

## 秋水仙碱急性中毒诊治进展

程国仓<sup>1,2</sup> 刘冬梅<sup>3</sup> 喻思楚<sup>2,4</sup> 张裕<sup>5</sup>

<sup>1</sup>西安国际医学中心呼吸与重症医学科,陕西西安 710119; <sup>2</sup>宁夏医科大学临床学院研究生院,宁夏回族自治区银川市 750004; 解放军联勤保障部队第九四〇医院<sup>3</sup>重症医学科, <sup>4</sup>耳鼻咽喉头颈外科,甘肃兰州 730050;

<sup>5</sup>长安医院消化内科,陕西西安 710199

通信作者:刘冬梅, Email: liudongmeiz@163.com

**【摘要】**秋水仙碱是一种有效的抗炎药,在临床上主要用于治疗痛风,临床发生的急性中毒多为意外过量服用。秋水仙碱临床治疗剂量窗小,安全剂量存在个体差异,治疗剂量、毒性剂量和致死剂量之间没有明确的界限,同时治疗剂量和毒性剂量重叠。秋水仙碱急性中毒可以导致骨髓抑制和多器官功能衰竭。目前秋水仙碱中毒尚无特异性解毒药物,达到中毒剂量病死率高。现将对秋水仙碱的药代动力学、中毒机制及特点、临床治疗进行阐述,以期提高临床医生对秋水仙碱急性中毒的救治水平。

**【关键词】**秋水仙碱; 药代动力学; 中毒机制; 治疗

**基金项目:**甘肃省自然科学基金(21JR11RA005)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.024

### The progress of diagnosis and treatment of acute colchicine poison

Cheng Guocang<sup>1,2</sup>, Liu Dongmei<sup>3</sup>, Yu Sichu<sup>2,4</sup>, Zhang Yu<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xi'an International Medical Center, Xi'an 710119, Shaanxi, China; <sup>2</sup>Graduate School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China; <sup>3</sup>Department of Intensive Care Unit, <sup>4</sup>Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the 940th Hospital of the Joint Logistics Support Unit of the Chinese PLA, Lanzhou 730050, Gansu, China; <sup>5</sup>Department of Gastroenterology, Chang'an Hospital, Xi'an 710199, Shaanxi, China

Corresponding author: Liu Dongmei, Email: liudongmeiz@163.com

**【Abstract】** Colchicine is an effective anti-inflammatory drug that is mainly used in the treatment of gout. Accidental overdose is the leading cause of acute poisoning. Colchicine has a tiny therapeutic dose window, with safe doses varying individually. Therapeutic, toxic, and lethal doses overlap, and there is no clear distinction between them. Acute colchicine poisoning can lead to myelosuppression and multiple organ failure. Currently, there is no specific detoxification drug for colchicine poisoning. The pharmacokinetics, toxicity mechanism, and clinical treatment will be detailed to improve the clinician treatment level of acute colchicine poisoning.

**【Key words】** Colchicine; Pharmacokinetics; Poisoning mechanism; Clinical features; Therapy

**Fund program:** Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR11RA005)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.024

秋水仙碱是一种从百合科植物秋水仙和嘉兰中提取的中性亲脂性三环类生物碱,于 1955 年由 Corrodi 和 Hardegger 揭示了其化学结构<sup>[1]</sup>。2000 多年前,古希腊人使用秋水仙碱作为泻药<sup>[2]</sup>,著名的希腊哲学家和植物学家 Theophrastus 首次描述了秋水仙碱的治疗潜力<sup>[3]</sup>。古罗马药理学先驱 Dioscorides 在药物手册中详细记录了秋水仙碱治疗痛风的作用<sup>[4]</sup>。1763 年 Franklin 将这种植物药物带入美国治疗痛风。1820 年 Pelletier 和 Caventou 从植物中粗提出秋水仙碱。因秋水仙碱有一定的抗炎活性,美国食品和药物管理局(America's Food and Drug Administration, FDA)先后批准将秋水仙碱用于治疗家族性地中海热(familial mediterranean fever, FMF)、痛风、淀粉样变、白塞综合征、心包炎、关节炎、血管炎、肺纤维化、胆汁性肝硬化、假性痛风、某些脊椎关节病、钙质沉着症和硬皮病等<sup>[5]</sup>。最新的研究证据表明,秋水仙碱可能对治疗新型冠状病毒感染(新冠病毒感染)有效<sup>[6-7]</sup>,可以显著降低新冠病毒感染患者的病死率和住院风险<sup>[8]</sup>。也有研究表明,秋水仙碱具有抗癌活性,但因其毒

