

抗凝血类灭鼠剂中毒所致获得性凝血功能障碍特点分析

黎荣能

(广西百色市人民医院,右江民族医学院附属西南医院检验科,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨抗凝血类灭鼠剂中毒所致获得性凝血功能障碍的实验室数据特点及对诊断和治疗的指导意义。方法 对我院2012年1月—2018年6月收治的临床资料齐全的22例抗凝血类灭鼠药导致的获得性凝血功能障碍患者进行分析。在入院时、治疗后不同时点的凝血功能检查指标包括凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB),其中14例患者检测凝血因子Ⅱ:C、Ⅶ:C、Ⅸ:C、Ⅹ:C。结果 所有患者均问出有明确的误食及复杂原因灭鼠剂摄入史,并有不同程度的血尿、咯血、口腔黏膜出血、鼻衄、阴道出血、消化道出血及注射部位渗血表现,PT、INR、APTT均明显延长,凝血因子Ⅱ:C、Ⅶ:C、Ⅸ:C、Ⅹ:C下降。入院后经治疗出血症状控制。住院时间6~21 d(平均时间8 d),出院后追踪随访20例,6例患者在2个月内复查凝血象有异常表现,其中2例因有出血现象3个月内3次住院,2例出院后1个月后再住院。结论 抗凝血类灭鼠剂可干扰凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ合成,影响患者的凝血功能,其导致的获得性凝血功能障碍作用持久,特效的治疗药物维生素K₁的补充应当够疗程,细致的病史询问和出院后随访追踪其凝血功能十分必要。

关键词:抗凝血酶类;中毒;凝血功能障碍;杀鼠剂

中图分类号:R593 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2019)03-0290-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.03.013

Analysis of the characteristics of acquired coagulation dysfunction caused by anticoagulant rodenticide poisoning

Li Rongneng

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Baise, Southwest Hospital Affiliated to Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To explore the laboratory data characteristics of acquired coagulation dysfunction caused by anticoagulant rodenticide poisoning and its guiding significance for diagnosis and treatment. **Methods** The complete clinical data of twenty-two patients with acquired coagulation dysfunction caused by anticoagulant rodenticide poisoning admitted to our hospital from January 2012 to June 2018 were analyzed. Coagulation function tests at admission and at different time points after treatment included PT, INR, APTT, TT and FIB indexes, and 14 patients were detected for clotting factors Ⅱ:C, Ⅶ:C, Ⅸ:C, Ⅹ:C. **Results** All patients had a clear history of intaking rodenticides due to misingestion and complicated causes and had varying degrees of hematuria, hemoptysis, oral mucosal bleeding, epistaxis, vaginal bleeding, gastrointestinal bleeding and bleeding at the injection site. PT, INR and APTT of patients were significantly prolonged, and the coagulation factor Ⅱ:C, Ⅶ:C, Ⅸ:C, Ⅹ:C significantly decreased. After the treatment, the hemorrhagic symptoms were controlled. The hospital duration was 6 to 21 days (median 8 days), and 20 cases were followed up after discharge. Six patients had abnormal blood coagulation symptoms after reexamination within 2 months, including 2 patients who were hospitalized 3 times within 3 months due to bleeding, and 2 patients who were hospitalized again 1 month after discharge. **Conclusion** Anticoagulant rodenticide can interfere with blood coagulation factor Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, Ⅹ synthesis and influence the patient's blood coagulation function, and the acquired coagulation dysfunction caused by it has a long-lasting effect. The supplement of vitamin K₁, a specific

effects drug, should be given in a sufficient course of treatment. It is necessary to inquire the medical history carefully and follow up for tracking the patient's coagulation function after discharge.

