

白眉蛇毒血凝酶治疗食管胃静脉曲张破裂出血 致严重低纤维蛋白原血症的相关因素

张 英, 苏婷婷, 邱源旺, 周学士, 毛燕群, 过小叶
(无锡市第五人民医院 感染病重症医学科, 江苏 无锡 214005)

摘要:[目的]分析白眉蛇毒血凝酶治疗肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血发生严重低纤维蛋白原血症的相关影响因素。[方法]回顾性分析 460 例接受白眉蛇毒血凝酶治疗的肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者,根据是否发生严重低纤维蛋白原血症分为发生组和未发生组,分析年龄、性别、肝硬化类型、血小板计数水平、肝功能 Child-Pugh 分级、基线凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(DD)、活化部分凝血活酶(APTT)、白眉蛇毒血凝酶治疗时间、合并感染对患者发生严重低纤维蛋白原血症的影响。统计学处理采用 t 检验、 χ^2 检验和 Cox 模型分析。[结果]发生组患者年龄、基线 PT 显著高于未发生组($t=2.973, 3.187$, 均 $P<0.05$),发生组患者基线 Fib 水平显著低于未发生组($t=-3.711, P<0.05$)。2 组间患者在治疗基线、3、7、10 天 Fib 水平、PT 比较差异均有统计学意义($t=-3.711, -5.945, -6.301, -6.592$ 和 $3.187, 4.047, 5.477, 6.987$, 均 $P<0.05$)。治疗 4~7、8~10 d 严重低纤维蛋白原血症的发生率分别为 4.3%(20/460)、6.5%(30/460),显著高于治疗 3 天的发生率($\chi^2=10.882$ 和 20.530 , 均 $P<0.01$),多因素 Cox 模型分析结果显示白眉蛇毒血凝酶治疗时间是发生严重低纤维蛋白原血症的独立影响因素。[结论]肝硬化门静脉高压症合并上消化道出血患者采用白眉蛇毒血凝酶治疗发生严重低纤维蛋白原血症与治疗时间相关。

关键词:白眉蛇毒血凝酶;门静脉高压症;消化道出血;不良反应

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2019.01.13

中图分类号:R575.2 文献标志码:A

Factors related to severe hypofibrinogenemia caused by hemocoagulase in patients with esophageal and gastric variceal bleeding

ZHANG Ying, SU Ting-ting, QIU Yuan-wang, ZHOU Xue-shi, MAO Yan-qun, GUO Xiao-ye

(Department of Infectious disease ICU, the Fifth People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214000, China)

Corresponding author: SU Ting-ting, E-mail: xiaoyuss@163.com

Abstract:[Objective] To study the factors related to severe hypofibrinogenemia caused by hemocoagulase in cirrhotic patients with esophageal and gastric variceal bleeding. [Methods] A retrospective analysis was made in 460 cirrhotic patients with esophageal and gastric variceal bleeding who treated with hemocoagulase. We divided the patients into two groups according to the occurrence of severe hypofibrinogen, and the related factors of the age, sex, type of cirrhosis, baseline blood platelets, Child-Pugh class of liver function, Prothrombin time, Fibrinogen, Thrombin time, Activated partial thromboplastin time, the time of hemocoagulase treatment and co-infection were analyzed in these patients. T test, Chi square test and Cox regression were used for statistical analysis. [Results] The age and the baseline prothrombin time in the occurring group were significantly higher than that in the non occurring group, and the baseline fibrinogen level in the group was significantly lower than that in the non occurring group (all $P<0.05$). The differences in fibrinogen level and prothrombin time between the 2 groups were statistically significant in the baseline, the 3, 7 and 10 days (all $P<0.05$). The incidence of severe hypofibrinogen in 4~7 and 8~10 days were 4.3% (20/460) and 6.5% (30/460), which was significantly higher than that of 3 days (all $P<0.05$). Treatment time of hemocoagulase was the only factor associated to severe hypofibrinogenemia by

收稿日期:2018-09-20

基金项目:无锡市医学发展学科建设项目(No:FZXK006)

通讯作者:苏婷婷, E-mail: xiaoyuss@163.com

multivariate Cox model analysis. [Conclusion] Longer course of treatment with hemocoagulase are risk factors related to severe hypofibrinogen in hepatitis cirrhotic portal hypertension patients with esophageal and gastric variceal bleeding who treated with hemocoagulase.

