

persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2016, 37 ( 3 ): 267-315. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehv320.

- [9] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice( constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation ( EACPR) [J]. Eur Heart J,

2016, 37( 29 ): 2315-2381.

- [10] 中华医学会老年医学分会《中华内科杂志》编辑委员会《中华老年医学杂志》编辑委员会. 阿司匹林在动脉粥样硬化性心血管疾病中的临床应用: 中国专家共识( 2016) [J]. 中华内科杂志, 2017, 56( 1 ): 68-80. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2017. 01. 20.
- [11] By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults [J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63 ( 11 ): 2227-2246. DOI: 10. 1111/jgs. 13702.

( 收稿日期: 2020 - 06 - 16)

## 白眉蛇毒血凝酶致纤维蛋白原严重减低 1 例并文献复习

周丽思, 黎春盛

作者单位: 353000 福建省南平市人民医院

【关键词】 白眉蛇毒血凝酶; 纤维蛋白原严重减低; 文献复习

【DOI】 10. 15887/j. cnki. 13-1389/r. 2021. 22. 065

患者, 男, 71 岁, 因消化道出血于 2020 年 2 月 29 日入住福建省南平市人民医院。查体: 体温 36.5 °C, 脉搏 82 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 120/70 mmHg, 言语逻辑清晰, 面色未见红润, 舌头颜色浅淡, 舌苔呈白色, 脉细。双侧肺部可听见清楚的呼吸音, 心率 82 次/min, 未见心率不齐、杂音和干湿性啰音。辅助检查: 血常规: 白细胞计数  $5.87 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 85.7%、淋巴细胞百分比 6.9%、红细胞计数  $2.32 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白(Hb) 41.0 g/L、红细胞比容(HCT) 15.9%、血小板计数(PLT)  $71 \times 10^9/L$ 。尿常规无异常。粪便及生化检查: 粪便呈深褐色、隐血( + + +); 血糖 8.09 mmol/L、血尿素氮 10.00 mmol/L、血清氯 114.3 mmol/L、血清肌酸激酶同工酶 24.4 U/L, 余肝功能、血脂无异常。凝血四项: 纤维蛋白原(FIB) 1.89 g/L, 其他正常。乙肝二对半: 乙型肝炎病毒表面抗原 82.146 U/ml、乙型肝炎核心抗体 0.007 COI, 余阴性。乙型肝炎病毒 DNA 定量 < 100 U/ml。肝纤维化指标四项: 透明质酸 249.30 ng/ml。上腹部 CT 平扫: 考虑食道静脉曲张; 肝硬化、脾肿大、门静脉高压。入院诊断: (1) 上消化道出血原因待查; (2) 失血性贫血; (3) 慢性乙型病毒性肝炎肝硬化失代偿期, 食道静脉曲张。入院后中药予健脾益气摄血之法, 以归脾汤加减, 西药予生长抑素降低门脉压力、减少内脏血流, 白眉蛇毒血凝酶止血, 泮托拉唑 + 艾司奥美拉唑抑酸, 磷酸铝凝胶保护胃黏膜, 复方甘草酸苷保肝, 维生素 K<sub>1</sub> 改善凝血, 阿德福韦酯抗病毒及补液营养支持等治疗, 并输入红细胞 11.5 U 纠正贫血, 输入血浆 1 600 ml 补充凝血因子。由于患者家属考虑到经济原因, 拒绝使用冷沉淀。其他药物继续使用常规剂量, 白眉蛇毒血凝酶粉针每次 2 kU 静脉注射。3 月 3 日复查凝血功能: FIB 0.28 g/L。根据本次患者病情与有关白眉蛇毒血凝酶

临床治疗个案, 考虑患者出现该不良反应的关键原因可能与注射白眉蛇毒血凝酶有关, 因此医嘱停用白眉蛇毒血凝酶, 其余药物不做改变, 于 3 月 5 日、3 月 8 日复查 FIB 为 0.4 g/L 和 1.23 g/L。目前大便转黄, 无腹痛、呕血, 患者要求出院, 予办理自动出院。

