

进一步认识和用好解毒剂是值得关注的问题

张劲松 乔莉

210029 南京, 南京医科大学第一附属医院急诊中心

通信作者: 张劲松, Email: zhangjs@njmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.11.002

基金项目: 国家自然科学基金(81571875, 81671899); 江苏省科技厅重点病种规范化诊疗研究(BL2014088); 江苏省自然科学基金(BK20131444); 江苏省高校优势学科建设工程资助项目(JX10231801)

To further understand and make good use of the antidote is an issue for concern Zhang Jinsong, Qiao Li

Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhang Jinsong, Email: zhangjs@njmu.edu.cn

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571875, 81671899); Program for Key disease of Jiangsu Province Science and Technology Department (BL2014088); Natural Science Found of Jiangsu Province (BK20131444); Project Funded by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD) (JX10231801)

解毒剂(antidote)一词来源于希腊语中的“antididonai”,意为“given against”,中文涵义为作用相互抵消。从相生相克辩证思维的角度,每种毒物都应有相应的拮抗剂。但现实与此相去甚远,可供临床使用的解毒剂也仅数十种而已。随着认识的加深,一些传统药物作为解毒剂的新作用被挖掘,新的解毒剂也在不断研发,这为临床急性中毒的治疗提供了有力的武器。虽然急性中毒临床常见,就具体中毒的毒品种而言,解毒剂的使用还是存在着一些值得关注的问题,如解毒剂的使用需掌握其适应证、时机、剂量、疗程、不良反应等方面的知识,临床医生由于实践的不足,使用能力方面存在差异。此外,解毒剂储备机制不健全也影响着解毒剂及时和合理地使用。因此有必要加深认识用好解毒剂。

1 结合临床应用分类解毒剂

解毒剂是指能终止或控制毒物对机体损害的一类药物。根据这一解释,从临床实际应用的角度,笔者曾提出将现有的解毒剂分为三类^[1]。第一类是指对某些特定毒物中毒有效的解毒剂,可称之为“特殊解毒剂”。这部分解毒剂的作用机制不尽相同,有些是直接拮抗中毒效应,如氟马西尼治疗苯二氮卓类药物中毒,称其为“拮抗剂”则更能突出“治本”的特点。有些则是缓解中毒症状,即所谓的“治标”,如阿托品通过竞争性受体结合而减轻有机磷中毒引起的M受体中毒症状。这类解毒剂有十余

种,包括重金属解毒剂、氰化物解毒剂以及特异性的蛇毒抗血清,肉毒抗血清等生物制剂。第二类是指对于某些中毒有明确的治疗效果,但是作用机制并不是针对毒物本身或者机制尚不明确的一类解毒剂,称之为“有效解毒剂”。如维生素K₁治疗抗凝血杀鼠剂中毒,静脉型水飞蓟素和乙酰半胱氨酸治疗肝损型蘑菇中毒等。这类药物还包括脂肪乳、胰高血糖素、美蓝等。第三类解毒剂可以非选择性地减轻中毒引起的炎症反应综合征、过氧化损伤,临床常用于治疗多种毒物中毒,并有一定的疗效,如活性炭、维生素C、维生素B₆、糖皮质激素、还原性谷胱甘肽、氧气等,又称之为“通用解毒剂”。这些药物在使用剂量和疗程方面往往未有统一的规范。虽然这样的分类不够完善,但在临床实践中,对于解毒剂的理解和认识有一定作用。

2 解毒剂使用中需要的关注

由于中毒临床的特殊性和伦理学的原因,现有的解毒剂大都缺乏高证据等级临床研究,其应用主要依据临床病案总结、动物实验数据、专家经验以及近年来的共识。而使用是否合适、利弊的权衡、剂量的个体化、如何面对不良反应、用药时机等方面都值得进一步深思。迄今为止,国内外临床尚无切实可行的解决方法。现从近期两种关注度较高的解毒剂来阐述该观点。

乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)近年来作为中毒性肝损伤的解毒剂已被国内外学者所重视。

