



华西医学
West China Medical Journal
ISSN 1002-0179, CN 51-1356/R

《华西医学》网络首发论文

题目：2023 年美国心脏协会中毒所致心脏骤停及心脏危重症管理指南解读（二）：心血管系统药物中毒的管理
作者：廖登勇，褚莉莉，姚鹏，谢旭欣，彭爱华，曹钰
收稿日期：2024-09-15
网络首发日期：2024-11-21
引用格式：廖登勇，褚莉莉，姚鹏，谢旭欣，彭爱华，曹钰. 2023 年美国心脏协会中毒所致心脏骤停及心脏危重症管理指南解读（二）：心血管系统药物中毒的管理 [J/OL]. 华西医学. <https://link.cnki.net/urlid/51.1356.R.20241121.1150.020>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

2023 年美国心脏协会中毒所致心脏骤停及心脏危重症管理指南解读（二）：心血管系统药物中毒的管理



廖登勇^{1,2}, 褚莉莉^{1,2}, 姚鹏^{1,2}, 谢旭欣^{1,2}, 彭爱华^{1,2}, 曹钰^{1,2}

1. 四川大学华西医院急诊科, 灾难医学研究所/急诊医学研究所 (成都 610041)
2. 四川大学灾难医学中心 (成都 610041)



曹钰：三级教授，主任医师，博士研究生导师，四川大学华西医院急诊科/急诊医学研究所所长，美国 Thomas Jefferson 大学医院访问学者，四川省卫生计生领军人才，四川省学术和技术带头人。现任中华医学会急诊医学分会副主任委员、人文学组组长，中国医师协会急诊医师分会副会长，中华预防医学会灾难预防医学分会副主任委员，四川省医师协会急诊医师分会会长，四川省医学会急诊医学专业委员会主任委员，四川省急诊专科医联体主席。长期从事急诊医学医、教、研、管工作。主要研究方向为急危重症、急性中毒和灾难医学。近 5 年主持国家级和省部级课题 15 项，其中国家自然科学基金项目 4 项。在 *Circulation Research*、*Journal of the American College of Cardiology*、*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*、*Nano Letters*、*Sensors and Actuators B: Chemical*、*Resuscitation*、*Medical Education* 等国际知名期刊发表 SCI 论文 48 篇。申请发明专利 12 项，已授权 7 项；主编、副主编、主译教材 8 部，其中国家级和部级规划教材 4 部；参编、参译教材与专著 38 部；获美国心脏协会 PDW (Paul Dudley White) 国际学者奖、四川省医学科技奖一等奖、四川省教学成果一等奖、四川省科学技术进步奖二等奖、成都市科学技术进步奖二等奖；获评全国“医德楷模”、四川省“新时代健康卫士”和“天府青城计划”天府名医等荣誉。

【摘要】 美国心脏协会于 2023 年 9 月 18 日在 *Circulation* 杂志发表了中毒导致心脏骤停及心脏危重症患者的临床管理指南。鉴于指南对临床诊疗的指导作用，作者团队根据药物毒性作用的不同，将其分为 3 个部分进行详细解读。该文为解读的第 2 部分，结合文献对指南心脏毒性物质中毒相关的建议进行了解读，主要涉及 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、地高辛等强心苷类以及钠通道阻滞剂中毒的临床管理，期望通过详细解读指南的推荐要点，对同行的诊疗有所帮助。

【关键词】 指南；中毒；心脏骤停；心血管系统药物；复苏

Interpretation of 2023 American Heart Association guideline for the management of patients with cardiac arrest or life-threatening toxicity due to poisoning (II): management of cardiovascular substances poisoning

LIAO Dengyong^{1,2}, CHU Lili^{1,2}, YAO Peng^{1,2}, XIE Xuxin^{1,2}, PENG Aihua^{1,2}, CAO Yu^{1,2}

1. Department of Emergency Medicine and Institute of Disaster Medicine, Institute of Emergency Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China

2. Disaster Medical Center, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, P. R. China

Corresponding author: CAO Yu, Email: yuyuer@126.com

【Abstract】 On September 18th, 2023, the American Heart Association published clinical management guidelines for patients with poisoning-induced cardiac arrest and critical cardiovascular illness in *Circulation*. Considering the

DOI: 10.7507/1002-0179.202409126

基金项目：成都市科技项目（2022-YF09-00021-SN）

通信作者：曹钰，Email: yuyuer@126.com

important role of the guidelines in clinical practice, our team has divided them into three sections for detailed interpretation based on the different toxic effects of the drugs. This article is the second part of the interpretation, which combines the literature to interpret the recommendations related to cardiotoxic substance poisoning in the guidelines, mainly involving the clinical management of beta blockers, calcium channel blockers, digoxin and other cardiac glycosides, as well as sodium channel blocker poisoning, aiming to assist colleagues in their clinical practice through a detailed explanation of the key recommendations in the guidelines.

