

局部肌肉注射白眉蛇毒血凝酶对微拉激光治疗巨大前列腺增生患者出血及凝血功能的影响

马凤斌, 刘利峰, 翟玉章, 张曼, 颀亮, 史庆路, 孙新成
沧州市人民医院 泌尿外科, 河北 沧州 061001

【摘要】目的 探讨局部肌肉注射白眉蛇毒血凝酶对微拉激光治疗巨大前列腺增生患者出血及凝血功能的影响。**方法** 纳入2019年10月至2021年10月沧州市人民医院收治的巨大前列腺增生患者,根据治疗方法的不同将其分为观察组和对照组。两组患者均实施微拉激光手术治疗,对照组术前1晚22:00、术前1 h、术后6 h和18 h分别肌肉注射1 mL 0.9%氯化钠注射液。观察组在相同的时间肌肉注射1单位的白眉蛇毒血凝酶(溶于1 mL 0.9%氯化钠注射液)。记录两组患者术后相关指标及术中出血量、术后出血量,对比两组术前24 h、术后72 h凝血功能及纤溶功能。**结果** 两组各41例患者,观察组手术时间、膀胱冲洗时间、留置导尿管时间及术后血红蛋白降低值、术中出血量、术后出血量均低于对照组[(76.28±7.27) min比(85.98±7.19) min、(0.91±0.12) d比(1.56±0.14) d、(2.78±0.32) d比(3.48±0.42) d、(1.09±0.21) g/L比(1.67±0.24) g/L、(301.06±19.23) mL比(903.98±18.29) mL和(304.09±19.14) mL比(804.29±17.23) mL],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。观察组与对照组患者膀胱顺应性(BC)、最大尿流率(Q_{max})及国际前列腺症状评分(IPSS)比较[(29.27±2.43) mL/cm H₂O比(29.06±2.39) mL/cm H₂O、(16.02±2.09) mL/s比(16.78±2.16) mL/s、(3.81±1.01)分比(4.03±1.03)分],差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。术前24 h,观察组与对照组患者血浆纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)、部分活化凝血酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),术后72 h,两组患者Fib、D-D、APTT、PT比较[(12.98±4.08) g/L比(12.60±3.97) g/L、(71.34±18.41) μg/L比(71.83±18.83) μg/L、(3.92±1.03) s比(3.97±1.07) s、(37.87±10.76) s比(38.67±10.69) s],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。术前24 h,两组患者纤溶酶原激活抑制物(PAI-1)及组织型纤溶酶原激活物(t-PA),差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),但术后72 h观察组与对照组比较[(12.54±2.81) ng/mL比(12.48±2.93) ng/mL、(3.43±1.12) ng/mL比(3.72±1.13) ng/mL],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 局部肌肉注射白眉蛇毒血凝酶可减少微拉激光治疗巨大前列腺增生患者术中及术后出血量,且不会对患者的凝血功能造成影响。

【关键词】 白眉蛇毒血凝酶;微拉激光;巨大前列腺增生;凝血功能

【中图分类号】 R973.1;R691.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)11-0022-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.11.005

Effect of local intramuscular injection of hemocoagulase from the venomous eyebrow snake on bleeding and coagulation function in patients with giant prostatic hyperplasia treated by micro-pull laser

MA Huang-bin, LIU Li-feng, ZHAI Yu-zhang, ZHANG Man, JIE Liang, SHI Qing-lu, SUN Xin-cheng
Department of Urology Surgery, Cangzhou People's Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of local intramuscular injection of hemocoagulase from the venomous eye-

基金项目:河北省卫生厅科研计划项目(20200172);沧州市科技计划项目(183302132)

第一作者:马凤斌,硕士,主治医师,研究方向:泌尿外科。E-mail:chjymhb2008@s163.com

brow snake on bleeding and coagulation function in patients with giant prostatic hyperplasia treated by micro-pull laser.

