

# 秋水仙碱致急性肾损伤1例并文献复习

刘莹莹<sup>1</sup>, 刘雪梅<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院肾病科, 山东 青岛

Email: liuxuemei3366@163.com

收稿日期: 2021年3月22日; 录用日期: 2021年4月20日; 发布日期: 2021年4月27日

## 摘要

目的: 提高临床医师对秋水仙碱中毒导致急性肾损伤的发生机制、临床表现及治疗措施的认识。方法: 我们对青岛大学附属医院收治的1例秋水仙碱中毒致急性肾损伤患者的临床资料进行回顾性分析, 并且复习相关文献。结果: 给予连续肾脏替代疗法(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)、血浆置换、成分输血、刺激骨髓造血、抗感染、纠正电解质紊乱、营养心肌等一系列对症支持治疗后好转出院。结论: 秋水仙碱大剂量服用可出现严重急性肾损伤, 早期进行积极对症处理, 可提高患者存活率和减少并发症的发生。

## 关键词

秋水仙碱中毒, 急性肾损伤, 治疗

# A Case of Acute Kidney Injury Caused by Colchicine Poisoning and Literature Review

Yingying Liu<sup>1</sup>, Xuemei Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: liuxuemei3366@163.com

Received: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2021; accepted: Apr. 20<sup>th</sup>, 2021; published: Apr. 27<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**Objective:** To improve the understanding of the pathogenesis, clinical manifestation and treat-

\*通讯作者。

**ment of acute kidney injury caused by colchicine poisoning. Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of a patient with acute kidney injury caused by colchicine poisoning in the Affiliated Hospital of Qingdao University, and reviewed relevant literature. **Results:** The patient was given a series of symptomatic supportive treatments, such as plasma exchange, continuous renal replacement therapy, component transfusion, anti-infective therapy, and myocardial nutrition, and then she was improved and discharged. **Conclusion:** Large-dose colchicine can cause severe acute kidney injury. Early symptomatic treatment can improve the survival rate of patients and reduce the incidence of complications.

## Keywords

Colchicine Poisoning, Acute Kidney Injury, Therapy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

秋水仙碱是一种最初萃取于百合科植物秋水仙的种子和球茎的植物碱, 该生物碱通过抑制有丝分裂来阻止细胞分裂, 秋水仙碱是一种天然生物碱, 主要用于治疗炎症性疾病, 例如痛风、家族性地中海热、淀粉样变性、心包炎、关节炎及某些肿瘤等[1]。秋水仙碱中毒常伴有严重并发症, 甚至导致死亡[2], 并且无有效的解毒剂。现将青岛大学附属医院收治的一例因秋水仙碱中毒引起的急性肾损伤的病例报道如下, 旨在提高临床医师对此病的认识, 积累更多的临床经验。

## 2. 临床资料

患者, 女, 32岁, 身高162 cm, 体重60 kg。因“服用秋水仙碱片30 mg 40多小时”于2020-07-07入院。既往体健。患者因欲自杀于入院前40多小时服用秋水仙碱30 mg (60片), 2 h后出现腹痛, 10 h后出现腹痛较前加重, 呈脐周胀痛, 伴有上吐下泻, 呕吐物为胃内容物, 呕吐之后疼痛症状稍有缓解, 后就诊于当地医院急诊, 行心电图检查示室上速心动过速, 紧急转入我院(服药后37 h)。查体: T 37.8°C P 150次/分 R 27次/分 BP 85/45 mmHg。嗜睡状态, 急性面容。双侧瞳孔等大等圆, 直径约为3 mm, 对光反应迟钝, 呼吸急促, 心、肺查体无明显异常。腹部膨隆, 全腹压痛、反跳痛, 肠鸣音4次/分, 双侧巴氏征(-)。辅助检查: 血气分析示: PH值7.18, 氧分压100.6 mmHg, 二氧化碳分压17.40 mmHg, 乳酸12.4 mmol/L, 氯110 mmol/L, 离子钙1.05 mmol/L, 葡萄糖8.3 mmol/L, 实际碳酸氢根6.3 mmol/L, 氧饱和度95.70%, 钾3.5 mmol/L, 钠135 mmol/L; 血常规 + C反应蛋白: 白细胞计数 $38.57 \times 10^9/L$  (正常值 $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$ ), 血红蛋白189 g/L (正常值 $115 \sim 150 \times 10^9/L$ ), 中性粒细胞百分率82.10% (正常值40%~75%), 全血C反应蛋白51.43 mg/L (正常值0~5 mg/L), 血小板 $183 \times 10^9/L$  (正常值 $125 \sim 350 \times 10^9/L$ ); 心肌梗死三项: 肌红蛋白1282 ng/mL (正常值10~92 ng/mL), 高敏肌钙蛋白-I 0.066 ng/mL (正常值0~0.056 ng/mL), N末端B型尿钠肽前体25691 pg/mL (0~125 pg/mL); 肾功: 肌酐260.67  $\mu\text{mol/L}$  (正常值31~132  $\mu\text{mol/L}$ ), 尿素氮9.1 mmol/L (正常值2.6~7.5 mmol/L); 肝功: 谷草转氨酶416 U/L (正常值13~35 U/L), 谷丙转氨酶103 U/L (正常值7~14 U/L); 血凝常规: D-二聚体48,490 ng/mL (正常值0~500 ng/mL), PT比值2.32 INR (正常值0.75~1.15 R), APTT比值2.26R (正常值0.8~1.28 R), 凝血酶时间30.20 S (正常值10.5~14.5 S), 纤维蛋白原2.08 g/l (正常值2~4 g/l)。初步诊断为药物中毒(秋水仙碱)、多脏器功能衰竭(呼

