

维生素 K₁ 和蛇毒血凝酶联合治疗 新生儿消化道出血的疗效分析

孙宏晶, 姜春明*, 付中秋

(哈尔滨医科大学附属第一医院 新生儿科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

[摘要] 目的 探讨应用维生素 K₁ (Vitamin K₁, Vit K₁) 和蛇毒血凝酶联合治疗新生儿消化道出血的效果, 优选治疗方案。方法 将 105 例消化道出血的新生儿随机分为 Vit K₁ 组、蛇毒凝血酶组和联合用药组, 每组各 35 例, 均积极治疗原发病。Vit K₁ 组给予 Vit K₁ 肌肉注射 1 mg; 蛇毒凝血酶组给予蛇毒凝血酶注射液静推 0.3 U; 联合用药组给予 Vit K₁ 和蛇毒凝血酶注射液, 3 d 后观察其止血效果。结果 联合用药组总有效率为 77.1%, 高于 Vit K₁ 组 (45.7%) 和蛇毒凝血酶组 (48.6%) ($P < 0.01$)。联合用药组患儿呕血缓解时间、血便缓解时间及便隐血试验转阴时间均小于其他两组 ($P < 0.01$)。结论 Vit K₁ 和蛇毒血凝酶联合治疗新生儿消化道出血止血效果显著。

[关键词] Vit K₁; 蛇毒血凝酶; 新生儿; 消化道出血

[中图分类号] R722.15 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-1905(2021)02-0145-03

Curative effect of vitamin K₁ combined with snake venom blood clotting enzyme in the treatment of neonatal gastrointestinal hemorrhage

SUN Hong-jing, JIANG Chun-ming, FU Zhong-qiu

(Department of Neonatology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: Objective To study the application of Vitamin K₁ (Vit K₁) and snake venom blood clotting enzyme joint for the treatment of neonatal gastrointestinal bleeding, optimal treatment plan. **Methods** A total of 105 newborns with digestive tract hemorrhage were randomly divided into Vit K₁ group, the snake venom thrombin group and combination group, each group of 35 cases were actively treating the primary disease. Vit K₁ group was given intramuscular injection of Vit K₁ 1 mg; Snake venom thrombin group was given snake venom thrombin injection 0.3 U; Combined treatment group was given Vit K₁ and snake venom thrombin injection, and the hemostatic effect was observed after 3 d. **Results** The total effective rate of combined treatment group was 77.1%, which was higher than the Vit K₁ group (45.7%) and snake venom thrombin group (48.6%) ($P < 0.01$). The remission time of hematemesis, the remission time of blood stool, and the turning negative time of stool occulting blood test in the combined treatment group were all less than those in the other two groups ($P < 0.01$). **Conclusion**

The combined treatment of Vit K₁ and snake venom blood clotting enzyme has remarkable hemostasis effect on neonatal gastrointestinal bleeding.

Key words: Vit K₁; snake venom blood clotting enzyme; the newborn; gastrointestinal bleeding

[收稿日期] 2020-03-04

[作者简介] 孙宏晶 (1989-), 女, 主治医师, 硕士。* 通讯作者: E-mail: chunming0451@163.com

消化道出血是新生儿危重疾病的常见并发症,其中早产儿发病率更高。新生儿消化道出血的原因较为复杂,主要原因是应激性溃疡,如窒息、感染、休克、颅脑损伤等应激状态下,神经内分泌系统的代偿机制则启动,交感神经兴奋性增高,促进儿茶酚胺分泌增加,使胃酸大量分泌,进而对胃肠道的刺激增加^[1]。若处理不及时可导致患儿出血加重,甚至死亡^[2]。因此,新生儿消化道出血治疗的关键在于迅速止血,同时补充血容量。本研究对 Vit K₁ 和蛇毒凝血酶联合治疗新生儿消化道出血的效果进行探究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年8月~2019年8月本院105例新生儿消化道出血患儿作为研究对象,其中男55例,女50例;日龄1~3 d 35例,3~10 d 38例,大于10 d 32例。足月儿42例,早产儿63例。原发病:30例是新生儿窒息;23例是合并缺血缺氧性脑病;18例是肺炎;15例是败血症;其他19例。全部病例均有呕血、血便、便隐血试验阳性。将其随机分为3组,Vit K₁组35例,蛇毒凝血酶组35例和联合用药组35例。3组患儿在原发病、性别、胎龄和临床表现等方面的临床基本资料具有可比性,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入标准

