

蛇毒血凝酶在腹部手术中止血作用以及对凝血功能的影响

朱明炜 曹金铎 贾振庚 段志泉 刘国津 韦军民 龙海空

【摘要】 目的 评价蛇毒凝血酶在腹部手术中的止血作用和对凝血功能的影响。方法 采用前瞻、随机、双盲、对照和多中心的方法,将 180 例腹部手术患者分为血凝酶组(60 例)、立止血组(60 例)和甘露醇组(60 例),3 组患者具有可比性。术前分 2 次分别注射相应药物,对手术切口出血的止血时间、出血量、单位面积出血量以及机体凝血功能(BT、CT、PT、APTT 和 PLT)等方面进行观察。结果 3 组患者给予不同的药物后,血凝酶组的平均止血时间为 121.6 s,切口出血量为 9.6 g,单位面积出血量 0.2 g,与立止血组结果相似($P > 0.05$),而与甘露醇组结果(分别为 159.2 s、12.5 g、0.3 g)相比,2 组差异有显著性($P < 0.05$);另外,血凝酶和立止血组均能缩短术后 30 min 和术后 1 d 的出血时间,与甘露醇组相比差异有显著性($P < 0.05$)。结论 蛇毒凝血酶对腹部切口毛细血管出血有良好的止血作用。

【关键词】 蛇毒凝血酶; 外科手术; 止血药

Hemocoagulase in abdominal operation and its effect on hemoagglutination ZHU Mingwei*, CAO Jinduo, JIA Zhengeng, DUAN Zhiquan, LIU Guojin, WEI Junmin, LONG Haikong. *Department of General Surgery, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To evaluate the hemostatic role of hemocoagulase in abdominal operation and its effects on coagulation. **Methods** 180 patients receiving abdominal operation were studied prospectively by randomized double-blind controlled and multicenter design. They were divided into Hemocoagulase group (60 patients), lizhixue group (60), and manitol hexanitrate group (60). The groups were observed in terms of the effects on hemostatic time, hemorrhagic volume, hemorrhagic volume per square unit, and body coagulation (BT, CT, PT, APTT and PLT) parameters. **Results** The groups received different drugs. The average hemostatic time in the hemocoagulase group was 121.6 s, hemorrhagic volume was 9.6 g, and hemorrhagic volume per square unit was 0.2 g. The similar results were observed in the lizhixue group ($P > 0.05$), but they were significantly different ($P < 0.05$) from those of the manitol hexanitrate group (159.2 s, 12.49 g, 0.3 g). In the hemocoagulase and lizhixue groups hemorrhagic and hemoagglutination time decreased 30 minutes and 1 day after operation. This finding was significantly different from that in the manitol hexanitrate group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hemocoagulase plays a good hemostatic role in the hemorrhagic capillary at abdominal incision.

【Key words】 Reptilase; Surgical procedures, operation; Hemostatics

蛇毒血凝酶(巴曲亭)在临床上主要用于治疗出血性疾病或出血状态,特别是毛细血管出血,可缩短患者出血时间,减少出血量^[1]。我们在北京医院、北京中日友好医院、中国医科大学第一附属医院和白求恩医科大学第一附属医院的普外科用 1 年时间同时对该药进行了临床研究,探讨其在外科手术中的止血作用和安全性。现将结果报告如下。

资料与方法

1. 一般临床资料:外科腹部择期中等手术;年龄在 18~78 岁;肝肾功能、出凝血时间大致正常;需要止血治疗以及获得知情同意的 180 例住院患者进入本研究。体重超过标准体重 $\pm 20\%$;有未能控制的糖尿病、失代偿性甲亢以及肝功能不良(谷丙氨酸氨基转移酶 $> 60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,总胆红素 $> 25.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,尿素氮 $> 10.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,肌酐 $> 132.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)及有失血性休克等原因促成生命体征不平稳持续 24 h 以上等情况的患者不能进入本研究。

2. 方法:按照证据医学的要求^[2],采用前瞻、随机、双盲、多中心、平行和阴、阳性对照的研究设计。

作者单位:100730 卫生部北京医院(朱明炜、曹金铎、韦军民、龙海空);北京中日友好医院(贾振庚);中国医科大学第一附属医院(段志泉);白求恩医科大学第一附属医院(刘国津)

通信作者:朱明炜, Tel: 010-65132266, E-mail: julianz5713@sina.com

用卫生部认可的 NDST 统计软件制作随机码, 入选患者在研究结束时, 按入选时的顺序分出研究组(血凝酶组, 60 例)、阳性对照组(立止血组, 60 例)和阴性对照组(甘露醇组, 60 例), 4 个中心各 45 例(15: 15: 15)同时进行研究。3 组患者术前临床资料见表 1。

