

经尿道膀胱肿瘤电切术后局部加用蛇毒血凝酶疗效观察

陈文强¹ 李俊² 杨丁源³ 王禹² 邱明星^{1,2}

(1.西南医科大学临床医学院,四川 泸州 646000; 2.四川省医学科学院·四川省人民医院泌尿外科,四川 成都 610072;
3.成都市第二人民医院,四川 成都 610072)

【摘要】 目的 观察经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)后静脉应用尖吻蝮蛇血凝酶的基础上局部加用矛头蝮蛇血凝酶的止血效果。方法 选取2019年6月至2020年12月于四川省人民医院接受TURBT治疗的123例膀胱癌患者,根据患者术后止血药物用药途径的不同,分为局部组45例、静脉组34例、联合组44例。对比三组术后凝血功能指标变化、尿液转清时间、带尿管时间、膀胱冲洗时间、术后24h下腹部视觉模拟疼痛评分、膀胱痉挛症状评分、血红蛋白(Hb)下降值、并发症发生率。结果 联合组带尿管时间、术后膀胱冲洗时间、术后24h膀胱痉挛症状评分、术后Hb下降值均明显短于全身组和局部组($P < 0.05$),三组术后并发症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 在TURBT术后,静脉使用尖吻蝮蛇血凝酶的同时局部使用矛头蝮蛇血凝酶能减少术后出血,缩短带尿管时间、术后膀胱冲洗时间,减轻下腹部疼痛感受,同时不会增加并发症的发生,具有较好的止血效果及安全性。

【关键词】 经尿道膀胱肿瘤电切术、蛇毒类血凝酶、术后出血

【中图分类号】 R737.14

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2022)02-0036-04

Observation of curative effect of local addition of hemocoagulase after transurethral resection of bladder tumor CHEN Wen-qiang¹, LI Jun², YANG Ding-yuan³, WANG Yu², QIU Ming-xing^{1,2} (1. *Clinical Medicine College, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2. *Department of Urology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China*; 3. *Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610017, China*)

【Corresponding author】 QIU Ming-xing

【Abstract】 Objective To observe the hemostatic effect of local application of hemocoagulase bothrops atrox on the basis of intravenous application of hemocoagulase agkistrodon after transurethral resection of bladder tumor (TURBT). **Methods** One hundred and twenty-three patients with bladder cancer treated with TURBT at Sichuan Provincial People's Hospital from June 2019 to December 2020 were selected. The patients were divided into a local group ($n = 45$), an intravenous group ($n = 34$), and a combined group ($n = 44$) according to the different routes of postoperative hemostatic drug administration. The changes of coagulation function indexes, time of urine clearing, time with urinary catheter, time of bladder irrigation, visual analog pain score of lower abdomen after 24 hours of operation, symptom score of bladder spasm, decrease value of hemoglobin (Hb), and incidence of complications were compared among the three groups. **Results** The time with urinary catheter, postoperative bladder irrigation time, postoperative bladder spasm symptom score after 24 hours of operation, and postoperative Hb drop value were significantly shorter or lower in the combined group than those in the intravenous and the local groups ($P < 0.05$). The incidence of postoperative complications was not statistically different among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** After TURBT, intravenous use of hemocoagulase agkistrodon with local use of hemocoagulase bothrops atrox can reduce the postoperative bleeding, shorten the time of catheterization and postoperative bladder irrigation time, and relieve the pain in the lower abdomen. It does not increase the incidence of complications. Thus, it has better hemostatic effect and safety.

【Key words】 Transurethral resection of bladder tumor; Snake venom thrombin-like enzyme; Postoperative bleeding

膀胱癌是泌尿系统发病率较高的恶性肿瘤,但约70%初诊断患者临床分期是非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)^[1-3]。临床上,NMIBC多采用以手术为主

的综合治疗,经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)更是目前治疗NMIBC临床上最常用的手术方式,但术后出血常常令我们担忧^[4,5]。目前临床上存在多种不同机制的

platform[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 11: 66-70

[13] Shinohara S, Uchida Y, Kasai M, et al. Association between the high soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio and adverse outcomes in asymptomatic women with early-onset fetal growth restriction[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017, 36(3): 269-275.

