doi:10.11659/jjssx.10E021153

·病例报道·

注射肉毒素致中毒1例

李 芳[1],邓呈亮[2] (1.遵义医科大学附属医院皮肤科,贵州 遵义 563003;2.遵义医科大学附属医院烧伤整形科,贵州 遵义 563003)

Poisoning caused by injection of botulinum toxin:a case report

LI Fang[1], DENG Cheng-liang[2] (1. Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563003, China; 2. Department of Burns and Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563003, China)

[关键词] A型肉毒素;肉毒素中毒;中毒
[中图分类号] R595 [文献标识码] B [收稿日期] 2021-10-30

肉毒杆菌毒素是肉毒杆菌产生的一种嗜神经毒素,可阻断神经肌肉接头处的乙酰胆碱在突触前释放,从而抑制神经冲动的传递,最终导致肌肉麻痹和瘫痪[1]。肉毒素中毒是指由肉毒杆菌毒素引起的急性麻痹性疾病,主要表现为全身肌肉不同程度的麻痹和瘫痪,多为食源性,常见于食用腊肉、香肠、发酵豆制品等被肉毒素污染的食品后。2002年,美国食品药品监督局批准A型肉毒素用于医疗美容领域,可治疗腋臭、除皱、瘦腿等[2]。然而,随着肉毒素美容的推广,医源性肉毒素中毒事件层出不穷,主要由肉毒素来源不明、注射剂量过大、操作不规范等所致。该类患者常以眼部及口咽部不适、乏力、吞咽困难等为首发表现,故常首诊于神经内科、急诊科、眼科等科室,但我国临床医生对医源性肉毒素中毒了解甚少,往往导致误诊和漏诊,最终延误病情。现回顾分析1例我院收治的注射A型肉毒素中毒案例的临床特征及诊治经过,以加强临床医生对该病的了解,减少误诊和漏诊,尽早予以抗毒素治疗,减少呼吸衰竭等严重并发症的发生。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者,女,30岁,因头晕、乏力7 d,复视、视物模糊3 d,吞咽困难、构音障碍1 d入院。患者7 d前因美容需求就诊于私立医院,于全身多部位注射来源不明的A型肉毒素共400 U,其中,双侧腓肠肌各注射150 U,双侧面颊各注射50 U,注射后即感头晕、乏力等不适,未重视且未处理。后症状逐渐加重,4 d前于外院完善血常规等检查后未见异常,未予以特殊处理。3 d前出现复视、视物模糊等不适,且症状不断加重,遂于1 d前就诊于我院神经内科及眼科门诊,头颅CT提示颅脑未见异常,嘱患者随诊。但患者仍感呼吸困难、乏力等不适,故2021年5月30日就诊于我院急诊科,以“疑似肉毒素中毒”收入院。患者既往体健,未使用过损伤神经肌肉接头药物,未进食腐乳及腊肠等腌制食品,2年前曾于美容医院注射A型肉毒素300 U,注射后未感特殊不适。

入院后查体:神志清楚,查体合作,构音不清,全身皮肤黏膜无黄染,无皮疹及出血点;双侧眼睑下垂无水肿,无睑外翻,结膜无充血,无鼻唇沟变浅,口唇无发绀,伸舌居中;颈软无抵抗,心肺及腹部查体未见阳性体征;双下肢肌力正常,生理反射存在,病理反射未引出。头颅CT、心脏彩超、心电图、血常规、尿常规、凝血功能、D-二聚体、电解质、肝肾功能、心肌酶等检查均未见异常。外送毒物检测示:未检出A型及B型肉毒素。结合病史、症状及辅助检查,考虑诊断为肉毒素中毒。

1.2 治疗方法

对患者予以促进毒物排泄、营养神经、改善循环等对症支持治疗,并监测血常规、肝肾功能、电解质等。本拟行腰椎穿刺、重复电频率刺激等检查,以排除吉兰—巴雷综合征、重症肌无力等神经系统疾病,但患者及家属拒绝检查。

2 结果

患者于外院予以抗毒素等治疗后症状好转。出院后2个月患者无特殊不适,能正常工作。

3 讨论

肉毒素毒性极强,在没有任何医疗干预情况下,肉毒素中毒病死率为50%~60%[3]。然而,注射小剂量

[基金项目] 国家自然科学基金(81801921);遵义医科大学“省部共建协同创新中心”(科教技厅函〔2020〕39号)

