

秋水仙碱中毒临床诊治专家共识

中国医师协会急诊医师分会 中华医学会急诊医学分会 中国医师协会急救复苏和灾难医学专业委员会 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会 北京急诊医学学会 浙江省医学会急诊医学分会中毒学组

通信作者: 卢中秋, Email: lzq640815@163.com; 于学忠, Email: yxz@medmail.com.cn; 吕传柱, Email: lvchuanzhu677@126.com; 张新超, Email: xinchaouz@163.com; 马岳峰, Email: yuefengma@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.02.006

秋水仙碱 (colchicine, Col) 是一种草酚酮类生物碱, 1820 年从秋水仙的球茎中分离出来并命名。秋水仙碱的临床应用极为广泛, 是痛风性关节炎、地中海热、心包炎等疾病的治疗常用药物, 它的衍生物也可用于抗癌药物的合成^[1-3]。然而, 秋水仙碱的治疗窗窄, 老年人及肾功能不全者更易蓄积导致中毒。食用黄花菜也可导致秋水仙碱中毒, 近年秋水仙碱急性中毒的报道也呈上升趋势, 且具有较高的致死致残率^[4-5]。研究报道, 秋水仙碱病死率在 10%~14.3%^[6-7]。当前, 医护人员对秋水仙碱中毒诊治缺乏统一的认识和应有的规范, 需制定相应的专家共识以指导临床实践。

本专家共识由来自急诊医学、风湿免疫学、药理学等学科的专家组成编写委员会, 首先经过编写委员会讨论, 拟定秋水仙碱中毒的临床相关问题, 向中国医师协会急诊医师分会等各专家发放调查问卷, 最终确定十五个主要临床问题。基于上述临床问题, 以秋水仙碱、秋水仙碱中毒为中文检索词, 以 Colchicine 和 colchicine poisoning 为英文检索词搜索中国知网数据库、万方数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Cochrane Library、SpringerLink、Web of Science, 检索时间截止至 2022 年 11 月, 共检索中英文文献 122 篇。经过证据收集、评价, 形成推荐意见和推荐分级, 完成终稿, 共识注册编号: PREPARE-2022CN741。由于研究缺少强的循证证据, 本共识采用改良 Delphi 法达成共识的推荐意见, 并向急诊医学及相关专业的专家发放问卷。每条推荐意见至少需要获得 80% 专家的赞成。本专家共识中, 证据水平分为高、中、低三级 (见表 1)。

1 秋水仙碱毒 (药) 代动力学及毒理机制

1.1 秋水仙碱的理化性质

秋水仙碱化学名称是 N-(5,6,7,9-四氢-1,2,3,10-四甲

氧基-9-氧-苯并[α]庚间三烯并庚间三烯-7-基)乙酰胺, 易溶于醇、苯、乙酸和氯仿, 难溶于醚。见表 2。

表 1 证据水平分级标准

证据水平	描述
高	未来的研究几乎不可能改变现有评估结果的可信度
中	未来的研究可能对现有的评估结果产生重要影响, 从而可能改变当前推荐
低	未来的研究很可能对现有的评估结果产生重要影响, 从而很可能改变当前推荐

表 2 秋水仙碱的理化性质

参数	秋水仙碱性性质
化学名称	N-(5,6,7,9-四氢-1,2,3,10-四甲氧基-9-氧-苯并[α]庚间三烯并庚间三烯-7-基)乙酰胺
化学式	C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₆
相对分子质量	399.437
物理状态	淡黄色结晶粉末、无臭、遇光变深
溶解性	易溶于醇、苯、乙酸和氯仿, 难溶于醚
蛋白结合率	10% ~ 34%
pH	5.9(0.5% 水溶液)
稳定性	相对稳定, 对光敏感, 与强氧化剂不相容
表观分布容积	7~21 L/kg
毒性	小鼠口服 LD ₅₀ : 25.53 mg/kg, 大鼠静脉注射 LD ₅₀ : 1.6 mg/kg

1.2 秋水仙碱毒 (药) 代动力学

(1) 吸收与分布: 秋水仙碱片剂口服后经胃肠道迅速吸收, 主要吸收部位是空肠和回肠, 服药后 0.5 h ~ 3 h 达血药浓度峰值, 口服 2 mg 的血药峰值约为 2.2 ng/mL, 生物利用度为 24% ~ 88%, 目前报道的表观分布容积为 7 ~ 21 L/kg^[8-11]。由于表观分布容积较大, 秋水仙碱进入机体后迅速分布于各组织, 在人体内白细胞、肾、肝、脾、肠道内浓度高, 可通过血脑屏障进入脑组织, 通过胎盘屏障进入胎儿, 由于肠肝循环, 进入肠道的秋水仙碱可再次吸收入血^[2,11-14]。治疗剂量无明确对应的浓度范围。

