

二乙酰氨乙酸乙二胺联合瑞替普酶对消化道大出血患者纤溶系统的影响

邢成文¹, 侯明², 李玉鹏³, 张奕¹

1. 青海仁济医院 急诊科, 青海 西宁 810021

2. 青海大学附属医院 急诊科, 青海 西宁 810001

3. 青海仁济医院 ICU, 青海 西宁 810021

摘要: **目的** 探讨二乙酰氨乙酸乙二胺联合瑞替普酶对消化道大出血患者纤溶系统的影响。**方法** 选取2014年8月—2018年1月在青海仁济医院诊治的消化道大出血患者73例, 根据治疗方法的不同分为观察组40例与对照组33例, 均采用生长抑素治疗方法, 对照组给予瑞替普酶静脉溶栓治疗, 观察组在对照组治疗基础上给予二乙酰氨乙酸乙二胺治疗, 所有患者都用观察3 d, 比较两组临床疗效和止血时间、输血量、住院时间等临床指标的情况, 检测D-二聚体和纤维蛋白原(FIB)含量, 同时在治疗前后进行血小板黏附率与聚集率的测定。**结果** 对照组的治疗总有效率为84.8%, 观察组为97.5%, 观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组的止血时间、输血量、住院时间都显著少于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗后的血小板黏附率、聚集率高于治疗前, 也高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 对照组治疗后血小板黏附率、聚集率与治疗前比较, 差异无统计学意义。经治疗后两组的D-二聚体和FIB值均低于治疗前, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 二乙酰氨乙酸乙二胺联合瑞替普酶治疗消化道大出血患者能改善纤溶系统的变化, 增加血小板活性, 从而更加有效发挥止血作用, 提高治疗效果。

关键词: 二乙酰氨乙酸乙二胺; 瑞替普酶; 消化道大出血; 纤溶系统

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)07-1379-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.023

Effects of ethy enediamine diacetate combined with leipeptase on fibrinolytic system in patients with massive hemorrhage of digestive tract

XING Chengwen¹, HOU Ming², LI Yupeng³, ZHANG Yi¹

1. Emergency Department, Qinghai Renji Hospital, Xining 810021, China

2. Emergency Department, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001, China

3. Intensive Care Unit, Qinghai Renji Hospital, Xining 810021, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of ethy enediamine diacetate combined with leipeptase on fibrinolytic system in patients with massive hemorrhage of digestive tract combined with reteplase on fibrinolytic system in patients with massive gastrointestinal hemorrhage. **Methods** From August 2014 to January 2018, 73 patients with massive hemorrhage of digestive tract were selected in our hospital and divided into the 40 cases in the observation group and 33 cases in the control group according to the different treatment methods. The two groups were treated with somatostatin, the control group were treated with intravenous thrombolytic therapy with leipeptase, and the observation group were treated ethy enediamine diacetate combined with leipeptase. The changes of fibrinolytic system were recorded. **Results** The total effective rates of the control group were 84.8%, while that of the observation group were 97.5%, and the observation group were significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The hemostasis time, blood transfusion volume and hospitalization time in the observation group were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). The platelet adhesion rate and aggregation rate of the observation group were higher than those in the control group, and compared the difference were statistically significantly ($P < 0.05$). There were no significant difference between the control group before and after treatment ($P < 0.05$). After treatment, the D-Dimer and FIB values of the two groups were lower than those before treatment, while those of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The ethy enediamine diacetate combined with reipeptase can improve the changes of fibrinolytic system and increase the activity of

收稿日期: 2018-12-21

第一作者: 邢成文(1979—),男,青海人,本科,主治医师,研究方向为急救。E-mail: xingchengwen_79@163.com

platelet, so as to improve the effect of hemostasis and improve the therapeutic effect.