①符合消化道出血诊断标准(在原发病基础上,从患儿呕吐物或胃管内抽出咖啡渣样、鲜红色液体,化验便隐血试验阳性、柏油样便);②出生后28 d内;③患儿家属签署知情同意书。排除标准:①不符合上述纳入标准;②假性呕血和便血;③新生儿咽下综合征、药物影响、全身出血性疾病和先天性消化道畸形等外科疾病^[4]。

1.3 方法

Vit K₁组给予 Vit K₁ 肌肉注射 1 mg, 1次/天;蛇毒凝血酶组给予蛇毒凝血酶注射液静推 0.3 U, 1次/天;联合用药组给予 Vit K₁ 和蛇毒凝血酶注射液

(用法及用量同上)。用药期间4~6 h抽吸胃管1次,每日做便隐血试验1~2次,连续治疗3 d后观察其止血效果^[3]。

1.4 疗效判断标准^[4]

胃管内抽出无咖啡渣样物,无呕血、便血,同时便隐血试验阴性则认为消化道出血停止。①显效:用药48 h内则出血停止患儿,胃管内无咖啡样液体或鲜红色液体,便隐血试验阴性;②有效:用药72 h出血情况及胃引流液中咖啡样液体或血液明显减少;便隐血试验较前好转;③无效:用药72 h后胃引流液仍有咖啡色样液体或血液,便隐血试验为阳性者。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.5 统计学方法

应用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析,本研究计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿临床治疗有效率情况

对比三组患儿通过不同方法治疗的有效率情况。通过本次研究数据得出,联合用药组患儿总有效率(77.1%),明显高于 Vit K₁组患儿总有效率45.7% ($\chi^2 = 6.647, P < 0.01$)和蛇毒凝血酶组患儿总有效率48.6% ($\chi^2 = 6.119, P < 0.01$),差异具有统计学意义,见表1。

表1 三组患儿临床治疗效果[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
Vit K ₁ 组	6(17.1)	10(28.6)	19(54.3)	16(45.7)**
蛇毒凝血酶组	8(22.8)	9(25.7)	18(51.4)	17(48.6)**
联合用药组	18(51.4)	9(25.7)	8(22.8)	27(77.1)

与联合用药组相比,** $P < 0.01$

2.2 三组患儿临床治疗情况对比

联合用药组患儿呕血缓解时间、血便缓解时间及便隐血试验转阴时间均短于另两组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.01),见表2。

表2 三组患儿临床治疗情况比较(h)

组别	血便缓解时间	呕血缓解时间	便隐血试验转阴时间
Vit K ₁ 组	69.46 ± 17.51**	65.20 ± 16.84**	71.26 ± 16.96**
蛇毒凝血酶组	67.20 ± 20.80**	64.00 ± 17.27**	69.45 ± 17.14**
联合用药组	50.97 ± 20.81	47.44 ± 21.32	53.79 ± 20.74

与联合用药组相比,** $P < 0.01$

3 讨论

消化道出血是血液从食管、胃呕出或经肛门排出,是新生儿某种疾病危重时期常见的症状,发病前可出现腹胀、腹泻、呕血、便血或不同程度微循环障碍,出血时间多在发病后3~7 d。新生儿常有 Vit K 依赖性凝血因子缺乏、血小板减少及血管壁薄弱易损伤致通透性增加而致消化道出血。本研究的患者包括新生儿窒息、缺血缺氧性脑病、颅内出血、重症肺炎、化脓性脑膜炎等疾病的患儿。严重感染、窒息等会使消化道黏膜下层动脉短路,当胃小血管收缩时,血流经黏膜肌层上的毛细血管后迅速回流至静脉,将导致流经黏膜毛细血管网的血液明显减少,造成胃黏膜缺血。另外,新生儿消化道运动起搏细胞发育不完善,分泌性 IgA 呈现低水平状态,肠管薄弱、狭长,导致承受外来侵袭能力弱,易引发消化道出血。当患儿病情危重缺血缺氧时,体内血液重新分配,保证重要脏器(心、脑)的血液供应,流经消化道的血流减少,消化道则处于缺血状态,进而增加了消化道出血风险。因此,防止首次出血及控制再出血是关键,一旦出现消化道出血,进行积极止血治疗十分重要^[5]。