(2) 代谢与排泄: 秋水仙碱血浆蛋白结合率

10% ~ 34%，清除半衰期平均为 4.4 h ~ 16 h，中毒患者为 11 h ~ 32 h，停药后药物排泄仍持续约 10 d^[11,15]。秋水仙碱主要经肝脏代谢，CYP3A4 代谢酶通过脱甲基化将秋水仙碱代谢为 2-O-CoI、3-O-CoI 和 10-O-CoI 等参与代谢过程^[16]。秋水仙碱大部分经过胆汁排泄，约 10% ~ 20% 以原形经肾排泄，由 ABCB1 基因编码的 P-糖蛋白通过跨膜作用介导秋水仙碱进入血脑屏障、肠腔、胆道、近曲小管参与分布和排泄过程，当肝功能受损时，肾脏排泄增加，当肾功能受损时，半衰期延长^[17-20]。

推荐意见 1：秋水仙碱易导致中毒，口服吸收迅速，中毒需引起重视。（证据水平：高，一致率 96.8%）

1.3 秋水仙碱的毒理机制

秋水仙碱进入体内后选择性与有丝分裂细胞中微管蛋白亚单位结合，阻断有丝分裂纺锤体形成，有丝分裂受阻^[11]。在细胞有丝分裂较强的组织如胃肠道、骨髓、毛囊更加显著。当秋水仙碱与肌细胞微管蛋白结合后，可造成对骨骼肌、心肌细胞直接毒性作用，与中性粒细胞微管蛋白结合，改变细胞膜结构，抑制细胞趋化、黏附和吞噬作用^[21-24]。动物研究显示，秋水仙碱能破坏肠道上皮绒毛结构，增加细胞凋亡，改变细胞通透性，破坏肠屏障功能，进一步导致脓毒症发生^[25]。

2 秋水仙碱中毒的临床表现

急性中毒是指一次性大剂量或多次摄入一定剂量秋水仙碱引起机体急性病理生理变化，多器官功能障碍等临床表现出现较早且急。部分患者各种原因可导致药物积蓄而出现中毒表现。既往服用秋水仙碱的老年人、肝肾功能不全患者中毒多见，患者症状比较隐匿，易漏诊误诊。

秋水仙碱中毒潜伏期约为 1 h~3 h^[26]。急性中毒的临床过程可分为胃肠功能紊乱期、多器官功能障碍期和恢复期这三个阶段。主要临床表现见表 3。

(1) 胃肠功能紊乱期。一般在中毒后 24 h 内。胃肠道症状往往是秋水仙碱中毒首发、最常见症状。轻度中毒仅表现为食欲减退、乏力、恶心、呕吐、腹痛、腹泻症状。严重者表现为反复恶心、呕吐、水样便，血便、肠梗阻，部分患者有水电解质和酸碱平衡紊乱、脱水等表现。腹部 CT 检查可见肠管扩张、积液、肠梗阻征象。

(2) 多器官功能障碍期。一般在中毒后 1 周内，是死亡高峰期，常累及的器官和系统如下^[27-30]。①胃肠道：胃肠功能损伤进一步加重，出现胃肠功能衰竭。②血液系统：一般出现在中毒后的 3~5 d，表现为骨髓造血功能受抑、全血细胞减少、再生障碍性贫血等，时间可持续 5~7 d。血小板减少容易导致出血、DIC 和失血性休克，而粒细胞和

红细胞减少导致感染易感性增加且难以控制，脓毒症和脓毒症休克的发生率高^[31-32]。③心脏：秋水仙碱干扰心肌细胞传导与兴奋性，降低收缩力，造成严重心律失常、急性心肌梗死、急性心力衰竭、心源性休克甚至心搏骤停^[33-34]。心肌损伤后血清心肌酶升高，心电图可表现为 ST 段改变^[35]。超声心动图可见心脏收缩活动下降、心脏增大。④呼吸系统：可出现呼吸费力、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征等。胸部 CT 检查可见肺部渗出、肺水肿表现。⑤肾脏：可出现血尿、少尿、无尿等急性肾功能衰竭表现。实验室检查表现为血肌酐升高及酸中毒。⑥肝脏损伤表现为黄疸、肝衰竭等，而肝衰竭使秋水仙碱代谢受阻，加重病情，造成恶性循环。实验室检查为肝功能各项指标异常。⑦中枢神经系统：可出现嗜睡、昏迷、抽搐等^[36]。⑧其他：可有皮疹、肌痛、横纹肌溶解等临床表现^[36-38]，实验室检查可见水电解质平衡紊乱。