Methods Patients with giant prostatic hyperplasia admitted to Cangzhou People's Hospital from October 2019 to October 2021 were enrolled and divided into observation group and control group according to different treatment methods. The patients in both groups were treated with micro-pull laser surgery. The control group received intramuscular injection of 1 mL 0.9% sodium chloride injection at 22:00 one night before surgery, 1 hour before surgery, 6 hours after surgery, 18 hours after surgery, respectively; while the observation group received intramuscular injection of 1 unit of hemocoagulase (dissolved in 1 mL 0.9% sodium chloride injection) at the same time. The postoperative related indexes, intraoperative blood loss and postoperative blood loss of the two groups were recorded, and the coagulation function and fibrinolytic function of the two groups were compared 24 hours before operation and 72 hours after operation. **Results** There were 41 cases in each group. The operation time, bladder flushing time, indwelling catheter time, postoperative hemoglobin reduction value, intraoperative blood loss and postoperative blood loss in the observation group were lower than those in the control group [(76.28±7.27) min vs (85.98±7.19) min, (0.91±0.12)d vs (1.56±0.14)d, (2.78±0.32)d vs (3.48±0.42)d, (1.09±0.21)g/L vs (1.67±0.24)g/L, (301.06±19.23) mL vs (903.98±18.29)mL, (304.09±19.14)mL vs (804.29±17.23)mL], and the differences were significant. There were no significant differences in bladder compliance (BC), maximum urinary flow rate (Q_{max}) and international prostate symptom score (IPSS) between the observation group and the control group [(29.27±2.43) mL/cm H₂O vs (29.06±2.39)mL/cm H₂O, (16.02±2.09) mL/s vs (16.78±2.16) mL/s, (3.81±1.01) scores vs (4.03±1.03) scores] ($P>0.05$). 24 h before surgery, there were no significant differences in Fib, D-D, APTT and PT between the two groups ($P>0.05$). 72 h after operation, there were significant differences in Fib, D-D, APTT and PT between the observation group and the control group [(12.98±4.08) g/L vs (12.60±3.97) g/L, (71.34±18.41) μg/L vs (71.83±18.83) μg/L, (3.92±1.03) s vs (3.97±1.07) s, (37.87±10.76) s vs (38.67±10.69) s] ($P<0.05$). There was no significant difference in PAI-1 and t-PA between the two groups 24 h before surgery ($P>0.05$). At 72 h after operation, PAI-1 and t-PA were significantly different between the observation group and the control group [(12.54±2.81) ng/mL vs (12.48±2.93) ng/mL, (3.43±1.12) ng/mL vs (3.72±1.13) ng/mL] ($P<0.05$). **Conclusion** Local intramuscular injection of hemagglutinin can reduce the intraoperative and postoperative blood loss in patients with giant prostatic hyperplasia treated by micro-pull laser, without affecting the coagulation function of patients.

【Key words】 hemocoagulase from the venomous eyebrow snake; micro-pull laser; giant prostatic hyperplasia; coagulation function

目前,临床常采用激光治疗前列腺增生,微拉激光属于最新钪激光,能够有效治疗前列腺增生^[1]。在临床应用中观察到微拉激光在治疗巨大前列腺增生患者时,由于巨大前列腺增生腺体大,术中、术后出血的风险较高^[2]。白眉蛇毒血凝酶是临床常用的一种止血药物,使用后可在5~30 min内快速止血^[3]。因此,针对部分出血的巨大前列腺增生患者,可予以肌肉注射白眉蛇毒血凝酶治疗,而止血药物的应用是否会影响患者的凝血功能,增加血栓出现的风险,亦需引起临床重视。肌肉注射白眉蛇毒血凝酶应用于微拉激光治疗前列腺增生患者的研究较少,因此,本研究将探讨局部肌肉注射白眉蛇毒血凝酶对微拉激光治疗巨大前列腺增生患者出血及凝血功能的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

2019年10月至2021年10月沧州市人民医院收治的巨大前列腺增生患者。

纳入标准:①符合《良性前列腺增生临床诊治指南》^[4]中巨大前列腺增生的诊断标准,前列腺体积>100 cm³,且经超声及直肠指诊等检查明确为前列腺增生;②经6个月药物治疗无效;③患者存在明显的尿路梗阻症状。排除标准:①伴有泌尿系感染及尿道狭窄等;②术前白细胞计数<3.5×10⁹/L、血小板<80×10⁹/L;③既往接受过前列腺手术治疗者;④存在无法评估的动脉粥样硬化或严重动脉弯曲;⑤存在前列腺恶性肿瘤或其他肿瘤者;⑥既往有血栓病史、出血性

