

蛇毒血凝酶注射液对老年外科止血的临床效果探讨

朱延安¹, 金剑英¹, 张法标¹, 张浩²

(1. 浙江省台州医院 急诊科, 浙江 台州 317000; 2. 川北医学院附属医院 急诊科, 四川 南充 637000)

[摘要] 目的 探讨蛇毒血凝酶注射液对老年人外科止血的效果及评价。方法 选取2011年6月~2012年6月川北医学院附属医院收治的外科手术老年患者150例(60~75岁),采用数字法随机均分为蛇毒血凝酶注射液组($n=50$)、立止血组($n=50$)和生理盐水组($n=50$)。观察3组患者止血时间、手术切口面积、出血量以及机体的凝血功能变化指标。结果 蛇毒血凝酶注射液组的切口出血量为 (9.2 ± 2.7) g,平均止血时间为 (124.5 ± 45.7) s,单位面积出血量 (0.3 ± 0.1) g,与立止血组结果相似;与生理盐水组相比,另外2组与之的差异有统计学意义($P < 0.05$)。另外,蛇毒血凝酶注射液组和立止血组均能缩短术后30 min和术后1d的出血时间,与生理盐水组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 采用蛇毒血凝酶注射液对老年人外科毛细血管出血具有较好的止血效果。

[关键词] 蛇毒血凝酶注射液;外科止血;老年人

[中图分类号] R595.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-1678(2014)03-0100-03

Clinical study on hemostatic of reptilase in elderly surgery bleeding

ZHU Yan-an¹, JIN Jian-ying¹, ZHANG Fa-biao¹, ZHANG Hao²

(1. Department of Emergency, Taizhou Hospital of Zhejiang province, Taizhou 317000, China; 2. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Chuanbei Medical College, Nanchong 637000, China)

[Abstract] Objective To explore and evaluate the hemostatic effects of hemocoagulase in elderly surgery bleeding. Methods 150 cases (60~75 years old) admitted to Affiliated Hospital of Chuanbei Medical College for abdominal operation from June 2011 to June 2012 were used as subject. They were divided radomly into hemocoagulase group (50 cases), reptilase group (50 cases) and physiological saline solution group (50 cases). The hemostatic time, hemorrhagic volume, hemorrhagic volume per square unit, and body coagulation parameters in three groups were observed and compared. Results The hemorrhagic volume in hemocoagulase group was (9.2 ± 2.7) g, average hemostatic time was (124.5 ± 45.7) s, and hemorrhagic volume per square unit was (0.3 ± 0.1) g, which were similar with reptilase group, but significantly different with those in physiological saline solution group ($P < 0.05$). In hemocoagulase and reptilase groups, the hemorrhagic and hemoagglutination time decreased in 30 minutes and 1 day after operation, the differences were statistically significant when compared with physiological saline solution group ($P < 0.05$). Conclusion Hemocoagulase has better hemostatic effect on hemorrhagic capillary in elderly surgery.

[Keywords] hemocoagulase; surgery hemostatic; elderly

外科出血是临床医生行外科手术中的主要困扰之一,合理使用止血药物能减少外科出血。蛇毒血凝酶又名巴曲亭,用于临床上出血疾病的治疗,尤其适用于毛细血管出血,可以缩短出血时间,减少出血量^[1]。本研究以腹部外科手术为例,选取来川北医学院附属医院就诊的150例患者作为研究对象,旨在探讨和评价蛇毒血凝酶注射液对老年人外科止血的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年6月~2012年6月川北医学院附属医院收治的外科腹部择期中等需要止血治疗的手术住院患者150例。纳入标准:①年龄在60~75岁;②肝肾功能、出凝血时间大致正常。排除标准:①肝肾功能不全、糖尿病、甲亢等

特殊病史;②体重超过标准体重的20%;③失血性休克造成生命体征紊乱的患者。将这150例患者按随机数字表法随机分为3组,蛇毒血凝酶注射液组、立止血组、生理盐水组,每组各50例。本实验得到患者知情同意,签署知情同意书,且得到医院伦理委员会的批准。

1.2 治疗方法 根据临床试验的研究原则,采用随机、盲法、对照、平行设计的原则进行研究设计。试验组:蛇毒血凝酶注射液(合肥兆科药业有限公司,国药准字H20060895);阳性对照组:立止血(北京托毕西药业有限公司,国药准字H20031074);阴性对照组:0.9%生理盐水。将3组药物做成外形相同的样品,仅在包装袋上标明编号和有效期。将这些药按编号分别给3组负责人。研究结束后,由负责人录入相对应的药物结果。在术前12h分别给对应的患者肌肉注射1支(1Ku),术前30min再给患者静脉注射相同药物1支。

资助项目:四川省卫生厅科研项目(100141)