性强限制了其在癌症治疗方面的医学应用<sup>[9]</sup>。秋水仙碱及其类似物的其他潜在用途还包括治疗慢性肝硬化、肺纤维化、风湿性关节炎、双相情感障碍或非风湿性疾病和各种皮肤病(如复发性口腔溃疡和慢性荨麻疹)等<sup>[10-12]</sup>。现从秋水仙碱的药代动力学特点、中毒机制、临床特点及治疗几方面进行综述,以期秋水仙碱的临床应用提供参考。

### 1 药代动力学特点

秋水仙碱口服后在空肠和回肠吸收,因肝脏代谢的首关效应,其生物利用度为 25%~50%,30 min~2 h 达到血药浓度高峰,因肝肠循环约在口服药物 6 h 出现第二个血药浓度高峰。在循环中血浆蛋白结合率低,约为 10%~34%,表观分布容积为 2.2 L/kg,在组织中广泛分布。服用治疗剂量的秋水仙碱在体内的半衰期为 4.4~16 h,中毒剂量秋水仙碱的体内半衰期为 11~32 h<sup>[13]</sup>。

秋水仙碱在体内的代谢主要由 P-糖蛋白和细胞色素 P450 (cytochrome P450 proteins, CYP450) 的同型酶 CYP3A4 参与完成<sup>[8]</sup>。P-糖蛋白是一种三磷酸腺苷(adenosine

triphosphate, ATP) 依赖的药物外排泵, 又称多重耐药蛋白 1 (multidrug resistance protein 1, MDR1) 或 ATP 结合盒式转运体 (ATP-binding cassette transporter, ABCB1), 位于细胞膜上, 可大量表达于上皮细胞表面, 主要在肝细胞、肾近端小管上皮细胞和肠道上皮分布, 分别参与秋水仙碱经胆汁、尿液和肠道的排泄<sup>[14]</sup>。同时在单核细胞和血脑屏障的细胞中也有 P-糖蛋白的分布。有文献报道的尸检标本中, 秋水仙碱的组织浓度分别为骨髓 (200 ng/g)、睾丸 (400 ng/g)、脾脏 (250 ng/g)、肾脏 (200 ng/g)、肺 (200 ng/g) 和心脏 (95 ng/g)<sup>[15]</sup>。

肠上皮细胞膜腔表达的 P-糖蛋白可使秋水仙碱外排并转运至肠腔, 经粪便排泄。肝胆管中表达的 P-糖蛋白负责 16%~50% 的秋水仙碱经胆汁排泄。进入血液循环的秋水仙碱代谢产物 10%~20% 通过肾小球滤过和肾小管分泌排泄, 在近端肾小管表达的 P-糖蛋白实现对其的排泄作用。在肝病患者中, 秋水仙碱经肾脏的排泄增加<sup>[16]</sup>。

在秋水仙碱的代谢过程中, 5%~20% 经 CYP3A4 调控排泄。CYP3A4 是 CYP 超家族成员之一, 基因编码区域在 7q21.1。CYP3A4 在肝细胞和肠上皮细胞内质网中含量最丰富, 通过 CYP3A4 通路, 秋水仙碱氧化去甲基化为无活性的代谢产物 2-, 3-, 10- 脱甲基秋水仙碱, 失去毒性作用。