讨论 随着人们生活方式的改变, 目前上消化道出血已成为临床多发的疾病之一, 其发病突然且恶化速度很快。患者发病时呕吐物多为咖啡色, 也有患者发生便血及柏油样便等临床特征。上消化道出血的发病原因涉及多种疾病, 如肝脏疾病、消化道疾病、静脉曲张引发的出血、消化道癌症等<sup>[1-2]</sup>。白眉蛇毒血凝酶是一种含凝血酶和类凝血酶的复合药物, 自我国吉林省长白山的白眉蝮蛇毒中采集提纯发现<sup>[3]</sup>。

目前引起肝硬化病因多种多样, 据统计, 我国超过 70% 的肝硬化由慢性乙型肝炎病毒感染引起。上消化道出血是肝硬化最常见和最严重的并发症之一, 发病后患者往往因病情快速发展而大量出血, 常出现呕血、黑便等症状<sup>[4]</sup>。因其出血量大, 极易导致患者血容量显著降低, 进而导致周围血液循环功能下降, 最终造成患者死亡<sup>[5]</sup>。食管静脉曲张破裂出血占肝硬化并发上消化道出血的 50% ~ 80%, 是引起上消化道出血的重要原因, 而胰管或胆管在内的屈氏韧带以上的消化道疾病引发的出血均属上消化道出血范畴。上消化道出血病死率可达 5% ~ 10%, 如何迅速、准确地明确病因, 评估病情, 制定合理的治疗方案是治疗上消化道出血的关键<sup>[4]</sup>。

乙型肝炎病毒侵入人体引发的相关疾病也会引发出血, 其中以肝硬化造成的消化道静脉曲张破裂等为重要原因, 控制门脉的压力、及时有效的止血成为必要的治疗手段。肝硬化会形成假小叶, 也是引起上消化道出血等并发症的原因, 轻者突然

大量咯血,重者导致患者休克,威胁患者生命<sup>[6-7]</sup>。

近年来,随着临床检查诊断水平的提高,消化道出血的诊断和治疗手段也出现多样化。内镜检查是消化科常用的诊疗工具,是上消化道出血疾病的诊断标准,急性发病的患者也可根据其呕血、便血等临床表现进行诊断。但当上消化道出现局部位置损伤且发生出血时,胃内产生的消化液会对该部位的损伤程度有一定的消极作用,其主要原因是影响该部位血小板的凝聚作用<sup>[8]</sup>。治疗过程中,有效的止血药物促进受损的血管部位形成血凝块,同时服用抑酸药减少胃酸分泌,保护胃黏膜,使效果更加显著。

白眉蝮蛇生活于我国长白山一带,其血液中存在一种血凝酶,包含多种促进止血的相关蛋白酶<sup>[9]</sup>。其作用机制是释放具有促使凝血酶原激活的凝血因子,加速凝血酶形成,可在钙离子的作用下,促进血小板因子活化,刺激血小板的凝集,加速凝血过程,形成血栓,血小板因子可作用于类凝血激酶,进而促进凝血酶合成,直接或间接作用于血管并最终达到止血目的<sup>[10-13]</sup>。而且其作用发挥迅速,静脉给药后的 10 min 内就可以发挥药效,因此临床上广泛用于治疗上消化道出血<sup>[14]</sup>。白眉蛇毒血凝酶针对无损伤及病变的血管发挥相关功能时,因为可显示类凝血酶样机制,缩短血浆及纤维蛋白原凝固时间,但对 FIB 含量无影响,其可明显缩短人体出血时间,并且只在出血部位激发血栓形成,不会使血管内发生梗死现象及血管血栓,在临床广泛应用<sup>[15]</sup>。