作者简介:朱延安,男,本科,主治医师,研究方向:急诊, E-mail: zhuyaya@enzemed.com。

1.3 观察方法与指标 腹部手术切口切至皮下肌鞘前组织,电子表记录时间^[2]。测量切口长度、深度。用电子天平将干纱布称重后,将干纱布放入切口内,并每隔10s轻掀起纱布观察切口止血情况并记录出血停止时间。用电子天平测量吸血后纱布的重量,与干纱布重量之差即为出血量。观察指标为:①切口出血量;②腹部手术切口止血时间;③根据切口面积和出血量计算的切口单位面积出血量;④术前、术后30min、1d和7d观察机体凝血功能的相关指标(包括出血和凝血时间、凝血酶原时间、

纤维蛋白原、血小板)^[3];⑤用药后不良反应。

1.4 统计学方法 应用SPSS17.0对数据进行统计分析,计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,组间治疗前后效果比较采用配对t检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者一般资料对比 术前3组患者在年龄、身高、体重、手术方式等方面差异无统计学意义(见表1)。

表1 3组患者一般资料对比

Tab.1 Comparison of general information in three groups

组别	性别		年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	手术方式(例)			切口面积(cm ²)	完成切口时间(s)	手术时间(min)
	男	女				肝脏手术	胃手术	结肠手术			
血凝酶组	16	34	69.4±5.6	165.5±6.2	63.0±9.9	38	5	5	58.7±24.3	160.2±120.6	105.5±45.3
立止血组	20	30	68.3±4.8	166.4±8.7	64.4±9.6	39	4	7	58.6±21.7	152.3±78.4	106.7±57.1
生理盐水组	26	24	69.5±6.5	166.7±10.5	62.6±10.5	38	6	6	50.0±23.7	137.8±56.3	104.2±64.3

2.2 3组患者术中出血效果的比较 3组患者手术中止血时间、切口出血量、单位面积切口出血量的指标结果显示,蛇毒血凝酶组与立止血组差异不大,但与生理盐水组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$,见表2)。

表2 3组患者术中出血效果的比较

Tab.2 Comparison of effect of bleeding in three groups

组别	例数	止血时间(s)	切口出血量(g)	单位面积切口出血量(g)
血凝酶组	50	124.5±45.7*	9.2±2.7*	0.3±0.1*
立止血组	50	117.6±38.9*	9.8±5.9*	0.2±0.2*
生理盐水组	50	160.3±38.9	12.6±5.3	0.3±0.2

注:与生理盐水组比较,* $P < 0.05$

2.3 3组患者机体凝血功能变化 蛇毒血凝酶组和立止血组患者出血时间和凝血时间的变化差异无统计学意义。与生理盐水组相比,血凝酶组及立止血组在术后30min和术后1d出血时间变化与用药前的差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但蛇毒血凝酶组和立止血组变化差异无统计学意义。术后30min和术后1d血凝酶组和止血组的出血时间与凝血时间均缩短,用药后第7天恢复正常。3组患者的凝血酶原时间、纤维蛋白原、血小板在用药的各个时间段均无明显变化,差异无统计学差异。3组患者用药期间无不良反应发生(见表3)。

表3 3组患者凝血功能变化比较

Tab.3 Comparison of coagulation function changes in three groups

项目	组别	用药前	术后30min	差值	术后1d	差值	术后7d	差值
出血时间(s)	血凝酶组	116.0±26.2	106.3±30.2	-10.4±22.3 ^Δ	109.1±27.3	-6.8±16.7 ^Δ	116.9±25.1	2.4±12.5
	止血组	115.0±28.2	103.2±29.7	-11.7±17.4 ^Δ	113.2±30.1	-4.8±15.3 ^Δ	115.7±33.2	-0.6±17.9
	生理盐水组	116.9±34.1	118.5±37.0	1.3±18.9	118.9±31.4	-1.5±20.1	119.5±33.8	3.1±21.2
凝血时间(s)	血凝酶组	358.9±33.1	341.9±31.2	-15.3±32.9 ^Δ	340.0±32.9	-10.4±36.9 ^Δ	361.9±33.9	-2.4±33.1
	止血组	359.0±30.9	339.1±37.9	-19.0±21.6 ^Δ	343.4±33.9	-7.0±18.9 ^Δ	369.3±33.8	1.2±18.8
	生理盐水组	350.0±32.1	340.1±29.9	1.1±20.2	346.1±30.2	1.2±23.1	362.0±36.7	4.0±23.1
PT(s)	血凝酶组	12.5±0.9	12.4±0.5	-0.1±0.6	11.8±0.7	0.1±0.7	12.7±0.9	0.2±0.8
	止血组	12.4±0.9	12.2±0.5	-0.0±0.6	11.9±0.7	0.2±0.1	12.7±1.1	0.4±1.1
	生理盐水组	12.4±0.8	12.3±0.5	-0.1±0.5	11.9±0.6	0.1±0.7	12.7±1.0	0.2±1.0
FIB(g/L)	血凝酶组	2.8±0.6	2.6±0.5	-0.1±0.2	2.7±0.4	-0.0±0.3	2.7±0.5	0.0±0.5
	止血组	2.8±0.6	2.6±0.5	-0.1±0.2	2.7±0.4	-0.0±0.3	2.7±0.5	0.0±0.5
	生理盐水组	2.9±0.5	2.6±0.4	-0.0±0.4	2.8±0.5	0.3±0.2	2.7±0.4	-0.0±0.4
PLT(10 ⁹ /L)	血凝酶组	210.3±44.5	195.3±38.3	0.5±10.9	208.2±53.8	-0.8±20.6	213.9±50.0	3.4±20.9
	止血组	203.2±44.1	201.3±39.8	2.7±11.1	205.1±44.3	2.0±22.9	210.0±44.3	7.5±30.1
	生理盐水组	197.3±46.9	180.3±34.9	1.5±10.8	194.9±48.9	-3.9±28.9	205.8±44.9	3.8±28.4

