

致死性秋水仙碱的中毒机制和临床表现 及治疗研究进展

黄家明 王建红 黄山 钟红 周满红

遵义医科大学附属医院急诊科, 贵州遵义 563003

通信作者: 周满红, Email: manhongzhou@sina.com

【摘要】 秋水仙碱最初是从百合科植物秋水仙中提取的生物碱。秋水仙碱可与微管蛋白二聚体结合, 阻止微管蛋白转换, 使细胞停止于有丝分裂中期, 从而导致细胞死亡。临床上秋水仙碱常用于治疗痛风、白塞病等疾病, 但如果摄入过量秋水仙碱则会导致造血系统、消化系统等全身各个系统功能障碍。目前缺少有效的治疗手段及特效解毒药物, 大剂量秋水仙碱中毒患者病死率较高, 预后较差。现就致死性秋水仙碱中毒的临床症状及治疗方法进行综述。

【关键词】 秋水仙碱; 急性中毒; 致死性秋水仙碱中毒

基金项目: 国家自然科学基金(82060346); 贵州省研究生教育创新计划(YJSCXJH2018-091)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.023

Research progress in mechanism, clinical manifestation and treatment of fatal colchicine poisoning

Huang Jiaming, Wang Jianhong, Huang Shan, Zhong Hong, Zhou Manhong

Department of Emergency, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, China

Corresponding author: Zhou Manhong, Email: manhongzhou@sina.com

【Abstract】 Colchicine is an alkaloid originally extracted from the Liliaceae plant colchicaceae. Colchicine can bind to tubulin dimers and prevent tubulin turnover, arresting the cell in metaphase, thus resulting in cell death. It is commonly used clinically to treat gout, Behcet's disease and other diseases. However, excessive intake of colchicine can cause the dysfunction of hematopoietic system, digestive system and other systems of the whole body. At present, there is a lack of effective treatment and specific detoxification drugs, and the mortality rate of patients with high-dose colchicine poisoning is high and the prognosis is poor. This paper reviews the clinical symptoms and treatment of fatal colchicine poisoning.

【Key words】 Colchicine; Acute poisoning; Fatal colchicine poisoning

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82060346); Guizhou Graduate Education Innovation Plan Project of China (YJSCXJH2018-091)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.023

秋水仙碱最初是从百合科植物秋水仙的种子、球茎中提取出来的一种生物碱。1820年, Pelletier 和 Caventou 首次从秋水仙块茎中分离出有效的药理成分。1883年, 该物质被提纯并正式命名为秋水仙碱, 并被广泛用于临床治疗痛风、白塞病、家族性地中海热、结节病和银屑病等疾病。然而, 随着临床应用的增多, 人们发现秋水仙碱并不是一种完美的药物。1948年, Macfarlane 等^[1]就首次提出了“秋水仙碱和秋水仙碱样反应”可能导致机体中毒的报道。紧接着越来越多有关秋水仙碱使用过量及大量服用秋水仙碱导致中毒的案例被报道出来。1966年, Sogaard-Andersen^[2]首次报道了致死性秋水仙碱中毒(fatal colchicine poisoning, FCP)病例。FCP会引起全身多个器官及系统的损害, 严重者甚至导致死亡。由于 FCP 患者临床表现重, 早期表现又缺乏特异性, 且中毒后无特效解毒药物, 这给临床诊断和治疗带来一定的难度与挑战。现就 FCP 中毒的机制、临床症状及治疗方法进行综述。

1 FCP 中毒剂量的界值

国外研究数据显示, 当秋水仙碱摄入量少于 0.5 mg/kg

时一般仅引起胃肠道反应, 对于其他器官或系统不会造成明显的中毒反应; 当摄入剂量为 0.5 ~ 0.8 mg/kg 时, 则易出现严重毒性反应; 当摄入剂量超过 0.8 mg/kg 时, 发生致死性损害的概率明显增加^[3]。故对于导致 FCP 剂量的界值应为口服秋水仙碱剂量超过 0.8 mg/kg, 然而该剂量界值并不是绝对的, 有文献报道, 即使秋水仙碱服用剂量低于 0.5 mg/kg, 也可能造成致命后果^[4]。

