

引用格式:姜志军,王娜娜,周园红,等.注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合明胶海绵在宫颈冷刀锥切术中的临床疗效分析[J].巴楚医学,2025,8(3): 107-111. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.03.017

Cite as: Jiang Z J, Wang N N, Zhou Y H, et al. Clinical Efficacy of Haemocoagulase Agkistrodon for Injection Combined with Gelatin Sponge in Cervical Cold Knife Conization[J]. Bachu Medical Journal, 2025, 8(3): 107-111. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.03.017

注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合明胶海绵在 宫颈冷刀锥切术中的临床疗效分析

姜志军 王娜娜 周园红 罗幼珍

(三峡大学 第一临床医学院[宜昌市中心人民医院] 妇科, 湖北 宜昌 443003)

摘要: 目的:分析注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合明胶海绵在宫颈冷刀锥切术中的临床疗效。**方法:**选取 2023 年 6 月—2024 年 5 月于宜昌市中心人民医院就诊的子宫颈上皮内瘤变Ⅲ级及早期宫颈癌患者 194 例。所有患者均接受宫颈冷刀锥切术,根据宫颈创面纱布取出后的治疗方案不同,随机分为明胶海绵组($n=68$)、明胶海绵+血凝酶组($n=60$)及对照组($n=66$),分析三组患者的临床疗效。**结果:**术后一周,明胶海绵+血凝酶组患者白细胞介素-6(IL-6)水平明显低于对照组[(5.97±2.50) ng/L vs (7.67±3.41) ng/L] ($P<0.05$)。与另外两组相比,明胶海绵+血凝酶组患者 IL-10 水平显著升高,创面出血、创面感染及创面愈合不满意人数均明显降低(均 $P<0.05$)。**结论:**注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合明胶海绵在宫颈冷刀锥切术后能显著改善止血效果,防止创面感染,降低炎症反应,有助于促进患者术后宫颈创面愈合。

关键词: 宫颈冷刀锥切术; 宫颈上皮内瘤变Ⅲ级; 早期宫颈癌; 尖吻蝮蛇血凝酶; 明胶海绵
中图分类号: R711.74 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2025)03-0107-05

Clinical Efficacy of Haemocoagulase Agkistrodon for Injection Combined with Gelatin Sponge in Cervical Cold Knife Conization

Jiang Zhijun Wang Nana Zhou Yuanhong Luo Youzhen

(Department of Gynecology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract Objective: To analyze the clinical efficacy of the combination of haemocoagulase agkistrodon for injection and gelatin sponge in the treatment of cervical cold knife conization. **Methods:** A total of 194 patients with cervical intraepithelial neoplasia grade Ⅲ and early cervical cancer who visited Yichang Central People's Hospital from June 2023 to May 2024 were selected. All patients underwent cervical cold knife conization, and were randomly divided into three groups based on different treatment plans after the removal of the cervical wound gauze, gelatin sponge group ($n=68$), gelatin sponge + hemocoagulase group ($n=60$), and control group ($n=66$). The clinical outcomes of the three groups were analyzed. **Results:** One week after surgery, the interleukin-6 (IL-6) level in the gelatin sponge + hemocoagulase group was significantly lower than that in the control group [(5.97±2.50) ng/L vs (7.67±3.41) ng/L] ($P<0.05$). Compared with the other two groups, the IL-10 level in the gelatin sponge + hemocoagulase group was significantly increased,

基金项目:湖北省自然科学基金项目(2024AFB832)

作者简介:姜志军,主治医师,E-mail: jiangzhijun1989@yeah.net

通信作者:罗幼珍,主任医师,E-mail: hcz7007@126.com

and the number of patients with wound bleeding, wound infection, and unsatisfactory wound healing were significantly reduced (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of haemocoagulase agkistrodon for injection and gelatin sponge can improve hemostatic effects significantly, prevent wound infection, reduce inflammatory responses, and help promote postoperative cervical wound healing in patients undergoing cervical cold knife conization.

