

· 论著 ·

· 临床研究 ·

内镜下喷洒和注射蛇毒血凝酶对上消化道出血患者凝血功能及血液流变学的影响研究

杜高能, 蒙绪君

【摘要】 目的 探讨内镜下喷洒和注射蛇毒血凝酶对上消化道出血患者凝血功能及血液流变学的影响。方法 选取2015年9月—2018年9月琼海市人民医院收治的上消化道出血患者136例为研究对象, 采用计算机随机数字法分为观察组和对照组, 每组各68例。对照组采用内镜下喷洒和注射1:10 000肾上腺素, 观察组采用内镜下喷洒和注射蛇毒血凝酶与肾上腺素, 比较两组止血效果、凝血功能、血液流变学、不良反应等指标。结果 观察组临床疗效优于对照组 ($P<0.05$); 两组第2次止血率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组手术率低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后3 d, 观察组患者凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶时间 (APTT) 短于对照组, 血小板计数 (PLT)、纤维蛋白原 (FIB) 高于对照组 ($P<0.05$); 两组患者治疗后3 d PT、APTT短于同组治疗前, PLT、FIB高于同组治疗前 ($P<0.05$)。治疗后3 d, 观察组患者全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积高于对照组, 红细胞沉降率低于对照组 ($P<0.05$); 两组患者治疗后3 d全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积高于同组治疗前, 红细胞沉降率低于同组治疗前 ($P<0.05$)。观察组发生腹痛加重4例, 发热1例, 对照组发生腹痛加重2例, 发热2例, 均为轻度。观察组与对照组并发症发生率比较, 差异无统计学意义 [7.35% (5/68) 与4.41% (4/68)] ($\chi^2=0.531, P<0.05$)。结论 内镜下喷洒和注射蛇毒血凝酶有助于提高上消化道出血患者止血效果, 降低手术率, 可能与改善患者凝血功能、调节血液流变学等因素有关。

【关键词】 上消化道出血; 内镜; 蛇毒血凝酶; 凝血功能; 血液流变学

【中图分类号】 R 573.2 **【文献标识码】** A

上消化道出血 (upper gastrointestinal hemorrhage, UGH) 主要是指患者的屈氏韧带及其以上部位消化道内有出血的现象, 临床主要表现为呕血与黑便, 是临床常见消化道急症, 病死率高达8.0%~13.7%^[1-2]。内镜下喷洒和注射在清洗出病灶的同时, 将药物注入出血部位及周围, 达到迅速止血的目的, 可有效降低UGH患者手术率及病死率^[3]。局部注射肾上腺素可快速收缩黏膜下血管、促进血小板聚集, 但作用时间较短, 再出血率较高^[4]。蛇毒血凝酶具有类凝血酶与类凝血激酶的作用, 是一种靶向性止血药物。两者联合使用的相关文献报道较多, 治疗效果也值得肯定, 但药物具体的作用机制尚不明确。本研究采取随机对照研究方法, 探讨内镜下喷洒和注射蛇毒血凝酶对UGH患者凝血功能及血液流变学的影响。

1 对象与方法

1.1 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 患者出现的临床症状均符合《内科学》^[5]非食管胃底静脉曲张出血UGH诊断标准, 且经胃镜检查确诊; (2) 年龄30~72岁; (3) 经医院伦理委员会的批准 (批准文号KY2015-10), 告知相关的研究事项后患者及其家属签署知情同意书。排除标准: (1) 患有严重肝、肾等功能障碍者; (2) 血液系统出现相关疾病者; (3) 体质容易发生过敏者。