秋水仙碱中毒患者多因严重心律失常、心源性休克、合并呼吸衰竭、循环衰竭的多器官功能衰竭而死亡^[39-40]。

(3) 恢复期。一般为中毒后 1~3 周，可出现脱发，四肢肌肉、周围神经病变^[36]。各器官系统功能逐渐恢复，骨髓抑制的患者可有白细胞回升，1~3 个月后毛发恢复^[35]。

表 3 秋水仙碱中毒各阶段主要临床表现

阶段	中毒时间	主要临床表现	特点
胃肠功能紊乱期	<24 h	反复恶心、呕吐、腹痛腹泻等胃肠道症状，严重者可有水样便、血便、肠梗阻，合并有脱水、水电解质和酸碱平衡紊乱等表现。	首发、最常见、易漏诊误诊
多器官功能障碍期	<1 周	胃肠功能损伤加重；骨髓抑制：出现全血细胞减少、再生障碍性贫血；心脏损害：严重心律失常、急性心梗、急性心力衰竭、心源性休克；肺脏损害：呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征；肝肾功能不全、意识障碍、抽搐、代谢性酸中毒、皮疹、肌痛、横纹肌溶解等。	死亡高峰期
恢复期	1 ~ 3 周	脱发、四肢肌肉、周围神经病变。骨髓抑制的患者可有白细胞回升，各器官系统功能逐渐恢复。1~3 月后毛发恢复生长。	器官功能恢复

3 诊断与鉴别诊断

3.1 诊断标准

3.1.1 临床诊断 明确的秋水仙碱用药史，出现相关临床表现者，在排除其他致病因素的情况下，可作出临床诊断。

3.1.2 确诊 符合临床诊断，并在血液、尿液、胃内容物检测出秋水仙碱。

3.2 鉴别诊断

早期需与急性胃肠炎、细菌性痢疾等疾病所致的胃肠

道功能紊乱相鉴别。出现休克需分析休克原因,需与原发感染导致的脓毒性休克以及其他类型的休克相鉴别。出现骨髓抑制需与原发的血液系统疾病进行鉴别诊断。

推荐意见 2: 秋水仙碱中毒起病隐匿,临床表现多样且无特异性。当出现临床难以解释的器官功能损伤,警惕秋水仙碱中毒,积极询问病史。(证据水平:高,一致率 93.6%)

推荐意见 3: 秋水仙碱中毒的临床诊断依赖于病史和临床表现的综合判断,常规检查血常规、血生化、血气和腹部 CT,急诊秋水仙碱浓度检测有利于早期确诊。(证据水平:中,一致率 90.3%)

3.3 病情评估和紧急处置

在首次诊疗后评估患者的意识、气道 (airway)、呼吸 (breathing) 和循环 (circulation)。给予常规措施“OMI”,即吸氧 (oxygen)、监护 (monitoring) 和建立静脉通路 (intravenous)。

秋水仙碱中毒严重程度尚无可靠评分系统,根据临床表现和中毒剂量,中毒严重程度可分为轻型、重型和危重型三类。

(1) 轻型中毒: 仅表现为轻度胃肠道症状且中毒剂量一般 $< 0.5 \text{ mg/kg}$ 。

(2) 重型中毒: 满足以下任一条件。① 出现肠梗阻、粒细胞减少、贫血、血小板减少,心肌损伤、肝损伤、肾损伤等器官损伤; ② 中毒剂量一般 $\geq 0.5 \text{ mg/kg}$ 但 $< 0.8 \text{ mg/kg}$ 。

(3) 危重型中毒: 满足以下任一条件。① 出现意识改变、呼吸衰竭或循环衰竭; ② 多器官功能衰竭; ③ 中毒剂量一般 $\geq 0.8 \text{ mg/kg}$ 。

由于临床上中毒剂量常难以明确,且秋水仙碱急性中毒临床表现具有阶段性特点,因此轻症患者仍要警惕其重症转化,需密切监护。当出现意识障碍、呼吸衰竭时注意气道保护,必要时予无创/有创通气;当出现循环衰竭予液体复苏及血管活性药物应用。详细询问患者有无痛风、秋水仙碱服药等病史。并完成包括血常规、血生化、血气分析在内的实验室检查,有条件者应测定秋水仙碱浓度。全血浓度测定一般高于血浆浓度。常规行心电图、胸腹部 CT 检查。持续监测心率、血压、血氧饱和度,动态评估各器官功能情况。

