

注射用白眉蛇毒血凝酶致严重低纤维蛋白原血症1例

姚敦卫¹, 农丽丹², 黄钜略³

(1.广西省百色市人民医院消化内科, 广西 百色 533000;

2.广西省百色市妇幼保健院儿保科, 广西 百色 533000;

3.广西省百色市人民医院检验科, 广西 百色 533000)

【关键词】白眉蛇毒血凝酶; 注射用; 低纤维蛋白原血症

【中图分类号】R55

【文献标识码】A

【文章编号】ISSN.2095-8242.2020.12.170.02

DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2020.12.101

1 病例

患者女, 62岁, 因“间断解黑便16天, 再发伴呕血2天”于2019-04-03收入我院消化内科住院。患者于16天前出现解黑便现象, 3-4次/日, 当时无呕血现象, 到当地县医院住院, 行胃镜检查后诊断“胃溃疡并上消化道出血 失血性贫血”等, 经过10天“抑制胃酸分泌、止血”等治疗(具体用药不详)后已无解黑便现象, 病情好转出院。但入我院前2天再次出现解黑便现象1次, 伴有呕吐咖啡样物1次, 伴有乏力、头晕、心悸, 偶有腹痛, 无胃寒发热、咯血、血尿等其它特殊不适现象。既往有“感冒、头痛”现象, 多自行服用“尼美舒利”等药物后缓解; 个人史、家族史无特殊。入院时查体: 生命征正常, 神清, 精神一般, 外周血红细胞容量减少, 全身浅表淋巴结、心肺功能均处于正常状态。腹平软, 未出现疼痛症状, 听诊显示肠鸣音正常, 肝脾肋下呈移动性浊音阴性。双下肢轻度凹陷性水肿。入院时初步诊断: 1.胃溃疡并出血。入院当日04-03查凝血功能: 纤维蛋白(原)降解产物(FDP) 5.56 ug/ml, 纤维蛋白原(Fib) 2.47 g/L; 急诊胃镜: 1.贲门多发浅溃疡(并血管裸露) 2.浅表性胃炎。胸腹部CT: 1.右肺中叶内段及左肺下叶后基底段纤维化灶。2.两侧胸膜腔少量积液。3.肝S6小囊肿。入院当日即给予禁食、抑酸(艾司奥美拉唑40 mg 静推 q12h)、止血(白眉蛇毒血凝酶 静推 2 U q12h)、输红细胞纠正贫血及补液等对症支持治疗。患者入院后第3天开始已解黄色大便, 提示病情好转。但04-08开始再次出现解暗红色血便现象, 当日复查凝血功能: 凝血酶原时间>180 s部分凝血活酶时间>180 s凝血酶时间33.40 s纤维蛋白原0.17 g/L。急请血液专科会诊后考虑为注射白眉蛇毒血凝酶所致继发性纤维蛋白原缺乏症, 遂立即停止使用白眉蛇毒血凝酶, 并加强抑酸、止血(氨甲环酸 1 g bid)、降低内脏血管压力(特利加压素)、补

充凝血因子(输冷沉淀28 U、维生素K1肌注10 mg bid)、纠正贫血(输红细胞10.5 U)、营养补液等治疗, 至04-12患者已无呕血、解血便等现象, 复查凝血功能: 凝血酶原时间11.60 s部分凝血活酶时间24.60 s凝血酶时间20.30 S纤维蛋白原2.46 g/L, 提示纤维蛋白原恢复正常, 04-13患者出院, 出院诊断: 1.上消化道出血 失血性贫血 2.贲门溃疡 3.慢性浅表性胃炎 4.继发性纤维蛋白原缺乏症。患者出院1个月后电话随访, 病人一般情况好, 生活正常, 无消化道出血或其他脏器出血等表现。

2 讨论

急性非静脉曲张性上消化道出血(ANVUGIB)属于消化内科常见疾病, 能否及时有效的进行治疗将决定着患者的预后, 甚至挽救生命。本例患者为62岁老年女性, 结合有呕血、解黑便现象及胃镜等检查, 诊断ANVUGIB(消化性溃疡并出血)明确, 入院后即予积极的药物治疗, 出血症状一度停止, 但药物维持巩固治疗下短期内再次出血, 并且Fib呈进行性下降至缺乏, 最后考虑低纤维蛋白原血症所致的消化道出血。Fib缺乏的主要原因有: 1.先天性Fib合成缺乏, 如遗传性Fib缺乏症; 2.继发性Fib缺乏, 包括Fib溶解酶水解Fib、严重的肝实质损伤和手术后^[1]。患者入院时Fib正常, 因此, 先天性Fib合成缺乏可以排除。继发性原因方面, 患者近期内并无严重外伤或者相关手术病史, 因此也不考虑。因此怀疑是由药物引起的Fib溶解过度导致继发性Fib减少。而至于是什么药物所致, 在所使用的药物中只有白眉蛇毒血凝酶可导致Fib减少, 初步怀疑是白眉蛇毒血凝酶导致。因此我们立即停用该药物, 并且予以适当的对症处理, 4天后再次复查Fib基本恢复正常, 这就更支持了是由药物引起的继发性Fib缺乏。因此我们可以认定是蛇毒血凝酶导致的低纤维蛋白原血症。

