

• 临床医学 •

文章编号:1002-0217(2018)06-0567-03

尖吻蝮蛇血凝酶在甲状腺手术局部应用的临床研究

张毅,王本泉

(芜湖市第一人民医院 普外科,安徽 芜湖 241000)

【摘要】目的:探究尖吻蝮蛇血凝酶(HCA)在甲状腺手术中局部应用的止血效果。方法:随机选择我院2016年1月~2017年12月行单侧甲状腺次全切除手术的患者60例。按随机数字表法分为研究组(尖吻蝮蛇血凝酶组)和对照组(生理盐水组)各30例。研究组注射用尖吻蝮蛇血凝酶(辽宁锦州奥鸿药业有限公司)2 kU加入10 mL的0.9%氯化钠液中局部浸润在手术创面上;对照组使用10 mL生理盐水浸润在手术创面上。两组患者术后均复查凝血功能及行双下肢静脉超声。记录两组患者手术持续时间,术后第1天、第2天引流管引流量,术后引流管拔除时间以及患者术前与术后24 h凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)和纤维蛋白原(FIB)的变化。记录两组患者术后过敏反应及静脉血栓等术后并发症的例数,统计各组患者的住院天数等。结果:在两组手术时间基本一致的情况下,研究组术后引流管引流量少于对照组,引流管拔除时间提前,住院时间也短于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者术后24 h PT、APTT和FIB较术前比较,差异均无统计学意义,且过敏反应及血栓形成等术后并发症差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。结论:注射用尖吻蝮蛇血凝酶术中局部浸润能减少甲状腺术后引流管引流量,提前拔除颈部引流管,且不增加血栓形成等手术风险,能够安全有效地用于甲状腺手术。

【关键词】血凝酶;甲状腺次全切除术;引流量**【中图分类号】**R 996.3; R 653 **【文献标识码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2018.06.017

Clinical outcomes of locally applying haemocoagulase *Agkistrodon* to patients undergoing thyroidectomy

ZHANG Yi, WANG Benquan

Department of General Surgery, Wuhu No.1 People's Hospital, Wuhu 241000, China

【Abstract】Objective: To assess the clinical outcomes of locally applying haemocoagulase *Agkistrodon* to patients undergoing thyroidectomy. **Methods:** Sixty patients undergoing unilateral subtotal thyroidectomy were included in our hospital from January 2016 to December 2017, and equally randomized into study group and control group as random digital table. 2 kU of haemocoagulase *Agkistrodon* was initially dissolved in 10 mL 0.9% sodium chloride and topically applied to the surgical wounds in patients in the study group, and normal saline was used in patients in the control group. Patients in the two groups received B-mode ultrasonic examination of lower extremities and blood coagulation test following surgery. Data recorded in the two groups included operative time, postoperative drainage volume in the 1st and 2nd day, time to remove the drainage tube after surgery, changes of prothrombin time (PT), active partial thrombin time (APTT) and fibrinogen (FIB) 24 h before and after surgery, incidences of allergic reaction, venous thrombosis and other complications as well as the days of hospital stay. **Results:** Patients in the study group had significantly lower drainage volume, earlier removal of the drainage tube and reduced hospital stay considering the operative time being approximately equal in the two groups ($P < 0.05$). The difference was insignificant regarding PT, APTT and FIB measured in 24 h after surgery. No added risks, including allergic response, thrombopoiesis and other complications were observed following operation ($P > 0.05$). **Conclusion:** Local application of haemocoagulase *Agkistrodon* may lead to reduced drainage volume and earlier removal of the drainage tube, yet will not increase the risks of thrombopoiesis, which suggests that this agent can be safe and effective for patients undergoing thyroidectomy.

【Key words】haemocoagulase; *Agkistrodon* venom; subtotal thyroidectomy

甲状腺手术是普外甲乳科常见手术之一。因为甲状腺的血供非常丰富,部分腺体切除术后,创面常出现渗血问题,严重者可导致呼吸困难和窒息死亡,延长住院时间。多篇文献报道显示,不同医疗机构

甲状腺治疗水平差异较大,术后出血发生率0.36%~14.2%^[1-3]。目前,熟悉甲状腺解剖,手术技术不断成熟,止血药物以及超声刀等新器械的应用均可减少甲状腺手术创面出血。其中止血药物包括尖吻

