

康复新液联合注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗胃溃疡出血的临床研究

周祥武, 陈贵进*, 丁洪亮, 卓锦春, 刘序

中国人民解放军南部战区总医院 普外科, 广东 广州 510010

摘要: **目的** 探讨康复新液联合注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗胃溃疡出血的临床疗效。**方法** 选取 2020 年 12 月—2021 年 12 月在中国人民解放军南部战区总医院治疗的 86 例胃溃疡出血患者, 按照治疗方法不同将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组患者静脉注射注射用矛头蝮蛇血凝酶, 将 1 单位注射用矛头蝮蛇血凝酶溶于 10 mL 0.9%氯化钠溶液中, 2 次/d。治疗组在对照组基础上口服康复新液, 10 mL/次, 3 次/d。两组患者连续治疗 3 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的止血时间、再出血发生率、凝血功能、血清学指标。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 95.35%, 显著高于对照组的总有效率 81.39% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组止血时间明显短于对照组, 再出血发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血浆活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT) 均明显短于治疗前, 纤维蛋白原 (FIB) 水平明显高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 APTT、PT 明显短于对照组, FIB 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血管内皮生长因子、表皮生长因子受体水平均明显高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血管内皮生长因子、表皮生长因子受体水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 康复新液联合注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗胃溃疡出血疗效确切, 可缩短胃溃疡出血患者止血时间, 改善凝血功能。

关键词: 康复新液; 注射用矛头蝮蛇血凝酶; 胃溃疡出血; 止血时间; 再出血发生率; 凝血酶原时间; 血管内皮生长因子; 表皮生长因子受体

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)03-0660-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.030

Clinical study on Kangfuxin Liquid combined with Hemocoagulase Bothrops Atrox for injection in treatment of gastric ulcer bleeding

ZHOU Xiang-wu, CHEN Gui-jin, DING Hong-liang, ZHUO Jin-chun, LIU Xu

Department of General Surgery, General Hospital of the Southern Theater Command of the Chinese People's Liberation Army, Guangzhou 510010, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Kangfuxin Liquid combined with Hemocoagulase Bothrops Atrox for injection in treatment of gastric ulcer bleeding. **Methods** Patients (86 cases) with gastric ulcer bleeding in General Hospital of the Southern Theater Command of the Chinese People's Liberation Army from December 2020 to December 2021 were divided into control and treatment groups according to different treatment methods, and each group had 43 cases. Patients in the control group were iv administered with Hemocoagulase Bothrops Atrox for injection, 1 unit added into 0.9% sodium chloride solution 10 mL, twice daily. Patients in the treatment group were po administered with Kangfuxin Liquid on the basis of the control group, 10 mL/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and hemostatic time, rebleeding rate, coagulation function, and serological indicators in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.35%, which was significantly higher than that (81.39%) of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the hemostatic time in the treatment group was significantly shorter than that in the control group, and rebleeding rate was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, APTT and PT in two groups were significantly shorter than those before treatment, but FIB levels were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, APTT and PT in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, but FIB levels were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor in two

收稿日期: 2022-12-17

作者简介: 周祥武, 男, 主治医师, 本科, 从事消化道肿瘤微创外科治疗、肛肠良性疾病规范化治疗。E-mail: zhouxw0852@163.com

*通信作者: 陈贵进, 男, 主治医师, 博士, 主要研究方向为围手术期营养支持及加速康复外科。

groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion Kangfuxin Liquid combined with Hemocoagulase Bothrops Atrox for injection has clinical curative effect in treatment of gastric ulcer bleeding, can shorten the hemostatic time of patients with gastric ulcer bleeding and improve the coagulation function.

Key words: Kangfuxin Liquid; Hemocoagulase Bothrops Atrox for injection; gastric ulcer bleeding; hemostasis time; the incidence of rebleeding; PT; vascular endothelial growth factor; epidermal growth factor receptor

