

莫能菌素的毒性及其中毒的临床表现

俞文兰, 张寿林

(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050)

摘要: 莫能菌素是一类畜禽专用的抗生素, 人类主要通过生产接触和误服导致中毒。主要损害肌肉组织, 可出现肝、肾、心等多脏器的损害, 严重者可因多脏器功能衰竭而死亡。目前尚无特效解毒药, 治疗以清除毒物、对症与支持疗法为主。莫能菌素导致人类中毒案例的文献报告国外十分罕见, 至今国内尚未见病例报道。现根据作者实践, 结合国外文献做一综述。

关键词: 莫能菌素; 毒性; 治疗

中图分类号: R99; R978. 1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X (2003)05-0299-03

Toxicological effects of monensin and its clinical features of poisoning

YU Wen-lan, ZHANG Shou-lin

(National Institute of Occupational Health and Poison Control, China Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

Abstract Monensin, an antibiotics specific for animal use, may cause human damage to multiple organs such as liver, kidney, heart, etc, mainly to muscular tissues, and severely even death with multiorgan failure and cardiopulmonary failure, in accidental poisoning due to occupational exposure or ingestion. Clinical manifestations in human poisoning following ingestion included rhabdomyolysis, acute renal failure, acidosis, pulmonary edema and central nervous system depression, hyporeflexia, flaccid paralysis and ataxia. Initial main symptoms included muscular weakness, myalgia, malaise, fever, and skeletal muscle weakness and profuse sweating. Dyspnea and myoglobinuria may be seen in some poisoning cases. Similar pattern of poisoning was seen in varied animal species including elevated serum creatine kinase. No specific antidote was available, now. No case report of monensin poisoning was found up to date in China. Toxicity of monensin and its clinical features of poisoning is reviewed in this paper.

Key words: Monensin; Toxicity; Rhabdomyolysis

莫能菌素 (monensin) 又名瘤胃素、孟宁素、莫能霉素、肉桂霉素, 由肉桂地链霉菌产生, 是一类用于防治动物球虫感染和提高反刍动物饲料转换率的抗生素, 因其能提高能量利用率, 降低蛋白质的降解, 从而提高饲料利用率和动物日增重, 目前在全球 40 多个国家和地区大规模使用, 其使用量在不断上升。我国也已批准生产和使用莫能菌素, 接触人数在不断增多。据了解, 在工作条件和劳动防护差的工厂车间已陆续发生数例类似中毒病人。为有效地预防和控制莫能菌素中毒, 我们对其毒性和临床进行综述, 以供有关人士参考。

1 莫能菌素的毒理学特点

1.1 理化性质

莫能菌素是具有五环多醚结构的离子载体抗生素, 其结构式为 $C_{36}H_{60}O_{11}$, 相对分子质量 670.892, 常温状态下是一种白褐色或微黄色粉末, 具有特异性臭味, 微溶于水, 易溶于低级醇、低级酯、氯仿、丙酮、苯、二甲基亚砷等有机溶剂, 酸性含水环境中易失活, 碱性条件下很稳定, 其干燥结晶长期保存稳定, 在饲料中的稳定性好^[1]。

1.2 毒代动力学

莫能菌素能通过皮肤、消化道及呼吸道途径进入体内造成中毒^[2,3], 其经消化道吸收缓慢, 一项研究表明, 狗经口吸收完全, 85 min 达到血浆最高水平^[4]。人类经口吸收后大约 6 h 出现全身反应^[2]。莫能菌素在体内主要分布于肝、肾和脂肪中, 通过肝脏代谢, 由粪便和尿液排出体外。在牛体内排泄迅速, 口服 72 h 后, 94% 由粪尿排出; 狗试验可见, 静脉注射莫能菌素可迅速进入组织, 并于短时间内排出体外^[4]。

1.3 毒性

莫能菌素安全范围小, 超过建议剂量的 50% 可对动物体细胞有毒性作用, 出现中毒表现。正常控制球虫剂量对鸡即有暂时性生长抑制作用; 高剂量时引起心肌改变和细胞内钙离子增加, 细胞代谢紊乱而导致动物体出现中毒反应。莫能菌素对不同的动物毒性相差很大^[5]: 马急性经口 LD_{50} 为 2~3 mg/kg^[6]; 大鼠急性经口 LD_{50} 为 100 mg/kg; 猴子急性经口 LD_{50} 160 mg/kg; 对牛的毒性小, 可迅速从粪尿中排泄; 对兔眼睛有中等刺激作用^[7]。青少年摄入 500 mg 的莫能菌素后导致横纹肌溶解, 出现急性肾衰、肺水肿、心衰和死亡^[2]。