Keywords cervical cold knife conization; cervical intraepithelial neoplasia grade III; early cervical cancer; haemocoagulase agkistrodon; gelatin sponge

宫颈癌是全球第四大常见恶性肿瘤,也是导致女性癌症死亡的主要原因之一,2020 年全球新发宫颈癌约 604 000 例,死亡病例约 342 000 例^[1]。2022 年中国宫颈癌新发病例数为 150 700 例,死亡病例数为 55 700 例^[2]。感染高危型人乳头瘤病毒,可导致宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)。数据显示^[3-4],我国 CIN I 级、CIN II 级、CIN III 级患病率分别为 3.1%、1.5%和 1.2%。若患者被诊断为 CIN II 级且持续两年或进展为 CIN III 级,则需进行宫颈锥切术^[5-6]。

宫颈锥切术以宫颈冷刀锥切术(cold knife conization, CKC)和宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)为主。LEEP 具有手术时间短、出血量少及安全性高等优点,但其切除范围不够大,切缘阳性率高,患者术后易复发,并因切缘电灼可影响术后组织病理学诊断结果^[6-7]。CKC 能提供切除范围足够大的标本,且切缘清晰,不影响术后组织病理学诊断结果,切缘阳性率和术后复发率均低于 LEEP^[8-9]。然而,CKC 所需手术时间较 LEEP 更长,患者术后易合并出血、感染、宫颈疤痕形成、宫颈机能不全及宫颈狭窄等情况。明胶海绵作为一种高效的止血材料,具备显著的抑菌和抗感染特性,能够吸收大量血液及组织渗液,从而促进创面的快速愈合^[10]。注射用尖吻蝮蛇血凝酶作为高度纯化的单一蛋白,主要作用于纤维蛋白原,释放纤维蛋白肽 A,同时通过缓慢释放纤维蛋白肽 B 增强止血效果^[11]。本研究旨在探讨注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合明胶海绵在 CKC 中的临床效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2023 年 6 月—2024 年 5 月于宜昌市中心人民医院接受 CKC 治疗的 194 例 CIN III 级及早期宫颈癌患者,根据术后止血方式不同分为明胶海绵组($n=68$)、明胶海绵+血凝酶组($n=60$)及对照组($n=66$)。本研究已通过宜昌市中心人民医院伦理委

员会审查批准(批号:2022-168-01)。

纳入标准:①年龄 18 岁以上有性生活史的女性;②无手术禁忌证;③CIN III 及早期宫颈癌的患者(根据术前宫颈活检诊断);④无意识障碍、精神疾病。

排除标准:①严重心、肝、肾、肺等器质性疾病患者;②既往有子宫或宫颈手术史或其他恶性肿瘤疾病患者;③免疫力低下患者;④凝血功能障碍患者。

1.2 研究方法

1.2.1 术中处理

患者取高膀胱截石位,接受静脉全身麻醉,采用 0.5%碘伏消毒外阴、阴道,铺无菌巾,金属导尿管导尿,双合诊检查宫颈大小、形态、子宫位置和曲度。阴道拉钩充分暴露宫颈,采用 0.5%碘伏再次消毒阴道及宫颈,宫颈位置涂抹 5%卢戈式碘液,标识病变范围。宫颈钳牵拉宫颈前唇固定宫颈,探针探测宫腔深度和屈度,垂体后叶素 6 U(20 mL)多点注射宫颈组织。用手术尖刀于碘染不着色区外 5 mm 处做环形切口,切口深度达宫颈间质,长度达 2~2.5 cm,锥尖斜向宫颈内口,用剪刀完整地切除宫颈锥体尖。宫颈锥体切除后,注意切缘和锥顶是否存在残留的病灶组织,将宫颈病变组织全部切除后于锥底 12 点处缝线做标志,送病理检查。缝合切口方法为 Sturmdorf 缝合法,凡士林纱布压迫宫颈创面至少 12 h,留置尿管。术后 12~24 h 取出阴道内填塞纱布。

1.2.2 术后处理措施

对照组:宫颈创面仅采用 0.5%碘伏消毒处理。

明胶海绵组:宫颈创面采用 0.5%碘伏消毒,给予明胶海绵(规格:HSD~B 型 60 mm×20 mm×5 mm,南昌沪士达医疗科技有限公司)2 片+5 mL 生理盐水湿敷。

明胶海绵+血凝酶组:宫颈创面采用 0.5%碘伏消毒,给予明胶海绵 2 片+5 mL 注射用尖吻蝮蛇血凝酶(规格:1 U/支,剂型:粉针剂,蓬莱诺康药业有限公司)6 U 湿敷。