白眉蛇毒血凝酶在我国广泛应用于止血治疗中，其是一种常用止血药物，主要的止血可能机制包括：成分中含有类凝血酶、类凝血激酶，两种均为相似的酶作用物，在 Ca^{2+} 作用下能活化因子V、VII、VIII，并刺激血小板凝集；另一方面，类凝血激酶在血小板因子III作用下，可促使凝血酶原转化为凝血酶，同时也可活化因子V，并影响因子X，从而促进血小板聚集及加速血小板止血栓形成^[2]。有学者等进行白眉蛇毒血凝酶与泮托拉唑联合应用于上消化道出血的临床观察研究，结果显示治疗有效率较高^[3]。因此，该例病人使用白眉蛇毒血凝酶应该是没有用药错误的。但为何患者会出现继发性的低纤维蛋白原血症？

蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症原因及机制进行分析，认为：蛇毒类凝血酶是从巴西矛头蝮蛇的毒液中分离、精制而成的酶类止血剂，不含神经毒素及其它毒素，能够影响血纤维蛋白原A α 链及转化物，从而降低纤维蛋白单体转化量，通过单体聚合-多聚体分解，纤维蛋白原将会被网状内皮系统清除而影响含量，能够促进抗凝。对于年龄>60岁，伴有消化道出血或凝血功能障碍的患者而言，自身凝血功能异常，机体会在短时间内消耗大量纤维蛋白原，给予蛇毒血凝酶治疗后药效无法完全发挥，再加之药物作用下会加大纤维蛋白原消耗量，引发恶性循环，造成血浆中凝血因子浓度均明显下降，且难以升高^[4]。因此用药过程中要注意结合患者的年龄特点、身体健康状态适当调整方案，对于合并凝血功能障碍的高龄患者而言，一定要加强药物不良反应监测，同时注意用药剂量调整，因蛇毒血凝酶长期服用会影响血浆中纤维蛋白原含量，所以给药方案一定要遵循“个体化、循序渐进”原则。因此，我们可以认为该例患者使用白眉蛇毒血凝酶出现低纤维蛋白原血症的可能原因为：
1. 高龄患者使用该药更易发生该严重不良反应；2. 患

者从入院至出现低纤维蛋白原血症间隔5天，超过了推荐使用天数3天；3. 使用过程中未能及时监测凝血功能，早期发现凝血异常阻止其进一步恶化，最终导致低纤维蛋白原血症。

综上所述，我们可以推断临床使用白眉蛇毒血凝酶进行止血治疗应该有一定效果，大多数时间也是安全的。但是在上消化道出血病人中是否必须或者常规使用该药仍然值得商榷，毕竟上消化道出血的临床指南及共识里面并未推荐常规使用止血药物，指南提出：尚未证实有效性及安全性的ANVUGIB治疗药物，临床不作为主推药物，对于凝血功能正常的患者，一定要结合患者的出血原因针对性选择药物。如果使用蛇毒血凝酶产生低纤维蛋白原血症，最首要最基本方法是立即停用该药，治疗关键在于提升患者血浆中纤维蛋白原含量，如新鲜冰冻血浆、冷沉淀及冻干人纤维蛋白原。目前学界关于蛇毒血凝酶的确切机制及依据仍待大数据研究支持。若临床上需要使用该药，该如何正确使用剂量及疗程，如何有效及时监测及避免发生严重不良反应更加值得我们深入探讨和规范。

参考文献

- [1] 羊波,石大伟,郑造乾.一例血凝酶制剂致低纤维蛋白原血症患者的药学监护[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(8):932-936.
- [2] 陈正彦.内镜下金属钛夹联合黏膜下注射白眉蛇毒血凝酶对上消化道出血患者成功止血率及预后的影响[J].内蒙古医学杂志,2017,49(8):909-911.
- [3] 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.
- [4] 吕天益.白眉蛇毒血凝酶致支气管扩张咯血患者低纤维蛋白原血症5例分析[J].中国处方药,2018,16(10):53-54.