

复方大红袍止血胶囊联合维生素K₁治疗胆道术后出血的临床研究

汪永钦¹, 郑明友²

1. 重庆市石柱县中医院 外一科, 重庆 409100

2. 中国科学院大学重庆医院 肝胆外科, 重庆 409000

摘要: **目的** 探讨复方大红袍止血胶囊联合维生素K₁治疗胆道术后出血的治疗效果。**方法** 选择2013年6月—2019年8月来重庆市石柱县中医院治疗的80例胆道术后出血患者作为研究对象,按照治疗方法将患者分为对照组($n=40$)和观察组($n=40$)。对照组患者给予维生素K₁注射液治疗,10 mg/次,2次/d。观察组患者在对照组治疗的基础上外加复方大红袍止血胶囊,4粒/次,3次/d。比较两组患者的24 h内止血率、输血量、止血时间及住院时间。分析两组患者治疗前后的血清标志物以及肝功能变化。随访3个月,观察两组患者预后再出血发生率。**结果** 治疗后,观察组24 h内止血率高于对照组,输血量、止血时间、住院时间均显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患者的血清甘胆酸(CG)、人层黏连蛋白(LN)、III型前胶原(PCIII)水平显著降低($P<0.05$),且观察组血清CG、LN和PCIII水平降低更明显($P<0.05$)。治疗后,两组Child-Pugh改良评分均显著降低($P<0.05$);且观察组明显低于对照组($P<0.05$)。术后随访3个月,观察组患者的再出血发生率明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 复方大红袍止血胶囊联合维生素K₁可以较好的控制患者胆道术后出血,改善肝功能,降低再次出血的发生率,效果较好,具有一定的临床应用价值。

关键词: 复方大红袍止血胶囊; 维生素K₁; 胆道术后出血; 甘胆酸; 人层黏连蛋白; III型前胶原

中图分类号: R982 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)06-1311-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.028

Clinical study of Compound Dahongpao Zhixue Capsules combined with vitamin K₁ in treatment of postoperative biliary hemorrhage

WANG Yongqin¹, ZHENG Mingyou²

1. Department of External Medicine, Shizhu County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 409100, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Chongqing Hospital, Chinese Academy of Sciences, Chongqing 409000, China

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Compound Dahongpao Zhixue Capsules combined with vitamin K₁ in treatment of postoperative biliary hemorrhage. **Methods** Eighty patients with postoperative biliary tract hemorrhage treated in Shizhu County Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2013 to August 2019 were selected as the research subjects, and the patients were divided into control group ($n=40$) and observation group ($n=40$) according to the treatment methods. Patients in the control group were given Vitamin K₁ Injection, 10 mg/time, twice daily. Patients in the observation group was additively treated with Compound Dahongpao Zhixue Capsules, 4 capsules/time, three times daily. The hemostasis rate within 24 h, blood transfusion volume, hemostasis time and hospitalization time of two groups were compared. Serum markers and liver function changes before and after treatment were analyzed in two groups. Follow-up for 3 months was conducted to observe the difference in the rate of prognostic rebleeding between the two groups. **Results** After treatment, the hemostasis rate in observation group within 24 h was higher than that in control group, and the amount of blood transfusion, hemostasis time and hospitalization time were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of CG, LN, and PC III were significantly reduced in two groups ($P<0.05$), and the observation group reduce the level of serum CG, LN, and PC III were more obvious ($P<0.05$). After treatment, Child-Pugh improved scores in two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). The incidence of rebleeding in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Compound Dahongpao Zhixue Capsules combined with vitamin K₁ can better control postoperative biliary bleeding, improve liver function, reduce the incidence of rebleeding, the effect is good, has a certain value of clinical application.

Key words: Compound Dahongpao Zhixue Capsules; vitamin K₁; postoperative biliary hemorrhage; CG; LN; PC III

收稿日期: 2021-01-14

基金项目: 重庆市科技计划项目(CSTC2018JCSX-MSYBX0279)

