

doi: 10.13819/j.issn.1006-9674.2019.03.007

引用本文格式:艾勇彪,李萌,袁杰,等.长期抗凝抗血小板乳腺癌患者术腔应用矛头蝮蛇血凝酶止血效果的临床研究[J].湖北医药学院学报,2019,38(3):231-235.

长期抗凝抗血小板乳腺癌患者术腔应用矛头蝮蛇血凝酶止血效果的临床研究

艾勇彪¹, 李萌², 袁杰¹, 李文仿¹, 王明华¹(¹ 十堰市太和医院·湖北医药学院附属医院内分泌血管外科;²湖北医药学院附属东风医院感染科,湖北十堰 442000)

[摘要] 目的:探讨在长期抗凝抗血小板乳腺癌手术患者术腔中使用矛头蝮蛇血凝酶的止血效果和安全性。方法:选取2012年4月至2018年4月在我科行手术治疗并符合纳入标准的乳腺癌患者,随机分成使用矛头蝮蛇血凝酶的试验组和不使用矛头蝮蛇血凝酶的对照组。记录两组创面止血时间、出血量、术后引流量;比较血容量、凝血功能的变化,分析临床结局指标。结果:纳入123例,试验组60例,对照组63例。试验组在止血时间、单位面积渗血量、拔管时间、术后2d内引流量和总引流量优于对照组($P<0.05$);两组治疗前在血红蛋白、红细胞压积、血小板最大聚集率的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)而术后试验组上述指标优于对照组($P<0.05$)。两组凝血功能、并发症比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在长期需抗血小板抗凝乳腺癌患者的术腔中应用矛头蝮蛇血凝酶有确切的止血效果且对凝血功能无明显影响,未增加动静脉血栓形成的风险,有较高的安全性。

[关键词] 乳腺癌手术;矛头蝮蛇血凝酶;出血;止血

Clinical Study of Hemostatic Effect of Hemocoagulase Bothrops Atrax in Operation Cavity of Breast Cancer Patients with Long Term Anticoagulation and Antiplatelet AI Yong-biao¹, LI Meng², YUAN Jie¹, LI Wen-fang¹, WANG Ming-hua¹ (¹Department of Endocrine and Vascular Surgery, Taihe Hospital; ²Department of Infection, Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To evaluate the hemostatic effect and safety of Hemocoagulase Bothrops Atrax in operation cavity of breast cancer patients with long term anticoagulation and antiplatelet. **Methods** From April 2012 to April 2018, breast cancer patients who underwent surgical treatment in our department and met the inclusion criteria were randomly divided into an experimental group using Hemocoagulase Bothrops Atrax and a control group without using Hemocoagulase Bothrops Atrax. The hemostatic time, bleeding volume and postoperative drainage volume of the two groups were recorded. The changes of blood volume and coagulation function were compared, and the clinical outcome indicators were analyzed. **Results** 123 cases were included, 60 cases in the experimental group and 63 cases in the control group. There was no significant difference in hemoglobin, hematocrit and platelet aggregation rate between the two groups before treatment ($P>0.05$), but the above indexes in the experimental group were better than those in the control group after operation ($P<0.05$). There was no significant difference in coagulation function and complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The application of spearhead hemocoagulase in the surgical cavity of breast cancer patients requiring anti-platelet anticoagulation has definite hemostatic effect and has no obvious effect on coagulation function. It does not increase the risk of arteriovenous thrombosis and has higher safety.

Key words: Breast cancer operation; Hemocoagulase Bothrops Atrax; Bleeding; Hemostasis

[基金项目] 十堰市科技局引导性科研项目(17Y17)

[作者简介] 艾勇彪(1985-),男,四川大邑人,硕士,主治医师,研究方向:甲状腺乳腺肿瘤临床研究。E-mail: aiyongbiao@163.com

[通信作者] 王明华(1970-),男,湖北十堰人,硕士,主任医师,研究方向:乳腺甲状腺疾病临床研究。E-mail: wangmh1970@163.com

随着我国经济社会的发展人口老龄化越加明显,为防治心脑血管疾病而需长期使用抗血小板及抗凝药物的人越来越多^[1],同时统计发现我国女性在45岁后乳腺癌的发病率增高且呈现双峰状^[2]。手术治疗是乳腺癌综合治疗的基础,因乳腺癌术后创面较大,术后常遇到创面渗血的问题,部分患者甚至需再次行手术探查止血。止血药物的合理使用可以缩短出血时间、减少出血量。目前多项临床研究^[3-5]发现矛头蝮蛇血凝酶止血具有较高的安全性,尤其对于创面毛细血管出血有较好的止血效果。为观察在长期行抗凝抗血小板治疗的乳腺癌患者术中使用矛头蝮蛇血凝酶行创面止血的效果及安全性,本研究于2012年4月至2018年4月对因各种原因长期行抗凝抗血小板并在本科行乳腺癌根治术治疗的患者进行随机对照研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择