推荐意见 4: 推荐根据临床表现和中毒剂量对秋水仙碱急性中毒患者进行严重程度分层,以指导治疗。仍要警惕轻症向重症转化,需密切监护。(证据水平:中,一致率 93.6%)

4 秋水仙碱中毒的治疗

秋水仙碱中毒无特效解毒剂。治疗遵循中毒救治原则,

包括减少毒物吸收、促进毒物排出、药物应用和器官功能支持治疗。急性秋水仙碱中毒救治流程图见图 1。

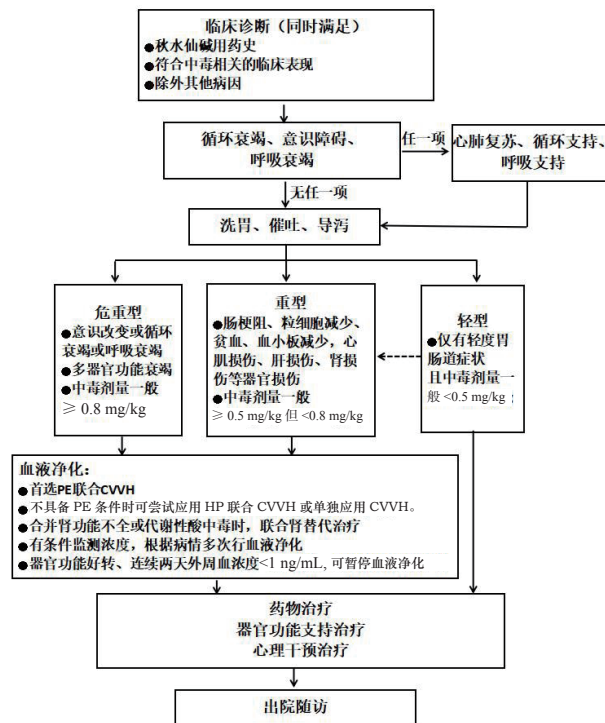


图 1 秋水仙碱中毒救治流程图

4.1 减少毒物吸收

(1) 洗胃: 秋水仙碱口服吸收迅速,在中毒后应尽早洗胃,胃排空障碍者可延长至 4 h~6 h,超过 6 h 仍可酌情洗胃,常用温水洗胃,也有报道可用 5% 碳酸氢钠溶液或 0.5% 活性炭混悬液洗胃^[41-42]。避免使用高锰酸钾等氧化剂洗胃,以免造成毒性加重。

(2) 吸附与导泻: 体外实验显示,活性炭能有效结合秋水仙碱,能较好的清除秋水仙碱。秋水仙碱经空肠、回肠吸收,因此推荐常规应用活性炭吸附,也可用蒙脱石散吸附^[43-45]。应用甘露醇、生大黄等导泻。

推荐意见 5: 急性秋水仙碱中毒洗胃应尽早进行,超过 6 h 仍可酌情洗胃。常规予吸附和导泻。(证据水平:中,一致率 96.8%)

4.2 促进毒物排出

(1) 血液净化: 秋水仙碱为脂溶性生物碱,中等相对分子质量,蛋白结合率低而表观分布容积大。研究显示,血浆置换 (PE) 联合连续性静脉-静脉血液滤过 (CVVH) 能发挥较好的救治效果,有效改善预后。国内外报道显示多次应用 PE 成功救治的案例^[46-48]。因此专家组推荐:对于重型或危重型患者尽早行血液净化治疗,首选 PE 联合 CVVH,不具备 PE 条件时可尝试应用 HP 联合 CVVH 或单独应用 CVVH。当合并肾功能不全或代谢性酸中毒时,应

当联合肾替代治疗。有研究报道血液灌流和血液透析对秋水仙碱中毒无治疗效果^[3]。目前关于秋水仙碱中毒血液净化方案需更进一步随机对照研究。

血液净化实施过程中动态评估患者器官功能,有条件者动态监测秋水仙碱浓度,病情危重患者应多次进行。当器官功能好转、连续 2 d 外周血秋水仙碱浓度 < 1 ng/mL 时,可暂停血液净化。需要注意的是,秋水仙碱所致骨髓抑制、血液净化过程需抗凝、血液净化可能导致血小板减少、凝血功能异常等问题。需严密监测血常规、凝血功能,警惕出血、DIC 风险。

