

· 药物不良反应与不良事件 ·

溴敌隆致中毒 1 例

舒亮辉, 汤永静, 朝亚

(无锡市第九人民医院肾内科, 无锡 214000)

关键词 溴敌隆; 血尿; 腹痛; 中毒

中图分类号 R969.3; R827

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2018)04-0494-02

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.0.022

1 病例介绍

患者,男,32岁,因发现肉眼血尿4d,腹痛1d于2017年6月9日住院。住院体检:体温36.8℃,脉搏79次·min⁻¹,呼吸18次·min⁻¹,血压134/81 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),随机末梢血糖5.4 mmol·L⁻¹,神清,发育正常,自主体位,体检合作。腹平软,中上腹有轻压痛,无压痛及反跳痛;未触及包块;肝脾未触及,双肾区轻微叩痛。相关检查:凝血酶原时间(prothrombin time, PT)>100 s,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)74.4 s,纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)2.67 g·L⁻¹,国际标准化比值(INR)>100,凝血酶时间(thrombin time, TT)18.4 s,抗凝血酶-III 125.7%,D-二聚体0.1 mg·L⁻¹。血常规:白细胞计数(WBC)7.1×10⁹·L⁻¹,中性粒细胞比值(N)0.65,血红蛋白(Hb)141 g·L⁻¹,血小板计数(Plt)188×10⁹·L⁻¹。尿常规:白细胞2+,隐血4+,镜检白细胞3~5个/HP,镜检红细胞4+/HP,小便颜色呈红色。生化组合:乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)221 U·L⁻¹,肌酸激酶(creatine kinase, CK)222 U·L⁻¹,总蛋白(total protein, TP)63.5 g·L⁻¹,白蛋白(albumin, Alb)43.1 g·L⁻¹,白蛋白/球蛋白2.11,肝肾功能、电解质、风湿组合均正常。粪常规+隐血、胆碱酯酶、免疫球蛋白、甲状腺功能、肿瘤标志物、感染免疫标志物、抗核抗体全套均阴性。心电图、常规B超、心脏彩超、胸片、头颅及全腹部CT均未见异常。住院前1d因腹痛不适,患者自行至药店购买头孢克肟分散片、布洛芬缓释片口服,自觉腹痛稍有好转。住院后第2天出现牙龈少量出血。检查结果仅提示凝血机制异常,当时首先考虑到头孢克肟分散片、布洛芬缓释片不良反应可能,但肝功能、肾功能均正常,但依据不

充分,故不排除血液系统疾病等其他因素可能。再次追问病史,患者妻子代诉,患者既往有精神分裂症病史,去年曾口服奥氮平、西酞普兰药物治疗1个月,后自行停药,并有多次自杀倾向,因近期家庭矛盾,约5d前口服杀鼠药,家人未知晓。因杀鼠药种类较多,嘱患者妻子返回家中查找剩余杀鼠药,明确为溴敌隆颗粒(开封市普朗克生物化学有限公司,批号:HNP41033-H0002),食用量约70 g。故诊断为“溴敌隆中毒”,即予维生素K₁ 30 mg,静脉滴注,每天2次,并输注新鲜冰冻血浆、人凝血酶原复合物,每日复查凝血功能。2017年6月19日复查PT 15.8 s,APTT 36.9 s, FIB 2.01 g·L⁻¹, INR 1.36, TT 20.8 s, 抗凝血酶-III 115.7%,D-二聚体0.2 mg·L⁻¹,患者腹痛缓解,无皮肤、泌尿系统、消化道、口腔等出血症状,予以出院。

2 讨论

目前抗凝类杀鼠剂越来越被广泛使用,特别是第2代抗凝类杀鼠剂,其特点是中毒作用慢,在鼠体内达到一定浓度时方能发生作用,同时不易产生拒食性,对人、畜比较安全,主要包括溴敌隆、溴鼠灵、敌鼠等,且该类鼠药中毒近年来也呈明显上升趋势^[1]。

2.1 溴敌隆中毒特点 溴敌隆是一种长效的香豆素类抗凝类杀鼠剂,俗称“超级华法林”,其作用机制主要是抑制维生素K₁环氧化物还原酶,影响凝血因子II、VII、IX及X的合成,致使机体凝血机能障碍,出凝血时间延长,且对机体毛细血管产生严重持续损伤,致使血管壁通透性增加,加重出血^[2]。由于溴敌隆脂溶性特点,且与肝脏组织的亲和力强,在体内蓄积时间长,导致慢性出血。其半衰期可达60 h。症状往往出现于服药后1~7 d,甚至可达10 d。导致慢性出血的原因是因溴敌隆须待已经合成的凝血因子在体内相对耗竭后才致凝血时间异常^[3-4],所以溴敌隆中毒早期无明显症状,后期可引起严重后果,往往不能及时正确诊断,从而危及患者生命。

