

内镜下注射蛇毒血凝酶联合静脉滴注奥美拉唑治疗溃疡性上消化道出血的疗效

尹凡¹, 王召辉²

四川大学华西广安医院¹消化内科,²胃肠病外科, 四川 广安 638000

摘要:目的 分析内镜下注射蛇毒血凝酶联合静脉滴注奥美拉唑治疗溃疡性上消化道出血的疗效。方法 选取2019年5月~2022年5月于本院接受治疗的溃疡性上消化道出血患者126例作为研究对象,依据入院先后顺序分为对照组和研究组,63例/组。对照组给予奥美拉唑静脉滴注治疗,40 mg/次,2次/d;研究组在此基础上于出血部位周围或断端血管内注射蛇毒血凝酶,1~2 U/d,两组均连续治疗5 d。比较两组止血时间、再出血率、转手术率、住院时间,比较两组治疗前后凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)]水平、血流动力学指标[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)]变化,并分析临床疗效和安全性。结果 研究组的止血时间、再出血率、转手术率、住院时间均较对照组降低($P<0.05$);治疗后,两组的PT、APTT较治疗前均降低,D-D、FIB较治疗前均升高($P<0.05$),且研究组PT、APTT水平低于对照组,D-D、FIB水平高于对照组($P<0.05$);治疗后,两组SBP、DBP、HR值较治疗前均降低($P<0.05$),且研究组SBP、DBP、HR值高于对照组($P<0.05$)。研究组的治疗总有效率为95.24%,高于对照组的79.36%($P<0.05$);研究组的不良反应总发生率为6.35%,与对照组的(12.70%)差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 应用内镜下注射蛇毒血凝酶联合静脉滴注奥美拉唑治疗溃疡性上消化道出血的止血效果显著,能明显降低患者再出血率、转手术率,有效改善患者凝血功能指标,维持患者血压及心率稳定,安全性高。**关键词:**溃疡性上消化道出血;奥美拉唑;蛇毒血凝酶;止血效果;血流动力学;安全性

Efficacy of endoscopic injection of snake venom hemocoagulase combined with intravenous drip of omeprazole in the treatment of ulcerative upper gastrointestinal bleeding

YIN Fan¹, WANG Zhaohui²

¹Department of Gastroenterology, ²Department of Surgery of Gastrointestinal Hernia, West China Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638000, China

Abstract: Objective To analyze the efficacy of endoscopic injection of snake venom hemocoagulase combined with intravenous drip of omeprazole in the treatment of ulcerative upper gastrointestinal bleeding. **Methods** A total of 126 patients with ulcerative upper gastrointestinal bleeding who were treated in our hospital from May 2019 to May 2022 were selected. They were divided into the control group ($n=63$) and the research group ($n=63$) according to the order of admission. The control group was given omeprazole intravenous drip treatment, 40 mg/time, 2 times per day. The research group was given intravascular injection of snake venom hemocoagulase around the bleeding site or the broken end on this basis, 1-2 U/d, both groups received continuous treatment for 5 d. Hemostasis time, rebleeding rate, the rate of transfer to surgery and hospitalization time between the two groups were compared, the coagulation function indexes [prothrombin time (PT), partially activated prothrombin time (APTT), D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB)] levels, hemodynamic indexes [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR)] changes were compared between the two groups before and after treatment, and the clinical efficacy and safety were analyzed. **Results** The hemostasis time, rebleeding rate, rate of transfer to surgery, and hospital stay in the research group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the PT and APTT of the two groups were lower than those before treatment, and the D-D and FIB were higher than those before treatment ($P<0.05$). The levels of PT and APTT in the research group were lower than those in the control group, while the levels of D-D and FIB were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the SBP, DBP and HR values of the two groups were all lower than those before treatment ($P<0.05$). The SBP, DBP and HR values of the research group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). The total effective rate of the research group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in the research group was not significantly different from the control group ($P>0.05$). **Conclusion** Endoscopic injection of snake venom hemocoagulase combined with intravenous infusion of omeprazole has a significant hemostatic effect in the treatment of ulcerative upper gastrointestinal bleeding. It can significantly reduce the rate of rebleeding and transfer to surgery, effectively improve the coagulation function indexes of patients, and maintain the stability of blood pressure and heart rate of patients.

