

综述

我国E型肉毒中毒

卫生部兰州生物制品研究所 王荫椿

肉毒中毒是肉毒梭菌产生的肉毒毒素所引起的中毒性疾... 根据中毒途径和发病机理的不同,目前将它分为四类[1],即食物性肉毒中毒,创伤性肉毒中毒,婴儿肉毒中毒及无法分类的肉毒中毒。我国除了有个别创伤性肉毒中毒的报道外[2],主要存在的是食物性肉毒中毒。

根据毒素抗原的不同,现已将肉毒毒素分为A、B、C1、C2、D、E、F和G八个型别,并相应的细菌型别。其中对人致病的主要是A、B、E三个型,F型仅有两起人中毒的报告[3,4],G型则是1969年从阿根廷土壤中分离的[5],直到1980年,从瑞士5个突然死亡病例的尸检标本(血液、粪便)中发现有G型毒素的存在才证实了人得G型中毒的可能[6]。

我国自1958年吴朝仁等[7]查明新疆地区有肉毒

中毒后,本病在全国陆续被认识和发现,报道相应增多,唯中毒型别以A、B型为主。至于E型肉毒中毒,近二十年来,我国东北[8]、华东,特别是青藏少数民族地区[9,10]也多次发生。并于1966年经流行病学调查、临床实地观察、实验室病原分离等予以证实。与国外相比,我国E型肉毒中毒在发生地域、中毒食品、E型肉毒梭菌的分布及其特性等方面具有自己的特点,现将近二十年来有资料记载的七起E型肉毒中毒的有关情况作一分析,并结合文献复习加以讨论。

一、流行病学特点

该七起中毒共有54人发病,其中27人死亡,死亡率为50%。为了便于分析,特将它们的主要流行病学情况列表如下。

表1 七起E型肉毒中毒的主要流行病学情况

Table with 10 columns: 爆发序列, 时间, 地点, 中毒食品, 发病人数, 死亡人数, 中毒食品检验毒素定型, 细菌分离, 土壤中细菌分离, 毒素定型及细菌分离者. It lists seven outbreaks from 1965 to 1983 across various provinces in China.

注: * 我国分离的第一株E型肉毒梭菌 **中毒食品含毒低300LD50/g, 故病程慢, 呈极重型, 但无死亡

1. 疾病发生及病原分布

由表可见, E型肉毒中毒在我国发生很广, 且无地域上的规律性。但这些地区都远离海洋(至少不是靠海洋的), 甚至是海拔数千公尺的内陆高原。有的还能同时从该地区的土壤样品中分离出相应的E型肉毒梭菌, 说明E型肉毒中毒发生与E型肉毒梭菌生态分布的相关性。

2. 中毒媒介食品的种类及与生吃的关系

由表可见, 中毒媒介食品大致可分两类, 一为储

存的牛肉, 一为发酵豆制品。前者为藏、蒙民的主要食品, 后者为汉民的大众副食。藏、蒙民在牛羊肉储存, 特别是冬藏时, 常采取堆放、封存、袋装等措施; 汉民在制作臭豆腐、豆瓣酱、豆豉时, 有较长的发酵过程, 均能造成良好的厌气条件, 可能导致污染的E型肉毒梭菌产毒, 加上藏、蒙民有生吃肉食的嗜好, 汉民有生吃发酵豆制品的习惯, 势必酿成中毒的爆发。

E型肉毒毒素极不耐热, 70°C2分钟即能灭

活[3]。1977年9月青海河南蒙旗的一起中毒中,对中毒食品——袋存牛肉的两种吃法,导致截然不同的结局,十数名熟食者无一发病,三名生食者无一幸免,说明热加工在防止中毒中的作用。当然也应考虑到地处海拔数千米的青藏高原,沸点低(甚至 80°C 多),处于大块肉深部的毒素短时加热难以灭活,所以吃了半生不熟的含毒肉食也有发病的。

3. 中毒发生季节及人群分布

一般不应有明显的季节性。但本表所列,以初春(即每年3~5月)为多(与A、B型中毒大致相仿),这主要取决于该地区的自然条件及居民的生活习惯。如藏、蒙民在初春启封冬藏肉食用;汉民,特别是北方地区的,因初春缺菜,做发酵豆制品的较为普遍,增加了发病的机率。