在长期研究中, 没有发现莫能菌素对家养牲畜繁殖造成慢性的有害影响, 无明显的致畸、致突变作用^[8]。大鼠怀孕 9~17 d (胎鼠器官形成的时期) 每天给予 1.75 mg/kg 的剂量, 可使胎鼠生长发育延迟, 但无致畸性; 每天给予 3.5 mg/kg 的

剂量时胎鼠无一存活;在大鼠出生后第10~21 d 每天在饲料中加入100~300 $\mu\text{g/ml}$ 的莫能菌素对其后代生长有显著的不利影响,但未显示畸形的外部征兆^[9]。

戊脉安、硫氮酮、利多卡因、育亨宾和盐酸苄唑啉可增强莫能菌素的毒性;氯丙嗪、心得安、地高辛对莫能菌素的毒性无影响;与聚醚类抗生素之间虽无协同作用,但有累加作用,并用时毒性增强^[10]。

1.4 莫能菌素中毒的作用机制

莫能菌素造成人类中毒的作用机制目前还不十分清楚,一般有以下几种解释:莫能菌素是一个具有钠选择性的羧基离子载体,能特异地与某些离子(Na^+ 、 Ca^{2+} 等)结合,之后自由迅速穿越细胞膜,使微生物和球虫体细胞内外离子浓度失去平衡,细胞代谢紊乱,最终导致细胞能量耗尽、细胞水肿甚至破裂,从而达到杀死球虫或抑制其发育的目的^[11]。微生物和球虫细胞对这类抗生素较动物体细胞敏感,一般在较低浓度下只对微生物和球虫细胞有作用,而高浓度时才会造成人畜中毒。

高浓度莫能菌素的毒性首先是由于它能增加细胞内钠离子的聚集,钠离子浓度的增高能继发导致胞浆中钙离子的增加,这可能与 Na^+ - Ca^{2+} 泵的交流引起钙从内质网、线粒体外流增加以及向细胞外外流减少有关,而中毒水平的钙激活了磷脂酶和蛋白水解酶,从而导致骨骼肌和心肌细胞的损害。急性横纹肌溶解、坏死肌红蛋白进入血液,可导致肌红蛋白尿,严重者可堵塞肾小管引起急性肾功能衰竭甚至死亡。此外,莫能菌素能通过增加糖酵解使肌肉中乳酸的产生剧增,从而出现不同程度的酸中毒血症^[2,12];莫能菌素还能诱导肾上腺和神经末梢释放儿茶酚胺,刺激胰腺分泌胰高血糖素升高血糖。

2 莫能菌素中毒的临床特点

莫能菌素中毒的主要靶器官是骨骼肌和心脏,临床主要表现包括横纹肌溶解、急性肾功能衰竭、代谢性酸中毒以及肺水肿等,严重患者常出现心、肺、肝、肾等多脏器的损害,多脏器功能衰竭是死亡的主要原因。

2.1 一般情况

中毒早期可表现为肌肉无力、肌痛、多汗和发热等症状。皮肤直接接触可以出现红肿、皮疹、皮炎等症状;眼部接触时可出现眼睛疼痛、充血、畏光等反应。

2.2 心血管系统

心动过速是常见的表现,摄入量大时可出现血液动力学的不稳定,如低血压,甚至休克^[2];此外,心肌收缩力降低可导致心功能衰竭,甚至发生心源性猝死。

2.3 呼吸系统

中毒1~2周后可出现呼吸困难和呼吸窘迫,严重者可出现肺水肿和呼吸衰竭^[13,14]。

2.4 消化系统

出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻、食欲减退等症状,可有肝、脾、胃肠道出血倾向。LDH、AST、ALT和GGT均可升高^[2,3]。

2.5 神经系统

患者常有明显的肌力下降、肌肉压痛、反射低下甚至消失、共济失调等症状;同时患者常可出现精神抑郁、情绪低落等表现。Blumenthal等发现一患者皮肤接触中毒1个月后可出现单侧肢体的轻微震颤。

