

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.15.020

## 临床分析 23 例抗凝血灭鼠剂中毒导致的凝血障碍

杨 旺, 罗建明, 林发全<sup>△</sup>

(广西医科大学第一附属医院检验科, 南宁 530021)

**[摘要]** **目的** 探讨抗凝血类灭鼠剂中毒的临床特点及治疗方法。**方法** 回顾性分析在该院诊治的抗凝血类灭鼠剂中毒导致凝血功能障碍 23 例患者的临床表现、实验室检查及维生素 K1 治疗前后凝血功能变化。**结果** 临床以全身自发性出血为主要表现。凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)和国际标准化比值(INR)均延长,凝血因子Ⅸ(FⅨ)活性显著降低,凝血因子Ⅷ(FⅧ),凝血因子Ⅺ(FⅪ)和凝血因子Ⅻ(FⅫ)活性不变。用维生素 K1 治疗后 PT、APTT 和 INR 与治疗前比较明显缩短( $P<0.01$ ),凝血因子Ⅸ活性与治疗前比较明显升高( $P<0.01$ ),凝血因子Ⅷ,Ⅺ,Ⅻ活性与治疗前比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );23 例患者治疗 7 d 后凝血功能基本恢复正常。**结论** 如患者有多部位反复出血表现,且 PT、APTT 明显延长,应高度怀疑灭鼠剂中毒的可能。灭鼠剂中毒患者需接受维生素 K1 长疗程治疗。

**[关键词]** 凝血酶原;维生素 K1;血尿;出血;中毒;灭鼠剂中毒;实验室检查;凝血因子

**[中图分类号]** R595.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)15-2092-03

## Clinical analysis of 23 patients with disturbances of blood coagulation caused by anticoagulant rodenticide poisoning

Yang Wang, Luo Jianming, Lin Faquan<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, the Guangxi Zhuang Autonomous Region 530021, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical characteristics and therapeutic methods caused by anticoagulant rodenticide poisoning. **Methods** We analysed retrospectively the clinical features, laboratory examination and curative effect of vitamin K1 of 23 patients in our hospital about disturbances of blood coagulation caused by anticoagulant rodenticide poisoning. **Results** The clinical characteristic was systemic spontaneous bleeding. Prothrombin time(PT), activated partial thromboplastin enzyme time (APTT) and international normalized ratio (INR) were prolonged, the levels of clotting factor Ⅸ (FⅨ) was significantly elevated, clotting factor Ⅷ, Ⅺ, Ⅻ (FⅧ, FⅪ, FⅫ) were constant. After vitamin K1 therapy, the APTT, PT and INR were obviously shorter than those of prior treatment( $P<0.01$ ); the levels of clotting factor Ⅸ was significantly prolonged compared to those of prior treatment ( $P<0.01$ ). The levels of clotting factor Ⅷ, Ⅺ, Ⅻ had no difference compared to those of prior treatment( $P>0.05$ ); all patients' blood coagulation were back to normal. **Conclusion** When recurrent hemorrhage in multiple sites accompanying with much prolonged PT and APTT, it should be highly suspected anticoagulant rodenticide poisoning. Rodenticide poisoning patients should be taken into the long-term treatment with of vitamin K1.

**[Key words]** prothrombin; vitamin K1; hematuria; hemorrhage; poisoning; rodenticide poisoning; laboratory examination; coagulation factor

近年来,随着灭鼠剂的应用越来越广泛,灭鼠剂中毒病例正逐年增加,成为重要的公共卫生问题。抗凝血灭鼠剂由两类化合物组成,即 4-羟基香豆素类和茚满二酮类<sup>[1]</sup>,这两类都是通过抗凝血发挥毒性作用。4-羟基香豆素类衍生物如溴敌隆、溴鼠灵等,因其抗耐药性能好成为我国目前最广泛使用的灭鼠剂<sup>[2]</sup>。抗凝血灭鼠剂中毒因起病隐匿,反复出血,临床症状不典型,缺乏误服病史,加上一些临床医生经验不足常造成误诊。本研究回顾性分析 23 例抗凝血灭鼠剂导致凝血功能障碍患者,以提高临床医生对此类疾病的诊治水平,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 1 月至 2015 年 1 月本院门诊及住院部收治的患者 23 例为病例组。根据接触史、临床表现及实验室检查诊断为“抗凝血类灭鼠剂中毒导致凝血功能障碍”。其中,男 14 例,女 9 例,平均年龄 23.4 岁(2~67 岁);成人 11 例,儿童 12 例。初诊时因误诊收入其他科室 5 例,1 例以鼻出血收入耳鼻喉科,2 例以消化道出血收入消化科,2 例以血尿收入泌尿科。选择 30 例同期在本院的健康体检者为对照组,性别、