【Key words】 Guideline; poisoning; cardiac arrest; cardiovascular drug; resuscitation

心血管药物中毒是导致心脏骤停和心血管系统危重症的重要原因之一,其中 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、地高辛等强心苷类以及钠通道阻滞剂等药物的心脏毒性尤为值得临床医生重视。这些药物在过量或不当使用时,可能引发严重的心律失常、低血压甚至心脏骤停,对患者的生命构成严重威胁。美国心脏协会(American Heart Association, AHA)于2023年9月18日在*Circulation*杂志发表了中毒导致心脏骤停及心脏危重症患者的临床管理指南(以下简称“2023年AHA指南”)^[1]。鉴于该指南对临床诊疗的指导作用,我们根据药物毒性作用不同,将其分为3个部分进行了详细解读。在先前的文章《2023年美国心脏协会中毒所致心脏骤停及心脏危重症管理指南解读(一):神经系统毒性物质中毒的管理》中,我们深入剖析了由多类药物所引发的神经系统中毒问题^[2]。本文为解读的第2部分,我们将结合文献对该指南中心脏毒性物质中毒相关的建议进行解读,聚焦于 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、地高辛等强心苷类以及钠通道阻滞剂等药物诱发心脏毒性的临床管理,通过详细分析这些药物的心脏毒性机制、临床表现以及相应的治疗策略,旨在为临床医生提供全面的参考和指导,以优化心血管药物中毒患者的救治流程,提高救治成功率,降低病死率。

1 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂可与 β 肾上腺素能受体结合,非竞争性阻断交感神经系统中内源性儿茶酚胺的激动作用^[3-5],从而调节心率、心肌收缩力^[6-7]。过量摄入 β 受体阻滞剂不仅可以拮抗心脏 β 肾上腺素能受体,降低心肌收缩力和心率,减少心脏输出量,同时还拮抗 α_1 肾上腺素受体,导致外周血管扩张,从而引发严重的低血压^[8]。由于缺乏特效解毒剂,目前对 β 受体阻滞剂过量主要围绕其导致的低血压、心动过缓、心源性休克等开展针对性治疗。

针对 β 受体阻滞剂中毒所致低血压,2023年

AHA指南建议:首选血管升压药治疗(推荐级别1级;证据水平C-LD级);若出现血管升压药物抵抗,可联合使用大剂量胰岛素(推荐级别1级;证据水平B-NR级);此外,由 β 受体阻滞剂中毒引起的低血压或心动过缓,建议使用胰高血糖素,先静脉注射达到负荷剂量,随后进行持续输注(推荐级别2a级;证据水平C-LD级)。

虽然血管升压药为治疗 β 受体阻滞剂中毒导致低血压的首选药物^[9],但往往疗效不佳^[10]。这与 β_1 肾上腺素受体阻滞后产生的心脏抑制有关,因此需改善心肌收缩力以提升血压。2023年AHA指南建议使用高剂量胰岛素或胰高血糖素达到改善心肌收缩力的效果,其机制可能涉及以下几方面:

Holger等^[11]发表的系列病案报道提示,高剂量胰岛素治疗可改善 β 受体阻滞剂中毒引起的心源性休克患者的心肌收缩力,减少血管升压药使用剂量。该效应的机制目前尚不明确,可能与胰岛素的以下作用有关:①调节线粒体功能,从而抑制心肌细胞凋亡,减轻心肌损伤^[12]。②调节心脏以葡萄糖作为主要的能量底物,降低心肌氧耗。生理状态下,心脏的主要能量来源是脂肪酸60%~70%、葡萄糖20%、乳酸10%,因为单个脂肪分子释放的能量更多,但脂肪酸为底物的耗氧量也比葡萄糖多12%^[13]。在供血不足的情况下,胰岛素可以将脂肪酸在底物中的比例降到20%,主要以葡萄糖为底物,从而减少心肌氧耗,提高心脏效率。③增加核糖体的生物生成和蛋白质合成,刺激血管内皮生长因子,促进血管生成,抑制心肌细胞凋亡,促进心肌细胞存活,改善心肌微循环和冠状动脉阻力,最终有利于心肌细胞收缩和舒张^[14]。值得注意的是,血管升压药耐受患者停止使用胰岛素后,可再次发生低血压^[15-16]。大剂量胰岛素治疗过程中还需注意纠正胰岛素相关的低钾血症及低血糖^[17]。

最初,胰高血糖素在心脏中的正性肌力作用被认为是释放储存的去甲肾上腺素刺激心脏中的 β 肾上腺素受体所致^[18]。但随后的研究证实,胰高血糖素是通过与胰高血糖素受体结合,增加心脏中的环

磷酸腺苷, 激活蛋白激酶 A 通路, 从而产生正性肌力作用, 此作用不会被 β 肾上腺素受体拮抗剂阻断^[19]。但目前胰高血糖素改善 β 受体阻滞剂中毒患者血流动力学的有效性证据仅限于动物实验和病例报道^[9, 20-21], 尚需更高等级研究的验证。

针对 β 受体阻滞剂中毒所致心动过缓, 2023 年 AHA 指南在 2020 年《美国心脏协会心肺复苏和急诊心血管护理指南》(以下简称“2020 年 AHA 指南”)建议的基础上, 增加 2 条推荐等级为 2b 级、证据水平为 C 级的治疗建议: 使用阿托品及电起搏治疗。但是阿托品的临床有效性仅在病例报道中证实^[19]; 而起搏治疗效果差异较大, 患者心率恢复后仍可存在低血压, 因此需要优化药物治疗方案以改善患者对起搏治疗的反应性^[9, 22]。

