

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-01-020

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

## 矛头蝮蛇血凝酶对膀胱癌 TURBT 术后止血的应用价值

崔思秋, 王志

(南阳市第一人民医院泌尿外科, 南阳 473000)

**摘要** 目的 观察矛头蝮蛇血凝酶对经尿道膀胱肿瘤电切术(TURBT)术后止血的应用效果。方法 选取 98 例行 TURP 手术治疗的膀胱癌患者,按照随机数字表法分为两组。常规组 49 例,术后予以常规电凝止血,试验组 49 例,术后经局部加用矛头蝮蛇血凝酶止血,比较两组的止血效果、凝血功能及预后情况。结果 治疗后,试验组的术后出血量、膀胱冲洗时间、尿液转清时间及导尿管留置时间均低于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。试验组的 APTT、PT、TT 以及 PAI-1、t-PA 略高于常规组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后,试验组 BC、 $Q_{max}$  均高于常规组,BSSS 评分、术后并发症发生率低于常规组( $P < 0.05$ )。结论 TURBT 术后局部加用矛头蝮蛇血凝酶可在不影响患者凝血功能及纤溶系统功能的情况下,产生显著止血效果,对促进患者术后膀胱功能恢复并降低并发症发生风险均有积极意义。

**关键词:** 膀胱癌; 经尿道膀胱肿瘤电切术; 矛头蝮蛇血凝酶; 止血效果; 凝血功能

中图分类号: R737.14

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)01-0128-06

## Applied value of Heocoagulase Bothrops Atrax from agkistrodon halys venom in postoperative hemostasis of bladder cancer after TURBT

CUI Siqu, WANG Zhi

(Department of Critical Care Medicine, the First People's Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, China)

**Abstract Objective** To observe the application effect Heocoagulase Bothrops Atrax on hemostasis after transurethral resection of bladder tumors (TURBT). **Methods** 98 cases of bladder cancer treated by TURP were divided into two groups using random number table method. 49 cases in the conventional group were treated with routine electrocoagulation for hemostasis after operation, and 49 cases in the test group were treated with local application of Heocoagulase Bothrops Atrax from agkistrodon halys spear after operation. The hemostasis effect, coagulation function and prognosis of the two groups were compared. **Results** After treatment, the amount of postoperative bleeding, bladder flushing time, urine clearance time and catheter

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(LHGJ2021003317)。

第一作者: 崔思秋, 本科, 助理医师, 研究方向为膀胱癌的诊治, cuisiquyi@126.com。

retention time in the test group were lower than those in the conventional group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ), and the APTT, PT, TT, PAI-1, t-PA in the test group were slightly higher than those in the conventional group, with no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ). The postoperative BC and Qmax in the experimental group were higher than those in the conventional group, while the BSSS score and postoperative complication rate were lower than those in the conventional group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Local administration of Heocoagulase Bothrops Atrax after TURBT can produce significant hemostatic effects without affecting the coagulation function and fibrinolytic system function of patients, and has a positive significance in promoting postoperative bladder function recovery and reducing the risk of complications.

**Keywords:** bladder cancer; transurethral resection of bladder tumors; Heocoagulase Bothrops Atrax; hemostatic effect; coagulation function

