

中图分类号: R932; R288 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)01-0122-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.01.027



1 例口服雄黄制剂致白血病患者急性砷中毒死亡原因分析

彭 军, 张丽荣, 杨 光, 凌 云[△]

(河北燕达医院, 河北 廊坊 065201)

摘要:目的 探讨雄黄制剂致急性砷中毒的原因。方法 回顾性分析1例口服雄黄制剂致白血病患者急性砷中毒的诊治过程, 总结雄黄制剂治疗儿童白血病的砷中毒特点及治疗注意事项。结果 患儿雄黄日用量为1 g, 远高于单味日用量50~100 mg; 临床症状为多器官功能衰竭, 尿砷含量为33.56 $\mu\text{mol/L}$, 远超过人体尿砷正常值1.8 $\mu\text{mol/L}$, 诊断为急性砷中毒。结论 该患儿雄黄日用量属超剂量用药。雄黄制剂的剂量和疗程应符合药品说明书要求, 不可长期和超量服用, 一旦出现心律失常和心电图QT间期延长等砷中毒症状时应立即停药, 保证用药安全。

关键词: 雄黄; 儿童白血病; 急性砷中毒; 致死原因

Lethal Cause of Acute Arsenic Poisoning Caused by Oral Realgar Preparations in the Treatment of a Child with Leukemia: A Case Report

PENG Jun, ZHANG Lirong, YANG Guang, LING Yun

(Hebei Yanda Hospital, Langfang, Hebei, China 065201)

Abstract: **Objective** To investigate the cause of acute arsenic poisoning caused by realgar preparations. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the diagnosis and treatment of acute arsenic poisoning caused by oral realgar preparations in a child with leukemia. The characteristics of arsenic poisoning in the child with leukemia treated with realgar preparations and the treatment precautions were summarized. **Results** The daily dosage of realgar in the child was 1 g, which was much higher than the daily dosage of a single ingredient of 50 - 100 mg. The clinical symptom was multiple organ failure, with a urine arsenic content of 33.56 $\mu\text{mol/L}$, far exceeding the normal value of human urine arsenic (1.8 $\mu\text{mol/L}$), and the child was diagnosed as acute arsenic poisoning. **Conclusion** The daily dosage of realgar for the child belongs to overdose medication. The dosage and course of treatment of realgar preparations should meet the requirements of the drug package insert, and should not be taken for a long time or overdose. Once arsenic poisoning symptoms such as arrhythmia and prolonged QT interval on electrocardiogram occur, the medication should be stopped immediately to ensure the medication safety of the patient.

Key words: realgar; childhood leukemia; acute arsenic poisoning; lethal cause

儿童白血病是造血系统恶性肿瘤疾病, 约占全部儿童恶性肿瘤的1/3^[1]。其恶性程度高, 病情发展迅速, 多为急性, 对化学治疗(简称化疗)很敏感, 肿瘤细胞容易被杀灭。急性髓系白血病(AML)是儿童白血病的一种, 约占儿童白血病的20%^[2], 如及时发现, 并适当干预, 治愈率为70%~80%^[3]。儿童白血病的治疗常采用联合序贯化疗, 诱导治疗获得初始缓解后再进行巩固治疗。亚砷酸氯化钠注射液(国药准字H20030347)为抗肿瘤药物, 用于治疗急性早幼粒细胞白血病和原发性肝癌晚期^[4]。砒霜主要成分为亚砷酸, 毒性大, 口服稍有

不慎即可致死。雄黄作为含砷中药, 毒性相对小, 故可开发含雄黄的治疗白血病的口服制剂^[5]。但雄黄易引起砷中毒, 为此, 通过分析本院收治的1例雄黄制剂致白血病患者急性砷中毒而死亡的原因, 为含雄黄制剂的合理用药提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患儿, 女, 12岁, 2016年5月, 因发热和贫血确诊为AML, 给予阿糖胞苷+柔红霉素方案(DA方案)化疗4个疗程, 每3周为1个疗程。基本临床治愈, 但还需辅助化疗10个疗程。2016年9月, 患儿开始自行服用雄黄胶囊

