围手术期白眉蛇毒血凝酶注射减少乳腺肿物麦默通术术腔出血量的临床研究*

佛山市三水区妇幼保健院外科(528100) 叶文峰 陈 垚 张勤开 李梓阳 郑志聪△

【提 要】 目的 研究围手术期使用白眉蛇毒血凝酶减少乳腺肿物麦默通(mammotome, MMT)手术术腔出血的效果。**方法** 采用随机数字表法将2023年1月—2024年2月期间我院收治的224例乳腺肿物患者随机分为对照组(*n*=74例,予以MMT术治疗)、观察A组(*n*=75例,MMT术术前1 h注射白眉蛇毒血凝酶)、观察B组(*n*=75例,MMT术术前1晚、1 h、15 min以及术后3 d内注射白眉蛇毒血凝酶治疗)。对比3组手术指标、凝血功能、疼痛程度以及并发症发生情况。**结果** 观察B组术中术腔出血量、术后术腔出血量均显著低于观察A组与对照组,且观察A组低于对照组(均*P*<0.05)。观察A组血肿发生率与对照组、观察B组比较无统计学差异(均*P*>0.05),但观察B组血肿发生率显著低于对照组(*P*<0.05)。观察B组局部加压包扎时间、住院时间、住院费用均显著低于观察A组与对照组,且观察A组低于对照组(均*P*<0.05),3组手术时间比较无明显差异(*P*>0.05)。**结论** 乳腺肿物患者MMT术围手术期使用白眉蛇毒血凝酶可有效减少术中、术后出血,提高手术质量,促进术后恢复,还可缩短患者住院时间,减少手术费用。

【关键词】 麦默通 白眉蛇毒血凝酶 乳腺肿物 出血 疼痛
【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **DOI** 10.11783/j.issn.1002-3674.2026.04.029

乳腺肿物是女性常见疾病,且近年来发病率呈现上升趋势,其中增生瘤样病变、乳腺纤维腺瘤等良性病变较为常见[1],临床治疗方法有保守治疗和手术切除治疗,但若肿物较大、生长较快或有恶变倾向风险时应行外科手术切除[2]。麦默通(mammotome, MMT)全名为真空辅助乳腺微创旋切系统,它主要是由旋切刀和真空抽吸泵两大装置组成,对乳腺内可疑病灶可进行重复切割,以获取乳腺的组织学标本,同时也为良性肿瘤的微创切除提供了技术基础[3]。MMT术具有切口小、安全性高、瘢痕不明显等优势,但也存在术腔出血,尤其是术后活动性出血的问题,不仅会增加患者疼痛,延缓手术创口愈合,而且会增加患者心理、生理、经济负担[4]。谢雨芹等[5]研究提出,MMT围术期术腔出血率为10.6%~14.0%。因此,临床应采取合理的手段预防、减少术腔出血,以提高手术质量,促进患者术后恢复。白眉蛇毒血凝酶是一种含有类凝血酶和类凝血激酶的复合制剂,止血效果较为显著,且对凝血功能影响较小,安全性高[6]。基于此,本研究探讨围手术期使用白眉蛇毒血凝酶减少乳腺肿物MMT术腔出血的效果,报道如下。

资料与方法

1. 研究对象

采用随机数字表法将2023年1月—2024年2月期间我院收治的224例乳腺肿物患者随机分为对照组(*n*=74例,予以MMT术治疗)、观察A组(*n*=75例,术前1h注射白眉蛇毒血凝酶)、观察B组(*n*=75例,术前1晚、1h、15min注射白眉蛇毒血凝酶)。

2. 样本量估算

既往并无围手术期使用白眉蛇毒血凝酶减少乳腺肿物麦默通术腔出血的相关临床研究可供参考,依据统计学一般处理原则[7],建议的效应值基准为中(*f*=0.25),取α=0.05,β=0.10。采用R语言(pwr包)进行样本量估算,得每组需要样本量69例,考虑一定脱失率(5%~8%),每组74~75例样本量可满足样本量需求。

3. 纳入和排除标准

纳入标准:①符合西医中乳腺良性肿物诊断标准[8];②女性患者;③肿块直径≤3.0cm;④单侧发病,肿物数量≤10个;⑤受试者签署知情同意书;⑥医院伦理委员会备案同意(伦审2021(6)号)。

排除标准:①肝、肾功能异常者;②凝血功能异常或严重感染者;③存在MMT手术禁忌证者;④乳房有假体者;⑤恶性肿瘤者;⑥哺乳期或妊娠期妇女;⑦研究药物过敏者;⑧术前严重贫血或低蛋白血症者;⑨疑为乳房血管瘤者。

