

蛇毒血凝酶在全髋关节置换术中的局部应用

马胜山¹, 黄丛威², 孙 阳², 金成哲²

摘要 目的: 研究局部应用蛇毒血凝酶减少全髋关节置换术失血量的有效性及安全性。**方法:** 选择行单侧全髋关节置换术的患者 45 例, 随机分为 A、B、C 组。A 组不使用任何止血药物, B 组在缝合关节囊后向关节腔内注射 50 mL 的氨甲环酸, C 组在缝合关节囊后向关节腔内注射 12 mL 的蛇毒血凝酶注射液。统计、比较各组基本资料和血红蛋白、血小板、凝血常规及术中失血量、术后 24 h 引流量、输血率等指标, 观察术后有无下肢深静脉血栓形成及肺部感染及切口感染等并发症。**结果:** 3 组术中失血量、术后深静脉血栓形成及肺部感染、切口感染等并发症发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 24 h 引流量 3 组分别为 (396.7 ± 139.5) mL、(303.3 ± 91.5) mL、(206.7 ± 106.7) mL, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 输血率 3 组分别为 5/15、2/15、0, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 术后血红蛋白 3 组分别为 (87.9 ± 10.6) g/L、(96.9 ± 10.7) g/L、(107.2 ± 11.1) g/L, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 3 组手术前后凝血常规、血小板变化差异无统计学意义 ($P>0.05$), 均未出现血栓及肺部感染、切口感染等并发症。**结论:** 局部应用蛇毒血凝酶注射液, 能有效减少全髋关节置换术后失血量, 降低输血率, 并且不增加静脉血栓形成的风险。

关键词: 蛇毒血凝酶注射液; 氨甲环酸; 全髋关节置换术; 失血量

中图分类号: R 605.972 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2019)04-0519-04

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.04.021

Topical Application of Hemocoagulase in Total Hip Arthroplasty MA Sheng-shan, HUANG Cong-wei, SUN Yang, et al. *Department of Sports Medicine, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang (222000), China*

Abstract: Objective To investigate the effectiveness and safety of topical application of hemocoagulase in total hip arthroplasty (THA). **Methods** A total of 45 patients undergoing total hip arthroplasty were enrolled in this randomized controlled trial. Each group contains 15 patients. Patients in group A were not given any hemostatic agents while 50 mL tranexamic acid was injected intra-articular in group B and 12 mL hemocoagulase in group C. The sex, age, body mass index (BMI), preoperative hemoglobin (Hb), platelets, coagulation routine, intraoperative blood loss, postoperative drainage in 24 h, blood transfusions rate, and postoperative hemoglobin of patients in each group were collected. Clinical symptoms of deep venous thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), pneumonia and incision infection were observed. **Results** There was no statistic significance in intraoperative blood loss, incidence of DVT, pneumonia, incision infection and other complications in the three groups ($P>0.05$), but there was statistic significance in postoperative drainage in 24 h [(396.7 ± 139.5) mL vs (303.3 ± 91.5) mL vs (206.7 ± 106.7) mL, $P<0.05$], blood transfusions rate (33.3% vs 13.3% vs 0, $P<0.05$) and postoperative hemoglobin [(87.9 ± 10.6) g/L vs (96.9 ± 10.7) g/L vs (107.2 ± 11.1) g/L, $P<0.05$]. No complication occurred in the three groups. **Conclusion** Topical use of hemocoagulase following THA is effective in reducing blood loss and transfusion rate without increasing the risk of DVT and other substantial complications.