Key words: Ethy enediamine diacetate; leipeptase; gastrointestinal bleeding; fibrinolytic system

食管、胃、十二指肠或胰胆等病变引起的出血称为消化道出血,消化道大出血是临床上比较常见的危重疾病,出血量 ≥ 300 mL,临床伴有呕血、黑粪等症状,甚或可引发昏厥、休克,严重危害患者健康,若不及时抢救,可危及患者生命^[1]。抑制胃酸分泌、口服止血药、补充血容量为该病保守治疗的主要方法,在治疗上需要静脉通道扩充血容量、迅速而有效控制出血。瑞替普酶抑制任何刺激导致的胃酸分泌,催化裂解纤溶酶原成纤溶酶,可促进出血部位愈合^[2];二乙酰氨乙酸乙二胺在临床上被用于各种出血症并具有较好的疗效^[3]。不过上述药物的应用都有一定的不足,表现为对患者纤溶系统的改善效果不佳,导致停药后容易复发^[4]。本文具体探讨了二乙酰氨乙酸乙二胺联合瑞替普酶对消化

道大出血患者纤溶系统的影响,希望为临床上合理选择治疗药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性研究方法,2014年8月—2018年1月选择在青海仁济医院诊治的消化道大出血患者73例,纳入标准:符合消化道大出血诊断标准;均有呕血、黑便、大便隐血阳性等活动性出血征象;适合药物治疗;患者在自愿条件下签署了知情同意书;临床资料完整。排除标准:不配合治疗患者;心、肝、肾功能不全患者;有胃切除术史患者;药物过敏史;孕妇及哺乳期妇女;精神障碍及智力发育不全患者。根据治疗方法的不同分为观察40例与对照组33例,两组一般资料具有可比性。见表1。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison on general information between two groups

组别	n例	年龄/岁	体质量指数/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	性别/例		出血量/mL	出血部位/例		
				男	女		胃	胆囊	其他
对照	33	18/15	22.19 $\pm$ 1.49	20	13	540.29 $\pm$ 144.95	20	8	5
观察	40	21/19	22.45 $\pm$ 1.49	24	16	544.20 $\pm$ 185.28	22	10	8

1.2 试验方法

两组均给予注射用生长抑素(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20066708,规格3 mg/瓶,生产批号:1401112、1501212、1606172、17042621)治疗,奥曲肽注射液(Novartis Pharma Schweiz AG,国药准字H20150364,规格1 mL:0.1 mg/支,生产批号:S0287、S0350、S0400、S0512、SCP17)开始剂量为0.1 mg,静推,继以25 μg 泵入,1次/d。

对照组给予瑞替普酶静脉溶栓治疗,取注射用瑞替普酶[爱德药业(北京)有限公司,国药准字S20030095,规格5.0 MU/支,生产批号:20140104、20141106、20160501、20170606]10 MU,另取生理盐水10 mL稀释后于2~5 min内静脉推入,1次/d。治疗3 d。

观察组在与对照组同样治疗方法的基础上加入二乙酰氨乙酸乙二胺治疗,选择注射用二乙酰氨乙酸乙二胺(成都平原药业有限公司,国药准字H20065338,规格5 mL:0.6 g/支,生产批号:130101、151201、151101、161001、171101) 600 mg+5%葡萄

糖注射液稀释后静脉滴注,2次/d。治疗3 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 显效,用药24 h内止血成功,胃管引流胃液无色,大便由黑转为黄;有效,用药24~72 h内止血成功,胃管引流、大便等指标有至少1项达到;无效,无达到上述标准甚或恶化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.3.2 临床指标变化 记录两组的止血时间、输血量、住院时间。

1.3.3 实验室指标变化 在治疗前后抽取患者的静脉血2~5 mL,温度保持在4 $^{\circ}\text{C}$,颠倒混匀,3 000 r/min离心10 min。取上层血清,采用酶联免疫法检测D-二聚体和纤维蛋白原(FIB)含量;同时进行治疗前后进行血小板黏附率与聚集率的测定与计算,两者能够反映血小板的活性。

1.4 统计方法

选择SPSS21.00软件对计量数据与计数数据进行相关处理,计量数据与计数数据用 $\bar{x}\pm s$ 、频数、率等表示,对比采用 t 检验、 χ^2 分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效对比

对照组的总有效率为84.8%,观察组为97.5%,观察组显著高于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.2 临床指标对比

观察组的止血时间、输血量、住院时间都显著少于对照组($P<0.05$)。见表3。

表2 两组疗效对比

Table 2 Comparison on curative effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	33	23	5	5	84.85
观察	40	37	2	1	97.50*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组临床指标变化对比