Keywords: ulcerative upper gastrointestinal bleeding; omeprazole; snake venom hemocoagulase; hemostatic effect; hemodynamics; safety

收稿日期:2022-06-16

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(18PJ394)

作者简介:尹凡,硕士,医师,E-mail: yinfan_0913_funny@163.com

通信作者:王召辉,硕士,医师,E-mail: 1540355768@qq.com

溃疡性上消化道出血是消化内科常见的疾病,主要由溃疡底部动脉曲张引起的假性动脉瘤破裂所致,若未及时有效止血,很容易导致失血性休克、贫血等并发症,甚至对患者造成生命危险^[1-2]。奥美拉唑等常规药物具

有一定的止血效果,但单纯使用此类药物可能会增加出血复发率,严重者甚至需要转手术治疗^[3]。研究表明,内镜下向出血部位或周围喷洒或注射止血药物能够达到迅速止血的效果,能够有效降低患者的手术率^[4]。蛇毒凝血酶是一类丝氨酸蛋白酶,从蛇毒液中分离而得,具有类凝血酶与类凝血激酶的作用,在普通外科手术中止血效果显著^[5-6]。近年来,蛇毒凝血酶联合奥美拉唑已在消化道出血中有所应用,但对溃疡性上消化道出血患者的凝血功能及血流动力学影响的研究较少。本研究重点探究内镜下注射蛇毒凝血酶联合静脉滴注奥美拉唑治疗溃疡性上消化道出血患者凝血功能及血流动力学的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年5月~2022年5月于本院接受治疗的溃疡性上消化道出血患者作为研究对象。纳入标准:符合《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年)》^[7]中关于溃疡性上消化道出血的标准标准,经胃镜检查确诊;年龄18岁以上;发病24 h内入院者;患者知情并自愿参与研究。排除标准:静脉曲张破裂等非溃疡性出血者;既往凝血功能异常者;重要脏器功能障碍者;过敏体质者;妊娠或哺乳期妇女;依从性差,无法配合治疗者。最终共有126例患者纳入本研究,依据入院先后顺序将患者分为对照组和研究组,63例/组。研究组男39例,女24例,年龄 45.74 ± 11.87 岁;溃疡部位:胃30例,十二指肠33例。对照组男41例,女22例,年龄 45.56 ± 12.45 岁;溃疡部位:胃32例,十二指肠31例。两组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经单位医学伦理委员会审批通过。

1.2 方法

两组均予常规禁食、禁水、抗休克、吸氧、卧床、营养支持等处理,在此基础上对照组予以奥美拉唑钠(海南灵康制药有限公司)静脉滴注治疗,取40 mg奥美拉唑钠加入100 mL 0.9%生理盐水,混合均匀后,静脉滴注,40 mg/次,2次/d。研究组在此基础上内镜下静脉注射蛇毒凝血酶(兆科药业(合肥)有限公司,国药准字H20060895,规格1 mL:1 U×12支),1~2 U/d。两组均连续治疗5 d后观察效果。

1.3 指标观察与测定

(1)记录两组止血时间、住院时间,观察两组再出血情况及转手术情况,计算再出血率和转手术率。(2)凝血功能:采集所有患者的治疗前后次日清晨静脉血约3 mL,以2500 r/min离心10 min后,取上层血清置于-80℃条件下保存备测。以放射免疫比浊法测定D-二聚体(D-D)水平,以全自动凝血分析仪测定凝血酶原

时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)水平。(3)血流动力学指标:治疗前、后采用收集两组患者次日清晨静脉血约3 mL,按上述处理方法分离血清后,采用血压测量仪测定所有患者的收缩压(SBP)、舒张压(DBP),应用心率测量仪测定所有患者的心率(HR)。(4)不良反应:观察比较两组发生的不良反应,包括恶心呕吐、心悸、头晕、腹痛等。

1.4 疗效判定标准

依据《实用内科学》^[8]疗效评价标准评估两组疗效。用药24 h内出血停止、胃管引流液颜色、性质正常,临床基本症状消失,大便隐血检测显示阴性为显效;用药72 h内出血停止、胃管引流液颜色、性质正常,临床基本症状消失,大便隐血检测显示阴性为有效;治疗72 h后仍有出血、胃管引流液的颜色、性质无变化,大便隐血检测显示阳性为无效。以显效+有效例数之和计算总有效率。

1.5 统计学分析

采用SPSS22.0软件对数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差表示,组间比较行 t 检验;再出血率、转手术率、不良反应、临床疗效等计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较行卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溃疡性上消化道出血的内镜特征分析

