

断为白色念珠球菌导致的肺部感染。常规血型检测正反定型不符,遂至本实验室进一步确认。

## 1.2 血型血清学检查

**1.2.1 试剂** 抗-A、抗-B、抗-AB、抗-A<sub>1</sub> 抗体, A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> 细胞, 抗人球蛋白试剂均由上海血液生物制品研究所提供。

**1.2.2 方法** 患者的红细胞用 0.9% 生理盐水洗涤 3 次后配制成 3%~5% 的细胞悬液。(1)正反定型试验;(2)直接抗人球蛋白实验;(3)患者血浆分别用 O 细胞、A<sub>1</sub> 细胞、B 细胞在 4 °C 吸收 1 h;然后分别用不同的细胞对病人血浆、吸收后血浆在 4 °C、22 °C 下进行盐水实验;(4)放散试验:取 1 mL 的自身细胞洗涤 3 次,加等体积的盐水混匀后在 56 °C 条件下放散 10 min,然后离心取上清放散液分别在 4 °C、22 °C、37 °C 和抗人球介质下和反定型细胞反应。(5)用 A<sub>1</sub> 细胞测定自身抗-A<sub>1</sub> 抗体滴度。

## 2 结 果

(1) ABO 定型:正定型 A<sub>1</sub> 型,反定型有抗-A<sub>1</sub> 抗体,见表 1。(2)直接抗人球蛋白实验:多抗、抗-IgG 抗体镜下阳性,抗-C3 抗体阴性。(3)血浆、吸收后血浆、放散液和不用细胞反应见表 2。(4)滴度测定:自身抗-A<sub>1</sub> 抗体 4 °C 滴度为 8,22 °C 为 4。

表 1 正反定型结果

温度	正定型				反定型			
	抗-A	抗-B	抗-A <sub>1</sub>	抗-AB	A <sub>1</sub> c	A <sub>2</sub> c	Bc	Oc
4 °C	4+	0	4+	4+	3+	0	4+	1+ 3+
22 °C	4+	0	4+	4+	2+	0	4+	1+ 1+

表 2 血浆和放散液在盐水相凝集结果

细胞	O 细胞吸收		A <sub>1</sub> 细胞		B 细胞吸收		O 细胞吸收后	
	后血浆		吸收后血浆		后血浆		自身细胞放散液	
	4 °C	22 °C	22 °C	22 °C	4 °C	22 °C	37 °C	IAT
O	0	0	0	0	0	0	0	0
A <sub>1</sub>	2+	2+	0	2+	2+	1+	0	0
A <sub>2</sub>	0	0	0	0	0	0	0	0
B	4+	4+	4+	0	0	0	0	0

## 3 讨 论

通过本实验可以证实该患者存在自身抗-A<sub>1</sub> 抗体。通过一个案与短篇·

# 1 例误食溴鼠灵轻度中毒者凝血功能的改变及其临床应用

马建新,徐忠玉,甘志忠,王少容

(中国人民解放军第一七五医院/厦门大学附属东南医院检验科,福建漳州 363000)

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.23.093

文献标识码:C

文章编号:1673-4130(2013)23-3272-01

溴鼠灵是长效超华法林类抗凝血杀鼠药——第 2 代抗凝血杀鼠剂<sup>[1]</sup>。溴鼠灵通过抑制维生素 K<sub>1</sub>-2,3 环氧化物降解酶活性,从而抑制肝脏对维生素 K<sub>1</sub> 依耐性凝血因子Ⅱ、V、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ 的合成,引起出血。因其只影响新合成的凝血因子,故只有当血液循环中已合成的凝血因子浓度下降时才出现出血倾向,中毒后经过一段时间才有出血发生,且急性中毒临床症状持续时间长<sup>[2]</sup>。此药在我国农村应用率最广,对狗猫科动物毒性最强,如人误服(尤以小儿误服其毒饵者最为多见)可引起急性中毒,是基层医院急诊最常见的危重症<sup>[1-2]</sup>。发现的迟早和

O 细胞吸收后的放散液和不同细胞反应可以知道吸附在自身细胞上的抗体为抗-A<sub>1</sub> 抗体,且该抗体在 4 °C 有增强反应,符合 IgM 抗体的特征。再结合 37 °C 和抗人球蛋白介导下的反应可判断该抗 A<sub>1</sub> 抗体为 IgM 抗体。此外,当用 A<sub>1</sub> 细胞吸收后血浆完全不被 A<sub>1</sub> 细胞凝集证明抗-A<sub>1</sub> 反应活性完全被去除了。经测定该抗-A<sub>1</sub> 抗体在室温条件下滴度为 4。其盐水反应阳性,和 A 型血液交叉不相合。如患者需要输血可以考虑输注 O 型洗涤红细胞。

该病例 IgG 型直接抗人球蛋白实验弱阳性,然而其放散液中仅检测出 IgM 抗-A<sub>1</sub> 抗体。其原因有待分析。临床资料该患者未发生溶血症状,其贫血与自身抗-A<sub>1</sub> 抗体无关。自身抗体的产生往往跟患者的免疫状态密切相关,而该患者没有明显的免疫系统疾病,且患者 1 周后出院时复查 ABO 血型与本文上述结果一致,其自身抗-A<sub>1</sub> 抗体的产生是否与其肺部感染有关有待进一步研究。

