

蛇毒血凝酶治疗新生儿上消化道出血临床疗效及对凝血功能的影响研究

姬婷婷, 史桂梅, 姜鸿, 李兴珍, 杨莹莹 (延安大学附属医院 新生儿科, 陕西 延安 716000)

摘要: 目的 探讨蛇毒血凝酶治疗新生儿上消化道出血的临床疗效及对患儿凝血功能的影响。方法 选取 148 例新生儿上消化道出血患儿, 随机分成对照组和研究组各 74 例, 对照组给予常规治疗, 研究组在对照组治疗基础上再予以蛇毒血凝酶治疗。观察两组患儿完成治疗周期后的临床疗效、临床症状及体征改善情况并比较, 比较两组患儿治疗前、后超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 含量、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶原时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、纤维蛋白降解物 (FDP)、D-二聚体 (D-D)、血小板计数 (PLT) 变化以及治疗期间的不良反应。结果 研究组患儿临床显效率和总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患儿治疗后 SOD 含量均显著提高, MDA 含量显著下降 ($P < 0.05$), 且研究组患儿治疗后 SOD 含量高于对照组, MDA 含量低于对照组 ($P < 0.05$)。研究组患儿咖啡样或鲜血停止时间、隐血试验转阴时间显著低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗期间研究组患儿不良反应明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 蛇毒血凝酶治疗新生儿上消化道出血疗效确切, 对凝血功能影响较小, 具有较高的临床价值。

关键词: 蛇毒血凝酶; 新生儿上消化道出血; 凝血功能

中图分类号: R573.2 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552(2018)03-0362-03

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2018.03.040

新生儿上消化道出血的原因较为复杂, 新生儿在感染、休克、创伤、颅脑损伤应激状态下, 神经内分泌代偿机制启动, 交感神经兴奋, 促进儿茶酚胺分泌, 使得胃酸的分泌量大增, 对胃肠道的刺激增加^[1]。应激状态下消化道黏膜血液分布量明显减少, 消化道黏膜因供血不足而坏死, 降低了胃黏膜的屏障作用。上述因素导致胃黏膜的氢离子发生反向弥散, 刺激胃黏膜而导致溃疡发生, 造成胃、十二指肠黏膜发生糜烂、溃疡、出血等病理性变化^[2-4]。新生儿上消化道出血是新生儿危重症, 若处理不及时或者不当, 将会加重患儿出血, 失血过多易造成休克, 严重者甚至导致新生儿死亡。因此, 新生儿上消化道出血治疗关键在于迅速止血, 并补充血容量^[5]。本研究采用蛇毒血凝酶治疗新生儿上消化道出血, 取得很好效果, 且对凝血功能无明

显影响性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 2 月至 2016 年 2 月本院 148 例新生儿上消化道出血患者作为研究对象, 纳入标准: ①符合上消化道出血诊断标准^[6]; ②出生后 30 天内; ③意识清楚; ④患儿家属了解参加此次研究利弊, 并签署知情同意书, 愿意配合此次研究工作。排除标准: ①不符合上述纳入标准; ②假性呕血和便血; ③全身性凝血障碍疾病; ④新生儿咽下综合征、药物影响和全身出血性疾病; ⑤先天性消化道畸形等外科疾病。本方案经医院伦理委员会审核批准实施。患儿按入组先后顺序编号, 随机将其分为对照组和研究组, 每组均为 74 例。两组患儿临床基本资料比较差异无显著性 ($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 两组基本资料比较

组别	例数	男/女	日龄(天)	出生体重(kg)	Apgar 评分(分)	孕期(例)				原发疾病(例)		
						早产	足月	HIE	ICH	肺炎	硬肿症	其他
对照组	74	45/29	2~18(10.2±2.1)	1.4~3.5(2.5±0.7)	2~9(6.4±1.7)	51	23	21	12	18	9	14
研究组	74	43/31	3~17(10.1±1.9)	1.5~3.5(2.4±0.6)	3~8(6.5±1.5)	50	24	20	11	20	10	12
χ^2		0.857	0.913	0.895	0.784			0.678			0.881	
P		0.075	0.068	0.082	0.056			0.057			0.092	

