

注射用矛头蝮蛇血凝酶应用于腰椎退行性疾病手术中的有效性及安全性

郝云飞, 刘国辉, 康强军

【摘要】 目的 观察注射用矛头蝮蛇血凝酶在骨科腰椎退行性疾病手术中的应用效果及安全性。方法 选取医院 2016 年 3 月 - 2017 年 3 月收治的拟行腰椎后路双阶段椎间融合术的患者 56 例, 按随机数字表将其随机分为观察组和对照组各 28 例。观察组于切皮前 30 min 静脉注射用矛头蝮蛇血凝酶 2 U, 术中伤口局部喷洒生理盐水 10 ml + 注射用矛头蝮蛇血凝酶 4 U, 对照组于切皮前 30 min 静脉注射等渗生理盐水 4 ml, 术中伤口局部喷洒生理盐水 10 ml, 比较 2 组患者术中总失血量、术后引流量、术前 1 d、术毕即刻、术后 24 h 的 PT、APTT、D-二聚体等凝血指标及术后出现下肢深静脉血栓(DVT)的临床症状。结果 观察组患者术中总失血量、术后 48 h 引流量均少于对照组($P < 0.05$)。2 组患者术前、术毕、术后 24 h 的 PT、APTT、D-二聚体等凝血指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者伤口均 I 期愈合, 且术后 7 d 的双下肢静脉超声检查, 均无 DVT。结论 术中应用注射用矛头蝮蛇血凝酶可以明显减少手术出血量, 不会对患者的凝血功能造成影响。

【关键词】 腰椎手术; 血凝酶; 失血; 凝血功能

【DOI】 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.04.024

Efficacy and safety of intravenous injection of agkistrodon acutus enzyme in the operation of lumbar degenerative diseases HAO Yunfei, LIU Guohui, KANG Qiangjun. Chengde Medical College Hebei Province, Chengde 067000, China

【Abstract】 **Objective** To observe the efficacy and safety of intravenous injection of agkistrodon acutus enzyme in the operation of lumbar degenerative diseases. **Methods** 56 patients who were admitted to the hospital from March 2016 to March 2017 were intended to treat with two stage posterior lumbar interbody fusion. According to the random number table method, they were randomly divided into the observation group and the control group, with 28 cases in each group. In the observation group, before skin incision 30 minutes of intravenous 2 U injection directed haemocoagulase, intraoperative local wound spray 10 ml + 4 U saline injection spearhead haemocoagulase. In the control group, before skin incision in 30 minute intravenous injection of isotonic saline 4 ml, intraoperative local wound spray 10ml physiological saline. The total blood loss, postoperative drainage volume and coagulation indexes such as PT, APTT, D-Dimer of 1 day before operation, immediately after operation and 24 hour after operation, and the clinical symptoms of deep venous thrombosis (DVT) after operation were compared between the two groups. **Results** The total blood loss and 48 hour postoperative drainage volume in the observation group were less than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the 2 groups of coagulation indexes, such as PT, APTT and D-Dimer before after operation and 24 hours after operation ($P > 0.05$). The wounds of the 2 groups were all healed by first intention and there was no DVT at the 7 days after the operation. **Conclusion** The application of intravenous injection of agkistrodon acutus enzyme can obviously reduce the amount of bleeding in operation and will not affect the coagulation function of the patients.

【Key words】 Lumbar degenerative diseases; Hemocoagulase; Blood loss; Coagulation function

腰椎后路椎间融合术(PLIF)是治疗多种腰椎退行性疾病的手术方式之一,由于术中组织破坏范围广,有术中损伤椎管静脉丛风险,且术中无法使用止血带,如未行彻底有效的止血,可造成创面大量的渗出血,生理止血过程中若机体的纤容系统亢进,会进一步加重出血,成为脊椎手术中出血的另一重要原因^[1],术中及术后出血量增多,会增加患者术后失血性贫血、切口周围血肿、血肿压迫等围术期并发症,输同种异体血,可能会造成病毒感染、免疫应答等输血并发症。如今越来越多的骨科手术医师采用注射用矛头蝮蛇血凝酶以减少术中失血。注射用矛头蝮蛇血凝酶是一种酶性止血剂,提取于巴西矛头蝮蛇

