

救治“卤猪肝”致肉毒中毒 1 例报告*

王伟 陈安宝* 李芳

昆明医科大学第二附属医院急诊内科, 云南昆明 650031

关键词 肉毒神经毒素; 中毒; 救治

中图分类号 R595.7

文献标识码 D

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230124

肉毒中毒发病率低,临床少见,容易延迟诊断甚至误诊漏诊。本文报告 1 例食用“卤猪肝”引起的食源性肉毒中毒病例,报道如下。

患者男,50 岁,既往体健,因“全身乏力、复视、言语不利 2 天,吞咽困难、呼吸困难 1 天”于 2019 年 2 月 14 日 19:32 来昆明医科大学第二附属医院急诊内科就诊。患者 2 月 12 日 5 am 突发咽痛、咽干、全身乏力、头晕、复视,随后出现呕吐、腹泻,晚上 20 pm 出现言语不利,2 月 13 日 2 am 出现吞咽困难、呼吸困难,先后辗转当地人民医院、昆明某三甲医院急诊科,未明确诊断,经治疗(不详)无效。查体:T 36.6℃,P 108 次/min, R 30 次/min, BP 128/85 mmHg, 指尖脉氧饱和度 86%。嗜睡,言语流利,对答切题,查体合作,双侧眼睑下垂,双侧瞳孔等大等圆,直径 3 mm,对光反射灵敏,舌质干,咽充血,颈软,无抵抗,气管居中,呼吸急促,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心率 108 次/min,律齐,各瓣膜区未闻及病理性杂音,腹平坦,无压痛、反跳痛,肝脾未触及,肠鸣音 3 次/min,双下肢无水肿,四肢肌力 IV 级,肌张力正常,病理征和脑膜刺激征未引出。辅助检查:外院头颅 CT 检查未见异常。入院后喉镜检查示急性咽喉炎、会厌下食物潴留。床旁心电图示窦速。动脉血气分析示失代偿性呼吸性酸中毒,血常规、生化全套、凝血功能未见异常,心肌损伤标志物氨基末端脑钠肽前体(N-terminal-proBNP, NT-ProBNP)、降钙素原(PCT)、D 二聚体未见异常。复查胸部 CT 示右肺中下叶及左肺感染。遂予吸氧、抗感染、激素抗炎、雾化吸入扩张支气管和补液治疗,呼吸困难仍不断加重,且诊断不明确,遂于 2 月 15 日 00:21 转入急诊抢救室密切监护。01:41 复查动脉血气分析,示失代偿性呼吸性酸中毒,情况较前显著加重,01:45 患者指尖脉氧饱和度降至 57%,随即呼吸骤停、休

克、昏迷,遂立即给予气管插管、机械通气、循环支持治疗。期间再次详细询问患者病史以及同起事件的另外 2 名患者的病史,3 人均先后进食同一批可疑食物“卤猪肝”后发病(罹患率 100%),且临床表现类似,该食物制作于 2 月 2 日,瓦罐中封存,患者 2 月 10 日晚进食,2 月 12 日 05:00(潜伏期约 1 天半)发病。另外 2 人 2 月 13 日晚进食,2 月 14 日早上(潜伏期约半天)发病,1 名女性患者 2 月 14 日下午 15:00 在当地医院病情危重,已经气管插管(最终死亡),另 1 名男性患者随即转到了昆明另一家三甲医院急诊科抢救(最终存活出院)。据此,患者“食物中毒”的临床诊断得以确立,结合患者的临床表现和食物的保存特点疑诊是“肉毒中毒”。2 月 15 日下午家属送来剩余的“卤猪肝”,细菌涂片结果为:革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌、革兰阳性杆菌,且革兰阳性杆菌可见芽孢,也提示其中可能含有“肉毒梭菌”。随即给予患者“甲硫酸新斯的明注射液”1 mg 肌肉注射,1 次/8h,加用“青霉素”800 万 U 静脉滴注,2 次/d 抗肉毒梭菌,同时给予持续血液滤过治疗,模式为持续静脉静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH),并进行血流动力学监测。迅速上报并紧急申请 A、B、E 三型肉毒抗毒素各 50 万 U(A 型 10 000 IU/支、B 型 5 000 IU/支、E 型 5 000 IU/支)。前 4d(2 月 16~19 日):三型各 2 万 IU,静脉滴注,1 次/12 h。A 型使用 16 支,B、E 型均使用 32 支。中间 4d(2 月 20~23 日):20 日停用了 B、E 两型,剩下 A 型 2 万 IU,静脉滴注,1 次/d,21~23 日,改为 A 型 1 万 IU,肌肉注射,1 次/12 h,共计 8 支。后 8 d(2 月 24 日~3 月 3 日):A 型 1 万 IU,肌肉注射,1 次/d,共计 8 支。随后患者经机械通气、肉毒抗毒素等综合治疗,见图 1,24 d 痊愈出院,5 个月后电话随访患者无不适。

