

• 论 著 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 23. 020

蛇毒类凝血酶制剂与肝毒性药物对血浆纤维蛋白原水平的影响分析

颜楠,刁艳君,韩峰,刘家云

空军军医大学附属西京医院检验科,陕西西安 710032

摘要:目的 探讨临床上两种常用蛇毒类凝血酶制剂与两种肝毒性药物在用药前后对纤维蛋白原(FIB)水平的影响。方法 选择 2018 年 10 月 31 日至 2020 年 10 月 31 日空军军医大学附属西京医院收治的 200 例 FIB 水平降低(<1.5 g/L)的住院患者为研究对象。将使用蛇毒类凝血酶制剂(白眉蛇毒血凝酶、巴曲酶)的 70 例患者设为有产物组,使用肝毒性药物[丙戊酸(VAP)、培门冬酶(PEG-ASP)]的 130 例患者设为无产物组。分别于患者使用药物治疗前后检测常规凝血 6 项指标的水平变化。结果 有产物组中的泌尿外科患者其 FIB、D-二聚体(D-Dimer)、纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物(FDP)水平在未手术未使用白眉蛇毒血凝酶治疗前与手术后、用药治疗后比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。耳鼻喉科患者的 FIB 与 FDP 水平在使用巴曲酶治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。无产物组中的神经科患者在使用 VAP 治疗前后的 FIB 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);血液科患者在使用 PEG-ASP 治疗前后的 FIB 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 FIB 水平在使用该 4 种药物前后的显著差异变化可以为临床提供用药指导参考,避免导致严重低纤维蛋白血症引起的出血风险。

关键词:蛇毒类凝血酶制剂; 巴曲酶; 丙戊酸; 培门冬酶; 纤维蛋白原; 纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)23-3435-04

Effects of snake venom thrombin-like enzyme preparations and hepatotoxic drugs on plasma fibrinogen levels

YAN Nan, DIAO Yanjun, HAN Feng, LIU Jiayun

Department of Clinical Laboratory, Xijing Hospital Affiliated to Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of two kinds of snake venom thrombin-like enzyme preparations and two hepatotoxic drugs on fibrinogen (FIB) levels before and after administration. **Methods** Retrospective analysis was performed on 200 patients with decreased fibrinogen (FIB) levels (<1.5 g/L) in Xijing Hospital Affiliated to Air Force Military Medical University from October 31, 2018 to October 31, 2020. They were divided into the product group ($n=70$, patients who used snake venom thrombin-like enzyme preparations, including hemocoagulase and batroxobin) and non-product group [$n=130$, patients who used hepatotoxic drugs, including valproic acid (VAP) and asparaginase (PEG-ASP)]. Six routine coagulation indexes were detected before and after drug treatment, and the changes of their levels were observed. **Results** Levels of FIB, D-Dimer and fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) of patients from department of urology surgery in product group after the surgery and treatment of hemocoagulase had statistical differences with those before the treatment ($P<0.05$). Levels of FIB and FDP of patients from department of otorhinolaryngology after the treatment of batroxobin had statistical differences with those before the treatment ($P<0.05$). Levels of FIB of patients from department of neurology in non-product group after the treatment of VAP had statistical differences with those before the treatment ($P<0.05$). In addition, levels of FIB of patients from department of hematology after the treatment of PEG-ASP had statistical differences with those before the treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Significant changes in FIB levels before and after the use of the four drugs can provide clinical guidance, as well as avoid the risk of severe hypofibrinemia caused by bleeding.

Key words: snake venom thrombin-like enzyme preparations; batroxobin; valproic acid; asparaginase; fibrinogen; fibrin/fibrinogen degradation products

作者简介:颜楠,女,主管技师,主要从事血栓与止血方面的研究。

本文引用格式:颜楠,刁艳君,韩峰,等.蛇毒类凝血酶制剂与肝毒性药物对血浆纤维蛋白原水平的影响分析[J].检验医学与临床,2021,18(23):3435-3438.

