

53例肉毒杆菌食物中毒临床病例分析

张鹏 董建光 白丽丽 邱泽武

100071 北京,全军中毒救治中心,军事医学科学院附属医院中毒救治科

通讯作者:邱泽武, Email: qiuzw828@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.014

【摘要】 目的 分析肉毒杆菌食物中毒患者病例资料,总结其流行病学特征,以提高对食源性肉毒中毒的认识及诊治水平。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2009年1月至2016年12月全军中毒救治中心收治的53例肉毒杆菌食物中毒患者,按照病情严重程度分为轻度组、中度组和重度组;收集各组患者病史、流行病学资料、入院后首次血常规和血生化、治疗前后生命体征和动脉血气分析的变化,以及首发临床症状、体征频次分布。**结果** 53例食源性肉毒中毒患者均纳入统计,轻度组33例,中度组13例,重度组7例。中毒患者以女性居多,年龄分布跨度较大;群体发病多见,多以家庭为单元;发病患者主要集中在河北、北京及河南;发病季节以春末夏初为主;自制发酵制品仍然是首位中毒原因,平均潜伏期(51.01 ± 4.78)h;以轻度中毒及A型毒素中毒患者居多。随中毒程度加重,患者住院时间逐渐延长,入院后首次白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(NEUT)以及治疗前呼吸频率(RR)、心率(HR)、吸入氧浓度(FiO_2)均呈上升趋势,入院后首次白蛋白(ALB)及治疗前pH、动脉血氧分压(PaO_2)和动脉血氧饱和度(SaO_2)均呈下降趋势,以重度组表现最为严重,与轻度组比较差异有统计学意义[住院时间(d): 72.57 ± 39.52 比 6.61 ± 3.72 , WBC($\times 10^9/L$): 13.01 ± 6.44 比 6.85 ± 2.07 , NEUT: 0.85 ± 0.07 比 0.63 ± 0.14 , RR(次/min): 32.14 ± 4.33 比 15.18 ± 1.70 , HR(次/min): 132.29 ± 5.19 比 75.54 ± 8.24 , FiO_2 : 0.32 ± 0.05 比 0.21 ± 0.01 , ALB(g/L): 38.57 ± 4.65 比 42.09 ± 4.57 , pH: 7.08 ± 0.10 比 7.38 ± 0.07 , PaO_2 (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 75.16 ± 5.24 比 98.39 ± 1.50 , SaO_2 : 0.78 ± 0.06 比 0.97 ± 0.02 , 均 $P < 0.05$]。53例食源性肉毒中毒患者首发症状、体征以头晕为主,其次为全身乏力、视物模糊、恶心,而其他症状、体征发生率均低于50%;其中排在首位的头晕症状发生率明显高于视物模糊和恶心的发生率(χ^2 值分别为7.209、10.502, P 值分别为0.007、0.004)。患者在第一时间应用肉毒抗毒素治疗后临床症状可很快得到缓解,均康复出院,无死亡病例。**结论** 对于肉毒杆菌食物中毒患者,应尽早给予足量肉毒抗毒素和相应器官功能支持,以促进患者病情恢复。

【关键词】 肉毒杆菌; 食物中毒; 肉毒抗毒素; 呼吸衰竭; 治疗

基金项目: 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项课题(201502043)

Clinical analysis of 53 patients with *Clostridium botulinum* food poisoning Zhang Peng, Dong Jianguang, Bai Lili, Qiu Zewu

Chinese PLA Center of Poisoning and Treatment; Department of Poisoning Treatment, Affiliated Hospital of the Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Corresponding author: Qiu Zewu, Email: qiuzw828@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the epidemiologic data of patients with *Clostridium botulinum* food poisoning, and to improve the understanding, diagnosis and treatment of food borne botulism. **Methods** A retrospective study was conducted. Fifty-three patients with *Clostridium botulinum* food poisoning admitted to Chinese PLA Center of Poisoning and Treatment from January 2009 to December 2016 were enrolled, and they were divided into mild, moderate, and severe groups according to the severity of disease. The clinical data including medical history, epidemiology data, routine blood test and blood biochemistry at hospital admission, the vital signs and arterial blood gas analysis before and after treatment, as well as the occurrence frequency of symptom and sign on set were collected. **Results** Fifty-three patients with food borne botulism were enrolled, with 33 patients in mild group, 13 in moderate group, and 7 in severe group. Most of the patients were female, the age distribution was in large span, the outbreak of disease was in groups mainly with the family, and patients were mainly located in Hebei Province, Beijing and Henan Province. The outbreaks were mainly happened in Spring and Summer, and homemade fermentation products were still the first cause of poisoning with the average latent period of (51.01 ± 4.78) hours. The majority of patients with botulism were in mild resulted from the type A toxin. With the aggravation of disease, hospitalization time was gradually increased, white blood cell (WBC) and neutrophils (NEUT) at hospitalization admission, and respiratory rate (RR), heart rate (HR), fraction of inspired oxygen (FiO_2) before the treatment were shown in obviously rising trend, albumin (ALB) at hospitalization admission and pH, arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), arterial oxygen saturation (SaO_2) before treatment were in decline. The parameters in severe group were most severe, and had significant differences as compared with those of mild group [hospitalization time (days): 72.57 ± 39.52 vs. 6.61 ± 3.72 , WBC ($\times 10^9/L$): 13.01 ± 6.44 vs. 6.85 ± 2.07 , NEUT: 0.85 ± 0.07 vs.