相关流行病学研究数据显示,膀胱癌多见于 50 岁以上中老年群体,其患病风险会随年龄增长而不断升高,且男性患病率为女性的 3~4 倍不等<sup>[1]</sup>。手术为目前治疗膀胱癌的首选方法,根据肿瘤病灶的形态学特征不同,临床主要将膀胱癌分为非基层浸润性膀胱癌和肌层浸润性膀胱癌两种类型,前者病灶多分布于膀胱浅表组织,一般采用经尿道膀胱肿瘤电切术(transurethral resection of bladder tumors, TURBT)治疗,后者病灶可深入肌层组织,一般经根治性手术及盆腔淋巴结清扫术治疗<sup>[2-3]</sup>。TURBT 治疗非基层浸润性膀胱癌的效果已得到相关研究证实。但大量实践表明,术后出血为 TURBT 手术的常见并发症,可对手术疗效及患者预后产生不利影响<sup>[4]</sup>。电凝止血为一种常见的止血措施,但有研究表明<sup>[5]</sup>,TURBT 术后腹腔内压力增加会促使电凝后创面焦痂破裂、脱落,并导致术后出血,除会延长患者治疗周期外,此并发症还会加重下腹疼痛症状,并增加二次手术风险<sup>[6]</sup>。目前,蛇毒类血凝酶已被广泛用于多种外科手术的止血治疗。本研究旨在分析矛头蝮蛇血凝酶对 TURBT 术后止血的应用效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月南阳市第一人民医院收治的 98 例行 TURP 手术治疗的膀胱癌患者,按照随机数字表法分为常规组和试验组,每组 49 例。常规组男 30 例,女 19 例;年龄 40~60 岁,平均

(50.3±5.2) 岁。发病类型:29 例为单发,20 例为多发。肿瘤直径 2~4 cm,平均(3.2±0.3) cm。试验组男 32 例,女 17 例;年龄 42~58 岁,平均(51.3±5.3) 岁。发病类型:30 例为单发,19 例为多发。肿瘤直径 1~5 cm,平均(3.2±0.3) cm。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究已获得南阳市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(3421)。

纳入标准:①入组患者均符合膀胱癌诊断要点<sup>[7]</sup>;②经临床评估确认为早期膀胱癌,病灶直径均≤5 cm;③符合 TURBT 手术指征<sup>[8]</sup>且自愿接受该手术治疗;④均知情同意且自愿参与研究。

排除标准:①肌层浸润性膀胱癌<sup>[9]</sup>或原发病灶发生远处转移;②经术前评估确认存在凝血功能异常或严重出血倾向;③合并其他感染性疾病或免疫功能障碍;④有长期抗凝药服用史;⑤伴精神、认知障碍性疾病。

### 1.2 方法

两组均统一接受 TURBT 手术治疗。大致步骤如下。①术前完善相应检查,包括血常规、凝血功能等明确手术指征,嘱患者术前 6 h 禁食、术前 2 h 禁水。②取膀胱截石位,经实施全身麻醉后对术区进行常规消毒铺巾,经尿道置入 KARL STORZ 27005FA 型膀胱电切镜(佛山市轩科医疗科技有限公司)后注入 100~150 mL 不含电解质的灌洗液充盈膀胱。③待视野清晰后依次探查膀胱前后、左右、三角区以及膀胱颈、膀胱顶,明确病灶位置、数量、大小等。④对于直径<1 cm 患者可将电切功率调整为

130 W 在距离肿瘤左右侧 1 cm 处开沟,使黏膜下层充分显露后以点踩、连续电切形式逐步切除膀胱内肿瘤及其内在黏膜,肿瘤较大者可先电切肿瘤表面后再按上述方式电切底部黏膜。⑤经电镜观察确认肿瘤及其黏膜切除完整后,常规组对电切创面及其周围 1 cm 处组织进行常规电凝止血。

试验组局部加用矛头蝮蛇血凝酶止血(蓬莱诺康药业有限公司,国药准字:H20041419),取 6 U 本品加入至 250 mL 0.9%氯化钠注射液中,稀释后冲洗膀胱 2 次/日,其余时间予以单纯等渗 0.9%氯化钠注射液冲洗。

### 1.3 观察指标

①止血效果。记录并对比两组手术时间、术后出血量、膀胱冲洗时间、尿液转清时间及导尿管留置时间等相关指标,其中术后出血量=(术前红细胞压积-术后或术中红细胞压积)÷术前红细胞压积×体质量×7%×100<sup>[10]</sup>。②凝血功能。于术前 24 h 内、术后 24 h 内检测并对比两组凝血功能及纤溶系统功能,检测样本为抗凝、离心后的外周静脉血清,离心参数:半径 0.5 cm,转速 3 000 r/min,时间 5 min,检测设备为美国贝克曼库尔特公司提供的 AU5800 型

