

# 注射用尖吻蝮蛇血凝酶在单节段腰椎PLIF手术中应用的安全性和有效性观察

郝永玉,张雪松,杨全中

(中国人民解放军总医院(301医院)骨科三病区,北京 100853)

**摘要:** **目的** 观察注射用尖吻蝮蛇血凝酶在单节段腰椎PLIF手术中局部应用的安全性和有效性。**方法** 选择2015年9月至2016年8月本院收治的因腰椎间盘突出症接受单节段腰椎PLIF手术的患者90例,按就诊顺序编码,分为血凝酶A组、血凝酶B组和非血凝酶C组,每组30例。所有患者均在俯卧位插管全麻下行单节段腰椎PLIF手术。A组术中使用1 U/mL浸泡的纱布对出血部位进行填塞止血;B组使用0.5 U/mL浸泡过的纱布进行填塞止血;C组作为对照组术中使用相同的浸泡过0.9%氯化钠溶液的纱布进行填塞止血。A组和B组术后第1天给予注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U静脉注射,C组给予相同剂量的0.9%氯化钠溶液。观察并记录手术时间、术中出血量、术后伤口引流量、凝血功能及术后并发症,记录所有患者引流管留置时间、住院时长及输血量。**结果** 所有入选患者均顺利完成手术,伤口均一期愈合出院,住院期间未发生感染及血栓形成等并发症。3组患者在凝血功能方面的指标比较包括凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原定量(FIB)以及D-2聚体等术前术后比较,差异无统计学意义。实验A组和实验B组手术时间、术中出血量、术后24 h引流量、术后总引流量、引流管留置时间及住院时长比较差异无统计学意义,实验A组和实验B组与对照组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。所有患者出院时下肢血管超声检查未发现动脉或静脉血栓形成。**结论** 腰椎PLIF手术中局部应用和术后给予注射尖吻蝮蛇血凝酶可以有效减少术中及术后失血量,有助于患者术后早期恢复,缩短住院时长及减少手术输血量,且无过敏及增加伤口感染和血栓形成风险,可以作为脊柱后路手术中一种理想的术中局部辅助止血药物应用。

**关键词:** 尖吻蝮蛇血凝酶;止血技术;脊柱融合术;腰椎间盘突出症

## The evaluation of the efficacy and safety of Hemocoagulase Agkistrodon in patients with lumbar disc herniation undergoing single segment PLIF surgery

Hao Yongyu, Zhang Xuesong, Yang Quanzhong

(The Third Ward Department of Orthopedic, The General Hospital of People's Liberation Army (301 hospital), Beijing, 100853, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of Hemocoagulase Agkistrodon in patients with Lumbar disc herniation undergoing single segment PLIF surgery. **Methods** 90 patients from September 2015 to August 2016 with Lumbar disc herniation undergoing single segment PLIF surgery who met with inclusion/exclusion criteria were enrolled into the study, and then were assigned averagely and randomly to group A (hemocoagulase agkistrodon, 1 U/mL, 30 cases), group B (hemocoagulase agkistrodon, 0.5 U/mL, 30 cases) and control group C (no hemocoagulase agkistrodon, 30 cases) by their outpatient ID. In group A, the bleeding site was filled with 1 U/mL soaked gauze, the group B used 0.5 U/mL soaked gauze and the control group used the soaked gauze without hemocoagulase agkistrodon. 2 U hemocoagulase agkistrodon for injection intravenously in the first day of group A and B after operation, the same dose saline was given for the control group. Wound drainage was placed at the end of operation. Operation time, amount of bleeding during surgery and drain out post operation, coagulation function and the relative complication were recorded. Indwelling time of drainage, length of hospital stay and blood transfusion were also recorded. **Results** All surgeries were completed smoothly and wounds were healed one stage and no complication such as infection and thrombosis occurred during the period of hospitalization. In the in-

通讯作者:张雪松,E-mail:zhangxuesong666@126.com

- [8] 朱国强. 血液透析滤过联合血浆置换治疗妊娠合并重度高脂血症性胰腺炎的效果观察[J]. 当代医学, 2013, 19(20):76-77.
- [9] 吴小宁,刘焕皓. 局部枸橼酸抗凝血透析治疗尿毒症高危出

- 血的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 9(11):102-103.
- [10] 黄赞,夏校敏,姚景春. 无肝素技术在肾衰竭合并高危出血患者血液透析中的应用效果[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 21(10):223-224.