针对严重的危及生命安全的 β 受体阻滞剂中毒, 2023 年 AHA 指南提出以下建议: 使用血液透析治疗危重的阿托洛尔或索他洛尔中毒(推荐级别 2b 级; 证据水平 C-LD 级); 对于药物治疗无效的伴有心源性休克患者, 可合理利用体外生命支持技术, 如静脉-动脉体外膜肺氧合(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)(推荐级别 2a 级; 证据水平 C-LD 级)。一项纳入 76 项研究的系统评价结果提示, 部分因阿托洛尔或索他洛尔中毒并伴有肾功能损害的患者可使用血液透析改善临床症状^[23]。有病例报道和观察性研究指出, 对于持续心源性休克患者, 行最大支持治疗无效时, 推荐使用 VA-ECMO^[23-25]。

2023 年 AHA 指南不建议使用脂肪乳剂治疗危及生命的 β 受体阻滞剂中毒(推荐级别 3 级: 无益; 证据水平 C-LD 级), 因为静脉注射脂肪乳剂(intravenous lipid emulsion, ILE)不能有效改善 β 受体阻滞剂中毒患者平均动脉压, 且可引起体外膜肺氧合滤器堵塞、胰腺炎等不良反应^[26-27]。

2 CCB

临床实践中广泛应用的 CCB 依据其化学结构可分为两大类: 二氢吡啶类与非二氢吡啶类。二氢吡啶类药物主要作用为促进外周血管舒张, 非二氢吡啶类则更显著地干预心肌收缩功能及心脏电生理传导过程^[28]。值得注意的是, CCB 多设计为缓释剂型, 具有较长的半衰期, 这意味着一旦发生中毒, 会对循环系统产生显著负面影响, 表现为极端的心动过缓、心肌收缩力减弱以及广泛的血管扩张, 严重时可引发心源性休克。

针对 CCB 中毒所引致的严重心脏危重症, 2023 年

AHA 指南综合提出 9 项关键性建议, 相较于 2020 年 AHA 指南, 在治疗策略上新增阿托品、血管升压药物及电起搏疗法的推荐。

针对 CCB 中毒引起血压下降的治疗措施, 2023 年 AHA 指南建议: 使用血管升压药物治疗 CCB 中毒导致的低血压(推荐级别 1 级; 证据水平 B-NR 级); 在单用血管升压药物治疗效果不佳时, 可给予大剂量胰岛素(推荐级别 1 级; 证据水平 B-NR 级)、钙剂(推荐级别 2a 级; 证据水平 C-LD 级)或联合使用以提高心肌收缩力, 从而提升血压; 可将胰高血糖素输注作为附加治疗方案(推荐级别 2b 级; 证据水平 C-LD 级)。

一项大型回顾性病例研究显示, 使用血管升压药物(最常用的是去甲肾上腺素, 成人剂量最高可达 100 $\mu\text{g}/\text{min}$)能有效改善低血压症状, 明显提高 CCB 中毒患者的存活率, 且缺血并发症发生率低^[29], 但目前对血管升压药物种类的选择尚缺乏循证医学证据指导。

一些大型病例研究报道指出, 大剂量胰岛素联合血管升压药物可明显改善 CCB 中毒患者的低血压^[11, 30-31]。钙剂可通过改善心脏传导和心肌收缩力以改善循环, 但常常需要联合其他治疗方法^[32-34]。关于钙剂的使用剂量, 一项系列病案报道提示, 高剂量葡萄糖酸钙(目标离子钙浓度达到正常值的 2 倍)比低剂量更有效^[32]。对严重 CCB 中毒患者, 可考虑加用胰高血糖素改善心脏功能, 但其治疗的有效性目前存在争议, 并可能会导致心率过快等不良反应^[35-36]。

对于 CCB 中毒引起的难治性血管扩张性休克, 2023 年 AHA 指南指出亚甲蓝可作为一种辅助治疗药物(推荐级别 2b 级; 证据水平 C-LD 级)。亚甲蓝作为一氧化氮合酶抑制剂, 可通过收缩血管改善 CCB 中毒所致的低血压休克。有病例报告指出, 对于 CCB(主要是氨氯地平)中毒引起的难治性休克, 亚甲蓝有辅助治疗作用, 但疗效存在争议^[37]。

对于 CCB 中毒所致难治性心源性休克患者, 在其他治疗无效的情况下, 2023 年 AHA 指南推荐使用 VA-ECMO 治疗(推荐级别 2a 级; 证据水平 C-LD 级)。病例系列报道中, 接受 VA-ECMO 治疗的这一类患者生存率高达 77%, 此时 VA-ECMO 可能是最后的救命稻草^[24-25, 38-39]。

而对于 CCB 中毒患者心脏传导受阻滞出现伴有血流动力学改变的心动过缓, 2023 年 AHA 指南新增推荐: 使用阿托品(推荐级别 2a 级; 证据水平 C-LD 级); 而针对 CCB 中毒合并难治性心动

过缓,该指南推荐使用电起搏治疗(推荐级别 2b 级;证据水平 C-LD 级)。虽然阿托品通常作为心动过缓的一线治疗药物,但对于严重 CCB 中毒患者可能治疗效果有限^[40]。因此,除药物治疗外,多个病例报告描述在 CCB 中毒后存在心动过缓和血流动力学不稳定的患者中使用电起搏治疗,但其有效性需要更多循证证据^[29, 40-42]。在此基础上该指南对电起搏治疗的适用范围作出进一步说明:对于存在明显血流动力学障碍的心动过缓患者,起搏治疗可能是合理的;但对于完全房室传导阻滞或血管扩张性休克的患者,起搏治疗效果不佳^[40]。

