

# 不同剂量维生素 K<sub>1</sub> 对急性溴敌隆中毒的疗效观察

谢守祥, 徐亮, 孙青松, 高志伟, 严专, 赵红梅, 孙虹

(南京医科大学附属淮安第一医院 急诊医学科, 江苏 淮安, 223300)

**摘要:** **目的** 探讨不同剂量维生素 K<sub>1</sub> 对急性溴敌隆中毒凝血功能改善情况, 并评估其疗效。 **方法** 选取急诊医学科收治的 32 口服溴敌隆中毒患者为研究对象, 根据维生素 K<sub>1</sub> 用量不同将其分为观察组 (17 例) 与对照组 (15 例); 对照组静脉滴注维生素 K<sub>1</sub> 20 mg/d, 同时进行洗胃、保肝、补液等常规治疗; 观察组静脉滴注维生素 K<sub>1</sub> 40 mg/d, 常规治疗与对照组相同。记录治疗前后凝血功能指标和住院时间。 **结果** 治疗后, 所有患者临床症状均显著改善。2 组治疗后凝血指标 [凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 及国际标准化比值 (INR)] 均较治疗前改善, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组凝血功能改善情况优于对照组, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。中毒后至就诊时间  $< 48$  h 患者的凝血功能指标水平优于中毒后至就诊时间  $\geq 48$  h 的患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组住院时间为  $(5.69 \pm 1.85)$  d, 短于对照组的  $(5.94 \pm 1.56)$  d, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 **结论** 维生素 K<sub>1</sub> 可有效改善溴敌隆中毒所致的凝血功能障碍, 较大剂量的维生素 K<sub>1</sub> 可以促进患者凝血功能的恢复, 加速临床症状的改善。

**关键词:** 维生素 K<sub>1</sub>; 溴敌隆; 中毒; 凝血功能; 临床症状

中图分类号: R 977.2; R 595.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)07-029-03 DOI: 10.7619/jcmp.20213453

## Effects of different doses of vitamin K<sub>1</sub> on acute bromadiolone poisoning

XIE Shouxiang, XU Liang, SUN Qingsong, GAO Zhiwei,  
YAN Zhuan, ZHAO Hongmei, SUN Hong

(Department of Emergency Medicine, Huai'an First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu, 223300)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of different doses of vitamin K<sub>1</sub> in the improvement of coagulation function in patients with acute bromadiolone poisoning. **Methods** A total of 32 patients with oral bromadiolone poisoning admitted to the department of emergency medicine were selected as study objects, and were divided into observation group (17 cases) and control group (15 cases) according to different dosage of vitamin K<sub>1</sub>. The control group was given intravenous infusion of vitamin K<sub>1</sub> for 20 mg/d, conventional treatment such as gastric lavage, liver protection and fluid rehydration were performed, while the observation group conducted intravenous infusion of vitamin K<sub>1</sub> for 40 mg/d, and routine treatment was the same as the control group. Coagulation function indexes before and after treatment and hospital stay were recorded. **Results** After treatment, the clinical symptoms of all patients in the two groups were significantly improved. The coagulation indexes such as prothrombin time (PT), activated partial thrombin time (APTT) and international standardized ratio (INR) of the control group and the observation group were significantly improved after treatment compared with before treatment ( $P < 0.05$ ), and the indexes of coagulation function in the observation group improved better than that of the control group, but there were no statistical significances between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). The coagulation indexes of patients with time  $< 48$  h from poisoning to treatment were better than those with time  $\geq 48$  h from poisoning to treatment, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The length of hospitalization in the observation group was  $(5.69 \pm 1.85)$  d, which was shorter than  $(5.94 \pm 1.56)$  d in the control group, but the

difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Vitamin K<sub>1</sub> can effectively improve the coagulation dysfunction caused by bromadiolone poisoning. Higher dose of vitamin K<sub>1</sub> can promote the recovery of coagulation function and accelerate the improvement of clinical symptoms.