Table 3 Comparison on changes in clinical indicators

between two groups

组别	n/例	止血时间/h	输血量/mL	住院时间/d
对照	33	40.24±5.33	529.45±92.45	14.20±2.22
观察	40	21.56±3.12*	243.59±45.33*	8.24±1.48*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.3 血小板功能变化对比

两组治疗前的血小板黏附率、聚集率无统计学差异;观察组治疗后的血小板黏附率、聚集率高于治疗前,也高于对照组,差异均有统计学意义($P<$

0.05);对照组治疗后血小板黏附率、聚集率与治疗前比较,差异无统计学意义。见表4。

2.4 D-二聚体和FIB含量变化对比

治疗前,两组的D-二聚体和FIB值无统计学差异;经治疗后两组的D-二聚体和FIB值均低于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

消化道大出血是临床常见的消化系统急症之一,是由胰腺、胆囊、胃、十二指肠、食管、胰腺、胆囊等部位病变所引发的出血,在临床上主要表现为发热、黑便、呕血等症状^[5]。临床研究发现大部分消化道大出血患者并非死于出血本身,而是死于并发心肌梗死、多器官功能衰竭、脑梗、肿瘤等病因^[6]。临床研究发现消化道大出血患者多伴有纤溶系统功能异常改变,为了尽量预防和减少此类致死病因,需要在临床上积极改善患者的纤溶状况^[7]。

介入治疗、手术治疗、药物治疗等是目前临床上治疗消化道大出血的主要方式,其中以药物治疗最为常见。瑞替普酶是第三代溶栓药物,半衰期长,能与血栓表面的纤维蛋白特异性结合,在血栓形成部位起到溶栓作用,从而保持了很好的止血效果^[8]。二乙酰氨乙酸乙二胺可直接作用于内外源性凝血系统,可很好、及时地控制消化道出血。本研究显示对照组的总有效率显著高于对照组($P<0.05$);观察组的止血时间、输血量、住院时间都显著少于对照组($P<0.05$),表明应用二乙酰氨乙酸乙二

表4 两组治疗前后血小板功能变化对比

Table 4 Comparison on platelet function before and after treatment between two groups

组别	例数	血小板黏附率		血小板聚集率	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	33	27.10±3.11	27.40±4.82	46.09±9.11	48.20±9.00
观察	40	27.28±2.59	32.44±3.85* [#]	46.77±10.54	57.20±8.58* [#]

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5 两组治疗前后D-二聚体和FIB对比

Table 5 Comparison on D-dimer and FIB before and after treatment between two groups

组别	n/例	D-二聚体/(mg·L ⁻¹)		FIB/(g·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	33	1.23±0.18	1.10±0.22*	4.90±1.33	3.75±0.56*
观察	40	1.21±0.19	0.80±0.21* [#]	4.87±1.38	3.02±0.45* [#]

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

胺可提高治疗效果,促进止血。

消化道出血主要由消化性溃疡所致,占50%以上,具有治疗难度大、预后较差等特点,具有较高的病死率。现代研究表明消化道大出血与胃酸分泌过多、胃黏膜保护下降有密切关系,该病患者机体合成释放出大量组织因子,而组织因子是外源性凝血系统的启动因子,该因子数量的增加会增强血液的凝固性,伴随高凝倾向^[9-10]。D-二聚体是一种特异性的终末产物,在凝血酶和因子XII作用下的交联纤维蛋白经纤溶酶降解作用后形成,其含量增高反映出机体自发性血栓溶解和继发性纤溶活性增高^[11]。FIB作为凝血系统中最主要的成分,其凝血、止血功能发挥是因为凝血酶的作用先转变为纤维蛋白原,再形成牢固血栓发挥凝血、止血功能。含量过高会导致血管内皮损伤,加速动脉粥样硬化,导致血液黏度增高^[12]。本研究显示治疗后两组的D-二聚体和FIB值均低于治疗前,观察组低于对照组($P<0.05$),表明二乙酰氨乙酸乙二胺的应用可能通过降低机体血液中D-二聚体和FIB水平,降低血液黏度,保持凝血功能正常,从而达到治疗消化道大出血的疗效。