[14] Herraiz I, Dröge LA, Gómez-Montes E, et al. Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in

pregnancies complicated by fetal growth restriction[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(2 Pt 1): 265-273.

[15] Lai J, Pinas A, Poon LC, et al. Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-a and free β -human chorionic gonadotrophin at 30-33 weeks in the prediction of pre-eclampsia[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2013, 33(3): 164-172.

(收稿日期: 2021-09-02; 修回日期: 2021-11-08)

止血药物,多以静脉给药为主,但蛇毒类血凝酶的局部应用在多个学科中取得满意效果^[6-8]。本研究探讨 TURBT 术后局部加用蛇毒血凝酶的止血效果和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2019 年 6 月至 2020 年 12 月四川省人民医院泌尿外科接受 TURBT 治疗的 123 例膀胱癌患者,其中女 44 例,男 79 例,年龄 32~74 岁。入组标准:①肿瘤分期符合手术治疗标准的 NMI-

BC^[9];②患者术前凝血相关检验指标(血小板、凝血功能)均在正常值范围内。③患者术前检查未见明显手术禁忌证。④无严重基础疾病。排除标准:①口服阿司匹林、华法林等抗凝药患者。②存在病理性或生理性出血的患者。根据患者术后止血药物使用方式的不同,分为局部组 45 例,静脉组 34 例,联合组 44 例;三组术前一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究通过医院伦理委员会批准。

表 1 三组一般资料比较

项目	局部组($n=45$)	静脉组($n=34$)	联合组($n=44$)	统计量	P	
男 [$n(\%)$]	28(62.22)	20(58.82)	31(70.45)	$\chi^2=1.253$	0.534	
年龄(岁)	51.1±4.2	52.3±5.4	53.7±6.8	$F=2.424$	0.093	
肿瘤类型 [$n(\%)$]	单发	32(71.11)	22(64.71)	$\chi^2=0.367$	0.832	
	多发	13(28.89)	12(35.29)			14(31.82)
肿瘤直径(cm)	3.23±0.86	3.11±1.43	3.43±1.01	$F=0.863$	0.425	
移行细胞癌分级 [$n(\%)$]	低度恶性潜能乳头状尿路上皮肿瘤	31(68.89)	23(67.65)	$\chi^2=1.801$	0.989	
	低级别尿路上皮癌	13(28.89)	11(32.35)			14(31.82)
	高级别尿路上皮癌	1(2.22)	0(0.00)			0(0.00)
肿瘤部位 [$n(\%)$]	膀胱两侧	18(40.00)	15(44.12)	$\chi^2=1.479$	0.998	
	膀胱三角区	13(28.89)	8(23.53)			13(29.55)
	膀胱底部	7(15.56)	5(14.71)			8(18.18)
	膀胱顶	4(8.89)	4(11.76)			3(6.82)
	膀胱颈	3(6.67)	2(5.88)			3(6.82)

1.2 方法 所有患者均在全身麻醉方式下行 TURBT,术后均留置 18Fr 三腔硅胶导尿管。手术切除范围包括所有视野可见的病变膀胱组织,切除深度至膀胱的浅肌层,然后将膀胱电切创面及其周围组织 1 cm 处进行电凝止血。①局部组:术后开始以注射用矛头蝮蛇血凝酶(商品名:巴曲亭,诺莱诺康药业有限公司,国药准字:H20051840) 6 U 稀释到 250 ml 生理盐水中,每日两次膀胱冲洗,其余时间予以单纯等渗盐水持续膀胱冲洗。②静脉组:术后开始以注射用尖吻蝮蛇血凝酶(商品名:苏灵,北京康辰药业股份有限公司,国药准字:H20080633) 2 U 稀释到 100 ml 生理盐水中,每日一次静脉滴注,共 3 天,并予以单纯等渗生理盐水持续膀胱冲洗。③联合组:术后开始以注射用尖吻蝮蛇血凝酶 2 U 稀释到 100 ml 生理盐水中,每日一次静脉滴注,共 3 天。并在术后予以注射用矛头蝮蛇血凝酶 6 U 稀释到 250 ml 生理盐水中,每日两次膀胱冲洗,其余时

