



本期內容

超級華法林中毒

- 簡介 1
- 華法林和超級華法林為何可引致出血? 2
- 超級華法林中毒的原因 2
- 超級華法林中毒的臨牀表徵 3
- 調查超級華法林中毒個案 3
- 治理超級華法林中毒個案 4
- 全球的情況 4
- 本港的情況 5
- 2020年的超級華法林中毒個案群組 10
- 給市民的建議 11
- 參考 11

簡介

現今使用的殺鼠劑大多屬於干擾血液凝固的抗凝血化合物(又稱“薄血藥”),令老鼠出血過量而死亡。

除害劑(包括殺鼠劑)在香港受《除害劑條例》(第 133 章)規管。該條例訂明任何人除非持有有效的除害劑牌照,否則不得輸入、製造、售賣(包括零售)或供應任何註冊除害劑。華法林和數類超級華法林都屬於根據第 133 章在香港註冊的除害劑。

抗凝血殺鼠劑對防治鼠患非常有效,但其潛在風險亦不容忽視。事實上,人們可經飲食、吸入或經皮膚接觸而受到殺鼠劑的侵害。人們如受到這些殺鼠劑的侵害,特別是抗凝血功效持久的超級華法林,或會出現致命的凝血病(血液凝固異常)。





華法林和超級華法林為何可引致出血？

上世紀五十年代和六十年代初期，人們引入基於華法林的殺鼠劑作滅鼠之用¹。華法林會干擾老鼠體內合成凝血因子，令老鼠於服食含華法林的餌後出血而死。超級華法林在上世紀七十年代研發自華法林，是功效持久的抗凝血殺鼠劑，能夠解決老鼠對華法林產生耐藥性的問題^{2,3}。溴敵隆、溴敵拿鼠、鼠得克和噻鼠靈均屬超級華法林的化合物。這些抗凝血殺鼠劑目前已廣泛應用於住宅、工業和農業的設施中。

華法林和超級華法林的原理是抑制維生素 K 環氧化物還原酶這種酶複合體，令身體無法將維生素 K 循環再用。身體缺乏維生素 K，令依賴維生素 K 的凝血因子 II、VII、IX 和 X 的合成受阻，導致凝血時間延長⁴。

超級華法林的藥效遠高於華法林，半衰期也長很多。溴敵拿鼠的半衰期介乎 16 至 36 天^{5,6,7}，溴敵隆的半衰期則介乎 10 至 24 天^{8,9}，而華法林在人體內排出的半衰期估計約 36 至 42 小時^{10,11}。因此，人體如受到超級華法林的侵害，凝血時間會大大延長，導致出血的臨牀情況出現。

超級華法林中毒的原因

超級華法林中毒的常見原因包括意外攝取及企圖服藥自殺¹²，較少見的原因則包括暗地裏使用超級華法林^{13,14}、蓄意下毒、精神狀況出現問題¹⁵、因從事某職業而受到超級華法林的侵害¹⁶、與消遣性藥物混合使用¹⁷。



超級華法林中毒的臨牀表徵

病人如受到超級華法林的侵害，體內儲存的維生素 K 和活性凝血因子會被耗盡，導致凝血異常的情況出現。一般而言，病人通常在受到超級華法林侵害的 48 小時內能驗出凝血異常的情況¹⁸，出血症狀則會較遲(通常在受到超級華法林侵害後 3 至 9 天內)出現⁴。

意外受到超級華法林的侵害的病人一般只會攝取少量毒物，並沒有病徵。攝取大量或長期重複攝取超級華法林的病人多半會出現明顯的血尿、黏膜出血、腸胃出血、軟組織出血、與損傷程度不相稱的出血、內臟出血等可能導致貧血的發生。最常見的臨牀表徵為伴隨腹痛或腰痛且有明顯的血尿^{5, 6, 18}。

凝血異常的情況或會持續多個月，病人也可能會反覆出血^{19, 20}。嚴重失血者會出現休克、昏迷，甚至死亡。因超級華法林中毒而死亡的個案多半與顱內出血有關²¹。

調查超級華法林中毒個案

殺鼠劑中毒個案在本地臨牀工作中並不常見。雖然如此，如病人出現原因不明的出血及／或凝血時間延長，特別是當施行標準治療對病人無效時，我們有理由懷疑病人是華法林／超級華法林中毒。

