

## 注射用白眉蛇毒血凝酶 在创伤性脑损伤患者围术期中的应用

何黎明<sup>1</sup>, 刘保国<sup>1</sup>, 陈招<sup>2</sup>, 肖罡<sup>1</sup>, 曾军<sup>2</sup>, 冯亮<sup>2</sup>

(1. 广东省韶关市粤北人民医院神经外科, 广东 韶关, 512026;

2. 南方医科大学珠江医院神经外科, 广东 广州, 510282)

**摘要:** 目的 探讨注射用白眉蛇毒血凝酶在创伤性脑损伤患者围术期中的应用效果。方法 选取82例创伤性脑损伤患者(ASA I-III级)为研究对象,随机分为治疗组与对照组,每组41例。治疗组术前30 min肌内注入注射用白眉蛇毒血凝酶2 KU;对照组手术开始后静脉滴注氨甲环酸0.25 g至术毕。比较2组手术时间、术中出/渗血量、术后24 h引流量、术前及术后24 h凝血功能指标、记录术后不良反应发生率。结果 治疗组手术时间、术中出/渗血量、术后24 h引流量、术后胃肠道不良反应发生率均显著低于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。2组术前及术后24 h凝血功能指标值、术后再发出血率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 注射用白眉蛇毒血凝酶具有显著的止血作用,可明显缩短手术时间,对凝血功能无影响,值得临床推广应用。

**关键词:** 注射用白眉蛇毒血凝酶; 创伤性脑损伤; 氨甲环酸; 凝血功能; 止血

中图分类号: R 651.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2016)13-011-04 DOI: 10.7619/jcmp.201613004

## Clinical application of hemocoagulase for injection in perioperative patients with traumatic brain injury

HE Liming<sup>1</sup>, LIU Baoguo<sup>1</sup>, CHEN Zhao<sup>2</sup>, XIAO Gang<sup>1</sup>, ZENG Jun<sup>2</sup>, FENG Liang<sup>2</sup>

(1. Department of Neurosurgery, Yuebei People's Hospital, Shaoguan, Guangdong, 512026;

2. Department of Neurosurgery, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510282)

**ABSTRACT: Objective** To explore the clinical efficacy of hemocoagulase for injection in perioperative patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods** A total of 82 patients with TBI (ASA: class I-III) were selected as study subjects and were randomly divided into treatment group and control group, with 41 cases for each group. Treatment group received hemocoagulase for injection 2 KU 30 min before operation, while control group was treated with intravenous injection of tranexamic acid from the beginning to the end of operation. Surgical duration, intraoperative hemorrhagic/errhysis volume, postoperative 24 h drainage volume, as well as preoperative and postoperative 24 h coagulation function indices were compared between two groups, and postoperative rates of adverse reactions were recorded in both groups. **Results** Treatment group was evidently lower than control group in surgical duration, intraoperative hemorrhagic/errhysis volume, postoperative 24 h drainage volume and the rate of postoperative gastrointestinal responses ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). But there was no significant difference between two groups in the preoperative and postoperative 24 h coagulation function indices and the rate of postoperative re-hemorrhage ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Hemocoagulase for injection has significant hemostasis function and can notably shorten surgical duration without influencing patients' coagulation function, so it is deserving to be widely used in clinic.

