

3种蛇毒血凝酶类药物用于腹部手术止血有效性和安全性的网状Meta分析^Δ

郑子恢^{1*}, 潘慧杰², 赵紫楠¹, 胡欣¹, 金鹏飞^{1#}[1. 北京医院药学部/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院/北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 北京医院检验科/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730]

中图分类号 R973+.2;R982 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)21-2631-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.21.11



摘要 目的 系统评价3种蛇毒血凝酶类药物用于腹部手术止血的效果及安全性,为临床用药提供循证依据。方法 计算机检索Embase、Cochrane Library、PubMed、中国生物医学文献数据库、中国知网及万方数据库,收集3种蛇毒血凝酶类药物(蛇毒血凝酶注射液、注射用矛头蝮蛇血凝酶、注射用尖吻蝮蛇血凝酶)在腹部手术的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库至2023年8月。按纳入排除标准对文献进行筛选、质量评价及数据提取,使用Cochrane 5.1手册进行文献质量评价。采用Stata 15.1软件绘制风险偏倚图及网状图,应用R 3.6.2软件以及马尔科夫链-蒙特卡洛方法进行贝叶斯网状Meta分析。结果 共纳入11项研究,合计1 401例患者,试验组852例、对照组549例。在腹部手术止血效果方面,蛇毒血凝酶注射液明显优于注射用尖吻蝮蛇血凝酶[MD=-2.45, 95%CI(-4.39, -0.24), $P<0.05$],减少术中出血量概率排序为蛇毒血凝酶注射液>注射用矛头蝮蛇血凝酶>注射用尖吻蝮蛇血凝酶;在安全性方面,3种蛇毒血凝酶类药物与安慰剂相比差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 蛇毒血凝酶注射液在腹部手术中止血效果明显优于注射用尖吻蝮蛇血凝酶,3种蛇毒血凝酶类药物安全性均良好。

关键词 蛇毒血凝酶类药物;腹部手术;止血;有效性;安全性;贝叶斯网状Meta分析

Network meta-analysis of the effectiveness and safety of 3 kinds of snake venom hemocoagulase drugs for hemostasis in abdominal surgery

ZHENG Zihui¹, PAN Huijie², ZHAO Zinan¹, HU Xin¹, JIN Pengfei¹[1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital/National Center for Gerontology/Institute of Geriatrics, Chinese Academy of Medical Sciences/Beijing Key Laboratory for Clinical Risk and Individualized Application Evaluation of Drugs (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Dept. of Laboratory, Beijing Hospital/National Center for Gerontology/Institute of Geriatrics, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To systematically evaluate the hemostatic effect and safety of snake venom hemocoagulase drugs in abdominal surgery, so as to provide evidence-based evidence for clinic. **METHODS** Retrieved from Embase, Cochrane Library, PubMed, China Biomedical Literature Database, CNKI and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) about 3 kinds of snake venom hemocoagulase drugs (Hemocoagulase injection, Hemocoagulase *Bothrops atrox* for injection, Haemocoagulase *Agkistrodon* for injection) in abdominal surgery were collected from the establishment of the database to Aug. 2023. Screening, quality evaluation, and data extraction were conducted on literature according to the inclusion and exclusion criteria, and Cochrane 5.1 was used for literature quality evaluation. The risk bias diagram and network diagram were drawn by Stata 15.1 software, and the Bayesian network meta-analysis was carried out by using R 3.6.2 software and Markov chain-Monte Carlo method. **RESULTS** A total of 11 studies were included, involving 1 401 patients, 852 in the study group, and 549 in the control group. In terms of hemostatic effect, Hemocoagulase injection was significantly superior to Haemocoagulase *Agkistrodon* for injection [MD=-2.45, 95%CI (-4.39, -0.24), $P<0.05$], and the probability of reducing intraoperative bleeding was ranked as follows: Hemocoagulase injection>hemocoagulase *B. atrox* for injection>Haemocoagulase *Agkistrodon* for injection; in terms of safety, there was no statistically significant difference between the three snake venom hemocoagulase drugs and placebo ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** The hemostatic effect of Hemocoagulase injection in abdominal surgery is significantly better than that of Haemocoagulase *Agkistrodon* for injection; all three snake venom hemocoagulase drugs have good safety.

KEYWORDS snake venom hemocoagulase; abdominal surgery; hemostatic; effectiveness; safety; Bayesian network meta-analysis

^Δ基金项目 国家重点研发计划项目(No.2020YFC2008305)
*第一作者 副主任药师。研究方向:医院药学、循证医学、大数据分析。电话:010-85136729。E-mail:12686@qq.com
#通信作者 主任药师,博士生导师,博士。研究方向:医院药学、药物分析。电话:010-85133620。E-mail:j790101@163.com

术中和术后止血是临床手术必须直面的问题。面对手术的复杂性(如高龄、肥胖、共患病等)及出血创面的特殊性(如创面过大、创面深腔等),若处理不当,将严重影响手术效率和患者的生命安全。临床治疗出血的治疗方法包括介入、手术、压迫和药物止血,其中药物止血是常用的治疗方法之一。临床使用的止血药物主要包括:(1)促进凝血系统功能的药物,如人凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB);(2)抗纤溶药物,如氨甲环酸;(3)作用于血管及血管壁的药物,如垂体后叶素。