中毒不分男女老幼皆有发生,多半系家庭式爆发,仅1966年兴海县的一起中毒,因修建水库集中住宿,很多人同食含毒生牛肉,而使中毒越出家庭范围。

这些流行病学特点,是与国外报道不同的[12~18]。E型肉毒中毒在北半球国家,如苏联、日本、美国、加拿大、丹麦、瑞典发生较多。就其媒介食品而言,多半是鱼类或海豹、海象、鲸鱼之类的海洋哺乳动物;就其发生范围和该菌的分布而言,多半在北半球,即北纬 40° 左右和以北的沿海地区。E型肉毒梭菌很容易在这些地区的海砂、海泥、湖岸湿泥、鱼类肠道,甚至深达700米以上的海底分离出来。因此,E型肉毒中毒过去被有些权威人士称之为“海洋性肉毒中毒”。但从近年,特别是我国青藏高原和内地几起证实的E型肉毒中毒及从中分离到的E型肉毒梭菌看,E型肉毒的中毒食品及E型肉毒梭菌的分布,在我国已突破了上述界限。但不论是中国藏、蒙民的生牛肉或汉民的发酵豆制品,还是日本人的传统食品“寿司”(一种生鱼片、胡萝卜、面粉等的混合发酵食品),或阿拉斯加依斯基摩人的海豹肉,在储存、加工、制作中都有其特殊的发酵厌氧过程;加上一般都是生吃,均为本中毒的爆发创造了条件,而这些又是与他们各自的生活习惯密切相关的。

近年虽有人在我国沿海,以海砂、海泥、海鱼等样品对肉毒梭菌的分布进行过调查,并发现有E型肉毒梭菌存在[19]。但迄今仍未见沿海地区有E型肉毒中毒的报道。

二、临床症状

1. 潜伏期:这七起中毒中,最短者为7小时,最

长者为10天左右。一般为1~2天。

2. 临床症状:

(1)前驱症状:恶心、呕吐;头痛、头晕、疲乏无力;继有腹胀、腹痛、便秘或腹泻等。

(2)主要症状:

①眼症状:多数患者发病初期有眼症状,如视力模糊等。检查时可见眼睑下垂、瞳孔散大、对光反应迟钝等。

②延髓麻痹症状:吞咽困难、发呛;张口困难、舌硬;发音障碍、声音嘶哑;颈软无力,抬头困难等。

③呼吸肌麻痹:如横膈肌等麻痹引起呼吸困难。

④分泌障碍:唾液分泌显著减少,表现为口干、舌燥。

⑤其它症状:一般体温不高,神志始终清晰。

从这七起中五起有较详细临床观察的资料加以分析,E型肉毒中毒的临床特点是,潜伏期短、发病急、病死率高。胃肠道症状显著(恶心86.2%,呕吐58.6%),眼症状突出(视力模糊89.6%,眼睑下垂91.7%,瞳孔散大58.6%,对光反应迟钝37.9%),延髓麻痹症状重(吞咽困难58.6%,语言不清或声音嘶哑62.0%),呼吸困难者比率高(72.4%)。

Eadie等[16]认为:E型肉毒中毒发病急,病死率高,乃是与E型肉毒毒素以前体(Precursor)形式存在,当其通过肠道时能为胰蛋白酶等激活,致使毒力大大提高有关。Koenig[15]则报道E型肉毒中毒有较显著的胃肠道症状,如恶心、呕吐、腹胀,或不适等。本统计资料与之相符。另外,口干的比比较大(本统计为72.4%),据称这是E型肉毒中毒的一大特点。

三、实验室检查

1. 可疑食品中毒素检出及定型:七起中毒样品中,除济宁及沛县的两起因条件所限未做现场毒素定型外,均检出了E型肉毒毒素。据称1967年在西藏那曲的中毒食品中也发现过E型肉毒毒素[11]。一般沿用小白鼠毒素-抗毒素中和试验做毒素检出及定型,但依兰县还用鸡眼睑试验做了该项测定,并得到阳性结果。这对试验动物供应困难的边远地区更有特殊意义。