内镜检查结果显示,十二指肠球部前壁见大小约0.8 cm溃疡面,中央见血管残端及血凝块附着;胃窦部见大小0.5~1.5 cm溃疡面,底覆白苔,周围粘膜充血水肿,溃疡表面见血管残端;胃体上部小弯侧可见一大小1.0 cm×0.6 cm白苔溃疡,溃疡边缘可见血栓头(图1)。

2.2 两组止血时间、住院时间、再出血率及转手术率比较

研究组的止血时间、住院时间均短于对照组,再出血率及转手术率均低于对照组($P < 0.05$,表1)。

2.3 两组凝血功能指标比较

两组PT、APTT、D-D、FIB水平在治疗前的差异无统计学意义($P > 0.05$);两组经PT、APTT水平治疗后降低,D-D、FIB水平治疗后升高($P < 0.05$),且研究组各水平变化较对照组更明显($P < 0.05$,表2)。

2.4 两组血流动力学指标比较

治疗前,两组SBP、DBP、HR值的差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组SBP、DBP、HR值均较治疗前降低($P < 0.05$),且研究组各指标高于对照组($P < 0.05$,表3)。

2.5 两组临床疗效比较

研究组治疗总有效率为95.24%,高于对照组的79.36%($\chi^2 = 7.719$, $P < 0.05$,表4)。

2.6 两组不良反应情况

研究组治疗期间恶心呕吐出现2例,头晕1例,腹痛



图1 不同部位溃疡性上消化道出血的内镜检查结果

Fig.1 Endoscopy results of ulcerative upper gastrointestinal bleeding at different sites.

A: 十二指肠; B: 胃窦; C: 胃体上部.

表1 两组止血时间、输血量、住院时间、再出血率比较

Tab.1 Comparison of hemostasis time, transfusion volume, hospital stay, and rebleeding rate between the two groups ($n=63$)

组别	止血时间(h, $Mean \pm SD$)	住院时间(d, $Mean \pm SD$)	再出血率[n(%)]	转手术率[n(%)]
研究组	23.16 $\pm$ 4.26	4.35 $\pm$ 1.08	2(3.17)	1(1.59)
对照组	31.77 $\pm$ 6.24	5.47 $\pm$ 1.27	9(14.29)	8(12.70)
t/χ^2	9.045	5.332	4.881	5.862
P	<0.001	<0.001	0.027	0.015

表2 两组凝血功能指标比较

Tab.2 Comparison of coagulation function indexes between the two groups ($n=63$, $Mean \pm SD$)

组别	PT(s)		APTT(s)		D-D(μ g/mL)		FIB(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	12.33 $\pm$ 2.51	8.33 $\pm$ 1.53 ^a	30.25 $\pm$ 6.59	27.17 $\pm$ 2.26 ^a	2.67 $\pm$ 0.51	4.08 $\pm$ 0.48 ^a	3.22 $\pm$ 0.75	3.96 $\pm$ 0.26 ^a
对照组	12.45 $\pm$ 2.36	10.22 $\pm$ 2.01 ^a	31.06 $\pm$ 5.77	29.32 $\pm$ 3.54 ^a	2.78 $\pm$ 0.56	3.26 $\pm$ 0.52 ^a	3.31 $\pm$ 0.47	3.76 $\pm$ 0.31 ^a
t	0.276	5.939	0.734	4.063	1.153	9.197	0.807	3.924
P	0.783	<0.001	0.464	<0.001	0.251	<0.001	0.421	<0.001

^a $P<0.05$ vs 同组治疗前. PT: 凝血酶原时间; APTT: 部分活化凝血酶原时间; D-D: D-二聚体; FIB: 纤维蛋白原.

表3 两组血流动力学指标比较

Tab.3 Comparison of hemodynamic indexes between the two groups ($n=63$, $Mean \pm SD$)

组别	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)		HR(次/min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	107.48 $\pm$ 5.47	100.37 $\pm$ 3.51 ^a	81.25 $\pm$ 4.34	67.69 $\pm$ 3.35 ^a	101.26 $\pm$ 3.64	94.24 $\pm$ 3.34 ^a
对照组	106.86 $\pm$ 5.49	91.44 $\pm$ 3.43 ^a	80.57 $\pm$ 4.81	60.67 $\pm$ 2.29 ^a	101.58 $\pm$ 3.74	85.77 $\pm$ 3.01 ^a
t	0.635	14.443	0.816	13.731	0.487	14.952
P	0.527	<0.001	0.416	<0.001	0.627	<0.001

^a $P<0.05$ vs 同组治疗前. SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; HR: 心率.