(2) 在保证循环稳定的前提下,充分补液联合利尿有助于秋水仙碱排出。因秋水仙碱存在体内肝肠循环,应用活性炭也可促进排泄。可加用利胆药物^[42]促进胆汁排泄,减少肠肝循环。注意及时补充电解质,防治内环境紊乱。

推荐意见 6: 重型或危重型患者尽早行血液净化治疗,首选 PE 联合 CVVH,不具备 PE 条件时可尝试应用 HP 联合 CVVH 或单独应用 CVVH。(证据水平:中,一致率 96.8%)

推荐意见 7: 当器官功能好转、连续 2 d 外周血秋水仙碱浓度 < 1 ng/mL 时,可暂停血液净化。(证据水平:低,一致率 96.8%)

4.3 药物应用

(1) 促进造血:秋水仙碱中毒所致骨髓抑制可造成严重并发症,恢复骨髓造血功能十分重要。应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)与血小板生成素(TPO)可缩短中性粒细胞和血小板减少持续时间^[46]。

(2) 抗菌药物:秋水仙碱破坏肠屏障功能、骨髓抑制均可致脓毒症发生。当出现感染高风险如粒细胞缺乏时,可予抗菌药物预防感染。当存在感染相关证据时,根据感染部位、轻重、病原菌合理应用抗生素。

(3) 糖皮质激素:激素具有抗炎、减轻免疫反应、减轻细胞损伤、刺激造血、改善休克等作用。目前对于激素在秋水仙碱中的应用缺乏随机对照研究,因此专家组不作推荐。

(4) 其他药物:秋水仙碱中毒解毒剂如 Fab 片段、脂质运载蛋白(Lcn2)及 MLN4924 需更多应用研究^[49]。抗氧化剂、脂肪乳剂更缺乏循证医学证据。用药过程中应尽量避免 CYP3A4 和 P-糖蛋白抑制剂以增加秋水仙碱毒性^[50-52]。

4.4 器官功能支持治疗

入院患者常规予抑酸、保护胃黏膜、保护心肌、护肝等治疗。出现肠梗阻时予胃肠减压、灌肠;出现全血细胞减少、凝血功能异常,予输注血制品;出现抽搐时,予镇静、控制抽搐、改善脑水肿。对于血气电解质平衡维持、营养

支持同样重要。ECMO 可能为持续心源性休克的支持提供新的治疗方法^[53]。

推荐意见 8: 常规予胃肠道、心脏、肝脏保护用药。中毒导致骨髓抑制可应用 G-CSF 和 TPO 以促进造血。当出现感染高风险可予抗菌药物预防感染,当明确感染时应加用抗生素。(证据水平:中,一致率 90.3%)

4.5 心理干预治疗

成立秋水仙碱中毒患者护理小组,建立患者-家属-护士三位一体护理模式,积极与患者沟通,了解患者内心情感,理解患者心理与行为反应,分析问题所在,针对性地进行心理干预^[54]。可通过认知行为疗法(CBT)使患者了解自身行为错误,形成正确认知并改正错误行为^[55]。密切关注患者情绪变化,关心、体贴患者,帮助树立正确生活和康复信心。指导家属正确对待中毒事件,协同护理,促进早日康复。

推荐意见 9: 积极沟通,了解患者心理需求,针对性的进行心理干预,关心、体贴患者,促进早日康复。(证据水平:中,一致率 100%)

5 预后与随访

秋水仙碱中毒剂量与预后密切相关,治疗剂量与中毒剂量无明确界定,对最适血药浓度存有争议。一般认为,当一次性口服超过 0.5 mg/kg 时可致死^[56]。目前,口服秋水仙碱致死最低剂量为 7 mg~26 mg;也有见中毒剂量为 0.33 mg/kg,中毒 3 d 测得外周血浓度为 1.6 ng/mL 时死亡;最大可耐受口服 90 mg,中毒剂量为 1.38 mg/kg 的病例报道^[9,57-58]。首次血浆秋水仙碱浓度与中毒时间乘积可作为中毒预后的早期预测因子^[59]。秋水仙碱中毒出院患者应定期随访 1~2 月,复查血常规、血生化、血气分析、心电图并关注有无四肢肌力和周围神经病变情况。

推荐意见 10: 秋水仙碱中毒出院患者随访 1~2 个月,复查血常规、肝肾功能、心电图并关注有无四肢肌力和周围神经病变情况。(证据水平:中,一致率 100%)