[通信作者] 邓呈亮,E-mail:cheliadeng@sina.com

的肉毒素是安全的,单次注射剂量达 2 500 ~ 3 500 U 才会导致肉毒素中毒[4]。本例报道中患者仅注射 400 U A 型肉毒素,远低于中毒和致死剂量,却出现了视物模糊、全身乏力、呼吸困难等不适。国内外也有不少研究报道部分患者在注射所谓安全剂量肉毒素后出现了肌肉麻痹、视物模糊、吞咽困难等症状[2,5-10]。究其原因,这些患者大多都曾于私立美容院注射来源不明的肉毒素,而这些来源不明的肉毒素多为未经批准上市的假冒伪劣产品,其制备技术未达到安全要求,无法精确控制效价,肉毒素实际含量不详,可能为治疗剂量的数十倍甚至数百倍,故不少患者在注射所谓安全剂量肉毒素后出现了中毒症状。

类似于食源性肉毒素中毒,医源性肉毒素中毒通常表现为全身多系统症状,可能是肉毒素可通过神经轴突或血液扩散到远处所致[11]。其中以眼部、口咽部及四肢肌肉麻痹为主要表现,眼部受累通常表现为复视、视物模糊、上睑下垂等;口咽部受累可表现为张口困难、咀嚼功能下降、呼吸困难、构音不清、咽部紧缩感、饮水呛咳等;四肢肌肉受累常表现为四肢软瘫无力、麻木等[12]。依据上述临床表现可将病情分为轻、中、重度。由此可见,肉毒素中毒临床表现无特异性,且该类患者往往隐瞒肉毒素注射史,故易漏诊、误诊。若患者不明原因出现上述症状时,应提高警惕,详细询问患者发病前是否有肉毒素注射史,以减少漏诊和误诊。

目前,医源性肉毒素中毒的诊断标准尚未统一。参照田英平等[13]的食源性肉毒素中毒标准,对于有典型的眼部、口咽部、四肢肌肉受累症状,并排除重症肌无力、吉兰—巴雷综合征等神经系统疾病,且有肉毒素注射史时可明确诊断为医源性肉毒素中毒,在此基础上,依据血清学、肌电图等检查可进一步确诊。此外,金晓兰等[14]通过分析 20 例 A 型肉毒素中毒患者的电生理检查结果发现,13 例患者电生理检查结果提示肌源性障碍,故行肌电图等检查有利于协助评估患者病情。本例报道中患者注射 A 型肉毒素后出现了视物模糊、复视、上眼睑无力、吞咽困难等不适,有明确的肉毒素注射史,且出现了典型的肉毒素中毒表现,虽然血清中未检测出肉毒杆菌毒素,但仍可诊断为医源性肉毒素中毒。原因如下:一方面,该患者进行血清学检测时距离注射肉毒素的时间已较长,不易检出;另一方面,由于代谢等原因肉毒素血清学检查阳性率本就不高[15-16];此外,有学者提出应将肉毒素注射史作为医源性肉毒素中毒最重要的诊断依据[2],而不应过分依赖毒物检测结果,更不应将其作为唯一标准。因此,诊断医源性肉毒素中毒,应结合病史、症状、体征、辅助检查,不能过分依赖辅助检查。

医源性肉毒素中毒治疗主要包括抗毒素治疗、营养神经、促进毒物排泄等综合治疗。其中,抗毒素治疗为特异性治疗,抗毒素可通过中和体内游离的肉毒素,减轻不良反应[10],其已被证明可影响该疾病的严重程度和患者预后[17]。为阻止病情的进展,降低病死率,国内外不少学者提出应尽早使用抗毒素治疗,且治疗越早,效果越好[18-20]。然而,部分患者在注射抗毒素后可能出现过敏反应,故所有患者在首次使用抗毒素前均应进行皮试,若皮试阴性,可直接注射抗毒素,若出现荨麻疹、瘙痒等过敏反应,需进行脱敏治疗[19]。此外,该类患者常常伴有不同程度焦虑,故临床医生应注意安抚患者,帮助其缓解情绪。对于呼吸肌受累的患者,在抗毒素治疗的同时应加强呼吸道监护,积极予以氧疗,以改善缺氧,防止呼吸衰竭。

综上所述,使用未经许可的肉毒素可引起不良反应,严重时可危及生命。然而,医源性肉毒素中毒在临床上较为少见,临床表现缺乏特异性,且该类患者易隐瞒病史,故易误诊、漏诊。因此,临床医生应提高对肉毒素中毒的认识,怀疑肉毒素中毒时需提高警惕,详细询问病史,明确诊断后尽早予以抗毒素治疗,阻止病情进展,避免严重后果。相关机构应加强对美容院使用肉毒素的监管,坚决抵制未经许可的假冒伪劣产品,使肉毒素的使用逐渐规范化、透明化。

[参考文献]

[1] Chalk CH, Benstead TJ, Pound JD, et al. Medical treatment for botulism [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 4(4): CD008123. doi: 10.1002/14651858.CD008123.pub4.

