

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.031

鼠药中毒引起消化道出血 25 例临床诊治分析*

任丽楠 郭晓钟[△] 李宏宇 姚 辉 吴春燕 邹德莉

(沈阳军区总医院消化内科 辽宁 沈阳 110840)

摘要 目的:城市中杀鼠药中毒容易被临床医师忽视,其引起消化道出血也极易误诊和漏诊,本文分析抗凝血杀鼠药中毒至消化道出血患者的临床表现和诊治方法。方法:回顾性分析 2010 年 1 月至 2013 年 8 月间我院收治的 25 例杀鼠药中毒并出现消化道出血病例,对其临床表现和诊治方法进行分析总结,病例均以维生素 K1 抗凝血方法进行治疗,并比较分析治疗前后患者的凝血酶原时间(PT)、国际正常化比率(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)和出血时间(TT)等出凝血指标进行检测,并进行比较分析。结果:25 例因抗凝血杀鼠药中毒并导致消化道出血患者经维生素 K1 等抗凝血方法治疗患者全部治愈,消化道出血停止,凝血指标恢复正常,治疗前后患者的凝血指标存在明显差异($P < 0.05$)。结论:抗凝血法对杀鼠药中毒导致消化道出血进行治疗的临床效果显著,值得推广。

关键词:鼠药中毒;消化道出血;凝血机制

中图分类号:R573.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)23-4513-03

Analysis of 25 Gastrointestinal Hemorrhage Patients Induced by Rodenticide Poisoning*

REN Li-nan, GUO Xiao-zhong[△], LI Hong-yu, YAO Hui, WU Chun-yan, ZOU De-li

(Department of Digestive System General Hospital of Shenyang Military Area Command, Shenyang, Liaoning, 110840, China)

ABSTRACT **Objective:** Morbidity of rodenticide poisoning is lower in city. Gastrointestinal bleeding induced by rodenticide poisoning is easy to be ignored or misdiagnosed. This study is to analyze gastrointestinal hemorrhage of patients induced by rat-poison poisoning. **Methods:** The clinical data of 25 gastrointestinal hemorrhage patients induced by rat-poison poisoning during January 2010 and August 2013 in our hospital was retrospectively analyzed. The PT, APTT, TT, INR and FIB of the patients were detected and compared before and after treatment with vitamin K1. **Results:** The 25 patients were recovered. There was obvious difference between before and after treatment with vitamin K1 in the blood clotting index. **Conclusion:** The anti blood clotting is an available treatment to rat-poison poisoning induced gastrointestinal hemorrhage.

Key words: Rodenticide poisoning; Gastrointestinal hemorrhage; Mechanism of coagulation

Chinese Library Classification: R573.2 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)23-4513-03

前言

由于类似“毒鼠强”的神经毒性灭鼠药物对人体有高度毒性,这类急性灭鼠现在已经被禁止使用,取而代之的是抗凝血灭鼠药^[1]。近年来这类抗凝血杀鼠药中毒患者逐渐增加,其临床表现及病程特点与传统的急性鼠药中毒不同,容易造成对该病的误诊误治。人误服此类鼠药后主要表现为严重的出血倾向,表现为血尿、鼻衄、齿龈出血、咯血、呕血、宫血、蛛网膜下腔出血和自发性血胸等。鼠药中毒导致消化道出血病情较为复杂,表现为呕血、便血甚至失血性休克等情况,尤其在病患没有提供服用鼠药病史,而以消化道出血为主要临床表现的病患很容易造成误诊和误治。现将本院收治的鼠药中毒引起消化道出血的 25 例患者诊治过程介绍如下,以引起临床医师重视。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本研究随机抽取 2010 年 1 月至 2013 年 8 月我院收治的杀鼠药中毒患者并导致消化道出血病例 25 例,其中男性 12 例,女性 13 例,年龄 23-78 岁,平均 36.12 ± 8.06 岁,农村病患 20 例,城市病人 5 例,误服者 9 例,其余有自杀倾向,同时伴有鼻出血 5 例、齿龈出血 7 例、尿血 10 例,这 25 例病患中有 2 例在入院时未提供服用杀鼠药病史,经反复追问病史得到确切服用杀鼠药证据。对其均采用抗凝血方法进行治疗,并比较分析患者治疗前后出凝血指标。

