

白眉蛇毒血凝酶对肺结核合并咯血者凝血功能的影响及疗效分析

易江¹, 程阔菊^{2*}

(1. 宣汉县人民医院感染科, 四川宣汉 636150; 2. 达州市中西医结合医院药学部, 四川达州 635000)

摘要: **目的** 分析白眉蛇毒血凝酶对肺结核合并咯血患者凝血功能的影响及其治疗效果。**方法** 选择2016年1月至2018年9月医院收治的肺结核合并咯血患者76例, 随机分为对照组及观察组, 每组38例。对照组使用氨甲苯酸、去甲肾上腺素等止血治疗, 观察组在此基础上加用白眉蛇毒血凝酶。在入院时和治疗48 h后, 检测患者凝血功能, 比较两组咯血停止时间及咯血量。治疗中, 观察两组不良反应。**结果** 观察组咯血止血时间短于对照组, 且咯血量低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗48 h后, 观察组纤维蛋白原低于治疗前, 且低于同一时间点对照组 ($P < 0.05$)。观察组总有效率(94.74%)高于对照组(73.68%, $P < 0.05$)。观察组出现4例继发性凝血功能障碍, 其凝血酶原时间及纤维蛋白原低于危急值。**结论** 白眉蛇毒血凝酶对肺结核合并咯血疗效肯定, 但可能会诱发继发性凝血功能障碍, 延迟凝血酶原时间并降低纤维蛋白原, 需要给予足够的重视。临床上应把握适应证, 控制使用剂量, 用药后加强凝血功能监控。

关键词: 肺结核; 咯血; 凝血功能; 蛇毒血凝酶

中图分类号: R517.9; R973[†].1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9188(2020)03-0199-04

DOI: 10.13683/j.wph.2020.03.008

Effect of hemocoagulase from snake venom on coagulation function in patients with pulmonary tuberculosis complicated with hemoptysis

YI Jiang¹, CHENG Kuo-ju^{2*}

(1. Department of Infections, Xuanhan People's Hospital, Xuanhan 636150, Sichuan Province, China; 2. Department of Pharmacy, Dazhou Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Hospital, Dazhou 635000, Sichuan Province, China)

Abstract: **Objective** To analyze the effect of hemocoagulase from Baimei snake venom on the coagulation function of patients with pulmonary tuberculosis and hemoptysis, and to analyze the therapeutic effect. **Methods** A total of 76 patients with pulmonary tuberculosis and hemoptysis admitted to the hospital from January 2016 to September 2018 were randomly divided into control group and observation group and 38 cases in each group. The control group was treated with aminomethylbenzoic acid and norepinephrine, and the observation group was treated with hemagglutinin. At the time of admission and 48 hours after treatment, the coagulation function of the patients was measured, and the stop time and hemoptysis volume of the two groups were compared. And 48 hours after treatment, the therapeutic effect was evaluated. **Results** After 48 hours, the fibrinogen in the observation group was lower than that before treatment, and the fibrinogen in the comparison observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The stop time and volume of hemoptysis in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). In the observation group, there were 4 cases of secondary coagulation dysfunction, prothrombin time and fibrinogen were lower than the critical value. The therapeutic effect of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hemagglutinin

收稿日期: 2019-03-27; 修回日期: 2020-03-11

作者简介: 易江, 副主任护师, 研究方向: 传染病临床护理。

通讯作者: 程阔菊, 主管药师, 研究方向: 心血管内科临床药学。

基金项目: 达州市科技计划项目(201501)

from Baimei snake venom has a positive effect on pulmonary tuberculosis and hemoptysis, but it may induce secondary coagulation dysfunction, delay thrombin time and reduce fibrinogen. We need to pay enough attention to the indications, control the dosage, and strengthen the monitoring of coagulation function.

Key words: tuberculosis; hemoptysis; coagulation function; snake venom hemagglutininase

我国是肺结核高发国家,近年来因人口流动性增强、人口年龄结构改变,肺结核发病率仍呈上升趋势^[1]。咯血是肺结核常见并发症,也是肺结核患者死亡的主要诱因,可引起窒息、出血性休克,与呼吸衰竭等并发症关系密切^[2]。高效止血是治疗肺结核合并咯血的关键。白眉蛇毒血凝酶是一种常用止血药,可用于创伤止血、消化道出血及外科止血。研究显示,其可明显减少手术切口单位面积出血量,缩短出血时间,促进伤口愈合^[3]。该药给药方便,可用于肺结核咯血治疗,但有报道显示其存在不良反应^[4-5]。本文采用随机对照研究评价白眉蛇毒血凝酶的止血效果及其对凝血功能的影响,总结用药经验。