6 秋水仙碱中毒的预防

开展宣传教育,少吃或不吃新鲜黄花菜,加强药品管制与处方管理,有精神或心理问题人群避免接触药物以防止急性中毒事件发生。由正规医院的专科医生开具处方按医嘱用药。严格掌握用药适应证及禁忌证,避免过量用药,对于老年人或肝肾功能不全者应个体化调整用药剂量。与其他药物合用时,需咨询医务人员,避免药物蓄积中毒。用药期间需密切监测血常规及肝、肾等器官功能指标,有条件者检测秋水仙碱浓度。对于服用秋水仙碱的人群,如

出现胃肠道症状, 应及时就医。秋水仙碱中毒高危因素见表 4。

表 4 秋水仙碱中毒高危因素 (POCP)

项目
人群 (population): 老年人、长期用药、有精神或心理问题人群
器官功能障碍 (organ dysfunction): 肝肾功能不全
药物相互作用
CYP3A4 抑制剂: 葡萄柚汁、西咪替丁、胺碘酮、维拉帕米、环丙沙星、克拉霉素、异烟肼、伏立康唑、伊曲康唑、酮康唑、环孢素、伊马替尼等
P-糖蛋白抑制剂: 阿托伐他汀、辛伐他汀、地尔硫卓、维拉帕米、普罗帕酮、奎尼丁、氢化可的松、红霉素、伊曲康唑、酮康唑、环孢素、他克莫司等

推荐意见 11: 临床上需评估高危人群, 指导秋水仙碱合理用药, 以减少中毒发生。合并有多个高危因素的避免服用秋水仙碱。(证据水平: 高, 一致率 100%)

本共识主要基于文献复习及各专家临床实践经验, 并经过反复讨论与修改后制定, 旨在为我国秋水仙碱中毒的诊治提供一个可遵循的初步规范。由于秋水仙碱中毒文献数量不多, 相关实验研究较少, 有关秋水仙碱中毒诊治研究的临床证据也明显不足, 因此, 本共识难免存在不足, 有待后续更新与完善。

执笔人: 陈潇荣、赵光举、张敏、唐虎、唐亚慧

参与共识制定专家: (按姓名汉语拼音为序): 陈丹 (温州医科大学附属第一医院)、曹钰 (四川大学华西医院)、柴艳芬 (天津医科大学总医院)、邓颖 (哈尔滨医科大学附属第二医院)、方邦江 (上海中医药大学附属龙华医院)、高艳霞 (郑州大学第一附属医院)、何飞 (南京鼓楼医院)、黄亮 (南昌大学一附院)、何小军 (中华急诊医学杂志编辑部)、兰超 (郑州大学第一附属医院)、吕传柱 (四川省医学科学院·四川省人民医院)、刘刚 (重庆医科大学附属大学城医院)、梁欢 (西安交通大学第一附属医院)、李萌芳 (温州医科大学附属第一医院)、李小刚 (中南大学湘雅医院)、卢阳 (温州市人民医院)、李毅 (北京协和医院)、卢中秋 (温州医科大学附属第一医院)、马岳峰 (浙江大学医学院附属第二医院)、聂时南 (东部战区总医院)、钱传云 (昆明医科大学第一附属医院)、史继学 (山东第一医科大学第二附属医院)、宋维 (海南省人民医院)、田英平 (河北医科大学第二医院)、吴斌 (温州医科大学附属第一医院)、魏捷 (武汉大学人民医院)、邢吉红 (吉林大学第一医院)、于学忠 (北京协和医院)、杨立山 (宁夏医科大学总医院)、郑粉双 (云南大学附属医院)、赵光举 (温州医科大学附属第一医院)、张泓 (安徽医科大学第一附属医院)、朱华栋 (北京协和医院)、张剑峰 (广西医科大学第二附属医院)、张劲松 (南

