

UpToDate 临床顾问

Official reprint from UpToDate®

www.uptodate.com © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. 京 ICP 证 110182 号 | (京)-经营性-2020-0045



洋地黄(强心苷)中毒

Authors: Michael D Levine, MD, Ayrn O'Connor, MD

Section Editors: Stephen J Traub, MD, Michele M Burns, MD, MPH

Deputy Editor: Jonathan Grayzel, MD, FAAEM

翻译: 张蜀, 主治医师

我们的所有专题都会依据新发表的证据和[同行评议过程](#)而更新。

文献评审有效期至: 2021-12. | 专题最后更新日期: 2020-04-13.

There is a newer version of this topic available in [English](#). 该主题有一个新的[英文版本](#)。

引言

1785年, William Withering 爵士介绍了使用毛地黄属植物紫花洋地黄(*Digitalis purpurea*)来治疗心力衰竭[1]。200多年以来, 心房颤动伴心力衰竭的患者或左心室功能不全患者仍会接受强心苷类药物治疗。

尽管洋地黄的总使用量已有所下降, 但因洋地黄中毒而入院的患者数量依然保持稳定, 并且洋地黄抗体片段的使用也有所增长[2]。在2011年, 共有2513例强心苷暴露的病例上报至美国中毒控制中心。其中132例患者经历了严重中毒, 27例患者死亡[3]。

除洋地黄外还存在其他强心苷, 并且可导致中毒, 包括: 外源性化学物质毒毛花苷G和毛花苷C; 多种植物, 包括毛地黄、夹竹桃、红海葱、铃兰、欧洲夹竹桃和天仙子; 蟾皮二烯内酯(一种心脏活性类固醇, 在蟾蜍科蟾蜍的皮肤中被发现)[4]。在2011年, 还有另外1376例各种植物引起的强心苷暴露病例[3]。

本文将总结急性和慢性洋地黄中毒的药理学、诊断及处理。[地高辛](#)特异性抗体(Fab)片段治疗地高辛中毒的用法用量, 以及地高辛的治疗性应用见其他专题。(参见[“地高辛中毒患者中地高辛-特异性抗体\(Fab\)片段的给药方案”](#)和[“心房颤动时控制室率的药物治疗”](#)、[关于‘地高辛’一节](#)和[“地高辛治疗的初始给药方案、监测和剂量调整”](#))

药理学和细胞毒理学

强心苷都有甾核，其第17位碳原子(C17)上连有一个不饱和内酯，并且在第3位碳原子(C3)上至少存在一个糖苷残基([图 1](#))[5]。强心苷主要用于增加心肌细胞的收缩力，但也会影响血管平滑肌细胞和交感神经系统[5-7]。

心肌细胞的正常去极化始于快钠通道开放。这会引发细胞内钠离子浓度升高和随后静息膜电位的改变，从而导致电压门控的钙通道开放。最初的钙内流会诱导肌质网进一步释放钙，引起肌肉收缩[8]。随后，钠离子会通过多种机制流出细胞，包括钠-钾-ATP酶。部分钙离子通过钠-钙反向转运体从细胞内清除。

强心苷可逆性抑制钠-钾ATP酶，导致细胞内钠水平升高，钾水平降低[1,5]。细胞内钠离子浓度升高会阻止钠-钙反向转运体将钙离子移出肌细胞，从而增加细胞内钙离子浓度。细胞内钙离子的净增加可增强收缩力[9,10]。强心苷亦可增加迷走神经张力，导致通过窦房结和房室(atrioventricular, AV)结的传导减弱[5]。

细胞内钙离子过量可引起后去极化延迟，从而导致期前收缩并诱发心律失常。强心苷可缩短心房和心室复极化，减少心肌不应期，从而增加自律性和心律失常的风险[11,12]。

强心苷对血管收缩的影响并不固定[12-14]。研究已发现洋地黄可降低晚期失代偿性心力衰竭患者的血浆肾素浓度，引起周围血管舒张[12]。在无心力衰竭的患者中，洋地黄可增强血管收缩。这种差异可能是因为慢性心力衰竭患者的压力感受器反应性增强[13]。

动力学

[地高辛](#)和洋地黄毒苷是两种可供临床使用的强心苷。这些制剂的重要药物代谢动力学性质参见附表([表 1](#))。

虽然这些药物的作用机制相同，但是也存在着多种不同的药理学特性。洋地黄毒苷更易吸收、分布容积更小、半衰期更长，并且蛋白结合率更高。此外，洋地黄毒苷经肝清除，而[地高辛](#)则经肾清除。

[地高辛](#)和洋地黄毒苷的治疗指数均较窄，故中毒较为常见[15]。只要能影响吸收、分布和消除的因素发生显著改变时，就必须调整其剂量。此类因素众多，包括年龄相关或脂肪存储增加引起的分布容积改变、导致低白蛋白血症的疾病引起蛋白结合减少，以及导致清除降低的肾损害。

[地高辛](#)是肠和肾P糖蛋白的一种底物。P糖蛋白是一种外排泵，可将多种药物排泄入肠道或近端肾小管内，从而降低药物的血清浓度。改变P糖蛋白活性的药物可增加血清地高辛的浓度[16,17]，例如[维拉帕米](#)、地尔硫卓、奎尼丁和[胺碘酮](#)([表 2](#))[18,19]。

[地高辛](#)和洋地黄毒苷的分子量都较大，因此体外清除对这两种药物均无效。(参见下文'[体外清除](#)')

临床特征和诊断

药物来源和天然来源的强心苷都可导致中毒。中毒的危重临床表现通常为心脏毒性，但可能包括胃肠道(gastrointestinal, GI)和神经系统的征象。诊断强心苷中毒根据的是临床表现和心电图表现，而非仅根据血清地高辛浓度升高。临床表现会根据患者是慢性中毒或急性中毒而有所不同。

病史 — 临床医生应尽可能确定摄入的药物、使用的剂量、时间以及共同摄入的物质。时间特别重要，因为最好在摄入地高辛至少6小时后再测定其血清浓度，以确保结果的准确性。过早抽血测得的药物水平可能会假性升高，因为此时药物的分布尚不完全。还需明确的是，患者是遵医嘱正常使用洋地黄，还是误用了其他人的处方。(参见下文[‘血清地高辛浓度’](#))

