

## 前列腺电切术后肺栓塞患者围手术期使用止血药分析\*

钟玲<sup>1</sup>, 娄艳<sup>2</sup>, 黎奔<sup>1</sup>

(1. 广州中医药大学第二附属医院药理学部, 广州 510120; 2. 南方医科大学南方医院药理学部, 广州 510515)

**摘要** **目的** 探讨围手术期止血药的合理使用。**方法** 通过对 1 例前列腺电切术后使用尖吻蝮蛇血凝酶肺栓塞的病例进行分析, 从肺栓塞的高危因素、围手术期使用止血药的指征及相关血凝酶使用的不良反应等, 结合患者自身情况, 对其使用相关药物的合理性进行分析。**结果** 对围手术期具有血栓风险的高危患者, 止血药的应用更应全面评估, 更加慎重。**结论** 围手术期应用止血药, 应严格遵循用药指征, 根据药物作用机制, 排除使用禁忌。根据患者体质、病情、凝血功能、手术大小、部位、术中、术后具体情况而个体化合理使用。

**关键词** 止血药; 围手术期; 肺栓塞; 前列腺电切术

**中图分类号** R973.1

**文献标识码** B

**文章编号** 1004-0781(2018)06-0761-03

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.06.026

止血药是通过加速血液的凝固、收缩小血管、降低毛细血管通透性、增强血小板功能或抑制纤溶过程等不同的途径而起止血作用的一类药物。在临床上, 止血药被广泛用于治疗各种原因引起的出血或出血性疾病。笔者通过 1 例相关病例, 对围手术期止血药的合理应用进行讨论分析。

## 1 病例概况

患者, 男, 81 岁, 身高 167 cm, 体质量 67 kg。因“前列腺电切术后 2 年, 夜尿增多 2 个月伴血尿一次。”于 2015 年 10 月 7 日入院。患者 2 年前因“前列腺增生症”在当地医院行前列腺电切术, 术后康复出院。2 个月前, 患者夜尿次数逐渐增加至 4 或 5 次, 白天 7 或 8 次, 未重视。3 d 前, 患者无明显诱因下出现血尿, 伴有血块, 遂门诊就诊, 予口服止血药物及抗菌药物治疗后无再次排肉眼血尿, 为进一步治疗入院。入院体检: 体温 36.5 ℃, 脉搏 96 次·min<sup>-1</sup>, 呼吸率 18 次·min<sup>-1</sup>, 血压 187/97 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。2015 年 10 月 4 日门诊 B 超提示: ①前列腺显著增大 (约 5.5 cm × 5.6 cm, 部分突入膀胱, 4.4 cm × 2.9 cm), 形态饱满, 包膜完整, 实质回声欠均匀。②双肾未见明显异常; 尿常规提示: 尿管型 (CAST) 13.07 · μL<sup>-1</sup>, 尿白细胞 (UWBC) 45.10 · μL<sup>-1</sup>, RBC 隐血 (ERY) 阳性 (+++), 尿白细胞