国外有报道 ABO 血型自身抗体的病例中有 2 例抗-A 抗体、2 例抗-A<sub>1</sub> 抗体,均为 IgM 抗体,2 例抗-A 抗体发生溶血反应,2 例抗-A<sub>1</sub> 未发生溶血反应<sup>[3-4]</sup>。本例报道与国外报道情况符合。Obukhova 等<sup>[5]</sup> 报道自身 ABO 系统抗体和同种 ABO 抗体与 ABO 抗原反应的抗原决定簇稍有差异,其产生机制有待进一步研究。

## 参考文献

- 林甲进,张瑛. A2B 亚型伴有抗-A<sub>1</sub> 抗体 1 例[J]. 中国实验诊断学,2008,12(5):683.
- 刘素芳,苗天红,范道旺,等. A 型肝脏移植患者产生抗-A<sub>1</sub> 例[J]. 中国输血杂志,2012,25(3):278.
- Rogers VB, Reid ME, Ellisor SS, et al. Auto-anti-A<sub>1</sub>: another cause of ABO discrepancy[J]. Transfusion,1981,21(1):92-95.
- Szymanski IO, Roberts PL, Rosenfield RE. Anti-A autoantibody with severe intravascular hemolysis[J]. The New England journal of medicine,1976,294(18):995-996.
- Obukhova P, Korchagina E, Henry S, et al. Natural anti-A and anti-B of the ABO system: allo- and autoantibodies have different epitope specificity[J]. Transfusion,2012,52(4):860-869.

(收稿日期:2013-06-28)

抢救措施的合理与及时是影响抢救成功最重要的因素。本文就本院收治的 1 例该病的急诊患者血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆纤维蛋白原(FIB)、国际标准化比率(INR)等常规凝血指标进行分析,并探讨误食溴鼠灵轻度中毒者经治疗后上述指标的变化及临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 患者,女,11岁,1个月前误食溴鼠灵(约 10 mL),当时即有恶心、腹部绞痛、无呕吐等;1周(下转封 3)

(上接第 3272 页)

后因反复鼻腔出血，皮肤散在出血点(无寒战、发热，无皮疹、瘙痒，无四肢关节疼痛，无腹胀、腹痛，无尿频、尿急、尿痛)，于当地县医院就诊，查凝血功能明显异常，予以每日肌内注射“维生素 K<sub>1</sub>”、血浆及冷沉淀等治疗 1 月，症状明显好转，但仍有鼻及嘴唇反复出血，全身皮肤黏膜散在出血点，为进一步诊治，来本院治疗，门诊拟“急性溴鼠灵中毒”收入本院血液科。该患者既往肝功、凝血功能等均正常。本院每日对其予以维生素 K<sub>1</sub> (10 mg，肌内注射，1 次/d)，并根据患者情况适当的输注冷沉淀凝血因子预防出血。因该药半衰期长，需不间断治疗并定期复查凝血功能，嘱咐患者定期来院复查并治疗。

**1.2 方法** 检测患者在未治疗前及每次住院治疗过程中常规凝血指标，总计 22 次。采集静脉血标本 2.7 mL，注入含有 0.3 mL 的 109 mmol/L 枸橼酸钠的塑料真空采血管中，即 1:9 比例充分混匀，以 3 500 r/min 速度离心 15 min，分离血浆待检。PT、TT、APTT、FIB 等测定采用法国 STAGO 公司生产的 STA Compact 全自动血凝分析仪。每次实验必须保证仪器的性能，本院质控品和试剂均由法国 STAGO 公司生产。试剂的配比严格按照该公司的指示说明操作，保证试剂的精确配比后再配质控品。质控品试剂盒中有正常和异常两个水平的质控血浆，即 1 和 2 号质控品。加入 1 mL 纯化水，然后混匀，注意不能颠倒混匀，只能沿着管壁让冻干的粉剂和复溶水充分混合，复溶后的质控物在室温中(18~25 ℃)稳定 30 min，盖上盖子备用。保证质控的在控，按照做常规标本的操作做该样本。记录下每次的数据，并整理汇总。

**1.3 注意事项** 采血过程要防止组织损伤而导致外源性凝血因子混入，影响实验结果。试管标本总量为(3.0±0.2)mL，否则会影响检验结果。当与抗凝剂(109 mmol/L 枸橼酸钠)比例由 9:1 降至 7:1 时，APTT 测定结果会显著延长；当降至 4.5:1 时，PT 测定结果会显著改变。采血后须及时混匀标本，防止凝集、凝块或凝固。脂血或溶血标本对结果有影响。采血应避免溶血和脂血，故患者应尽量空腹或避免在输入脂肪乳过程中或其后 8 h 内采血。离心时间必须充分，严格按照 3 500 r/min 速度离心 15 min。