1.2 研究方法和步骤

1.2.1 研究方法 对抽取的 25 例研究对象均采用抗凝血方法进行治疗,在治疗前后分别对患者的凝血酶原时间(PT)、国际正常化比率(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)和出血时间(TT)等出凝血指标进行检测,并比较分析。所有患者完善胃镜、肠镜和全腹部 CT 检查。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81071982);辽宁省博士科研启动基金项目(20111094)

作者简介:任丽楠(1973-),女,博士,主治医师,主要研究方向:消化内科疾病的基础与临床, E-mail:ren_li_nan@hotmail.com

[△] 通讯作者:郭晓钟,电话:024-28897603, E-mail:guoxiaozhong1962@163.com

(收稿日期:2014-02-17 接受日期:2014-03-15)

1.2.2 诊断标准 ①存在临床消化道出血症状。②凝血酶原时间以及活化部分凝血活酶时间明显延长。③采用维生素 K1 治疗有效。④存在明确的杀鼠药接触或者是摄入经历。⑤将遗传性凝血因子缺乏症进行排除^[2]。

1.2.3 治疗方法 ①促进毒物排泄:采用催吐、洗胃和导泻等方法以使毒物排除体外;②一般治疗:给予吸氧、纠正低血压、抗休克、维持水电解质平衡和保护肝肾功能等积极的治疗并预防继发感染;③维生素 K1 的治疗:维生素 K1 是对抗凝血灭鼠药中毒治疗的一种特效药物,其具有起效快、疗效好等特点。在本次研究中采用该药物对患者进行了治疗,具体为:在患者得到确诊后,及时给予洗胃、导泻、利尿等处理,给予患者维生素 K1 20 mg/d 进行治疗,并辅以冷沉淀 10 U 静滴,在 1~2 d 后便能够达到止血的效果,并对其他临床症状进行对症治疗。

1.3 统计学分析

各分组所得计量数据采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS10.0 软件处理数据,两组间均数比较用 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗结果

本次研究的 25 例研究对象在入院时有 2 例未提供服用鼠药病史,在医师发现患者 PT 明显异常后反复追问病史得到服用鼠药的确切病史,均治愈后出院,未出现死亡病例,无一例发生严重的并发症以及不良反应现象。

2.2 治疗前后凝血指标变化情况

本组 25 例患者在治疗前后 PT 分别为 (118.19 ± 11.39)s 和 (15.63 ± 2.53)s; 治疗前后 INR 分别为 (3.58 ± 1.50) 和 (1.45 ± 0.28); 治疗前后 APTT 分别为 (137.18 ± 27.74)s 和 (38.59 ± 3.98)s。显然治疗前后凝血指标明显差异,具有统计学意义 ($p<0.05$)。治疗前后 TT 分别为 (14.89 ± 0.74)s 和 (14.23 ± 0.85)s, FIB 分别为 (2.01 ± 0.68)g/L 和 (2.35 ± 0.75)g/L。这两项治疗前后无明显差异,无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 25 例患者出凝血指标治疗前后变化情况($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The blood coagulation indicators before and after treatment in the 25 patients($\bar{x} \pm s$)

出凝血指标 Indicators of blood coagulation	治疗前 Before treatment	治疗后 After treatment	P
PT	118.19 $\pm$ 11.39	15.63 $\pm$ 2.53	<0.05
APTT	137.18 $\pm$ 27.74	38.59 $\pm$ 3.98	<0.05
INR	3.58 $\pm$ 1.50	1.45 $\pm$ 0.28	<0.05
FIB	2.01 $\pm$ 0.68	2.35 $\pm$ 0.75	>0.05
TT	14.89 $\pm$ 0.74	14.23 $\pm$ 0.85	>0.05

3 讨论

消化道出血是消化系统常见疾病,以消化性溃疡、消化道肿瘤、门静脉高压、血管畸形等为临床常见疾病^[3],以消化道出血为诊断的病患往往重视内镜下诊断和治疗,血液化验检查中,凝血机制异常往往是入院后的化验检查明显异常而得以关注,少数患者因种种原因未提供服用鼠药的病史,本组病例有 2 例患者中,入院时未提供鼠药中毒的病史,在医师发现患者

