

神经外科手术后应用尖吻蝥蛇血凝酶的临床研究

Clinical trial of haemocoagulase agkistrodon application after operation

赵浩,李志超,李海龙,
周春辉,张剑宁

(中国人民解放军海军总医院 神经外科 北京
100048)

ZHAO Hao ,LI Zhi - chao ,
LI Hai - long ,ZHOU Chun - hui ,
ZHANG Jian - ning

(Department of Neurosurgery , Navy
General Hospital of PLA ,Beijing 100048 ,
China)

收稿日期: 2017 - 05 - 18

修回日期: 2017 - 06 - 10

作者简介: 赵浩(1986 -) ,男,主治医师,主要
从事颅内淋巴瘤的诊断及治疗工作

通信作者: 张剑宁,主任医师,博士生导师

Tel: (010) 66951366

E - mail: jnzhang2005@163. com

摘要:目的 观察神经外科手术后使用尖吻蝥蛇血凝酶止血的临床疗效和安全性。方法 用自身对照法进行研究。30例患者术前及术中(T_1)均不予以止血药,术后(T_2)根据患者情况予以尖吻蝥蛇血凝酶1~4 U,连续给药1~4 d。比较患者 T_1 和 T_2 的凝血功能和药物不良反应的发生情况。结果 T_1 和 T_2 30例患者的凝血酶原时间分别为11.67和11.68 s,凝血酶时间分别为11.86和14.12 s,活化部分凝血活酶时间分别为31.84和31.61 s,纤维蛋白原分别为2.53和3.88 $g \cdot L^{-1}$,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。30例患者用药后均未出现药物不良反应。结论 神经外科手术后使用尖吻蝥蛇血凝酶具有较好的安全性和防止术后出血的效果。

关键词: 尖吻蝥蛇血凝酶; 凝血功能; 安全性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.13.011

中图分类号: R973.2 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2017)13-1205-02

Abstract: Objective To evaluate the safety of hemocoagulase agkistrodon (HCA) application after surgery. **Methods** According to the self-control method, 30 patients underwent preoperative and intraoperative (T_1) were not treatment with hemostatic drugs and administrated 1-4 U HCA after surgery (T_2) for 1-4 days according to the patients' situation. Observe the coagulation function and safety indicators between T_1 and T_2 , respectively. **Results** Compared T_1 and T_2 groups, the prothrombin time were 11.67 and 11.68 s, the thrombin time were 11.86 and 14.12 s, the activated partial thromboplastin time were 31.84 and 31.61 s, the levels of fibrinogen were 2.53 and 3.88 $g \cdot L^{-1}$, respectively. The difference was not statistically significant ($P > 0.05$). There were no adverse drug reactions occurred. **Conclusion** Postoperative using of HCA is safe and effective during neurosurgery.

Key words: hemocoagulase agkistrodon; coagulation function; safety

神经外科手术对患者造成创伤后,会损伤患者的血管内皮细胞,从而激活凝血过程。在临床上,为了预防患者术后出血,会给予相关凝血药物进行止血处理。另一方面,手术患者术后需要长期卧床静养,血液流动较慢,血液循环系统中容易发生瘀滞现象,会导致患者术后血液形成高凝状态,从而形成血栓和栓塞。因此,使用新型凝血药物,并评价其安全性具有重要的临床意义。尖吻蝥蛇血凝酶(HCA)具有较好的止血功能,而且药物不良反应轻,耐受性良好^[1-3]。本研究旨在评价神经外科手术后使用HCA止血的临床疗效和安全性。

材料、对象和方法

1 研究设计

本方案按自身对照临床研究设计。

2 病例选择

入选 2016 年 8 月至 2016 年 11 月海军总医院收治的肿瘤患者 30 例为研究对象。本研究经海军总医院伦理委员会批准。所有患者均签署知情同意书。

入选标准 神经系统肿瘤患者,年龄 6~85 岁,性别不限,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性。

排除标准 对尖吻蝮蛇血凝酶(HCA)过敏的患者,肝肾功能异常患者,甲状腺功能亢进患者,未控制的糖尿病患者(空腹血糖 $> 8.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$);患者妊娠或哺乳期妇女,弥漫性血管内凝血及血液病所致的出血患者,有血栓病史、凝血功能异常(超过正常值 1.5 倍或低于正常值低限)患者。

