

• 病例报告 •

急性秋水仙碱中毒患者的救治经验分享

蒋启鑫 李石林 杨再芸 刘锋 王盘垠 王继蓉 赵红梅

松桃苗族自治县人民医院重症医学科, 贵州铜仁 554100

通信作者: 赵红梅, Email: 651030291@qq.com

【摘要】 秋水仙碱又称秋水仙素,临床上主要用于治疗急性痛风发作、慢性痛风急性发作等疾病,但该药毒性大(剧毒类),且治疗剂量与中毒剂量非常接近,中毒后无特效解毒药物,患者早期临床表现缺乏特异性,给临床诊断和治疗带来一定的难度与挑战,无形中增加了药物中毒致死的概率。到目前为止,秋水仙碱中毒病例均以散发报道,2020 年 9 月 1 日松桃苗族自治县人民医院收治 1 例急性秋水仙碱中毒患者,是目前为止权威医学期刊能检索到中毒时间最长的 1 例,经治疗患者于 9 月 29 日痊愈出院,本文报告了该病例的诊治体会。

【关键词】 急性秋水仙碱中毒; 重度; 重症超声; 多器官功能障碍综合征

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201018-00676

Experience sharing on treatment of an acute colchicine poisoning patient

Jiang Qixin, Li Shilin, Yang Zaiyun, Liu Feng, Wang Panlong, Wang Jirong, Zhao Hongmei

Department of Critical Medicine, People's Hospital of Songtao Miao Autonomous County, Tongren 554100, Guizhou, China

Corresponding author: Zhao Hongmei, Email: 651030291@qq.com

【Abstract】 Colchicine is mainly used in the treatment of acute gout attack, acute attack of chronic gout and other diseases in clinic. But the drug has high toxicity (highly toxic), the therapeutic dose is very close to the toxic dose, and there is no special effect after poisoning drug detoxification. The clinical manifestations of early patients after poisoning are not specific, which brings some difficulties and challenges in clinical diagnosis and treatment, and virtually increases the probability of death from drug poisoning. The drug poisoning is still sporadic reports. On September 1, 2020, a patient with acute colchicine poisoning was admitted to People's Hospital of Songtao Miao Autonomous County. This patient is the one with the longest poisoning time that can be retrieved by authoritative medical journals. After treatment, the patient was cured and discharged. This article reported the experience of diagnosis and treatment.

【Key words】 Acute colchicine poisoning; severe; Critical care ultrasound; Multiple organ dysfunction syndrome

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201018-00676

急性秋水仙碱在临床上主要用于治疗急性痛风发作、慢性痛风急性发作等疾病,该药治疗剂量与中毒剂量非常接近,且中毒后患者早期临床表现缺乏特异性,给诊断、治疗带来一定的困难与挑战,因此早期诊断和治疗非常关键。目前急性秋水仙碱中毒的报道仍以散发多见,大剂量、长时间中毒病例非常罕见,本院治疗 1 例急性秋水仙碱中毒患者,该病例是目前为止权威医学期刊能检索到的中毒时间最长的 1 例,现将诊治体会报告如下。

1 病例简介

患者 23 岁女性,因“自服秋水仙碱后出现腹痛、腹泻伴胸闷、气促 2 d 余”,于 2020 年 9 月 1 日 02:00 收入本院急诊科。2 d 前患者自诉因情绪差自服秋水仙碱 100 片(每片 0.5 mg),入院前未进行任何治疗,后逐渐出现腹部疼痛、腹泻,解黄色稀水样便数次(具体量不详),伴胸闷、气促、全身乏力,恶心、呕吐数次(具体量不详),无头晕、黑朦、晕厥、黏液脓血便或里急后重。以“药物中毒”收入急诊科住院部。患者既往无相关基础疾病史,平素身体状况良好。入院查体:体温 37℃,脉搏 94 次/min,呼吸频率(RR)25 次/min,血压(BP)108/78 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);意识清楚,精神萎靡,面色稍苍白;心律齐,未闻及杂音;双下肺呼吸音增粗,可闻及少许湿啰音;腹部平坦,全腹有压痛、反跳痛,无肌紧张;肠鸣音活跃,四肢肌力 4-级,肌张力降低,神经系统(NS)检查(-)。

