

长效抗凝血类灭鼠剂中毒患者出现凝血功能障碍的风险预测模型

彭婷 冯丹 严苹 熊大利 李晓明

(西南医科大学附属医院, 四川 泸州 646000)

【摘要】 目的 探讨长效抗凝血类灭鼠剂(LAARs)中毒后的临床特征及对凝血功能的影响,建立凝血功能障碍风险预测模型,预测 LAARs 中毒后发生凝血功能障碍的风险,以指导临床诊疗。方法 选取 2016 年 6 月~2021 年 5 月西南医科大学附属医院收治的临床诊断为 LAARs 中毒的患者 100 例,根据入院时有无凝血功能障碍分为凝血功能障碍(56 例)组和无凝血功能障碍组(40 例),比较两组患者的一般人口学特征、临床症状、实验室检查指标、治疗措施,选出具有统计学意义或具有重要临床意义的变量,进一步纳入多因素 Logistic 回归模型以建立 LAARs 患者出现凝血功能障碍的风险预测模型。结果 96 例中出现凝血功能障碍的潜伏期为(8.94±4.37)d,出血症状以血尿最多共 32 例,实验室检查凝血因子 II、VII、IX、X 值明显低于参考值;抗凝血治疗 3 d 后,PT、APTT、TT、纤维蛋白原(FIB)、INR 值较治疗前均有不同程度降低,凝血酶原活动度(PTA)值较治疗前升高。凝血功能障碍组 NEU-R%、SCR、CRP、cTNT、PT、APTT、FIB、INR、输新鲜冰冻血浆量等指标较无凝血功能障碍组高,凝血因子 II、VII、IX、X、PTA、Hb 值较无凝血功能障碍组低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。LAARs 中毒后潜伏期较长,临床症状主要表现为全身不同组织器官出血,以血尿最常见;实验室检查主要表现为 PT、APTT 明显延长,凝血因子 II、VII、IX、X 活性降低;使用维生素 K1 治疗有效。用 5-折交叉验证考察 3 个多因素 Logistic 回模型的备选方案,最终选定预测精度最高的模型,其中包含鼠药类型、CRP、SCR、NEU-R%、WBC、VK1 剂量、用药天数等 7 个变量,进一步采用随机森林模型对该模型中各变量对于凝血功能障碍风险预测的重要性进行排序,排序结果为 $CRP > NEU-R\% > 用药天数 > WBC > VK1 剂量 > SCR > 鼠药类型$ ($P < 0.05$)。结论 被选中的预测精度最高的模型中包含鼠药类型、CRP、SCR、NEU-R%、WBC、VK1 剂量、用药天数等 7 个变量,其中 CRP 值是 LAARs 中毒凝血功能障碍风险预测模型中最重要的预测变量。

【关键词】 长效抗凝血类灭鼠剂;凝血功能障碍;临床特征;预测模型

【中图分类号】 R595.4 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 10. 013

Analysis of clinical characteristics of long-acting anticoagulant rodenticide poisoning and predictive model of coagulation dysfunction risk

PENG Ting, FENG Dan, YAN Ping, XIONG Dali, LI Xiaoming

(The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical characteristics and effects of long-acting anticoagulant rodenticides (LAARs) poisoning on coagulation function, and establish a risk prediction model for coagulation dysfunction, so as to predict the risk of coagulation dysfunction after LAARs poisoning, and guide clinical diagnosis and treatment. **Methods** One hundred patients with clinical diagnosis of LAARs intoxication admitted to The Affiliated Hospital of Southwest Medical University from June 2016 and May 2021 were selected, and 96 cases were included after screening by inclusion and exclusion criteria, divided into two groups according to the presence or absence of coagulation dysfunction on admission. The general demographic characteristics, clinical symptoms, laboratory test indexes, and treatment measures of the two groups were compared, and statistically significance or clinically significant variables were selected and further incorporated into a multifactorial logistic regression model to establish a risk prediction model for the development of coagulation dysfunction.

通信作者:李晓明, E-mail: lxm6358@21cn.com

引用本文:彭婷,冯丹,严苹,等.长效抗凝血类灭鼠剂中毒患者出现凝血功能障碍的风险预测模型[J].西部医学,2022,34(10):1470-1476. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 10. 013

