

急性重症秋水仙碱中毒治疗分析

肖章武¹ 马莉²

[摘要] 目的:探讨急性重症秋水仙碱中毒的救治策略。方法:回顾性分析 2014-01—2017-11 期间收治的 5 例急性重症秋水仙碱中毒的临床资料,均为大剂量服毒自杀,其中男 2 例,女 3 例;年龄 21~56 岁,平均(38.8±14.1)岁。结果:2 例死亡,1 例放弃治疗后死亡,2 例临床治愈出院。结论:虽然秋水仙碱中毒虽无特殊解毒药,治疗上仍以对症处理及重要脏器功能保护为主。但是,通过分析中毒后患者的症状、治疗及并发症,我们认为,如果能尽早积极清除毒物,尤其是配合及时血液滤过及血浆置换的综合治疗,还是能有较好的救治效果。

[关键词] 秋水仙碱;重症中毒;综合治疗

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.04.012

[中图分类号] R595.4 **[文献标识码]** A

Analysis of treatment on acute severe colchicine poisoning

XIAO Zhangwu¹ MA Li²

(¹Department of Emergency, the 476th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Fuzhou, 350002, China; ²Beijing Garrison District Haidian 39th Retired Cadre Recuperation Center)

Corresponding author: XIAO Zhangwu, E-mail: 308407043@qq.com

Abstract Objective: To investigate the therapeutic strategy on patients with acute severe colchicine poisoning. **Method:** Five acute colchicine poisoning cases admitted to our department from January 2014 to November 2017 were retrospectively analyzed. All cases, which include 2 males and 3 females at 21-56 years old with an average of (38.8 ± 14.1) year, are suicides with high dose. **Result:** Among these cases, 2 cases died, 1 case died after giving up treatment, 2 cases were cured and discharged from hospital. **Conclusion:** Although there is no special antidote for poisoning caused by colchicine, and the treatment mainly focuses on the symptomatic treatment and protection of the functions of important organs. However, we believe that if we can actively remove toxic substances as early as possible, especially combined with timely hemofiltration and plasma exchange after analyzing the symptoms, treatment and complications of patients, we can also achieve better therapeutic effect on patients with colchicine poisoning.

Key words colchicine; severe poisoning; comprehensive treatment

秋水仙碱(又名秋水仙素)是临床治疗痛风、风湿病和抗肿瘤的药物,由于其治疗剂量与中毒剂量十分接近,超剂量或长期服用即可导致中毒,致死量为 0.8 mg/kg^[1]。由于目前尚无解毒剂,很多报道认为,一些重症中毒者常出现多脏器功能衰竭,又无特殊治疗手段,死亡很高。中国人民解放军第 476 医院急诊科 2014-01—2017-11 期间近 3 年来共收治 5 例急性重症秋水仙碱中毒患者,抢救成功 2 例,现将其中的急救治疗体会进行总结,以期能提高该类患者的救治率。

1 资料与方法

1.1 临床资料

5 例急性重症秋水仙碱中毒患者中,男 2 例,女 3 例;年龄 22~56 岁,平均(38.8±14.1)岁;均为自杀性口服中毒,约合剂量均超过 10 mg,最大剂量为 150 mg;服毒后就诊时间 0.5~10 h,平均

(4.9±3.5)h。

1.2 临床表现

初诊时所有病例均神志清楚,但精神萎靡,全部病例均出现口渴及咽喉烧灼感,继而在服毒后 1~5 h 内出现呕吐、腹痛、腹泻,并有不同程度的休克表现。治疗过程中,4 例出现明显肢体抽搐或肌肉痉挛、肌肉刺痛等不适,出现进行性加重的呼吸困难 2 例。全部出现有肝肾功能损害,其中肾功能衰竭 3 例,全部患者出现心肌损害,心肌酶谱及肌钙蛋白均有明显升高,4 例出现恶性心律失常,以传导阻滞为多。合并肺部感染致呼吸衰竭 1 例。5 例患者均有不同程度的骨髓抑制现象,以白细胞及血小板进行性减少最为明显。另有表现为凝血功能异常,1 例女性患者出现明显月经量增加,时间延长;股静脉插管出现血肿 1 例。

1.3 治疗方法

对于急性一次性口服中毒者,给予积极洗胃、加强利尿以清除毒物,根据情况准备进行血液净化治疗,以持续血液滤过为主,根据病情需要,可适当

¹中国人民解放军第 476 医院急诊科(福州,350002)

