

白眉蛇毒血凝酶应用于动脉瘤性蛛网膜下腔出血的临床观察

罗靖

(安徽医科大学第一附属医院神经外科,合肥 230022)

【摘要】目的 了解白眉蛇毒血凝酶在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的作用。**方法** 收集 2013 年 1 月~2015 年 12 月共 421 例明确诊断为动脉瘤性蛛网膜下腔出血的病例,分为观察组 202 例和对照组 219 例,对照组仅使用氨甲环酸,而观察组联合使用白眉蛇毒血凝酶和氨甲环酸,对比两组在出血率以及新发脑梗死的发生率。**结果** 观察组的再出血率为 1.00%,对照组的再出血率为 5.48%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组的栓塞事件再发生率观察组为 6.44%,对照组为 8.68%,两组对比无明显统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 联合使用白眉蛇毒血凝酶可以降低动脉瘤性蛛网膜下腔出血的再出血率,且不会增加缺血并发症的发生率。

【关键词】 白眉蛇毒血凝酶;动脉瘤;蛛网膜下腔出血

Clinical observation of hemocoagulase for injection in aneurysmal subarachnoid hemorrhage LUO Jing. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, neurosurgery, Hefei 230022, China.

【Abstract】Objective To understand the role of hemocoagulase in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Methods** 421 cases of diagnosed as aneurysmal subarachnoid hemorrhage were collected in our hospital from 2013 to 2015, including 219 cases in the control group, 202 cases in the observation group, the control group only used tranexamic acid, and the observe group combined using hemocoagulase and tranexamic acid. Then compared two groups clinical efficacy and complications incidence. **Results** The observation group rebleeding rate was 1.00%, the control group rebleeding rate was 5.48%, Contrasts in the two groups was statistically difference ($P < 0.05$), and the rate of embolic events in observation group was 6.44%, and the control group was 8.68%, The differences between the two groups were non significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The combined use of hemocoagulase and tranexamic acid can reduce the rebleeding rate of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and does not increase the incidence of ischemic complications.

【Key words】 Hemocoagulase; Cerebral aneurysm; Aneurysmal subarachnoid hemorrhage

动脉瘤性蛛网膜下腔出血约占蛛网膜下腔出血的 85%,是严重损伤中枢神经系统,并对全身多个器官产生病理影响的急性脑血管疾病^[1]。其治疗主要有针对动脉瘤的外科手术治疗(包括开颅手术、介入栓塞术)和针对蛛网膜下腔出血带来的脑损伤及其并发症的治疗,其中内科治疗主要包括抗纤维蛋白溶解

药物治疗、血压控制、癫痫的防治等^[2]。其中抗纤维蛋白溶解药物在蛛网膜下腔出血治疗中具有重要地位,因其可以降低早期的再出血率^[3]。目前,主要推荐药物是氨甲环酸或者氨甲己酸,而白眉蛇毒血凝酶作为临床上止血药物的一线用药,其在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的治疗作用尚不明确,因此本文总结了

表 3:患儿不良反应发生率比较 [例(%)]

分组	例数	胃肠道反应	喉部异常	肝肾轻度损伤	发生率
观察组	42	1 (2.38)	1 (2.38)	0 (0.00)	2 (4.76)
对照组	42	6 (14.29)	2 (4.76)	2 (4.76)	10 (23.81)

为咳嗽、发热、多汗、厌食、疲倦等,其易反复发作,且病情重、久治不愈^[3]。患儿胸部 X 线主要表现为双肺纹理增深,若不能及时给予有效治疗方法,可能会发展为化脓性肺病^[4]。临床常用抗生素行对症治疗,而抗生素仅对部分感染患儿有效,不能预防复发,此外使用中易出现耐药菌,影响患儿身体健康。

有研究显示^[5],儿童反复呼吸道感染存在机体免疫功能降低,自我调节能力显著下降情况,导致炎症反应增强,体温升高,随之出现扁桃体肿大、咳嗽等症。因此,本研究对反复呼吸道感染患儿应用常规药物同时给予糖皮质激素,能迅速缓解患儿症状、体征,有效防止呼吸道重复感染,降低不良反应如恶心呕吐、声音嘶哑、喉部刺激等发生率。

布地奈德能抑制前列腺素类物质的合成,减少炎症递质和细胞因子的释放,同时减少内源性致热源,降温和抗炎效果明显;可降低血管通透性,显著减少炎症充血、白细胞浸润、血浆渗出现象,使溶酶体稳定性良好,提高机体对致炎物质抵抗能力,减轻炎症损伤,促使炎症吸收^[6]。雾化吸入布地奈德具有局部作用强、用量少等特点,能快速实现抗炎、解痉效果,可直接对气道起作用,吸收良好;此外局部药量浓度高,药量仅为全身用量的几十分之一,有较好安全性,比较适用于儿童。

