

· 论著 ·

内镜下注射蛇毒血凝酶对上消化道出血凝血功能及血液流变学的影响

黄林

(四川省攀枝花市中心医院消化内科, 四川 攀枝花 617067)

[摘要]【目的】探讨内镜下注射蛇毒血凝酶对上消化道出血患者凝血功能及血液流变学的影响。【方法】选择2015年7月至2016年6月本院收治的上消化道出血患者136例为研究对象,随机分为观察组和对照组各68例。对照组采用内镜下喷洒和注射1:10000肾上腺素,观察组在对照组的基础上注射蛇毒血凝酶,比较两组止血效果、凝血功能、血液流变学、不良反应等指标。【结果】观察组治疗有效率为95.59%明显高于对照组的85.29%,手术率为1.47%明显低于对照组的10.29%(均 $P < 0.05$);治疗3d,观察组患者凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)明显短于对照组,血小板(PLT)、纤维蛋白原(FIB)明显高于对照组(均 $P < 0.05$),全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积明显高于对照组,血沉明显低于对照组(均 $P < 0.05$);两组腹痛加重、发热等并发症比较无统计学意义(7.35% vs 4.41%, $P < 0.05$)。【结论】内镜下注射蛇毒血凝酶有助于提高上消化道出血患者止血效果,降低手术率,其机制可能与改善患者凝血功能、调节血液流变学等因素有关。

[关键词] 胃肠出血/药物治疗; 药用制剂

Effect of Endoscopic Injection of Snake Venom Hemocoagulase on Coagulation Function and Hemorheology in Upper Gastrointestinal Hemorrhage

HUANG Lin (Department of Gastroenterology,

Panzhihua Central Hospital, Sichuan Province, 617067)

[Abstract]【Objective】To investigate the effect of endoscopic injection of snake venom hemocoagulase on coagulation function and hemorheology in patients with upper gastrointestinal hemorrhage.【Methods】One hundred and thirty-six patients with upper gastrointestinal bleeding admitted to our hospital from July 2015 to June 2016 were selected as the study subjects, and randomly divided into observation group and control group with 68 cases in each group. The control group was sprayed and injected with 1:10000 epinephrine under endoscope. The observation group was injected with snake venom hemocoagulase on the basis of the control group. The hemostatic effect, coagulation function, Hemorheology and adverse reactions were compared between the two groups.【Result】The effective rate of the observation group was 95.59% higher than 85.29% of the control group, and the operative rate was 1.47% lower than 10.29% of the control group (all $P < 0.05$); after 3 days of treatment, the prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (APTT) of the observation group were significantly shorter than those of the control group, and the platelet (PLT) and fibrinogen (FIB) were significantly higher than those of the control group (all $P < 0.05$). High shear viscosity, whole blood low shear viscosity and hematocrit were significantly higher than those of the control group, and ESR was significantly lower than those of the control group (all $P < 0.05$). Complications such as abdominal pain and fever in the two groups had no statistical significance (7.35% vs 4.41%, $P < 0.05$).【Conclusion】Endoscopic injection of snake venom hemagglutinin can improve the hemostatic effect and reduce the operation rate in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. The mechanism may be related to the improvement of blood coagulation function and the regulation of hemorheology.

[Key words] Gastrointestinal Hemorrhage/DT; Pharmaceutical Preparations

[中图分类号] R574.64 [文献标识码] A [doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2019.06.006][文章编号] 1671-7171(2019)06-1056-04

上消化道出血是指屈氏韧带以上消化道出血,临床主要表现为呕血与黑便,是临床常见消化道急症,病死率高达8%~13.7%^[1]。内镜下在清洗病灶的同时喷洒和注射缩血管药和止血剂,达到迅速止血的目的,可有效降低上消化道患者手术率及病死

率^[2]。局部注射肾上腺素可快速收缩黏膜下血管、促进血小板聚集,但作用时间较短,再出血率较高^[3]。蛇毒血凝酶具有类凝血酶与类凝血激酶的作用,是一种靶向性止血药物。两者联合应用文献报道很多,治疗效果值得肯定,但具体作用机制尚不十

