

· 个 案 ·

# 白眉蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症 1 例

张海珍, 石 鑫, 潘耀柱, 白 海

【关键词】 血凝酶; 止血; 纤维蛋白原; 出血

【中图分类号】 R 552

【文献标识码】 B

doi:10.13730/j.issn.1009-2595.2020.01.019

血凝酶提取自柳叶螭蛇蛇毒中,它可以缩短凝血时间,在人体内有类似凝血酶的效果,又称类凝血酶。经过多年的研究、改良、提纯,目前已有多种药物已被应用于临床<sup>[1]</sup>。而我国研发的主要包括白眉蛇毒血凝酶及尖吻蝮蛇血凝酶。血凝酶止血的有效性及安全性,已被大量临床研究所证实<sup>[2-3]</sup>,但目前有不少病例报道发现血凝酶使用不慎可能导致低纤维蛋白原血症的发生,从而起到相反的作用。本研究报道 1 例使用血凝酶止血不当而加重出血的病例,以供临床医生借鉴。

## 1 病例资料

患者女性,41 岁,已婚,因“右下肢腹股沟区疼痛 4 d”于 2018-08-22 日住院治疗。患者于入院前 4 d 无明显诱因出现右下肢腹股沟区疼痛,程度可忍受,下肢及右足部活动受限。于外院就诊,提示右侧股动脉血栓。后自觉疼痛加重,程度剧烈,遂来作者医院就诊,以“右下肢肿痛待查”收住本院。入院查体:右侧腹股沟区浅表淋巴结未触及肿大。右下肢腹股沟区皮肤未见明显红肿,可见穿刺点,于穿刺点下方内侧,可触及压痛,压痛范围约有 10 cm×8 cm 大小,皮温无增高,下肢活动受限。入院查血常规:白细胞计数  $8.44 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞计数  $6.8 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比 80.6%,红细胞计数  $3.68 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白 107 g/L,血小板计数  $176 \times 10^9/L$ 。血凝系列:纤维蛋白原 6.46 g/L,D-二聚体 0.61 mg/L。右下肢动静脉彩超:右侧股深动脉血栓形成(近端部分再通,远端完全性)。诊断:右侧,股深动脉血栓。于 2018-08-23 日转介入科行右下肢动脉造影术+经导管溶栓术,溶栓用药

为治疗量的纤溶酶注射液(北京赛生)及瑞通立(重组人组织型纤溶酶原衍生物,华润昂德)。术后 7 h 出现头痛、恶心症状,完善头颅 CT 提示颅内出血,故停用抗凝、降纤治疗,给予止血(白眉蛇毒血凝酶、卡洛磺钠)、降颅压等对症处理。监测纤维蛋白原短时间内迅速下降,最低达 0.24 g/L,于 2018-09-11 复查头颅 CT 提示新发出血灶,积极予以补充人纤维蛋白原、冷沉淀等治疗,监测纤维蛋白原仍持续处于较低水平。14 日请作者科室医师会诊,考虑白眉蛇毒血凝酶所致低纤维蛋白原血症,故建议停用上述药物。15 日复查血凝系列提示纤维蛋白原较前明显回升,至 17 日已恢复至正常范围 2.77 g/L。

## 2 讨论

纤维蛋白原即肝脏产生的凝血因子 I,经凝血酶催化形成纤维蛋白,从而参与止血过程。它的减少主要有以下因素:遗传性因素、各种肝脏疾病导致生成减少,此外还有消耗过多。

止血凝块的形成需要凝血酶介导的纤维蛋白原到纤维蛋白的分裂。具体如下:在凝血酶作用下,纤维蛋白原释放出 2 条 A 肽和 2 条 B 肽,成为纤维蛋白 I 单体(Fibrin I m, F I m),F I m 进而聚合成纤维蛋白 I 单体可溶性多聚体[Fibrin I p(soluble), F I p(soluble)]。此外,还可以同样方式使 F I m 和 F I p(soluble)聚合成 F II m 和 F II p(soluble),它们在纤维蛋白稳定因子 F X III a 作用下促使纤维蛋白分子间形成共价键,以二聚体和多聚体方式交联,成为稳定的不溶的纤维蛋白<sup>[2-3]</sup>。凝血酶的浓度影响纤维蛋白凝块的形成、结构和稳定性,纤维蛋白凝块的结构取决于许多变量,包括 pH,离子强度,钙、纤维蛋白原和凝血酶在凝胶化过程中的浓度<sup>[4]</sup>。

【作者单位】 646000 四川泸州,泸州市人民医院血液科(张海珍),普通外科(石 鑫);联勤保障部队 940 医院血液科(潘耀柱、白 海)

白眉蛇毒血凝酶是临床常用的止血药物,它是含有类凝血酶和类凝血激酶的复合制剂。所谓类凝血酶与人凝血酶作用机制相似,但在它的作用下,纤维蛋白原仅裂解出蛋白肽 A,产生 F I m,与纤维蛋白原形成不牢固的聚合体,并很快被网状内皮系统吞噬及循环血液清除,故适用血管内给药,且不引起血管内栓塞、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等并发症<sup>[5]</sup>。因其良好的止血效果,且不良反应较少,现已广泛用于临床科室的出血及出血性疾病,也可用于围手术期预防出血<sup>[6]</sup>。