吸、循环、血液、肾脏、肝脏)。诊疗经过: 入院后立即给予股静脉穿刺置管行连续肾脏替代疗法(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT); 行颈内静脉穿刺置管进行补液并且监测中心静脉压; 经口气管插管接呼吸机辅助呼吸; 血管活性药物(去甲肾上腺素 0.2 ug/kg/min 静脉泵入)维持血压, 多巴酚丁胺静脉泵入增强心脏收缩功能。同时哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染, 输注碳酸氢钠, 补钾、补钙纠正酸碱平衡、电解质紊乱, 输注冰冻血浆、冷沉淀改善血凝, 对症保肝、抑酸护胃及磷酸肌酸钠营养心肌等治疗。入院第 2 天患者出现发热, 体温最高 37.8℃, 完善痰培养、血培养。入院第 3 天出现三系均明显下降、无尿、鼻衄及便血, 实验室检查结果示白细胞计数  $2.79 \times 10^9/L$ , 血红蛋白 88 g/L, 血小板  $66 \times 10^9/L$ , 全血 C 反应蛋白 215.27 mg/L; 肌酐: 217  $\mu\text{mol/L}$ , 尿素氮: 8.04 mmol/L; 血凝常规: D-二聚体 44,850 ng/mL, 凝血酶原时间 17.2 S, 国际化标准比值(PT) 1.37 INR, 纤维蛋白原 5.55 g/L, APTT 比值 1.94 R, 凝血酶时间 40.4 S, TT 比值 2.36 R; 心肌梗死三项: 肌红蛋白 888 ng/mL, 高敏肌钙蛋白-I 1.813 ng/mL, N 末端 B 型尿钠肽前体 124,217 pg/mL。完善颅脑 CT 示幕上部分脑沟高密度铸型, 提示蛛网膜下腔出血, 右侧颞叶后部皮层下疑似少量脑内出血。予以禁饮食, 生长抑素泵入、凝血酶止血, 粒细胞刺激因子、白细胞介素-1 刺激骨髓造血, 同时予以成分输血, 继续抑酸护胃、营养心肌、持续血液灌流及 CRRT 治疗。入院第 7 天出现白细胞数上升, 血小板、血细胞仍降低, 开始出现肌力下降, 双上肢肌力 3 级, 双下肢肌力 2 级, 遂暂停升白细胞药物, 加用甲钴胺营养神经治疗。第 8、9 天出现连续高热, 最高体温 39℃, 血、痰培养未见致病菌, 抗生素升级为亚胺培南西司他丁钠, 未再出现消化道出血, 予以加用肠内营养。入院第 12 天再次出现高热, 考虑不排除耐药的球菌感染, 予以加用万古霉素抗感染。入院第 14 天, 患者开始出现脱发, 考虑是秋水仙碱副作用所致。入院第 24 天, 逐渐脱机拔除气管插管, 送检痰培养结果提示大肠杆菌(ESBL+)、耐碳青霉烯铜绿假单胞菌, 遂停用亚胺培南西司他丁钠、万古霉素改用哌拉西林钠舒巴坦钠抗感染, 后患者白细胞及全血 C 反应蛋白、降钙素原明显增高, 再次加用万古霉素抗感染。第 27 天开始出现尿液, 量约 60 ml, 肌酐: 245  $\mu\text{mol/L}$ , 尿素氮: 14.85 mmol/L。第 30 天尿量增加至 1900 ml 左右, 肌酐: 281  $\mu\text{mol/L}$ , 尿素氮: 13.22 mmol/L。双上肢肌力 4 级, 双下肢肌力 3 级。患者病情相对平稳后, 于入院第 31 天转当地医院继续治疗。

