

• 病例报告 •

# 鼻内镜术后白眉蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症 1 例

张彩霞<sup>1</sup> 刘阳云<sup>1</sup> 刘庚勋<sup>1</sup> 江文<sup>1</sup> 曹杭<sup>1</sup> 陈琼<sup>1</sup> 常恩格<sup>1</sup>

[关键词] 白眉蛇毒血凝酶;纤维蛋白原;出血

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.01.020

[中图分类号] R765 [文献标志码] D

## Hypofibrinogenemia caused by hemocoagulase after endoscopic sinus surgery: a case report

**Summary** A 61 year-old male patient, plasma fibrinogen level was 2.98 g/L, endoscopic sinus surgery was performed under general anesthesia for polypoid of uncinata process with mycotic maxillary sinusitis. Hemocoagulase were given in pre- and post-operative for treatment. The patient was found postoperative drain blood continuously since 3 days after surgery, when the dose of hemocoagulase reach 26 KU, and fibrinogen determined in Plasma was 0.48 g/L. Coagulation returned to normal and nasal bleeding stopped after discontinuation of the hemocoagulase and supplement with fibrinogen.

**Key words** hemocoagulase; fibrinogen; haemorrhage

### 1 病例报告

患者,男,61岁,因反复鼻塞流脓涕 20 余年于 2015 年 9 月 7 日入院。既往有糖尿病史,口服二甲双胍(1 g/次,1 次/d),血糖控制可。未曾服用任何抗凝血药物。鼻内镜检查见双侧钩突明显肥大、息肉样变,双侧中鼻道可见黄白色米汤样分泌物。鼻窦 CT 示双侧上颌窦充满等密度软组织影,其内混杂斑片状高密度影。门诊以“真菌性鼻窦炎(双)、鼻息肉(双)、糖尿病”收入院。术前检查血常规、出血凝血功能、肝肾功能等均正常,其中纤维蛋白原(Fg) 2.89 g/L,凝血酶原时间(prothrombin time, PT) 11.0 s。2015 年 9 月 9 日在全身麻醉鼻内镜下行双侧钩突切除、双侧上颌窦开放术。术前 1 h 给予白眉蛇毒血凝酶(国药准字 H20041730,锦州奥鸿药业有限责任公司,下文简称邦亭)2 kU 静脉滴注,磺苄西林钠 1.0 g 预防感染。手术顺利,出血约 30 ml。术后双侧中鼻道填入凡士林纱条 1 根。术后以磺苄西林钠 2.0 g 静脉滴注;邦亭 2 kU 静脉注射。2015 年 9 月 11 日上午拔除双侧鼻腔填塞物,术腔持续渗血,加用邦亭 2 kU 肌肉注射 1 次,血不止。鼻内镜下检查见双侧钩突切除创面及上颌窦口创面广泛渗血,用肾上腺素丁卡因棉片收缩压迫后,血止,用双极电凝将创面两处稍活跃的出血点电凝止血,并以明胶海绵覆盖创面。2015 年 9 月 11 日晚,再次少量出血,邦亭 2 kU 肌肉注射 1 次,颈部冰敷,效果欠佳,用高膨胀填塞材料行鼻腔

填塞,血止;2015 年 9 月 12 日晚再次少量出血,邦亭 2 kU 肌肉注射 1 次;2015 年 9 月 13 日下午再次出血,量相对较多,邦亭 2 kU 肌肉注射 1 次,鼻内镜下再次探查见术腔创面广泛渗血,用肾上腺素丁卡因棉片收缩压迫后,创面仍渗血。急查 Fg 0.48 g/L,PT 26.2 s。排除其他可能,初步考虑为邦亭引起 Fg 降低导致伤口持续出血。立即停用邦亭,静脉滴注冻干人 Fg 2 g,鼻腔凡士林纱条填塞,血止。2015 年 9 月 14 日复查 Fg 为 1.63 g/L,PT 12.6 s,未出血;2015 年 9 月 15 日复查 Fg 1.89 g/L,PT 11.5 s,未出血,鼻内镜下拔除双侧鼻腔内填塞纱条,创面无明显渗血。继续观察 2 d,未见出血,2015 年 9 月 17 日出院。出院时血浆 Fg 2.03 g/L,PT 10.2 s,均恢复正常。