疾病病史者;⑦膀胱结石者;⑧凝血功能异常者;⑨长期口服抗血小板及抗凝药物者;⑩不愿意参加本次研究者;⑪严重的心肺疾病不能耐受麻醉及手术者;⑫近3个月内有重大外科手术者。本研究经该院医学伦理委员会批准且患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 纳入观察期间内的所有患者,并按照随机数字表法分为观察组与对照组。

1.2.2 治疗方法 两组患者均实施微拉激光治疗。对照组术前1晚22:00、术前1h、术后6h和18h分别肌内注射1mL 0.9%氯化钠注射液。观察组在对照组基础上,相应时间点分别肌内注射1单位白眉蛇毒血凝酶[生产企业:广西梧州制药(集团)股份有限公司;批号:141102]溶于1mL 0.9%氯化钠注射液肌内注射。微拉激光治疗:硬膜外麻醉,取截石位,灌注液为生理盐水,以40~60cm H₂O(1cm H₂O=0.098kPa)为冲洗压力,采用德国Biolitec公司制造的Ceralas HPD最大功率200w,直射光纤为800μm,波长为980nm和1470nm,设定激光为连续波模式,能量120w。以分叶整体切割法为手术方法,术后为预防感染常规使用抗菌药物。

1.2.3 观察指标 ①记录两组患者手术时间、膀胱冲洗时间、留置导尿管时间、术中出血量、术后出血量、术后血红蛋白降低值及症状严重程度[膀胱顺应性(bladder compliance, BC)、最大尿流率(Q_{max})及国际前列腺症状评分(international prostate symptom score, IPSS)^[5]];②术前24h、术后72h凝血功能:术前24h、术后72h采集患者空腹静脉血5mL,离心后送检,采用免疫比浊法测定血浆纤维蛋白原(Fibrinogen, Fib)、D-二聚体(D dimer, D-D)部分活化凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT),试剂盒均购自深圳欣博盛生物科技;③纤溶功能:术前24h、术后72h采集患者

空腹静脉血5mL,离心后送检,采用双抗夹心酶联免疫吸附法测定纤溶酶原激活抑制物(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)及组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)。

1.2.4 判定标准 出血量(mL)=[术前红细胞压积-术中(或后)红细胞压积]÷术前红细胞压积×体质量(kg)×7%×100^[6]。

1.2.5 统计分析 采用SPSS 20.0统计软件分析数据:计量资料用均数±标准差表示;计数资料以率表示,采用χ²检验。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

本研究共选取85例患者,其中1例因伴尿道狭窄被排除,2例因既往接受过前列腺手术治疗被排除,最终纳入82例巨大前列腺增生患者为研究对象,观察组和对照组各41例,两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义(均P>0.05),具有可比性,见表1。

2.2 两组患者术中、术后相关指标比较

观察组手术时间、膀胱冲洗时间、留置导尿管时间、术后血红蛋白降低值均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);两组BC、Q_{max}及IPSS比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表2。

2.3 两组患者术中及术后出血量比较

观察组患者术中及术后出血量分别为(301.06±19.23)mL和(304.09±19.14)mL均低于对照组的(903.98±18.29)mL和(804.29±17.23)mL,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.4 两组患者凝血功能比较

术前24h,两组患者Fib、D-D、APTT、PT比较,差异无统计学意义(P>0.05);术后72h,两组患者Fib、D-D、APTT、PT比较,差异有统计学意义(P<0.05),见表3。

表1 两组患者一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	病程(年)	前列腺体积(cm ³)	残余尿量(mL)
观察组	65.92±12.18	2.65±0.37	119.87±13.19	106.98±24.02
对照组	65.87±12.13	2.59±0.34	118.99±14.32	107.23±24.11
t值	0.019	0.765	0.289	-0.047
P值	0.985	0.446	0.773	0.963