Key words: Hemocoagulase; tranexamic acid; total hip arthroplasty; blood loss

1. 连云港市第一人民医院运动医学科 (连云港 222000)

2. 南京医科大学附属南京医院 (南京市第一医院) 骨外科 (南京 210000)

通信作者: 金成哲, E-mail: 1985604104@qq.com

全髋关节置换术 (total hip arthroplasty, THA) 手术创伤较大, 无止血带辅助导致围术期失血较多。据文献报道, THA 围手术期总失血量可达 2000 mL^[1], 术后平均输血率达超过 20%^[2]。目

前通过静脉及局部应用止血药来减少围术期失血量的方法,已广泛应用于临床并且取得了良好的效果。根据药物作用机制,将止血药分为抗纤溶药物(代表药物为氨甲环酸)及促凝血药物(代表药物为蛇毒血凝酶)。目前临床上氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)应用较多,已有研究^[3-4]证实,局部应用 TXA 在 THA 术中应用的有效性,但仍有部分患者需输血治疗。蛇毒血凝酶是一种蛇酶制剂,目前已广泛应用于内外科止血治疗,具有止血安全、迅速的特点^[5-6]。国内已有学者通过小样本随机对照试验证明,人工髋关节术前静脉应用蛇毒血凝酶,可减少术中出血量并且不增加血栓形成风险^[7]。局部应用蛇毒血凝酶理论上比静脉应用更安全,但其止血有效性尚待研究验证。术中局部应用蛇毒血凝酶,对减少人工髋关节置换术后失血及安全性的研究尚未见报道。本研究于 2016 年 1 月—2017 年 4 月,选择我院行单侧全髋关节置换术的患者 45 例,通过分析比较不用止血材料、局部应用 TXA 及局部应用蛇毒血凝酶 3 组 THA 患者的相关资料,分析局部应用蛇毒血凝酶对出血量、血红蛋白等指标及术后血栓等并发症的影响,探讨其止血的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 共选择 45 例患者,随机分为 A、B、C 组,每组 15 例。纳入标准:(1)单侧人工全髋关节置换。(2)凝血功能正常。排除标准:(1)TXA、蛇毒血凝酶过敏。(2)凝血功能异常。(3)既往服用抗凝药物。(4)严重肝肾功能异常。本研究经过医院伦理委员会通过,均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 麻醉后取健侧卧位,取患髋外侧纵行切口约 10 cm。距粗隆附着处 0.5 cm 切断臀中肌前部,“L”型切开臀小肌、关节囊,暴露股骨颈。小粗隆上一横指向大粗隆方向截骨,取出股骨头颈部。检查髋臼内无异物,从小到大逐号使用髋臼锉准备髋臼,直至均匀渗血。将合适大小髋臼杯击入,控制外倾 45°,前倾 15°。两枚螺钉加强固定,装配臼杯内衬,纱布填塞。股骨近端开槽,从小到大扩髓,置入合适大小施乐辉公司生物假体柄,装配合适大小球头。复位髋关节,检查稳定性和活动度好,关节腔留置引流管。

A 组不使用止血材料。B 组常规缝合关节囊后关节腔注射 50 mL TXA。C 组常规缝合关节囊

后关节腔注射 12 mL 蛇毒血凝酶(生产厂家:兆科药业(合肥)有限公司;生产批号:国药准字 H20060895)。

术后 24 h 开始,皮下注射低分子肝素钙,1 次/d。术后第 1 d 晨测血常规等指标,若 Hb<80 g/L,给予输血;Hb 为 80~100 g/L 时,根据具体情况决定是否输血。定期复查感染指标、肝肾功能、凝血功能等。术后 3~10 d 复查双下肢深静脉彩超。引流管常规放置 48 h。

1.3 观察指标 (1)术前资料。统计 3 组性别、年龄、体重指数(BMI),术前血红蛋白(HB)及术前血小板。(2)术后资料。统计 3 组术中失血量、术后 24 h 引流量、术后血小板、术后血红蛋白等,手术前后凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)指标变化,以及存在输血指征人数、有无血栓、肺部感染和切口感染等并发症。术中失血量计算:吸引器瓶中液体总量减去冲洗液量,再加上术中纱布增加的净重。术后 24 h 引流量包括伤口引流量,再加上敷料预计增加的净重。