蛇毒凝血酶类药物是一种动物来源的蛋白酶类止血药,目前临床常用的有注射用尖吻蝮蛇凝血酶(Haemocoagulase *Agkistrodon* for injection, HCA)、注射用矛头蝮蛇凝血酶(Hemocoagulase *Bothrops atrox* for injection, HBA)和蛇毒凝血酶注射液(蝮蛇蝮蛇凝血酶注射液, Hemocoagulase injection, HI)。已发表的临床研究显示,蛇毒凝血酶类药物能缩短全血凝固时间,具有较好的止血作用,被《出凝血功能障碍相关性脑出血中国多学科诊治指南》^[1]、《神经外科围手术期出血防治专家共识(2018)》^[2]、2020年版《中国神经外科术后加速康复外科(ERAS)专家共识》^[3]、《大咯血诊疗规范》^[4]推荐。迄今为止,有关蛇毒凝血酶类药物的相关研究主要集中在药物与安慰剂(placebo, PLA)的比较,而彼此之间的头对头对比研究非常少;此外,目前所有的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)结果均显示蛇毒凝血酶类药物的安全性良好,与PLA相比差异无统计学意义。但是,近年的多项真实世界研究显示蛇毒凝血酶类药物因影响凝血指标而存在一定风险,其安全性还存有一定争议^[5-6]。因此,寻找外科手术止血中效果和安全性较好的蛇毒凝血酶类药物很有必要。本研究拟采用贝叶斯网状Meta分析的方法对临床腹部手术中常用的3种蛇毒凝血酶类药物的止血效果及安全性进行比较,为临床提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料

收集3种蛇毒凝血酶类药物在外科手术止血的RCT。

根据PICOS(population, intervention, comparison, outcomes and study)方法定义本研究的纳入标准:(1)研究对象——腹部手术患者。(2)干预措施——本研究纳入使用蛇毒凝血酶类药物作为干预措施的研究。(3)对照措施——本研究纳入使用PLA或其他阳性药物的治疗方案。(4)结局指标——术中出血量、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)及FIB。

本研究的排除标准为:(1)不包含上述结局指标或报道格式不符的文献;(2)数据不完整或无法获得全文的文献;(3)重复文献;(4)非中、英文文献。

1.2 方法

1.2.1 检索方法

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库,收集3种蛇毒凝血酶类药物用于腹部手术止血的RCT,以“凝血酶”“随机对照试验”“hemocoagulase”“reptilase”“defibrol”及“batroxobin”等作为关键词进行主题检索和全文检索。以PubMed为例的检索式为:“(((((Defibrol[Title/Abstract]) OR (Reptilase[Title/Abstract]))))) OR (Hemocoagulase[Title/Abstract])) OR (“Batroxobin”[Mesh])) AND (randomized controlled trial[Title/Abstract]) ”。检索时限均为建库至2023年8月。

1.2.2 文献筛选与信息提取

2位研究者独立阅读,完成筛选、数据提取和交叉核对。如有分歧,请第3位研究人员讨论并解决。提取内容包括作者、发表年份、性别、病例数、干预措施、结局指标等。

1.2.3 质量评价

方法学质量由2位研究者使用Cochrane 5.1手册作为标准进行评估,评估内容包括:(1)随机分配方法是否正确;(2)是否进行了分配方案隐藏;(3)实施者与参与者是否双盲;(4)结果数据是否完整;(5)是否有选择性报告研究结果;(6)是否有其他偏倚来源。必要时通过与第3位研究人员讨论并解决。采用Stata 15.1软件绘制风险偏倚图。

1.2.4 数据分析

采用马尔科夫链-蒙特卡洛(Markov chain-Monte Carlo, MCMC)随机效应模型以及Stata 15.1软件和R 3.6.2软件进行网状Meta分析。

采用4条马尔科夫链进行建模,初始值及步长分别设置为2.5和10,迭代次数为100 000次。计量资料和计数资料分别采用均数差(MD)和比值比(OR)为效应量,各效应量均提供其95%置信区间(CI)。通过偏差信息准则(deviance information criteria, DIC)比较一致性模型和不一致模型的拟合度来评估全局不一致性。在直接证据和间接证据进行对比的特定比较(节点)上,采用点分法模型(node-split model)进行非一致性检验,若 $P>0.05$,则表明直接比较与间接比较的一致性较好,不存在不一致性。

利用轨迹图和密度图判断模型的收敛程度,当轨迹图表现为不同马尔科夫链相互重叠,视觉观察不能识别任何一种链的迭代过程,密度图表现为正态分布时,即可认为模型收敛程度满意。采用Stata 15.1软件绘制网状关系图,以显示不同干预措施之间的间接比较和直接比较结果,并采用该软件对研究结果的稳定性进行敏感性分析及绘制倒漏斗图,以评价干预措施是否存在小样本效应或发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