有些病人明確表示曾經接觸抗凝血殺鼠劑，並有出血及／或凝血異常的症狀和徵象，這些個案顯然屬於超級華法林中毒。然而，有些病人並不願提供有關接觸抗凝血殺鼠劑的資料。如病人出現原因不明的出血，進行凝血功能的血液測試以檢測病人是否有凝血異常的情況尤為重要。病人如攝取足以導致凝血異常及／或出血的超級華法林，凝血指標一般在 12 至 24 小時內變得異常，並在 36 至 72 小時內達至高峯⁵。醫護人員從臨牀血液或尿液樣本若檢測出長效超級華法林，便能確診為超級華法林中毒^{8, 22, 23, 24}。



治理超級華法林中毒個案

市民如意外攝取殺鼠劑，必須盡快求醫。

病人出現出血或凝血異常的症狀，需接受下述治療：經靜脈注射或服用口服維生素K及／或輸入含凝血因子的血液製品。

有些病人因未能按醫護指示定時服用口服維生素K，而須長期住院接受靜脈注射治療²⁵。鑒於受到超級華法林的侵害而引致的凝血異常情況可持續多月，病人往往須長期接受門診護理及遵從醫護的指示以完成整個治療。

全球的情況

縱觀全球，受到抗凝血殺鼠劑侵害的個案多數發生在幼童身上。他們通常攝取了少量殺鼠劑，且沒有出現明顯凝血異常^{18, 26, 27, 28, 29, 30}，當中大多屬意外情況。相比起來，涉及成人的個案大多無法確定其接觸華法林的來源為何。有些人直認是故意的(如企圖自殺)，但大部分人在就醫初期都沒有報告自己曾接觸殺鼠劑^{31, 32, 33, 34}。

在美國，受到超級華法林侵害的個案約有90% 是兒童；逾30% 病人須住院治療，2% 最終發病或死亡，而個案大多報稱是意外。根據記錄，人們是經由以下途徑接觸華法林的：吸入、皮膚接觸及口服。血尿是最常見的臨牀表徵，而死亡個案往往涉及顱內出血³⁵。

在中國東部，導致華法林中毒的主因計有自殺(19.7%)、意外(12.0%)，兇殺(0.8%)再次之，但大部分驗出華法林 (67.5%)的中毒個案其原因始終不明。在相關血液樣本中，溴敵隆是最常被驗出的抗凝血殺鼠劑，其次是溴敵拿鼠³⁰。



多處的流行病學研究發現，在因超級華法林而中毒的個案中，許多都查不出接觸到此化合物的原因，一再說明如病人有原因不明的出血症狀，追查其凝血指數異常的原因是有必要。

本港的情況

衛生署收到有潛在公共衛生影響的中毒個案呈報後，會調查病人接觸有關毒物的因由，並實施流行病學相關措施來限制受影響人數。

由2012年至2021年11月，衛生署共接獲17宗超級華法林中毒個案的通報(圖1)，每年各有1至3宗不等。個案以男性居多(12男5女)，年齡介乎24至85歲(中位數為54歲)(圖2、3)。