胃溃疡是指胃肠道黏膜被胃酸或胃蛋白酶消化而引起的溃疡,好发于40岁以上中老年人,主要表现为上腹痛、反酸等^[1]。胃溃疡发生后,胃酸可侵蚀血管壁,引起血管壁破裂,诱发上消化道出血、胃穿孔等并发症,严重时可能危及患者生命安全^[2]。目前临床上治疗胃溃疡出血的方案众多,用药种类也繁多,如何合理制定联合用药方案才能获得良好的疗效一直是胃溃疡出血的重要研究课题。注射用矛头蝮蛇血凝酶是从矛头蝮蛇毒液中分离出来的一种凝血物质,能够产生不稳定性纤维蛋白,加速血小板聚集,促进血管收缩,并通过上述作用产生止血效应^[3]。由于胃溃疡出血患者胃黏膜长期处于酸性环境下,易被胃蛋白酶溶解,而造成血凝块破裂,导致患者发生再出血现象,故单纯应用注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗效果并不理想^[4]。康复新液主要组分为美洲大蠊干燥虫体提取物,含有多元醇类、表皮生长因子等多种活性物质,可促进黏膜细胞增殖,保护胃黏膜^[5]。为此,本研究探讨康复新液联合注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗胃溃疡出血的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年12月—2021年12月在中国人民解放军南部战区总医院治疗的86例胃溃疡出血患者。其中男51岁,女35岁;年龄为35~52岁,平均 (42.83 ± 5.14) 岁;胃溃疡病程3~7年,平均病程 (5.26 ± 1.29) 年。

纳入标准:(1)符合胃溃疡出血的诊断标准:伴有呕血、黑便等症状,呕吐物、大便隐血试验阳性,血红蛋白浓度、红细胞计数、血细胞比容均下降^[6];(2)患者或家属签订知情同意书;(3)可耐受本研究使用的药物;(4)幽门螺杆菌检测结果为阴性;(5)认知功能良好,可配合本研究。

排除标准:(1)合并胃穿孔、幽门梗阻等其他胃溃疡并发症;(2)存在用药禁忌;(3)合并血液系统疾病;(4)合并心、肝、肾等重要脏器功能异常;(5)合并免疫系统疾病;(6)合并精神失常。

1.2 药物

注射用矛头蝮蛇血凝酶由蓬莱诺康药业有限公司生产,规格2单位/瓶,产品批号20200922;康复新液由四川好医生攀西药业有限责任公司生产,规格100 mL/瓶,产品批号20200908。

1.3 分组和治疗方法

按治疗方法不同将所有患者分为对照组和治疗组,每组各43例。其中对照组男27例,女16例;年龄35~50岁,平均 (42.53 ± 5.11) 岁;胃溃疡病程3~7年,平均 (5.21 ± 1.37) 年。治疗组男24例,女19例;年龄35~52岁,平均 (43.12 ± 5.16) 岁;胃溃疡病程3~7年,平均 (5.30 ± 1.21) 年。两组患者的性别、年龄、胃溃疡病程对比无差异,有可比性。

根据出血情况给予患者抑酸、止痛、补充生理盐水、根治幽门螺杆菌等常规治疗。对照组静脉注射注射用矛头蝮蛇血凝酶,将1单位注射用矛头蝮蛇血凝酶溶于10 mL 0.9%氯化钠溶液中,2次/d。治疗组在对照组基础上口服康复新液,10 mL/次,3次/d。两组患者连续治疗3 d后评价疗效。

1.4 临床疗效评价标准^[7]

治愈:治疗后,出血停止,血红蛋白含量、红细胞计数、血细胞比容达到正常水平,未发生再出血。好转:治疗后,出血速度减慢,或出血停止后血红蛋白含量、红细胞计数、血细胞比容未达到正常水平,出血部位在治疗后可再次发生出血;未愈:未达到治愈及好转标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 止血时间、再出血发生情况 治疗期间,统计两组止血时间和再出血发生情况。再出血判定标准为止血成功后1 d内患者再次出现黑便、呕血等症状,呕吐物、大便隐血试验阳性,血红蛋白浓度、红细胞计数、血细胞比容下降^[6]。

1.5.2 凝血功能和血清学指标 治疗前后,抽取两组患者外周静脉血10 mL,装于2支试管中,每支5 mL,均置于离心机内进行离心处理,2 500 r/min

离心 20 min (离心半径 15 cm); 其中 1 支分离出血浆, 加入抗凝剂, 使用全自动凝血分析仪测定血浆活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (FIB) 水平; 另 1 支分离出血清, 置于 -40 °C 冰箱保存, 采用化学发光法测定血清血管内皮生长因子、表皮生长因子受体水平, 试剂盒均购自北京胜发兴生物技术有限公司。

