

· 临床实践 ·

急性秋水仙碱中毒

Acute colchicine poisoning with report of three cases

刘鹏, 何跃忠, 李光, 王浩春, 汤雪萍, 张锡刚*

LU Peng HE Yuezhong LI Guang WANG Haochun TANG Xueping ZHANG Xigang

(中国人民解放军第307医院急诊科, 北京 100071)

摘要: 急性秋水仙碱中毒患者病情凶险, 常危及生命。本文通过总结3例患者的临床诊治经过及文献复习, 对秋水仙碱的毒性、毒理、毒物代谢、临床表现、救治进展展开讨论, 以求引起重视及提高此类中毒患者的救治成功率。

关键词: 急性秋水仙碱中毒; 诊断; 治疗

中图分类号: R595.4 Q946.91 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2008)03-0160-03

秋水仙碱(又名秋水仙素)是从百合科植物秋水仙中提取的一种生物碱, 临床主要用于急性痛风发作、预防慢性痛风的急性发作及乳腺癌、食道癌、胃癌、肺癌等病人的治疗。近年来, 临床拓展用于治疗慢性活动性肝炎、肝硬化、Sweet综合征、Bach综合征等疾病, 并获得了一定疗效, 其治疗剂量与中毒剂量十分接近, 且毒性大, 又无特效解毒药及有效的治疗手段, 超剂量或长期使用即可导致中毒, 甚至死亡。为积累治疗经验, 现将我院收治的3例急性口服秋水仙碱中毒病人的诊治经过报道如下。

1 典型病例

【病例1】男, 42岁, 既往体健。自服秋水仙碱30余片(0.5 mg/片, 治疗最大剂量为1 mg/d), 2 h后出现频繁恶心、呕吐、腹痛、腹泻, 服药后43 h来我院就诊。来院时患者意识清楚, 血压测不出, 口唇轻度发绀, 全身散在青紫色花斑, 心率150次/min, 血象: WBC $16.6 \times 10^9/L$, N 0.84, Plt $70 \times 10^9/L$, 生化: 天冬氨酸氨基转移酶(AS_T) 317 U/L, 乳酸脱氢酶(IDH) 2 905 U/L, 肌酸激酶(CK) 3 007 U/L, 血清淀粉酶 483 U/L, 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 66 U/L, 血清肌酐(Cr) $247 \mu\text{mol/L}$, 凝血功能: 部分凝血活酶时间 72.7 s, 凝血酶原时间 29.2 s, 活动度 26.2%, 国际标准化比值(NR) 3.121, 动脉血气分析(吸氧 4 L/min): PaO₂ 187.2 mmHg, PaCO₂ 21.2 mmHg, pH 7.234, BE-16.7 mmol/L, HCO₃⁻ 8.8 mmol/L, 临床诊断为: (1)急性口服秋水仙碱中毒; (2)多器官功能障碍综合征; (3)代谢性酸中毒。患者经纠正酸中毒、补液、扩容、升压等治疗, 血压逐渐升高, 可维持在100/60 mmHg左右, 收治ICU入院后给予甲强龙(500 mg)冲击, 保护重要脏器, 纠正酸碱平衡紊乱, 维持水、电解质平衡, 对症支持等治疗。患者血压逐渐稳定, 停用多巴

胺后血压可维持在110/70 mmHg左右。服药后63 h查血象: WBC $5.62 \times 10^9/L$, N 0.90, Plt $24 \times 10^9/L$, 生化: AS_T 1 716 U/L, LDH 5 634 U/L, CK 20 286 U/L, 血清淀粉酶 774 U/L, ALT 1 068 U/L, 血清Cr $175 \mu\text{mol/L}$, 凝血功能: 部分凝血活酶时间 71.0 s, 凝血酶原时间 28.0 s, 活动度 27.7%, NR 3.043, 尿常规: 蛋白(+++), 红细胞满视野。患者于服药后68 h突然出现呼吸停止, 随之意识丧失, 心率下降, 立即行气管插管, 呼吸机辅助通气后患者生命体征维持良好, 但意识状态未再恢复, 于服药后71~73 h行床旁血浆置换, 患者于服药后77 h出现心跳停止, 心肺复苏失败, 最终于服药后78 h死亡。