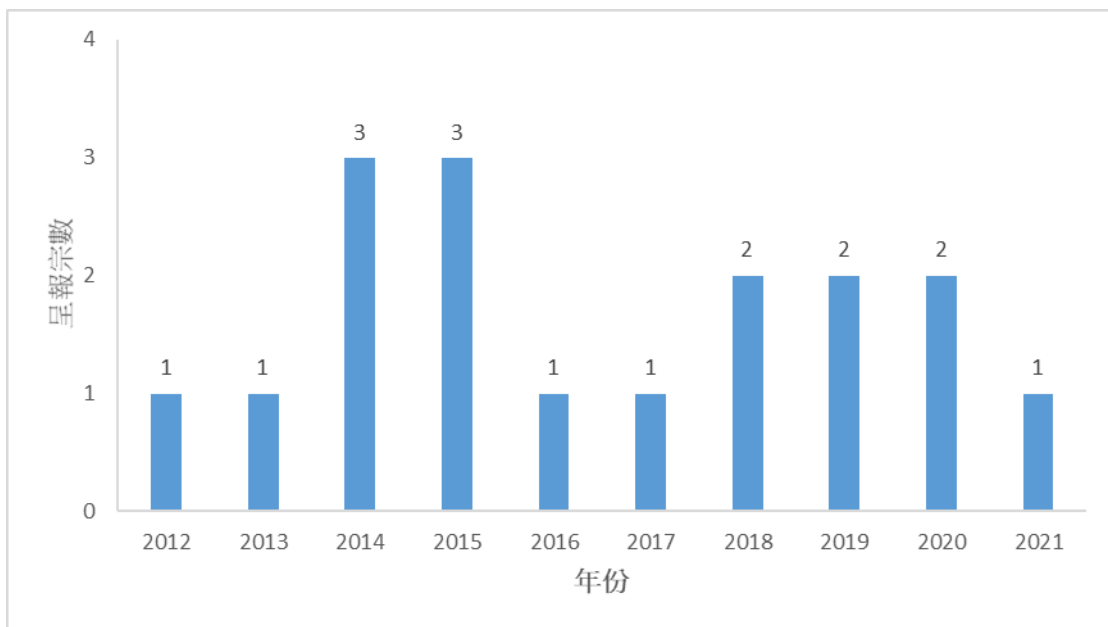


圖1：2012年至2021年(截至2021年11月)超級華法林中中毒呈報宗數

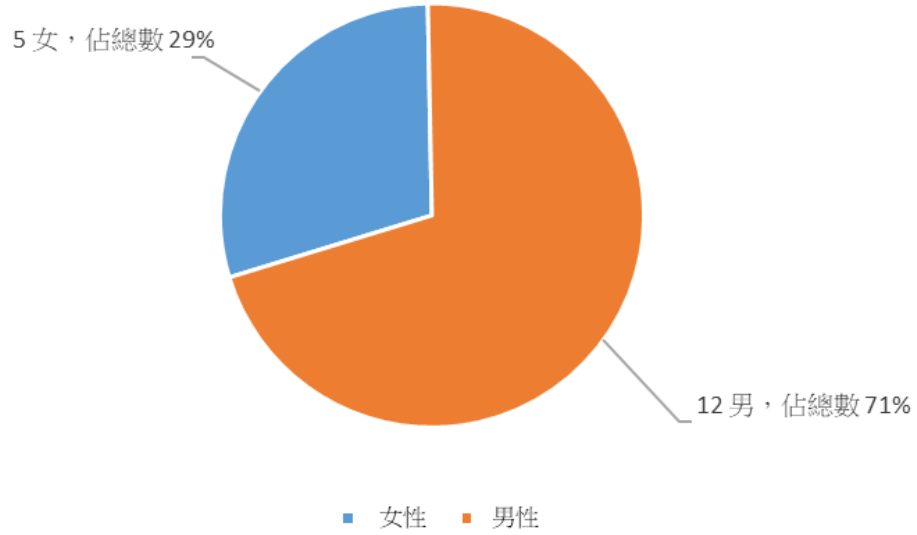


圖2：2012年至2021年(截至2021年11月)超級華法林中中毒個案的性別分布

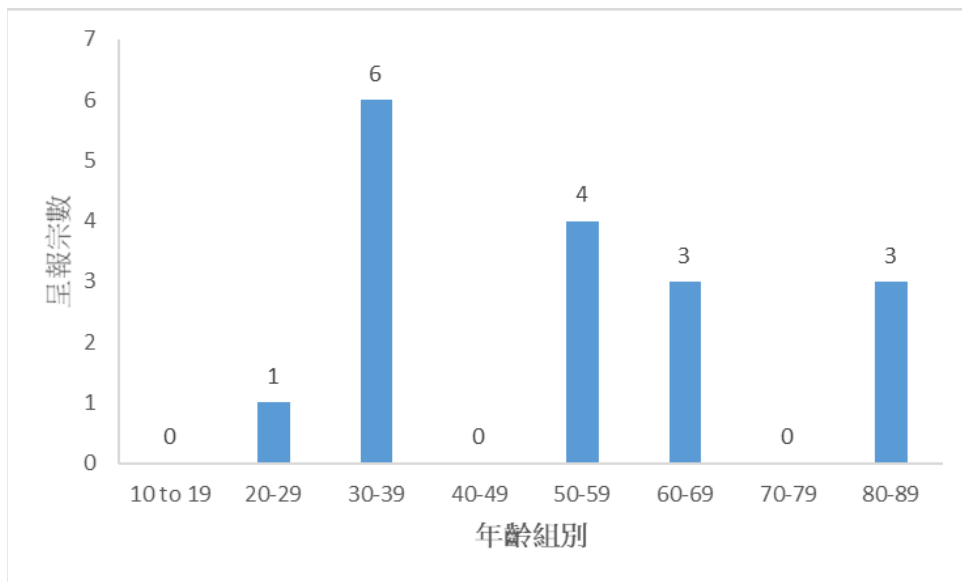


圖3：2012年至2021年(截至2021年11月)超級華法林中中毒個案的年齡分布



臨牀表徵

大多數病人(17人中有16人, 佔總數94.1%)出現症狀, 剩餘1人(佔總數5.9%)沒有病徵, 該名病人得到臨牀診症是由於同一家庭的另一成員屬超級華法林的中毒個案。出現病徵的病人大多有出血及/或凝血異常¹的情況, 包括明顯的血尿(11人, 佔總數 64.7%)、牙齦出血(4人, 佔總數 23.5%)、咯血(2人, 佔總數11.8%)、血腫(2人, 佔總數11.8%)、唾液或嘔吐物帶血(2人, 佔總數11.8%)、瘀傷(1人, 佔總數 5.9%), 以及其他如腰痛、上腹痛及暈眩等症狀(6人, 佔總數35.3%)(圖4)。