P-糖蛋白表达的竞争性底物和调节因子可能增加秋水仙碱的毒性。CYP3A4 可催化秋水仙碱去甲基化为非活性代谢物, 但当抑制或改变其表达时也可能增加秋水仙碱的毒性。秋水仙碱与调节 P-糖蛋白和 (或) CYP3A4 活性的药物 (包括大环内酯类、唑类抗真菌药物、蛋白酶抑制剂、甲苯丁酰胺、西咪替丁和非二氢吡啶钙通道阻滞剂等) 同时使用时, 即使在治疗剂量下也会发生中毒<sup>[17]</sup>。这些药物通过 CYP3A4 途径代谢, 干扰秋水仙碱向其非活性代谢物的转化, 在与这些药物的同时使用时, 须调整药物使用剂量<sup>[8, 18]</sup>。肾或肝损害患者, 同时接受 P-糖蛋白和强 CYP3A4 抑制剂治疗是秋水仙碱使用的禁忌。慢性肾脏疾病患者肌酐清除率小于 50 mL/min 时建议减少剂量, 对于需要进行血液透析的终末期肾脏病患者, 秋水仙碱应非常谨慎地使用<sup>[19]</sup>, 肌酐清除率小于 10 mL/min 是使用的禁忌证<sup>[11]</sup>。相反, 老年患者 ( $\geq 60$  岁) 秋水仙碱的药代动力学参数 (即最大血浆浓度、血浆浓度-时间曲线下面积、消除半衰期和全身清除率) 与年轻患者比较差异无统计学意义<sup>[19]</sup>, 无须根据年龄调整剂量。

## 2 中毒机制

秋水仙碱进入体内后经肝脏脱乙酰基反应转化为毒性更大的二秋水仙碱, 而秋水仙碱和二秋水仙碱均为抗有丝分裂剂, 能阻断有丝分裂的中期和 G1 期, 阻止 DNA 合成。秋水仙碱可与可溶性微管蛋白以一种不可逆方式结合形成微管蛋白-秋水仙碱复合物, 然后结合到微管的末端, 以阻碍微管聚合物的延伸。微管是由  $\alpha$  和  $\beta$  亚基组成的聚合结构<sup>[11]</sup>, 这些结构在细胞内具有多种功能, 包括细胞形状的维持、运输、有丝分裂、细胞信号转导、基因表达和运动等。秋水仙碱与这些结构的亚基结合, 干扰微管组装, 导致细胞纺锤体破坏、有丝分裂停止和主细胞功能受损<sup>[16]</sup>。秋水仙碱

主要影响涉及微管有丝分裂活跃的组织细胞功能, 而胃肠道、骨髓、肾小管上皮细胞和毛囊等组织细胞是持续分裂细胞, 最容易受到影响<sup>[20]</sup>。秋水仙碱还可能与心肌细胞中的微管结合, 影响心脏的传导和心肌收缩, 导致心律失常和心力衰竭。此外, 秋水仙碱也能干预前列腺素的产生, 改变环氧合酶 (cyclooxygenases, COX-1、COX-2) 的活性, 抑制组胺释放和胰岛素的分泌及中枢呼吸系统, 刺激中枢血管舒缩系统诱导高血压, 以及增加拟交感神经对药物的反应, 最终导致多器官衰竭<sup>[21]</sup>。

## 3 临床特征

秋水仙碱中毒为剂量依赖性, 其治疗剂量和中毒剂量存在重叠现象。秋水仙碱最大推荐剂量是 1.8 mg/d, 连续 4 d 使用的总累积剂量不超过 6 mg, 老年人不超过 3 mg。口服剂量小于 0.5 mg/kg 可以出现胃肠道症状和凝血功能异常。秋水仙碱口服 0.5~0.8 mg/kg 时, 可出现骨髓抑制现象, 病死率约 10%, 超过 0.8 mg/kg 被认为是致死剂量。患者秋水仙碱中毒救治的成功率和预后与服药剂量及就诊时间有关。

秋水仙碱最常见的不良反应是胃肠道反应, 主要表现为恶心、呕吐, 特别是与剂量相关的腹泻, 但通常是自限性的<sup>[22]</sup>, 减少药物剂量或停药后可以缓解症状。

