

## 以血栓合并凝血功能障碍为首发症状的 溴敌隆中毒一例并文献复习

刘杉珊 孙京男 焦本蒸 杨艳萍 顾莲芝 李薇

**Combination of thrombosis and coagulation disorder as first manifestation of bromadiolone toxicity: a case report and literature review** Liu Shanshan, Sun Jingnan, Jiao Benzhen, Yang Yanping, Gu Lianzhi, Li Wei  
Corresponding author: Li Wei, Department of Hematology and Oncology, First Hospital of Jilin University, Changchun, 130021, China. Email: jdyylw@163.com

近年来灭鼠剂中毒事故屡有发生。第二代抗凝血灭鼠剂溴敌隆可以通过多种途径进入人体引起中毒<sup>[1]</sup>。溴敌隆可以竞争性抑制维生素K1,阻止肝脏合成凝血酶原及凝血因子(F)Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ,进而导致机体凝血障碍。灭鼠剂中毒者一般表现为广泛皮肤黏膜出血,严重者出现脏器出血<sup>[2]</sup>。而灭鼠剂引起以出血合并血栓为主要表现的病例十分罕见,国内外仅有零散报道。本文我们报道以血栓合并凝血功能障碍为首发症状的溴敌隆中毒一例,并进行相关文献复习。

### 病例资料

患者,男,62岁,无明显诱因出现双小腿肿胀,疼痛1周入住当地医院。既往吸烟史20年,30支/d。否认灭鼠剂接触史。凝血常规检查示:APTT 169.5 s,PT 156.3 s,国际标准化比值(INR)15.38。双侧下肢彩超提示:双侧大隐静脉小腿段属支曲张(左小腿2条,右小腿1条),双小腿及左足部淋巴水肿。双小腿上端前面深部肌层静脉血栓,不能完全除外肌层内海绵状血管瘤合并血栓。考虑“双下肢静脉血栓合并凝血功能障碍”,给予患者输注血浆1 000 ml,应用维生素K1(10 mg,每日2次)。治疗3 d后凝血常规提示:APTT 63.3 s,PT 139.4 s,INR 12.61。但患者仍有双小腿疼痛、肿胀,同时出现双小腿皮下出血,为进一步治疗就诊于我科。入院查体:双侧上肢针刺部位可见散在瘀斑,双侧小腿散在大片瘀斑伴肿胀,双腓肠肌握痛(+),双侧侧脚面血肿,有压痛,皮温正常。血常规示HGB 107 g/L,PLT正常;肝功能正常;APTT 56.0 s,PT 79.0 s,INR 6.5;D-二聚体 333 μg/L(正常值范围0~232 μg/L);FⅡ 43.3%(正常值范围50%~140%),FⅦ 40.1%(正常值范围50%~129%),FⅨ 49.3%(正常值范围60%~150%),FⅩ 54.6%(正常值范围65%~150%),FⅧ正常,蛋白

C 33.6%(正常值范围55%~130%),蛋白S 64.3%(正常值范围70%~140%)。抗核抗体系列、抗心磷脂抗体、肿瘤标志物均未见异常。诊断为“双下肢静脉血栓合并获得性维生素K依赖性凝血因子缺乏症”,入院后给予稍高剂量维生素K1(40 mg,每日2次),并追问病史得知该患者偶然接触过灭鼠剂。治疗3 d后PT、APTT、INR均被纠正至正常;药物浓度检测回报在血中检测到溴敌隆鼠药成分。5 d后再次复查双侧下肢血管彩超,双侧下肢动脉未见异常,静脉未见血栓,大隐静脉曲张。全身无新发瘀点、瘀斑,双侧小腿、脚面水肿明显消退,无压痛。患者出院后继续应用维生素K1(40 mg,每日2次)治疗,1周后回院复查,凝血常规、蛋白C、蛋白S恢复正常。此后患者应用稍高剂量维生素K1(40 mg,每日2次)治疗,1个月后改为稍低剂量维生素K1(40 mg,每日1次),治疗3个月后复查凝血常规及抗凝血因子(蛋白C、蛋白S)均正常,全身无出血。患者治疗过程中各项凝血指标变化情况见表1。