0.63±0.14, RR (bpm): 32.14±4.33 vs. 15.18±1.70, HR (bpm): 132.29±5.19 vs. 75.54±8.24, FiO₂: 0.32±0.05 vs. 0.21±0.00, ALB (g/L): 38.57±4.65 vs. 42.09±4.57, pH: 7.08±0.10 vs. 7.38±0.07, PaO₂ (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 75.16±5.24 vs. 98.39±1.50, SaO₂: 0.78±0.06 vs. 0.97±0.02, all $P < 0.05$]. The symptom and sign on set of 53 patients with food borne botulism was dizziness, followed by fatigue, blurred vision, nausea, and other symptoms and signs were lower than 50%, and the occurrence of dizziness with rank one happen rate was significantly higher than blurred vision and nausea (χ^2 values were 7.209 and 10.502 respectively, and P values were 0.007 and 0.004 respectively). After the on time prescription of botulinum antitoxins treatment, the clinical symptoms of patients could be relieved quickly. All the patients were discharged without deaths. **Conclusion** In order to improve the recovery of the food borne botulism poisoning patients, adequate antitoxin and the related organ supports should be prescribed on time.

【Key words】 *Clostridium botulinum*; Food poisoning; Botulinum antitoxin; Respiratory failure; Treatment

Fund program: National Health and Family Planning Commission Public Welfare Industry Research Special Subject of China (201502043)

肉毒中毒是由肉毒梭状芽孢杆菌在厌氧环境下分泌的神经外毒素引起的神经肌肉潜在致命性疾病,中毒患者表现为迟缓性麻痹^[1];毒素主要累及神经肌肉接头前膜,临床表现为一系列肌无力症候群,病程中无意识障碍。临床上常见的肉毒中毒包括食源性、创伤性及婴幼儿肉毒中毒^[2],也有医源性^[3]和呼吸道吸入中毒病例^[2]。美国军方将肉毒定为A类生物恐怖战剂^[4]。本研究主要探讨食源性肉毒中毒病例。由于食源性肉毒中毒早期存在临床症状呈多样化及不典型性、病情复杂、首诊医生经验不足等诸多因素,导致误诊病例时有发生。本研究回顾性分析2009年1月至2016年12月本中心收治的53例肉毒杆菌食物中毒病例的流行病学特征、临床症状及治疗措施和疗效等,以期提高广大医务人员对本病的认识及诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料:采用回顾性研究方法,选择本中心2009年1月至2016年12月收治的肉毒杆菌食物中毒患者53例,所有患者均符合第14版《实用内科学》^[5]及《中毒急危重症诊断治疗学》^[6]中肉毒杆菌食物中毒诊断标准。按照病情严重程度分级^[7]将患者分为轻度、中度、重度3组。

1.1.1 纳入标准:①有可疑食物进食史,或群体发病;②有典型的临床表现:颅神经麻痹症状,如眼肌瘫痪及吞咽、言语、呼吸等困难;③对可疑食物、呕吐物及粪便进行厌氧培养阳性,且经外毒素检测确诊;④将可疑标本浸出液接种于小鼠腹腔内,实验动物发生肢体麻痹或死亡;⑤用各型抗毒素进行中和试验,排除其他毒素类型。

1.1.2 排除标准:①有重症肌无力、格林-巴利综合征(GBS)、流行性脑炎、急性脑血管病、多发性肌炎、脊髓灰质炎、多发性硬化等常见神经内科疾病;②有机磷农药中毒中间期肌无力综合征、一氧化碳

中毒迟发型脑病等;③其他类型食物中毒,经实验室证实非肉毒中毒,如河豚所致食物中毒、毒蕈中毒等;④可疑食物、呕吐物及粪便厌氧培养阳性,但未检出外毒素。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院医学伦理委员会审批,所有入组患者的治疗及检测均获得了患者或家属的知情同意,并签署了知情同意书。

1.2 指标收集:收集患者病史、查体情况、可疑食物进食时间及种类、潜伏期、发病至首诊时间、中毒严重程度评分(PSS)、首发症状和体征,入院后首次血常规、肝肾功能和心肌酶检测结果,以及治疗前后生命体征和动脉血气分析等数据。