蛇毒类凝血酶制剂(SVTLE)是一种具有精氨酸酯酶和酰氨酶活性的丝氨酸蛋白酶,因其结构和功能与人类凝血酶相似,故称类凝血酶^[1]。SVTLE 是一种动物来源的蛋白酶类止血药,具有毒性低、起效快、药效持久等优点,是近年来临床应用较为广泛的止血类药物。本院临床上常用注射用白眉蛇毒血凝酶,其为复合制剂,由巴曲酶和 X 因子激活剂(FAX)组成^[2],最终表现为止血作用。而用于改善微循环障碍治疗突发性耳聋的巴曲酶为单成分制剂,最终表现为降纤作用。

丙戊酸(VAP)是一种人工合成的不含氮的广谱抗癫痫药^[3],是最早广泛用于治疗各种类型癫痫的一线药物^[4-5]。然而长期应用 VAP 易出现不良反应,如出现纤维蛋白原(FIB)水平降低等^[6-8]。培门冬酶(PEG-ASP)是一种新型门冬酰胺酶制剂,该药在美国等国家已成为治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)的一线药物,在欧洲作为二线药物,不仅疗效较好,且安全性较高^[9-11]。自 2010 年起,美国国家综合癌症网络(NCCN)指南也推荐将 PEG-ASP 联合 GEMOX 方案(吉西他滨+奥沙利铂)及地塞米松联合 GELOXD 方案作为治疗 NK/T 细胞淋巴瘤的一线方案,能较快抑制肿瘤生长并改善症状。但是 PEG-ASP 对肝脏蛋白质合成有一定影响,可造成患者 FIB 水平降低,导致凝血功能异常^[12]。

由于 SVTLE 与巴曲酶在机制上都有裂解 FIB 的作用,从而引起 FIB 水平的降低导致纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物(FDP)的生成。而肝毒性药物 VAP 与 PEG-ASP 则会导致 FIB 在肝脏合成的减少而并无产物生成。本研究通过对本院收治的 200 例患者进行回顾性分析,观察并探讨使用不同药物的患者在治疗前后相关凝血指标的变化,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2018 年 10 月 31 日至 2020 年 10 月 31 日收治的 200 例 FIB 水平降低($<1.5 \text{ g/L}$)的住院患者为研究对象。根据研究对象使用药物后是否有 FIB 生成,分为有产物组和无产物组。有产物组:泌尿外科使用白眉蛇毒血凝酶的患者 38 例,其中男 24 例、女 14 例,年龄 25~65 岁、平均(52.44 ± 10.88)岁;耳鼻喉科使用巴曲酶的患者 32 例,其中男 17 例、女 15 例,年龄 23~48 岁、平均(41.00 ± 8.62)岁。无产物组:神经科使用 VAP 的患者 60 例,其中男 39 例、女 21 例,年龄 24~66 岁、平均(43.44 ± 10.02)岁;血液科使用 PEG-ASP 的患者 70 例,其中男 39 例、女 31 例,年龄 22~53 岁、平均(39.00 ± 10.47)岁。所有患者均排除先天性凝血功能障碍、凝血因子缺乏、肝脏疾病、严重感染、血栓栓塞性疾病。

1.2 仪器与试剂 SysmexCS5100 全自动凝血分析仪为日本 Sysmex 公司生产。凝血酶原时间(PT)、活

化部分凝血活酶时间(APTT)、FIB、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-Dimer)测定试剂盒与质控品均为德国 SIEMENS 公司生产。FDP 检测试剂盒与其质控品为日本积水医疗株式会社生产。

1.3 方法 有产物组:清晨空腹抽取静脉血标本,采用 1:9 枸橼酸钠抗凝,1 500×g 离心 15 min 后分离血浆,采用 SysmexCS5100 全自动凝血分析仪及相应的配套试剂进行测定;分别于患者使用白眉蛇毒血凝酶和巴曲酶治疗前后检测 6 项凝血指标并做好记录。无产物组:清晨空腹抽取静脉血标本,采用 1:9 枸橼酸钠抗凝,1 500×g 离心 15 min 后分离血浆,采用 SysmexCS5100 全自动凝血分析仪及相应的配套试剂进行测定;分别于患者使用 VAP、PEG-ASP 药物治疗前后检测 6 项凝血指标并做好记录。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据处理和分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,治疗前后比较采用配对 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有产物组 结果显示,有产物组中的泌尿外科患者其 FIB、D-Dimer、FDP 水平在未手术未用药治疗前与手术后、用药治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。耳鼻喉科患者的 FIB 与 FDP 水平在用药治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 泌尿外科患者未手术未用药治疗前与手术后、用药治疗后的凝血指标比较($n=38, \bar{x} \pm s$)

检测指标	未手术 未用药治疗前	手术后	用药治疗后
PT(s)	11.48±0.94	11.52±0.80	11.45±0.82
APTT(s)	28.78±3.02	29.62±3.62	28.14±3.52
FIB(g/L)	2.62±0.53	4.82±0.74*	1.34±0.44*△
TT(s)	18.65±1.70	17.20±0.68	19.62±3.60
D-Dimer(mg/L)	0.74±0.50	2.56±0.70*	3.32±2.87*
FDP(μg/mL)	1.10±0.82	6.75±1.24*	55.88±14.90*△