4. 治疗方法

3组患者均接受MMT手术治疗。乳腺彩超探查患侧乳腺,明确肿物数量、大小、部位及肿物血流信号,选择适宜进针点,肿物位置及进针点予体表标记定位。消毒铺巾后,取配置好的局麻药物(40mL 0.9%氯化钠注射液+10mL盐酸利多卡因注射液,按1:200000比例加入盐酸肾上腺素)于穿刺点、穿刺针道及肿物周围行局部浸润麻醉。穿刺点取小切口,在超声引导下将麦默通旋切刀缓慢依次刺入皮肤、皮下、乳腺组织,插入至肿物正下方,反复切割、取样,直至

*基金项目:广东省佛山市自筹经费类科技计划项目(2220001005478)
△通信作者:郑志聪,E-mail:525916105@qq.com

肿物完全切除。多发肿物需在切除一个肿物后持续压迫已切除部位止血。所有肿物切除后，排尽残腔及针道淤血，弹力绷带加压包扎乳房至少48小时。

观察A组患者在术前1h肌肉注射1kU白眉蛇毒血凝酶（锦州奥鸿药业有限责任公司，国药准字H20080427，2kU）与2mL生理盐水融合液。观察B组在术前1晚、1h、15min以及术后3d内分别肌肉注射1kU白眉蛇毒血凝酶与2 mL生理盐水融合液。

5. 观察指标及疗效评价标准

（1）主要结局指标

术腔出血情况：比较3组患者术中术腔出血量（吸引器吸出量+纱布吸取量−术中冲洗液量−术前吸引器内无菌用水量）、术后术腔出血量（敷料吸取量+血肿患者穿刺抽取量）、术中出血率（出血量>10mL）、术后出血率（出血量>10mL）、围手术期出血率（术中出血率+术后出血率）。

（2）次要结局指标

①血肿发生率与消散时间：比较3组血肿发生率（创面肿痛可触及肿块，B超检查发现单个术腔积血>10mL），采取穿刺抽液+加压包扎或自行吸收处理，并记录血肿消散时间（d）。

②疼痛程度：术后1h、12h、24h、48h，采用数字评分法[9]评估患者疼痛程度，得分自0分至10分，得分越高疼痛程度越重。

③手术、住院情况：比较3组患者局部加压包扎时间、住院时间、住院费用、手术时间。

6. 安全性评价内容及指标

（1）实验室检查

包括血常规检查中的血红蛋白、红细胞水平。

（2）不良事件

白眉蛇毒血凝酶涉及的不良事件主要包括颜面和四肢皮肤出现红斑的过敏反应和恶心、呕吐等胃肠道不良反应[10]。记录并比较各组术中、术后过敏和胃肠道不良事件的整体发生率。严重不良事件（serious adverse event，SAE）的定义为需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。若有严重不良事件发生，应及时填写严重不良事件报告表，同时需要干预，积极寻求治疗，并在24小时内通知主要研究者和伦理委员会。

7. 统计学方法

使用SPSS 23.0及GraphPad 8.0软件进行统计分析。对于连续变量，首先应用Shapiro−Wilk检验方法进行正态性检验，如果各组均满足正态性，采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，以独立样本t检验进行组间比较；否则采用中位数（上下四分位数）[$M(P_{25},P_{75})$]表示，并采用秩和检验比较组间差异。基线分类资料用n（%）表示，无序分类资料及有序资料均采用卡方检验。结局中有序分类资料采用秩和检验。计量资料符合正态分布时采用重复测量方差分析，不符合正态分布则采用Friedman相关样本非参数统计方法对组内多时点计量变量进行统计。对于前后重复测量的数据满足正态分布的采用重复测量方差分析及球形假设检验，不符合正态分布的则用秩和检验，对前后重复测量数据的定量分析运用广义估计方程，并校正混杂因素。以α=0.05作为双侧检验水准。

结　果

1. 各组一般资料比较

3组年龄、病程、肿块直径、发病部位（左/右），肿块触及情况无差异，3组基线资料均衡可比（均P>0.05，具体见表1）。

表1　3组基线资料比较（n，$\bar{x}\pm s$）

组别	n	年龄（岁）	病程（月）	肿块直径（cm）	发病部位		触及情况	
					左	右	触及	未触及
对照组	74	37.27±15.04	15.96±8.74	1.52±0.71	39	35	50	24
观察A组	75	38.34±14.09	15.29±7.61	1.51±0.75	37	38	55	20
观察B组	75	37.52±15.69	15.07±8.52	1.53±0.74	40	35	57	18
F/χ^2值		0.150	0.232	0.014	0.278		1.381	
P值		0.901	0.793	0.986	0.970		0.501	