1.3 统计学方法:应用SPSS 23.0软件进行统计学分析,采用Kolmogorov-Smirnov法对计量资料进行正态性检验,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较方差齐时采用LSD法检验,方差不齐时采用Tamhane T_2 法检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,多组间比较采用非参数Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验或者Fisher精确概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流行病学资料:53例食源性肉毒中毒患者均纳入统计,其中男性21例(占39.62%),女性32例(占60.38%);年龄9~78岁,平均(38.87±11.49)岁;均为汉族。群体性中毒事件6起,共有27例患者(占50.94%),多以家庭为单元。实验室结果确诊为A型毒素19例(占35.85%),B型2例(占3.77%),A+B型3例(占5.66%),未定型29例(占54.72%);轻度组33例,中度组13例,重度组7例。潜伏期为

0.5 h ~ 13 d, 平均(51.01 ± 4.78)h。

2.1.1 地区分布(图1):53例中毒患者主要分布在河北、北京及河南,其次为山西、甘肃、山东、湖南。

2.1.2 年度及季度分布(图1):2009年至2016年中中毒患者有上升趋势,2014年和2016年发病总人数超过50%;全年中以第二季度发病人数最多,提示发病季节以春末夏初为主。

2.1.3 原因分布:中毒原因以食用自制发酵制品居首位,占全部发病原因的39.62%;其他原因有食用牛肉、腊肉、腊肠及豆腐干等,但均少见。

2.2 不同程度中毒患者一般资料比较(表1):随中毒程度加重,患者住院时间逐渐延长($F=18.042, P=0.000$),PSS逐渐升高($\chi^2=106.000, P=0.000$);而不同程度中毒患者性别、年龄、潜伏期、发病至首诊时间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 不同程度中毒患者入院后首次实验室指标比较(表2):随中毒程度加重,患者白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(NEUT)呈升高趋势(F 值分别为11.556、11.338,均 $P=0.000$),白蛋白(ALB)呈降低趋势($F=3.470, P=0.039$);而不同程度中毒患者其他血常规、心肌酶及肝肾功指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.4 不同程度中毒患者生命体征及动脉血气指标比较(表3):治疗前,随中毒程度加重,患者呼吸频率(RR)、心率(HR)、吸入氧浓度(FiO_2)呈升高趋势(F 值分别为137.005、120.635、75.631,均 $P=0.000$),pH、动脉血氧分压(PaO_2)及动脉血氧饱和度(SaO_2)呈降低趋势(F 值分别为46.333、209.058、95.851,均 $P=0.000$);而各组动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)差异无统计学意义($F=2.796, P=0.071$)。治疗后,

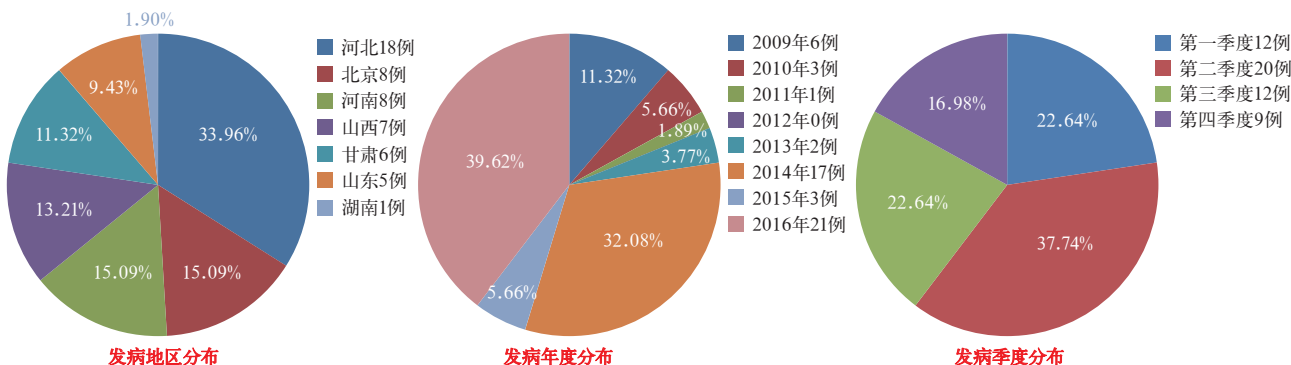


图1 53例肉毒杆菌食物中毒患者发病地区(左)、年度(中)及季度(右)的数据分布

表1 不同程度肉毒杆菌食物中毒患者临床资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	潜伏期(h, $\bar{x} \pm s$)	发病至首诊时间[h, $M(Q_L, Q_U)$]	住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	不同PSS评分患者数(例)				
		男性	女性					0分	1分	2分	3分	4分
轻度组	33	11	22	34.79 ± 16.51	12.0(1.5, 60.0)	12.00(2.50, 72.00)	6.61 ± 3.72	0	33	0	0	0
中度组	13	8	5	45.54 ± 18.89	48.0(14.5, 132.0)	29.50(9.50, 132.00)	12.08 ± 4.72 ^a	0	0 ^a	13 ^a	0	0
重度组	7	2	5	45.71 ± 22.25	10.5(8.0, 13.0)	8.00(1.67, 12.00)	72.57 ± 39.52 ^a	0	0 ^a	0 ^b	7 ^a	0

