

· 临床研究 ·

# 甲状腺切除术应用尖吻蝮蛇血凝酶的止血效果

韩晶

安阳市灯塔医院外二科, 河南 安阳 455000

**摘要:** **目的** 探讨尖吻蝮蛇血凝酶对甲状腺切除患者的止血作用及安全性。**方法** 2013 年 1 月至 2014 年 6 月采用前瞻、随机、盲法、对照研究设计, 满足方案入选标准并获得知情同意的甲状腺疾病患者共 60 例, 按随机数字表法分为两组, 均行甲状腺部分切除术。观察组(30 例)于术前 20 min 静脉注射尖吻蝮蛇血凝酶 2 U, 术后 4 h 再次注射 2 U; 对照组(30 例)在相同时间给予生理盐水。观察记录术中出血量和术后 24 h 创面引流量; 同时观察凝血功能变化和安全性。**结果** 观察组术中出血量( $40.6 \pm 19.5$ )g 少于对照组的( $54.1 \pm 22.3$ )g ( $t = 2.496, P = 0.015$ ); 术后 24 h 创面引流量( $56.4 \pm 24.8$ )g 少于对照组的( $73.0 \pm 31.5$ )g ( $t = 2.268, P = 0.027$ ); 凝血功能指标两组相近( $P$  均  $> 0.05$ )。两组患者均未出现血栓等并发症, 未出现研究药物相关的不良事件。**结论** 尖吻蝮蛇血凝酶对甲状腺切除手术创面有较好的止血作用, 且未增加血栓形成的风险, 有较好的安全性。

**关键词:** 甲状腺切除术; 尖吻蝮蛇血凝酶; 止血; 凝血功能

**中图分类号:** R 619.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)02-0209-03

尖吻蝮蛇血凝酶是从中国尖吻蝮蛇蛇毒中提取的一种单一组分凝血酶。动物实验发现该酶能缩短小鼠全血凝固时间和剪尾出血时间。临床研究发现本药物对外科手术切口创面毛细血管出血有较好的止血作用, 是围手术期药物止血治疗的常用措施<sup>[1-3]</sup>。甲状腺是血供丰富器官, 部分切除腺体后的创面常出现渗血问题, 严重者出现血肿, 延长住院时间。笔者于 2013 年 1 月至 2014 年 6 月期间, 对各种病因接受甲状腺切除手术的患者, 静脉应用尖吻蝮蛇血凝酶, 进行前瞻、盲法、随机、对照的临床研究, 观察其对甲状腺切除创面的止血作用, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 将 2013 年 1 月至 2014 年 6 月因甲状腺疾病住院接受手术治疗的 60 例患者纳入本研究。纳入标准: 年龄 18~80 岁; 接受甲状腺部分切除手术; 甲状腺功能正常; 肝肾功能基本正常; 凝血功能正常; 研究开始前签署知情同意书。排除标准: 年龄  $< 18$  或  $> 80$  岁; 伴有甲状腺功能亢进或严重功能减退; 甲状腺手术创面小不放置胶管引流; 双侧甲状腺完全切除; 同期接受颈淋巴结清扫; 有血栓病史或凝血功能异常; 肝肾功能严重异常(丙氨酸氨基转移酶  $> 60$  U/L, 总胆红素  $> 30.78 \mu\text{mol/L}$ , 血尿素氮  $> 10.71 \text{ mmol/L}$ , 肌酐  $> 132.6 \mu\text{mol/L}$ ); 白细胞  $< 3.5 \times 10^9/\text{L}$ , 血小板  $< 80 \times 10^9/\text{L}$ ; 未控制的糖尿病(空腹

血糖  $> 8.33 \text{ mmol/L}$ )及同时使用了其他止血药物的患者不进入本研究。研究方案经我院伦理委员会批准。两组患者一般资料情况见表 1。

表 1 两组患者一般资料情况比较 ( $n = 30$ )