辅助检查:(2020 年 9 月 1 日 02:30)血常规 5 分类:白细胞计数(WBC) $19.82 \times 10^9/L \uparrow$,红细胞计数(RBC) $5.48 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白(Hb) 167.00 g/L、血小板计数(PLT) $206.00 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞比例(Neut%) 0.791 $\uparrow$;肾功能:肾小球滤过率(GFR) 49.70 mL/min $\downarrow$,血尿素氮(BUN) 15.67 mmol/L $\uparrow$,肌酐(Cr) 232.00 $\mu\text{mol/L} \uparrow$;心肌酶:肌酸激酶(CK) 1 215.00 U/L $\uparrow\uparrow$,肌酸激酶同工酶(CK-MB) 61.00 U/L $\uparrow$,乳酸脱氢酶(LDH) 34.89 $\mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow\uparrow$, α -羟丁酸脱氢酶(HBDH) 2 033.00 U/L $\uparrow$;凝血 6 项:D-二聚体 21.79 mg/L $\uparrow\uparrow$,纤维蛋白降解产物(FDP) 49.00 mg/L $\uparrow\uparrow$,凝血酶原时间(PT) 28.30 s $\uparrow$,活化部分凝血活酶时间(APTT) 49.70 s $\uparrow$ 。(9 月 1 日 18:00) 血气分析:pH 值 7.37,动脉血二氧化碳分压(PaCO₂) 23 mmHg,动脉血氧分压(PaO₂) 126 mmHg, K⁺ 3.6 mmol/L,血糖(Glu) 7.8 mmol/L,血乳酸(Lac) 2.5 mmol/L,血细胞比容(HCT) 0.35,碳酸氢根(HCO₃⁻) 13.3 mmol/L,剩余碱(BE) -10.3 mmol/L。胸部+腹部数字化 X 线摄影(DR)显示下肺渗出性改变,腹腔肠内少量肠气,肠管轻度扩张,内见气-液平面(图 1)。

入院诊断:①急性秋水仙碱中毒(重度);②多器官功能损伤(肾、心肌、凝血功能)。治疗:给予抗感染、护胃、还原型谷胱甘肽保肝、扩容补液等处理。入院第 2 日(9 月 2 日)患者胸闷、气促、乏力、腹胀等症状加重,结合服药量大,多器官功能持续损害,上午会诊后转入重症医学科进一步综合治疗。

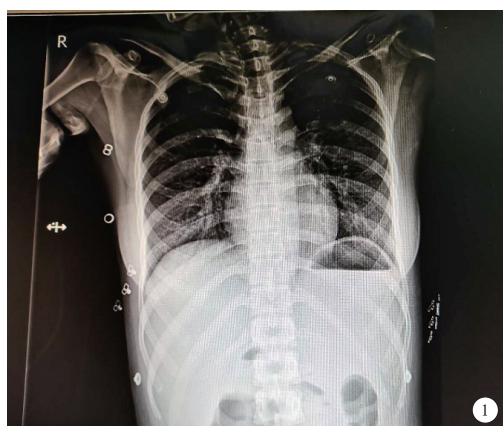


图1 1例23岁女性急性秋水仙碱中毒患者入院时(2020年9月1日)胸部数字化X线摄影(DR)可见双下肺渗出性改变,肠腔积气明显

2 转入重症医学科查体

体温 36.8 °C, 脉搏 84 次/min, BP 151/108 mmHg, RR 31 次/min, 精神差。口腔及咽喉部黏膜糜烂。双肺呼吸音稍粗, 可闻及少许湿啰音。心率齐, 心音有力, 未闻及杂音。腹部平坦, 有压痛、反跳痛及腹肌稍紧张, 肠鸣音减弱。双下肢无水肿。四肢肌力 3 级, 肌张力降低, NS 检查(-)。辅助检查: 血气分析显示 pH 值 7.34, PaCO₂ 24 mmHg, PaO₂ 122 mmHg, K⁺ 4.0 mmol/L, Glu 4.5 mmol/L, Lac 1.4 mmol/L, HCO₃⁻ 12.9 mmol/L, BE -11.6 mmol/L(高流量吸氧下流量 40 L、吸入氧浓度 0.50)。转入重症医学科主要诊断: ① 急性秋水仙碱中毒(重度); ② 多器官功能障碍综合征(MODS, 肾、心、凝血功能、胃肠); ③ 横纹肌溶解综合征; ④ 骨髓抑制(药物中毒); ⑤ 急性胰腺炎(药物中毒); ⑥ 麻痹性肠梗阻(药物中毒); ⑦ 双肺感染及双下肺不张、低氧血症; ⑧ 代谢性酸中毒(重度)。入住重症医学科后完善相关检查: 血淀粉酶 1 104 U/L、尿淀粉酶 1 410 U/L, 动态监测血常规 5 分类提示: WBC、PLT 明显下降, 9月5日最低 WBC 仅 0.18×10⁹/L、最低 PLT 仅 3.0×10⁹/L; 血生化检查提示肌红蛋白>2 000 μg/L、脑钠肽>35 000 ng/L 持续 2 周, CK 最高 59 200 U/L。入科后 24 h 急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II) 34 分。