注: PSS为中毒严重度评分, 0~4分别代表无症状、轻度、中度、重度、死亡; 与轻度组比较, ^a $P<0.05$; 与中度组比较, ^b $P<0.05$

表2 不同程度肉毒杆菌食物中毒患者入院后首次实验室指标比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数(例)	血常规					心肌酶			
		WBC($\times 10^9/L$)	NEUT	RBC($\times 10^{12}/L$)	HG(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	CK-MB(U/L)	CK(U/L)	LDH(U/L)	AST(U/L)
轻度组	33	6.85 ± 2.07	0.63 ± 0.14	4.39 ± 0.71	132.12 ± 17.58	235.73 ± 48.25	14.64 ± 3.83	67(42, 93)	141.64 ± 8.43	19.0(17.0, 23.0)
中度组	13	7.72 ± 2.73	0.75 ± 0.11 ^a	4.50 ± 0.52	136.23 ± 18.60	210.08 ± 40.84	13.54 ± 4.50	48(39, 97)	134.41 ± 50.01	29.0(18.5, 33.5)
重度组	7	13.01 ± 6.44 ^a	0.85 ± 0.07 ^a	4.10 ± 0.31	124.29 ± 10.16	223.00 ± 54.73	16.57 ± 8.00	65(45, 303)	142.71 ± 43.72	27.0(14.0, 37.0)

组别	例数(例)	肝功能					肾功能		
		TP(g/L)	ALB(g/L)	TBil($\mu mol/L$)	ALT(U/L)	TBA($\mu mol/L$)	DBil($\mu mol/L$)	BUN(mmol/L)	SCr($\mu mol/L$)
轻度组	33	67.76 ± 6.23	42.09 ± 4.57	13.52 ± 7.14	18.0(13.5, 29.0)	3.40(1.95, 4.85)	3.45 ± 2.17	5.71(3.86, 6.80)	58.58 ± 17.04
中度组	13	64.62 ± 4.89	39.00 ± 3.54 ^a	11.45 ± 3.96	21.0(15.0, 34.0)	2.20(1.40, 3.30)	3.53 ± 1.92	3.88(2.95, 4.74)	55.69 ± 16.18
重度组	7	66.00 ± 7.53	38.57 ± 4.65 ^a	16.30 ± 8.72	15.0(13.0, 46.0)	2.60(1.40, 9.70)	4.21 ± 2.73	6.81(2.89, 15.69)	83.71 ± 61.21

注: WBC为白细胞计数, NEUT为中性粒细胞比例, RBC为红细胞计数, HG为血红蛋白, PLT为血小板计数, CK-MB为肌酸激酶同工酶, CK为肌酸激酶, LDH为乳酸脱氢酶, AST为天冬氨酸转氨酶, TP为总蛋白, ALB为白蛋白, TBil为总胆红素, ALT为丙氨酸转氨酶, TBA为总胆汁酸, DBil为直接胆红素, BUN为尿素氮, SCr为血肌酐; 与轻度组比较, ^a $P<0.05$

表3 不同程度肉毒杆菌食物中毒患者治疗前后生命体征及动脉血气的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	生命体征		动脉血气				
			RR(次/min)	HR(次/min)	pH	FiO ₂	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	SaO ₂
轻度组	治疗前	33	15.18±1.70	75.54±8.24	7.38±0.07	0.21±0.01	98.39±1.50	40.32±6.66	0.97±0.02
	治疗后	33	17.42±3.43	79.45±9.59	7.39±0.76	0.21±0.01	98.22±1.33	41.00±5.49	0.96±0.03
中度组	治疗前	13	19.08±2.87 ^a	82.77±11.30 ^a	7.36±0.06	0.23±0.03 ^a	94.25±3.73 ^a	44.81±4.78	0.96±0.03
	治疗后	13	18.85±2.19	79.77±10.34	7.37±0.61	0.21±0.01	98.05±1.69	41.00±5.70	0.96±0.03
重度组	治疗前	7	32.14±4.33 ^a	132.29±5.19 ^a	7.08±0.10 ^a	0.32±0.05 ^a	75.16±5.24 ^a	39.70±5.91	0.78±0.06 ^a
	治疗后	7	19.29±2.56	79.00±9.97	7.40±0.31	0.21±0.01	96.54±1.54 ^a	39.20±4.95	0.98±0.02