**Key words:** vitamin K<sub>1</sub>; bromadiolone; poisoning; coagulation function; clinical symptoms

近年来,国家禁用严重致抽搐的毒鼠强、氟乙酰胺等剧毒类杀鼠剂,香豆素类长效抗凝血灭鼠药因价格低廉,灭鼠效果好,目前应用较为广泛,其中以溴敌隆最为多见,因此以溴敌隆为代表的长效抗凝血杀鼠剂中毒事件逐渐增多<sup>[1-2]</sup>。维生素 K<sub>1</sub> 作为长效抗凝血杀鼠剂的特效拮抗剂已广泛应用于临床,但维生素 K<sub>1</sub> 在长效抗凝血灭鼠药中毒中并无明确应用剂量。本研究观察应用不同剂量维生素 K<sub>1</sub> 对急性溴敌隆中毒的疗效,为维生素 K<sub>1</sub> 在长效抗凝血灭鼠药中毒的临床应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

将 2014 年 1 月—2021 年 3 月急诊医学科收治的 44 例急性溴敌隆中毒的患者纳入本研究。入选标准:患者年龄大于 14 周岁;口服溴敌隆中毒,根据临床表现或毒物检测结果分析后确诊者。排除既往有严重肝病病史或其他严重影响凝血功能疾病的患者。44 例溴敌隆中毒患者中,最后排除 11 例年龄小于 14 岁的中毒患者及 1 例肝硬化失代偿期溴敌隆中毒患者,最后共 32 例患者纳入本研究,其中男 18 例,女 14 例,平均年龄 ( $46.15 \pm 10.17$ ) 岁。根据维生素 K<sub>1</sub> 用量不同将 32 例患者分为观察组(17 例)与对照组(15 例)。2 组患者性别、年龄、中毒剂量等临床资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

对照组患者入院初期予以常规治疗措施,包括洗胃、保肝、补液等措施,同时予以静脉滴注维生素 K<sub>1</sub> (20 mg/d),并行血小板、血红蛋白、凝血功能[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及国际标准化比值(INR)]等检查,根据检查结果输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀等以纠正

凝血障碍。观察组静脉滴注维生素 K<sub>1</sub> 40 mg/d,其他常规治疗与对照组相同。同时,要求所有患者出院后继续接受静脉滴注或肌肉注射维生素 K<sub>1</sub> 治疗,剂量为 10 mg/d,疗程为 1~3 个月(根据患者临床表现及凝血功能决定疗程),建议每周复查凝血功能指标。

### 1.3 观察指标

收集患者入院及出院时典型临床症状及体征,其中观察组发生消化道出血、鼻腔出血、牙龈出血各 1 例,尿道出血 3 例;对照发生泌尿道出血 3 例,鼻腔及牙龈出血各 1 例,同时集中毒至入院时间、入院时(治疗前)及出院时(治疗后)凝血功能、住院时间等指标。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

本研究 32 例中毒患者均为口服溴敌隆毒鼠药中毒,中毒后迅速洗胃、补液,并行维生素 K<sub>1</sub> 等治疗。部分有出血表现且凝血功能严重异常的患者输注冰冻血浆及冷沉淀,治疗后所有患者临床症状明显改善。

### 2.2 凝血功能检查结果

中毒后至就诊时间  $< 48$  h 患者的凝血功能优于中毒后至就诊时间  $\geq 48$  h 的患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。治疗后,2 组 PT、INR、APTT 指标水平均较治疗前改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组凝血功能改善程度优于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 1 不同就诊时间患者的凝血功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

就诊时间	$n$	时点	PT/s	INR	APTT/s
$< 48$ h	22	治疗前	$30.45 \pm 3.38$	$1.76 \pm 0.37$	$60.27 \pm 3.47$
$\geq 48$ h	10	治疗前	$70.15 \pm 5.17^*$	$3.85 \pm 0.69^*$	$100.45 \pm 6.16^*$

PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; APTT: 活化部分凝血活酶时间。与  $< 48$  h 比较,  $*P < 0.05$ 。