【病例2】女, 34岁, 既往体健, 自服秋水仙碱近400片(0.5 mg/片)后, 约3 h出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状, 于服药后18 h来我院就诊。来院时患者自诉口渴, T 36.9℃, P 86次/min, R 17次/min, BP 100/65 mmHg, 血象: WBC $22.67 \times 10^9/L$, N 0.87, Plt $153 \times 10^9/L$, 生化: AS_T 119 U/L, IDH 2 300 U/L, CK 188 U/L, CK-MB 25 U/L, 血清淀粉酶 126 U/L, 肝、肾功能未见明显异常; 动脉血气分析(吸氧 2 L/min): PaO₂ 83.4 mmHg, PaCO₂ 32.5 mmHg, pH 7.376, BE-5.2 mmol/L, HCO₃⁻ 20.2 mmol/L, 临床诊断为: 急性口服秋水仙碱中毒。给予洗胃、导泻、大剂量激素(甲强龙 500 mg)冲击及对症支持治疗。患者于服药后43 h查Plt明显下降至 $57 \times 10^9/L$, 凝血功能: 部分凝血活酶时间 67.3 s, 凝血酶原时间 33 s, 活动度 16%, NR 2 802, 患者血压下降, 波动于82~97/46~70 mmHg, 先后给予输注新鲜冰冻血浆及血小板等血液制品。服药后55 h复查血象: WBC $16.98 \times 10^9/L$, N 0.83, Plt $50 \times 10^9/L$, AS_T 348 U/L, IDH 3 230 U/L, CK 1 037 U/L, 血清淀粉酶 320 U/L, ALT 48 U/L, 凝血功能: 部分凝血活酶时间 64.2 s, 凝血酶原时间 26.5 s, 活动度 30.7%, NR 2 973, 患者于服药后62 h查动脉血气分析提示代谢性酸中毒(BE-9.8 mmol/L), 躯干可见散在皮下出血点, 血尿、尿量少; 给予纠酸治疗。患者于服药后66 h出现呼吸骤停, 心率、血压持续下降, 给予成功心肺复苏一次, 至服药后71 h期间患者数次出现心跳停止, 反复行心肺复苏, 最终死亡。

【病例3】女, 44岁, II型糖尿病4月余, 自服秋水仙碱约100片(0.5 mg/片), 服药后6 h出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状, 服药后7.5 h于外院给予清水洗胃(10 000 ml), 查血象、生化及凝血功能基本正常, 服药后9 h来我院就诊,

收稿日期: 2008-02-13 修回日期: 2008-05-05

作者简介: 刘鹏(1978-)男, 硕士, 主要从事危重症及中毒救治。

*: 通讯作者, 硕士生导师, E-mail: hantang803@Yahoo.com.cn

来院时患者意识清, $T 37.5^{\circ}\text{C}$, 生命体征平稳, 动脉血气分析正常; 秋水仙碱检测血液为 $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$, 尿液为 $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。临床诊断为: 急性口服秋水仙碱中毒。患者经激素(甲强龙 500mg)及对症支持治疗后痊愈出院。

2 讨论

秋水仙碱是一种具有抗炎活性的生物碱, 主要通过可逆性选择联结于具有分裂及迁移能力细胞的微管蛋白, 阻断有丝分裂纺锤体而发挥抗有丝分裂作用。另外秋水仙碱尚可引起粒细胞微管的解聚和清除, 阻碍粒细胞向炎症区域迁移, 抑制粒细胞新陈代谢和吞噬能力。虽然秋水仙碱对机体所有细胞均有毒性作用, 但通常认为其对于代谢较快的有丝分裂能力强的细胞组织(如肠道黏膜上皮和骨髓)影响更大, 更具有直接的毒性作用, 导致中毒病人出现腹泻、白细胞和血小板减少^[1,2]。

