

尖吻蝮蛇血凝酶在成人腺样体肥大手术中的止血效果和安全性研究*

夏炎 魏宏权 杜莉 田慧 李雅莉

(中国医科大学附属第四医院耳鼻喉科, 辽宁 沈阳 110032)

【摘要】 目的 评价尖吻蝮蛇血凝酶(Haemocoagulase Agkistrodon, HCA, 商品名: 苏灵)在成人腺样体肥大手术中的止血效果和安全性。方法 采取双盲和随机对照的方法, 将手术患者 50 例随机分为实验组(A 组)25 例, 术前半小时静注尖吻蝮蛇血凝酶 2U; 对照组(B 组)25 例, 术前半小时静注生理盐水作为安慰剂模拟尖吻蝮蛇血凝酶。记录术中出血量、手术时间和血压波动范围等, 并于术后第 1d 查凝血功能、血常规和肝功能等安全性指标进行观察。结果 实验组止血有效率为 76%, 对照组止血有效率为 21%, 组间术中出血量的控制差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组术前与术后血常规各指标变化比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组术前与术后的 ALT、TBIL、Bun、Cr 及 PT、TT、APTT、FIB 的变化比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 尖吻蝮蛇血凝酶对成人腺样体肥大手术切口有较好的止血效果和安全性。

【关键词】 尖吻蝮蛇血凝酶; 腺样体肥大; 止血效果; 安全性

【中图分类号】 R762 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2017.11.008

The research of hemostatic efficacy and safety of hemocoagulase agkistrodon in adults adenoid hypertrophy in surgery

XIA Yan, WEI Hongquan, DU Li, TIAN Hui, LI Yali

(Department of Otolaryngology, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shengyang 110032, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the hemostatic efficacy and safety of hemocoagulase agkistrodon in adenoid hypertrophy surgery. **Methods** 50 operated patients were randomly divided into experimental group (25 cases) treated with hemocoagulase agkistrodon 2 u half an hour before operation, control group (25 cases) treated with physiological saline half an hour before operation. The intraoperative blood loss, operating time and blood pressure range, blood coagulation functions such as safety, routine blood and liver function index were observed. **Results** The hemostatic effective rate of experimental group and control group were 76% and 21%. The blood coagulation function and the function of liver and kidney of experimental group and control group were had no statistical significance ($P > 0.05$). The difference of interoperative blood loss of experimental group and control group was statistically significant ($P < 0.05$). The various indicators in routine blood of the experimental group before and after operation were statistical significant ($P < 0.05$). The operation index of control group before and after operation was statistically significant ($P < 0.05$). The changes of ALT, TBIL, Bun and Cr of experimental group and control group before and after operation had no statistically significant difference ($P > 0.05$). The changes of PT, TT, APTT and FIB of experimental group and control group before and after operation had no statistical significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The hemocoagulase agkistrodon has hemostatic function in adenoidectomy hypertrophy in adults surgery.

【Key words】 Hemocoagulase agkistrodon; Adenoid hypertrophy; Hemorrhagic; Safety

瑞士人从矛头蝮蛇中提取出来的类血凝酶样的止血剂, 为迄今为止最早的血凝酶。目前在临床治疗中较为广泛使用的血凝酶商品名为立止血^[1], 是从美洲矛头蝮蛇中所提取。但是国内却少有相关独自开

发的血凝酶并应用于临床的报道。苏灵是我国 2003 年从尖吻蝮蛇的蛇毒中提取出来的血凝酶, 它的生理作用跟立止血的化学结构却不完全相同, 这种蛇毒血凝酶具有双链的结构^[9]。迄今为止, 尖吻蝮蛇血凝酶(HCA)是我国上市产品中唯一一个完成了全部氨基酸测序的药物。在有关小鼠剪尾的报道中已经得到

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2011205027)

通讯作者: 魏宏权, E-mail: hongquanwei@163.com

证实,应用 HCA 对减少剪尾小鼠的出血量有着良好的止血效果^[13-14]。本研究通过对分为 AB 两组的 50 例来自耳鼻喉科中患有腺样体肥大患者的术中出血量、单位时间内出血量以及相关生化检查指标的统计学对比,旨在探讨成人腺样体肥大手术中应用 HCA 的止血效果和安全性。

1 资料与方法

1.1 入选标准 ①A、B 两组患者均有长期打鼾憋醒或睡眠时张口呼吸持续 6 周以上,或不足 6 周,但每年出现 3 次以上或声导抗均为异常。②鼻咽 CT 中 A/N(腺样体/鼻咽腔宽度) $>66.5\%$ 。③年龄 18~65 岁。④术前血常规、凝血功能、肝肾功能等各项指标均正常。