1.4 统计学分析 选用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,3 组间比较使用方差分析,两两比较使用 SNK 法,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,如患者的年龄、体重指数、血红蛋白、血小板、凝血常规、术中出血量、术后 24 h 引流量等。计数资料如患者的性别、输血率等采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前资料 3 组在性别($P=0.507$)、年龄($P=0.234$)、BMI($P=0.162$)、Hb($P=0.118$)、血小板($P=0.06$)、PT($P=0.369$)、APTT($P=0.165$)、TT($P=0.657$)、FIB($P=0.074$)方面无统计学差异,具有可比性。见表 1、表 3。

2.2 术后资料 3 组术中失血量无统计学差异($P=0.975$)。3 组术后 24 h 引流量($P<0.001$)、术后 Hb($P<0.001$)及手术前后 Hb 差值($P=0.007$)有统计学差异。术后血小板和手术前后血小板差值无统计学差异。见表 2。

3 组 PT、APTT、TT、FIB 比较及其手术前后差值无统计学差异。见表 3。A 组有 5 例输血, B 组 2 例,差异有统计学意义($P=0.04$)。3 组均未发生深静脉血栓形成、肺部感染、切口感染等并发症。

表 1 术前一般资料比较

资料	A 组	B 组	C 组	P 值
性别 (男/女)	5/10	7/8	4/11	0.507
年龄 (岁)	72.6 ± 9.1	65.2 ± 14.7	72.0 ± 14.4	0.234
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 2.4	23.7 ± 1.5	24.88 ± 2.0	0.162
Hb (g/L)	129.9 ± 6.1	130.1 ± 15.2	122.0 ± 12.6	0.118
血小板 (10 ⁹)	195.2 ± 63.3	186.5 ± 44.8	255.5 ± 123.1	0.060

表 2 术后资料比较

指标	A 组	B 组	C 组	P 值
术中出血量 (mL)	296.7 ± 69.4	300.0 ± 98.2	293.3 ± 72.9	0.975
术后 24 h 引流量 (mL)	396.7 ± 139.5	303.3 ± 91.5 ^a	206.7 ± 106.7 ^{ab}	0.001
术后 Hb (g/L)	87.9 ± 10.6	96.9 ± 10.7 ^a	107.2 ± 11.1 ^{ab}	0.001
手术前后 Hb 差值 (g/L)	33.4 ± 13.8	24.1 ± 16.2 ^a	17.1 ± 8.8 ^{ab}	0.007
血小板 (10 ⁹)	211.0 ± 71.1	178.3 ± 39.3	251.4 ± 141.4	0.116
手术前后血小板差值 (10 ⁹)	53.4 ± 43.7	29.3 ± 17.9	41.1 ± 31.0	0.142

注: ^a与A组比较, $P < 0.05$; ^b与B组比较, $P < 0.05$

表 3 手术前后凝血常规指标比较

指标	A 组	B 组	C 组	P 值
术前				
PT(s)	12.3 ± 3.0	11.7 ± 1.3	11.3 ± 0.7	0.369
APTT(s)	30.8 ± 3.9	31.6 ± 3.5	29.1 ± 3.4	0.165
TT(s)	18.8 ± 1.2	19.7 ± 1.2	19.4 ± 4.4	0.657
FIB(g/L)	3.5 ± 1.3	2.7 ± 0.7	3.3 ± 0.8	0.074
术后				
PT(s)	11.6 ± 0.6	12.1 ± 1.2	11.8 ± 0.7	0.298
APTT(s)	30.0 ± 4.8	31.3 ± 4.5	33.3 ± 4.1	0.139
TT(s)	19.2 ± 2.4	19.8 ± 2.2	19.5 ± 3.4	0.834
FIB(g/L)	3.7 ± 1.1	2.9 ± 1.2	3.8 ± 1.6	0.135
手术前后差值				
PT(s)	1.3 ± 2.8	1.1 ± 0.7	0.8 ± 0.8	0.730
APTT(s)	3.4 ± 2.7	2.9 ± 2.0	4.5 ± 2.9	0.228
TT(s)	2.1 ± 2.0	2.0 ± 1.5	2.7 ± 2.6	0.613
FIB(g/L)	1.0 ± 0.8	1.1 ± 1.0	1.0 ± 1.2	0.953