PT 明显异常的情况下反复追问病史而得到鼠药中毒的证据。其中的一例青年病患服用鼠药 1 个月后出现便血,经追问病史证实,一例是拾荒老人因误食而反复出现消化道出血而内镜检查阴性,同时发现 PT 明显延长,经追问病史得到证据。故 PT 延长的临床病例一定要求临床医师详细询问病史,尤其是服用杀鼠药物要重点排查。

抗凝血杀鼠药主要有:溴敌隆、硫敌隆、溴鼠隆、鼠得克和杀鼠灵等,它们都属于华法令超家族抗凝血剂成员。华法令超家族杀鼠药的杀鼠机制主要是通过抑制环氧化物还原酶,进而抑制维生素 K 的还原,那么维生素 K 所参与的谷氨酸转化形成 γ -羧基谷氨酸受到干扰,最后将引起维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 等合成障碍而引起凝血机制异常,进而引起严重的出血倾向。抗凝血杀鼠药中毒的临床表现有咯血、呕血、血尿、蛛网膜下腔出血、鼻衄、齿龈出血、宫血、自发性血胸等^[4-8]。抗凝血杀鼠药的抗凝血活性是华法令的 100 倍,而且由于它们的侧链有极强的亲脂性,排泄慢,其残留药物将继续影响维生素 K 依赖性凝血因子的合成,一方面使得这类杀鼠药的抗凝血时间可持续数周至数月,另一方面,也使得血浆中抗凝血杀鼠药的半衰期由华法令的 20 d 延长至 62 d^[9-12]。

在临床上维生素 K1 为对抗凝血灭鼠药中毒引起凝血机制异常而进行治疗的一种特效药物,具有起效快、疗效好的特点^[12]。对于轻度中毒患者维生素 K1 的用量为 10~20 mg/d,采取静脉滴注的方式,对于出血严重者静脉滴注维生素 K1 100~200 mg/d,并以冷沉淀静脉滴注作为辅助治疗的方法。在出血症状好转后用量降低,用药时间维持在 12~15 d 左右,在患者的凝血酶原时间恢复至正常,以及出血倾向停止方可以停用药物^[13]。据统计,维生素 K1 应用剂量高达 200 mg/d,患者的中毒程度不同,其应用维生素 K1 的剂量也存在明显的差异,若是没有发生显著的出血症状,能够采取一般对症治疗方式进行治疗,并且对患者进行 5~7 d 的观察。

抗凝血杀鼠药灭鼠的主要机制是通过减少维生素 K 依赖的凝血因子,所以,大量补充维生素 K 将是治疗抗凝血杀鼠药中毒引起出血的首选方法。临床上目前尚无统一的治疗剂量,但王迎等^[2]采用每天 20~40 mg 维生素 K1 的治疗剂量其疗效肯定。尽管 Tsutaoka 等^[15]的研究发现,每日 15~50 mg 维生素 K1 就有很确切的抗凝血作用。在实际的临床应用中,从每日 25 mg~800 mg 维生素 K1 治疗病患都有报道^[16,17]。我们用每天 20~100 mg 维生素 K1 也获得了理想的治疗效果,患者凝血指标可在 1~5 d 恢复到正常范围。针对给药途径有报导指出肌肉注射维生素 K1 可引起注射部位局部皮疹、肿痛和硬结等,所以应该尽量避免此类给药途径,静脉注射维生素 K1 是另一种有效的给药途径,但是要注意给药速度,注射速度过快可能出现过敏反应,如支气管痉挛、面部潮红、味觉异常、心律失常、呼吸困难,甚至休克和心脏骤停等^[18,19],故给药的速度不要超过每分钟 1 mg。因毒物摄入的剂量不一样,持续接触毒物的时间不同以及个体代谢时间存在差异等情况,所以应用维生素 K 治疗消化道出血的剂量和疗程也存在着差异,待凝血功能正常、出血停止后可以改口服给药,并注意随访。