年龄与病例组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。目前国内尚无统一的诊断标准,本文根据既往文献资料,总结出大部分学者认同的诊断标准<sup>[3-4]</sup>:(1)有抗凝血灭鼠剂接触或服用病史。(2)临床上表现为自发性皮肤、黏膜及内脏出血。(3)实验室检查异常:凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)和国际标准化比值(INR)均延长或升高,且 PT 凝血时间延长出现最早;凝血因子Ⅱ(FⅡ)、凝血因子Ⅶ(FⅦ)、凝血因子Ⅸ(FⅨ)和凝血因子Ⅹ(FⅩ)活性均不同程度降低。(4)有严重肝病病史、弥散性血管内凝血(DIC)、近期服用抗凝药物过量、血友病及遗传性凝血功能异常病史除外。(5)补充凝血因子及维生素 K1 治疗有效。

**1.2 方法** 疑为当日中毒者,给予洗胃、灌肠等治疗促进毒物排出体外。凝血功能异常或有出血表现者,成人给予维生素 K1 30~50 mg/d,14 岁以下儿童给予 10 mg/d,静脉滴注治疗 7 d 后出血症状改善、凝血功能基本恢复正常,出院后均给予口服维生素 K1 10~40 mg/d 维持 2~5 个月;对贫血严重的患者给予输注悬浮红细胞纠正贫血,出血严重的患者辅以新鲜冰

冻血浆或凝血酶原复合物。停药后每周检测凝血功能 1~2 次,连续 4 周后凝血功能正常者可停止治疗,并告知患者出院 1 年内门诊随访。实验室检测血常规,PT、APTT 和 INR 表达水平,测定 FⅧ、FⅨ、FⅪ、FⅫ 活性。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS16.0 统计软件进行处理,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 病因** 23 例患者中,19 例来自农村,4 例来自城镇。病例组中 19 例有明确的服毒史,溴敌隆中毒 12 例,溴鼠灵中毒 5 例,敌鼠中毒 2 例;4 例有可疑中毒史,其居住场所曾投放灭鼠剂。其中误食为 17 例,儿童 12 例(70.6%);自杀者 3 例;情感问题 1 例;精神分裂症和抑郁症各 1 例。

**2.2 临床表现** 患者以全身自发性出血为主要表现:血尿 16 例(69.6%),皮肤淤斑 15 例(65.2%),牙龈出血 13 例(56.5%),口腔黏膜出血 12 例(52.2%),鼻出血 9 例(39.1%),黑便 3 例(13.0%),肌肉血肿 2 例(8.7%)。有些患者有急性胃肠道症状如恶心、呕吐、腹胀、腹痛等。患者临床出血表现多样,出血程度、部位不一。服用鼠药剂量越多,出血症状越严重,且一般止血治疗不易控制。

**2.3 实验室检查** 绝大部分患者就诊时血常规结果基本正常,凝血功能检测 PT、APTT、INR 均延长或升高,PT 延长更明显;FⅨ 活性显著降低,FⅧ、FⅪ、FⅫ 活性不变,见表 1。

**2.4 治疗前后凝血功能及凝血因子水平变化** 经维生素 K1 治疗 7 d 后检测凝血功能,PT、APTT 和 INR 基本恢复正常,与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。FⅨ 活性比治疗前明显改善,差异有统计学意义( $P<0.01$ );FⅧ、FⅪ、FⅫ 治疗前后差异无统计学意义( $P>0.05$ )。病例组与对照组比较,治疗前 PT、APTT、INR 和 FⅨ 差异有统计学意义( $P<0.01$ ),FⅧ、FⅪ、FⅫ 差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 PT、APTT、INR、FⅧ、FⅨ、FⅪ 和 FⅫ 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.5 治疗效果** 23 例患者治疗 7 d 后凝血功能基本恢复正常。20 例在随访期内未再出血,3 例出院后自行停止维生素 K1 治疗,于 2~7 周内相继复发,继续接受治疗后恢复。

