

# 尖吻蝮蛇血凝酶在悬雍垂腭咽成形术中止血效果观察

易新林, 邓可斌, 林友平, 马欣, 李辉

(湖北省中医院/湖北省中医药研究院, 湖北 武汉 430061)

**摘要:** **目的** 观察尖吻蝮蛇血凝酶(HCA, 商品名苏灵)在悬雍垂腭咽成形术(UPPP)中控制创面渗血的疗效。**方法** 将本院自2010年8月-2015年6月收治的70例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者随机分为治疗组(35例)和对照组(35例), 均在全麻下行悬雍垂腭咽成形术, 治疗组术前1d静脉滴注尖吻蝮蛇血凝酶2 $\mu$ , 术前30min肌肉注射1 $\mu$ ; 对照组术前按常规处理。观察记录术中出血量和手术时间, 同时观察治疗组凝血功能变化。**结果** 治疗组术中出血量(60.8 $\pm$ 20.6)mL与对照组(112.9 $\pm$ 25.7)mL相比减少( $P<0.01$ ); 治疗组手术时间(75 $\pm$ 15)min与对照组(95 $\pm$ 20)min相比缩短( $P<0.01$ ), 治疗组凝血功能指标术前与术后差异无统计学意义。**结论** 尖吻蝮蛇血凝酶对悬雍垂腭咽成形术创面有较好的止血作用, 利于缩短手术时间, 并且不影响凝血功能, 有良好的安全性。

**关键词:** 悬雍垂腭咽成形术; 凝血功能; 尖吻蝮蛇血凝酶; 止血效果

中图分类号: R259

文献标识码: B

doi: 10.3969/j.issn.1008-987x.2018.01.28

## Hemostatic Effect of Agkistrodon Acutus Hemagglutinin in Uvulopalatopharyngoplasty

YI Xinlin, DENG Kebin, LIN Youping, MA Xin, LI Hui

(Hubei Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital/Hubei Institute of Chinese Medicine, Wuhan 430061)

**Abstracts: Objective** To observe the hemostatic effect of Agkistrodon acutus hemocoagulin on bleeding in the operating area during the period of the uvulopalatalpharyngoplasty. **Methods** 70 cases of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) patients were randomly divided into treatment group and control group, 35 cases in each group. Both groups received uvulopalatopharyngoplasty under general anesthesia. In treatment group, intravenous drip of Agkistrodon acutus hemagglutinin 2 $\mu$  was injected 1d before operation, and 1 $\mu$  was injected into 30 min before operation; control group was treated by routine treatment before operation. The amount of bleeding and the time of operation were recorded and the changes of coagulation function in treatment group was observed. **Results** The bleeding amount of treatment group was less compared with control group ( $P<0.01$ ); the operating time of treatment group was shorter compared with control group ( $P<0.01$ ), there was no statistically significant difference in blood coagulation function index of preoperative and postoperative of treatment group. **Conclusion** Agkistrodon acutus hemocoagulin has good hemostatic effect on uvulopalatopharyngoplasty, which is beneficial for shortening operation time and not affecting coagulation function and has good safety.

**Key words:** uvulopalatalpharyngoplasty; blood coagulation function; Agkistrodon acutus hemocoagulin; hemostatic effect

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS), 是指各种原因造成上气道塌陷阻塞所致睡眠状态下反复

基金项目: 国家中医药管理局重点学科中医耳鼻喉科项目(项目编号: SATCM-2015-BZ)。

作者简介: 易新林(1970-), 男, 湖北省中医院耳鼻喉科副主任医师, 研究方向: 耳鼻咽喉科疾病。E-mail: yixinlin701014@163.com。

出现呼吸暂停和通气不知<sup>[1]</sup>引起低氧血症及高碳酸血症,从而使机体产生一系列病理生理改变的临床综合征,是临床常见且具有潜在危险的疾病。目前上气道解剖性狭窄和局部软组织塌陷性增强被认为是形成OSAHS的重要因素之一,而口咽部(软腭和腭扁桃体)水平是上气道最易发生阻塞的部位<sup>[2]</sup>。故悬雍垂腭咽成形术(UPPP)已广泛应用于临床治疗OSAHS。注射用尖吻蝮蛇血凝酶是一种动物来源的蛋白酶类止血药,由于其毒性低、起效快、药效持久等优点,近年来被广泛应用于各类手术的止血<sup>[3]</sup>。本文旨在观察注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵)在悬雍垂腭咽成形术的止血效果和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本科自2010年8月—2015年6月共收治阻塞性呼吸睡眠暂停低通气综合征(OSAHS)患者70例,随机分为两组,治疗组(HCA组)35例,其中男26例,女9例;年龄36~65岁,平均年龄48.2岁;病程6个月~11年,平均病程(2.58±0.47)年。对照组(空白组)35例,其中男25例,女10例;年龄38~63岁,平均年龄46.8岁;病程4个月~10年;平均病程(2.79±0.51)年。按OSAHS诊断标准,治疗组:轻度6例,中度19例,重度10例;对照组:轻度8例,中度18例,重度9例。所有患者均行术前常规检查及多导睡眠呼吸监测,两组患者均无明显肝肾功能异常及凝血功能障碍,两组患者的性别、年龄结构、疾病分度等因素方面无显著性差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 诊断标准<sup>[4]</sup>