### 2 讨论

邦亭是从长白山白眉蝮蛇的毒液中分离、纯化并精制而成的含有类凝血酶和类凝血激酶的复合制剂,它仅作用于出血部位而对血管内的凝血状态没有影响,因具有良好的靶向性、无血栓形成的危险、所需剂量小、安全性高等优点而广泛应用于消化内科、呼吸内科、神经内科的各种脏器出血及耳鼻咽喉头颈外科等各种外科手术的止血,除偶有轻微过敏反应外,未见其他不良反应报道<sup>[1-5]</sup>。迄今为止,国内外共报道 9 例蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症<sup>[6-7]</sup>,无一例是由白眉蝮蛇毒血凝酶所引起的。

邦亭成分中的 2 种类酶为相似的酶作用物,直接作用凝血过程的第 3 阶段,促进血管破损部位的血小板集聚,并释放一系列凝血因子及血小板因子,降解纤维蛋白原 A $\alpha$  链 Arg16-Gly17,释放纤维

<sup>1</sup>湖南师范大学医学院第二附属医院(解放军第 163 中心医院)耳鼻咽喉科(长沙,410003)

通信作者:刘阳云,E-mail:lyyundr@aliyun.com

蛋白肽 A 后形成纤维蛋白单体 I,但不降解纤维蛋白肽 B,亦不直接激活凝血因子 XIII(纤维蛋白稳定因子),故只能形成不稳定的纤维蛋白 I 单体。这种单体在正常血管内可很快被分解破坏,因此在静脉注射邦亭后发生血栓的危险性很小,但在血管破损处,这种不稳定的可溶性纤维蛋白 I 单体可聚合为纤维蛋白 I 多聚体,从而促进血小板聚集、加速血小板止血栓的形成并加以巩固,在血管破损处达到止血效应<sup>[2-6]</sup>。

Fg 是通过二硫键连接的相同亚基组成的共价二聚体,其相对分子质量较大的多区域糖蛋白由 6 条多肽链组成,呈对称分布,每对又分别由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 种不同的肽链构成。Fg 的中心结构域为“E 结构域”,包含 2 条  $\alpha$  链、2 条  $\beta$  链、2 条  $\gamma$  链的 6 个 N-末端。与以上 6 条肽链的 N-末端交错在一起形成的“卷曲螺旋”结构则是“D 结构域”<sup>[8]</sup>。当邦亭水解 Fg 的  $\alpha$  和  $\beta$  肽链的氨基末端,暴露于临近分子相交叉的“卷曲螺旋”,即可形成初原纤维的积聚物。类似聚合过程,活化的凝血酶 VIII 因子首先会和  $\gamma$  链的羧基末端片段产生共价连接,最后也会共价连接  $\alpha$  链。Fg 有 4 个核心片段,分别是  $\alpha$  C 结构域、 $\gamma$  C 结构域、D 片段及 D-D 二聚体片段。蛋白质的结构决定蛋白质的功能,Fg 中心结构域中的“A1”位点和“卷曲结构”中的 A2 位点可镶嵌互补呈“钥-锁”结构,而 A1 位点结合 Fg 可抑制其聚合。Fg 的  $\gamma$  C 结构域的核心  $\beta$  折叠发生  $\alpha$  螺旋,该区域是维持纤维蛋白稳定、调节血小板及 Fg 与其他细胞结合的重要靶区<sup>[9]</sup>。人 Fg 中的  $\alpha$  C 结构域在纤维蛋白的横向聚合中促进纤维聚集体的合成中发挥着首要作用,还有  $\alpha$  肽链和  $\beta$  肽链的氨基末端及  $\gamma$  肽链的羧基末端在凝血过程中也发挥了很重要的作用<sup>[9]</sup>。