注:与未手术未用药治疗前比较,* $P < 0.05$;与手术后比较,△ $P < 0.05$ 。

表 2 耳鼻喉科患者使用巴曲酶治疗前后凝血相关指标结果比较($n=32, \bar{x} \pm s$)

检测指标	治疗前	治疗后	P
PT(s)	10.82±0.54	11.06±0.45	>0.05
APTT(s)	23.58±4.60	22.34±3.67	>0.05
FIB(g/L)	2.84±0.12	0.62±0.05	<0.05
TT(s)	19.04±2.43	23.82±2.26	>0.05
D-Dimer(mg/L)	0.22±0.04	0.26±0.16	>0.05
FDP(μg/mL)	1.48±0.56	30.93±8.50	<0.05

2.2 无产物组 结果显示,无产物组中的神经科患者在使用 VAP 治疗前后的 FIB 水平比较,差异有统

计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3; 血液科患者在使用 PEG-ASP 治疗前后的 FIB 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 神经科患者使用 VAP 治疗前后的凝血相关指标比较 ($n=60, \bar{x} \pm s$)

检测指标	治疗前	治疗后	P
PT(s)	10.99 ± 0.69	11.30 ± 0.86	>0.05
APTT(s)	26.26 ± 2.88	28.44 ± 6.07	>0.05
FIB(g/L)	3.81 ± 0.82	1.38 ± 0.12	<0.05
TT(s)	16.29 ± 0.78	21.5 ± 1.01	>0.05
D-Dimer(mg/L)	0.58 ± 0.28	0.47 ± 0.19	>0.05
FDP(μ g/mL)	2.29 ± 1.34	2.34 ± 0.87	>0.05

表 4 血液科患者使用 PEG-ASP 治疗前后凝血相关指标比较 ($n=70, \bar{x} \pm s$)

检测指标	治疗前	治疗后	P
PT(s)	11.29 ± 0.75	11.70 ± 0.96	>0.05
APTT(s)	24.26 ± 3.48	27.44 ± 7.87	>0.05
FIB(g/L)	3.66 ± 1.04	1.48 ± 0.07	<0.05
TT(s)	17.36 ± 0.9	20.5 ± 1.52	>0.05
D-Dimer(mg/L)	0.68 ± 0.40	0.49 ± 0.34	>0.05
FDP(μ g/mL)	3.26 ± 1.87	2.01 ± 0.72	>0.05

3 讨 论

外科出血是临床医生行外科手术中的主要难题之一, 合理使用有效、安全的止血药物能减少外科出血。本院泌尿外科常用的止血药为白眉蛇毒血凝酶, 它是由类凝血酶和类凝血激酶两者按一定比例混合制成的复合制剂^[13]。其中, 类凝血酶优先作用于 FIB 的 β 链释放纤维蛋白肽 B(FPB) 生成纤维蛋白 II 单体, 对 α 链作用较弱, 随着时间的延长对 α 链作用增强, 再释放纤维蛋白肽 A(FPA) 生成纤维蛋白 I 单体, 对 γ 链无作用^[14], 而类凝血激酶的作用是促进凝血酶原激活为凝血酶^[15]。在正常血管内, 白眉蛇毒血凝酶只发挥类凝血酶作用而不会导致血小板黏附与凝集, 也不会激活凝血酶原转变为凝血酶, 没有凝血作用。当血管破损时可发挥类凝血酶样和类凝血激酶样双重作用, 但只在出血部位产生凝血作用^[16]。突发性耳聋在临床上是一种常见的一种疾病, 患者通常表现为患侧听力明显下降, 且伴头晕、耳鸣、恶心等症状^[17]。目前研究认为, 血管性疾病会引起耳内血管痉挛、栓塞、血栓形成, 导致微循环障碍^[18]。因此, 改善耳内微循环障碍成为治疗突发性耳聋的主要靶点^[19]。而巴曲酶的作用机制是其能够裂解 FIB 释放出 FPA 生成纤维蛋白 I 单体, 因其不能激活凝血因子 X III, 所以由其裂解生成的纤维蛋白单体只能发生首尾聚合而不能发生侧链交联, 很容易被网状内皮系统或正常的纤溶系统所清除或降解, 从而表现为降纤的作