秋水仙碱急性中毒通常遵循 3 个阶段模式<sup>[23]</sup>: 第一阶段为胃肠道期, 发生在摄入后的 24 h 内, 表现为外周血白细胞增多和胃肠道症状, 出现恶心、呕吐、腹痛、血性腹泻、休克等, 休克可能由低血容量和心力衰竭引起; 一项纳入 21 例患者的回顾性横断面研究显示: 平均摄入秋水仙碱 ( $30.25 \pm 21.09$ ) mg, 最常见的症状为恶心、呕吐 [19 例 (90.5%)], 其次是腹痛 [10 例 (47.6%)] 和腹泻 [9 例 (42.9%)]<sup>[23]</sup>。也有病例报告患者中毒后早期可出现视力受损<sup>[24]</sup>。第二阶段为多器官损伤期, 发生在摄入秋水仙碱后 2~7 d, 特征表现为多器官衰竭, 包括骨髓抑制伴全血细胞减少、溶血性贫血、肝衰竭、肾衰竭、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、心律失常、脑病和脑水肿、神经肌肉紊乱和肌病 (近端肢体无力、远端感觉异常、神经传导障碍的神经系统综合征)、弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)、电解质代谢紊乱 (低钾血症、低钠血症、低钙血症和低磷血症)、代谢性酸中毒。大部分患者死于第二阶段, 即摄入秋水仙碱 48 h 后, 死因多为呼吸衰竭、顽固性休克、心律失常或心搏骤停。第三阶段为恢复期, 发生在摄入秋水仙碱后 7~21 d, 特征是器官功能恢复、脱发和白细胞反弹性增多, 症状可能完全消失或器官功能恶化, 导致死亡<sup>[20-22, 25]</sup>。

杜忠彩等<sup>[26]</sup>对我国 2003 至 2019 年 30 例秋水仙碱中毒的文献进行整理分析, 结果显示, 秋水仙碱中毒后第一阶段 [26 例 (86.7%)] 患者表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状, 其中 2 例伴发热, 2 例伴肺部感染, 2 例伴四肢麻木; 1 例患者首发表现为低血糖症状; 3 例患者首发表现为四肢肌肉酸痛、乏力。第二阶段 [21 例 (70.0%)] 患者出现骨髓抑制及多器官功能障碍, 发生低血压休克及呼吸心搏骤

停。19 例 (63.3%) 患者度过危险期坚持到第三阶段, 表现为骨髓抑制好转或不伴脱发, 最终好转康复。

有研究表明, 即使秋水仙碱在治疗剂量下, 一些患者也会出现血液学毒性, 表现为白细胞计数和血小板计数 (platelet count, PLT) 减少, 甚至导致再生障碍性贫血。目前认为, 大多数患者口服秋水仙碱急性中毒后死于血流动力学紊乱和心律失常, 而不是骨髓抑制<sup>[27]</sup>。

#### 4 治疗

秋水仙碱中毒尚无特效解毒剂, 国内外也无相关诊治指南。秋水仙碱中毒患者病死率很高, 中毒后临床表现严重程度除了与药物剂量有关外, 还与服药时间及就诊时间有关<sup>[28]</sup>。秋水仙碱中毒的综述和个案病例报告均以对症支持治疗为主, 包括使用活性炭、洗胃灌肠、静脉使用 N-乙酰半胱氨酸、液体支持疗法、气管插管有创机械通气、体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)、输注血浆及血小板、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、连续性肾脏替代治疗、抗感染等。

中毒早期主要包括胃肠道净化、洗胃和活性炭吸附及支持性治疗, 过量服用后在 1 h 内就诊通过洗胃导泻手段可以减少药物的胃肠道吸收, 但活性炭的使用仍存在争议。

中毒 2~7 d 患者出现骨髓抑制, 中性粒细胞、红细胞和巨核细胞增殖减少, 中性粒细胞和红细胞比例异常高, 由于该阶段秋水仙碱摄入量不同, 发生骨髓抑制存在差异, 导致不同的变化, 从短暂的骨髓造血抑制到骨髓造血功能衰竭, 部分患者可能会出现染色体结构异常。G-CSF 和血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 均能减轻中性粒细胞和血小板减少症的严重程度, 缩短病程。但 G-CSF 对造血功能衰竭患者无效, 使用者应尽快停药, 以免发生髓外造血, 尤其是儿童。秋水仙碱导致骨髓造血功能衰竭患者因其骨髓中仍有蓄积, 所以不能通过骨髓移植治疗, 造血干细胞输注的可行性尚待临床证实<sup>[5, 20]</sup>。