项目	观察组	对照组	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	51.2 ± 22.7	48.5 ± 29.1	0.400	0.691
性别(男/女)	11/19	8/22	0.693	0.405
体质指数( $\bar{x} \pm s$ )	23.5 ± 4.1	24.8 ± 3.3	1.353	0.182
高血压(例)	4	3	0.162	0.687
心脑血管病(例)	4	4	0.000	1.000
糖尿病(例)	2	3	0.218	0.643
甲状腺疾病类型(例)				
良性疾病	13	14	0.063	0.795
甲状腺癌	17	16	0.063	0.795
手术方式(例)				
单叶部分切除	11	11	0.000	1.000
单叶全切除	5	6	0.111	0.739
单叶部分切除 + 对侧叶部分	14	13	0.063	0.795
切除 + 中央区淋巴结清扫				
手术持续时间(min, $\bar{x} \pm s$ )	101.2 ± 28.2	96.7 ± 35.0	0.548	0.585

## 1.2 方法

**1.2.1 分组方法** 用 SAS 软件模拟产生随机码, 符合纳入标准且不符合排除标准的患者按时间顺序进入本研究。采用第三者盲法, 即指定一位专门护士按照随机码顺序配置研究药物和按照方案静脉注射, 其不参加其他研究过程, 并在研究前签署保密协议。研究期间, 研究者和患者均不知道接受止血药品种类。研究结束时, 由 2 人分别将研究数据录入计算机的数据库, 并核对无误后, 锁定数据。第一次开盲, 分出 a、b 组; 由独立统计人员按方案要求进行数据的统计学分析, 得出结果后, 方进行第二次开盲, 确定观察组

和对照组。

1.2.2 用药方法 观察组用药为注射用尖吻蝮蛇血凝酶(商品名苏灵,北京康辰药业有限公司,批号:国药准字 H20080633),规格为 1 U/支;对照组用药为生理盐水(中国大冢制药有限公司,批号:国药准字 H20043271),规格为 10 ml/支。第一次用药在手术开始前 20 min,通过静脉注入 2 U(或 2 ml)的相应药品,注射时间约为 1 min;第二次用药在手术结束后 4 h,通过静脉注入 2 U(或 2 ml)的相应药品,注射时间约为 1 min。

1.2.3 手术情况 甲状腺切除手术采用标准化手术流程,均采用全身麻醉,根据术前穿刺或术中快速病理检查确定诊断,甲状腺良性疾病主要术式为甲状腺单叶或双叶部分切除或单叶全切除;甲状腺癌行单叶和峡部全切除,对侧叶大部切除及患侧中央组淋巴结清扫;术中在主要创面附近均留置单根硅胶引流管。参加研究的主刀者 2 名,围手术期不使用其他止血药物和止血材料。

1.2.4 观察指标 安全性指标包括血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体;肝肾功能(转氨酶、胆红素、尿素氮、肌酐)、下肢静脉检查(超声检查);不良事件的观察和记录持续整个研究过程。有效性指标包括:(1)手术中出血量,记录方法为甲状腺手术中,创面出血用事先精确称重后的干纱布收集,吸血后纱布再次称重,差值为术中出血量;(2)术后 24 h 引流量,通过手术结束前留置的 12 号硅胶引流管,使用负压吸引球收集并准确记录。研究用电子天平(型号为 HZ-HG-1002N,批号为 ZT111014008,福州衡之展电子有限公司生产),精确度 0.01 g,最大称量 1 000 g。实验室检查项目的质控采用国际通用的 Westgard 多规则进行,质量评价标准遵照卫生部临床检验中心的相关规定。

1.2.5 患者出院时记录的临床结局指标 包括不良事件、术后总并发症和感染性并发症、住院日等。感染有关并发症按照美国胸科医师协会/危重医学协调

会的定义和标准进行评价。出院标准:生活自理,大小便正常,无发热,不需静脉输液。

1.3 统计学方法 按要求认真填写病例报告表。病例报告表的数据由双人双录入计算机,核对无误后,锁定数据;第一次开盲分出 a 或 b 组,采用 SAS 9.1 统计分析软件进行数据分析。正态分布的计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用成组  $t$  检验,分类数据采用  $\chi^2$  检验。统计完成后二次开盲分出观察组和对照组。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床结局指标 全部患者手术切口均 I 期愈合;出院前行双下肢静脉超声检查,均未见血栓形成;观察组住院时间( $5.0 \pm 1.2$ )d,对照组( $5.3 \pm 1.6$ )d,两组结果相似( $t = 0.789, P = 0.432$ );两组术后均未出现术后并发症等不良事件。

