

DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201504008

· 论 著 ·

尖吻蝮蛇血凝酶在慢性鼻窦炎 FESS 手术中的止血效果和安全性分析

夏 炎¹, 魏宏权²

(1. 中国医科大学附属第四医院 耳鼻咽喉科, 辽宁 沈阳 110032; 2. 中国医科大学附属第一医院 耳鼻咽喉科, 辽宁 沈阳 110001)

摘 要: **目的** 分析尖吻蝮蛇血凝酶 (haemocoagulase agkistrodon, HCA, 商品名苏灵) 在双侧慢性鼻 – 鼻窦炎症伴鼻息肉 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRS_wNP) 患者 FESS 手术中的止血效果和安全性。**方法** 采取双盲和随机对照的方法, 将 50 例手术患者随机分为试验组 A 组 (25 例), 术前半小时静注尖吻蝮蛇血凝酶 2 U; 对照组 B 组 (25 例), 术前半小时静注生理盐水作为安慰剂模拟尖吻蝮蛇血凝酶。记录术中出血量、单位时间出血量, 并于术前及术后第 1 天观察对比凝血功能、血常规和肝肾功能等安全性指标。**结果** 实验组出血量及单位时间出血量均明显少于对照组 ($P < 0.05$); 在凝血功能及肝肾功能等方面, 两组结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 实验组、对照组血常规的变化均存在差异, 但应用 HCA 的差异并不以血常规形式体现。**结论** 尖吻蝮蛇凝血酶对慢性鼻窦炎手术切口有较好的止血效果和安全性。

关 键 词: 尖吻蝮蛇血凝酶, 慢性鼻窦炎 FESS 手术, 止血性, 安全性
中图分类号: R675.9; R977.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007 – 1520(2015)04 – 0296 – 04

Hemostatic efficacy and safety of hemocoagulase agkistrodon in functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis

XIA Yan, WEI Hong-quan

(Department of Otolaryngology, the Fourth Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110032, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the hemostatic efficacy and safety of hemocoagulase agkistrodon in functional endoscopic sinus surgery (FESS) for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSWNP). **Methods** This was a randomized, double-blind, placebo controlled study. 50 patients suffering from CRSWNP were randomly divided into group A (experimental group) and group B (control group) equally. Half an hour before operation, 2 U of hemocoagulase agkistrodon was administrated intravenously to each of the group A, while equal volume of normal saline to group B. Their intra-operative blood loss volume, operating time were recorded. Before operation and on the first postoperative day, their blood coagulation function, blood routine and liver function were detected. **Results** The total blood loss volume and volume per hour of the experimental group were significantly less than those of the control group ($P < 0.05$). In terms of blood coagulation function and functions of liver and kidney, the differences between the two groups were statistically insignificant ($P > 0.05$). **Conclusion** Hemocoagulase agkistrodon has preferable hemostatic function in FESS for chronic rhinosinusitis.

Key words: Hemocoagulase agkistrodon; Rhinosinusitis, chronic; Functional endoscopic sinus surgery; Hemostasis; Safety

蛇毒凝血酶是最早由瑞士从巴西矛头蝮蛇中提取的类血凝酶止血剂; 现临床使用较广泛的血凝酶为从美洲矛头蝮蛇中提取并分离的类血凝酶(商品名为立止血)^[1]。而国内却少有独自开发的相关血凝酶。2003 年, 我国从国内特有的尖吻蝮蛇毒中分离纯化出尖吻蝮蛇血凝酶 (haemocoagulase agkistrodon, HCA) 商品名为苏灵。其生理作用与矛头蝮蛇血凝酶相似, 但化学结构大不相同, 是具有双链结构的蛇毒血凝酶^[2]。到目前为止, 尖吻蝮蛇血凝酶

作者简介: 夏 炎, 女, 硕士研究生, 住院医师。
通信作者: 魏宏权, Email: hongquanwei@163.com

是我国上市产品中唯一完成全部氨基酸测序的单一组分的蛇毒血凝酶类药物。在动物实验的小鼠减尾实验中已经证实,HCA 对鼠尾的出血量有良好的止血作用^[3-4]。本文对 50 例手术患者术中出血量、单位时间内出血量和相关生化检查指标的观察和对比,分析尖吻蝥蛇血凝酶在慢性鼻窦炎患者 FESS 手术中的止血效果和安全性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 收集标准 ①患者均患有双侧慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP);②年龄为 18~65 岁;③术前肝、肾功能血常规、凝血功能正常。