1.2 排除标准 ①患有药物控制不佳的高血压患者和/或血糖超过手术标准的糖尿病患者。②有心脑血管疾病患者。③必须服用抗凝药物的患者。④患有抑郁症、躁狂症等精神类疾病患者。⑤妊娠或哺乳期患者。⑥有过敏病史和过敏体质的患者。⑦BMI >35 的患者。

1.3 临床资料 随机选取 2011~2014 年于中国医科大学附属第一医院耳鼻喉科住院手术的 50 例患者,其中男性 38 例,女性 12 例,年龄 24~67 岁。将患者随机分为两组:实验组(A 组)25 例,男性 17 例,女性 8 例;对照组(B 组)25 例,男性 19 例,女性 6 例。

1.4 手术方法 患者行常规术前准备,术前半小时内分别对两组患者静推 2 单位 HCA(商品名:苏灵,规格:每支 1u,批号:20100303,北京康辰药业有限公司生产)和模拟安慰剂,注射时间 1min。

1.5 观察指标 ①吸引器中血水容量、连接电动切削钻的生理盐水袋中所用盐水的容量和手术中的术区冲水量。②术中出血量=吸引器中血水混合物的容量-电动切削钻消耗的生理盐水容量-术区冲水的容量。③单位时间出血量=术中出血量/手术时间。④安全指标:术前和术后第 1d 的血常规:红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白量(HGB);肝肾功能:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血尿素氮(BUN)、总胆红素(T-BiL)、肌酐(Cr);凝血四项:凝血因子 II 时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血因子 I(FIB)、凝血酶时间(TT)。

1.6 出血量评价标准 出血标准量以单位时间内出血量的平均数 2.86ml 为判断标准,出血量 \geq 标准量判断为无效,出血量 $<$ 标准量判断为有效。

1.7 统计学分析 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,术中出血量采取 χ^2 检验,单位时间内出血量采用独立样本 t 检验;术前与术后安全指标对比采用配对 t 检验。计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 止血效果比较 实验组止血有效例数 19 例,止血率为 76%,对照组止血有效例数 5 例,止血率为 20%,实验组的止血率明显优于对照组;实验组的单位时间出血量明显少于对照组,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组术中出血量及单位时间出血量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The bleeding in the operation of the control group and experimental group

组别	术中出血量(ml)	单位时间出血量(ml)
实验组	178.1 \pm 77.5	1.71 \pm 0.67
对照组	342.3 \pm 160	3.20 \pm 1.09
t	4.61	5.89
P	0.024	0.021

2.2 血常规指标变化 实验组术前与术后血常规指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。为了明确判断这种差异是否为应用了 HCA 所导致,分别对两组血常规中术前术后各项数值的变化取差,比较所取差值是否有统计学意义。结果显示,所取差值的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3,表明虽然应用 HCA 后患者的血常规各项指标存在一定差异,但这种差异并非 HCA 所致。

2.3 肝肾功能指标变化 两组术前与术后 ALT、TBIL、Bun 及 Cr 等指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4,说明应用 HCA 后对肝肾功能各指标并未带来损害,即术中应用 HCA 对于成人腺样体肥大手术具有良好的安全性。

2.4 凝血功能指标变化 两组用药前后凝血功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5,即应用 HCA 后对凝血指标并未产生过大影响,表明术中应用 HCA 对成人腺样体肥大手术有着良好的安全性。

表 2 两组血常规指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The routine blood indexes of experimental group and control group

时间	组别	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	HGB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
术前	实验组	6.17 \pm 1.67	4.65 \pm 0.39	141.28 \pm 13.73	214.20 \pm 37.71
	对照组	6.62 \pm 1.20	4.97 \pm 0.42	146.16 \pm 12.83	193.32 \pm 24.96
术后	实验组	11.00 \pm 2.30 ^①	4.19 \pm 0.38 ^①	126.44 \pm 13.01 ^①	202.28 \pm 28.55 ^①
	对照组	12.38 \pm 2.03 ^①	4.54 \pm 0.61 ^①	130.84 \pm 14.35 ^①	196.8 \pm 30.27 ^①

注:与术前比较,① $P < 0.05$

表 3 两组各指标术前与术后的差值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The indexes of experimental group and control group of preoperative and postoperative

组别	WBC-	RBC-	HGB-	PLT-
实验组	5.53 \pm 2.33	0.61 \pm 0.29	16.18 \pm 9.77	11.09 \pm 31.41
对照组	5.93 \pm 1.5	0.49 \pm 0.29	15.55 \pm 7.89	-9.09 \pm 23.26
<i>t</i>	-0.47	0.99	0.17	1.71
<i>P</i>	0.14	0.52	0.78	0.77