2.6 泌尿系统

急性肾功能衰竭是莫能菌素中毒常见的表现。可出现腰痛、蛋白尿、血红蛋白尿和血尿^[2,15]。

2.7 其他

出现以双下肢股四头肌为主的肌肉萎缩,代谢性酸中毒是莫能菌素中毒的典型表现,也可出现高钠血症、低氯血症、低钙血症等^[16]。

3 莫能菌素中毒的处理

目前尚无治疗莫能菌素中毒的特效解毒药,主要采取对症支持治疗。早期彻底清除毒物,保护各脏器功能,维持水电解质和酸碱平衡是治疗的关键,而血液的毒物检测对于临床治疗没有意义。

3.1 彻底清除毒物

首先应将吸入中毒病人移至空气新鲜处,脱掉外衣、口罩、帽子及手套等,避免再接触莫能菌素;皮肤接触者应用肥皂水和大量清水彻底清洗皮肤;对于眼部接触的患者应立即使用温生理盐水或温清水冲洗眼睛。口服中毒者立即催吐,几项研究表明,在口服摄入毒物后立即应用吐根糖浆催吐可以降低血清毒物水平,但昏迷、咳嗽吞咽反射减弱者禁用。用清水彻底洗胃,再给予活性炭吸附毒物是有效清除胃肠道毒物的方法,成人和青少年使用50~100 g,1~12岁儿童用25~50 g,一般不主张用导泻的方法来清除毒物。

3.2 横纹肌溶解的治疗

早期积极性的补充液体是治疗的关键,可以预防肾功能障碍的发生。必须补充充足的生理盐水,保持尿量达到2~3 ml/(kg·h),必要时可以应用甘露醇和利尿剂。如果出现急性肾功能衰竭,应当采用血液净化治疗。

3.3 保护脏器功能,防治多脏器功能衰竭

莫能菌素中毒常伴有多脏器损伤,早期监测各脏器功能,预防发生脏器功能障碍是对症治疗的主要措施。一旦出现某个脏器的功能障碍,应当积极治疗,防止序贯损伤及发生多脏器功能衰竭。肺水肿是莫能菌素中毒的主要表现之一,治疗上应当严格限制液体的摄入,避免液体出入量的正平衡,应用呼吸机治疗肺水肿可以明显降低死亡率和缩短疗程。对于出现低血压和休克的患者,给予等张液体治疗,必要时可使用多巴胺、去甲肾上腺素等药物。

3.4 其他治疗

莫能菌素中毒可以发生各种电解质紊乱和酸碱失衡,应当及时纠正,防止发生不可逆的组织器官损伤;对严重病人可采用短程足量肾上腺皮质激素治疗。

参考文献:

- [1] Sweetman S (Ed), Martindale. The Complete Drug Reference [M]. London: Pharmaceutical Press. Electronic version MICROMEDEX.