tion dysfunction in patients with LAARs. **Results** The incubation period of coagulopathy was (8.94 ± 4) 37 days in 96 cases, and the highest number of bleeding symptoms was hematuria in 32 cases. The values of coagulation factors II, VII, IX and X in laboratory tests were significantly lower than the reference values. After 3 days of anticoagulation treatment, the values of PT, APTT, TT, fibrinogen (FIB) and INR were decreased to varying degrees, while the value of prothrombin activity (PTA) was increased. Blood coagulation dysfunction group NEU-R%, SCR, CRP, cTNT, PT, APTT, FIB, INR, lost fresh frozen plasma volume indicators such as less high blood coagulation dysfunction group, clotting factor II, VII, IX, X, PTA, Hb value was lower than those of no blood coagulation dysfunction group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incubation period after LAARs poisoning is long, and the main clinical symptoms are bleeding in different tissues and organs of the whole body, and hematuria is the most common. Laboratory examination showed that PT and APTT were significantly prolonged and the activities of coagulation factors II, VII, IX and X were decreased. Treatment with vitamin K1 is effective. With five-fold cross-validation study for more than three factor *Logistic alternatives of* back model, finally selected highest precision model, including type of rat poison, CRP, SCR, NEU-R%, the WBC and VK1 seven variables, such as dosage, medication days Further USES the random forest model for each variable in the model for the importance of the blood coagulation dysfunction risk prediction for sorting, sorting results for CRP > NEU-R % > medication days > the WBC > VK1 dose SCR > type of rat poison ($P < 0.05$). **Conclusion** The model with the highest prediction accuracy included 7 variables including rat drug type, CRP, SCR, NEU-R%, WBC, dose of VK1 and medication days, among which CRP value was the most important predictor of LAARs poisoning coagulant dysfunction risk prediction model.

【Key words】 Long-acting anticoagulant rodenticides; Coagulation dysfunction; Clinical features; Predictive mode

为了克服其对大鼠的耐药性、增强其对肝组织的亲和力、增强效力和半衰期,科学家在华法林的 4-羟基香豆素骨架上加入亲脂侧链产生了第二代抗凝血灭鼠剂 (Long-acting anticoagulant Rodenticides, LAARs)。LAARs 由两类化合物组成,即 4-羟基香豆素类和茚满二酮类,作用机制是通过抑制维生素 K 环氧化还原酶使机体维生素 K 循环受阻^[1]。当维生素 K 循环受阻后,机体可利用的维生素 K 减少,而维生素 K 属于脂溶性维生素,可以以电子载体形式参与到生化过程中,它作为 γ -谷氨酸羧化酶的辅助因子,参与翻译后必需的含 Gla 结构域蛋白中某些谷氨酸残基的羧化作用,若缺乏维生素 K 氢醌,产生的凝血因子不经过翻译后修饰,导致在这些凝血因子中缺乏正常功能的 Gla 结构域,使凝血因子 II、VII、IX、X 不能被活化^[2],不能参与到凝血途径中,从而发生凝血功能障碍。在临床中发现并不是所有接触 LAARs 的患者都会出现凝血功能障碍,本研究建立发生凝血功能障碍的风险预测模型,以评估接触 LAARs 后出现凝血功能障碍的风险大小。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月~2021 年 5 月西南医科大学附属医院临床诊断为 LAARs 中毒的患者 100 例,经纳入标准筛选后纳入 96 例患者,其中男 54 例,女 42 例,年龄 0.5~86 岁,平均 (37.98 ± 24.35) 岁;已婚 47 例,未婚 37 例,离婚 6 例,丧偶 6 例;职业中工人 30 例,学生 22 例。纳入标准:①有明确 LAARs 口服或接触史。②既往无遗传性凝血功能障碍性疾病。

③既往无肝炎、肝硬化、血友病、结缔组织疾病。④近 4 周未服用抗血小板、抗凝药物史。⑤无明显感染征象。本研究经西南医科大学附属医院伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 实验室检查 入院后完善血常规、尿常规、粪便常规、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、弥散性血管内凝血(DIC)、凝血因子、肝功、肾功、电解质、心肌损伤标志物等检查,治疗 3 d 后复查。

1.3 方法 入院后每位患者均予以维生素 k1 治疗,剂量 10~40 mg/d,据情况选择静滴、静推、肌注等给药方式;凝血功能障碍严重患者予以输血浆,中重度贫血患者予以输红细胞悬液治疗;中毒时间较短的患者采用血浆置换、血液灌流治疗;同时据情况使用云南白药、酚磺乙胺、二乙酰胺等止血药物对症止血治疗。

1.4 分组标准 凝血功能障碍组入组标准:在入院时或者住院期间至少一次凝血功能检测提示凝血酶原时间(PT)大于正常高限 $(12.1S)3S$ 、活化部分凝血酶原时间(APTT) > 正常高限 $(32.5S)10S$, INR ≥ 1.5 ;无凝血功能障碍组:入院时或者住院期间查凝血功能均无明显异常。凝血功能障碍程度:INR 介于 > 1.5 至 ≤ 2.5 之间,为轻度;INR > 2.5,为重度^[3]。

1.5 统计学分析 统计软件 R (Version 3.6.3; R Core Team, 2020)用于统计描述与推断,定量资料采用均数标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 、中位数、四分位数间距表示,定性资料采用频数、百分比(%)表示。两组患者的特征比较采用独立样本 *t* 检验(指标符合正态分布时)、 χ^2