²北京卫戍区海淀第 39 离职干部休养所

通信作者:肖章武, E-mail: 308407043@qq.com

给予血浆置换。如果患者出现休克表现,在积极抗休克的同时,加强保护肝功能治疗,以还原型谷胱甘肽为主,合用异甘草酸镁,如胆红素升高明显者加用了二磺酸腺苷蛋氨酸。动态监测心电图及心肌损害指标变化,维护心肌功能,处理心律失常。应用大剂量维生素 C 及维生素 B₆ 等。积极维护水电解质及内环境平衡,处理其他可能出现的并发症,如出血及呼吸衰竭等。

2 结果

经上述治疗方案治疗后,临床治愈 2 例,出院时其中 1 例基本无明显器官功能,另 1 例患者尚有轻度肝功能损害。死亡 3 例,其中 1 例于入院当天出现急性肾功能衰竭家属放弃治疗,经回访,次日死亡。1 例患者因经济原因拒绝行血液净化治疗,其他治疗不变,于中毒后第 3 天死亡。1 例口服 150 mg 者,于服毒后 64 h 后,出现恶性心律失常,呼吸心跳骤停,经抢救无效死亡。

3 典型病例

患者,女,26 岁,有明确服药史(自诉情绪激动后,自服网购的秋水仙碱纯品约 90 mg),无其他特殊病史。于服药 0.5 h 后出现腹部不适,伴恶心无呕吐,腹泻 1 次,即告知家人后,由外院 120 车于 2016 年 3 月 27 日凌晨 0:13 转送入我院。入院查体:神志清楚,对答切题。心率 115 次/分,血压 93/47 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。两肺呼吸音粗糙,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平坦,肝脾肋下未触及,肠鸣音 4 次/分。脊柱、四肢无畸形,关节无红肿,病理反射未引出。入院辅诊,血常规白细胞 $15.15 \times 10^9/L$,血红蛋白 105 g/L,血小板 $175 \times 10^9/L$ 。凝血大致正常,生化示:谷草转氨酶 156 u/L,谷丙转氨酶 68 u/L,CK 592 u/L(参考值 25~119 u/L),CK-MB 56 u/L(参考值 1~25 u/L),钾 3.4 mmol/,钠 126.6 mmol/,超敏肌钙蛋白 I < 0.01 $\mu\text{g}/L$ 。尿潜血阳性(+),粪便隐

血试验阳性(+)。头、胸、腹部 CT 检查提示未见明显异常。

由于诊断明确,剂量极大,家属表示理解并全力配合抢救治疗。立即进行清水洗胃,约 10 000 ml 量,同时积极进行血液滤过前准备。于 2016 年 3 月 27 日凌晨 2:13 经患者及其家属同意并签署知情同意书,进行适当的扩容后,开始持续血液滤过治疗,并于当日上午 11:30 行床旁第一次血浆置换术,血浆置换量为 2 650 ml。于中毒后第 2、3 日,均为上午行血液滤过治疗,下午行血浆置换术,血浆置换量均为 1 500 ml。血液净化治疗共 3 d 时间,过程中,患者生命体征比较平稳,无明显血流动力学较大波动。同时,加强利尿、保护胃黏膜、保护肝功能、营养心肌及维护水电酸碱平衡。住院期间动态监测生化及血常规变化,发现该病例出现轻度的骨髓抑制现象,其中以白细胞下降为明显,以入院第 3 天最明显,给予重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子治疗后,逐渐回升。其肝肾功能恶化程度以第 5 天最为严重,综合情况见表 1 及表 2。患者从入院第 2 天出现轻微的肉眼血尿,持续约 3 d 转为镜下血尿,出院时血尿消失,且未出现其他部位明显的出血。病程第 4 天时 13:40 时,突然出现阵发性室上性心动过速,经吸氧及应用胺碘酮对症处理后消失。患者于入院后第 10 天,临床治疗愈出院。

表 1 患者治疗期间血常规变化

服毒后 时间/d	WBC/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	RBC/ ($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	PLT/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
1	15.15	4.08	175
2	9.86	4.03	145
3	5.5	3.73	99
5	2.23	3.05	52
7	4.22	3.56	78
10(出院)	7.66	4.13	97

表 2 患者治疗期间生化变化

服毒后 时间/d	AST/ ($u \cdot L^{-1}$)	ALT/ ($u \cdot L^{-1}$)	CK/ ($u \cdot L^{-1}$)	CK-MB/ ($u \cdot L^{-1}$)	Cr/ ($\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$)	BUN/ ($\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$)	K ⁺ / ($\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$)	Na ⁺ / ($\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$)
1	156	68	592	56	55.8	4.09	3.4	126
2	203	187	1535	78	103.1	7.13	4.6	137
3	532	258	2017	179	115.3	8.22	4.9	146
5	589	365	3312	163	89	5.3	4.3	143
7	246	105	1862	73	67	4.56	4.88	137
10(出院)	92	61	116	25	72	6.12	4.12	144