2.2 甲状腺创面止血效果 两组患者的术中出血量和术后 24 h 引流量结果见表 2。

2.3 凝血指标变化 术前、术后 30 min 和术后第 1 天,两组患者的血小板和各项凝血功能指标的变化见表 3。可见 D-二聚体结果,术后第 1 天较术前显著升高,但两组变化结果相似,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),其他凝血功能指标两组变化相似。

2.4 止血药物对肝肾功能的影响 术后第 1 天丙氨酸氨基转移酶、总胆红素及血尿素氮异常者观察组分别为 4 例(13.3%)、1 例(3.3%)及 3 例(10.0%);对照组分别为 5 例(16.7%)、0 例及 2 例(6.7%);两组患者肌酐均无异常;上述结果组间比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.16, 1.0, 0.218; P = 0.687, 0.313, 0.640$ )。

表 2 两组患者创面止血效果比较 ( $g, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	术中出血量	术后 24h 创面引流量
观察组	30	40.6 ± 19.5	56.4 ± 24.8
对照组	30	54.1 ± 22.3	73.0 ± 31.5
$t$ 值		2.496	2.268
$P$ 值		0.015	0.027

表 3 两组患者用药前后凝血功能指标的比较 ( $n = 30, \bar{x} \pm s$ )

凝血功能指标	观察组			对照组		
	术前	术后 30 min	术后第 1 天	术前	术后 30 min	术后第 1 天
血小板( $\times 10^9/L$ )	179.0 ± 40.0	168.0 ± 41.0	169.0 ± 46.0	201.0 ± 77.0	187.0 ± 86.0	186.0 ± 65.0
PT(s)	11.0 ± 0.8	12.0 ± 1.5	11.9 ± 0.9	12.3 ± 1.0	13.1 ± 1.3	12.7 ± 1.7
TT(s)	16.3 ± 5.0	14.1 ± 1.8	16.2 ± 1.9	16.1 ± 2.4	15.3 ± 2.9	15.9 ± 2.2
APTT(s)	36.1 ± 4.2	35.0 ± 4.1	33.5 ± 4.3	32.3 ± 4.5	33.9 ± 5.0	33.7 ± 7.1
FIB(g/L)	2.0 ± 0.4	1.9 ± 0.4	1.6 ± 0.6	2.5 ± 0.7	2.7 ± 1.0	2.0 ± 1.7
D-二聚体( $\mu g/L$ )	51.0 ± 23.0	88.0 ± 40.0	189.0 ± 146.0	—	107.0 ± 81.0	211.0 ± 81.0

### 3 讨论

甲状腺切除、腹腔镜胆囊切除和腹股沟疝修补是普通外科最常见的三种手术类型。甲状腺手术虽然创伤不大,但由于是富血供器官,术中术后创面渗血、出血导致血肿,严重者压迫气管导致窒息等仍然是临床关注的重点<sup>[4]</sup>。新型止血技术设备不断应用于术中,如高频电刀、超声刀、氩气刀等,但是新技术的应用不能、也不可能完全替代止血药物的作用。尤其对于术中不易显露部位的毛细血管渗血、出血,止血药物的应用是不可或缺的<sup>[5-8]</sup>。尖吻蝮蛇血凝酶为单一组分高纯度的糖蛋白,由两条多肽链以二硫键连接而成,含 252 个氨基酸,不含神经毒素和其他毒素,半衰期为 2.5 h。进入体内后可使纤维蛋白原  $\alpha$  亚基裂解出 A 肽后产生纤维蛋白单体,并聚合成纤维蛋白多聚体,同时由于 XⅢ 因子为纤维蛋白稳定因子,能使血浆凝块中的纤维蛋白交叉形成不溶性纤维蛋白聚合物,进而发挥促凝和止血作用。由于尖吻蝮蛇血凝酶不诱导凝血酶 XⅢ 因子的释放,在无 XⅢ 因子作用时所形成的纤维蛋白多聚体可溶解,不引起血栓形成,因此可在血管内给药用于创面毛细血管渗出血的止血治疗<sup>[9-10]</sup>。现有研究证实尖吻蝮蛇血凝酶对外科手术切口下出血有较好的止血作用和良好的安全性<sup>[11-13]</sup>,但对专门器官创面的临床研究尚不多见。