**表 1 抗凝血灭鼠剂中毒患者治疗前后凝血功能及凝血因子水平变化**

指标	病例组		对照组( $n=30$ )
	治疗前( $n=23$ )	治疗后( $n=23$ )	
PT(s)	169.04±87.00	10.62±0.78 <sup>a</sup>	10.80±0.70 <sup>b</sup>
INR	14.13±7.59	0.90±0.67 <sup>a</sup>	0.92±0.06 <sup>b</sup>
APTT(s)	143.21±64.70	32.20±2.96 <sup>a</sup>	32.03±3.03 <sup>b</sup>
凝血因子(%)			
FⅧ	102.00±13.41	94.87±12.60	95.51±13.53
FⅨ	9.40±5.74	90.90±15.15 <sup>a</sup>	91.29±16.7 <sup>b</sup>
FⅪ	96.87±11.26	90.78±7.96	91.88±9.17
FⅫ	92.48±9.96	92.81±10.29	92.25±11.33

<sup>a</sup>:  $P<0.01$ ,与治疗前比较;<sup>b</sup>:  $P<0.01$ ,与病例组治疗前比较。

**3 讨 论**

市场上最常使用的灭鼠剂有溴敌隆、溴鼠灵、敌鼠等。由于灭鼠剂在农村和城市广泛使用,因此很容易接触而中毒,导致凝血异常并引起出血的临床表现。流行病学研究表明近十年来人类灭鼠剂中毒在全世界的发病率越来越高,其中最常见

的原因误服,特别是儿童,其他原因还包括自杀、精神疾病、孟乔森综合征和谋杀等<sup>[5-6]</sup>。

抗凝血灭鼠剂中毒临床表现为全身黏膜或器官出血,常见血尿、皮肤淤斑、牙龈出血、消化道出血、鼻出血、咯血等<sup>[3,7]</sup>。抗凝血灭鼠剂通过抑制维生素 K-2,3 环氧化物还原酶的活性,阻碍维生素 K 的生成,依赖维生素 K 的凝血蛋白的谷氨酸残基便无法进行羧基化,从而影响 FⅡ、FⅦ、FⅨ、FⅩ 的活化,不能发挥其凝血活性<sup>[8-9]</sup>。抗凝血灭鼠剂代谢产物亚苄基丙酮还可能直接损害毛细血管壁,使血管壁脆性及通透性增强,从而更易出血。有研究显示灭鼠剂抗凝作用导致的出血可持续 51 d 至 13 个月<sup>[10-11]</sup>。抗凝血灭鼠剂抗凝血作用强,脂溶性高使得分布容积大,血浆清除缓慢,存在肝脏蓄积、肠肝循环,导致肝脏内鼠药浓度高,体内半衰期长,可达 16~69 d,甚至血清中检测不到鼠药之后,其抗凝作用仍能持续数天到数月。它对已经合成的凝血因子并无直接对抗作用,等到这些因子在体内相对耗竭后,才导致凝血时间延长,故出血症状往往出现于服药后 1~4 周<sup>[12]</sup>。本研究中灭鼠剂中毒患者出血症状多在 2~11 d 内出现。