凌伟华<sup>[16]</sup>研究表明,上消化道出血患者经白眉蛇毒血凝酶治疗后出血量明显减少或停止,大便颜色变淡,治疗后,呕吐咖啡色样物的症状完全消失,PLT 较治疗前升高,但未超出正常的范围 [PLT 正常范围为  $(100 \sim 500) \times 10^9/L$ ],PLT 和凝血酶原时间未发生明显变化。王玲<sup>[17]</sup> 研究报道显示,使用白眉蛇毒血凝酶的上消化道出血的患者中,93.75% 的患者症状显著改善,与常规观察组相比效果显著,推荐其为上消化道治疗的关键且安全有效的方法。

但也有文献报道<sup>[18]</sup>,白眉蛇毒血凝酶的不良反(包括过敏反应),严重时可导致患者过敏性休克死亡。质子泵抑制剂—泮托拉唑作用的主要机制是调控胃酸的含量使胃内的 pH 值保持在适当范围,显著发挥血小板聚集作用,达到积极的止血效果。因此其与白眉蛇毒血凝酶共同使用的效果明显优于两者单独使用。研究资料报道显示<sup>[19]</sup>,白眉蛇毒血凝酶与泮托拉唑治疗消化道溃疡引发的出血疾病效果远远高于单独使用泮托拉唑,说明两者联用可达到迅速止血的作用。人体内存在生长抑素,其可以控制体内的出血情况,关键的作用机制是对内脏血管平滑肌有选择性的舒缓作用,使流转于各内脏的血流量明显下降,抑制门静脉压增长,阻碍机体产生胰高血糖素,收缩血管,降低血清血管紧张素转换酶水平,进而降低门静脉压力和食管胃底的静脉压力,可抑制胃泌素的释放,减少胃酸和胃蛋白酶的分泌,降低胃酸对食管、胃黏膜的不良作用。根据已发表的研究报道<sup>[20]</sup>,泮托拉唑有非常明显的疗效,如治疗肝硬化合并上消化道出血,可缩短患者住院时间、止血时间,减少患者输血量,治愈率明显较高,也可减轻患者的经济负担,且未出现与治疗药物相关的严重不良反应。类凝血酶的止血机制是在血小板因子的存在下,使凝血酶原激活为凝血酶,在凝

固过程中,凝血酶水解成多肽片段,进而生成纤维蛋白单体,并以交错重叠状态侧向聚合,最终形成由成熟纤维蛋白网络构成的血凝块,发挥凝血和生理止血功能<sup>[21]</sup>。白眉蛇毒血凝酶可激活新的 FIB, FIB 在不断的激活中被大量消耗。随着白眉蛇毒血凝酶越来越广泛应用,其弊端逐渐显露。最近研究发现,长期应用白眉蛇毒血凝酶会导致患者血浆 FIB 不断被消耗而又不能及时补充,降低 FIB 水平<sup>[8]</sup>。白眉蛇毒血凝酶促进 FIB 水解并释放纤维蛋白同时导致 FIB 进一步降低,因而关于其致纤维蛋白原血症的报道也越来越多<sup>[22]</sup>。

结合该病例分析,该患者入院时 FIB 1.89 g/L 略微低于正常值,其原因可能在于其入院时处于慢性乙型病毒性肝炎肝硬化失代偿期。正常的肝脏中不单含有一种凝血物质,可在多种因子的作用下保持机体的稳态。若因多种可能的机制导致肝细胞损伤时,体内的平衡状态破坏,引发出血现象。患者入院后进行药物治疗,发现其出血现象停止,但持续用药后,患者上消化道再次发生出血,并且 FIB 呈现下降趋势,甚至一度出现缺乏现象,因而考虑这种短期出血现象是纤维蛋白原血症所致。研究报道,FIB 溶解酶水解 FIB、严重的肝实质损伤和手术均会导致 FIB 缺乏<sup>[23]</sup>。患者入院时 FIB 只是略微低于正常值,并且治疗阶段并无严重外伤,也无相关手术病史,因此排除患者先天性的 FIB 合成缺乏。