选取2012年4月至2018年4月在我科行手术的乳腺癌患者。纳入标准:入院前长期(大于6个月)行抗凝(低分子肝素钠、低分子肝素钙、华法林、利伐沙班)和(或)抗血小板[(拜)阿司匹林,氯吡格雷]药物治疗;穿刺或肿块切除确诊的原发性乳腺癌,术前相关检查及评估能耐受手术;接受乳腺癌根治术,术后引流管留置时间大于3d。排除标准:乳腺良性肿瘤,局麻手术,乳腺癌保乳手术及单纯乳房切除术,同期行双侧乳腺癌手术或行I期再造,未放置引流管,凝血功能、肝肾功能等异常评估后不能耐受手术者,研究期间使用其他止血药物。终止标准:研究期间死亡,患者自行退出。

1.2 方法

对符合纳入条件的患者按照住院号末位的奇偶分为对照组(偶数)和试验组(奇数)。术前请心内科或神经内科等相关科室会诊评估,术前停用抗凝或抗血小板药物不少于7d;部分不能停用者桥接低分子肝素,术前12~24h停用低分子肝素并复查血常规、凝血功能待凝血酶原时间(PT)和部分凝血酶原时间(APTT)控制在参考值±5s、国际标准化比值INR≤2、血小板(PLT)≥80×10⁹/L再行手术治疗。术中试验组将2U矛头蝮蛇血凝酶[产品批号:H20051840]加入100mL 0.9%氯化钠溶液,对照组中100mL 0.9%氯化钠溶液不加入矛头蝮蛇血凝酶,两组均将浸泡0.9%氯化钠溶液后的纱条展开后按压手术创面,每间隔约20s掀开纱布查看止血情

况,并记录止血用时。浸泡的纱条使用前后均称重并记录数值。对于活动性出血点暂使用止血钳钳夹,待观察止血效果后再使用能量器械或打结止血。术中测量记录切口长度与深度和皮瓣长度与宽度,求出创面总面积=切口面积(长×深×2)+创面面积(长×宽×2),再求出单位面积出血量(g/cm²)。术后胸壁和腋窝各放置引流管一根。术中不使用其他止血药物及材料。两组术后处理均一样。引流量连续3d少于15mL即拔除引流管^[6]。术后若存在肢体疼痛和肿胀情况,行静脉彩超了解有无静脉血栓形成;对于有心前区不适急查心肌酶谱等相关检查。出院标准:生活自理,两便正常,无需静脉补液治疗。手术均由同一组医生完成,术者为高年资的主任医师。

1.3 观察指标

对符合纳入条件患者的临床资料进行分析比较,包括年龄、体质指数、术前使用抗凝和抗血小板药物情况,手术方式及手术用时;监测术前及术后血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、D二聚体(DD),血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)、血小板最大聚集率(PAR);比较分析两组术中止血时间、术后引流量、并发症及临床结局等指标。临床结局包括:过敏反应、感染、动静脉栓塞、住院时间及费用等。

1.4 统计学处理

数据由SPSS 24软件处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料的比较

符合纳入条件共计123例,年龄45~75岁,对照组63例,试验组60例。其中高血压46例,冠心病38例,脑梗死23例,高血压伴冠心病4例,高血压病伴脑梗死2例,心脏支架5例,高凝状态5例。两组在年龄、体质指数、术前口服药物情况及桥接低分子肝素、肿瘤位置、手术方式和手术时间的比较上无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组创面止血效果与术后引流量的比较

试验组在术中止血用时、渗血量、单位面积渗血量、术前后2d引流量和总引流量均少于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组凝血功能的比较

因受创伤的影响,DD在术后呈上升趋势,但两

组比较无统计学意义($P>0.05$);两组在术前和术后凝血功能相关指标的比较上均无统计学意义($P>$

表1 两组一般临床情况的比较 [$n, (\bar{x}\pm s)$]