Key words: Antithrombins; poisoning; coagulation function dysfunction; rodenticide

鼠患一直是人类面对的一个难题, 早先使用的灭鼠药如毒鼠强等毒性强大, 人中毒后无特效解毒药物, 故已被限制使用。目前以破坏鼠体内凝血机制灭鼠的第二代灭鼠药如溴敌隆、溴鼠灵等已成为目前应用最广的灭鼠药, 人体通过各种不同途径如误食及故意服食等中毒, 临床上表现为获得性凝血功能障碍。本文对我院2012年1月—2018年6月确诊的22例抗凝血类灭鼠药中毒住院治疗的患者凝血功能指标作回顾性分析, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院2012年1月—2018年6月收治的临床资料齐全的有明确的抗凝血类灭鼠药摄入史所致的获得性凝血功能障碍患者22例, 其中男16例, 女6例, 年龄10~73岁, 平均年龄43岁。

1.2 中毒途径和原因 灭鼠剂致死鼠污染的食物16例, 误食灭鼠剂毒饵1例, 误服灭鼠剂2例(儿童), 因情感受挫主动服食1例, 复杂中毒原因2例。所有病例均无肝硬化病史、无服用抗凝血药物史及出血性疾病史。

1.3 临床表现 所有患者均有不同程度血尿、血痰、口腔黏膜出血、鼻出血和阴道出血、消化道出血、注射部位渗血表现, 摄入灭鼠剂或污染食物距出现出血症

状时间为1~10 d, 平均4.5 d。入院时重度贫血者4例, 血红蛋白(45.50±12.60) g/L; 中度贫血5例, 血红蛋白(70.00±5.57) g/L; 轻度贫血6例, 血红蛋白(102.50±12.28) g/L。2例因咯血、血尿及上消化道出血量大出现急性失血性休克, 其血红蛋白分别为34 g/L、41 g/L。

1.4 仪器与试剂 美国实验仪器公司(Instrumentation Laboratory Co.)的ACL TOP700全自动凝血分析仪, 使用原厂配套试剂、校准物及质控物。试剂更换批号时进行校准, 每日对高、中、低3种浓度进行质量控制以保证结果的准确性。凝血因子Ⅱ:C、Ⅶ:C、Ⅸ:C、Ⅹ:C检测外送武汉康圣达环球医学检验所检测。

1.5 实验室检测

1.5.1 所有患者在入院当天、入院后第3 d、第7 d、第14 d常规检测如下凝血指标: 凝血酶原时间(PT, 临床实验室参考值9.0~14.0 s)、活化部分凝血活酶时间(APTT, 临床实验室参考值: 25.0~37.0 s)、凝血酶时间(TT, 临床实验室参考值: 12.0~21.0 s)、国际标准化比值(INR, 临床实验室参考值: 0.8~1.5)、纤维蛋白原(FIB, 临床实验室参考值: 2.0~5.0), 其中住院时间不足14 d者则随访让患者在门诊就诊。化验结果见表1。

表1 常规凝血项目检查动态情况 ($\bar{x} \pm s$)

入院天数	n	检测项目				
		PT(s)	INR	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
入院时	22	61.97±24.74	5.90±4.08	36.57±5.77	15.25±1.82	3.84±1.29
第3 d	22	26.74±11.19	2.19±1.06	40.03±8.31	15.90±2.39	3.36±0.89
第7 d	16	21.03±7.44	1.72±0.59	35.92±5.15	15.58±2.07	3.48±1.27
第14 d	20	26.02±23.39	2.12±2.18	43.30±23.80	15.15±2.40	3.33±1.37

1.5.2 14例患者在入院当天或次日抽血做凝血因子Ⅱ:C、Ⅶ:C、Ⅸ:C、Ⅹ:C活性检测。结果显示所有患者维生素K依赖因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ活性均有不同程度降低。见表2。

2 治疗经过及结果

所有病例入院后均给予输注新鲜冰冻血浆及冷沉淀物, 常规静脉滴注维生素K₁制剂。治疗2~5 d后出血症状好转、凝血功能改善, 住院时间6~21 d(平均时间8 d)。出院给维生素K₁维持治疗, 追踪随访20例, 6例患者在2个月内复查凝血象有异常表现, 其中2例因有出血现象3个月内3次住院, 2例出院后1个