Key words: hemocoagulase; portal hypertension; gastrointestinal bleeding; adverse reactions

肝硬化门静脉高压患者合并食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)是上消化道大出血最常见的原因之一,临床及时有效降低门脉压力和止血治疗是抢救成功的关键^[1]。白眉蛇毒血凝酶因其止血效果好,不良反应少,已经广泛应用于临床各种原因引起的出血,然而近年来有关白眉蛇毒血凝酶致严重纤维蛋白原减低的报道越来越多^[2-3],但引起严重低纤维蛋白原血症的相关因素鲜见报道。本研究回顾性分析白眉蛇毒血凝酶治疗肝硬化合并 EVB 导致严重低纤维蛋白原血症的相关影响因素,以期减少药物不良反应及提高白眉蛇毒血凝酶临床使用的安全性提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2009年1月~2017年12月在我院并使用白眉蛇毒血凝酶止血治疗的肝硬化门静脉高压症并发上消化道出血患者460例,男268例,女192例,年龄31~69岁,平均年龄 (49.9 ± 10.8) 岁。

白眉蛇毒血凝酶治疗 EVB 严重低纤维蛋白原血症的发生率为6.5%(30/460),按照是否发生严重低纤维蛋白原血症将其分为发生组与未发生组,其中发生组30例,男18例,女12例,年龄40~67岁,平均 (57.8 ± 8.1) 岁。肝硬化类型:乙型肝炎肝硬化20例,丙型肝炎肝硬化6例,其他肝硬化4例。肝功能Child-Pugh分级:B级6例,C级24例。未发生组430例,男270例,女160例,年龄31~69岁,平均 (49.4 ± 10.8) 岁。肝硬化类型:乙型肝炎肝硬化260例,丙型肝炎肝硬化94例,其他肝硬化76例。肝功能Child-Pugh分级:B级150例,C级280例。发生组和未发生组患者基线特征比较见表1,2组患者在性别、血小板计数水平、肝功能Child-Pugh分级、肝硬化类型差异均无统计学意义($P > 0.05$),但2组患者年龄、Fib水平、PT水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

1.2 标准

入选标准:460例患者均经电子胃镜、B超及实验室检查等确诊^[1,4-5]:①经电子胃镜检查显示存在不同程度的食管胃底静脉曲张;②经B超或CT检查存在肝脏体积缩小、腹水、脾肿大等肝硬化及门脉高压表现;③有不同程度的呕血、黑便、贫血等症状,大便隐血试验阳性。

排除标准:排除合并严重感染或DIC;伴有恶性肿瘤;严重全身性疾病;孕妇;已有静脉血栓;近期应用抗凝药物;曾使用抗凝药物过敏者。

分组及处理:按照是否发生严重低纤维蛋白原血症(纤维蛋白原浓度较基线下降大于50%且低于1 g/L)。将其分为发生组与未发生组;对发生严重低纤维蛋白原血症患者予以停用白眉蛇毒血凝酶,给予输注冷沉淀及新鲜冰冻血浆或补充纤维蛋白原治疗。

1.3 治疗方法

所有患者均采用禁食、生长抑素、维生素K1、白眉蛇毒血凝酶2 KU/d静脉注射止血、质子泵抑制剂抑酸、头孢三代类抗生素防治感染、维持水电解质及酸碱平衡等综合治疗,根据大便隐血情况使用白眉蛇毒血凝酶治疗3~10 d。

1.4 观察指标

分别在治疗0、3、7、10 d检测肝功能、凝血功能[包括凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, Fib)、凝血酶时间(Thrombin time, TT)、D-二聚体(D-dimer, DD)、活化部分凝血活酶(Activated partial thromboplastin time, APTT)],肝功能采用日立7600全自动生化分析仪及配套试剂检测;凝血功能采用Stago-Evolution血凝仪及配套试剂检测。

1.5 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,组间率的比较采用 χ^2 检验。停用白眉蛇毒血凝酶时的检测数据计入随后的各随访时间点的检测结果。所有数据采用SPSS 19.0统计软件分析。所有统计分析基于双侧假设检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白眉蛇毒血凝酶治疗过程中凝血功能的变化