收稿日期:2018-02-01

作者简介:张毅(1979-),男,副主任医师,硕士。(电话)13965177207 (电子邮箱) zhangyicao@ sina.com。

蝮蛇血凝酶。尖吻蝮蛇血凝酶(Haemocoagulase agkistrodon ,HCA) 是一种从中国尖吻蝮蛇毒中提取的单一组分凝血酶,具有凝血功能好,副反应少的特点。已有研究表明,HCA 对外科手术创面的毛细血管出血具有良好的止血效果,常作为围手术期药物进行止血治疗。研究已经证实了其良好的止血效果和安全性,但对专门器官手术创面的临床研究目前仍较少^[4-6]。我们于 2016 年 1 月~2017 年 12 月期间,对各种病因接受单侧甲状腺次全切除手术的患者,局部浸润应用 HCA 进行止血,进行随机、对照的临床研究,探究其对甲状腺次全切除手术创面的止血效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选标准:随机选择我院 2016 年 1 月~2017 年 12 月期间年龄 32~76 岁行单侧甲状腺次全切除手术的患者 60 例,按随机数字表法分为研究组(HCA 组)和对照组(生理盐水组)各 30 例。排除标准:甲状腺功能亢进或减低,凝血功能异常,围手术期使用止血药物,血小板计数 $<90 \times 10^9/L$,肝肾功能异常,心肺功能不能耐受手术等。所有入组患者均对本研究详细了解并签署知情同意书。两组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者术前一般资料比较

项目	对照组	研究组	t/χ^2	P
年龄/岁	51.80±9.07	52.33±9.76	0.219	>0.05
性别(男/女)	7/23	6/24	0.098	>0.05
PT/s	10.76±0.99	10.76±0.73	0.030	>0.05
APTT/s	25.32±3.30	27.39±4.93	1.917	>0.05
FIB	2.57±0.94	2.58±1.29	0.014	>0.05

1.2 方法 两组患者均在全身麻醉下施行单侧甲状腺腺叶次全切除术,主刀为同一人,术后均放置负压引流管 1 根。研究组:注射用 HCA(辽宁锦州奥鸿药业有限公司) 2 kU 加入 10 mL 的 0.9%氯化钠液中局部浸润在手术创面上。对照组:使用 10 mL

表 3 两组患者术前及术后 24 h 凝血相关指标变化

指标	组别	术前	术后 24 h	$\bar{d} \pm s_d$	配对 t	P
PT/s	对照组	10.76±0.99	10.93±0.61	0.17±0.53	1.757	>0.05
	研究组	10.76±0.73	10.90±0.66	0.15±0.68	1.208	>0.05
APTT/s	对照组	25.32±3.30	24.87±3.27	0.44±2.16	1.116	>0.05
	研究组	27.39±4.93	26.78±4.49	0.61±2.40	1.392	>0.05
FIB	对照组	2.57±0.94	2.66±0.86	0.09±0.34	1.450	>0.05
	研究组	2.58±1.29	2.43±0.64	0.14±0.79	0.971	>0.05

生理盐水浸润在手术创面上。两组患者术后均复查凝血功能及行双下肢静脉超声。

1.3 观察指标 记录两组患者手术持续时间,术后第 1 天、第 2 天引流管引流量(通过术中放置的负压引流球收集的引流液计量得出),术后引流管拔除时间。两组患者术前与术后 24 h 凝血酶原时间(prothrombin time ,PT)、活化部分凝血酶原时间(active partial thrombin time ,APTT) 和纤维蛋白原(fibrinogen ,FIB) 的变化。记录两组患者术后过敏反应及静脉血栓等术后并发症的例数,统计各组患者的住院天数等。

1.4 统计学方法 用 SPSS 18.0 统计分析软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验和配对 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术持续时间比较 两组患者的主刀医师为同一人,研究组手术持续时间为(82.5±4.36) min,对照组手术持续时间为(81.3±3.56) min,差异无统计学意义($t=1.168, P>0.05$)。

2.2 止血效果 两组术后第 1 天、第 2 天引流量,研究组均较对照组下降($P<0.05$),且拔除引流管时间较对照组提前,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组手术中及术后第 1 天、第 2 天引流量及拔管时间比较($n=30, \bar{x} \pm s$)

指标	对照组	研究组	t	P
术后第 1 天 引流量/mL	57.17±8.48	44.00±23.43	2.894	<0.05
术后第 2 天 引流量/mL	27.07±7.32	22.33±9.98	2.095	<0.05
拔管时间/d	4.13±0.82	3.7±0.60	2.343	<0.05

2.3 凝血功能变化情况 两组患者术后 24 h PT、APTT 和 FIB 较术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 术后并发症情况及住院天数 两组患者出院前均行双下肢静脉超声检查,过敏性反应及血栓等术后并发症均未出现。研究组住院天数(8.73 ± 2.26) d 较对照组住院天数(10.00 ± 2.42) d 减少,差异有统计学意义($t=2.101$, $P<0.05$)。