表2 14例抗凝血类灭鼠药中毒患者凝血因子检测情况

凝血因子活性	患者组 检测值(%)	临床实验室 参考值(%)
Ⅱ:C	30.17±12.00	79~131
Ⅶ:C	24.75±23.69	50~129
Ⅸ:C	39.00±19.23	70~120
Ⅹ:C	32.60±15.01	77~131

月后再次住院。对于出院后有出血现象及凝血检查异常者详细询问其原因, 主要是未遵医嘱维持使用维生素K。1例是由于灭鼠剂污染家中地板未清洗干净导致食物污染而再次中毒, 1例原因复杂。重复住院者

凝血功能见表3。

表3 4例抗凝血类灭鼠剂中毒患者重复住院凝血功能情况

日期	凝血功能				
	PT(s)	INR	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
农某某					
2015.03.18	84.52	6.51	79.40	13.70	2.83
2015.04.02	43.14	3.46	51.92	14.35	2.96
2015.05.23	90.02	6.92	61.15	20.52	2.65
赵某某					
2017.04.27	42.13	3.34	53.01	16.43	2.58
2017.05.17	57.32	4.63	51.62	16.40	2.61
2017.06.18	35.17	2.96	43.93	14.91	2.65
杨某					
2014.05.15	54.36	4.26	70.27	17.00	2.64
2014.06.17	46.31	3.66	60.52	16.82	3.04
梁某某					
2016.10.07	84.16	6.48	55.21	15.10	5.12
2017.11.04	110.71	9.43	105.30	12.20	5.89

3 讨论

灭鼠剂是常用于灭鼠且容易取得的毒物,人类抗凝血类灭鼠剂中毒很常见,灭鼠剂中毒途径包括误食及主观服用等。目前我国使用的是国家批准使用的第二代长效抗凝血灭鼠剂(Long-acting anticoagulant rodenticides, LAARs)属于慢性杀鼠剂。在中国农业部登记的第二代 LAARs 是 4-羟基香豆素和茚满二酮类灭鼠药,有溴敌隆、溴鼠灵、敌鼠钠盐、氟鼠灵、杀鼠灵、杀鼠醚等^[1]。该类灭鼠剂具有适口性好、灭鼠效率高优点而得以广泛应用。但是 2 代抗凝血灭鼠剂对非靶标动物的中毒事件越来越多,2000 年,中国中毒控制中心共处理中毒事件 1567 起,其中农药中毒占 57.84%,灭鼠剂中毒占 28.62%^[2]。King 等^[3]回顾美国毒物控制中心协会 25 年来美国的流行病学数据,25 年来,共有 31 5951 例长效抗凝血灭鼠剂(LAARs)中毒,其中 90%发生在儿童中,平均每年报告有 1 0413 例,死亡率 2%。最常见的出血部位是黏膜,血尿是最常见的特征,死亡通常与颅内出血有关。抗凝血类杀鼠剂中毒途径多数是经口途径,目前在广大农村广泛使用此类灭鼠剂,因投放地点不当、灭鼠剂或死鼠污染食物或因容易获取用于服毒。由于多种原因,在农村中毒人数中 89.9%是因鼠药中毒导致^[4]。根据中国疾控中心 2002 年的调查,农村地区有 28.2%的家庭在家中储存杀鼠剂,而城市地区有 11.8%^[2]。本组患者的中毒途径无一例外为口服中毒。

LAARs 按化学结构可分为 4-羟基香豆素和茚满二酮两类,是世界范围内最常用的慢性杀鼠剂。此类毒物脂溶性高,常在肝脏蓄积,半衰期可达 16~220 d,强于华法林的 100 倍,被称为超级华法令(Superwar-

farins),一旦中毒则对于人体的危害时间长至数周或数月^[5]。凝血过程依靠凝血因子实现,因子 II、VII、IX、X 等多个凝血因子的合成必须依赖维生素 K。LAARs 的作用机制是通过以下途径阻碍维生素 K 的生成:它们的抗凝作用是通过抑制维生素 K₂,3-环氧化物(VKOR)转化生成氢醌型维生素 K (VKH₂),也被称为活性维生素 K。抑制这个作为 γ 谷氨酰羧基酶(r-glutamyl carboxylase)所需的辅因子对凝血因子 II、VII、IX、X 和蛋白 C 和蛋白 S 转译后的修饰作用,导致维生素 K 依赖性凝血因子和蛋白的功能活性和抗原水平下降。LAARs 抑制维生素 K 还原酶,随着 VKH₂ 的逐渐耗尽和维生素 K₂,3-环氧化物(VKO)的积累,维生素 K 循环受到抑制。导致延长凝血障碍和出血症状^[3-6]。