1.2 治疗方案 患儿就诊后, 保持平卧位或者低头位, 禁食, 保暖, 出血量大者根据情况予以氧疗。积极

治疗原发疾病, 根据患儿出血原因, 选择纠正酸中毒、胃肠减压、洗胃、胃黏膜保护、抗感染、支持治疗等措

施, 肌内注射维生素 K_1 (规格 10mg) 5 ~ 10mg/d, 注射用奥美拉唑 10mg 溶解于生理盐水中静注, 每日 1 次, 出血严重患儿给予输液和输血, 估计失血量, 按照“丢多少补多少”的原则补充血液, 纠正贫血和低血压。研究组在上述治疗基础上, 加用蛇毒血凝酶 (规格 1KU) 0.25KU 和 0.9% 氯化钠注射液 10ml 静脉滴注, 同时胃管内注入冷盐水 10ml 和蛇毒血凝酶 0.3 ~ 0.5KU, 每 8 小时 1 次。以上药物根据出血情况连续使用 1 ~ 3 天。用药期间 4 ~ 6 小时抽吸胃管 1 次, 每日做大便隐血试验 1 ~ 2 次, 严密监测生命体征。患儿安静, 面色红润, 皮肤毛细血管充盈良好, 四肢温暖, 脉搏血压正常, 一般情况稳定, 说明患儿出血停止, 可根据情况改为维持生理输液。

1.3 观察指标 观察患儿治疗前、后应激指标超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 含量, 凝血功能指标凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶原时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB)、纤维蛋白降解物 (FDP)、D-二聚体 (D-D)、血小板计数 (PLT) 的变化情况, 观察两组患儿治疗期间的不良反应。

1.3.1 临床疗效判定标准^[7] ①显效: 用药 48 小时内出血停止者, 胃管内未抽出咖啡样液体或鲜红色液体, 大便逐渐转色; ②有效: 用药 72 小时出血停止者; ③无效: 用药 72 小时后胃管内仍有咖啡色样液体或黑便者, 大便潜血试验为阳性者。总有效率 = 显效率 + 有

效率。

1.3.2 凝血功能指标 两组患儿分别于治疗前、治疗后抽取静脉血 2ml, 离心 10 分钟, 分离血清, 采用全自动生化分析仪检测血清 SOD、MDA 含量水平及凝血功能指标变化情况, 指标包括 PT、APTT、FIB、FDP、D-D、PLT。

1.3.3 临床症状观察 观察咖啡样或鲜血停止时间、大便隐血试验转阴时间。

1.4 统计学处理 通过 SPSS20.0 对数据进行分析, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示计量资料, 配对 t 检验, 以 [例 (%)] 表示计数资料, $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 两组疗效比较 对照组显效率 43.24%、总有效率 82.43%, 研究组显效率 58.11%、总有效率 91.89%, 研究组显著优于对照组 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 两组疗效比较 [例 (%)]

	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
对照组	74	32(43.24)	29(39.19)	13(17.57)	61(82.43)
研究组	74	43(58.11)*	25(33.78)	6(8.11)	68(91.89)*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, 差异有显著性

2.2 两组凝血功能比较 两组治疗前、后在凝血功能指标 PT、APTT、FIB、FDP、D-D、PLT 含量水平上比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$) (表 3)。