全自动生化分析仪,检测方法为酶联免疫吸附法。

③预后情况。评估指标为术后膀胱功能恢复情况及术后并发症发生情况,通过检测并对比两组术后膀胱顺应性(BC)、最大尿流率(Q<sub>max</sub>)及膀胱痉挛症状评分(bladder spasm symptom score, BSSS)评估其膀胱功能恢复情况,其中 BSSS 量表满分 9 分,分值越高提示膀胱痉挛程度越严重<sup>[11]</sup>。术后并发症包括下腹疼痛、感染发热、再次出血、尿道口渗尿等。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,进行 *t* 检验;计数资料以样本量 *n*、样本量占比(%)表示,进行  $\chi^2$  检验。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 止血效果

两组手术时间比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);但试验组的术后出血量、膀胱冲洗时间、尿液转清时间及导尿管留置时间均低于常规组,差异具有统计学意义(*P*<0.05),如表 1 所示。

表 1 两组止血效果比较

组别	<i>n</i> /例	手术时间/h	术后 出血量/mL	膀胱 冲洗时间/h	尿液转清 时间/d	导尿管留置 时间/d
试验组	49	3.13±0.25	302.45±50.23	12.24±3.41	3.14±0.27	4.11±1.36
常规组	49	3.11±0.32	335.25±50.36	15.36±4.13	4.22±1.07	5.23±2.09
<i>t</i>		0.345	3.228	4.078	6.851	3.144
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

### 2.2 凝血功能

术前,两组凝血功能比较,差异无统计学意义

(*P*>0.05);术后,试验组的 APTT、PT、TT 略高于常规组,差异无统计学意义(*P*>0.05),如表 2 所示。

表 2 两组凝血功能比较

组别	<i>n</i> /例	APTT/s		PT/s		TT/s	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
试验组	49	32.11±5.16	33.49±5.25*	11.35±3.41	12.19±3.61*	15.31±4.22	16.25±4.11*
常规组	49	32.15±5.11	32.28±5.36*	11.24±3.18	11.44±3.66*	15.16±4.31	15.29±4.31*
<i>t</i>		0.039	1.129	0.165	1.021	0.174	1.128
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:与术前比较,\**P*>0.05。

## 2.3 纤溶系统功能

术前, 两组纤溶系统功能比较, 差异无统计学意义

( $P>0.05$ ); 术后, 试验组的 PAI-1、t-PA 略高于常规组, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ) 如表 3 所示。

表 3 两组纤溶系统功能比较

组别	n/例	PAI-1/(ng/mL)		t-PA/(ng/mL)	
		术前	术后	术前	术后
试验组	49	12.39±3.16	12.75±3.41*	3.19±0.44	3.55±0.26*
常规组	49	12.35±3.24	12.44±3.25*	3.20±0.36	3.21±0.33*
<i>t</i>		0.062	0.461	0.123	5.665
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注: 与术前比较, \* $P>0.05$ 。

## 2.4 膀胱功能恢复情况

术后, 试验组 BC、Q<sub>max</sub> 均高于常规组, BSSS 评分低于常规组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ) 如表 4 所示。

表 4 两组膀胱功能恢复情况比较

组别	n/例	BC/(mL/cmH <sub>2</sub> O)	Q <sub>max</sub> /(mL/s)	BSSS/分
试验组	49	29.25±5.14	16.77±3.24	4.23±1.41
常规组	49	26.61±5.38	14.29±3.41	5.66±2.08
<i>t</i>		2.484	3.691	3.984
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05

## 2.5 术后并发症

术后, 试验组的并发症发生率 10.20%(5/49) 低于常规组 24.49%(12/49), 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ) 见表 5。

