

临床经验

大剂量秋水仙碱中毒病例报道及文献回顾

杜文秀,任 艺,李 亮,聂时南

【摘要】 现国内大剂量秋水仙碱中毒救治成功的病例报道较少,文章通过介绍 1 例大剂量秋水仙碱中毒致多器官功能损害及肌肉神经功能障碍患者的治疗经过,总结治疗经验,为以后治疗大剂量秋水仙碱中毒的患者提供临床参考。

【关键词】 秋水仙碱中毒;多器官功能损害;骨髓造血抑制;肌肉神经功能障碍;脱发

【中图分类号】 R249 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-271X(2019)02-0202-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.02.021

0 引 言

秋水仙碱是从百合植物秋水仙中提取的植物生物碱亲脂性药物。现在主要用于治疗痛风、淀粉样变性、心包炎^[1]、关节炎等的疾病。现介绍我科收治的 1 例大剂量秋水仙碱中毒的患者诊疗情况,经过积极治疗,患者康复出院,为以后临床治疗提供经验。

1 病例介绍

患者男,37 岁,既往体健,于 2018 年 1 月 22 日 8 时左右服用 60 片秋水仙碱片(0.5 mg/片),口服剂量为 0.5 mg/kg。口服 1 h 后出现频繁恶心呕吐、腹痛腹泻等消化道症状,伴血尿、四肢麻木、胸闷症状,立即至外院行洗胃等治疗。1 月 23 日 12 时左右转至我院抢救室就诊,入院查体:患者意识清楚,感胸闷,频繁水样腹泻,四肢稍感麻木,皮肤无发绀青紫,血压:129/87 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),心率:126 次/min,呼吸 26 次/min。

1 月 23 日 12:38(服药后 28 h)急查血常规:WBC: $37.8 \times 10^6/L$, N: 82.9, PLT: $156 \times 10^9/L$, RBC: $6.48 \times 10^6/L$, Hb: 201 g/L, CRP: 33.8 mg/L。凝血功能: D-D: >40 mg/L, INR: 1.98。血生化:丙氨酸转移酶(ALT)89 U/L,天门冬氨酸转移酶(AST)321 U/L,肌酸激酶(CK)1179 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)15 287 U/L,肌红蛋白 215 ng/mL,肌钙蛋白 T(TnT)0.017 ng/

mL,肌钙蛋白 T(TnT)0.011 ng/mL,肌酐:91 $\mu\text{mol/L}$,白蛋白:37.7 g/L,降钙素原:1.440 $\mu\text{g/L}$,电解质正常。粪常规:呈黄色稀水样,白细胞镜检 3~5 个/视野,隐血试验阳性(+)。血气分析:PaO₂:76 mmHg, PaCO₂:27 mmHg,乳酸:8.2 mmol/L, BE:-6.8 mmol/L, pH:7.39。临床诊断:1.秋水仙碱中毒;2.多器官衰竭。

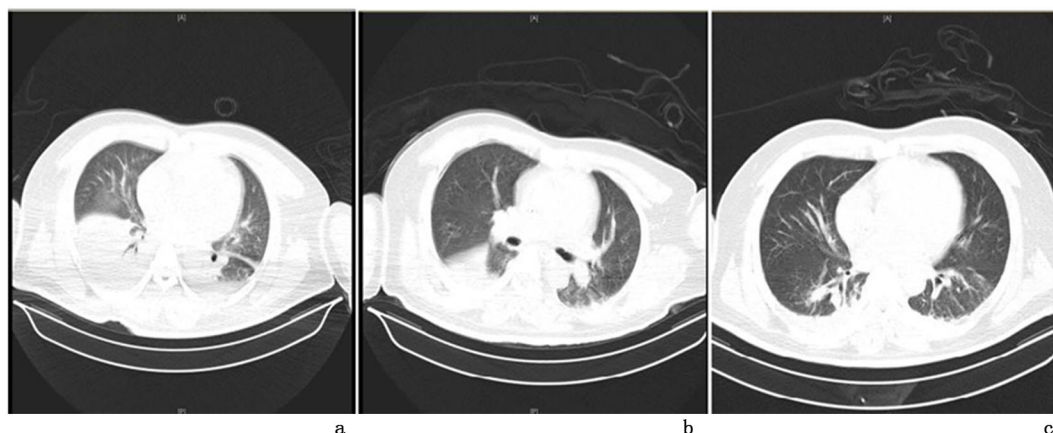
1 月 23 日 19:21(服药后 35 h)复查血常规:WBC: $24.9 \times 10^6/L$, N: 85.36, PLT: $95 \times 10^9/L$, RBC: $5.89 \times 10^6/L$, Hb: 190 g/L, CRP: 130.9 mg/L。凝血功能: D-D: >40 mg/L, INR: 2.05。生化:ALT 81 U/L, AST 322 U/L,肌酸激酶(CK)1984 U/L,乳酸脱氢酶(LDH)16682 U/L,肌红蛋白 367 ng/mL,肌钙蛋白 T(TnT)0.18 ng/mL,肌钙蛋白 T(TnT)0.026 ng/mL。急给予患者洗胃、活性炭吸附、输注血液制品(血小板、冷沉淀、血浆)、甲强龙 80 mg q8h、维持水电解质平衡等对症支持治疗。