2023 年 AHA 指南不推荐常规使用 ILE 治疗 CCB 中毒(推荐级别 3 级:无益;证据水平: C-LD 级)。由于 ILE 可增加血脂水平,从而增加脂溶性药物从胃肠道的吸收效率,这可能会加重 CCB 口服的中毒^[43-44]。

3 地高辛及相关强心苷类药物

目前强心苷类药物中毒仍时有发生,临床表现为高钾血症和各种类型的心律失常,这与使用过量、意外摄入、药物的相互作用以及肾脏清除减少等原因有关。该类药物主要是通过抑制心肌细胞膜上的钠-钾 ATP 酶,引起细胞内外离子水平变化(细胞内钠、钙浓度增加,细胞外钾浓度升高),导致心肌收缩力增加和高钾血症,进而影响心脏传导系统,诱发多种类型的心律失常,包括室性期前收缩、房室结阻滞、室性心动过速、心室颤动、心动过缓和心脏停搏等^[45-48]。

对于强心苷类药物中毒,2023 年 AHA 指南强烈推荐首选地高辛特异性抗体片段(digoxin-Fab)治疗地高辛和地高辛类强心苷类药物中毒(推荐级别 1 级;证据水平 B-NR 级)。此外,该指南还推荐地高辛特异性抗体片段用于治疗由蟾蜍毒素和黄花夹竹桃引起的中毒(推荐级别 2a 级;证据水平 C-LD 级)。然而,由于目前仅有一些个案报道证明其有效性^[49-53],故对于使用地高辛特异性抗体片段治疗除地高辛、洋地黄苷、蟾蜍毒素和黄花夹竹桃之外的心脏苷类药物中毒,该指南的推荐级别较低(推荐级别 2b 级;证据水平 C-LD 级)。

地高辛抗体 Fab 片段与地高辛特异结合,解除地高辛与钠泵的结合并使之失活。此药可通过裂解绵羊抗地高辛抗体免疫球蛋白制造,已成功应用于地高辛类药物中毒治疗^[54-55]。系统性综述表明,使用地高辛抗体 Fab 治疗危及生命的心律失常有效率为 50%~90%,大多数情况下心律失常在

30~45 min 内缓解^[56-63]。有观察性研究报告显示,经地高辛抗体 Fab 治疗生存率达 54%^[57]。在一项随机对照试验中,地高辛抗体 Fab 对血流动力学稳定的洋地黄中毒患者也具有良好的效果^[64]。

对于地高辛和其他心脏苷类药物中毒引起的缓慢性心律失常,2023 年 AHA 指南新增一条推荐:在免疫治疗延迟或等待地高辛抗体 Fab 发挥作用前,可使用阿托品注射(推荐级别 2b 级;证据水平 C-LD 级)或电起搏治疗(推荐级别 2b 级;证据水平 C-LD 级)。但使用阿托品的临床有效性仅在一些病例报告中证实,且效果不统一^[65-67]。另有报道指出,经静脉起搏可将强心苷类中毒患者的病死率从 20% 降到 13%^[68-73]。但这些报道在讨论中均指出,此两种措施的疗效尚需高等级的循证医学证据来证实。

而对于强心苷类药物引起的快速室性心律失常,2023 年 AHA 指南推荐:在维持血钾正常的前提下,可考虑优先使用利多卡因、苯妥英钠或溴苄胺等药物治疗,直到使用地高辛抗体 Fab(推荐级别 2b 级;证据水平 C-LD 级)。但这些药物的疗效各不相同^[66, 74-76],也均没有高质量的队列研究或随机试验证据。由于溴苄胺可引起一系列严重的副作用(低血压、恶心、呕吐等),在有更优药物替代的情况下,该药目前已很少生产上市^[77]。

2023 年 AHA 指南明确指出,不推荐使用血液净化方案(包括血液透析、血液滤过、血液灌流或血浆置换)来治疗地高辛中毒(推荐级别 3 级:无益;证据水平 B-NR 级)。最近的一项系统评价揭示,地高辛由于其广泛的组织分布容积,难以通过体外治疗手段有效清除^[78],这进一步质疑了血液净化在此类药物中毒治疗中的有效性。

4 钠通道阻滞剂

2023 年 AHA 指南本节聚焦于钠通道阻滞剂,主要涵盖 Ia 和 Ic 类抗心律失常药物以及三环类或四环类抗抑郁药(tricyclic or tetracyclic antidepressant, TCA)。为便于理解,以下仍简称这些药物为“钠通道阻滞剂”。这些药物通过减缓心肌细胞的去极化速率,延迟动作电位的起始相,从而影响心脏的传导速度。当中毒发生时,这些变化可引发多种类型的心律失常。在严重中毒情况下,它们还可能降低心肌收缩力,影响心脏泵血功能,甚至导致心脏骤停。对于其他具有类似 Ib 类抗心律失常药物药理作用的钠通道阻滞剂,如局部麻醉药,以及毒性反应独特的可卡因中毒,该指南