表 5 两组术后并发症总发生率比较

组别	n/例	下腹疼痛/例	感染发热/例	再次出血/例	尿道口渗尿/例	总发生率/%
试验组	49	2	1	0	2	10.20
常规组	49	4	3	2	3	24.49
$\chi^2$						7.122
<i>P</i>						<0.05

## 3 讨论

TURBT 为目前治疗非基层浸润性膀胱癌的主要方法。相关研究指出<sup>[12]</sup>, 经 TURBT 手术切除相关病灶组织及其周围黏膜组织后能有效抑制病情进展, 且与常规开放性手术相比, TURBT 能有效减轻患者术后氧化应激反应, 对降低术后病情复发并改善生存质量均有重要意义。对创面及周围邻近组织进行电凝止血为 TURBT 常见止血措施。但也有研究指出<sup>[13]</sup>, 多数膀胱癌患者经 TURBT 手术治疗后存在较高出血风险。分析原因考虑与术后腹腔内压力升高导致电凝焦痂破损、脱落相关。如何防治 TURBT 术后出血并降低二次电凝为现阶段临床研究的重要课题。蛇毒血凝酶为一种由蛇毒制成的常见止血药物, 能通过促使血小板聚集并释放大量血小板因子而形成血凝酶原活性物质, 可通过将大量血凝酶原活性物质转化为血凝酶而产生显著止血效果<sup>[14]</sup>。

目前临床较为常见的蛇毒血凝酶主要包括尖吻蝮蛇血凝酶和矛头蝮蛇血凝酶两种, 前者一般经静脉给药, 后者一般经局部应用<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 治疗后, 试验组的术后出血量、膀胱冲洗时间、尿液转清时间及导尿管留置时间均低于常规组, 提示与常规电凝止血相比, 矛头蝮蛇血凝酶的止血效果更佳。相关研究<sup>[16]</sup>指出, TURBT 治疗可对患者膀胱组织造成一定损伤, 除会导致膀胱内产生较大平面创伤外, 还可能损伤部分微小血管。传统电凝止血是在创面周围进行多点止血, 难以实现对微小损伤的

止血治疗。而通过将矛头蝮蛇血凝酶直接经尿道注入膀胱并进行膀胱冲洗即可使得药物与微小血管直接接触,从而产生更加理想的止血效果<sup>[17]</sup>。矛头蝮蛇血凝酶为一种酶类止血剂,能减少出血时间及出血量,但此药不会减少血凝酶原数量,因此也不会增加止血后血栓形成风险<sup>[18]</sup>。马凰斌等<sup>[19]</sup>研究指出,观察组经局部肌内注射矛头蝮蛇血凝酶后的 APTT、PT 等凝血功能及 PAI-1、t-PA 等纤溶系统功能较术前均未发生明显变化,表明矛头蝮蛇血凝酶能有效减少前列腺增生手术患者的术后出血量,可不影响患者凝血功能,同时降低手术风险。本研究结果显示,试验组术前、术后的凝血功能、纤溶系统均无统计学差异,提示矛头蝮蛇血凝酶并不会对 TURBT 患者的凝血功能产生明显影响,与上述学者研究结论一致。目前认为, TURBT 术后出血会对患者膀胱功能造成一定影响,除会导致下腹部疼痛外,部分患者还可因尿管被持续刺激而发生膀胱痉挛<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,术后,试验组的 BC、Q<sub>max</sub> 均高于常规组, BSSS 评分低于常规组,提示局部加用矛头蝮蛇血凝酶还可有效改善患者术后膀胱功能,且试验组术后相关并发症发生率也低于常规组,提示局部加用矛头蝮蛇血凝酶辅助 TURBT 在改善膀胱癌患者预后方面具有一定临床优势。

#### 4 结论

局部加用矛头蝮蛇血凝酶辅助 TURBT 能产生显著止血效果,可在不影响凝血功能、纤溶系统功能的同时促进患者术后膀胱功能恢复,对改善患者预后也有一定积极作用。

#### 参考文献

- [1] LOBO N, AFFERI L, MOSCHINI M, et al. Epidemiology, screening, and prevention of bladder cancer [J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(6): 628-639.
- [2] 张玥, 张策, 杨玻, 等. 膀胱癌患者手术治疗生存预后影响因素分析与人工智能推荐算法初探 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2023, 28(6): 480-486.
- [3] 胡正鲜, 徐刚, 吴洵柱. 经尿道膀胱肿瘤电切术治疗膀胱癌的临床疗效及对患者预后的影响 [J]. *癌症进展*, 2023, 21(4): 451-453.

