

# 白眉蛇毒血凝酶致经皮肾镜碎石取石术后低纤维蛋白原性出血 1 例报告并文献复习

何 林 赖炳旺

广东省深圳市龙岗区第三人民医院泌尿外科, 广东深圳 518000

[摘要]微创经皮肾镜碎石取石术(MPCNL)是治疗输尿管上段结石及肾结石的常用手术方法。术后出血是最常见、最主要的并发症之一,是由多因素引起的一个并发症。常用保守止血方案为卧床休息、夹闭肾造瘘管、球囊压迫及药物止血等。现报道 1 例输尿管上段结石伴肾结石患者行 MPCNL 手术顺利,术后使用白眉蛇毒血凝酶止血治疗,出现低纤维蛋白原血症并引起出血,对该病例进行文献复习,探讨 MPCNL 术后出血原因、止血方法及白眉蛇毒血凝酶应用注意事项及建议。

[关键词]微创经皮肾镜碎石取石术;术后出血;并发症;白眉蛇毒血凝酶;纤维蛋白原

[中图分类号] R973.1 [文献标识码] A [文章编号] 1674-4721(2019)1(c)-0196-03

## A case report and literature review about low fibrinogen hemorrhage after percutaneous nephroscopy caused by Agkistrodon Snake Venom Hemocoagulase

HE Lin LAI Bing-wang

Depart of Urology, the Third People's Hospital of Longgang District in Shenzhen City, Guangdong Province, Shenzhen 518000, China

[Abstract] Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy lithotripsy (MPCNL) is a common method for the treatment of upper ureteral calculi and renal calculi. Postoperative bleeding is one of the most common and major complications, it is a complication caused by multiple factors. Commonly used conservative hemostatic schemes are bed rest, closed the renal fistula tube, balloon compression and drug hemostasis. This paper reports a case of a patient with ureteral calculi and renal calculi, who is treating by MPCNL and the operation was smooth. After the operation, Agkistrodon Snake Venom Hemocoagulase was used to treat the patients with hypoproteinemia and hemorrhage, and the patients developed hypofibrinogenemia and bleeding. Literature review was conducted in this case to explore the causes of postoperative hemorrhage after MPCNL, methods of hemostasis, matters needing attention and suggestions for the application of Agkistrodon Snake Venom Hemocoagulase.

[Key words] Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy lithotripsy; Postoperative hemorrhage; Complication; Agkistrodon Snake Venom Hemocoagulase; Fibrinogen

经皮肾镜碎石取石术(percutaneous nephrolithotomy lithotripsy, PCNL)/微创经皮肾镜碎石取石术(MPCNL)广泛应用于治疗上尿路结石,在上尿路结石的治疗中发挥着越来越重要的作用,具有创伤小、取石率高等优点,随着泌尿外科腔镜技术的不断发展,PCNL/MPCNL 技术越来越成熟和普及,且术后并发症有所减少,但术后出血仍是最常见、最主要的并发症之一,目前处理 MPCNL 术后出血的方法多样,常用保守止血方案为卧床休息、夹闭肾造瘘管、球囊压迫及药物止血等,若保守治疗无效的持续性出血, [作者简介]何林(1983-),男,本科,主治医师,研究方向:泌尿系结石

血管介入超选择性肾动脉栓塞是有效的处理方法,若出现凶险难以控制的出血,需要开放手术以探查止血,必要时甚至需要切除患肾。药物止血中蛇毒血凝酶目前应用广泛<sup>[1]</sup>。现就我院 1 例 MPCNL 术后应用白眉蛇毒血凝酶止血治疗出现低纤维蛋白原血症性出血病例总结分析如下。

### 1 病例资料

患者,男,59 岁,因“右侧腰背部疼痛 2 d”于 2018 年 6 月 17 日入院。查体:体温 36.2℃,脉搏 70 次/min,呼吸 16 次/min,血压 135/75 mmHg,心、肺、腹检查未见异常,双肾区均无压痛,右肾区叩痛(++),左肾区叩痛(+). 辅助检查:泌尿系彩超:右侧输尿管下段结石