注:WBC- = 术前白细胞数值 - 术后白细胞数值, RBC、HGB、PLT 以此类推

表 4 两组肝肾功能指标变化($\bar{x} \pm s$)

Table 4 The liver and kidney function indexes of experimental group and control group

时间	组别	ALT(u/L)	TBIL(mmol/L)	BUN(mmol/L)	CR(mmol/L)
术前	实验组	17.17 \pm 9.04	13.58 \pm 4.47	5.69 \pm 1.26	72.44 \pm 9.90
	对照组	28.20 \pm 12.90	11.63 \pm 2.99	5.43 \pm 1.14	70.4 \pm 9.24
术后	实验组	16.69 \pm 9.27	14.27 \pm 4.16	6.08 \pm 1.19	72.52 \pm 11.26
	对照组	25.00 \pm 11.86	12.41 \pm 3.26	6.37 \pm 1.92	69.68 \pm 9.33

表 5 两组凝血功能指标变化($\bar{x} \pm s$)

Table 5 The blood coagulation indexes of experimental group and control group

时间	组别	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB(s)
术前	实验组	12.79 \pm 0.88	1.01 \pm 0.06	33.51 \pm 3.48	3.01 \pm 0.72
	对照组	12.60 \pm 0.85	1.00 \pm 0.08	34.40 \pm 5.92	3.17 \pm 0.39
术后	实验组	12.42 \pm 0.76	1.03 \pm 0.08	32.92 \pm 3.15	3.12 \pm 1.00
	对照组	12.55 \pm 1.10	1.00 \pm 0.06	33.06 \pm 3.23	3.00 \pm 0.44

3 讨论

鼻内镜手术与传统的手术相比,在耳鼻喉科中有着可视性强、术野清晰、切除病变彻底、有利于保护正常解剖功能等优点。在目前的临床手术中已经广泛开展和应用,而大部分传统手术已被鼻内镜手术所代替。大多数成人腺样体肥大手术出血较多,原因之一是因为这种腺样体的病理状态多数表现为慢性炎性细胞浸润伴淋巴组织增生。而出血量对手术的术野清晰度产生很大的影响,并且给手术的继续进行和术后的安全性都将带来巨大危险。如果术中的止血单纯以控制血压为方法,效果不但不理想,而且还可能会引起术后其他并发症。所以采用术中给予止血药的方法来减少和预防术中、术后的出血渗血备受

关注。

血液之所以在血管内能够持续以液体状态存在,是因为完整的血管内皮有着多重的抗凝作用^[2]。切除腺样体的手术给患者带来的创伤都会对腺体的血管带来损伤和失血。失血可以使血液中的凝血因子逐渐减少,1 倍血容量的失血可以将凝血因子降到原值的 30%,2 倍血容量的失血可使凝血因子降低至原值的 15%^[3,4]。因此,手术期间减少和防止不必要的出血越来越重要。

目前体内的出血治疗不能应用异体的凝血因子^[12]。尖吻蝮蛇血凝酶(HCA)是从尖吻蝮蛇的毒液中提炼的一种蛇毒血凝酶^[9]。其纯度为 95% 以上,不含神经毒和其他毒素。HCA 可以水解纤维蛋白原当

中的 α 亚基,使此种纤维蛋白原裂解出 A 肽,从而产生纤维蛋白单体 ($\alpha\beta\gamma$)₂,进而聚合成纤维蛋白多聚体,以达到止血作用;而纤维蛋白裂解出 A 肽以后,形成的非共价交联促使血凝块更易溶解^[5]。在关于小鼠剪尾出血的报道中^[6]证明,HCA 不能形成不溶解性的纤维蛋白聚合体,因为不能启动 XIII 因子,因此 HCA 不易导致体内血栓的形成。然而在目前为止的文献中也有对于血凝酶副作用的报道,如有关于过敏导致心跳骤停的 3 例报道,应用后出现呼吸困难的 3 例报道以及应用后引起头晕,心慌、心率加快的 2 例报道⁽¹⁶⁻²¹⁾,但由于 HCA 纯度高,所以目前的文献报道中仅有 1 例引起过敏性休克的病例⁽⁷⁾。

目前已经有应用 HCA 术中止血的报道,如普外科手术^[8]、妇产科和先天性心脏病患儿的术中应用^[11]等。在耳鼻喉科中也有应用于行后鼻孔出血填塞患者的报道⁽¹⁵⁾,但应用于腺样体肥大手术却鲜有报道。

