

• 病例报告 •

重度氨氯地平中毒伴急性右心功能不全及肝衰竭 1 例*

杜甜¹ 谈定玉¹ 王辰龙¹

[摘要] 重度氨氯地平中毒可导致顽固性休克,救治难度大,病死率高。本文报道 1 例大剂量氨氯地平中毒致顽固性休克及多脏器功能不全患者的成功抢救过程。该患者病程中合并急性右心功能不全及伴有肝脏影像学改变的肝衰竭,在既往文献中未见报道。血流动力学监测显示患者处于高排低阻状态。中毒早期,患者右心室增大、中心静脉压和中心静脉血氧饱和度显著增高。在大剂量升压药和综合解毒措施后,患者的循环功能逐渐改善。住院第 6 天,患者肝功能显著异常,CT 显示肝脏有斑片状低密度阴影,伴有腹水。经过保肝治疗和血浆置换,患者肝功能逐渐恢复。4 个月后 CT 显示患者肝脏低密度阴影和腹水消失。我们推测氨氯地平引起的矛盾性肺动脉高压是患者急性右心室功能不全的诱因。矛盾性肺动脉高压,高中心静脉压和休克导致的肝脏缺血,共同导致了急性肝衰竭。病程中准确的血流动力学监测有助于解释患者右心室功能不全和肝功能衰竭的原因,使我们能够及时调整治疗方案,取得了良好的疗效。

[关键词] 氨氯地平;休克;肝衰竭;中毒;血液净化;心力衰竭

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.10.009

[中图分类号] R595.4 **[文献标志码]** D

One case of acute right heart insufficiency and liver failure cause by severe amlodipine poisoning

DU Tian TAN Dingyu WANG Chenlong

(Department of Emergency Medicine, Subei People's Hospital, Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001, China)

Corresponding author: WANG Chenlong, E-mail: 18479401600@163.com

Abstract Severe amlodipine poisoning can lead to refractory shock, which is difficult to treat and has a high mortality. We report the successful rescue of a patient with refractory shock and multiple organ dysfunction caused by high dose amlodipine poisoning. This case complicated with acute right ventricular dysfunction and liver failure with liver imaging changes, which has not been reported in previous literature. Hemodynamic monitoring showed that the patient was in a state of high output and low resistance. At the early stage of poisoning, the right ventricle, central venous pressure and central venous blood oxygen saturation increased significantly. The patient's circulatory function gradually improved after large doses of vasopressors and detoxification measures. On the sixth day of hospitalization, the patient showed significant liver dysfunction, and CT showed patchy low-density shadows in the liver with ascites. After protective treatment and plasma exchange, the patient's liver function gradually recovered. A CT scan four months later showed that the shadows on her liver as well as her ascites all disappeared. We speculate that the contradictory pulmonary hypertension caused by amlodipine was the inducement of acute right ventricular dysfunction in this patient. Contradictory pulmonary hypertension, high central venous pressure and liver ischemia caused by shock all jointly led to acute liver failure. Accurate hemodynamic monitoring during the course of the disease helped to explain the causes of the patient's right ventricular dysfunction and liver failure, which enabled us to make timely adjustments to the treatment plan, resulting in a favorable outcome.

Key words amlodipine; shock; liver failure; poisoning; blood purification; heart failure

氨氯地平是临床应用最广泛的钙通道阻滞剂 (calcium channel blockers, CCBs) 之一。重度氨氯

地平中毒可导致顽固性休克,常对血管活性药物反应不佳,救治难度大,病死率高。本文报道 1 例大剂量氨氯地平中毒致顽固性休克、多脏器功能损害患者的成功抢救过程。该患者合并急性右心功能不全及伴有肝脏影像学改变的肝衰竭,且病程早期患者中心静脉血氧饱和度异常升高,并随着病情好

*基金项目:江苏省卫健委科研项目(No: M2020014);江苏省高校社科研究项目(No: 2022SJYB2118)