注:RR为呼吸频率,HR为心率,FiO₂为吸入氧浓度,PaO₂为动脉血氧分压,PaCO₂为动脉血二氧化碳分压,SaO₂为动脉血氧饱和度;1 mmHg=0.133 kPa;与轻度组同期比较,^aP<0.05

表4 53例肉毒杆菌食物中毒患者首发临床症状、体征频次分布

症状、体征	例次(%)	症状、体征	例次(%)	症状、体征	例次(%)	症状、体征	例次(%)
头晕	42(79.25)	构音障碍	12(22.64)	口周麻木	4(7.55)	黑便	1(1.89)
全身乏力	33(62.26)	便秘	12(22.64)	口渴	4(7.55)	腹部不适	1(1.89)
视物模糊	29(54.72)	饮水呛咳	11(20.75)	步态不稳	4(7.55)	全身烧灼感	1(1.89)
恶心	27(50.94)	呼吸困难	8(15.09)	眩晕	3(5.66)	眼睑闭合不全	1(1.89)
憋气	24(45.28)	腹泻	8(15.09)	耸肩无力	3(5.66)	咽部不适	1(1.89)
呕吐	22(41.51)	肠鸣音减弱	8(15.09)	食欲不振	2(3.77)	眼前黑蒙	1(1.89)
眼睑下垂	21(39.62)	抬头无力	7(13.21)	四肢抽搐	2(3.77)	排尿困难	1(1.89)
腹痛	17(32.08)	复视	7(13.21)	腹部不适	2(3.77)	四肢麻木	1(1.89)
吞咽困难	15(28.30)	心悸	6(11.32)	四肢肌肉酸痛	2(3.77)	精神萎靡	1(1.89)
头痛	15(28.30)	意识障碍	6(11.32)	行走费力	2(3.77)	咀嚼无力	1(1.89)
睁眼困难	13(24.53)	肌力下降	6(11.32)	耳鸣	1(1.89)	口角歪斜	1(1.89)
胸闷	13(24.53)	咽干	5(9.43)	失眠	1(1.89)	翻身困难	1(1.89)
腹胀	13(24.53)	声音嘶哑	5(9.43)	咽部不适	1(1.89)		

除重度组 PaO₂ 明显低于轻度组外(P<0.05), 各组其余指标差异无统计学意义(均 P>0.05)。

2.5 所有患者首发临床症状、体征频次分布(表4): 53例食源性肉毒中毒患者首发症状、体征以头晕为主, 其次为全身乏力、视物模糊、恶心, 而其他症状、体征发生率均低于50%; 其中排在首位的头晕症状发生率明显高于视物模糊和恶心(χ²值分别为7.209、10.502, P值分别为0.007、0.004)。

2.6 治疗及预后: 对于实验室明确毒素类型的患者, 无论病情轻重, 均第一时间给予相应型别肉毒抗毒素; 重度患者一旦出现呼吸衰竭, 尽早予以气管插管及机械通气治疗, 同时予以胞磷胆碱促进乙酰胆碱再生、肌肉注射维生素B1及B12营养神经、改善微循环、营养支持治疗、预防肺部感染等综合治疗。轻度组使用A型肉毒抗毒素10~50 kU, 中度组50~420 kU、重度组100~690 kU。重度组中毒患者有7例进行气管插管呼吸机辅助呼吸, 预期短时间内无法脱机者, 在上机20 d左右行气管切开; 机械通气支持6~126 d。经过临床积极治疗, 53例患者均痊愈出院, 无死亡病例。

3 讨论

3.1 肉毒梭状芽孢杆菌是厌氧菌, 在严格无氧条件

下产生神经外毒素-肉毒神经毒素(BoNT), 根据抗原结构可将肉毒毒素分为A~G 7型, 其中A、B、E及F各有数个亚型^[8], A型毒素是最强的血清型。引起人类中毒的主要是A型和B型, E型和F型较少见, F型食源性肉毒中毒病例报道非常罕见^[9-11]。本组肉毒中毒患者主要为A型, A+B型次之。

53例肉毒杆菌中毒患者均为食源性, 主要中毒原因为进食自制发酵制品。目前认为不同血清型的BoNT具有相同的作用方式, 都必须进入血液循环才能呈现致死效应^[12]。

肉毒杆菌食物中毒有明显的地区分布特征, 我国主要分布在新疆、西藏、青海, 本中心收治的53例肉毒杆菌食物中毒患者主要来自河北、北京、河南, 考虑与本中心所处地理位置、患者转运难易程度、患者家庭收入、当地医院对该病的认识和诊治水平、是否能采购到肉毒抗毒素等多因素有关。