1 资料及方法

1.1 研究对象

选取2016年1月至2018年9月宣汉县人民医院收治的肺结核合并咯血患者。纳入标准:①非大咯血患者;②入院前未进行治疗;③知情同意,且签署知情同意书;④病理诊断为肺结核^[1]。排除标准:①存在药物禁忌证;②已并发休克、窒息;③需要急诊手术处理;④其他原因导致的咯血,如肺癌、肺脓肿及支气管扩张等;⑤合并血液疾病、凝血功能障碍。本研究经医院伦理委员会批准[(科)伦审第2015016号]。

应用随机数字,采用简单排序随机化法将76例患者分为对照组及观察组,每组38例。对照组中男25例,女13例,平均年龄(64.22±7.42)岁;初发咯血30例,复发8例;主要症状:有血块咳出5例,痰中大量血27例,痰中血丝6例;入院平均血红蛋白(108.23±6.13)g/L。观察组中,男28例,女10例,年龄(65.01±8.73)岁;初发咯血31例,复

发7例;主要症状:有血块咳出4例,痰中大量血26例,痰中血丝8例;入院平均血红蛋白(107.84±6.15)g/L。两组临床基线资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 药物和治疗方法

注射用白眉蛇毒血凝酶,由锦州奥鸿药业有限责任公司生产,规格:1 000 U/支,生产批号:20160111。所有对象均按照指南接受标准的抗结核治疗^[2],同时予以对照组0.1~0.3 g氨甲苯酸用5%~10%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液10~20 ml稀释,微量泵入,一日1次,连续7 d;雾化吸入去甲肾上腺素,每次1~3 ml,一日3次,连续治疗3 d。治疗期间密切监测病情变化,预防窒息,必要时进行输血治疗。观察组在对照组治疗基础上加用白眉蛇毒血凝酶,1 000 U加入0.9%氯化钠注射液10 ml稀释,静脉注射,每12 h给药1次,连用7 d。

1.3 标本检测

采集患者痰标本,利用噬菌体生物扩增法进行检测。研究及期间采用的培养基为Middlebrook7H9基础培养基。杀毒剂为Sigma公司生产的硫酸亚铁胺。研究期间严格按照试验规程开展操作^[4]。

1.4 观察指标和疗效判定标准

所有患者均在入院时及治疗48 h后测定凝血功能[凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体(D-Dimer, DDi)。于清晨8:00采集患者静脉血进行凝血功能检查,检测之后用药,记录血痰的口数,连续观察7 d。记录两组对象的咯血停止时间, D1、D2及1周内的咯血次数。统计病情加重大咯血的发

生率。疗效判定标准分为显效、有效与无效。显效标准为患者临床症状基本恢复正常；有效标准为患者临床检查结果较治疗前有所改善；无效标准为患者临床症状无明显改善，总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%^[4]。

1.5 统计学方法

应用 SPSS18.0 软件进行统计学处理。计量资料服从正态分布采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用 *t* 检验；计数资料采用频数和百分率 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组咯血止血时间和咯血量

观察组咯血止血时间短于对照组，各时间点咯血量低于对照组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，详见表 1。此外，两组均未有患者进展为大咯血。

表 1 两组咯血止血时间和咯血量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

Table 1 Comparison of hemoptysis cessation time and hemoptysis volume between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

分组	咯血止血时间/d	咯血量/次		
		D1	D2	1周内合计
观察组	5.43 ± 1.96	8.64 ± 3.27	4.05 ± 2.67	17.63 ± 5.62
对照组	7.51 ± 0.74	13.16 ± 3.51	6.13 ± 0.42	23.08 ± 6.97
<i>t</i>	6.12	5.81	4.74	3.75
<i>P</i>	0.00	0.00	0.00	0.00

2.2 两组凝血功能指标

如表 2 所示，治疗前，两组 PT、APTT、DDi 及 FIB 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 48 h 后，观察组 FIB 水平较治疗前降低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组 PT、APTT、DDi 水平及对照组 FIB 水平虽较治疗前略有改变，但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。组间比较显示，治疗后观察组 FIB 水平低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，两组治疗后 PT、APTT 及 DDi 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外，治疗期间，观察组出现 4 例继发性凝血功能障碍，PT、FIB 水平低于危急值，其中 FIB 下降更为显著，见表 2。

表 2 两组治疗前后凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 38$)

Table 2 Comparison of coagulation function indexes between two groups before and after treatment

($\bar{x} \pm s, n = 38$)

分组	时间	PT/s	APTT/s	FIB/g·L ⁻¹	DDi/mg·L ⁻¹
观察组	治疗前	11.83 ± 2.92	28.63 ± 5.77	4.53 ± 0.87	0.91 ± 0.33
	治疗后	12.76 ± 4.45	30.18 ± 7.64	3.97 ± 0.88*#	0.90 ± 0.32
对照组	治疗前	11.50 ± 2.76	27.87 ± 3.12	4.46 ± 0.76	0.88 ± 0.43
	治疗后	11.36 ± 2.53	27.90 ± 2.60	4.35 ± 0.67	0.85 ± 0.41