白眉蛇毒血凝酶治疗过程中2组患者Fib水平呈下降趋势,PT、APTT、DD水平呈升高趋势,发生组患者治疗7 d、10 d Fib、PT、APTT、DD水平与治疗基线水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。2组间患者在治疗基线、3、7、10 d Fib、PT水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表2。

2.2 2组患者间白眉蛇毒血凝酶治疗时间、合并感

染率比较

发生组和未发生组患者白眉蛇毒血凝酶治疗时间分别为 (7.2 ± 2.6) d 和 (4.3 ± 2.1) d, 2 组间比较差异有统计学意义($t = 5.956, P < 0.01$)。发生组患者治疗过程中合并肺炎 1 例和自发性细菌性腹膜炎 3 例, 未发生组患者合并肺炎 11 例和自发性细菌性腹膜炎 37 例, 2 组患者总合并感染率分别为 26.7%(8/30)和 22.3%(96/430), 比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.322, P > 0.05$)。

2.3 多因素 Cox 模型分析

将年龄、性别、血小板计数水平、肝功能 Child-Pugh 分级、肝硬化类型、基线凝血功能(Fib、PT、APTT、DD 水平)、白眉蛇毒血凝酶治疗时间、合并感染进行单因素分析差异有统计学意义的年龄、Fib 水平、PT 水平、白眉蛇毒血凝酶治疗时间进行多因素 Cox 模型分析, 结果显示白眉蛇毒血凝酶治疗时间是发生严重低纤维蛋白原血症的独立影响因素。见表 3。

表 1 发生和未发生组患者基线特征比较

组别	例数	年龄/岁	性别		血小板计数 ($10^9 \cdot L^{-1}$)	Child-Pugh 分级		肝硬化类型/例			Fib/ ($g \cdot L^{-1}$)	PT/s
			男	女		B 级	C 级	乙型肝炎 肝硬化	丙肝 肝硬化	其他		
发生组	30	57.8 ± 8.1	18	12	79.9 ± 25.3	6	24	20	6	4	1.1 ± 0.7	14.5 ± 7.1
未发生组	430	49.4 ± 10.8	270	160	76.2 ± 20.6	150	280	260	94	76	2.3 ± 0.9	12.5 ± 7.4

表 2 发生组与未发生组治疗不同时间点患者凝血功能的比较

观察指标	治疗时间/d	发生组	未发生组	t 值	P 值
Fib/($g \cdot L^{-1}$)	0	1.3 ± 0.7	2.3 ± 0.9	-3.711	<0.01
	3	0.9 ± 0.5	2.1 ± 0.8	-5.945	<0.01
	7	$0.7 \pm 0.4^{1)}$	1.9 ± 0.9	-6.301	<0.01
	10	$0.6 \pm 0.3^{1)}$	1.8 ± 0.7	-6.592	<0.01
PT/s	0	14.5 ± 7.1	12.5 ± 7.4	3.187	0.044
	3	16.7 ± 7.9	12.9 ± 8.3	4.047	<0.01
	7	$19.8 \pm 11.4^{1)}$	13.2 ± 8.9	5.477	<0.01
	10	$22.1 \pm 12.0^{1)}$	14.3 ± 7.6	6.987	<0.01
TT/s	0	18.6 ± 6.5	17.1 ± 9.6	1.497	0.176
	3	19.1 ± 8.4	18.1 ± 9.9	1.233	0.188
	7	$22.2 \pm 6.5^{1)}$	18.9 ± 10.4	3.982	0.035
	10	$28.6 \pm 16.5^{1)}$	19.3 ± 10.6	5.032	<0.01
APTT/s	0	39.7 ± 10.6	38.7 ± 11.6	1.117	0.229
	3	41.9 ± 12.8	39.9 ± 13.1	2.672	0.075
	7	$48.9 \pm 16.8^{1)}$	40.3 ± 16.8	6.424	<0.01
	10	$57.4 \pm 15.5^{1)}$	40.7 ± 17.3	9.330	<0.01
DD/($\mu g \cdot ml^{-1}$)	0	0.8 ± 0.3	0.6 ± 0.2	1.386	0.186
	3	$2.8 \pm 1.7^{1)}$	$1.9 \pm 0.8^{1)}$	1.633	0.104
	7	$3.7 \pm 1.6^{1)}$	$2.2 \pm 0.9^{1)}$	3.884	0.037
	10	$3.9 \pm 1.3^{1)}$	$2.3 \pm 0.7^{1)}$	4.832	<0.01