询问提示急性疾病(如胃肠炎)的相关症状，这些急性疾病可能已导致脱水或急性肾功能不全，并促成慢性中毒[20]。应仔细询问胃肠道、心脏和神经系统表现(包括视觉障碍)，因为这些表现是与慢性中毒相关的最常见发现。

还应询问提示灌注不足的症状，如意识模糊和可能源于肠系膜缺血的腹痛[21]。(参见[“成人肠缺血概述”](#)、[关于‘临床表现’一节](#))

获取详尽的用药史，以明确最近是否加用药物或者调整过药物剂量。多种药物可增加血清洋地黄的浓度，包括维拉帕米、胺碘酮和奎尼丁([表 2](#))。

体格检查 — 在完成对患者气道和呼吸的初始评估之后，应评估患者的生命征。洋地黄中毒时常见心动过缓。

查看是否存在灌注不足和终末器官功能障碍的证据。应特别注意精神活动和神经功能状态；临床医生需牢记，这些效应常常是由药物的直接毒性引起，但也可继发于脑灌注不足。急性肠系膜缺血是洋地黄中毒的罕见并发症，临床医生应探寻提示这种并发症的症状和体征。(参见[“成人肠缺血概述”](#)、[关于‘体格检查’一节](#))

临床表现 — 对于急性和慢性的洋地黄中毒，心脏作用都是最需要关注的问题。除了快速传导的房性心律失常以外，洋地黄中毒的心脏表现可包括几乎任何类型的心律失常[11]。洋地黄相关的心律失常见下文及其他专题。(参见下文[‘心电图’](#)和[“地高辛中毒导致的心律失常”](#))

急性和慢性地高辛中毒的其他症状可能会重叠，但需要注意一些重要的区别。患者可能在急性用药后数小时内无症状，随后出现显著的胃肠道症状，如厌食、恶心、呕吐和腹痛。独立于血流动力学参数的神经系统表现较为常见，如意识模糊和无力。急性和慢性中毒时都会发生电解质异常，详细内容见下文。(参见下文[‘电解质异常’](#))

慢性中毒通常更难以诊断，因为症状发作往往更为隐匿，并可能经历数日至数月才会表现出来。患者也可出现胃肠道症状，如厌食、恶心和呕吐，但可能并不那么明显。神经系统表现在慢性中毒时可能较为显著，如嗜睡、乏力、谵妄、意识模糊、定向障碍和无力[22]。常常是因为患者家属发现自上次就诊(可能为数日、数周甚至数月之前)以来患者的精神状态有所改变，而将其送往就医。

与洋地黄中毒有关的视觉改变存在多样性，可能包括色觉改变(色视症)、复视、畏光、视力下降、闪光幻觉、暗点或失明。色视症是与洋地黄中毒相关的典型表现，尤其是黄视症(物体看上去呈黄色)；但这种表现并不常见，也非确定诊断所必需。

实验室检查和心电图评估

检查方法 — 对于疑似[地高辛](#)中毒的患者，应行以下检查：

- 血清[地高辛](#)浓度：对于急性地高辛过量，应在患者就诊时和摄入地高辛后约6小时测定其血清浓度；对于慢性中毒，则在患者就诊时测定血清浓度。
- 血清钾浓度
- 测定肌酐和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平，以评估肾功能
- 系列心电图

对于故意用药的患者，还应行以下检查：

- 指尖血糖，以排除低血糖导致精神状态改变
- [对乙酰氨基酚](#)和[水杨酸盐](#)水平，以排除这些常见的共同摄入物
- 对于育龄期妇女，行妊娠检查

电解质异常 — 洋地黄抑制心肌和骨骼肌中的钠-钾ATP酶，可导致细胞外钾离子的水平升高。因此，高钾血症是急性洋地黄中毒的重要标志物，同时也是死亡的预测因素。洋地黄中毒时还可能出现其他电解质异常。(参见上文[‘药理学和细胞毒理学’](#))

急性中毒时，高钾血症的程度与患者的死亡概率相关。一项在[地高辛](#)特异性抗体(Fab)片段解毒治疗出现之前进行的经典研究首次显示了此现象。这项研究纳入了91例主要为故意过量使用引起急性地高辛中毒的患者。研究者们发现，最初钾浓度大于5.5mEq/L(或mmol/L)的患者无一幸存，而最初钾浓度小于5mEq/L的患者则无死亡[23]。这种相关性也在摄入植物类强心苷的患者中得以证明[24,25]。

慢性中毒时，低钾血症更值得关注。多种电解质异常可增加患者对[地高辛](#)毒性作用的易感性，包括低钾血症、低镁血症和高钙血症[15]。在这些患者中，治疗心力衰竭的袢利尿剂是低钾血症最常见的原因，但确实也存在着低钾血症的其他原因(如腹泻或呕吐)。

慢性[地高辛](#)中毒时，常存在肾功能不全，而这常常是造成地高辛浓度升高的原因。因此临床医生必须评估肾功能，并应包括测定BUN和肌酐水平以及测定尿量，来评估肾灌注情况。肾功能不全患者的地高辛剂量调整详见其他专题。(参见[“地高辛治疗的初始给药方案、监测和剂量调整”](#)，[关于‘剂量调整’一节](#))

血清地高辛浓度 — [地高辛](#)的治疗窗较窄，“治疗性”和“中毒性”血清浓度(或水平)之间有大幅度重叠，且浓度受到多种因素的影响(如肾功能受损、其他药物)。因此，难以确定恰当的治疗性血清地高辛浓度。治疗性血清地高辛浓度相关内容详见其他专题。(参见[“地高辛治疗的初始给药方案、监测和剂量调整”](#)，[关于‘监测地高辛血清浓度’一节](#))

大多数医院实验室都可较容易地定量检测血清[地高辛](#)浓度。对于心力衰竭患者，大致的治疗范围是0.5-0.8ng/mL(0.65-1nmol/L)，其免疫试验结果的标准参考范围是0.8-2.0ng/mL(1-2.6nmol/L)。为了考虑到药物分布和获得准确的测量值，最好应当在静脉注射药物后4小时或口服后6小时采集血液标