1.2 研究对象 选取2015年9月—2018年9月琼海市人民医院收治的UGH患者136例为研究对象, 采用计算机随机数字

法分为观察组和对照组, 每组各68例。观察组中男46例, 女22例; 年龄32~72岁, 平均年龄 (45.6 ± 6.1) 岁; 发病原因: 消化性溃疡出血35例, 胃癌出血10例, 食管癌出血9例, 糜烂性胃炎出血8例, 应激性溃疡出血4例, 食管炎出血2例。对照组中男50例, 女18例; 年龄30~68岁, 平均年龄 (45.7 ± 5.6) 岁; 发病原因: 消化性溃疡出血36例, 糜烂性胃炎出血9例, 胃癌出血9例, 食管癌出血8例, 食管炎出血3例, 应激性溃疡出血3例。两组患者性别、年龄、发病原因比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.3 方法 患者在进行插镜前均采取全身静脉麻醉。对照组采用内镜下喷洒和注射盐酸肾上腺素注射液 [远大医药 (中国) 有限公司, 批准文号: 国药准字H42021700, 规格: 1 mg: 1 ml] 喷洒、清洗, 于出血部位或断端血管多点注射肾上腺素, 2 ml/处, 1次/d, 总量不超过20 ml。

观察组采用内镜下喷洒和注射蛇毒血凝酶与盐酸肾上腺素注射液: 先用肾上腺素喷洒、清洗, 于出血周围多点注射肾上腺素, 后于出血部位周围或断端血管内注射蛇毒血凝酶注射液 [兆科药业 (合肥) 有限公司, 批准文号: 国药准字H20060895, 规格: 1 ml] 1~2 kU/d, 如有裸露血管, 且出血量大时, 可在血管断端注射肾上腺素, 同时用小纱球蘸蛇毒血凝酶压迫止血。

1.4 临床疗效 参照《内科学》^[5]拟定的疗效判断标准。显效为: 治疗24 h内, 无呕血现象与黑便的出现, 出血情况停止, 生命体征平稳; 有效为: 治疗48 h内, 呕血现象与黑便出现频率明显减少, 72 h内患者出血停止, 生命体征相对平稳;

作者单位: 571400海南省琼海市人民医院

无效为：治疗72 h后仍有少量活动出血现象。

1.5 观察指标

1.5.1 凝血功能 治疗前、治疗后3 d, 采集两组患者空腹静脉血4 ml, 采用法国STAGO公司全自动化血凝仪器检测血浆凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶时间 (APTT)、血小板计数 (PLT)、纤维蛋白原 (FIB) 等。

1.5.2 血液流变学 治疗前、治疗后3 d, 采用上海医科大学生物物理教研室LIANG-100血液比黏度计测量全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞沉降率、红细胞压积等。

1.6 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行统计学处理, 计数资料比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 同组治疗前后的比较采用配对 t 检验; 等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组第2次止血率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组手术率低于对照组, 差异有统计学意义

($P < 0.05$, 见表1)。

表1 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

组别	例数	临床疗效			第2次止血	手术
		显效	有效	无效		
对照组	68	35 (51.47)	23 (33.82)	10 (14.71)	3 (4.41)	7 (10.29)
观察组	68	57 (83.82)	8 (11.77)	3 (4.41)	2 (2.94)	1 (1.47)
Z (χ^2) 值			16.288		0.208 ^a	4.781 ^a
P值			<0.001		0.724	0.016

注: ^a为 χ^2 值

2.2 凝血功能 治疗前, 两组患者PT、APTT、PLT、FIB比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后3 d, 观察组患者PT、APTT短于对照组, PLT、FIB高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后3 d PT、APTT短于同组治疗前, PLT、FIB高于同组治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表2)。

表2 两组患者治疗前后凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT (s)				APTT (s)				PLT ($\times 10^9/L$)				FIB (g/L)			
		治疗前	治疗后3 d	$t_{\text{配对}}$ 值	P值	治疗前	治疗后3 d	$t_{\text{配对}}$ 值	P值	治疗前	治疗后3 d	$t_{\text{配对}}$ 值	P值	治疗前	治疗后3 d	$t_{\text{配对}}$ 值	P值
对照组	68	21.86 ± 3.65	17.02 ± 3.21	8.211	<0.05	60.45 ± 8.24	40.21 ± 6.25	16.138	<0.05	42 ± 6	59 ± 7	15.852	<0.05	244 ± 35	287 ± 46	6.136	<0.05
观察组	68	22.45 ± 4.12	13.26 ± 2.14	16.678	<0.05	61.21 ± 8.32	32.45 ± 5.12	24.689	<0.05	41 ± 5	69 ± 9	21.898	<0.05	242 ± 36	320 ± 50	10.557	<0.05
P值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