据检索策略初步检索到文献99篇,剔重及阅读全文和摘要后初筛得到27篇。进一步获取全文进行复筛,剔除系统评价、动物实验及综述8篇,研究内容不符的文献1篇,不包含上述结局指标或报道格式不符的文献7篇,最终纳入11项研究^[7-17]。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

最终纳入11项RCT^[7-17],包括1401例患者,其中试验组852例、对照组549例,纳入研究的基本特征见表1。

纳入文献的质量评价结果显示,纳入的11项研究均为随机分组,其中6项研究^[7-8,14-17]未明确具体随机方法,另外5项研究^[9-13]均采用随机数字表法。所有研究均未提及是否存在其他偏倚来源,但均不存在选择性报告风险;1项研究^[8]可能存在结局数据不完整风险。偏倚风险评估见图1。

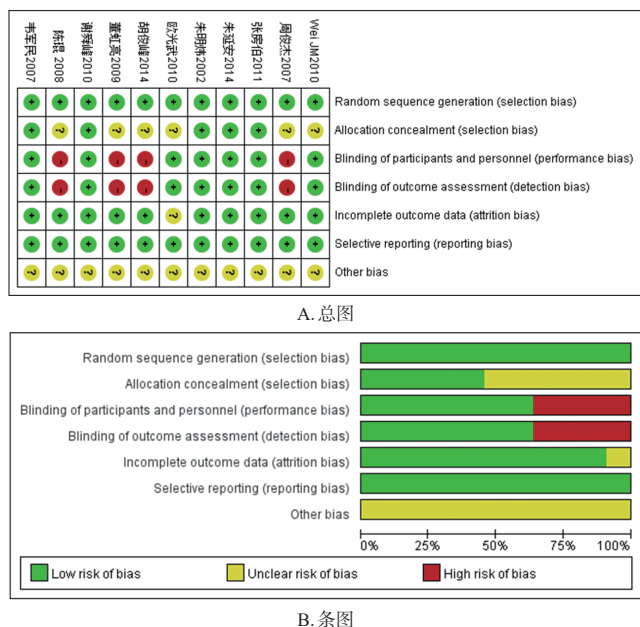


图1 纳入文献的方法学质量评价结果

表1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	手术部位	年龄($\bar{x} \pm s$ 或范围)岁		病例数(男/女)		干预措施		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Wei 2010 ^[7]	腹部	54.6 ± 13.4	56.2 ± 12.8	324(189/135)	108(56/52)	HCA, 2 U, 术前iv	HBA, 2 U, 术前iv	①②③
欧光武 2010 ^[8]	腹部	53.13 ± 10.64	54.76 ± 10.37	61(31/30)	21(7/14)	HCA, 2 U, 术前iv	0.9%NS	①②③
韦军民 2007 ^[9]	腹部	52.1 ± 11.1	50.6 ± 10.1	60(NA/NA)	60(NA/NA)	HCA, 3 U, 术前iv	0.9%NS	①
谢舜峰 2010 ^[10]	腹部	58 ± 8	60 ± 10	60(32/28)	60(31/29)	HCA, 2 U, 术前iv	0.9%NS	①②③
张房伯 2011 ^[11]	腹部	27~64	27~64	38(NA/NA)	38(NA/NA)	HBA, 2 U, 术前iv	0.9%NS	①②③
朱明炜 2002 ^[12]	腹部	50.4 ± 12.9	52.5 ± 15.8	60(25/35)	60(31/29)	HCA, 2 U, 术前iv	0.9%NS	①②③
朱延安 2014 ^[13]	腹部	亚组1: 69.4 ± 5.6 亚组2: 68.3 ± 4.8	69.5 ± 6.5	亚组1: 50(16/34) 亚组2: 50(20/30)	50(26/24)	亚组1: HI, 2 U, 术前iv 亚组2: HBA, 2 U, 术前iv	0.9%NS	①②③
胡俊峰 2014 ^[14]	腹部	43~68	43~68	14(NA/NA)	14(NA/NA)	HBA, 2 U, 术前iv	0.9%NS	①②③
周俊杰 2007 ^[15]	腹部	18~65	18~65	15(NA/NA)	16(NA/NA)	HCA, 2 U, 术前iv	空白	①
董虹亮 2009 ^[16]	腹部	42~65	42~65	80(NA/NA)	80(NA/NA)	HBA, 2 U, 术前及术后iv	0.9%NS	①②③
陈琨 2008 ^[17]	腹部	18~49	18~49	40(0/40)	42(0/42)	HI, 1 U, 术前iv	0.9%NS	①②③