第一作者: 汪永钦(1973—),男,本科,副主任医师,研究方向为肝胆与胃肠。E-mail: wyq68952@163.com

胆道出血是指由于病理性因素,胆管与肝内外血管之间发生沟通异常,从而诱发血管-胆管瘘的形成,血液进入患者胆道系统,从而引发的一系列临床症状。临床调查显示,胆道出血在上消化道出血中占5%左右,其中主要引发原因包含有胆道术后、凝血异常、血管畸形、恶性肿瘤、感染以及创伤等,其中最为主要的诱发因素为胆道术后出血,约占60%。由于胆道出血较为凶猛,如不进行及时有效治疗,死亡率较高,传统的外科手术治疗以及内科保守治疗临床效果均欠佳^[1]。相关研究显示,维生素K₁是机体肝脏合成各种凝血因子所必需的物质,大量补充维生素K₁具有较好的止血功能^[2]。复方大红袍止血胶囊是止血功效较好的中成药^[3]。本文探讨复方大红袍止血胶囊联合维生素K₁对胆道术后出血的治疗效果,为其临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年6月—2019年8月来重庆市石柱县中医院治疗的80例胆道术后出血患者作为研究对象。其中男53例,女27例;年龄40~79岁;基础疾病:高血压26例,糖尿病15例,高血脂11例;手术类型:胆囊切除胆总管探查术55例,包虫内囊摘除胆总管探查术11例,胆囊切除术5例,胆肠吻合术5例,胆管癌根治术4例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)所有患者均为胆道术后出血者;(2)经本院伦理学会批准实施(130301);(3)患者及家属同意并签订知情协议书者。

排除标准:(1)因胃肠道手术以及消化性溃疡引发的出血;(2)合并严重的心肝肾功能不全者;(3)螺旋杆菌严重感染者;(4)对文中研究药物过敏者;(5)妊娠哺乳期患者;(6)合并诸如血小板减少性紫癜、胃黏膜病变等其他出血性疾病者;(7)意识障碍及精神系统疾病者;(8)依从性差,中途退出者。

1.3 造影诊断及治疗方法

造影诊断采用Seldinger技术,首先造影腹腔动脉,造影肠系膜上动脉,对其出血范围、出血部位情况进行判断,胆道出血不小于0.5 mL/min,可见腹腔、肠腔以及胆道有造影剂外溢,患者处于间歇期和出血期时,会有动脉柱状扩张、瘤样扩张在肝动脉分支上呈现。发现出血部位以后,采用选择性动脉造影进行治疗,4-5F导管在超滑导丝引导下,选择性至出血动脉,根据患者情况进行钢圈或者明胶海绵颗粒栓塞。栓塞完成后,再次进行动脉造影,

确定无造影剂外溢后,拔管,并进行压迫止血处理。对照组患者肌内注射维生素K₁注射液[上海现代哈森(商丘)药业有限公司,国药准字H20044180,规格1 mL:10 mg,批号:100410、131215、140506、150618、160711、170209、180423]治疗,10 mg/次,2次/d。观察组患者在对照组治疗的基础上外加复方大红袍止血胶囊(云南龙发制药有限公司,国药准字Z20025483,规格0.5 g/粒,批号:101019),4粒/次,3次/d。

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状 观察记录两组24 h内止血率(已止血人数/总例数)、再出血率、输血量、止血时间及住院时间。

1.4.2 血清标志物测定 抽取其入院后清晨5 mL空腹静脉血,离心,留取血清,保存,待测。采用酶联免疫吸附法对血清甘胆酸(CG)、人层黏连蛋白(LN)、III型前胶原(PCIII)水平进行测定,试剂盒购于英科新创(厦门)科技股份有限公司。

1.4.3 Child-Pugh改良分级法^[4] 包含有凝血酶原时间(PT)延长、白蛋白、总胆红素、腹水以及肝性脑病5项,每项得分1~3分,总分15分,当患者肝脏储备功能越好时,得分相对越低。

1.5 统计学分析

采用统计学专用软件SPSS 20对上述资料进行整理分析,其中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,计数资料采用百分比表示,行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

按照治疗方法将患者分为对照组($n=40$)和观察组($n=40$)。其中对照组男28例,女12例;年龄41~78岁,平均年龄(55.29 ± 3.65)岁;基础病:高血压12例,糖尿病8例,高血脂5例;手术类型:胆囊切除胆总管探查术27例,包虫内囊摘除胆总管探查术5例,胆囊切除术2例,胆肠吻合术3例,胆管癌根治术3例;观察组患者男25例,女15例;年龄40~79岁,平均年龄(56.01 ± 3.52)岁;基础病:高血压14例,糖尿病7例,高血脂6例;手术类型:胆囊切除胆总管探查术28例,包虫内囊摘除胆总管探查术6例,胆囊切除术3例,胆肠吻合术2例,胆管癌根治术1例,两组比较差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组24 h内止血率、输血量、止血时间及住院时间比较