分清楚。本研究探讨内镜下注射蛇毒血凝酶对上消化道出血患者凝血功能及血液流变学的影响,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2015年7月至2016年6月本院收治的上消化道出血患者136例为研究对象,采用随机数表法分为观察组和对照组各68例。观察组:男46例,女22例;年龄32~72(46.58±6.12)岁;发病原因:食管炎出血2例,食管癌出血9例,消化性溃疡出血35例,糜烂性胃炎出血8例,应激性溃疡出血4例,胃癌病出血10例。对照组:男50例,女18例;年龄30~68(45.72±5.65)岁;发病原因:食管炎出血3例,食管癌出血8例,消化性溃疡出血36例,糜烂性胃炎出血9例,应激性溃疡出血3例,胃癌病出血9例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:①均符合非食管胃底静脉破裂出血上消化道出血诊断标准,且经胃镜检查确诊^[4];②年龄30~72岁;③本研究经医院伦理委员会批准(批准文号KY2015-10),告知研究事项后所有患者或家属均签署知情同意书。排除标准:①严重肝、肾功能障碍者;②伴有血液系统疾病者;③变应性反应体质者。

1.2 方法 所有患者在插镜前均采取全身静脉麻醉。对照组采用内镜下喷洒和注射盐酸肾上腺素注射液[远大医药(中国)有限公司,批准文号:国药准字H42021700,规格:1 mg:1 mL]喷洒、清洗,于出血部位或断端血管多点注射肾上腺素,2毫升/处,1次/日,总量不超过20 mL。观察组采用内镜下注射蛇毒血凝酶与盐酸肾上腺素注射液:先用肾上腺素喷洒、清洗,于出血周围多点注射肾上腺素,后于出血部位周围或断端血管内注射蛇毒血凝酶注射液[兆科药业(合肥)有限公司,批准文号:国药准字H20060895,规格1 mL:IU]1~2 kU/d,如有裸露血管,且出血量大时,可在血管断端注射肾上腺素,同时用小纱球蘸蛇毒血凝酶压迫止血。

1.3 观察指标 ①凝血功能:治疗前和治疗3 d,采集两组患者空腹静脉血4 mL取血清,采用法国STAGO公司STA-R Evolution全自动血凝仪检测血浆凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、血小板(PLT)、纤维蛋白原(FIB)等。②血液流变学:治疗前和治疗3 d,采用上海医科大学生物物理教研室LIANG-100血液比粘度计测量全血高切黏度、全血低切黏度、血沉、红细胞压积等指标。③临床疗效:治疗24 h内,无呕血与黑便,出

血停止,生命体征平稳为显效;治疗48 h内,呕血与黑便明显减少,72 h内出血停止,生命体征平稳为有效;治疗72 h后仍有活动性出血为无效,治疗无效者,进行第2次止血或手术止血。有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。④并发症。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验;计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组有效率为95.59%(65/68),明显高于对照组的85.29%(58/68),手术率为1.47%(1/68)明显低于对照组的10.29%(7/68),差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.168, 4.781, P < 0.05$),见表1。

表1 两组上消化道出血患者临床疗效比较(例,%, $n = 68$)

组别	临床疗效			第2次止血	手术
	显效	有效	无效		
观察组	57(83.82)	8(11.76)	3(4.41)	2(2.94)	1(1.47)
对照组	35(51.47)	23(33.82)	10(14.71)	3(4.41)	7(10.29)
Z/ χ^2		16.288		0.208	4.781
P		0.000		0.724	0.016

2.2 两组患者治疗前后凝血功能指标比较 治疗前,两组患者PT、APTT、PLT、FIB比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗3 d,两组患者PT、APTT明显短于同组治疗前,PLT、FIB明显高于同组治疗前(均 $P < 0.05$),且观察组患者PT、APTT明显短于对照组,PLT、FIB明显高于对照组(均 $P < 0.05$),见表2。

表2 两组上消化道出血患者治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s, n = 68$)

