

蛇毒血凝酶对急性创伤的止血疗效及安全性

郑 胜, 徐 跃, 谭德明, 郭庆华

摘要 目的: 观察蛇毒血凝酶注射液对急性创伤的止血作用及其安全性。**方法:** 选取急性创伤患者 120 例, 随机分为两组, 观察组使用蛇毒血凝酶注射液治疗, 对照组使用生理盐水。观察两组止血时间、出血量、单位面积出血量、机体凝血功能指标及肝肾功能变化。**结果:** 观察组止血时间 (69.63 ± 23.21)s 比对照组缩短, 出血量 (5.15 ± 1.77)g 和单位面积出血量 (0.15 ± 0.06)g/cm² 比对照组均减少 ($P < 0.05$)。观察组术后 30 min、1 d 的出血时间、凝血时间较对照组缩短 ($P < 0.05$)。两组机体凝血功能、肝肾功能无明显改变, 无其他不良反应发生。**结论:** 蛇毒血凝酶注射液对急性创伤具有良好的止血作用, 安全性高。

关键词: 蛇毒血凝酶; 创伤; 止血作用

中图分类号: R641 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2018)01-0039-04

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2018.01.009

Hemostatic Effect and Safety of Reptilase in Patients with Acute Trauma ZHENG Sheng, XU Yue, TAN De-ming, et al. *Department of Emergency Surgery, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing(404000), China*

Abstract: Objective To analyze hemostatic effect and safety of reptilase in patients with acute trauma. **Methods** Total 120 patients with acute trauma were divided randomly into study group ($n=60$) and control group ($n=60$). Reptilase was used in study group, and normal saline was used in control group. The hemostatic time, hemorrhagic volume, hemorrhagic volume per square unit, coagulation and hepatorenal parameters in two groups were observed and compared. **Results** The hemostatic time (69.63 ± 23.21), hemorrhagic volume (5.15 ± 1.77) and hemorrhagic volume per square unit (0.15 ± 0.06) in study group, were significantly different with those in control group ($P < 0.05$). The hemorrhagic and hemagglutinin time in study group were less than those in control group in 30 minutes and 1 day after operation, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were no noticeable change of coagulation and hepatorenal parameters in two groups and no other adverse reactions were observed. **Conclusion** Reptilase has excellent hemostatic effect and safety in patients with acute trauma.

Key words: Reptilase ; trauma ; hemostatic effect

蛇毒血凝酶主要用于治疗出血性疾病或出血状态, 对毛细血管出血有较好疗效, 可以缩短创面出血时间、减少出血量^[1]。为探讨蛇毒血凝酶对于急性创伤的止血疗效, 尤其是年龄 ≥ 60 岁的老年与年龄 16~59 岁的中青年患者的使用效果是否不同及其用药安全性, 本研究选取 2013 年 1 月—2016 年 1 月我院就诊的急性创伤患者 120 例进行观察, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准: (1) 年龄 16~75 岁; (2) 肝肾功能基本正常; (3) 出凝血时间基本正常; (4) 创伤评分 ≥ 16 分; (5) 受伤后 24 h 内就诊。排除标准: (1) 肝肾功能异常; (2) 出凝血时间延长或白细胞和血小板异常; (3) 未控制的糖尿病、甲状腺功能亢进; (4) 出血性疾病或血栓病史, 长期服用非甾体类抗炎药物、糖皮质激素药物史; (5) 妊娠或哺乳期妇女。共纳入 120 例, 其中 60 例 16~59 岁, 60 例 ≥ 60 岁。均为开放性创伤, 其中交通伤 70 例, 锐器伤 22 例, 高处坠落伤 10 例, 砸伤 8 例, 自伤 3 例, 其他 7 例。按主要致伤部位分,

重庆三峡中心医院急救外科 (重庆 404000)