3 药品与仪器

注射用尖吻蝮蛇血凝酶(商品名:苏灵),规格:每支 1 U,批号:20160303,北京康辰药业有限公司生产。

DxC 800 Synchron 全自动生化仪、DxH 800 血液分析仪均为美国贝克曼库尔特有限公司产品;ACL TOP 700 全自动凝血分析仪,西班牙沃芬集团公司产品。

4 分组与治疗方法

30 例患者术前及术中(T_1)均不予以止血药,术后(T_2)根据手术患者术中创面渗出血情况予以尖吻蝮蛇血凝酶治疗,每次 1~4 U,连续给药 1~4 d。

5 观察与评价指标

于 T_1 及 T_2 全部患者进行实验室检查,包括血常规[白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)]、凝血功能[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(FIB)]、肝功能[丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)]、肾功能[血尿素氮(Bun)、尿肌酐(Ur)]。观察并记录 2 组患者药物不良反应的发生情况,主要包括荨麻疹、焦虑、发汗、低血压及心率减慢等^[4-5]。

疗效指标包括术中出血量、术中输血量、24 h 引流液量、是否发生皮下血肿、是否因出血接受第 2 次手术。

6 统计学处理

用 SAS 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较用双侧 t 检验;计数资料用率表示,比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

30 例患者的一般资料,见表 1。

2 患者 T_1 和 T_2 血常规、凝血功能和肝肾功能的变

化 用药前和用药后,患者的血常规(除 WBC 外)、凝血功能和肾功能比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。用药前和用药后,患者的 WBC 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这说明用药对患者的这几项功能均无影响。

表 1 30 例患者的一般资料($\bar{x} \pm s$)

Table 1 General information of 30 cases patients($\bar{x} \pm s$)

Item	Value($n=30$)
Sex (M/F)	19 / 11
Age (year)	47.87 \pm 18.13
Height (cm)	172.12 \pm 21.10
Weight (kg)	71.54 \pm 12.16
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	26.45 \pm 5.32
Total drug does (U)	11.73 \pm 3.16

BMI: Body mass index

表 2 患者术前及术中(T_1)和术后(T_2)血常规、凝血功能和肾功能检查值的变化($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

Table 2 Changes of blood general examine, blood clotting function, liver and renal function between preoperative and intraoperative (T_1) and after surgery (T_2) ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

Item	T_1	T_2
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	6.90 \pm 1.80	9.25 \pm 2.82 [#]
RBC ($\times 10^{12}/\text{L}$)	4.55 \pm 0.52	4.31 \pm 0.57
HGB ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	125.09 \pm 24.32	120.70 \pm 12.51
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	234.57 \pm 52.85	208.83 \pm 68.20
PT (s)	11.67 \pm 0.90	11.68 \pm 1.02
TT (s)	11.86 \pm 3.72	11.72 \pm 4.03
APTT (s)	31.84 \pm 3.75	31.61 \pm 3.43
FIB ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.53 \pm 0.40	2.50 \pm 0.55
ALT ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	20.64 \pm 7.69	21.23 \pm 8.81
TBIL ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	18.80 \pm 6.07	19.67 \pm 5.53
Bun ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.40 \pm 3.47	5.76 \pm 3.40
UCr ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	63.00 \pm 10.79	64.85 \pm 13.31

WBC: White blood cell; RBC: Red blood cell; HGB: Hemoglobin; PLT: Platelet; PT: Prothrombin time; TT: Thrombin time; APTT: Activated partial thromboplastin time; FIB: Fibrinogen; ALT: Alanine transaminase; TBIL: Total bilirubin; Bun: Blood urea nitrogen; UCr: Urine creatinine; Compared with T_1 group, [#] $P < 0.05$

(下转第 1211 页)

讨 论

最终筛选出了 OATP1B1 388A > G、合并用药、OATP1B1 521T > C 和年龄 4 个协变量对氟伐他汀 PPK 参数有显著性影响,故将这 4 个协变量参数纳入最终 PPK 模型。最终模型表示: OATP1B1 388A > G、合并用药、OATP1B1 521T > C 和年龄 4 个因素影响氟伐他汀的 PPK 特征: 其中 OATP1B1 388A > G 突变后清除率降低 57%, OATP1B1 521T > C 突变后分布容积下降 49.5%。可能是 OATP1B1 388A > G 使得 OATP1B1 转运能力下降,氟伐他汀进入肝数量减少,血药浓度增大,清除率降低。提示 OATP1B1 388AG 或 GG 型患者服用氟伐他汀时,可能需要适当减少剂量以避免药物不良反应。合并丹参素给药后氟伐他汀的清除率上升 22%。丹参素能够诱导 OATP1B1^[4] 表达,进入肝发挥药效的氟伐他汀数量增加,降低了血药浓度,表现为清除率升高。

