

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2019.09.013

三种蛇毒类血凝酶对患者纤维蛋白原作用的临床观察

李雄 肖小红 吴莹 陈伟 戴小辉

蛇毒类血凝酶在临床上主要用于出血性疾病的治疗,特别是毛细血管的出血,可明显缩短患者的出血时间,减少出血量^[1,2]。因其具有高效、速效、长效、方便、安全、不被凝血酶抑制剂影响等优点而成为临床医生在处理出血性疾病时的主要选择^[3-5]。但随着蛇毒类血凝酶的广泛使用,其不良反应除过敏、呼吸困难、气促、胸闷、紫绀、心悸等,致低纤维蛋白原血症的报道也越来越多^[6-9]。血浆中正常的纤维蛋白原水平为 2~4g/L,当纤维蛋白原水平降低时,增加了出血的风险。低纤维蛋白原血症的出现,导致蛇毒类血凝酶的使用不仅达不到止血的目的,反而增加了出血风险,增加了患者的经济负担,对血液资源的供给更是一种挑战。因此我们希望找到一种评估蛇毒类血凝酶适应证的方法,减少其致低纤维蛋白原血症的副作用,提高用药安全性。本研究对我院常用的三种蛇毒类血凝酶对患者纤维蛋白原(FIB)影响进行观察,为临床合理用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 1 月~2018 年 12 月我院 487 例使用蛇毒类血凝药物的病例资料,其中男 315 例,女 172 例,年龄 18~92 岁,平均(57.27±15.71)岁。纳入标准:年龄≥18 岁;用药当天或前一天监测 FIB 水平,停药当天或停药后第 1 天监测 FIB 水平;用药当天或入院时监测肝功能;患者有出血。共收集有效病例 487 例,其中白眉蛇毒血凝酶组 170 例、蛇毒血凝酶组 222 例、矛头蝮蛇血凝酶组 95 例。

依据蛇毒类血凝酶制剂类别分为 3 组(矛头蝮蛇血凝酶、白眉蛇毒血凝酶、蛇毒血凝酶),分别比较患者用药前后的纤维蛋白原水平变化。根据患者白蛋白(ALB)水平,将白眉蛇毒血凝酶组和蛇毒血凝酶组分别分为 ALB≥35g/L 组和 ALB<35g/L 组,分别比较各组间用药前后纤维蛋白原水平的变化。

1.2 材料 白眉蛇毒血凝酶:锦州奥鸿药业有限责任公司,规格:1 单位。矛头蝮蛇血凝酶:蓬莱诺康药业有限公司,规格:2 单位。蛇毒血凝酶:兆科药业(合肥)有限公司生产,规格:1 单位。给药方式:静滴或肌注。

1.3 观察指标 观察用药前后患者血浆纤维蛋白原水平,用药前白蛋白水平,以及用药期间冷沉淀的使用情况。

1.4 统计学方法 应用统计学软件 SPSS 19.0 对数据进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

白眉蛇毒血凝酶组和蛇毒血凝酶组用药后 FIB 水平低于用药前($P<0.05$);矛头蝮蛇血凝酶组用药前后 FIB 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。白眉蛇毒血凝酶用药前后的 FIB 差值为(0.97±1.91)g/L,与蛇毒血凝酶用药前后的 FIB 差值(0.93±1.68)g/L 比较,差异无统计学意义($t=0.23, P>0.05$)。

表 1 三种药物使用前后 FIB 水平比较($\bar{x}\pm s, g/L$)

药物名称	n	用药前	用药后	<i>t</i>	<i>P</i>
白眉蛇毒血凝酶	170	2.38±1.35	1.41±1.80	6.63	<0.05
蛇毒血凝酶	222	2.78±1.80	1.85±1.73	8.24	<0.05
矛头蝮蛇血凝酶	95	2.57±1.69	2.74±1.90	0.89	>0.05

作者单位:417000 湖南省娄底市中心医院输血科

共收集有效病例 392 例,其中白眉蛇毒血凝酶组 170 例, ALB \geq 35g/L 组 65 例, ALB<35g/L 组 105 例;蛇毒血凝酶组 222 例, ALB \geq 35g/L 组 108 例, ALB<35g/L 组 114 例。白眉蛇毒血凝酶组中, ALB \geq 35g/L 组,用药前后 FIB 水平差异无统计学意义($P>0.05$);ALB<35g/L 组,用药后 FIB 水平低于用药前($P<0.05$);ALB \geq 35g/L 组用药前后 FIB 的差值低于 ALB<35g/L 组用药前后的差值($P<0.05$)。蛇毒血凝酶组中, ALB \geq 35g/L 组和 ALB<35g/L 组用药后 FIB 水平均低于用药前($P<0.05$);ALB \geq 35g/L 组和 ALB<35g/L 组用药前后 FIB 水平的差值无统计学意义($P>0.05$)。见表 2、3。