1例,不良反应总发生率为6.35%;对照组恶心呕吐4例,头晕2例,腹痛1例,心悸1例,不良反应总发生率为12.70%,组间比较差异无统计学意义($\chi^2=1.474, P>0.05$)。

3 讨论

消化性溃疡是最常见的上消化道出血原因,当溃疡部位发展至深处大血管时,会引发大出血,使病情更

表4 两组临床疗效比较

Tab.4 Comparison of the clinical efficacy between the two groups
[n=63, n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
研究组	37(58.73)	23(36.51)	3(4.76)	60(95.24)
对照组	29(46.03)	21(33.33)	13(20.63)	50(79.36)
χ^2				7.719
P				0.007

加凶险,致死率在10%以上^[9-10]。选择快速、有效的治疗方案对于改善患者的病情至关重要。目前,药物保守治疗是上消化道出血最常用的止血方法,近几年止血药物已发生更新换代^[11]。奥美拉唑作为一种弱碱性质子泵抑制剂,可以有效抑制胃酸分泌,在短时间内调节胃内环境,促使血液能够在短时间内凝结,表现出良好的止血效果^[12-13]。但考虑到单纯奥美拉唑治疗的剂量安全问题及再出血风险,临床多采用多种药物联合止血。蛇毒凝血酶是内镜下注射常用的药物,含有蛇毒类凝血酶、磷脂依赖性凝血因子X激活物两种有效成分,是一种靶向性止血药物^[14-15]。研究表明,蛇毒凝血酶可水解纤维蛋白原,释放蛋白肽A,促进患者血小板聚集,还可将磷脂表面的凝血因子X聚集并激活成凝血因子Xa,最终达到止血的目的^[16]。既往已有研究将蛇毒凝血酶联合奥美拉唑用于上消化道出血治疗,发现其止血效果好、安全性高^[17-18]。目前,内镜下注射止血已逐渐成为上消化道出血的主要方法,在内镜下将止血药物直接注射于出血部位及周围,可明显缩短止血时间,提高止血有效率^[19-20]。本研究首次尝试内镜下注射蛇毒凝血酶联合奥美拉唑治疗溃疡性上消化道出血,并探讨其治疗效果。

本研究显示,研究组的止血时间、住院时间少于对照组,再出血率及转手术率低于对照组,提示内镜下注射蛇毒凝血酶联合奥美拉唑止血效果显著,能明显缩短止血时间、降低再出血率和转手术率,缩短住院时间,与既往研究^[21]结果相似。分析原因,奥美拉唑可抑制胃酸分泌,调节胃液酸碱平衡,防止溃疡部位产生更多的出血点;蛇毒凝血酶可激发内、外源性凝血反应,促进血小板聚集,形成一系列凝血酶原复合物,从而发挥止血效果;同时在内镜下直接注射于出血点或周围,从而实现快速、高效止血效果。PT、APTT分别是外源性、内源性凝血活性的常用指标,FIB是血浆中含量最高的凝血因子,D-D是纤溶酶水解交联纤维蛋白形成的特异性产物,4种指标均是反映凝血功能的指标。本研究结果中,治疗后研究组PT、APTT水平较对照组低,D-D、FIB水平较对照组高,提示内镜下注射蛇毒凝血酶联合奥美拉唑治疗可有效改善患者的凝血功能,可能因为蛇毒凝血

酶兼具类凝血酶及凝血酶原激活物的功能,从而纠正凝血功能障碍,改善凝血功能。凝血功能的改变会影响患者血流动力学。本研究结果显示,治疗后两组SBP、DBP、HR值均较治疗前降低,但研究组各指标高于对照组,提示内镜下注射蛇毒凝血酶有助于保持心率和血压稳定,这可能得益于内镜下直接注射蛇毒凝血酶联合奥美拉唑治疗可快速止血,减少机体应激反应,从而有助于保持血流动力学的稳定。既往也有研究组得到相似的结果,但该研究组采用的是胃镜下钛夹止血联合奥美拉唑治疗^[22]。此外,本研究还发现研究组治疗总有效率高,但不良反应有所下降,提示内镜下注射蛇毒凝血酶联合奥美拉唑治疗溃疡性上消化道出血安全有效。