- [4] OSWALD D, PALLAUF M, HERRMANN T R W, et al. Transurethrale resektion von blasentumoren (TUR-B) [J]. *Der Urol*, 2022, 61(1): 71-82.
- [5] LI Z Y, ZHENG Z H, LIU X S, et al. Venous thromboembolism and bleeding after transurethral resection of the prostate (TURP) in patients with preoperative antithrombotic therapy: a single-center study from a tertiary hospital in China [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(2): 417.
- [6] 杨和明, 应美红, 夏建军. 经尿道钬激光膀胱肿瘤切除术与经尿道膀胱肿瘤电切术治疗浅表层膀胱癌患者的临床效果 [J]. *医疗装备*, 2022, 35(16): 47-50.
- [7] 韩苏军, 邢念增. 2020 版 EAU 膀胱癌指南更新解读之二 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020, 41(7): 494-496.
- [8] 唐多才, 周术奎, 张桂银, 等. 非肌层浸润性膀胱癌行初次经尿道膀胱肿瘤电切术的术后复发危险因素分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(5): 478-483.
- [9] 陈莉, 汪涌, 祝广峰, 等. 2020 年欧洲泌尿协会肌层浸润性膀胱癌诊断和治疗指南概要 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(11): 1025-1029.
- [10] 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.
- [11] WELK B, MORROW S A, MADARASZ W, et al. The conceptualization and development of a patient-reported neurogenic bladder symptom score [J]. *Res Rep Urol*, 2013, 5: 129-137.
- [12] 刘华, 李松鸽, 张刘彦. 经尿道膀胱肿瘤电切术在早期非肌层浸润性膀胱癌中的应用效果及对患者预后的影响 [J]. *癌症进展*, 2022, 20(8): 836-839.
- [13] 厉波, 厉彦卓, 吴利兵, 等. TURBT 术后联合化疗与根治性膀胱切除术治疗肌层浸润性膀胱癌的疗效对比研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(16): 2867-2871.
- [14] 杨熹, 宋冬梅, 葛军. 内镜下注射矛头蝮蛇血凝酶治疗消化性溃疡出血的疗效及对血小板参数指标的影响 [J]. *中国处方药*, 2022, 20(3): 105-107.
- [15] 谭惠珍, 杨志钊, 程小荣, 等. 某三甲医院手术科室围术期蛇毒血凝酶的应用合理性调查 [J]. *中国现代药物应用*, 2022, 16(9): 178-180.
- [16] 王振誉, 郑兵, 朱华, 等. TURBT 与 HoLRBT 治疗膀胱肿瘤的近期疗效及复发情况比较 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2022, 42(5): 811-814.
- [17] 陈文强, 李俊, 杨丁源, 等. 经尿道膀胱肿瘤电切术后局部加用蛇毒血凝酶疗效观察 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(2): 36-39.

- [18] TORIGOE K, YAMASHITA A, ABE S, et al. Effect of hemocoagulase on the prevention of bleeding after percutaneous renal biopsy [J]. *Toxins*, 2022, 14( 3) : 223.
- [19] 马凰斌, 刘利峰, 翟玉章, 等. 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 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20( 11) : 22-26.
- [20] 王成达, 周旭, 张大田. 膀胱肿瘤电切术后膀胱痉挛的影响因素分析 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2020, 27( 6) : 656-659.

[收稿日期: 2023-07-28]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 李佳睿]