它有口服和静脉两种剂型, 要求在对乙酰氨基酚中毒后 8~10 h 内给药; 两种剂型对治疗对乙酰氨基酚中毒的肝损伤同样有效。2011 年, NAC 注射剂型才在美国上市用于治疗对乙酰氨基酚中毒。近年, 国内也已有静脉剂型生产并上市。2011 年美国肝病学会的急性肝衰竭治疗共识^[2]、2014 年美国胃肠病学会的特异质型药物性肝损伤指南^[3]都推荐该药用于药物及毒蕈引起的肝损伤, 2015 年中华医学会肝病分会的药物性肝损伤诊治指南^[4]也推荐 NAC 用于重型急性肝衰竭患者。推荐用于急性中毒的治疗方案^[5]为: ①21 h 静脉治疗方案 成人 21 h 的 NAC 总量为 300 mg/kg。起始负荷量 150 mg/kg NAC 加入 5% 葡萄糖注射液 200 mL 中静滴 1 h, 随后 50 mg/kg NAC 加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL 中静滴 4 h, 最后 100 mg/kg NAC 加入 5% 葡萄糖注射液 1 000 mL 中静滴 16 h。②72 h 口服治疗方案 总量为 1 330 mg/kg, 首次负荷量 140 mg/kg; 4 h 后按 70 mg/kg 口服, 每 4 h 1 次, 共口服 17 次。其口服剂型作为祛痰剂使用时, 日剂量为 1.2 g; 而用于药物及毒蕈引起的急性肝衰竭治疗时, 成人患者第一个 24 h 的口服和静脉剂量分别为 28 g、15 g, 是祛痰剂量的 23 倍和 12.5 倍。且在治疗剂量时, 不同剂型的不良反应也存在差异^[5] (表 1)。口服剂型更容易出现恶心、呕吐, 而呕吐会影响药物的生物利用度; 静脉剂型最常见的不良反应为过敏, 严重者出现低血压、甚至死亡。但是, 在救治急性中毒时, 无疑静脉剂型具有更大的优势, 更适用重症中毒和不能耐受口服的患者。为减少相关不良反应, 已有学者研究新的给药方案^[6]。

表 1 乙酰半胱氨酸口服和静脉使用的比较

项目	口服使用	静脉使用
生物利用度	低 (10% ~ 30%)	
600 mg NAC 给药后血清峰浓度	16 μmol/L	300 μmol/L
不良反应	恶心、呕吐的发生率 50%, 还可见腹胀、腹泻、胃食管反流; 未见其他严重不良反应	过敏的发生率 2% ~ 6%, 如皮疹、脸红、呕吐、气道痉挛; 1% 的患者可出现严重过敏, 如低血压、死亡
弊	呕吐会延误治疗; 口服 1 h 后的药物吸收率低于静脉; 意识障碍者, 口服后可误吸	价格昂贵
利	价格便宜	推荐静脉: ①暴发性肝衰竭; ②无法口服; ③妊娠患者

脂肪乳最初的适应证是肠外营养, 有 10%、20%、30% 等不同浓度的静脉剂型。成人每日最大

推荐剂量为 3 g/kg, 以此计算 20% 脂肪乳每天最大剂量为 600 mL。起始剂量 5~10 滴/min, 0.5 h 后再逐渐增至 10~20 滴/min; 20% 脂肪乳 250 mL 的输注时间不少于 2.5 h, 30% 脂肪乳 250 mL 的输注时间不少于 4 h。近年来, 脂肪乳用于局麻药和其他脂溶性药物中毒的治疗及复苏, 已为临床所熟知。而在不同浓度的剂型方面, 相关指南提及的脂肪乳浓度为 20%。2016 年, 美国临床毒理学会、欧洲毒物中心和临床毒理学会等 6 个学会组成的脂肪乳工作组发布了脂肪乳治疗中毒的专家共识^[7], 分别指出了布比卡因、阿米替林、安非他酮、钙拮抗剂、可卡因、苯海拉明、拉莫三嗪、马拉硫磷等不同毒物中毒后, 在复苏、病危和非病危等三种不同程度病情时是否推荐或建议使用脂肪乳; 该共识还提出了非脂溶性 β-阻滞剂中毒时, 是否推荐或建议使用脂肪乳。用于复苏^[8]和血流动力学不稳定^[9]的药物中毒时, 脂肪乳需要在数分钟内静脉推注予负荷量 (1.5 mL/kg, 50 kg 成人即 75 mL), 继以小剂量维持 [0.25 mL/(kg·min), 50 kg 成人 30 min 即 375 mL]; 第 1 小时最大剂量 10 mL/kg (50 kg 成人即 500 mL), 其剂量和用法明显有别于作为肠外营养。有关脂肪乳静脉使用的不良反应报道如急性肾损伤、ARDS、高敏反应、脂肪栓塞、胰腺炎等^[10], 多来自作为肠外使用的报道, 这些不良反应虽然发生率不高, 但较为严重。而其作为解毒剂时, 短时间内超常规剂量给药后的不良反应, 还有待进一步观察。此外, 中毒危重状态下不良反应的发现和判断亦存在较大的困难。

急性中毒是具有地域和时代特征的疾病, 随着毒物的演变, 解毒剂的品种也在不断的更新。目前, 氰化物中毒可推荐的解毒剂方案有三种: 三药组合方案 (亚硝酸戊酯、亚硝酸钠、硫代硫酸钠), 两药组合方案 (美蓝、硫代硫酸钠), 单药方案 (维生素 B_{12a})^[11]。其中三药组合是经典的治疗方案, 国外通常以氰化物解毒包 (cyanide antidote package) 的方式储备, 一旦需要, 三药可同时提供。而我国在此方面存在较大的不足, 不能满足临床急救的需求。而维生素 B_{12a} 的使用国内尚无报道。

