 避蚊胺(DETA)毒理学研究进展[J]. 中国公共卫生,1993,9(10):455-456.
- [2] SNYDER J W,POE R O,STUBBINS J F,et al. Acute manic psychosis following the dermal application of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET)in an adult [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1986,24(5):429-439.
- [3] CLEM J R,HAVEMANN D F,RAEBEL M A. Insect repellent (N,N-diethyl-m-toluamide)cardiovascular toxicity in an adult [J]. Ann Pharmacother,1993,27(3):289-293.
- [4] TENENBEIN M. Severe toxic reactions and death following the ingestion of diethyltoluamide-containing insect repellents [J]. JAMA,1987,258(11):1509-1511.
- [5] ROBBINS P J,CHERNIACK M G. Review of the biodistribution and toxicity of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET)[J]. J Toxicol Environ Health,1986,18(4):503-525.
- [6] FRADIN M S. Mosquitoes and mosquito repellents:a clinician's guide[J]. Ann Intern Med,1998,128(11):931-940.
- [7] QIU H,JUN H W,MCCALL J W. Pharmacokinetics, formulation, and safety of insect repellent N,N-diethyl-3-methylbenzamide (deet):a review[J]. Am Mosq Control Assoc,1998,14(1):12-27.
- [8] 张婉莉,彭恒,单文琪,等. 驱避剂安全性研究进展[J]. 中国媒介生物学及控制杂志,2022,33(4):601-607.
- [9] 向婧洁,钟延强,樊莉,等. 蚊虫驱避剂新进展[J]. 中国媒介生物学及控制志,2013,24(1):79-82.
- [10] BLOMQUIST L,THORSELL W. Distribution and fate of the insect repellent 14C-N,N-diethyl-m-toluamide in the animal body. II. Distribution and excretion after cutaneous application [J]. Acta Pharmacol Toxicol(Copenh),1977,41(3):235-243.

收稿日期:2023-09-08