3 讨论

甲状腺结节及腺瘤是外科甲状腺疾病中常见的临床表现,外科手术是其常规治疗手段之一。术后出血是甲状腺次全切除或全切除手术常见的并发症,由于颈部空间小,术后出血可引起气管压迫、呼吸困难甚至窒息等严重后果,虽然少见,但不及及时处理,可危及生命。如何减少手术创面渗血或出血一直是甲状腺外科医生面临的问题。虽然随着术者的甲状腺手术熟练度的提升,超声刀等新器械的应用,能够明显减少术中出血,但甲状腺创面术后仍然存在继续出血特别是渗血的可能。因而止血药物成为另一种减少出血的重要手段。但止血药物的使用可引起患者高凝状态,可能带来静脉血栓的风险,特别是中老年患者本身就存在心脑血管意外风险。目前临床上常使用的止血药物可分为凝血酶类、抗纤维蛋白溶解类以及作用于血管的促凝血类药物等。最常使用的为凝血酶类,因其在发挥良好止血效用的同时并不增加血栓形成的风险^[7]。

本研究中使用的 HCA 是一种高效、速效、长效、安全的止血药。临床上主要用于各种手术出血、消化道出血及妇科出血等。其主要是利用 HCA 产生可溶性纤维蛋白单体,并聚合成纤维蛋白多聚体,从而完成纤维蛋白网,网罗红细胞覆盖在血栓及其附近,从而达到止血作用^[8]。临床上常用方法为术前或术后静脉注射给药,这种静脉注射途径需要通过全身的血液循环达到创面,存在作用时间延长,不能完全作用于创面,止血效果相对较小等缺点。

本研究中,我们使用注射用尖吻蝮蛇血凝酶 2 kU 加入 10 mL 的 0.9% 氯化钠液中局部浸润在手术创面上;对照组患者使用 10 mL 生理盐水浸润在手术创面上,以排除溶媒局部作用的可能。结果显示在两组手术时间基本一致的情况下,研究组术后引流管引流量少于对照组,引流管拔除时间提前,住院时间短于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

两组患者术后 24 h PT、APTT 和 FIB 较术前比较,差异均无统计学意义。且过敏性反应及血栓形成等术后并发症差异无统计学意义($P>0.05$)。虽然血凝酶对创面毛细血管的渗血有效,但也不应忽视大血管的结扎等外科处理。此外,本研究为了减少不同手术者的差异、不同手术方式及甲状腺创面大小不一对研究结果的影响,因此只选择同一人主刀的单侧甲状腺次全切除术的患者进行比较,其结果需要更多甲状腺术式大样本比较研究来进一步证实我们的结论。

综上所述,注射用 HCA 术中局部浸润使用能减少甲状腺手术后引流管引流量,提前拔除颈部引流管,且不增加血栓形成等手术风险,能够安全有效地应用于甲状腺手术。此外,本研究还可以推广至普外科各开放手术的切口止血,为患者外科手术创面渗血等提供新的应对方法。

【参考文献】

- [1] OROSCO RK, LIN HW, BHATTACHARYA N. Ambulatory thyroidectomy: a multistate study of revisits and complications [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(6): 1017–1023.
- [2] DIXON JL, SNYDER SK, LAIRMORE TC, et al. A novel method for the management of post-thyroidectomy or parathyroidectomy hematoma: a single-institution experience after over 4,000 central neck operations [J]. *World J Surg*, 2014, 38(6): 1262–1267.
- [3] KWAK HY, CHAE BJ, PARK YG, et al. Comparison of surgical outcomes between papillary thyroid cancer patients treated with the Harmonic ACE scalpel and Liga Sure Precise instrument during conventional thyroidectomy: a single-blind prospective randomized controlled trial [J]. *J Surg Res*, 2014, 187(2): 484–489.
- [4] 吕慧敏, 李长龄, 董金婵, 等. 尖吻蝮蛇凝血酶的止血作用及其作用机制的研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2008, 16(4): 883–885.
- [5] WEI JM, ZHU MW, ZHANG ZT, et al. A multicenter phase III trial of hemocoagulase Agkistrodon: hemostasis, coagulation, and safety in patients undergoing abdominal surgery [J]. *Chinese Med J*, 2010, 123(1): 589–593.
- [6] 韦军民, 朱明炜, 张忠涛, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶对腹部手术切口止血作用的有效性和安全性 [J]. *中国新药杂志*, 2006, 16(14): 1126–1129.
- [7] 许敏, 张根葆. 蝮蛇毒蛋白 C 激活物对大鼠心肌微血栓形成的抑制作用 [J]. *皖南医学院学报*, 2008, 27(4): 239–242.
- [8] 米鹏程, 黄莹, 孔焕育, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶止血作用的机制 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(11): 1315–1324.