表 3 两组凝血功能比较

组别	时间	PT(秒)	APTT(秒)	FIB(g/L)	FDP(g/L)	D-D(mg/L)	PLT($\times 10^9/L$)
对照组	治疗前	15.77 \pm 1.45	64.53 \pm 10.46	1.46 \pm 0.62	7.66 \pm 2.45	1.07 \pm 1.02	207.46 \pm 56.24
	治疗后	15.75 \pm 1.42	65.11 \pm 10.51	1.52 \pm 0.64	7.68 \pm 2.43	1.08 \pm 1.05	208.15 \pm 57.11
研究组	治疗前	15.78 \pm 1.47	64.55 \pm 10.45	1.45 \pm 0.61	7.67 \pm 2.43	1.08 \pm 1.03	208.11 \pm 56.25
	治疗后	12.01 \pm 1.39	57.12 \pm 10.54	1.48 \pm 0.63	7.71 \pm 2.44	1.04 \pm 1.03	212.96 \pm 58.08

2.3 两组 SOD、MDA 含量水平比较 两组治疗后 SOD 含量均显著提高, MDA 含量则显著下降, 治疗前后比较差异有显著性 ($P < 0.05$), 研究组显著优于对照组 ($P < 0.05$) (表 4)。

2.4 两组相关时间和不良反应比较 研究组咖啡样或鲜血停止时间、隐血试验转阴时间显著低于对照组 ($P < 0.05$)。不良反应对照组 14.86%, 研究组 4.05%, 研究组显著低于对照组 ($P < 0.05$) (表 5)。

表 4 两组营养状况应激反应指标比较

组别	时间	SOD(U/ml)	MDA(μ mol/L)
对照组	治疗前	26.75 \pm 3.45	59.78 \pm 10.56
	治疗后	31.44 \pm 4.57*	43.55 \pm 7.85*
研究组	治疗前	26.77 \pm 3.47	59.82 \pm 10.57
	治疗后	42.38 \pm 5.11**	31.22 \pm 5.78**

注: 组内与治疗前比较, * $P < 0.05$, 差异有显著性; 治疗后与对照组比较, ** $P < 0.05$, 差异有显著性

表 5 两组相关时间和不良反应比较

组别	咖啡样或鲜血停止 (小时)	隐血试验转阴 (小时)	不良反应			
			呕吐(例)	便秘(例)	皮疹(例)	不良反应率(%)
对照组	23.46±4.33	53.44±10.45	4	3	4	14.86
研究组	15.44±3.25*	36.24±7.41*	1	1	1	4.05*

注:与对照组比较,* $P<0.05$,差异有显著性

3 讨论

研究发现,早产儿在出生后 2 小时就能分泌胃酸,胃内 pH<2,且出生后 24~48 小时胃酸分泌明显增加,在受到其他病理原因而形成的应激状态下,若胃内 pH 在 1.5~2.5 则胃蛋白酶会明显增多,这些因素共同作用导致胃、十二指肠黏膜糜烂、溃疡致出血^[8,9]。

有效止血关键在于凝血因子有效发挥凝血作用。在新生儿上消化道出血治疗过程中,选择合适的凝血剂提升止血疗效,对及时改善患儿出血症状,降低消化道出血给患儿带来的不利影响,具有重要意义^[10,11]。蛇毒血凝酶是一种磷脂依赖性凝血因子激活物,是血液凝血级联反应中的主要效应蛋白酶,显现出促凝和抗凝的特性。临床发现,蛇毒血凝酶有凝血样作用,加快血小板在血管破损处聚集,释放凝血因子,如血小板因子、生成纤维蛋白单体,联成难溶的纤维蛋白,促进出血部位血栓形成而止血^[12,13]。同时能加速凝血酶凝血过程,且持续时间较持长^[14]。同时,蛇毒血凝酶用法较广泛,不仅用于静脉滴注,且局部给药疗效较好。本次研究中采用静脉滴注联合局部外用,不仅发挥止血功能,且在正常血管中无血小板聚集作用。