2. 患者血清中毒素含量测定:近年来国外各实验室普遍采用血清中毒素检测来诊断肉毒中毒。这是一种既准确又直接的实验室诊断方法,甚至被归入快速

表2

各株E型肉毒梭菌主要生物学性状比较

菌株(来源)	E664 18 (青海省兴海县)	E741030 (山东省济宁市)	E61082 (西藏自治区)	E770909 (青海河南蒙古族自治区)	E780408 (黑龙江省依兰县)	E830110 (江苏省沛县)	E150* (苏联)
菌体形态	粗短杆状 革兰氏阳性	粗杆或柠檬形, 革兰氏阳性	长杆状 少数菌丝 革兰氏阳性	粗细长短不一 革兰氏阳性	短、粗 两端钝圆 革兰氏阳性	粗大 多为膨大形 革兰氏阳性	杆状 粗细长短均一 革兰氏阳性
菌落特点 (血平板)	树叶状, 大 (Φ3~5mm) 灰白扁平, 边缘不整齐, 溶血好	圆或椭圆形, 大(Φ3~5mm) 乳黄, 中间隆起, 边缘有晕环, 不溶血	圆形, 小 (Φ1mm) 乳白, 中间隆起, 边缘不整齐, 不完全溶血	形状不规则 较大, 乳白扁平, 中间凸起, 边缘呈镶嵌放射状, 完全溶血	形状不规则 大而薄, 中央较厚, 边缘皱折, 不完全溶血	类圆形, 黄色, 表面光滑, 中央隆起, 致密, 粘, 不溶血	圆形, 小, (Φ1mm)乳白, 中央隆起, 边缘不整齐 不溶血
芽胞	卵圆形, 宽于 菌幅, 大量游离	卵圆形, 大量游离	无	卵圆形, 宽于 菌幅, 偏端	卵圆形, 偏端	卵圆形, 大量游离	卵圆形, 偏端 较难产生
热抵抗**	80°C 60分以上	未做	未做	未做	未做	70°C 2小时以上	80°C 20分钟
培养上清液	20~40倍	16~32倍	32~64倍	10倍	未做	20倍	50~100倍
菌体提取液	800~1600倍	500倍	50倍	未做	未做	未做	100~200倍
生化反应	葡萄糖 + 果糖 + 麦芽糖 + 蔗糖 - 山梨糖醇 + 甘油 + 糊精 + 肌醇 - 侧金盞糖醇 + 半乳糖 - 水杨甙 - 甘露糖 - 卵白消化 - 明胶液化 -	+ + + - + + - + - + - -	+ + + + + - - - + - - - -	未做 " " " " " " " " " " " "	+ + + - 未做 " " " " " " " "	+ + + + - - 未做 " " " - - + -	+ + + + + - - + - - - - -

注: *系苏联1936年分离自亚速海鱼, 作为标准对照组。
**以产芽胞培养基, 产生大量芽胞后测定。
本表来自作者本人及实验室试验资料。

诊断之列。我国则推广得还不够，仅在1977年9月青海省河南蒙古族自治县的中毒中做过，曾从发病50小时的中毒患者血清和另一死者心血(不凝)中检出E型肉毒毒素，含量分别为1小白鼠MLD/ml血清和>1小白鼠MLD/ml全血。结合可疑食品中E型肉毒毒素的检出，完全证实了该次中毒的型别，给型特异性血清治疗以有力的依据。

一般认为，E型和B型肉毒毒素在循环中存留时间长，血清检出率高。可在使用抗毒素前选择适当时机采血测试，以提高阳性率。

3. 患者粪便中肉毒梭菌的检索：这一检索在某些国家也已被强调〔20〕，但在我国做得则更少。仅从济宁一死者的肠内容物中分离出与中毒食品中完全相同的E型肉毒梭菌，对该起中毒型别的证实起了辅助作用。因目前认为，肠道中的肉毒梭菌可能导致某些敏感个体的感染性肉毒中毒(特别是指不可分类的肉毒中毒，而不是1岁以下的婴儿肉毒中毒)，故粪便中肉毒梭菌的检索亦应予以重视。

4. E型肉毒梭菌的分离、鉴定：为了确证每起中毒的病原、了解我国E型肉毒菌株的特性及选择国内菌株，我们从各地的中毒食品及西藏土壤样品中分离了六株不同的E型肉毒梭菌，并对其生物学特性作了初步比较(表2)。从不同的生物学性状看，它们分属不同的E型菌株。