分别在第 9 部分和第 6 部分进行了详细讨论。值得注意的是,由于氯喹和羟氯喹在北美地区使用频率极低,因此并未纳入该指南的讨论范围。

对于钠通道阻滞剂中毒引起的危及生命的的心脏毒性,2023 年 AHA 指南建议:① 推荐使用碳酸氢钠治疗 TCA 中毒引起的危及生命的的心脏毒性(推荐级别 1 级;证据水平 B-NR 级);② 合理使用碳酸氢钠治疗由非 TCA 的钠通道阻滞剂中毒引起的危及生命的的心脏毒性(推荐级别 2a 级;证据水平 C-LD 级)。

钠通道阻滞剂所致心律失常常伴有血压下降和 pH 值降低,多中心临床研究证实碳酸氢钠可通过提高 pH 值和提升细胞外钠,治疗 TCA 中毒^[79-81]。其机制不明^[79, 81-83],可能与以下原因有关:碱化血液有利于降低 TCA 药物的活性;高钠增加心肌细胞膜上的电化学梯度,可减轻 TCA 诱导的钠通道阻断效应^[82, 84]。在使用碳酸氢钠的过程中,应监测和纠正低钾^[85],避免出现高钠血症(血清钠>155 mmol/L)和碱中毒(血清 pH>7.55)等^[86-88]。一旦发生碱中毒可通过调整插管患者的呼吸参数来纠正^[89]。

对于 I a 和 I c 类钠通道阻滞剂中毒引起的心律失常,2023 年 AHA 指南指出:使用 I b 类抗心律失常药物(如利多卡因或苯妥英钠)治疗(推荐级别 2b 级;证据水平 C-LD 级)^[80, 90]。I b 类药物可与 I a 或 I c 类抗心律失常药物竞争结合钠通道,并且与 I a 或 I c 类药物相比能更快地解离,故不会抑制心肌细胞 0 期去极化。已有较多研究报道利多卡因或苯妥英钠治疗 TCA 过量引起的宽 QRS 波心动过速^[90],这是继碳酸氢钠之后的二线抗心律失常药物^[91]。

对于常规治疗措施无效的危及生命的 TCA 中毒,2023 年 AHA 指南推荐可考虑使用 ILE 进行治疗(推荐级别 2b 级;证据水平 C-LD 级)^[44]。鉴于大多数钠通道阻滞剂具有高脂溶性,一些研究提出了使用 ILE 治疗由 I a 和 I c 类钠通道阻滞剂中毒引起的心律失常^[81, 90]。然而,ILE 的临床疗效并不稳定且尚未明确。尽管有报道指出,使用 ILE 后患者的中毒症状有所改善,甚至成功救治了由 TCA 中毒导致心脏骤停的患者^[92-93],但另有研究则表明,ILE 在治疗 TCA 中毒引起的低血压和心律失常方面并未显示出明显益处^[94]。因此,在使用 ILE 治疗钠通道阻滞剂中毒时,应谨慎评估其潜在效果与风险。

对于使用碳酸氢钠和其他抗休克治疗措施均无效的由钠通道阻滞剂中毒引起的难治性心源性

休克,2023 年 AHA 指南推荐采用体外生命支持技术,如 VA-ECMO 进行治疗(推荐级别 2a 级;证据水平 C-LD 级)^[95-97]。

5 结语

在前期指南解析的基础上,本文进一步解读了 2023 年 AHA 指南中心血管系统药物所致中毒的相关推荐建议。通过对指南中现有循证医学证据及相关毒理/药理文献的综合分析,本文详细阐述了该指南中多种具有心脏毒性药物中毒的处理策略,涵盖从初步的生命维持到特异性解毒治疗的全方位干预路径,以期提升中毒心脏损伤的精细化救治水平。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- Lavonas EJ, Akpunonu PD, Arens AM, et al. 2023 American Heart Association focused update on the management of patients with cardiac arrest or life-threatening toxicity due to poisoning: an update to the American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*, 2023, 148(16): e149-e184.
- 向昕杰, 褚莉莉, 姚鹏, 等. 2023 年美国心脏协会中毒所致心脏骤停及心脏危重症管理指南解读(一): 神经系统毒性物质中毒的管理. *华西医学*, 2023, 38(11): 1616-1624.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 1999, 318(7200): 1730-1737.
- Cruikshank JM. Beta blockers in hypertension. *Lancet*, 2010, 376(9739): 415, author reply 415-416.
- Borlaug BA, Omote K. Beta-blockers and exercise hemodynamics in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(16): 1576-1578.
- Balligand JL. β -adrenergic receptors cooperate with transcription factors: the "STAT" of their union. *Circulation*, 2016, 133(1): 4-7.
- Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152(3): 838-860.
- DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev*, 2004, 23(4): 223-238.
- Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*, 2020, 58(10): 943-983.
- Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2019, 140(8): e382-e482.
- Holger JS, Stellpflug SJ, Cole JB, et al. High-dose insulin: a consecutive case series in toxin-induced cardiogenic shock. *Clin Toxicol (Phila)*, 2011, 49(7): 653-658.