蛇毒^[2]。以其安全、方便、止血迅速等优点在外科领域应用广泛。注射用矛头蝮蛇血凝酶应用于骨科脊椎手术中,对减少术中出血发挥着重要作用,对毛细血管出血治疗效果尤佳。现观察注射用矛头蝮蛇血凝酶在脊椎外科手术中应用效果及安全性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集我院 2016 年 3 月 - 2017 年 3 月收治的拟行腰椎后路双阶段椎间融合术的患者 56 例,按随机数字表进行随机分为观察组和对照组各 28 例。其中观察组男 15 例,女 13 例;年龄 43 ~ 65 (55.93 ± 7.03) 岁; BMI (25.63 ± 2.42) kg/m²; Hb (138.50 ± 7.00) g/L; 其中腰椎管狭窄伴腰椎间盘突出患者 18 例,腰椎管狭窄症患者 10 例。对照组男 14 例,女 14 例;年龄 41 ~ 63 (53.96 ± 6.20) 岁; BMI (25.25 ± 1.76) kg/m²;

作者单位: 067000 河北省承德市 承德医学院

通信作者: 康强军, E-mail: 2362351656@qq.com

Hb(138.32 ± 6.38) g/L; 其中腰椎管狭窄伴腰椎间盘突出 16 例, 腰椎管狭窄症 12 例。术前 2 组患者均无下肢深静脉血栓形成(DVT)。2 组患者术前均签署了临床试验知情同意书。2 组患者性别、年龄、BMI、术前 Hb 等方面资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准 诊断为腰椎管狭窄症、腰椎管狭窄伴腰椎间盘突出, 且经 6 个月以上保守治疗无效; 第一次行腰 4 ~ 骶 1 双节段椎间融合术, 手术难易程度相仿; 术前凝血功能、血常规均正常; 无血栓栓塞史、双下肢深静脉血管超声无异常; 术前均未应用过凝血及抗凝血药物。

1.3 排除标准 术前凝血功能异常患者; 严重心、肺、肝、肾功能不全者; 口服抗血小板聚集或抗凝药物者; 既往发生过 DVT 者; 术中、术后发生脑脊液漏者。

1.4 治疗方法 所有手术患者均采用全身麻醉, 后正中切口, 手术方式一致。2 组手术均由同一组手术医师操作进行, 术中置入内固定器材选用山东威高公司产品, 观察组于切皮前 30 min 静脉注射注射用矛头蝮蛇血凝酶(蓬莱诺康药业有限公司生产) 2 U(4 ml), 术中减压完毕后伤口局部喷洒生理盐水 10 ml + 注射用矛头蝮蛇血凝酶 4 U, 浸润时间 5 min; 对照组于切皮前 30 min 静脉注射等渗生理盐水 4 ml, 术中伤口局部喷洒生理盐水 10 ml。2 组均于术后 48 h 拔除引流管。

1.5 观察指标

1.5.1 术中总失血量: 根据总失血量 = 术前血容量 × (Hct_{术前} - Hct_{术后})^[3]。术前血容量可以通过 Nadler^[4] 方法计算。如果患者接受了输血, 一个单位的浓缩红细胞 = 200 ml 的标准红细胞容量。

1.5.2 术后引流量: 记录观察 2 组患者术后 48 h 内伤口引流量。

1.5.3 凝血指标: 2 组患者术前、术毕、术后 24 h 凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体。

1.5.4 DVT 发生情况: 2 组患者术后 7 d 或当下肢出现疼痛、肿胀并高度怀疑并发下肢深静脉血栓时即刻行下肢静脉彩超检查。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 失血量、引流量 观察组患者术中总失血量、术后 48 h 引流量均少于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者术中总失血量、术后 48 h 引流量比较 ($\bar{x} \pm s$, ml)