2 秋水仙碱的中毒机制

秋水仙碱主要通过和微管蛋白结合, 阻止微管的组装和聚合, 从而发挥其作用。微管是构成细胞骨架的主要物质, 它在细胞分裂、细胞形态的维持和细胞信号转导等环节中起到非常重要作用^[5]。秋水仙碱有抑制有丝分裂的特性, 可对正常组织细胞产生毒性作用^[6]。正是因为秋水仙碱这种抑制有丝分裂的特性, 使其最容易损伤有丝分裂旺盛、细胞分解代谢快的组织或器官^[7]。秋水仙碱对不具备快速细胞更新的组织及器官亦会导致损伤, 如导致心肌细胞传导和收缩功能障碍造成心血管功能衰竭^[8]; 还可导致激素和神经递质的分泌功能障碍等。秋水仙碱的代谢主要在肝脏进行,

主要是通过乙酰化和去甲基化的方式将秋水仙碱转变为细胞色素 P450 (cytochrome P450 proteins, CYP450) 的 CYP3A4 亚型来进行消除的;而另一部分则是通过胆汁进行排泄^[9]。当秋水仙碱通过胆汁排泄时,大部分会被胃肠道重新吸收,并经历肠-肝循环后重新回到肝脏代谢,这使得秋水仙碱在消化系统中反复吸收,从而不断加剧肝脏及全身各器官组织的损伤^[10]。

3 FCP 中毒的表现

目前研究普遍认为,口服秋水仙碱中毒出现 FCP 的患者,其典型临床症状可分为 3 个阶段。第一阶段为口服秋水仙碱 0~24 h 内,患者症状通常以消化道反应为主,可以出现炎症指标升高、酸碱平衡紊乱等^[11]。如处理不及时或中毒剂量较大则会进入第二阶段,表现为多器官功能障碍为主的威胁患者生命的严重症状^[12]。而第三阶段则代表患者已基本度过危险期,主要表现为骨髓造血功能恢复,白细胞计数回升,器官功能逐渐恢复^[13]。

3.1 消化系统:消化系统反应在秋水仙碱中毒中最先出现,大部分患者在摄入大剂量秋水仙碱后 10~24 h 内会以急性胃肠炎起病,如呕吐、腹泻等消化道症状^[14],早期系统的治疗如洗胃、导泻等可明显缓解消化系统症状。FCP 患者会迅速发生肝脏功能损害,出现黄疸等,如不能及时处理则会演变为肝衰竭,尤其是对于已有肝功能异常的患者,病情会进展得更加迅速、严重^[15]。

3.2 泌尿系统:秋水仙碱中毒容易导致泌尿系统损害,原因在于机体内 20% 的秋水仙碱通过肾脏排泄^[16],且肾小管上皮细胞这种分裂指数高的细胞对于秋水仙碱的毒性作用高度敏感。FCP 患者泌尿系统常常受累,从而出现血尿、少尿甚至无尿等症状,直至发生肾衰竭^[17]。

3.3 血液系统:严重秋水仙碱中毒会导致血液系统异常,主要表现为骨髓抑制、全血细胞减少及再生障碍性贫血等^[18]。其中最常见的是骨髓抑制,出现粒细胞和血小板减少等。由于 FCP 患者通常会同时发生多器官功能障碍和脓毒症,骨髓抑制的发生率及其导致的病死率一般较高。

3.4 心血管系统:心血管系统症状通常发生在 FCP 患者中,可出现急性冠脉综合征、中毒性心肌炎及多种心律失常^[19],严重者甚至出现致死性心律失常和循环衰竭等。而循环衰竭常与严重血容量不足和随后的休克密切相关^[20]。而且,秋水仙碱对心肌也有直接的毒性作用^[21]。因此,FCP 患者常出现心血管系统异常,多于 72 h 内死于致死性心律失常及循环衰竭^[22]。

3.5 呼吸系统:早期呼吸系统症状通常并不明显,急性肺损伤常发生在秋水仙碱中毒的中晚期,可出现呼吸窘迫和低氧血症^[23]。而呼吸窘迫综合征最常于急性中毒合并休克后出现,这可能与秋水仙碱影响肺表面活性物质的释放有关^[24]。同时,秋水仙碱也可影响骨骼肌肉系统,导致呼吸肌无力,从而引起呼吸功能障碍^[25]。