*基金项目:昆明医科大学第二附属医院院内人才培养项目基金资助(No:RCPYXM2017-3-04)

*通信作者:陈安宝, E-mail: yiyecab@sina.com, 云南省昆明市滇缅大道 374 号

	2.14	2.15	2.16	2.17	2.18	2.19	2.20	2.21	2.22	2.23	2.24	2.25	2.26	2.27	2.28	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9	3.10
地点4个	急诊门诊	急诊抢救室7d						急诊重症监护10d												急诊综合病房7d					
机械通气12d		1: 45 气管插管					11: 00 气管切开					间断脱机训练3d			彻底脱机训练3d。 2月28日气管套管 半封管, 3月1日全 封管			拔除 气管 套管							
循环支持5d半		1: 45 开始					13:55 结束																		
抗病毒素16d		16日05: 50开始。A, B, E 三型各2万IU, 静脉滴 注, 1次/12h, 共4d					20d停用了B, E两型, 剩下A 型2万IU, 静脉滴注, 1次/d, 21~23日改为1万 IU, 肌肉注射, 1次/12h, 共4d					A型1万IU, 肌肉注射, 1次/d, 共8d													
营养支持17d		完全静脉营养, 共9d									混合营养, 加入肠内营养混悬 液500ml, 鼻饲, 24日1次/d, 25~28日, 1次/12h, 共5d					肠内营养混悬液 500ml, 鼻饲, 1次/d, 共3d			拔除 胃管						
调整肠道功能18d		禁食、胃肠减压、 灌肠2次/d			禁食、莫沙 比利5mg, 鼻 饲, 2次/d, 灌肠2次/d			禁食、莫沙比 利5mg, 鼻 饲, 2次/d			莫沙比利5mg, 鼻饲, 2次/d, 复方消化酶胶囊1粒, 鼻饲, 3次/d														
营养神经13d														小牛血去蛋白提取物注射液0.8g, 静脉滴注, 1次/d+维生素B1 0.1g, 肌肉注射 , 1次/d+维生素B12 0.5g, 肌肉注射, 1次/d											
抗生素12d	左氧氟沙 星	左氧氟沙 星+ 青霉素	左氧 氟沙 星	左氧 氟沙 星+ 青霉 素	左氧 氟沙 星+ 舒普 森	左氧氟沙星+ 舒普森	舒普 森	舒普森3g, 静脉滴注, 3次/d, 共4d								华素愈创素口水20ml, 漱口, 3次/d			碳酸氢钠注射 1.5g/30mL, 漱口, 3次/d		1.5g/30mL, 漱口, 3次/d+ (J)氟康唑氯化钠注射液 400mg, 静脉滴注, 1次/d, 共4d				
糖皮质激素24d	甲泼尼龙 40mg, 静 脉滴注 1次/d		甲泼尼龙, 40mg, 静脉滴注, 1次/12h, 共3d			甲泼尼龙, 40mg, 静脉滴 注, 1次/d, 共2d		甲泼尼龙, 40mg, 静脉滴注, 1次/12h, 共5d					甲泼尼龙, 40mg, 静脉滴注, 1次/d, 共3d			醋酸泼尼松片, 25mg, 口服 , 1次/d, 共3d			醋酸泼尼松片, 10mg, 口服, 1次/d, 共4d			醋酸泼尼松片, 5mg, 口服, 1次/d, 共3d			
								布地奈德混悬液1mg, 雾化吸入, 3次/d, 共17d																	