注: PT=凝血酶原时间, APTT=部分凝血活酶时间, PLT=血小板计数, FIB=纤维蛋白原

2.3 血液流变学 治疗前, 两组患者全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞沉降率、红细胞压积比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后3 d, 观察组患者全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积高于对照组, 红细胞沉降率低于

对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后3 d全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积高于同组治疗前, 红细胞沉降率低于同组治疗前, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表3)。

表3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	全血高切黏度				全血低切黏度				红细胞沉降率 (mm/h)				红细胞压积 (%)			
		治疗前	治疗后3 d	$t_{\text{配对}}$ 值	P值	治疗前	治疗后3 d	$t_{\text{配对}}$ 值	P值	治疗前	治疗后3 d	$t_{\text{配对}}$ 值	P值	治疗前	治疗后3 d	$t_{\text{配对}}$ 值	P值
对照组	68	3.71 ± 0.66	4.08 ± 0.72	2.533	<0.05	1.51 ± 0.18	1.50 ± 0.21	4.575	<0.05	43.65 ± 6.23	32.45 ± 4.12	12.365	<0.05	35.65 ± 5.36	40.21 ± 5.52	4.887	<0.05
观察组	68	3.64 ± 0.64	4.41 ± 0.75	6.440	<0.05	1.64 ± 0.15	1.71 ± 0.16	6.559	<0.05	44.22 ± 6.12	21.45 ± 3.24	27.115	<0.05	35.62 ± 5.24	45.56 ± 6.12	10.174	<0.05
P值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

2.4 并发症 两组均未发生穿孔等严重并发症。观察组发生腹痛加重4例, 发热1例, 对照组发生腹痛加重2例, 发热2例, 均为轻度。观察组与对照组并发症发生率比较, 差异无统计学意义 [7.35% (5/68) 与 4.41% (4/68)] ($\chi^2 = 0.531$, $P < 0.05$)。

3 讨论

UGH是消化内科常见疾病之一, 非静脉曲张性出血是UGH的常见类型, 约占UGH的85%^[6]。临床治疗原则是迅速诊断、及时止血。传统静脉给药疗效差、止血慢^[7]。随着

内镜技术的发展和普及, 内镜下喷洒和注射止血已成为治疗UGH的首选方法。内镜下直接用药物喷洒或冲洗出血病灶, 寻出血部位, 内镜直视下将止血药物注射于出血部位及周围, 有效止血率可达80%~100%^[8-9]。

肾上腺素、蛇毒血凝酶均为内镜下喷洒和注射常用药物。肾上腺素兼具 α -受体与 β -受体激动作用, 内镜下局部黏膜下注射肾上腺素可有效收缩黏膜下血管, 促进血小板聚集与血栓形成, 也能通过黏膜下组织肿胀的方式压迫收缩微小血管, 而且极少引起组织损伤, 但作用时间仅为30~60 min,

易再出血^[10]。蛇毒血凝酶是从蛇毒中分离提纯的凝血酶素，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，均具有类凝血酶与类凝血酶样作用。相关研究表明，蛇毒血凝酶为一种靶向性止血药物。血管受损时，蛇毒血凝酶可以对纤维蛋白原进行水解并释放出一定量的蛋白肽A，是一种可溶性的蛋白单体，促进患者体内血小板的凝聚以及凝血酶相关活化^[11]；血小板在暴露出磷脂反应的表面为前提下，蛇毒血凝酶可以将磷脂表面的凝血因子X聚集并激活成凝血因子X_a，其后经过共同的作用形成凝血酶原类激活物或者复合物，使得凝血酶原活化成凝血酶。相关研究表明，肾上腺素联合蛇毒血凝酶内镜下喷洒和注射可提高UGH患者止血疗效^[12]，本研究结果也支持这一观点。