### 3. 讨论

秋水仙碱的毒性是其作用机理的延伸, 其可与微管蛋白结合并破坏微管网络, 使受影响的细胞的蛋白质组装受损, 内吞作用和胞吐作用降低; 细胞形态改变, 细胞运动度降低; 有丝分裂停滞以及心肌细胞传导和收缩性中断, 上述机制导致机体发生多器官功能障碍和衰竭[3] [4]。秋水仙碱是一种亲脂性化合物, 口服后迅速从胃肠道吸收, 摄入后 0.5 至 3 小时可检测到血浆峰值浓度[5]。秋水仙碱中毒后, 各种因素, 例如低血容量、横纹肌溶解和多器官功能衰竭都会导致肾功能衰竭[6]。秋水仙碱多达 20% 是由肾脏排泄[7] [8], 而这通常与肾脏受到损害相关[9]。此外, 如有丝分裂旺盛、细胞分解代谢较快的细胞, 例如胃肠道上皮细胞、肾小管上皮细胞、骨髓造血细胞和头发等, 对秋水仙碱的毒性高度敏感[10] [11], 导致上述系统更易受到伤害。因此, 肾小管上皮细胞对秋水仙碱的毒性高度敏感也是急性肾损伤和连续性无尿的重要原因, 后期的脱发也与此相关。

秋水仙碱中毒分为三个连续的阶段, 其通常是重叠的。第 1 阶段(10~24 小时): 早期先出现胃肠道症状, 严重的呕吐和腹泻引起的低血压血容量减少, 以及周围性白细胞增多; 第 2 阶段(通常 2~7 天): 精神状态的改变, 少尿性肾衰竭, 横纹肌溶解, 造血抑制, 电解质失衡, 酸碱平衡紊乱, 心律失常和心血管系统衰竭; 第 3 阶段(超过 7 天): 反弹性白细胞增多和脱发[4]。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[12]。本例患者口服秋水仙碱片总剂量 30 mg, 体重 60 kg, 口服剂量约为 0.5 mg/kg, 接近致死剂量, 治疗秋水仙碱中毒, 支持治

疗是目前主要的选择: 1) 摄入后 60 分钟内洗胃, 然后用活性炭帮助预防药物的肝肠循环[13], 本例患者在服用秋水仙碱后 40 小时期间未行洗胃治疗。2) 应尽早进行液体复苏和多器官的辅助支持治疗。3) 秋水仙碱是一种中性的脂溶性生物碱, 在体内有 50% 的秋水仙碱与血浆蛋白结合, 提示血液透析和血液灌注对秋水仙碱中毒无效, 可应用血浆置换和 CRRT 治疗[4]。4) 对肺部感染、造血抑制等并发症应采取对症支持治疗。而目前还处于研究中特异 Fab-片段, 其可与秋水仙碱等摩尔剂量结合, 促使其向血液中运动, 并防止严重的毒性, 但仍需要进行相关临床研究, 以确定这种解毒药在人药物中毒时有无效果及起效时间[14] [15]。

本例患者为中年女性, 既往无基础疾病, 身体素质较好, 本次服用剂量约为 0.5 mg/kg, 剂量尚未达到 0.8 mg/kg 的致死剂量, 服药后 2 h 即出现腹痛, 并伴有呕吐、腹泻, 上述症状持续时间较长, 考虑已排除部分药物及其代谢毒物, 入院后积极予以患者 24 h 连续体外血液净化、血浆置换、补液、监测中心静脉压、呼吸机辅助呼吸、血管活性药物维持血压、强心等紧急治疗措施, 并及时调整抗生素进行抗感染治疗, 同时辅以成分输血、刺激骨髓造血、纠正电解质紊乱、营养支持、保肝、护胃及营养心肌等治疗。上述因素综合使得患者能够存活下来。但本例患者虽出现排尿, 但血肌酐并未明显下降, 提示肾功能未完全恢复, 考虑与患者在入院前 40 多小时内, 未予以及时进行紧急处理措施及体液丢失严重导致的低血容量, 使得肾脏受累较重相关, 该患者肾脏预后较差。因此在明确秋水仙碱中毒诊断后, 应及时清除体内未完全吸收的有毒物质, 减少其对机体的进一步破坏, 保护重要脏器功能, 防止内环境及电解质紊乱, 在维持生命体征的稳定的基础上, 采取积极的对症治疗措施进行治疗。