项目		对照组($n=63$)	试验组($n=60$)	t/χ^2	P
年龄(岁)		60.67±13.23	59.78±15.76	0.340	0.735
体质指数(kg/m^2)		24.57±4.33	24.43±3.35	0.200	0.842
术前口服药物情况(例)	抗凝药物	10(15.9)	15(25.0)	1.680	0.432
	抗血小板药物	46(73.0)	40(66.7)		
	抗凝抗血小板药物	7(11.1)	5(8.3)		
	桥接低分子肝素(例)	16(25.4)	21(35.0)	1.347	0.246
肿瘤位置(例)	左乳	29(46.0)	32(53.3)	0.655	0.418
	右乳	34(54.0)	28(46.7)		
手术方式(例)	Patey	59(93.7)	49(95.0)	0.104	0.747
	Auchincloss	4(6.3)	3(5.0)		
手术时间(分)		110.53±24.58	114.64±25.67	-0.906	0.366

表2 两组创面止血效果与引流量的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组($n=63$)	试验组($n=60$)	t	P
术中止血时间(s)	118.92±34.51	102.46±23.58	3.074	0.003
渗血量(g)	164.38±11.46	141.83±9.86	11.672	0.000
单位面积渗血量(g/cm^2)	0.38±0.14	0.25±0.27	3.375	0.001
术后第1天引流量(mL)	61.03±7.56	57.90±5.73	2.578	0.011
术后第2天引流量(mL)	41.25±6.41	38.50±7.98	2.112	0.037
术后第3天引流量(mL)	23.90±4.55	22.31±4.97	1.852	0.066
总引流量(mL)	237.68±53.83	188.43±40.70	5.701	0.000

表3 两组凝血功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)

项目		对照组($n=63$)	试验组($n=60$)	t	P
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	术前1天	223.64±62.71	224.47±53.84	-0.079	0.937
	术后第1天	224.54±23.87	225.66±38.94	-0.193	0.847
	术后第3天	227.63±45.58	228.69±57.35	-0.114	0.910
APTT(s)	术前1天	32.21±2.84	32.67±3.23	-0.840	0.403
	术后第1天	30.95±2.76	31.14±3.24	-0.351	0.726
	术后第3天	29.85±2.12	30.22±3.43	-0.723	0.471
PT(s)	术前1天	10.48±0.58	10.42±0.89	0.445	0.658
	术后第1天	11.40±0.67	11.33±0.98	0.464	0.643
	术后第3天	11.21±0.59	11.16±0.79	0.396	0.691
DD(UG/L)	术前1天	124.57±75.34	116.28±68.47	0.637	0.525
	术后第1天	364.36±112.52	375.74±143.68	-0.490	0.625
	术后第3天	246.83±167.65	256.79±178.92	-0.319	0.750

2.4 两组Hb、HCT、PAR水平比较

两组治疗前在Hb、HCT、PAR的比较差异无统计学意义($P>0.05$),而术后试验组在Hb、HCT、PAR水平高于对照组且差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组术后并发症与临床结局指标

两组均无心梗、脑卒中、过敏、下肢深静脉血栓形成和感染病例,两组在皮下积液、住院时间及费用

指标的比较上无统计学意义($P>0.05$),试验组拔管时间早于对照组($P<0.05$),见表5。

3 讨论

乳腺癌目前是女性最常见的恶性肿瘤,据统计我国确诊的乳腺癌患者多以选择全乳切除术或改良根治性切除术为主^[7]。由于上述术式创面较大,术后易出现皮下血肿或术腔积液,需长时间的放置引

表4 两组治疗前后 Hb、HCT、PAR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	Hb (g/L)		HCT (vol%)		PAR (%)	
		治疗前	术后第3天	治疗前	术后第3天	治疗前	术后第3天
对照组	63	114.32±8.95	105.21±7.86	41.34±4.46	36.57±3.74	50.57±5.54	43.62±4.71
试验组	60	113.67±9.76	108.35±7.34	42.45±3.89	38.89±3.69	50.43±5.67	45.84±5.11
t		0.385	-2.286	-1.468	-3.461	0.138	-2.507
P		0.701	0.024	0.145	0.001	0.890	0.014

表5 两组临床结局指标的比较 [n_i ; ($\bar{x} \pm s$)]