2. 各组术腔出血情况

观察B组术中术腔出血量、术后术腔出血量均显著低于观察A组与对照组，且观察A组低于对照组（均P<0.05），见表2。

表2　3组术腔出血情况比较[n（%），$\bar{x}\pm s$]

组别	n	术中术腔出血量（mL）	术后术腔出血量（mL）	术中出血发生率	术后出血发生率	围手术期出血发生率
对照组	74	14.83±9.71	12.89±8.22	8（10.81）	4（5.41）	12（16.22）
观察A组	75	12.56±5.62*	10.11±4.93*	6（8.0）	2（2.67）	8（10.67）
观察B组	75	7.98±4.81*#	7.66±5.02*#	5（6.67）	0（0）	5（6.67）
F/χ^2值		19.710	13.110	0.857	4.175☆	3.454
P值		<0.001	<0.001	0.651	0.124	0.178

注：*，与对照组比较，P<0.05；#，与观察A组比较，P<0.05；☆，Fisher卡方检验。

3. 各组血肿发生率与消散时间比较

对照组术后4例患者出现血肿，发生率5. 41%，其中2例患者术腔积血>20mL，均在局部麻醉下进行穿刺抽液+加压包扎后恢复，2例患者术腔积血10~20mL，分别于8d、11d后自行吸收。观察A组2例患者出现血肿，发生率2. 67%，血肿直径均<20mL，分别于7d、9d后自行吸收；而观察B组并无患者出现血肿。3组血肿发生率比较无统计学差异（χ^2=4. 175，P=0. 134），观察A组血肿发生率与对照组、观察B组比较差异无统计学意义（χ^2=0. 723、2. 027，P=0. 395、0. 155），但观察B组血肿发生率低于对照组（χ^2=4. 166，P=0. 041）。

4. 各组术后不同时间点疼痛程度

应用重复测量方差分析比较各组术后不同时间点疼痛差异，Mauchly球形度检验结果中P=0. 19，数据服从球形假设，无须进行校正。3组不同时间点疼痛评分组间、时间、交互比较，差异均有统计学意义（均P<0. 05）。术后1h，3组疼痛评分比较无明显差异（均P>0. 05），术后12h观察B组疼痛评分低于对照组（P=0. 03）。但观察A组疼痛评分与对照组、观察B组比较无明显差异（均P>0. 05），术后24h观察A组、观察B组疼痛评分均低于对照组（P值分别为0. 002及<0. 001），但观察A组疼痛评分与观察B组比较无明显差异（P>0. 05），术后48h观察B组疼痛评分低于观察A组、对照组（P<0. 001），且观察A组疼痛评分低于对照组（P<0. 001）。对照组术后12h疼痛评分高于术后1h（P=0. 03），术后48h疼痛评分低于术后1h（P<0. 001）。观察A组、观察B组术后12h、48h疼痛评分低于术后1h（均P<0. 001），见表3。

表3 3组术后不同时间点疼痛程度比较（$\bar{x}\pm s$，分）

组别	n	术后1 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
对照组	74	4. 11±1. 22	4. 55±1. 31$^{\wedge}$	3. 87±1. 27	3. 17±0. 97$^{\wedge}$
观察A组	75	4. 08±1. 37	4. 22±1. 38	3. 28±1. 08$^{*\wedge}$	2. 67±0. 74$^{*\wedge}$
观察B组	75	4. 02±1. 29	4. 10±1. 33*	3. 03±0. 95$^{*\wedge}$	2. 24±0. 52$^{*\#\wedge}$
$F_{时间}/P_{时间}$			88. 230/<0. 001		
$F_{组间}/P_{组间}$			19. 260/<0. 001		
$F_{交互}/P_{交互}$			2. 229/0. 039		

注：*，与对照组比较，P<0.05；#，与观察A组比较，P<0.05；^，与术后1 h比较，P<0.05。

5. 各组手术、住院情况比较

观察B组局部加压包扎时间、住院时间、住院费用均显著低于观察A组与对照组，且观察A组低于对照组（均P<0. 05），3组手术时间比较无明显差异（P>0. 05），见表4。