#### 4. 结论

秋水仙碱大剂量服用可出现严重中毒症状, 尤其对于肾脏的损害, 较难以恢复, 应尽早识别, 早期进行积极对症处理, 对减轻对肾脏的损伤具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Leung, Y.Y., Hui, L.L.Y. and Kraus, V.B. (2015) Colchicine—Update on Mechanisms of Action and Therapeutic Uses. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **45**, 341-350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>
- [2] Putterman, C., Ben-Chetrit, E., Caraco, Y. and Levy, M. (1991) Colchicine Intoxication: Clinical Pharmacology, Risk Factors, Features, and Management. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **21**, 143-155. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(91\)90003-1](https://doi.org/10.1016/0049-0172(91)90003-1)
- [3] Komorowski, A.L. and Rodil, J.M. (2012) Emergency Abdominal Surgery and Colchicine Overdose. *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, **5**, 342-343. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.102406>
- [4] Maxwell, M.J., Muthu, P. and Pritty, P.E. (2002) Accidental Colchicine Overdose. A Case Report and Literature Review. *Emergency Medicine Journal*, **19**, 265-266. <https://doi.org/10.1136/emj.19.3.265>
- [5] Finkelstein, Y., Aks, S.E., Hutson, J.R., Juurlink, D.N., Nguyen, P., Dubnov-Raz, G., et al. (2010) Colchicine Poisoning: The Dark Side of an Ancient Drug. *Clinical Toxicology*, **48**, 407-414. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.495348>
- [6] Borr, J. (2005) Acute Renal Failure Associated with an Accidental Overdose of Colchicine. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **43**, 480-484. <https://doi.org/10.5414/CP43480>
- [7] Ferron, G. M., Rochdi, M., Jusko, W.J. and Scherrmann, J.-M. (1996) Oral Absorption Characteristics and Pharmacokinetics of Colchicine in Healthy Volunteers after Single and Multiple Doses. *Journal of Clinical Pharmacology*, **36**, 874-883. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1996.tb04753.x>
- [8] Rochdi, M., Sabouraud, A., Girre, C., Vene, R. and Scherrmann, J.M. (1994) Pharmacokinetics and Absolute Bioavailability of Colchicine after i.v. and Oral Administration in Healthy Human Volunteers and Elderly Subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **46**, 351-354. <https://doi.org/10.1007/BF00194404>
- [9] Medani, S. and Wall, C. (2016) Colchicine Toxicity in Renal Patients—Are We Paying Attention? *Clinical Nephrology*, **86**, 100-105. <https://doi.org/10.5414/CN108343>
- [10] Premaratna, R., Weerasinghe, M.S., Premawardana, N.P. and Janaka de Silva, H. (2015) *Gloriosa superba* Poisoning

- Mimicking an Acute Infection—A Case Report. *BMC Pharmacology & Toxicology*, **16**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s40360-015-0029-6>
- [11] Senthilkumaran, S., Balamurugan, N., Rajesh, N. and Thirumalaikolundusubramanian, P. (2011) Hard Facts about Loose Stools-Massive Alopecia in *Gloriosa superba* Poisoning. *International Journal of Trichology*, **3**, 126-127. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.90841>
- [12] Mullins, M.E., Robertson, D.G. and Norton, R.L. (2000) Troponin I as a Marker of Cardiac Toxicity in Acute Colchicine Overdose. *The American Journal of Emergency Medicine*, **18**, 743-744. [https://doi.org/10.1016/S0735-6757\(00\)90317-6](https://doi.org/10.1016/S0735-6757(00)90317-6)
- [13] Zawahir, S., Gawarammana, I., Dargan, P.I., Abdulghni, M. and Dawson, A.H. (2017) Activated Charcoal Significantly Reduces the Amount of Colchicine Released from *Gloriosa superba* in Simulated Gastric and Intestinal Media. *Clinical Toxicology*, **55**, 914-918. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1325897>
- [14] Sabouraud, A., Urtizberea, M., Grandgeorge, M., Gattel, P., Makula, M.E. and Scherrmann, J.M. (1991) Dose-Dependent Reversal of Acute Murine Colchicine Poisoning by Goat Colchicine-Specific Fab Fragments. *Toxicology*, **68**, 121-132. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(91\)90015-S](https://doi.org/10.1016/0300-483X(91)90015-S)
- [15] Eddleston, M., Fabresse, N., Thompson, A., Al Abdulla, I., Gregson, R., King, T., *et al.* (2018) Anti-Colchicines Fab Fragments Prevent Lethal Colchicines Toxicity in a Porcine model: A Pharmacokinetic and Clinical Study. *Clinical Toxicology*, **56**, 773-781. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1422510>