



论文

北京怀柔“4.23”急性可乐定中毒事件临床救治体会

王汉斌^①, 熊锡山^①, 孙成文^②, 刘晓玲^①, 陈芝^①, 胡琼芬^①, 向军琳^①, 杨红军^①,
宋宏彬^③, 王勇^③, 韩博^①

① 军事医学科学院附属医院肾内科, 北京 100071;

② 军事医学科学院附属医院毒检室, 北京 100071;

③ 军事医学科学院疾病预防控制中心, 北京 100071

E-mail: hanbin62616@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-07-19; 接受日期: 2011-08-12

doi: 10.1360/052011-600

摘要 本研究旨在观察群体性急性可乐定中毒的流行病学特点、临床表现及救治方法, 尤其是评价血液灌流(hemoperfusion, HP)治疗急性可乐定中毒的有效性和安全性. 通过对北京怀柔4.23急性可乐定中毒事件行流行病学调查, 分析所有80例患者的所有流行病学资料, 研究病情较重的34例患者的临床表现、治疗方案、预后情况. 采用HA230树脂血液灌流器数次HP治疗前后血可乐定、尿可乐定浓度的变化, 计算血可乐定浓度下降率, 及与常规内科治疗相比HP的排毒效率. 观察治疗前患者血压、心率及其他实验室指标如血小板、心肌酶谱、肝酶谱的变化并评价疗效及副作用. 研究发现急性可乐定中毒具有隐蔽性强, 发病潜伏期短, 症状重等特点, HP治疗可显著降低血可乐定水平, 短暂升高尿可乐定水平. 患者临床症状亦显著改善, 血可乐定的下降率为 $(81 \pm 12)\%$, 所有患者经间断HP治疗1~3次后血、尿可乐定水平接近正常. 随着患者血可乐定浓度渐趋正常, 其临床症状及实验室指标亦能明显改善, 短期HP治疗无明显副作用, 随访观察半月余, 未观察到后遗症. 群体性可乐定中毒常常具有危害人群广, 症状重, 风险大, 诊治难度大的特点, 重者致人死亡, 或者造成社会极大恐慌. 研究群体性可乐定中毒有浓厚的军事医学意义, HP是治疗可乐定中毒安全有效的治疗手段.

关键词可乐定中毒
血液灌流
低血压
心动过缓

可乐定亦称可乐宁, 为去甲肾上腺素能神经中枢部位的抗高血压药, 其抗高血压作用机制有两种: 其一, 兴奋延髓突触后膜受体, 从而兴奋抑制性神经原, 使外周交感神经活性降低; 其二, 可乐定还能激动外周交感神经突触, 具有可逆性抑制中枢神经特定部位乙酰胆碱的合成与释放, 并可逆性抑制中枢M受体, 从而具有阿托品样作用. 可乐定对各种类型的高血压都有一定的降压效果, 尤其适用于中度或

重度高血压^[1]. 注射给药可用于抢救高血压急症, 该药是比较安全的降压药, 常见副作用有口干、嗜睡、乏力、便秘、心动过缓等^[2]. 此外, 在该药用量过大或静脉推注速度过快时, 也可出现血压显著升高, 这与血浆中高浓度的可乐定激活外周血管 α -受体, 导致血管收缩有关^[3]. 可乐定及其化合物具有较高的毒性, 人体有可能接触或误服而导致可乐定中毒. 以往文献报道对可乐定中毒患者主要采用药物排毒方法

及其他对症支持治疗方法^[4-8]。本组患者均因误服过量可乐定原药而在短时间内出现口干、头晕、昏迷、血压及心率下降等症状,符合可乐定中毒的有关临床表现。本研究对所有患者的流行病学资料进行了系统分析,并采用 HA230 树脂血液灌流器对其中的 25 例急性中毒症状较重,并且需要升压/升心率药物的可乐定中毒患者分别行 HP 治疗 1~3 次,并检测了每次治疗后的血可乐定下降率及尿可乐定浓度改变情况,对 HP 治疗可乐定中毒的安全性和有效性进行了研究。