¹扬州大学临床医学院 苏北人民医院急诊医学科(江苏扬州, 225001)

通信作者:王辰龙, E-mail: 18479401600@163.com

转逐渐下降,在既往有关氨氯地平中毒的文献中这些情况均未见报道。对该患者救治过程的回顾分析不仅可以提高对重度氨氯地平中毒集束化治疗重要性的认识,亦有利于认知这些罕见并发症,从而提高救治成功率。

1 病例报道

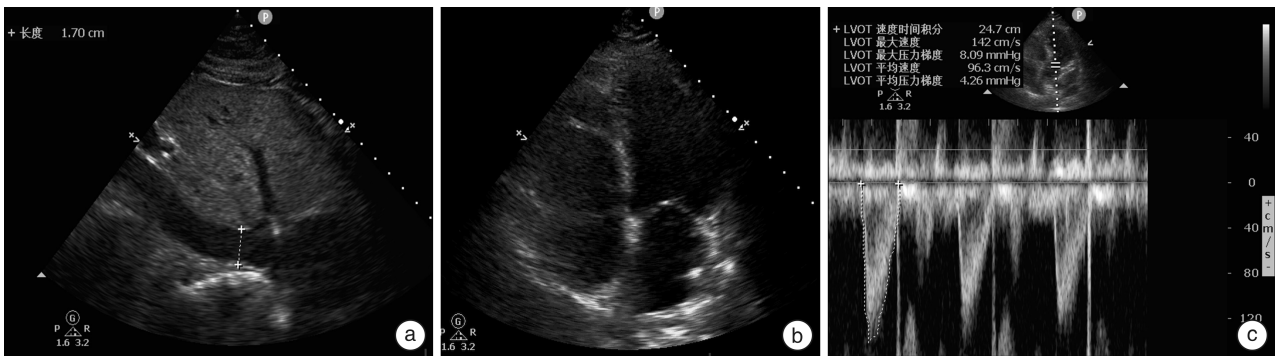
1.1 病例资料

患者,女,52岁,因“自服氨氯地平 90 片后嗜睡、四肢湿冷 12 h”入院。患者约 12 h 前自服苯磺酸氨氯地平 90 片(450 mg),逐渐出现反应迟钝、嗜睡,四肢湿冷,伴尿少,无呕吐腹泻,无胸痛,稍气促。患者家属将其送至当地医院,测血压 66/33 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),予补液扩容(具体液量不详),深静脉置管,去甲肾上腺素升压,清水洗胃后转至我院,为进一步诊治收入急诊监护病房。起病以来患者精神差,大小便未解。患者既往体健,无手术史。个人史及家族史无特殊。入院体检:体温 36.1℃,脉搏 120 次/min,呼吸 30 次/min,血压 81/43 mmHg(去甲肾上腺素 0.8 μg/min/kg)。神志清楚,精神萎靡,皮肤巩膜无黄染及皮疹,四肢湿冷,口腔黏膜无破溃,口唇不绀。颈软,颈静脉充盈,呼吸促,听诊两肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,心界不扩大,心率 120 次/min,心律

齐,各瓣膜区未及杂音,腹平软,无压痛,双下肢无水肿。

1.2 辅助检查

实验室检查:血气分析:pH 7.38,氧分压(PaO₂) 87.8 mmHg,二氧化碳分压(PaCO₂) 30.7 mmHg,葡萄糖 12.7 mmol/L,碱剩余-6.5 mmol/L,阴离子间隙 22.8 mmol/L,乳酸 6.4 mmol/L。血细胞分析:血红蛋白 107 g/L,白细胞 11.54×10⁹/L,中性粒细胞百分比 84.6%,血小板 135×10⁹/L。肝肾功能:白蛋白 38.2 g/L,总胆红素 20.8 μmol/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT) 20 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST) 35 U/L,尿素氮 8.44 mmol/L,肌酐 159.4 μmol/L。肌钙蛋白 I: 0.299 ng/mL, N 末端 B 型钠尿肽原 2 080 pg/mL。头颅 CT:未见明显异常。胸腹部 CT:两下肺少许渗出,腹部未见明显异常。常规心电图:窦性心律、肢导联 QRS 低电压、T 波改变。入科后测中心静脉压(central venous pressure, CVP) 19 mmHg。床旁超声(由急诊医师执行)提示呼气末下腔静脉宽度 1.7 cm,左心室流出道速度时间积分 24.7 cm,左心室收缩功能良好,右心室略增大(图 1)。