注: 3组数值比较及其手术前后差值无统计学差异, $P > 0.05$

3 讨论

蛇毒血凝酶是一种蛇酶制剂, 最早从巴西蝮蛇毒中分离提纯, 具备“类凝血酶”及“类凝血激酶”活性成分^[8], 能使纤维蛋白原降解, 释放出纤维蛋白肽 A, 生成可溶的不稳定纤维蛋白 I 单体。通过血凝酶的持续作用, 可溶性纤维蛋白 I 单体聚合成纤维蛋白 I 多聚体, 促进血小板在血管破损处聚集^[9], 在局部形成血小板止血栓, 从而发挥止血作用。TXA 是一种赖氨酸合成衍生物, 可以阻抑纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合, 最终发挥抗纤溶作用^[10]。在正常血管内, 蛇毒血

凝酶不会使血小板聚集, 故不会激活凝血酶原转变为凝血酶, 因而其在正常血管内无凝血作用^[11]。国内已有学者证实, 蛇毒血凝酶在普外科、神经外科及骨科手术中应用的有效性及其安全性^[12-13], 但蛇毒血凝酶在全髋关节置换术中的应用的研究较少。

尽管已有众多研究报道, TXA 能在减少全髋关节置换术后出血量的同时, 不增加血栓形成的发生概率^[14-15], 但是仍有部分患者术后需输血治疗, 而且其安全性尚存在争议^[16-17]。所以, 如何在增加血栓形成风险的同时进一步减少全髋关节置换术后失血, 成为了当前临床工作中的重点。

近几年蛇毒血凝酶在外科手术中的应用越来越多,其止血的有效性 & 安全性也得到了证实。国内有学者通过小样本研究证明,髌关节置换术前应用血凝酶对患者凝血功能无影响^[18],但其止血的有效性还需进一步研究。局部应用蛇毒血凝酶和理论上和静脉应用能取得相似的止血效果,且相比静脉应用蛇毒血凝酶有更多的优点,包括操作方便,针对性地提高出血部位的药物聚集浓度,降低潜在的血栓形成风险。故本研究分析术中不使用止血材料、局部应用 TXA 及局部应用蛇毒血凝酶 3 组患者相关资料,探讨全髌关节置换术中局部应用蛇毒血凝酶能否在不增加血栓、感染等并发症的前提下,进一步减少术后出血量,降低输血率。

本研究以空白组及 TXA 组作为对照组,分析患者手术前后相关资料,结果显示,空白组在术后 24 h 失血量及输血人数明显多于 TXA 组,而 TXA 组又多于蛇毒血凝酶组 ($P < 0.05$); 术后血红蛋白蛇毒血凝酶组明显高于 TXA 组,而 TXA 组又高于空白组 ($P < 0.05$),而其他指标无统计学差异。3 组手术前后凝血功能变化无统计学差异,术后均未发生深静脉血栓形成、切口感染等并发症。说明在全髌关节置换术中局部应用蛇毒血凝酶,能有效降低术后失血量及输血率,且止血效果比 TXA 明显,并且不增加静脉血栓形成的风险。

虽然蛇毒血凝酶的安全性得到了肯定,但是对于凝血功能异常及有血栓病史的老年患者,还应避免使用。据文献报道^[19],蛇毒血凝酶的主要不良反应为胸闷、皮疹、潮红、寒战、高热、心动过速、紫绀、呼吸急促、呼吸困难等过敏反应。严重的甚至发生过过敏性休克,国内已有相关报道^[20-21]。另外,过量应用蛇毒血凝酶,有发生深静脉血栓形成以及心率失常甚至心脏骤停可能^[22]。但只要用量适度,这类并发症在临床上罕见,具有较高的安全性。