(11 mm×5 mm)伴右肾轻度积水,左侧输尿管上段结石(25 mm×20 mm)并左肾中度积水,双肾多发结石。泌尿系CT检查结果同彩超。血常规:白细胞 $11.4\times 10^9/L$ ,血红蛋白136 g/L,中性粒细胞百分比76.6%,血小板 $151\times 10^9/L$ 。肾功能:尿素11.86 mmol/L,肌酐464.2  $\mu\text{mol/L}$ 。尿常规:潜血+++、白细胞+++。凝血四项:正常。相关检查未见明显手术禁忌证,急诊行经尿道右侧输尿管镜气压弹道碎石取石术并留置右侧双“J”管+左侧输尿管插管术,术程顺利,术后一般情况良好,患者无出血、感染迹象,术后5 d,复查血常规、血凝分析均正常,肾功能:尿素8.89 mmol/L,肌酐187.3  $\mu\text{mol/L}$ 。遂行左侧MPCNL,整个手术过程顺利,历时100 min,术中出血量约20 ml,术中探查无明显活动性出血及残余结石,予以左侧输尿管内留置双“J”管,左肾留置16F造瘘管,膀胱留置16F导尿管。术后患者左肾造瘘管及留置导尿管引流液均为淡红色,术日、术后第1天及术后第2天均予以白眉蛇毒血凝酶针1KU肌注及4 h后1KU静推,患者于术后第3天凌晨出现左肾造瘘管引流液为深红色不凝血性液体,引出体外仍不凝,量较多,予以夹闭左肾造瘘管并予以白眉蛇毒血凝酶针2KU静推,留置导尿管引流液深红且不凝。查凝血四项:纤维蛋白原0.54 g/L,明显减少,停用白眉蛇毒血凝酶并输注冷沉淀10单位后出血减轻,引流液颜色变浅。次日复查凝血四项:纤维蛋白原0.98 g/L,予以输注冷沉淀10单位,留置导尿管引流液红色逐渐变浅,于术后第5天转为淡红色,复查凝血四项:纤维蛋白原1.57 g/L。术后第7天复查凝血四项:纤维蛋白原1.81 g/L,患者尿色清亮,淡黄色,开放左肾造瘘管后引流液淡黄,于术后第10天拔除左肾造瘘管并于次日拔除尿管后出院。

## 2 讨论

经皮肾镜取石术在上尿路结石的治疗中发挥着越来越重要的作用。适应证:所有需开放手术干预的肾结石,包括完全性和不完全性鹿角结石,长径 $\geq 2$  cm的肾结石,有症状的肾盏或憩室内结石,体外碎石不能粉碎及治疗失败的结石,输尿管上段 $L_4$ 椎体以上梗阻较重或长径 $>1.5$  cm的大结石等<sup>[2]</sup>,该患者无未纠正的全身出血性疾病、严重心肺疾病、未控制的高血压及糖尿病、服用阿司匹林等抗凝剂等手术禁忌证,故该患者采用MPCNL术治疗输尿管上段及肾结石有明确手术指证,无手术禁忌证,为合理治疗方案。该例MPCNL术后出血患者存在泌尿系感染、肾功能不全、上尿路结石体积大、肾皮质较厚、肾积水及应用白眉蛇毒血凝酶等因素,以上因素均可能与术后出血相关。①泌尿系感染是MPCNL术后出血的危险因素<sup>[3]</sup>,