a: 呼气末下腔静脉宽度 1.7 cm; b: 右心室稍增大(舒张末期); c: 左心室流出道速度时间积分 24.7 cm。

图 1 入院当天床旁超声心动图

1.3 诊治过程及临床转归

入院诊断:重度氨氯地平中毒、分布性休克、急性右心功能不全、急性肾损伤、高乳酸血症。患者入院后予重症监护,去甲肾上腺素 0.8 μg/kg/min 及特利加压素 60 μg/h 静脉泵入维持血压。为拮抗氨氯地平毒性,予 10% 葡萄糖酸钙 30 mL 静推后 0.6 mL/kg/h 泵入,维持血钙正常上限水平; 20% 脂肪乳剂 1.5 mL/kg 静推后 0.25 mL/kg/min 输注,500 mL/d。同时予活性炭鼻饲,大黄及甘露醇行全肠道灌洗,予血液灌流和血浆置换治疗。

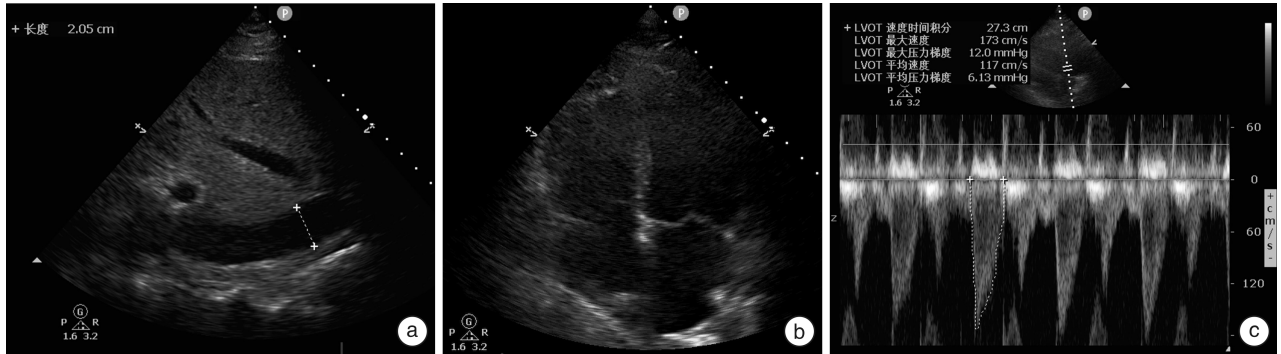
患者循环仍极不稳定,升压药剂量逐渐上升,第 2 天乳酸上升至 7.8 mmol/L,超声提示右心室

较前增大(图 2),双肺散在 B 线。患者呼吸急促,予气管插管机械通气,查中心静脉血血氧饱和度(ScvO₂) 93.3%,静动脉二氧化碳分压差 3.1 mmHg。予大剂量胰岛素(10 U/kg/h 维持 62 h)静脉泵入,辅以葡萄糖静脉泵入维持血糖 8~10 mmol/L,并再次血浆置换。因患者发展为无尿,给予连续性血液净化治疗。

第 3~5 天,患者在大剂量升压药下平均动脉压维持在 65 mmHg 左右,乳酸波动于 5.5~9.2 mmol/L, CVP 波动于 20~30 mmHg, ScvO₂ 缓慢降至 82.5%(图 3)。第 5 天加用安立生坦, CVP 快速降至 14 mmHg,血流动力学监测提示高