通信作者: 徐 跃, E-mail: 993881990@qq.com

头颅伤 34 例, 四肢伤 32 例, 腹部伤 28 例, 胸部伤 26 例。

按就诊自然顺序分为 2 组, 奇数为观察组, 偶数为对照组, 每组均包含非老年 30 例, 老年 30 例。两组年龄、性别、身高、体重、创面面积

(单个或累计多个) 等差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 老年与非老年患者间差异也无统计学意义 (均 $P>0.05$)。各指标的年龄分组与观察分组间均无交互作用 (均 $P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别		身高 (cm)	体重 (kg)	创面面积 (cm ²)	
			男	女				
观察组	非老年	30	46.72 ± 5.41	18	12	168.32 ± 15.61	65.72 ± 19.23	35.43 ± 9.76
	老年	30	67.33 ± 7.12	20	10	166.87 ± 16.75	67.12 ± 18.56	35.24 ± 9.84
对照组	非老年	30	45.86 ± 6.57	19	11	167.64 ± 17.02	66.21 ± 18.74	35.43 ± 10.35
	老年	30	66.93 ± 6.75	21	9	166.89 ± 16.58	67.09 ± 19.13	36.74 ± 10.96

1.2 治疗方法 观察组采用蛇毒血凝酶注射液, 对照组采用 0.9% 生理盐水, 均于清创术中局部使用。以注射器将蛇毒血凝酶注射液或生理盐水喷射于血凝块和污物已清除的创面局部, 以敷料压迫, 缝合包扎。

1.3 观察指标 (1) 止血效果: 创面出血量、创面止血时间、单位面积出血量 (创面出血量 / 创面面积); (2) 凝血功能: 术前、术后 30 min、术后 1 d 分别测量凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (FIB)、活化部分凝血酶时间 (APTT)、血小板 (PLT); (3) 安全性: 术前、术后分别测量肝肾功能, 并观察是否有其他不良反应等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件包进

行数据分析。计量资料采用均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行统计描述, 组间比较采用 *t* 检验和重复测量的方差分析; 计数资料采用 χ^2 检验, 均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 止血效果 两组创面止血时间、创面出血量、单位面积出血量比较, 相比生理盐水, 蛇毒血凝酶能缩短创面止血时间、减少创面出血量及单位面积出血量 (均 $P<0.05$)。老年与非老年患者相比, 蛇毒血凝酶止血效果差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。各指标的年龄分组与观察分组间均无交互作用 (均 $P>0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者止血效果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	止血时间 (s)	创面出血量 (g)	单位面积出血 (g/cm ²)	
观察组	非老年	30	68.74 ± 22.12 ^a	4.93 ± 1.85 ^a	0.14 ± 0.05 ^a
	老年	30	70.22 ± 24.32 ^a	5.36 ± 1.73 ^a	0.15 ± 0.06 ^a
对照组	非老年	30	86.56 ± 31.25	8.57 ± 3.56	0.24 ± 0.07
	老年	30	93.92 ± 30.74	10.13 ± 3.81	0.28 ± 0.06

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$

2.2 凝血功能 采用重复测量的方差分析, 以年龄分层为协变量, 两组术前、术后 30 min、术后 1 d 的凝血功能, 出血时间、凝血时间的分组主效有统计学意义 ($P<0.05$), 年龄分层、检测时间主效应均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。各因素间均无交互作用, 表明蛇毒血凝酶相比生理盐水可缩短创面出血时间和凝血时间, 老年与非老年患者相

比效果无差别。PT、FIB、APTT、PLT 的检测时间均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。各指标的年龄分组与观察分组间, 以及各因素间均无交互作用 (均 $P>0.05$), 表明蛇毒血凝酶对 PT、FIB、APTT、PLT 无明显影响, 老年与非老年患者结果相似。见表 3。

