

除蟲菊精中毒

Pyrethroid overdose

中毒作用機轉

除蟲菊精中毒作用機轉，主要是直接延緩神經細胞膜上鈉離子通道關閉，而具有使感覺神經閾值降低，不斷重覆刺激最後導至其傳導障礙。(ion channel toxins prolonging neuronal excitation, but not directly cytotoxic)[1]。其他在神經、肌肉、唾液腺也可以發現 chloride 離子通道，除蟲菊精主要是使其開放減少，因而增加其興奮[2]。高濃度除蟲菊精，也作用在 GABA chloride 離子通道 [3]。

在對人類及一般動物之安全性而言，至今尚無可與除蟲菊精相比擬者，它乃現今家庭用殺蟲劑中具最低毒性者之一，除蟲菊精，原是從除蟲菊(*Chrysanthemum cinerariaefolium*) 花中提煉出的殺蟲劑，現多採用化學合成方法製成，除蟲菊精遇陽光及空氣極易分解，對人類影響主要是部分刺激與過敏性反應，其製劑內含有石油、丙酮或煤油等有機溶劑，對人體產生毒性反而較高。

除蟲菊精依其分子化學結構不同可將除蟲菊精分為二種：

1. 第一型除蟲菊精(不含 cyano group)：

如百滅寧(Permethrin)、亞列寧(Allethrin)、治滅寧(Tetramethrin) 等。

2. 第二型除蟲菊精 (含cyano group)：

如第滅寧(Deltamethrin)、賽滅寧(Cymerthrin)、芬化利

(Fenvalerate)。

全身症狀(systemic poisoning)

- 1.第一型除蟲菊精(不含cyano group)：
產生反應性興奮過度(reflex heperexcitability) 和輕微顫抖(fine tremor)。
- 2.第二型除蟲菊精 (含cyano group)：
產生流涎salivation，興奮過度(hyperexcitability)舞蹈症(choreoathetosis) and抽搐(seizures)。
- 3.二者皆產生交感神經活性。
- 4.皮膚接觸：
二者皆產生麻木感，口服中毒二者皆產生胃腸不適(gastrointestinal irritation)。

致毒劑量

- 1.本類藥品之治療安全範圍較大，一般而言其靜脈致死劑量在 0.5 到 >250mg/mL [4]，實際上口服中毒停留時間很短，經由脂化水解酶可以很快在血液及肝臟中去毒[5]。
- 2 皮膚接觸不但吸收很慢[6]，而且其生化利用率在人類只有 1%[7]，不如胃腸的 36%。因此皮膚接觸較少有全身症狀，但是可蓄積在真皮，有報告最長達數周[8]。一旦吸收，由於除蟲菊精的高親脂性及缺乏多藥轉送糖蛋白[9]來排除，會快速進入腦中[10]。

臨床狀況之毒性作用

- 1.口服中毒之症狀：
 - (1)局部症狀：
口服後喉痛、唇及舌麻木感，最快 10 分鐘，最遲 1 小

時內發生如胃痛、噁心、嘔吐症狀。喉痛、唇及舌麻木感，溢出到頭、臉、眼導致畏光、流淚、結膜充血各型表現，大致類似[11,12]。

(2)全身症狀：

暈眩、頭痛、顫抖、運動失調，甚至意識障礙可能導致死亡[7]。若服下稀釋過的一般除蟲菊精不需特別的治療，但要注意添加的溶劑所導致的傷害，如吸入性肺炎、肺水腫意識障礙昏迷。[7,13,14,15] 若產品中含添加的溶劑或類似的成份，如 piperonyl butoxide，有作者因此建議給予阿托平，實際上最正確應該是施予正壓呼吸器，應避免催吐，而活性炭對有機溶劑無效，若患者服入的農藥量接近致死劑量或併服其他藥物，立即給予洗胃。其他 choloride 離子通道抑制劑，ivemectin 可以減少流涎，pentobarbitone 可以抑制舞蹈症[1,2]。

(3)根據本院資料，除蟲菊精口服中毒 57 例，77% 會有胃腸不適，其他器官依序是肺(26%)、心(7%)、肝(5%)、腎(11%)、中樞神經(26%)，其中一例死亡肇因於多器官衰竭。

出現症狀依序是噁心、嘔吐各約佔(57%)和(60%)，暈眩(33%)、發生意識障礙(25%)、無力感(26%)、喉痛(21%)胸悶(10%)、昏迷(9%)、頭痛(5%)、吸入性肺炎(3.5%) 肺水腫(3.5%)、流汗(3.5%)、心悸(3.5%)、麻木感(3.5%)，低血壓(2%)、微溫(2%)。