3.2 肉毒杆菌食物中毒患者潜伏期越短, 病情进展越快, 中毒程度越重。中毒患者最早出现的症状主要位于口咽部和眼睑肌, 随后是胃肠道平滑肌, 随之颈部肌肉和四肢骨骼肌, 最后累及呼吸肌。一旦出现PaCO₂升高, PaO₂下降, 此时患者呼吸困难加重, 表现为SaO₂难以维持、HR增快、呼吸浅快, 普

通 FiO_2 不能缓解患者机体缺氧,最终进展为呼吸衰竭,甚至危及生命。欧洲中毒中心和临床毒理学家协会制定的 PSS^[13]一定程度上可指导评估患者病情恢复情况及预后判断。食源性肉毒中毒患者呼吸支持时间较长,有学者报道平均插管时间 58 d^[14],患者容易发生呼吸机依赖,造成脱机困难。撤机困难患者中,以肺部感染比例最高^[15]。因此,呼吸支持应秉持早上、晚撤原则。本研究 7 例重度中毒患者中有 5 例进行了气管切开术。研究表明,气管切开术在一定程度上可以减少无效通气,提高患者整体舒适度^[16],减少长期经口气管插管相关并发症的发生;但气管相关并发症的预防仍需高度警惕,研究表明,不同的气道湿化方式对患者并发症有很大影响^[17]。

长期处于重症监护室的重度中毒患者容易并发焦虑、抑郁、烦躁等不良情绪,必要时可实施浅镇静,其最终目的是最大程度地改善患者的预后^[18]。浅镇静已经成为目前镇静策略的主流实施方案。理想的镇静水平既能保证患者入睡消除焦虑情绪,又能保证患者容易被唤醒^[19]。最新研究显示,个体化镇静方案是重症加强治疗病房(ICU)镇静的最佳选择^[20],这就要求我们通过日常观察患者的反应,及时调整镇静药物方案,合适的镇静水平可以减少并发症的发生。当然,所有危重症患者早期控制血糖波动均有利于改善预后^[21]。对于入住 ICU 的重度中毒患者,我们在寻求不同评分体系相结合的模式,在患者病情变化和预后评估中建立预测模型^[22]。

3.3 一旦确诊肉毒杆菌食物中毒,应第一时间予以相应型别肉毒抗毒素或者混合型抗毒素。研究表明,发病 24 h 内给予抗毒素是治疗的最佳时机^[23],抗毒素与血液中游离肉毒素结合,可降低毒素活性。抗毒素的早期应用可以限制肌肉麻痹的程度,但不会逆转^[24]。本中心收治的 53 例患者中有 19 例第一时间给予相应抗毒素治疗,对于重度患者,我们采取每日最大 30 kU A 型肉毒抗毒素的剂量,直至患者症状明显缓解,治疗中患者未出现过敏反应和迟发型血清病样反应。根据本中心肉毒抗毒素的应用经验为:早期应用大剂量抗毒素,同时做好消化道毒素清除,包括洗胃、导泻、灌肠等措施,阻断毒素吸收入血。全肠灌洗对于肉毒杆菌食物中毒患者有积极的治疗意义,在一定程度上可减少毒素持续吸收进入机体。研究表明,即使中毒超过 24 h,有条件的医疗机构仍可进行全肠灌洗^[25]。针对重度肉毒中毒患者,

院内感染部位主要为呼吸道及泌尿道^[26]。另外,护理不良事件严重影响医生对患者病情的判断,如何针对急危重患者开展优质护理工作尤为重要^[27]。

3.4 本中心于 2016 年 10 月收治 2 例共同进食豆腐干发生肉毒杆菌食物中毒患者,潜伏期分别为 15 h、18 h,约 40 h 后患者同时出现呼吸肌麻痹,高碳酸血症,立即床旁气管插管、接呼吸机辅助呼吸。免疫胶体金快速检测技术很快锁定患者为肉毒中毒,并在患者进食的豆腐干中培养到梭状芽孢杆菌,普通聚合酶链反应(PCR)和质谱鉴定证实为肉毒梭状芽孢杆菌。遵从实验动物“3R”原则及实验动物福利的相关要求^[28],利用小鼠生物实验证实为 A 型肉毒毒素,其结果与荧光定量 PCR 一致,随后我们提取细菌 DNA 进行全基因组测序,再次证实我们的结论。研究表明,质谱技术对微生物的鉴定效果明显优于培养法、形态鉴定法等传统方法^[29];微生物核酸及 DNA 检测技术也给临床微生物检验带来了曙光^[30]。毒物分析是中毒性疾病诊断的“金标准”,但开展毒物分析仍是很多医疗机构的薄弱点,也是很多医疗机构亟待解决的问题^[31]。