图1 本病主要治疗方案

讨 论

肉毒中毒是由过量肉毒神经毒素 (Botulinum neurotoxin, BoNT) 导致的神经瘫痪性疾病。多数国家最常见的类型都是食源性肉毒中毒。中毒型别绝大部分为 A、B、E 三型, 其中新疆地区 A 型为主, 青藏高原 E 型为主, 东北也有 E 型发生, 其它北方省区则以 B 型为主, 中毒食品主要是家庭自制的豆谷类发酵食品, 占 71.8%, 其次为动物性食品, 占 27.9%。但一些商业包装的含湿熟食品引起肉毒中毒的病例正在增加。

食源性肉毒中毒的主要原因是食品中的肉毒梭菌芽孢厌氧繁殖、产生 BoNT, 食前又未加热烹调。肉毒梭菌的生长最适温度 25~37℃, 产毒最适温度 20~35℃, 最适 pH 为 6~8.2^[1]。BoNT 是由肉毒梭菌分泌的外毒素, 常以无毒的前体毒素形式存在, 进入肠道中后被胰蛋白酶激活后具有毒性, 对碱和热

敏感。BoNT 有 8 种血清型 (A~H), 是目前已知毒力最强的天然毒物, 以注射途径最为敏感, 消化道摄入最差^[2]。致病机制如下: 首先, BoNT 中的重链, 相对分子量 10 万, 其结合域特异、不可逆地与突触前膜表面受体相结合, 继而通过细胞的内存进入到神经细胞内。然后, 重链和轻链分离开来, 轻链随即借助重链上的跨膜结构域介导进入胞质内。然后相对分子量 5 万的轻链开始特异性地切割相应底物蛋白, 致使乙酰胆碱等神经递质因此无法释放进入突触间隙, 进而引起肌肉麻痹。

参考我国肉毒中毒的相关诊断标准^[3]和诊疗方案^[4], 本例是极重度食源性肉毒中毒, 经实时 PCR 检测法证实本例是 E 型肉毒中毒事件。遗憾的是培养时间长达 5 d, 仍然无助于肉毒中毒的临床早期诊断和早期精准选用相应肉毒抗毒素。本病例延迟诊断的主要原因在于: 医务人员不熟悉甚至不了解肉毒中毒的临床特征, 对其警惕性不够。其主

要临床特征为颅神经首先受损麻痹出现“4D 征”,即复视(diplopia),构音障碍(dysarthria),吞咽困难(dysphagia),发音困难(dysphonia),继而对称性、下行性发展,引起急性、弛缓性瘫痪,但患者始终意识清楚、感觉正常(视物模糊除外),且无发热(继发感染除外)^[2]。其次,排除其他神经系统疾病如吉兰-巴雷综合征、重症肌无力、脑血管病等往往需要一定时间。

治疗上,早期患者主要死于呼吸麻痹进而呼吸骤停,因此一定要密切监测患者呼吸困难的进展情况以及动脉血气分析中二氧化碳的潴留情况,及时给予气管插管和有创机械通气治疗,这是早期降低病死率的关键,并可为抗毒素的远距离调配运送以及其他治疗赢得时机。后期呼吸机脱机、撤机时也必须慎重、缓慢,避免过早拔管导致再次气管插管,甚至导致患者死亡^[5],缩短机械通气时间的关键在于及时充分胃肠道去污(洗胃液可选 1%~2% 碳酸氢钠或 1:5 000 高锰酸钾溶液)、规范抗毒素治疗、充分营养支持治疗等。规范化抗毒素治疗方面要尽早、联合、足量和足疗程应用。临床诊断后即可应用,不必等待实验室确认结果以及毒素分型结果。最佳时机是在接触 BoNT 后 24 h 内或在瘫痪发生前。与肉毒中毒患者同食者,或所进食物中检出肉毒梭菌外毒素者,尚未发病时也可预防性皮下或肌肉注射多价肉毒抗毒素 0.5~1.0 万 U,已知 BoNT 型别的可注射同型肉毒抗毒素 1 000~2 000 U^[4]。但对于病程已超过 48 h 者,仍应使用抗毒素以中和血液中残存的毒素。本起事件后来被证实为昆明首起 E 型肉毒中毒,庆幸的是起始治疗时选择覆盖 E 型 BoNT 的抗毒素治疗,由此可见早期联合应用 A、B、E 三型 BoNT 抗毒素的策略并进行 BoNT 的分型鉴定是很有必要的。国外文献报道已有马源性七价抗毒素血清,可以中和 7 种(A~G 型)血清型 BoNT,疗效确切^[6,7],可节省经济成本^[8]。本例中 BoNT 抗毒素一直用到患者呼吸及吞咽功能基本正常,拔除气管套管后第 3 天。值得注意的是,本例在第 5 天应用 B 型 BoNT 抗毒素时发生了严重的过敏性休克,临床上应高度警惕,因 BoNT 抗毒素为特效药,无可替代,必要时可采用肉毒抗毒素脱敏注射疗