检验及秩和检验(指标不符合正态分布时)。将组间单因素比较组间差异具有统计学意义的变量或具有重要临床价值或能显著提升模型预测价值的变量,进一步纳入多因素 Logistic 回归模型以建立凝血功能障碍的预测模型。此外,5-折交叉验证用于评价含有不同协变量的 Logistic 回归预测模型在测试集的预测误差,并将预测误差最小模型作为本研究最佳预测模型。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 96 例患者中溴敌隆中毒 43 例(43%),溴鼠灵中毒 53 例(55%);中毒方式以口服 81 例(84.4%)为主,其次为接触 15 例(15.6%);有凝血功能障碍 56 例(58.3%)中中轻度凝血功能障碍 41 例(73.2%),重度凝血功能障碍 15 例(26.8%);无凝血功能障碍 40 例(41.7%);既往史中抑郁症 18 例(18.8%)、精神分裂症 4 例(4.2%);临床症状以血尿最多,血尿 32 例(33.3%),口腔出血 24 例(25%),其次分别为腹痛、鼻出血、呕吐、皮肤瘀斑、恶心、黑便、腰痛、乏力、呕血、咯血、呼吸困难、关节出血、月经增多。

2.2 有凝血功能障碍患者凝血因子检测值 患者凝血因子检测值与我院参考值对比,结果显示患者凝血因子 II、VII、IX、X 值明显低于参考值,见表 1。

表 1 凝血功能障碍组患者凝血因子水平与我院参考值对照表

Table 1 Coagulation factor levels in 56 LAARS patients with coagulation disorders compared with our reference values

变量	凝血功能障碍组检测值	参考值
II	29.79±26.38	70~120
VII	23.33±25.15	70~120
IX	28.74±26.05	70~120
X	25.13±24.76	70~120

2.3 治疗前后凝血功能指标对比 入院后查凝血功能,再据情况予以维生素 k1、输血浆、输红细胞悬液、血浆置换、血液灌流、止血药物等治疗 3 d 后复查凝血功能指标。从数据结果对比可以看出 PT、APTT、TT、FIB、INR 值治疗后均较治疗前值有不同程度降低,PTA 值较治疗前升高。见表 2。

2.4 两组患者的特征比较 两组患者 PT、APTT、PTA、FIB、INR、凝血因子 II、VII、IX、X、NEU-R%、血红蛋白(Hb)、血肌酐(SCR)、CRP、肌钙蛋白 T(cTNT)、输新鲜冰冻血浆量的差异有统计学意义(均 $P<0.05$),凝血功能障碍组患者凝血因子 II、VII、IX、X、PTA、Hb 低于无凝血功能障碍组(均 $P<0.05$);凝血功能障碍组患者 PT、APTT、FIB、INR、NEU-R%、

表 2 治疗前后凝血功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of coagulation function indexes before and after treatment

变量	治疗前	治疗后
PT	20.05 (13.57, 120.00)	14.20 (12.10, 16.70)
APTT	43.15 (33.10, 97.77)	35.20 (30.48, 40.47)
PTA	68.00±35.94	84.30±24.54
TT	17.49±12.51	16.56±1.52
FIB	3.62±2.47	3.30±1.50
INR	2.49±3.21	1.19±0.24
D-二聚体	0.82±1.03	1.19±0.68

SCR、CRP、cTNT、输新鲜冰冻血浆量高于无凝血功能障碍组(均 $P<0.05$);凝血功能障碍组均出现不同部位出血症状,其中以血尿、口腔出血、鼻出血、皮肤瘀斑为主,也可表现为黑便、呕血、咯血、关节出血、月经量增多等;两组均有不同程度腹痛、恶心、呕吐、腰痛、头晕头痛、乏力等不典型症状,见表 3。

表 3 凝血功能障碍组与无凝血功能障碍组患者的特征比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Characteristics of patients in the coagulation dysfunction group compared with those in the non-coagulation dysfunction group