^Δ $P < 0.05$,与生理盐水组比较,compared with saline group

3 讨论

外科手术中,创伤和应激反应能刺激机体产生凝血因子来满足机体对凝血的需要,所以一般不需要药物止血。但对于外

科重症患者,尤其是老年患者,随着年龄的增长,他们的各项生理机能退化,会引起较多并发症,使得行使外科手术治疗时难度加大^[4-5]。一方面由于术前多合并肝功能不良和内毒素血症,会

使骨髓造血功能受抑制,凝血因子的生成受到较大影响,另一方面,手术时间较长,会影响伤口的愈合^[6]。为使患者早日康复,应合理利用止血药物。

蛇毒血凝酶的主要成分为巴曲酶,提纯于巴西矛头蝮蛇毒蝮蛇,另含少量的磷脂依赖性 X 因子激活物 (factor X activator, FAX)。本研究阳性对照组为立止血组,其与蛇毒血凝酶有相同的来源、组成和质量标准^[7]。蛇毒血凝酶的主要机理为直接作用于内源性凝血系统,使纤维蛋白原 A 链上的 Arg16-Gly17 链降解,释放纤维蛋白原 A,生成不稳定的可溶性纤维蛋白 I 单体,进一步形成纤维蛋白 I 多聚体,在血管破损处促进血小板聚集,加速血小板血栓形成,促进初期止血^[8]。正常情况下,蛇毒血凝酶在体内血管中无活性,不引起血小板粘附聚集,也不释放血小板因子 III (platelet factor 3, PF3),所以,在正常血管内无凝血作用^[9-10]。当血管破损时,蛇毒血凝酶注射液可发挥类凝血酶样和类凝血激酶样的双重作用,且无血栓形成危险,蛇毒血凝酶和立止血均能减少术中出血,并对机体的凝血功能无影响^[11]。

翁剑武等^[12]报道,蛇毒血凝酶注射液能缩短家兔血液凝固时间,减少血液中纤维蛋白原含量,但对血小板含量无影响。同时,蛇毒血凝酶注射液不会对老年人下肢深静脉造成血栓的风险,因而对老年人而言更安全。本研究通过对 150 例老年患者行腹部切口手术,分别给予注射蛇毒血凝酶注射液、立止血和生理盐水,观察 3 组指标变化。结果显示蛇毒血凝酶注射液组的切口出血量为 9.2 g,平均止血时间为 124.5 s,单位面积出血量 0.3 g,与立止血组结果相似,但与生理盐水组结果(分别为 12.6 g、160.3 s、0.3 g)相比,2 组差异有统计学意义($P < 0.05$);此外,蛇毒血凝酶注射液组和立止血组都能缩短术后 30 min 和术后 1 d 的出、凝血时间,与生理盐水组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。注射用蛇毒血凝酶对血小板计数、凝血酶原时间及血纤维蛋白原含量等指标无明显影响,亦未发现其他不良反应。

综上所述,蛇毒血凝酶注射液对老年患者具有较好的外科止血效果,这与王蒙^[13]、王君等^[14]人的研究结果一致,也符合蛇毒血凝酶注射液的药理作用。虽然本研究中未发现不良反应,但蛇毒血凝酶是异体蛋白,理论上存在发生过敏等不良反应的机率,值得临床工作者重视^[15]。CP

