

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.022

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.022>

蛇毒血凝酶联合垂体后叶素在经支气管动脉栓塞 治疗咯血中的作用

蒲波

(重庆三峡中心医院呼吸与危重症医学科, 重庆 404000)

[摘要] 目的: 观察蛇毒血凝酶联合垂体后叶素在经支气管动脉栓塞治疗的咯血患者中的作用。方法: 选取2017年5月至2019年12月收治的120例经支气管动脉栓塞治疗的咯血患者按随机数表法分成观察组和对照组, 每组各60例。对照组给予垂体后叶素静脉滴注, 观察组在对照组的基础上给予蛇毒血凝酶。对比两组治疗效果、凝血功能及治疗安全性。结果: 观察组治疗总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组治疗前凝血酶原时间(prothrombin time, PT), 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT), 凝血酶时间(thrombin time, TT)水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组治疗后PT, APTT, TT水平明显低于治疗前, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 观察组治疗后PT, APTT, TT水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 观察组不良反应发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 蛇毒血凝酶联合垂体后叶素能有效提高经支气管动脉栓塞治疗的咯血患者的治疗效果, 且安全性较高。

[关键词] 蛇毒血凝酶; 垂体后叶素; 支气管动脉栓塞术; 气管扩张咯血

Role of venomous hemocoagulase combined with pituitrin in patients with hemoptysis treated with tracheal artery embolization

PU Bo

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

Abstract **Objective:** To observe the role of venomous hemocoagulase combined with pituitrin in patients with hemoptysis treated with transcatheter arterial embolization. **Methods:** From May 2017 to December 2019, 120 patients with hemoptysis treated by bronchial artery embolization were divided into an observation group and a control group according to random digital table method ($n=60$ for each group). The control group was given intravenous drip of pituitary, and the observation group was given snake venom hemocoagulase on the basis of the control group. The therapeutic effect, coagulation function, and safety of the 2 groups were compared. **Results:** The total effective rate of treatment in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-10

通信作者 (Corresponding author): 蒲波, Email: 147561805@163.com

no significant difference in the levels of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time (TT) between the two groups before treatment (all $P>0.05$). The levels of PT, APTT, and TT in the 2 groups were significantly lower than those before treatment (all $P<0.05$). The levels of PT, APTT, and TT in the observation group were significantly lower than those in the control group (all $P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Venomous hemocoagulase combined with pituitary hindleaf can effectively improve the efficacy of hemoptysis patients treated by transbronchial embolization, and reduce the recurrence rate with high safety.

Keywords venomous hemocoagulase; pituitrin; bronchial artery embolization; tracheal dilatation

支气管扩张咯血是临床常见的急症, 大量反复性咯血若未及时采用有效手段进行控制, 容易患者容易面临窒息或失血性休克的风险, 给生命安全带来严重威胁^[1]。支气管动脉栓塞术是治疗支气管扩张咯血最有效的方式, 但远期疗效与栓塞材料和栓塞血管水平有关^[2]。垂体后叶素具有“内科止血钳”之称, 对支气管扩张咯血具有一定的治疗效果^[3]。蛇毒血凝酶为靶向性止血药物, 具有止血安全、迅速的特点^[4]。本研究探讨蛇毒血凝酶联合垂体后叶素在经支气管动脉栓塞治疗的咯血患者中的应用效果, 以期为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2017年5月至2019年12月收治的120例经支气管动脉栓塞治疗的咯血患者作为观察对象。纳入标准: 1)符合《内科学》^[5]中的诊断标准及经支气管动脉栓塞治疗适应证的患者; 2)无智力障碍, 具备接受试验观察的能力的患者; 3)家属及患者对相关情况清楚知晓, 自愿参与试验并签署知情同意书。排除标准: 1)合并严重心肝肾功能障碍者; 2)凝血功能障碍所致的咯血者; 3)糖尿病、甲状腺功能亢进等控制不理想者; 4)近期下肢骨折或关节手术等需要长时间制动者; 5)消化性溃疡患者; 6)对造影剂过敏者; 7)精神类疾病及恶性肿瘤患者; 8)妊娠及哺乳期患者; 9)中途换药物治疗或退出试验者。120例入选患者采用随机数表法分成观察组和对照组, 每组60例。观察组中男30例, 女30例; 年龄35~72(51.39 ± 11.65)岁; 支气管扩张病程2~7(3.28 ± 0.93)年; 咯血量500~750(587.39 ± 38.46) mL/d; 合并糖尿病4例, 肺部感染3例, 肺气肿5例, 甲状腺功能亢进1例。对照组中男31例, 女29例; 年龄35~70(51.12 ± 11.28)岁; 支气管扩张病程2~8(3.235 ± 0.95)年; 咯

