

注射用尖吻蝮蛇血凝酶在腹部手术中应用的安全性及有效性观察

余昌中*, 张维一, 巨邦律(北京军区总医院肝胆外科, 北京 100700)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)11-1033-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.11.27

摘要 目的: 观察注射用尖吻蝮蛇血凝酶(HCA)在腹部手术中应用的安全性及有效性。方法: 腹部手术患者40例作HCA组, 围手术期静脉注射HCA, 观察给药前和给药后第1、3天患者凝血功能、血常规、肝肾功能指标; 同时, 选择同期收治的同类手术患者40例作对照组, 围手术期除不注射HCA外, 其余处理均同HCA组, 观察两组患者手术渗血、出血量与术后引流管引流量的情况。结果: HCA用于腹部手术, 给药前与给药后第1、3天, 凝血功能、血常规、肝肾功能指标无显著性变化($P>0.05$); 与对照组比较, HCA组手术中术野渗血、出血量与术后引流管引流量显著减少($P<0.01$)。结论: 注射用HCA在腹部手术中应用较安全、有效。

关键词 尖吻蝮蛇血凝酶; 腹部手术; 安全性; 止血

Observation of Effectiveness and Safety of Hemocoagulase Agkistrodon for Injection in Abdominal Operation

YU Chang-zhong, ZHANG Wei-yi, JU Bang-lü (Dept. of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Beijing Military Command, Beijing 100700, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effectiveness and safety of Hemocoagulase agkistrodon (HCA) for injection in abdominal surgery. METHODS: 40 abdominal surgical patients were included in HCA group and they were administrated by HCA during perioperative period. The coagulative function, blood routine, hepatic and renal function were observed before and 1 day and 3 days after the operation; meanwhile, another 40 abdominal surgical patients as control group who did not administrated by HCA during perioperative were enrolled, and the surgical bleeding, amount of bleeding and drainage volume were observed after the operation. RESULTS: After treated with HCA, there was no significant change in the coagulation function, blood routine test, hepatic and renal function index before and 1 day or 3 days after the operation ($P>0.05$). Compared with control group, surgical field bleeding, amount of bleeding and postoperative drainage volume were reduced significantly after the operation ($P<0.01$). CONCLUSION: HCA for injection is safe and effective during abdominal surgery.

KEY WORDS Hemocoagulase agkistrodon; Abdominal operation; Safety; Hemostasis

尖吻蝮蛇血凝酶(Hemocoagulase agkistrodon, HCA)是从尖吻蝮蛇(*Agkistrodon acutus*)提取的一种凝血酶, 其作用机制是通过水解纤维蛋白原的A链, 形成纤维蛋白而起到止血作用^[1]。临床研究证实该酶能缩短全血凝固时间和出血时间, 有较好的止血作用, 而且不影响血液中的凝血酶原和血小板数量, 无血栓形成危险。本研究通过对40例腹部外科手术患者围手术期应用情况分析, 观察其对手术出血的影响与临床应用的安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2011年1月—2011年6月, 随机选择本院肝胆外科收治的中等腹部手术患者40例为HCA组, 年龄18~78岁, 围手术期iv尖吻蝮蛇血凝酶, 手术患者包括胆囊结石、胆总管结石、原发性肝癌、转移性肝癌、肝血管瘤、肝内胆管结石、胃癌、结肠癌患者。同时, 选择同期收治的同类手术患者40例为对照组, 围手术期不注射HCA, 其余处理均同HCA组。

1.2 排除标准

* 主任医师, 博士。研究方向: 肝胆胰外科。电话: 010-51308031。E-mail: 1036763292@qq.com

有血栓病史或凝血功能异常, 肝肾功能异常[丙氨酸氨基转移酶(ALT) >60 U/L, 总胆红素(TBIL) >25.6 μ mol/L, 尿素氮(BUN) >11.3 mmol/L, 肌酐(Cr) >132.6 μ mol/L], 血白细胞(WBC) <3 000/mm³, 血小板(PLT) >50 000/mm³, 未控制的糖尿病(空腹血糖 >8.0 mmol/L)和甲状腺功能亢进。

1.3 给药方法

注射用HCA(北京康晨药业有限公司, 批号: 20101212, 规格: 1 u/支)。术前15~30 min iv HCA 2 u, 术后第1天静脉输入HCA 2 u。对照组不注射HCA。

1.4 观察指标

观察给药前和给药后第1、3天, 患者凝血功能[凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)]、肝肾功能(ALT、TBIL、BUN、Cr)、血常规[WBC、红细胞(RBC)、血红蛋白(HB)、PLT], 同时观察HCA组和对照组手术中术野渗血、出血量与术后引流管引流量等。计算方法: 术野渗血、出血量 = 染血纱布质量 - 干纱布质量 + 吸引器的出血量。单位为g, 术后引流管引流量、量杯准确计量单位为ml。

1.5 统计学方法

用SPSS14.0统计分析软件处理数据,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用药前和用药后第1、3天各项指标比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCA的止血疗效观察

与对照组比较,HCA组患者手术中术野渗血、出血量与术后引流管引流量显著减少($P < 0.01$)。提示HCA组的止血效果优于对照组。两组患者术野渗血、出血量与术后引流管引流量见表1。

表1 两组患者术野渗血、出血量与术后引流管引流量($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Surgical field bleeding, amount of bleeding and post-operative drainage volume of 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术野渗血、出血量,g	引流管引流量,ml
HCA组	40	42.24±12.71*	24.56±6.42*
对照组	40	67.58±20.46	35.84±9.18