4 讨论

秋水仙碱是从百合科植物秋水仙中提取的一种生物碱,易溶于水、乙醇等,是临床治疗痛

风^[2-3]、风湿病和抗肿瘤的常用药物,也有用于肝炎、肝硬化、Sweet 综合征及白塞(Behcet)病^[4-5]。经胃肠道可以快速吸收进入体内,虽然本身的毒性

较小,但进入体内后,经过肝脏的脱乙酰基反应,会生成的秋水仙碱毒性更大,故常出现明显副作用。秋水仙碱及其代谢产物主要经胆汁和粪便排出体外,经肠肝循环可造成胃肠道黏膜反复接触秋水仙碱及其代谢产物,所以中毒患者早期可表现为明显的胃肠道症状。秋水仙碱中毒后,常引起肝肾功能损害甚至衰竭,还可能出现代谢性酸中毒、水电解质紊乱、意识改变、循环、呼吸严重损害等,患者多死于多脏器功能衰竭^[6]。中毒后,还会出现肌肉、周围神经病变,如手足麻木四肢酸痛,肌肉痉挛、无力、上行性麻痹等。部分病例中也有出现还可能出现骨髓抑制。另外,秋水仙碱的还有明显的毒性,文献报道重度中毒患者多于 72 h 内死于循环衰竭和致命性心律失常^[7]。

由于秋水仙碱获得比较方便,其治疗剂量与中毒剂量很接近,且中毒后无特效解毒药物,是临床中毒治疗中一个大问题。所以在中毒后的抢救中,应积极采用常规治疗原则,尽可能清除毒物(包括未吸收及已吸收的毒物),尽可能地保护重要脏器功能,维护内环境及水电平衡,防止及处理并发症。首先,对口服中毒者,应尽早采取催吐、洗胃、导泻等措施清除未吸收毒物,建议使用活性炭混悬液或清水洗胃,不可用高锰酸钾等氧化剂^[8],以防秋水仙碱被氧化成毒性更大的二秋水仙碱。在尚未就医过程中,可服用鸡蛋清、牛奶等,以期保护胃肠道黏膜。关于血液净化治疗的争论很多,大量文献认为血液灌流等血液净化治疗对秋水仙碱中毒无明显疗效^[9],也有报道建议进行血液透析或腹膜透析等净化治疗^[8]。秋水仙碱属于中分子量物质,且其血浆蛋白结合率低,仅为 10%~34%,可以进行血液滤过治疗。事实上我们也发现,通过持续的血液滤过治疗,结合血浆置换方法,还是可以取得一定的清除效果的。当然,血液净化的时机上应该是越早越好。本文中的典型病例之所以通过积极治疗

能达到良好的治疗效果,是其中毒后能及时就医(0.5 h 到医院)并积极配合治疗有莫大的关系,所以清除效果更佳。再者,积极动态监测维护生命体征及重要脏器功能,大量补液及补充各种维生素,维持水电解质及酸碱平衡。重要脏器特别是心、肝、肾功能,特别是病程中第 2~5 天内,严密注意心脏功能,防治恶性心律失常。出现再生障碍性贫血,可以及时应用升白细胞、血小板药物,同时加强营养支持。如出现其他并发症,应及时发现及时处理。

参考文献

- [1] 赵敏,王玉芝.急性秋水仙碱中毒与多器官功能衰竭(附 1 例报道)[J].中国急救医学,2003,23(8):590-591.
- [2] 中华医学会风湿病学分会.2016 中国痛风指南[J].中华内科杂志,2016,55(11):892-899.
- [3] 英国风湿病学会.2017 年痛风管理指南推荐要点[J].临床误诊误治,2017,33(8):2+117.
- [4] Zouboulis C C,Turnbull J R,Muhradt P F. Association of mycoplasma fermentans with Adamantiades- Behcet's disease[J]. Adv Exp Med Biol,2003,528: 191-194.
- [5] Terkeltaub R A. Colchicine update; 2008 [J]. Semin Arthritis Rheum,2009,38:411-419.
- [6] 何新华,李春盛,张海燕,等.极量秋水仙碱中毒并发多脏器功能衰竭 1 例[J].中国急救医学,2009,29(2):189-190.
- [7] Mullins M E,Robertson D G,Norton R L. Troponin I as a marker of cardiac toxicity in acute colchicine overdose. [J]. Am J Emerg Med,2000,18:743-744.
- [8] 牛文凯,邱泽武.秋水仙碱中毒的诊断与处理[J].药物不良反应杂志,2006,8(5):368-369.
- [9] Atas B,Caksen H, Tuncer O, et al. Four children with colchicine poisoning [J]. Hum Exp Toxicol, 2004,23:353-356.

(收稿日期:2018-03-16)