本。如果在静脉给予药物或口服药物后迅速采集血液标本进行检测，则血清地高辛浓度可能会假性升高，这是因为药物需要一定时间才能在较大的分布容积中达到平衡。

血清地高辛浓度并非一定与中毒有关。多项报告报道了地高辛血清浓度处于“中毒”水平但无症状的患者，而其他报告报道了地高辛血清浓度处于治疗水平但却发生了明显中毒的患者[22,26-28]。

虽然血清地高辛水平可能与中毒的临床表现并不相关，但是在一些病例中，可测定此水平来确定Fab片段解毒治疗的用法用量。(参见下文[抗体\(Fab\)片段解毒治疗](#))

虽然地高辛免疫测定法专门设计于测定地高辛，但该试验确实可与其他强心苷发生交叉反应。因此，另一种强心苷中毒患者(例如各种植物中的强心苷中毒)中最初所测得的地高辛浓度也可能会升高。但由于交叉反应并不完全，在这些情况下地高辛浓度升高仅能证实存在暴露，而测量值和中毒程度之间并无相关性。因此，在这种情况下不应将地高辛浓度用于计算Fab片段解毒治疗的剂量。

由于地高辛血清免疫测定法会同时测得结合与未结合的药物，故给予Fab片段后该试验并不可靠。虽然游离地高辛的水平在Fab片段给药后接近于零，但Fab片段常常会导致测得的地高辛浓度偏高[29,30]。因此，在给予Fab片段之后不应检测总的地高辛水平，或将其用于临床。测定“游离”地高辛浓度可有助于决定患者何时可重新开始按需使用地高辛。但某些医疗中心可能无法常规检测游离地高辛的水平。

在妊娠女性、新生儿、肢端肥大症患者、蛛网膜下腔出血患者、肝病以及肾功能衰竭患者中，研究者们也已发现了内源性地高辛样物质引起的地高辛水平升高[31]。内源性高辛样物质的临床意义尚不清楚。

心电图 — 洋地黄中毒可引起一系列心律失常，并且节律紊乱可迅速发展和改变。因此，中毒情况下进行持续心脏监测以及开展系列心电图十分重要。应在患者就诊时就行心电图检查，并在患者的临床情况有任何改变或心脏监护仪上的波形或节律有任何显著改变时重复检查。

室性期前收缩是洋地黄中毒引起的最常见节律紊乱[9]。其他节律紊乱包括心动过缓、房性快速性心律失常伴房室传导阻滞、室性二联律、交界性心律、不同程度的房室结传导阻滞、室性心动过速以及心室颤动。尽管双向性室性心动过速并非地高辛中毒的特异性病征性表现，不过这种心律失常本身就比较罕见，而地高辛是为数不多已知可引起这种心律失常的外源性化学物质之一([波形 1](#))。

据报道，室性心律失常更常见于慢性中毒患者以及慢性心脏疾病患者[26]。洋地黄所致心律失常详见其他专题。(参见 [“地高辛中毒导致的心律失常”](#))

在心电图上，所谓的“洋地黄效应”由T波改变(低平或倒置)、QT间期缩短、侧壁导联上ST段鱼钩样ST段压低以及U波振幅增加构成。该效应常见于长期使用地高辛者，且与中毒的临床表现无密切相关性([波形 2](#))[11]。

诊断

临床医生应结合暴露史、具有提示意义的临床特征和/或心电图表现，来临床诊断洋地黄(强心苷)中毒。仅血清地高辛浓度升高可能证实患者有暴露，但并非始终符合中毒的临床表现。在急性过量之后，患者可能会持续数小时无症状，随后表现出多种症状和体征，包括心脏(心律失常)、胃肠道(厌食、恶心、呕吐和腹痛)和神经系统(意识模糊、无力和谵妄)的表现。洋地黄中毒的心脏表现可包括几乎任何类型的心律失常，除了快速传导的房性心律失常。高血钾是急性中毒的重要标志和预后指标。慢性中毒通常更难以诊断，这是因为症状发作往往更为隐匿，并且地高辛浓度可能仅轻微升高。

鉴别诊断

β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和 α 受体激动剂(如可乐定)中毒的表现可与洋地黄中毒相似，以心动过缓和低血压为突出特征。血清地高辛浓度升高可鉴别洋地黄中毒。此外，钙通道阻滞剂严重中毒一般还会引起高血糖。可乐定中毒会更严重地抑制呼吸和中枢神经系统(central nervous system, CNS)，并且引起的瞳孔缩小也比地高辛更严重。

非中毒性病因引起的疾病也可表现为与洋地黄中毒相似的症状和体征，包括病态窦房结综合征、低体温、甲状腺功能减退、心肌梗死和其他原因导致的高钾血症。

处理

基本措施和心律失常 — 当怀疑洋地黄中毒时，应采取以下措施：

- 评估气道、呼吸和循环状况；必要时予以稳定处理
- 持续监测患者的心脏和脉搏血氧
- 建立静脉通路
- 进行心电图检查
- 若患者出现任何精神状态改变，行指尖血糖测量(参见上文‘[检查方法](#)’)

对于洋地黄中毒引起的任何有临床意义的心律失常(如，引起低血压的心律失常)，治疗的方法都为地高辛特异性抗体(Fab)片段。治疗决策必须基于个体情况，并且常常需要咨询医学毒理学专家或中毒控制中心。(参见下文‘[其他资源](#)’)

如果不能立即获取Fab片段，或是作为暂时措施，可使用阿托品治疗有症状的心动过缓或缓慢性心律失常(成人静脉给药0.5mg；儿童静脉给药0.02mg/kg，最小剂量0.1mg)，并通过快速静脉给予等张晶体液治疗低血压。对于有心力衰竭失代偿病史的患者，可能需要谨慎使用液体。对于危及生命的室性心律失常，按照高级心脏生命支持的流程予以治疗。(参见“[成人高级心脏生命支持](#)”)