(LEU) 阳性 (+), 尿蛋白 (PRO) 阳性 (++)。初步诊断: ①前列腺增生; ②泌尿道感染; ③前列腺电切术后; ④高血压。

患者入院予非那雄胺 5 mg, qd, po, 改善前列腺增生, 左氧氟沙星片 0.5 g, qd, po, 抗感染, 完善相关检查, 血常规及血生化未见异常。前列腺特异性抗原项目提示: 复合前列腺特异性抗原 (cPSA) 8.31 ng · mL<sup>-1</sup>, 总前列腺特异抗原 (TPSA) 10.97 ng · mL<sup>-1</sup>。血浆纤维蛋白原测定 (Fbg C): 5.68 g · L<sup>-1</sup>, 其余凝血指标正常。B 超提示: ①肝内囊性病变; ②胆囊息肉样病变; ③脾、胰未见明显异常。心彩超提示: ①左心房前后径稍增大; ②心室间隔与左心室后壁增厚; ③主动脉瓣退行性变; ④左心室舒张顺应性减退。膀胱镜检查: 前列腺增大明显, 尿道呈细缝状、延长, 膀胱颈抬高, 膀胱内见小房、小梁, 未见明显新生物。2015 年 10 月 13 日患者于腰麻下行经尿道前列腺等离子电切术, 术中出血约 50 mL, 术后患者生命体征平稳, 安全返回病房。术后诊断: ①前列腺增生症; ②泌尿系感染; ③前列腺电切术后; ④高血压病; ⑤胆囊息肉; ⑥肝囊肿。术后给予拉氧头孢 2 g, q12h, 静脉滴注, 抗感染; 尖吻蝮蛇血凝酶 1 U, bid, iv, 止血; 奥美拉唑钠冻干粉 40 mg, qd, 静脉滴注, 护胃; 补液等治疗。术后第 1 天患者一般情况良好, 尿管引流管固定通畅, 冲洗液清亮。抽血复查: 白细胞计数 (WBC) 10.80 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, 中性粒细胞百分数 (NEU) 80.9%, 血红蛋白 (HGB) 102 g · L<sup>-1</sup>, 血小板计数 (PLT) 348 × 10<sup>9</sup> · L<sup>-1</sup>, 钾离子 (K<sup>+</sup>) 2.62 mmol · L<sup>-1</sup>, 钠离子 (Na<sup>+</sup>) 138 mmol · L<sup>-1</sup>, 血尿素氮 (BUN) 2.8 mmol · L<sup>-1</sup>, 肌酐 (Cr) 76 μmol · L<sup>-1</sup>, 总二氧化碳 (TCO<sub>2</sub>) 24.9 mmol · L<sup>-1</sup>。2015 年 10 月 15 日 (术后第 2 天) 患者清晨自行下床后出现气促、头晕等症状, 查血糖: 7.5 mmol · L<sup>-1</sup>, 血压: 96/54 mmHg, 并诉轻微腹胀, 无诉

**收稿日期** 2017-08-23 **修回日期** 2017-10-07

**基金项目** \* 广东省中医院中医药科学技术研究专项资助 (YN2016YX03)

**作者简介** 钟玲 (1984-), 女, 陕西汉中, 主管药师, 硕士, 主要研究方向: 临床药学。电话: 020-87351238, E-mail: bell1984613@126.com。

**通信作者** 娄艳 (1978-), 女, 湖南长沙, 主管药师, 硕士, 主要研究方向: 临床药学。电话: 020-62787235, E-mail: bluedoll0473@126.com。

其他不适,肛门未排气、排便。体检:面色稍苍白,神志清楚,呼吸稍促,约 $24\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$ ,心听诊无特殊,双肺呼吸音粗,腹平软。尿管引流管通畅,冲洗液清亮。下午全身湿冷,心率加快,血压 $95/56\text{ mmHg}$ ,予口服琥珀酸美托洛尔片等对症处理后,患者气促稍缓解,但仍有出冷汗;17:20患者再次出现气促、冒冷汗等症状,血氧饱和度下降至 $85\%\sim 90\%$ ;吸氧速度升高至 $5\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ 时氧饱和度约 $94\%$ 。下肢血管彩色B超显示:①双侧股动脉、股浅动脉、腘动脉、胫后动脉硬化伴斑块形成;②双侧胫后静脉血栓形成;③双侧股静脉、大隐静脉近心段、股浅静脉、腘静脉未见明显血栓形成。心脏彩色B超示:①右心增大,右心室流出道增宽,主肺动脉内径略增宽,建议进一步检查;②三尖瓣反流(中-重度);二尖瓣反流(轻度);③主动脉瓣退行性钙化;④主动脉硬化;室间隔稍厚”。血浆D-二聚体 $7.62\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,血浆纤维蛋白原测定 $5.99\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,血浆凝血酶原时间 $16.8\text{ s}$ ,活化部分凝血活酶时间 $35.2\text{ s}$ ,国际标准化比值(INR) $1.48$ ,考虑肺栓塞,转重症监护室进一步治疗。