用^[20-21]。因此, 使用白眉蛇毒血凝酶与巴曲酶治疗后 FIB 水平的降低与 FDP 水平的显著升高是由于其裂解 FIB 的结果; 而 D-Dimer 的升高是由于患者手术后血管内皮的损伤导致凝血与纤溶系统被双重激活。

FIB 即凝血因子 I, 是血浆中含量最高的凝血因子, 凝血的最后阶段是凝血酶形成, 使 FIB 转变为纤维蛋白。FIB 除作为底物直接参与凝血过程外, 还可介导血小板聚集, 影响血液黏度^[22]。FIB 是由肝实质细胞合成的具有凝血功能的蛋白质, 在肝细胞受损严重时合成减少。VAP 是简单的支链脂肪酸, 与其他脂肪酸一样主要经线粒体 β 氧化途径代谢, 其代谢过程及代谢产物会消耗肉碱、减少辅酶 A 的供应和抑制 β 氧化的功能酶, 从而阻碍线粒体的 β 氧化, 诱发肝细胞发生脂质变性, 造成肝损伤从而减少了 FIB 的合成^[23]。有报道指出, 患者出现 FIB 降低至少是在使用 VAP 4 d 以后, 故考虑 FIB 降低都是在药物达到稳定状态后发生的^[24]。鉴于以上原因建议临床至少在用 3~4 d 后开始监测患者 FIB 水平变化; 门冬酰胺 (ASN) 是蛋白质合成所必需的氨基酸, 人体正常细胞既能从血液循环中摄取 ASN, 也能够通过自身的 ASN 合成酶合成以保证其生长需要, 但某些癌细胞无法合成 ASN, 从而强烈依赖于宿主血浆中的 ASN 供给, 而 PEG-ASP 能够将 ASN 分解成门冬氨酸和氨, 耗尽血浆中的 ASN, 从而抑制肿瘤细胞蛋白质的合成、细胞分裂以及细胞生长, 最终导致细胞程序性死亡, 从而发挥抗肿瘤作用^[25]。PEG-ASP 可使肝脏细胞合成蛋白的原料缺乏及功能下降, 造成多种蛋白合成减少, 导致凝血因子合成减少^[26]。因此使用以上两种药物在机制上具有导致肝细胞损伤或者蛋白质合成功能下降而引起 FIB 水平降低的可能。

通过观察有产物组与无产物组患者使用药物治疗前后相关凝血指标的变化, 可以为临床提供用药指导参考。如患者在用药以前就患有获得性或先天性低纤维蛋白原血症, 在 FIB 基础水平较低的情况下继续使用以上药物可能会导致严重出血。因此, 建议临床医生在使用以上药物以前一定要掌握其适应证及使用剂量并且严密观察临床表现及相关凝血指标尤其是 FIB 水平。当遇有严重的凝血功能改变时, 应及时减少药物用量或是停止用药, 必要时使用 FIB 浓缩物、新鲜冰冻血浆或输注冷沉淀等方法以纠正凝血功能的异常状态^[27], 以避免临床发生严重的出血性事件。

参考文献

- [1] CASTROAH C, ZNGALIR B, ALBUQUERQUE M G, et al. Snake venom thrombin like enzymes: from reptilase to now[J]. Cell Mol Life Sci, 2004, 61(7/8): 843-856.
- [2] 许贞玉, 钱芳, 夏红梅, 等. 蝥蛇蛇毒血凝酶的层析纯化方法: CN1504569A[P]. 2004-06-16.
- [3] 孟庆莉, 顾红燕. 322 例丙戊酸致纤维蛋白原降低文献分