1.1.2 排除标准 ①有难以控制的高血压、糖尿病患者;②有心脑血管疾病患者;③必须服用抗凝药物的患者;④有精神系统疾病,如精神分裂、癫痫和酒精依赖的患者;⑤妊娠或哺乳期患者;⑥有过敏病史和过敏体质患者;⑦2 个月内参与其他临床研究或另一临床研究者;⑧BMI 指数>35 的患者。

1.1.3 临床资料 50 例入选患者均来自中国医科大学附属第一医院 2011~2012 年耳鼻咽喉头颈外科。其中男 39 例,女 11 例,年龄 24~67 岁。将患者随机分为两组。实验组 25 例,男 19 例,女 6 例;对照组 25 例,其中男 20 例,女 5 例。

1.2 药品及方法

注射用尖吻蝥蛇血凝酶(商品名:苏灵),规格:每支 1U,批号:20100303,北京康辰药业有限公司生产。术前常规禁食水,入手术室后常规术前准备,于术前 30 min 分别对实验组和对照组的患者静注 HCA 2U 和安慰剂(2 ml 生理盐水),时间约为 1 min。

1.3 指标观察

观察指标包括术毕吸引器中内容物的容量、电动削切钻连接盐水袋内所用盐水的容量、术中冲水量。安全指标包括术前与术后第 1 天测得的血常规:白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白量(HGB)、血小板计数(PLT);肝肾功能:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(T-BIL)、血液尿素氮(BUN)、肌酐(Cr);凝血功能:凝血因子Ⅱ时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血因子Ⅰ时间(FIB)。同时观察手术所用时间,计算单位时间内的术中出血量=术中出血量/手术时间。术中出血量=吸引器中内容物的容量-电动削切钻

连接盐水袋内所用盐水的容量-术中冲水容量。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析,其中术中出血量用 χ^2 分析;单位时间出血量用独立 t 检验;术前与术后的安全指标采用配对 t 检验。计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.5 出血量评价标准

以所有入选患者(包括实验组和对照组)术中单位时间内出血量的平均数 2.46 ml 为标准量,出血量 $\geq$ 标准量为无效,出血量<标准量为有效。

2 结果

2.1 两组患者术中出血量及单位时间出血量的比较

两组患者术中出血量及单位时间出血量的结果比较见表 1。实验组患者术中出血量少于对照组,且差异具有统计学意义($\chi^2=4.61;P=0.024$);实验组单位时间出血量明显少于对照组,差异具有统计学意义($t=5.89,P=0.021$)。

表 1 两组患者术中出血量及单位时间出血量比较(ml)

项目	均数	标准差	$t(\chi^2)$	P
术中出血量				
实验组	179.2	78.5		
对照组	343.4	160	(4.61)	0.024
单位时间出血量				
实验组	1.72	0.66		
对照组	3.21	1.08	5.89	0.021

2.2 两组患者手术前后血常规指标比较

观察两组患者的术前和术后的血常规中 PLT、HGB、WBC 与 RBC 指标,两组术前与术后指标比较见表 2。说明实验组手术前后各指标比较差异具有统计学意义($P<0.05$),对照组手术前后各指标比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组患者血常规指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	WBC (10^9L^{-1})	RBC ($10^{12}L^{-1}$)	HGB ($g\cdot L^{-1}$)	PLT (10^9L^{-1})
术前				
实验组	6.17 $\pm$ 1.67	4.65 $\pm$ 0.39	141.28 $\pm$ 13.73	214.20 $\pm$ 37.71
对照组	6.62 $\pm$ 1.20	4.97 $\pm$ 0.42	146.16 $\pm$ 12.83	193.32 $\pm$ 24.96
术后				
实验组	11.00 $\pm$ 2.30	4.19 $\pm$ 0.38	126.44 $\pm$ 13.01	202.28 $\pm$ 28.55
对照组	12.38 $\pm$ 2.03	4.54 $\pm$ 0.61	130.84 $\pm$ 14.35	196.8 $\pm$ 30.27
$t(t')$	-12.97(-22.16)	8.51(6.35)	7.99(11.69)	2.84(-0.6)
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: t 手术前后实验组比较; t' 手术前后对照组比较

2.3 两组患者手术前后肝肾功能指标比较

观察两组患者的术前和术后的肝肾功能中的 ALT、TBIL、Bun 及 Cr, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明用药前后肝肾功能无差异。见表 3。