3 治疗策略

3.1 对症治疗: 鉴于患者急性秋水仙碱中毒后有胸闷、气促、腹胀、腹痛主要临床症状加重的问题, 入科后床旁超声提示患者全心功能明显受损, 尤其以心脏舒张功能改变更为明显, 下腔静脉变异率仅 5.7%(图 2)。

针对本例患者有明显胸闷、气促等不适表现, 主要考虑为药物原发中毒导致心肌损害后出现的严重全心舒张功能障碍所致, 治疗上针对性使用充分镇痛减轻应激, 严格控制入量, 及时给予连续性肾脏替代治疗(CRRT)维持容量平衡, 高流量氧疗维持氧供平衡; 同时采取控制心室率在 100 次/min 内的策略, 动态超声监测心脏收缩和舒张功能变化。入科第 2 日及时改为有创呼吸机辅助通气让心脏“休息”等措施。针对患者腹胀、腹痛等腹膜刺激征明显的情况, 考虑为长时间中毒后导致肠道屏障功能受损, 渗出液进入

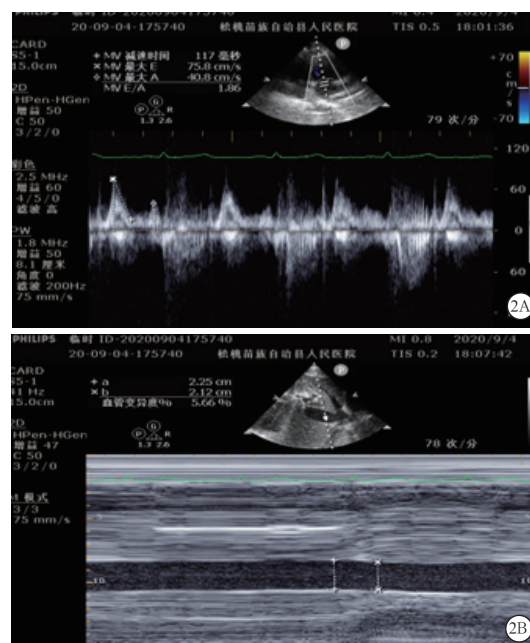


图2 1例23岁女性急性秋水仙碱中毒患者入重症医学科时(2020年9月2日)床旁彩超可见舒张功能明显受损(2A); 间接反映患者心脏收缩功能, 容量状态(2B)

腹腔刺激腹膜所致, 入科后床旁超声监测肝肾间隙少量积液、结肠轻微扩张(图 3)。及时给予中药配合脐周相关穴位针灸调理、导泻(每次将 100 g 大黄用 200 mL 开水泡透后服用)促进毒物排泄和减少毒物肠肝循环。入科第 2 日大便次数减少, 腹膜刺激征减轻, 达到危重症患者启动肠内营养喂养流程标准, 开始以 20 mL/h 胃管注入小米粥恢复肠道功能、维持肠道微生态平衡, 患者不但没有出现腹胀、腹痛加重, 反而症状减轻, 之后顺利实施经胃肠管内营养治疗(每日 1 000 mL/6 276 kJ 热量)。因此制订的主要治疗方案均是针对患者中毒后出现的多器官功能损伤临床表现及一系列病理生理改变, 全程运用床旁重症超声可视化监测, 动态评估心肺和胃肠功能、肾脏血流灌注情况以指导治疗方案细微调整, 经过上述综合处理后患者心功能恶化情况得到有效控制, 胃肠功能明显恢复, 为其他器官功能恢复和后续治疗打下了坚实的基础。