血量550~700(581.81 ± 36.29) mL/d; 合并性疾病: 糖尿病3例, 肺部感染3例, 肺气肿6例, 甲状腺功能亢进1例。本研究符合医学伦理学标准, 经重庆三峡中心医院伦理委员会批准后实施。两组年龄、性别等情况比较统计学意义均无差异($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

两组均实施支气管动脉栓塞治疗: 患者取仰卧位, 于右侧腹股沟韧带下1~2 cm股动脉搏动明显的位置作穿刺点, 以2%利多卡因(生产厂家: 北京紫竹药业有限公司, 国药准字: H11022388, 规格: 10 mL/0.2 g)局部浸润麻醉。选择Seldinger技术行股动脉穿刺, 成功后置入5F导管, 并插入至胸主动脉支气管动脉开口区域, 于数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)监视下调整导管头, 待导管尖对准支气管动脉入口后, 推注2 mL非离子对比剂明确为支气管动脉后, 行置管动脉造影术, 明确血管出血征象后, 根据靶血管情况及内径选择栓塞材料行置管动脉栓塞。在整个过程中严密观察患者生命体征, 防止因咯血引起窒息的发生。对照组术后给予垂体后叶素(生产厂家: 上海禾丰制药有限公司; 国药准字: H31022751; 规格: 1 mL:6U)治疗: 1~2 mL/次, 溶于500 mL葡萄糖液中予以静脉滴注, 1次/d, 连续3 d。观察组在对照组的基础上给予蛇毒血凝酶(生产厂家: 锦州奥鸿药业有限责任公司, 国药准字: H20080427, 规格: 2 U/kU)治疗: 每12 h皮下注射1 U, 连续3 d。

1.3 观察指标及判定标准

1)治疗效果参照文献[6-7]拟定评价标准。显效: 治疗结束后咯血停止, 咳嗽、气促等症状消失或偶有存在, 血常规检查无异常。有效: 治

疗结束后咯血量和咯血次数有明显减少,咳嗽、气促等症状有明显减轻,血常规检查无异常。无效:治疗结束后咯血量及咯血次数无明显变化或增加,咳嗽、气促等症状加重,血常规检查明显异常。总有效率=(显效+有效)/例数 \times 100%。
2)凝血功能:包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)。3)治疗安全性:术前、术后分别测定肝肾功能,并记录心慌、腹痛、胸闷等不良反应。

1.4 统计学处理

所有数据均由SPSS18.0软件处理,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,差异性比较采用 t 检验,计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

观察组治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。

2.2 两组凝血功能比较

两组治疗前PT, APTT, TT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后PT, APTT, TT水平明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组治疗后PT, APTT, TT水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表2)。

2.3 两组治疗安全性比较

两组治疗期间均无肝、肾功能损伤发生。观察组不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表3)。

表1 两组治疗效果比较 ($n=60$)

Table 1 Comparison of therapeutic effects between two groups ($n=60$)

组别	显效/[例(%)]	有效/[例(%)]	无效/[例(%)]	总有效/[例(%)]
观察组	32 (53.34)	26 (43.33)	2 (3.33)	58 (96.67)
对照组	27 (45.00)	24 (40.00)	9 (15.00)	51 (85.00)
χ^2	—	—	—	4.90
P	—	—	—	<0.05

表2 两组凝血功能比较 ($n=60, \bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of coagulation function between two groups ($n=60, \bar{x}\pm s$)

组别	PT		APTT		TT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	15.18 \pm 2.39	13.29 \pm 2.03 [*]	34.56 \pm 2.35	30.23 \pm 2.44 [*]	20.65 \pm 2.02	16.59 \pm 1.95 [*]
对照组	15.06 \pm 2.51	14.51 \pm 2.18 [*]	34.25 \pm 2.38	31.86 \pm 2.57 [*]	20.48 \pm 2.12	17.86 \pm 2.37 [*]
t	0.26819	3.1724	0.71793	3.5628	0.44968	3.2052
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前相比较, * $P<0.05$ 。

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

表3 两组治疗安全性比较 ($n=60$)

Table 3 Comparison of treatment safety between the 2 groups ($n=60$)

