

临床药师参与1例铊中毒患者救治的体会

马春来^{1*}, 焦正¹, 俞海², 钟明康^{1#} (1. 复旦大学附属华山医院药剂科, 上海 200040; 2. 复旦大学附属华山医院神经内科, 上海 200040)

中图分类号 R994.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2103-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.32

摘要 目的: 探讨临床药师在慢性铊中毒患者救治中的作用。方法: 在1例慢性铊中毒患者救治中, 临床药师提供普鲁士蓝采购信息, 参与拟订治疗方案为普鲁士蓝2.64 g、qid, 并开展用药监护。结果: 该患者经普鲁士蓝解毒、补液、补钾、利尿、营养神经等治疗后好转出院。临床药师在药品采购信息查询、药物治疗方案拟订、药品不良反应监测等方面发挥了重要作用。结论: 临床药师应掌握急性中毒的药物治疗信息, 在少见中毒患者治疗过程中, 利用自己的专业知识, 参与药物治疗方案的设计和药学监护, 为像铊中毒等类似病例的诊治积累宝贵的临床经验, 以挽救患者生命。

关键词 临床药师; 铊中毒; 药学监护

Experience of Clinical Pharmacists Involved in the Treatment of a Case of Thallium Poisoning

MA Chun-lai¹, JIAO Zheng¹, YU Hai², ZHONG Ming-kang¹ (1. Dept. of Pharmacy, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Dept. of Neurology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the role of clinical pharmacists in clinical treatment of chronic thallium poisoning. METHODS: In the treatment of a case of chronic thallium poisoning, clinical pharmacists provided the information of Prussian blue procurement, participated in the formulation of treatment regimen (Prussian blue 2.64 g, qid) and developed medication monitoring. RESULTS: The patient was detoxified by Prussian blue and received adjunctive treatment such as fluid and potassium supplement, diuretic and nerve nutrition therapy; the symptoms were improved before discharged. Clinical pharmacists played an important role in drug procurement information query, the formulation of drug treatment programs, adverse drug reaction monitoring. CONCLUSIONS: Clinical pharmacist should master the information of drug treatment for acute poisoning, and participate in the design of drug treatment programs and pharmaceutical care using professional knowledge during the treatment of rare poisoning to accumulate invaluable experience for poisoning cases as thallium poisoning and save lives.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Thallium poisoning; Pharmaceutical care

铊(Thallium)为剧毒重金属, 无色、无味, 溶于水, 中毒时往往不易察觉。铊的致死剂量为10~15 mg/kg, 儿童为5~7.5 mg/kg^[1-2]。急性中毒表现为典型的三联征: 胃肠炎、多发性神经病和脱发。慢性铊中毒临床表现主要是周围神经病、视神经病、视网膜病及脱发, 少数可出现中毒性脑病或中毒性精神病^[3]。在中国有散发的急性铊中毒的病例报道, 由于患者临床上出现症状时的表现不典型, 常常被误诊为胃肠炎、吉兰-巴雷综合征等其他疾病^[4-5]。

1 病例资料

患者, 男性, 48岁, 于晨起后出现胸部以下疼痛, 伴麻木感, 活动时出现, 休息时缓解, 患者活动未受限, 余无异常。患者次日就诊于当地医院, 血常规示白细胞为 $13.2 \times 10^9 L^{-1}$, 中性粒细胞百分比(N%)75%, 予头孢呋辛2.25 g、q12h抗感染治疗2 d未见效。患者既往有食管癌病史, 手术后恢复较好, 无其他特殊病史。起病后1周内, 患者疼痛部位逐渐累及胸部及四肢, 且疼痛程度逐渐加重, 无法下床活动, 但无明显乏力感。肌酶谱示: 乳酸脱氢酶284 U/L, 且有肌肉压痛, 考虑肌炎可能。来我院门诊查抗核抗体系列、风湿类风湿系列、免疫球