秋水仙碱经胃肠道快速吸收, 进入体内后首先在肝脏发生脱乙酰基反应, 代谢为毒性更大的二秋水仙碱。秋水仙碱及其代谢产物主要经胆汁和粪便排出体外, 但肝肠循环会造成胃肠道黏膜反复接触秋水仙碱及其代谢产物, 中毒患者早期可表现为明显的胃肠道症状。因秋水仙碱的组织高亲和力(以肝、肾、脾、睾丸、心脏中含量最高, 脑组织中含量较少)及体内高分布容积(达 $21 \text{L}/\text{kg}$), 故其体内分布半衰期仅为 20min , 其血浆药物浓度以指数关系递减^[2]。秋水仙碱以原形经肾脏排泄量约占毒物负荷量的 30% , 肾脏的清除率(即: 肾脏在单位时间内清除秋水仙碱的血浆容积)大概为 $13 \text{L}/\text{h}$, 约为机体总清除率(即: 体内诸消除器官在单位时间内清除秋水仙碱的血浆容积)($39 \text{L}/\text{h}$)的三分之一^[3]。原有肝脏疾患的患者(肝脏脱乙酰基作用减弱), 肾脏清除率增高。如同时存在肝脏和肾脏功能障碍, 秋水仙碱的毒性增大^[1,4-6]。

急性口服秋水仙碱中毒国内报道甚少, 国外文献报道口服剂量 $0.5 \sim 0.8 \text{mg}/\text{kg}$ 死亡率为 10% , 若剂量超过 $0.8 \text{mg}/\text{kg}$ 则 100% 死于心源性休克^[7]。但一些临床报道则认为口服剂量与预后之间无必然联系, 有患者口服 60mg 存活^[8], 而有的患者仅服用 7mg 死亡^[9]。我院的 3 例患者中, 【病例 1】口服剂量仅 $0.2 \text{mg}/\text{kg}$ 左右, 死于多脏器功能衰竭; 而【病例 3】口服剂量高达 $1 \text{mg}/\text{kg}$ 左右, 除早期出现消化道症状外, 脏器功能均无损伤。

目前认为急性口服秋水仙碱中毒的典型临床症状可以分为三个阶段。第一阶段($10 \sim 24 \text{h}$)以消化道症状为主, 表现为频繁恶心、呕吐、腹痛、腹泻、厌食等, 并由此引起水电解质及酸碱平衡紊乱, 外周血白细胞增高。重度中毒患者进入第二阶段($2 \sim 7 \text{d}$)表现为骨髓增生障碍、白细胞及血小板减少、心律失常、循环衰竭、呼吸障碍、低氧血症、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、少尿性肾功能衰竭、横纹肌溶解、代谢性酸中毒、水电解质紊乱、意识改变、惊厥、周围神经病变及麻痹等, 多数患者死于多脏器功能衰竭(MOF); 大量文献报道了秋水仙碱的心脏毒性, 重度中毒患者多于 72h 内死于循环衰竭和致命性心律失常^[10], 心律失常

通常表现为窦性心动过速、窦性心动过缓、室颤、完全性房室传导阻滞等, 部分患者出现电机械分离导致心脏骤停^[11]。秋水仙碱的心脏毒性可能是由于其直接作用于心肌细胞, 抑制电冲动产生和心电传导, 也可能是水电解质及酸碱平衡紊乱所致^[6]。肌钙蛋白 I 是心肌损伤的特异性标记物, 其水平增高可作为秋水仙碱中毒血液循环衰竭的标记, 故秋水仙碱中毒后应每 $6 \sim 10 \text{h}$ 监测一次血浆肌钙蛋白^[12]。第三阶段仅见于渡过危险期逐渐恢复的病人, 主要表现为白细胞再次升高及脱发^[13], 部分病人可能与使用粒细胞集落刺激因子有关。分析本组 2 例死亡病例发现, 【病例 1】服药 43h 后来院, 表现为休克、代谢性酸中毒、多脏器(骨髓、肝、肾、心肌)损伤; 【病例 2】服药后 18h 来院, 中毒症状表现较【病例 1】轻, 主要表现为微循环障碍和心肌、胰腺功能受损, 考虑与服药时间尚短有关, 随病情发展, 很快出现骨髓抑制, 心肌、胰腺损伤和微循环障碍加重, 患者躯干可见散在皮下出血点, 血尿, 考虑与血小板减少有关。两例患者服药早期均表现为频繁恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状, 最终均因多脏器功能衰竭死亡。值得注意的是两例患者发病过程中, 均首先出现呼吸骤停, 随后出现心跳骤停, 其中原因尚不清楚, 提示我们对于重度秋水仙碱中毒患者呼吸功能的监测至关重要。