抗体(Fab)片段解毒治疗

适应证和一般方法 — 在处理洋地黄严重中毒的患者时，救治成功的关键是早期识别洋地黄中毒并迅速给予Fab片段[13,32]。Fab片段高效而安全，且已改变了强心苷中毒的处理方法[32,33]。

Fab片段的剂量根据患者的临床情况而定(如摄入的药物和剂量；[地高辛血清浓度](#))，将会单独详细讨论。如果患者急性摄入的洋地黄总量不清，则经验性治疗方法为给予地高辛Fab片段，成人剂量为10小瓶，儿童剂量为5小瓶[34]。1小瓶Fab片段可结合约0.5mg地高辛。治疗的适应证见下文。(参见[“地高辛中毒患者中地高辛-特异性抗体\(Fab\)片段的给药方案”](#))

鉴于没有任何替代治疗的疗效和安全性能比得上Fab片段，故对于所有严重洋地黄中毒的患者都应给予Fab片段。我们建议Fab片段用于有下列任何表现的洋地黄中毒患者：

- 危及生命或血流动力学不稳定的心律失常(如，室性心动过速、心室颤动、心搏停止、完全性心脏传导阻滞、莫氏II型心脏传导阻滞和症状性心动过缓)[35]
- 高钾血症(血清钾>5-5.5mEq/L，即>5-5.5mmol/L)
- 灌注不足导致终末器官功能障碍的证据(如肾功能衰竭和精神状态改变)

我们一般不提倡仅根据血清[地高辛](#)的浓度或摄入的地高辛量来给予Fab片段治疗；治疗是根据上述临床表现来确定的。但一些学者提倡在以下情况中给予Fab片段：稳定状态下血清地高辛浓度高于10ng/mL(13nmol/L)的急性摄入者；血清浓度高于4ng/mL(5.1nmol/L)的长期摄入者；急性摄入量大于10mg的成人或大于4mg的儿童。

[地高辛](#)和其他强心苷之间存在交叉反应。因此，地高辛特异性抗体可用于治疗植物性和动物性强心苷中毒的患者[24,36,37]。由于天然强心苷的中毒程度与血清地高辛浓度并无关联，Fab片段给药在这些病例中应经验性进行。(参见上文[“血清地高辛浓度”](#))

[地高辛](#)特异性抗体(Fab)片段的使用始于1976年[26,38]。自此以后，许多病例系列研究中都发现了Fab片段有益的证据[33,39]。该治疗出现之前，洋地黄过量的处理较为困难，且常常导致危及生命的心律失常。

安置有心脏起搏器的患者 — 对于安置有心脏起搏器的患者，不太可能确定其基础心律，藉此发现洋地黄中毒的早期征象。这些患者即使已存在中度到重度的洋地黄中毒，心电图仍可表现为起搏心律，不伴室性异位起搏或缓慢性心律失常。如果这些患者的血清钾浓度大于5-5.5meq/L(>5-5.5mmol/L)，或是其临床症状很严重(如，脑病)或出现进展，我们建议给予[地高辛](#)特异性抗体片段治疗。(参见上文[“临床表现”](#))

胃肠道去污染 — 可给予[活性炭](#)(activated charcoal, AC)或[考来烯胺](#)用于洋地黄中毒的胃肠道去污染；应将这种方法视为辅助手段，而非主要的治疗措施。

对于疑似急性洋地黄中毒的患者，若在摄入后1-2小时内至急诊科就诊，则可能会受益于[活性炭](#)治疗。标准剂量为1g/kg(最大剂量50g)。应在确保患者清醒并且充分保护其气道后，再作出给予活性炭的决定。我们不提倡仅仅是为了给予活性炭，而对未行气管插管的患者安置鼻胃管。慢性洋地黄中毒患者不太可能受益于活性炭。

强心苷存在某种程度的肠肝或肠肠再循环，可被[活性炭](#)吸附。活性炭或多剂活性炭(multi-dose AC, MDAC)对黄花夹竹桃中毒疗效的临床数据并不一致：一项随机试验发现给予活性炭可降低患者的死亡率[40]，而另一项研究的结果则并非如此[41]。

当不易获取Fab片段治疗黄花夹竹桃中毒时，[活性炭](#)和MDAC是合理干预措施，不过疗效仍不确定。将黄色夹竹桃中毒研究的数据外推于其他强心苷中毒(如[地高辛](#))需谨慎。最重要的是，任何强心苷中毒后如果可以应用Fab片段，都不应考虑将活性炭或MDAC作为Fab片段的替代治疗。Fab片段治疗依然是洋地黄中毒的必要治疗措施。(参见上文'[抗体\(Fab\)片段解毒治疗](#)')

[考来烯胺](#)可能阻断肠肝再循环；据报道，考来烯胺已在无法获取Fab片段时用于治疗急性洋地黄中毒伴肾衰竭[\[42,43\]](#)。若需使用考来烯胺，则其剂量为4g，口服，一日2次。

电解质异常 — 急性洋地黄中毒后常见高钾血症，并可准确地反映中毒的程度及死亡的风险。但高钾血症本身并不引起死亡，而采用降钾药物(如[胰岛素](#)和葡萄糖、[碳酸氢钠](#)或离子交换树脂)的治疗也并不会降低死亡率[\[23\]](#)。

一旦开始[地高辛](#)特异性抗体(Fab)片段治疗，高钾血症就可快速得到纠正，因为复原的钠-钾-ATP酶泵会将钾离子泵回细胞内。因此，解毒治疗后采用降钾药物积极治疗可能会导致显著的低钾血症。

由于低钾血症可加重洋地黄中毒，故洋地黄中毒患者出现低钾血症时应予以补钾治疗[\[22\]](#)。对于接受Fab片段治疗的患者，补钾的需要尤为重要，因为Fab治疗会导致血清钾浓度进一步降低。许多低钾血症患者合并有低镁血症，故也应补镁。(参见 "[成人低钾血症的临床表现和治疗](#)")