表 3 两组患者肝肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)				
分组	ALT ($\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$)	TBIL ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	CR ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
术前				
实验组	17.17 $\pm$ 9.04	13.58 $\pm$ 4.47	5.69 $\pm$ 1.26	72.44 $\pm$ 9.90
对照组	28.20 $\pm$ 12.90	11.63 $\pm$ 2.99	5.43 $\pm$ 1.14	70.4 $\pm$ 9.24
术后				
实验组	16.69 $\pm$ 9.27	14.27 $\pm$ 4.16	6.08 $\pm$ 1.19	72.52 $\pm$ 11.26
对照组	25.00 $\pm$ 11.86	12.41 $\pm$ 3.26	6.37 $\pm$ 1.92	69.68 $\pm$ 9.33

2.4 两组患者手术前后凝血功能指标比较

观察两组患者的术前和术后的凝血功能中的 PT、TT、APTT 及 FIB, 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明用药前后凝血功能无差异, 即对凝血指标不产生影响。见表 4。

表 4 两组患者凝血功能指标比较($s, \bar{x} \pm s$)				
分组	PT	TT	APTT	FIB
术前				
实验组	12.79 $\pm$ 0.88	1.01 $\pm$ 0.06	33.51 $\pm$ 3.48	3.01 $\pm$ 0.72
对照组	12.60 $\pm$ 0.85	1.00 $\pm$ 0.08	34.40 $\pm$ 5.92	3.17 $\pm$ 0.39
术后				
实验组	12.42 $\pm$ 0.76	1.03 $\pm$ 0.08	32.92 $\pm$ 3.15	3.12 $\pm$ 1.00
对照组	12.55 $\pm$ 1.10	1.00 $\pm$ 0.06	33.06 $\pm$ 3.23	3.00 $\pm$ 0.44

3 讨论

鼻内镜手术以其安全、有效、创伤小等优点在耳鼻喉科得到了广泛的开展和应用, 并且逐渐的替代一部分复杂的较为传统的开放性手术。但由于鼻腔解剖结构复杂、手术野范围狭窄、手术部位较深, 所以术中的出血和渗血将对术野的清晰度产生巨大的影响和手术的操作产生很大的困难。如果仅仅依靠术中对血压的控制, 效果不是很理想而且会产生其他的损害。因此止血药物的应用对预防鼻内镜的术中和术后的出血以及渗血具有重要作用。

完整的血管内皮具有多重抗凝作用而使血液维持在液体状态^[5]。但在创伤和手术患者中均有不同程度的血管损伤和失血。大量失血可使凝血因子逐进稀释, 1 倍血容量的失血可使凝血因子降到正常值得 30%, 而 2 倍血容量的失血则降低至正常的 15%^[6-7]。手术时即要减少术中失血同时也要避免

产生血栓等发症。因此, 围手术期的止血管理越来越受到外科医生的重视。

目前临床当中除局部外用外, 异体凝血因子不能用于体内的出血的治疗^[8]。尖吻蝥蛇血凝酶是从我国华南地区常见的蛇种尖吻蝥蛇的毒液中提取的一种血凝酶^[2]。其纯度为 95% 以上, 不含神经毒和其他毒素。HCA 能水解纤维蛋白原的 α 亚基, 使此种纤维蛋白原裂解出 A 肽, 产生纤维蛋白单体 ($\alpha\beta\gamma$)₂, 聚合成纤维蛋白多聚体, 达到止血作用; 而纤维蛋白裂解出 A 肽后, 形成非共价交联使血凝块易溶解^[9]。在对小鼠的剪尾出血实验中^[10], HCA 不能启动 XIII 因子, 也就不能形成不溶性纤维蛋白聚合体, 因此, 不易导致体血栓的形成。由于该药纯度高, 不良反应少, 目前在现有的临床资料报道中仅有 1 例引起过敏性休克的病例^[11]。

目前对 HCA 的临床应用报道大多集中于开放性手术。如在普外科腹部手术^[12]、妇产科手术和先天性心脏病患儿^[13]的手术等。而关于鼻内镜的手术却鲜有报道。该药应用在慢性鼻窦炎的 FESS 手术中没有报道。本研究运用随机对照研究对在慢性鼻窦炎的 FESS 手术中应用 HCA 病例的止血性和安全性进行观察显示: ①应用 HCA 的实验组的出血量及术中单位时间内的出血量少于对照组, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 表明该药对慢性鼻窦炎 FESS 手术有明显的止血效果; ②血常规的各指标变化显示实验组术前与术后指标比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组术前与术后指标比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明尽管手术失血量有差异, 但手术前后血常规检查体现不出这种差异, 这种现象可能和自体造血的启动、禁食水后的血液浓缩等情况有关, 即应用 HCA 并不完全对患者的血常规变化起作用; ③两组患者术前和术后的 ALT、TBIL、Bun 及 Cr 的变化, 用药前与用药后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明 HCA 对肾功能不产生影响, 即对术有着良好的安全性; ④凝血功能术前与术后比较查异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明 HCA 对凝血功能无影响, 即 HCA 用于 FESS 手术有着良好的安全性。总之, 尖吻蝥蛇血凝酶在耳鼻喉科的慢性鼻窦炎的 FESS 手术中有着明显的止血效果和良好的安全性。