①:术中出血量;②:PT;③:FIB;NS:氯化钠注射液;NA:未提及。

2.3 网状Meta分析结果

2.3.1 有效性

有效性共纳入11项RCT^[7-17],涉及4种干预措施,共计1401例患者,网状关系见图2(其中圆点的大小代表样本量的多少,线的粗细代表药物间研究的多少,下同)。由图2可见,HBA、HCA、PLA及HBA、HI、PLA分别形成2个闭合环。首先,在降低术中出血量方面,HI[MD=-4.28(-6.09,-2.56), $P<0.05$],HBA[MD=-2.89(-4.04,-1.90), $P<0.05$]和HCA[MD=-1.82(-3.23,-0.85), $P<0.05$]与PLA相比均可以显著降低术中出血量,差异均具有统计学意义;其次,3种蛇毒血凝酶类药物在降低术中出血量方面两两比较发现,HI明显优于HCA,且差异具有统计学意义[MD=-2.45(-4.39,-0.24), $P<0.05$],其余药物两两比较差异无统计学意义,详见图3。进一步应用贝叶斯方法进行概率排序,排序结果从优到劣依次为:HI(0.92)>HBA(0.06)>HCA(0.01)>PLA(<0.01),详见图4。

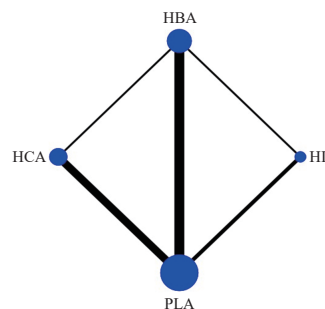


图2 术中出血量网状关系图

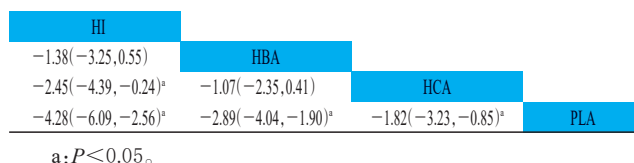


图3 不同干预措施的术中出血量网状分析结果

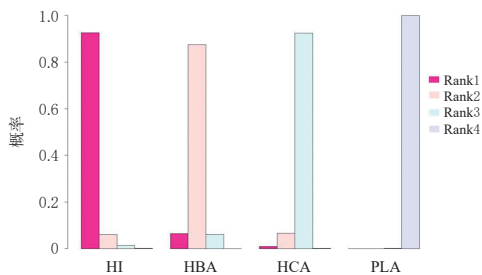


图4 术中出血量概率排序结果

2.3.2 安全性

(1)FIB。FIB共纳入9项RCT^[7-8,10-14,16-17],涉及4种干预措施,共计1 250例患者,网状关系见图5。由图5可见,HBA、HCA、PLA及HBA、HI、PLA分别形成2个闭合环。3种蛇毒血凝酶类药物在FIB方面相比PLA均有所降低,但差异均无统计学意义($P>0.05$);3种蛇毒血凝酶类药物在FIB方面的两两比较结果虽均有一定差异,但差异无统计学意义($P>0.05$),其中HCA相较于其他2种药物表现出略高的风险,详见图6。FIB风险概率排序结果由高到低依次为:HCA(0.55) $>$ HI(0.21) $>$ HBA(0.20) $>$ PLA(0.04),详见图7。

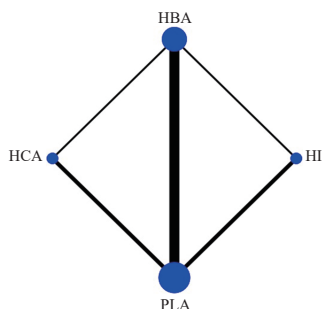


图5 FIB网状关系图

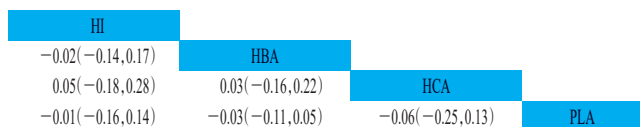


图6 不同干预措施的FIB网状分析结果

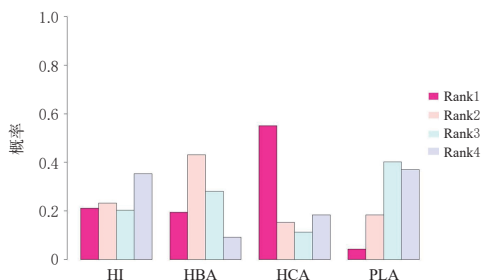


图7 FIB概率排序结果

(2)PT。PT共纳入9项RCTs^[7-8,10-14,16-17],涉及4种干预措施,共计1 250例患者,网状关系图见图8。由图8可见,HBA、HCA、PLA及HBA、HI、PLA分别形成2个闭合环。3种蛇毒血凝酶类药物在PT方面相比PLA均有

所降低,但差异均无统计学意义($P>0.05$);3种蛇毒血凝酶类药物在PT方面两两比较发现虽略有不同,但差异无统计学意义($P>0.05$),其中HCA表现出略高的风险,详见图9。PT风险概率排序结果由高到低依次为:HCA(0.57) $>$ HI(0.23) $>$ HBA(0.14) $>$ PLA(0.04),详见图10。