- 析[J]. 中国药师, 2019, 22(1): 144-147.
- [4] 唐静, 杨迦雯, 齐晓涟, 等. 丙戊酸对癫痫患者血浆纤维蛋白原水平的影响及相关因素分析[J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(5): 259-263.
- [5] 徐如祥. 丙戊酸钠的神经保护机制及临床应用[J/CD]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2017, 3(6): 325-327.
- [6] 余爱萍, 孙隽钰, 谢海燕, 等. 精神类疾病患者常用药物 TDM 结果的回顾性分析[J]. 检验医学, 2020, 35(4): 330-333.
- [7] 孙欣, 傅征然, 陈春红, 等. 丙戊酸致癫痫患儿纤维蛋白原水平降低 13 例临床分析[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(6): 425-428.
- [8] 郭晨煜, 郑文文, 李凯敏, 等. 丙戊酸钠致血小板减少及低纤维蛋白原血症[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(3): 216-217.
- [9] 胡聪玲. 分析培门冬酶联合化疗治疗淋巴瘤的效果观察[J]. 中国保健营养, 2014, 24(3): 1570-1571.
- [10] 马军, 沈志祥, 朱军, 等. 培门冬酶治疗急性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤中国专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(24): 1149-1159.
- [11] SILVERMAN L B, SUPKO J G, STEVENSON K E, et al. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2010, 115(7): 1351-1353.
- [12] JANG M S, KANG D Y, PARK J B, et al. Cutaneous T-cell lymphoma in Asians[J]. ISRN Dermatol, 2012, 2012: 575120.
- [13] 张沂南, 叶雄俊, 闫伟, 等. 注射用白眉蛇毒血凝酶局部应用对泌尿外科腹腔镜手术: 创面止血效果的多中心研究[J/CD]. 泌尿外科杂志(电子版), 2020, 12(3): 13-20.
- [14] BARBARA M Z, KRISTINA B M S, KEVIN J, et al. Bioactivity Profiling of Small-Volume Samples by Nano Liquid Chromatography Coupled to Microarray Bioassaying Using High-Resolution Fractionation[J]. Anal Chem, 2019, 91(16): 10458-10466.
- [15] 黄仲义. 白眉蛇毒血凝酶与血凝酶的对比[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(7): 585-587.
- [16] 潘梦垚, 王凯英. 蛇毒血凝酶研究进展和在临床应用安全性评价[J]. 生物技术世界, 2012(1): 47.
- [17] 吴让登. 突发性耳聋的临床特征与预后影响因素分析[J]. 安徽医药, 2014, 18(1): 112-114.
- [18] 陆良钧, 钟志生, 于银坤, 等. 纤维蛋白原水平与突发性耳聋发病的关联性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(1): 8-9.
- [19] 努尔比亚·米尔扎木, 刘志连, 亚力坤·亚生, 等. 青少年突发性耳聋预后相关因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2011, 17(6): 450-453.
- [20] 张涓, 梁耕田, 高险亭, 等. 长春西汀联合巴曲酶治疗突发性耳聋的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(7): 770-773.
- [21] SUBRAMANIAN S, HARRY F W, KETAN P, et al. Priapism following a juvenile Russell's viper bite: an unusual case report [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2021, 15(3): e0009242.
- [22] 徐修才, 吴竞生, 翟志敏, 等. 人纤维蛋白原的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2004, 25(6): 503-505.
- [23] 储小曼, 郭岑, 张丽芳. 丙戊酸的代谢特征与其肝毒性的相关性[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(19): 1611-1614.
- [24] 郭晓宁, 金戈. 丙戊酸钠致不良反应 16 例分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(2): 240-242.
- [25] RYTTING M. Peg-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia[J]. Expert Opin Biol Ther, 2010, 10(5): 833-839.
- [26] JANG M S, KANG D Y, PARK J B, et al. Cutaneous T-cell lymphoma in Asians[J]. ISRN Dermatol, 2012, 2012: 575120.
- [27] RANUCCI M, BARYSHNIKOVA E, CRAPELLI G B, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4(6): e002066.

(收稿日期: 2021-03-11 修回日期: 2021-07-23)

(上接第 3434 页)

- 期 MACE 的危险因素及血小板功能参数的预测作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(12): 1065-1072.
- [11] HUDZIK B, KORZONEK-SZLACHETA I, SZKO DZIŃSKI J, et al. Association between multimorbidity and mean platelet volume in diabetic patients with acute myocardial infarction[J]. Acta Diabetol, 2018, 55(2): 175-183.
- [12] 陈建军, 刘扬河, 曾校, 等. 急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术前、后外周血 MPV 和血清 VEGF、MMP-9 变化及其与预后的关联性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(11): 986-990.
- [13] 陈鑫森, 黄钟, 李桂花. 中性粒细胞/淋巴细胞比值联合平均血小板体积对急性 STEMI 患者 PCI 术后发生院内主要不良心血管事件的预测价值[J]. 中国全科医学, 2020, 23(9): 1117-1126.
- [14] 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(10): 941-947.
- [15] 王怡萌, 栾波, 郭鹏. 血脂沉积指数与冠心病动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(7): 584-588.
- [16] SHAHID S U, SHABANA N A, REHMAN A, et al. GWAS implicated risk variants in different genes contribute additively to increase the risk of coronary artery disease (CAD) in the Pakistani subjects [J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 89.

(收稿日期: 2021-03-18 修回日期: 2021-08-09)