- sis[J]. *Ann Emerg Med*, 1999, 33(2): 166.
- [4] 朱德妹, 张婴元, 汪复, 等. 2010年上海地区细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2011, 11(6): 436.
- [5] 何礼贤, 肖永红, 陆权, 等. 国家抗微生物治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 197-202.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南

- 2010[J]. *中国高血压杂志*, 2011, 19(8): 701.
- [7] 刘晓东, 魏根福. 肾上腺皮质激素致儿童高血压脑病3例[J]. *中国医院药学杂志*, 1994, 14(11): 524.
- [8] 王海燕, 沈伟. 糖皮质激素在内科疾病中的合理应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 31.
- [9] 黄帮华, 蒋学华, 普燕芳, 等. ACEI和ARB联合治疗原发性高血压的系统评价[J]. *中国药房*, 2010, 21(34): 3 222.
- [10] 王海燕. 肾脏病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1 699-1 700.

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 021-52888712。E-mail: chunlaima@126.com

通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 021-52888377。E-mail: mkzhong@medmail.com.cn

(收稿日期: 2013-08-27 修回日期: 2014-03-04)

蛋白+补体、肿瘤相关指标、血沉、血常规均无异常,遂收治我院神经内科。患者1个月来血压(BP)偏高,190/110 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa),口服氢氯噻嗪 25 mg、qd,缬沙坦 80 mg、qd 及美托洛尔 12.5 mg、qd 控制血压。入院后体温 36.5℃、呼吸 21 次/min,心率 71 次/min,BP 140/80 mm Hg。神志清,双肺呼吸音清,心律齐,腹平软,无压痛,肝脾未及。四肢肌力 V 级,肌张力正常,双下肢压痛,疼痛评分 6 分(数字评分法)以膝关节以下明显,腱反射消失,病理征未引出,眼底检查未见视神经损害,初步诊断为多发性周围神经炎。入院后初始治疗方案给予腺苷钴胺 1 mg、三磷酸胞苷二钠 100 mg 营养神经,阿米替林 12.5 mg、qd、po 改善下肢疼痛症状,并完善各项检查寻找病因。

患者入院后出现大量脱发,呈束状脱落,约 30% 以上。各项检查结果:听诱发电位(BAEP)、体感诱发电位(SEP)均在正常范围,视诱发电位(VEP)示双眼 P100 波潜伏期均轻度延长;肌电图未见明显神经源性或肌源性损伤;脑脊液检查结果示红细胞 $130 \times 10^6 L^{-1}$,白细胞 $5 \times 10^9 L^{-1}$,潘氏试验(1+),脑脊液糖 5.1 mmol/L,蛋白 931 mg/L,氯化物 111 mmol/L;神经免疫学检查:血脑屏障明显破坏,脑脊液中 24 h 鞘蛋白 IgG 合成率偏高,并于患者的脑脊液中见到异于血清中的 IgG 条带。结合患者周围神经病变的表现,考虑为肿瘤相关疾病、卟啉病、中毒或单纯周围神经炎。为排除中毒可能,当日联系司法鉴定部门,进行毒物排查,结果血尿中铊浓度明显升高,血铊:230 ng/ml,尿铊:1 510 ng/ml,经职业病科会诊,初步诊断为铊中毒(轻度)。

2 药学服务

临床药师通过了解患者病史,查阅文献,协助制订用药方案,对患者进行药学监护,保证用药安全。药物治疗以清除体内毒物,保护受损神经和支持治疗为主。

2.1 药品的采购

普鲁士蓝(钾铁六氰高铁酸盐,Radiogardase)是铊中毒的解毒药物,未见国内有制药公司生产,是国家储备应急基本药物,须先联系中国疾病预防控制中心,启动应急程序,方能采购该药。明确诊断后,临床药师积极联系,第 2 天就购得了普鲁士蓝胶囊(规格:0.33 克×45 粒/瓶,产地:军事医学科学院放射与辐射医学研究所),为患者争取了有效的治疗时间。