**KEY WORDS:** hemocoagulase for injection; traumatic brain injury; tranexamic acid; coagulation function; hemostasis

创伤性颅脑损伤(TBI)是世界性的多发疾病,因其高发病率、高死亡率和致残率受到越来越多关注<sup>[1]</sup>。创伤性脑损伤后易形成硬膜外血肿、硬膜下血肿、颅内血肿等,严重威胁患者生命健康。一旦患者出现突然的意识状态改变或意识障碍呈进行性加重、颅内压显著增高症状(剧烈恶心、呕吐、视乳头水肿)、瞳孔大小不等、高度提示有脑疝形成,应及时行开颅手术治疗,以挽救生命。但是术中及术后出血给患者的临床治疗带来较大难度,注射用白眉蛇毒血凝酶是一种从蛇毒提取的含有凝血酶和类凝血激酶的复合制剂,其止血作用明显,安全可靠<sup>[2]</sup>,已广泛应用于关节镜手术<sup>[3]</sup>、腹部手术<sup>[4]</sup>、妇科肿瘤清除术<sup>[5]</sup>等各种手术治疗中。本研究观察了注射用白眉蛇毒血凝酶在创伤性脑损伤患者围术期中的应用效果,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2013年10月—2015年10月粤北人民医院收治的82例创伤性脑损伤患者,随机分为治疗组与对照组,每组41例。对照组男26例,女15例;年龄23~55岁,平均(35.62±2.66)岁;硬膜外血肿17例,硬膜下血肿16例,脑挫裂伤8例;行单侧开颅血肿清除术20例,双侧开颅血肿清除术6例,血肿清除术+去骨瓣减压术11例,血肿清除术+坏死脑组织切除术4例。治疗组男24例,女17例;年龄20~52岁,平均(36.18±2.79)岁;硬膜外血肿19例,硬膜下血肿15例,脑挫裂伤7例;行单侧开颅血肿清除术21例,双侧开颅血肿清除术7例,开颅血肿清除术+去骨瓣减压术10例,血肿清除术+坏死脑组织清除术3例。2组患者肝功能、凝血功能、血小板均正常,无出血倾向或血栓疾病史。2组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

2组均进行开颅血肿清除术术前常规准备。治疗组于术前30 min肌内注射用白眉蛇毒血凝酶2 KU;对照组于手术开始后静脉滴注氨甲环酸0.25 g至术毕。2组术后均进行神经外科常规处理。

凝血功能指标值检测:分别在术前及术后24 h抽取患者静脉血入真空采血管抗凝,随后以

3 000r/min的转速将其离心15 min,分离出不含血小板的血浆以备检测。采用自动凝血仪通过凝固法检测凝血功能指标,包括血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)及血浆纤维蛋白原(FIB)含量。

术中出/渗血量计算:术中出/渗血量=吸引器吸出量+纱布吸血量+敷料吸血量-术中各种冲洗液总量。采取称重差减法得出纱布和敷料的吸血量。

### 1.3 检测指标

记录从手术切皮始至手术结束后头皮缝合完毕所需的时间;比较术中出/渗血量、术后24 h引流量,及术前、术后24 h凝血功能指标值;观察术后再发颅内出血及不良反应情况。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料选用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组手术时间、术中出/渗血量及术后24 h引流量比较

治疗组所需的手术时间、手术过程中的出/渗血量及术后24 h引流量均显著少于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。见表1。

表1 2组手术时间、术中出/渗血量及术后24 h引流量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	手术时间/h	术中出/渗血量 /mL	术后24 h引流量 /mL
对照组( $n=41$ )	4.8±0.9	567.2±70.1	152.9±21.3
治疗组( $n=41$ )	4.3±0.7**	479.6±54.3**	127.8±18.0**

与对照组比较,\*\* $P<0.01$ 。

### 2.2 2组术前及术后24 h凝血功能比较。

2组术后24 h所测的凝血功能指标(PT、TT、APTT及FIB值)与术前相比,虽均有所增加,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。组间比较,2组凝血功能指标均无显著差异( $P>0.05$ )。见表2。

### 2.3 2组术后再发出血率比较

2组均顺利完成手术,对照组术后再发出血4例(9.8%),治疗组1例(2.4%),2组术后再发出血率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。对于术后再发出血患者,均行二次外科手术治疗(颅内血肿清除术)。