表2 两组患者术中、术后相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	手术时间(min)	膀胱冲洗时间(d)	留置导尿管时间(d)	术后血红蛋白降低值(g/L)	BC(mL/cm H ₂ O)	Q _{max} (mL/s)	IPSS(分)
观察组	76.28±7.27	0.91±0.12	2.78±0.32	1.09±0.21	29.27±2.43	16.02±2.09	3.81±1.01
对照组	85.98±7.19	1.56±0.14	3.48±0.42	1.67±0.24	29.06±2.39	16.78±2.16	4.03±1.03
t/χ ² 值	-6.216	-22.572	-8.489	-11.646	0.395	1.619	-0.977
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.694	0.109	0.331

注: BC表示膀胱顺应性; Q_{max}表示最大尿流率; IPSS表示国际前列腺症状评分

表3 两组患者凝血功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Fib(g/L)	D-D(μg/L)	APTT(s)	PT(s)
观察组	术前24 h	12.38±3.98	70.98±17.98	3.86±1.01	36.98±10.87
	术后72 h	12.98±4.08 [#]	71.34±18.41 [#]	3.92±1.03 [#]	37.87±10.76 [#]
对照组	术前24 h	12.51±3.78	71.76±18.76	3.93±1.09	38.91±11.21
	术后72 h	12.60±3.97	71.83±18.83	3.97±1.07	38.67±10.69

注: 与治疗前比较, ^{*}P<0.05; 与对照组比较, [#]P<0.05; Fib表示血浆纤维蛋白原; D-D表示D-二聚体; APTT表示部分活化凝血酶时间; PT表示血浆凝血酶原时间

2.5 两组患者纤溶功能比较

术前24 h, 两组患者PAI-1及t-PA比较, 差异均无统计学意义(均P>0.05); 术后72 h, 两组患者PAI-1及t-PA比较, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表4。

表4 两组患者纤溶功能比较(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	PAI-1	t-PA
观察组		
术前24 h	12.76±2.87	3.49±1.09
术后72 h	12.54±2.81 [#]	3.43±1.12 [#]
对照组		
术前24 h	12.56±2.93	3.53±1.03
术后72 h	12.48±2.93 [*]	3.72±1.13 [*]

注: 与治疗前比较, ^{*}P<0.05; 与对照组比较, [#]P<0.05; PAI-1表示纤溶酶原激活抑制物; t-PA表示组织型纤溶酶原激活物

3 讨论

目前, 临床常采用手术治疗巨大前列腺增生, 但常规开放性手术因创伤较大, 出血量较大、术后恢复较慢等因素不被患者广泛接受, 二次电切会增加再次麻醉的风险及尿道损伤等也不被患者接受。微拉激光系钕激光升级版, 能够瞬间切割增生的前列腺组织, 可降低手术风险, 且手术时间短。由于巨大前列腺增生伴广泛的前列腺组织损伤, 经微拉激光治疗过程中或术后仍会引发大出血, 且使用止血药会影响凝血功能, 因此, 如何有效减少巨大前列腺增生患者术

后出血, 且不影响患者凝血功能是临床研究的热点。白眉蛇毒血凝酶是从白眉蝮蛇冻干蛇毒中提取的一种含有凝血酶及类凝血激酶的复合制剂, 具有显著的止血作用。在临床上常用于治疗出血性疾病或出血状态, 尤其是毛细血管出血, 不仅可减少出血量, 而且可缩短患者的出血时间^[7]。有文献提示, 白眉蛇毒血凝酶可用于多种外科手术中如鼻内镜手术、肿瘤手术、腹部手术等, 均取得了满意的疗效^[8-9]。闫飞等^[10]的研究指出, 白眉蛇毒血凝酶联合右美托咪啶可有效改善鼻内镜手术中患者手术相关指标, 且不会影响凝血功能。本研究结果提示, 局部肌内注射白眉蛇毒血凝酶可减少术后血红蛋白降低, 且不会对BC、Q_{max}、IPSS造成影响, 可有效缓解患者临床症状, 从而提高疗效, 与上述研究结果相似。