据所学知识，钙剂不能用于治疗洋地黄中毒患者的高钾血症。此教学点主要根据的是可回溯至1933年发表的5例病例。在这5例病例中，仅有3例患者钙剂给药与[地高辛](#)中毒存在时间上的关联[\[44-46\]](#)。有研究表明，与血钙正常的动物相比，使高血钙动物发生不良反应的地高辛剂量更低[\[47,48\]](#)。在这些研究中，发生毒性增强前血清钙水平已超过20mg/dL(5mmol/L)。其他动物实验涉及到了更低且更具生理性的血清钙浓度，并未显示毒性增强[\[49\]](#)。

数项病例报告称，接受钙剂治疗[地高辛](#)诱导高钾血症的患者未发生不良反应[\[50,51\]](#)。此外，一项大型回顾性病例系列研究纳入了地高辛中毒的患者，发现钙剂并未引发任何不良后果[\[52\]](#)。

尽管如此，由于高钾血症并不是洋地黄中毒患者死亡的原因，并且中毒患者的细胞内钙离子水平过高，故对于存在高钾血症的确诊洋地黄中毒者，我们不推荐常规给予钙剂。在这种情况下，治疗高钾血症的最佳方法是使用[地高辛](#)特异性抗体片段。(参见上文'[抗体\(Fab\)片段解毒治疗](#)')

肾衰竭

一般治疗 — 利尿剂或胃肠道丢失引起的容量不足可引起肾前性疾病，促发洋地黄中毒，需给予适当的液体复苏。(参见 "[成人容量不足的病因、临床表现和诊断](#)")

Fab片段给药 — 肾衰竭患者应用[地高辛](#)特异性抗体(Fab)片段的剂量无需调整，但地高辛和Fab片段的清除时间均显著延长[\[53-55\]](#)。有研究报道了解毒治疗后72-90小时地高辛中毒复发的病例，包括室性心律失常[\[29\]](#)。因此，对于任何接受了Fab片段治疗的严重肾功能不全患者，应在密切监护下至少观察72小时。

体外清除 — 由于[地高辛](#)具有较大的分布容积和分子量，体外清除并无益处。研究者们已发现，血液灌流和血液透析均对地高辛中毒的处理没有帮助[\[56-58\]](#)。

Fab片段联合血浆置换法已用于一些肾衰竭患者，并取得了明显的成功[59,60]。但我们并不常规推荐该方法。我们会按照通常适应证给予肾衰竭患者Fab片段，并在密切监护下观察数日。若有中毒复发征象，则再给予Fab片段。

处置 — 具有洋地黄中毒征象的所有患者都应被收治入院并予以持续的心脏监护。已显示出心脏节律不稳定的患者，以及有基础心脏疾病或严重共病的患者，应收入重症监护病房。

如果患者未接受Fab片段解毒治疗且洋地黄中毒的征象不那么严重，应收治入院予以监测，监测的内容应包括连续测定患者的血清钾水平和地高辛浓度。还应进行系列心电图检查。虽然心电图检查的间隔时间将会根据患者的临床情况而异，但如果观察到心脏监护仪上出现了任何明显的改变，就应复查心电图。

疑似洋地黄中毒但无明显表现且无肾脏疾病的患者，应进行心脏监护，并观察约6小时。如果患者仍然无症状，且复查血清地高辛浓度并未上升，则可以让患者出院。

儿科注意事项

虽然儿童摄入洋地黄的情况较少见，但却可能危及生命[61]。儿童中毒通常表现出与成人类似的体征和症状，但也有一些重要的例外情况。儿童更可能表现为缓慢性心律失常和心脏阻滞，而不是室性心律失常[62]。此外，当地高辛血清浓度相当时，儿童耐受地高辛心脏毒性效应的能力比成人更强[26]。

地高辛中毒的治疗保持不变，包括采用地高辛特异性抗体(Fab)片段的解毒适应证。Fab片段的给药基于患者的临床情况(如摄入的药物和剂量；血清地高辛浓度)，并将单独详细讨论。治疗的适应证见上文。(参见“地高辛中毒患者中地高辛-特异性抗体(Fab)片段的给药方案”和“抗体(Fab)片段解毒治疗”)

除了摄入洋地黄药物外，儿童还可能摄入与强心苷毒性类似的植物。此类摄入的诊断和处理见其他专题。(参见“Potentially toxic plant ingestions in children: Clinical manifestations and evaluation”, section on ‘Cardiac glycosides (eg, oleander, foxglove)’和“儿童有毒植物摄入及尼古丁中毒的处理”)

其他资源

美国区域性中毒控制中心随时都可以为危重的、需入院的或临床情况不明确的患者提供咨询(1-800-222-1222)。此外，某些医院也会有临床和/或医学毒理学家可为患者提供床旁会诊和/或住院治疗。只要可用，这些都是有助于诊断和处理毒物摄入或过量使用的宝贵资源。世界卫生组织在其网站上提供了一张国际毒物中心列表：

www.who.int/gho/phe/chemical_safety/poisons_centres/en/index.html

学会指南链接

部分国家及地区的学会指南和政府指南的链接参见其他专题。(参见 [“Society guideline links: General measures for acute poisoning treatment”](#))

