

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201902019

· 临床报道 ·

抗凝血杀鼠药中毒致鼻出血临床诊治分析

曲高雅¹,王新兰^{1,2},王茂鑫¹,田海月^{1,2},陈柳叶¹,钟翠萍¹

(1. 联勤保障中心940医院耳鼻咽喉头颈外科,甘肃兰州 730050; 2. 宁夏医科大学研究生院,宁夏银川 750004)

摘要: **目的** 通过分析探讨抗凝血杀鼠药中毒致鼻出血的临床表现和诊治方法,减少临床对该类患者的误诊和漏诊。**方法** 回顾性分析2012年9月~2018年4月兰州军区兰州总医院收治的20例抗凝血杀鼠药中毒致鼻出血患者,对其临床表现和诊治方法进行分析总结,所有患者均给予维生素K₁治疗,部分患者并结合鼻腔填塞、等离子等治疗,检测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)和凝血活酶时间(TT)等指标,比较分析检测结果。**结果** 20例患者经维生素K₁等方法治疗后鼻出血停止,凝血指标恢复正常,治疗后凝血指标分别为PT(14.06±2.55)s、APTT(27.48±4.77)s、INR 1.19±0.24,与治疗前患者的凝血指标PT(61.57±41.95)s、APTT(87.44±37.92)s、INR 6.11±4.41比较差异均具有统计学意义(*P*均<0.01)。出院后所有患者继续口服维生素K₁ 2~3个月,均随访半年,其中18例未再次出血,2例患者在出院后自行停止服用维生素K₁,1个月内再次出血入院治疗,经治疗后治愈出院。**结论** 抗凝血杀鼠药中毒所致鼻出血主要表现为鼻腔黏膜弥漫性渗血,单纯前鼻孔填塞或等离子治疗不易止血,对于复杂的难治性鼻出血患者我们应该提高警惕,防止误诊漏诊;维生素K₁对该类患者临床治疗效果显著,但需长疗程治疗。

关键词:鼻出血;抗凝血杀鼠药,中毒;维生素K₁;临床疗效

中图分类号:R765.23

Clinical analysis of the diagnosis and treatment of nasal bleeding caused by anticoagulant rodenticide poisoning

QU Gao-ya¹, WANG Xin-lan^{1,2}, WANG Mao-xin¹, TIAN Hai-yue^{1,2}, CHEN Liu-ye¹, ZHONG Cui-ping¹

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, No. 940 Hospital of the Joint Logistics Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China; 2. Graduate School of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical manifestations, diagnosis and treatment of epistaxis caused by anticoagulant rodenticide poisoning, so as to reduce the clinical misdiagnosis and missed diagnosis of the disease. **Methods**

A retrospective analysis was performed on 20 patients with nasal bleeding caused by anticoagulant rodenticide poisoning, which were admitted to Lanzhou general hospital of Lanzhou military region from September 2012 to April 2018. The clinical manifestations, diagnosis and treatment methods of these patients were analyzed and summarized. All patients were treated with vitamin K₁, and some of the patients were filled with nasal cavity and plasma treatment. The test results of pre-treatment and post-treatment of nasal bleeding were compared and analyzed, including coagulation indexes prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin enzyme time (APTT), international normalized ratio (INR), fibrinogen (FIB) and Thrombin time (TT). **Results** all patients stopped the nasal bleeding, and the coagulation indexes returned to normal after treatment with vitamin K₁ and other methods. The coagulation indexes of pre-treatment PT(61.57±41.95)s, APTT(87.44±37.92)s and INR 6.11±4.41; And the coagulation indexes of post-treatment were PT(14.06±2.55)s, APTT(27.48±4.77)s and INR 1.19±0.24. There was a significant difference in blood coagulation before and after the treatment (*P*<0.01). After their discharge, all patients continued to take vitamin K₁ for 2~3 months. In the six-month follow-up(no loss of follow-up), no nasal bleeding presented in 18 cases after discharge, but 2 cases of them was re-bleeding within 1 month because of their stopped taking vitamin K₁, which got cured and discharged after treatment.