1 事件经过

2010年4月23日中午11时30分~13时30分,200多名游客在北京市怀柔区雁栖镇长园村的北京水岸山吧餐厅(以下简称“山吧”)就餐,自11时45分始陆续有约80名游客出现口干、嗜睡、头晕、乏力、胃肠不适等症状,随即被送至怀柔区第一医院治疗。该院随即请了北京多家医院专家进行了会诊,初步确定为“化学中毒”(具体毒物不详),经过军事医学科学院专家组会诊并结合毒检室检测报告确诊为急性可乐定中毒,并于第一时间将病情较重的14名患者转往军事医学科学院附属医院肾内科进一步诊治。此后的两天内,又有两批近20名患者从转入军事医学科学院附属医院肾内科。军事医学科学院附属医院肾内科救治的患者总数达到34人。对首批入院的14名患者,立即给予血液灌流和其他综合内科对症治疗,经过连夜奋力抢救,该14名患者在次日8时病情好转并趋平稳。4月24日后续又有20名患者入院后经过全面评价,其中的11名患者接受了1~3次不等

的血液灌流治疗。患者嗜睡、乏力、口干、头晕等症状随着治疗的深入而明显缓解,病情得到进一步控制。此间军事医学科学院疾病控制所的疾控专家对34名患者进行了流行病学调查。截至入院第三日,收治的34例患者病情全部缓解,口干、头晕、乏力、嗜睡等症状消失,均停用心电监护、停用升压、升心率等药物处理,恢复正常饮食,大部分患者已能下床活动。其中7名患者经复查血尿毒检、常规血尿生化检查及B超、心电图、胸片均无特殊异常,符合出院标准,至入院第6日,所有接诊的34例中毒患者均康复出院。

2 流行病学资料

2.1 发病时间分布

发病时间分布上看有两个高峰,分别为中毒当日12时30分和13时30分,可能与就餐时间有关(图1)。

2.2 潜伏期

潜伏期 30 min(中位数)(15~90 min)

2.3 主要临床症状

主要临床症状为:头晕(100%)、乏力(88.3%)、嗜睡(76.5%)、口干(67.6%),其他为视物模糊、口周麻痹、头痛、口齿不清、耳鸣等(表1)。

2.4 可疑就餐食物

根据食谱调查结果,可疑就餐食物为与原材料

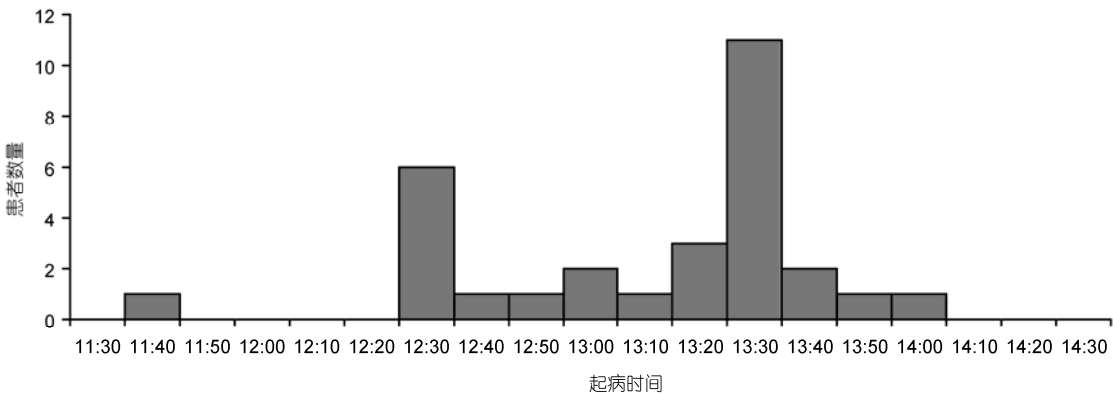


图1 起病时间分布

表 1 不同临床症状构成比

临床症状	例数(构成比%)
头晕	34(100)
乏力	30(88.2)
嗜睡	26(76.5)
口干	23(67.6)
视物模糊	9(26.5)
口周麻痹	5(14.7)
头痛	4(11.8)
口齿不清	3(8.8)
耳鸣	2(5.9)

茄子和淀粉有关的菜: 地三鲜、茄子贴饼锅、烧茄子。后经菜品的毒检示烹饪这些菜的淀粉中可乐定含量显著超标。

2.5 实验室检查

6 例中毒患者心肌酶升高, 其中磷酸肌酸激酶最高达 331 U/L, 肌酸激酶同工酶最高为 40 U/L, 5 例患者有轻度的肝功能异常, ALT 最高达 65 U/L。所有患者心电图示: 窦性心动过缓, 1 例合并频发室性早搏和二度 I 型房室传导阻滞。