治疗后,观察组24 h内止血率高于对照组,输血量、止血时间、住院时间均显著低于对照组($P <$

0.05),见表1。

2.3 两组血清标志物比较

治疗后,两组患者的血清CG、LN和PCIII水平显著降低($P < 0.05$),且观察组血清CG、LN和PCIII水平降低更明显($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组Child-Pugh改良分级法比较

治疗后,两组Child-Pugh改良评分均显著降低($P < 0.05$);且观察组明显低于对照组($P < 0.05$),见表3。

2.5 两组患者再出血发生率比较

术后随访3个月,观察组患者的再出血发生率明显低于对照组($P < 0.05$),见表4。

3 讨论

肝内胆管与患者的门静脉和肝动脉分支紧密伴行是引发其胆道术后出血的解剖学基础,假性动脉瘤、静脉-胆道瘘、动脉-胆道瘘等因素是病理学基

础,其中胃十二指肠动脉分支或者肝动脉分支处假性动脉瘤破裂是胆道出血的主要部位^[5-6]。胆道出血来源可为动静脉,而动脉出血较为严重,包括有胆道周围肝动脉和胃肠道动脉,其常见的因素有:①动脉硬化。动脉硬化时,患者的血管壁弹性相对降低,脆性升高,血管容易出现破裂性出血。②手术损伤。术中,损伤血管,致使因患者术中引流管的刺激压迫以及不可靠的止血,导致出血。③动脉血管瘤的破裂。主要因为肝内外胆管结石会压迫周边胆管壁,久之致使其溃疡糜烂,形成血管胆管瘘。④感染。胆管结石会引发一定程度的胆道梗阻,促使肝内出现不同程度的多发性小脓肿、弥漫性小胆管炎,出现胆管血管瘘,最终引发胆道出血。胆道出血主要以上消化道出血、黄疸以及右上腹胆绞痛为主要临床表现。对于胆道出血患者,引流管

表1 两组患者24 h内止血率、输血量、止血时间及住院时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of hemostasis rate within 24 h, blood transfusion volume, hemostasis time, and hospital stay between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	24 h内止血情况		输血量/U	止血时间/h	住院时间/d
		n/例	止血率/%			
对照	40	28	70.00	4.42±0.39	38.06±3.54	18.97±3.45
观察	40	38	95.00*	2.38±0.26*	23.51±2.71*	11.05±2.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组血清标志物比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CG/(g·mL ⁻¹)		LN/(ng·mL ⁻¹)		PCIII/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
		对照	40	4.05±1.11	3.35±0.87*	251.36±25.69	195.62±21.25*
观察	40	4.15±1.05	2.26±0.75**	250.61±25.74	168.63±16.32**	264.84±29.36	201.25±18.36**

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Child-Pugh改良分级法比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of Child-Pugh improved grading method between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	Child-Pugh改良评分					总分
			PT延长	白蛋白	总胆红素	腹水	肝性脑病	
			对照	40	治疗前	1.74±0.31	1.78±0.32	
		治疗后	1.52±0.25*	1.65±0.25*	1.42±0.35*	1.89±0.35*	1.89±0.32*	8.35±1.56*
观察	40	治疗前	1.71±0.29	1.75±0.33	1.67±0.25	1.62±0.21	1.98±0.41	9.09±1.58
		治疗后	1.45±0.28**	1.05±0.19**	1.35±0.29**	1.31±0.31**	1.08±0.28**	6.21±1.47**

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 两组患者再出血发生率比较

Table 4 Comparison of the incidence of rebleeding between two groups

组别	n/例	1个月再出血情况		2个月再出血情况		3个月再出血情况	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
		对照	40	11	27.50	15	37.50
观察	40	2	5.00*	4	10.00*	5	12.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

引流液性质以及量的观察较为重要,当有新鲜血液从引流管中流出时,应怀疑是胆道出血,立即进行相应的影像学检查,确定患者出血部位。由于选择性血管造影技术兼顾有治疗及诊断的效果,对于胆道出血具有独特的优势,具有较高诊断率,但长期疗效欠佳,术后容易复发,再次出血^[1]。