参考文献

- [1] 朱明炜,曹金铎,贾振庚,等. 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[J]. 中华外科杂志,2002,40(2):581-583.
- [2] 陈孝平,吴在德. 蛇毒血凝酶研究进展和在临床应用安全性评价[J]. 重庆医学,2011,49(3):27-29.
- [3] 郑鸿,陶丽,张文. 注射蛇毒血凝酶对外科手术切口的止血评价[J]. 临床外科杂志,2010,18(20):169-174.
- [4] StocketKF. Coagulation alteration undergoing effective craniotomy[J]. Surg Neurol,2008,8(1):38-44
- [5] Tockley RA. Treatment craniocerebral injury complicating stress ulcer for 27 patients by Filling Stomach with hemocoagulase for injection[J]. Herald of Medicine,2009,29(8):1006-1026.
- [6] 卓文磊,杨帆,王伟,等. 注射用白眉蛇毒血凝酶情况的 Meta 分析[J]. 重庆医学,2012,43(1):44-46.
- [7] 崔荣,华云,杨燕霞,等. 注射蛇毒血凝酶止血机制的研究进展[J]. 中国实用外科杂志,2011,14(9):934-945.
- [8] He J, Whelton PK, Appel LJ, et al. Biochemical and hemostatic mechanism of a novel thrombin-like enzyme[J]. Thromb Res,2008,104(5):731-739.
- [9] Korhonen MH, Litmanen H, Rauramaa R, et al. Enzymology characteristic and mechanism of action of reptilase[J]. Journal of Snake,2001,13(1):59-61.
- [10] 胡琼,任胜祥,李爱武,等. 采用蛇毒凝血酶注射液进行外科止血的临床价值的研究[J]. 重庆医学报,2011,31(9):712-725.
- [11] 崔荣,华云,杨燕霞,等. 外科危重病患者凝血功能障碍的防治[J]. 中国全科医学,2011,15(9):962-965.
- [12] 翁剑武,邱陆芬. 尖吻蝮蛇血凝酶用于老年腹部手术患者切口止血的疗效[J]. 中国老年学杂志,2013,31(20):5175-5176.
- [13] 王蒙,王广义,杜晓宏,等. 老年患者治疗性 ERCP 的危险因素分析[J]. 中国老年学杂志,2012,30(15):3154-3156.
- [14] 王君,冯晓燕,王宇. 蛇毒血凝酶在腹部手术中止血作用的系统评价[J]. 中国医药科学,2012,2(16):16-19.
- [15] 李恩健. 血凝酶注射液用于儿童腺样体手术创面止血效果的临床分析[J]. 中国医学创新,2012,9(13):117-118.

(编校:吴茜)

(上接第 99 页)

- [5] 雷丰硕. 生长抑素与泮托拉唑钠治疗重症急性胰腺炎的临床效果观察[J]. 当代医学,2013,19(25):144-145.
- [6] 孙加奎,李维勤,王中秋,等. 重症急性胰腺炎合并腹腔间室综合征 CT 特征分析[J]. 中国实用外科杂志,2011,3(19):816-819.
- [7] 张昭,王丹,赵刚. 生长抑素对重症急性胰腺炎的炎性调控作用[J]. 临床急诊杂志,2009,1(6):336-341.
- [8] 刘卫军. 生长抑素联合早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎 32 例临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2011,2(54):388-389.
- [9] 周文,郝玉霞,郝瑞军,等. 应用生长抑素对重症急性胰腺炎病情控制的系统评价[J]. 实用医技杂志,2011,18(11):1127-1130.
- [10] 李海东. 泮托拉唑联合生长抑素治疗急性上消化道出血的疗效及临床分析[J]. 医学综述,2012,18(16):2719-2720.
- [11] Chen P, Hu B, Tan Q, et al. Role of neurocrine somaiaecter on sphincter of Oddi contractility and intestinal ischemia reperfusion-induced acute pancreatitis in macaques[J]. Neurogastroenterli Mtil, 2010, 22(8):

935-941.

- [12] 文礼,赵龙,金涛,等. 重症急性胰腺炎继发感染的临床特点[J]. 中国中西医结合外科杂志,2010,1(62):148-151.
- [13] 应德琴. 生长抑素治疗重症急性胰腺炎的临床疗效观察[J]. 实用临床医药杂志,2011,1(511):41-43.
- [14] 石莹. 生长抑素与奥美拉唑联合治疗重症急性胰腺炎的临床疗效[J]. 肝胆外科杂志,2012,20(6):417-419.
- [15] 郑利平. 急性胰腺炎患者血清 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平的测定及临床意义[J]. 第四军医大学学报,2008,29(10):955-956.
- [16] 蔡雄伟. 泮托拉唑钠治疗急性胰腺炎的疗效及其对血清肿瘤坏死因子 A 和白介素 6 的影响[J]. 中国全科医学,2010,13(9):2976-2977.

(编校:吴茜)