京医科大学第一附属医院)、赵敏 (中国医科大学附属盛京医院)、周荣斌 (解放军总医院第七医学中心)、张斯龙 (中华急诊医学杂志编辑部)、张新超 (北京医院)、赵晓东 (中国人民解放军总医院第四医学中心)、张秀华 (温州医科大学附属第一医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Imazio M, Gaita F. Colchicine for cardiovascular medicine[J]. *Future Cardiol*, 2016, 12(1): 9-16. DOI: 10.2217/fca.15.59.
- [2] Goto H, Yano S, Zhang HL, et al. Activity of a new vascular targeting agent, ZD6126, in pulmonary metastases by human lung adenocarcinoma in nude mice[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(13): 3711-3715.
- [3] Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial mediterranean fever[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4): 644-651. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
- [4] 朱准, 夏斌, 贺炜, 等. 黄花菜与秋水仙碱的研究进展 [J]. *中医药导报*, 2021, 27(10): 127-131. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2021.10.028.
- [5] 俸世林. 鲜黄花菜中毒 18 例临床分析 [J]. *中国医疗前沿*, 2007, 2(10): 98. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5552.2007.10.071.
- [6] 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.
- [7] Wijerathna TM, Gawarammana IB, Mohamed F, et al. Epidemiology, toxicokinetics and biomarkers after self-poisoning with gloriosa superba[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2019, 57(11): 1080-1086. DOI: 10.1080/15563650.2019.1581939.
- [8] Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, et al. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses[J]. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36(10): 874-883. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1996.tb04753.x.
- [9] Alaygut D, Kilic SC, Kaya, et al. Assessment of 17 pediatric cases with colchicine poisoning in a 2-year period[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2016, 32(3): 168-172. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000728.
- [10] Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today[J]. *Jt Bone Spine*, 2006, 73(6): 672-678. DOI: 10.1016/j.jbspin.2006.03.006.
- [11] 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.
- [12] Cisternino S, Rousselle C, Debray M, et al. In vivo saturation of the transport of vinblastine and colchicine by P-glycoprotein at the rat

- blood-brain barrier[J]. *Pharm Res*, 2003, 20(10): 1607-1611. DOI: 10.1023/a:1026187301648.
- [13] Louchet M, Sibiude J, Peytavin G, et al. Placental transfer and safety in pregnancy of medications under investigation to treat coronavirus disease 2019[J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020, 2(3): 100159. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100159.
- [14] Erden A, Karagoz H, Gümüşcü HH, et al. Colchicine intoxication: a report of two suicide cases[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2013, 9: 505-509. DOI: 10.2147/TCRM.S54558.
- [15] Wallace SL, Ertel NH. Plasma levels of colchicine after oral administration of a single dose[J]. *Metabolism*, 1973, 22(5): 749-753. DOI: 10.1016/0026-0495(73)90247-3.
- [16] Chappay O, Scherrmann JM. La colchicine: données récentes sur sa pharmacocinétique et sa pharmacologie clinique[J]. *La Revue De Médecine Interne*, 1995, 16(10): 782-789. DOI: 10.1016/0248-8663(96)80790-9.
- [17] Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38(6): 411-419. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.006.
- [18] Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists[J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21(6): 503-508. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.09.010.
- [19] Gunasekaran K, Mathew DE, Sudarsan TI, et al. Fatal colchicine intoxication by ingestion of *Gloriosa superba* tubers[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(5): e228718. DOI: 10.1136/bcr-2018-228718.
- [20] 杜莹珏, 刘维超, 陈茜, 等. 秋水仙碱致慢性肾脏病患者肌肉病变 1 例 [J]. *北京大学学报 (医学版)*, 2021, 53(6): 1188-1190. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2021.06.030.
- [21] Lange U, Schumann C, Schmidt KL. Current aspects of colchicine therapy: classical indications and new therapeutic uses[J]. *Eur J Med Res*, 2001, 6(4): 150-160.
- [22] Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2002, 4(3): 252-256. DOI: 10.1007/s11926-002-0073-2.
- [23] Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today[J]. *Joint Bone Spine*, 2006, 73(6): 672-678. DOI: 10.1016/j.jbspin.2006.03.006.
- [24] 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.
- [25] Horioka K, Tanaka H, Isozaki S, et al. Acute colchicine poisoning causes endotoxemia via the destruction of intestinal barrier function: the curative effect of endotoxin prevention in a murine model[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(1): 132-140. DOI: 10.1007/s10620-019-05729-w.
- [26] 安永明, 黄惠结, 张志威. 秋水仙碱中毒致死法医学鉴定 1 例 [J]. *法医学杂志*, 2021, 37(5): 729-731. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2019.490809.
- [27] 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.
- [28] Lin PF, Cheng CY, Fang CL, et al. Colchicine poisoning: an unusual cause of diarrhea with multiorgan failure[J]. *J Exp Clin Med*, 2013, 5(6): 235-236. DOI: 10.1016/j.jecm.2013.10.003.
- [29] Vatansever G, Karadeniz C, Kendirli T. An insidious danger in children with familial mediterranean fever: colchicine intoxication[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2015, 31(9): 652-653. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000545.
- [30] Kisaarslan AP. Colchicine intoxication in children: four case reports[J]. *Arch Rheumatol*, 2015, 30(1): 67-70. DOI: 10.5606/archrheumatol.2015.4827.
- [31] Harris R, Marx G, Gillett M, et al. Colchicine-induced bone marrow suppression: treatment with granulocyte colony-stimulating factor[J]. *J Emerg Med*, 2000, 18(4): 435-440. DOI: 10.1016/s0736-4679(00)00160-8.
- [32] 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.
- [33] Biçer S, Soysal DD, Çtak A, et al. Acute colchicine intoxication in a child: a case report[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2007, 23(5): 314-317. DOI: 10.1097/01.pec.0000270163.84076.9f.
- [34] Grossenbacher F, Giodarno Orsini G, Cazaubon Y, et al. Myocardial infarction in relation to colchicine poisoning: a precipitating cause of refractory toxic cardiogenic shock[J]. *Therapie*, 2021, 76(1): 51-53. DOI: 10.1016/j.therap.2019.12.012.
- [35] 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.
- [36] Choi SS, Chan KF, Ng HK, et al. Colchicine-induced myopathy and neuropathy[J]. *Xianggang Yi Xue Za Zhi*, 1999, 5(2): 204-207.
- [37] 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.
- [38] 吕志杰, 王甜甜. 秋水仙碱中毒继发横纹肌溶解症及多器官功能障碍综合征 [J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(6): 327-329. DOI: 10.3760/ema.j.cn114015-20220128-00086.
- [39] Harris R, Marx G, Gillett M, et al. Colchicine-induced bone marrow suppression: treatment with granulocyte colony-stimulating factor[J]. *J Emerg Med*, 2000, 18(4): 435-440. DOI: 10.1016/s0736-4679(00)00160-8.
- [40] Biçer S, Soysal DD, Çtak A, et al. Acute colchicine intoxication in a child: a case report[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2007, 23(5): 314-317. DOI: 10.1097/01.pec.0000270163.84076.9f.