表 3 两组患者凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	组别	术前	术后 30min	术后 1d	
出血时间 (s)	观察组	非老年	116.32 ± 23.14	105.12 ± 19.95 ^a	108.73 ± 22.36 ^a
		老年	116.89 ± 24.51	106.03 ± 21.08 ^a	109.12 ± 23.14 ^a
	对照组	非老年	115.87 ± 24.58	117.25 ± 23.48	116.03 ± 24.16
		老年	116.43 ± 25.17	117.84 ± 22.97	116.63 ± 24.58
凝血时间 (s)	观察组	非老年	352.34 ± 33.14	331.17 ± 30.95 ^a	335.61 ± 31.96 ^a
		老年	354.18 ± 32.56	332.73 ± 31.27 ^a	337.82 ± 32.18 ^a
	对照组	非老年	351.23 ± 30.72	346.56 ± 32.17	350.83 ± 32.18
		老年	353.64 ± 32.35	347.73 ± 32.81	351.19 ± 33.01
PT (s)	观察组	非老年	10.81 ± 0.82	11.43 ± 1.25	11.23 ± 0.62
		老年	11.34 ± 0.65	11.91 ± 0.88	11.84 ± 1.02
	对照组	非老年	11.02 ± 0.54	11.58 ± 0.78	11.49 ± 1.25
		老年	11.25 ± 0.67	12.02 ± 1.15	11.81 ± 0.82
APTT (s)	观察组	非老年	32.26 ± 3.78	30.14 ± 3.36	31.19 ± 3.53
		老年	33.12 ± 3.56	30.89 ± 3.17	31.08 ± 3.09
	对照组	非老年患者	33.15 ± 3.27	32.87 ± 3.65	33.06 ± 3.51
		老年	33.57 ± 3.48	33.36 ± 3.39	33.25 ± 3.18
FIB (g/L)	观察组	非老年	2.78 ± 0.55	2.56 ± 0.48	2.62 ± 0.53
		老年	2.82 ± 0.61	2.60 ± 0.59	2.64 ± 0.63
	对照组	非老年	2.80 ± 0.61	2.58 ± 0.60	2.61 ± 0.58
		老年	2.85 ± 0.53	2.63 ± 0.52	2.63 ± 0.62
PLT (10 ⁹ /L)	观察组	非老年	212.26 ± 33.78	207.14 ± 29.86	210.19 ± 31.53
		老年	207.12 ± 31.56	201.89 ± 35.17	205.08 ± 38.09
	对照组	非老年	215.15 ± 28.27	209.87 ± 34.65	211.06 ± 40.51
		老年	209.57 ± 36.48	203.36 ± 40.39	207.25 ± 33.18

注: 与对照组比较, ^aP<0.05

2.3 安全性 两组术前、术后检测肝肾功能, 均未发现异常, 无其他不良反应发生。

3 讨论

正常生理状态下, 血液中的血小板、血浆中的各种凝血因子与抗凝因子处于动态平衡, 保持机体凝血功能正常^[2]。急性创伤破坏血管壁完整性, 使机体出、凝血系统与抗凝、纤溶系统出现异常, 从而导致出血。小的创伤可由自行激活的凝血因子促使凝血过程发生, 但对于较大创面出血, 尤其是老年急性创伤患者, 合理使用止血药物可减少创面出血量、缩短出血时间, 有助于创面修复。

蛇毒血凝酶临床上常用于治疗出血性疾病或纠正出血状态, 在胸腹部、甲状腺、普外、剖宫产、妇科等手术止血中具有良好疗效及安全性。钟耿

等^[3]认为, 蛇毒血凝酶在腹部手术中有良好的止血效果和安全性。马博等^[4]认为, 蛇毒血凝酶可减少肝硬化患者腹腔镜胆囊切除术中出血量, 不影响患者凝血功能, 不增加血栓形成危险。朱延安等^[5]认为, 蛇毒血凝酶注射液可缩短家兔血液凝固时间, 而对血小板含量无影响, 同时蛇毒血凝酶不会造成老年人下肢深静脉血栓风险, 老年人使用是安全的。Aslam 等^[6]和 Shenoy 等^[7]将蛇毒血凝酶用于口腔拔牙后创面止血, 发现局部使用可减少创面出血、加速创面愈合。同时, 已有部分系统评价验证了临床手术使用血凝酶的有效性和安全性。如王君等^[8]对蛇毒血凝酶在腹部手术中止血作用的系统评价显示, 蛇毒血凝酶止血作用良好, 安全有效。杨亚琼等^[9]对蛇毒类血凝酶用于外科手术切口的有效性和安全性进行了

系统评价, 杨兴华^[10]对血凝酶治疗神经外科手术出血的疗效和安全性进行了系统评价, 许静涌等^[11]对尖吻蝮蛇血凝酶用于手术止血的安全性及有效性进行了系统评价, 均认为血凝酶可以有效缩短出血时间, 而不影响凝血功能和肾功能, 不增加不良事件发生率。