参考文献:

[1] 吕慧敏, 李长玲, 董金蝉, 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):883-885.
- [2] 赖伟莘,郭春腾,邓文汉,等. 蝮蛇蛇毒中的一个新的类凝血酶的分纯化与表征[J]. 生命科学研究院,2002,1(3):64-67.
- [3] 王睿,方翼,裴斐,等. 单剂静注尖吻蝮蛇凝血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(6):422-425.
- [4] 王睿,方翼,裴斐,等. 静脉注射尖吻蝮蛇凝血酶 I 期临床耐受性研究[J]. 中国药理学杂志,2005,40(3):131-133.
- [5] Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation;hemostasis and thrombin regulation[J]. Anesth Analg, 2009,108(5):1433-1446.
- [6] Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates[J]. Anesth Analg, 1995,81(2):360-365.
- [7] Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ. Management of masive blood loss;a template guideline[J]. Br J Anaesth, 2000,85(3):487-491.
- [8] 周素芳,钟满森,余清声,等. 尖吻蝮蛇毒类凝血酶促凝作用的研究[J]. 蛇志,1997,9(4):1-5.
- [9] 李峰,钱自亮,王亚平. 尖吻蝮蛇血凝酶减少老年病人全髋关节置换术出血量的临床研究[J]. 大家健康,2012,2(6):7-9.
- [10] 欧光武,李威. 尖吻蝮蛇血凝酶对手术切口止血的有效性及安全性的临床研究[J]. 现代医学生物进展,2010,10(2):274-276.
- [11] 张明勇,袁进. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克[J]. 中国药物应用与检测,2011,10(8):321-322.
- [12] Wei JM, Zhu MW, Zhang ZT, et al. A multicenter, phase III trial of hemocoagulase Agkistrodon;hemostasis, coagulation, and safety in patients undergoingabdominal surgery[J]. Chinese Medical Journal, 2010,123(5):589-593.
- [13] 章征兵,胡华琨,谢维炎. 尖吻蝮蛇血凝酶在先天性心脏病患儿术中应用的安全性及有效性[J]. 中国医药报道,2012,9(16):90-91.

(修回日期:2015-06-04)

· 消息 ·

第 14 期《中耳炎基础及临床研究诊治新进展》 国家继续教育项目暨《眩晕诊疗技术学习班》通知

西安交通大学第二附属医院(西北医院)耳鼻咽喉头颈外科病院及西安交通大学医学院人体解剖与组织胚胎学系联合举办的第十四期国家级继续医学教育项目"中耳炎基础及临床研究诊治新进展"【项目编号:2015-07-01-168(国)】暨《眩晕诊疗技术学习班》【项目编号:2015-58-15024】将于2015年9月19日-27日在西安举办,其中26日-27日为眩晕诊疗技术学习班。学习班由许珉教授主持,采取专家讲课、手术演示、录相观摩等方式进行教学。内容包括:中耳及面神经显微解剖;中耳炎分类、形成机理及病理新进展;各型中耳炎的特点、治疗原则及手术方法;鼓膜穿孔治疗及与中耳炎相关的颞骨侧颅底、面神经及听小骨影像诊断、常见眩晕疾病的诊断和治疗、VEMP技术推广等。将聘请全国知名专家王正敏院士,迟放鲁、孔维佳、高志强、吴皓、殷善开、黄魏宁、庄建华、张道宫等教授来学习班授课交流。

学习班授予国家级继续教育 I 类学分 10 分,省级继续教育学分 3 分。注册费:1000 元(含资料费),尸头训练费:1000 元(限名额 20 人)。食宿统一安排,费用自理。报到时间:2015 年 9 月 18 日,欢迎来电垂询。联系人:张晓彤,杜小滢;电话:029-87679704 13609289780;Email:xjtu2yuanebh@tom.com;报名方式:来电及 Email 均可。

西安交通大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科病院
西安交通大学医学院解剖教研室
2015 年 5 月