表 2 白眉蛇毒血凝酶、蛇毒血凝酶不同白蛋白组使用前后 FIB 水平变化($\bar{x}\pm s$, g/L)

药物名称	ALB (g/L)	n	用药前	用药后	t	P
白眉蛇毒血凝酶	≥ 35	65	2.54 \pm 0.92	2.36 \pm 1.67	0.81	>0.05
	<35	105	2.28 \pm 1.56	0.82 \pm 1.63	8.28	<0.05
蛇毒血凝酶	≥ 35	108	3.37 \pm 1.57	2.55 \pm 1.80	4.65	<0.05
	<35	114	3.21 \pm 2.00	2.16 \pm 1.65	7.18	<0.05

表 3 白眉蛇毒血凝酶、蛇毒血凝酶不同白蛋白组差值比较($\bar{x}\pm s$, g/L)

药物名称	ALB (g/L)	n	FIB 差值	t	P
白眉蛇毒血凝酶	≥ 35	65	0.18 \pm 1.82	-4.46	<0.05
	<35	105	1.46 \pm 1.81		
蛇毒血凝酶	≥ 35	108	0.81 \pm 1.80	-1.06	>0.05
	<35	114	1.05 \pm 1.56		

3 讨论

蛇毒类凝血酶是一类丝氨酸蛋白酶,只会在特定的肽键上发挥作用,对底物具有较强的专一性,可有效作用于凝血过程中。其主要的作用方式是,只会裂解出纤维蛋白原的 A 肽片段,使所形成的纤维蛋白单体可以通过非共价交联后,聚合成具有易溶性的纤维蛋白多聚体,进而发挥止血作用^[10]。纤维蛋白原是在肝脏中合成的 340-kDa 血浆糖蛋白,是凝血酶、因子(F)XIIIa 和纤溶酶的生理底物。其平均半衰期为 3.74 天(范围为 3.00~4.08 天)。纤维蛋白原在实现和维持止血中起着重要作用,是有效血栓形成的基础^[11]。蛇毒类凝血酶在止血过程中有致低纤的风险,可能与该药只是加速了纤维蛋白原向纤维蛋白转化的进程而不能提供凝血因子有关。随着临床蛇毒类凝血酶的广泛使用,我们希望

能找到一个指标为此类药物的安全使用提供参考。

因纤维蛋白原是在肝脏合成的,我们选用能反映肝脏合成功能的 ALB 作为参考,根据患者白蛋白水平分为 ALB \geq 35g/L 组和 ALB<35g/L 组。从结果看,白眉蛇毒血凝酶、蛇毒血凝酶可引起患者纤维蛋白原降低,两药用药前后 FIB 差值差异无统计学意义。矛头蝮蛇血凝酶用药前后 FIB 水平无显著变化,可能与我院矛头蝮蛇血凝酶主要用于外科手术患者,用药时间短,患者肝功能正常有关,因此只能说明肝功能正常患者,短时间常规剂量使用矛头蝮蛇血凝酶的致低纤维蛋白原血症的风险低,此结论与焦向阳等^[12]的研究结果相反。使用白眉蛇毒血凝酶组, ALB \geq 35g/L 组,用药前后 FIB 水平差异无统计学意义,其表明患者肝功能正常时,常规剂量短疗程使用该药,其致低纤维蛋白原血症风险低。而 ALB<35g/L 组,因肝脏合成功能的代偿能力减低,使用该药时存在致低纤维蛋白原血症的风险,应及时监测 FIB 水平;使用蛇毒血凝酶组, ALB \geq 35g/L 组和 ALB<35g/L 组用药后都能引起患者纤维蛋白原水平的下降,且两组间下降幅度差异无统计学意义,此结论与章玉坤等^[13]的研究结果相反,因此在使用该药时应兼顾患者用药前的 FIB 水平,来决定是否选用此药。

综上所述,当患者肝脏合成功能正常时,白眉蛇毒血凝酶和矛头蝮蛇血凝酶小剂量短疗程使用致低纤维蛋白原血症风险相对低;选用蛇毒血凝酶时,需要同时参考用药前 FIB 水平,根据两者的水平来决定是否选用该药且应及时监测 FIB 水平。当患者合成功能失代偿时,白眉和蛇毒都有致低纤维蛋白原血症的风险,如使用该类药物时应严密监测血浆 FIB 的水平;矛头蝮蛇血凝酶是否有致低纤维蛋白原血症风险有待进一步研究。纤维蛋白原和纤维蛋白是纤溶酶的底物,是否可以通过联合应用抗纤溶药物来提高蛇毒类凝血酶用药的安全性未见相关报道。