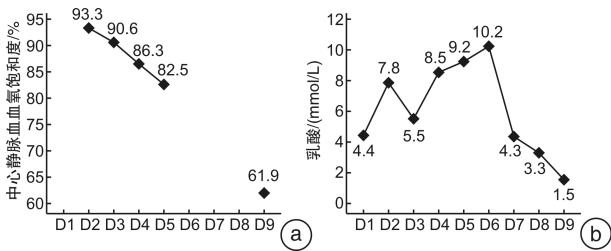
排低阻状态(心排指数 5.66 L/min/m^2 , 体循环血管阻力指数 $621 \text{ dyn} \cdot \text{s/cm}^5/\text{m}^2$)。第 6 天患者血管活性药快速减量, 复查肝功能提示总胆红素 $82.6 \mu\text{mol/L}$, 非结合胆红素 $27 \mu\text{mol/L}$, ALT

3235 U/L , AST 3525 U/L , 予停用安立生坦。查全腹部 CT(图 4): 新发肝内多发片状低密度影, 考虑肝损害或损伤可能, 腹、盆腔积液; 肺动脉 CTA 未见肺栓塞。予加强保肝、降酶退黄等治疗。



a: 呼气末下腔静脉宽度 2.05 cm; b: 右心室显著增大(舒张末期); c: 左心室流出道速度时间积分 27.3 cm。

图 2 入院第 2 天床旁超声心动图

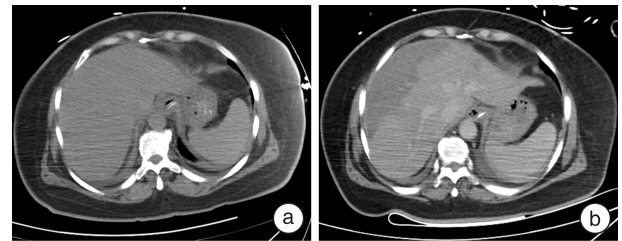


a: 中心静脉血氧饱和度变化趋势; b: 血乳酸变化趋势。

图 3 中心静脉血氧饱和度和血乳酸变化趋势

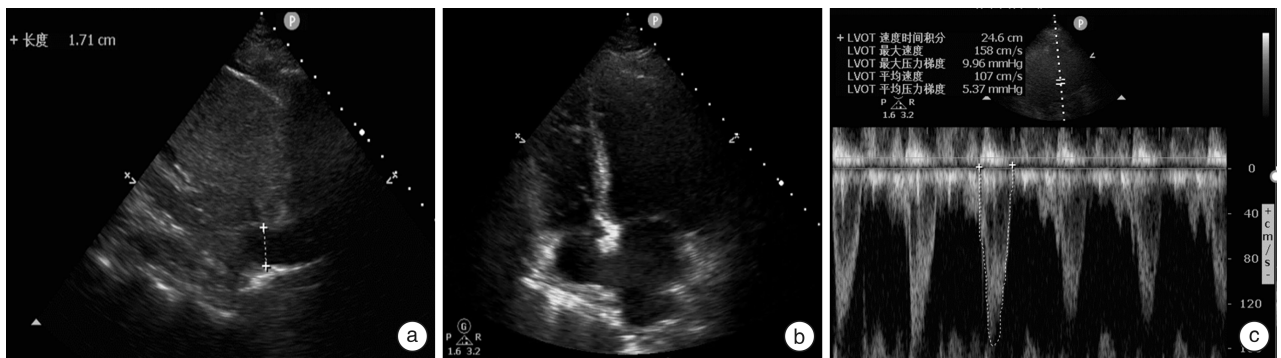
第 9 天, 患者乳酸降至正常, ScvO_2 降至 61.9%, 床旁超声提示右心大小恢复正常(图 5)。患者转氨酶逐渐下降, 但总胆红素升高达 $192.2 \mu\text{mol/L}$, 予间断血浆置换两次, 后其肝功能逐渐好转至正常。第 11 天患者停用血管活性药, 第 14 天停连续性血液净化, 拔除气管插管。第 15 天复查 CT 示: 肝大, 肝内多发片状低密度影, 较前相仿, 腹盆腔积液, 较前增多。予腹腔穿刺置管, 引