3 临床救治情况

3.1 院前及外院急救

发病后, 所有 80 例患者由 120 急送至当地怀柔区第一医院, 给予补液、监测血压、心率、氧饱和度、呼吸, 静滴盐酸多巴胺、纳洛酮、硫酸阿托品注射液等处理, 嘱其卧床休息, 活性炭 100 片(口服 3 片/d), 但患者症状、体征缓解不明显, 遂请北京多家单位会诊, 初步考虑“化学中毒”, 但具体成分不详。当地卫生部门将患者所食用的所有剩余菜品取样检验, 于当晚在军事医学科学院附属医院毒检室率先明确诊断为可乐定中毒。

3.2 临床救治情况

入院后给予如下治疗:

(1) 急查血尿便常规、生化检查, 血尿毒检, 心电图及床旁胸部 X 线, 行心脏、腹部 B 超; (2) 急行血液灌流: 灌流器选择为健帆 330 型, 血流量 150~200 mL/min, 肝素用量为首剂 0.8~1.5 mg/kg, 追加 5~10 mg/h; (3) 药物治疗方面: ①预防感染治疗, 盐

酸莫西沙星 0.4 g 1/d; ②水化排毒素、营养支持、预防电解质紊乱, 葡萄糖氯化钠 500 mL+维生素 C 2g+维生素 B6 100 mg+门冬氨酸钾美 2 g+注射用三磷酸腺苷二钠 2 支 1/d; ③保肝治疗, 复方甘草酸苷 160 mg 2/d; ④营养心肌, 左卡尼汀 4 g 1/d, 磷酸肌酸钠 2 g 1/d; ⑤抗氧化改善微循环, 丹参酮 80 mg, 灯盏花素 100 mg 1/d; (4) 对于血压低于 90/50 mmHg 或者有明显体位性低血压者, 给予盐酸多巴胺静滴(10~30 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$); (5) 对于心率小于 45 次/min 持续 5 min 以上者, 给予静注硫酸阿托品注射液 1 mg 对症处理。

经积极治疗, 所有患者在入院 48 h 内均已停用多巴胺及阿托品, 能维持自主心率、血压而无明显不适主诉。复查血尿毒检, 可乐定浓度呈下降趋势。

3.3 毒检技术

采用 REMEDI HS 分析法、气相色谱质谱法、ICP-MS、核磁共振波谱法、液相法、LC-MS、气相法和化学法, 依据患者的群体发病及临床各种表现, 迅速确定为可乐定中毒。

3.4 疗效分析及结论

表 2 为患者经前 1~3 次 HP 治疗前后血、尿中可乐定含量。

从统计分析结果中可以看出, 血液灌流能明显地增加毒物的排出, 其疗效明显优于普通输液、利尿等常规疗效。血液灌流 2 h 内, 每小时平均血中可乐定浓度下降约为 4.63 mg/mL, 而通过常规输液利尿排毒 22 h 内, 每小时平均血中可乐定浓度下降约为 0.2 mg/mL, 远远低于血液灌流的排毒效率, 这个结论对于将来救治可乐定中毒, 并进而推广到其他急性化学中毒的趋毒治疗具有积极参考意义。

在血液灌流可能所致的副作用方面, 文献报道其副作用集中在如下方面: 生物相容性差所致低热症状、血小板下降、出血倾向等, 在这批患者的救治中, 先后有 25 例患者进行了 1~3 次血液灌流治疗, 现总结如下: (1) 低热症状。共有 11 例患者经过第一次血液灌流后出现低热症状, 体温波动于 37.1~37.6℃, 持续时间 12~24 h, 能自行好转, 接受第二、第三次血液灌流者, 均无发热反应。 (2) 血小板下降情况。有文献报道, 经过血液灌流患者, 血小板下降率约为 65%^[9,10], 但本研究统计分析后并未见血小板下降趋