dex of blood coagulation function between 3 groups including prothrombin time (PT), thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB) and D-2 dimer, preoperative and postoperative, the difference was not statistically significant. When group A compared with group B, the operation time, intraoperative bleeding volume, postoperative drainage volume, postoperative 24 h total drainage volume, drainage time and hospitalization time, there was no significant difference. Whereas when they were compared with the control group, there was significant difference of. None of the patients were found to have arterial or venous thrombosis on discharge. **Conclusion** Local application of hemocoagulase agkistrodon during the PLIF surgery and given injection of hemocoagulase agkistrodon after operation can significantly reduce bleeding of intraoperative and postoperative blood loss, contribute to the early recovery of patients, shorten the hospitalization time and reduce postoperative blood transfusion, and no allergy and increase wound infection and thrombosis with risk. Hemocoagulase agkistrodon can be used as a the ideal auxiliary intraoperative topical application of hemostatic drugs in posterior spinal surgery

**Key words:** Hemocoagulase Agkistrodon; Hemostatic techniques; Spine fusion; Lumbar disc herniation

注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵, hemocoagulase agkistrodon, HCA)是从我国华南尖吻蝮蛇(五步蛇)的毒液中提取和分离出的一种蛇毒类凝血酶,单一组分纯度高达99%<sup>[1-2]</sup>。康辰医药股份有限公司将HCA作为国家一类创新药物于2009年3月申报上市销售,商品名“苏灵”,该药目前已完成临床前及临床试验,该凝血酶具有起效快、作用时间长、不良反应轻及耐受性好等特点,而且不影响血液中凝血酶原和血小板数量,在正常血管内无血小板凝聚作用,无血栓形成风险。相关文献<sup>[2-4]</sup>已报道该凝血酶在腹部手术<sup>[3]</sup>、妇科手术<sup>[5]</sup>、甲状腺手术<sup>[6]</sup>及骨科创伤<sup>[7]</sup>及关节置换手术<sup>[8-9]</sup>等外科手术中应用的安全性和有效性,均得到良好的临床效果且无血栓形成的风险。

腰椎后路内固定椎间植骨融合手术(posterior lumbar interbody fusion, PLIF)是目前国内最为广泛应用的一种腰椎椎间融合术式,对于部分需要手术治疗而又不适合做椎间孔镜的腰椎间盘突出症患者是一种直接有效的治疗方式<sup>[10]</sup>。但由于腰后部解剖结构的特殊性手术过程中剥离组织较多且毛细血管丰富,术中容易出现大量失血,且术后隐性失血也不可忽视,部分体质较弱或者年龄偏大的老年患者术中及术后需要输血治疗,延长患者住院时间及增加感染和血栓形成的风险。本研究旨在分析研究单节段腰椎间盘突出症患者行单节段PLIF手术时联合应用尖吻蝮蛇血凝酶的安全性和有效性。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2015年9月至2016年8月在本院门诊诊断为单节段腰椎间盘突出症需行单节段PLIF手术的患者90例,入院后按照门诊号对其进行编码,随机分为血凝酶A组、血凝酶B组和非血凝酶C组,每组30例。纳入标准:①结合患者症状、体征及影像学特征明确诊断为单节段腰椎间盘突出症的患者;②凝血功能正常。排除标准:①有药物过敏史及过敏体质者;②肝肾功能异常;③孕产妇及处于生理期和哺乳期的妇女患者;④有高血压、糖尿病及心脏病等基础疾病的患者;⑤凝血功能异常及使用抗凝药物的患者;⑥术前下肢水肿及下肢血管超声显示有血栓形成的患者;⑦翻修手术、两节段及两节段以上的患者。本研究经过本院医学伦理委员会同意及批准,术前与患者签署知情同意书。

1.2 研究方法 术中取注射用尖吻蝮蛇血凝酶(北京康辰药业股份有限公司,生产批号201510162)6 U,分别用6 mL和

12 mL 0.9%氯化钠溶液溶解稀释成1 U/mL和0.5 U/mL的溶液,使用单层纱布剪成3 cm×3 cm大小,分别浸泡在上述两种溶液及不含血凝酶0.9%氯化钠溶液中。A组术中用1 U/mL浸泡的纱布对出血部位进行填塞止血;B组使用0.5 U/mL浸泡过的纱布进行填塞止血;C组作为对照组术中用浸泡过0.9%氯化钠溶液的纱布进行填塞止血。A组和B组术后第1天给予注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U静脉注射,C组给予相同剂量的0.9%氯化钠溶液。所有患者均在俯卧位插管全麻下行单节段腰椎后路椎板切除椎管减压椎弓根螺钉内固定椎间盘摘除CAGE植入椎间植骨融合术,所有手术由同一组医生完成。术中明显的静脉或动脉出血使用单极电刀或者双极电凝止血,手术结束时常规放置伤口引流管一条且不夹闭,观察记录术后24 h引流量,引流量≤30 mL时拔除引流管。所有患者术后常规穿梯度抗血栓弹力袜,出院前所有患者查双下肢动静脉血管超声。