表4 3组手术、住院情况比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	手术时间（min）	局部加压包扎时间（d）	住院时间（d）	住院费用（元）
对照组	74	37. 52±7. 21	2. 99±0. 72	4. 42±1. 11	9455. 6±846. 2
观察A组	75	37. 31±8. 43	2. 71±0. 53*	3. 57±1. 13*	8934. 7±922. 7*
观察B组	75	37. 63±7. 55	2. 34±0. 32$^{*\#}$	3. 21±1. 04$^{*\#}$	8529. 5±1112. 5$^{*\#}$
F值		0. 033	26. 451	23. 996	17. 140
P值		0. 968	<0. 001	<0. 001	<0. 001

注：*，与对照组比较，P<0.05；#，与观察A组比较，P<0.05。

6. 安全性评价

各组治疗期间实验检查无异常，观察B组发生一例恶心、呕吐等胃肠道不良反应。未发生严重不良反应。

讨 论

研究数据显示，国外MMT围术期术腔出血率为8. 1%~13. 8%[11]。我国研究也发现，2018年至2021年接受MMT术治疗的653例患者，围术期术腔出血率为12. 2%[12]。MMT围术期术腔出血严重影响手术质量，增加患者术后疼痛程度，不利于术后康复，因此减少MMT围术期术腔出血临床意义重大。故而，寻找一种简单、便宜且有效的止血预处理方案成为临床亟待解决的问题之一。

本研究将白眉蛇毒血凝酶作为止血预处理药物，对照组为空白组，并不使用白眉蛇毒血凝酶，观察A组于术前单次使用，而观察B组于MMT围术期多次给药，结果发现，观察B组术中术腔出血量和术后术腔出血量显著低于观察A组与对照组，且观察A组低于对照组（均P<0. 05）。说明使用白眉蛇毒血凝酶进行止血预处理可显著减少术中、术后出血，且围手术期多次使用白眉蛇毒血凝酶止血效果优于术前单次用药。白眉蛇毒血凝酶是来源于国内的白眉蝮蛇，主要活性成分为类凝血酶和类凝血激酶，在钙离子存在下，可以激活凝血因子Ⅴ、Ⅶ和Ⅷ，并且能够促进血小板凝集。此外，在血小板因子Ⅲ作用下，类凝血激酶可以促进凝血酶原转化为凝血酶，也可以激活凝血因子Ⅴ，并作用于凝血因子Ⅹ，从而显著缩短出血部位血浆凝固及纤维蛋白原凝固时间[13-15]。白眉蛇毒血凝酶在进入人体后，会将纤维蛋白原的α链水解，释放纤维蛋白A肽，形成纤维蛋白单体，并聚合成纤维蛋白多聚体[16]。在凝血级联反应过程中，激活的凝血因子能促进血凝块中纤维蛋白在血栓周边覆盖形成不溶性纤维蛋白聚合体，从而增强血小板血栓的加固性，使其具有更强的止血效果[17]。白眉蛇毒血凝酶在肌肉注射后20min~30min则发挥止血作用，并于45min血药浓度达到峰值，因而围术期多次注射可维持患者

血药浓度，有利于白眉蛇毒血凝酶持续发挥止血效果，提高止血效果[18]。此外，本研究对患者术后血肿发生情况进行分析发现，观察B组血肿发生率显著低于对照组（$P<0.05$），也进一步证实了白眉蛇毒血凝酶较好的止血效果。

本研究对患者术后不同时间点疼痛程度进行分析发现，3组不同时间点疼痛评分组间、时间、交互比较，差异均有统计学意义（均$P<0.05$）。提示MMT术围手术期使用白眉蛇毒血凝酶可以提高手术质量，降低疼痛程度。白眉蛇毒血凝酶可使破损血管处快速凝血，减少术中出血，确保手术视野清晰，提高手术质量，有利于减轻术后创口疼痛程度；其次，血流丢失量少，对机体免疫功能破坏小，也可减轻术后应激反应，从而改善术后疼痛症状[19]。且本研究针对患者手术、住院情况分析发现，观察B组局部加压包扎时间、住院时间、住院费用均显著低于观察A组与对照组，且观察A组低于对照组（均$P<0.05$），提示乳腺肿物患者MMT术围手术期使用白眉蛇毒血凝酶可促进患者术后恢复，缩短患者住院时间，减少手术费用。白眉蛇毒血凝酶可有效减少患者出血量，提高手术质量，从而加速患者术后恢复，缩短治疗时间。

综上所述，乳腺肿物患者MMT术围手术期使用白眉蛇毒血凝酶可有效减少术中、术后出血，提高手术质量，促进术后恢复，还可缩短患者住院时间，减少手术费用，从而减少社会经济负担与医患纠纷。可为佛山乃至周边地区的乳腺肿瘤患者提供更加优质的医疗服务，为乳腺肿瘤微创手术围手术期止血管理及治疗提供参考依据。

参 考 文 献

[1] 魏玮,张卿,高鹰,等. 超声BI-RADS在乳腺肿物中的应用进展[J]. 医学综述,2021,27(22):4435-4439.