流腹水先后共计 2 250 mL, 腹水为渗出液, 白细胞数 $1221 \times 10^6/\text{L}$ 。腹水培养阴性。经治疗, 患者呼吸循环稳定, 肝肾功能正常, 第 20 天好转出院。4 个月后我院复诊查肝肾功能及超声心动图无异常, 腹部 CT 肝脏片状低密度影消失。



a: 入院当天 CT 示肝脏正常影像; b: 入院第 6 天 CT 示新发肝内多发片状低密度影, 考虑肝损害或损伤可能。

图 4 入院当天及第 6 天肝脏 CT 表现



a: 呼气末下腔静脉宽度 1.71 cm; b: 右心大小正常(舒张末期); c: 左心室流出道速度时间积分 24.6 cm。

图 5 入院第 9 天床旁超声心动图

2 讨论

CCB 中毒是心血管药物过量致死最常见的原因^[1],氨氯地平中毒临床并非罕见,但近年来关于氨氯地平中毒的中文文献较少,重度中毒救治成功率低可能是造成此发表偏倚的主要原因之一。因此,如何提高重症氨氯地平中毒救治成功率是急诊医师面临的挑战之一。

氨氯地平是强效的血管扩张剂,其优先阻断血管系统中的 L-型钙通道^[2],其中毒可引起显著而持久的周围血管扩张致顽固性休克及反射性心动过速。严重中毒患者心脏功能亦会受到抑制,从而影响心肌和传导系统^[3]。显著高排低阻状态是本例患者的血流动力学特点,提示患者外周血管显著扩张,但左心收缩功能无受损。与绝大多数休克 ScvO₂ 显著下降不同,初始 ScvO₂ 显著升高是本病例重要临床特点之一,提示微循环动静脉短路显著增加,氧在微循环未充分利用。而当循环趋于稳定时,ScvO₂ 逐步下降,其与临床情况的一致性优于乳酸,提示 ScvO₂ 是氨氯地平中毒重要的临床监测指标之一。

抗休克是氨氯地平中毒治疗的重点和难点。显著的血管扩张合并相对或绝对的循环容量不足,因此补充血容量及血管活性药物使用的必要性,去甲肾上腺素是首选的升压药。但如同本病例,重度氨氯地平中毒常对扩容及血管活性药反应差,甚至大剂量多种升压药亦难以维持有效循环。此时快速有效拮抗氨氯地平的毒性成为治疗关键,目前的一线治疗是静脉应用大剂量钙剂和胰岛素^[4-5]。大剂量钙剂有利于逆转钙通道的阻滞效应,增加钙离子内流,改善心血管收缩力和血压。多项研究发现早期使用大剂量胰岛素可改善心肌收缩力和血压,并且可能提高生存率^[6]。因能够改善二氢吡啶类中毒的血流动力学,即使心功能障碍不明显的有症状的患者也建议应用。胰岛素用量为 1 U/kg/h,疗效不佳者可用至 10 U/kg/h,需输注葡萄糖维持血糖,并密切监测血钾。胰高血糖素能增加细胞内环磷酸腺苷的水平,并且在动物模型中能增加 CCB 中毒动物的心率,在 CCB 中毒合并心动过缓或 β 受体阻滞剂中毒时可考虑应用胰高血糖素^[7-9]。近年来体外膜肺氧合救治氨氯地平中毒的案例报道逐渐增多,提示对于病情更重的患者,机械循环支持可能是必要的手段^[10-12]。