3.5 血浆置换(PE)作为主要针对大分子毒素的血液净化模式,在中毒性疾病和自身免疫性疾病中发挥重要作用。本中心治疗的 1 例 10 岁中毒患儿,在发病初期给予 PE 每日 1 次,每次置换量 1 600 mL,连用 3 d,患儿呼吸机支持 39 d,脱机 30 d 出院,出院 30 d 后复诊无异常。该患儿呼吸机支持时间及住院时间较同期同等程度肉毒杆菌食物中毒患者明显缩短,因此临床一旦确诊肉毒杆菌食物中毒,尤其是重度中毒患者可以考虑 PE,能在一定程度上清除血液中游离的肉毒毒素。Atabek 等^[32]应用 PE 治疗 1 例重度肉毒杆菌食物中毒患儿,结果表明其效果肯定;但也有学者对 PE 的效果持怀疑态度,故仍需进一步研究证实。

综上,近年来肉毒杆菌食物中毒由以往的罕见病例报道,逐渐呈现多省市、多地域、群体性等发病特点;由于其起病急、病情进展快、临床表现无特异性,因此在各级医疗机构存在误诊误治及延误诊治等情况。本研究中毒患者确诊后第一时间使用相应型别单价肉毒抗毒素及对症支持治疗,并加强后期护理措施,使病情很快得到缓解,所有患者均康复出院,无死亡病例。

参考文献

[1] Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, et al. Botulism in 4 adults