2.2 药学监护过程

2.2.1 毒物清除治疗方案与监护。由于铊有较长的生理半衰期,如果不及时清除,会在体内存在数天甚至数月,造成神经功能不可逆转的损伤。因此,临床药师查阅文献(药品说明书、FDA 说明书、国内外病例报道),供临床医师参考。普鲁士蓝治疗铊中毒的报道较少,文献中普鲁士蓝的剂量从 1.7~20 g 不等,也有报道其常用量为 250 mg/(kg·d),分为 4 次服用,FDA 推荐方案为 3 g、tid。研究表明普鲁士蓝的疗效与剂量和疗程相关^[6],尚未有监测普鲁士蓝排铊疗效的量化指标^[7],临床主要监测血尿铊的含量和患者周围神经症状的改善程度。普鲁士蓝的主要不良反应是胃肠道反应和电解质紊乱,普鲁士蓝过量的主要症状包括顽固性便秘(10/42,发生率 24%)、肠梗阻或电解质严重下降,未见死亡或严重不良反应的报道,有活动性消化道溃疡或出血的患者禁用。经与临床药师讨论,经

治医师确定初始剂量为 3 g/d,分 3 次服用。嘱患者大量饮水,以促进铊的排泄,并注意观察患者消化道症状、外周神经功能的改善,监测患者肝肾功能、电解质。

普鲁士蓝可与其他元素如钾结合,导致电解质紊乱。参考《职业性铊中毒诊断标准》,在使用普鲁士蓝期间,使血钾浓度维持在 3.5~5.5 mmol/L,以利于铊的排泄^[4]。因此,给予氯化钾缓释片 3 g/d,并监测血钾,3 d 后复查血钾 3.9 mmol/L。用药后患者出现腹部不适,3 d 后自行消失。考虑到患者对普鲁士蓝的耐受性较好,临床药师建议增加普鲁士蓝剂量,并重新测定血和尿中铊的水平。患者体质量 60 kg,按照 250 mg/(kg·d),可以给到 5 g、tid。医师考虑到患者的耐受性,最终确定 2.64 g(0.33 g×8 片)、qid,密切观察病情变化。由于食物可以促进胆汁的分泌和肠肝循环,使更多的铊分布到胃肠道中与普鲁士蓝结合,因此药师建议患者进食时服用普鲁士蓝。

入院第 20 天患者双下肢疼痛感渐减轻(疼痛评分 2 分),可以逐步下床活动,但脱发仍继续,达 50% 以上。复查血铊:50.4 ng/ml,尿铊:261 ng/ml。丙氨酸氨基转移酶:53 U/L,天冬氨酸氨基转移酶 29 U/L(入院时患者肝功能:丙氨酸氨基转移酶 30 U/L,天冬氨酸氨基转移酶 20 U/L),遂口服多烯磷脂酰胆碱 456 mg、tid。入院第 28 天头发开始生长,四肢疼痛感消失,准予出院。复查血铊:12.2 ng/ml,尿铊:31.8 ng/ml,较前明显下降。血钾监测均在正常范围内。

2.2.2 营养神经等支持治疗。除解毒药物外,辅以大量补液、补钾、利尿、营养神经等支持疗法。给予该患者水溶性维生素和脂溶性维生素各 1 支、三磷酸腺苷二钠 100 mg、腺苷钴胺 1 mg、甲硫氨酸维 B₁₂注射液 10 ml 营养神经,阿米替林 12.5 mg、qn、po 改善疼痛症状,托拉塞米 5 mg、bid 利尿排毒。

3 讨论

3.1 金属铊及铊化合物中毒的机制

金属铊及铊化合物都有剧毒,口服、吸入和皮肤接触均引起中毒。放射性铊(²⁰¹Tl)的生理半衰期为 3 d,非放射性铊生物半衰期为 8~10 d,进入血液后 3% 分布到肾脏,97% 分布到各个器官^[1]。铊进入体内作用于 K⁺-Na⁺-ATP 酶,在含钾高的肌肉、神经和肝脏中聚集,产生肌肉酸痛、周围神经疼痛和肝脏功能损害。铊具有蓄积性,故其对肝功能的损害可能在中毒后一段时间出现;铊与细胞器、蛋白质的巯基结合,破坏生物活性,抑制氧化磷酸化,干扰能量产生;与核黄素结合,导致核黄蛋白合成减少,能量代谢障碍;与半胱氨酸的巯基结合,影响角质蛋白合成和棘层的生长,引起皮肤病变和脱发^[2]。