组别	心慌/[例(%)]	腹痛/[例(%)]	胸闷/[例(%)]	总发生/[例(%)]
观察组	2 (3.33)	0 (0)	1 (1.67)	3 (5.00)
对照组	5 (8.33)	2 (3.33)	3 (5.00)	10 (16.66)
χ^2	—	—	—	4.23
P	—	—	—	<0.05

3 讨论

支气管扩张是指支气管和其周围组织发生慢性炎症所致的支气管组织破坏, 管腔形成不可逆的扩张和变性^[8]。咯血是支气管扩张患者较为常见的并发症, 给患者心理和生理均带来严重的伤害^[9]。支气管动脉栓塞术是治疗大咯血的首选方式, 相关研究^[10]报道其即刻止血率高达90%。也有报道^[11-12]显示: 其中造影及栓塞技术可能为栓塞失败的主要原因, 且术后复发率与栓塞血管水平、栓塞材料明显有关。

垂体后叶素从动物脑垂体后叶中提取而得, 内含催生索和加压素, 其中加压素可直接刺激血管平滑肌, 而收缩肺小动脉和毛细血管, 并降低肺循环阻力和肺静脉压力, 促使破裂的血管迅速闭合, 同时其还能增加体循环压力, 引起血小板聚集, 发挥止血效果。但临床实践发现, 垂体后叶素为非选择性血管收缩剂, 故对全身的小动脉均可发挥收缩作用, 特别是内脏小动脉和毛细血管前括约肌, 故易引起心悸、腹痛、血压升高等不良反应, 不但限制了药物的使用范围, 且还会影响到患者对治疗的依从性^[13]。为降低垂体后叶素的不良反应, 提高患者治疗依从性, 临床逐渐将治疗方向转至联合用药上。

蛇毒血凝酶为从蛇毒中分离提纯的凝血酶素, 有效成分为蛇毒类凝血酶和磷脂依赖性凝血因子X激活物。当血管受损时, 蛇毒类凝血酶通过降解纤维蛋白原, 而释放纤维蛋白肽A, 生成不稳定的可溶性纤维蛋白I单体, 进而聚合形成纤维蛋白多聚体, 从而促进血小板凝聚与凝血酶的活化, 且可溶性纤维蛋白I单体还会在血管破裂处降解, 释放纤维蛋白肽B, 生成可溶性纤维蛋白II单体, 两单体交联聚合成难溶性的纤维蛋白网, 而增强血小板的凝聚^[14]。磷脂依赖性凝血因子X激活物可直接激活凝血因子X, 促进凝血酶的形成, 发挥止血作用。蛇毒血凝酶在正常血管内则无血小板聚集作用, 且受损部位的纤维蛋白多聚体在一定时间后会自行降解, 不会导致弥散性血管内凝血, 安全性值得肯定^[15]。

在本研究中, 对照组术后给予垂体后叶素治疗, 观察组在对照组的基础上给予蛇毒血凝酶治疗, 对两组比较发现: 观察组治疗总有效率较高($P < 0.05$), 治疗后PT, APTT, TT水平更低($P < 0.05$), 同时不良反应发生率也明显更低($P < 0.05$)。蛇毒血凝酶联合垂体后叶素可产生较好的协同作用, 可有效促进机体凝血机制的恢复,