变量	无凝血功能障碍组(n=40)	凝血功能障碍组(n=56)	t/Z/ χ^2	P
性别			1.088	0.297
男	20(50.0)	34(60.7)		
女	20(50.0)	22(39.3)		
年龄	32.44±22.29	41.95±25.17	-1.912	0.059
鼠药类型			-	0.710
溴敌隆	18(45.0)	25(44.6)		
溴鼠灵	22(55.0)	31(55.4)		
中毒方式			0.508	0.476
口服	35(87.5)	46(82.1)		
接触	5(12.5)	10(17.9)		
住院天数	5.95±5.09	6.89±3.37	-1.093	0.277
潜伏期	-	8.96±4.37	-12.193	<0.001
CRP	1.77(0.34,2.59)	6.22(2.34,11.80)	-5.134	<0.001
cTNT	0.00(0.00,0.01)	0.02(0.00,0.04)	-2.507	0.012
WBC	10.87±5.50	9.14±3.94	1.800	0.075
NEU-R%	66.39±21.17	73.84±11.45	-2.024	0.048
Hb	129.70±13.93	119.91±23.37	2.562	0.012
SCR	49.62±21.16	64.11±38.60	-2.152	0.034
VK 剂量(mg/d)			2.156	0.541
10	5 (12.5)	3 (5.4)		
20	6 (15.0)	6 (10.7)		
30	8 (20.0)	13 (23.2)		
40	21 (52.5)	34 (60.7)		
用药天数	5.12±3.70	6.50±3.09	-1.979	0.051

2.5 LAARs 中毒患者出现凝血功能障碍的风险预测模型

将上述部分单因素比较具有统计学意义,或具有重要临床意义的变量,进一步纳入多因素 Logistic 回归模型以建立 LAARs 中毒患者出现凝血功能障碍的风险预测模型。本研究一共考察了 3 个备选模型(见

表 4)。5-折交叉验证结果(见表 5),其中模型 1 的预测精度最佳。在给定协变量下对应个体出现凝血功能障碍的风险计算方式为: $P = \frac{\exp(NL)}{\exp(NL)+1}$,其中 NL

表示 linearpredictor,见如下公式: $NL = \log\left(\frac{P}{1-P}\right) + B_{WBC} * (-0.166) + B_{vk 剂量} * (0.011) + B_{用药天数} * (0.088) - 1.373$

2.5.1 预测模型的备选方案 将表 3 中单因素比较具有统计学意义的变量 CRP、SCR、NEU-R%、Hb、cTNT 作为预测模型的备选方案。虽无统计学意义,但具有重要临床价值或能显著提升模型精度的变量:鼠药类型、VK1 剂量、用药天数、WBC;将上述入选变量组合为 3 个方案。见表 4。

2.5.2 备选模型预测精度比较 基于 5-折交叉验证 3 个备选模型,结果显示模型 1 预测精度最高(见表 5);基于模型 1 列出的风险预测模型,并将预测模型绘制成列线图,见表 6、图 1。

表 4 Logistic 回归预测模型的备选方案

Table 4 Options for logistic regression prediction model

编号	方案	变量
1	方案 1	鼠药类型、CRP、SCR、NEU-R%、WBC、VK1 剂量、用药天数
2	方案 2	年龄、鼠药类型、cTNT、SCR、WBC、Hb、VK1 剂量、用药天数
3	方案 3	年龄、鼠药类型、cTNT、SCR、NEU-R%、Hb、VK1 剂量、用药天数

注:鼠药类型为分类资料,以因子的形式纳入模型;为避免模型估计受到极端值及样本稀疏的影响 CRP、用药天数按照是否大于或等于中位数进行二分类后纳入模型,其中 CRP 的中位数为 3.06,用药天数的中位数为 5 d

表 5 基于 5-折交叉验证的 3 个备选模型在测试集上的预测精度比较
Table 5 Comparison of prediction accuracy of the three alternative models based on 5-fold cross-validation on the test set

编号	方案	Accuracy	Kappa	Accuracy SD	Kappa SD
1	方案 1	0.742	0.479	0.062	0.119
2	方案 2	0.686	0.365	0.047	0.098
3	方案 3	0.608	0.198	0.083	0.169

表 6 基于模型 1 的鼠药中毒后出现凝血功能障碍的风险预测模型

Table 6 Risk prediction model for the development of coagulation dysfunction after rat poisoning based on model 1

变量	B	SE	Z	P	OR	95%置信区间	
						下限	上限
截距	-1.373	1.644	-0.835	0.404	0.253	0.010	6.354
鼠药类型(溴鼠灵)	-0.499	0.541	-0.922	0.357	0.607	0.210	1.753
CRP (≥ 3.06)	2.307	0.570	4.047	<0.001	10.045	3.286	30.701
SCR	0.011	0.013	0.849	0.396	1.011	0.985	1.038
NEU-R%	0.014	0.019	0.739	0.460	1.014	0.977	1.052
WBC	-0.166	0.077	-2.144	0.032	0.847	0.728	0.986
维生素 K1 剂量	0.011	0.027	0.427	0.669	1.011	0.960	1.066
用药天数	0.088	0.084	1.050	0.294	1.092	0.927	1.287