3.2 铊中毒的临床表现

临床上铊的神经毒性表现最突出,当出现胃肠道症状、周围神经病及脱发三联征时要高度怀疑铊中毒。除神经毒性外,还可引起肾脏、肝脏等多脏器的损害,同时伴有皮肤病变和脱发,往往因为脱发的表现而确诊^[2,7-8],急性铊中毒后 2~3 周出现头发束状脱落,并可在短期内出现斑秃或全秃,胡须、腋毛、阴毛和眉毛也会出现脱落,但因毛囊未受到破坏,一般于 4 周后再生。指(趾)甲白色横纹(Mees line)可于中毒后 3~4 周出现^[9]。在本例中,患者以周围神经症状为首发,表现为双下肢疼痛,后出现头发束状脱落。

3.3 铊中毒的诊断

铊中毒的诊断参考原卫生部 2010 年 3 月发布的《职业性

铊中毒诊断标准》^[9]。目前大部分学者认为测定患者尿液中的铊含量是确诊铊中毒的金标准。正常人血铊水平在2 ng/ml以下,血铊水平超过100 ng/ml或尿铊水平超过200 ng/ml时可以诊断为铊中毒。该患者血尿铊的水平明显升高,结合双下肢肌力下降、腱反射消失,并伴有疼痛、明显脱发等临床表现,铊中毒诊断明确。

3.4 铊中毒的治疗

铊中毒的治疗以血液净化、祛毒、大量补液、补钾、利尿、神经营养为主。血液净化(血液灌流和血液透析)是加速毒物排泄的有效方法,可使血铊浓度迅速下降,但血液净化只在铊中毒的最初48 h内有效,也就是铊离子在体内分布阶段,而且大量的新鲜血浆易引起过敏反应,该患者入院时已经超过了血液净化的最佳时间,故未使用血液净化方法^[10]。

普鲁士蓝是铊的解救剂,FDA于2003年批准用药,普鲁士蓝胶囊包含铁和氰化亚铁,不溶于水,口服后不经胃肠道吸收,它通过离子交换、吸附捕获铊和铯,对放射性和非放射性的铯和铊都有高度的亲和力。普鲁士蓝和铊直接结合,同时与通过肝肠循环重新进入胃肠道的铊结合,在胃肠道内形成不溶性复合物,通过排泄物排出体外。动物实验研究显示在1~50 mg/d范围内,普鲁士蓝的剂量和疗程与其对铊清除率呈正相关;而在50~100 mg/d的范围内,无明显相关性^[11]。不予治疗的话,铊的半衰期为8 d,经过普鲁士蓝治疗后为3 d。其他的螯合剂如二巯基丙醇(dimercaprol)、乙二胺四乙酸(EDTA)和青霉胺(penicillamine)效果不佳,而二硫代氨基甲酸盐(dithiocarbamate)虽能促进铊的排泄,但其亲脂性会引起铊重新分布加快,进入中枢神经系统,加重铊中毒性脑病,因此,禁用于铊的解毒^[1]。对于青霉胺治疗铊中毒目前尚无统一意见,有学者指出青霉胺会导致铊在体内重新分配进入中枢神经系统而加重病情^[12];但亦有研究指出青霉胺联合普鲁士蓝能提高生存率($P<0.05$),并且对于降低大部分组织的铊水平有统计学意义($P<0.05$),尤其是在下丘脑^[13]。在一项动物实验中,二巯丁二钠(2,3-dimercaptosuccinic acid,DMsA)不能降低铊中毒小鼠脑内铊含量,而普鲁士蓝却能降低脑内铊含量($P<0.01$)及降低死亡率^[14]。普鲁士蓝的不良反应主要是为胃肠道反应,如便秘,目前未有严重不良反应报道。