2.吸入中毒之症狀

皮膚搔癢、感覺異常、刺痛，特別是在臉部，咳嗽、流鼻水、喉嚨等症狀最常見[16,17,18]，若有過敏反應者更會產

生喘鳴、呼吸短促、氣管收縮，甚至休克死亡[19]。緊急處理：肺水腫之產生常見於中毒後的5到48小時，除此以外，亦需注意呼吸抑制之現象，在治療上應給予氧氣，抽測氣體動脈血，(ABG)有必要時則應插氣管內管，並使用呼吸器。給予正壓呼吸治療(positive pressure ventilation)。將受害者立刻搬至非污染區及空氣流動處，解開扣緊之衣服。若病人呼吸困難或停止則立即給予人工呼吸。

3.皮膚接觸中毒之症狀

(1)接觸部位幾分鐘內產生燒灼感、刺痛、搔癢、感覺異常、麻木感、紅斑，嚴重者能產生水腫，表皮破裂能加劇。

(2)緊急處理：

若皮膚接觸到，立即以清水、肥皂清洗，但效果不佳，因為維生素E可以作用在神經細胞膜上鈉離子通道上[20]，假如事先擦以維生素E之油性製劑，則可抑制除蟲菊精刺激感或疼痛，但是也有人反對，因為如此中毒加深渾然不知[21,22]。

4.眼睛接觸中毒之症狀

(1)症狀：眼睛可能產生刺痛、腫、大量流淚或畏光。

(2)症狀與支持療法：

農藥應放於特定房間，勿以裝食物或飲料之容器來分裝。若需長時間接觸時，應穿上塑膠手套及護身衣服噴灑農藥時，應站在上風處，並避免在低處或噴霧中工作，必要時可戴上臉罩。皮膚或眼睛若濺到農藥，應立刻清洗工作完畢後，應先脫去工作服裝，並把手及接觸過藥品之皮膚清洗乾淨，再飲食。避免筒裝農藥接近高溫處或火源，以免引起爆炸，產生毒氣。

非特異性療法(皮膚接觸中毒治療法)

1.除污(decontamination) with 肥皂(soap)

YES

2.oil or Vitamin E cream

YES

治療皮膚感覺異常(paresthesia) [33,34]，但亦有人反對 [23]。

2.吐根糖漿催吐

NO

除了意識不清之病人不予催吐。

3.胃灌洗(lavage)

YES

4.活性炭(active charcoal)

NO

活性炭對有機溶劑無效。

5.緩瀉劑(cathartics)

YES

診斷

- 1.病史確定。
- 2.符合除蟲菊精中毒之毒性症候群。

特異性治療法

解毒劑治療原則，第一步拮抗鈉離子通道，第二步控制其續發的神經傳導物質，Type I、Type II 除蟲菊精皆可經由 GABA-energic 和 glutamatergic system 把自己當作抽搐誘發物質[24,25]，但是 GABA 拮抗劑証明無效[26]。阿托平對於 Type II 除蟲菊精乙醯膽鹼作用的流涎有效[7]。其他 choloride 離子通道促進劑，ivemectin 可以減少流涎，pentobarbitone 可以抑制舞蹈症[1,2]。目前最有效當考慮鈉離子通道或細胞膜穩定劑，如 tetracaine 和 lidocaine，其他 phenytoin、valproate、diazepam、mephenesin、methocarbamol and urethane，可惜都還在動物實驗中 [22,27~29]。

Type II 除蟲菊精，因為可作用在中樞神經、腎上腺、自律神經、肌肉，所以應合併藥物治療，細胞膜穩定劑 methocarbamol，拮抗抽搐 diazepam，和抑制流涎 atropine。

加強除去法

1.尿液酸化/鹼化



2.血液透析



3.血液灌注



4.強迫透析法



5.活性碳重覆投與



臨床數據收集

1.一般性數據：

CBC/DC、sugar、BUN、Cr、Na、K、ALT等。

2.放射線檢查：

CXR之檢查十分重要，在嚴重中毒之病人即使入院時之CXR為正常，亦應再照一張CXR，以防遺漏了重大的肺部併發症。

病人處置動向

1.觀察：病人住院與否，應視病人是否有產生重大之毒性。

2.普通病房。

臨床病程(預後及慢性併發症)

一般而言除蟲菊精並不產生慢性之後遺症。

Reference :

