

蛇毒血凝酶雾化吸入治疗咯血一例报告

潘雯* 金知萍** 吕迁洲

(复旦大学附属中山医院药剂科 上海 200032)

摘要 一例老年女性肺癌患者伴咯血,考虑到该患者的肺癌及房颤病史,静脉使用止血药物有血栓形成风险,因此在此在药师的建议和监护下,该患者采用了蛇毒血凝酶雾化吸入治疗,结果咯血明显减少,且未发生血栓形成等不良事件。

关键词 蛇毒血凝酶 雾化吸入 咯血 血栓风险

中图分类号: R282.74; R730.6

文献标识码: C

文章编号: 1006-1533(2017)23-0067-03

Nebulization inhalation of venom hemocoagulase for the treatment of one case of hemoptysis

PAN Wen*, JIN Zhiping**, LV Qianzhou

(Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT An 87-year-old female with hemoptysis may have had a risk of thrombosis due to her history of atrial fibrillation for more than ten years and a suspected lung cancer when she was going to be treated with intravenous hemostatic drugs. So, she was finally treated with venom hemocoagulase by nebulization inhalation instead of intravenous injection under the advice and supervision of pharmacists. The pharmacist monitored the whole process and found this route of administration was effective and had no adverse reaction in this patient.

KEY WORDS venom hemocoagulase; nebulization inhalation; hemoptysis; thromboembolic risk

1 病史摘要

1.1 入院录

患者,女,87岁。咳嗽咳痰十余年,4个月前无明显诱因下出现阵发性咳嗽,咳少量黄白色黏痰,伴活动后气急。近2个月出现痰中带血,入外院诊治。血肿瘤指标CEA、CA125、CA153、CA199等均升高明显。查胸部增强CT:左肺上叶舌段、左肺下叶阻塞性炎症、阻塞性肺不张、左肺小结节,右肺多发小结节,不排除左肺中央型肺癌伴阻塞性肺炎,双肺转移性病变可能;右下肺支气管扩张;两侧胸膜增厚伴包裹性胸腔积液,右上胸膜结节,少量心包积液。患者家属拒绝支气管镜检查。经BiPAP无创辅助通气、抗感染、化痰平喘、扩血管、利尿等治疗后好转出院。自服吉非替尼250 mg qd治疗2

个月。近1周自觉咳嗽、气急加重,痰中带血,以暗红色痰血为主。伴乏力,偶有心悸,双下肢轻度凹陷性浮肿,无胸痛,无盗汗,无夜间呼吸困难。口服化痰止咳药物效果不佳。此次入院为求进一步诊治。

患者既往发现“慢性支气管炎、支气管扩张”10年余,“高血压、房颤、心功能不全”病史10年余,长期服用“缬沙坦、阿司匹林、美托洛尔、呋塞米、螺内酯”。因咯血,停用阿司匹林1月。无食物药物过敏史。

入院诊断:肺占位性病变;肺部感染;心房颤动;高血压病;慢性支气管炎;支气管扩张症;心功能不全。

出院诊断:左肺腺癌;肺部感染;心房颤动;高血压病;慢性支气管炎;支气管扩张症;心功能不全。

1.2 诊疗经过

患者2月9日入我院,医师给予头孢美唑静脉滴注抗感染、氨溴索静脉滴注化痰,维持缬沙坦、美托洛尔、呋塞米、螺内酯降血压、保护心脏,并重新启用阿司匹林抗血小板预防心脑血管事件。医生接受药师建议,用蛇毒血凝酶雾化吸入治疗咯血。此时血红蛋白为98 g/L。

* 作者简介:潘雯(1986—),女,主管药师。主要从事临床药学工作。E-mail: pan.wen@zs-hospital.sh.cn

** 通讯作者:金知萍(1980—),女,主管药师。主要从事临床药学工作。E-mail: jin.zhiping@zs-hospital.sh.cn

· 药师实践 ·

至2月14日仍有少量痰血，痰涂片见少量异型细胞，倾向于腺癌。因此疑诊为左肺腺癌。2月15日痰血次数明显减少，但患者血红蛋白继续下降，为89 g/L，并出现腹泻。2月16日查粪隐血阳性，遂启用兰索拉唑静脉滴注护胃，药师建议停用阿司匹林，待咯血好转考虑使用华法林预防房颤导致的血栓，医师未采纳，换成氯吡格雷50 mg，qd口服。至2月22日，患者痰血好转，偶有痰中带血，但血红蛋白仍跌至80 g/L，2月24日患者偶有痰中带血，粪隐血阴性，血红蛋白回升至83 g/L，予以出院。