- 12 Xu J, Qin X, Cai X, *et al.* Mitochondrial JNK activation triggers autophagy and apoptosis and aggravates myocardial injury following ischemia/reperfusion. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2): 262-270.
- 13 Lazzarin T, Tonon CR, Martins D, *et al.* Post-cardiac arrest: mechanisms, management, and future perspectives. *J Clin Med*, 2022, 12(1): 259.
- 14 Iliadis F, Kadoglou N, Didangelos T. Insulin and the heart. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93(Suppl 1): S86-S91.
- 15 Yuan TH, Kerns WP 2nd, Tomaszewski CA, *et al.* Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1999, 37(4): 463-474.
- 16 Page CB, Ryan NM, Isbister GK. The safety of high-dose insulin euglycaemia therapy in toxin-induced cardiac toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*, 2018, 56(6): 389-396.
- 17 Estall JL, Drucker DJ. Glucagon and glucagon-like peptide receptors as drug targets. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(14): 1731-1750.
- 18 Farah A, Tuttle R. Studies on the pharmacology of glucagon. *J Pharmacol Exp Ther*, 1960, 129: 49-55.
- 19 Lucchesi BR. Cardiac actions of glucagon. *Circ Res*, 1968, 22(6): 777-787.
- 20 Lvoff R, Wilcken DE. Glucagon in heart failure and in cardiogenic shock. Experience in 50 patients. *Circulation*, 1972, 45(3): 534-542.
- 21 Boyd R, Ghosh A. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Glucagon for the treatment of symptomatic beta blocker overdose. *Emerg Med J*, 2003, 20(3): 266-267.
- 22 Zeljković I, Bulj N, Kolačević M, *et al.* Failure of intracardiac pacing after fatal propafenone overdose: a case report. *J Emerg Med*, 2018, 54(4): e65-e68.
- 23 Bouchard J, Shepherd G, Hoffman RS, *et al.* Extracorporeal treatment for poisoning to beta-adrenergic antagonists: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Crit Care*, 2021, 25(1): 201.
- 24 Daubin C, Lehoux P, Ivascau C, *et al.* Extracorporeal life support in severe drug intoxication: a retrospective cohort study of seventeen cases. *Crit Care*, 2009, 13(4): R138.
- 25 Duburcq T, Goutay J, Preau S, *et al.* Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in severe drug intoxication: a retrospective comparison of survivors and nonsurvivors. *ASAIO J*, 2022, 68(7): 907-913.
- 26 Hayes BD, Gosselin S, Calello DP, *et al.* Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. *Clin Toxicol (Phila)*, 2016, 54(5): 365-404.
- 27 Levine M, Skolnik AB, Ruha AM, *et al.* Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. *J Med Toxicol*, 2014, 10(1): 10-14.
- 28 Elkayam U, Shotan A, Mehra A, *et al.* Calcium channel blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(4 Suppl A): 139A-144A.
- 29 Levine M, Curry SC, Padilla-Jones A, *et al.* Critical care management of verapamil and diltiazem overdose with a focus on vasopressors: a 25-year experience at a single center. *Ann Emerg Med*, 2013, 62(3): 252-258.
- 30 Cole JB, Arens AM, Laes JR, *et al.* High dose insulin for beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(10): 1817-1824.
- 31 Schult RF, Nacca N, Grannell TL, *et al.* Evaluation of high-dose insulin/euglycemia therapy for suspected β -blocker or calcium channel blocker overdose following guideline implementation. *Am J Health Syst Pharm*, 2022, 79(7): 547-555.
- 32 Howarth DM, Dawson AH, Smith AJ, *et al.* Calcium channel blocking drug overdose: an Australian series. *Hum Exp Toxicol*, 1994, 13(3): 161-166.
- 33 Ramoska EA, Spiller HA, Winter M, *et al.* A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: toxicity and treatment. *Ann Emerg Med*, 1993, 22(2): 196-200.
- 34 Hofer CA, Smith JK, Tenholder MF. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. *Am J Med*, 1993, 95(4): 431-438.
- 35 Yao LF, MacLeod KM, McNeill JH. Glucagon-induced desensitization: correlation between cyclic AMP levels and contractile force. *Eur J Pharmacol*, 1982, 79(1-2): 147-150.
- 36 St-Onge M, Dubé PA, Gosselin S, *et al.* Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*, 2014, 52(9): 926-944.
- 37 Warrick BJ, Tataru AP, Smolinske S. A systematic analysis of methylene blue for drug-induced shock. *Clin Toxicol (Phila)*, 2016, 54(7): 547-555.
- 38 Cole JB, Olives TD, Ulici A, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for poisonings reported to U.S. Poison Centers from 2000 to 2018: an analysis of the National Poison Data System. *Crit Care Med*, 2020, 48(8): 1111-1119.
- 39 Lewis J, Zarate M, Tran S, *et al.* The recommendation and use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in cases reported to the California Poison Control System. *J Med Toxicol*, 2019, 15(3): 169-177.
- 40 Ramoska EA, Spiller HA, Myers A. Calcium channel blocker toxicity. *Ann Emerg Med*, 1990, 19(6): 649-653.
- 41 Snover SW, Bocchino V. Massive diltiazem overdose. *Ann Emerg Med*, 1986, 15(10): 1221-1224.
- 42 Doyon S, Roberts JR. The use of glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med*, 1993, 22(7): 1229-1233.
- 43 Smolinske S, Hoffman RS, Villeneuve E, *et al.* Utilization of lipid emulsion therapy in fatal overdose cases: an observational study. *Clin Toxicol (Phila)*, 2019, 57(3): 197-202.
- 44 Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, *et al.* Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*, 2016, 54(10): 899-923.
- 45 Eddleston M, Warrell DA. Management of acute yellow oleander poisoning. *QJM*, 1999, 92(9): 483-485.
- 46 Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 1997, 336(8): 525-533.
- 47 Campbell TJ, MacDonald PS. Digoxin in heart failure and cardiac arrhythmias. *Med J Aust*, 2003, 179(2): 98-102.
- 48 Patocka J, Nepovimova E, Wu W, *et al.* Digoxin: pharmacology and toxicology—a review. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 79: 103400.
- 49 Bandara V, Weinstein SA, White J, *et al.* A review of the natural history, toxicology, diagnosis and clinical management of Nerium oleander (common oleander) and Thevetia peruviana (yellow oleander) poisoning. *Toxicol*, 2010, 56(3): 273-281.
- 50 Rouault E, Ghnassia C, Filippi-Codaccioni E, *et al.* Dose and