本研究采用前瞻、随机、盲法、对照的研究设计,针对接受甲状腺切除后手术创面,评价尖吻蝮蛇血凝酶的安全性和有效性。我们观察了手术前后的凝血功能指标:PLT、PT、TT、APTT、FIB、D-二聚体等,两组结果相似,差异无统计学意义;术后 3 d 经超声检查证实所有患者术后未出现下肢静脉血栓,显示该药物未增加血栓风险。两组患者术后肝肾功能的变化部分异常,应与疾病状况、手术创伤和应激反应相关,与研究药物无关。甲状腺切除手术中和术后出血主要来自腺体创面,观察组术前 20 min 给予尖吻蝮蛇血凝酶 2 U 后,术中出血量显著少于对照组;术后 4 h 再次给予尖吻蝮蛇血凝酶 2 U,术后 24 h 两组创面引流量观察组显著少于对照组,差异均有统计学意义。

蛇毒血凝酶等止血药物,主要作用于手术创面毛细血管渗血,对于较大的血管出血仍需用结扎等外科方法处理<sup>[14-15]</sup>。由于此类药物为动物源性蛋白质,过敏反应和血栓发生风险仍需更多的临床研究。

### 参考文献

- [1] 吕骅,朱明炜,崔红元,等. 白眉蛇毒血凝酶对老年腹腔镜胆囊切除患者的止血作用 and 安全性探讨[J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32(4): 393-396.
- [2] 郑颖,沈居仁,张富强,等. 尖吻蝮蛇血凝酶 N 末端序列测定及其止血活性分析[J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(4): 365-367.
- [3] Wei JM, Zhu MW, Zhang ZT, et al. A multicenter, phase III trial of hemocoagulase Agkistrodon: hemostasis, coagulation, and safety in patients undergoing abdominal surgery [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(5): 589-593.
- [4] 王深明. 甲状腺外科的进展与热点问题[J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(3): 174-180.
- [5] 朱明炜,曹金铎,祝学光,等. 人凝血酶在手术中止血作用的随机对照和多中心临床研究[J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(9): 553-555.
- [6] 王睿,方冀,裴斐,等. 单剂静注尖吻蝮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(6): 422-425.
- [7] Salazar AM, Rodriguez-Acosta A, Girón ME, et al. A comparative analysis of the clotting and fibrinolytic activities of the snake venom (*Bothrops atrox*) from different geographical areas in Venezuela [J]. Thromb Res, 2007, 120(1): 95-104.
- [8] 朱明炜,曹金铎,贾振庚,等. 蛇毒血凝酶在腹部手术中止血作用以及对凝血功能的影响[J]. 中华外科杂志, 2002, 40(8): 581-584.
- [9] 吕慧敏,李长龄,董金婵,等. 尖吻蝮蛇凝血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.
- [10] 韦军民,朱明炜,张忠涛,等. 尖吻蝮蛇血凝酶对腹部手术切口止血作用的有效性和安全性[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(14): 1126-1129.
- [11] 吕骅,朱明炜,许静涌,等. 尖吻蝮蛇血凝酶对甲状腺手术创面的止血作用研究[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29(5): 362-365.
- [12] 吴群林,屠伟峰,施冲. 大剂量乌司他丁对腹腔镜甲状腺瘤切除术术野质量及凝血功能的影响[J]. 中国药师, 2013, 16(9): 1379-1381.
- [13] 张清华,陆可,徐刚,等. 凝血-凝血抑制系统功能紊乱与门静脉血栓形成的关系[J]. 中华普通外科杂志, 2013, 28(10): 774-777.
- [14] 喻晖. 尖吻蝮蛇血凝酶在甲状腺切除手术中的临床应用[J]. 江西医药, 2013, 48(2): 147-148.
- [15] 周莹. 应用尖吻蝮蛇血凝酶止血的有效性和安全性评价[J]. 海峡药学, 2013, 25(1): 234-235.

收稿日期:2014-10-16 修回日期:2014-11-06 编辑:王宇