维生素 K1 是治疗抗凝血灭鼠剂中毒的特效解毒药,维生素 K1 治疗的最佳剂量和持续时间尚未建立<sup>[13]</sup>。然而,多数文献报道支持多种方式、大剂量、持续应用维生素 K1 补充剂<sup>[3,14-16]</sup>。本组患者给予维生素 K1 治疗 7 d 后,出血停止,凝血功能检测 PT、APTT 基本恢复正常,凝血因子活性明显提高。抗凝血灭鼠剂的半衰期相当长,即使 PT 和 APTT 已恢复至正常水平,维生素 K1 早期减量或停药将导致 PT 和 APTT 反复延长。本组 3 例患者出院后自行停止维生素 K1 治疗,于 2~7 周内相继复发。维生素 K1 的最佳用药途径尚未完全确定,但有以往文献认为口服途径优于肌内或静脉内注射,可避免血肿形成<sup>[3,5]</sup>。静脉给药有过敏反应的风险,仅在严重出血时选用。如果患者有活动性出血或有出血的高风险时,新鲜冷冻血浆输注可补充维生素 K 依赖性凝血因子的缺陷。但也有文献报道灭鼠药中毒口服维生素 K 治疗效果不佳<sup>[17]</sup>。而本组 3 例儿童患者误服灭鼠剂,中毒剂量小,查体未见异常出血表现和不适感,凝血功能检测轻微异常,给予口服维生素 K 10~40 mg/d,7 d 后复查凝血功能恢复正常。这可能是由于患者服用的剂量小,口服维生素 K 治疗有效。本组多数患者有一种或多种出血症状,均给予维生素 K1 30~50 mg/d 静脉滴注治疗,对出血更严重的患者加以新鲜冰冻血浆或凝血酶原复合物。本组中 2 例患者由于病情延误时间较长引起严重贫血,基础治疗上给予输注红细胞纠正贫血。

对于明确口服灭鼠剂的患者,尽管早期未出现明显出血,但仍需密切观察病情变化,密切监测凝血指标,解毒药物给予时间应足够长,并应定期随访。对于出血严重者,可输注悬浮红细胞、新鲜冷冻血浆、凝血酶原复合物以迅速止血。抗凝血灭鼠药中毒因起病隐匿,临床症状不特异,且缺乏误服病史等,在临床的实际工作中经常被误诊、漏诊。如遇到患者有反复出血表现,实验室检查 APTT、PT 明显延长,FⅡ、FⅦ、FⅨ、FⅩ 活性显著降低,有可疑接触史而既往无肝病和先天性凝血因子缺陷病史,应高度怀疑灭鼠剂中毒的可能。单独的 FⅨ 活性降低见于乙型血友病,其实验室检查 PT 正常,APTT 延长,可与抗凝血灭鼠剂中毒鉴别。

本研究中 19 例都来自农村,占总数的 82.6%,城镇仅占 17.4%。说明灭鼠剂中毒主要发生在农村,与文献<sup>[13,18]</sup>报道一致。这可能与农村家庭鼠类多,对灭鼠剂及混有鼠药的食

管理不严,使患者接触该类药物的概率增大有关。我国鼠药误服常见于儿童、情感问题自杀者、精神分裂症和抑郁症患者等。儿童由于顽皮、辨别毒物的能力弱被颜色鲜艳的灭鼠药颗粒吸引而误服;精神分裂症和抑郁症患者由于精神障碍及情绪不稳定而服用;情感问题如失恋、家庭矛盾、婚姻受挫等,一时想不开而服用。本研究灭鼠剂中毒患者中儿童 12 例(52.2%),多为留守低龄儿童,且全部为误服。因此,为了加强对儿童的保护,妥善保管并安全投放鼠药,加强鼠药中毒安全知识教育工作应该得到社会的高度重视。