总结与推荐

- 心律失常是洋地黄(强心苷)中毒最危险的临床表现。多种机制可导致心律失常，上文已有介绍。(参见上文[‘药理学和细胞毒理学’](#)和[‘动力学’](#))
- 除了快速传导的房性心律失常，洋地黄中毒的心脏表现可包括几乎任何类型的心律失常。患者可存在胃肠道(GI)征象(厌食、恶心、呕吐和腹痛)和神经系统征象(意识模糊和无力)。慢性中毒更难诊断，因其症状发作往往更加隐匿。除胃肠道症状外，患者还可能发生视觉改变，包括色觉改变、暗点或失明。(参见上文[‘临床特征和诊断’](#))
- 洋地黄中毒的鉴别诊断包括： β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂或 α 受体激动剂(如，[可乐定](#))中毒，以及非毒理学病因(如，病态窦房结综合征、低体温、甲状腺功能减退、心肌梗死和非洋地黄相关性高钾血症)。(参见上文[‘鉴别诊断’](#))
- 如果怀疑[地高辛](#)中毒，应检测血清地高辛浓度、血清钾浓度、肌酐和尿素氮(BUN)，并进行系列心电图检查。(参见上文[‘实验室检查和心电图评估’](#))
- 大多数医院的实验室都可较容易地定量测定血清[地高辛](#)浓度。其治疗浓度范围为0.8-2ng/mL(1-2.6nmol/L)。血清地高辛浓度不一定与毒性相关。(参见上文[‘血清地高辛浓度’](#))
- 洋地黄中毒患者若出现任何有临床意义的表现，则应予以[地高辛](#)特异性抗体(Fab)片段治疗([Grade 1B](#))。有临床意义的表现包括：
 - 危及生命的心律失常(如室性心动过速、心室颤动、心搏停止、完全性心脏阻滞、莫氏II型心脏阻滞和症状性心动过缓)
 - 终末器官功能障碍证据(如肾功能衰竭和精神状态改变)
 - 高钾血症(血清钾 $>5-5.5$ mEq/L，即 $>5-5.5$ mmol/L)(参见上文[‘抗体\(Fab\)片段解毒治疗’](#))
- 如果不能立即获取Fab片段，或是需采取临时措施治疗时，可使用[阿托品](#)治疗心动过缓(成人静脉给药0.5mg；儿童静脉给药0.02mg/kg，最小剂量0.1mg)，以及通过快速静脉给药等张晶体液治疗低血压。(参见上文[‘基本措施和心律失常’](#))
- 急性洋地黄中毒时常见高钾血症，并可准确地反映中毒程度及死亡风险。但高钾血症本身并不会导致死亡，治疗高钾血症也不会降低死亡率，但却会增加Fab片段治疗后发生低钾血症的风险。由于Fab片段治疗会引起血清钾离子浓度降低，故通常不需要积极治疗高钾血症。(参见上文[‘电解质异常’](#))
- 疑似急性洋地黄中毒的患者若在摄入后1-2小时内至急诊科就诊，接受[活性炭\(AC\)](#)治疗可能有用，标准剂量为1g/kg(最大剂量50g)。应在确保患者清醒并能充分保护气道后，再决定给予活

性炭。(参见上文‘胃肠道去污染’)

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](#)。

参考文献

1. [Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin. Prog Cardiovasc Dis 2002; 44:251.](#)
2. [Hussain Z, Swindle J, Hauptman PJ. Digoxin use and digoxin toxicity in the post-DIG trial era. J Card Fail 2006; 12:343.](#)
3. [Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System \(NPDS\): 29th Annual Report. Clin Toxicol \(Phila\) 2012; 50:911.](#)
4. [Brubacher JR, Lachmanen D, Ravikumar PR, Hoffman RS. Efficacy of digoxin specific Fab fragments \(Digibind\) in the treatment of toad venom poisoning. Toxicol 1999; 37:931.](#)
5. Rocco TP, Fang JC. Pharmacotherapy of congestive heart failure. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds), McGraw-Hill, New York 2006. p.869.
6. [Smith TW. Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. N Engl J Med 1988; 318:358.](#)
7. [Newton GE, Tong JH, Schofield AM, et al. Digoxin reduces cardiac sympathetic activity in severe congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1996; 28:155.](#)
8. Matthews CG. Cellular Physiology of Nerve and Muscle, 3rd, Blackwell Science, Malden 1998.
9. [Li-Saw-Hee FL, Lip GY. Digoxin revisited. QJM 1998; 91:259.](#)
10. [Demiryürek AT, Demiryürek S. Cardiotoxicity of digitalis glycosides: roles of autonomic pathways, autacoids and ion channels. Auton Autacoid Pharmacol 2005; 25:35.](#)
11. [Ma G, Brady WJ, Pollack M, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. J Emerg Med 2001; 20:145.](#)
12. [Ribner HS, Plucinski DA, Hsieh AM, et al. Acute effects of digoxin on total systemic vascular resistance in congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy: a hemodynamic-hormonal study. Am J Cardiol 1985; 56:896.](#)
13. [Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. Circulation 1999; 99:1265.](#)
14. [Tisdale JE, Gheorghiade M. Acute hemodynamic effects of digoxin alone or in combination with other vasoactive agents in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 1992; 69:34G.](#)
15. [Lip GY, Metcalfe MJ, Dunn FG. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. Postgrad Med J 1993; 69:337.](#)

16. [Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. J Clin Invest 1999; 104:147.](#)
17. [Drescher S, Glaeser H, Mürdter T, et al. P-glycoprotein-mediated intestinal and biliary digoxin transport in humans. Clin Pharmacol Ther 2003; 73:223.](#)
18. [Lin JH, Yamazaki M. Clinical relevance of P-glycoprotein in drug therapy. Drug Metab Rev 2003; 35:417.](#)
19. [Kato M, Nakajima M, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibitory effects of CYP3A4 substrates and their metabolites on P-glycoprotein-mediated transport. Eur J Pharm Sci 2001; 12:505.](#)
20. [Cauffield JS, Gums JG, Grauer K. The serum digoxin concentration: ten questions to ask. Am Fam Physician 1997; 56:495.](#)
21. [Guglielminotti J, Tremey B, Maury E, et al. Fatal non-occlusive mesenteric infarction following digoxin intoxication. Intensive Care Med 2000; 26:829.](#)
22. [Bhatia SJ. Digitalis toxicity--turning over a new leaf? West J Med 1986; 145:74.](#)
23. [Bismuth C, Gaultier M, Conso F, Efthymiou ML. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. Clin Toxicol 1973; 6:153.](#)
24. [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; 355:967.](#)
25. [Eddleston M, Ariaratnam CA, Sjöström L, et al. Acute yellow oleander \(Thevetia peruviana\) poisoning: cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital. Heart 2000; 83:301.](#)
26. [Bayer MJ. Recognition and management of digitalis intoxication: implications for emergency medicine. Am J Emerg Med 1991; 9:29.](#)
27. [Smith TW. New advances in the assessment and treatment of digitalis toxicity. J Clin Pharmacol 1985; 25:522.](#)
28. [Sonnenblick M, Abraham AS, Meshulam Z, Eylath U. Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum digoxin, calcium, potassium, and magnesium concentrations and arterial pH. Br Med J \(Clin Res Ed\) 1983; 286:1089.](#)
29. [Ujhelyi MR, Green PJ, Cummings DM, et al. Determination of free serum digoxin concentrations in digoxin toxic patients after administration of digoxin fab antibodies. Ther Drug Monit 1992; 14:147.](#)
30. [Flanagan RJ, Jones AL. Fab antibody fragments: some applications in clinical toxicology. Drug Saf 2004; 27:1115.](#)
31. [Dasgupta A. Endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances: impact on therapeutic drug monitoring of digoxin. Am J Clin Pathol 2002; 118:132.](#)
32. [Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. Am J Cardiol 1992; 69:108G.](#)