1.3 观察指标 ①术中出血量(干纱布称重法+负压吸引桶内回吸收血量);②术后24 h伤口引流量,术后总引流量;③术后引流管留置时间、术后患者住院时长;④记录患者是否有输血及输血量;⑤术前及术后24 h凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原定量(FIB)]、D-2聚体;⑥观察并记录患者术中及术后是否有过敏反应及静脉血栓形成等并发症。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,组内比较采用 $\chi^2$ 检验,组间比较采用独立样本 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3组患者临床资料比较 3组患者性别、年龄、身高、体质量两两比较差异无统计学意义,见表1。

表1 3组患者临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of general materials among three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	身高 (cm)	体质量 (kg)
实验A组	16/14	47.70±11.43	166.40±7.52	69.51±8.67
实验B组	15/15	47.23±14.65	167.03±7.84	67.31±8.08
对照C组	13/17	43.63±13.80	165.36±7.54	65.57±6.70

2.2 3组临床结果比较 实验A组和实验B组的手术时间比较差异无统计学意义,而对照C组与A组和B组比较差异

有统计学意义( $P<0.05$ );与实验A组相比,对照C组住院时长平均多( $2.90\pm 2.18$ )d,而比实验B组平均多( $3.43\pm 2.17$ )d;A、B两组术后引流管留置时间比较差异无统计学意义,而对照C组与A、B两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。A组和B组术中出血量、术后24h引流量、术后总引

流量、输血量、引流管留置时间及住院时间比较差异无统计学意义,而对照C组分别与A组和B组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2、表3。实验A、B两组有8例患者需要输血治疗,占病例的8.89%,而对照C组有12例患者术后进行输血治疗,占总病例数的13.3%。

表2 3组患者术中出血量、术后24h引流量、术后总引流以及输血量比较( $\bar{x}\pm s$ ,mL)Table 2 Comparison of the intraoperative blood loss, drainage after 24 hours of operation, total drainage after operation and blood transfusion among three groups ( $\bar{x}\pm s$ , mL)

组别	术中出血量	术后24h引流量	术后总引流量	输血量
实验A组(n=30)	149.00±44.67	35.60±23.45	162.43±54.01	30.00±79.43
实验B组(n=30)	155.00±38.30	54.00±34.45	137.33±51.77	35.00±93.90
对照C组(n=30)	318.33±55.90	136.16±53.49	314.50±65.56	180.33±248.96

表3 3组患者手术时间、住院时间及引流管留置时间比较( $\bar{x}\pm s$ )Table 3 Comparison of the hospital stay, operative time and drainage tube duration of three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	手术时间(min)	引流管留置时间(d)	住院时间(d)
实验A组(n=30)	99.16±9.48	4.23±1.28	6.77±1.70
实验B组(n=30)	101.00±9.50	4.13±1.04	6.23±1.48
对照C组(n=30)	118.83±10.06	6.53±0.97	9.67±1.42

2.3 3组凝血指标比较 3组患者凝血功能指标PT、APTT、TT、FIB术前比较差异无统计学意义,术后第1天及术后第3天比较差异无统计学意义。3组患者术前D-2聚体比较差异

无统计学意义,术后第1天和术后第3天的D-2聚体改变差异无统计学意义,见表4。

表4 3组患者术前及术后凝血功能及血栓各指标比较( $\bar{x}\pm s$ )Table 4 Comparison of blood coagulation and thrombosis indexes before and after operation among three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	PT	APTT	TT	D-2聚体	FIB
实验A组(n=30)	术前	13.16±0.74	35.08±3.98	15.86±0.78	0.56±0.42	2.96±0.49
	术后第1天	14.13±0.98	35.43±4.26	15.36±0.89	1.19±0.78	2.89±0.65
	术后第3天	13.53±0.70	34.37±3.84	14.97±1.02	1.15±0.56	3.84±0.93
实验B组(n=30)	术前	13.33±0.94	37.24±4.06	16.20±1.08	0.43±0.23	2.96±0.82
	术后第1天	14.26±0.85	36.24±3.91	15.16±0.92	0.96±0.49	3.34±1.01
	术后第3天	13.91±0.65	35.15±5.74	14.65±2.61	0.99±0.39	3.90±1.13
对照C组(n=30)	术前	13.25±0.88	35.77±3.56	16.28±0.94	0.52±0.32	3.26±2.32
	术后第1天	14.17±0.88	35.58±3.76	15.05±0.65	1.08±0.48	3.48±1.29
	术后第3天	13.77±0.78	33.67±4.09	14.33±2.50	1.13±0.39	4.25±1.23