表 2 2 组术前及术后 24 h 凝血功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	PT/s	TT/s	APTT/s	FIB/(g/L)
对照组( $n=41$ ) 术前	12.20 $\pm$ 1.00	14.45 $\pm$ 1.06	32.92 $\pm$ 2.90	2.99 $\pm$ 0.33
术后 24 h	12.55 $\pm$ 1.24	14.69 $\pm$ 0.88	33.64 $\pm$ 2.78	2.92 $\pm$ 0.37
治疗组( $n=41$ ) 术前	12.54 $\pm$ 0.95	14.32 $\pm$ 1.26	31.75 $\pm$ 3.38	3.04 $\pm$ 0.29
术后 24 h	12.83 $\pm$ 0.84	14.76 $\pm$ 1.17	32.56 $\pm$ 3.46	2.97 $\pm$ 0.24

## 2.4 2 组术后不良反应情况比较

对照组术后发生胃肠道不良反应 10 例(24.4%), 治疗组 2 例(4.9%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。2 组均未发生其他不良反应。

## 3 讨 论

TBI 是所有年龄阶段的人群共同面临的一个严峻的公共健康问题,是当前导致患者死亡和残疾的重要原因之一<sup>[6]</sup>。出/渗血是开颅手术中的常见问题,影响手术质量和手术进程。氨甲环酸是围术期常用的一种止血药物,作为赖氨酸类似物,它能与纤溶酶和纤溶酶原上的纤维蛋白亲和部分的赖氨酸结合部位吸附,从而抑制纤维蛋白的溶解达到止血作用,但易引起术后静脉血栓和肺栓塞<sup>[7-8]</sup>。

注射用白眉蛇毒血凝酶是从长白山白眉蝮蛇毒中提取、分离出的一种生物类止血剂,其含有的主要成分为类凝血酶和类凝血激酶,主要用于需减少血流或止血的各种医疗情况,如出血性疾病等;也可用于预防出血,如术前用药,可避免或减少手术部位及术后出血<sup>[9]</sup>。两种类酶有相似的酶作用物,在钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )存在的情况下,能活化凝血因子 V、VII 和 VIII,并刺激血小板凝集<sup>[10]</sup>。类凝血激酶在血小板因子 III 存在时,可促使凝血因子 I 转变成凝血酶,并活化凝血因子 V;同时,可使凝血因子 I 裂解,仅生成可溶性纤维蛋白 I,而生成的可溶性纤维蛋白 I 则在纤溶酶的作用下被迅速分解,故无血管内凝血作用<sup>[11-12]</sup>。本研究结果显示注射用白眉蛇毒血凝酶可减少术中出/渗血量及术后 24 h 引流量,止血效果显著,与上述作用机制及特点一致。

血流动力学分析<sup>[13]</sup>显示,注射用白眉蛇毒血凝酶中的类凝血酶具有促使血纤维蛋白优先释放纤维蛋白肽 B 的作用,但对血浆纤维蛋白原含量无明显影响。有报道<sup>[3,14]</sup>指出,注射用白眉蛇毒血凝酶在正常血管内没有促凝血作用,只在血管破裂处发挥促凝血作用,且对正常生理凝血机制

不产生影响,显示其用药安全性。本研究也观察到注射用白眉蛇毒血凝酶术前 30 min 肌内注入对患者的凝血功能无明显影响,表明其在止血过程中,对生理凝血机制无明显影响,与上述报道一致。另外,应用注射用白眉蛇毒血凝酶作为术中止血剂,不受年龄限制,能够应用到各个年龄段,在临床应用中的效果比较满意,作用维持时间较长,价格也较适中,能够减轻患者治疗过程中的经济负担<sup>[15]</sup>。此外,朱春然等<sup>[16]</sup>也报道,使用注射用白眉蛇毒血凝酶治疗的颅脑创伤患者,用药后所产生的胃肠道反应明显少于对照组,与本研究结果相一致。