对于出现凝血功能指标活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 和凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 延长, 胆红素和转氨酶升高, 急性肝衰竭, 甚至 DIC 的患者, 可考虑多次给予维生素 K、纤维蛋白原和新鲜冰冻血浆。

严重秋水仙碱中毒可导致骨髓抑制、白细胞减少和免疫功能障碍, 使患者感染的风险增加。因此, 抗菌药物的合理使用是必不可少的。目前很少有病例报告关于秋水仙碱中毒抗菌药物使用的具体方案, 多以经验性抗感染治疗。有研究表明, 患者秋水仙碱中毒在使用哌拉西林/他唑巴坦和万古霉素等广谱抗菌药治疗后转入 ICU<sup>[29]</sup>。秋水仙碱与很多药物存在相互作用, 治疗不当可能会加重秋水仙碱中毒。因此秋水仙碱中毒患者是否给予抗感染治疗, 可定期检测感染指标, 根据病原学证据及临床表现综合判断, 给予最佳抗感染治疗方案。

研究表明, N-乙酰半胱氨酸有抗氧化和清除自由基的作用, 可增加细胞内谷胱甘肽水平, 而谷胱甘肽是氧化应激

保护途径的主要成分。有研究显示, 在秋水仙碱中毒导致的急性肝衰竭患者中使用 N-乙酰半胱氨酸可减少氧化剂诱导的细胞损伤和细胞凋亡<sup>[20]</sup>, 因此, N-乙酰半胱氨酸对秋水仙碱中毒引起的急性肝损伤是有益的。在秋水仙碱中毒的报道中强调液体复苏, 复苏的主要目的是恢复丢失的液体体积并提供足够的组织灌注<sup>[8]</sup>。平衡晶体和生理盐水在临床实践中被广泛应用。与生理盐水相比, 使用平衡晶体对危重患者是有益的, 静脉注射平衡晶体可降低全因病死率<sup>[30]</sup>。复苏过程中应严密监测患者生命体征, 包括血压、体温、脉搏、呼吸频率、精神状态、血氧饱和度、液体出入量, 以及现有仪器的血流动力学监测结果指导液体复苏。此外, 应特别注意液体复苏引起的并发症, 主要包括低温、酸碱失衡、高钾血症、低钙血症和凝血<sup>[8]</sup>。

秋水仙碱中毒的肾功能损害因素包括低血压、横纹肌溶解和多器官功能衰竭。肾小管上皮细胞因其高分化特征对秋水仙碱的毒性高度敏感, 是肾功能受损的重要原因。对于肾功能不全患者血液净化治疗存在很多争论, 研究表明, 血液灌流等血液净化治疗对秋水仙碱中毒无明显疗效, 但也有研究者建议行血液透析或腹膜透析等, 秋水仙碱属于中相对分子质量物质, 其血浆蛋白结合率低, 仅为 10%~34%, 可以进行血液滤过治疗<sup>[31-32]</sup>, 但由于其高组织分布特点, 血液透析或血液灌流的肾脏替代治疗不会将其除去, 但已有使用连续性静-静脉血液滤过 (continuous veno-venous hemofiltration, CVVH) 成功的病例报告, 主要用于炎症反应和多器官功能衰竭阶段的支持治疗。

秋水仙碱中毒导致心功能不全治疗的相关研究较少, 有病例报告秋水仙碱中毒导致心肌损伤后, 患者肌钙蛋白 I 阳性可预测心排血量的减少和心源性休克的发生。中毒导致的致死性心源性休克患者, 心排血量减少, 血压降低, 特别是超敏肌钙蛋白 I 阳性者, 需要强化支持治疗<sup>[20]</sup>。在秋水仙碱中毒的案例中都强调了液体复苏, 但没有详细描述液体支持治疗的管理策略<sup>[8]</sup>。在重症患者中, ECMO 也是一种有效的支持治疗方式, 可以维持器官氧合, 是顽固性心源性休克的主要支持治疗措施, 但 ECMO 有增加秋水仙碱中毒时骨髓抑制导致出血并发症的风险及引起血小板减少和 DIC<sup>[20]</sup>。据报告, 1 例 4 岁儿童严重秋水仙碱中毒 (潜在致死剂量) 后, 出现多器官功能衰竭和休克, 接受积极复苏, 在 ECMO 支持治疗下得以存活<sup>[16]</sup>。