组别	时间	PT(s)	APTT(s)	PLT($\times 10^9/L$)	FIB(g/L)
观察组	治疗前	22.45±4.12	61.21±8.32	41.36±5.45	242.12±36.45
	治疗3 d	13.26±2.14 ¹⁾²⁾	32.45±5.12 ¹⁾²⁾	68.54±9.12 ¹⁾²⁾	320.45±50.12 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	21.86±3.65	60.45±8.24	42.12±5.53	243.54±35.47
	治疗3 d	17.02±3.21 ¹⁾	40.21±6.25 ¹⁾	59.42±7.12 ¹⁾	286.56±45.65 ¹⁾

1)与同组治疗前比较; $P < 0.05$;2)与对照组比较; $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 治疗前,两组患者全血高切黏度、全血低切黏度、血沉、红细胞压积比较无统计学意义($P > 0.05$);治疗3 d,两组患者全血高切黏度、全血低切黏度、红细胞压积明显高于同组治疗前,血沉明显低于同组治疗前(均 $P < 0.05$),观察组全血高切黏度、全血低切黏

度、红细胞压积明显高于对照组,血沉明显低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组上消化道出血患者治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s, n = 68$)

组别	时间	全血高切黏度	全血低切黏度	血沉 (mm/h)	红细胞压积 (%)
观察组	治疗前	3.64±0.64	1.50±0.21	44.22±6.12	35.62±5.24
	治疗 3 d	4.41±0.75 ¹⁾²⁾	1.71±0.16 ¹⁾²⁾	21.45±3.24 ¹⁾²⁾	45.56±6.12 ¹⁾²⁾
对照组	治疗前	3.71±0.66	1.51±0.18	43.65±6.23	35.65±5.36
	治疗 3 d	4.08±0.72 ¹⁾	1.64±0.15 ¹⁾	32.45±4.12 ¹⁾	40.21±5.52 ¹⁾

1) 与同组治疗前比较: $P < 0.05$; 2) 与对照组比较: $P < 0.05$

2.4 两组并发症比较 两组均未发生穿孔等严重并发症。观察组发生腹痛加重 4 例,发热 1 例,对照组发生腹痛加重 2 例,发热 2 例,均为轻度。观察组与对照组并发症比较,差异无统计学意义(7.35% vs 4.41%, $\chi^2 = 0.531, P > 0.05$)。

3 讨论

上消化道出血是消化内科常见疾病之一,非静脉曲张性出血是上消化道出血的常见类型,约占上消化道出血的 85% 左右^[5]。临床治疗原则为迅速诊断、及时止血。传统静脉给药疗效差、止血慢^[6]。随着内镜技术的发展和普及,内镜下喷洒、注射止血已成为治疗上消化道出血的首选方法。内镜下直接用药物喷洒或冲洗出血病灶,寻找出血部位,并将止血药物注射于出血部位及周围,有效止血率可达 80%~100%^[7]。

肾上腺素、蛇毒凝血酶均为内镜下喷洒和注射的常用止血药物。肾上腺素兼具 α 受体与 β 受体激动作用,内镜下局部黏膜下注射肾上腺素可有效收缩黏膜下血管,促进血小板聚集与血栓形成,也能通过黏膜下组织肿胀的方式压迫收缩微小血管,而且极少引起组织损伤,但作用时间仅为 30~60 min,易诱发再出血^[8]。蛇毒凝血酶是从蛇毒中分离提纯的凝血酶素,含有蛇毒类凝血酶、磷脂依赖性凝血因子 X 激活物两种有效成分,均具有类凝血酶与类凝血酶样作用。相关研究表明,蛇毒凝血酶为一种靶向性止血用药。血管受损时,蛇毒类凝血酶可水解纤维蛋白原、释放纤维蛋白肽 A,成为一种可溶性纤维蛋白单体,促进血小板凝聚与凝血酶活化^[9];而且在血小板暴露磷脂反应表面的前提下,蛇毒凝血酶能将聚集于磷脂表面凝血因子 X 激活成凝血因子 X a,后 X a 与凝血因子 Va、Ca²⁺、血小板磷脂共同作用形成凝血酶原激活物复合物,促使凝血酶原活化为