根据资料报道,消耗 FIB 是白眉蛇毒血凝酶止血的必然反应,使患者体内的 FIB 含量下降,但目前研究发现一次性向患者体内注射(50~100 kU/次)白眉蛇毒血凝酶时,才会出现严重减少体内 FIB 含量的现象,引发二次出血。在本研究病例中,患者使用白眉蛇毒血凝酶的剂量远远小于上述剂量,但仍出现了血液中 FIB 下降趋势,故考虑引起这一现象的原因可能是一段时间内用药累积的剂量超过警戒剂量。因此立即停用白眉蛇毒血凝酶,并且对患者出血予以适当的对症处理,出血停止后再次复查,发现患者血浆 FIB 水平基本达正常标准,更支持了造成患者上消化道出血的原因是药物引起的继发性 FIB 缺乏。因此可以认定此患者上消化道出血是蛇毒血凝酶导致的低 FIB 血症。

尽管临床治疗中白眉蛇毒血凝酶的安全性较高,但在实际临床的应用过程除了大剂量使用,长期用药过程中也要严密监测患者的凝血功能,一旦发现 FIB 呈现下降趋势,应及时减量或停用,必要时进行对应治疗。

#### 参考文献

- [1] 史子敏,杜鹃,魏龙春. 白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道出血临床观察[J]. 辽宁医学院学报,2010,31(2): 150,154. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0424.2010.02.023.
- [2] 白亮. 经胃镜局部喷洒邦亭治疗急性上消化道出血的分析[J]. 中国医药指南,2016,14(36): 37-38.
- [3] 高红瑾,王少明,庄捷. 白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道出血的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2015,15(6): 760-764. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2015.06.022.
- [4] 高颖,王琳. 改良早期预警评分在肺结核咯血患者标准化抢救流程中的应用效果[J]. 解放军护理杂志,2018,35(4): 53-56. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2018.04.011.
- [5] 林洁,缪存来. 白眉蛇毒血凝酶致纤维蛋白原下降的时间相关性

- 分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(30): 70.
- [6] 王斌, 史君星, 陈小妮, 等. 上消化道出血病因及治疗方式的变化趋势[J]. 临床消化病杂志, 2013, 25(2): 73-75. DOI: 10.3870/1cxh.j.issn.1005-541X.2013.02.03.
- [7] 卢柏春, 钟华. 奥曲肽和洛赛克合并治疗肝硬化并上消化道出血临床探讨[J]. 中国医药导报, 2011, 8(18): 90-91. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2011.18.040.
- [8] 戴苏宁, 毕卫珍, 张涛, 等. 参麦注射液联合三七粉治疗慢性肝硬化并发急性上消化道出血疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(36): 4059-4061. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.36.024.
- [9] 王海燕, 顿晓熠, 柏愚, 等. 中国上消化道出血的临床流行病学分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(2): 83-86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2013.02.007.
- [10] 贾首时, 王萌萌. 长白山白眉蝮蛇血凝酶的分离纯化研究[J]. 中国药师, 2017, 20(2): 212-215. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.02.003.
- [11] 陈赫军, 李洁, 何芳, 等. 3种蛇毒类凝血酶制剂在外科手术的止血作用和经济学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(17): 1735-1738. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosppharmacyj.2017.17.18.
- [12] 汪家敏, 王兆钺. 血小板和因子XI在凝血酶启动的血液凝固中的作用[J]. 血栓与止血学, 2002, 8(3): 123-125. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2002.03.010.
- [13] 黄俊何. 白眉蝮蛇毒血凝酶的药理作用和临床应用[J]. 蛇志, 2010, 22(1): 39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5639.2010.01.015.
- [14] Gauri G, Muthusekhar MR, Kumar SP. Efficacy of hemocoagulase as a topical hemostatic agent after dental extractions: a systematic review[J]. Cureus, 2018, 10(3): e2398. DOI: 10.7759/cureus.2398.
- [15] 侯仕香. 120例肝硬化并上消化道出血的临床观察及护理体会[J]. 中国保健营养(上旬刊), 2013, 23(4): 1895. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484(s).2013.04.370.
- [16] 凌伟华. 白眉蛇毒血凝酶联合奥美拉唑治疗老年急性上消化道出血疗效及成本-效果分析[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(10): 1564-1566. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2017.10.030.
- [17] 王玲. 白眉蛇毒血凝酶联合泮托拉唑治疗上消化道出血临床观察实用中医药杂志, 2014, 30(2): 126-127.
- [18] 刘少志, 严鹏科, 许俊, 等. 白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道出血的临床疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(8): 638-640.
- [19] 刘卫民, 李军梅, 兰秋艳. 白眉蛇毒血凝酶致严重纤维蛋白原减低1例[J]. 西南国防医药, 2016, 26(9): 封4. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2016.09.052.
- [20] 李加. 白眉蛇毒血凝酶联合泮托拉唑治疗上消化道出血的临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(29): 277-278. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2011.29.216.
- [21] 陈桂珍, 何彦林. 人纤维蛋白原的研究进展[J]. 甘肃医药, 2017, 36(9): 721-725.
- [22] 王永先, 包斌, 宋瑞瑞, 等. 纤维蛋白原的空间结构特征[J]. 生理科学进展, 2012, 43(5): 397-400, 封3. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2012.05.019.
- [23] 马丽娟. 肝功能损害的严重程度对凝血指标影响的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(7): 528-529. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2009.07.028