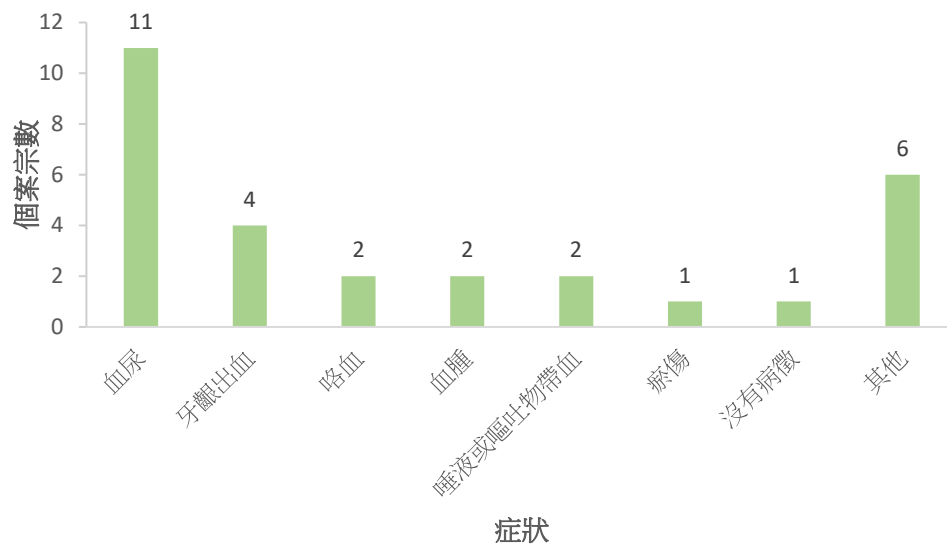


圖4：2012年至2021年(截至2021年11月)超級華法林中毒個案的臨牀表徵

* 大多數病人出現多於1種症狀。

除了上述沒有病徵的個案外, 其餘個案的病人均須入院(17宗個案中有16宗, 佔總數94.1%); 沒有病人須要入住深切治療部, 也沒有病人因中毒而死亡。



除了該宗沒有病徵的個案外，其餘個案的病人(17宗個案中有16宗，佔總數94.1%)都有凝血指數異常的情況。在所有個案中，病人的血清都驗出超級華法林，有4宗個案(23.5%)的尿液樣本亦驗出超級華法林。溴敵隆是最常驗出的超級華法林(17宗個案中有15個，佔總數88.2%)，其次是溴敵拿鼠(9宗，佔總數52.9%)及鼠得克(1宗，佔總數5.9%)² (圖5)。有1宗個案驗出鼠得克，基於鼠得克並未根據香港法例第133章在本港註冊成為除害劑，衛生署將個案呈報漁農自然護理署(“漁護署”)作跟進。鑑於該個案病人聲稱他是意外地攝取從自己工作地點附近的後巷收集得來的殺鼠劑，漁護署到涉事場所進行實地調查，但其間並未發現任何違反法例第133章的不當情況，亦無法確定殺鼠劑的確實來源。漁護署向涉事場所的管理處派發教育宣傳單張並給予建議及指導他們工作時如何安全地使用殺鼠劑，以提高他們警覺和避免受到殺鼠劑侵害。衛生署亦有就個人衛生及殺鼠劑的正確貯存及棄置方法向病人及其家屬提供健康指引，並提醒他們萬一意外受到殺鼠劑侵害時，務必馬上求醫。

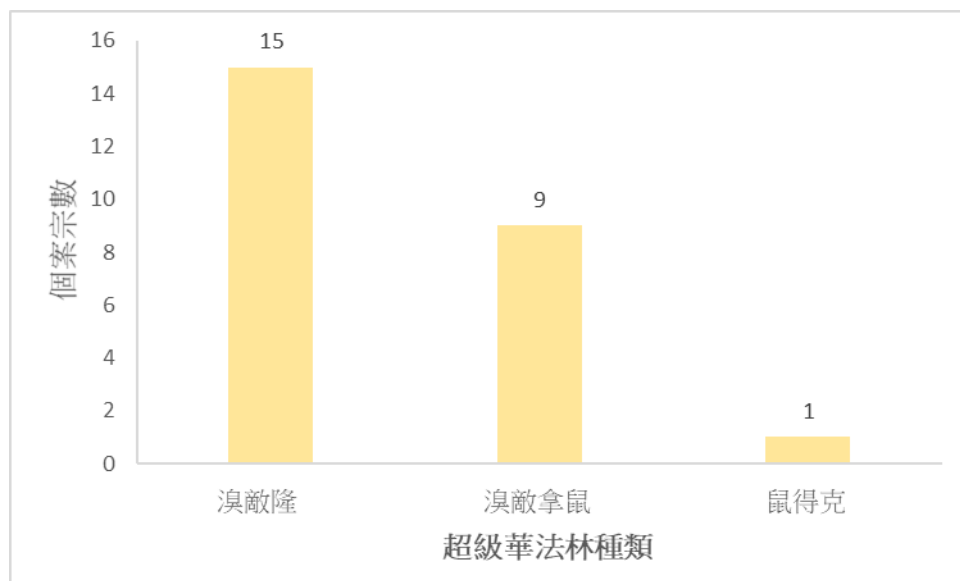


圖5：2012年至2021年(截至2021年11月)相關個案病人接觸的超級華法林類別

* 某些病人受到多於1種超級華法林的侵害。



接觸超級華法林的途徑

大部分本地個案均未能確定超級華法林的來源，這情況正好與其他地方的流行病學調查結果相似。在17宗個案中，只有2宗(11.8%)報稱確曾接觸過殺鼠劑，其餘個案的病人均不曾記起曾接觸過殺鼠劑或老鼠。在其中1宗個案的家中採集的食物樣本檢測到含有溴敵隆。然而，隨後的調查發現，沒有證據顯示食物在零售商和進口商層面受到溴敵隆的污染。因此無法確定有關食物樣本受到溴敵隆污染的確切來源。