- [41] 中国医师协会急诊医师分会, 中国毒理学会中毒与救治专业委员会. 急性中毒诊断与治疗中国专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(11): 1361-1375. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.11.004.
- [42] 牛文凯, 邱泽武. 秋水仙碱中毒的诊断与处理 [J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(5): 368-369. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2006.05.013.
- [43] 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. DOI: 10.1080/15563650.2017.1325897.
- [44] Jayaprakash V, Ansell G, Galler D. Colchicine overdose: the devil is in the detail[J]. N Z Med J, 2007, 120(1248): U2402.
- [45] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识 (2022)[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(11): 1435-1444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.11.001.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Schaffer DH, Overbeek DL, Erickson TB, et al. Severe colchicine poisoning treated successfully with kidney replacement therapy and plasmapheresis: a case report[J]. Toxicol Commun, 2022, 6(1): 47-51. DOI: 10.1080/24734306.2022.2055817.
- [49] 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.
- [50] Rollot F, Pajot O, Chauvelot-Moachon L, et al. Acute colchicine intoxication during clarithromycin administration[J]. Ann Pharmacother, 2004, 38(12): 2074-2077. DOI: 10.1345/aph.1E197.
- [51] Cheng VCC, Ho PL, Yuen KY. Two probable cases of serious drug interaction between clarithromycin and colchicine[J]. South Med J, 2005, 98(8): 811-813. DOI: 10.1097/01.SMJ.0000163315.02563.B2.
- [52] Hung IF, Wu AK, Cheng VC, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(3): 291-300. DOI: 10.1086/431592.
- [53] Boisramé-Helms J, Rahmani H, Stiel L, et al. Extracorporeal life support in the treatment of colchicine poisoning[J]. Clin Toxicol (Phila), 2015, 53(8): 827-829.
- [54] 叶铭惠, 胡颖颖, 何春雷, 等. 青少年服毒自杀患者心理体验的质性研究 [J]. 中华护理杂志, 2021, 56(2): 250-254. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2021.02.015.
- [55] 胡颖颖, 叶铭惠, 王欣璐, 等. 认知行为疗法对服毒自杀患者心理健康状态的影响 [J]. 护理学杂志, 2022, 37(5): 70-73. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2022.05.070.
- [56] TOXICOLOGIE.ORG-Colchicine[EB/OL]. [2021-03-10].<https://toxicologie.org/colchicine/>.
- [57] Iosfina I, Lan J, Chin C, et al. Massive colchicine overdose with recovery[J]. Case Rep Nephrol Urol, 2012, 2(1): 20-24. DOI: 10.1159/000338269.
- [58] 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. DOI: 10.3109/15563650.2010.509101.
- [59] 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: 2022-12-20)

(本文编辑: 何小军)