## 2 用药分析

**2.1 肺栓塞高危因素** 下肢深静脉血栓形成是临床肺栓塞的首要高危因素。约 $82\%$ 肺栓塞患者存在下肢深静脉血栓<sup>[1]</sup>。而静脉血栓的形成与静脉血流迟缓、血液高凝状态及血管内膜损伤三大因素密切相关<sup>[2-3]</sup>。创伤和手术均可造成血管内皮破损,另一方面促进组织因子释放<sup>[4]</sup>,并直接激活外源性凝血系统,破坏凝血平衡机制致血液呈高凝状态,亦是增加发生深静脉血栓和肺栓塞的风险因素。术前麻醉药物使用及术后卧床使静脉血液流速减低,血液淤滞<sup>[5]</sup>。另外,妊娠、心房颤动、恶性肿瘤、肥胖、高脂血症、高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等均为肺栓塞的高危因素<sup>[6]</sup>。

**2.2 围手术期止血药使用的指征** 围手术期应用止血药提倡术前、术中,而术后原则上不用。除凝血功能障碍外,应用止血的适应证还包括<sup>[7]</sup>:①凝血因子缺乏,如血友病;②凝血功能异常,有易出血病史;③年老体虚,有手术后出血病史,而无血栓性疾病史者;④营养不良,严重贫血者;⑤大量出血,经输入新鲜血仍见伤口渗血较多者;⑥术中见明显的广泛性渗血且明确的凝血功能障碍者;⑦出血量大( $>800\text{ mL}$ ),经血液稀释者。

**2.3 患者术后使用止血药的合理性** 围手术期应用止血药物应根据患者病情、体质、凝血功能、手术部位、手术大小及术中、术后出血量等情况而行个体化处理。首先患者虽年老,有手术史及血尿一次,但血尿是由于疾病原因引起,并非凝血功能障碍。患者入院前检查,凝血功能正常,故即使术后小血管渗血,可自行止血,

无需额外使用止血药。再者患者行经尿道前列腺等离子电切术,术中出血仅约 $50\text{ mL}$ ,手术创面不大,术后出血量远低于 $800\text{ mL}$ 。且术后术口引流液清亮无出血及出血倾向。从患者术前、术中及术后的情况分析,其均无使用止血药的指征。况且,术后通过引流液变化可了解手术部位愈合恢复情况。尤其血性引流液的变化对临床下一步处置、诊疗有重要参考意义。术后无指征、盲目使用止血药不但不能帮助患者,反而掩盖了病情。

此例患者年龄 $81$ 岁,有高血压病史,术前门诊治疗过程中因一次血尿曾服用止血药数日,入院血浆纤维蛋白原 $5.68\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,已提示血液高凝状态。手术麻醉、制动及术后卧床使静脉血液流速降低,手术应激进一步破坏凝血平衡机制导致血液呈高凝状态,患者已是发生静脉血栓的极高危人群。

正常止血机制依赖于完整及功能正常的血管壁,血小板,凝血系统、纤溶系统和血液流变学等系统之间的生理调节的平衡。任一环节的显著变化均会破坏平衡,为血栓形成创造条件。尖吻蝮蛇血凝酶通过水解纤维蛋白原使其变为纤维蛋白而增加机体凝血功能,辅助用于外科手术浅表创面渗血的止血。在围手术期其主要于术前 $15\sim 20\text{ min}$ 使用,预防性减少术中出血、血肿等,帮助保持手术视野清晰。术后再使用水解纤维蛋白原为作用机制的促凝血药,无疑使血浆纤维蛋白加速增多,加速血栓形成。

**2.4 相关不良反应** 尖吻蝮蛇血凝酶的不良反应过敏样反应及过敏性休克多见<sup>[8-11]</sup>。且多数报道及研究认为其因不含有凝血因子激活物,不诱导凝血因子释放<sup>[12-13]</sup>,故不易引起血栓形成。但随着近年来血凝酶类药物致血栓的不良反应报道增多,原国家食品药品监督管理局曾于网站发布公告,要求相关生产企业修改说明书,即在“药理毒理”栏删去“本品不影响血液中凝血酶含量,故不会导致血栓形成”;在“禁忌”栏删去原说明书中“虽无关于血栓的报道,但安全起见”的相关文字;在“注意事项”栏增写“有血栓形成风险患者慎用”;在“不良反应”栏添加包括“血液系统:凝血障碍、血栓等”在内的 $8$ 大系统不良反应<sup>[14]</sup>。