与治疗前相比，* $P < 0.05$ ；与对照组相比，# $P < 0.05$

vs before treatment, * $P < 0.05$; vs control group, # $P < 0.05$

2.3 两组治疗效果

观察组治疗总有效率为 94.74%，高于对照组的 73.68%，差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.33, P < 0.05$)，详见表 3。

表 3 两组治疗效果比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of therapeutic effects between the two groups [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	20 (52.61)	16 (42.11)	2 (5.26)	36 (94.74)*
对照组	14 (36.84)	14 (36.84)	10 (26.32)	28 (73.68)

与对照组相比，* $P < 0.05$

vs control group, # $P < 0.05$

2.4 不良反应情况

观察组出现 4 例继发性凝血功能障碍，凝血酶原时间及纤维蛋白原低于危急值，两组余无其他不良反应。

3 讨论

蛇毒血凝酶是冻干蛇毒中提取分离的血凝酶，其含有凝血酶以及类凝血激酶，能活化因子 V、VI、VII，刺激血小板凝集，类凝血激酶在血小板因子 III 存在下转化为凝血酶，也能活化因子 V，并作用于凝血因子 X，最终产生凝血块，堵塞出血血管，达到止血作用。单纯从止血的疗效来看，蛇毒血凝酶可增进疗效。观察组咯血止血时间短于对照组 ($P < 0.05$)。其他研究也得出类似结论，有研究显示蛇毒血凝酶可将咯血止血时间缩短 1 ~ 2 d；不同研究咯血止血时间存在一定差异，一般 2 ~ 10 d，这可能

与研究方法及流行病学特征差异有关,也反映了止血效果易受病情影响^[6-7]。肺结核患者咯血止血时间与疾病严重程度有关,对于那些存在单纯血染痰的患者而言,止血相对容易,而大咯血者止血相对困难。从咯血量来看,观察组患者咯血量低于对照组($P < 0.05$),这与其咯血止血时间缩短一致。对于肺结核咯血对象而言,结核病合并咯血致支气管血管损伤而引起出血,咳嗽症状也会刺激损伤血管,影响血痂形成,不利于快速止血^[8]。相较于常规止血药物,蛇毒血凝酶直接作用于出血点,对血管出血部位产生凝血作用,形成血痂堵住出血点,达到初期止血效果,这是其可快速止血的原因。

理论上蛇毒血凝酶能通过控制血管损伤,达到止血作用,且不会打破纤溶系统平衡。本研究显示,治疗后两组PT、APTT及DDi水平较治疗前无显著变化($P > 0.05$),也证实了这一点。但也有研究显示患者凝血功能会发生变化,这可能与流行病学特征及用药方法有关^[9]。此外,本研究结果显示,观察组的治疗有效率为94.74%,高于对照组的73.68%($P < 0.05$)。说明蛇毒血凝酶可有效提高临床疗效。

大咯血患者以及病情较重的老年患者可能因长时间卧床、静脉血栓形成和输血治疗等原因导致凝血功能紊乱,在使用蛇毒血凝酶后,会进一步加重凝血功能紊乱进而引发继发性凝血功能障碍。本研究观察组出现4例继发性凝血功能障碍,PT、FIB低于危急值,其中FIB下降更为显著。FIB是一种由肝脏合成的蛋白质,具有凝血功能,可促进血小板聚集,在凝血酶作用下,其转变为纤维蛋白,并使血液凝固^[10]。凝血酶参与凝血后,机体会消耗大量纤维蛋白原,导致该指标显著下降^[11]。本研究显示,观察组患者FIB水平显著下降,反映了凝血酶对FIB的消耗。本研究观察组4例患者出现PT、FIB水平低于危急值。PT显著下降,提示蛇毒凝血酶的持续使用,导致局部血栓形成、弥散性血管内凝血倾向。

而FIB显著下降反映了凝血酶对FIB的消耗。需注意的是,FIB下降更为显著,这与凝血功能障碍发生机制有关,在FIB消耗过多时,则加大血栓形成倾向和引起高凝状态的风险,从而导致PT缩短。此外,凝血功能障碍表现与弥漫性血管内凝血表现相似^[12]。许多肺结核患者不仅仅存在出血,还可能发生血栓、出血风险并存的情况,如合并门静脉高压与肝硬化对象、心功能不全,患者存在血栓形成风险,同时因结核病大咯血,此时若全身使用蛇毒血凝酶,则可能会增加血栓栓塞、弥漫性血管内凝血风险,进一步加速纤维蛋白原的消耗,需提高警惕,避免误诊漏诊^[13]。