**1.4 统计学处理** 以上检测的凝血项目的生物参考区间分别如下，PT：11~15 s、TT：14~21 s、APTT：28~43 s、FIB：2.0~4.0 g/L、INR：0.8~1.2<sup>[3]</sup>；线性范围如下，PT：10.0~97.1 s、TT：13.0~118.4 s、APTT：20.0~126.6 s、FIB：0.6~12.0 g/L。

## 2 结 果

与生物参考区间相比较，该患者 PT、APTT 明显延长，TT 和 INR 基本正常或延长，FIB 部分减少，见表 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。该患者 PT 和 APTT 大致呈正相关性，其他 3 项变化不大，见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。该患者 FIB 减少不明显，少量减少，见图 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。检测数据总体反映该患者继发性凝血功能障碍。

## 3 讨 论

溴鼠灵中毒症状主要表现为：腹痛、背痛，恶心、呕吐、牙龈出血及全身多处(皮下，关节等)出血<sup>[4]</sup>。误食后会引起肺毛细血管通透性加大，血浆大量进入肺组织，导致肺水肿。呕吐、口

吐白沫，继而腹泻、咳嗽、呼吸困难、精神沉郁，黏膜发绀，鼻孔流出泡沫状血色黏液。数小时后，引起腹痛、不食、呕吐、昏迷嗜睡、窒息、腹泻、便血。呕吐物含黑血，暗处可见磷光，并有乙炔气味。严重者运动失调、狂吠，体温升高和酸中毒，最后四肢挣扎，痉挛。四肢僵直，直至肌肉痉挛，由于缺氧导致死亡。目前多数中毒案例为口服中毒。轻度中毒主要表现头痛、头晕、乏力、恶心、呕吐、口唇麻木、酒醉感。仅表现为皮肤黏膜的浅部出血，不伴或仅有轻度贫血，表现为皮肤黏膜出血点、瘀斑；中度中毒：除皮肤黏膜出血表现外，伴有深部肿胀形成，或伴中度贫血，常伴有肌肉及关节疼痛；重度中毒：出血情况波及 2 个或以上的器官系统，并有严重出血倾向，出血重度贫血。除皮肤黏膜出血外，患者还伴有呕血、黑便、血尿、月经量增多等<sup>[1-4]</sup>。

溴鼠灵属于第二代抗凝血杀鼠剂，属香豆素类，为高毒杀鼠剂，毒理作用主要是阻碍凝血酶原的合成，提高毛细血管通透性和脆性，损害微血管，导致大出血而死亡<sup>[4]</sup>。文献报道，溴鼠灵在血液的半衰期为 56 d，全部排出时间可达 209 d<sup>[5]</sup>。其长效作用机制是：(1)与维生素 K<sub>1</sub>-2,3 环氧化物还原酶有极强的亲和力；(2)从多靶点阻断维生素 K<sub>1</sub>-2,3 环氧化物合成循环；(3)肝脏蓄积；(4)因其高脂溶性和肠肝循环而获得较长的生物半衰期<sup>[5]</sup>。这些毒物的潜伏期比较长，一般为 3~5 d，并有蓄积作用，且持续作用时间长。维生素 K<sub>1</sub> 是特效解毒药<sup>[6]</sup>。

临床发现此类鼠药中毒者，早期催吐、急性中毒补血，补充维生素 K<sub>1</sub>；对于亚急性中毒，皮下注射维生素 K<sub>1</sub>，直到凝血时间正常后，改为口服维生素 K<sub>1</sub>，15~30 mg，每天 2 次，连续 4~6 d。剂量视情况而定。严重的需输新鲜全血 10~20 mL/kg 体重，前半段要快，后半段 20 mL/min<sup>[7]</sup>。华法令、鼠敌中毒有时需 1 个月，应用巴比妥盐镇静或轻度麻醉辅助治疗。注意：保险起见，只要怀疑是这类中毒，均应立刻口服维生素 K<sub>1</sub>。

急性溴鼠灵轻度中毒者易继发凝血功能障碍，需长期治疗并定期复查凝血功能，应嘱咐患者定期来院复查并治疗<sup>[8-9]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] 张文武. 急诊内科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2000：518-520.
- [2] 张淑爱. 内科学[M]. 郑州：河南科学技术出版社，2006：259-261.
- [3] 熊立凡. 临床检验基础[M]. 2 版. 北京：人民卫生出版社，2003：102-110.
- [4] 杨志寅. 内科危重病学[M]. 2 版. 北京：人民卫生出版社，2006：815-818.
- [5] 王贤才. 临床药物大典[M]. 山东：青岛出版社，2000：589-590.
- [6] 江明性. 新编实用药物学[M]. 北京：科学出版社，2005：374-375.
- [7] 陈新谦，金有豫，汤光. 新编药物学[M]. 北京：人民卫生出版社，2011：525-527.
- [8] 陈兴华，戴碧涛，于洁，等. 灭鼠药致继发性凝血功能障碍 13 例诊治分析[J]. 中华儿科杂志，2010,48(8):629-632.
- [9] Olmos V, López CM. Brodifacoum poisoning with toxicokinetic data[J]. Clin Toxicol(Phila), 2007,45(5):487-489.

(收稿日期：2013-06-28)