患者胆道出血可造成机体血小板减少,诱发严重感染以及凝血功能障碍,肝损伤程度增加,降低患者肝细胞摄取CG的功能,升高血清CG水平^[7]。LN是基底膜的主要组成部分,主要由贮脂细胞、肝细胞以及内皮细胞在肝脏内合成。当肝脏受到损伤时,LN可以与PCIII相结合形成内皮基膜,造成肝脏纤维化的形成^[8]。肝功能改良分级法是患者病情进展和生存质量评价的重要指标,其中腹水以及肝性脑病表明肝硬化已到终末期,患者常存在行为失常以及意识障碍等症状,联合用药的观察组患者腹水与肝性脑病评分均显著低于对照组。这主要是由于维生素K₁是临床常用的止血药,可用于肝脏穿刺活检前以及术后出血的预防,具有较好的效果^[9]。复方大红袍止血胶囊主要成分有柿蒂和大红袍,其中柿蒂具有止呃降逆之功效,善于降胃气而止呃逆,为止呃之要药。大红袍具有利湿清热、止痛祛风、收敛止血之功效;主治风湿痹痛、咳血、血淋等。临床药理学研究显示,柿蒂含有丰富的糖苷,对膈肌收缩具有较好抑制效果可治疗反流性食管炎、中枢性呃逆以及顽固性呃逆。大红袍含有较多的鞣质,具有止痛、收敛止血的效果^[3]。两种药物联用止血效果更好,还可更好的预防胆道术后再次出血的发生。

综上所述,复方大红袍止血胶囊联合维生素K₁可以较好的控制患者胆道术后出血,改善肝功能,降低再次出血的发生率,效果较好,具有一定的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 刘天锡,方登华,关斌颖,等.胆道出血的原因诊断与治疗[J].肝胆外科杂志,2014,22(4):286-289.
Liu T X, Fang D H, Guan B Y, et al. Diagnosis and treatment of biliary tract bleeding [J]. J Hepatobiliary Surg, 2014, 22(4): 286-289.

[2] Mori Y, Wada H. 2. Drugs for hemostasis (Vitamin K and Protamine sulfate) (Hemostatic, the antifibrotic agent's adjustment, and directions) [J]. Jpn J Thromb Hemostasis, 2009, 20(3):281-284.

[3] 李相彪,韦薇,朱光辉.单味彝药大红袍和复方大红袍中的微量元素分析[J].微量元素与健康研究,2010,27(1):22-23.
Li X B, Wei W, Zhu G H. Determination of trace elements in the single herb and compound herbs Dahongpao Yi Nationality's medicine by ICP-AES [J]. Stud Trace Elements Health, 2010, 27(1): 22-23.

[4] Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD [J]. J Hepatol, 2005, 42(1): S100-S107.

[5] 李臻,李鑫,詹鹏超,等.肝动脉假性动脉瘤相关胆道出血介入治疗效果[J].介入放射学杂志,2018,27(9):889-892.
Li Z, Li X, Zhan P C, et al. The curative effect of interventional therapy on hemobilia caused by hepatic artery pseudoaneurysm [J]. J Intervent Radiol, 2018, 27(9): 889-892.

[6] 全志伟,张一楚.胆道出血的定位诊断及处理[J].中国实用外科杂志,1996(6):323-325.
Quan Z W, Zhang Y C. Localization, diagnosis and management of biliary tract hemorrhage [J]. Chin J Pract Surg, 1996(6): 323-325.

[7] 王微,虞留明,朱学源.甘胆酸检测在肝胆疾病临床诊断中的意义[J].中华临床医师杂志:电子版,2014,8(15):2861-2865.
Wang W, Yu L M, Zhu X Y. Diagnostic performance of the cholyglycine assay for liver and gall diseases [J]. Chin J Clin: Electron Ed, 2014, 8(15): 2861-2865.

[8] 肖光明,连粤湘,雷春亮.血清HA, LN, PCIII, IV-C水平与肝脏病理的关系研究[J].实用医学杂志,2005,21(5):485-485.
Xiao G M, Lian Y X, Lei C L. Serum HA, LN, PC III, IV-C level and the relationship between the liver pathological study [J]. J Pract Med, 2005, 21(5): 485-485.

[9] 陈洁,马燕蓉,邵婷婷,等.维生素K1预防经皮肝组织穿刺活检术后出血的疗程研究[J].国际流行病学传染病学杂志,2014,41(1):69-70.
Chen J, Ma Y R, Shao T T, et al. Prophylactic effect of vitamin K1 on bleeding in patients after percutaneous liver biopsy [J]. Int J Epidemiol Infect Dis, 2014, 41(1): 69-70.

[责任编辑 高源]