本研究不足之处在于病例数量偏少,监测血栓、感染等并发症的时间相对偏短,未进行出院后随访。另外,本研究没有将手术患者的病因进行分类分析,因为不同的疾病如股骨头坏死、骨性关节炎、先天性髌关节发育不良、股骨颈骨折、等,本身就存在出血量差异。将来还需要大样本的随机对照试验,进一步证明局部应用蛇毒血凝酶在全髌关节置换术中的止血疗效和安全性,并统一规范蛇毒血凝酶的使用剂量、时机及用药方式。

参考文献:

- [1] Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe[J]. *Transfusion*, 2003, 43(4):459-469.
- [2] Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, et al. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1999, 81(1):2-10.
- [3] Gilbody J, Dhotar HS, Perruccio AV, et al. Topical tranexamic acid reduces transfusion rates in total hip and knee arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2014, 29(4):681-684.
- [4] Chen S, Wu K, Kong G, et al. The efficacy of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty: a meta-analysis[J]. *Bmc Musculoskeletal Disorders*, 2016, 17(1):81.
- [5] Hong K. Blood loss of transurethral resection of prostate and effect of hemocoagulase usage after TURP[J]. *J Clinical Urology*, 2007(6):451-453.
- [6] Wei J M, Zhu M W, Zhang Z T, 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):589-593.
- [7] 何锡强,汪蓓,赵辉,等.注射用血凝酶对髌关节置换术患者围术期出血功能影响的研究[J].*中华创伤杂志*, 2004, 20(11):685-687.
- [8] 郑颖,沈居仁,范泉水.蛇毒血凝酶的比较[J].*蛇志*, 2008, 20(3):218-219.
- [9] 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*, 2012,5(1):4-4.
- [10] Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications.[J]. *Drugs*, 1999, 57(6):1005.
- [11] Stocker KF. Medical Use of Snake Venom Proteins[J]. *Informa Healthcare*, 1990.137-139.
- [12] 刘伏山,李虹霞,王庆军,等.蛇毒血凝酶注射液在上消化道出血中的应用[J].*中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(6):597-599.
- [13] 郑胜,徐跃,谭德明,等.蛇毒血凝酶对急性创伤的止血疗效及安全性[J].*中国中西医结合外科杂志*, 2018,24(1):39-42.
- [14] Yamasaki S, Masuhara K, Fuji T. Tranexamic acid reduces blood loss after cementless total hip arthroplasty—prospective randomized study in 40 cases[J]. *International Orthopaedics*, 2004, 28(2):69-73.
- [15] Rajesparan K, Biant LC, Ahmad M, et al. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2009, 91(6):776-783.
- [16] Nishihara S, Hamada M, 李军.氨甲环酸增加全髌关节置换术后血栓风险[J].*临床骨科杂志*, 2015,17(6):744-744.
- [17] Huang F, Wu D, Ma G, et al. The use of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta - analysis[J]. *J Surg Res*, 2014, 1: 318 - 327.
- [18] 王政,钟士奎,姚群,等.血凝酶在人工髌关节置换术中的应用及对术后下肢静脉血栓形成的影响[J].*国际中医中药杂志*, 2007, 29(6):323-325.
- [19] 吴晶,于立丽.40例注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应报告分析[J].*药学与临床研究*, 2016, 24(4):339-340.
- [20] 张雨洁.尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克 1 例[J].*临床合理用药杂志*, 2015(16):172-172.
- [21] 龚泉,李江龙,白自秀,等.注射用尖吻蝮蛇毒血凝酶致过敏性休克 1 例[J].*中国医院药学杂志*, 2015, 35(7):667-667.
- [22] 刘文,陈慧,陈惠英.血凝酶过敏致心跳骤停[J].*药物不良反应杂志*, 2008, 10(6):443-444.

(收稿:2018-08-01 发表:2019-07-31)