项目	对照组 (n=63)	试验组 (n=60)	t	P
感染(例)	0	0	-	-
过敏反应(例)	0	0	-	-
心梗、脑卒中(例)	0	0	-	-
下肢深静脉血栓形成(例)	0	0	-	-
皮下积液(例)	13(20.6%)	7(11.7%)	1.815	0.178
引流管留置时间(d)	8.73±2.32	7.89±1.67	2.295	0.023
住院时间(d)	13.48±3.55	12.73±2.56	1.338	0.183
费用(万元)	2.13±0.34	2.08±0.45	0.697	0.487

流管,可造成部分患者出现感染、切口延迟愈合等情况^[8]。我国人口老龄化日趋明显,为防治心脑血管疾病需长期服用抗凝、抗血小板药物的人数逐年增多,长期服用可使血液凝固性下降,手术创面易出现出血不止^[9-11]。此时止血药物的运用是减少出血的重要手段^[12-14],但若止血药选择或应用不当却可导致血栓形成,甚至可导致患者死亡^[15-17]。显而易见,对此类需接受手术治疗的乳腺癌患者,血栓形成与出血的矛盾变得更加凸显,这也导致乳腺外科医生在治疗方案上难以取舍^[18-19]:术前停用抗凝、抗血小板药物,围手术期发生心脑血管意外的风险可能会增高,反之继续服用则术中、术后易出现渗血不止;围手术期使用止血药可能会增加血栓形成及心脑血管意外的风险,而不使用又有可能出现术后长时间渗血。可见,对此类患者理想的止血药物需要只在手术创面起效而无明显的全身效应,同时也不增加血栓形成的风险。

矛头蝮蛇血凝酶由类凝血酶和类凝血激酶组成,含有微量的凝血因子X激活物(FXA)。FXA可以在血管破损处间接地促进凝血酶的生成,同时使纤维蛋白原降解生成纤维蛋白单体及多聚体,并在凝血因子XIII及Ca²⁺作用下交联成不溶性纤维蛋白丝网,进而发挥促凝和止血作用。因矛头蝮蛇血凝酶不诱导凝血酶XIII因子的释放,仅在出血部位促进血小板凝集,故不会在正常血管内使血小板发生聚集与黏附,从而避免了凝血瀑布的激活、放大^[20],特别适用于毛细血管出血的止血。

目前国内外对乳腺癌患者术腔中使用矛头蝮蛇

血凝酶研究不多,尤其是针对需长期抗凝抗血小板的乳腺癌患者。本研究针对上述患者采取随机、对照的设计,探讨、评价矛头蝮蛇血凝酶在术腔局部应用的安全性和有效性。术后出血可引起凝血因子消耗和血小板减少,从而导致凝血功能下降,并可使血红蛋白和红细胞减少,造成继发性贫血,因此减少术中出血和术后渗血非常重要。临床常用Hb、HCT来评价机体血容量情况,当失血时二者水平随之下降,因此可用来评估术后止血效果^[21-22]。PAR水平越高表明血小板聚集程度越高^[23]。本研究中试验组术后Hb、HCT、PAR要优于对照组,可见试验组不仅减少了渗血量和引流量,还减少了红细胞的丢失,同时使拔管时间提前,说明在术腔中使用矛头蝮蛇血凝酶其止血效果确切有效。这与前期的研究^[3-5,12-14,21]结论相符。虽两组术后的DD值在统计学比较上无差异,但同时段比较中试验组的DD值高于对照组,分析除了手术因素造成其升高外,也与创面使用矛头蝮蛇血凝酶后加速了血栓的形成有关^[12-14],这也印证了其可加速止血过程从而减少渗血量的结论^[24]。本研究中两组在并发症及临床相关结局指标的比较上无明显的差异性,这表明术腔创面使用矛头蝮蛇血凝酶并没有增加患者并发症的发生率,因此具有较好的安全性^[20]。

综上所述,在长期使用抗凝、抗血小板药物治疗的乳腺癌患者术腔中使矛头蝮蛇血凝酶止血效果较为确切,减少了出血量和引流量,缩短了拔引流管时间。同时该方法简单安全有效,具有临床推广价值。需要注意的是,该药的使用并不能代替术中对活动性

出血局部进行充分、安全和确切的止血。本研究不足在于研究样本量少,结果需要大样本研究数据验证;矛头蝮蛇血凝酶含外源性蛋白质,其不良反应仍需进一步临床观察研究。

[参 考 文 献]