1.3 观察指标

1.3.1 创面出血

术后宫颈创面去除压迫纱布后 7 天内,创面仍有

活动性渗血,经棉签压迫 5 min 后无好转,需再次填塞纱布止血。

1.3.2 创面感染

术后 30 天内出现阴道分泌物增多、呈脓性并伴有异味,下腹部坠胀疼痛伴或不伴发热。

1.3.3 创面愈合不满意

术后 1 个月,宫颈上皮逐渐覆盖创面,恢复宫颈光滑、质韧为愈合满意;宫颈表面呈不规则红色瘢痕、糜烂样外观为愈合差,介于两者之间为愈合一般^[12]。愈合差及愈合一般为愈合不满意。

1.3.4 宫颈疤痕形成

观察患者术后 1 个月宫颈口是否有粘连、狭窄等疤痕形成。

1.3.5 炎症指标评估

通过 ELISA 检测患者血清中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)水平。

1.3.6 住院相关指标

统计患者住院时间、手术费用、住院总费用等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 29.0 进行数据统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行方差齐性检验,组间比较采用单因素方差分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者一般临床资料比较

本研究患者年龄为 21~72 岁,三组患者年龄、妊娠次数、生育次数、体温、收缩压、舒张压、身体质量指数(body mass index, BMI)、生产方式、月经状态、病理分级及相关血液检测指标均无明显差异(均 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 三组患者一般临床资料比较[$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

项目		对照组 ($n=66$)	明胶海绵组 ($n=68$)	明胶海绵+血凝酶组 ($n=60$)	F/χ^2	P
年龄/岁		49.53±9.94	47.82±10.99	47.42±12.30	1.629	0.443
妊娠次数		3.17±1.42	3.12±1.69	3.00±1.63	3.137	0.208
生育次数		1.39±0.65	1.49±0.56	1.43±0.70	1.144	0.565
体温/℃		36.54±0.26	36.59±0.26	36.56±0.29	2.324	0.313
收缩压/mmHg		114.89±17.17	115.25±11.74	116.42±12.84	0.758	0.684
舒张压/mmHg		77.06±10.15	75.50±9.07	76.18±8.91	0.002	0.999
BMI/(kg/m ²)		22.70±2.62	23.03±2.40	22.01±2.67	2.796	0.247
WBC/(10 ⁹ /L)		5.38±1.42	5.90±1.62	5.53±1.23	5.154	0.076
HGB/(g/L)		129.44±9.49	127.59±12.60	130.03±11.24	0.901	0.637
PLT/(10 ⁹ /L)		211.64±51.33	237.25±63.92	218.48±54.07	6.407	0.041
PT/s		12.53±0.56	12.49±0.61	12.46±0.54	0.281	0.869
APTT/s		34.51±4.41	35.37±3.33	34.41±3.22	3.002	0.223
付费方式	城镇职工基本医疗	26(39.39)	25(36.76)	16(26.67)	3.506	0.372 ^a
	城镇居民基本医疗	39(59.09)	43(63.24)	43(71.67)		
	全自费	1(1.52)	0(0.00)	1(1.66)		
生产方式	未产	3(4.55)	1(1.47)	3(5.00)	3.995	0.401
	顺产	11(16.67)	19(27.94)	16(26.67)		
	剖宫产	52(78.78)	48(70.59)	41(68.33)		
月经状态	未绝经	31(46.97)	36(52.94)	32(53.33)	0.662	0.718
	已绝经	35(53.03)	32(47.06)	28(46.67)		
病理分级	CINⅢ	57(86.36)	59(86.76)	57(95.00)	3.059	0.212
	早期宫颈癌	9(13.64)	9(13.24)	3(5.00)		

注: BMI: 身体质量指数; WBC: 白细胞计数; HGB: 血红蛋白浓度; PLT: 血小板计数; PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化部分凝血活酶时间; CIN Ⅲ: 宫颈上皮内瘤变Ⅲ级; ^a Fisher 精确检验。

2.2 三组患者术后炎症因子比较

术后第一天,三组患者 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、IL-6 及 IL-10 水平均无明显差异。术后一周,明胶海绵+血凝酶组患者 IL-6 明显低于对照组[(5.97±2.50) ng/L vs (7.67±3.41) ng/L]、IL-10 明显高于对照组[(6.13±1.45) pg/mL vs (3.71±1.36) pg/mL]和明胶海绵组[(6.13±1.45) pg/mL vs (4.64±1.34) pg/mL](均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 三组患者术后疗效比较