1.6 药物不良反应观察

比较两组患者的不良反应发生率, 不良反应包括皮疹、皮肤瘙痒等。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件处理数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 行 t 检验; 计数资料以百分数描述, 行 χ^2 检验, 等级资料行秩和检验; 双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为 95.35%, 显著高于对照组的总有效率 81.39% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组止血时间、再出血发生率比较

治疗后, 治疗组止血时间明显短于对照组, 再出血发生率低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组凝血指标比较

治疗后, 两组 APTT、PT 明显短于治疗前, FIB

水平明显高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 APTT、PT 明显短于对照组, FIB 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血管内皮生长因子、表皮生长因子受体水平均明显高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血管内皮生长因子、表皮生长因子受体水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	43	19	16	8	81.39
治疗	43	27	14	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组止血时间和再出血发生率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on hemostatic time and rebleeding rate between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	止血时间/h	再出血发生率/%
对照	43	34.52 ± 5.46	23.26
治疗	43	20.14 ± 3.62*	6.98*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组凝血指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	APTT/s	PT/s	FIB/(g L ⁻¹)
对照	43	治疗前	58.02 ± 7.22	22.02 ± 3.70	2.02 ± 0.35
		治疗后	36.16 ± 6.16*	15.52 ± 2.84*	2.62 ± 0.32*
治疗	43	治疗前	57.84 ± 7.26	22.46 ± 3.66	2.05 ± 0.38
		治疗后	32.12 ± 5.42*▲	13.14 ± 2.42*▲	2.92 ± 0.40*▲

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	血管内皮生长因子/(ng L ⁻¹)	表皮生长因子受体/(pg mL ⁻¹)
对照	43	治疗前	66.34 ± 5.28	0.85 ± 0.23
		治疗后	86.52 ± 8.12*	1.16 ± 0.36*
治疗	43	治疗前	66.72 ± 5.32	0.82 ± 0.26
		治疗后	102.76 ± 8.72*▲	1.45 ± 0.40*▲

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

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组患者中 1 例患者发生皮疹, 不良反应发生率为 2.33%; 治疗组中 1 例患者发生皮疹, 2 例患者发生皮肤瘙痒, 不良反应发生率为 6.98%; 两组不良反应发生率对比, 差异不显著。

3 讨论

上消化道出血是胃溃疡常见并发症之一, 具有起病急促、进展快等特点, 若未及时诊治, 可诱发头晕、面色苍白、发冷等失血性休克症状, 进而危及患者生命^[8]。目前临床上治疗胃溃疡出血以稳定生命体征、及时止血和防治再出血为主要原则。由于胃溃疡出血患者胃黏膜屏障被破坏, 一些炎症因子可进入到胃部, 诱发胃酸分泌, 导致患者再次发生出血^[9]。因此, 联合胃黏膜保护剂治疗胃溃疡出血尤为关键。

注射用矛头蝮蛇血凝酶是一种促凝血药, 具有止血和预防出血的双重作用, 可有效地改善胃溃疡出血患者黑便、呕血等症状^[10]。康复新液能够促进肉芽组织生长和血管新生, 修复各种溃疡面和创伤面^[11-12]。本研究结果显示, 康复新液联合注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗可缩短胃溃疡出血患者出血时间, 改善凝血功能, 提高疗效。分析其原因为: 康复新液的止血效果与其对胃黏膜的修复作用密切相关, 一方面康复新液可以促进新生血管生成, 提高溃疡面修复能力, 从而保护胃黏膜屏障, 缩短止血时间^[13]; 另一方面康复新液可通过增加胃黏膜中氨基己糖和前列腺素 E₂ 含量, 抑制胃酸分泌, 减轻胃酸对胃黏膜侵蚀, 加速止血, 从而改善患者凝血功能^[14]。注射用矛头蝮蛇血凝酶具有凝血酶样作用, 能够促进破损部位血小板聚集, 释放凝血因子、血小板因子等物质, 发挥止血效果, 缩短出血时间, 同时还可降解纤维蛋白原, 形成纤维蛋白单体, 促进出血部位快速止血, 有利于改善凝血功能^[15-16]。当康复新液与注射用矛头蝮蛇血凝酶联合治疗时, 康复新液对胃黏膜的修复能力可与注射用矛头蝮蛇血凝酶的止血作用实现优势互补, 共同改善胃溃疡出血患者的凝血功能, 缩短止血时间, 提高疗效。