表 1 3 组患者在手术前的临床情况(各组 $n=60$ $\bar{x} \pm s$)

项目	立止血组	血凝酶组	甘露醇组
年龄(岁)	50.4±12.9*	52.4±13.3	52.5±15.8*
性别(例)			
男	25	21	31
女	35**	39	29**
身高(cm)	167.5±8.9*	166.3±7.3	166.5±6.3*
体重(kg)	64.7±9.6*	62.0±10.2	63.7±10.9*
手术方式(例)			
胆道手术	46**	46	46**
胃手术	5**	6	3**
结肠手术	3**	2	2**
其他	6**	6	8**
麻醉(例)			
全身麻醉	41	39	36
硬膜外麻醉	19**	21	24**
切口面积(cm ²)	59.8±22.2*	59.7±25.4	51.0±23.8*
完成切口时间(s)	152.0±77.6*	161.2±121.4	135.0±53.3*
手术时间(min)	105.3±56.1*	104.4±45.2	104.1±65.2*

注:立止血组和甘露醇组分别与血凝酶组比较 t 检验, * $P < 0.05$; χ^2 检验, ** $P > 0.05$

研究药物:蛇毒血凝酶(1KU, 沈阳赛诺科技发展有限公司提供)、阳性对照药物:立止血(1KU, 瑞士巴塞素高大药厂)。阴性对照药物:空白赋形剂(甘露醇 30 mg/支, 沈阳赛诺科技发展有限公司提供)。将 3 组药品做成外观、形状、包装一致的样品, 双盲样品由沈阳赛诺科技发展有限公司监制。每一例患者的药品按随机表顺序分别装入相同的密封包装袋, 包装袋上仅注明该药品的随机号和有效期。满足入选标准的患者给予研究顺序的序号, 并指派专人负责给药。研究结束后, 由 2 人将数据录入计算机并核对无误后, 方开盲分组。

3 组患者按方案要求于手术开始前 16~18 h 肌注 1 支相应药物; 术前 30 min, 通过静脉再次滴入 1 支同样的药品。观察方法:腹部手术切口切至皮下肌鞘前组织, 用经过校正的电子表记录时间。将经由电子天平称过重量的干纱布置于切口内, 并每隔 15 s 轻掀起纱布观测切口止血情况、记录出血停止时间。测量吸血后纱布重量, 求出差值。测量切口

长度、深度, 求出面积(长×深×2), 并以每平方厘米切口出血量(g)表示结果, 记录在观察表内。喷射的出血点, 可先用止血钳夹控, 待观测止血效果完成后, 再予结扎或电烙止血处理。观察止血作用的指标是腹部手术切口止血时间和切口出血量以及切口单位面积出血量。同时于术前、术后 30 min、1 d 和 7 d 观察体内凝血功能指标的变化(包括出血和凝血时间、凝血酶原时间、纤维蛋白原、血小板), 以及用药后的不良反应和肝肾等主要脏器功能的变化, 相关检查质量控制卫生部临床检验中心进行。

3. 统计学分析:应用标准统计软件 Statview 在 Mac 微机上进行处理。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 ANOVA 检验, 部分参数应用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1. 止血效果:手术前 3 组患者接受了不同的药物, 其止血时间、切口出血量和切口单位面积出血量的对比见表 2。血凝酶组与立止血组止血时间、切口出血量和切口单位面积出血量等方面结果相似, 差异无显著性意义。血凝酶组与甘露醇组在上述 3 个方面结果的差异有显著性意义($P < 0.01$), 血凝酶组的止血效果明显优于甘露醇组。

表 2 3 组患者术中止血效果对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	止血时间(s)	切口出血量(g)	切口单位面积出血量(g)
立止血组	60	118.9±40.8*	10.0±6.0	0.2±0.2*
血凝酶组	60	125.6±46.9	9.6±2.8	0.2±0.1
甘露醇组	60	159.2±39.2**	12.5±5.4	0.3±0.2**

注:立止血组和甘露醇组分别与血凝酶组比较 t 检验, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2. 凝血功能的变化:3 组患者在用药后各项凝血功能指标的变化见表 3。

3 组患者的血小板、凝血酶原时间和纤维蛋白原等指标在用药后各个观察时间段无明显变化。组间相比, 无统计学意义。出、凝血时间变化在血凝酶组和立止血组结果相似($P > 0.05$); 但与甘露醇组相比在术后 30 min 及术后 1 d 结果的变化值差异有显著性意义($P < 0.05$), 血凝酶组出、凝血时间明显缩短; 用药后第 7 天可恢复正常。3 组患者用药期间未出现不良反应。