本研究方案设计较为合理,在高脂血症患者服用氟伐他汀后第 14、21、28 天分别 3 次采集患者血样标本测定血药浓度和生化指标,能动态地观测患者服药后 2、3、4 周内的血药浓度及血脂水平的变化。

致谢: 复旦大学华山医院药学部陈渊成博士提供了 PPK

建模技术支持; 江西省人民医院姜敏主任、陈章强博士、刘燕锋医师及南昌市第一医院熊赓主任、邓幼清主任、郑春华主任等提供了血样标本采集。

参考文献:

- [1] 章飞凤. 氟伐他汀的研究进展[J]. 中国实用医药 2007, 34(2): 139-141.
- [2] KALLIOKOSKI A, NIEMI M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics [J]. *Br J Pharmacology*, 2009, 158(3): 693-705.
- [3] 刘婧. OATP1B1 及 CYP2C9 基因多态性对氟伐他汀转运代谢影响的分子机制研究[D]. 南昌: 南昌大学医学院, 2013.
- [4] 温金华. 丹参水溶性成分丹参素与熊果酸对瑞舒伐他汀基于 OATP1B1 介导转运摄取的影响与分子机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2011.
- [5] 裴奇, 李佐军, 阳国平等. 高效液相色谱荧光检测法测定人体内血浆中氟伐他汀的浓度[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(10): 756-758.
- [6] BARILLA D, PRASAD P, HUBERT M, et al. Steady-state pharmacokinetics of fluvastatin in healthy subjects following a new extended release fluvastatin tablet, Lescol X L [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2004, 25(2): 51-59.
- [7] YUAN-CHENG C, WAN-WEN C, YUAN C, et al. Using neural networks to determine the contribution of danshensu to its multiple cardiovascular activities in acute myocardial infarction rats [J]. *J Ethnopharmacology*, 2011, 138(1): 126-134.

(本文编辑 戴荣源)

(上接第 1206 页)

3 疗效评价

30 例患者使用 HCA 后平均术中出血量为 320 mL, 术中平均输血量为 95 mL, 术后引流管内血性液体量平均为 86 mL, 无患者发生术后皮下血肿, 无患者因出血接受第 2 次手术。这说明使用 HCA 具有较好的防止术后出血的效果。

4 安全性评价

30 例患者用药后均未出现药物不良反应。

讨 论

本研究结果表明,患者在使用尖吻蝮蛇血凝酶前后血常规(除 WBC 外)、凝血功能、肝功能、肾功能均没有显著变化,说明使用尖吻蝮蛇血凝酶具有较好的安全性。用药后无患者发生术后皮下血肿,无患者因出血接受二次手术,表明尖吻蝮蛇血凝酶具有较好的止血效果。同时,本研究结果显示,使用尖吻蝮蛇血

凝酶后的血常规中 WBC 水平较使用尖吻蝮蛇血凝酶前明显升高,但这反映体内的炎症水平,一般在手术后患者的该项指标均会有所增高,属于正常现象,该项指标的升高与使用尖吻蝮蛇血凝酶无明显关系。因此,神经外科手术使用尖吻蝮蛇血凝酶具有较好的安全性和防止术后出血的效果。

参考文献:

- [1] 兰晓倩, 冯凌悦, 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.
- [2] 白雪, 杜峻峰, 苑树俊等. 手术后应用尖吻蝮蛇血凝酶止血的安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志 2011, 27(4): 255-258.
- [3] 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.
- [4] 张宇, 邢丽娟. 尖吻蝮蛇血凝酶不良反应分析及对策[J]. 中内药学 2015, 13(5): 558-559.
- [5] 杨茹怡, 陈宏. 尖吻蝮蛇血凝酶不良反应文献分析[J]. 药物流行病学杂志 2014, 23(10): 633-635.

(本文编辑 戴荣源)