## 参考文献

- [1] Gunja N, Coggins A, Bidny S. Management of intentional superwarfarin poisoning with long-term vitamin K and brodifacoum levels[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2011, 49(5): 385-390.
- [2] Yu HY, Lin JL, Fu JF, et al. Outcomes of patients with rodenticide poisoning at a far east poison center[J]. *Springerplus*, 2013, 2: 505.
- [3] Spahr JE, Maul JS, Rodgers GM. Superwarfarin poisoning: a report of two cases and review of the literature[J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(7): 656-660.
- [4] Bruno GR, Howland MA, Mcmeeking A, et al. Long-acting anticoagulant overdose: brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing[J]. *Ann Emerg Med*, 2000, 36(3): 262-267.
- [5] Altay S, Cakmak HA, Boz GC, et al. Prolonged coagulopathy related to coumarin rodenticide in a young patient: superwarfarin poisoning[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2012, 23(9): e9-11.
- [6] Centorino MB, Sanchez DL, Catalano G, et al. The use of bromadiolone to potentiate self-mutilatory bleeding: a case report[J]. *Psychosomatics*, 2012, 53(5): 489-493.
- [7] Chua JD, Friedenbergr WR. Superwarfarin poisoning[J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(17): 1929-1932.
- [8] Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, et al. Anticoagulant rodenticides[J]. *Toxicol Rev*, 2005, 24(4): 259-269.
- [9] 唐玲玲,徐西华.抗凝血灭鼠药中毒的研究现状[J]. *儿科学杂志*, 2012, 18(1): 56-59.
- [10] Lo VM, Ching CK, Chan AY, et al. Bromadiolone toxicokinetics: diagnosis and treatment implications [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2008, 46(8): 703-710.
- [11] Sarin S, Mukhtar H, Mirza MA. Prolonged coagulopathy related to superwarfarin overdose[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(2): 156.
- [12] 王蕾,郭新红,江明,等.毒鼠药中毒致凝血异常 19 例临床分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2013, 36(7): 962-964, 969.
- [13] Hong J, Yhim HY, Bang SM, et al. Korean patients with superwarfarin intoxication and their outcome[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(12): 1754-1758.
- [14] Pavlu J, Harrington DJ, Voong K, et al. Superwarfarin poisoning[J]. *Lancet*, 2005, 365(9459): 628.
- [15] Wu YF, Chang CS, Chung CY, et al. Superwarfarin intoxication: hematuria is a major clinical manifestation[J]. *Int J Hematol*, 2009, 90(2): 170-173.
- [16] Lee HJ, You MR, Moon WR, et al. Evaluation of risk factors in patients with vitamin K-dependent coagulopathy presumed to be caused by exposure to brodifacoum[J]. *Korean J Intern Med*, 2014, 29(4): 498-508.
- [17] 陈海飞,金玲娟,吴天勤,等.获得性依赖 VitK 凝血因子缺乏症 26 例临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2010, 23(4): 409-411, 415.
- [18] 李大鹏,姜波,许剑辉,等.48 例获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症患者的临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(3): 309-311, 314.

(收稿日期:2015-11-15 修回日期:2016-02-14)

(上接第 2091 页)

醉诱导期间心率、血压有轻度的影响,而对术后苏醒拔除气管导管时间、术后并发症无明显影响。

## 参考文献

- [1] Kamei J, Nakanishi Y, Asato M, et al. Fentanyl enhances the excitability of rapidly adapting receptors to cause cough via the enhancement of histamine release in the airways[J]. *Cough*, 2013, 9(1): 3.
- [2] Böhrer H, Fleischer F, Werning P. Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter [J]. *Anaesthesia*, 1990, 45(1): 18-21.
- [3] 张瑞冬,陈锡明,陈煜.芬太尼诱发呛咳的机制、影响因素和预防[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2006, 27(6): 369-372.
- [4] Lin CS, Sun WZ, Chan WH, et al. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough[J]. *Can J Anaesth*, 2004, 51(7): 654-659.
- [5] Agarwal A, Azim A, Ambesh S, et al. Salbutamol, beclomethasone or Sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl[J]. *Can J Anaesth*, 2003, 50(3): 297-300.
- [6] He L, Xu JM, Dai RP. Dexmedetomidine reduces the incidence of fentanyl-induced cough: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study [J]. *Ups J Med Sci*, 2012, 117(1): 18-21.
- [7] Ambesh SP, Singh N, Gupta D, et al. A huffing manoeuvre, immediately before induction of anaesthesia, prevents fentanyl-induced coughing: a prospective, randomized, and controlled study[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(1): 40-43.
- [8] Yeh CC, Wu CT, Huh BK, et al. Premedication with intravenous low-dose ketamine suppresses fentanyl-induced cough[J]. *J Clin Anesth*, 2007, 19(1): 53-56.
- [9] 沈健藩,吴倩萍.异丙嗪逆转管箭毒对电场刺激引起的离体兔气管平滑肌收缩效应[J]. *临床麻醉学杂志*, 1996, 1(1): 12-13.

(收稿日期:2015-11-10 修回日期:2016-01-25)