第一作者: 彭军, 男, 大学本科, 主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱) pengjun@hbydy.com。

[△]通信作者: 凌云, 男, 博士, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱) beijinglingyun@aliyun.com。

~~~~~

associated venous thromboembolism: Treatment and prevention with rivaroxaban[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2020, 4(4): 532-549.

[20] GARMENDIA CA, NASSAR GORRA L, RODRIGUEZ AL, et al. Evaluation of the Inclusion of Studies Identified by the FDA as Having Falsified Data in the Results of Meta-analyses: The

Example of the Apixaban Trials[J]. JAMA Intern Med, 2019, 179(4): 582-584.

[21] POULAKOS M, WALKER JN, BAIG U, et al. Edoxaban: A direct oral anticoagulant[J]. Am J Health Syst Pharm, 2017, 74(3): 117-129.

(收稿日期: 2023-03-14; 修回日期: 2023-09-26)

(某白血病专科医院制剂,每粒胶囊含雄黄 100 mg),替代输液的辅助化疗,每天3次,每次2粒,口服15 d后停药30 d,2018年8月停药。2019年1月,白血病复发,加量至每天10粒,连续服用28 d。2019年2月,突发心悸,心脏骤停,肝、肾功能衰竭,送至我院抢救室。

## 2 诊断与治疗过程

入院体检:神志清楚,烦躁;体温36.3℃,脉搏124次/分,呼吸65次/分,血压96/60 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),血氧饱和度95%;双侧腋窝、大腿内侧及会阴部充血,无皮疹,双侧瞳孔等大、等圆(直径约3 mm),对光反应灵敏,双肺呼吸音清,左侧呼吸音弱,未闻及干湿啰音;心律不齐,心音有力,各瓣膜未闻及病理性杂音,腹软,无压痛及反跳痛,肠鸣音正常(约4次/分);双下肢无水肿,双侧病理征阴性。心脏彩超示:二尖瓣轻度反流,三尖瓣中重度反流,中度肺动脉高压,左心室收缩功能降低(射血分数26%)。胸部X线摄片示:两肺炎性改变。入院初步诊断:恶性心律失常,长QT综合征,室性心动过速,心室颤动,AML,肺动脉高压,血小板减少,贫血。血气分析示:pH 7.329,二氧化碳分压31.7 mmHg,氧分压65.3 mmHg,血钾4.07 mmol/L,空腹葡萄糖14.75 mmol/L,乳酸5.2 mmol/L,碱剩余-9.3 mmol/L,氧合指数93.3。立即气管插管,呼吸机辅助呼吸,给予镇静药及肌肉松弛药后,血压降至70/40 mmHg,泵入去甲肾上腺素维持血压。完善相关检查,予美罗培南1.0 g、每8 h 1次,利奈唑胺0.6 g、每12 h 1次抗感染治疗,磷酸肌酸钠1.0 g、每日1次营养心肌,法舒地尔20 mg、每12 h 1次扩张血管,维持水电解质及酸碱平衡治疗。2 h后,脉搏85次/分,呼吸频率123次/分,血压95/52 mmHg,血氧饱和度99%,抢救成功。