图3 1例23岁女性急性秋水仙碱中毒患者入重症医学科时(2020年9月2日)床旁彩超可见降结肠扩张, 提示患者存在明显肠功能障碍

3.2 抗感染方案:前期继续沿用急诊科病房治疗方案,给予头孢噻肟钠 2 g、每 12 h 1 次。9 月 4 日患者出现发热(体温 39.3 ℃),复查胸部 CT 提示下肺渗出病灶明显加重,伴部分肺实变(图 4),结合复查 PCT 升至 12.56 mg/L。PCT 明显升高多提示合并感染,而病毒感染 PCT 很少 >2.0 mg/L,结合患者既往无相关基础疾病史,仍考虑肠道细菌移位继发感染的可能性最大,不排除血流感染的可能(已留取血培养),抗菌药物升级为亚胺培南-西司他丁钠 1 g、每 8 h 1 次;同时因患者咳嗽无力,停止高流量吸氧,行气管插管有创呼吸机辅助、加强气道引流,并适时留取深部痰标本送检行涂片及细菌培养以指导下阶段抗菌药物的使用。后期深部痰培养出铜绿假单胞菌和大量热带念珠菌,血培养出热带念珠菌。依据药敏结果调整为头孢哌酮舒巴坦钠 3 g、每 8 h 1 次+醋酸卡泊芬净 50 mg、每日 1 次(连用 8 d),血培养念珠菌转阴后口服制霉菌素 1×10^6 U、每 8 h 1 次,疗程 3 周。

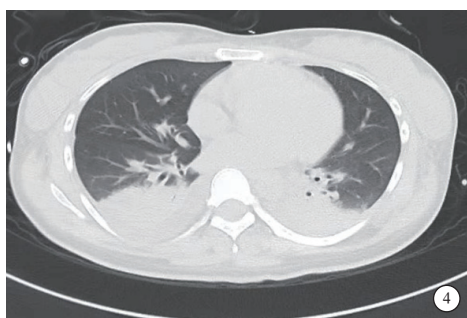


图 4 1 例 23 岁女性急性秋水仙碱中毒患者入重症医学科 3 d 时(2020 年 9 月 4 日)胸部 CT 提示下肺实变明显

3.3 其他对症支持治疗:给予重组粒细胞刺激因子、升高白细胞和血小板药物及维持内环境稳定、抑酸、镇痛、镇静;成分输血(补充红细胞 6 U、血浆 2 600 mL、血小板 2 U)、血液净化治疗[连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)5 次+血液灌流(HP)1 次+血浆置换(PE)1 次]等。

3.4 康复治疗:经过前期的积极综合治疗后患者尿量恢复正常,循环、内环境稳定,动态监测氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)接近 300 mmHg,自主呼吸试验通过,意识清楚,9 月 15 日停止气管插管改为高流量吸氧维持氧供平衡。但患者前期中毒后肌肉损伤、溶解严重,加之较长时间卧床、机械通气、血流感染,出现呼吸肌、骨骼肌无力现象,9 月 17 日患者自觉心慌、气促及脉搏血氧饱和度(SpO_2)下降,血气分析提示 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 下降至 150 mmHg,再次行气管插管有创通气,同时复查胸部 CT 显示下肺渗出病灶加重伴部分肺实变(图 5),床旁纤维支气管镜检查发现右肺下叶大量痰栓堵塞,给予多次纤维支气管镜检查吸出痰栓后,患者 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显改善。

考虑患者存在膈肌、骨骼肌明显萎缩,因此按计划、有步骤采取重症康复锻炼和心理疏导,每班医护人员间歇性给予患者肢体按摩,指导或协助患者床上运动等综合治疗后,于 9 月 21 日顺利脱机拔管,之后各项生命体征平稳,患者于 9 月 29 日痊愈出院,后续回访各方面情况良好。患者住院期间监测 Cr 水平变化趋势见图 6。