讨 论

患者接受中等以下的外科手术, 由创伤刺激产

表 3 3组患者凝血功能变化(各组 $n=60$ $\bar{x} \pm s$)

项目	用药前	术后 30 min	Δ 值	术后 1 d	Δ 值	术后 7 d	Δ 值
出血时间(s)							
立止血组	117.0 \pm 29.1	104.5 \pm 30.0	-12.5 \pm 17.7	112.0 \pm 30.2	-5.0 \pm 15.8	116.5 \pm 33.2	-0.5 \pm 18.7
血凝酶组	115.5 \pm 25.2	105.0 \pm 30.0	-10.5 \pm 21.3	108.5 \pm 27.1	-7.0 \pm 16.9	118.0 \pm 25.2	2.5 \pm 12.7
甘露醇组	117.5 \pm 34.2	119.0 \pm 36.6	1.0 \pm 19.1*	119.0 \pm 31.7	-1.5 \pm 20.2*	120.5 \pm 34.7	3.0 \pm 20.4
凝血时间(s)							
立止血组	371.5 \pm 32.7	353.0 \pm 38.0	-18.5 \pm 21.5	364.5 \pm 34.4	-7.0 \pm 17.8	372.5 \pm 34.6	1.0 \pm 19.1
血凝酶组	371.7 \pm 44.8	365.5 \pm 31.8	-15.2 \pm 36.2	361.0 \pm 33.6	-10.7 \pm 37.1	374.0 \pm 34.7	-2.3 \pm 33.2
甘露醇组	365.0 \pm 31.8	366.0 \pm 34.4	1.0 \pm 19.9*	366.0 \pm 31.2	1.0 \pm 22.8*	369.0 \pm 37.2	4.0 \pm 23.1
凝血酶原时间(s)							
立止血组	12.5 \pm 0.8	12.3 \pm 0.6	-0.0 \pm 0.5	12.6 \pm 0.8	0.2 \pm 1.0	12.8 \pm 1.0	0.4 \pm 1.0
血凝酶组	12.6 \pm 0.8	12.5 \pm 0.6	-0.1 \pm 0.5	12.6 \pm 0.8	0.0 \pm 0.8	12.8 \pm 0.9	0.2 \pm 0.9
甘露醇组	12.6 \pm 0.7	12.3 \pm 0.6	-0.1 \pm 0.6	12.6 \pm 0.7	0.1 \pm 0.7	12.8 \pm 1.0	0.2 \pm 1.0
纤维蛋白原($g \cdot L^{-1}$)							
立止血组	2.7 \pm 0.5	2.5 \pm 0.5	-0.1 \pm 0.2	2.7 \pm 0.4	-0.0 \pm 0.4	2.7 \pm 0.4	0.0 \pm 0.4
血凝酶组	2.7 \pm 0.5	2.5 \pm 0.5	-0.1 \pm 0.2	2.6 \pm 0.4	-0.0 \pm 0.4	2.7 \pm 0.5	0.0 \pm 0.4
甘露醇组	2.8 \pm 0.4	2.5 \pm 0.4	-0.0 \pm 0.3	2.7 \pm 0.5	0.2 \pm 0.4	2.7 \pm 0.4	-0.0 \pm 0.4
血小板($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)							
立止血组	205.1 \pm 45.1	203.2 \pm 40.0	2.9 \pm 10.2	207.2 \pm 45.3	2.1 \pm 23.9	212.8 \pm 45.9	7.7 \pm 31.6
血凝酶组	211.6 \pm 51.2	199.4 \pm 38.9	0.4 \pm 11.2	210.8 \pm 54.6	-0.7 \pm 20.7	214.6 \pm 51.3	3.1 \pm 21.5
甘露醇组	200.9 \pm 48.0	182.3 \pm 36.3	1.4 \pm 11.3	196.9 \pm 49.5	-4.0 \pm 29.9	204.9 \pm 45.3	3.9 \pm 28.5

注: Δ 值, 术后各项检查结果与术前的差值; 立止血和甘露醇组分别与血凝酶组比较 t 检验, * $P < 0.05$

生的凝血因子可以满足体内凝血需要, 一般情况下, 无需给予止血药物治疗。但是, 对于创伤较大的手术患者, 适量给予止血药物可以促进凝血过程, 有利于康复。外科危重症患者, 术前多合并肝功能不良, 加上同时合并的内毒素血症, 不但加重了肝脏负担, 而且抑制骨髓造血功能, 较大影响凝血因子的生成; 另一方面手术创口愈合又增加了凝血因子的消耗, 因此, 此类患者多伴有不同程度的凝血功能障碍^[3]。这种情况下, 合理应用止血药物成为有效的治疗手段。