凝血酶。相关研究表明,肾上腺素联合蛇毒凝血酶内镜下注射可提高上消化道出血患者止血疗效^[10],本文研究结果也支持这一观点。

非静脉曲张性上消化道出血患者凝血功能障碍机制尚不清楚,可能与组织损伤、炎症反应、酸中毒、血灌注不足等因素有关^[11]。蛇毒凝血酶通过作用于凝血因子 X 生成 X a,从而影响外源性凝血系统发挥止血作用^[12];也有学者研究认为,蛇毒凝血酶因自身类凝血酶样作用,可促进出血部位血小板聚集,也可促进纤维蛋白原转变为纤维蛋白原单体,聚合成难溶性纤维蛋白^[13];而且蛇毒凝血酶还兼具类凝血酶原激活物的功能。PT、APTT、PLT、FIB 均是反应凝血功能的有效指标,相关研究表明,上消化道出血患者 PT、APTT 较正常人群明显延长,PLT、FIB 明显降低^[14]。本文研究中,治疗 3 d 时,观察组患者 PT、APTT 明显短于对照组,PLT、FIB 明显高于对照组,提示蛇毒凝血酶联合肾上腺素内镜下注射治疗有助于纠正上消化道出血患者凝血功能障碍,改善凝血功能。凝血功能的改善可直接影响着患者血液流变学的变化,

[参 考 文 献]

[1] 张婧.重庆市江津地区 2011-2015 年 908 例上消化道出血患者临床特征分析[J].重庆医学,2017,46(21):2993-2994,3012.

[2] 匡大鹏.内镜下不同止血方式治疗急性非静脉曲张上消化道出血的回顾性分析[J].现代消化及介入诊疗,2017,22(3):346-348.

[3] Lee SH, Jung JT, Lee DW, et al. Comparison on endoscopic hemoclip and hemoclip combination therapy in non-variceal upper gastrointestinal bleeding patients based on clinical practice data: is there difference between prospective cohort study and randomized study [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2015, 66(2): 85-91.

[4] 陆再英,钟南山.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:387-395.

[5] 中华内科杂志编委会,中化消化杂志编委会,中华消化内镜杂志编委会等.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2014,杭州)[J].中华内科杂志,2014,48(10):891-894.

[6] Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline [J]. *Endoscopy*, 2015, 47(10): 41-46.

[7] 周家仍,徐莉,罗旋.内镜引导下联合注射肾上腺素与喷洒超微大黄粉治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效分析[J].中国内镜杂志,2015,21(10):1069-1072.

[8] 郭佳.金属钛夹联合肾上腺素和立止血内镜下局部注药对消化性溃疡出血的疗效观察[J].现代消化及介入诊疗,2016,21(3):390-393.

(下转第 1062 页)

虑胎儿各系统发育较为成熟,经超声心动图确诊后均予以终止妊娠,患儿出生后建立自主肺循环系统,出生后24h、出生后3个月肺动脉压力降低,三尖瓣反流减少或者消失,结果说明超声心动图应用于胎儿导管早闭及狭窄的诊断价值较大,值得广泛应用于临床。但是本次研究纳入对象为妊娠孕中晚期,对于妊娠早期的诊断价值尚不明确,需后续研究进一步证实。

[参 考 文 献]

[1] Miranović V. The Incidence of congenital heart disease: previous findings and perspectives [J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2014, 142(3-4):243-248.

[2] Rosano A, Botto LD, Botting B, et al. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2000, 54(9):660-666.

[3] 吴本清, 闫玉琴, 汪青. 新生儿动脉导管关闭时间及其对心功能的影响 [J]. *中华全科医学*, 2011, 09(4):625-626.

[4] 李永康, 黄嘉本. 彩色多普勒超声诊断在胎儿先天性心脏病筛查的临床应用价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(1):115-117.