秋水仙碱是一种亲脂性化合物, 理论上静脉注射用脂肪乳剂 (intravenous lipid emulsion, IVLE) 可以从血液中去亲脂性物质。尽管有文献报道, IVLE 已成功用于促进狗体内过量秋水仙碱的清除, 但目前尚无临床报告, 仍需要进一步的研究来证明 IVLE 的疗效<sup>[8]</sup>。

抗秋水仙碱的 Fab 片段是 20 世纪 80~90 年代在法国实验中被培养出来的。国外有研究表明, 早期给予模型猪秋水仙碱 Fab 可有效将秋水仙碱从组织再分配到血管, 并防止致命的秋水仙碱毒性<sup>[33]</sup>。特异性 Fab 片段抗体是治疗秋水仙碱中毒的有效药物, 由秋水仙碱和血清白蛋白结合物免

疫山羊的轻链和重链可变区抗体组成,通过与秋水仙碱结合使其在血液系统中重新分布,从而降低其毒性和活性部分的水平,并从外周部位清除药物,但相关治疗的数据非常有限<sup>[21]</sup>。

秋水仙碱中毒患者的预后取决于中毒至治疗时间的长短,以及中毒前血浆药物浓度的高低,但尚缺乏客观且有价值的评估指标。一项回顾性研究表明,血浆秋水仙碱浓度与中毒时间乘积、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、D-二聚体、剩余碱、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)对秋水仙碱中毒预后评估均有一定的价值,且浓度时间乘积的诊断价值最大,检测方便、可重复性强,对秋水仙碱中毒的早期诊断及预后评估有一定帮助<sup>[34]</sup>。

综上所述,秋水仙碱中毒为剂量依赖性,其治疗剂量和中毒剂量存在重叠现象,而且临床上尚无秋水仙碱中毒的解毒剂。因此,及时的诊断和恰当的治疗对患者预后至关重要,特别是重症患者,液体复苏及 ECMO 的使用。此外临床医生应严格遵守安全、有效、合理的用药原则,对服药患者进行药物使用指导,以减少相关中毒事件的发生。秋水仙碱特异性 Fab 片段可能是逆转秋水仙碱毒性作用的潜在解毒剂,但需要更多的研究来证明其有效性。此外还需要积极寻找客观且有价值的评估指标和早期中毒特异性标志物,以期为患者诊断、治疗及预后判断提供参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- Nerlekar N, Beale A, Harper RW. Colchicine—a short history of an ancient drug [J]. *Med J Aust*, 2014, 201 (11): 687–688. DOI: 10.5694/mja14.00846.
- Bayes-Genis A, Adler Y, de Luna AB, et al. Colchicine in pericarditis [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (22): 1706–1709. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx246.
- Tsoucalas G, Papaioannou T, Panayiotakopoulos G, et al. Colchicum genus in the writings of ancient Greek and Byzantine physicians [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24 (6): 648–653. DOI: 10.2174/1381612824666180115111546.
- Bhat A, Naguwa SM, Cheema GS, et al. Colchicine revisited [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1173: 766–773. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04674.x.
- Babu YP, Manjunath S, Bakkannavar SM, et al. Colchicine poisoning: a case report and review of literature [J]. *Med Sci Law*, 2012, 52 (4): 205–206. DOI: 10.1258/msl.2012.012025.
- Yousefi H, Mashouri L, Okpechi SC, et al. Repurposing existing drugs for the treatment of COVID-19/SARS-CoV-2 infection: a review describing drug mechanisms of action [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 183: 114296. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114296.
- RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9 (12): 1419–1426. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00435-5.
- Wu JC, Liu ZN. Progress in the management of acute colchicine poisoning in adults [J]. *Intern Emerg Med*, 2022, 17 (7): 2069–2081. DOI: 10.1007/s11739-022-03079-6.
- Ghawanmeh AA, Chong KF, Sarkar SM, et al. Colchicine prodrugs and codrugs: Chemistry and bioactivities [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 144: 229–242. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.12.029.
- Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, et al. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24 (6): 659–663. DOI: 10.2174/1381612824666180123110042.
- Solak Y, Atalay H, Biyik Z, et al. Colchicine toxicity in end-stage renal disease patients: a case-control study [J]. *Am J Ther*, 2014, 21 (6): e189–e195. DOI: 10.1097/MJT.0b013e31825a364a.
- 刘爱华, 黄骏, 魏江磊. 复元愈肝胶囊抗大鼠肝纤维化的实验

研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14 (3): 180–182. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.03.015.