1. 凝血酶的作用机制: 蛇毒血凝酶的主要成分蝮蛇巴曲酶提纯于巴西矛头蝮蛇蛇毒, 另含少量的磷脂依赖性 X 因子激活物(FAX), 与立止血有相同的来源、结构、组成和质量标准。其作用机理为: 血凝酶能使适量的纤维蛋白原 A α 链上的 Arg16-Gly17 链处降解, 释放出纤维蛋白肽 A, 生成不稳定的可溶性纤维蛋白 I 单体; 在血凝酶的持续作用下, 可溶性纤维蛋白 I 单体聚合成纤维蛋白 I 多聚体, 后者能促进血管破损处的血小板聚集, 加速血小板止血栓形成, 从而促进血管破损处的初期止血; 在血管破损处生理性止血过程形成的凝血酶作用下, 可溶性纤维蛋白 I 单体迅速在 B β 链的 Arg16-Gly17 链处降解, 释放出纤维蛋白肽 B, 从而生成可溶性纤维蛋白

I 单体, 后者在凝血因子 XIIIa 及 Ca^{2+} 作用下交联聚合成难溶性的纤维蛋白丝, 交织成网, 网罗血浆血细胞覆盖在血小板止血栓及其附近, 从而加固血小板止血栓, 起到止血作用; FAX 在血管破损处间接促进凝血酶形成, 从而促进止血效应。在正常血管内蛇毒血凝酶没有血小板聚集作用, 不存在血小板粘附, 也不会释放 PF3, 因此不会激活凝血酶原转变为凝血酶, 故其在正常血管内无凝血作用^[1]。

2. 血凝酶的临床效果: 文献报道, 蛇毒血凝酶可使家兔血中纤维蛋白原含量减少, 缩短血液凝固时间, 而且对血小板数量无影响^[1]。我们将蛇毒血凝酶和立止血、空白赋形剂同时进行对比研究, 观察其对腹部切口皮下组织出血的止血作用。其结果显示: 血凝酶组的平均止血时间为 121.6 s, 切口出血量为 9.59 g, 单位面积出血量 0.2 g; 与立止血组结果相似 ($P > 0.05$), 而与甘露醇组结果(分别为 159.2 s, 12.49 g, 0.29 g)相比, 2 组差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 另外, 血凝酶和立止血组均能缩短术后 30 min 和术后 1 d 的出、凝血时间, 与甘露醇组相比差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 此点符合蛇毒血凝酶的药理作用。理论上蛇毒血凝酶可减少血中纤维蛋白原的量, 本组未能观察到, 可能与病例数较少有关, 其对凝血酶原时间无明显影响。由此可见, 术

前注射 2 次蛇毒血凝酶对腹部切口毛细血管出血有较好的止血效果。此外,应用蛇毒血凝酶后,未发现任何全身及局部不良反应,手术切口均 I 期愈合,肝肾等主要脏器功能无明显变化,可见其安全性较为良好。值得注意的是,蛇毒血凝酶和立止血只对伤口毛细血管出、渗血有作用,较大的动、静脉仍需结扎等外科方法处理。

参 考 文 献

- 1 於东辉,步秀云,张远,等.立止血对血液的作用及毒性研究.北京医科大学学报,1994,26:257-260.
- 2 蒋朱明,黄蕤庭,黎沾良,等.以证据医学的原理探讨谷氨酰胺双肽在肠外营养中的作用.中国医学科学院学报 2000,22:407-409.
- 3 安友仲,杨乃众,祝学光,等.外科危重病患者凝血功能障碍的防治.中华外科杂志,1996,34:348-351.

(收稿日期:2001-11-20)

(本文编辑:王莉)