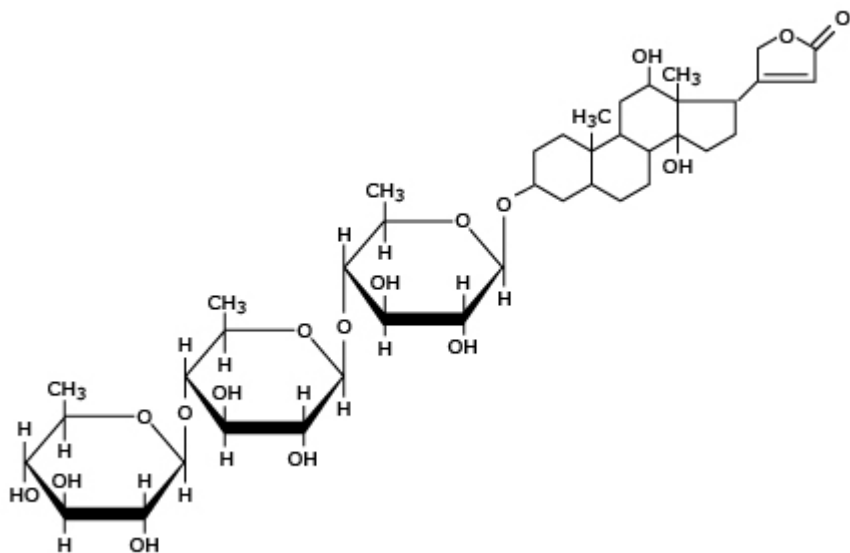
33. [Antman EM, Wenger TL, Butler VP Jr, et al. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. Circulation 1990; 81:1744.](#)
34. DigiFab package insert. Savage Laboratories. Melville, NY 2004.
35. [Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2018; 72:e91.](#)
36. [Brubacher JR, Ravikumar PR, Bania T, et al. Treatment of toad venom poisoning with digoxin-specific Fab fragments. Chest 1996; 110:1282.](#)
37. [Cheung K, Urech R, Taylor L, et al. Plant cardiac glycosides and digoxin Fab antibody. J Paediatr Child Health 1991; 27:312.](#)
38. [Smith TW, Haber E, Yeatman L, Butler VP Jr. Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. N Engl J Med 1976; 294:797.](#)
39. [Woolf AD, Wenger T, Smith TW, Lovejoy FH Jr. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. N Engl J Med 1992; 326:1739.](#)
40. [de Silva HA, Fonseka MM, Pathmeswaran A, et al. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361:1935.](#)
41. [Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371:579.](#)
42. [Henderson RP, Solomon CP. Use of cholestyramine in the treatment of digoxin intoxication. Arch Intern Med 1988; 148:745.](#)
43. [Rawashdeh NM, al-Hadidi HF, Irshaid YM, Battah AK. Gastrointestinal dialysis of digoxin using cholestyramine. Pharmacol Toxicol 1993; 72:245.](#)
44. [Bower, JO, Mengle, HA. The additive effect of calcium and digitalis: a warning, with a report of two deaths. JAMA 1936; 106:1511.](#)
45. [SHRAGER MW. Digitalis intoxication; a review and report of forty cases, with emphasis on etiology. AMA Arch Intern Med 1957; 100:881.](#)
46. [Kne T, Brokaw M, Wax P. Fatality from calcium chloride in a chronic digoxin toxic patient. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 5:505.](#)
47. [Gold, H, Edwards, DJ. The effects of aubain on the heart in the presence of hypercalcemia. Am Heart J 1927; 3:45.](#)
48. [Nola GT, Pope S, Harrison DC. Assessment of the synergistic relationship between serum calcium and digitalis. Am Heart J 1970; 79:499.](#)

49. [Hack JB, Woody JH, Lewis DE, et al. The effect of calcium chloride in treating hyperkalemia due to acute digoxin toxicity in a porcine model. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42:337.](#)
50. [Fenton F, Smally AJ, Laut J. Hyperkalemia and digoxin toxicity in a patient with kidney failure. Ann Emerg Med 1996; 28:440.](#)
51. [Van Deusen SK, Birkhahn RH, Gaeta TJ. Treatment of hyperkalemia in a patient with unrecognized digitalis toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 2003; 41:373.](#)
52. [Levine M, Nikkanen H, Pallin DJ. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. J Emerg Med 2011; 40:41.](#)
53. [Renard C, Grene-Lerouge N, Beau N, et al. Pharmacokinetics of digoxin-specific Fab: effects of decreased renal function and age. Br J Clin Pharmacol 1997; 44:135.](#)
54. [Ujhelyi MR, Robert S, Cummings DM, et al. Disposition of digoxin immune Fab in patients with kidney failure. Clin Pharmacol Ther 1993; 54:388.](#)
55. [Ujhelyi MR, Robert S, Cummings DM, et al. Influence of digoxin immune Fab therapy and renal dysfunction on the disposition of total and free digoxin. Ann Intern Med 1993; 119:273.](#)
56. [Warren SE, Fanestil DD. Digoxin overdose. Limitations of hemoperfusion-hemodialysis treatment. JAMA 1979; 242:2100.](#)
57. [Slattery JT, Koup JR. Haemoperfusion in the management of digoxin toxicity: is it warranted? Clin Pharmacokinet 1979; 4:395.](#)
58. [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; 54:103.](#)
59. [Santos-Araújo C, Campos M, Gavina C, et al. Combined use of plasmapheresis and antidigoxin antibodies in a patient with severe digoxin intoxication and acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 2007; 22:257.](#)
60. [Rabetoy GM, Price CA, Findlay JW, Sailstad JM. Treatment of digoxin intoxication in a renal failure patient with digoxin-specific antibody fragments and plasmapheresis. Am J Nephrol 1990; 10:518.](#)
61. [Gittelman MA, Stephan M, Perry H. Acute pediatric digoxin ingestion. Pediatr Emerg Care 1999; 15:359.](#)
62. [Thacker D, Sharma J. Digoxin toxicity. Clin Pediatr \(Phila\) 2007; 46:276.](#)