间予以单纯等渗盐水持续膀胱冲洗。

1.3 观察项目 术后凝血功能检验指标、尿液转清时间、膀胱持续冲洗时间、尿管留置时间、膀胱痉挛症状评价、术后 24 h 下腹部视觉模拟疼痛评分、术后 Hb 下降值、术后并发症发生率。膀胱痉挛症状评价^[10]根据患者留置导尿管后出现的临床症状进行评分,0~3 分轻度,4~6 分中度,7~9 分为重度。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。计量资料以均数±标准差表示,三组间比较采用方差分析;计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组术后凝血功能比较 三组术后凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血酶时间比较差异有统计学意义($P<0.001$),术后纤维蛋白原比较差异无统计学意义($P=0.053$)。术后凝血酶原时间比较,局部组>联合组>静脉组;凝血酶时间比较,局部组>静脉组>联合组;活化部分凝血酶时间比较,联合组>局部组>静脉组。见表 2。

【通讯作者】邱明星

表 2 三组术后凝血功能指标比较

指标	局部组	静脉组	联合组	统计量	P
凝血酶原时间(s)	15.3±0.5 ^{ab}	14.4±0.2 ^b	15.1±0.3	F=61.813	<0.001
凝血酶时间(s)	15.5±0.2 ^{ab}	14.7±0.3 ^b	14.5±0.5	F=95.136	<0.001
活化部分凝血酶时间(s)	35.6±2.1 ^b	34.8±1.2 ^b	36.7±2.3	F=9.127	<0.001
纤维蛋白原(g/L)	2.7±0.3	2.6±0.3	2.5±0.5	F=3.020	0.053

a 与静脉组比较 $P<0.05$; b 与联合组比较 $P<0.05$

2.2 三组止血效果比较 联合组带尿管时间、术后膀胱冲洗时间、术后 Hb 下降值均短于静脉组和局部组($P<0.05$) ,静脉组与局部组比较 ,差异无统计

学意义($P>0.05$) ;三组术后尿液转清时间比较 ,差异无统计学意义($P=0.628$) 。见表 3。

表 3 三组术后止血效果比较

指标	局部组	静脉组	联合组	F	P
尿液转清时间(d)	3.1±2.1	3.3±2.2	2.9±1.0	F=0.467	0.628
带尿管时间(d)	5.9±1.3 ^b	5.7±1.8 ^b	4.6±1.2	10.465	<0.001
膀胱冲洗时间(h)	21.8±14.9 ^b	20.3±16.2 ^b	12.4±11.3	5.542	0.005
术后血红蛋白下降值(g/L)	6.5±2.5 ^b	5.6±2.8 ^b	3.2±2.2	20.660	<0.001

b 与联合组比较 $P<0.05$

2.3 三组术后 24 小时下腹部疼痛、膀胱痉挛症状评分 三组术后 24 小时下腹部视觉模拟疼痛评分比较 ,差异无统计学意义($P=0.134$) ;膀胱痉挛症状

评分比较联合组<静脉组<局部组($P<0.001$) ,见表 4。

表 4 三组术后 24 小时下腹部疼痛、膀胱痉挛症状评分比较(分)

指标	局部组	静脉组	联合组	F	P
下腹部视觉模拟疼痛评分	1.7±1.65	1.2±1.57	1.1±1.22	2.043	0.134
膀胱痉挛症状评分	5.7±0.52 ^{ab}	4.8±0.39 ^b	4.1±0.12	195.865	<0.001

a 与静脉组比较 $P<0.05$; b 与联合组比较 $P<0.05$

2.4 三组术后并发症比较 三组术后并发症发生

率比较差异无统计学意义($P>0.05$) 。见表 5。

表 5 三组术后并发症比较 [n(%)]

指标	局部组	静脉组	联合组	χ^2	P
总体并发症	6(13.33)	5(14.71)	5(11.36)	0.290	0.944
发热	2(4.44)	3(8.82)	2(4.55)	0.859	0.651
尿道口渗尿	3(6.67)	2(5.89)	3(6.82)	0.031	0.985
术后二次电凝止血	1(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	1.748	0.417