表2 治疗前后凝血功能指标变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时点	PT/s	INR	APTT/s
对照组	15	治疗前	41.94 ± 9.38	2.32 ± 1.59	72.57 ± 13.34
		治疗后	13.38 ± 1.53*	1.09 ± 0.15*	34.09 ± 4.24*
观察组	17	治疗前	43.41 ± 10.38	2.43 ± 1.74	74.57 ± 15.71
		治疗后	13.19 ± 1.37*	1.08 ± 0.09*	33.95 ± 3.51*

PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; APTT: 活化部分凝血活酶时间。与治疗前比较, \* $P < 0.05$ 。

### 2.3 患者住院时间比较

观察组住院时间为(5.69 ± 1.85) d, 短于对照组的(5.94 ± 1.56) d, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

溴敌隆又名溴敌鼠、灭鼠酮, 属羟基香豆素类抗凝血灭鼠剂, 是目前市面上应用最广泛的灭鼠药之一, 为剧毒类杀鼠剂, 大鼠经口  $LD_{50}$  为 1.125 mg/kg, 其主要通过消化道摄入导致中毒, 主要中毒机制为香豆素类杀鼠剂抑制维生素 K 环氧还原酶(VKOR)阻碍 VitK 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 的合成, 造成凝血系统功能紊乱, 同时抗凝血灭鼠药的分解代谢产物可使毛细血管通透性增加, 增高出血风险<sup>[3-5]</sup>。

以溴敌隆为代表的第二代抗凝类杀鼠剂亲脂性极好, 体内分布容积大, 与血浆蛋白结合率高, 当溴敌隆经口进入机体后, 在血液中迅速与白蛋白结合, 并快速在肝脏及其他组织中蓄积, 导致代谢半衰期极长(半衰期可达 24 d)。研究<sup>[6]</sup>表明, 溴敌隆进入人体后抗凝血作用最长可持续 13 个月, 即使当血清中检测不到溴敌隆成分时, 其抗凝血作用仍可持续很久。溴敌隆中毒患者在中毒早期并不会引起凝血功能异常, 这是因为内源性维生素  $K_1$  耗竭需要 1~2 d, 当内源性维生素 K 耗竭后凝血功能异常才逐步显现, 因而导致溴敌隆中毒后临床症状出现延迟, 毒物清除缓慢, 治疗周期极长<sup>[7-8]</sup>。本研究在临床中发现, 患者中毒至就诊时间超过 48 h 时, 其凝血功能明显异常, 多出现不同程度的出血。同时溴敌隆代谢极慢, 持续抗凝血作用时间也较长, 中毒者常需在出院后补充维生素  $K_1$ , 补充时间长达 2 个月以上<sup>[9-10]</sup>。因此, 维生素  $K_1$  治疗时间应足够长, 通常需持续使用 2 个月或者以上时间, 若停药过早则易造成病情反复。

维生素  $K_1$  作为长效抗凝血灭鼠药的特效解毒剂, 通过促进人体内相关凝血因子合成而改善

凝血功能, 虽然早已在临床中广泛应用, 但是目前关于维生素  $K_1$  的临床用法、用量及疗程并无规范, 国内外均没有指南明确维生素  $K_1$  用于治疗 LAARs 中毒的剂量和持续时间。维生素  $K_1$  的药品说明书中每日最大用量为  $\leq 40$  mg, 但有报道<sup>[11-12]</sup>表明临床上维生素  $K_1$  的用量为 100~800 mg/d。考虑到超大剂量维生素  $K_1$  的副作用及不良反应, 本研究对照组采用维生素  $K_1$  20 mg/d, 而观察组采用维生素  $K_1$  40 mg/d 进行治疗, 研究结果显示, 2 组患者在予以维生素  $K_1$  治疗后凝血功能较入院时明显改善, 出血表现明显好转, 且观察组治疗后 PT、INR 及 APTT 指标水平较对照组更低, 提示适当增加维生素  $K_1$  用量能够改善凝血功能, 加速凝血功能恢复。同时观察组和对照组治疗后 PT、INR 及 APTT 各指标水平基本在正常范围内, 且治疗后观察组凝血功能较对照组改善程度更为显著, 虽然观察组凝血功能指标水平较对照组低, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 考虑与应用维生素  $K_1$  治疗后凝血功能已在正常范围内波动, 较大剂量维生素  $K_1$  不能进一步降低凝血功能指标有关, 同时不排除与本研究样本量较小有关。观察组住院时间较对照组短, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 考虑患者住院时间除与维生素  $K_1$  应用剂量有关外, 还与患者合并症、家庭因素等影响有关。另外本研究医师嘱所有患者出院后维持维生素  $K_1$  10 mg/d 的剂量, 但是由于诸多因素, 患者出院后凝血功能的随访数据不完整, 今后在溴敌隆中毒患者临床研究中应重点关注。