主要根据病史、体征和PSG监测结果。临床有典型的夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停、日间嗜睡(ESS评分≥9分)等症状,查体可见上气道任何部位的狭窄及阻塞,AHI≥5次/h者可诊断OSAHS;对于日间嗜睡不明显(ESS评分<9分)者,AHI≥10次/h或AHI≥5/h,存在认知功能障碍、高血压、冠心病、脑血管疾病、糖尿病和失眠等1项或1项以上OSAHS合并症也可确立诊断。

### 1.3 纳入标准

上气道口咽部阻塞(包括咽部黏膜组织肥厚、咽腔狭小、悬雍垂肥大、软腭过低、扁桃体肥大)并且AHI<30次/h者;对于某些非肥胖而口咽部阻塞明显的重度OSAHS患者,在应用CPAP治疗1~2个月,其夜间呼吸暂停及低氧已基本纠正,无明显手术禁忌症。<sup>[5]</sup>

### 1.4 排除标准

重度OSAHS患者(AHI>30次/h);有明显手术禁忌症;合并或有并发心肺脑血管疾病;经过其他治疗(如UPPP手术、口腔矫治器等)后仍存在的OSA;OSAHS合并COPD者,即“重叠综合征”;局部或邻近器官的急性感染未控制的患者<sup>[5]</sup>。

### 1.5 治疗方法

所有病例术前3d开始口服抗生素,局部雾化吸入每日2次,高流量吸氧30min每天1次,均采用全麻下手术。

治疗组:术前1d静脉滴注尖吻蝮蛇血凝酶(北京康辰药业有限公司,批号:国药准字H20080633)2μ,术前30min分钟肌注尖吻蝮蛇血凝酶1μ、阿托品(北京双鹤药业股份有限公司,批号:国药准字H11020766)0.5mg,苯巴比妥钠(广东邦民制药厂有限公司,批号:国药准字H44021888)0.1g。

对照组:术前30min肌注阿托品0.5mg,苯巴比妥钠0.1g,手术过程中不加用其他止血药物,术后负压吸引计量瓶内液体是每位患者术中出血量,同时记录每位患者的手术时间。

### 1.6 观察指标

观察两组患者术中出血量,手术时间的比较;治疗组患者自身术前和术后1d,凝血功能变化对照。

### 1.7 统计学方法

所有数据应用SPSS13.0统计学软件进行检验分析,计量资料,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较以及治疗组自身术前术后凝血功能比较t检验,以评价尖吻蝮蛇血凝酶的止血效果和用药后患者凝血功能变化,各项数据之间的差异以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者术中出血量及手术时间比较

治疗组术中出血量为(60.8±20.6)mL,对照组术中出血量为(112.9±25.7)mL,治疗组术中出血量明显少于对照组( $P<0.01$ ),治疗组的平均手术时间为(75±15)min,对照组的平均手术时间为(95±20)min,治疗组时间少于对照组( $P<0.01$ ),差异显著,具有统计学意义。见表1。

表1 两组平均出血量、手术时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	平均出血量(mL)	手术时间(min)
治疗组	35	60.8±20.6**	75±15**
对照组	35	112.9±25.7	95±20

与对照组比较,\*\* $P<0.01$ 。

## 2.2 治疗组术前及术后第1天血小板数量和凝血功能指标比较

数据差异无显著( $P>0.05$ ),无统计学意义。见表2。

表2 治疗组术前及术后1d血小板数量及凝血功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

时间	血小板( $10^9/L$ )	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)
术前	183±62	11.1±0.8	17.1±4.8	34.7±5.2	2.42±0.35
术后1d	178±67	11.2±0.5	16.7±4.2	33.5±4.7	2.31±0.26