在本研究中,虽然观察到注射用白眉蛇毒血凝酶术前 30 min 肌内注入,可使治疗组术后再次出血率有所降低( $P > 0.05$ ),考虑可能由于本试验中纳入的患者例数较少,因此,可扩大样本量进一步探究注射用白眉蛇毒血凝酶是否可显著降低患者术后再次出血率。

综上所述,注射用白眉蛇毒血凝酶止血效果满意,可显著缩短手术时间,且对凝血功能无明显影响,安全可靠,值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] Popescu C, Anghelescu A, Daia C, et al. Actual data on epidemiological evolution and prevention endeavours regarding traumatic brain injury[J]. J Med Life, 2015, 8(3): 272 - 277.
- [2] Xu Y Y, Li B L, Jin Y L, et al. Serious anaphylactic shock induced by hemocoagulase agkistrodon during anesthesia in a 5-year-old child[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 4727 - 4730.
- [3] 屈波. 白眉蛇毒血凝酶联合去甲肾上腺素局部冲洗在关节镜手术中的止血效果观察[J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(5): 471 - 472.
- [4] Zeng Z Y, Chen X S. Impact of hemocoagulase on coagulatory function and deep venous thrombosis after abdominal surgery[J]. Chin J Gastrointest Surg, 2012, 15(4): 353 - 356.
- [5] 郑放明, 唐万彪, 龙从凤. 白眉蛇毒血凝酶在子宫肌瘤切除术中的应用[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(18): 2807 - 2808.

- [6] Kolias A G ,Guilfoyle M R ,Helmy A ,et al. Traumatic brain injury in adults [J]. *Pract Neurol* ,2013 ,13( 4) : 228 - 235.
- [7] 魏京霞. 尖吻蝾蛇血凝酶与氨甲环酸中止血效果比较 [J]. *现代临床医学* ,2013 ,39( 1) : 16 - 17.
- [8] 孙加晓,王常松,李恩有. 氨甲环酸在非体外循环冠状动脉搭桥术的应用进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志* ,2013 ,34( 10) : 921 - 924.
- [9] 袁琳,邹小蓉,陈艳梅. 注射用白眉蛇毒血凝酶的临床应用调查分析 [J]. *药物流行病学杂志* ,2015 ,24( 2) : 122 - 124.
- [10] Yang X L ,Ge M K ,Mao D K ,et al. Thrombin Maybe Plays an Important Role in MK Differentiation into Platelets [J]. *Biomed Res Int* ,2016 ,2016: 9313269.
- [11] 胡俊峰,孙元水. 注射用血凝酶在腹腔镜胃癌根治术中止血作用的临床研究 [J]. *实用肿瘤杂志* ,2014 ,29( 4) : 378 - 380.
- [12] 吕骅,朱明炜,崔红元,等. 白眉蛇毒血凝酶对老年腹腔镜胆囊切除患者的止血作用和安全性探讨 [J]. *中华老年医学杂志* ,2013 ,32( 4) : 393 - 396.
- [13] Lü H M ,Li C L ,Dong J C ,et al. Hemostatic effect of hemocoagulase agkistrodon and its mechanism [J]. *J Exp Hematol* ,2008 ,16( 4) : 883 - 885.
- [14] Wei J M ,Zhu M W ,Zhang Z T ,et al. A multicenter ,phase III trial of hemocoagulase Agkistrodon: hemostasis ,coagulation ,and safety in patients undergoing abdominal surgery [J]. *Chin Med J* ,2010 ,123( 5) : 589 - 593.
- [15] 赵阳,杨东辉,马晓霞. 苏灵注射液与邦亭注射液对结直肠癌术后止血疗效的比较 [J]. *实用药物与临床* ,2015 ,18( 5) : 617 - 619.
- [16] 朱春然,李伟,张勇. 邦亭在颅脑创伤治疗中的应用 [J]. *中国医药导报* ,2010 ,7( 28) : 66 - 67.