合并尿路感染患者应给予抗生素治疗,待控制感染后再行手术取石。梗阻部位以上尿路感染明显,且结石内细菌毒力强,手术容易引起细菌及毒素入血,甚至引起尿源性脓毒症,可消耗血小板及纤维蛋白原,可形成感染—出血恶性循环。②肾功能不全是MPCNL术后严重出血的危险因素<sup>[4]</sup>,肾功能不全患者存在凝血因子下降可能,且血中尿酸、肌酐等毒素产物潴留、酸碱平衡失调等均为风险因素。③体积大的肾结石、鹿角形结石是影响MPCNL出血的重要因素<sup>[5]</sup>,因此类结石往往手术时间长,操作难度大,需建立较大皮肾通道甚至多通道,且在不同肾盏找结石时硬镜摆动角度大,这些均可加重肾盏颈及肾实质损伤导致出血增加。④肾实质厚度、肾积水程度对出血有显著影响<sup>[6]</sup>,肾实质越厚,肾血流越丰富,越容易损伤肾皮质与集合系统交界处血管,使出血增加;肾积水严重,皮质菲薄,肾空间增大,寻找结石较难,容易因操作不当损伤肾盏颈引起出血。⑤MPCNL术后加强术后护理,做好患者及家属宣教工作,避免早期过度活动<sup>[7]</sup>,观察肾造瘘管颜色,及时发现出血及时治疗等可有效预防术后出血。⑥此外MPCNL出血与术中操作相关,如:肾脏穿刺、通道扩张、碎石过程、手术时间等;与患者自身情况相关,如:合并糖尿病<sup>[8]</sup>、动脉硬化、凝血功能障碍、长期服用抗凝药物、慢性肾病、肾脏结构异常、有开放手术史等。结合该病例,患者术前准备充分,行MPCNL前敏感抗生素治疗6 d,血常规正常,无发热等感染迹象,泌尿系感染得到较好控制;患者肾功能损害经输尿管硬镜及插管引流解除梗阻后明显减轻,考虑为急性轻度肾功能损害;患者肾结石为非鹿角形结石肾结石;肾积水为轻—中度肾积水;患者自身无出血性疾病、糖尿病及肾脏结构异常等证据;整个术程顺利,术中操作得当,无活动性出血迹象,术后一般情况良好,无明显护理等不当及腰部过度活动;故综合考虑该患者MPCNL术后出血与术后低纤维蛋白原血症相关。

注射用白眉蛇毒血凝酶说明书及相关文献报导该药适用于各临床科室的出血及出血性疾病,也用于围术期预防出血。因该药含类凝血酶和类凝血激酶,两种类酶为相似的酶作用物,凝血酶的作用机制:在凝血块的形成过程中促进血小板聚集,通过机体的凝血瀑布反应促进凝血过程而产生稳定的纤维蛋白,以产生止血效应<sup>[9]</sup>。该例MPCNL患者术前、术中、术后均予以小剂量白眉蛇毒血凝酶(2 KU/d)止血治疗。患者于术后第3天出现出血,查纤维蛋白原明显降低。纤维蛋白原是一种由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,是纤维蛋白前体,纤维蛋白原由 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 三对

不同多肽链以二硫键相连,在凝血酶作用下 $\alpha$ 链或 $\beta$ 链分别释放出A肽和B肽,生成纤维蛋白单体,单体聚合成纤维蛋白多体,进一步在 $\text{Ca}^{2+}$ 与活化的因子作用下单体之间以共价键相连,变成稳定的不溶性纤维蛋白凝块,完成凝血过程<sup>[10]</sup>。纤维蛋白原降低的常见原因有以下几种:肝脏合成减少,原发性纤溶亢进、继发性纤溶亢进、药物导致<sup>[11]</sup>。因患者入院时凝血功能正常,无凝血异常疾病史,该患者除药物因素外无其他引起纤维蛋白原降低证据,考虑为白眉蛇毒血凝酶引起术后低纤维蛋白原血症并引发MPCNL后出血,杨成等<sup>[12]</sup>报道白眉蛇毒血凝酶致十二指肠溃疡患者低纤维蛋白原血症,亦有报道白眉蛇毒血凝酶致鼻内镜术后低纤维蛋白原性出血<sup>[13]</sup>,均说明白眉蛇毒血凝酶可能致低纤维蛋白原血症,但不排除基因异常等极罕见原因。