## 3 讨论

近年来阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)发病呈直线上升趋势),悬雍垂腭咽成形术(UPPP)是目前针对OSAHS患者最为常见有效的治疗方法,OSAHS患者由于咽喉局部脂肪堆积导致咽腔狭窄、标志不清,全麻气管导管的放置导致手术操作空间更加狭小,长期低氧高碳酸血症影响,OSAHS患者咽部呈慢性炎性改变,术中易于出血,能否有效地控制术区的出血成为UPPP手术成功的一个关键因素,因此选择安全有效的止血药物,减少术中出血,保持术野清晰,缩短手术操作时间,回避手术风险,确保手术成功。

尖吻蝥蛇又称蕲蛇、五步蛇、中华蝥等,是亚洲地区著名的蛇种,尤其在中国更是自古以备受重视而炮制入药。药用尖吻蝥蛇性甘、温,归肝经,有祛风止痛通络止血功效<sup>[6]</sup>。

注射用尖吻蝥蛇血凝酶是北京康辰医药股份有限公司长期研究,从我国特有蛇种尖吻蝥蛇体内的毒液研制出的新一代临床止血药。其采用全球领先的蛇毒单体提纯技术,使单一组分纯度到达99%,其止血作用机制是在出血局部激活纤维蛋白原释放纤维蛋白肽A(FpA),形成纤维蛋白单体,纤维蛋白单体聚集形成多聚体,利用出血局部凝血酶产生的FXⅢa通过共价交联形成稳定的纤维蛋白凝块而加速止血;同时缓慢释放纤维蛋白肽B(FPB)以加强其止血作用<sup>[7-8]</sup>。而在血管内,saculin不激活FXⅢ,同时saculin作为单一成分,不含FX和凝血酶原激活剂,不会导致凝血瀑布的激发放大,从而其在体内不会引起血管内栓塞、弥漫性血管内凝血等并发症。Saculin的止血作用即高效又安全<sup>[9-10]</sup>。

本研究中,治疗组术中出血量、平均手术时间均优于对照组,与对照组相比差异显著,具有统计学意义( $P<0.01$ ),表明术前注射尖吻蝥蛇血凝酶的确可以减少UPPP手术中的出血,有较好的止血效果,净化术野,方

便手术操作,缩短手术时间,降低手术风险,利于患者的康复。治疗组所有患者的凝血功能无明显影响,其手术前与手术后1d血小板数量和凝血功能各项指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗组所有患者未发现任何全身及局部的不良反应,对肝肾功能、血尿常规及其他生命体征无明显影响。这充分表明尖吻蝥蛇血凝酶具有高效、快速、安全、方便等特点,能明显缩短凝血时间,减少出血量<sup>[11]</sup>是一种安全有效的新型止血药物<sup>[9-12]</sup>,值得在临床中推广和应用。

### 参考文献:

- [1] Patel AD, Cohen Z. Inflammation and obstructive sleep apnea: thinking outside of the fat [J]. Respiration, 2008, 76(4): 375-376.
- [2] Gutlal SS. Conservative treatment of obstructive sleep apnea: a case report [J]. N Y State Dent J, 2008, 74(5): 57-59.
- [3] 郭新刚, 马小玲. 2006-2008年我国止血药市场分析 [J]. 中国药房, 2010, 21(1): 9-11.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(5): 195-198.
- [5] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(3): 95-96.
- [6] 高学敏, 王永炎, 颜正华. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 202.
- [7] 吕慧敏, 李长龄, 张翠兰, 等. 尖吻蝥蛇血凝酶的止血作用及其作用机制的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(4): 863-885.
- [8] 石光, 庞建新, 孔焕育, 等. 尖吻蝥蛇血凝酶药效评价及作用机制 [J]. 中国新药杂志, 2010, 18(19): 1706-1709.
- [9] 王睿, 方翼, 裴斐, 等. 静脉注射尖吻蝥蛇血凝酶在中国健康志愿者的药代动力学 [J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(4): 422-425.
- [10] 米鹏程, 黄莹, 孔焕育, 等. 尖吻蝥蛇血凝酶止血作用的机制 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(11): 1315-1319.
- [11] Wei JM, Zhu MW, Zhang ZT, et al. A multicenter, phase III trial of hemocoagulase Agkistrodon: hemostasis, coagulation, and safety in patients undergoing a abdominal surgery [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 23(5): 589-593.
- [12] 王睿, 方翼, 裴斐, 等. 静脉注射尖吻蝥蛇血凝酶 I 期临床耐受性研究 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(1): 131-133.

(稿件修回日期: 2017-11-01 编辑: 任婕)