专题 319 版本 30.0.zh-Hans.1.0

图表

Structure of digoxin



Graphic 65821 Version 1.0

Pharmacokinetic properties of digoxin

	Digoxin
Bioavailability (percent)	70
Plasma binding (percent)	25
VD (L/kg)	5.6 L/kg
Half life (hours)*	50
Desired therapeutic concentrations	0.5 to 0.8 ng/mL

* Assumes normal renal function.

Data from:

1. Lapostolle F, Baud FJ, Borron SW, Mégarbane B. Digitalis glycosides. In: *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*, Brent J, Wallace KL, Burkhart K, et al (Eds), Elsevier Mosby, Philadelphia 2004. p.393.
2. Holford NHG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: Rational dosing and the time course of drug action. In: *Basic and Clinical Pharmacology*, 8th ed, Katzung BG (Ed), McGraw Hill, New York 2001. p.35.

Graphic 60113 Version 6.0

Inhibitors and inducers of P-glycoprotein (P-gp) drug efflux pump (P-gp multidrug resistance transporter)

Inhibitors of P-gp		Inducers of P-gp	
Amiodarone	Lapatinib	Apalutamide	
Azithromycin (systemic)	Ledipasvir	Carbamazepine	
Cannabidiol and cannabidiol-containing coformulations	Levoketoconazole	Fosphenytoin	
Capmatinib	Neratinib	Lorlatinib	
Carvedilol	Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir (Technivie)*	Phenytoin	
Clarithromycin	Osimertinib	Rifampin (rifampicin)	
Cobicistat and cobicistat-containing coformulations	Propafenone	St. John's wort	
Cyclosporine (systemic)	Quinidine		
Daclatasvir	Quinine		
Diosmin (a plant flavonoid sold as dietary supplement)	Ranolazine		
Dronedarone	Ritonavir and ritonavir-containing coformulations*		
Elagolix	Rolapitant		
Elagolix-estradiol-norethindrone	Simeprevir		
Eliglustat	Tamoxifen [¶]		
Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor	Tepotinib		
Erythromycin (systemic)	Tezacaftor-ivacaftor		
Flibanserin	Ticagrelor [¶]		
Fostamatinib	Tucatinib		
Glecaprevir-	Velpatasvir		

pibrentasvir	
Itraconazole	Vemurafenib
Ivacaftor	Verapamil
Ketoconazole (systemic)	Voclosporin

- Inhibitors of the P-gp drug efflux pump (also known as P-gp multidrug resistance transporter) listed above may **increase** serum concentrations of drugs that are substrates of P-gp, whereas inducers of P-gp drug efflux may **decrease** serum concentrations of substrates of P-gp.
- Examples of drugs that are substrates of P-gp efflux pump include: Apixaban, colchicine, cyclosporine, dabigatran, digoxin, edoxaban, rivaroxaban, and tacrolimus.
- The degree of effect on P-gp substrate serum concentration may be altered by dose and timing of orally administered P-gp inhibitor or inducer.
- These classifications are based upon US FDA guidance.^[1,2] Other sources may use a different classification system resulting in some agents being classified differently.
- Specific drug interaction effects may be determined by using the [drug interactions program](#) included with UpToDate. Refer to UpToDate clinical topics on specific agents and conditions for further details.

P-gp: P-glycoprotein; US FDA: US Food and Drug Administration.

* The combination of ombitasvir-paritaprevir-ritonavir plus dasabuvir (Viekira Pak) is not a significant inhibitor of P-gp efflux pump.^[3]

¶ Minor clinical effect or supportive data are limited to in-vitro effects (ie, clinical effect is unknown).

Data from: Lexicomp Online (Lexi-Interact). Copyright © 1978-2022 Lexicomp, Inc. All Rights Reserved.

References:

1. US Food and Drug Administration. *Clinical drug interaction studies – Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions guidance for industry, January 2020*. Available at: <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions> (Accessed on June 5, 2020).
2. US Food & Drug Administration. *Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers*. Available at: [FDA.gov website](http://www.fda.gov).
3. Menon RM, Badri PS, Wang T, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *J Hepatol* 2015; 63:20.

Graphic 73326 Version 65.0

Single-lead electrocardiogram (ECG) showing bidirectional ventricular tachycardia (VT)



Rhythm strip showing bidirectional ventricular tachycardia (VT) which may be a manifestation of digoxin toxicity. This rare, life-threatening tachyarrhythmia is characterized by beat-to-beat changes in the polarity of consecutive premature ventricular complexes.

Courtesy of Ary Goldberger, MD.

Graphic 71796 Version 3.0

Normal rhythm strip



Normal rhythm strip in lead II. The PR interval is 0.15 sec and the QRS duration is 0.08 sec. Both the P and T waves are upright.

Courtesy of Morton F Arnsdorf, MD.

Graphic 59022 Version 3.0

Digitalis effect



The ST segment is depressed and concave upward.

Graphic 56737 Version 4.0

Contributor Disclosures

Michael D Levine, MD No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Ayrn O'Connor, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Stephen J Traub, MD** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Michele M Burns, MD, MPH** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose. **Jonathan Grayzel, MD, FAAEM** No relevant financial relationship(s) with ineligible companies to disclose.

编辑组会认真审核作者的声明。之间的利益冲突将会通过编辑组对文章以及参考文献的多级审评来解决。所有的作者都必须提供与文章相关的文献，文章以及文献须严格依循UpToDate 的相关的标准。

利益矛盾的解决方案

→