此外, 在临床急性中毒的救治中, 面对大量的中毒患者, 还要积极地关注国内外解毒剂的研究进展, 如目前临床使用的 4 种新型非维生素 K₁ 拮抗口服抗凝药 (non-vitamin K antagonist oral

anticoagulants, NOACs), 包括直接凝血酶抑制剂达比加群、Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班。与此同时 NOACs 的拮抗剂如 Idarucizumab、Andexanetalfa 和 Ciraparantag 也在不断研发中。2015 年 10 月, FDA 已批准人单克隆抗体片段 Idarucizumab^[12] (商品名为 Praxbind) 上市, 它与达比加群的亲和力为凝血酶的 350 倍, 竞争性阻碍达比加群与凝血酶的结合。此外, 还有些学者尝试烟碱受体拮抗剂和 β -受体激动剂治疗有机磷中毒^[13], 大剂量胰岛素和脂肪乳治疗钙离子受体拮抗剂和 β -受体阻滞剂所致的中毒性心源性休克^[14]。

3 熟练掌握常用解毒剂的临床应用

我国临床急性中毒的救治, 目前大多由综合性医院的急诊医师承担, 这些临床医师大多未经过系统的中毒临床学培训, 相应的毒理学、解毒剂的药理学和药物代谢动力学知识均相对缺乏。江苏省曾对综合医院急诊中毒救治能力进行过调查, 在定义中毒救治专业人员的标准时较为困惑, 当时设定为从事急诊工作 5 年以上, 并发表过临床中毒救治相关论文一篇及以上。如此可见在中毒救治专业人才方面的匮乏。就为数不多的流行病学数据可知, 我国常用的解毒剂有阿托品、长托宁、肱复能剂、氟马西尼、乙酰半胱氨酸、纳洛酮、治疗性抗体和维生素 (维生素 B₆、维生素 K₁), 美蓝、氰化物解毒剂等, 急诊临床医师应熟练掌握这些药物在急性中毒时的应用。对于不常用的解毒剂, 要咨询临床中毒学家, 注意经验的积累。同时, 相关机构应该组织培训这部分知识, 将中毒救治切实作为急诊科亚专业来建设, 要有相对固定的人员, 专门从事临床中毒的救治, 培养真正的临床中毒救治专家, 提高用药的合理性。

综上所述, 应积极开展我国中毒流行病学调查, 掌握常用解毒剂的适应证、使用方法, 关注使用过程中不良反应的监测, 在实践中不断积累经验, 结合病情灵活应用。同时加强人才培养和健全解毒剂储备的体系, 为提高中毒的救治水平而努力。

参考文献

[1] 乔莉, 张劲松. 我国急性中毒临床救治的现状与思考 [J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24 (11): 1193-1196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.11.001.
Qiao L, Zhang JS. Current situation and thinking of clinical treatment of acute poisoning in China [J]. Chin J Emerg Med,

2015, 24 (11): 1193-1196.
[2] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011 [J]. Hepatology, 2012, 55 (3): 965-967. DOI: 10.1002/hep.25551.
[3] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109 (7): 950-966. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.
[4] 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. 中华肝病杂志, 2015, 31 (11): 1752-1769. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.
The Study of Drug Induced Liver Disease of Chinese. Diagnosis and treatment guideline on drug-induced liver injury [J]. Chin J Hepatol, 2015, 23 (11): 1752-1769.
[5] Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. Goldfrank's toxicologic emergencies [M]. Ninth Edition. New York: McGraw-Hill, 2011: 500-507.
[6] Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2014, 383 (9918): 697-704. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62062-0.
[7] Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning [J]. Clin Toxicol (Phila), 2016, 53 (6): 1-25. DOI: 10.1080/15563650.2016.1214275.
[8] Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, et al. Part 10: Special circumstances of resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. Circulation, 2015, 132 (18 Suppl 2): S501-518. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000264.
[9] American College of Medical Toxicology. ACMT position statement: guidance for the use of intravenous lipid emulsion [J]. J Med Toxicol, 2016. [Epub ahead] DOI: 10.1007/s13181-016-0550-z.
[10] Hayes BD, Gosselin S, Calello DP, et al. Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration [J]. Clin Toxicol (Phila), 2016, 54 (5): 365-404. DOI: 10.3109/15563650.2016.1151528.
[11] Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. Goldfrank's toxicologic emergencies [M]. Ninth Edition. New York: McGraw-Hill, 1695-1697.
[12] Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (6): 511-520. DOI: 10.1056/NEJMoa1502000.
[13] Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new [J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 81 (3): 462-470. DOI: 10.1111/bcp.12784.
[14] Doepker B, Healy W, Cortez E, et al. High-dose insulin and intravenous lipidemulsion therapy for cardiogenic shock induced by intentional calcium-channel blocker and Beta-blocker overdose: a case series [J]. J Emerg Med, 2014, 46 (4): 486-490. DOI: 10.1016/j.jemermed.2013.08.135.

(收稿日期: 2016-10-13)

(本文编辑: 郑辛甜)