1. Forshaw PJ , Ray DE. : Development of therapy for type II pyrethroid insecticide poisoning Hum Exp Toxicol 1997;16;382.
2. Forshaw PJ , Ray DE. : A voltage-dependent chloride channel in the 15 neuroblastoma cells is inactivated by protein kinase C and also by the pyrethroid deltamethrin J Physiol 1993;467:252.
3. Bloomquist JR , Adams PM , Soderlund DM. : Inhibition of gamma-aminobutyric acid-stimulated chloride flux in mouse brain vesicles by polychloroalkane and' pyrethroid insecticides Neurotoxicology 1986:7:11-20.
4. Ray DE. : Pesticides derived from plants and living organisms. In: Handbook of Pesticide Toxicology. Hayes WJ , Laws ER , eds. , San Diego , CA: Academic Press 1991: 585-636.
5. Anadon A , Martinez-Larranaga MR , Diaz MJ , Bringas P. : Toxicokinetics of permethrin in the rat Toxicol Appl Pharmacol 1991:110:1-8.
6. Bast GE , Taeschner D , Kampffmeyer HG. : Permethrin absorption not detected in single-pass perfused rabbit ear , and absorption with oxidation of 3-phenoxybenzyl alcohol. Arch Toxicol 1997-.71:179-186.
7. Woollen BH , Marsh JR , Laird WJD. Lesser JE. : The metabolism of cypermethrin in man--- Differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. Xenobiotica 1992:22:983-991.
8. He F , Wang S , Liu L , Chen S , Zhang Z , Sun J. : Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning Arch Toxicol 1989;63:54-58 .
9. Bain LJ , LeBlanc GA. : Interaction of structurally diverse pesticides with the human MDRI gene product P-glycoprotein. ToxicolApplPharmacol 1996;141:288-298.
10. Gray AJ , Connors TA , Hoellinger H , Nam NH. : The relationship between the pharmacokinetics of intravenous cismethrin and bioresmethrin and their mammalian toxicity. Pestic Biochem

- Physiol 1980;13:281-293.
11. Shi S, Zhang X, Duan M. : 144 cases report of acute pyrethroids poisoning Shandong Ind Health 1985;2: 24-26.
 12. He F. : Clinical observations on acute pyrethroids poisoning Chinese Rural Med 1985; 5:31-32.
 13. Arena JM. : Poisoning: Toxicology, Symptoms, Treatments. Springfield, IL: Thomas, 1979:519-659.
 14. Morley R, Eccleston DW, Douglas CP, Greville WE, Scott DJ, Anderson J. : Xylene poisoning: A report on one fatal case and two cases of recovery after prolonged unconsciousness Br Med J 1970;3:442-443.
 15. Peter JV, John G, Cherian AM. : Pyrethroid poisoning J Assoc Physic India 1996;44:343-344.
 16. Grant SM. : An unusual cause of burning mouth sensation. Br Dent J 1993;175:378-380.
 17. Kolmodin-Hedman B, Swensson E, Akerblom M. : Occupational exposure to some synthetic pyrethroids (permethrin and fenvalerate). Arch Toxicol 1982;50: 27-33.
 18. He F. : Synthetic pyrethroids Toxicology 1994;91: 43-49.
 19. Wax PM, Hoffman RS Fatality associated with inhalation of a pyrethrin shampoo. J Toxicol Clin Toxicol 1994;32:457-460.
 20. Song JH, Narahashi T. : Selective block of tetramethrin modified sodium channels by (+/-)-alpha-tocopherol (vitamin E) J Pharm Exp Ther 1995;275:1042-1411
 21. Flannigan SA, Tucker SB, Key MM, et al. : Synthetic pyrethroid insecticides: a dermatological evaluation. Br J Ind Med 1985;42:363-372
 22. Malley LA, Cagen SZ, Parker CM, Gardiner TH, van Gelder GA, Rose GP. : Effect of vitamin E and other amelioratory agents on the fenvalerate-mediated skin sensation Toxicol Lett 1985;9:51-58
 23. Oortgiesen M, van Kleef DM, Vijverberg PM. : Block of deltamethrin-modified sodium current in cultured mouse neuroblastoma cells: Local anaesthetics as potential antidotes.

Brain Res 1990;518:11-18.

24. Chanh PH , Navarro-Delmas C , Chanh APH , Cheav SL , Ziade F , Samaha F. : Pharmacological effects of deltamethrin on the central nervous system. Drug Res 1984; 34:175-181.
25. Devaud LL , Szot P , Murray TF. : PK 11195 antagonism of pyrethroid-induced proconvulsant activity. Eur J Pharmacol 1986;121:269-273.
26. Joy RM , Albertson TE. : Interactions of GABA-A antagonists with deltamethrin , diazepam , pentobarbital , and skf100330a in the rat dentate gyrus. Toxicol Appl Pharmacol 1991;109:251-262.
27. Bradbury JE , Forshaw PJ , Gray AJ , Ray DE. : The action of mephensin and other agents on the effects produced by 2 neurotoxic pyrethroids in the intact and spinal rat. Neuropharmacology 1983;22:907-914.
28. LeClercq M , Cotonat J , Foulhoux P. : Recherche d'un antagonisme a l' intoxication par la deltamethrine. J Toxicol Clin Exper 1986;6:85-93.
29. Hiromori T , Nakanishi T , Kawaguchi S , Sako H , Suzuki T , Miyamoto J. : Therapeutic effects of methocarbamol on acute intoxication by pyrethroids in rats. J Pestic Sci 1986;11:9-14.