转入重症监护病房,血常规示:白细胞计数 $0.56 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数 $0.11 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞 $0.43 \times 10^9/L$ ,血红蛋白66 g/L,血小板计数 $72 \times 10^9/L$ ,C反应蛋白94.91 mg/L,丙氨酸氨基转移酶362.8 U/L,白蛋白41.3 g/L,血清肌酐55.6  $\mu\text{mol/L}$ 。患者不间断出现心室颤动,心电图QT间期延长。入院第4天,出现恶性心律失常,进行抢救;第6天,出现不明原因的心房和心室颤动,病情反复无常。考虑急性砷中毒引起的心脏毒性,联系职业病防治所进行尿砷测定,静脉滴注二巯丙磺钠注射液驱砷解毒治疗,每次0.25 g,每日1次,7 d为1个疗程。尿砷含量33.56  $\mu\text{mol/L}$ ,远超过正常值1.8  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[6]</sup>,诊断为急性砷中毒。入院第16天10:38,患儿突发血压和心率下降,血压最低87/41 mmHg,心率36次/分,体温38.7℃;经补液,血压一度上升,然后又下降;经间羟胺和肾上腺素的升压治疗,血压持续下降,心率逐步下降;10:59,血压60/34 mmHg,心率

0次/分;11:21,因抢救无效死亡。死亡原因为急性砷中毒引起的多器官功能衰竭致心脏骤停。

## 3 讨论

雄黄为中国传统矿物药,主要成分为二硫化二砷,常与雌黄在矿产中共生,二硫化二砷与硫黄在高温下可还原为雄黄,本草纲目提到雄黄忌火煅,即雄黄加热到一定温度(80℃)后在空气中可被氧化为剧毒成分砒霜。雄黄性辛、温,有毒,可解毒杀虫,燥湿祛痰,截疟<sup>[7]</sup>,外用可治疗牛皮癣和带状疱疹,内服可解毒杀虫,民间端午节还有喝雄黄酒和雄黄水避邪、预防瘟疫的习俗<sup>[8]</sup>。

雄黄在中药方剂中应用广泛,含雄黄的常用中成药有牛黄解毒片和安宫牛黄丸<sup>[9]</sup>。2020年版《中国药典(一部)》规定,雄黄日用量为50~100 mg,但药典中约半数含雄黄的中成药日用量大于雄黄的单味日用量。牛黄解毒片每片含雄黄50 mg,用法用量为每天2~3次,每次3片,日用量超过单味药的3倍。按药品说明书推荐剂量,可能导致慢性砷中毒<sup>[10]</sup>。雄黄有较强的毒副作用,其用药安全性越来越受到重视;雄黄、砒霜作为医用药性药品,国家的管控力度越来越强<sup>[11]</sup>,近10年鲜有雄黄制剂的砷中毒和死亡报道。急性砷中毒首先表现为心律失常和心电图QT间期延长,故长时间口服雄黄制剂一定要检查心电图,如发生异常应立即停药。

本例患儿初始化疗后,医嘱辅助化疗以巩固治疗。患儿家长担心化疗的副作用,选择口服雄黄制剂。白血病复发,每天超剂量(1 g/d)服用雄黄,达药典规定日用量的10倍,且连续服用28 d。砷属重金属,不易排泄,长时间蓄积体内,尿砷含量为33.56  $\mu\text{mol/L}$ ,为正常值1.8  $\mu\text{mol/L}$ 的18倍,诊断为急性砷中毒<sup>[6]</sup>。含砷制剂的致命副作用是心脏毒性和肝、肾功能衰竭,导致心电图QT间期延长的恶性心律失常,最终导致心力衰竭。本例患儿的死亡原因为心脏骤停和多器官功能衰竭,符合急性砷中毒的表现。急性砷中毒的首选解药为二巯丙磺钠注射液(商品名解砷灵)<sup>[12]</sup>,其所含巯基可迅速与体内的三价砷结合,形成络合物,然后排出体外,二巯丙磺钠也可用于汞、铜、铅、铬等其他重金属中毒。

雄黄、雌黄和砒霜均为有毒中药。砷是原浆毒,毒性大,进入人体后分布于各器官组织中,可与体内蛋白酶的巯基迅速结合,尤其与细胞内进行能量代谢氧化酶的巯基结合后使酶失去活性,影响细胞正常的氧化呼吸与能量代谢,对机体的各系统和器官均有毒性<sup>[13]</sup>;以毒攻毒,雄黄和砒霜治疗白血病的作用也是源于其所含可溶性三价砷,砷可进入肿瘤细胞内,抑制肿瘤的能量代谢,杀死肿瘤细胞。砒霜毒性最大,成人致死量为60 mg,雄黄、雌黄和砒霜的毒性与其所含可溶性三价砷有关<sup>[14]</sup>,砒霜微溶于水,可溶性砷浓度最大,毒性