消化道大出血可引起体内大量儿茶酚胺释放,血清胃泌素含量骤然升高,导致严重的预后^[13-14]。二乙酰氨乙酸乙二胺可在出血部位被血小板释放的血小板第三因子激活,促进凝血酶的形成,从而抑制纤维蛋白的溶解^[15]。相关研究也表明二乙酰氨乙酸乙二胺能增强血小板的聚集性和黏附性,促进血小板释放活性物质,增强毛细血管抵抗力^[16]。本研究显示观察组治疗后的血小板黏附率、聚集率高于治疗前,也高于对照组($P<0.05$)。从机制上分析,不过本研究也有一定的不足,研究样本量相对比较少,研究存在一定的偏倚性,将在下一步进行完善分析。

总之,二乙酰氨乙酸乙二胺联合瑞替普酶治疗消化道大出血患者能改善纤溶系统的变化,增加血小板活性,从而更加有效发挥止血作用,提高治疗效果。

参考文献

- [1] 王宝香,梅红,彭罕鸣,等.纤溶酶原激活物抑制因子1基因多态性与过敏性紫癜胃肠道出血的相关性[J].临床儿科杂志,2016,34(3):197-200.
- [2] 王贵良,邱萍,徐林芳,等.生长抑素、特利加压素及奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血成本-效果分析[J].中国现代医生,2016,54(28):106-108,116.
- [3] 张爱虹,张晓萌.注射用二乙酰氨乙酸乙二胺的稳定性及与输液的配伍稳定性研究[J].中国药房,2009,20(28):2199-2200.
- [4] Izumikawa K, Iwamuro M, Inaba T, et al. Bleeding in patients who underwent scheduled second-look endoscopy 5 days after endoscopic submucosal dissection for gastric lesions [J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 46.
- [5] 刘春梅,施洪超,黄清,等.机械血栓切除术治疗心房颤动所致心源性栓塞性卒中的有效性和安全性:与单纯静脉溶栓的比较[J].国际脑血管病杂志,2018,26(3):161-166.
- [6] Chan F K L, Goh K L, Reddy N, et al. Management of patients on antithrombotic agents undergoing emergency and elective endoscopy: joint Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) practice guidelines [J]. Gut, 2018, 67(3): 405-417.
- [7] 李萍,李武良.奥曲肽联合雷贝拉唑治疗非静脉曲张性上消化道出血患者的疗效观察[J].药物评价研究,2016,39(02):282-285.
- [8] Loyaga-Rendon R Y, Jani M, Fermin D, et al. Prevention and treatment of thrombotic and hemorrhagic complications in patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices [J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(6): 465-477.
- [9] Tong M S, Sung P H, Liu C F, et al. Impact of double loading regimen of clopidogrel on final angiographic results, incidence of upper gastrointestinal bleeding and clinical outcomes in patients with STEMI undergoing primary coronary intervention [J]. Int Heart J, 2017, 58(5): 686-694.
- [10] Hahn K Y, Park J C, Lee Y K, et al. Efficacy of hemostatic powder in preventing bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection in high-risk patients [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(3): 656-663.
- [11] Wufuer Y, Shan X, Sailike M, et al. GPVI-Fc-PEG improves cerebral infarct volume and cerebral thrombosis in mouse model with cerebral thrombosis [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7561-7568.
- [12] Arora S, Panaich S S, Ainani N, et al. Comparison of in-hospital outcomes and readmission rates in acute pulmonary embolism between systemic and catheter-directed thrombolysis (from the national readmission database) [J]. Am J Cardiol, 2017, 120(9): 1653-1661.
- [13] 王樱华,朱蓓德,孟拥军.注射用卡络磺钠和二乙酰氨乙酸乙二胺与木糖醇注射液配伍稳定性研究[J].海峡药学,2012,24(6):12-14.
- [14] Bosch J, Eikelboom J W, Connolly S J, et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS) trial [J]. Can J Cardiol, 2017, 33(8): 1027-1035.
- [15] 王高明,任重.二乙酰氨乙酸乙二胺联合垂体后叶素治疗支气管扩张并咯血的疗效观察[J].医学理论与实践,2015(8):991-992.
- [16] Kono Y, Obayashi Y, Baba Y, et al. Postoperative bleeding risk after gastric endoscopic submucosal dissection during antithrombotic drug therapy [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(2): 453-460.