与基线 0 d 比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 停药后复发的多因素 Cox 模型分析

影响因素	β 值	标准误	Wald 值	自由度	P 值	相对危险度
年龄	0.000	0.049	0.000	1	0.992	1.000
Fib	-0.043	0.605	0.005	1	0.944	0.958
PT	0.026	0.119	0.049	1	0.825	1.027
治疗时间	0.934	0.229	16.696	1	0.000	2.544

注:模型似然比检验, $\chi^2 = 89.255, P < 0.01$ 。

3 讨论

肝硬化门静脉高压症合并 EVB 是最常见、病死率高的消化系统急症之一^[1],快速有效控制出血是救治成功的关键^[1]。白眉蛇毒血凝酶属酶类止血剂,其主要成分是从白眉蝮蛇蛇毒中提取的一种凝血酶,因其起效快、止血效果好、不良反应少等优点,广泛应用于各种原因引起的出血及出血性疾病^[6]。临床报道白眉蛇毒血凝酶联合生长抑素或其类似物治疗 EVB 安全有效^[7-8],但近年来白眉蛇毒血凝酶致严重低纤维蛋白原血症的报道也越来越多^[2-3]。本研究回顾性分析我院 460 例肝硬化合并 EVB 患者采用白眉蛇毒血凝酶联合生长抑素治疗 EVB 临床资料,结果显示治疗 3~10 d 累计严重低纤维蛋白原血症的发生率达 6.5%。我们的单因素分析结果发现,白眉蛇毒血凝酶治疗发生严重低纤维蛋白原血症组患者与未发生组患者在年龄、基线 Fib 水平、基线 PT 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其原因可能为^[2]:①高龄患者突发 EVB,凝血机制被激活,在短期内机体消耗大量 Fib;②高龄肝硬化患者本身肝脏合成 Fib 的功能可能下降,难以在短时间内补充急性出血应激时 Fib 的消耗量;③白眉蛇毒血凝酶作用于 Fib 可能促进 Fib 水解,使其释放纤维蛋白,从而致使 Fib 进一步降低。

白眉蛇毒血凝酶在治疗肝硬化合并 EVB 的过程中凝血功能发生动态变化趋势目前鲜见报道。我们的进一步分析结果显示,无论患者使用白眉蛇毒血凝酶治疗过程中是否发生严重低纤维蛋白原血症,2 组患者总体表现为 Fib 水平呈下降趋势,PT、APTT、DD 水平呈升高趋势,而且发生组患者表现趋势更为显著,2 组间患者在治疗时间点 Fib 水平、PT 比较均有统计学差异。说明应用白眉蛇毒血凝酶治疗过程中,可消耗机体血浆中的 Fib,导致血浆 Fib 浓度进行性降低^[6],尤其 Fib 低水平的患者在未及时补充 Fib 的基础上应用更易发生严重低纤维蛋白原血症。

白眉蛇毒血凝酶治疗时间是否与发生严重低纤维蛋白原血症相关目前鲜见临床报道,我们分析结

果显示发生组患者治疗时间较未发生组治疗时间长,而且多因素 Cox 模型分析结果显示白眉蛇毒血凝酶治疗时间是发生严重低纤维蛋白原血症的独立影响因素。结果说明肝硬化合并 EVB 患者采用白眉蛇毒血凝酶治疗发生严重低纤维蛋白原血症与治疗的时间相关。其原因可能为白眉蛇毒血凝酶通过水解纤维蛋白原 Aa 链,长期应用不断消耗血浆中的 Fib,导致 Fib 水平进行性降低^[8]。

肝硬化合并 EVB 患者易发生自发性腹膜炎、肺炎等感染,尤其严重感染的患者可出现血小板迅速下降、PT 明显延长、Fib 水平显著下降 DD 显著升高的 DIC 或纤维蛋白溶解亢进的表现。但本资料分析结果显示 2 组患者在治疗过程中合并感染率相近,说明患者在白眉蛇毒血凝酶治疗过程中出现严重低纤维蛋白原血症与住院患者总体各类感染发生率无相关性。

