

尖吻蝮蛇血凝酶联合生长抑素和埃索美拉唑治疗上消化道出血的疗效观察

张逸强, 宋红杰, 王振东

驻马店市中心医院, 河南 驻马店 463000

摘要: **目的** 探讨注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合生长抑素和埃索美拉唑治疗上消化道出血的临床疗效。**方法** 选取驻马店市中心医院 2014 年 1 月—2016 年 8 月收治的上消化道出血患者 80 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组患者静脉泵注注射用生长抑素, 3 mg 加入生理盐水 500 mL 中, 泵入速度 40 mL/h, 2 次/d; 同时静脉滴注注射用埃索美拉唑钠, 40 mg 加入生理盐水 100 mL 中, 30 min 内滴完, 2 次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉推注注射用尖吻蝮蛇血凝酶, 1 U 溶于 20 mL 生理盐水中, 1 次/d。两组均连续治疗 5 d。比较两组患者治疗前后临床疗效、输血量、止血时间、血红蛋白 (Hb) 水平、凝血指标及再出血率。**结果** 治疗后, 对照组的总有效率为 80.00%, 显著低于治疗组的 95.00%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者输血量与止血时间均少于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 Hb 水平均显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗组的 Hb 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 PT、APTT 均显著缩短, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 PT、APTT 均短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合生长抑素和埃索美拉唑治疗上消化道出血可有效缩短止血时间、减少输血量, 且利于血红蛋白水平的恢复, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用尖吻蝮蛇血凝酶; 注射用生长抑素; 注射用埃索美拉唑钠; 上消化道出血; 输血量; 止血时间; 再出血率

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)03-0455-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.023

Clinical observation of *Agkistrodon* haemocoagulase combined with somatostatin and esomeprazole in treatment of upper gastrointestinal bleeding

ZHANG Yi-qiang, SONG Hong-jie, WANG Zhen-dong

Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of *Agkistrodon* haemocoagulase combined with somatostatin and esomeprazole in treatment of upper gastrointestinal bleeding. **Methods** Patients (80 cases) with upper gastrointestinal bleeding in Zhumadian Central Hospital from January 2014 to August 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were administered with Somatostatin for injection by iv pump infusion, 3 mg added into 500 mL normal saline, and the speed was 40 mL/h, twice daily. the patients were iv administered with Esomeprazole Sodium for injection, 40 mg added into 100 mL normal saline, and the infusion time was less than 30 min, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Haemocoagulase *Agkistrodon* for injection on the basis of control group, 1 U added into 20 mL normal saline, once daily. Patients in two groups were treated for 5 d. After treatment, the clinical efficacy, blood transfusion amount, hemostatic time, coagulation indexes, and rebleeding rate in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.00%, which was significantly lower than 95.00% in the treatment group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, blood transfusion amount and hemostatic time in treatment group were significantly shorter than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Hb levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And Hb level in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, PT and APTT in two groups were significantly shortened, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The PT and APTT in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** *Agkistrodon* haemocoagulase combined with somatostatin

收稿日期: 2016-12-30

作者简介: 张逸强 (1967—), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向是消化内科。Tel: 13513863828 E-mail: zyz_7325@163.com

and esomeprazole in treatment of upper gastrointestinal bleeding can effectively shorten the hemostatic time and reduce the blood transfusion amount, and is conducive to Hb level recovery, which has a certain clinical application value.

Key words: *Agkistrodon* haemocoagulase for injection; Somatostatin for injection; Esomeprazole Sodium for injection; upper gastrointestinal bleeding; blood transfusion amount; hemostatic time; rebleeding rate

上消化道出血是常见的消化系统急重症, 研究显示^[1], 该病发病率约为 1.2%, 死亡率约 5%。上消化道出血病因复杂, 起病急、病情进展快, 快速止血是控制病情的关键。随着近年医疗技术的进步, 上消化道出血的诊治水平不断提高, 治疗方案更多样化^[2]。埃索美拉唑是纯左旋异构体的质子泵抑制剂, 可与胃壁细胞 H^+-K^+-ATP 酶共价结合, 抑制其活性和胃酸的分泌, 广泛应用于上消化道出血的治疗^[3]。生长抑素可有效减少内脏血流, 降低门静脉压力与侧枝循环的血流压力^[4], 与埃索美拉唑联合应用成为上消化道出血的常用联合用药方案。有研究提出^[5], 由矛头蝮蛇头中提取的“类凝血酶”制成的尖吻蝮蛇血凝酶为已知最强的生理性血小板激活剂, 具有良好止血效果, 在上消化道出血中也有明显的积极作用。本研究探讨注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合生长抑素和埃索美拉唑治疗上消化道出血的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取驻马店市中心医院 2014 年 1 月—2016 年 8 月收治的上消化道出血患者 80 例作为研究对象, 其中男 46 例、女 34 例; 年龄 38~64 岁, 平均年龄 (48.27 ± 5.56) 岁; 胃溃疡 42 例, 十二指肠溃疡 21 例, 急性胃黏膜病变 14 例, 其他 3 例。本研究获得医院伦理委员会批准, 患者及家属对研究知情并签署知情同意书。