### 讨论及文献复习

溴敌隆等第二代抗凝血灭鼠剂可以通过多种途径进入机体,包括吸入、触摸和食入,甚至被添加至毒品中以延长毒品带来的欣快感<sup>[1,3]</sup>。

溴敌隆等抗凝血灭鼠剂的作用靶点是抑制环氧化物还原酶,干扰有活性的维生素K在体内的代谢过程,从而导致依赖维生素K的FⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ合成障碍,不能形成新的凝血因子,凝血因子逐步消耗、水平下降,凝血功能障碍,最终导致出血。而分解产物苯叉丙酮具有严重破坏毛细血管内皮的作用,使管壁通透性和脆性增加,导致慢性、进行性、广泛出血<sup>[2,4]</sup>。因此溴敌隆等抗凝血灭鼠剂中毒潜伏期较长,大多于中毒中期(3~7 d后)才开始出现症状,并有蓄积作用,且持续作用时间长(半衰期长达24 d)。中毒者早期表现为恶心、呕吐、纳差、腹痛、精神不振、低热等;中晚期(7~14 d后)出现广泛皮肤黏膜或脏器出血,多伴有2~3种出血表现,如皮肤瘀斑瘀点、齿龈出血、口腔黏膜出血、鼻出血、月经过多、阴道出血、黑便、呕血、血尿、便血、脑出血等,并可出现腹痛、腰痛、关节痛、低热等症状。严重者可因多脏器出血引起休克,甚至死亡<sup>[5]</sup>。本例患者四肢瘀斑、双侧侧脚面血肿出现于中毒后10 d左右,基本与上述灭鼠剂中毒出血时间相符。

在以往的文献报道中,大多数灭鼠剂中毒引起血栓病例中患者首发症状为出血,之后发生静脉血栓,且大部分发生于血液回流缓慢的下肢<sup>[5-10]</sup>。而本例患者却与此前报道不

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.017

作者单位:130021 长春,吉林大学第一医院肿瘤中心(刘杉珊、孙京男、杨艳萍、顾莲芝、李薇),核医学科(焦本蒸)

通信作者:李薇,Email:jdyylw@163.com

表 1 患者治疗过程中各项凝血指标变化情况

凝血指标(正常值范围)	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	11 d	18 d	48 d	138 d
APTT(20~40 s)	169.5	70.0	63.3	56.0	40.4	33.5	33.7	33.3	31.5	32.4
PT(9~13 s)	156.3	94.3	139.4	79.0	17.9	13.6	11.2	10.9	10.1	11.4
INR(0.8~1.2)	15.38	8.60	12.61	6.50	1.52	1.16	1.06	0.93	0.94	0.97
蛋白 C(55%~130%)	-	-	-	33.6	46.5	55.7	57.8	56.3	59.3	65.8
蛋白 S(70%~140%)	-	-	-	64.3	67.1	78.5	84.3	87.4	92.2	106.9
F II (50%~140%)	-	-	-	43.3	46.3	56.7	-	-	-	-
F VII (50%~129%)	-	-	-	40.1	44.7	53.6	-	-	-	-
F VIII (50%~150%)	-	-	-	65.3	67.4	73.8	-	-	-	-
F IX (60%~150%)	-	-	-	49.3	54.3	71.1	-	-	-	-
F X (65%~150%)	-	-	-	54.6	58.9	67.2	-	-	-	-