根據2010年至2014年在第三層臨牀毒理學受託化驗室進行的本地研究，最常接觸到的超級華法林為溴敵隆(91.7%)和溴敵拿鼠(25%)，情況與目前的調查結果相近。69.4% 的超級華法林中毒個案在企圖自殺期間受到毒物侵害，2.8%屬意外，其餘27.8% 的途徑不明³³。

治療

大部分個案同時獲輸含凝血因子的血液製品及處方維生素K(9宗，佔總數52.9%)，或只獲處方維生素K(7宗，佔總數41.2%)，作治療之用。無病徵個案(1宗，佔總數5.9%)的病人無須接受治療(圖6)。

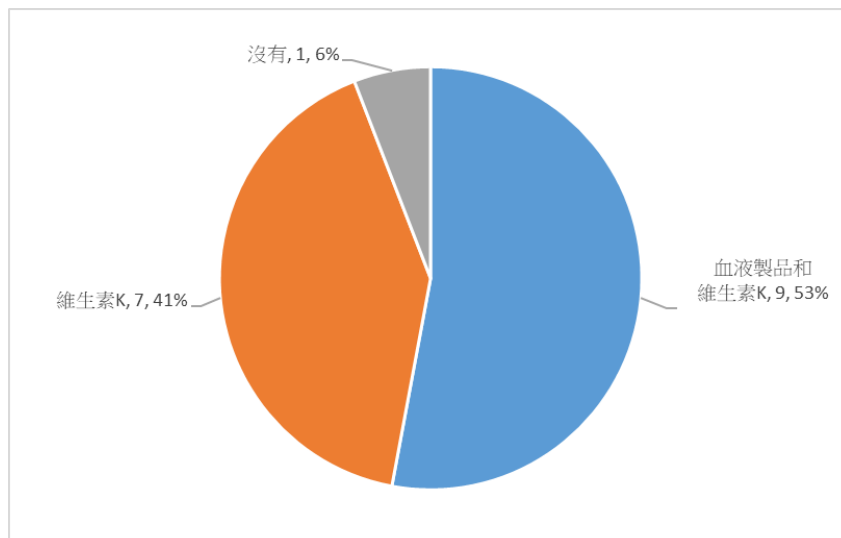


圖6：2012年至2021年(截至2021年11月)按治療方案劃分的17宗超級華法林個案分布



2020年的超級華法林中毒個案群組

過去10年，本港出現過1個超級華法林中毒個案群組，涉及兩宗個案。該兩宗個案於2020年發生，事主分別為1名母親(個案1)及其兒子(個案2)。

個案1涉及的女士59歲，案發時並無服用華法林。她出現腰痛、下腹痛和明顯的血尿而送院。調查發現其凝血指數異常且有貧血的情況，而凝血因子檢測顯示依賴於維生素K的凝血因子II、VII和X均有所下降。她的血清樣本亦驗出溴敵隆。醫院為她處方維生素K及輸入血液製品，出院時則向她處方口服維生素K，其後劑量逐步遞減至治療完成。她的凝血指數在其後覆診中逐漸回復正常，血清樣本亦未再驗出溴敵隆。

個案2涉及的男子37歲，是個案1事主的兒子，過往一直健康良好，亦無服用華法林。他在公立醫院接受驗血檢測，以檢視凝血指數和超級華法林水平。結果顯示他的凝血指數正常，但其血清樣本則驗出微量溴敵隆。他一直沒有出血症狀，未見任何病徵，亦毋須留院。

兩名病人均不曾記起有接觸過殺鼠劑。他們均否認自己有自殺傾向，亦未察覺任何人對他們圖謀不軌。有關部門得到病人同意後進行家訪，沒有發現任何可疑物品，亦未發現任何殺鼠劑或老鼠。在病人家中收集所得的食物樣本則送往檢測，查驗是否含有超級華法林，結果並未在任何樣本驗出溴敵隆。換言之，有關部門全面查悉病人病歷、進行家訪及檢測食物樣本後，均未發現兩人有接觸過殺鼠劑的任何跡象，兩宗超級華法林個案中殺鼠劑的來源仍屬未知。