非静脉曲张性出血患者凝血功能障碍发生机制尚不明确，可能与患者的组织损伤以及炎症、酸中毒、血灌注不足等因素有关^[13-14]。蛇毒血凝酶通过作用于凝血因子X生成X_a，从而影响外源性凝血系统发挥止血作用^[15]；也有学者认为，蛇毒血凝酶因自身类凝血酶样作用，可促进出血部位血小板聚集，也可促进纤维蛋白原转变为纤维蛋白原单体，聚合成难溶性纤维蛋白^[16]；而且蛇毒血凝酶还兼具类凝血酶原激活物的功能。PT、APTT、PLT、FIB均是反映凝血功能的有效指标，相关研究表明，UGH患者PT、APTT较正常人群明显延长，PLT、FIB明显降低^[17]。本研究中，治疗后3 d，观察组患者PT、APTT较对照组缩短，PLT、FIB较对照组升高，提示蛇毒血凝酶联合肾上腺素内镜下喷洒和注射有助于纠正UGH患者凝血功能障碍，改善凝血功能。凝血功能的改善直接影响着患者血液流变学的变化，本研究中，观察组全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积等较对照组升高，与凝血功能指标以及止血效果之间的匹配性良好。

本研究结果表明，内镜下喷洒和注射蛇毒血凝酶有助于提高UGH止血效果，降低患者手术率，患者的凝血功能得到改善、血液流变学得到调节。本研究的局限性主要是缺乏内镜下喷洒和注射蛇毒血凝酶对凝血功能以及血液流变学的影响可能发生的机制进行深入的分析，后续研究中将进行的不断完善。

参考文献

[1] ISLAM M S, UDDIN M Z, ALI M S, et al. Modified blatchford score for risk stratification in adult patient with nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage and their short term hospital outcome [J]. *Mymensingh Med J*, 2017, 26 (3): 490-497.

[2] 张婧. 重庆市江津地区2011-2015年908例上消化道出血患者临床特征分析 [J]. *重庆医学*, 2017, 46 (21): 2993-2994, 3012.

[3] 匡大鹏. 内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): 346-348.

[4] LEE S H, JUNG J T, LEE D W, et al. Comparison on endoscopic

hemoclip and hemoclip combination therapy in non-variceal upper gastrointestinal bleeding patients based on clinical practice data: is there difference between prospective cohort study and randomized study? [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2015, 66 (2): 85-91.

[5] 陆再英, 钟南山. 内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 387-395.

[6] 《中华内科杂志》编委会, 《中华消化杂志》编委会, 《中华消化内镜杂志》编委会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南 (2009, 杭州) [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48 (10): 891-894.

[7] GRALNEK I M, DUMONCEAU J M, KUIPERS E J, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline [J]. *Endoscopy*, 2015, 47 (10): a1-46.

[8] 周家仍, 徐莉, 罗旋. 内镜引导下联合注射肾上腺素与喷洒超微大黄粉治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效分析 [J]. *中国内镜杂志*, 2015, 21 (10): 1069-1072.

[9] 金国源, 王立英. 应用四种内镜下止血法治疗非静脉曲张性上消化道出血患者的疗效及预后分析 [J]. *中国医师杂志*, 2016, 18 (1): 133-134.

[10] 郭佳. 金属钛夹联合肾上腺素和立止血内镜下局部注药对消化性溃疡出血的疗效观察 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2016, 21 (3): 390-393.

[11] 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): 345-348, 352.

[12] 刘伏山, 李虹霞, 王庆军, 等. 蛇毒血凝酶注射液在上消化道出血中的应用 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22 (6): 597-599.

[13] 王学伟, 徐小青, 范伏岗, 等. 消化性溃疡出血患者血浆凝血因子活性变化及其临床意义 [J]. *中国临床医学*, 2017, 24 (4): 627-629.

[14] MOUSTAFA F, SAINT-DENIS J, LAPORTE S, et al. Comparison of blood coagulation factors between patients with gastrointestinal or intracranial bleeding under vitamin K antagonists [J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 33: e22-24.

[15] 李渭敏, 梁幸甜, 李云. 蛇毒血凝酶用于宫颈癌根治术凝血的效果 [J]. *广东医学*, 2015, 36 (19): 3045-3046.

[16] 朱延安, 金剑英, 张法标, 等. 蛇毒血凝酶注射液对老年外科止血的临床效果探讨 [J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34 (3): 100-102.

[17] 汤辉. 合理使用成分血在上消化道出血输血治疗中的应用效果 [J]. *临床合理用药杂志*, 2017, 10 (30): 155-156.

(本文编辑: 陈素芳)