[2] 杨丽君. 麦默通微创旋切术在治疗乳腺良性肿瘤中的疗效与价值[J]. 临床外科杂志,2019,27(8):703-704.

[3] Kong Y, Lyu N, Wang J, et al. Does Mammotome biopsy affect surgery option and margin status of breast conserving surgery in breast cancer [J]. Gland Surg, 2021, 10(8): 2428-2437.

[4] Zou SF, Tao L, Feng ZC, et al. A comparative study on ultrasound-guided elite, Mammotome, and core needle biopsy for diagnosing malignant breast masses [J]. Arch Med Sci, 2019, 18(2): 422-431.

[5] 谢雨芹,邓爽,邓倩,等. 超声引导下微创乳腺麦默通旋切系统治疗多发性乳腺肿块临床分析[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(1):79-81.

[6] 明绘,王华乔,张敏. 白眉蛇毒血凝酶联合奥美拉唑治疗急性上消化道出血临床观察[J]. 中国药业,2023,32(10):99-101.

[7] Kabacoff RI. R语言实战. 第2版[M]. 王小宁,刘撷芯,黄俊文,等译. 北京:人民卫生出版社,2017:232.

[8] 河南省肿瘤医院乳腺癌诊疗共识专家团队. 河南省肿瘤医院乳腺良性疾病诊疗专家共识[J]. 中华肿瘤防治杂志,2019,26(24):1859-1860.

[9] 王冬梅,修文明,孙雅宁,等. 乳痈汤联合针灸对乳痈患者视觉模拟评分法评分、数字分级法评分和生命质量评价量表-36评分的影响[J]. 世界中医药,2019,14(4):1016-1019.

[10] 邵千航,刘雪梅,黄琳,等. 注射用白眉蛇毒血凝酶对外科手术切口止血疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国药师,2024,27(5):864-874.

[11] Wang Q, Zheng J, Ren Y, et al. Clinical effect of trans-areolar resection and minimally invasive mammotome biopsy in the treatment of breast fibroadenoma and its impact on the quality of life of patients [J]. Am J Transl Res, 2022, 14(5): 3539-3546.

[12] Li R, Li J, Chen S, et al. Comparison of Curative Complications between Mammotome-Assisted Minimally Invasive Resection and Conventional Open Resection for Breast Neoplasm: A Retrospective Clinical Study [J]. Biomed Res Int, 2021(17): 7739628.

[13] 唐闯,张鑫,张婷. 艾司奥美拉唑镁联合白眉蛇毒血凝酶对非静脉曲张性上消化道出血的治疗效果观察[J]. 上海交通大学学报(医学版),2022,42(11):1576-1581.

[14] 袁萍萍,何英. 白眉蛇毒血凝酶针联合氨甲环酸治疗老年肺结核咯血[J]. 中国老年学杂志,2020,40(9):1856-1859.

[15] 马凰斌,刘利峰,翟玉章,等. 局部肌内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.

[16] Hu JW, Qin XS. Hypofibrinogenemia Caused by Hemocoagulase Injection: A Retrospective Study on Clinical Laboratory Findings [J]. Chin Med Sci J, 2020, 35(2): 151-156.

[17] Chen D, Chen Y, Wang M. Analysis of Hemostatic Effect and Safety of Local Spray Treatment With Hemocoagulase Bothrops Atrox for Injection After Resection of Colon Polyps [J]. Altern Ther Health Med, 2023, 29(8): 406-411.

[18] 姜艳辉,江爱宗,王冰. 白眉蛇毒血凝酶局部使用对减少胃癌根治术后渗出的疗效观察[J]. 中国现代普通外科进展,2020,23(3):213-214.

[19] Lu S, Han M, Song Y, et al. Hemocoagulase agkistrodon can prevent bleeding and induce hypofibrinogenemia in hepatic disease cases [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2020, 58(6): 351-353.

（责任编辑：张　悦）