本研究采用蛇毒血凝酶对新生儿上消化道出血患儿进行治疗,对比未应用蛇毒血凝酶的患儿,其凝血功能指标 PT、APTT、FIB、FDP、D-D、PLT 均无明显变化,但应激指标 SOD、MDA 则显著改善,分析原因可能和凝血功能指标异常往往在出血后 1~2 天出现,而新生儿凝血功能受影响因素较多。且本研究中多数患儿凝血功能指标均在正常范围内,治疗后短期内难以反映出来有关。另外蛇毒血凝酶对患儿 SOD、MDA 显著改善,可能与蛇毒血凝酶止血后减轻机体应激反应,胃酸分泌趋向平稳,胃黏膜修复后出血停止有关^[15,16]。这点从研究组在咖啡样或鲜血停止时间、隐血试验转阴时间上明显缩短得到证实。另外研究组患儿不良反应发生率较低,这说明蛇毒血凝酶安全性高,疗效稳定,是治疗新生儿上消化道出血的良好药物。

参考文献:

- [1] 李忱,木英,梁莉. 新生儿上消化道出血的相关因素及预防措施分析[J]. 中国医药指南,2017,15(14):91.
- [2] 孙旭红,苏爱芳. 凝血酶联合立止血在治疗新生儿上消化道出血中的临床应用[J]. 中国现代药物应用,2015,9(24):101-102.
- [3] 刘伟,张飞,王香华,等. 康复新液联合泮托拉唑治疗冠脉支架术后上消化道出血的临床观察[J]. 中国医刊,2017,52(7):91-92.
- [4] 张天鹏,刘凤奎,肖红丽,等. 消化道出血的诊疗思路[J]. 中国临床医生杂志,2017,45(12):1-4.
- [5] 安平. 立止血联合奥美拉唑治疗新生儿上消化道出血的临床效果分析[J]. 临床医学研究与实践,2016,1(11):127.
- [6] 朱新影,马欢,刘改芳,等. 非静脉曲张性上消化道出血的诊断和管理:2015 年欧洲胃肠道内镜协会指南介绍[J]. 中华消化内镜杂志,2017,34(3):210-212.
- [7] Wiland EL, South AP, Kraus SJ, et al. Utility of Gastrointestinal Fluoroscopic Studies in Detecting Stricture After Neonatal Necrotizing Enterocolitis[J]. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2014,59(6):789-794.
- [8] 孙旭红,苏爱芳. 凝血酶联合立止血在治疗新生儿上消化道出血中的临床应用[J]. 中国现代药物应用,2015,9(24):101-102.
- [9] 朱本辉,李贵才,谢鹤,等. 谷氨酰胺预防及治疗新生儿上消化道出血的疗效观察[J]. 河北医科大学学报,2014,35(7):780-782.
- [10] 梁伦亮. 不同方法治疗窒息新生儿上消化道出血的临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2014,7(26):120-121.
- [11] Supot P, Sireethorn N, Jaroon C, et al. Upper gastrointestinal bleeding etiology score for predicting variceal and non-variceal bleeding[J]. World Journal of Gastroenterology,2015,15(9):56-58.
- [12] 林枫,曾德海. 新生儿上消化道出血应用血凝酶的效果研究[J]. 中国妇幼健康研究,2015,26(1):50-51,54.
- [13] Hirose H, Sarosiek K, Cavarocchi NC, et al. Ad Hoc cost analysis of the new gastrointestinal bleeding algorithm in patients with ventricular assist device[J]. ASAIO journal,2014,60(3):351-352.
- [14] Rennyson SL, Shah KB, Tang DG, et al. Octreotide for left ventricular assist device-related gastrointestinal hemorrhage: Can we stop the bleeding? [J]. ASAIO journal,2013,59(4):450-451.
- [15] Scapa E, Jacob H, Lewkowicz S. Initial experience of wire less-capsule endoscopy for evaluating occult gastrointestinal bleeding and suspected small bowel pathology[J]. American Journal of Gastroenterology,2002,97(11):2776-2779.
- [16] 洪玲,姚明. 立止血联合凝血酶治疗新生儿上消化道出血疗效分析[J]. 现代医药卫生,2015,31(19):2988-2989.

收稿日期:2017-10-08;修回日期:2018-01-05

(本文编辑:习秋云)