较好地增强了支气管动脉栓塞术的治疗效果, 并降低不良反应。

综上所述, 蛇毒血凝酶联合垂体后叶素可有效提高经支气管动脉栓塞术治疗的咯血患者的治疗效果, 且安全性较高, 值得推广应用。

参考文献

- 李艳萍. 选择性支气管动脉栓塞与垂体后叶素联合酚妥拉明治疗支气管扩张大咯血的临床疗效[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(16): 2460-2462.
LI Yanping. Clinical efficacy of selective bronchial artery embolization and pituitrin combined with phentolamine in treating bronchiectasis hemoptysis[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2017, 14(16):2460-2462.
- 张万壮, 李俊芹, 李秀芝, 等. 支气管动脉栓塞术后大咯血复发的原因分析[J]. 山东医药, 2016, 56(17): 108.
ZHANG Wanzhuang, LI Junqin, LI Xiuzhi, et al. Cause analysis of recurrence of massive hemoptysis after bronchial artery embolization[J]. Shandong Medicine, 2016, 56(17): 108.
- 杨德湘, 杨莉, 王洋, 等. 不同药物联合卡络磺钠对支气管扩张伴咯血中的临床疗效分析[J]. 河北医学, 2018, 24(5): 873-876.
YANG Dexiang, YANG Li, WANG Feng, et al. Clinical effect of different drugs combined with Kalo Sodium in treatment of bronchiectasis with hemoptysis[J]. Hebei Medicine, 2018, 24(5): 873-876.
- 马胜山, 黄丛威, 孙阳, 等. 蛇毒血凝酶在全髋关节置换术中的局部应用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(4): 519-552.
MA Shengshan, HUANG Congwei, SUN Yang, et al. Topical application of hemocoagulase in total hip arthroplasty[J]. Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine, 2019, 25(4): 519-552.
- 叶任高. 内科学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 35-36.
YE Rengao. Internal science[M]. Version 6. Beijing: People's Health Publishing House, 2004: 35-36.
- 李波. 酚妥拉明联合垂体后叶素治疗老年人支气管扩张伴大咯血的临床效果分析[J]. 中国基层医药, 2017, 24(18): 2834-2837.
LI Bo. Analysis of clinical curative effect of phentolamine combined with pituitrin in the treatment of senile bronchiectasis with massive hemoptysis[J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2017, 24(18): 2834-2837.
- 王小江, 李承红. 支气管动脉栓塞术联合支气管镜肺泡灌洗治疗支气管扩张症并大咯血的疗效观察[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1): 24-25.
WANG Xiaojiang, LI Chenghong. Efficacy of bronchial artery

- embolization with bronchoalveolar lavage therapy for bronchiectasis disease complicated with massive haemoptysis[J]. *Journal of Internal Intensive Medicine*, 2019, 25(1): 24-25.
8. 梁牧山, 张东香, 田良东. 垂体后叶素联合酚妥拉明治疗支气管扩张咯血临床疗效观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2016, 13(6): 147-148.
LIANG Yishan, ZHANG Dongxiang, TIAN Liangdong. Clinical analysis of pituitrin combined with phentolamine in the treatment of bronchiectasis with hemoptysis[J]. *Journal of Clinical Practice*, 2016, 13(6):147-148.
 9. Bennji SM, du Preez L, Griffith-Richards S, et al. Recurrent pulmonary aneurysms: Hughes-Stovin syndrome on the spectrum of Behçet disease [J]. *Chest*, 2017, 152(5): e99-e103.
 10. 陈宝瑞, 周丹, 聂丽, 等. 支气管动脉栓塞术治疗支气管扩张大咯血63例回顾性分析[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(16): 2001-2003.
CHEN Baorui, ZHOU Dan, NIE Li, et al. A retrospective analysis of 63 cases of bronchiectasis with massive hemoptysis treated with bronchial artery embolization[J]. *Shanxi Medical Journal*, 2017, 46(16): 2001-2003.
 11. 连志标, 陈晓明, 黄少辉. 选择性支气管动脉栓塞术在肺咯血急性诊治中的应用[J]. *广东医学*, 2018, 39(16): 2491-2494.
LIAN Zhibiao, CHEN Xiaoming, HUANG Shaohui. Application of selective bronchial artery embolization in acute diagnosis and treatment of pulmonary hemoptysis[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2018, 39(16): 2491-2494.
 12. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, et al. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(42): 3152-3259.
 13. 周长雄. 垂体后叶素联合普鲁卡因治疗肺结核咯血患者的疗效研究[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(6): 664-667.
ZHOU Changxiong. Effect of pituitrin combined with procaine in the treatment of pulmonary tuberculosis hemoptysis[J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2019, 47(6): 664-667.
 14. 黄林. 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[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(6): 1056-1058.
HUANG Lin. Effect of endoscopic injection of snake venom hemocoagulase on coagulation function and hemorheology in upper gastrointestinal hemorrhage[J]. *Journal of Clinical Research*, 2019, 36(6): 1056-1058.
 15. 郑胜, 徐跃, 谭德明, 等. 蛇毒血凝酶对急性创伤的止血疗效及安全性[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2018, 24(1): 39-42.
ZHENG Sheng, XU Yue, TAN Deming, et al. Hemostatic effect and safety of reptilase in patients with acute trauma[J]. *Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2018, 24(1): 39-42.

本文引用: 蒲波. 蛇毒血凝酶联合垂体后叶素在经支气管动脉栓塞治疗咯血中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(8): 2071-2075. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.022

Cite this article as: PU Bo. Role of venomous hemocoagulase combined with pituitrin in patients with hemoptysis treated with tracheal artery embolization[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(8): 2071-2075. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.022