表 2 25 例血液灌流患者前后血、尿中可乐定浓度情况表^{a)}

患者编号	灌流(次)	1 前 s—u (mg/mL)	1 后 s—u (mg/mL)	2 前 s—u (mg/mL)	2 后 s—u (mg/mL)	3 前 s—u (mg/mL)	3 后 s—u (mg/mL)
1	3	48.1~430.4	37.1~334.7	26.0~144.8	14.5~97.2	4.9~44.7	0~9.0
2	2	14.3~52.6	5.3~32.2	3.1~23.2	0~5.9		
3	2	11.5~190.9	3.5~130.1	0~14.3	0~4.8		
4	3	25.2~321.7	17.1~214.3	11.0~116.6	4.2~53.1	0~6.6	0~0
5	2	15.0~210.3	6.0~33.5	4.4~32.5	0~5.1		
6	2	8.2~148.5	4.3~54.2	3.2~23.9	0~14.7		
7	2	9.5~65.0	3.7~53.6	0~32.4	0~6.3		
8	2	8.1~57.8	4.4~33.6	3.1~13.1	0~0		
9	3	39.1~313.2	27.2~303.4	18.7~205.2	6.1~55.5	3.2~60.0	0~6.7
10	2	18.6~240.9	10.2~202.0	7.0~46.5	0~6.7		
11	3	59.2~320.1	33.0~300.7	26.0~154.3	6.0~32.7	3.8~6.6	0~3.0
12	1	8.9~161.5	3.1~55.0				
13	2	17.5~212.0	6.5~44.9	0~15.2	0~12.5		
14	2	34.0~590.7	26.7~432.0	19.0~230.1	5.0~60.1		
15	2	9.1~270.8	4.4~56.7	3.2~54.4	0~5.1		
16	2	24.4~400.2	9.0~340.4	4.2~97.0	0.4~19.5		
17	2	21.9~65.5	5.3~54.1	0~20.7	0~3.6		
18	2	25.1~97.5	8.3~72.9	5.9~31.6	0.1~7.1		
19	3	27.6~107.4	16.0~47.1	12.3~36.6	3.4~23.0	0~16.1	0~0
20	2	9.2~110.8	3.4~52.7	0~18.1	0~4.8		
21	2	8.4~28.7	3.8~12.9	0~7.7	0~5.0		
22	2	31.7~380.8	21.6~240.7	11.7~183.1	4.7~50.1		
23	3	30.2~380.7	21.3~230.0	15.8~89.9	3.2~81.5	0~24.1	0~0
24	1	4.1~61.8	0~15.8				
25	2	7.4~36.5	3.4~25.3	0~10.7	0~0		

a) 所有患者行血液灌流后血中可乐定含量显著下降, 对 HP 前后的血中可乐定下降值行配对 *t* 检验, *P*<0.01

势. 灌流前平均血小板含量为 2.22×10^{11} 个/L, 灌流后平均血小板含量为 1.69×10^{11} 个/L, 所有患者均未出现任何脏器内出血、皮肤粘膜出血点。

4 讨论

在急性化学中毒救治中, 迅速清除体内毒物可减少患者体内毒物蓄积, 阻断毒物的再次吸收, 防止中毒反跳导致病情加重, 是救治成功的关键^[11,12]。根据患者染毒途径的不同, 体内毒物清除方式亦不同。消化道中毒者可采取催吐、洗胃、导泻、灌肠等方式; 呼吸道感染患者可通过反复支气管肺泡灌洗排毒; 吸收入血的毒物给予血液净化疗法清除^[13]。在明确中毒原因的基础上, 根据毒物的毒理学特性、染毒途径制定整体救治原则, 根据患者具体病情分级实施。

可乐定中毒属罕见病例, 文献报道多由于误服或谋杀中毒等非正常途径接触所致。可乐定中毒可

累及全身, 包括消化道、神经系统、心血管及内分泌系统等。患者可表现为口干、嗜睡、头晕、乏力、便秘、心动过缓、恶心、呕吐、腹痛、痛性周围神经病、精神症状、脱发、血压下降、蛋白尿及肝功能异常。据文献报道, 可乐定中毒多发于婴幼儿, 因误服过量的可乐定所致, 临床救治以对症支持处理为主, 大量输液排出后患者症状常能恢复, 且不留明显后遗症。但若误服量大或者患者本身心血管功能差、合并其他基础疾病, 有部分患者因此而死亡^[15,16]。因此, 如何尽快地排出体内大量的可乐定, 恢复心脑血管功能的稳定性, 对于可乐定中毒事件的抢救意义重大。此次北京怀柔“4.23”可乐定中毒事件救治工作很好地把握了中毒救治的原则, 在研究快速驱毒的临床方案上也作出了许多新的尝试^[15], 第一时间行洗胃、活性炭吸附, 大量输液促进排毒等常规手段外, 采用了树脂灌流器吸附的方式排毒, 显著地增加了可乐定的排出, 值得推广。