· 诊治经验 ·

以手术为主的综合治疗大块型肝癌的体会

李明主 李定跃 李明 汪雪源 陈明良 王云良
李元洪 王金波 蒋存兵 胡义辉

我院 1992 年 2 月~2001 年 12 月经外科综合治疗大块型肝癌($> 10\text{ cm}$)143 例,取得满意疗效,现报道如下。

1. 临床资料:本组男 105 例,女 38 例,年龄 29~65 岁,平均 48 岁。肿瘤位于右肝者 97 例(67.8%),左肝者 26 例(18.2%),中肝者 20 例(14.0%)。肿瘤直径 10~15 cm 者 128 例, $> 15\text{ cm}$ 者 15 例,最大直径 23 cm。肝细胞癌 136 例,胆管细胞癌 5 例,肝细胞胆管细胞癌混合型 2 例。合并肝硬化 111 例(77.6%)。酌情行规则性肝切除(19 例),不规则性肝局部切除(82 例),姑息性切除(5 例)。并行肝动脉插管皮下埋泵以利于术后化疗栓塞。对合并门静脉主干癌栓者,同时经肝断面门静脉分支断端或直接纵形切开门静脉主干清除癌栓(7 例);术中行胆总管切开,取出癌栓,并置 T 管引流(2 例);联合施行脾切除,门奇断流 9 例;脾动脉结扎 5 例。有 12 个子灶或转移灶在 B 超引导下用无水酒精注射处理;同时行胆囊切除术 18 例;1 例右肝癌肿侵犯结肠肝曲,切除肝癌的同时行右半结肠切除术。

2. 结果:随访 3 个月至 81 个月,切除手术组 84 例获随访,随访率 83.2%。术后复发 59 例,复发率为 70.2%。切除手术组术后 1、3、5 年生存率为 85.4%、48.2%、11.9%。未切除手术组有 24 例

获得随访,随访率 64.9%,其中有 7 例经 DDS 栓塞化疗后癌肿明显缩小,获得二期切除。未切除手术组术后 1、3、5 年生存率分别为 47.0%、4.2%、0%。术后 1 个月内死亡 3 例,总手术病死率为 2.1%(3/143)。总的术后并发症发生率为 17.5%(25/143),其中切除手术组发生 20 例(14.0%),未切除手术组发生 5 例(3.5%)。包括肝功能衰竭 3 例,胸水 6 例,腹水 3 例,膈下脓肿 1 例,胆瘘 1 例,切口感染 4 例,上消化道出血 2 例,尿路感染 5 例。

3 讨论:对肝癌的治疗采用以外科手术为主的综合治疗模式,肿瘤切除术后 1、3、5 年生存率分别为 85.4%、48.2%、11.9%,与国内几个大的肝癌治疗中心大宗报道相似^[1,2]。中晚期肝癌亦应争取手术切除,对肝癌合并门静脉癌栓或阻塞性黄疸者,切除肿瘤,取出癌栓,解除胆道梗阻可能是最有效的治疗方法^[3]。根治性切除仍是肝癌治疗的主要手段^[4]。对全身情况良好,无严重心、肺、肾功能障碍,凝血机能正常,肝功能正常,肿瘤较局限,无肝外转移的肝癌患者均应争取手术切除治疗。我院的手术切除方式主要以不规则肝切除为主,即距瘤体 2 cm 将肝叶不规则局部根治性切除。中晚期肝癌常合并门静脉癌栓甚至胆道癌栓,经联合门静脉、胆管取栓;由于合并肝硬化,常导致门静脉高压、脾肿大、脾功能亢进。酌情联合施行脾切除,脾动脉结扎,胃贲门周围血管断离或

缝扎,脾肾分流等手术这样大大提高了中晚期肝癌的切除率,延长了患者生存时间,改善生存质量^[5]。肝癌术后复发的治疗,我们的原则是首选手术再切除,其次为瘤内药物、无水酒精注射(PEI)、介入治疗或局部放疗。大肝癌术后预防复发者,经皮肝动脉插管栓塞化疗(TACE),肿瘤缩小后二期切除。在 TACE 的间歇期进行反复多次的 PEI 治疗,延长生命。但对有大量腹水、出血倾向及阻塞性黄疸的病例,PEI 应属禁忌。其他治疗如免疫治疗、中医药治疗、局部放疗等。晚期肝癌患者在积极保肝、全身支持、对症处理的基础上适当给予一些免疫增强剂,中医药治疗,酌情放疗,可减轻患者痛苦,延长生命。

参 考 文 献

- 1 陈孝平,吴在德,裘法祖.171 例巨大肝癌手术切除体会.中华外科杂志,2000,18:6-9.
- 2 郑光琪.巨大肝细胞癌的切除、复发和疗效.中国实用外科杂志,2000,20:215-216.
- 3 陈汉.中晚期肝癌的综合治疗.肝胆胰外科杂志,1998,4:169.
- 4 Tani M, Edamoto Y, Kawai S, et al. Results of 90 consecutive hepatectomies for hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of survival. Semin Oncol, 1997, 24 (2 Suppl 6): S6-1-6.
- 5 郑树森,梁延波.肝癌局部切除与规则性肝段切除的评估.临床外科杂志,1997,5:310.

(收稿日期:2002-01-16)

(本文编辑:王莉)