由于邦亭通过水解 Fg 的 A $\alpha$  链发挥止血作用,因此,邦亭的大量使用会持续消耗 Fg,导致血浆 Fg 浓度降低。王兆等<sup>[6]</sup>等发现,每日给予 2~4 单位蛇毒血凝酶,4~5 d 后血浆 Fg 浓度可降低一半。邦亭说明书上指出,当其用量达 50~100 kU/次时具有较强的去 Fg 作用,能明显降低血液中 Fg 的含量。本例患者邦亭的用量达 26 kU 时,出现明显的凝血功能下降,严重的低 Fg 血症,Fg 0.48 g/L,仅为术前的 1/6。经停用邦亭,静脉补充 Fg 后恢复正常。临床上长期或大量使用蛇毒血凝酶引起的出血可被误诊为 DIC,但 DIC 很少出现严重的血浆 Fg 降低,而且患者的血小板计数与抗凝血酶活性水平正常,D-二聚体亦无显著增高,这些特点有助于与过量使用蛇毒血凝酶导致的出血相鉴别<sup>[6]</sup>。

Fg(即凝血因子 I)与凝血酶原(即凝血因子 II)均是凝血过程中必不可少的重要成员,两者关

系密切。美国 Davie、Ratnoff 和英国 MacFarlane 在 20 世纪 60 年代提出凝血瀑布学。这一学说认为无活性前体凝血酶原相继经酶激活最终形成活性形式凝血酶,少量凝血因子活化即能使大量凝血酶原转变为凝血酶,催化可溶性血浆 Fg 向纤维蛋白单体、纤维蛋白聚合物转变<sup>[10]</sup>。Fg 与 PT 二者呈负相关,当 Fg 降低时,PT 延长<sup>[11]</sup>。本病例中,应用邦亭前 Fg 为 2.89 g/L,PT 11.0 s,应用邦亭 26 kU 后 Fg 为 0.48 g/L,PT 26.2 s,体现了二者的负相关关系。

可见,尽管药品说明书及目前文献提到的邦亭不良反应仅仅只有偶发过敏样反应这一点<sup>[1-5]</sup>,但是,我们在临床上的确发现邦亭可导致低 Fg 血症,PT 延长,从而引起伤口出现持续性渗血,且引发这一不良反应的剂量远低于说明书上 50~100 kU/次。因此,推荐在临床上短期应用常规剂量邦亭,使用期间应注意监测患者的 Fg、PT,若无特殊原因,应避免长期、大剂量用药。

#### 参考文献

- [1] 袁琳,邹小蓉,陈艳梅.注射用白眉蛇毒血凝酶的临床应用调查分析[J]. 药物流行病学杂志,2015,24(2): 122-124.
- [2] 吴广通,张夏华,石玉岚.注射用白眉蛇毒血凝酶止血机制初步研究[J]. 中国药物导报,2011,8(1):47-49.
- [3] 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.
- [4] 许航宇,舒海荣.白眉蛇毒血凝酶在内镜鼻窦手术中的止血效果[J]. 中国生化药物杂志,2011,32(1): 54-56.
- [5] 蔡晓菁,严喆,张家雄.白眉蛇毒血凝酶在鼻内镜手术中的作用[J]. 同济大学学报(医学版),2014,35(1): 118-119,123-123.
- [6] 王兆,李建琴,曹丽娟.长期使用蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症三例报告及文献复习[J]. 中华血液学杂志,2014,35(1):50-52.
- [7] 孟景晔,骆子文,朱惠敏.蛇毒血凝酶引起低纤维蛋白血症 6 例[J]. 中国输血杂志,2014,27(4):446-447.
- [8] KOLLMAN J M, PANDI L, SAWAYA M R, et al. Crystal structure of human fibrinogen[J]. Biochemistry,2009,48:3877-3886.
- [9] 王永先,包斌,宋瑞瑞,等.纤维蛋白原的空间结构特征[J]. 生物科学进展,2012,43(5):397-401.
- [10] PING L, HUANG L, CARDINALI B, et al. Substitution of the human  $\alpha$ C region with the analogous chicken domain generates a fibrinogen with severely impaired lateral aggregation: fibrin monomers assemble into protofibrils but protofibrils do not assemble into fibers[J]. Biochemistry,2011,50: 9066-9075.
- [11] 蔺品,肖春洁.凝血项中纤维蛋白原与凝血酶时间检测结果相关性分析[J]. 实用医技杂志,2008,15(2): 189-190.

(收稿日期:2015-10-17)