- 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.
- Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, et al. Update on colchicine, 2017 [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57 (suppl\_1): i4–i11. DOI: 10.1093/rheumatology/keu453.
- 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.
- Dubey KK, Kumar P, Labrou NE, et al. Biotherapeutic potential and mechanisms of action of colchicine [J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2017, 37 (8): 1038–1047. DOI: 10.1080/07388551.2017.1303804.
- Zhong HZ, Zhong ZQ, Li HY, et al. A rare case report of heavy dose colchicine induced acute kidney injury [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018, 19 (1): 69. DOI: 10.1186/s40360-018-0260-z.
- Vrachatis DA, Papatheanasiou KA, Giotaki SG, et al. Repurposing colchicine's journey in view of drug-to-drug interactions. A review [J]. *Toxicol Rep*, 2021, 8: 1389–1393. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.07.009.
- Wason S, Faulkner RD, Davis MW. Are dosing adjustments required for colchicine in the elderly compared with younger patients? [J]. *Adv Ther*, 2012, 29 (6): 551–561. DOI: 10.1007/s12325-012-0028-6.
- Liu YQ, Lu XX, Hu KX, et al. Dynamic observation of bone marrow suppression and chromosomal aberrations in patients with acute colchicine poisoning [J]. *World J Emerg Med*, 2022, 13 (2): 130–134. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.030.
- Aghabiklooei A, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, et al. Acute colchicine overdose: report of three cases [J]. *Reumatismo*, 2014, 65 (6): 307–311. DOI: 10.4081/reumatismo.2013.720.
- Roubille F, Kritikou E, Busseuil D, et al. Colchicine: an old wine in a new bottle? [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2013, 12 (1): 14–23. DOI: 10.2174/1871523011312010004.
- 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.
- Wasserscheid K, Backendorf A, Michna D, et al. Long-term outcome after suicidal colchicine intoxication in a 14-year-old girl: case report and review of literature [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2013, 29 (1): 89–92. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31827b5747.
- Seixas R, Lopes D, Couto M, et al. Severe colchicine intoxication: a case report and review of literature in adults [J]. *Cureus*, 2021, 13 (10): e19151. DOI: 10.7759/cureus.19151.
- 杜忠彩, 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.
- Cozza J, Do TVC, Ganti S, et al. The ugly side of colchicine [J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2021, 9: 23247096211029744. DOI: 10.1177/23247096211029744.
- 姚美芬, 苏群. 急性秋水仙碱中毒致多器官功能衰竭一例 [J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2011, 4 (4): 258–259. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2011.04.011.
- Cozza J, Do TVC, Ganti S, et al. The ugly side of colchicine [J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2021, 9: 23247096211029744. DOI: 10.1177/23247096211029744.
- Joannes-Boyau O, Le Conte P, Bonnet MP, et al. Guidelines for the choice of intravenous fluids for vascular filling in critically ill patients, 2021 [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2022, 41 (3): 101058. DOI: 10.1016/j.acepm.2022.101058.
- 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.
- 李修奎, 李敬柱, 李志芬, 等. 连续性静-静脉血液滤过/透析联合血液灌流治疗药物中毒合并多器官功能障碍综合征 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18 (9): 550. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2006.09.018.
- 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.
- 唐亚慧, 黄冬冬, 蔡雪, 等. 血浆秋水仙碱浓度与中毒时间乘积对秋水仙碱中毒患者预后的预测价值 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2022, 40 (6): 406–411. DOI: 10.3760/cma.j.cn121094-20211104-00539.

(收稿日期: 2022-08-15)