表皮生长因子受体是一种跨膜糖蛋白, 可与表皮生长因子结合, 刺激黏膜上皮细胞增生, 加速新生血管生成, 提高胃黏膜屏障功能^[17]。血管内皮生长因子具有保护胃黏膜和促进溃疡愈合的双重作用, 不仅能够通过增加血管通透性, 稀释胃内有害物质来保护胃黏膜, 还可以刺激血管新生, 加速溃

疡面愈合^[18]。本研究发现, 康复新液联合注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗可促进血管内皮生长因子、表皮生长因子受体分泌, 提高胃溃疡患者胃黏膜屏障功能。康复新液与注射用矛头蝮蛇血凝酶、抑酸剂等药物共同治疗时, 可有效抑制上消化道出血、减少胃酸分泌, 为血管内皮生长因子、表皮生长因子受体分泌提供有利条件, 进一步提高胃溃疡出血患者的胃黏膜屏障功能。此外, 本研究对康复新液与注射用矛头蝮蛇血凝酶联合治疗的安全性进行了分析, 发现康复新液联合注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗并未增加胃溃疡患者治疗期间的不良反应发生率。

综上所述, 康复新液联合注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗胃溃疡出血疗效确切, 可缩短胃溃疡出血患者止血时间, 改善凝血功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王锦萍, 崔毅, 王锦辉, 等. 上消化道出血 15 年临床流行病学变化趋势 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(4): 425-431.
- [2] 冯正平, 梁杏花, 刘佛球. 2191 例消化性溃疡的胃镜和流行病学分析 [J]. 重庆医学, 2020, 49(7): 1114-1117.
- [3] 陈秋芳, 和俊杰, 刘雪杰. 矛头蝮蛇血凝酶联合高频振荡通气与联合同步间歇指令通气治疗新生儿肺出血疗效比较 [J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(7): 664-668.
- [4] 周延辉, 康瑞, 王月辉. 矛头蝮蛇血凝酶不同用法对功能性鼻内镜手术出血量及凝血功能的影响 [J]. 血栓与止血学, 2021, 27(1): 126-127.
- [5] 任廷芳. 康复新液辅助生长抑素治疗非甾体药物致上消化道出血临床疗效及安全性研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(1): 109-111.
- [6] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 450-451.
- [7] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 563.
- [8] 尤宁, 陈刚. 消化内镜联合四联疗法治疗胃溃疡出血患者的疗效及对再出血率的影响 [J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3): 1007-1009.
- [9] 刘宇新, 牛思佳, 李小雪, 等. 血 C-反应蛋白、红细胞沉降率及降钙素原与消化性溃疡出血程度的相关性研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2020, 54(5): 490-493.
- [10] 潘波波, 严梦霞, 俞萍萍, 等. 注射用矛头蝮蛇血凝酶的临床应用综合评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(11): 1152-1155.
- [11] 陈明岭, 耿福能, 沈咏梅, 等. 康复新液治疗慢性皮肤

- 溃疡多中心随机对照临床研究 [J]. 中医杂志, 2019, 60(15): 1308-1311.
- [12] 郭芮彤, 魏云鹏, 林琳, 等. 康复新液治疗复发性阿弗他溃疡效果的 Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2261-2267.
- [13] 王春莹, 焦婕英, 刘静静, 等. 康复新液联合埃索美拉唑对胃溃疡患者血清 TGF- β 1, ET-1, EGFR, ERK1/2 水平的影响 [J]. 世界临床药物, 2020, 41(4): 288-295.
- [14] 周素芹, 周爱军, 李桂芹, 等. 艾司奥美拉唑联合康复新液对胃溃疡出血患者胃溃疡黏膜愈合质量的影响 [J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(6): 405-408.
- [15] 赵志刚, 李林国, 徐飞, 等. 注射用矛头蝮蛇血凝酶预防围手术期出血安全性的真实世界数据分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(12): 39-42.
- [16] 王麒智, 罗德, 曾德春, 等. 注射用矛头蝮蛇血凝酶在肝部分切除术中静脉注射联合局部使用的止血效果 [J]. 中国医师杂志, 2019, 21(3): 431-433.
- [17] 杨俊娥, 李玲玲, 石庆芳, 等. 乙醛脱氢酶 1A1 和表皮生长因子受体在胃癌中的表达及临床意义 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(5): 499-502.
- [18] 周莲, 符明昌, 郑志昂. 血清 VEGF、TFF1、PG、EGF 变化及其与胃溃疡病理过程的关系 [J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(8): 3278-3284.

[责任编辑 解学星]