2.4 临床效果 3组患者均顺利完成手术,住院期间未发生伤口感染血栓形成等不良事件,所有患者出院前下肢血管超声检查显示无血栓形成。

### 3 讨论

腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation,LDH)是一种常见病,是引起腰腿痛的常见病因,主要在外力作用下纤维环破裂髓核突出刺激和压迫神经根、马尾后表现出的一组临床综合征<sup>[11]</sup>。大部分腰椎间盘突出症患者通过保守治疗可获得痊愈,约10%~20%的患者需要接受手术治疗<sup>[12-13]</sup>。手术方法主要有经前路、后路腰椎椎间盘切除术,微创技术及椎间融合技术<sup>[13]</sup>。PLIF技术由Cloward首先提出,是目前国内治疗LDH开放手术中应用最广泛的术式之一。此手术技术,暴露充分,减压彻底,术中能摘除大部分髓核,联合植入充填有松质骨骨粒的融合器及后路内固定系统,不仅术后保持椎间隙高度,还可以获得可靠融合,降低二次手术率<sup>[10]</sup>。

但PLIF术中易造成肌肉表面及松质骨骨面大量渗血,所以手术出血多也是PLIF手术的一个弊端<sup>[14]</sup>。术中及术后的失血易导致患者术后持续处于贫血状态,影响患者术后恢复及伤口愈合,严重者需进行输血治疗,增加患者诊疗费用。腰椎术后常规需放置引流管引流出口内渗血,其目的是防止持续的渗血在伤口内瘀滞形成硬膜外血肿<sup>[15-16]</sup>压迫硬膜及神经根,导致患者再发下肢疼痛及麻木症状,而持续的伤口引流导致引流管留置时间延长,延长患者住院时间<sup>[17]</sup>。

注射用尖吻蝮蛇血凝酶是从尖吻蝮蛇毒中发现的一种具有止血作用活性组分中分离纯化而来的,且目前已完成全部氨基酸测序的单一组分的蛇毒血凝酶类药物<sup>[18]</sup>。此血凝酶的作用机制仅通过裂解出纤维蛋白原的A肽片段,使其形成纤维蛋白单体(aBBr)<sub>2</sub>,并以非共价交联的形式聚合成易溶的纤维蛋白多聚体而发挥止血作用。除此之外,HCA因是只含单一类凝血酶成分,不含有凝血因子X(FX)<sup>[2]</sup>,而凝

血因子X在凝血过程中被活化后变成FXa,FXa可放大凝血瀑布效应,有诱发血栓形成的风险,所以HCA因不含凝血因子X从根本上减少了凝血过程中血栓形成的几率<sup>[1]</sup>。本研究中观察到实验A、B组术前及术后D-2聚体的改变差异无统计学意义,且与对照C组术前术后D-2聚体比较差异无统计学意义。且HCA作用过程中不激活凝血因子XIII在血管内就可以产生高浓度的纤维蛋白,使伤口部位加速止血且不会使纤维蛋白聚体进一步交联形成不溶性纤维蛋白络合物,因此,在正常血管内不会造成血栓形成<sup>[18-19]</sup>。目前多篇文献均已证实HCA通过静脉给药用于手术止血的安全和有效性<sup>[20-22]</sup>,且相关动物试验也证实HCA不影响血液中凝血酶原和血小板数量,在正常血管内无血小板凝聚作用<sup>[4]</sup>,郑颖等<sup>[23]</sup>使用HCA涂布的可溶性止血纱布对84只小白鼠和14只日本大耳白兔作手术创面止血处理,证实尖吻蝮蛇毒血凝酶和可溶性止血纱布联合应用能明显缩短创面出血时间,止血效果优于单独使用。相关文献也曾报道将HCA局部应用于膝关节镜术后关节腔注射及膝关节置换术后关节腔注射,均观察到明显的止血效果<sup>[9,24]</sup>。本研究采取术中局部应用和术后24h静脉滴注的方法进行研究观察HCA在脊柱手术中应用的效果,局部应用时选择了0.5U/mL和1U/mL的两种浓度,从研究结果来看术中局部应用可以明显减少术中出血量,对照C组术中出血量与实验A组和实验B组相比差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),A、B两组比较差异无统计学意义,说明两种浓度的效果并没有明显的差异性;且住院时长相比时实验组之间比较差异无统计学意义,而对照C组与两实验组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对凝血功能的影响,本研究的结果与其他临床研究结果相同,暂未发现对凝血功能的不良影响。