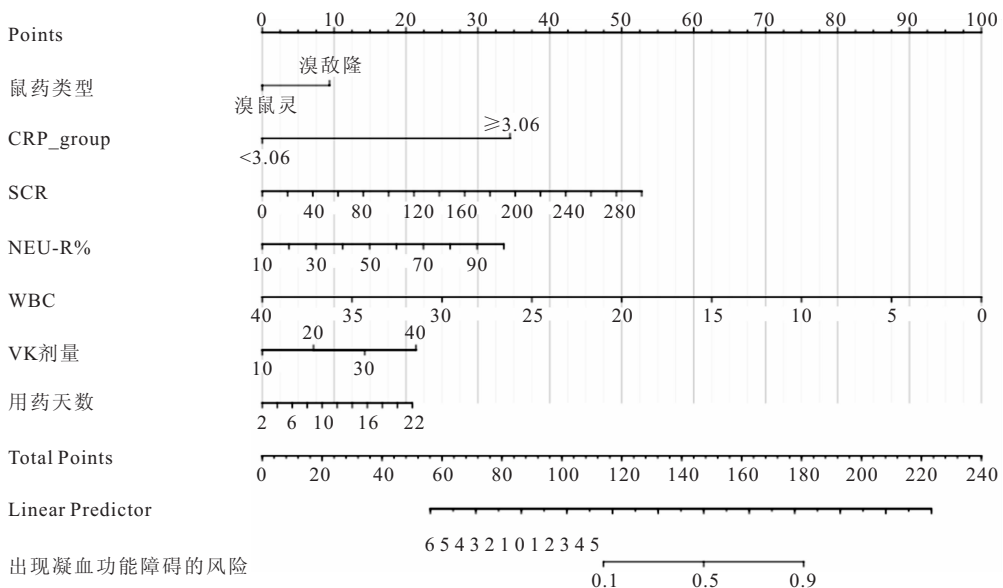


图 1 鼠药中毒后出现凝血功能障碍的风险预测模型列线图

Figure 1 Column line diagram of the risk prediction model for the development of coagulation dysfunction after rat poisoning

注:可将任一 LAARS 中毒患者纵坐标各变量值代入图 1 中得到对应单项得分,相加后得到总分,再用总分对应出现凝血功能障碍风险的标尺即可得出该患者出现凝血功能的危险值

2.5.3 变量预测重要性 排序进一步采用随机森林模型对上述模型 1 中各变量对于凝血功能障碍风险预测的重要性进行排序,分析结果显示变量重要性排

序为 CRP>NEU-R%>用药天数>WBC>VK1 剂量>SCR>鼠药类型,见图 2。

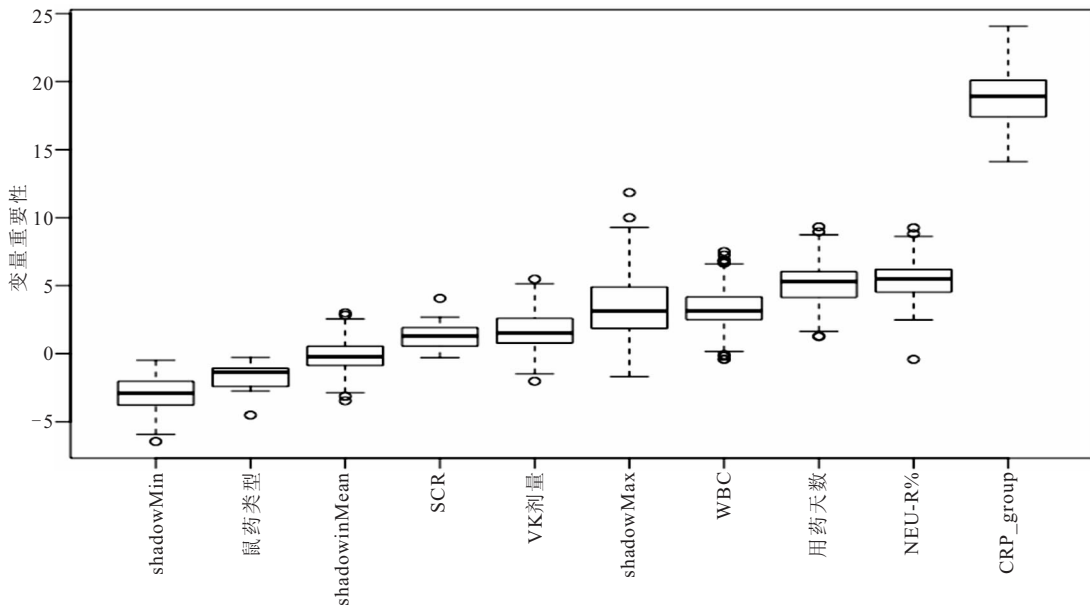


图 2 基于随机森林算法的变量预测重要性排序

Figure 2 Predictive importance ranking of variables based on random forest algorithm