[5] Uda Y, Cowie B, Kluger R. Comparison of preoperative and intraoperative assessment of aortic stenosis severity by echocardiography [J]. *BJA*, 2017, 118(5):699-704.

[6] Rehman R, Marhisham MC, Alwi M. Stenting the complex patent ductus arteriosus in tetralogy of Fallot with pulmonary atresia: challenges and outcomes [J]. *Future Cardiol*, 2017, 14(1):55-73.

[7] Romagnoli V, Pedini A, Santoni M, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants born before 30 weeks' gestation: high rate of spontaneous closure after hospital discharge [J]. *Cardiol Young*, 2018, 28(8):995-1000.

[8] Slaughter JL, Reagan PB, Newman TB, et al. Comparative effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment vs no treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(3):e164354.

[9] Krzeszowski W, Wilczyński J, Grzesiak M, et al. Prenatal

sonographic diagnosis of premature constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal self-medication with benzydamine hydrochloride: report of 3 cases and review of the literature [J]. *J Ultrasound Med*, 2015, 34(3):531-535.

[10] Zielinsky P, Manica JL, Piccoli AL Jr, et al. Fetal ductal constriction caused by maternal ingestion of green tea in late pregnancy: an experimental study [J]. *Prenat Diag*, 2012, 32(10):921-926.

[11] Ishida H, Kawazu Y, Kayatani F, et al. Prognostic factors of premature closure of the ductus arteriosus in utero: a systematic literature review [J]. *Cardiol Young*, 2016, 27(4):634-638.

[12] 温伊莉. 超声血流参数预测早产儿动脉导管早期自然关闭的价值 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2018, v.24(02):40-43.

[13] 邝海燕, 王文韬, 田艾军, 等. 产前超声诊断胎儿动脉导管提前收缩或早闭的病例分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, v.30(30):5256-5257.

[14] Lei W, Fan M, Wang M, et al. Right heart dilatation in a fetus with an abnormal foramen ovale valve: an indicator of interatrial communication restriction. [J]. *Med Ultrason*, 2018, 20(2):213-220.

[15] Luxford JC, Arora N, Ayer JG, et al. Neonatal Ebstein Anomaly: A 30-year Institutional Review [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 29(2):206-212.

[16] Kajimura I, Akaike T, Minamisawa S. Lipopolysaccharide Delays Closure of the Rat Ductus Arteriosus by Induction of Inducible Nitric Oxide Synthase But Not Prostaglandin E₂ [J]. *Circ J*, 2016, 80(3):703-711.

[17] Ali S, El Sisi A. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus in children weighing 10 kg or less: Initial experience at Sohag University Hospital. [J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2016, 28(2):95-100.

[18] 刘涛, 邓薇, 周淑萍, 等. 胎儿动脉导管早闭或狭窄的超声诊断 [J]. *临床超声医学杂志*, 2009, 11(6):418-419.

[19] Lopes LM, Carrilho MC, Francisco RP, et al. Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(4):638-645.

(本文编辑:詹道友) [收稿日期] 2019-05-05

(上接第1058页)

[9] 严明科, 鲍磊, 王迎新, 等. 白眉蛇毒血凝酶联合泮托拉唑在上消化道出血患者中的作用机制研究 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(3):345-348, 352.

[10] 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.

[11] 王学伟, 徐小青, 范伏岗, 等. 消化性溃疡出血患者血浆凝血因子活性变化及其临床意义 [J]. *中国临床医学*, 2017, 24(4):

627-629.

[12] 李渭敏, 梁幸甜, 李云. 蛇毒血凝酶用于宫颈癌根治术凝血的效果 [J]. *广东医学*, 2015, 36(19):3045-3046.

[13] 朱延安, 金剑英, 张法标, 等. 蛇毒血凝酶对老年外科止血的临床效果探讨 [J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 35(3):100-102.

[14] 汤辉. 合理使用成分血在上消化道出血输血治疗中的应用效果 [J]. *临床合理用药*, 2017, 10(10C):155-156.

(本文编辑:师晓阳) [收稿日期] 2018-07-23