3.6 电解质及酸碱平衡紊乱:由于 FCP 患者早期以胃肠道反应为主,或由于继发肾功能损害出现代谢性酸中毒、低钾

血症等,一般经过补液等治疗后可缓解^[26]。

3.7 神经系统:大量摄入秋水仙碱可能导致肢体感觉运动异常、神经传导障碍、精神状态改变、渗透性脱髓鞘综合征等一系列神经系统症状^[27],而这些神经病变可能与秋水仙碱引起髓鞘变性和影响神经细胞的轴突运输有关^[28]。

3.8 骨骼肌肉系统:骨骼肌肉系统的不良反应表现为各类肌病及横纹肌溶解,大部分发生在具有潜在肾功能不全或联合使用其他药物的患者中^[29]。秋水仙碱导致肌病的发病机制尚不清楚。有研究者认为,可能与秋水仙碱影响微管细胞的功能,进而导致神经和肌肉细胞的轴突运输及细胞器运输中断有关^[30]。临床上,秋水仙碱诱导肌病的症状多为近端肌肉无力,远端反射障碍和轻微的感觉改变及血清肌酸激酶水平升高,甚至可以引起肌强直、呼吸肌无力等表现^[31]。

3.9 皮肤:秋水仙碱中毒最明确的皮肤表现是脱发。秋水仙碱可通过干扰头发基质内的细胞增殖而产生暂时性弥漫性脱发^[32],但当秋水仙碱的抑制作用消失后,毛囊细胞可自行恢复,故无须特殊治疗。过敏性皮肤反应等症状在秋水仙碱中毒中也可出现,但比较罕见^[33]。

4 FCP 的治疗

4.1 早期识别秋水仙碱中毒:对于 FCP 的治疗,早期识别秋水仙碱中毒至关重要,这有利于提高认识,尽早强化洗胃、导泻等胃肠道清除毒物治疗,以避免持续吸收毒物,而且可避免毒物通过肠-肝循环反复吸收导致机体中毒,从而极大提高 FCP 患者的生存率,并改善患者预后^[34]。

4.2 清除未吸收入血的毒物:除常规清除毒物措施,如催吐、导泻、洗胃外,对于口服毒物的患者应早期使用大剂量活性炭治疗,其结合胃肠道残余秋水仙碱的作用十分明显^[35]。

4.3 清除已吸收入血的毒物

4.3.1 血液净化:由于秋水仙碱在全身分布很广,在血液中可与血浆蛋白结合,适宜应用血浆置换有助于使秋水仙碱与血浆蛋白分离,以清除已吸收入血的秋水仙碱,从而降低 FCP 患者的病死率^[36]。当患者出现肾功能损害时,可给予连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT),以改善肾脏灌注/血流动力学状况,减轻肾功能损害,逐渐恢复肾脏对秋水仙碱的排泄作用。当尿量逐渐增加时,可用间歇性血液透析代替 CRRT 清除毒素,随着该治疗方案的实施,肾功能可逐渐恢复。研究表明,在 FCP 患者少尿期应用 CRRT 对减轻肾损害是有益的^[37]。

4.3.2 免疫治疗:特异性 Fab 片段能高亲和力和力地与组织中的秋水仙碱结合,使其重新分布到血管内,进而从外周循环中被清除^[38]。目前 Fab 片段在秋水仙碱中毒动物研究和临床治疗中已有应用,但报道较少,仍未作为常规手段治疗 FCP。

4.4 对症支持治疗:由于暂无秋水仙碱中毒的特效解毒剂,故临床上对症支持治疗显得特别重要。针对 FCP 及其可能出现的严重并发症,可合理应用静脉补液、血管升压药物、抗心律失常药物、血液制品和机械通气等对症支持治疗^[39]。如果患者发热并怀疑有继发感染,也可使用广谱抗菌药物等抗感染治疗。如果患者出现白细胞减少症状,应考虑使用粒

细胞集落刺激因子治疗,其可以加速骨髓中性粒细胞的产生,有效缓解白细胞减少症^[40]。对于秋水仙碱中毒这类临床上无特效解毒剂且合并多器官功能障碍的患者,准确掌握血流动力学状态、各器官实时功能及储备功能至关重要,及时预防避免出现加重器官功能损伤的事件,对疾病发生发展的正确预判并采取必要干预措施能收到较好效果^[41]。