基金项目:国家自然科学基金(81201209)。

作者简介:曲高雅,男,主治医师。

通信作者:钟翠萍,Email:doctorzhong@hotmail.com

Conclusion Nasal bleeding caused by anticoagulant rodenticide poisoning shows diffuse osmotic bleeding from nasal mucosa, and anterior nostril packing or plasma treatment alone is not easy to stop bleeding. For patients with complicated refractory nosebleed, we should notice vigilantly in case of misdiagnosis and mistreatment. The effect of vitamin K₁ on this kind of patients is remarkable, but it needs a long course of treatment.

Key words: Nasal bleeding; Anticoagulant rodenticide, poisoning; Vitamin K₁; Clinical curative effect

杀鼠药按起效速度一般分为急性和慢性杀鼠药。急性杀鼠药具有兴奋中枢神经系统作用,起效快,有剧毒,如毒鼠强,目前已明令禁止使用^[1];慢性杀鼠药主要为抗凝血杀鼠药,起效缓慢,毒性相对平和,是目前国家批准使用的杀鼠药^[2]。抗凝血杀鼠药分为两代,目前最常用的是第二代,人服用或接触此类鼠药中毒后主要表现为严重的出血倾向,比如鼻出血、血尿、口腔黏膜出血、呕血、黑便、全身皮肤黏膜瘀点瘀斑等^[3-4],甚至失血性休克等,病情较为复杂,尤其在患者及家属没有提供服用鼠药病史,且以鼻出血为主要临床表现的患者很容易造成误诊和误治。为引起临床医师重视,现将本院收治的抗凝血杀鼠药中毒主要引起鼻出血的20例患者的临床表现及诊治情况分析总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取2012年9月~2018年4月我院收治的抗凝血杀鼠药中毒致鼻出血患者20例,全部来自农村,男8例,女12例;年龄为17~65岁,平均年龄(38.25±13.51)岁;病程6h至20d,平均60.5h;2例为间接接触中毒,16例为经口服中毒(自杀13例,误服3例),2例原因不详。

1.2 诊断标准^[5]

①经仔细询问有明确的抗凝血杀鼠药的接触史,同时强调不明或可疑接触史的患者不可忽略或排除中毒的可能;②临床表现为不同程度的鼻出血,部分患者伴有其他部位的出血,如牙龈、口腔黏膜的出血、全身皮肤淤点瘀斑、血尿、呕血黑便以及伴消化道症状,如恶心、呕吐、腹部不适及疼痛等;③实验室检查:凝血四项凝血酶原时间(PT)>17s、活化部分凝血酶原时间(APTT)>47s、国际正常化比率(INR)>1.2、纤维蛋白原(FIB)<2g/L及凝血活酶时间(TT)>19s;④诊断性维生素K₁治疗有效;⑤在患者的血液和尿液中检测出抗凝血杀鼠剂。同时满足1~3条可以拟诊为抗凝血杀鼠剂中毒导致的鼻出血,再满足4、5条即可确诊。少量出血:血红蛋白(Hb)未达到贫血指标,即男性≥120g/L、女性≥110g/L;中量出血:血红蛋白达到轻度贫血指标,即90g/L≥Hb<120g/L或110g/L;大量出血:血红蛋白达到中度以上贫血,即Hb<90g/L。

蛋白(Hb)未达到贫血指标,即男性≥120g/L、女性≥110g/L;中量出血:血红蛋白达到轻度贫血指标,即90g/L≥Hb<120g/L或110g/L;大量出血:血红蛋白达到中度以上贫血,即Hb<90g/L。