迅速降低体内药物浓度是缓解顽固性休克的必要手段。本病例由于有明确服药史及家属意愿原因,未行氨氯地平血药浓度检测,但快速清除体内毒物仍是治疗重点之一。除洗胃、活性炭鼻饲及全肠道灌洗以减少药物吸收外,血液净化亦是可选的手段。由于氨氯地平半衰期达 30~50 h,蛋白结合率达 97.5%,表观分布容积为 21 L/kg,因此血

液透析清除效率低,而血液灌流和血浆置换具有相对较好的临床疗效,这也为越来越多的个案报道所证实^[12-14]。对于难治性病例,脂肪乳被推荐应用。其作用机制为脂相吸附,即大剂量脂肪乳快速进入血液,在血管内形成的扩大脂相吸附已经与组织结合的脂溶性药物,从而减轻药物毒性^[15]。此外脂肪乳还具有改善心肌能量供应,增加钙通道活性及正性肌力等作用^[16]。如同本病例,有研究推荐联合应用血液净化和脂肪乳,因 CCB 与脂肪乳剂结合后再进行血液净化可提升药物清除效率^[17]。

本病例中急性右心功能不全及伴有影像学改变的肝衰竭在国内外文献中未见报道。显著升高的 CVP 及明显增大的右心提示右心功能不全的存在,患者后期恢复正常的超声心动图,提示右心功能不全中毒后急性发作。患者入院后首个 CVP 即显著升高,而此时并未接受大量液体复苏,且第 1 天液体正平衡仅为 1.2 L,可排除容量过负荷导致的右心功能不全。肺动脉 CTA 也排除了肺栓塞,因此我们推测急性右心功能不全与中毒本身相关,氨氯地平选择性扩张肺毛细血管输入侧的血管,在血流保持或增加的情况下可导致矛盾性肺动脉压力升高,从而增加右心负荷,亦有可能氨氯地平对右心收缩功能的影响较左心大^[18]。

患者病程中出现肝衰竭伴 CT 新发片状低密度灶,诱因可能是多方面的。①氨氯地平中毒所致直接肝损伤:氨氯地平主要经肝脏(约 90%)被代谢为无活性的代谢产物,肝脏中浓度高,且有氨氯地平引起肝功能明显异常的报道^[19-20]。②顽固性休克致肝细胞缺血缺氧坏死。③高 CVP 及右心功能不全阻碍肝脏血液回流,诱发肝损害。研究提示心功能不全时,CVP 与肝功能恶化的相关性明显高于心排量及平均动脉压^[21]。此外,安立生坦有产生肝脏损害的可能,但该病例出现肝衰竭前仅使用了单次 5 mg,由安立生坦独立引起肝衰竭可能性较小。且目前未见安立生坦导致肝脏影像学改变的文献,但不排除是上述几点之外的一个加重因素。

本患者是重度氨氯地平中毒的典型病例,在抗休克基础上我们通过肠道去污染、大剂量钙剂和胰岛素、脂肪乳、血液灌流及血浆置换等集束化措施成功施救,为临床救治类似病例提供了参考和借鉴。病程中精准的血流动力学监测,不仅明确了高排低阻状态,还及时识别了高 CVP 和右心功能不全,为及时调整治疗及获得良好疗效奠定了基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, et al. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults[J]. Crit