因白眉蛇毒血凝酶是通过消耗纤维蛋白原而完成凝血过程,小剂量时表现为促凝作用,大剂量时则可产生抗凝作用,故用药不慎可能导致低纤维蛋白原血症。袁琳等<sup>[6]</sup>对 230 例使用白眉蛇毒血凝酶的患者进行回顾性分析,得出该药的使用应严格把握适应证,短期应用常规剂量,并采用合理的给药途径,从而获得更好的临床效果。不同的给药途径,同等剂量的药物作用持续时间不同,肌肉注射相较静脉注射起效峰值及作用持续时间更长,但静脉注射起效快,故在急性期可考虑静脉注射,但维持期则考虑肌肉注射,在减少用药剂量的同时起到更好的止血效果<sup>[7]</sup>。对于用药时间,尚无统一结论,有研究认为如无异常出血,对于手术病人,术后疗程不应超过 3 d。但也有学者通过对 11 例高出血风险患者,预防性给予 7 d 血凝酶治疗,并未发现明显出血征象及 DIC<sup>[6,8]</sup>。而针对用药剂量,目前国内报道的白眉蛇毒血凝酶所致低纤维蛋白原血症病例,所使用剂量并不满足大剂量(50~100 kU/次)治疗标准,但累计剂量多在 50 kU 左右,故考虑短期内累计用量过大,亦可导致低纤维蛋白原血症出现<sup>[9]</sup>。而低纤维蛋白原血症发生时,及时停药,并积极予以补充纤维

蛋白原,如新鲜冰冻血浆、冷沉淀、冻干人纤维蛋白原等,均可取得很好的效果。本例患者自治疗始,持续给予静脉注射用药,共使用 22 d,累计用量超过 50 kU,而在停药后,纤维蛋白原短期内明显上升,恢复正常水平,与临床报道是一致的。

综上,白眉蛇毒血凝酶在临床的应用中,需综合多方面因素,如适应证、用药剂量、用药途径、用药时长等等,在获得良好的治疗效果的同时,尽量减少药物的不良反应及并发症的发生。

#### 参 考 文 献

- [1] Waheed H, Moin SF, Choudhary MI. Snake Venom: From Deadly Toxins to Life-saving Therapeutics[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(17):1874-1891
- [2] 金有豫. 注射用血凝酶及其止血作用机制[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2012, 12(6):488-490
- [3] Vu TT, Stafford AR, Leslie BA, et al. Batroxobin Binds Fibrin with Higher Affinity and Promotes Clot Expansion to a Greater Extent than Thrombin[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(23): 16862-16871
- [4] Wolberg AS, Campbell RA. Thrombin Generation, Fibrin Clot Formation and Hemostasis[J]. *Transfus Apher Sci*, 2008, 38(1): 15-23
- [5] 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
- [6] 袁琳, 邹小蓉, 陈艳梅. 注射用白眉蛇毒血凝酶的临床应用调查分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2015, 24(2):121-124
- [7] 黄俊何. 白眉蝮蛇毒血凝酶的药理作用和临床应用[J]. *蛇志*, 2010, 22(1):39-41
- [8] 张石革, 王汝龙, 陆道培. 血液系统专家圆桌会议暨注射用血凝酶(巴曲亭)合理应用专家共识研讨会会议纪要[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2012, 12(6): 481-484
- [9] 孟景晔, 骆子义, 朱惠敏, 等. 蛇毒血凝酶引起低纤维蛋白原血症 6 例[J]. *中国输血杂志*, 2014, 27(4):446-447

(2019-03-13 收稿)

(上接第 66 页)

- [10] 韩璐阳, 陈丹青. 孕期运动研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2016, 43(5):556-560
- [11] 王俊玲, 赵文华. 用简化的食物频率询问法进行膳食评价[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2000, 8(1):29-31
- [12] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量速查手册(2013 版)[M]. 北京:中国标准出版, 2014:1-36
- [13] Masho SW, Bassyouni A, Cha S. Pre-pregnancy obesity and non-adherence to multivitamin use: Findings from the National Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (2009-2011)[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16(1):210
- [14] 冯辉. 营养健康教育和针对性营养指导对孕妇营养状况和母婴

- 结局的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(1):40-42
- [15] 戴毅敏, 邱智华, 项静英, 等. 基于 IOM 指南的孕期增重与母婴并发症发生关系的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(12):2434-2437
- [16] 张金凤, 陈明错. 饮食运动干预法对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局的影响[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2018, 39(6):970-973
- [17] 王新兰. 2009~2011 年初产妇社会因素剖宫产原因及影响因素[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(4):549-551
- [18] 楚舟, 郝加虎, 陶芳标. 孕期过度增重与不良妊娠结局[J]. *现代预防医学*, 2010, 37(19):3651-3654
- [19] 王禾, 唐含蜜, 张莉. 孕期体重管理的效果研究[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(1):70-72

(2019-09-30 收稿)