3 讨论

目前临床上 NMIBC 多采用以 TURBT 手术治疗为主的综合治疗^[11-13]。因为 TURBT 的术中止血主要依靠电凝止血 ,但是术后多种原因引起患者腹内压增加 ,使焦痂破裂、脱落 ,因此出血是 TURBT 术后比较常见的并发症 ,且多在术后 24h 内发生^[14]。术后出血可使患者治疗时间延长、痛苦增加甚至需要再次手术对创面进行止血 ,因此如何减少 TURBT 术后创面出血 ,提高手术安全性是临床医生比较重视的一个问题。尖吻蝮蛇血凝酶和矛头蝮蛇血凝酶是临床上常用的止血药物 ,可以达到较好临床止血效果 ,同时具有较好的临床安全性^[15,16]。临床上尖吻蝮蛇血凝酶仅能通过静脉给药 ,而矛头蝮蛇血凝酶给药方式多样 ,可以局部应用^[17,18]。TURBT 术后患者膀胱创面的微小血管损伤在止血过程中常难

以发现 ,可以通过尿管直接注入矛头蝮蛇血凝酶 ,使血凝酶与出血的微小血管直接接触 ,从而达到更直接及有效的药物作用。

本研究回顾了 123 例患者临床资料 ,结果表明 TURBT 术后联合组的血红蛋白下降值、尿管留置时间及膀胱冲洗时间最低 ,与局部组和静脉组相比 ,具有统计学意义差异。但在本研究中联合组患者平均尿液转清时间虽然最短 ,但与另两组相比较 ,未见明显统计学差异 ,分析原因可能是 ,第一尿液转清时间主要通过病历信息收集得到 ,与真实值可能存在偏差 ,第二样本量较小 ,后期通过扩大样本量及设计临床随机对照研究 ,可能得到阳性结果。一项关于经尿道前列腺电切术后蛇毒凝血酶使用途径的临床研究表明局部及全身使用均能取得较好的临床效果 ,且局部使用效果更佳^[19]。在术后患

者自主症状的观察中发现,联合组膀胱痉挛症状最轻,在关于膀胱肿瘤术后膀胱痉挛的危险因素的影响分析中,表明膀胱出血及尿管刺激均是术后膀胱痉挛的独立危险因素^[10]。因此,在本研究中联合组膀胱痉挛症状最轻,是因为通过局部加用蛇毒血凝酶,减少了术后出血及带管时间。TURBT 术后局部加用蛇毒血凝酶能够降低患者术后出血风险,从而使患者尿管留置时间缩短,减轻患者术后不适感,同时该方案也能减少患者住院时间及住院费用,符合目前外科术后快速康复理念。

虽然本研究三组患者术后凝血功能存在差异,但患者术后凝血功能的改变均在临床可接受范围内,不需要其他药物进行干预。目前蛇毒血凝酶对于凝血功能的影响已有相关的报道,一些研究报道蛇毒血凝酶不会加重患者的促凝状态,而且随着浓度的增加,造成纤维蛋白原消耗,血液凝固能力表现出降低的趋势,甚至发生术后出血,分析可能与药物剂量、使用时间不当及患者术前的纤维蛋白原水平有关^[20-23]。在本研究中,三组之间患者术后纤维蛋白原水平差异无统计学意义,说明局部加用蛇毒血凝酶并没有发现增加患者低纤维蛋白原风险,分析原因可能为局部使用蛇毒血凝酶作用于创面微小破损血管,对于全身凝血功能影响较小。结合本研究结果及相关文献报道,在蛇毒凝血酶使用过程中要避免过量及过长时间的使用,同时检测凝血功能,避免发生低纤维蛋白血症,甚至出血,同时对于术前低纤维蛋白原血症患者术后要谨慎使用蛇毒血凝酶。