图 5 1 例 23 岁女性急性秋水仙碱中毒患者入重症医学科 15 d 时(2020 年 9 月 17 日)胸部 CT 提示肺实变范围较前增加

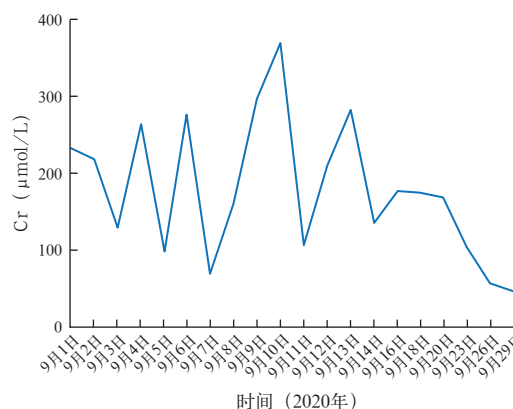


图 6 1 例 23 岁女性急性秋水仙碱中毒患者住院期间肌酐(Cr)水平变化趋势

4 讨论

重症超声是在重症医学理论指导下,运用超声技术,针对危重症患者,以临床问题为导向、多目标整合的动态评估过程,是确定重症治疗,尤其是血流动力学治疗方向及调整精细治疗的重要手段^[1-3]。重症超声具有以问题导向为基础、实时实地、多系统整合、多目标流程化实施等特点,2016 年发布的《中国重症超声专家共识》^[1]针对重症超声的理念、实施与应用提出了共识性建议。重症疾病患者右心功能容易受累,易进入到自主恶化的恶性循环,并被临床医师所忽略^[4]。因此重症超声在危重症患者诊疗中的作用非常关键。

秋水仙碱是一种具有抗炎活性的生物碱,主要通过逆行选择连接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形成而发挥抗有丝分裂的作用。同时秋水仙碱也可以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的所有细胞均具有毒性作用,但普遍认为其对代谢较快、有丝分裂较强的组织细胞(如胃肠道、骨髓)影响更早、更大,导致中毒患者早期均以腹痛、腹泻为首发表现^[5-6]。秋水仙碱进入胃肠道后被迅速吸收,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、粪便排泄。秋水仙碱具有高组织亲和力(心脏含量最高、脑组织含量较低)及体内高分布容积。

秋水仙碱以原形经肾脏排泄量约占毒物负荷量的 30%^[7]。目前秋水仙碱中毒后的典型临床症状可以分为 3 个阶段。第 1 阶段以消化道症状为主,表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐等,严重者可以出现电解质及酸碱平衡紊乱、低血容量性休克。中、重度中毒者很快进入第 2 阶段,心脏、肾脏、骨骼肌、骨髓、呼吸系统、胃肠道等器官均可受损,主要表现为胸闷、心悸、气促、少尿、四肢乏力等表现,部分患者会出现呼吸困难、发绀、抽搐及意识改变等表现。有文献报道,服用秋水仙碱中毒后第 2 阶段常死于循环衰竭、恶性心律失常^[8]。第 3 阶段机体免疫力遭受破坏,呼吸衰竭需有创通气、深静脉置管等,天然屏障破坏后感染加重或出现新的感染,使原本已经多器官受损的机体雪上加霜,加速了患者死亡,故临床上要提前预防院内感染、“二重感染”的发生,早期监测反映患者机体免疫状况的指标,指导使用增强机体免疫力的药物。急性秋水仙碱中毒国内外均为散发报道,国外文献报告口服 0.5~0.8 mg/kg 病死率约 10%,若剂量超过 0.8 mg/kg 病死率极高,且绝大部分患者死于心源性休克^[9]。

本例患者为青年女性,体重 48 kg,一次性口服秋水仙碱 100 片(每片 50 mg),折算约 1.04 mg/kg。目前秋水仙碱中毒尚无特效解毒剂,临床主要以器官功能支持和对症处理治疗为主,如呼吸、循环、肾功能、胃肠道功能支持等,补充电解质和热量,必要时给予成分输血制品。尽管秋水仙碱胃肠道吸收快,但由于存在肝肠循环,早期和反复洗胃及服用活性炭吸附胃内毒物十分重要。但本例患者服药至入院已 48 h,入住重症医学科已经 72 h,故当时未实施洗胃方案,主要采取恢复患者胃肠功能、导泻策略排毒和减轻毒物二次吸收的措施。首先,患者入院时腹膜刺激征非常明显,提示胃肠道损伤严重,门诊腹部 CT 已经排除机械性肠梗阻,结合床旁重症超声提示患者降结肠轻微扩张,胃蠕动尚可,于是第一时间使用大黄水导泻排毒治疗,同时动态监测患者腹部体征,重症超声监测结肠扩张程度、腹内压变化情况。于入科第 2 日大便次数减少,腹膜刺激征减轻,达到危重症患者启动肠内营养喂养流程标准,于是开始以 20 mL/h 胃管注入小米粥恢复患者肠道功能、维持肠道微生态平衡,患者不但没有出现腹胀、腹痛加重,腹痛、腹胀症状反而减轻,之后顺利实施经胃管肠内营养治疗,为其他器官功能恢复创造了积极条件,明显缩短了住院时间,减少了治疗费用(本病例住院期间未输注人血白蛋白)。其二,患者心肌损伤最为明显,入科第 2 日床旁超声监测显示患者心肌收缩、舒张功能明显受损,于是将高流量氧疗改为有创通气,采取充分镇痛镇静策略让心脏“休息”,动态超声监测全心功能变化情况、重症超声监测下腔静脉变异率、全心舒张期末容积和血管外肺水指导液体管理,避免液体过负荷加重心脏负担,本例患者住院期间未留置中心静脉导管,从而降低了导管相关性血流感染发生的风险。其三,患者血常规 WBC、淋巴细胞比例、CD4⁺ 细胞明显偏低,考虑患者存在免疫功能抑制情况,故针对性使用胸腺肽提高机体免疫力、粒细胞刺激因子对症治疗。针对全血细胞减少和菌血症,国外文献报道认为粒