- efficacy of repeated administrations of digoxin-specific antibody fragments: case report of foxglove poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128(1): 183-186.
- 51 Wermuth ME, Vohra R, Bowman N, *et al.* Cardiac toxicity from intentional ingestion of pong-pong seeds (*Cerbera Odollam*). *J Emerg Med*, 2018, 55(4): 507-511.
- 52 Wu IL, Yu JH, Lin CC, *et al.* Fatal cardiac glycoside poisoning due to mistaking foxglove for comfrey. *Clin Toxicol (Phila)*, 2017, 55(7): 670-673.
- 53 Bernshsteyn M, Adams SH, Gada K. A case of attempted suicide by cerbera odollam seed ingestion. *Case Rep Crit Care*, 2020, 2020: 7367191.
- 54 Chhabra N, Valento M, Bryant SM, *et al.* Digoxin-specific antibody fragment dosing: a case series. *Am J Ther*, 2016, 23(6): e1597-e1601.
- 55 Hauptman PJ, Blume SW, Lewis EF, *et al.* Digoxin toxicity and use of digoxin immune fab: insights from a national hospital database. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(5): 357-364.
- 56 Chan BS, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*, 2014, 52(8): 824-836.
- 57 Antman EM, Wenger TL, Butler VP, *et al.* Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation*, 1990, 81(6): 1744-1752.
- 58 Bilbault P, Oubaassine R, Rahmani H, *et al.* Emergency step-by-step specific immunotherapy in severe digoxin poisoning: an observational cohort study. *Eur J Emerg Med*, 2009, 16(3): 145-149.
- 59 Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, *et al.* Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med*, 2008, 36(11): 3014-3018.
- 60 Schaeffer TH, Mlynarchek SL, Stanford CF, *et al.* Treatment of chronically digoxin-poisoned patients with a newer digoxin immune fab--a retrospective study. *J Am Osteopath Assoc*, 2010, 110(10): 587-592.
- 61 Smolarz A, Roesch E, Lenz E, *et al.* Digoxin specific antibody (Fab) fragments in 34 cases of severe digitalis intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1985, 23(4-6): 327-340.
- 62 Woolf AD, Wenger TL, Smith TW, *et al.* Results of multicenter studies of digoxin-specific antibody fragments in managing digitalis intoxication in the pediatric population. *Am J Emerg Med*, 1991, 9(2 Suppl 1): 16-20; discussion 33-34.
- 63 Sanaei-Zadeh H, Valian Z, Zamani N, *et al.* Clinical features and successful management of suicidal digoxin toxicity without use of digoxin-specific antibody (Fab) fragments--is it possible?. *Trop Doct*, 2011, 41(2): 108-110.
- 64 Eddleston M, Rajapakse S, Rajakanthan, *et al.* Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2000, 355(9208): 967-972.
- 65 Combe C, Guitton J, Daudé A, *et al.* Multidisciplinary management of voluntary pink oleander poisoning: how to estimate the quantities ingested?. *Ann Pharm Fr*, 2022, 80(1): 76-80.
- 66 Hansen LL, Herskind AM. Digoxin intoxication in an infant because of confusion of bottles of magistral preparations of medicine. *Ugeskr Laeger*, 2014, 176(30): V12130715.
- 67 Chi HT, Hung DZ, Hu WH, *et al.* Prognostic implications of hyperkalemia in toad toxin intoxication. *Hum Exp Toxicol*, 1998, 17(6): 343-346.
- 68 Aeberhard P, Butler VP, Smith TW, *et al.* Treatment of massive digitalis poisoning (20 mg of digitoxin) with anti-digoxin antibody fragments (Fab). *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1980, 73(12): 1471-1478.
- 69 Brown JH, McLoughlin JC, Boland M. Use of digoxin-specific antibody fragments (Fab) in the management of digoxin poisoning. *Ulster Med J*, 1986, 55(1): 89-92.
- 70 Delva P. Magnesium and cardiac arrhythmias. *Mol Aspects Med*, 2003, 24(1/2/3): 53-62.
- 71 Nicholls DP, Murtagh JG, Holt DW. Use of amiodarone and digoxin specific Fab antibodies in digoxin overdosage. *Br Heart J*, 1985, 53(4): 462-464.
- 72 Alarfaj M, Goswami A. Cardiotoxicity in yew berry poisoning. *Am J Emerg Med*, 2021, 50: 812.e1-812.e4.
- 73 Chen JY, Liu PY, Chen JH, *et al.* Safety of transvenous temporary cardiac pacing in patients with accidental digoxin overdose and symptomatic bradycardia. *Cardiology*, 2004, 102(3): 152-155.
- 74 Vincent JL, Dufaye P, Berre J, *et al.* Bretylium in severe ventricular arrhythmias associated with digitalis intoxication. *Am J Emerg Med*, 1984, 2(6): 504-506.
- 75 Battegay M, Cottier C, Burckhardt D, *et al.* Acute digitoxin poisoning. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1989, 78(33): 880-882.
- 76 Rumack BH, Wolfe RR, Gilfrich H. Phenytoin (diphenylhydantoin) treatment of massive digoxin overdose. *Br Heart J*, 1974, 36(4): 405-408.
- 77 Thind M, Sullivan RM, Williams RN, *et al.* Bretylium, a class III antiarrhythmic, returns to the market. *Am J Cardiol*, 2020, 133: 77-80.
- 78 Mowry JB, Burdmann EA, Anseeuw K, *et al.* Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*, 2016, 54(2): 103-114.
- 79 Hoffman JR, Votey SR, Bayer M, *et al.* Effect of hypertonic sodium bicarbonate in the treatment of moderate-to-severe cyclic antidepressant overdose. *Am J Emerg Med*, 1993, 11(4): 336-341.
- 80 Bradberry SM, Thanacoody HK, Watt BE, *et al.* Management of the cardiovascular complications of tricyclic antidepressant poisoning: role of sodium bicarbonate. *Toxicol Rev*, 2005, 24(3): 195-204.
- 81 Pai K, Buckley NA, Isoardi KZ, *et al.* Optimising alkalinisation and its effect on QRS narrowing in tricyclic antidepressant poisoning. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(2): 723-733.
- 82 Mirrakhimov AE, Ayach T, Barbaryan A, *et al.* The role of sodium bicarbonate in the management of some toxic ingestions. *Int J Nephrol*, 2017, 2017: 7831358.
- 83 Brucoleri RE, Burns MM. A literature review of the use of sodium bicarbonate for the treatment of QRS widening. *J Med Toxicol*, 2016, 12(1): 121-129.
- 84 Sasyniuk BI, Jhamandas V. Mechanism of reversal of toxic effects of amitriptyline on cardiac Purkinje fibers by sodium bicarbonate. *J Pharmacol Exp Ther*, 1984, 231(2): 387-394.
- 85 Adrogué HJ, Awan AA, Madias NE. Determinants of hypokalemia following hypertonic sodium bicarbonate infusion. *Pflugers Arch*, 2022, 474(6): 603-612.
- 86 Seger DL. A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. *Toxicol Rev*, 2006, 25(4): 283-296.
- 87 Greene SL, Dargan PI, Jones AL. Acute poisoning: understanding