5 预后

秋水仙碱中毒并没有明确固定的致死剂量,有摄入高于“致死剂量”仍然能够救治成功的案例,但也有摄入低于“致死剂量”而死亡的患者,个体差异较大。所以,无论摄入高于或低于致死剂量的秋水仙碱,最终结局都是由患者的身体状况、服药量、治疗方案等多种因素共同决定^[42]。早期识别秋水仙碱中毒,积极给予对症及体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)治疗是救治成功的关键。如果患者出现原发或继发的肾或肝损害、早期血流动力学障碍、早期呼吸衰竭等,常常提示预后不良^[26]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Macfarlane EW, Schmock NG. The colchicine and colchicine-like reaction as a possible response to enzymic poisoning [J]. *Science*, 1948, 108 (2817): 712-713. DOI: 10.1126/science.108.2817.712.
- Sogaard-Andersen J. Colchicine poisoning. A fatal case [J]. *Ugeskr Laeger*, 1966, 128 (46): 1373-1375.
- Bismuth C, Gaultier M, Conso F. Medullary aplasia after acute colchicine poisoning. 20 cases [J]. *Nouv Presse Med*, 1977, 6 (19): 1625-1629.
- Mullins ME, Carrico EA, Horowitz BZ. Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion [J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2000, 38 (1): 51-54. DOI: 10.1081/clt-100100916.
- Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4 (4): 253-265. DOI: 10.1038/nrc1317.
- Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, et al. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin [J]. *Med Res Rev*, 2008, 28 (1): 155-183. DOI: 10.1002/med.20097.
- 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.
- Crie JS, Ord JM, Wakeland JR, et al. Inhibition of cardiac proteolysis by colchicine. Selective effects on degradation of protein subclasses [J]. *Biochem J*, 1983, 210 (1): 63-71. DOI: 10.1042/hj2100063.
- Tateishi T, Soucek P, Caraco Y, et al. Colchicine biotransformation by human liver microsomes. Identification of CYP3A4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation [J]. *Biochem Pharmacol*, 1997, 53 (1): 111-116. DOI: 10.1016/s0006-2952(96)00693-4.
- Wallace SL, Singer JZ. Review: systemic toxicity associated with the intravenous administration of colchicine: guidelines for use [J]. *J Rheumatol*, 1988, 15 (3): 495-499.
- Stapczynski JS, Rothstein RJ, Gaye WA, et al. Colchicine overdose: report of two cases and review of the literature [J]. *Ann Emerg Med*, 1981, 10 (7): 364-369. DOI: 10.1016/s0196-0644(81)80239-9.
- Dickinson M, Juneja S. Haematological toxicity of colchicine [J]. *Br J Haematol*, 2009, 146 (5): 465. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07581.x.
- Boruchow IB. Bone marrow depression associated with acute colchicine toxicity in the presence of hepatic dysfunction [J]. *Cancer*, 1966, 19 (4): 541-543. DOI: 10.1002/1097-0142(196604)19:4<541::aid-cnecr2820190411>3.0.co;2-y.
- Maxwell MJ, Muthu P, Pritty PE. Accidental colchicine overdose. A case report and literature review [J]. *Emerg Med J*, 2002, 19 (3): 265-267. DOI: 10.1136/emj.19.3.265.
- van Heyningen C, Watson ID. Troponin for prediction of cardiovascular collapse in acute colchicine overdose [J]. *Emerg Med J*, 2005, 22 (8): 599-600. DOI: 10.1136/emj.2002.004036.
- Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 46 (4): 351-354. DOI: 10.1007/BF00194404.
- Medani S, Wall C. Colchicine toxicity in renal patients. Are we paying attention? [J]. *Clin Nephrol*, 2016, 86 (2): 100-105. DOI: 10.5414/CN108343.
- Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine: update on mechanisms of action and therapeutic uses [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45 (3): 341-350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
- Schaumann W, Kaufmann B, Neubert P, et al. Kinetics of the Fab fragments of digoxin antibodies and of bound digoxin in patients with severe digoxin intoxication [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1986, 30 (5): 527-533. DOI: 10.1007/BF00542410.