纳入标准: (1) 出现呕血、黑便等症状及周围循环衰竭体征, 如口渴、出汗、心悸、头晕、心率 > 120 次/min、血压 < 80 mmHg (1 mmHg = 133 Pa) 等; (2) 经粪便隐血试验与内镜检查确诊为上消化道出血; (3) 入院前 1 周末应用过止血药物及抑制胃酸分泌药物。

排除标准: (1) 合并严重内科疾病者; (2) 合并精神疾病者; (3) 静脉曲张上消化道出血、呼吸道出血者; (4) 合并血液疾病者; (5) 对治疗药物过敏者。

1.2 药物

注射用生长抑素由扬子江药业集团有限公司生

产, 规格 3 mg/支, 产品批号 20130603; 注射用埃索美拉唑钠由 AstraZeneca AB 生产, 规格 40 mg/支, 产品批号 20131221; 注射用尖吻蝮蛇血凝酶由北京康辰药业股份有限公司生产, 规格 1 U/瓶, 产品批号 20131107-2。

1.3 分组及治疗方法

随机分为对照组与治疗组, 每组各 40 例, 其中对照组男 22 例、女 18 例; 年龄 38~64 岁, 平均年龄 (48.69 ± 6.32) 岁; 胃溃疡 20 例, 十二指肠溃疡 11 例, 急性胃黏膜病变 8 例, 其他 1 例。治疗组男 24 例、女 16 例; 年龄 40~62 岁, 平均年龄 (48.87 ± 5.04) 岁; 胃溃疡 22 例, 十二指肠溃疡 10 例, 急性胃黏膜病变 6 例, 其他 2 例。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者入院后均监测生命体征, 予以禁食、禁水、静脉补充血容量、保持呼吸道通畅等综合治疗。对照组患者静脉泵注射用生长抑素, 3 mg 加入生理盐水 500 mL 中, 泵入速度 40 mL/h, 2 次/d; 同时静脉滴注注射用埃索美拉唑钠, 40 mg 加入生理盐水 100 mL 中, 30 min 内滴完, 2 次/d。治疗组患者在对照组的基础上静脉推注射用尖吻蝮蛇血凝酶, 1 U 溶于 20 mL 生理盐水中, 1 次/d。两组均连续治疗 5 d。

1.4 临床疗效标准^[6]

显效: 治疗 24 h 完全止血, 胃镜检查未见活动性出血, 临床症状与体征消失; 有效: 治疗 24~48 h 止血, 胃镜检查无明显出血现象, 临床症状与体征; 无效: 治疗 48 h 后仍有出血, 各项指标未恢复正常甚至加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 止血情况 观察并比较两组输血量、止血时间, 止血时间指治疗开始至出血症状完全消失所用时间。

1.5.2 血红蛋白 (Hb) 水平 分别于治疗前后检测两组患者的 Hb 水平: 清晨采集 3 mL 空腹末梢血, 置于含枸橼酸钠抗凝剂的塑料试管中, 混匀后 3 000 r/min 离心 5 min, 留取血清, 用 BC5500 全自动血

液细胞分析仪测定,具体采用分光光度法。

1.5.3 凝血指标 分别于治疗前及治疗后检测两组患者的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。检测方法:清晨采集3 mL空腹静脉血置于含枸橼酸钠抗凝剂的塑料试管中,混匀后3 000 r/min离心5 min,留取血清,使用ACL100全自动凝血分析仪在24 h内完成检测。

1.6 不良反应

记录两组治疗期间不良反应发生情况,包括恶心、呕吐、肝肾功能损害等,比较不良反应总发生率。观察再出血率的情况,其判断标准为经治疗后已完全止血,但72 h内又有呕血征象或内镜检查证实原溃疡发生出血。

1.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件处理数据,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间差异比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效22例,有效10例,无效

8例,总有效率为80.00%;治疗组显效27例,有效11例,无效2例,总有效率为95.00%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组止血情况与Hb水平比较