3 讨论

本研究基本资料与 2011~2013 年华东地区对 117 例 LAARs 中毒患者流行病学调查结果^[4]相似; 96 例中毒患者中既往患有抑郁症的病例数总计 67 例(占 69.8%), 这些患者多有自杀倾向, 在遭受外界因素刺激或情绪低落时可促使疾病发作, 产生自杀轻生行为, 因此了解患者的社会心理因素和识别可能影响治疗的因素显得尤为关键^[5], 通过心理卫生干预或予以适宜的抗精神疾病相关药物治疗, 以确保患者的医疗依从性, 防止患者反复出现自杀行为^[6-7]。本研究^[8]统计的 LAARs 主要为溴敌隆、溴鼠灵两种, 是我国目前最广泛使用的灭鼠剂。中毒途径主要为口服和接触, 据既往研究报道, 溴敌隆、溴鼠灵可通过消化道、呼吸道^[9]、皮肤吸收^[10-11]、关节腔注射^[12]等途径进入人体导致中毒, 其中经消化道途径最常见。96 例 LAARs 中毒患者中有凝血功能障碍的病例有 56 例, 主要为轻度凝血功能障碍, 他们发生凝血功能障碍的平均潜伏期为(8.96±4.37)d, 潜伏期较长, 分析其原因系 LAARs 对已经合成的凝血因子无影响, 只抑制肝脏合成新的凝血因子, 待凝血因子在体内相对耗竭后, 才可表现出凝血时间延长。凝血功能障碍的主要临床表现为不同组织器官的出血, 其中以血尿最常见, 血尿的机制可能与鼠药直接损害肾小球及肾小管基底膜, 破坏肾小球屏障功能中的电荷屏障功能、近

端小管重吸收功能、酸化功能等有关^[9]。其它出血症状还包括口腔出血、鼻出血^[13]、皮肤瘀斑、黑便、呕血、咯血、关节出血、月经量增多、血栓等, 致死原因多为颅内出血^[1,14-16]。

56 例有凝血功能障碍的 LAARs 中毒患者凝血功能主要表现为 PT、APTT 值、INR 值明显升高, 凝血因子 II、VII、IX、X 明显低于正常范围。对于每位有明确 LAARs 接触史的患者无论入院时有无凝血功能障碍均予以维生素 K1(10~40 mg/d)治疗, 治疗 3 d 后复查凝血功能及凝血因子均较治疗前明显好转。对于入院时已有明显出血倾向、出血症状, 凝血功能指标明显异常的患者需紧急输新鲜冰冻血浆快速纠正凝血功能。服 LAARs 后有较长潜伏期^[17], 中毒患者多入院时间较晚, 已错过通过洗胃阻止毒物吸收的黄金时间, 为防止毒物进一步吸收、促进毒物排泄、拮抗毒物毒性、减轻炎性“瀑布样”级联反应对组织器官功能的损伤、纠正内环境紊乱^[18-19], 应选择最直接、最高效清除毒物的方式-血液净化^[20]。LAARs 属于脂溶性毒物, 需选用血液灌流联合血浆置换的方式; 也可先采用血液灌流的方式清除毒物^[21], 如果疗效不佳可换为血浆置换的方式^[1,19,22-23]。

将有凝血功能障碍组和无凝血功能障碍组临床特征进行比较, 将其中单因素比较具有统计学意义、具有重要临床意义或能明显提高预测精度的变量作

为模型备选变量。其中虽无统计学意义,但具有重要临床价值或能显著提升模型精度的变量:鼠药类型、VK1 剂量、用药天数;以下解释此三个变量入选原因:既往研究报道^[6,24]溴敌隆半衰期多长于溴鼠灵,前者肝脏半衰期超过 114 d,后者肝脏半衰期 28~318 d,两种 LAARS 由于半衰期不同对于凝血功能影响的持续时间也会有所不同,这会影响维生素 K1 治疗时间,故模型中将鼠药类型变量纳入其中。陈红宇等^[25]研究表明使用大剂量维生素 K1(100~250 mg/d)治疗疗效较小剂量维生素 K1 更显著。任林波^[26]的一项关于维生素 K1 小剂量与较大剂量治疗溴敌隆中毒的临床疗效对比,研究^[24,27]结果表明使用大剂量维生素 K1 治疗后 APTT、PT、CRP 等指标均较使用小剂量维生素 K1 治疗后下降更显著,因此将维生素 K1 剂量纳入预测模型中。既往研究多认为维生素 K1 治疗应至少持续 3 个月,并且 INR 值 ≤ 1.5 可停药,但维生素 K1 的作用是纠正凝血功能障碍,而不能清除体内毒物,因此许多研究者认为这个停药指征是有风险的,血清毒理学检测才是 LAARS 中毒后维生素 K1 治疗停药的金标准^[28-30],有研究^[31-36]结果表明血清毒物浓度小于 10 ng/mL 停药再发凝血功能障碍风险极小。由此认为维生素 K1 用药天数对于凝血功能的影响是有临床意义的,故将用药天数作为模型备选变量。