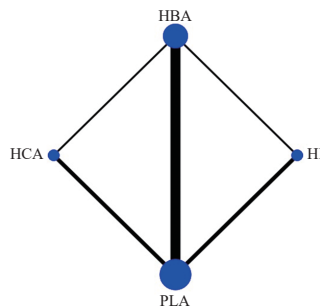


图8 PT网状关系图

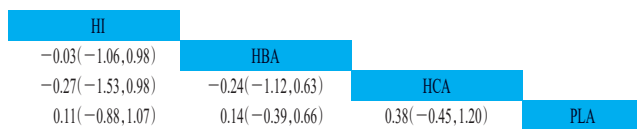


图9 不同干预措施的PT网状分析结果图

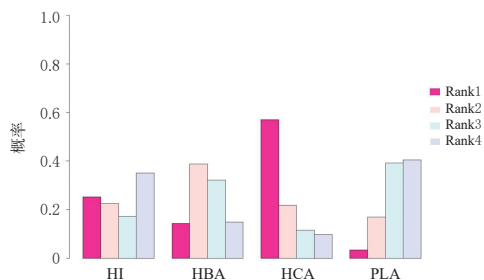


图10 PT概率排序结果

2.4 不一致性检验及收敛性诊断

分别对3个结局指标的一致性进行检验后发现,其DIC绝对值相差均小于5,一致性模型与非一致性模型拟合程度一致,即随机效应模型与固定效应模型结果相近,说明其敏感性良好,数据较稳健,详见表2。数据在一致性模型下分析,贝叶斯模型迭代25 000次后的潜在的规模折减系数(potential scale reduction factor, PSRF)值均接近1,轨迹图表现为不同马尔科夫链相互重叠,密度图表现为正态分布,显示其收敛性良好。使用节点分析模型进行不一致性检验,闭合成环所有组的 $P>0.05$,直接比较和间接比较结果差异无统计学意义,说明无不一致性,纳入研究的临床相似性和方法学相似性较好,分析结果较为可信,以术中出血量为例的节点分析森林图见图11。

表2 各模型的DIC结果

结局指标	一致性模型DIC值	非一致性模型DIC值
术中出血量	48.16	48.80
FIB	35.60	38.31
PT	41.61	41.76

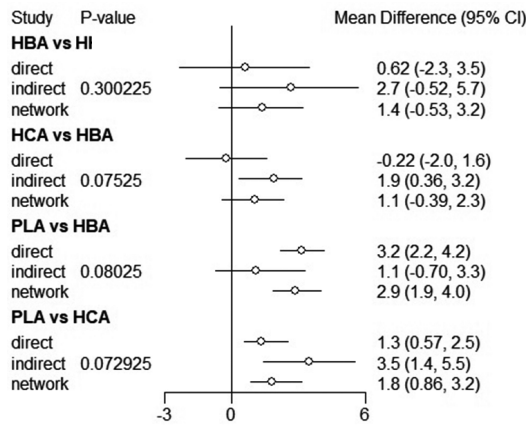


图 11 术中出血量节点分析森林图

2.5 异质性检验

分别对 3 个结局指标进行异质性分析,可见术中出血量异质性较高,这可能与出血测量方法及手术具体部位不同有一定关联,此结果还需谨慎对待。FIB 及 PT 异质性相对较好,这与实验室结果获取方式的科学统一有很大关联。具体详见图 12~图 14。