抗凝血灭鼠药导致的凝血功能障碍凝血体现在内源性及外源性凝血途径异常,II、VII、IX、X 凝血因子活性降低,APTT、PT 明显延长,从而导致泌尿系统、胃肠道、呼吸道、生殖道出血等出血症状。抗凝血灭鼠药中毒表现一般均有 3~7 d 的潜伏期,是由于不同的凝血因子有不同的半衰期(F VII:4~6 h;F II:72 h;F IX:16~30 h;F X:30~34 h;F II 36~72 h),一般认为其降低到最低浓度需要 5~7 d。本组患者从接触灭鼠药到出现多部位的出血症状及凝血功能异常的时间为 4~7 d。

针对 LAARs 的致病机制,临床治疗要及时补充凝血因子(输注新鲜冰冻血浆,凝血酶原复合浓缩物和重组因子 VII a)。由于 LAARs 对 VKOR 具有极高的亲和力,其特点是初始治疗有效后为持续用药会出现凝血障碍反弹和出血,需要大剂量的长期维生素 K₁ 治疗^[3]。至于给药途径有不同的看法,Lubetsky 等^[7]对抗凝过度的患者进行前瞻性随机对照试验,基线国际标准化比值(INR)为标准静脉或口服不同剂量维生素 K₁,疗效和安全性终点依次为 INR 变化和达到治疗范围(INR,2-4)、结论是口服与静脉注射维生素 K₁ 具有相似的疗效和安全性,口服途径是一种有效的途径。临床上有经静脉给予维生素 K 后出现胸闷、心悸、呼吸困难、面色潮红、皮肤瘙痒及多发红斑、腰痛及低血压等过敏表现的报道^[8]。也有采用肌肉注射维生素 K 对于 LAARs 中毒引起获得性凝血功能障碍的病人肌间血肿的报道^[9]。Altay 等^[6]提出为避免血肿的形成,维生素 K 口服途径优于肌肉注射或静脉注射。只有在出现严重出血的情况下,静脉给药才是首选,因为这种给药方式有发生过敏反应的风险。由维生素 K₁ 口服制剂不易取得及鉴于患者出血症状重,本组患者在住院期间均采用静脉注射,出院后采用肌肉注射的给药途径,均未发生以上的不良反应。本组患者入院后