目前尚无秋水仙碱中毒的特效治疗方法, 主要以对症支持治疗为主(包括液体复苏、纠正水电解质和酸碱平衡紊乱等, 必要时补充血液制品)。尽管秋水仙碱中毒后经胃肠道可以快速吸收进入体内, 但由于存在肝肠循环, 故及早洗胃及口服活性炭清除胃肠道毒物仍然十分必要, 活性炭应根据病情使用 $48 \sim 96 \text{h}$ ^[4]。由于秋水仙碱分布容积大, 且血浆中 50% 的秋水仙碱与蛋白结合, 提示采用血液净化清除体内毒物无效^[1,15]。【病例 1】患者临终前尝试使用了血浆置换, 但效果不佳。针对秋水仙碱造成的多器官功能损伤, 我们对患者早期应用大剂量激素冲击, 减轻机体炎性损伤, 但实际效果不明显。使用连续性肾脏替代治疗(CRRT)或分子吸附再循环系统(MARS)清除体内炎性因子理论上对该类中毒患者有益, 但其确切疗效目前尚无文献报道。针对全血细胞减少和菌血症, 国外文献报道认为粒细胞集落刺激因子可作为一种有效的治疗手段, 以挽救患者生命^[16]。此外, 应用秋水仙碱特异性 FAb 片段临床救治秋水仙碱中毒取得了很好的疗效, 秋水仙碱特异性 FAb 片段由轻链和重链的可变区组成, 其可以连接到秋水仙碱药物分子上, 导致秋水仙碱在血液系统内重新分布, 进而从外周循环中清除秋水仙碱, 通过减少秋水仙碱与心肌细胞微管的连接, 改善血液循环。应用此种免疫方法目前尚未发现不良反应^[18,17], 但国内未见正式用于临床的产品。

综上所述, 急性秋水仙碱中毒机制尚未完全阐明, 特别是引起呼吸衰竭的原因有待进一步研究, 临床应引起重视, 积极洗胃, 定时监测呼吸、循环、血液动力学等特征。

参考文献:

[1] Milne ST, Meek PD. Fatal colchicine overdose: report of a case and

review of the literature [J]. Am J Emerg Med 1998 16 (6): 603-608

[2] Sunđov Z Nincevic Z Defin Gojanovic M Fatal colchicine poisoning by accidental ingestion of meadow saffron case report [J]. Forensic Sci Int 2005 149 (2-3): 253-256

[3] Rochdi M Sabouraud A Baud F J Toxicokinetics of colchicine in humans: analysis of tissue plasma and urine data in ten cases [J]. Hum Exp Toxicol 1992 11 (6): 510-516

[4] Folpini A Furfori P J Colchicine toxicity: clinical features and treatment Massive overdose case report [J]. Toxicol Clin Toxicol 1995 33 (1): 71-77.

[5] Hood R L Colchicine poisoning [J]. J Emerg Med 1994 12 (2): 171-177

[6] Borron SW Schemmann JM Baud F J Markedly altered colchicine kinetics in a fatal intoxication: examination of contributing factors [J]. Hum Exp Toxicol 1996 15 (11): 885-890

[7] Bismuth C Baud F Dally S Standardized Prognosis evaluation in acute toxicology its benefit in colchicine Paraquat and digitalis poisonings [J]. J Toxicol Clin Exp 1986 6 (1): 33-38

[8] Baud F J Sabouraud A Vicaut E Treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments [J]. N Engl J Med 1995 332 (10): 642-645

[9] Macleod J G Hypersensitivity to colchicines [J]. Ann Rheum Dis 1947 6 (9): 224-229

[10] Mullins M E Roberson D G Norton R L Troponin I as a marker of cardiac toxicity in acute colchicine overdoses [J]. Am J Emerg Med 2000 18 (6): 743-744

[11] Stahl N Weinberger A Benjamin D Fatal colchicine poisoning in a boy with familial Mediterranean fever [J]. Am J Med Sci 1979 278 (1): 77-81

