

注射用尖吻蝮蛇血凝酶在手术创面止血中的有效性及安全性的系统评价[△]

高琰^{1*}, 王品², 黄飞¹, 张冰^{3#} (1. 北京医院中医科, 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; 2. 杭州御寿中医诊所门诊部, 杭州 310000; 3. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488)

中图分类号 R973⁺.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)02-0232-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.02.023



摘要 目的: 系统评价注射用尖吻蝮蛇血凝酶在手术创面止血中的有效性及安全性。方法: 计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库, 检索时间为建库至 2023 年 3 月, 收集注射用尖吻蝮蛇血凝酶用于手术创面止血的随机对照试验 (RCT, 研究组干预措施为注射用尖吻蝮蛇血凝酶, 对照组为安慰剂或空白对照), 中文数据库中限定期刊为中国科技论文核心期刊, 英文数据库中不限制期刊。由 2 名研究者对文献进行筛选、提取及偏倚风险评估, 使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 19 项 RCT 研究, 包括 1 384 例患者, 其中研究组患者 716 例, 对照组患者 668 例。Meta 分析结果显示, 有效性方面, 研究组方案降低术中出血量 ($MD = -65.71, 95\% CI = -81.99 \sim -49.43, P < 0.000 01$)、缩短止血时间 ($MD = -27.25, 95\% CI = -36.73 \sim -17.77, P < 0.000 01$) 的效果优于对照组, 差异均有统计学意义; 在安全性方面, 与对照组比较, 研究组患者 24 h 后纤维蛋白原水平有一定的降低趋势, 24 h 后凝血酶原时间有一定的缩短趋势, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 现有证据表明, 注射用尖吻蝮蛇血凝酶针对手术创面止血具有良好的效果及安全性。因当前所掌握的研究数据在数量和质量方面存在限制, 因此, 需要未来开展更多高质量的 RCT 研究进一步验证上述结论。

关键词 注射用尖吻蝮蛇血凝酶; 手术止血; Meta 分析; 有效性; 安全性; 系统评价

Systematic Review on Efficacy and Safety of Haemocoagulase Agkistrodon for Injection for Surgical Wound Hemostasis[△]

GAO Yan¹, WANG Pin², HUANG Fei¹, ZHANG Bing³ (1. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Beijing Hospital, National Center for Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Dept. of Outpatients, Hangzhou Yushou Traditional Chinese Medicine Clinic, Hangzhou 310000, China; 3. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the efficacy and safety of hemocoagulase agkistrodon for injection for surgical wound hemostasis. **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang Data and CBM were retrieved for randomized controlled trials (RCT, the research group was treated with hemocoagulase agkistrodon for injection, the control group was given placebo or blank control) on hemocoagulase agkistrodon for injection for surgical wound hemostasis published on the Key Magazine of China Technology in Chinese database and un-limited magazines in English database from base-building to Mar. 2023. Literature screening, data extracting and publication bias evaluation were performed by two researchers, and Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. **RESULTS:** A total of 19 RCT were enrolled, including 1 384 patients, with 716 cases in the research group and 668 cases in the control group. Results of Meta-analysis indicated that in terms of the efficacy, the effects of reducing intraoperative blood loss ($MD = -65.71, 95\% CI = -81.99 \sim -49.43, P < 0.000 01$) and shortening hemostasis time ($MD = -27.25, 95\% CI = -36.73 \sim -17.77, P < 0.000 01$) of the research group were better than those of the control group, with statistically significant differences; in terms of the safety, compared with the control group, the fibrinogen after 24 hours of the research group showed a certain decreasing trend, and the prothrombin time after 24 hours of the research group showed a certain shortening trend, while the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Available evidence indicates that the hemocoagulase agkistrodon for injection has good

△ 基金项目: 国家中医药管理局区域中医(专科)诊疗中心建设项目

* 副主任医师, 硕士。研究方向: 老年病及消化系统疾病的中医治疗。E-mail: gaoyan_doc@163.com

通信作者: 主任医师, 博士。研究方向: 中药药物警戒与合理用药。E-mail: zhangbing6@263.net

efficacy and safety for surgical wound hemostasis. However, due to the quantitative and qualitative limitations of currently available research data, more high-quality RCT are needed in the future to further validate these findings.