- [1] 关春丽,张爱东,郭军,等.抗血小板药物在心脑血管疾病中的临床应用[J].中国心血管病研究,2016,14(3):197-200.
- [2] 郑莹,吴春晓,张敏璐.乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J].中国癌症杂志,2013,23(8):561-569.
- [3] Gupta G, Muthusekhar MR, Kumar SP. Efficacy of Hemocoagulase as a Topical Hemostatic Agent After Dental Extractions: A Systematic Review[J]. Cureus, 2018, 10(3): e2398.
- [4] Lu X, Yang X, Zhu M, et al. Hemostatic Effect of Hemocoagulase Agkistrodon on Surgical Wound in Breast Cancer Surgery [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2017, 39(2): 183-187.
- [5] Qiu M, Zhang X, Cai H, et al. The impact of hemocoagulase for improvement of coagulation and reduction of bleeding in fracture-related hip hemiarthroplasty geriatric patients: A prospective single-blinded, randomized, controlled study [J]. Injury, 2016, 48(4): 914-919.
- [6] 李琰,潘华锋,孙桂兰.改进手术方法对乳腺癌改良根治术后皮下积液的预防效果研究[J].海南医学院学报,2016,22(2):175-177.
- [7] 张彦收,刘运江.乳腺癌手术治疗回顾和进展[J].现代肿瘤医学,2015,23(5):719-722.
- [8] Hanwright PJ, Hirsch EM, Seth AK, et al. A Multi-Institutional Perspective of Complication Rates for Elective Nonreconstructive Breast Surgery: An Analysis of NSQIP Data From 2006 to 2010 [J]. Aesthet Surg J, 2013, 33(3): 378-386.
- [9] 吴贵才,李仕卓,曾青磊,等.不同手术器械在乳腺癌改良根治术中的应用效果研究[J].数理医药学杂志,2015(3):376-377.
- [10] He H, Ke B, Li Y, et al. Novel oral anticoagulants in the preoperative period: a meta-analysis [J]. J Thromb Thrombolysis, 2018, 45(3): 386-396.
- [11] Grottke O, Lier H, Hofer S. Management of hemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants [J]. Anaesthesist, 2017, 66(9): 679-689.
- [12] 张江磊,曹志骏,欧阳骏.经尿道前列腺电切术后局部、全身应用巴曲亭的止血效果观察[J].山东医药,2017,57(43):88-90.
- [13] 邓波,王静成,熊传芝,等.巴曲亭应用于全髋关节置换术对手术出血的影响[J].临床骨科杂志,2016,19(5):567-569.
- [14] Aslam S, Francis PG, Rao BH, et al. A double blind study on the efficacy of local application of hemocoagulase solution in wound healing [J]. J Contemp Dent Pract, 2013, 14(3): 394-400.
- [15] Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014 [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 654-656.
- [16] Tran BH, Nguyen TJ, Hwang BH, et al. Risk factors associated with venous thromboembolism in 49,028 mastectomy patients [J]. Breast, 2013, 22(4): 444-448.
- [17] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [18] Jakoi A, Kumar N, Vaccaro A, et al. Perioperative coagulopathy monitoring [J]. Musculoskelet Surg, 2013, 98(1): 1-8.
- [19] Yamaura K. Perioperative management of blood coagulation—monitoring of coagulation disorder and fibrinolysis [J]. Fukuoka Igaku Zasshi, 2014, 105(3): 67-73.
- [20] 王瑞娟,王兆钺,江明华,等.巴曲亭及其有效成分对出血性疾病患者凝血功能的影响[J].中国实验血液学杂志,2012,20(2):376-380.
- [21] Hu HM, Chen L, Frary CE, et al. The beneficial effect of Batroxobin on blood loss reduction in spinal fusion surgery: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2015, 135(4): 491-497.
- [22] Demir CY, Sultanoglu Y, Kocak OF, et al. Inferior pedicle reduction mammoplasty with or without tourniquet: a comparative study [J]. Aesthetic Plast Surg, 2017, 41(5): 1024-1030.
- [23] 刘兰兰,马雪平,宋娜,等.乳腺癌手术前后凝血纤溶功能及血小板参数变化及意义[J].现代生物医学进展,2017,17(12):2321-2324.
- [24] Olson JD. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications [J]. Adv Clin Chem, 2015, 69: 1-46.

[收稿日期] 2019-03-11

(本文编辑:朱佩筠)