法^[9]。但婴幼儿肉毒中毒不选择 BoNT 抗毒素,推荐用人源性抗毒素免疫球蛋白。其他解毒治疗方面,肉毒神经毒素为大分子物质,理论上血浆置换和血液灌流或许有帮助。有研究报道血浆置换治疗有助于改善肌肉力量和临床状况,并帮助脱离机械通气^[10]。本例肉毒中毒病情危重,为加强解毒,试用了持续血液滤过(CVVH 模式),旨在清除血液中的残余 BoNT 和炎性因子,管理患者内环境和液体平衡。营养支持治疗方面,早期患者胃肠平滑肌麻痹时可先给予全部静脉营养,同时采取措施调整肠道功能。肠内营养时机成熟时,最好留置十二指肠空肠管或采用空肠造瘘。合并感染后抗生素推荐使用青霉素,青霉素过敏可改用甲硝唑,禁用氨基糖苷类、四环素和多粘菌素。

参考文献

- 1 赵思俊,李雪莲,曹旭敏,等.肉毒杆菌及肉毒毒素研究进展[J].中国动物检疫,2013,30(8):36-39+54.
- 2 靳令经,潘丽珍,王琳,等.肉毒毒素中毒的诊断和治疗[J].神经病学与神经康复学杂志,2016,12(4):173-180.
- 3 刘宏道.WS/T 83-1996 肉毒梭菌食物中毒诊断标准及处理原则[S].北京:中国标准出版社.第 1 版.1996.3.
- 4 田英平,石汉文,佟飞,等.肉毒中毒诊疗方案[J].中华急诊医学杂志,2010(4):349-350.
- 5 苟安栓,孟学刚,徐文仪,等.机械通气治疗极重度肉毒中毒呼吸肌麻痹 10 例疗效观察[J].内科急危重症杂志,2002,8(4):204-205.
- 6 Barker D, Gillum KT, Niemuth NA, et al. Therapeutic efficacy of equine botulism heptavalent antitoxin against all seven botulinum neurotoxins in symptomatic guinea pigs[J]. PLoS ONE, 2019, 14(9): e0222670.
- 7 Richardson JS, Parrera GS, Astacio H, et al. Safety and clinical outcomes of an equine-derived heptavalent botulinum antitoxin treatment for confirmed or suspected botulism in the united states[J]. Clin infectious dis, 2020 70(9):1950-1957.
- 8 Anderson DM, Kumar VR, Arper DL, et al. Cost savings associated with timely treatment of botulism with botulinum antitoxin heptavalent product[J]. PLoS one, 2019, 14(11): e0224700.
- 9 张京珂,徐阳阳,董琪,等. A 型肉毒毒素中毒行肉毒抗毒素脱敏治疗 1 例[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(18): 2607-2608.
- 10 Chegini A. Therapeutic plasma exchange in a rare case myasthenic crisis after botox injection. Atheroscler Suppl. 2017 Nov;30:283-285. 10 (2021-03-23 收稿 2023-01-04 修回)