2 讨论

2.1 全身用止血药物治疗咯血与患者高凝情况有矛盾

患者咯血频繁，血红蛋白下降，严重影响生活质量，需用止血药物治疗，但是患者又有房颤和高度疑似肺癌两项重要的血栓形成风险因素。房颤易造成脑动脉血栓栓塞，是脑卒中的独立危险因素，且风险是非房颤者的5倍^[1]。流行病学数据还表明肺癌患者患静脉血栓的风险是普通人的20倍，并且腺癌比鳞癌风险更高^[2]。因此，该患者是动静脉血栓形成的高危人群。目前用于咯血的药物中，垂体后叶素一般用于大咯血，全身不良反应多，本案患者高血压、心功能不全，不宜使用。而氨甲苯酸是抗纤溶药物，须静脉使用，对于房颤患者，血栓形成后如果纤溶抑制，容易导致脑栓塞，也不宜应用。酚磺乙胺能增强血小板聚集性和粘附性，与患者使用的阿司匹林有矛盾。

而蛇毒血凝酶是冻干蛇毒中提取分离得到的血凝酶，说明书中提及可以用来局部给药，其中含有类凝血酶和类凝血激酶，能活化因子V、VII和VIII，并刺激血小板的凝集；类凝血激酶在血小板因子III存在下，可促使凝血酶原变成凝血酶，也可活化因子V，并影响因子X。有研究认为该药在血管损伤后达到初期止血效应，但不打破凝血纤溶平衡，因而不会在正常血管内形成血栓^[3]。

然而仍有一篇文献^[4]报道了一例老年女性行肠镜下结肠息肉治疗术后，静脉给予了蛇毒血凝酶1单位，iv，q8h。由于患者有多项血栓形成的危险因素，用药7d后发生深静脉血栓。而本案患者的动静脉血栓形成的风险比上述病例更高，因此医师药师一致认为静脉使用蛇毒血凝酶有较高的血栓栓塞风险，应避免全身用药，而改为雾化吸入。

2.2 雾化吸入蛇毒血凝酶的依据与疗效

雾化吸入药物，是将药液形成气溶胶的液体微滴或固体微粒，通过吸入沉积于呼吸道和肺泡靶器官，具有无创、作用迅速、全身副作用少的特点。雾化吸入蛇毒血凝酶直接作用于肺部血管破损处，以求避免全身血栓风险和提高局部止血疗效。而说明书（商品名邦亭）用法用量中提到可以局部用药，但未说明可否雾化使用及其方法。药师通过查阅文献发现，国内多项临床试验进行了蛇毒血凝酶雾化吸入与静脉滴注的疗效比较^[5-8]，参与研究的患者有肺癌、肺结核、支气管扩张等，用量为0.5~2单位，溶于2~10 ml生理盐水中，驱动氧流量为3~5 L/min，每天2次雾化吸入。皆发现雾化吸入的总有效率大于静脉滴注，且不良反应发生率低。因此最后决定将白眉蛇毒血凝酶0.5单位加入2 ml生理盐水中雾化吸入，一天2次，驱动氧流量为4 L/min。同时药师做好监护工作：①一些药物中有酚、亚硫酸盐作为防腐剂，可诱发支气管哮喘^[9]，本药品说明书中所列辅料中并没有这些物质，但仍要注意患者吸药时有无喘息、气促、胸闷等表现；②药液直接接触支气管黏膜，可能发生咳嗽、气喘等反射，若反应剧烈应暂停雾化，待分泌物排出后可重新开始雾化，避免剧烈咳嗽引发咯血加重；③注意凝血团块阻塞呼吸道引发窒息的危险，患者若有突发呼吸困难、口唇紫绀或听诊两侧呼吸音不对称时，应立即停止雾化，同时予以吸痰、轻拍背部以利血块或痰液的排出^[6]。

2.3 消化道隐性失血

蛇毒血凝酶雾化吸入治疗7d后，患者痰血减少，但血红蛋白仍在下降。经查，患者腹泻、粪隐血阳性，因此认为是消化道失血所致。药师认为以药物阿司匹林关系最大，建议停用阿司匹林，加用质子泵抑制剂，并且在咯血得到有效控制后，改用华法林预防血栓栓塞。因为停用阿司匹林有利于控制咯血；并且另有文献^[10]比较了华法林、阿司匹林、安慰剂对房颤患者预防血栓的作用，发现华法林组的血栓事件和因血管事件的死亡率显著低于阿司匹林组和安慰剂组，且后两者相差不大。此外，对于高龄房颤患者，在预防栓塞事件上，相对于阿司匹林，数据也更支持华法林抗凝治疗^[11]。因此在预防血栓的作用上，药师也认为可以停用阿司匹林，并且只要没有禁忌证和患者因不方便而拒绝，应该选择华法