明胶海绵+血凝酶组患者创面出血发生率为 1.67%、创面愈合不满意发生率为 3.33%,未发生创面感染。明胶海绵+血凝酶组患者在创面出血、创面感染及创面愈合不满意方面均明显低于对照组和明胶海绵组(均 $P < 0.05$)。三组患者在宫颈疤痕形成、住院时间、手术费用及住院总费用方面均无明显差异(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 2 三组患者术后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

炎症指标	对照组 ($n=66$)	明胶海绵组 ($n=68$)	明胶海绵+血凝酶组 ($n=60$)	F	P
术后第一天					
CRP/(mg/L)	2.49±1.82	2.89±2.33	2.40±1.41	4.297	0.117
IL-6/(ng/L)	8.19±1.42	8.03±1.34	8.53±1.04	2.398	0.094
IL-10/(pg/mL)	2.44±1.40	2.76±1.66	2.73±1.53	0.850	0.429
术后一周					
IL-6/(ng/L)	7.67±3.41	6.67±3.26	5.97±2.50 ^a	4.808	0.009
IL-10/(pg/mL)	3.71±1.36	4.64±1.34	6.13±1.45 ^{ab}	48.461	<0.001

注:CRP:C 反应蛋白;IL-6;白细胞介素-6;IL-10;白细胞介素-10;与对照组相比,^a $P < 0.05$;与明胶海绵组相比,^b $P < 0.05$ 。

表 3 三组患者术后疗效比较 [$n(\%)$],($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=66$)	明胶海绵组($n=68$)	明胶海绵+血凝酶组($n=60$)	χ^2/F	P
创面出血	13(19.70)	9(13.24)	1(1.67) ^{ab}	9.968	0.007
创面感染	9(13.64)	7(10.29)	0(0.00) ^{ab}	8.303	0.016
创面愈合不满意	12(18.18)	11(16.18)	2(3.33) ^{ab}	7.182	0.028
宫颈疤痕形成	11(16.67)	9(13.24)	2(3.33)	5.931	0.052
住院时间/天	1.35±0.85	1.18±0.77	1.28±0.55	0.919	0.401
手术费用/元	1 232.76±39.70	1 242.97±77.84	1 242.00±54.31	1.855	0.395
住院总费用/元	7 600.21±511.49	7 815.19±662.70	7 653.28±401.40	2.865	0.059

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与明胶海绵组相比,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

CKC 术后并发症包括宫颈炎性病变及创面出血等,发生率约为 14.5%^[13]。术后并发症的发生不仅会增加患者的不适感和延长康复时间,还可能导致慢性宫颈疾病。本研究发现,注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合明胶海绵应用于 CKC,可有效控制炎症反应、减少创面出血、降低创面感染率并促进创面愈合。

CKC 术后宫颈创面出血处理措施主要包括手术、介入治疗、局部压迫及药物止血等^[14]。血凝酶作为蛋白酶类止血剂,能够加速血管破损部位的凝血过程,同时不影响正常血管内的凝血机制。鉴于其显著的临床效果,血凝酶已被众多专业指南和共识推荐用于治疗呼吸系统出血、消化道出血、创伤性出血及外科手术相关的出血性疾病^[15-18]。尖吻蝮蛇血凝酶可

促进血液中的纤维蛋白原向纤维蛋白单体转化,促进血管破损处的血小板凝聚和血小板血栓形成^[19]。此外,外用注射用尖吻蝮蛇血凝酶也不会增加血栓形成的发生风险^[20]。明胶海绵是非水溶性止血材料,可膨胀压迫止血,生物相容性良好,可以作为物理屏障覆盖创面,保护宫颈创面免受细菌侵袭,还能作为载体缓慢释放药物^[21]。注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合明胶海绵湿敷宫颈创面,能有效减少 CKC 术中及术后创面出血,且不增加术后血栓相关并发症的发生,无明显药物不良反应。

影响 CKC 术后创面愈合的因素与患者组织修复能力减退、微循环障碍、局部组织缺乏营养、免疫能力减弱等相关^[22]。本研究结果表明,注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合明胶海绵在 CKC 术后可明显降低 IL-6 水平,减轻创面炎症反应,降低感染风险;升高 IL-10