2.2 溴敌隆中毒临床表现 根据发病时间可分为急

收稿日期 2017-07-31 修回日期 2017-09-04

作者简介 舒亮辉(1985-),江苏无锡人,主治医师,硕士,主要从事各种肾脏疾病诊治及血液净化治疗工作。E-mail: dr_shulh@163.com。

型和亚急性型两类。急性型可表现为头痛、恶心、呕吐,伴鼻出血、牙龈出血、便血、尿血等多脏器出血,全身有暗红色血疹,甚至昏迷。亚急性型一般在中毒 4~7 d 后出现临床症状,可伴有腰痛、关节痛、低热、少尿或无尿等非特异性症状。

2.3 溴敌隆中毒诊断依据 血液、呕吐物或食物等样品中检出溴敌隆成分是溴敌隆中毒诊断的金标准^[1]。2011 年国家卫生部卫生应急办公室在突发中毒事件卫生应急预案及技术方案中制定了临床诊断标准:临床有广泛性多部位出血表现;有明确或可疑杀鼠剂接触机会;PT、APTT 延长,FIB、肝功能、血小板、D-二聚体正常;维生素 K₁ 治疗有效;凝血因子 II、VII、IX、X 活性降低^[4]。

2.4 溴敌隆中毒治疗

2.4.1 急性中毒期 应立即催吐、洗胃或导泻,重者可口服或静脉注射糖皮质激素。

2.4.2 特效解毒剂维生素 K₁ 常规使用剂量为 10~30 mg,静脉滴注,每天 1~3 次。对严重中毒者,24 h 内维生素 K₁ 的用量可达 100~300 mg^[5-7]。建议静脉滴注,因肌肉注射可导致局部血肿发生。由于溴敌隆自身半衰期较长,一般需维持治疗>48 d^[8],建议停止使用维生素 K₁ 后 24 h,3 d 及 1 周分别检查以确定是否可以停止治疗。

2.4.3 血液净化技术 急性药物中毒的血液净化治疗包括血液透析、血液滤过、血液灌流、血浆置换等模式^[9]。在常规内科治疗基础上给予血液灌流治疗,可以提早降低血中毒物浓度,缩短病程,提高中毒患者生存率^[10-12]。在体内,溴敌隆主要以与蛋白结合的形式存在,血浆置换也能达到较好的效果^[13]。其他血液净化方式,临床上鲜见报道。

2.4.4 其他辅助治疗 对于出血严重者同时可输注新鲜冰冻血浆或凝血酶原复合物。维生素 C 可减少毛细血管的通透性,促进止血。还原型谷胱甘肽也具有解毒和保护细胞的疗效^[14-15]。

总之,在临床工作中,遇到不明原因的血尿、腹痛的患者,同时伴凝血机制异常时,在积极寻找基础性疾

病、血液系统疾病等基础上,应注意追问病史,明确是否有药物或食物中毒等病史,必要时可进行血液检测,以避免漏诊、误诊。

参考文献

- [1] 于学忠,周荣斌,王仲.最新急诊疾病临床诊疗规范教程[M].北京:北京大学医学出版社,2012:483-484.
- [2] POPOV A, MIRKOV I, ZOLOTAREVSKI L, et al. Local proinflammatory effects of repeated skin exposure to warfarin, an anticoagulant rodenticide in rat[J]. Biomed Environ Sci, 2011, 24(2): 180-189.
- [3] 邓家栋,杨崇礼,杨天楹,等.临床血液学[M].上海:上海科学技术出版社,2001:1414-1436.
- [4] 卫生部卫生应急办公室.突发中毒事件卫生应急预案及技术方案[M].北京:人民卫生出版社,2011:80-83.
- [5] 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.
- [6] 王涤新.急性溴敌隆中毒再发性出血一例[J].中华内科杂志,2002,41(6):403.
- [7] 梁孟军,李树华,刘桂明.卫生检验中常见鼠药的中毒症状、中毒机理、检测方法及急救措施[J].中国卫生检验杂志,2007,17(12):2334-2335.
- [8] DART R C, 主编.杨进生,等,译.5 分钟毒理学会诊[M].北京:中国医药科技出版社,2001:272-273.
- [9] 姚慧娟,王芸芸,李海龙.血液灌流联合血液透析治疗重症多形红斑型药物性皮炎 1 例[J].医药导报,2009,28(7):860-861.
- [10] 白丽娜,黄昌保,张锡刚,等.血液灌流对急性溴敌隆中毒患者体内毒物清除疗效的评估[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2016,11(9):862-864.
- [11] 刘雅东,刘刚.血液灌流在急性溴敌隆中毒中的应用[J].河北医学,2012,18(12):1726-1728.
- [12] 刘骊,郝建光.血液灌流在溴敌隆中毒中的应用分析[J].中国药物与临床,2016,16(12):1794-1795.
- [13] 余宗超,吴琼,胡波,等.维生素 K₁ 联合血浆置换治疗溴敌隆中毒 1 例[J].广东医学,2015,36(22):3487.
- [14] 杜毅,赵岚.维生素 C 对盐酸万古霉素注射液静脉刺激性的改善作用[J].医药导报,2009,35(51):21-23.
- [15] 菅向东,杨晓光,周启栋.中毒急危重症诊断治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2009:551-554.