组别	例数	术中总失血量	术后 48 h 引流量
对照组	28	581.43 ± 92.60	378.19 ± 25.36
观察组	28	390.44 ± 113.91	203.85 ± 21.27
Z/t 值		Z = -6.424	t = -27.865
P 值		0.000	0.000

2.2 凝血指标 2 组患者术前、术毕、术后 24 h 的 PT、APTT、D-二聚体等凝血指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 DVT 发生情况 2 组患者伤口均 I 期愈合, 且术后 7 d 的双下肢静脉超声检查, 均无 DVT。

3 讨论

腰椎后路椎间融合术, 手术创伤相对较大, 且不能应用有

表 2 2 组患者 PT、APTT、和 D-二聚体比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	PT(s)	APTT(s)	D-二聚体(mg/L)
对照组 (n=28)	术前	11.80 ± 0.91	27.48 ± 5.90	0.31 ± 0.09
	术毕	12.07 ± 0.95	27.41 ± 3.57	0.32 ± 0.04
	术后 24 h	11.85 ± 1.39	25.68 ± 2.90	0.34 ± 0.07
观察组 (n=28)	术前	12.22 ± 1.32	33.85 ± 3.71	0.30 ± 0.05
	术毕	12.88 ± 0.89	33.83 ± 1.89	0.33 ± 0.16
	术后 24 h	13.08 ± 1.45	35.30 ± 5.33	0.34 ± 0.06

效的办法予以止血, 术中、术后渗出血成为脊椎骨科手术的常见并发症^[5], 出血量较大会增加手术难度及麻醉风险, 甚至危及患者的生命, 对大血管的出血可采取夹闭、结扎、电凝止血的方法, 对于小血管、毛细血管及松质骨骨面的渗血, 目前临床上大都采用促凝血药, 不会形成血栓、对凝血功能无影响的止血药物是比较科学、合理的选择。

注射用矛头蝮蛇血凝酶是一种酶性止血剂, 其提取于巴西矛头蝮蛇毒。其具有类凝血酶样作用及类凝血激酶双重药理作用, 其中以类凝血酶样作用为主^[6]。血凝酶中的主要成分矛头蝮蛇血凝酶使纤维蛋白原释放出纤维蛋白 A, 生成纤维蛋白 I 可溶性单体, 通过矛头蝮蛇毒血凝酶的作用, 血管破损处的该单体聚合成多聚体, 纤维蛋白 I 多聚体对血管破损处的血小板凝集具有促进作用, 同时加速血小板止血栓形成, 从而达到止血效果^[7], 而在完整、平滑的血管内皮中没有促进血小板聚集和释放 PF3, 亦不激活凝血酶原转变成凝血酶, 故在正常血管内无凝血作用^[8], 且其促进生成的纤维蛋白 I 单体所形成的复合物, 易被机体降解, 其对机体的凝血系统功能无明显影响, 可有效避免血栓、弥漫性血管内凝血等不良反应, 安全性更高^[9-10]。

本文结果显示, 与对照组相比, 试验组患者的术中出血量和术后引流量明显减少, 2 组患者的术前、术毕、术后 24 h 的 PT、APTT、D-二聚体及 DVT 的发生率无明显差异, 说明注射用矛头蝮蛇血凝酶用于腰椎后路椎间融合术中止血效果可靠, 不会对患者全身凝血功能有干扰, 有较高的安全性。

综上所述, 注射用矛头蝮蛇血凝酶是一种有效、安全的止血药, 由于本试验样本例数较少, 缺乏长期随访, 有必要从更多角度更深入地研究注射用矛头蝮蛇血凝酶在腰椎后路椎间融合术中的应用价值。

参考文献

[1] 陈硕, 蒋电明. 氨甲环酸用于脊柱手术中的研究进展[J]. 华西医学 2016, 31(4): 784 - 788.

[2] 王东, 杨卫山, 张建军, 等. 脑出血术中应用注射用血凝酶止血效果观察[J]. 中国综合临床, 2013, 29(10): 101 - 102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2013.01.033.