综上所述,年龄大、基线 Fib 水平低、PT 明显延长的肝硬化合并上消化道出血的患者临床上使用白眉蛇毒血凝酶治疗应警惕发生严重低纤维蛋白原血症的风险;发生严重低纤维蛋白原血症与白眉蛇毒血凝酶治疗时间相关。因本研究为回顾性分析,临床观察病例数少,有待扩大样本、随机对照研究进一步明确肝硬化合并 EVB 患者采用白眉蛇毒血凝酶治疗发生严重低纤维蛋白原血症的相关因素。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会内镜学分会.肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J].临床肝胆病杂志,2016,32(2):203-219.
- [2] 叶振昊,王静,黄穗平,等.蛇毒血凝酶致上消化道出血患者低纤维蛋白原血症一例[J].中华消化杂志,2015,35(4):276-277.
- [3] 郭茵,李泳桃.注射用白眉蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症 2 例[J].药物不良反应杂志,2016,18(3):218-220.
- [4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):1-19.

(下转第 66 页)

- [8] Hao Y, Yu P, Feng Q, et al. Comparison of laparoscopy-assisted and open radical gastrectomy for advanced gastric cancer: A retrospective study in a single minimally invasive surgery center[J]. *Medicine*, 2016, 95(25):e3936.
- [9] Lin J X, Huang C M, Zheng C H, et al. Is All Advanced Gastric Cancer Suitable for Laparoscopy-Assisted Gastrectomy With Extended Lymphadenectomy? A Case-Control Study Using a Propensity Score Method[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4):1252-1252.
- [10] 吴梅青, 周旭坤, 李平, 等. 新辅助化疗联合腹腔镜辅助 D2 近端胃癌根治术治疗近端进展期胃癌[J]. *中国微创外科杂志*, 2014, 14(2):109-111.
- [11] 宋杰, 陈风格, 赵伟, 等. 胃癌的发病率现状与治疗研究进展[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(9):704-707.
- [12] Lee CM, Park DW, Park S, et al. Lymph Node Dissection Using Bipolar Vessel-Sealing Device During Reduced Port Laparoscopic Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: Results of a Pilot Study from a Single Institute[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2017, 27(11):1101-1108.
- [13] 武梦娇, 王峰, 宋丽杰, 等. 紫杉醇脂质体或常规紫杉醇联合 S-1 治疗进展期胃癌: 药代动力学、疗效及安全性的比较[J]. *肿瘤*, 2016, 36(3):303-309.
- [14] Chen X Z, Wang S Y, Wang Y S, et al. Comparisons of short-term and survival outcomes of laparoscopy-assisted versus open total gastrectomy for gastric cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32):52366-52380.
- [15] Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, et al. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(1):213-213.
- [16] 王曼, 朱振红, 朱正秋. MACC1 调节肝星状细胞表达 MMP-2、MMP-9 对胃癌细胞迁移侵袭能力的影响[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(7):765-768.
- [17] 杨云鹏, 刘莉, 李慧. MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 在胃癌患者中的表达及意义[J]. *局解手术学杂志*, 2016, 25(9):625-628.
- [18] Sjomina O, Pavlova J, Daugule I, et al. Pepsinogen test for the evaluation of precancerous changes in gastric mucosa: a population-based study[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2018, 27(1):11-17.
- [19] Min A, Kim J E, Kim Y J, et al. Cyclin E overexpression confers resistance to the CDK4/6 specific inhibitor palbociclib in gastric cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2018, 430:123-132.
- [20] Dai Y, Jiang J, Wang Y, et al. The correlation and clinical implication of VEGF-C expression in microvascular density and lymph node metastasis of gastric carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12):5741-5747.

(上接第 61 页)

- [5] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 最新版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2015, 8(6):504-525.
- [6] 黄俊何. 白眉蝮蛇毒血凝酶的药理作用和临床应用[J]. *蛇志*, 2010, 22(1):39-41.
- [7] 高红瑾, 王少明, 庄捷. 白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道出血的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(6):760-764.
- [8] Wang T, Wang D N, Liu W T, et al. Hemostatic effect of topical hemocoagulase spray in digestive endoscopy [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(25):5831-5836.