综上所述, 维生素  $K_1$  作为长效抗凝血灭鼠剂的特效解毒剂疗效良好, 较大剂量的维生素  $K_1$  可以促进患者凝血功能恢复, 加速临床症状改善, 但准确应用剂量和持续时间仍未完全明确, 需要在后续临床应用中进一步探讨。考虑中毒后就诊时间的延迟可导致严重凝血功能障碍, 应该加强对溴敌隆一类长效抗凝血灭鼠剂中毒知识的宣教, 并建议中毒患者及时就诊。 (下转第 35 面)

本植物,也叫老鸦眼、苦菜、天茄子、苦葵,味苦,性寒,具有清热解毒消肿的作用。《食疗本草》记载:“主丁肿,患火丹疮,和土杵,敷之”;《滇南本草》言:“治小儿风热,攻疮毒,洗疥癩痒痛,祛皮肤风热”。《本草纲目》云:“其味苦,微甘,寒,滑,无毒”,主要用来治疗痛、疽、肿、毒,跌打损伤,能清热解毒,消肿散血。现代药理学研究<sup>[18-19]</sup>发现,龙葵主要有生物碱类、皂苷类、非皂苷类3大类化学成分,此外还含多糖、维生素A类、维生素C、色素、树脂等,具有抑菌、抗病毒、解热、镇痛等作用。龙葵外敷能达到清热利湿、解毒止痛之效,且本研究认为将中药龙葵直接外敷于患者的疱疹区域,一方面可通过皮肤及黏膜的吸收作用,使药力直达病所;另一方面又可以借助相应部位经络的传导作用,使药物发挥出治疗全身的作用,提高患者的痛阈,并调节神经系统及体液系统,从而增强龙葵止痛效果。

综上所述,采用龙葵外敷辅助西药治疗HZ具有更好的止痛效果,可提高患者睡眠质量,显著缩短止疱、结痂、脱痂的时间,操作简单方便,安全性高。

#### 参考文献

- [1] 李娟,索罗丹,赵丹,等.带状疱疹的流行病学研究进展[J].现代预防医学,2014,41(5):781-784.
- [2] 陈洁,刘轩先,庞利涛.临床皮肤病综合诊疗学[M].长春:吉林科学技术出版社,2016:198-199.
- [3] VAN OORSCHOT D, VROLING H, BUNGE E, et al. A systematic literature review of Herpes zoster incidence worldwide[J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 17(6): 1714-1732.

(上接第31面)

#### 参考文献

- [1] 杨永志,彭睿.长效抗凝血灭鼠剂中毒研究进展[J].解放军预防医学杂志,2018,36(8):1088-1091.
- [2] Ng W Y, CHING C K, CHONG Y K, et al. Retrospective Study of the Characteristics of Anticoagulant-Type Rodenticide Poisoning in Hong Kong[J]. J Med Toxicol, 2018, 14(3): 218-228.
- [3] 任引津,张寿林,倪为民.实用急性中毒全书[M].北京:人民卫生出版社,2003:574-576.
- [4] KING N, TRAN M H. 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.
- [5] LIU S, LI S, SHEN G, et al. Structural basis of antagonizing the vitamin K catalytic cycle for anticoagulation[J]. Science, 2021, 371(6524): eabc5667.
- [6] SARIN S, MUKHTAR H, MIRZA M A. Prolonged coagulopathy related to superwarfarin overdose[J]. Ann Intern Med, 2005, 142(2): 156.
- [7] 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