- Luciani I. Fatal i.v. colchicine injection in a 60-year-old woman [J]. *J Emerg Nurs*, 1989, 15 (2 (Pt 1)): 80-82.
- Klein I. Colchicine stimulates the rate of contraction of heart cells in culture [J]. *Cardiovasc Res*, 1983, 17 (8): 459-465. DOI: 10.1093/cvr/17.8.459.
- 肖章武, 马莉. 急性重症秋水仙碱中毒治疗分析 [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19 (4): 258-260. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.04.012.
- Fu MJ, Zhao J, Li ZT, et al. Clinical outcomes after colchicine overdose: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (30): e16580. DOI: 10.1097/MD.00000000000016580.
- Delahunty TJ, Johnston JM. The effect of colchicine and vinblastine on the release of pulmonary surface active material [J]. *J Lipid Res*, 1976, 17 (2): 112-116.
- Allender WJ. Colchicine poisoning as a mode of suicide [J]. *J Forensic Sci*, 1982, 27 (4): 944-947.
- Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2010, 48 (5): 407-414. DOI: 10.3109/15563650.2010.495348.
- Altiparmak MR, Pamuk ON, Pamuk GE, et al. Colchicine neuromyopathy: a report of six cases [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, 20 (4 Suppl 26): S13-S16.
- Naidus RM, Rodvien R, Mielke CH Jr. Colchicine toxicity: a multisystem disease [J]. *Arch Intern Med*, 1977, 137 (3): 394-396.
- Chattopadhyay I, Shetty HG, Routledge PA, et al. Colchicine induced rhabdomyolysis [J]. *Postgrad Med J*, 2001, 77 (905): 191-192. DOI: 10.1136/pmj.77.905.191.
- Wilbur K, Makowsky M. Colchicine myotoxicity: case reports and literature review [J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24 (12): 1784-1792. DOI: 10.1592/phco.24.12.1784.52334.
- Altman A, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Colchicine-induced rhabdomyolysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26 (12): 2197-2199. DOI: 10.1007/s10067-007-0682-2.
- De Harven E. Effect of colchicine and certain adrenal cortex hormones on mitosis of the hair follicles in rats [J]. *Rev Belg Pathol Med Exp*, 1956, 25 (4): 277-285.
- Gürkan A, Oğuz MM, Boduroğlu Cengiz E, et al. Dermatologic manifestations of colchicine intoxication [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2018, 34 (7): e131-e133. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001530.
- Rahimi M, Alizadeh R, Hassanian-Moghaddam H, et al. Clinical manifestations and outcomes of colchicine poisoning cases: a cross sectional study [J]. *Arch Acad Emerg Med*, 2020, 8 (1): e53.
- Brvar M, Ploj T, Kozelj G, et al. Case report: fatal poisoning with colchicine autumnale [J]. *Crit Care*, 2004, 8 (1): R56-R59. DOI: 10.1186/cc2427.
- Demirkol D, Karacabey BN, Aygun F. Plasma exchange treatment in a case of colchicine intoxication [J]. *Ther Apher Dial*, 2015, 19 (1): 95-97. DOI: 10.1111/1744-9987.12226.
- 孙玉霞, 姚玉龙, 许开亮, 等. 致死剂量秋水仙碱中毒成功救治 1 例 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (2): 240-242. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200109-00046.
- 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. DOI: 10.1080/15563650.2017.1422510.
- Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, et al. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1991, 21 (3): 143-155. DOI: 10.1016/0049-0172(91)90003-i.
- Lu XX, Liu YQ, Wang CY, et al. Pathogenic characteristics and treatment in 43 cases of acute colchicine poisoning [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2021, 10 (4): 885-892. DOI: 10.1093/toxres/tfab074.
- 蒋启鑫, 李石林, 杨再芸, 等. 急性秋水仙碱中毒患者的救治经验分享 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (12): 1526-1529. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201018-00676.
- 杜志影, 刘玉, 周欣蓓, 等. 秋水仙碱中毒患者 30 例临床荟萃分析 [J]. *临床荟萃*, 2020, 35 (4): 362-365. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2020.04.016.