本研究结果表明,应用 HCA 的实验组术中出血量及单位时间内的出血量均明显少于对照组,提示 HCA 对成人腺样体肥大手术有着显著的止血效果。而两组用药前后血常规各指标差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),但为了明确应用 HCA 是否为导致该差异的主要原因,分别将各项血常规变化的差值做比较,以评估该差值是否有统计学意义,结果表明该差值无统计学意义 ($P > 0.05$),说明用药前后血常规各项指标并不体现出血量变化的差异,即应用 HCA 并不完全在血常规的变化中起作用。此外,两组患者用药前后各项肝肾功能、凝血功能指标差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$),说明术中应用 HCA 对成人腺样体肥大手术有着良好的安全性。

4 结论

本研究结果显示,尖吻蝥蛇血凝酶应用在成人腺样体肥大手术中有着明显的止血效果和良好的安全性,可在鼻咽部手术中推荐使用。

【参考文献】

[1] 吕慧敏,李长玲,董金蝉,等.尖吻蝥蛇血凝酶的止血作用及其作用机制的研究[J].中国实验血液学杂志,2008,16(4):883-885.
[2] Kenichi A, Tanaka MD, MSc Nigel S. *et al.* Blood Coagulation; Hemostasis and Thrombin Regulation [J]. *anesthesia & analgesia*, 2009, 5(5):1433-1446.

[3] Hiippala ST, Myllä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates[J]. *Anesth Analg*, 1995,81:360-365.
[4] Stainsby D, Maclellan S, Hamilton PJ. Management of massive blood loss; a template guideline[J]. *Br J Anaesth*, 2000, 85:487-491.
[5] 李峰,钱自亮,王亚平.尖吻蝥蛇血凝酶减少老年病人全髋关节置换术出血量的临床研究[J]. *大家健康*,2012,2(6):7-9.
[6] 白雪,杜俊峰.尖吻蝥蛇血凝酶对手术切口止血的有效性及安全性的临床研究 [J]. *现代医学生物学进展*,2010,2:274-276.
[7] 张明勇,袁进.注射用尖吻蝥蛇血凝酶致过敏性休克 [J]. *中国药物应用与检测*,2011,10(8):321-322.
[8] WEI Jun-min, ZHU Ming-wei, ZHANG Zhong-tao *et al.* phase III trial of hemocoagulase Agkistrodon; hemostasis, coagulation, and safety in patients undergoing abdominal surgery[J]. *Chinese Medical Journal*, 2010,123(5):589-593.
[9] 赖伟苹,郭春腾,邓文汉,等.蝥蛇毒中的一个新的类凝血酶的分离纯化与表征 [J]. *生命科学研究院*,2002,1(3):64-67.
[10] 张迎辉.尖吻蝥蛇血凝酶在妇科手术中应用的安全性及有效性观察 [J]. *中国临床药理杂志*,2011,4(138):259-261.
[11] 章征兵,胡华琨,谢维炎.尖吻蝥蛇血凝酶在先天性心脏病患儿术中应用的安全性及有效性 [J]. *中国医药报道*,2012,9(16):90-91.
[12] 周素芳,钟满森,余清声,等.尖吻蝥蛇毒类凝血酶促凝作用的研究[J]. *蛇志*,1997, 9: 1-5.
[13] 王睿,方冀,裴斐,等.单剂静注尖吻蝥蛇凝血酶在中国健康志愿者的药代动力学 [J]. *中国临床药理学杂志*,2006, 22: 422-425.
[14] 王睿,方冀,裴斐,等.静脉注射尖吻蝥蛇凝血酶 I 期临床耐受性研究[J]. *中国药理学杂志*,2005, 40: 131-133.
[15] 李惠玲,马新春,张英,等.尖吻蝥蛇血凝酶对高原地区老年鼻出血的治疗效果 [J]. *中国当代医药*,2011,19(3):71-72.
[16] 陈慰峰. *医学免疫学* [M]. 北京:人民卫生出版社,2002:197-200.
[17] 牟亚男.胃癌术后使用血凝酶致过敏反应 1 例分析 [J]. *医药世界*,2009,11(10):585.
[18] 季磊,王继美.注射用血凝酶致严重过敏样反应 1 例 [J]. *中国药物警戒*,2011,8(2):119.
[19] 林王椿,张妙英.注射用血凝酶致过敏性休克的原因分析[J]. *中国医院药学杂志*,2008,28(16):1429.
[20] 宋阳,汤丽.注射用血凝酶致过敏反应 1 例 [J]. *临床误诊误治*,2010,23(1):19.
[21] 万正兰.注射用血凝酶致过敏性休克 1 例 [J]. *中国药物警戒*,2008,5(1):54.
[22] 刘文,陈慧,陈惠英.血凝酶过敏致心跳骤停 [J]. *药物不良反应杂志*,2008,10(6):443.

(收稿日期:2017-01-08;修回日期:2017-07-19;编辑:母存培)