林。不过医师选用了氯吡格雷 50 mg 替代阿司匹林。换药后药师继续监护胃肠道的不良反应和咯血情况。至 2 月 24 日出院前粪隐血阴性，血红蛋白回升至 83 g/L，可见消化道出血好转，同时咯血频率也降低为偶有痰中带血，给予出院。

3 小结与体会

临床上经常会遇到出血和血栓的矛盾，在本案例中我们对患者的个体化情况进行了评估权衡，充分认识止血的必要性和全身用止血药的风险，故选择了局部雾化吸入用药来处理矛盾。在用药过程中仔细监护，才使得出血和血栓的平衡得以维持。

参考文献

- [1] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study[J]. Stroke, 1991, 22(8): 983-988.
- [2] Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma[J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(10): 1760-1765.
- [3] 吴广通, 张夏华, 石玉岚. 注射用白眉蛇毒血凝酶止血机制初步研究 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(11): 47-49.
- [4] 张鹏, 李静, 左燕. 大剂量静注蛇毒血凝酶注射液致深静脉血栓 1 例 [J]. 西北药学杂志, 2014, 29(2): 185-186.
- [5] 金伟民, 徐小芹, 赵晓云, 等. 血凝酶不同途径给药治疗肺结核咯血效果观察 [J]. 中国基层医药, 2008, 15(12): 2028-2029.
- [6] 张宏伟, 于晓锋, 董耀众, 等. 超声雾化吸入尖吻蝮蛇血凝酶和凝血酶治疗咯血 [J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(5): 826-828.
- [7] 唐良法, 王丹凤, 吴晓东, 等. 氧气雾化吸入血凝酶治疗咯血临床疗效观察 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(4): 729.
- [8] 吕华亮, 谭世繁. 雾化吸入蛇毒血凝酶治疗支气管扩张并咯血效果观察 [J]. 当代医学, 2014, 20(4): 36, 37.
- [9] 成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家组. 成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家共识 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(2): 105-110.
- [10] Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study[J]. Lancet, 1989, 1(8631): 175-179.
- [11] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 370(9586): 493-503.

(收稿日期: 2017-09-29)

协和发现世界首例HIV抗体阴性艾滋病合并肺卡波西肉瘤

北京协和医院呼吸内科、感染内科、病理科联合报道了世界首例成人HIV抗体阴性艾滋病合并肺卡波西肉瘤病例。该病例也是国内首例、世界第26例经HIV核酸检测阳性诊断的艾滋病。李太生、张弘、王焕玲、钟定荣等的论文发表在最新一期的《临床呼吸杂志》(Clinical Respiratory Journal)上,引起广泛关注。

据悉,卡波西肉瘤(Kaposi, KS)是HIV/AIDS患者常见的机会性肿瘤,也是HIV/AIDS进展到终末期的一个表现。经文献检索,该患者是在成人中发现的世界首例HIV抗体阴性艾滋病合并肺KS,英国曾报道1例儿童患者。论文第一作者、北京协和医院呼吸内科张弘副教授说,本例艾滋病肺KS的影像学及病理学特征都很典型,但在外院一直未获诊断。北京协和医院率先在国内通过病理确诊肺KS,具有开创性意义,有助于提高国内医生对该病的认识。

论文通信作者、北京协和医院感染内科李太生教授说,本例患者在多地多家医院检测HIV抗体及确证试验均无法明确诊断的情况下,通过核酸检测发现患者体内存在高复制的HIV病毒,从而确诊为晚期艾滋病,揭示了HIV核酸检测在艾滋病诊断中的重要价值。目前国内HIV抗体检测的第四代试剂盒非常灵敏,已将HIV/AIDS的窗口期由原来的3个月缩短至3周。因技术门槛及成本等问题,核酸检测并不建议作为HIV/AIDS的常规筛查和诊断手段,但对于HIV早期感染但在抗体检查“窗口期”的人、临床上高度怀疑为晚期艾滋病但抗体检查阴性或者免疫蛋白印迹试验不确定的病例中推荐使用,该建议已由中华医学会感染病分会艾滋病学组写入2015年版《中国艾滋病诊疗指南》。

(摘自新浪网)