细胞刺激因子可作为一种有效的治疗手段^[10]。其四,患者存在明显肾功能损伤、无尿,因此定期使用 CRRT CVVHDF 模式维持液体平衡和内环境稳定,动态重症床旁超声评估患者容量状态、心脏和肾脏等器官血流灌注,达到尽早拔除血滤管路的目的,从而减少治疗费用,降低导管相关性感染、深静脉血栓的发生风险。目前尚无文献报道 CRRT 或分子吸附技术对秋水仙碱类中毒患者有益。

综上所述,急性秋水仙碱中毒机制尚未完全清楚,该病例系本科收治的第 1 例秋水仙碱中毒患者,器官功能支持方案很大程度上是基于本科前期收治的大量急性药物中毒合并多器官功能衰竭病例的救治经验。对临床上无特效解毒剂中毒合并 MODS 的患者,准确把握血流动力学状态、各器官实时功能及储备功能至关重要,及时预防或杜绝出现加重器官功能损伤事件,对疾病发生发展的正确预判并采取必要临床干预措施能收到较好效果。本例患者救治过程中的不足之处:患者入院时未留取血标本行血药浓度监测,血液净化治疗前后亦未进行血药浓度监测。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王小亭,刘大为,于凯江,等.中国重症超声专家共识[J].临床荟萃,2017,32(5):369-383. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2017.05.001. Wang XT, Liu DW, Yu KJ, et al. Expert consensus on severe ultrasound in China [J]. Clin Focus, 2017, 32(5): 369-383. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2017.05.001.
- [2] 王小亭,张宏民,刘大为.重症超声:规范与发展[J].中华内科杂志,2018,57(5):315-316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.05.002. Wang XT, Zhang HM, Liu DW. The regulation and development of critical care ultrasound in the new medical era [J]. Chin J Intern Med, 2018, 57(5): 315-316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.05.002.
- [3] 刘大为.重症超声:医学理念与技术结合的新乐章[J].中华内科杂志,2016,55(11):831-832. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.11.003. Liu DW. Severe ultrasound: a new movement of critical care medicine concept and technology combination [J]. Chin J Intern Med, 2016, 55(11): 831-832. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.11.003.
- [4] 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.
- [5] Sundov Z, Nincevic Z, Definis-Gojanovic M, et al. Fatal colchicine poisoning by accidental ingestion of meadow saffron—case report [J]. Forensic Sci Int, 2005, 149(2-3): 253-256.
- [6] Rochdi M, Sabouraud A, Baud FJ, et al. Toxicokinetics of colchicine in humans: analysis of tissue, plasma and urine data in ten cases [J]. Hum Exp Toxicol, 1992, 11(6): 510-516. DOI: 10.1177/096032719201100612.
- [7] Premaratna R, Weerasinghe MS, Premawardana NP, et al. Gloriosa superba poisoning mimicking an acute infection: a case report [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2015, 16(1): 27. DOI: 10.1186/s40360-015-0029-6.
- [8] 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.
- [9] Mullins ME, Robertson DG, Norton RL. Troponin I as a marker of cardiac toxicity in acute colchicine overdose [J]. Am J Emerg Med, 2000, 18(6): 743-744.
- [10] Critchley JA, Critchley LA, Yeung EA, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of colchicine poisoning [J]. Hum Exp Toxicol, 1997, 16(4): 229-232.

(收稿日期:2020-10-18)