- [4] 张学军.皮肤性病学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:34-36.
- [5] 夏秀娟,赵学福.新编皮肤病学[M].天津:天津科学技术出版社,2011:40-43.
- [6] 郝双林,赵俊.临床疼痛的测定方法及其评价[J].国外医学:麻醉学与复苏分册,1993,14(4):228-230.
- [7] 代月娥,杜宇,林涛,等.利多卡因静脉滴注在顽固性带状疱疹后神经痛病人的疗效观察[J].中国疼痛医学杂志,2018,24(7):512-516.
- [8] 朱璇璇,段培蓓,吴常征.揲针围刺辅助治疗肝经郁热型蛇串疮疗效观察[J].中国针灸,2019,39(2):149-153.
- [9] LAING K J, OUWENDIJK W J D, KOELLE D M, et al. Immunobiology of varicella-zoster virus infection[J]. J Infect Dis, 2018, 218(suppl\_2): S68-S74.
- [10] GERSHON A A, BREUER J, COHEN J I, et al. Varicella zoster virus infection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15016.
- [11] 董其坤,王志刚,李文平,等.中西医结合治疗老年带状疱疹的临床研究[J].世界中医药,2017,12(4):790-793.
- [12] 张春燕,任晓蕾,詹秋铁,等.泛昔洛韦与阿昔洛韦治疗带状疱疹的疗效及安全性系统评价[J].医药导报,2018,37(4):483-488.
- [13] 许伟,白明,苗明三.基于数据挖掘探讨中药外用治疗带状疱疹用药规律[J].世界中医药,2020,15(3):373-376.
- [14] 周冬梅,陈维文.蛇串疮中医诊疗指南(2014年修订版)[J].中医杂志,2015,56(13):1163-1168.
- [15] 陈笑.复方紫草油外敷为主对急性期带状疱疹皮损愈合和预后作用的观察[J].浙江中医杂志,2021,56(4):273-273.
- [16] 张春玉,罗希,王蕾,等.青黛散外敷在带状疱疹急性期治疗中的临床疗效[J].中国麻风皮肤病杂志,2020,36(12):750-751,759.
- [17] 刘志勇,李伟凡,邓丙戌,等.中医对带状疱疹外治法的认识[J].现代中医临床,2017,24(6):57-60.
- [18] 肖桂武,曾和平.龙葵多糖的分离、纯化和鉴定(II)[J].中草药,2000,31(3):162-164.
- [19] 李红念,梅全喜,张志群,等.龙葵的化学成分与药理作用研究进展[J].今日药学,2011,21(11):713-715.

(本文编辑:周娟)

- [8] 害医学杂志,2016,11(9):862-864.
- [8] FEINSTEIN D L, NOSAL D G, RAMANATHAN S, et al. Effects of vitamin K1 treatment on plasma concentrations of long-acting anticoagulant rodenticide enantiomers following inhalation of contaminated synthetic cannabinoids[J]. Clin Toxicol (Phila), 2020, 58(7):716-724.
- [9] ALTAY S, CAKMAK H A, BOZ G C, et al. Prolonged coagulopathy related to coumarin rodenticide in a young patient: superwarfarin poisoning[J]. Cardiovasc J Afr, 2012, 23(9):e9-e11.
- [10] CHONG Y K, MAK T W. Superwarfarin (Long-Acting Anticoagulant Rodenticides) Poisoning: from Pathophysiology to Laboratory-Guided Clinical Management[J]. Clin Biochem Rev, 2019, 40(4):175-185.
- [11] LONG J H, PENG X B, LUO Y, et al. Treatment of a long-acting anticoagulant rodenticide poisoning cohort with vitamin K1 during the maintenance period[J]. Medicine, 2016, 95(51):e5461.
- [12] NOSAL D G, VAN BREEMEN R B, HAFFNER J W, et al. Brodifacoum pharmacokinetics in acute human poisoning: implications for estimating duration of vitamin K therapy[J]. Toxicol Commun, 2021, 5(1):69-72.

(本文编辑:周冬梅)