1.3 临床表现

20例患者均表现为不同程度的鼻出血,其特点为双侧鼻腔黏膜弥漫性出血,出血不易自止,前鼻孔填塞效果不佳;部分患者鼻内镜检查可发现出血点,但等离子或微波治疗后可继发鼻腔其他部位黏膜出血;严重者出现消化道出血,部分患者伴有其他部位的出血。牙龈、口腔黏膜出血(11/20),血尿(13/20),头晕、乏力(5/20),呕血(1/20),黑便(5/20),恶心、呕吐(4/20),全身皮肤黏膜瘀点瘀斑(4/20),球结膜出血(1/20),腹痛(2/20)。具体数据见表1。

表1 20例抗凝血杀鼠药中毒患者临床症状统计 (例,%)

临床表现	例数	百分比
鼻出血	20	100.0
牙龈、口腔黏膜出血	11	55.0
血尿	13	65.0
全身皮肤瘀点瘀斑	4	20.0
呕血	1	5.0
黑便	5	45.0
头晕、乏力	5	25.0
恶心呕吐	4	20.0
球结膜出血	1	5.0
腹痛	2	10.0

1.4 治疗方法

2例少量鼻出血的患者给予鼻腔填塞,并口服维生素K₁10~20mg,3~4次/d;3例中量鼻出血的患者,在鼻腔填塞的基础上,给予维生素K₁10~20mg肌肉注射,1~2次/d;9例大量反复鼻出血的患者,给予鼻腔填塞后首次静脉滴注维生素K₁10~20mg,继而以40~80mg静脉滴注。每天最高剂量可达120mg甚至更高;6例大量出血导致严重贫血的患者给予输注悬浮红细胞300~1000ml/d,纠正贫血,新鲜冰冻血浆200~400ml/d,迅速止血。所有患者院外继续口服维生素K₁10~20mg,3~4次/d,连服2~3个月。对上述患者均给予维生素

K₁ 治疗 7 d 后,测定各项凝血指标,包括 PT、INR、APTT、FIB 和 TT 等凝血指标检测结果,并进行统计学分析比较。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件处理数据,各分组所得计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较用配对 *t* 检验。比较效度 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

所有患者随访半年,2 例患者经鼻腔填塞、维生素 K₁ 治疗 2~3 d 后鼻出血停止,凝血指标大致恢复正常,出院后自行停止服用维生素 K₁ 治疗,于出院后 1 个月内再次出现鼻出血症状,继续治疗后治愈出院。18 例患者经鼻腔填塞、等离子治疗、维生素 K₁ 等治疗 5~7 d 后鼻出血停止,凝血指标恢复正常,随访期内未再出血。20 例患者治疗前与治疗 7 d 后 PT、APTT 及 INR 凝血指标比较,差异具有统计学意义(P 均 < 0.05);FIB 及 TT 这两项凝血指标治疗前后经比较差别无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表 2。

表 2 20 例患者凝血指标治疗前后对比 ($\bar{x} \pm s$)

凝血指标	治疗前	治疗 7 d 后	<i>t</i>	<i>P</i>
PT(s)	61.57 ± 41.95	14.06 ± 2.55	4.700	0.000
APTT(s)	87.44 ± 37.92	27.48 ± 4.77	6.069	0.000
INR	6.11 ± 4.41	1.19 ± 0.24	4.650	0.000
FIB(g/L)	2.88 ± 1.42	3.09 ± 1.28	-0.647	0.527
TT(s)	17.17 ± 1.99	17.71 ± 1.56	-1.136	0.273

3 讨论

鼻出血是耳鼻咽喉科最常见的急症之一,可以是单一病因,或多种病因并存导致^[6]。局部因素主要包括外伤、炎症、鼻部疾病等,全身因素包括全身性疾病、化学药品及药物中毒、肝、肾慢性疾病及风湿热等^[7]。根据病史、症状及体征等临床表现,鼻出血诊断及治疗相对容易^[8]。然而仍有一部分鼻出血患者,经过单纯的鼻孔填塞和等离子治疗很难止血,此时应警惕鼠药所致鼻出血。