本研究结果显示,观察组患儿发热消退时间、肺啰音消失时间、咳嗽消失时间、扁桃体肿大消失时间比对照组短,观察组呼吸道感染发作持续时间、抗生素使用天数比对照组短,观察组患

儿感染次数比对照组少,观察组患儿不良反应发生率比对照组低。提示布地奈德能缩短患儿发热消退时间、肺啰音消失时间、咳嗽消失时间、扁桃体肿大消失时间,减少呼吸道感染发作持续时间、抗生素使用天数,同时减少感染次数,降低不良反应发生率。有研究显示^[7],儿童反复呼吸道感染采用糖皮质激素治疗,能减少感染次数,降低抗生素用量,快速缓解症状和体征,较少不良反应。

综上所述,布地奈德混悬液雾化吸入治疗儿童反复呼吸道感染的临床疗效明显,可为临床提供参考依据。

参考文献

- [1] 姜德华,姜秀凤,王丽娟,等. 匹多莫德治疗儿童反复呼吸道感染的临床疗效. 中国药物经济学, 2016, 11 (1): 31-33.
- [2] 冷报浪,梁斌,王洪峰,等. 固本宁肺方对接受吸入激素治疗的慢阻肺患儿呼吸道感染的影响. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (6): 1279-1282.
- [3] 尹丽明,陈红华,冯晓英. 细菌溶解产物联合布地奈德治疗儿童反复呼吸道感染支气管炎的临床研究. 现代药物与临床, 2016, 31 (8): 1273-1277.
- [4] 毛国庆. 免疫调节方法治疗儿童反复呼吸道感染的临床疗效分析. 中国药物与临床, 2016, 16 (7): 1062-1064.
- [5] 谢顺英. 吸入肾上腺皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂治疗儿童支气管哮喘临床疗效观察. 临床医学工程, 2017, 24 (5): 625-626.
- [6] 陈汉梅. 肺炎支原体下呼吸道感染应用糖皮质激素治疗的疗效分析. 基层医学论坛, 2016, 20 (20): 2781-2782.
- [7] 杨惠华. 糖皮质激素雾化吸入治疗小儿急性下呼吸道感染临床疗效观察. 医药论坛杂志, 2015, 36 (1): 130-131.

我院近3年使用白眉蛇毒血凝酶治疗的421例动脉瘤性蛛网膜下腔出血的病例,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 基本资料

收集2013年~2015年期间入住我院的537例蛛网膜下腔出血患者,入院后随机分为单纯使用氨甲环酸组和使用氨甲环酸+白眉蛇毒血凝酶双联抗凝组,后均经全脑DSA或开颅手术证实为颅内动脉瘤的患者共421例(非动脉瘤性蛛网膜下腔出血排除本研究),再按照术前用药情况分为对照组和观察组,其中对照组219例,观察组202例。两组性别比例、年龄、术前等待时间均无显著性差异($P > 0.05$),具体见表1。

表1:两组基本资料对比

组别	病例数	性别比例	平均年龄(岁)	术前等待时间(h)
对照组	219	1:1.33	46.7±4.6	48.4±5.5
观察组	202	1:1.35	47.2±4.7	48.2±5.3
χ^2/t 值	—	0.01	1.1	0.38
P 值	—	0.94	0.27	0.70

1.2 方法

将入院后的自发性蛛网膜下腔出血病例随机分为对照组以及观察组,两组内科常规的治疗方法相同,入院后均给予尼莫地平预防脑血管痉挛、脑保护剂、脱水剂、预防癫痫、补液治疗。在此基础上,对照组仅给予氨甲环酸注射液0.4g静滴,bid,而观察组给予氨甲环酸注射液0.4g静脉滴注bid+白眉蛇毒血凝酶1单位静脉推注qd,使用时间为入院至手术当天(含手术当天),再根据造影或开颅手术结果将非动脉瘤性蛛网膜下腔出血病例排除本研究外。

1.3 疗效评价标准

患者入院时均行头颅CT检查,若患者在术前出现病情变化,经头颅CT证实为再出血,或者术后第1天复查头颅CT证实为颅内出血较术前明显增加的为无效,若术前、术后头颅CT检查示颅内出血较术前大致相仿或者减少的则为有效。