治疗后,治疗组输血量、止血时间均少于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组Hb水平均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组的Hb水平高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组凝血指标比较

治疗后,两组PT、APTT均显著缩短,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组PT、APTT均短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应比较

对照组出现恶心2例,呕吐1例,眩晕2例,不良反应发生率为12.50%;治疗组出现恶心3例,呕吐2例,心悸1例,眩晕1例,不良反应发生率为17.50%。两组均未见严重肝肾功能损害,见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	22	10	8	80.00
治疗	40	27	11	2	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者输血量、止血时间、Hb水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on blood transfusion amount, hemostatic time, and Hb level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	输血量/mL	止血时间/h	Hb/(g·L ⁻¹)	
				治疗前	治疗后
对照	40	586.94 ± 46.81	22.79 ± 5.61	80.16 ± 6.94	100.03 ± 8.59*
治疗	40	539.87 ± 60.55 [▲]	16.67 ± 4.37 [▲]	82.67 ± 7.54	111.27 ± 9.57* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组患者凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on coagulation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PT/s		APTT/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	19.47 ± 4.02	16.51 ± 2.38*	40.69 ± 4.17	37.17 ± 3.69*
治疗	40	19.54 ± 3.57	14.75 ± 2.16* [▲]	40.82 ± 4.36	34.28 ± 3.08* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	呕吐/例	心悸/例	眩晕/例	总发生率/%
对照	40	2	1	0	2	12.50
治疗	40	3	2	1	1	17.50

2.5 两组患者再出血率比较

治疗组患者于完全止血后发生再出血 2 例, 时间分别为治疗后 64、68 h, 再出血发生率为 5.00%; 对照患者发生再出血 8 例, 时间在治疗后 50~70 h, 再出血发生率为 20.00%, 两组再出血率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

上消化道出血多由胃及十二指肠溃疡、门脉高压性胃黏膜病变或食管静脉曲张破裂出血引起, 病情重, 止血不及时可能威胁患者生命安全^[7]。临床上多用质子泵抑制剂进行治疗, 有一定止血效果, 但有报道指出^[8-9], 长时间应用质子泵抑制剂易增大肠道感染风险, 且病情严重或年老患者的疗效不佳, 联合用药成为上消化道出血的新思路, 其中以质子泵抑制剂联合生长抑素最为常见。

质子泵抑制剂已成为上消化道出血的首选药物, 疗效优于奥美拉唑, 故本研究应用埃索美拉唑进行治疗。体外研究发现^[10], 止血效果与酸性环境之间有一定关系, 表现为当胃部环境 pH 值 < 6.8 时, 血小板聚集功能受抑制。有研究指出^[11], 上消化道出血患者胃部环境 pH 值 > 5.4 时, 止血效果最佳。可见, 对于上消化道出血患者的有效止血, 改善胃部酸性环境非常关键。埃索美拉唑主要通过作用于胃黏膜壁细胞分泌胃酸的最后一步而发挥抑酸作用, 可抑制基础胃酸等各种刺激引起的胃酸分泌, 连续用药可将胃部 pH 值升高到 7 并维持较长时间, 抑酸作用显著^[9, 12]。生长抑素属人工合成激素, 结构为环状十四肽氨基酸。研究表明^[13], 生长抑素的生理效应与天然生长抑素相当, 用于上消化道出血临床治疗的药理作用可总结为以下几点: (1) 对消化道上皮黏膜进行选择作用, 有助于通过内脏血管收缩而降低门脉高压, 减少内脏出血; (2) 增大食管下段括约肌压力, 促进静脉丛收缩而减少循环血量; (3) 抑制胃酸、胃液分泌, 进一步强化止血效果。尖吻蝮蛇血凝酶兼具类凝血酶和类凝血激酶活性, 不含毒性成分, 在有钙离子存在的环境下, 类凝血酶可使活化凝血因子 VII 和 V 的活性被激活而发

生血小板聚集, 促进出血部分的止血。类凝血激酶可促进凝血酶原向凝血酶转变, 使凝血时间缩短^[14]。也有动物试验^[15]指出, 注射用尖吻蝮蛇血凝酶可改善凝血功能。有研究指出^[16], 尖吻蝮蛇血凝酶可促进血液中纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 加快血液凝固速度, 且在 pH 值 > 6 的胃部环境下, 尖吻蝮蛇血凝酶联合埃索美拉唑有效防止由于出血处血痂溶解所引起的二次出血现象。