患者于 1 月 24 日 20 时(服药后 60 h)出现呼吸急促,复查胸部 CT 提示肺部感染合并胸腔积液,见图 1a,表现为急性呼吸窘迫综合征,血气提示 pH:7.25, PaO₂:47 mmHg, PaCO₂:62 mmHg,乳酸:4.5 mmol/L,提示患者出现 II 型呼吸衰竭,给予患者气管插管,改善患者呼吸功能,后病情加重给予患者气管切开。动态复查胸部 CT 提示肺部感染较前好转,胸腔积液较前吸收,见图 1b。

患者中毒后第 8 天出现头发斑秃,考虑秋水仙碱并未破坏毛囊,给予患者保守治疗。动态复查血常规、生化提示恢复正常,见图 2。肺部感染较前明显好转,胸腔积液较前明显吸收,见图 1c。治疗 21 d 后患者生命体征平稳。自主呼吸正常并康复出院。

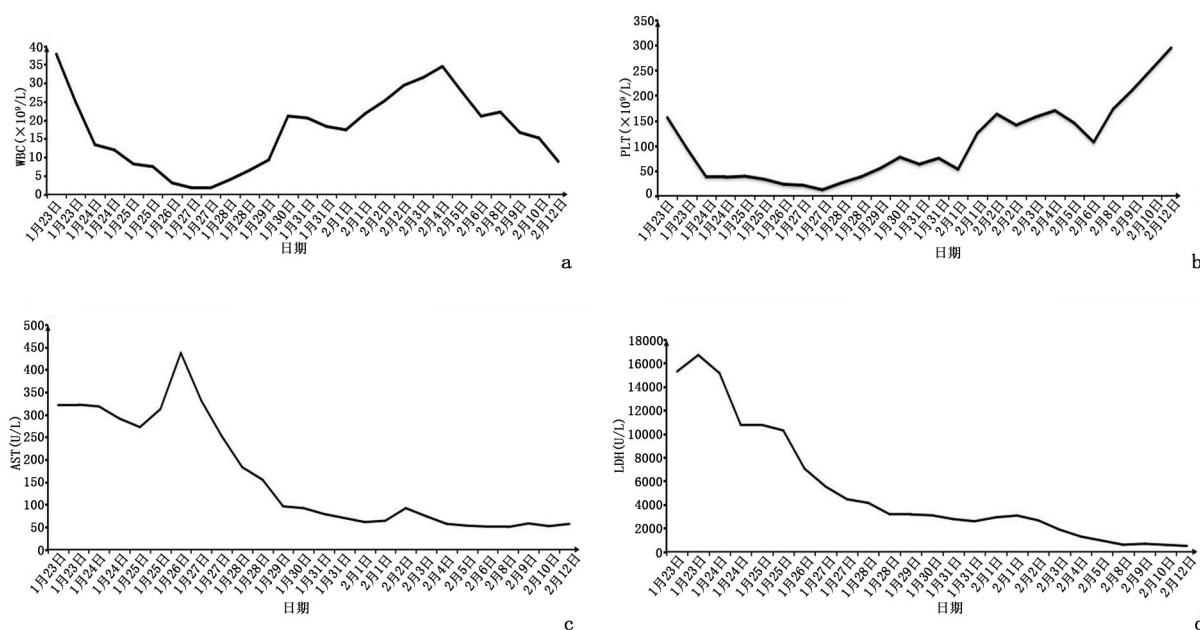
作者单位:210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)
急救医学科(杜文秀、任 艺、李 亮、聂时南)

通信作者:聂时南, E-mail: shn_nie@sina.com



a: 治疗后 2 d; b: 治疗后 7 d; c: 治疗后 18 d

图 1 大剂量秋水仙碱中毒患者胸部 CT 图像



a: 白细胞计数; b: 血小板计数; c: 天门冬氨酸; d: 乳酸脱氢酶

图 2 大剂量秋水仙碱中毒患者部分血常规及生化指标变化趋势

2 讨 论

尽管根据标准剂量口服秋水仙碱是安全的,安全剂量的秋水仙碱可抑制炎症反应,有实验研究表明,秋水仙碱可有效改善小鼠烟草烟雾所引起的炎性微环境,保护血管内皮,故可作为药物综合治疗的有益补充^[2]。超剂量口服可致死亡。

一般认为,秋水仙碱剂量在 0.5 ~ 0.8 mg/kg 是对身体有毒性,剂量高于 0.8 mg/kg 是致命的^[3];有报道口服 7 ~ 25 mg 秋水仙碱中毒死亡的患者,但一些临床报道则认为口服剂量与预后之间无必然联系。