由于普鲁士蓝仅对铊的有清除作用,而对其引起的并发症没有作用,因此,应用普鲁士蓝的同时要合并支持疗法,如补钾、营养神经。补钾在铊中毒的解救中非常必要,铊在体内的分布与钾相似,这是因为铊和钾离子有相似的电荷和离子半径,铊也分布到富钾的组织,如肌肉中,从而产生肌肉疼痛。钾离子可以替换铊离子,有助于铊从组织中清除。但也有学者主张在最初48 h内不补钾,因为可能会引起细胞内游离铊离子浓度升高,导致患者过度兴奋和坐立不安^[11]。成人补钾量一般3~4 g左右,并根据患者血钾水平调整剂量。

支持治疗以补液、利尿来促进铊的排泄,患者可以正常饮食,因此,建议患者大量饮水。给予托拉塞米5 mg, bid利尿。托拉塞米通过肝肾双通道代谢,有效减轻了肾脏负担和药物

蓄积;其醛固酮拮抗作用,使K⁺等电解质排泄量明显减少。应用水溶性维生素和脂溶性维生素、三磷酸腺苷二钠、腺苷钴胺、甲硫氨酸维B₁₂注射液进行神经营养,以改善患者周围神经损伤。患者的肝酶轻度升高不能排除铊中毒引起,或者是药物的不良反应,为预防肝功能的进一步损伤,给予保肝药物。

临床药师应掌握急性中毒的药物治疗信息,在少见中毒患者治疗过程中,利用自己的专业知识,参与药物治疗方案的设计和药学监护,为像铊中毒等类似病例的诊治积累宝贵的临床经验,以挽救患者生命。

参考文献

- [1] Moore D, House I, Dixon A. Thallium poisoning. Diagnosis may be elusive but alopecia is the clue[J]. *BMJ*, 1993, 306(6 891):1 527.
- [2] 赵国华,张梁,徐志军,等.急性铊中毒的临床特征与治疗[J]. *中华急诊医学杂志*, 2008, 17(5):538.
- [3] Tsai YT, Huang CC, Kuo HC, et al. Central nervous system effects in acute thallium poisoning[J]. *Neurotoxicology*, 2006, 27(2):291.
- [4] 裴翠粉,朱钧.铊中毒误诊为格林-巴利综合征[J]. *临床误诊误治*, 2012, 25(5):1.
- [5] 闫兆凤,姜兆刚,李作宁.1990—2010年我国铊中毒的流行特征[J]. *中国城乡企业卫生*, 2012(6):109.
- [6] Thompson DF, Callen ED. Soluble or insoluble prussian blue for radiocesium and thallium poisoning?[J]. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(9):1 509.
- [7] 于海涛,宿文革.急性铊中毒61例临床分析[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(10):124.
- [8] 赵赞梅,徐希娴.国内10年急性铊中毒病例评析[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010, 28(3):237.
- [9] 徐希娴,赵赞梅,关里,等.对职业性铊中毒标准修订的探讨[J]. *中国职业医学*, 2010, 37(1):55.
- [10] 沈伟,邱泽武,彭晓波.普鲁士蓝联合血液净化救治急性铊中毒2例[J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(6):419.
- [11] Al HF, Darwazeh G, Said A, et al. Acute thallium poisoning: series of ten cases[J]. *J Med Toxicol*, 2011, 7(4):306.
- [12] Hoffman RS. Thallium toxicity and the role of Prussian blue in therapy[J]. *Toxicol Rev*, 2003, 22(1):29.
- [13] Montes S, Perez-Barron G, Rubio-Osornio M, et al. Additive effect of DL-penicillamine plus Prussian blue for the antidotal treatment of thallotoxicosis in rats[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2011, 32(3):349.
- [14] Rusyniak DE, Kao LW, Nanagas KA, et al. Dimercaptosuccinic acid and Prussian blue in the treatment of acute thallium poisoning in rats[J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2003, 41(2):137.

(收稿日期:2013-12-05 修回日期:2013-12-26)