[12] Hehningen C V Watson ID Troponin for prediction of cardiovascular collapse in acute colchicine overdose [J]. Emerg Med J 2005 22 (8): 599-600

[13] Maxwell M J Muthu P Prity P E Accidental colchicine overdose A case report and literature review [J]. Emerg Med J 2002 19 (3): 265-267

[14] Bulent Atas Hiseyin Caksep Oguz Tuncer Four children with colchicine poisoning [J]. Hum Exp Toxicol 2004 23 (7): 353-356

[15] Kaplan M M Alling D W Zimeman H J A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis [J]. Engl J Med 1986 315 (23): 1448-1454

[16] Critchley JA Critchley LA Yeung E A Granulocyte colony stimulating factor in the treatment of colchicine poisoning [J]. Hum Exp Toxicol 1997 16 (4): 229-232

[17] Eddleson M Persson H Acute plant poisoning and antitoxin antibodies [J]. J Toxicol Clin Toxicol 2003 41 (3): 309-315

药源性亚急性汞盐中毒 1例报告

A case of subacute iatrogenic mercuric salt poisoning

李晓凤, 孙德兴, 张韶民, 马五一

LIXiao.feng SUN De.xing ZHANG Shaomin MA Wu.yi

(白银市第一人民医院, 甘肃 白银 730900)

摘要: 报道 1 例药源性亚急性汞盐中毒患者出现中枢神经、周围神经损害及口腔炎、化学性胃肠炎等多器官损害, 经驱汞、对症治疗好转。

关键词: 汞盐; 多器官损害

中图分类号: R595.4 O614.243 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2008)03-0162-02

药源性汞盐中毒偶见报道, 多为单一脏器损害, 现将我院收治的 1 例多器官损害病例报告如下。

1 病例介绍

郭某, 男, 23 岁, 农民。有银屑病病史 4 年, 今年起皮损加重, 入院前 2 月服用民间中医配制偏方 (含朱砂、白矾、芒硝、大枣等, 具体不详)。药丸为豌豆大小, 每日 3 丸。服药 20 d 后出现头痛、齿龈红肿、疼痛、全身不适, 停止服用并口服解毒汤药 (具体配方不详) 10 d 后症状减轻, 再度服用中药丸约 15 d 后患者全身不透明, 四肢及腰部疼痛, 肢端麻木感觉异常, 继续服药丸至 20 d 后在上述症状基础上出

现腹隐痛、便秘加重 (平日有便秘)、食欲下降, 遂自行停药观察, 2 日后出现失眠、兴奋、烦躁易怒、双手震颤、行动欠灵活。由家人送至当地中医院治疗, 服用汤药, 肌注维生素 B₁、B₁₂ 治疗无效, 上述症状进一步加重出现脓血便及里急后重感, 大便秘结, 覆有白色黏液, 遂转入省级医院风湿科。诊断为溃疡性结肠炎 (纤维结肠镜检查见结肠点状出血、有溃疡面)、银屑病性关节炎。予以免疫抑制剂治疗, 抗风湿及对症治疗。在治疗过程中出现心动过速、血压升高、兴奋、烦躁明显、出汗、彻夜难眠, 躯干及四肢皮肤烧灼样疼痛、麻木加重并出现行走不稳。治疗 20 d 后无效而自动出院。

因怀疑中药偏方有毒而至我科求治, 实验室检查随机尿, 尿汞达 1.69 μmol/L, 收住院。入院查体: T 36.4℃, P 108 次/min, R 22 次/min, BP 130/100 mm Hg 意识清、精神差、表情兴奋、多语、眼球水平快速转动。全身皮肤散在钱币样皮损, 高出皮面, 上覆有鳞屑。全身浅表淋巴结未触及肿大。齿龈红肿, 无溢脓, 口腔内有 3 处米粒大小溃疡面, 甲状腺无肿大。心律齐, 各瓣膜区无杂音, 两肺呼吸音清、无啰音。腹部平软, 脐周压痛, 肠鸣音弱。全身皮肤触及时有烧灼样疼痛及过电感, 双下肢膝关节以下呈袜套样分布感觉过敏,

收稿日期: 2007-11-02 修回日期: 2008-02-13

作者简介: 李晓凤 (1963-), 女, 主治医师, 从事职业病临床和科研工作。