本文最终选定预测精度最高的模型,其中包含鼠药类型,CRP、SCR、NEU-R%、WBC、VK1 剂量,用药天数等 7 个变量,CRP 是最重要的预测变量。CRP 是临床上常用的炎症指标,张琛^[37]对 74 例急性中毒患者进行回顾性分析发现 CRP 几乎都有升高,但未对升高原因进行分析;有学者认为毒物被人体吸收后刺激机体一系列炎症因子释放,从而刺激肝脏合成释放 CRP 增多,在排除感染的情况下,可将 CRP 作为判断急性中毒严重程度及愈后的指标;CRP 作为本文预测模型中对预测凝血功能障碍最有意义指标,CRP 明显升高,提示发生或者再发凝血功能障碍的风险越大、出血风险也相应增大。目前 CRP 检查项目较为普及,基层医院亦可完成该检查,因此 LAARS 中毒患者在基层医院就诊时可通过完善该检查早期预测患者出现凝血功能障碍风险,风险较大者可早期转诊上级医院救治。那么,是否可以通过随访监测 CRP 水平作为调整维生素 K1 剂量的依据,尚需进一步研究。此模型不仅适用于住院期间未发生凝血功能障碍的 LAARS 中毒患者发生凝血功能障碍的风险预测,也适用于经过治疗后凝血功能障碍已经恢复正常患者再发凝血功能障碍的风险预测。

本研究分组较为单一,未进行毒物定性鉴定和定

量分析,缺少毒理学依据,需进一步随访研究。

4 结论

被选中的预测精度最高的模型中包含鼠药类型、CR、SCR、NEU-R%、WBC、VK1 剂量、用药天数等 7 个变量,其中 CRP 值是 LAARS 中毒凝血功能障碍风险预测模型中最重要预测变量。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] FEINSTEIN D L, AKPA B S, AYEE M A, et al. The emerging threat of superwarfarins: history, detection, mechanisms, and countermeasures[J]. Ann N Y Acad Sci, 2016,1374(1):111-122.
- [3] 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.
- [4] YAN H, ZHU L, ZHUO X, et al. Anticoagulant rodenticide intoxication in east China: a three-year analysis[J]. Forensic Sci Res, 2016,1(1):22-27.
- [5] REIMER D, SMITH M, ALI S. Deliberate self-poisoning with longacting anticoagulant rodenticides[J]. BMJ Case Rep, 2017. doi: 10.1136/bcr-2017-222170.
- [6] LIN C, YEN T H, JUANG Y Y, et al. Distinct psychopathology of patients who attempted suicide with rodenticide in Taiwan: a comparative study with patients of suicide with paraquat[J]. Psychol Res Behav Manag, 2018,11:323-328.
- [7] 张程程,彭晓波,林国东,等.抗凝血杀鼠剂溴敌隆二次中毒的实验研究[J].临床急诊杂志,2018,19(06):394-399.
- [8] LU A, YUAN F, YAO Y, et al. Reversible leukoencephalopathy caused by 2 rodenticides bromadiolone and fluoroacetate: A case report and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2021,100(9):2503.
- [9] SHAHID Z, KALAYANAMITRA R, HANAFI M, et al. Sugar, Spice, and Bleeding[J]. Cureus, 2019,11(4):e4437.
- [10] NARLI ÖZDEMİR Z, ŞAHİN U, MERTER M, et al. A Case of Superwarfarin Poisoning Due to Repetitive Occupational Dermal Rodenticide Exposure in a Worker[J]. Turk J Haematol, 2016,33(3):251-253.
- [11] SCHULMAN S, FURIE B. How I treat poisoning with vitamin K antagonists[J]. Blood, 2015,125(3):438-442.
- [12] ASIIMWE D, EGESA W I, WAIBI W M, et al. Compartment syndrome following intramuscular self-injection of kerosene and rodenticide: A case report [J]. Int J Surg Case Rep, 2021, 85:106233.
- [13] 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(02):193-196.
- [14] MA M, ZHANG M, TANG X, et al. Massive neonatal intracranial hemorrhage caused by bromadiolone: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(45):e8506.
- [15] WANG M, YANG Y, HOU Y, et al. Effects of bromadiolone

poisoning on the central nervous system[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017,13;2297-2300.

[16] LI Q, YU W, QU Y, *et al.* Acute toxic encephalopathy following bromadiolone intoxication; a case report[J]. *BMC Neurol*, 2021,21(1):8.

[17] NG W Y, CHING C K, CHONG Y K, *et al.* Retrospective Study of the Characteristics of Anticoagulant-Type Rodenticide Poisoning in HongKong [J]. *J Med Toxicol*, 2018, 14 (3): 218-228.