## 3 讨论

对凝血功能正常,又无使用抗凝药物的患者,术中彻底止血才是防止术后出血的关键,而非寄希望于止血药物。凝血功能正常的患者,如果术中失血不多,其术后凝血功能一般不会有太大变化,甚至大部分患者处于暂时的高凝状态。对于某些大手术,如骨关节及腹部<sup>[15-17]</sup>手术,术后不仅不能使用止血药,反而建议

使用低分子肝素等抗凝药物,以预防下肢深静脉血栓形成。

出血性疾病,针对病因治疗才是根本。而注射用血凝酶等止血药物仅仅只是辅助性措施,且只对毛细血管、小血管(直径<3 mm)的渗血表现出较好的止血效果<sup>[18]</sup>。因此,对于手术止血,绝不可对止血药过分依赖。在止血药的应用方面,应严格遵循用药指征,明确止血药物的作用机制,排除使用禁忌,根据患者病情、体质、凝血功能、手术部位、手术大小及术中、术后出血量个体化评估,合理使用。对围手术期具有血栓风险的高危患者,尤应慎用止血药。

#### 参考文献

- [1] GAN H L. Pulmonary embolism and pulmonary thromboendarterectomy[M]. New York: Nova Publishing Ltd, 2011: 1-226.
- [2] 张鹏,李静,左燕.大剂量静注蛇毒血凝酶注射液致深静脉血栓 1 例[J].西北药学杂志,2014,29(2):185-186.
- [3] 褚婕,严敏.应用 Caprini 风险评估模型预防下肢静脉曲张术后静脉血栓栓塞症[J].护理学杂志,2017,32(16):33-35.
- [4] 中华医学会外科学分会.中国普外科围手术期血栓预防与管理指南[J].中华外科杂志,2016,54(5):321-327.
- [5] HAN D, LEE K S, FRANQUET T. Thrombotic and nonthrombotic pulmonary arterial embolism: spectrum of imaging findings[J]. Radiographics, 2003, 23: 1521.
- [6] 倪雪菲,朱晓萍,郑西卫.老年性肺栓塞患者临床特征和高危因素分析[J].南通医学院学报,2009,29(2):110-112.
- [7] 蔡雪峰,伍三兰.围手术期止血药的合理应用[J].中国

医院药学杂志,2010,30(14):1225-1228.

- [8] 杨茹怡,陈宏.尖吻蝮蛇血凝酶不良反应文献分析[J].药物流行病学杂志,2014,23(10):63-635.
- [9] 吴晶,于立丽.40 例注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应报告分析[J].药学与临床研究,2016,24(4):339-340.
- [10] 冯少青,黄阳,赵莲英,等.注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克 1 例[J].医药导报,2014,33(12):1659.
- [11] 张才华,王润芝.尖吻蝮蛇血凝酶致支气管哮喘、喉头水肿 1 例[J].中国现代应用药学,2016,33(4):496.
- [12] 王睿,方翼,裴斐,等.静脉注射尖吻蝮蛇血凝酶 I 期临床耐受性研究[J].中国药学杂志,2005,40(2):131-134.
- [13] 张素贞,张晨曦.尖吻蝮蛇血凝酶对颅脑手术中出血的影响[J].中国实用医药,2016,11(29):28-29.
- [14] 杨灿宇,邓丽颖.1 例胆囊炎患者术后预防出血的合理性分析[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(7):654-657.
- [15] 徐瑞娟,张雪琴,葛卫红.肾功能不全患者关节置换围手术期止血与抗凝方案调整[J].医药导报,2017,36(5):572-574.
- [16] 马海梅,张会英,朱广玉,等.人工髋关节置换术围手术期凝血、抗凝活性变化[J].中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(7):646-647.
- [17] 徐锦龙,姚莉莉,王井玲,等.银杏达莫注射液联合低分子肝素预防骨科大手术后深静脉血栓形成的 Meta 分析[J].医药导报,2017,36(4):429-433.
- [18] 王君萍,苏丹,徐姗.注射用血凝酶临床应用的合理性分析[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(8):1079-1081.

[本栏目由江苏豪森药业集团有限公司冠名]