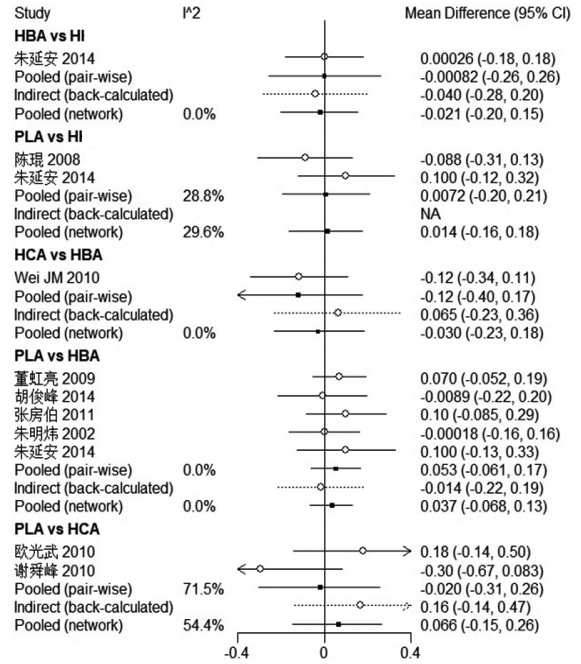


图 13 FIB 异质性分析森林图

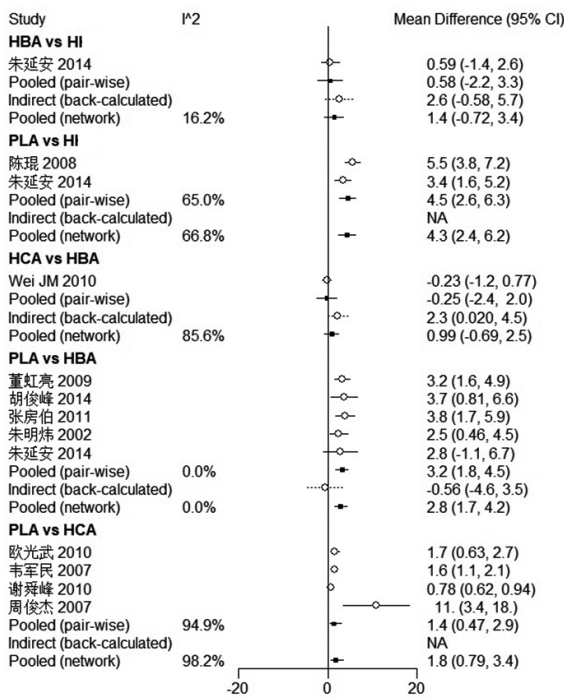


图 12 术中出血量异质性分析森林图

2.6 发表偏倚分析

使用 Stata 15.1 软件绘制比较-校正倒漏斗图,以每个研究效应量为横坐标,效应量的标准误为纵坐标绘制术中出血量倒漏斗图,如图 15 所示。由图 15 可见,各研究散点分布于倒漏斗图两侧,左右基本对称,但 HCA 与 PLA 的个别研究散落在外,辅助线与中线具有一定的角度,表明可能存在发表偏倚。进一步对上述研究进行 Begg's 检验,结果 $P=0.276>0.05$,说明未见明显发表偏倚,详见图 16。

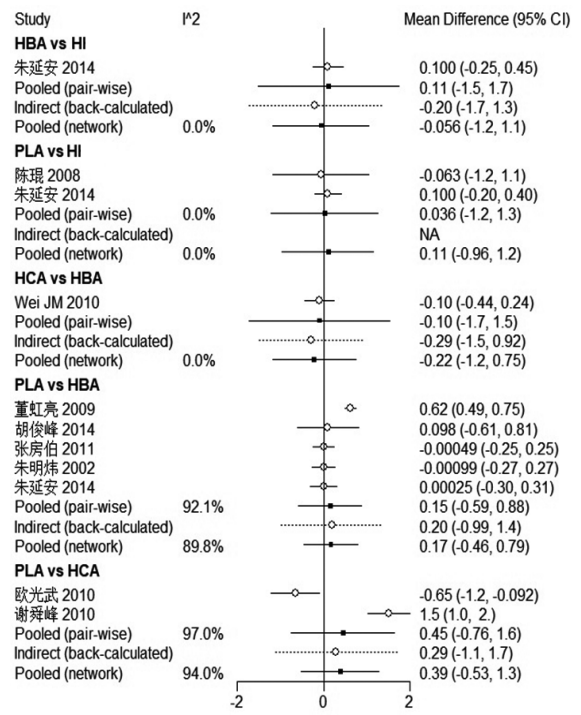


图 14 PT 异质性分析森林图

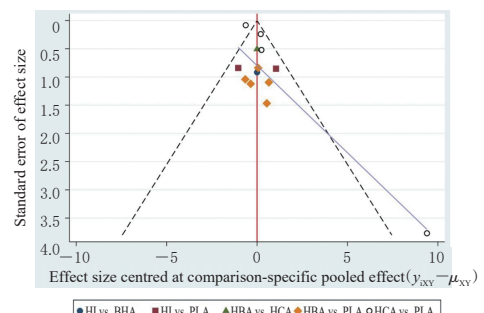


图 15 术中出血量的倒漏斗图

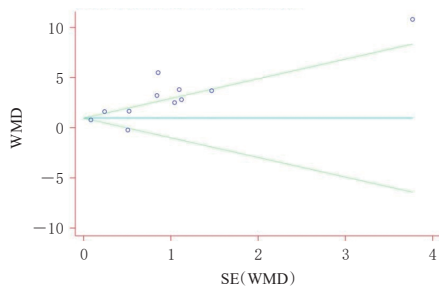


图 16 术中出血量的 Begg's 检验图

3 讨论

蛇毒血凝酶类药物是由毒蛇毒液中分离、精制而得的一种酶类止血剂,不含神经毒素及其他毒素,能促进血管破损部位的血小板聚集,并释放一系列凝血因子及血小板因子,使 FIB 降解生成纤维蛋白,促使出血部位的血栓形成而起到止血作用。蛇毒血凝酶类药物在完整无损的血管内无促进血小板聚集作用,也不激活血管内纤维蛋白稳定因子,因此对各项凝血指标影响极小,不引起弥散性血管内凝血的发生,但目前尚无对已有血栓性疾病患者凝血功能影响的研究。

2019 年的一项关于蛇毒血凝酶类药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的真实世界研究显示:相关药品 ADR 案例多有发生,用药安全性问题受到多方关注,ADR 表现主要为全身性损害(31.32%)和皮肤及附件损害(22.78%);给药速度越快,上述损害发生时间的中位数越小。78 例严重报告中频次较多的为过敏性休克(43.59%)、过敏样反应(23.07%)及 FIB 减少(10.26%),同时也发现此类药品(HCA 较为多见)存在出现 FIB 下降的风险,但均为散发病例,尚未开展多中心大样本的统计学研究,循证度有待进一步验证^[5,18]。