腰椎PILF手术术中及术后失血较多,易造成患者持续贫血状态,影响患者恢复,而注射用尖吻蝮蛇血凝酶经多年临床及动物试验证实是一种良好的体内外止血剂,止血效果安全可靠。本研究结果表明,术中局部应用联合术后静脉给予注射尖吻蝮蛇血凝酶可以减少患者手术失血,降低患者治疗性输血量,缩短住院时间。局部应用尖吻蝮蛇血凝酶的效果与浓度无关,但本研究只选取90例患者进行对照分析,且只选了两种浓度,对于更高浓度局部使用的安全性和有效性有待进一步探索。

## 参考文献

- [1] 于明帅,张科.尖吻蝮蛇血凝酶临床止血作用及安全性研究进展[J].四川医学,2015,36(1):106-108.
- [2] 石光,庞建新,孔焕育,等.尖吻蝮蛇血凝酶药效评价及其作用机制[J].中国新药杂志,2010,19(18):1706-1709.
- [3] 韦军民,朱明炜,张忠涛,等.尖吻蝮蛇血凝酶对腹部手术切口止血作用的有效性和安全性[J].中国新药杂志,2007,16(14):1126-1129.
- [4] 樊华,张鹏,康强,等.注射用尖吻蝮蛇血凝酶对兔凝血功能的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(1):43-47.
- [5] 张迎辉.尖吻蝮蛇血凝酶在妇科手术中应用的安全性及有效性观察[J].中国临床药理学杂志,2011,27(4):259-261.
- [6] 喻晖.尖吻蝮蛇血凝酶在甲状腺切除手术中的临床应用[J].

江西医药,2013,48(2):147-148.

- [7] 解春艳,赵振龙,米颖.尖吻蝮蛇血凝酶对股骨干骨折术中出血的影响[J].中国药业,2013,22(5):24-25.
- [8] 张广防,曾朝坤,洪庆雄,等.尖吻蝮蛇血凝酶在全膝关节置换术中的应用[J].中外医学研究,2012,10(22):16-17.
- [9] 李韶芳,朱晨晓.两种途径给予尖吻蝮蛇血凝酶联合应用抗凝药对髋关节置换老年患者凝血功能的影响[J].河北医药,2015,37(7):1053-1055.
- [10] 张山,李开南.后路腰椎融合技术的研究进展[J].现代临床医学,2011,37(2):95-97.
- [11] 张兆振,杨豪,郭会卿,等.腰椎间盘突出症的国内外研究进展[J].风湿病与关节炎,2013,2(6):70-73.
- [12] 蒋守念,陶海南.腰椎间盘突出症手术治疗现状与进展[J].现代诊断与治疗,2013,24(10):2219-2221.
- [13] 程永红.腰椎间盘突出症手术治疗研究进展[J].颈腰痛杂志,2011,32(6):459-462.
- [14] 陈兵乾,薛峰,盛晓文,等.单侧与双侧后路椎体间融合术治疗腰椎间盘突出伴腰椎不稳的疗效比较[J].临床骨科杂志,2016,19(3):302-305.
- [15] Mayfield FH. Complications of laminectomy[J]. Clin Neurosurg, 1976,23:435-439.
- [16] Pear BL. Spinal epidural hematoma[J]. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1972,115(1):155-164.
- [17] Wu J, Jin Y, Zhang J, et al. Hemostatic techniques following multilevel posterior lumbar spine surgery: a randomized control trial[J]. J Spinal Disord Tech, 2014,27(8):442-446.
- [18] 郑颖,沈居仁,张富强,等.尖吻蝮蛇血凝酶N末端序列测定及其止血活性分析[J].中国药科大学学报,2008,39(4):365-367.
- [19] 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.
- [20] 施君,狄文,喇端端,等.注射用尖吻蝮蛇血凝酶对妇产科出血止血效果及安全性研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2014(1):64-66.
- [21] 兰晓倩,马凌悦,路敏,等.尖吻蝮蛇血凝酶在老年患者骨科手术中安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2016,32(3):273-275,285.
- [22] 周玉梅,周舰,张景宇.尖吻蝮蛇血凝酶在泌尿外科手术中止血疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(1):60-62.
- [23] 郑颖,范泉水,郑明义,等.尖吻蝮蛇毒血凝酶与可溶性止血纱布在创面止血上的联合应用[J].西南国防医药,2008,18(6):784-786.
- [24] 王一仲,尹良军.局部应用凝血酶对膝关节镜术后关节腔积血的影响[J].检验医学与临床,2015,12(13):1842-1844.