本研究中, 对照组采用质子泵抑制剂埃索美拉唑联合生长抑素进行治疗, 结果显示治疗总有效率为 80.00%, 输血量与止血时间分别为 (539.87 ± 60.55) mL、 (16.67 ± 4.37) h, 疗效显著。治疗组在此基础上加用注射用尖吻蝮蛇血凝酶, 结果显示治疗总有效率达 95.00%, 显著高于对照组, 且输血量与止血时间均减少, 疗效更佳, 提示注射用尖吻蝮蛇血凝酶在上消化道出血患者中的应用有明显积极作用。本研究中, 治疗后治疗组的 PT 与 APTT 缩短至 (14.75 ± 2.16) 、 (34.28 ± 3.08) s, 均短于对照组, 说明在埃索美拉唑的抑酸作用下, 尖吻蝮蛇血凝酶的应用可同时凝血及止血, 使止血效果得到强化。失血过多易引起贫血而导致血红蛋白水平大幅降低, 本研究中, 两组治疗前的血红蛋白水平均偏低, 治疗后治疗组恢复至 (106.94 ± 12.04) g/L, 提示贫血情况得到更好缓解。

本研究中, 治疗组由于加用了尖吻蝮蛇血凝酶, 再出血率仅为 5.00%, 显著低于对照组的 20.00%。另外, 本研究的药物不良反应观察结果显示, 两组不良反应总发生率分别为 17.50%、12.50%, 差异无统计学意义, 且两组均未见明显肝肾功能损害, 表明尖吻蝮蛇血凝酶具有较高安全性, 与生长抑素及埃索美拉唑联用不会明显增加不良反应, 对患者耐受力无特殊要求。

综上所述, 注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合生长抑素和埃索美拉唑治疗上消化道出血可有效缩短止血时间、减少输血量, 止血效果更快更好, 且利于血红蛋白水平的恢复, 不良反应少, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王海燕, 顿晓熠, 柏 愚, 等. 中国上消化道出血的临床流行病学分析 [J]. 中华消化内镜杂志, 2013, 30(2): 83-86.
- [2] 吴航宇, 张 平, 程 霞, 等. 急性上消化道出血规范化治疗与经验性治疗初步对照研究 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(36): 4124-4126.
- [3] 周 峰, 俞宪民, 张萍芳, 等. 内镜止血联合埃索美拉唑治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的临床分析 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(7): 106-107.
- [4] 于仕杰, 刘 军. 生长抑素治疗肝硬化上消化道出血 180 例临床观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(3): 102-103.
- [5] 石永强, 赵向阳, 陈 跃, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶联合奥美拉唑治疗非静脉曲张性上消化道出血的效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(2): 17-18.
- [6] 中华内科杂志编委会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(草案) [J]. 中华内科杂志, 2005, 44(1): 73-76.
- [7] 王 敏, 潘辅全, 段 珊, 等. 老年上消化道出血发病病因及其影响因素 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17): 4353-4354.
- [8] 安玉秀. 埃索美拉唑联合生长抑素治疗高原地区上消化道出血的临床观察 [J]. 青海医药杂志, 2011, 41(4): 19-20.
- [9] 计春燕, 汪 毅, 谭诗云, 等. 埃索美拉唑防治非甾体类抗炎药所致老年人上消化道出血的疗效观察 [J]. 实用老年医学, 2011, 25(2): 128-130.
- [10] 赵海英, 宗 晔, 王惠吉, 等. 不同给药方式和不同剂量奥美拉唑对消化性溃疡出血患者胃内 pH 的影响 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(10): 791-793.
- [11] 韩菊平, 刘 晋. 464 例老年上消化道出血的临床分析 [J]. 临床消化病杂志, 2012, 24(2): 99-100.
- [12] 孟 莹, 梁晓梅, 周巧直, 等. 埃索美拉唑静脉滴注治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(11): 851-853.
- [13] 高 静, 赵雪芹. 长效生长抑素治疗食道胃底静脉曲张破裂出血 32 例分析 [J]. 中国医药导刊, 2011, 13(3): 461-462.
- [14] 于颖群, 霍 江, 李 强, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶应用安全性评价 [J]. 中国医刊, 2012, 47(1): 54-55.
- [15] 樊 华, 张 鹏, 康 强, 等. 注射用尖吻蝮蛇凝血酶对兔凝血功能的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(1): 43-47.
- [16] 许静涌, 朱明炜, 江 华, 等. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶用于手术止血的安全性及有效性的系统评价和 Meta 分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2015, 30(4): 308-311.