給市民的建議

除害劑(特別是殺鼠劑)只應在絕對必須的情況下使用。

為減低意外受到除害劑(包括殺鼠劑)侵害的風險，市民切記：

- ◆ 除害劑須儲存在遠離食物、飲料及飼料的地方，亦須遠離兒童。
- ◆ 觸摸任何除害劑後，必須徹底清洗雙手。
- ◆ 不應重用除害劑的容器作其他用途。
- ◆ 除害劑用後須作一般廢物處置。
- ◆ 若意外攝取除害劑，無論有否症狀，均須盡快求醫。

有關安全及正確使用除害劑的進一步資訊，請參閱漁護署網站：https://www.afcd.gov.hk/tc_chi/quarantine/qua_pesticide/qua_pes_safe/qua_pes_safe.html

參考

1. Hadler MR, Buckle AP. Forty five years of anticoagulant rodenticides - past, present and future trends. Proc Fifteenth Vertebr Pest Conf. 1992
2. Hadler MR, Shadbolt RS. Novel 4-hydroxycoumarin anticoagulants active against resistant rats. Nature. 1975;253:275-277
3. Lund M. Comparative effect of the three rodenticides warfarin, difenacoum and brodifacoum on eight rodent species in short feeding periods. J Hyg (Lond). 1981;87:101-107
4. Chong YK, Mak TW. Superwarfarin (Long-Acting Anticoagulant Rodenticides) Poisoning: from Pathophysiology to Laboratory-Guided Clinical Management. Clin Biochem Rev. 2019;40(4):175-185.
5. Hollinger BR, Pastoor TP. Case management and plasma half-life in a case of brodifacoum poisoning. Arch Intern Med. 1993 Aug 23;153(16):1925-8. PMID: 8250654.
6. Stanton T, Sowray P, McWaters D, Mount M. Prolonged anticoagulation with long-acting coumadin derivative: Case report of a brodifacoum poisoning with pharmacokinetic data. Blood. 1988;73:310a.
7. Weitzel JN, Sadowski JA, Furie BC, Moroosse R, Kim H, Mount ME, Murphy MJ, Furie B. Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: clinical and metabolic studies of three cases. Blood. 1990 Dec 15;76(12):2555-9.
8. Lo VM, Ching CK, Chan AY, Mak TW. Bromadiolone toxicokinetics: diagnosis and treatment implications. Clin Toxicol (Phila) 2008;46:703-10.
9. Vindenes V, Karinen R, Hasvold I, Bernard J-P, Mørland JG, Christophersen AS. Bromadiolone poisoning: LC-MS method and