- 90% of cases in a nutshell. *Postgrad Med J*, 2005, 81(954): 204-216.
- 88 Ramasubbu B, James D, Scurr A, *et al*. Serum alkalinisation is the cornerstone of treatment for amitriptyline poisoning. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016: 10.1136/bcr-2016-214685.
- 89 Blackman K, Brown SG, Wilkes GJ. Plasma alkalinization for tricyclic antidepressant toxicity: a systematic review. *Emerg Med (Fremantle)*, 2001, 13(2): 204-210.
- 90 Foianini A, Joseph Wiegand T, Benowitz N. What is the role of lidocaine or phenytoin in tricyclic antidepressant-induced cardiotoxicity?. *Clin Toxicol (Phila)*, 2010, 48(4): 325-330.
- 91 Hagerman GA, Hanashiro PK. Reversal of tricyclic-antidepressant-induced cardiac conduction abnormalities by phenytoin. *Ann Emerg Med*, 1981, 10(2): 82-86.
- 92 Levine M, Brooks DE, Franken A, *et al*. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics*, 2012, 130(2): e432-e438.
- 93 Le Fevre P, Gosling M, Acharya K, *et al*. Dramatic resuscitation with Intralipid in an epinephrine unresponsive cardiac arrest following overdose of amitriptyline and propranolol. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017: bcr2016218281.
- 94 Varney SM, Bebartha VS, Vargas TE, *et al*. Intravenous lipid emulsion therapy does not improve hypotension compared to sodium bicarbonate for tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled pilot study in a swine model. *Acad Emerg Med*, 2014, 21(11): 1212-1219.
- 95 Masson R, Colas V, Parienti JJ, *et al*. A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation*, 2012, 83(11): 1413-1417.
- 96 Reynolds JC, Judge BS. Successful treatment of flecainide-induced cardiac arrest with extracorporeal membrane oxygenation in the ED. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(10): 1542.e1-1542.e2.
- 97 de Lange DW, Sikma MA, Meulenbelt J. Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of poisoned patients. *Clin Toxicol (Phila)*, 2013, 51(5): 385-393.

收稿日期: 2024-09-15 修回日期: 2024-11-05
本文编辑: 孙艳梅