- Greenwood Village, CO, 2001.
- [2] Caldeira C, Neves WS, Cury PM, et al. Rhabdomyolysis, acute renal failure, and death after monensin ingestion [J]. *Am J Kid Dis*, 2001, 38 (5): 1108-1112.
- [3] Blumenthal H, Vance D. Rest tremor associated with exposure to monensin (letter) [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988, 51: 729-730.
- [4] Pressman BC, Fahim M. Cardiovascular toxicity of ionophores used as feed additives [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1983, 161: 543-561.
- [5] Bila CG, Perreira CL, Gnys E. Accidental monensin toxicosis in horses in Mozambique [J]. *J S Afr Vet Assoc*, 2001, 72 (3): 163-164.
- [6] Bezerra PS, Driemeier D, Loretto AP. Monensin poisoning in Brazilian horses [J]. *Vet Human Toxicol*, 1999, 41 (6): 383-385.
- [7] Gad SC, Reilly C, Siro K, et al. Thirteen cationic ionophores: their acute toxicity, neurobehavioral and membrane effects [J]. *Drug Chem Toxicol*, 1985, 8: 451-468.
- [8] Potter EL, VanDuyn RL, Cooley CO. Monensin toxicity in cattle [J]. *J Animal Sci*, 1984, 58 (6): 1499-1511.
- [9] Atef M, Shalaby MA, el-Sayed MG. Influence of monensin on fertility in rats [J]. *Clin Exper Pharm Physiol*, 1986, 13 (2): 113-121.
- [10] Miteima ES. Effects of some calcium modulators on monensin toxicity [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1988, 30 (5): 409-413.
- [11] Takahashi S, Shibata M, Gotoh J, et al. Astroglial cell death induced by excessive influx of sodium ions [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 408: 127-135.
- [12] James JH. Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle: implications for increased muscle lactate production in sepsis [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98: 2388-2397.
- [13] Schweitzer D, Kimberling C, Spraker T, et al. Accidental monensin sodium intoxication of feedlot cattle [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 1984, 184 (10): 1273-1276.
- [14] Todd GC, Novilla MN, Howard LC. Comparative toxicology of monensin sodium in laboratory animals [J]. *J Animal Sci*, 1984, 58 (6): 1512-1517.
- [15] Kouyoumdjian JA, Monita MP, Sato AK, et al. Fatal rhabdomyolysis after acute sodium monensin (Rumensin) toxicity: case report [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2001, 59 (3-A): 596-598.
- [16] Novilla MN. Toxic syndrome induced by ionophores [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1992, 34: 66-70.

一氧化碳中毒性横纹肌溶解与急性肾功能衰竭

王海涛, 徐希娴

(北京大学第三医院, 北京 100083)

摘要: 概述一氧化碳中毒致横纹肌溶解并发急性肾功能衰竭的发病机制、临床特点、诊断、治疗及预后, 以提高对该病的认识。

关键词: 一氧化碳; 横纹肌溶解; 肌红蛋白尿; 急性肾功能衰竭

中图分类号: R595.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2003)05-0301-04

Rhabdomyolysis and acute renal failure following carbon monoxide poisoning

WANG Hai-tao, XU Xi-xian

(Department of Occupational Disease, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract: The pathogenesis, clinical feature, diagnosis, treatment and prognosis were presented in this review to improve the recognition of rhabdomyolysis and acute renal failure following carbon monoxide poisoning.

Key words: Carbon monoxide; Rhabdomyolysis; Myohemoglobinuria; Acute renal failure

急性一氧化碳(CO)中毒是最常见的生活性中毒和职业性中毒,其毒性作用可累及全身各系统,但其对于肌肉和肾脏的损伤却是独特的,相关研究与报道并不多,更由于早期症状隐匿或不特异而被忽视,未能及时、有效采取措施,以至出现严重、甚至危及生命的并发症或遗留肌肉功能障碍。现就其并发横纹肌溶解与急性肾功能衰竭的发病机制、临床特点、诊断及治疗等做如下综述。

1 概述

当肌肉受到创伤、缺血、炎症、感染、代谢异常或全身中毒等因素的损伤时,可能导致肌纤维分解,细胞内具有潜在毒性的内容物释放入血循环,从而引起一组临床和检验指标改变的综合征,即横纹肌溶解(rhabdomyolysis, RM)。近年来各种

非创伤性因素所致的RM越来越被人们认识与重视,在中毒领域内一氧化碳中毒也逐渐受到关注。

骨骼肌对CO中毒特别敏感,在早期的文献中就已清楚认识到CO中毒时可并发RM^[1,2],导致致残性的肌肉坏死。有报道CO中毒时RM的发生率可达25%^[3],并随中毒程度的加重而显著增加。由于在CO中毒的早期,更多的注意于神经与心血管系统的损伤,而忽视了肌肉损伤的早期表现,以致出现更严重的后果。急性肾功能衰竭(ARF)即是CO中毒严重的并发症之一,并与RM的发生密切相关,国内对394例重度CO中毒分析示肾损害(尿常规改变)27.4%,ARF达3.8%^[4]。

2 发病机制

2.1 CO中毒性RM

CO导致缺氧的原因除了与血液中HbCO积聚、携带和释放氧能力下降有关,还与CO与细胞中细胞色素氧化酶,特别是细胞色素a₃-P450不可逆结合,阻断氧化磷酸化所造成的

收稿日期: 2003-04-10

作者简介: 王海涛(1971-),女,山东人,主治医师,硕士,从事临床医学工作。