从近年我科临床实践结合相关文献^[14]来看,对于肺结核并咯血的治疗,需提高白眉蛇毒血凝酶合理用药水平,主要包括以下几个方面:①严格把握好适应证,其适用于需快速止血对象;②提高合理用药水平,降低用药强度,间隔时间8h或12h,且1次使用1000U较为安全;③做好药学监护工作,动态监控凝血功能,控制用药剂量和用药时间;④对于那些出血较急、不得不提升用药强度的对象,需加强安全管理。

4 结论

白眉蛇毒血凝酶对肺结核合并咯血患者可有效止血,但可能诱发继发性凝血功能障碍,延迟PT,降低FIB,需给予足够重视,避免盲目使用,把握适应证,控制使用剂量,用药后加强凝血功能监控。

参考文献:

- [1] 庞倩雄. 2011-2015年佛山市禅城区活动性肺结核患者的登记与治疗管理分析[J]. 中国社区医师, 2017, 33(35): 161-163.
- [2] 鲁进, 黄汉平, 谢亚梅, 等. 肺结核咯血的治疗临床研究[J]. 中国医药科学, 2018, 8(19): 237-240.
- [3] 彭金健, 朱建坦, 赵勇, 等. 注射用白眉蛇毒血凝酶预防经皮肾镜碎石取石术出血效果的临床分析[J]. 中国处方药, 2018, 16(11): 89-90.

(下转第219页)

982-989.

[9] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.

[10] Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, *et al.* A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(4): 900-907.

[11] Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(9): 1638-1645.

[12] Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 808-814.

[13] Imam MH, Sinakos E, Gossard AA, *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid increases risk of adverse outcomes in patients with early stage primary sclerosing cholangitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(10): 1185-1192.

[14] Beuers U, Spengler U, Kruis W, *et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 1992, 16(3): 707-714.

[15] Pardi DS, Jr. Loftus EV, Kremers WK, *et al.* Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(4): 889-893.

[16] Lindstrom L, Boberg KM, Wikman O, *et al.* High dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis does not prevent colorectal neoplasia[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(4): 451-457.

[17] 郭冠亚, 陈瑜, 韩英. 原发性硬化性胆管炎诊治进展[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(5): 271-276.

[18] Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, *et al.* High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(5): 1558-1562.

[19] Sinakos E, Marschall HU, Kowdley KV, *et al.* Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: relation to disease progression[J]. *Hepatology*, 2010, 52(1): 197-203.

[20] Booth LA, Gilmore IT, Bilton RF. Secondary bile acid induced DNA damage in HT29 cells: are free radicals involved?[J]. *Free Radic Res*, 1997, 26(2): 135-144.

[21] Kulkarni MS, Cox BA, Yielding KL. Requirements for induction of DNA strand breaks by lithocholic acid[J]. *Cancer Res*, 1982, 42(7): 2792-2795.

(编辑: 张 睿)



(上接第 202 页)

[4] Kawamoto H, Suzuki M, Shiozawa A, *et al.* Massive hemoptysis with a fungus ball-like shadow in an old tuberculosis cavity that was shown to be a clot by bronchoscopy[J]. *Intern Med*, 2018, 57(3): 377-381.

[5] Waheed H, Moin SF, Choudhary MI. Snake venom: from deadly toxins to life-saving therapeutics[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(17): 1874-1891.

[6] 王淑芳, 李泓. 评价蛇毒血凝酶治疗肺结核大咯血的临床疗效与安全性[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(3): 153-154.

[7] 陈喜海. 蛇毒血凝酶治疗肺结核大咯血的疗效和不良反应分析[J]. *中国处方药*, 2015, 13(12): 57-58.

[8] 王丽梅. 血凝酶联合垂体后叶素治疗肺结核合并咯血的临床效果分析[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(7): 97-98.

[9] 郑胜, 徐跃, 谭德明, 等. 蛇毒血凝酶对急性创伤的止血疗效及安全性[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2018, 24(1): 39-42.

[10] 孙琴. 酚妥拉明联合蛇毒血凝酶治疗肺结核咯血的效果研究[J]. *当代医药论丛*, 2017, 15(17): 92-93.

[11] 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): 53-53.

[12] 羊波, 石大伟, 郑造乾. 一例血凝酶制剂致低纤维蛋白原血症患者的药学监护[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(8): 932-936.

[13] 周雪涛, 冯伟静. 注射用白眉蛇毒血凝酶局部应用对PPH术出血疗效的观察[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(10): 1346-1348.

[14] 潘雯, 金知萍, 吕迁洲. 蛇毒血凝酶雾化吸入治疗咯血一例报告[J]. *上海医药*, 2017, 38(23): 67-69.

(编辑: 王 佳)