[18] 尧国胜,李军,黄高,等.急性重症中毒血液净化治疗的进展[J].右江民族医学院学报,2015,37(1):131-134.

[19] 刘杨,张伟,崔云亮.溴敌隆中毒 3 例救治体会并文献复习[J].实用医药杂志,2018,35(12):1107-1109.

[20] 王春华.序贯血液净化治疗急性重症中毒的应用与临床有效性评析[J].中国继续医学教育,2017,9(24):153-154.

[21] 朱悦,杨宏伟.血液灌流在急性有机磷中毒中的疗效及对炎症损伤的影响[J].中国医学创新,2021,18(24):32-36.

[22] 马西凡.血浆置换联合大剂量维生素 K1 应用于急性溴敌隆中毒的效果分析[J].医学理论与实践,2018,31(10):1465-1467.

[23] 王佳波.血浆置换治疗鼠药中毒 23 例的临床疗效[J].血栓与止血学,2016,22(4):405,408.

[24] 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.

[25] 陈红宇,张志鸿,税利容.大剂量维生素 K₁ 救治抗凝血灭鼠药中毒的疗效评价[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(67):148+150.

[26] 任林波.维生素 K₁ 常规剂量与加大剂量治疗溴敌隆中毒的临床疗效对比[J].基层医学论坛,2021,25(25):3611-3612.

[27] LONG J, PENG X, LUO Y, *et al.* Treatment of a long-acting anticoagulant rodenticide poisoning cohort with vitamin K1 during the maintenance period[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016,95(51):e5461.

[28] ROBINSON E L, SISCO E. Detection of Brodifacoum and other Rodenticides in Drug Mixtures using Thermal Desorption Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry (TD-DART-MS)[J]. *J Forensic Sci*, 2019,64(4):1026-1033.

[29] 蔡志斌,张英,徐小燕,等.常见杀鼠剂中毒表现及其检测方法的研究进展[J].实用预防医学,2017,24(8):1021-1025.

[30] AREPALLY G M, ORTEL T L. Bad weed: synthetic cannabinoid-associated coagulopathy[J]. *Blood*, 2019,133(9):902-905.

[31] 黎荣能.抗凝血类灭鼠剂中毒所致获得性凝血功能障碍特点分析[J].右江民族医学院学报,2019,41(3):290-293.

[32] TOLE M, LABEDZ S, FEINSTEIN D L, *et al.* Adherence to Long-Term Follow-Up of Patients with Life-Threatening, Inhaled Synthetic Cannabinoids-Associated Coagulopathy in Chicago[J]. *Lung*, 2019,197(3):349-352.

[33] WOJCIECHOWSKI V V, CALINA D, TSAROUHAS K, *et al.* A guide to acquired vitamin K coagulopathy diagnosis and treatment: the Russian perspective[J]. *Daru*, 2017,25(1):10.

[34] LEE H J, YOU M R, MOON W R, *et al.* Evaluation of risk factors in patients with vitamin K-dependent coagulopathy presumed to be caused by exposure to brodifacoum[J]. *Korean J Intern Med*, 2014,29(4):498-508.

[35] 赵万江,龚进,杨福成,等.168 例抗凝血类灭鼠药中毒检测申请资料及其结果分析[J].职业卫生与应急救援,2019,37(4):350-352.

[36] 杨玲,李红芳,白宇琛,等.常见鼠药中毒及检测技术研究进展[J].分析测试学报,2021,40(4):495-502.

[37] 张琛,沈文娟.系列血液净化治疗急性重症中毒的疗效分析[J].中国继续医学教育,2019,11(27):108-110.

(收稿日期:2021-10-18;修回日期:2022-06-18;编辑:王小菊)

(上接第 1469 页)

[23] 马鸣,焦文静,王延海,等.弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血清 IL-24 及 IL-6 浓度检测的临床意义[J].癌变.畸变.突变,2019,31(3):227-230.

[24] 张青,李承彬,邓明凤.弥漫大 B 细胞性淋巴瘤患者 Ki-67、β₂-MG、CRP、ESR 的水平变化及意义[J].微循环学杂志,2021,31(2):57-61.

[25] 姜铭,高鸣.2 项指标在非霍奇金淋巴瘤和白血病中的临床意义[J].检验医学与临床,2015,12(8):1131-1132.

[26] 陈丽妹,陈宁斌,陈岩松,等.降钙素原在非霍奇金淋巴瘤合并感染中的诊断价值[J].福建医药杂志,2021,43(3):67-69.

[27] 李兴,马丽娜,彭大为,等.VEGF、MMP 及 IL-6 相关指标的表达与非霍奇金淋巴瘤的相关性[J].海南医学,2016,27(9):1412-1414.

(收稿日期:2021-11-08;修回日期:2022-03-31;编辑:王小菊)