- Care Med, 2017, 45(3):e306-e315.
- [2] 崔继耀, 尹永杰. 苯磺酸氨氯地平片中毒致急性心力衰竭 1 例[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(6):482-483.
- [3] Koliastasis L, Lampadakis I, Milkas A, et al. Refractory Shock from Amlodipine Overdose Overcome with Hyperinsulinemia[J]. Cardiovasc Toxicol, 2022, 22(1):63-66.
- [4] Krenz JR, Kaakeh Y. An overview of hyperinsulinemic-euglycemic therapy in calcium channel blocker and β -blocker overdose[J]. Pharmacotherapy, 2018, 38(11):1130-1142.
- [5] Tale S, Kumar M, Ghosh S, et al. A Case of Life-threatening Amlodipine and Atenolol Overdose[J]. Indian J Crit Care Med, 2019, 23(6):281-283.
- [6] Cole JB, Lee SC, Prekker ME, et al. Vasodilation in patients with calcium channel blocker poisoning treated with high-dose insulin; a comparison of amlodipine versus non-dihydropyridines [J]. Clin Toxicol (Phila), 2022, 60(11):1205-1213.
- [7] Kumar K, Biyyam M, Bajantri B, et al. Critical Management of Severe Hypotension Caused by Amlodipine Toxicity Managed With Hyperinsulinemia/Euglycemia Therapy Supplemented With Calcium Gluconate, Intravenous Glucagon and Other Vasopressor Support: Review of Literature[J]. Cardiol Res, 2018, 9(1):46-49.
- [8] Gautam S, Chamlagain M, Yadav GK, et al. Once was not enough; A case report of the concomitant intoxication of amlodipine (calcium channel blocker) and clonazepam (benzodiazepine) [J]. Clin Case Rep, 2022, 10(7):e6042.
- [9] Kumar S, Thakur D, Gupta RK, et al. Unresponsive shock due to amlodipine overdose: An unexpected cause[J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2018, 10(4):246-247.
- [10] 张云, 张晶, 高霏, 等. ECMO 在心血管药物中毒救治中的应用[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(10):832-839.
- [11] Hong IZ, Ng M, Sewa DW, et al. Use of extracorporeal membrane oxygenation in massive amlodipine overdose [J]. Arch Toxicol, 2022, 96(12):3403-3405.
- [12] Mahmoud SH, Buhler J, Chu E, et al. Drug Dosing in Patients Undergoing Therapeutic Plasma Exchange [J]. Neurocrit Care, 2021, 34(1):301-311.
- [13] Ramanathan K, Mohanty B, Tang S, MacLaren G. Extracorporeal therapy for amlodipine poisoning[J]. J Artif Organs, 2020, 23(2):183-186.
- [14] Li R, Xu YW, Xue Y, et al. Plasmapheresis in the treatment of multi-drug intoxication involving levothyroxine sodium and calcium channel blockers: a case report [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(5):5839-5845.
- [15] Katlan B, Kesici S, Bayrakci B. Intravenous Lipid Emulsion Treatment for Calcium-Channel Blocker Intoxication: Pediatric Case Series and Review of the Literature[J]. Pediatr Emerg Care, 2023, 39(3):120-124.
- [16] Chou YJ, Lee CH. Success in early treatment with lipid emulsion for antihypertension drug overdose patient[J]. Am J Emerg Med, 2021, 50:814. e3-e814. e5.
- [17] Garg SK, Goyal PK, Kumar R, et al. Management of life-threatening calcium channel blocker overdose with continuous venovenous hemodiafiltration with charcoal hemoperfusion[J]. Indian Crit Care Med, 2014, 18(6):399-401.
- [18] Lindeman E, Ålebring J, Johansson A, et al. The unknown known; non-cardiogenic pulmonary edema in amlodipine poisoning, a cohort study[J]. Clin Toxicol (Phila), 2020, 58(11):1042-1049.
- [19] Yet Kwong Horman J, Patel P, Schultz M, et al. Amlodipine-Induced Liver Injury[J]. Cureus, 2022, 14(3):e23441.
- [20] Varghese G, Madi L, Ghannam M, et al. A possible increase in liver enzymes due to amlodipine: A case report[J]. SAGE Open Med Case Rep, 2020, 8:2050313X20917822.
- [21] Kawahira M, Tamaki S, Yamada T, et al. Prognostic value of impaired hepato-renal function and liver fibrosis in patients admitted for acute heart failure [J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(2):1274-1283.

(收稿日期:2023-06-25)