[3] Ward CF, Meathe EA, Benumof JL, et al. A computer nomogram for blood loss replacement[J]. Anesthesiology, 1980, 53(3): 126 - 128. DOI: 10.1097/00000542-198009001-00126.

[4] Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adult[J]. Surgery, 1962, 51(2): 224 - 232.

[5] 李聪, 申艳, 韩建国. 血凝酶在脊柱内固定手术中的应用观察[J]. 长治医学院学报, 2013, 27(6): 438 - 439.

[6] 张石革, 王汝龙. 血液系统专家圆桌会议暨注射用血凝酶(巴曲亭)合理应用专家共识研讨会会议纪要[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(6): 481 - 484.

[7] 莫祖娥, 魏德胜. 神经外科手术中局部喷洒注射用血凝酶的效果分析[J]. 局解手术学杂志, 2016, 25(3): 199 - 201. DOI: 10.11659/jjssx.10E015115.

(下转第 52 页)

异质性检验 $P = 0.43$, $I^2 = 0\%$, 采用固定效应模型行 Meta 分析。结果表明 治疗组肺癌 KPS 评分明显高于对照组, 其差异有统计学意义 (OR = 9.78, 95% CI [5.92, 13.65], $P < 0.00001$) (见图 2)。(3) 血常规: 其中有 4 项研究提到治疗前后血常规对比情况, 因其用药方式及疗程存在明显的临床异质性, 研究数较少, 故只作描述性分析。刘化勇等^[3]及石留成^[4]研究指出 2 组治疗前的血常规 (WBC、RBC、Hb、PLT) 比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。观察组治疗前后血常规差异无显著性 ($P > 0.05$); 而对照组治疗后较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)。2 组治疗后血常规有明显差异, 对照组较观察组明显下降 ($P < 0.05$)。林志强^[5]、崔屹等^[6]研究指出观察组 WBC 治疗前后变化与对照组治疗前后变化有显著性差异 ($P < 0.05$)。

2.3.2 免疫功能: 王德河^[7]报道了薄芝糖肽对肺癌患者免疫功能的影响。结果显示, 与治疗前比较, 对照组治疗后外周血淋巴细胞 CD4、CD8、CD4/CD8 及自然杀伤 (NK) 细胞百分率均显著减少; 而观察组治疗后外周血淋巴细胞 CD4、CD8、CD4/CD8 以及 NK 细胞百分率显著增加 ($P < 0.05$)。

2.3.3 生活质量: 刘光秀等^[8]及彭东崑等^[9]以肿瘤患者的生活质量 (QOL) 评分作为参考指标, 治疗组生活质量提高 14 例, 稳定 5 例, 降低 2 例; 对照组提高 8 例, 稳定 7 例, 降低 6 例。2 组生活质量提高和降低者比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。

2.4 不良反应事件发生情况 有 6 项研究报道了临床过程中 2 组不良反应发生率的对比。崔屹等^[6]提到 84 例患者均出现白细胞减少、胸水增加、呼吸道反应等不良反应, 观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。刘化勇、石留成、林志强指出 2 组患者在治疗中均有不同程度的乏力、恶心、呕吐、食欲不振等症状, 按 WHO 评判标准, 观察组中多以 I、II 级为主, 对照组中出现 III 级反应为主, 2 组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。刘光秀研究则指出 2 组均有部分患者出现恶心呕吐、胸痛等毒副反应, 多为 I ~ II 度, 骨髓抑制 I ~ III 度, 2 组毒副反应的发生率, 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。彭东崑等^[9]指出 2 例治疗组及 3 例对照组均出现低热, 给予地塞米松 5 mg 静脉注射后可恢复正常。治疗前后 2 组血常规、肝肾功能均正常。

2.5 敏感性分析 随机效应模型与固定效应模型的结果基本一致, 提示结果稳定。

2.6 发表偏倚分析 通过漏斗图分析, 对称性较好, 说明纳入研究没有显著的发表偏倚。

3 讨论

3.1 研究质量分析 该研究中的试验质量均偏低, 与多中心及大样本的随机临床试验少, 样本量少且事先没有估算有关。纳入的文章只提到“随机”, 没有说明随机的具体方法或隐藏方案, 没有分析失访、分析意向性等问题, 这些均可能导致实验结果的有效性和安全性出现偏倚。