新生儿消化道出血中较常见的是 Vit K 缺乏性出血,由于 Vit K 经过胎盘的通透性差,因此新生儿血中 Vit K 水平较低,肝内 Vit K 储量也低,由于 Vit K 参与肝脏合成凝血因子(II、VII、IX 和 X),因此,提高 Vit K 依赖性凝血因子在血浆中的浓度及活性,可促进凝血发生;当 Vit K 缺乏时,导致凝血因子(II、VII、IX 和 X)不能羧化,无法结合钙,则无凝血活性,不能参与凝血过程而导致出血。因此,提高 Vit K 依赖性凝血因子在血浆中的浓度及活性进而促进凝血。Vit K₁ 是一种维生素类药物,该药物作用于因 Vit K 缺乏的出血性疾病^[6]。

在新生儿消化道出血治疗过程中,止血的关键在于凝血因子有效发挥凝血作用。蛇毒血凝酶是一种磷脂依赖性凝血因子激活物,是从蛇毒中提取出的一种蛋白酶类止血药,具有类凝血酶样作用,可以作用于人体的凝血系统,能够促进血管破损部位的血小板聚集,并且释放一系列凝血因子和血小板因子3(PF3),使纤维蛋白原降解成纤维蛋白 I 单体,进而交联聚合成纤维蛋白 I 多聚体,使出血部位的血管收缩、血小板聚集,形成血栓促进初期止血^[7-8]。在血管破损部位,凝血酶作用下,可溶性纤维蛋白 I 单体降解,从而释放出纤维蛋白肽 B,生成了可溶性纤维蛋白 II 单体,交联聚合成难溶性纤维蛋白网,进

而加固血小板血栓。同时,含有少量凝血因子 X 激活物可使凝血因子 X 激活,从而产生更多有活性的凝血因子 X,间接促进了凝血酶形成而止血^[9]。

本研究结果显示,联合用药组总有效率高于 Vit K₁ 组和蛇毒血凝酶组,联合用药组患儿呕血缓解时间、血便缓解时间及便隐血试验转阴时间均小于另两组。有研究表明,Vit K₁ 和蛇毒血凝酶在治疗新生儿消化道出血具有良好的临床效果,蛇毒血凝酶在补充 Vit K₁ 后给药,提高了 Vit K 依赖性凝血因子的增多(尤其凝血因子 X),促进新生儿消化道出血的凝血,两者具有协同作用^[10]。说明联合用药比单独应用 Vit K₁ 和蛇毒血凝酶临床效果更显著,可为临床治疗新生儿消化道出血提供参考。

综上,本研究应用 Vit K₁ 和蛇毒血凝酶联合治疗新生儿消化道出血止血效果显著,但其治疗方案对于临床疗效及应用价值的评估,还有待于大样本量的研究。

[参考文献]

- [1] 李忱,木英,梁莉. 新生儿上消化道出血的相关因素及预防防控措施分析[J]. 中国医药指南,2017,15(14):91.
- [2] 何祖蕙,周静,张理管,等. 小儿上消化道出血100例胃镜检查分析[J]. 中国当代杂志,2000,2(4):248-249.
- [3] Wiland EL, South AP, Kraus SJ, et al. Utility of gastrointestinal fluoroscopic studies in detecting stricture after neonatal necrotizing enterocolitis [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014,59(6):789-794.
- [4] Bauditz J. Effective treatment of gastrointestinal bleeding with thalidomide-Chances and limitations [J]. World J Gastroenterol, 2016,22(11):3158-3164.
- [5] Li L, Chen C, Li Y, et al. The role of capsule endoscopy in the diagnosis and treatment of obscure gastrointestinal bleeding in older individuals [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016,28(12):1.
- [6] Van Winckel M, De Bruyne R, Van De Velde S, et al. Vitamin K, an update for the paediatrician [J]. Eur J Pediatr, 2009,168(2):127-134.
- [7] 覃安志,曾美红,郑志勇,等. 维生素 K1 和酚磺乙胺治疗新生儿凝血功能障碍效果分析[J]. 儿科药理学杂志,2015,21(7):30-33.
- [8] Qiu MG, Zhang XM, Cai HR, et al. The impact of hemocoagulase for improvement of coagulation and re-duction of bleeding in fracture-related hip hemiarthro-plasty geriatric patients: A prospective, single-blinded, randomized, controlled study [J]. Injury, 2017,48(4):914-919.
- [9] Joshi SA, Gadre KS, Halli R, et al. Topical use of hemocoagulase (reptilase): a simple and effective way of managing post-extraction bleeding [J]. Ann Maxillofac Surg,2014,4(1):119.
- [10] Matsuo Y, Mizuochi T, Miho M, et al. Factor X deficiency with heterozygous mutations of novel p. G435S and known p. G244R in a patient presenting with severe umbilical hemorrhage [J]. Kurume Med J, 2017,63(12):23-28.