- following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation [J]. *JAMA*, 2006, 296 (20): 2476-2479. DOI: 10.1001/jama.296.20.2476.
- [2] Rosen O, Ozeri E, Barnea A, et al. Development of an Innovative in Vitro Potency Assay for Anti-Botulinum Antitoxins [J]. *Toxins (Basel)*, 2016, 8 (10): DOI: 10.3390/toxins8100276.
- [3] Fan KL, Wang YL, Chu G, et al. Delayed Antitoxin Treatment of Two Adult Patients with Botulism after Cosmetic Injection of Botulinum Type A Toxin [J]. *J Emerg Med*, 2016, 51 (6): 677-679. DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.07.097.
- [4] Duplantier AJ, Kane CD, Bavari S. Searching for Therapeutics Against Botulinum Neurotoxins: A True Challenge for Drug Discovery [J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16 (21): 2330-2349.
- [5] 陈灞珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 [M]. 14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 507-508.
Chen HZ, Lin GW, Wang JY. *Practice of Internal Medicine* [M]. 14th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013, 507-508.
- [6] 菅向东, 杨晓光, 周启栋. 中毒急危重症诊断治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 817-818.
Jian XD, Yang XG, Zhou QD. *Poisoning diagnosis and treatment of critical patients* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 817-818.
- [7] 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, 19 (4): 349-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2010.04.004.
Tian YP, Shi HW, Tong F, et al. Diagnosis and treatment of botulism [J]. *Chin J Emerg Med*, 2010, 19 (4): 349-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2010.04.004.
- [8] Kull S, Schulz KM, Weismann J, et al. Isolation and functional characterization of the novel *Clostridium botulinum* neurotoxin A8 subtype [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (2): e0116381. DOI: 10.1371/journal.pone.0116381.
- [9] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Scientific advice on type F botulism [R]. Stockholm: ECDC, 2013. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/botulism-scientific-advice-type-F-botulism.pdf>
- [10] Castor C, Mazuet C, Saint-Leger M, et al. Cluster of two cases of botulism due to *Clostridium botulinum* type F in France, November 2014 [J]. *Euro Surveill*, 2015, 20 (6): 21031. DOI: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.6.21031.
- [11] Lafuente S, Nolla J, Valdezate S, et al. Two simultaneous botulism outbreaks in Barcelona: *Clostridium botulinum* and *Clostridium botulinum* [J]. *Epidemiol Infect*, 2013, 141 (9): 1993-1995. DOI: 10.1017/S0950268812002592.
- [12] Froude JW, Stiles B, Pelat T, et al. Antibodies for biodefense [J]. *MAbs*, 2011, 3 (6): 517-527. DOI: 10.4161/mabs.3.6.17621.
- [13] Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, et al. Poisoning severity score. Grading of acute poisoning [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1998, 36 (3): 205-213.
- [14] Hughes JM, Blumenthal JR, Merson MH, et al. Clinical features of types A and B food-borne botulism [J]. *Ann Intern Med*, 1981, 95 (4): 442-445.
- [15] 李敏, 邵换璋, 王海波, 等. 心脏术后呼吸机撤离困难原因分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (1): 70-72. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.013.
Li M, Shao HZ, Wang HB, et al. Analysis of the causes of difficult withdrawal from mechanical ventilation after cardiac surgery [J]. 2016, 28 (1): 70-72. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.013.
- [16] 吴都, 潘金波. 综合 ICU 气管切开患者并发下呼吸道感染的影响因素分析及预防对策 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (5): 453-457. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.002.
Wu D, Pan JB. An analysis on influencing factors and preventive measures of patients with complication of lower respiratory tract infection after tracheotomy in intensive care unit [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (5): 453-457. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.002.
- [17] 王静, 皮红英. 两种不同气道湿化方法对气管切开患者影响的 Meta 分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (1): 63-69. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.012.
Wang J, Pi HY. Effects of two different methods for airway humidification for patients with tracheostomy: a meta-analysis [J]. 2016, 28 (1): 63-69. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.012.
- [18] 李双玲, 王东信, 杨拔贤. 重症加强治疗病房成人患者浅镇静治疗进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (1): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.019.
Li SL, Wang DX, Yang BX. The progress of light sedation for critically ill adult patients in intensive care unit [J]. 2016, 28 (1): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.019.
- [19] 张波, 颜廷爽, 李锋, 等. 酒石酸布托啡诺联合异丙酚和咪唑安定在重症加强治疗病房内呼吸衰竭患者镇痛镇静治疗中的疗效观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (6): 656-657. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.027.
Zhang B, Yan TS, Li F, et al. Clinical observation on the efficacy of Bupivacaine tartrate combined with propofol and midazolam in the treatment of patients with respiratory failure in intensive care unit [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (6): 656-657. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.027.
- [20] 刘京涛, 杨毅, 安友仲, 等. ICU 患者镇静深度的思辨: 是否应当浅镇静 [J]. *中国急救医学*, 2017, 37 (2): 97-101. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.02.001.
Liu JT, Yang Y, An YZ, et al. ICU patients with sedative depth of speculation: whether it should be shallow sedation [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2017, 37 (2): 97-101. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.02.001.
- [21] 唐健, 顾勤. 危重患者早期血糖波动与预后的相关性研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (1): 50-53. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.012.
Tang J, Gu Q. The association between early blood glucose fluctuation and prognosis in critically ill patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2012, 24 (1): 50-53. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.01.012.
- [22] 汪洋, 胡才宝, 蔡国龙, 等. 重症评分体系应用的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (6): 670-672. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.035.
Wang Y, Hu CB, Cai GL, et al. Advances in the application of critical score system [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (6): 670-672. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.035.
- [23] Hill SE, Iqbal R, Cadiz CL, et al. Foodborne botulism treated with heptavalent botulinum antitoxin [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47 (2): e12. DOI: 10.1345/aph.1R646.
- [24] Gutzwiller FS, Steffen R, Mathys P, et al. Botulism: prevention, clinical diagnostics, therapy and possible threat [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008, 133 (16): 840-845. DOI: 10.1055/s-2008-1075658.
- [25] American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: whole bowel irrigation [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2004, 42 (6): 843-854.
- [26] 王悦, 张鲁涛, 史利克, 等. 住院患者医院感染与社区感染横断面调查分析 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16 (30): 3584-3586, 3589. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.28.092.
Wang Y, Zhang LT, Shi LK, et al. Inpatients' nosocomial and community-acquired infections: a cross-sectional study [J]. *Chin Gen Pract*, 2013, 16 (30): 3584-3586, 3589. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2013.28.092.
- [27] 柴颖. 根本原因分析法在护理不良事件分析中的应用 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2014, 2 (1): 53-55. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.01.018.
Chai Y. Application of root cause analysis in analysis of nursing adverse events [J/CD]. *Pract J Organ Transpl (Electron Version)*, 2014, 2 (1): 53-55. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2014.01.018.
- [28] 王辉, 郑虹. 医学实验动物伦理及福利 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2016, 4 (2): 116-120. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.02.015.
Wang H, Zheng H. Medical laboratory animal ethics and welfare [J/CD]. *Pract J Organ Transpl (Electron Version)*, 2016, 4 (2): 116-120. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.02.015.
- [29] 韩志勇, 刘媛媛. 质谱技术在临床微生物实验室的应用进展 [J]. *实用检验医师杂志*, 2015, 7 (3): 182-186. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.013.
Han ZY, Liu YY. Application of mass spectrometry in clinical microbiology laboratory [J]. *Chin J Lab Pathol*, 2015, 7 (3): 182-186. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.013.
- [30] 王金良. 试论临床微生物学检验技术的创新发展 [J]. *实用检验医师杂志*, 2015, 7 (3): 131-133. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.001.
Wang JL. Innovation and development of clinical microbiology examination technology [J]. *Chin J Lab Pathol*, 2015, 7 (3): 131-133. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.001.
- [31] 褚沛, 张宇明, 高亚莉, 等. 我国急性中毒临床救治现状和发展 [J]. *临床急诊杂志*, 2013, 14 (10): 455-458.
Chu P, Zhang YM, Gao YL, et al. Current situation and development of clinical treatment of acute poisoning in China [J]. *J Clin Emerg Call*, 2013, 14 (10): 455-458.
- [32] Atabek ME, Yavuz H, Oran B, et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in severe botulism [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28 (6): 814. (收稿日期: 2017-02-17)