此次研究表明,3 种蛇毒血凝酶类药物止血效果相似,且均明显优于 PLA,其中 HI 明显优于 HCA,且差异具有统计学意义;相比 PLA 而言,凝血指标虽未见统计学差异,但在 FIB 及 PT 方面均仍有风险趋势的存在,其中 HCA 较高。结合相关研究^[11],进一步提示 HCA 存在风险。赵珊珊等^[19]研究显示,在蛇毒血凝酶类药物 69 例 ADR 报道中,发生 1 例深静脉血栓、10 例低 FIB 血症及 1 例纤维蛋白溶解症;张英等^[20]研究显示,蛇毒血凝酶类药物会导致严重低 FIB 血症,治疗 3~10 d 后,严重低 FIB 血症的发生率可达 6.5%,治疗时间是其独立影响因素,这与长时间使用此类药物导致持续消耗 FIB,导致血浆 FIB 浓度降低有直接关联。上述均为散发病例,循证结果有待今后多中心、大样本研究的进一步验证。出于用药安全考虑,国内相关共识不推荐较长时间使用蛇毒血凝酶类药物,其指出连续使用时间 > 5 d 时需要监测 FIB 和 PT^[21]。因此在手术中出现流血、渗血不止时,应谨慎、及时处理,切不可盲目、大量、长时间使用此类药品。

本研究存在一定的局限性:(1)个别研究的质量较

低,手术涉及的腹部器官不明确,可能存在一定的异质性;(2)倒漏斗图提示存在一定的小样本效应;(3)国外研究较少,研究结果外推性不强。对本研究所得结论临床需保持审慎的态度,本文结论需更多双盲、多中心、大样本的临床试验进一步验证。

综上所述,3 种蛇毒血凝酶类药物在腹部手术中均具有很好的止血效果,其中 HI 明显优于 HCA,安全性方面相比 PLA 差异无统计学意义,但仍有风险趋势的存在,建议临床做好相关风险信号的主动监测。

参考文献

- [1] 咎昕,胡鑫,王婕,等. 出血功能障碍相关性脑出血中国多学科诊治指南[J]. 中国急救医学, 2021, 41(8): 647-660.
ZAN X, HU X, WANG J, et al. Guidelines for multidisciplinary diagnosis and treatment of cerebral hemorrhage associated with bleeding and coagulation dysfunction in China[J]. Chin J Crit Care Med, 2021, 41(8): 647-660.
- [2] 中华医学会神经外科学分会. 神经外科围手术期出血防治专家共识: 2018[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(7): 483-495.
Chinese Society of Neurosurgery. Expert consensus on prevention and treatment of perioperative hemorrhage in neurosurgery: 2018 [J]. Natl Med J China, 2018, 98(7): 483-495.
- [3] 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 中国神经外科术后加速康复外科(ERAS)专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(10): 973-983.
Glioma Committee of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in neurosurgery in China[J]. Chin J Neurosurg, 2020, 36(10): 973-983.
- [4] 金发光. 大咯血诊疗规范[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2019, 12(1): 1-8[2023-05-10]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLTIOAiTRKibYIV5Vjs7iLik5jEcCI09uHa3oBxtWoC6lw-VODQWI5ycX1fcKKiC6EfADP_SEEo64WSrtTrG-&uniplatform=NZKPT. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2019.01.001.
JIN F G. Standard for diagnosis and treatment of massive hemoptysis[J]. Chin J Lung Dis (Electronic), 2019, 12(1): 1-8[2023-05-10]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLTIOAiTRKibYIV5Vjs7iLik5jEcCI09uHa3oBxtWoC6lw-VODQWI5ycX1fcKKiC6EfADP_SEEo64WSrtTrG-&uniplatform=NZKPT. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2019.01.001.
- [5] 齐榛,郭代红,姚翀,等. 399 例蛇毒类血凝酶相关药品不良反应报告分析及风险信号挖掘[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(5): 278-282.
QI Z, GUO D H, YAO C, et al. The analysis of 399 ADRs associated with hemocoagulase and the risk signals mining [J]. Chin J Drug Appl Monit, 2019, 16(5): 278-282.