注:INR:国际标准化比值;F:凝血因子;-:未测

同,以双下肢肿胀疼痛为首发症状,同时仅合并有凝血功能障碍,无出血症状,之后进展为双侧下肢静脉血栓合并出血,临床上较为罕见且容易误诊。

溴敌隆不仅抑制依赖维生素 K 凝血因子的合成,还影响某些抗凝血因子(蛋白 C、蛋白 S)的合成。蛋白 C 可以灭活 F V a、F VIII a,阻碍 F X a 与血小板上的磷脂结合,削弱 F X a 对凝血酶原的激活作用,刺激纤溶酶原激活物释放,增强纤溶酶活性,促进纤维蛋白溶解;而蛋白 S 则是蛋白 C 的辅助因子,抑制血液凝固。但是由于蛋白 C 和蛋白 S 的半衰期较短(蛋白 C:8 h,蛋白 S:30 h),而 F II 的半衰期为 60 h,F VII 为 4~6 h,F IX 为 24 h,F X 为 48~72 h,因此早期蛋白 C 浓度的快速下降能促进血液呈现高凝状态,直到其他的凝血因子活性也陆续下降,一般为 24~48 h,从而在未经治疗情况下并发血栓形成<sup>[1,8]</sup>。而本例患者也呈现出凝血因子下降的同时存在蛋白 C 和蛋白 S 水平的降低,因此与相关报道一样,我们认为患者在误食溴敌隆中毒后早期存在高凝状态,并在其他高凝因素如血管内皮损伤的作用下导致双侧下肢静脉血栓的形成。同时由于依赖维生素 K 凝血因子的半衰期相对较长,在发病后 10 d 左右四肢瘀斑、双侧侧脚面血肿等出血症状才出现。

维生素 K1 是治疗的特效药物,根据病情轻重,可采取口服或静脉用药。同时可输注新鲜冰冻血浆 200~400 ml/d,或凝血酶原复合物 300~600 U/d<sup>[4]</sup>。使用维生素 K1 的剂量及时间差异很大,主要取决于毒物摄入量、是否继续毒物接触以及个体的代谢时间。以往文献报道维生素 K1 的每天用量可在 50~800 mg 之间,治疗时间可在 1 周至 8 个月,一般在 2 个月以上,同时需要监测 PT 以决定是否继续治疗,通常在停用维生素 K1 的第 1、3、7 天复查 PT,如都正常可停止治疗<sup>[8]</sup>。

对于出血合并血栓的处理是需要十分慎重的。以往文献中,de Paula 等<sup>[6]</sup>认为,由于存在出血风险,不适宜应用肝素类药物。也有学者在使用维生素 K 的基础上联合应用普通肝素,并保持 APTT 在 40~50 s 之间时,也取得良好的治疗效果<sup>[8]</sup>。本例患者溴敌隆中毒后引起的双下肢血栓,在提高维生素 K 剂量治疗 5 d 后自行消失,未使用任何抗凝血药物,可能与改善溴敌隆对维生素 K 抑制之后蛋白 C 等抗凝因子

恢复有关,具体机制还有待进一步研究。因此结合国内外治疗经验,我们认为若患者出血倾向明显时使用肝素可能会加重出血,不宜过早使用肝素治疗血栓;但是在纠正凝血功能异常后,若血栓还未完全改善可以再使用低分子肝素是安全有效的。廖桂萍等<sup>[10]</sup>研究显示低分子肝素较普通肝素使用更为方便,不需要检测其凝血功能。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Waien SA, Hayes D Jr, Leonardo JM. Severe coagulopathy as a consequence of smoking crack cocaine laced with rodenticide [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(9):700-701.
- [4] 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.
- [5] 吴杰,单小鸥.溴敌隆中毒并发下肢血栓形成一例 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48(7): 550-551.
- [6] de Paula EV, Montalvao SA, Madureira PR, et al. Simultaneous bleeding and thrombosis in superwarfarin poisoning [J]. *Thromb Res*, 2009, 123(4): 637-639.
- [7] Papin F, Clarot F, Vicomte C, et al. Lethal paradoxical cerebral vein thrombosis due to suspicious anticoagulant rodenticide intoxication with chlorophacinone [J]. *Forensic Sci Int*, 2007, 166(2-3): 85-90.
- [8] Laposata M, Van Cott EM, Lev MH. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 1-2007. A 40-year-old woman with epistaxis, hematemesis, and altered mental status [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 174-182.
- [9] Franco D, Everett G, Manoucheri M. I smell a rat: a case report and literature review of paradoxical thrombosis and hemorrhage in a patient with brodifacoum toxicity [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(2): 202-204.
- [10] 廖桂萍,尹晓林,王丽,等.出血合并血栓形成为表现的获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症 1 例 [J]. *临床血液学杂志*, 2014, 27(5): 432-433.

(收稿日期:2015-05-02)

(本文编辑:刘志红)