目前市面上最常用的杀鼠剂有溴敌隆、溴鼠灵、敌鼠等,均为抗凝血杀鼠药,因此此类中毒所致鼻出血临床中并不少见。近十年来,流行病学研究表明,灭鼠药致人中毒比率不断升高,其中最常见的原因

是自杀、误服,其他原因还包括投毒、精神疾病等^[9]。在就诊时很多患者不能提供服毒病史,因此临床上怀疑此类患者应仔细询问,并关注入院实验室检查结果,当凝血指标出现明显异常时,在排除基础疾病情况下首先考虑抗凝血杀鼠药中毒导致的鼻出血。

抗凝血杀鼠药中毒导致出血的机制:类似于华法林的抗凝机制^[10],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,最后导致维生素 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,从而引起严重的出血倾向。鼻腔表现为鼻黏膜弥漫性渗血为主。

大量文献报道,维生素 K₁ 对于鼠药中毒导致的鼻出血有效,关于维生素 K₁ 的用法、用量,各研究报道存在明显差异^[11]。王迎等^[12]采用每天 20~40 mg 维生素 K₁ 的治疗剂量其疗效肯定。Tsubaoka 等^[13]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,但是在实际的临床应用中,从每日 25~800 mg 也有报道^[14]。本研究根据出血情况给予患者个性化的维生素 K₁ 治疗方案证明有效可行,值得临床医师借鉴应用。

另需提示:本研究说明个性化维生素 K₁ 治疗抗凝血杀鼠药中毒所致鼻出血为主要治疗手段,同时鼻出血的局部治疗如填塞、等离子、激光及微波治疗为其辅助治疗;如在不应用维生素 K₁ 治疗情况下进行上述局部治疗,反而容易增加出血风险,因抗凝血杀鼠药所致鼻出血为弥漫性出血,上述操作可能会损伤鼻腔黏膜加重出血风险可能^[15],同时操作与医师熟练程度及经验密切相关^[16]。

综上所述,对于复杂的难治性鼻出血患者临床医生应该提高警惕,反复仔细询问病史,防止误诊漏诊。对于确诊的抗凝血杀鼠药中毒患者应根据患者情况尽快给予维生素 K₁ 的治疗。抗凝血杀鼠药因亲脂性的侧链,抗凝血能力为华法林的 100 倍,并且排泄慢,其残留药物将继续影响维生素 K 依赖性凝血因子的合成,使得这类杀鼠药的抗凝血时间可持续数周至数月,血浆中抗凝血杀鼠药的半衰期由华法林的 20 d 延长至 62 d^[17],因此抗凝血杀鼠药在人体内需要 2 个月的时间才能代谢完,为防止二次出血,要求患者出院后继续口服维生素 K₁ 2~3 个月,并定期复查凝血功能。

参考文献:

[1] 陆国平. 毒鼠强中毒的临床表现和诊治[J]. 中国小儿急救医

- 学, 2010, 17(4):292-295.
- Lu GP. Clinical features and treatment of tetramine poisoning[J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2010, 17(4):292-295.
- [2] 于学忠. 协和急诊医学[M]. 北京:科学出版社, 2011:514-515.
- Yu XZ. Union emergency medicine[M]. Beijing: Science Press, 2011:514-515.
- [3] 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.
- Wang L, Guo XH, Jiang M, et al. Clinical analysis of 19 cases of abnormal coagulation caused by rodent poisoning [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2013, 36(7):962-964, 969.
- [4] 范圣瑾, 李丽敏, 周晋, 等. 抗凝血灭鼠剂中毒导致出血的24例临床分析[J]. 临床血液学杂志, 2007, 20(3):152-154.
- Fan SJ, Li LM, Zhou J, et al. Clinical analysis of 24 cases of hemorrhage caused by anticoagulant rodenticide poisoning[J]. Journal of Clinical Hematology, 2007, 20(3):152-154.
- [5] 董建光, 邱泽武, 崔昌星, 等. 抗凝血杀鼠剂中毒的诊疗现状[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(5):114-116.
- Dong JG, Qiu ZW, Cui CX, et al. Diagnosis and treatment of anticoagulant rodenticide poisoning [J]. PLA Medical Journal, 2017, 29(5):114-116.
- [6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组. 鼻出血诊断及治疗指南(草案)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(4):265-267.
- Department of Rhinology, Editorial Committee of Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Epistaxis [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2015, 50(4):265-267.
- [7] 李海洲, 那学武, 朱丽明, 等. 鼻出血部位及出血原因的研究及鼻内镜下治疗体会[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014(20):1608-1610.
- Li HZ, Na XW, Zhu LM, et al. Study on the site and cause of epistaxis and endoscopic treatment experience [J]. Journal of Clinical Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2014(20):1608-1610.
- [8] 胡琦, 姚东方, 李杰恩, 等. 鼠药中毒致鼻出血2例[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(22):5256-5257.
- Hu Q, Yao DF, Li JE, et al. Epistaxis caused by rodent poisoning: A report of 2 cases [J]. Modern diagnosis and treatment, 2014, 25(22):5256-5257.
- [9] 杨旺, 罗建明, 林全. 临床分析23例抗凝血灭鼠剂中毒导致的凝血障碍[J]. 重庆医学, 2016, 45(15):2092-2094.
- Yang W, Luo JM, Lin FQ. Clinical analysis of 23 cases of coagulation disorders caused by anticoagulant rodenticide poisoning [J]. Chongqing Medical Science, 2016, 45(15):2092-2094.
- [10] 任丽楠, 郭晓钟, 李宏宇, 等. 鼠药中毒引起消化道出血25例临床诊治分析[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(23):4513-4515.
- Ren LN, Guo XZ, Li HY, et al. Analysis of 25 gastrointestinal hemorrhage patients induced by rodenticide poisoning [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(23):4513-4515.
- [11] 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.
- [12] 王迎, 杨仁池, 刘永泽, 等. 抗凝血杀鼠药中毒九例临床观察[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2006, 24(6):379.
- Wang Y, Yang RC, Liu YZ, et al. Clinical observation on nine cases of anticoagulant and Rodenticide Poisoning [J]. Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, 2006, 24(6):379.
- [13] 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(9):1186-1189.
- [14] Schmeits PC, Pêquériaux NC, van GeestDaalderop JH, et al. Investigating unexpected INRs: in search of the culprit-adherence, interactions, genetics, and superwarfarin [J]. Neth Jf Med, 2009, 67(2):76-78.
- [15] 吴海峰, 肖静, 吴昌林. 鼻内镜术后继发鼻出血临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2015, 21(3):249-251.
- Wu HF, Xiao J, Wu CL. Clinical analysis of epistaxis secondary to endoscopic sinus surgery [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2015, 21(3):249-251.
- [16] 梁红民, 李永利, 郭清保. 影响鼻出血止血的相关因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2007, 13(6):473-474.
- Liang HM, Li YL, Guo QB. Analysis of the related factors affecting the hemostasis of epistaxis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2007, 13(6):473-474.
- [17] 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, 39(19):69-70.
- Zhang LJ, Zhang YP. Epistaxis caused by anticoagulant rodenticide poisoning: Clinical analysis of 12 cases [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2011, 39(19):69-70.

(收稿日期:2018-05-10)

本文引用格式:曲高雅,王新兰,王茂鑫,等. 抗凝血杀鼠药中毒致鼻出血临床诊治分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(2):193-196. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201902019

Cite this article as: QU Gao-ya, WANG Xin-lan, WANG Mao-xin, et al. Clinical analysis of the diagnosis and treatment of nasal bleeding caused by anticoagulant rodenticide poisoning [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019, 25(2):193-196. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.201902019