本次研究中,所有患者完善胃镜、结肠镜和全腹部 CT 或腹部彩超检查,无确切消化道出血常见病因,内镜下主要以充血、水肿、糜烂和渗出等非特异表现为主,在治疗过程中积极输血,改善贫血等对症治疗不可或缺。给予 25 例患者抗凝血进行

治疗中,疗程为2~50 d不等,维生素K1治疗的时间长短取决于PT和APTT完全恢复正常的时间。我们的研究结果显示,PT和APTT完全恢复正常的时间差异极大,中毒的剂量可能是原因之一。而另一个可能的重要原因是差异基因的存在,有报导显示,等位基因CYP2C9*2和CYP2C9*3可以增强个体对华法令超家族成员抗凝剂的敏感性,而某些基因的异构体则可降低机体对华法令超家族抗凝剂的敏感性^[20,21]。所以差异基因的存在可能是抗凝血杀鼠药中毒患者出现对维生素K依赖性的不同的另一个原因,这样不同患者凝血指标恢复正常的时间也存在较大的差异。我们的经验显示,对抗凝血杀鼠药中毒的治疗时间长短需要实行个体化原则。患者全部治愈,无死亡现象,并且没有一例患者发生严重的并发症以及不良反应。

城市病例中明确消化道出血的病因多以内镜诊断为主,而凝血指标的异常很容易被忽视,极易导致漏诊和误诊,而这恰恰是鼠药中毒引起消化道出血的特有表现,应该引起临床医师的足够重视,采用抗凝血治疗对杀鼠药中毒进行治疗的消化道出血患者临床效果显著,值得在今后的临床抢救与治疗过程中推广应用。

参考文献(References)