综上,在 TURBT 术后,在静脉应用蛇毒血凝酶的基础上局部加用蛇毒血凝酶较单一途径使用蛇毒血凝酶能够提高止血效果,减轻患者术后不适反应,同时不增加术后并发症,所以 TURBT 术后静脉应用尖吻蝮蛇血凝酶止血的同时局部加用矛头蝮蛇血凝酶止血值得临床应用,但本研究作为一项回顾性研究,研究中可能存在一些偏倚因素,同时本研究为单中心研究,仅代表本研究中心的治疗效果,后续研究将会设计随机对照研究及多中心研究进一步探讨 TURBT 局部加用蛇毒血凝酶的有效性及其安全性。

【参考文献】

[1] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
 [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
 [3] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and

mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-386.
 [4] 中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组. 非肌层浸润性膀胱癌膀胱灌注治疗专家共识(2021版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(10): 1027-1033.
 [5] 邹如雄. 经尿道膀胱肿瘤电切术治疗浅表性膀胱肿瘤的手术效果和安全性分析[J]. 疾病监测与控制, 2021, 15(2): 105-107.
 [6] 姜艳辉, 江爱宗, 王冰. 白眉蛇毒血凝酶局部使用对减少胃癌根治术后渗出的疗效观察[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(3): 213-214.
 [7] 马胜山, 黄丛威, 孙阳, 等. 蛇毒血凝酶在全髋关节置换术中的局部应用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(4): 519-522.
 [8] 王晶, 吴安石. 止血药的局部应用[J]. 北京医学, 2013, 35(8): 701-703.
 [9] 徐佩行, 陆晓霖, 沈益君, 等. 高危非肌层浸润性膀胱癌卡介苗灌注的近期疗效与预测因素分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(1): 20-24.
 [10] 王成达, 周旭, 张大田. 膀胱肿瘤电切术后膀胱痉挛的影响因素分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(6): 656-659.
 [11] Soria F, Marra G, D'andrea D, et al. The rational and benefits of the second look transurethral resection of the bladder for T1 high grade bladder cancer[J]. Transl Androl Urol, 2019, 8(1): 46-53.
 [12] 王华, 李方印, 章伟. 非肌层浸润性膀胱癌治疗现状及进展[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(7): 578-586.
 [13] Babjuk M, Burger M, Compérat E M, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) -2019 Update[J]. Eur Urol, 2019, 76(5): 639-657.
 [14] 黄骧, 涂新华, 郝超. 经尿道膀胱肿瘤电切术后出血分析及防治[J]. 中国现代医生, 2016, 54(28): 54-56.
 [15] Kang TS, Georgieva D, Genov N, et al. Enzymatic toxins from snake venom: structural characterization and mechanism of catalysis[J]. Febs J, 2011, 278(23): 4544-46.
 [16] 米鹏程, 黄莹, 孔焕育, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶止血作用的机制[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(11): 1315-1319+1324.
 [17] Gupta S, Jangra RS, Gupta SS, et al. Topical hemocoagulase: A novel method for achieving hemostasis[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(3): e81-e82.
 [18] 曹金锋. 注射用血凝酶临床应用的国内文献综述[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(6): 485-486.
 [19] 张江磊, 曹志骏, 欧阳骏. 经尿道前列腺电切术后局部、全身应用巴曲亭的止血效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57(43): 88-90.
 [20] 马睿, 任静, 张珠博, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶影响创伤性脑损伤患者凝血状态的体外研究[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(8): 586-590.
 [21] Lin C, Zhang J, Yang X, et al. Use of thromboelastography to monitor effects of the hemocoagulase on the blood coagulation in patients after thoracic surgery[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(4): 2090-2095.
 [22] Qiu M, Zhang X, Cai H, et al. The impact of hemocoagulase for improvement of coagulation and reduction of bleeding in fracture-related hip hemiarthroplasty geriatric patients: A prospective, single-blinded, randomized, controlled study[J]. Injury, 2017, 48(4): 914-919.
 [23] 吕天益. 白眉蛇毒血凝酶致支气管扩张咯血患者低纤维蛋白原血症 5 例分析[J]. 中国处方药, 2018, 16(10): 53-54.
 (收稿日期: 2021-10-15; 修回日期: 2021-12-08)