现有研究多为血凝酶对手术止血、消化道内科止血、口腔止血等研究, 而对急性创伤止血作用研究较少。本研究在现有基础上, 重点探讨了蛇毒血凝酶对于急性创伤患者的作用, 尤其对于老年创伤患者使用的疗效和安全性进行了观察。蛇毒血凝酶的主要作用机理为所含有的血凝酶能降解纤维蛋白原, 从而释放出纤维蛋白肽 A, 生成不稳定的可溶性纤维蛋白 I 单体, 继而聚合形成纤维蛋白 I 多聚体, 促使血管收缩、血小板凝聚形成血栓而促进初期止血。在血管破损处, 凝血酶作用下可溶性纤维蛋白 I 单体降解, 释放出纤维蛋白肽 B, 生成可溶性纤维蛋白 II 单体, 交联聚合成难溶性的纤维蛋白网, 加固血小板血栓。同时, 含有少量的凝血因子 X 激活物可直接使凝血因子 X 激活, 间接促进凝血酶形成, 促进止血作用^[12-13]。在正常血管内, 血管壁无破损, 蛇毒血凝酶则不会促使血小板聚集, 不形成血小板血栓, 也不能激活凝血酶原为凝血酶, 因此无凝血作用。小剂量使用蛇毒血凝酶不会影响机体内凝血和纤溶平衡, 其仅在血管损伤部位发挥作用, 促使血小板聚集形成血栓, 而不激活纤维蛋白稳定因子 X III^[14-15], 在血管破损部位形成的纤维蛋白多聚体在体内一定时间后会自行降解, 从而并不会引起弥散性血管内凝血^[16]。

本研究结果显示, 血凝酶对急性创面止血有较好疗效。可以加速止血过程、减少创面出血量, 且老年人疗效与成年人相当。对机体凝血功能无明显影响, 不延长凝血酶原时间、部分活化凝血酶原时间, 对血小板、纤维蛋白原的数量也没有影响。且不会影响肾功能或引起静脉血栓, 也无其他不良反应发生, 可作为一种理想的急性创伤止血药物使用。

参考文献:

- [1] 沈国满. 蛇毒血凝酶在肺癌根治术中的止血效果分析及其对凝血酶受体-1 的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 4 (34): 70-72.
- [2] 吴广通, 张夏华, 石玉岚. 注射用白眉蛇毒血凝酶止血机制初步研究 [J]. 中国医药导报, 2011, 8 (11): 47-49.
- [3] 钟耿, 伍世颖, 陈大周. 蛇毒血凝酶在腹部手术中止血效果分析 [J]. 河北医科大学学报, 2012, 33 (3): 310-312.
- [4] 马博, 李亮, 杨旭. 蛇毒血凝酶在肝硬化患者腹腔镜胆囊切除术中止血作用的临床研究 [J]. 中国医药, 2012, 7 (11): 1394-1395.
- [5] 朱延安, 金剑英, 张法标. 蛇毒血凝酶注射液对老年外科止血的临床效果探讨 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 3 (34): 100-102.
- [6] Aslam S, Francis PG, Rao BH, et al. A double blind study on the efficacy of local application of hemocoagulase solution in wound healing [J]. J Contemp Dent Pract, 2013, 14(3):394-400.
- [7] Shenoy KV, Baliga M, Mahajan S, et al. The Effects of Topical Hemocoagulase Solution on the Healing Process of Post-extraction Wounds: A Split Mouth Design [J]. J Maxillofac Oral Surg, 2015, 14(3):586-593.
- [8] 王君, 冯晓燕, 王宇. 蛇毒血凝酶在腹部手术中止血作用的系统评价 [J]. 中国医药科学, 2012, 2 (16): 16-18.
- [9] 杨亚琼, 陈宁, 郭建, 等. 蛇毒类血凝酶用于外科手术切口有效性和安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(11): 1309-1316.
- [10] 杨兴华. 血凝酶治疗神经外科手术出血的疗效和安全性系统评价 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2016, 10 (12): 1765-1773.
- [11] 许静涌, 朱明炜, 江华, 等. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶用于手术止血的安全性及有效性的系统评价和 Meta 分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2015, 30 (4): 308-311.
- [12] 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(1): 119.
- [13] 吕骅, 朱明炜, 崔红元, 等. 白眉蛇毒血凝酶对老年腹腔镜胆囊切除患者的止血作用和安全性探讨 [J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32 (4): 393-396.
- [14] 杨景慧, 鄂长勇, 李航, 等. 蛇毒血凝酶在腹腔镜治疗急性胆囊炎中止血作用的临床研究 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17(9): 1408-1410.
- [15] 王瑞娟. 巴曲亭止血机理的研究与 2 例植物固醇血症的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2012.
- [16] 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): 6.

(收稿: 2017-08-20 修回: 2017-12-06)

(责任编辑: 傅 强)