3.2 疗效分析 本系统分析表明, 除提高临床疗效、KPS 评

分, 薄芝糖肽注射液在改善患者放疗或化疗的副作用方面明显优于对照组。但由于样本量小, 现有的治疗时间短, 无后续治疗随访, 无法判断它们在降低患者病死率等方面是否存在差异。

3.3 安全性分析 纳入文献中对薄芝糖肽注射液的不良反有所提及, 但症状较轻, 发生例数少, 且可减轻放化疗的不良反, 这表明薄芝糖肽注射液有较高的安全性, 但这仅为短期研究显示, 长期报告的临床安全性尚不清楚。

采用扶正培本理念配合化疗可增强疗效, 减轻药物的不良反应, 提高患者免疫力及生存质量^[10], 该系统分析表明, 从目前的临床证据可以得出薄芝糖肽注射液安全性高, 治疗肺癌临床疗效良好。然而结论的可能性或许会受到现有的方法缺陷和可能的偏倚影响, 暂且不能推荐薄芝糖肽注射液被广泛应用于肺癌的临床研究。多中心、大样本且设计合理的随机对照试验会在未来的研究中应用进一步验证其疗效, 选择终点指标如病死率、生存率随访, 以获得更可靠的结论以指导临床实践。

参考文献

[1] 王思扬, 李青. 薄芝糖肽临床应用中文文献分析 [J]. 中国药师, 2016, 19(6): 1174 - 1179. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2016.06.047.

[2] 曹蕾, 王峰, 周然, 等. NP 方案联合复方苦参注射液与薄芝糖肽治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 肿瘤基础与临床, 2013, 26(5): 400 - 402. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5412.2013.05.009.

[3] 刘化勇, 邢素萍. 薄芝糖肽联合化疗治疗肺癌 31 例近期疗效观察 [J]. 临床内科杂志, 2005, 22(8): 548 - 549. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2005.08.018.

[4] 石留成. 伽马刀联合薄芝糖肽治疗肺癌 31 例近期疗效观察 [J]. 临床医药实践, 2010, 19(6): 324 - 326.

[5] 林志强. 薄芝糖肽配合化疗治疗晚期肺癌临床观察 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(16): 323 - 324. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2011.16.258.

[6] 崔屹, 张明巍, 吴蕾, 等. 伽马刀联合薄芝糖肽注射液治疗局部晚期肺癌疗效观察 [J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2012, 21(9): 682 - 684. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3720.2012.09.004.

[7] 王德河, 周连卉, 常纯, 等. 参芪扶正注射液联合薄芝糖肽与化疗同步治疗老年肺癌的临床疗效观察 [J]. 医学综述, 2013, 19(4): 733 - 735. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2013.04.053.

[8] 刘光秀, 王书军, 夏继云, 等. 奈达铂联合薄芝糖肽治疗恶性胸腔积液 42 例疗效观察 [J]. 中外医疗, 2012, 31(4): 119 - 120. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0742.2012.04.099.

[9] 彭东崑, 桑卉. 顺铂联合薄芝糖肽治疗恶性胸腔积液 21 例疗效观察 [J]. 贵州医药, 2010, 34(9): 820 - 821. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2010.09.022.

[10] 游捷, 单孟俊, 赵慧, 等. 中西医结合治疗 91 例老年晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 774 - 778.

(收稿日期: 2017 - 09 - 22)

(上接第 49 页)

[8] 朱名炜, 曹金铎, 贾振庚. 蛇毒血凝酶在腹部手术中止血作用以及对凝血功能的影响 [J]. 中华外科杂志, 2002, 40(8): 581 - 584. DOI: 10.3760/j.issn:0529-5815.2002.08.007.

[9] 中国国家处方集编辑委员会. 中国国家处方 [M]. 北京: 人民军

医出版社, 2010: 253 - 289.

[10] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 528 - 529.

(收稿日期: 2017 - 07 - 24)