参 考 文 献

- Gupta G, M R M, Kumar SP. Efficacy of Hemocoagulase as a Topical Hemostatic Agent After Dental Extractions: A Systematic Review[J]. Cureus, 2018, 10(3): e2398
- Wei JM, Zhu MW, Zhang ZT, et al. A multicenter phase III trial of hemocoagulase Agkistrodon: hemostasis, coagulation, and safety

- in patients undergoing abdominal surgery[J].Chinmed J(Engl), 2010,123(5):589-593
- 3 Solanki DA, Modha ND.Role of hemo-coagulase as a local haemostatic agent after extraction of tooth[J].Int J Res Med, 2015,4:14-17
- 4 Joshi SA, Gadre KS, Halli R, et al.Topical use of Hemocoagulase (Reptilase):A simple and effective way of managing post-extraction bleeding[J].Ann Maxillofac Surg,2014,4:119
- 5 杨静.注射用白眉蛇毒血凝酶联合奥美拉唑钠对急性上消化道出血预后的影响观察[J].现代诊断与治疗,2018,29(19):3059-3060
- 6 赵珊珊,李静.注射用蛇毒类血凝酶制剂的不良反应文献分析[J].中国医院药学杂志,2015,35(24):2227-2230
- 7 Xu Yan-Yan, Ma Xu-Hui, Zhang Shao-Jun.Hemocoagulase agkistrodon-induced anaphylactic shock:A case report and literature review[J].International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics,2016,54(2):36
- 8 吕天益.白眉蛇毒血凝酶致支气管扩张咯血患者低纤维蛋白原血症 5 例分析[J].中国处方药,2018,16(10):53-54
- 9 张英,苏婷婷,邱源旺,等.白眉蛇毒血凝酶治疗食管胃静脉曲张破裂出血致严重低纤维蛋白原血症的相关因素[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(1):58-61,66
- 10 彭婕.矛头蝮血凝酶治疗上消化道出血的效果观察[J].当代医学,2019,8:74-76
- 11 Jerrold Hlevy, Ian Welsby, Lawrence T Goodnough.Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding:a review of critical levels and replacement therapy[J].Transfusion,2014,54(5):1389-1405
- 12 焦向阳,毛学文,牛力春,等.巴曲亭与白眉蛇毒血凝酶在妇科手术止血作用的对比观察[J].陕西医学杂志,2007,36(10):1391-1392
- 13 章玉坤,何佩娟,刘子林.垂体后叶素联合注射用蛇毒血凝酶治疗支气管扩张大咯血的效果及对 D-二聚体和纤维蛋白原水平的影响[J].中国医学创新,2018,15(35):126-130

(收稿:2019-05-30)

科技名词术语的统一和规范化的意义

科技名词术语的统一和规范化,对于科学知识的传播与交流、新学科的开拓、新理论的建立、最新信息的交流、科技成果的推广、书刊的编辑出版、文献的存储和检索、人类的资源共享都是十分重要的。科技名词术语的统一和规范化,代表着一个国家科学技术发展的水平。

近年来我国的经济飞速发展、科技腾飞、市场繁荣,信息产业的发展更是日新月异,伴随着就出现了名词术语使用的混乱现象,外来语、缩略语、学名和俗名、意译和音译等等不统一不规范的用语,大大影响了科技信息交流的效果。在电子计算机普遍应用、各类数据库信息系统纷纷开通、因特网用户迅猛增长的今天,统一和规范科技名词和术语就显得更为重要。

我国政府一贯重视科技名词术语的规范化工作,早在 1950 年就成立了以当时的科学院院长郭沫若为主任委员的学术名词统一工作委员会。1985 年经国务院批准成立了全国自然科学名词审定委员会(现更名为全国科学技术名词审定委员会,简称全国名词委),它是代表国家对科技名词进行审定、公布和管理的权威性机构。国务院 1987 年曾明确批示:“经全国自然科学名词审定委员会审定公布的名词具有权威性和约束力,全国各科研、教学、生产、经营以及新闻出版等单位应遵照使用。”1990 年 6 月,国家科委、中国科学院、国家教委、新闻出版署联合发出通知,提出 3 点要求:a.各新闻单位要通过各种媒介宣传名词统一的重要意义,并带头使用已公布的名词;b.各编辑出版单位今后出版的有关书刊、文献、资料,要求使用公布的名词,特别是各种工具书,应把是否使用已公布的规范词作为衡量该书质量的标准之一;c.凡已公布的各学科名词,今后编写出版各类教材都应遵照使用。