边君等^[11]研究指出, 非静脉曲张性上消化道出血采用白眉蛇毒血凝酶注射联合内镜止血治疗止血效果迅速, 疗效可靠。黄林^[12]亦证实, 上消化道出血患者采用内镜下注射白眉蛇毒血凝酶治疗, 止血效果疗效, 可降低手术率。本研究结果提示, 局部肌内注射白眉蛇毒血凝酶可减少微拉激光治疗巨大前列腺增生患者术中出血量、术后出血量, 促使患者康复。

田洁等^[13]的研究指出, 高龄产妇剖宫产术中采用白眉蛇毒血凝酶联合缩宫素治疗能够调节凝血功能, 从而降低出血量。本研究结果显示, 术后72 h, 两组

患者PAI-1及t-PA比较,差异有统计学意义,提示白眉蛇毒血凝酶能够有效调节患者凝血功能及纤溶功能,与上述研究结果一致。

综上所述,微拉激光治疗巨大前列腺增生术前局部肌肉注射白眉蛇毒血凝酶可减少患者术中及术后出血量,会对凝血功能及纤溶功能产生影响,但不会增加血栓风险。由于本研究为单中心随机对照研究,且研究对象仅为限于泌尿外科患者,后期应扩大样本量进行多中心的随机对照,以期得到更加可靠的结果。

【参考文献】

- [1] 胡仁保,全墨泽,吴培.微拉激光与等离子技术治疗良性前列腺增生的疗效比较[J].安徽医药,2021,25(1):108-110.
- [2] 谷猛,陈彦博,蔡志康,等.国产大功率钬激光在剜除治疗前列腺增生中的研发与应用[J].临床泌尿外科杂志,2020,35(11):865-868.
- [3] 薛金菊,崔晓红,邢梦芸.白眉蛇毒血凝酶联合注射用艾司奥美拉唑钠治疗老年急性上消化道出血疗效研究[J].创伤与急危重病医学,2021,9(2):153-155.
- [4] 果宏峰,那彦群.《良性前列腺增生诊断治疗指南》解读及相关研究进展[J].现代实用医学,2014,26(10):1193-1195.
- [5] 李一夫,李晓琳,张岩,等.国际前列腺症状评分的汉化与评价[J].全科医学临床与教育,2019,17(4):305-307.
- [6] 郭静娜,曾国卫,赵蕾,等.TURP术中出血量的测定方法的比较[J].罕少疾病杂志,2020,27(4):85-87.
- [7] 熊颖,熊丽华.白眉蛇毒血凝酶联合兰索拉唑治疗急性上消化道出血的临床效果[J].临床合理用药杂志,2022,15(22):79-82.
- [8] 薛金菊,崔晓红,邢梦芸.白眉蛇毒血凝酶联合注射用艾司奥美拉唑钠治疗老年急性上消化道出血疗效研究[J].创伤与急危重病医学,2021,9(2):153-155.
- [9] 申震,李白牙,邵渊,等.右美托咪啶联合白眉蛇毒血凝酶用于鼻内镜手术中对患者血流动力学水平和凝血功能影响[J].中华生物医学工程杂志,2019,25(5):547-551.
- [10] 闫飞,高媛媛.右美托咪啶联合白眉蛇毒血凝酶对鼻内镜手术中患者血流动力学水平和凝血功能的影响[J].血栓与止血学,2022,28(3):665-666,668.
- [11] 边君,万秀萍,翁惠斌,等.内镜止血联合白眉蛇毒血凝酶注射治疗非静脉曲张性上消化道出血的效果[J].中国临床保健杂志,2018,21(3):357-360.
- [12] 黄林.内镜下注射蛇毒血凝酶对上消化道出血凝血功能及血液流变学的影响[J].医学临床研究,2019,36(6):1056-1058,1062.
- [13] 田洁,李晓兰,周栩茹,等.蛇毒血凝酶联合缩宫素治疗高龄产妇剖宫产术后出血的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(2):472-476.

收稿日期:2022-03-03 本文编辑:杨昕