本例中毒患者口服剂量为 0.5 mg/kg,因此导致严重的中毒症状。

秋水仙碱主要与细胞微管蛋白结合并在纺锤体形成的中期终止了有丝分裂^[4]。它引起微管的解聚和清除,因此最受影响的器官是那些细胞分解代谢很快的器官,如胃肠道、骨髓和毛囊。肝细胞脂肪变性,脾白髓破裂,红髓充血^[5]。

目前秋水仙碱中毒并未没有特效解毒药,其中毒的治疗仅限于保守治疗。口服秋水仙碱后迅速吸收并在身体提供的温度环境下分解代谢为羟基双秋水仙碱。羟基双秋水仙碱通过胆汁和粪便

排泄,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,造成早期的胃肠道反应。而且秋水仙碱与蛋白结合率仅为 10%~34%,因此血液净化与透析治疗对秋水仙碱中毒患者意义不大。体外实验证明活性炭对秋水仙碱具有很强的清除作用^[6]。

药物之间相互作用导致秋水仙碱毒性,秋水仙碱合用他汀类药物可能导致他汀类药物肝代谢率降低,他汀类药物生物转化减慢,致使肌病和横纹肌溶解发生率提高^[7]。本例患者未服用影响秋水仙碱代谢药物。

目前认为口服秋水仙碱中毒的典型临床症状可以分为三个阶段。第一阶段为口服秋水仙碱 10~24 h 内,患者出现消化道症状、炎症指标升高、水电解质及酸碱平衡紊乱。本例患者早期症状为出现秋水仙碱中毒的典型症状。重度中毒患者在 48~72 h 内进入第二阶段,出现骨髓增生障碍导致白细胞及血小板减少、多器官功能障碍、横纹肌溶解、周围神经病变等。由于及时给予患者洗胃、活性炭吸附治疗,同时给予患者激素、补充血制品、粒细胞集落刺激因子、及时纠正水电解质平衡、气管插管等治疗,患者血小板及白细胞水平渐恢复正常,并未出现肾功能异常及心律失常等情况。第三阶段仅见于渡过危险期逐渐恢复的患者,主要表现为白细胞再次升高及严重脱发现象^[8]。脱发不需要药物治疗,因为当抑制有丝分裂的作用消失后毛囊细胞恢复有丝分裂功能^[9]。该患者出现上述典型三阶段的临床表现。

本次治疗大量秋水仙碱中毒患者成功的关键在于在疾病早期给予患者患者激素治疗。考虑到激素能刺激骨髓造血功能,拮抗秋水仙碱对骨髓造血功能的抑制;同时可起到很强的抗炎作用,稳定溶酶体膜,从而降低其多器官功能损伤。后期治疗主要以抗感染、保肝、营养神经等为主,最终基本患

者生命体征稳定并康复,为以后临床治疗大剂量秋水仙碱中毒的患者提供治疗经验。

[参考文献]

- [1] Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, *et al.* Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15:96.
- [2] 郭 华, 张晓娟, 张 洁, 等. 秋水仙碱对大鼠主动脉炎症因子的影响[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(4):365-369.
- [3] Montiel V, Huberlant V, Vincent MF, *et al.* Multiple organ failure after an overdose of less than 0.4 mg/kg of colchicine: role of coingestants and drugs during intensive care management [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2010, 48(8):845-848.
- [4] Amrollahi-Sharifabadi M, Seghatoleslami A, Amrollahi-Sharifabadi M, *et al.* Fatal colchicine poisoning by accidental ingestion of *Colchicum persicum*: a case report [J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 2013, 34(4):295-298.
- [5] 周晓辉, 闫 冰, 潘士勇, 等. 软肝灵对肝纤维化小鼠肝组织病理学及抗脂质过氧化作用的影响[J]. *东南国防医药*, 2012, 14(4):297-300.
- [6] Zawahir S, Gawarammana I, Dargan PI, *et al.* Activated charcoal significantly reduces the amount of colchicine released from *Gloriosa superba* in simulated gastric and intestinal media [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2017, 55(8):914-918.
- [7] Eddleston M, Fabresse N, Thompson A, *et al.* Anti-colchicine Fab fragments prevent lethal colchicine toxicity in a porcine model: a pharmacokinetic and clinical study [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2018, 56(8):773-781.
- [8] Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review [J]. *Emerg Med J*, 2002, 19(3):265-267.
- [9] Rakowska A, Slowinska M, Olszewska M, *et al.* New trichoscopy findings trichotillomania: flame hairs, V-sign, hook hairs, hair powder, tulip hairs [J]. *Acta Derm Venereol*, 2014, 94(3):303-306.

(收稿日期:2018-06-06; 修回日期:2018-11-09)

(责任编辑:叶华珍)