### ( 上接第7 面)

- [4] 唐峰,杨天和,刘晓桥,等. 室间隔缺损介入封堵肺动脉压力变化规律的研究 [J]. *贵州医药* ,2014 ,38( 1) : 3 - 6.
- [5] Zhao-FengLi. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are positively correlated with pulmonary arterial pressure in atrial septal defect patients [J]. *Regulatory Peptides* ,2013 ,0167 - 0115.
- [6] 张晶. 急性前壁心肌梗死伴心力衰竭患者急诊经皮冠状动脉介入治疗围手术期应用重组人 B 型钠尿肽的心肾保护效应 [J]. *中国危重病急救医学* ,2010 ,15( 11) : 669 - 673.
- [7] B. E. Winkler. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide: a useful tool for the detection of acute pulmonary artery embolism in post-surgical patients [J]. *British Journal of Anaesthesia* ,2012 ,109( 6) : 907 - 910.
- [8] SC Mathai. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis [J]. *Expert Review of Respiratory Medicine* ,2011 ,5( 2) : 267 - 279.
- [9] 张加强. 右美托咪定对风湿性心脏病合并肺高压患者行瓣膜置换术时血流动力学的影响 [J]. *中国医院药学杂志* ,2014 ,34( 6) : 469 - 472.
- [10] 范永峰,张大国,刘秀伦. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压的外科治疗 [J]. *贵州医药* ,2015 ,39( 8) : 710 - 711.
- [11] N. Nickel. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL* ,2012 ,39: 589 - 596.
- [12] VallerieV. Treatment Goals of Pulmonary Hypertension [J]. *Journal of the American College of Cardiology* ,2013 ,62: 73 - 81.
- [13] Badesch D B. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEALRegistry [J]. *Chest* ,2010 ,137: 376 - 387.
- [14] Humbert M. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *EurRespir J* ,2010 ,36: 549 - 555.
- [15] Minai O A. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J RespirCrit Care Med* ,2012 ,185: 400 - 8.
- [16] Oudiz R J. Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Cardiol* ,2010 ,105: 1186 - 91.
- [17] Deboeck G. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension [J]. *EurRespir J* ,2012 ,40( 6) : 1410 - 9.
- [18] 梁阔鹏,黄雪兰,杨丽丽,等. 斑点追踪技术联合 Tei 指数评价肺动脉高压引起的右心功能改变 [J]. *黑龙江医药科学* ,2015 ,38( 2) : 50 - 51.
- [19] 袁瑞雪,陈萍,涂生芬,等. 亚硝酸钠和单硝酸异山梨酯对高肺血流肺动脉高压大鼠肺动脉压力和肺血管重塑的影响 [J]. *第三军医大学学报* ,2015 ,37( 10) : 1001 - 1005.
- [20] 谭晓越,孙兴国,柳志红,等. 肺动脉高压患者心肺运动功能检查的特征性改变及其临床意义初步分析 [J]. *中国实用内科杂志* ,2013( S1) : 65 - 65.
- [21] 魏涵,夏伟,肖卫,等. 肺动脉高压生化指标的相关性分析 [J]. *海南医学院学报* ,2014 ,20( 7) : 119 - 121.
- [22] 卢艳,张雪,张兆华,等. 硼替佐米对大鼠肺动脉高压血管重构及基质金属蛋白酶-9 的影响 [J]. *实用医学杂志* ,2013 ,29( 3) : 368 - 371.
- [23] 姚尖平,熊迈,冯康倪,等. 大鼠野百合碱肺高压模型基质金属蛋白酶-1、基质金属蛋白酶-9 mRNA 的表达 [J]. *中华实验外科杂志* ,2013 ,30( 10) : 88 - 89.
- [24] 魏丽,刘童,刘斌. 雷公藤甲素对实验性肺动脉高压肺脏基质金属蛋白酶 MMP2 和 MMP9 的影响 [J]. *中国当代儿科杂志* ,2007 ,9( 5) : 479 - 483.