参考文献

- 1 Conner C S, Watanabe A S. Clonidine overdose: a review. *Am J Hosp Pharm*, 1979, 36: 906–911
- 2 Langhan M, Chan G. Clonidine exposures, not toxicity. *J Pediatr*, 2006, 148: 565
- 3 Sinha Y, Cranswick N E. Clonidine poisoning in children: a recent experience. *J Paediatr Child Health*, 2004, 40: 678–680
- 4 Spiller H A, Klein-Schwartz W. Reply to clonidine exposures, not toxicity. *J Pediatr*, 2006, 149: 282–283
- 5 Seger D L. Clonidine toxicity revisited. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2002, 40: 145–155
- 6 Gitter M F, Cox R. Clonidine toxicity in an adolescent patient. *J Miss State Med Assoc*, 2000, 41: 757–759
- 7 Nichols M H, King W D, James L P. Clonidine poisoning in Jefferson County, Alabama. *Ann Emerg Med*, 1997, 29: 511–517
- 8 Sanklecha M, Jog A, Raghavan K. Clonidine casualty. *Indian J Pediatr*, 1993, 60: 611–612
- 9 Suh G J, Lee C C, Jo I J. Hemoperfusion using dual pulsatile pump in paraquat poisoning. *Am J Emerg Med*, 2008, 26: 641–648
- 10 Gong D H, Ji D X, Xie H L, et al. Sequential hemoperfusion and continuous venovenous hemofiltration in treatment of severe tetramine poisoning. *Blood Purif*, 2006, 24: 524–530
- 11 Purkayastha S, Bhangoo P, Athanasiou T, et al. Treatment of poisoning induced cardiac impairment using cardiopulmonary bypass: a review. *Emerg Med J*, 2006, 23: 246–250
- 12 Spoerke D G, Hall A H, Grimes M J, et al. Human overdose with the veterinary tranquilizer xylazine. *Am J Emerg Med*, 1986, 4: 222–224
- 13 Wiwanitkit V. Aluminum phosphide poisoning. *Indian J Crit Care Med*, 2009, 13: 171
- 14 Suchard J R, Graeme K A. Pediatric clonidine poisoning as a result of pharmacy compounding error. *Pediatr Emerg Care*, 2002, 18: 295–296
- 15 王汉斌, 熊锡山, 陈芝, 等. 血液灌流治疗急性可乐定中毒 11 例临床分析. *中华内科杂志*, 2010, 49: 816

Clinical Analysis of “4.23” Clonidine Poisoning Event in Huairou District of Beijing

XIONG XiShan¹, WANG HanBin¹, SUN ChengWen², LIU XiaoLing¹, CHEN Zhi¹, HU QiongFen¹, XIANG JunLin¹, YANG HongJun¹, SONG HongBin³, WANG Yong³ & HAN Bo¹

¹ Department of Nephrology, Affiliated Hospital of the Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China;

² Laboratory of Poisonous Substance Detection, Affiliated Hospital of the Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China;

³ Institute of Disease Control and Prevention, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

This paper aims to make an epidemiological investigation of a group toxication of acute clonidine, identify the clinical characteristics and propose the treatment measures, and study the safety and effect of Hemoperfusion (HP) through clinical analysis of the cases. All the epidemiological data were collected from 80 cases in “4.23” clonidine poisoning event in Huairou District of Beijing. The clinical records of all the 34 severe acute clonidine poisoning cases after treatment of HP with HA230 hemoperfusion cartridge were collected, after comprehensive analysis of the symptoms, physical signs, laboratory index, HP treatment and clinical responses, then a reliable conclusion was obtained. HP treatment could effectively reduce the level of serum clonidine by $(81 \pm 12)\%$ of acute clonidine poisoning treated after the first HP. After 1–3 times of HP treatment, the clonidine level of serum and urine could be reduced to nearly the normal level. The patients in all cases totally recovered without lingering effects and side effects. Group cases of acute clonidine poisoning often have high-level concealment, severe symptoms, high risks, and difficulty of treatment. It is suggested that HP is an effective method to reduce the clonidine level in blood and urine.

clonidine poisoning, hemoperfusion, hypotension, bradycardia

doi: 10.1360/052011-600