- [6] 姚翀,郭代红,王辰允,等. 32 203 例注射用尖吻蝮蛇血凝酶相关变态反应自动监测研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(3):346-350.
YAO C, GUO D H, WANG C Y, et al. Incidence and risk factors of allergic reaction related by haemocoagulase *Agkistrodon* for injection among 32 203 patients by automatic surveillance[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(3):346-350.
- [7] WEI J M, ZHU M W, ZHANG Z T, et al. A multicenter, phase III trial of hemocoagulase *Agkistrodon*: hemostasis, coagulation, and safety in patients undergoing abdominal surgery[J]. Chin Med J, 2010, 123(5):589-593.
- [8] 欧光武,李威. 尖吻蝮蛇血凝酶对手术切口止血有效性及安全性的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(2):274-276.
OU G W, LI W. A clinical research of hemocoagulase acutus on hemostatic effectiveness of wound and hemoagglutination safety in operation[J]. Prog Mod Biomed, 2010, 10(2):274-276.
- [9] 韦军民,朱明炜,张忠涛,等. 尖吻蝮蛇血凝酶对腹部手术切口止血作用的有效性和安全性[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(14):1126-1129.
WEI J M, ZHU M W, ZHANG Z T, et al. The effects of hemocoagulase *Agkistrodon* on its hemostatic and hemoagglutinant function, on abdominal incision and safety in surgical patients, a multicenter clinical study[J]. Chin J N Drugs, 2007, 16(14):1126-1129.
- [10] 谢舜峰,杨填,孙淑明,等. 尖吻蝮蛇血凝酶对腹部手术切口止血的有效性安全性临床研究[J]. 中国医药, 2010, 5(6):545-547.
XIE S F, YANG T, SUN S M, et al. A clinical study of haemocoagulase acutus on wound hemostasis in abdominal operation[J]. China Med, 2010, 5(6):545-547.
- [11] 张房伯. 蛇毒血凝酶在腹部手术中的应用研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(3):443-444.
ZHANG F B. Study on the application of snake venom hemagglutination enzyme in abdominal surgery[J]. Pract J Card Cereb Pneu Vasc Dis, 2011, 19(3):443-444.
- [12] 朱明炜,曹金铎,贾振庚,等. 蛇毒血凝酶在腹部手术中止血作用以及对凝血功能的影响[J]. 中华外科杂志, 2002, 40(8):581-584.
ZHU M W, CAO J D, JIA Z G, et al. Hemocoagulase in abdominal operation and its effect on hemoagglutination [J]. Chin J Surg, 2002, 40(8):581-584.
- [13] 朱延安,金剑英,张法标,等. 蛇毒血凝酶注射液对老年外科止血的临床效果探讨[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(3):100-102.
ZHU Y A, JIN J Y, ZHANG F B, et al. Clinical study on hemostatic of reptilase in elderly surgery bleeding[J]. Chin J Biochem Pharm, 2014, 34(3):100-102.
- [14] 胡俊峰,孙元水. 注射用血凝酶在腹腔镜胃癌根治术中止血作用的临床研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(4):378-380.
HU J F, SUN Y S. Administration of hemocoagulase in laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer[J]. J Pract Oncol, 2014, 29(4):378-380.
- [15] 周俊杰,黄宗海,俞金龙,等. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶 II 期临床应用研究[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(5):644-646.
ZHOU J J, HUANG Z H, YU J L, et al. Phase II a clinical trial of hemocoagulase acutus for injection[J]. J South Med Univ, 2007, 27(5):644-646.
- [16] 董虹亮,刘蓉,夏冬. 巴曲亭对结肠癌手术患者 160 例止血效果观察[J]. 现代预防医学, 2009, 36(20):3993-3994, 4001.
DONG H L, LIU R, XIA D. Clinical investigation on hemostatic effect of hemocoagulase in 160 patients with colon carcinoma in peroperative period[J]. Mod Prev Med, 2009, 36(20):3993-3994, 4001.
- [17] 陈琨,张春. 速乐涓在宫颈 Leep 刀手术中止血效果的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(34):4913-4914.
CHEN K, ZHANG C. Clinical observation on hemostasis effect of Sulejuan in cervical Leep knife operation[J]. Matern Child Health Care China, 2008, 23(34):4913-4914.
- [18] 古德华,卢承志,吴江. 矛头蝮蛇血凝酶诱发支气管痉挛 1 例[J]. 人民军医, 2016, 59(12):1234.
GU D H, LU C Z, WU J. A case of bronchospasm induced by hemocoagulase from *Agkistrodon halys*[J]. People's Mil Surg, 2016, 59(12):1234.
- [19] 赵珊珊,李静. 注射用蛇毒类血凝酶制剂的不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(24):2227-2230.
ZHAO S S, LI J. Literatures analysis of adverse drug reactions induced by snake venom hemocoagulase injection [J]. Chin J Hosp Pharm, 2015, 35(24):2227-2230.
- [20] 张英,苏婷婷,邱源旺,等. 白眉蛇毒血凝酶治疗食管胃静脉曲张破裂出血致严重低纤维蛋白原血症的相关因素[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(1):58-61, 66.
ZHANG Y, SU T T, QIU Y W, et al. Factors related to severe hypofibrinogenemia caused by hemocoagulase in patients with esophageal and gastric variceal bleeding[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2019, 27(1):58-61, 66.
- [21] 闫圣涛,张国强. 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.
YAN S T, ZHANG G Q. Expert consensus on the application of hemocoagulase enzyme in acute hemorrhagic diseases[J]. Chin J Emerg Med, 2018, 27(2):137-140.

(收稿日期:2023-06-08 修回日期:2023-09-04)

(编辑:刘明伟)