水平,有效抑制炎症反应,减轻组织损伤,促进伤口愈合。IL-6 是炎症初期关键的促炎因子,可促进感染期间中性粒细胞的产生和激活,在机体炎症反应、自身免疫防御系统功能及免疫功能调节等方面发挥着重要作用^[23]。IL-10 可以保护机体免受病原体 and 微生物群的过度炎症反应,同时在促进伤口愈合、自身免疫和内环境稳定等方面发挥重要作用,其可有效抑制肿瘤坏死因子- α 、IL-6 及 IL-8 等炎症因子的表达,从而减轻组织损伤^[24]。

本研究仍存在一些局限性。首先,本研究样本量相对较小,可能不足以全面反映该方法的实际效果;其次,本研究未就不同剂量注射用尖吻蝮蛇血凝酶进行比较,无法确定最佳联合治疗方案。未来研究需进一步改进,以便为临床提供更加个性化和精准的治疗方案。综上所述,注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合明胶海绵在 CKC 中的优势明显,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] Cohen P A, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10167): 169-182.
- [4] Shen X, Cheng Y Q, Ren F P, et al. The burden of cervical cancer in China[J]. Front Oncol, 2022, 12: 979809.
- [5] Perkins R B, Guido R S, Castle P E, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(2): 102-131.
- [6] Davidesko S, Meirovitz M, Shaco-Levy R, et al. Positive pathological margins after loop electrosurgical excision procedure - Management and outcome[J]. Eur J Surg Oncol, 2023, 49(5): 1031-1036.
- [7] 刘莉, 陈丽梅, 陶祥, 等. 1502 例子宫颈 HSIL 患者行 LEEP 锥切术后随访半年的临床结局及术后病灶残留的危险因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(11): 751-756.
- [8] Grubman J, Meinhardt S S, Nambiar A, et al. Specimen fragmentation and loop electrosurgical excision procedure and cold knife cone biopsy outcomes[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(1): 27-33.
- [9] Zeng S Y, Liang M R, Li L Y, et al. Comparison of the efficacy and complications of different surgical methods for cervical intraepithelial neoplasia[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2012, 33(3): 257-260.
- [10] 宿玉成. 可吸收性明胶海绵[J]. 中国口腔种植学杂志, 2024, 29(5): 428.
- [11] 米鹏程, 黄莹, 孔焕育, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶止血作用的机制[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(11): 1315-1319.
- [12] 任玉玲. 冷刀宫颈锥切联合 4 点缝合法用于治疗宫颈上皮内瘤样变 168 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2012, 10(4): 120-121.
- [13] 林娜. 护理干预对 Leep 刀宫颈锥切术治疗宫颈疾病的影响及效果观察[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(6): 939-941.
- [14] 血凝酶在急性出血临床应用专家组. 血凝酶在急性出血性疾病中应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(2): 137-140.
- [15] 罗卓荆, 吕国华. 脊柱外科手术期出血防治专家共识[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2021, 31(5): 475-480.
- [16] 中国医师协会整合医学分会呼吸专业委员会. 内科胸腔镜诊疗规范[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(1): 6-13.
- [17] 肖雪, 苏瑞亚·帕力哈提, 周敏, 等. 下消化道出血的临床诊治现状与指南解读[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(3): 367-374.
- [18] 非创伤性出血急诊处理专家组. 非创伤性出血的急诊处理专家共识/意见[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(8): 850-856.
- [19] 石光, 庞建新, 孔焕育, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶药效评价及其作用机制[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(18): 1706-1709.
- [20] 崔思秋, 王志. 矛头蝮蛇血凝酶对膀胱癌 TURBT 术后止血的应用价值[J]. 华夏医学, 2024, 37(1): 128-133.
- [21] 李俊福, 朱佳, 姜娟, 等. 胶原蛋白海绵对大鼠拔牙后牙槽窝愈合过程的影响[J]. 上海口腔医学, 2023, 32(3): 241-245.
- [22] 邢英玲, 刘渊婕. 不同方式宫颈锥切术治疗高级别宫颈上皮内瘤变疗效及术后妊娠[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(6): 831-834.
- [23] Qin L L, Li X Y, Wang J W, et al. Improved diagnosis of chronic hip and knee prosthetic joint infection using combined serum and synovial IL-6 tests[J]. Bone Joint Res, 2020, 9(9): 587-592.
- [24] Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. J Exp Med, 2020, 217(1): e20190418.

[收稿日期 2024-07-23]