结合该病例,总结白眉蛇毒血凝酶致MPCNL后低纤维蛋白原性出血特点分析:①该手术为血管集中、血液丰富部位,术中无结扎等确切止血效果,出血激活凝血系统,消耗纤维蛋白原可能。因手术本身导致组织和血管壁损伤能激活机体外源性、内源性凝血系统<sup>[14]</sup>,出血患者存在一定的纤溶亢进,血液低凝风险。②该患者输尿管镜手术及MPCNL共使用6d白眉蛇毒血凝酶,剂量均为2KU/d,应用时间、剂量、方法存在不妥可能。③术后出血为深红色不凝血,引出体外后仍为不凝血。④低纤维蛋白原血症最基本的治疗为补充纤维蛋白原,目前主要有3种替代物:新鲜冰冻血浆、冷沉淀、冻干人纤维蛋白原<sup>[15]</sup>。患者停用白眉蛇毒血凝酶,予以分次输注冷沉淀后纤维蛋白原上升,出血逐渐停止,最终避免超选择性肾动脉栓塞及开放止血治疗,效果满意,术后随访患者一般情况良好。

MPCNL出血仍是最常见、最主要并发症之一,由多种因素引起,充分术前准备、术中仔细操作、术后规范化治疗及护理可有效减少出血等并发症。尽管白眉蛇毒血凝酶说明书及目前文献提到该药小剂量应用有明显止血作用,只有大剂量(50~100KU/次)才具有较强的去纤维蛋白原作用<sup>[16]</sup>,但是临床上确实发现该药常规剂量可导致低纤维蛋白原血症。该药引起MPCNL出血鲜有报道,但该例MPCNL后出血患者很可能为应用常规剂量白眉蛇毒血凝酶引起,建议MPCNL后出现深红色不凝血时,排出其他原因,需高度警惕患者可能为白眉蛇毒血凝酶等血凝酶类药物引起低纤维蛋白原血症所致,需及时检测凝血四项,

有条件医院可开展低纤维蛋白原血症相关基因检测,采取合理治疗手段。

#### [参考文献]

- [1]袁林,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):122-124.
- [2]那彦群,叶章群,孙颖浩,等.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[J].2014版.北京:北京人民卫生出版社,2014:139.
- [3]Oner S,Okumus MM,Demirbas M,et al.Factors influencing complications of percutaneous nephrolithotomy:a single-center study[J].Urol J,2015,12(5):2317-2323.
- [4]张智,秦卫军,袁建林,等.经皮肾镜碎石取石术后严重出血相关因素分析[J].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2018,12(3):194-198.
- [5]胡长华,胡晓泉,王磊,等.微创经皮肾取石术的临床疗效和术中及术后出血风险因素分析[J].中华全科医学,2015,13(10):1727-1729.
- [6]Karalar M,Tuzel E,Keles L,et al.Effects of parenchymal thickness and stone density values on Percutaneous Nephrolithotomy outcomes[J].Med Sci Monit J,2016,22(14):4363-4368.
- [7]黎海新.经皮肾镜取石术后迟发性出血的综合护理[J].中国医药指南,2016,14(2):235-236.
- [8]许开良,程帆,饶婷,等.1555例“经肾盏穹隆-盏颈轴线两步穿刺法”建立经皮肾通道碎石取石术出血原因分析[J].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2018,12(1):3-7.
- [9]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.
- [10]贾首时,王萌萌.长白山白眉蝮蛇血凝酶的分离纯化研究[J].中国药师,2017,20,(2):212-215.
- [11]李广华,卢曼萍,叶联珍,等.低纤维蛋白原血症的临床特点分析[J].血栓与止血学,2015,21(5):215-287.
- [12]杨成,占强.白眉蛇毒血凝酶致十二指肠溃疡出血患者低纤维蛋白原血症1例[J].中国中西医结合消化杂志,2016,24(8):642.
- [13]张彩霞,刘阳云,刘庚勋,等.鼻内镜术后白眉蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症1例[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(1):70-71.
- [14]熊焕腾,程洪波,黄海鹏,等.经尿道前列腺等离子双极电切术后并发原发性纤溶亢进一例报告并文献复习[J].中华泌尿外科杂志,2015,13(6):442-445.
- [15]朱国标,肖杰,于丽君,等.继发性凝血功能障碍的输血对策[J].中国输血杂志,2013,26(9):926-927.
- [16]潘梦垚,王凯英.蛇毒血凝酶研究进展和在临床应用安全性评价[J].生物技术世界,2012,1(50):4-7.

(收稿日期:2018-08-14 本文编辑:孟庆卿)