四、治疗结果

该七起E型肉毒中毒爆发中，真正用E型抗毒素治疗的仅四起，得救者仅六人。这是因为过去对我国E型肉毒中毒的发生、分布及其特点尚不掌握，各地特别是边远地区尚无E型肉毒抗毒素的储备；加之E型肉毒中毒发病急、病死率高，即使航运，仍不及抢救。但就这六名得救者，特别是沛县中毒中的两名极重型(呼吸困难、或呼吸、心跳突停)抗毒素使用前后的病情急剧变化看，E型肉毒抗毒素疗效显著，是目前治疗E型肉毒中毒的特效药。

五、E型肉毒中毒的预防

尽管由于E型肉毒梭菌的某些特点，如能在低温下(5~10°C)下产毒，一般它不产生蛋白分解酶，不引起食物明显的腐败，而使人们难以判断食品的好坏而误食。但E型肉毒梭菌及其芽孢的热抵抗力却是很低的，至于其毒素则更易被加热所破坏，与A、B型肉毒梭菌及其毒素相比，这又是它的弱点。所以只要做好卫生宣传，加强食品在制作、储存中的控制，改变不良的饮食习惯，E型肉毒中毒是很容易预防的。

六、小结

本文总结了我国近二十年来E型肉毒中毒的概况，阐明了我国在E型肉毒中毒发生地域、媒介食品及E型肉毒梭菌等方面的特点，在文献复习的基础上，提出了本中毒的诊断、防治措施。

参 考 文 献

1. Genji Sakaguchi: Clostridium botulinum toxin. Pharmac Ther, 1983; 19: 165.
2. 余 溯: 中国の传染病の现状, 日本细菌学杂志 1981; 36(5): 687.
3. Dolman CE, Murakami L. Clostridium botulinum type F with recent observations on other type. J Infect Dis 1961; 109(2): 107.
4. Midura TF et al: Clostridium botulinum type F; isolation from Venison jerky. Appl Microbiol 1972; 24(2): 165.
5. Ciccarelli AS et al: Culture and physiological characteristics of certain animals to its toxin. Appl Environ Microbiol. 1977; 34(6): 843.
6. Sonnabend O et al: Isolation of clostridium botulinum type G and identification of type G botulinum toxin in humans: Report of five sudden unexpected deaths. J Infect Dis 1981; 143(1): 22.
7. 吴朝仁等: 肉毒中毒——“察布查尔病”的调查报告, 中华医学杂志 1958; 44(10): 952.
8. 磐石县卫生防疫站: E型肉毒中毒调查报告. 卫生研究 1973; 6: 27.
9. 王荫椿等: 自生牛肉分离的一株E型肉毒梭菌. 微生物学报 1973; 13(2): 107.
10. 兰州生物制品研究所气性坏疽组: 一起E型肉毒中毒. 兰州生物制品研究所, 1979年年报: 43.
11. 西藏那曲地区卫生防疫站: 西藏那曲地区肉毒梭菌食物中毒流行情况分析. 新疆自治区卫生防疫站《肉毒中毒资料汇编(二)》 1975; 12: 45.
12. 孟 昭赫: 肉毒中毒的近况, 国外医学动态 1965; 6(6): 30.
13. Johnsen A: Clostridium botulinum type E in food and the environment generally. J Appl Bacteriol 1965; 28(1): 90.
14. Dolman CE: Type E (fish-borne) botulism: A review. Japan J Med Sci & Biol 1957; 10(6): 383.
15. Koenig MG et al: Clinical and laboratory observations on type E botulism in men. Medicine 1964; 43(5): 517.
16. Eadie GA et al: Type E botulism. JAMA 1964; 187(7): 496.
17. Ager EA et al: Type E botulism JAMA 1964; 187(7): 538.
18. Nelson KE: The clinical recognition of botulism. JAMA 1979; 241(5): 503.
19. 高庆仪等: 我国沿海地区产毒肉毒梭菌分布情况调查. 中华预防医学杂志 1984; 18(3): 129.
20. Merson MH et al: Current trends in botulism in U.S. JAMA 1974; 229(10): 1035.