[2] 徐 雳, 王柳清, 张守成, 等. 医源性肉毒素中毒误诊一例并文献复习[J]. 中国基层医药, 2020, 27(4): 417 - 422. doi: 10.3760/cma.j.issn.1008 - 6706.2020.04.008.

[3] Dembek ZF, Smith LA, Rusnak JM. Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities [J]. Disaster Med Public Health Prep, 2007, 1(2): 122 - 134. doi: 10.1097/DMP.0b013e318158c5fd.

[4] 陈舒悦, 龙剑虹. 肉毒素面部注射的不良反应——机制、预防与治疗[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(7): 837 - 844. doi: 10.11817/j.issn.1672 - 7347.2019.190069.

[5] 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.

[6] Bhatia KP, Münchau A, Thompson PD, et al. Generalised muscular weakness after botulinum toxin injections for dystonia: a report of three cases[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999, 67(1): 90 - 93. doi: 10.1136/jnnp.67.1.90.

[7] Rouientan A, Alizadeh Otaghvar H, Mahmoudvand H, et al. Rare complication of botox injection: a case report[J]. World J Plast Surg, 2019,8(1):116 - 119. doi:10.29252/wjps.8.1.116.

[8] 黄小群,丁正同,乔向阳,等.医源性肉毒毒素中毒(附3例报告及文献复习)[J].中国临床神经科学,2017,25(5):528 - 530. doi:10.3969/j.issn.1008 - 0678.2017.05.009.

[9] 熊 建,鲁传豪,刘 健,等.注射A型肉毒素美容致中毒一例[J].临床误诊误治,2017,30(4):92 - 93. doi:10.3969/j.issn.1002 - 3429.2017.04.033.

[10] 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.

[11] Ramirez-Castaneda J, Jankovic J, Comella C, et al. Diffusion, spread, and migration of botulinum toxin[J]. Mov Disord,2013,28(13):1775 - 1783. doi:10.1002/mds.25582.

[12] 刘 波,王 勇,赵雪梅,等.肉毒杆菌中毒19例临床分析[J].中国现代医学杂志,2001,11(10):76. doi:10.3969/j.issn.1005 - 8982.2001.10.040.

[13] 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.

[14] 金晓兰,蔡华英,吕 文,等.局部注射A型肉毒毒素中毒20例的电生理分析[J].中华医学美学美容杂志,2019,25(6):488 - 490. doi:10.3760/cma.j.issn.1671 - 0290.2019.06.013.

[15] Thirunavukkarasu N, Johnson E, Pillai S, et al. Botulinum neurotoxin detection methods for public health response and surveillance[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2018, 6: 80. doi: 10.3389/fbioe.2018.00080.

[16] Tang-Liu DD, Aoki KR, Dolly JO, et al. Intramuscular injection of ^{125}I-botulinum neurotoxin-complex versus ^{125}I-botulinum-free neurotoxin: time course of tissue distribution[J]. Toxicon, 2003, 42(5): 461 - 469. doi:10.1016/s0041 - 0101(03)00196 - x.

[17] Sandrock CE, Murin S. Clinical predictors of respiratory failure and long-term outcome in black tar heroin-associated wound botulism[J]. Chest,2001,120(2):562 - 566. doi:10.1378/chest.120.2.562.

[18] 程 辰,谢 芸,金 锐,等.抗毒素治疗八例A型肉毒毒素中毒疗效的初步观察[J].中华整形外科杂志,2019,35(3):282 - 284. doi:10.3760/cma.j.issn.1009 - 4598.2019.03.014.

[19] 吴晓军,金 蓉,刘 颖,等.医源性肉毒毒素中毒的临床表现及救治原则[J].组织工程与重建外科杂志,2016,12(4):254 - 255. doi:10.3969/j.issn.1673 - 0364.2016.04.012.

[20] Hill SE, Iqbal R, Cadiz CL, et al. Foodborne botulism treated with heptavalent botulism antitoxin[J]. Ann Pharmacother,2013,47(2): e12. doi:10.1345/aph.1R646.

(编辑:贺绍梅)