1.4 并发症观察指标

根据入院时头颅CT以及出院时复查头颅CT情况,了解入院期间有无新发脑梗死,同时尽可能排除手术对脑血管的影响,将术后术区周围的新发的脑梗死排除在本研究外。

1.5 统计学方法

应用SPSS 17.0软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

其中对照组的无效率为5.48%(12/219),而观察组的无效率为1.00%(2/202),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.27$, $P = 0.02$),具体见表1。

表2:两组疗效比较[n(%)]

组别	例数	无效	有效
观察组	202	2 (1.00)	200 (99.00)
对照组	219	12 (5.48)	207 (94.52)

2.2 两组入院治疗期间新发脑梗死情况

观察组新发脑梗死13例(6.44%),对照组新发脑梗死19例(8.68%),两组患者新发脑梗死的例数未见明显统计学差异($\chi^2 = 0.75$, $P = 0.39$)。

3 讨论

颅内动脉瘤的发生病因尚不明确,但其发生部位多在颅内

动脉分叉、分支或迂曲处,尤其是Willis环^[4],这使得颅内动脉瘤出血特点有异于其他颅内出血。研究表明,颅内动脉瘤的再出血好发于蛛网膜下腔出血(SAH)的近期,尤其是SAH后24h内,发生率为4%,以后每天增加1%,至2周内累计为20%,死亡率达50%~70%,因此,应尽一切努力防止其发生,而早期闭塞动脉瘤是最可靠的方法^[5]。

由于动脉瘤治疗的特殊性以及我国现阶段医疗条件的限制,并不是所有的患者均能在早期得到有效的外科手术干预,因此早期的内科干预尤为重要。白眉蛇毒血凝酶是长白山蝮蛇毒中提取纯化,在血管损伤后的止血过程中发挥作用^[6],其机制为白眉蛇毒血凝酶降解纤维蛋白原生成纤维蛋白A,同时生成大量可溶的纤维蛋白I单体,后者在血管破损处聚合为纤维蛋白I多聚体进而促进血小板聚集,促进血栓的形成并加以巩固,在血管破损处达到初期止血效应^[7]。而抗纤溶药物的作用主要机制在于竞争性抑制纤溶酶原在纤维蛋白上吸附,从而防止其激活,保护纤维蛋白不被纤溶酶所降解和溶解,最终达到止血效果。在动脉瘤初次破裂出血后的患者,对其动脉瘤破口血栓的加固尤为重要,白眉蛇毒血凝酶在止血作用的机制上与抗纤溶药具有协同作用,而本研究也证明,在联合两种止血药物的情况下,可以明显降低早期破裂动脉瘤的再出血率。

动脉瘤性蛛网膜下腔出血的治疗除了内科对于再出血的预防外,如何预防缺血事件的发生也是非常重要的课题。研究发现,白眉蛇毒血凝酶对血小板的数目以及血小板的聚集率无明显影响,临床上推荐的用药剂量不会对用药前后的凝血四项产生影响^[8]。因此白眉蛇毒血凝酶的作用靶点仅在破损的血管上,而对未破裂血管无影响,因此不会增加临床上血栓事件的发生率。本研究也证明了,联合使用白眉蛇毒血凝酶并不会增加颅内栓塞的可能性。

综上所述,白眉蛇毒血凝酶联合抗纤溶药物在早期的动脉瘤性蛛网膜下腔出血中作用效果确切,且不会增加临床上缺血事件的发生率。

参考文献

- [1] Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2012, 43 (6): 1711-1737.
- [2] 徐跃桥,王宁,胡锦,等.重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识(2015). *中国脑血管病杂志*, 2015, 12 (4): 215-225.
- [3] Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*, 2005, 62 (3): 410-416.
- [4] 黄庆,李铁林,凌峰.颅内动脉瘤的血流动力学. *国外医学(脑血管疾病分册)*, 2004, 12 (10): 768-770.
- [5] 刘承基,凌峰. *脑脊髓血管外科学*. 北京: 中国科学技术出版社, 2013: 186.
- [6] Tang SS, Zhang JH, Tang BS, et al. Biochemical and hemostatic mechanism of a novel thrombin-like enzyme. *Thromb Res*, 2009, 124 (5): 631-639.
- [7] KANG ZW, SHI k HUANG GZ. Enzymology characteristic and mechanism of action of reptilase. *Journal of Snake*, 2001, 13 (1): 59-61.
- [8] Shi Y, Zhao J, Tang S, et al. Effect of hemocoagulase for prevention of pulmonary hemorrhage in critical newborns on mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*, 2008, 45 (3): 199-202.