- [1] 董天义, 阎丙申. 抗凝血灭鼠剂研究进展[J]. 医学动物防治, 1998, 4(14): 61-66
Dong Tian-yi, Yan Bing-shen. Research progress of anticoagulant rodenticide[J]. Journal of Medical Pest Control, 1998, 4(14): 61-66
- [2] 王迎, 杨仁池, 刘永泽, 等. 抗凝血杀鼠药中毒九例临床观察 [J]. 中华劳动卫生职业杂志, 2006, 24(6): 379-379
Wang Ying, Yang Ren-chi, Liu Yong-ze, et al. Clinical observation of 9 anticoagulant rodenticides poisoning[J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2006, 24(6): 379-379
- [3] 任丽楠, 郭晓钟, 邹德莉, 等. 内镜治疗胃多发毛细血管扩张症伴上消化道出血1例[J]. 中国内镜杂志, 2011, 17(11): 1230-1231
Ren Li-nan, Guo Xiao-zhong, Zou De-li, et al. Upper gastrointestinal bleeding with gastric telangiectasis therapy by Endoscope [J]. China Journal of Endoscopy, 2011, 17(11): 1230-1231
- [4] 杨红兰, 徐国营. 鼠药中毒引起血尿3例临床分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(9): 1026-1027
Yang Hong-lan, Xu Guo-ying. Clinical analysis of 3 hematuria by anticoagulant rodenticides poisoning[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2009, 18(9): 1026-1027
- [5] 王蕾, 郭新红, 江明, 等. 鼠药中毒致凝血机制异常19例临床分析 [J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(7): 962-964 转 969
Wang Lei, Guo Xin-hong, Jiang Ming, et al. Clinical analysis of 19 blood coagulation disturbance caused by ratsbane toxication [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2013, 36(7): 962-964 to 969
- [6] 陈兴华, 戴碧涛, 于杰, 等. 灭鼠药致继发性凝血功能障碍13例诊治分析[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(8): 629-632
Chen Xing-hua, Dai Bi-tao, Yu Jie, et al. Analysis of thirteen cases with secondary coagulation disorder caused by raficide exposure[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2010, 48(8): 629-632
- [7] 唐玲玲, 徐酉华. 抗凝血灭鼠药中毒的研究现状 [J]. 儿科药科学杂志, 2012, 18(1): 56-59
Tang Ling-ling, Xu You-hua. Research status of the anticoagulant rodenticide poisoning[J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2012, 18(1): 56-59
- [8] 蒋明义, 夏小明. 抗凝血杀鼠药中毒凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间变化分析[J]. 实验与检验医, 2010, 23(1): 76-94
Jiang Ming-yi, Xia Xiao-ming. Analysis of the changes in prothrombin time and activated partial thromboplastin time by anticoagulant rodenticides poisoning [J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2010, 28(1): 76-94
- [9] Corke PJ. Superwarfarin (brodifacoum) poisoning [J]. Anaesth Intensive Care, 1997, 25(6): 707-709
- [10] 张丽娟, 张义平. 抗凝血杀鼠药中毒导致出血12例的临床分析[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(19): 69-70
Zhang Li-juan, Zhang Yi-ping. Clinical analysis of 12 bleeding by anticoagulant rodenticides poisoning [J]. Chinese Journal of Practical Medical, 2011, 38(19): 69-70
- [11] Wu YF, Chang CS, Chung CY, et al. Superwarfarin intoxication: hema-turia is a major clinical anifestation[J]. Int J Hematol, 2009, 90(2): 170-173
- [12] 吴从明, 符祥俊, 林丽娥, 等. 7例溴鼠隆中毒的临床分析 [J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(1): 27-27
Wu Cong-ming, Fu Xiang-jun, Lin Li-e, et al. Clinical research of 7 brodifacoum poisoning[J]. Chin Crit Care Med, 2010, 22(1): 27-27
- [13] 严慧, 沈敏. 抗凝血杀鼠药的分析研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2011, 13(4): 361-366
Yan Hui, Shen Min. Advancement in analysis of anticoagulant rodenticides[J]. Fudan University J Med Sci, 2011, 38(4): 361-366
- [14] 刘沧. 抗凝血治疗杀鼠药中毒患者的临床分析 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(4): 104-105
Liu Cang. Clinical analysis of anticoagulant rodenticides poisoning [J]. Guide of China Medicine, 2013, 11(4): 104-105
- [15] Tsutaoka BT, Miller M, Fung SM, et al. Superwarfarin and glass ingestion with prolonged coagulopathy requiring high-dose vitamin K1 therapy[J]. Pharmacotherapy, 2003, 23: 1186-1189
- [16] Nelson AT, Hartzell JD, More K, et al. Ingestion of superwarfarin leading to coagulopathy: a case report and review of the literature[J]. Med Gen Med, 2006, 8: 41
- [17] Schmeits PC, Pequeriaux NC, van Geest-Daolderop JH, et al. Investigating unexpected INRs: in search of the culprit adherence, interactions, genetics, and superwarfarin[J]. Neth J Med, 2009, 67: 76-78
- [18] 赖琪. 药物临床信息参考[J]. 重庆: 重庆出版社, 2008: 50-51
Lai Qi. Clinical Drug Reference [J]. Chong Qing: Chong Qing Publishing Group, 2008: 50-51
- [19] 王晓莉, 程洪波, 罗敏智, 等. 新型抗凝血灭鼠剂中毒 -- 附两例报道[J]. 血栓与止血学, 2008, 1(14): 31-32
Wang Xiao-li, Cheng Hong-bo, Luo Min-zhi, et al. Clinical study on neotype anticoagulant rodenticide poisoning [J]. Chinese Journal Thrombosis and Hemostasis, 2008, 14(1): 31-32
- [20] 袁红, 张晓梅, 樊海琴, 等. 抗凝血杀鼠剂中毒致凝血功能障碍出血的治疗[J]. 华北煤炭医学院学报, 2011, 13(1): 87-88
Yuan Hong, Zhang Xiao-mei, Fan Hai-qin, et al. Coagulation disorders bleeding by anticoagulant rodenticides poisoning[J]. J North China Coal Medical University, 2011, 13(1): 87-88
- [21] 张晋, 王汉斌. 常见农药杀虫剂杀、鼠剂中毒的解毒治疗[J]. 中国医刊, 2008, 43(1): 4-7
Zhang Jin, Wang Han-bin. Detoxication therapy of pesticide insecticides and rodenticide poisoning [J]. Chinese Journal of Medicine, 2008, 43(1): 4-7