综上所述,内镜下注射蛇毒凝血酶联合奥美拉唑治疗对溃疡性上消化道出血止血效果良好,止血时间较短,再出血率和转手术率较低,且能缩短患者的住院时间,改善其凝血功能,并维持血流动力学指标稳定,安全可行,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018[J]. Gut, 2018, 67(10): 1757-68.
- [2] 屈海燕, 强文娟, 阿英. 泮托拉唑联合胃镜喷洒血凝酶治疗消化性溃疡合并出血的效果分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(5): 73-7.
- [3] 王时峰, 郭月皓, 谢艳. 奥美拉唑联合奥曲肽与胃镜辅助联合药物治疗胃出血患者的复发率差异研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(6): 860-2.
- [4] 匡大鹏. 胃镜下不同止血方式治疗急性非静脉曲张上消化道出血的回顾性分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(3): 346-8.
- [5] Boldrini-França J, Pinheiro-EL Jr, Peigneur S, et al. Beyond hemostasis: a potassium channel blocker snake venom serine protease with potential antitumor activity[J]. Toxicon, 2020, 177: S8-9.
- [6] 田洁, 李晓兰, 周树茹, 等. 蛇毒凝血酶联合缩宫素治疗高龄产妇产后出血的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 472-6.
- [7] 《中华内科杂志》编辑委员会,《中华医学杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会,等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2018年,杭州)[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(3): 173-80.
- [8] 郑兰芬, 张明霞, 孟祥武. 实用内科诊断治疗学[M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 2018.

- 术出版社, 2013.
- [9] Toka B, Eminler AT, Karacaer C, et al. Comparison of monopolar hemostatic forceps with soft coagulation versus hemoclip for peptic ulcer bleeding: a randomized trial (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89(4): 792-802.
- [10] Butler E, Möller MH, Cook O, et al. The effect of systemic corticosteroids on the incidence of gastrointestinal bleeding in critically ill adults: a systematic review with meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(11): 1540-9.
- [11] 马 丽, 王学莉, 王成立, 等. 高剂量生长抑素、奥美拉唑联合止血芳酸治疗急性上消化道出血合并凝血功能障碍患者的临床效果[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(14): 2746-9, 2791.
- [12] 潘奇俊, 陆有娇, 杨妮青. 内镜下止血夹与奥美拉唑联合铝碳酸镁治疗胃十二指肠溃疡并出血的效果观察[J]. *智慧健康*, 2018, 4(22): 41-3.
- [13] Chwiesko A, Charkiewicz R, Niklinski J, et al. Effects of different omeprazole dosing on gastric pH in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a randomized prospective study[J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(9): 588-99.
- [14] 薛 杰. 奥曲肽联合蛇毒血凝酶治疗乙肝后肝硬化合并上消化道出血疗效观察[J]. *智慧健康*, 2019, 5(19): 48-9, 55.
- [15] Amorim FG, Menaldo DL, Carone SEI, et al. New insights on moojase, a thrombin-like serine protease from *Bothrops moojeni* snake venom[J]. *Toxins*, 2018, 10(12): 500.
- [16] 严明科, 鲍 磊, 王迎新, 等. 白眉蛇毒血凝酶联合泮托拉唑在上消化道出血患者中的作用机制研究[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(3): 345-8, 352.
- [17] 黄君群. 注射用白眉蛇毒血凝酶联合奥美拉唑钠治疗消化性溃疡并发出血的疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(15): 60-1.
- [18] 薛金菊, 崔晓红, 邢梦芸. 白眉蛇毒血凝酶联合注射用艾司奥美拉唑钠治疗老年急性上消化道出血疗效研究[J]. *创伤与急危重病医学*, 2021, 9(2): 153-5.
- [19] Lo GH, Lin CW, Tai CM, et al. A prospective, randomized trial of thrombin versus cyanoacrylate injection in the control of acute gastric variceal hemorrhage[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(7): 548-55.
- [20] Luo XF, Xiang T, Wu JC, et al. Endoscopic cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for prevention of gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial [J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 2074-84.
- [21] 符 益, 朱材忠, 吴素江, 等. 奥美拉唑联合蛇毒血凝酶治疗消化道溃疡大出血的临床疗效研究[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(8): 923-5.
- [22] 孙东梅. 内镜下钛夹止血联合奥美拉唑治疗溃疡性上消化道出血的疗效观察[J]. *临床研究*, 2021, 29(8): 19-21.

(编辑:林 萍)