与对照组比较: * $P < 0.01$

vs. control group: * $P < 0.01$

2.2 腹部手术中应用HCA对患者凝血功能的影响

与给药前比较,给药后第1、3天患者的PT、TT、APTT、FIB无显著性差异($P > 0.05$),提示HCA用于腹部手术对患者的凝血功能无显著影响。HCA给药前后患者凝血功能的变化见表2。

表2 HCA给药前后患者凝血功能的变化

Tab 2 Changes of coagulative function before and after HCA treatment

时间	PT,s	TT,s	APTT,s	FIB,mg/dl
给药前	10.36±0.65	13.74±0.92	31.24±2.81	3.48±0.26
给药后1d	10.72±0.81	13.52±0.71	32.18±2.65	3.89±0.33
给药后3d	10.04±0.60	13.85±0.84	31.38±2.77	3.26±0.29

2.3 腹部手术中应用HCA对患者肝肾功能的影响

与给药前比较,给药后第1、3天患者的ALT、TBIL、BUN、Cr无显著性差异($P > 0.05$),提示HCA用于腹部手术对患者的肝肾功能无显著影响。HCA给药前后患者肝肾功能的变化见表3。

表3 HCA给药前后患者肝肾功能的变化

Tab 3 Changes of liver and renal function before and after HCA treatment

时间	ALT,U/L	TBIL,mmol/L	BUN,mmol/L	Cr,mmol/L
给药前	20.46±11.67	13.54±5.81	3.67±1.85	53.24±18.12
给药后1d	22.75±12.84	12.81±4.26	4.25±1.91	51.88±16.38
给药后3d	18.01±10.35	10.26±3.76	3.36±1.75	48.56±15.39

2.4 腹部手术中应用HCA对血常规指标的影响

与给药前比较,给药后第1、3天患者的WBC、RBC、HB、PLT无显著差异($P > 0.05$),提示HCA用于腹部手术对患者的血常规无显著影响。HCA给药前后患者血常规指标的变化见表4。

3 讨论

正常人的凝血机制依赖肝脏和骨髓造血系统产生的一系列凝血因子,在机体组织遭受创伤出血时发挥止血作用,患者在接受中等以下的腹部外科手术,由创伤刺激产生的凝血因

表4 HCA给药前后患者血常规指标的变化

Tab 4 Changes of blood routine index before and after HCA treatment

时间	WBC, $\times 10^9/L$	RBC, $\times 10^{12}/L$	HB,g/L	PLT, $\times 10^9/L$
给药前	5.47±1.64	3.86±0.41	130.11±14.25	175.48±38.42
给药后1d	6.74±1.86	3.57±0.55	130.24±13.61	156.18±40.36
给药后3d	6.21±1.94	4.01±0.44	131.78±14.01	184.52±39.53

子可以满足体内凝血的需要,一般情况下,无需给予止血药物治疗。对于手术创伤较大,或手术创面渗血较多的患者,合理使用止血药十分必要^[2-4]。同时,应用止血药减少手术中失血,减少术后腹腔渗血、出血,减少腹腔引流量,不仅提高手术安全性,也有利于患者术后恢复,减少伤口与腹腔感染,缩短住院时间。

HCA是从尖吻蝮蛇毒中提取的一种凝血酶,纯度高,不含神经毒素和其它毒素。在正常血管内没有血小板聚集作用,不存在血小板黏附,也不释放血小板因子ⅢPF3,因此不会激活凝血酶原转变为凝血酶,故在正常血管内无凝血作用。研究证实,iv HCA10 min后即出现显著的促凝作用,维持约6 h,给药12 h后恢复至给药前水平。腹部手术前iv HCA可缩短止血时间,减少切口出血量,减少术后腹腔引流液量,说明HCA对腹腔内创面渗血有较好的止血作用。据Wei JM等^[5]报道,iv HCA对腹部切口毛细血管出血有较好的止血作用。人体内正常的血液凝固过程是一系列的酶促反应,包括内源性和外源性两种凝血途径,但最后均需凝血酶的作用下,水解纤维蛋白原形成纤维蛋白单体而凝血,因此,HCA只对伤口毛细血管出血与渗血有作用,较大的动、静脉血管出血仍需要外科结扎处理。

HCA临床应用患者耐受性较好,目前尚未发现与药物有关的严重不良反应事件发生^[6]。本研究观察患者凝血功能、肝肾功能及血常规,给药前、后无明显变化,手术切口愈合良好,可见HCA安全性较好。

参考文献

- [1] 周素芳,钟满森.尖吻蝮蛇血凝酶促凝作用的研究[J].蛇志,1997,9(4):1.
- [2] Wei WL, Sun JJ, Chen JS. Synergism of procoagulation effect of thrombin like enzymes from dienagkistrodon acutus and agkistrodon halys snake venoms[J]. *Acta Pharmacol sin*, 1996, 17(6):527.
- [3] 韦军民,朱明伟,张忠涛,等.尖吻蝮蛇血凝酶对腹部手术切口止血作用的有效性和安全性[J].中国新药杂志,2006,16(14):1126.
- [4] 徐果,朱德祥.血凝酶在胃癌根治术中及术后止血效果的临床观察[J].中国药房,2010,21(28):2369.
- [5] 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]. *Chin Med J*, 2010, 123(5):589.
- [6] 王睿,方翼,裴雯,等.静脉注射尖吻蝮蛇血凝酶I期临床耐受性研究[J].中国药理学杂志,2005,40(2):131.

(收稿日期:2012-04-05 修回日期:2012-12-06)