经采取以上治疗措施,入院第2~3 d 出血症状显著改善,治疗效果显著。第二代 LAARs 毒物脂溶性高,中毒后毒物与血浆蛋白结合且长时间蓄积在肝脏,故要给予足量的维生素 K, 避免出血症状再度出现。Long 等^[10]收集 24 例抗凝血杀鼠剂中毒病例资料,采用多元分析方法评价维生素 K₁ 用量与维持期内其他因素的相关性,结论是只有维生素 K₁ 持续治疗时间(VK-STT)对维持期间所需维生素 K₁ 的治疗剂量有明显影响。经初步治疗出血及凝血功能稳定后,维持治疗阶段血 LAARs 浓度和维生素 K 的剂量并不存在显著的剂量效应关系,维持治疗期间随着时间的推移,维生素 K₁ 的维持剂量逐渐降低,与中毒种类及毒物浓度无关。因为 LAARs 的半衰期长,维生素 K₁ 治疗的中位时间为 140 d。对主动服食者要评估患者的心理社会因素,以确保医疗依从性,防止类似的反复行为并出现不良后果^[11]。Weitzel 等^[12]提出维生素 K₁ 要持续应用 2~3 个月。抗凝血类灭鼠剂抗凝作用持续时间久,体现在本组部分患者出院后反复有出血现象及凝血障碍。患者的服用维生素 K 的依从性与疗效的维持密切相关,因本组一部分患者对维生素 K 治疗的依从性差,故在发病后 2 个月内尚存在凝血功能异常而重复住院治疗。因此患者出院时对其进行用药知识教育和指导很有必要,在出院后定期随访起码要达到 2~3 个月之久。同时不能忽略的是一些患者反复的凝血功能异常有可能是再次接触毒物,如本组反复 3 次住院的患者是由于灭鼠剂再次中毒导致凝血功能异常,故对其病史相关资料的追根溯源是非常必要的。抗凝血灭鼠剂中毒有条件者可做相关检测。由于对抗凝血杀鼠剂中毒到就诊往往距离毒物摄入时间较长,部分患者病史不易问出病因,现可用血液或尿液样本用液-液萃取、固相等方法萃取后用液相色谱或气相色谱进行抗凝血杀鼠剂检测^[13]。有报道用液相色谱串联质谱仪(UHPLC-MS / MS)能检测全血中杀鼠灵、杀鼠迷、溴敌隆、氟鼠灵与溴鼠灵 13 种香豆素类杀鼠剂,其原理是利用抗凝血杀鼠剂中 4-羟基香豆素类具有荧光的特性进行检测,准确性高^[14]。抗凝血杀鼠剂的检测有助于精准地判断病情,为临床治疗提供诊断和疗效监测的依据。

参考文献:

[1] 中华人民共和国农业部农药检定所. 中国农药信息网农药综合查询系统[EB/OL]. (2008-09-25)[2015-04-02]. <http://www.chinapesticide.gov.cn/service/azahcx/shuoming.html>

- [2] Xiang L, Min Z, Alan Z, et al. Retrospective study of twenty-four patients with prolonged coagulopathy due to long-acting anti-vitamin K rodenticide poisoning[J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347(4):299-304.
- [3] King N, Tran MH. Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management [J]. *Transfus Med Rev*, 2015, 29(4):250-258.
- [4] 汪尤利, 江景新, 胡茂华. 景德镇市 1996—2005 年鼠药中毒流行病学分析[J]. *动物医学防制*, 2008, 14(4):285-286.
- [5] Watt, BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, et al. Anticoagulant rodenticides[J]. *Toxicol Rev*, 2005, 24(4):259-269.
- [6] 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-e11.
- [7] Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(20):2469-2473.
- [8] 王军华, 刘宁, 丛燕燕. 静脉注射维生素 K₁ 注射液致过敏性休克 4 例临床抢救体会[J]. *基层医学论坛*, 2014, 18(27):3727-3728.
- [9] 王方. 一例溴敌隆中毒患者肌肉注射后臀部血肿的经验教训[J]. *今日健康*, 2014, 13(7):269.
- [10] Long J, Peng X, Luo Y, et al. Treatment of a long-acting anticoagulant rodenticide poisoning cohort with vitamin K1 during the maintenance period[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(51):e5461.
- [11] Reimer D, Smith M, Ali S. Deliberate self-poisoning with long-acting anticoagulant rodenticides[J]. *BMJ Case Rep* 2017. doi:10.1136/bcr-2017-222170.
- [12] Weitzel JN, Sadowski JA, Furie BC, et al. Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: clinical and metabolic studies of three cases[J]. *Blood*, 1990, 76(12):2555-2559.
- [13] 阎仁信, 朱昱, 朱国玉, 等. 生物样品中抗凝血杀鼠剂的色谱法分析萃取技术研究进展[J]. *刑事技术*, 2017, 42(6):486-490.
- [14] Qiao Z, Xiang P, Shen B. Simultaneous Determination of 13 Anticoagulant Rodenticides in Human Blood by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and its Application in Three Poisoning Cases[J]. *J Forensic Sci*, 2018, 63(3):784-792.

收稿日期:2019-03-02;修回日期:2019-05-17