- pharmacokinetic data. *J Forensic Sci.* 2008;53:993–6.
10. O'Reilly RA, Aggeler PM. Studies on coumarin anticoagulant drugs. Initiation of warfarin therapy without a loading dose. *Circulation.* 1968 Jul;38(1):169-77.
 11. Beinema M, Brouwers JR, Schalekamp T, Wilffert B. Pharmacogenetic differences between warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost.* 2008 Dec;100(6):1052-7.
 12. Chua JD, Friedenbergr WR. Superwarfarin Poisoning. *Arch Intern Med.* 1998;158(17):1929–1932.
 13. Miller MA, Levy PD, Hile D. Rapid identification of surreptitious brodifacoum poisoning by analysis of vitamin K-dependent factor activity. *Am J Emerg Med* 2006;24:383.
 14. Tecimer C, Yam LT. Surreptitious superwarfarin poisoning with brodifacoum. *South Med J.* 1997 Oct;90(10):1053-5.
 15. Lipton RA, Klass EM. Human ingestion of a "superwarfarin" rodenticide resulting in a prolonged anticoagulant effect. *JAMA.* 1984;252:3004- 3005
 16. Merette SA, Harrington DJ, Shearer MJ, Savidge GF. The Diagnosis and Monitoring of Superwarfarin Poisoning by Liquid Chromatography-Electrospray Ionisation-Tandem Mass Spectrometry. *Blood* 2005 Nov; 106(11):4030-4030
 17. Waijen SA, Hayes D Jr, Leonardo JM. Severe coagulopathy as a consequence of smoking crack cocaine laced with rodenticide. *N Engl J Med* 2001;345:700–1
 18. Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, Vale JA. Anticoagulant rodenticides. *Toxicol Rev.* 2005;24(4):259-69. doi: 10.2165/00139709-200524040-00005.
 19. Bruno GR, Howland MA, McMeeking A, Hoffman RS. Long-acting anticoagulant overdose: brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med.* 2000 Sep;36(3):262-7.
 20. Watts RG, Castleberry RP, Sadowski JA. Accidental poisoning with a superwarfarin compound (brodifacoum) in a child. *Pediatrics.* 1990 Dec;86(6):883-7.
 21. Bradberry, S., Vale, A. Warfarin and anticoagulant rodenticides. *Medicine.* 2016 Mar;44(3):201
 22. US CDC's case Definition for long-acting anticoagulant (superwarfarin) at <https://emergency.cdc.gov/agent/superwarfarin/casedefinition.asp>
 23. Rubinstein I, Weinberg G, van Breemen R, Hershov RC, Feinstein DL. Treatment for long acting anticoagulant rodenticide poisoning - beyond INR monitoring? *Toxicol Commun.* 2018;2:59–61.
 24. Gunja N, Coggins A, Bidny S. Management of intentional superwarfarin poisoning with long-term vitamin K and brodifacoum levels. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:385–90.
 25. Chua JD, Friedenbergr WR. Superwarfarin Poisoning. *Arch Intern Med.* 1998;158(17):1929–1932.
 26. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report
 27. Smolinske SC, Scherger DL, Kearns PS, Wruk KM, Kulig KW, Rumack BH. Superwarfarin poisoning in children: a prospective study. *Pediatrics.* 1989 Sep;84(3):490-4.
 28. Mullins ME, Brands CL, Daya MR. Unintentional pediatric superwarfarin exposures: do we really need a prothrombin time? *Pediatrics.* 2000 Feb;105(2):402-4.
 29. Ingels M, Lai C, Tai W, Manning BH, Rangan C, Williams SR, et al. A prospective study of acute, unintentional, pediatric superwarfarin ingestions managed without decontamination. *Ann Emerg Med.* 2002 Jul. 40(1):73-8.
 30. Yan H, Zhu L, Zhuo X, Shen M, Xiang P. Anticoagulant rodenticide intoxication in east China: a three-year analysis. *Forensic Sci Res.* 2016;1:22–7.



31. Wu Y-F, Chang C-S, Chung C-Y, Lin H-Y, Wang C-C, Shen M-C. Superwarfarin intoxication: hematuria is a major clinical manifestation. *Int J Hematol.* 2009;90:170–3.
32. Hong J, Yhim H-Y, Bang S-M, Bae SH, Yuh YJ, Yoon S-S, et al. Korean patients with superwarfarin intoxication and their outcome. *J Korean Med Sci.* 2010;25:1754–8.
33. Ng WY, Ching CK, Chong YK, Ng SW, Cheung WL, Mak TW. Retrospective Study of the Characteristics of Anticoagulant-Type Rodenticide Poisoning in Hong Kong. *J Med Toxicol.* 2018;14:218–28.
34. Yan H, Zhu L, Zhuo X, Shen M, Xiang P. Anticoagulant rodenticide intoxication in east China: a three-year analysis. *Forensic Sci Res.* 2016;1:22–7.
35. King N, Tran MH. Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management. *Transfus Med Rev.* 2015 Oct;29(4):250-8.
36. AFCD, how to choose and store pesticides. Available at https://www.afcd.gov.hk/english/quarantine/qua_pesticide/qua_pes_safe/files/HowtoChooseStoreHouseholdPesticides.pdf

編輯組：

何家慧醫生、蘇佩嫦醫生、周楚耀醫生、黃建豪醫生、方蕙醫生、李慧賢女士、歐陽瑞圻女士及朱景熹先生

本刊物由衛生署出版

聯絡單位: 衛生署衛生防護中心非傳染病處毒物安全監察組

香港灣仔皇后大道東213號胡忠大廈22樓

如對本刊物有任何意見或疑問，請聯絡我們，電郵是 toxicovigilance@dh.gov.hk

版權所有