(收稿日期: 2020-06-16)

## 腰椎术后感染应用万古霉素致药物热伴白细胞减少 1 例

历冬旭, 王学昌, 陈春梅

作者单位: 671003 云南省大理白族自治州, 大理大学药学院

650302 云南省安宁市第一人民医院药学部

通信作者: 陈春梅, E-mail: 1308636760@qq.com

**【摘要】目的** 探讨万古霉素在临床中发生药物热伴白细胞减少的机制、发生特点、诊断依据和处理措施。**方法** 临床药师参与腰椎术后感染抗菌药物的使用, 分析应用万古霉素后体温异常升高、白细胞进行性下降的原因, 查阅相关文献仔细思考后给出合理建议。**结果** 在临床药师建议下及时停用万古霉素, 调整用药方案后, 患者体温、白细胞恢复正常后出院, 避免过度治疗并防止不良反应的进一步发展。**结论** 药物热发病隐匿, 干扰医师进一步诊疗, 易延误病情, 临床药师可协助临床医师及时判断病情并给出合理建议, 减少患者痛苦, 降低医疗支出。

**【关键词】** 术后感染, 腰椎手术; 万古霉素; 药物热; 白细胞减少

**【DOI】** 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.22.066

万古霉素是临床常用的一种糖肽类抗菌药物, 主要用于治疗革兰阳性球菌感染, 治疗窗窄, 易产生不良反应, 是发生药物热几率较高的一类药物<sup>[1,2]</sup>。抗菌药物相关药物热极易与原有感染性疾病相混淆, 临床中白细胞减少也是抗菌药物常见不良反应, 两者可单独发生也可同时发生<sup>[3]</sup>。药物热伴白细胞减少还可能伴有其他临床症状或体征, 常与结缔组织疾病、自

身免疫性疾病等表现极其类似, 而且缺少特异性的检验指标, 往往依靠排除性诊断及经验性的诊断方式, 导致病情延误, 增加患者痛苦和医疗支出, 因此诊断抗菌药物相关药物热极为关键<sup>[4]</sup>。近年来万古霉素导致的不良反应常有发生, 但并未引起医疗工作者的高度重视, 误诊率仍居高不下, 现提供个案为万古霉素导致的不良反应再提供有力证据, 同时希望为广大临