KEYWORDS Hemocoagulase agkistrodon for injection; Surgical hemostasis; Meta-analysis; Efficacy; Safety; Systematic review

手术中和术后出血量的增加不仅会对手术操作产生不利影响,还可能使患者输血的风险增加,甚至威胁患者生命安全,同时会加重患者的经济负担。在面对患者整体生理状况因素引起的手术复杂性和手术创面出血的特殊性时,频繁在手术过程中进行止血处理不仅会延长手术持续时间,而且一旦处理不当,可能会对患者的生命造成威胁^[1]。1项回顾性研究对超过2万例手术进行了调查,发现严重出血患者的总医疗费用明显高于一般出血患者^[2]。在手术过程中,处理出血的策略包括介入疗法、直接施加压力以及药物止血,药物止血作为常见的治疗方法被广泛采用。常见的止血药物:针对血管和血管壁的药物,如卡络磺钠、垂体后叶素等;针对血小板的药物,如酚磺乙胺等;用于抑制纤维蛋白溶解的药物,如氨基己酸、氨甲环酸等。蛇毒蛋白酶是从动物身上提取的一种止血药物,目前临床常用的有注射用尖吻蝮蛇血凝酶、注射用白眉蛇毒血凝酶以及注射用矛头蝮蛇血凝酶。注射用尖吻蝮蛇血凝酶是从尖吻蝮蛇毒中提取的一种血凝酶,是全球首个单组分蛇毒血凝酶,临床研究结果显示,其能缩短全血凝固时间,而且不会对血液中的凝血酶原和血小板数量产生影响。此外,其在正常的血管内使用时,并不会带来血栓形成的风险^[3]。迄今为止,已有大量随机对照试验(RCT)研究证明了注射用尖吻蝮蛇血凝酶在手术创面止血中的有效性及安全性,但多为单中心、小样本量、单独手术部位的研究,基于循证学的系统评价数量有限且年代较为久远,在注射用尖吻蝮蛇血凝酶的安全性方面还存有一定争议^[4-5]。因此,本研究拟通过Meta分析的方法,对注射用尖吻蝮蛇血凝酶在手术创面止血中的有效性及安全性进行系统评价,以期为临床实践提供新的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)纳入标准:①外科手术患者,严重程度及手术部位不限;②不限国籍、种族和性别;③研究组采用注射用尖吻蝮蛇血凝酶,对照组采用安慰剂或空白,用量不限;④结局指标包括术中出血量、止血时间、24 h后凝血酶原时间(PT)及24 h后纤维蛋白原(FIB)水平。(2)排除标准:①结局指标不符合;②无法提取有效数据的文献;③重复文献;④动物实验;⑤非中英文文献;⑥非注射使用;⑦在中文数据库中,非中国科技论文核心期刊。

1.2 检索策略

计算机检索 the Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM),收集从建库至2023年3月发表的注射用尖吻蝮蛇血凝酶用于手术创面止血的RCT。中文数据库中,限定期刊为中国科技论文核心期刊;英文数据库中,不进行期刊限制。对纳入的文献进行手工筛查。英文检索词为“Haemocoagulase Agkistrodon”“randomized controlled trial”和

“RCT”。中文检索词为“尖吻蝮蛇血凝酶”“随机对照”。

1.3 文献筛选与资料提取

2名研究者将独立地执行资料筛选和提取,然后相互审核。如果存在不同的看法,与第3名研究者充分讨论后一同处理。收集入选研究的基本信息、纳入试验的基线指标、具体治疗措施、评价偏倚风险的因素、结局指标^[6]。

1.4 文献的质量评价

按照Cochrane Handbook的指南^[6],2名研究者对纳入评估的RCT进行风险评估,并相互核实。如果出现不同看法,与第3名研究者进行深入讨论,以便在共同探讨研究细节后做出决定。

1.5 统计学方法

使用RevMan 5.3软件对数据进行分析。计数资料采用比值比(OR)作为效应指标,计量资料采用均数差(MD)作为效应指标,并为每个效应量提供95%CI和点估计值^[6]。使用 χ^2 及 I^2 衡量异质性,如果计算得到的 $I^2 \leq 50%$,且对应的 $P \geq 0.1$,表明数据具有较好的同质性,适合采用固定效应模型进行Meta分析;如果计算得到的 $I^2 > 50%$,且对应的 $P < 0.1$,表明存在较显著的异质性,应考虑采用随机效应模型进行Meta分析^[6]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索阶段共获得184篇文献;经过去重、复筛等进一步筛选后,最终选择19篇文献作为研究对象,见图1。

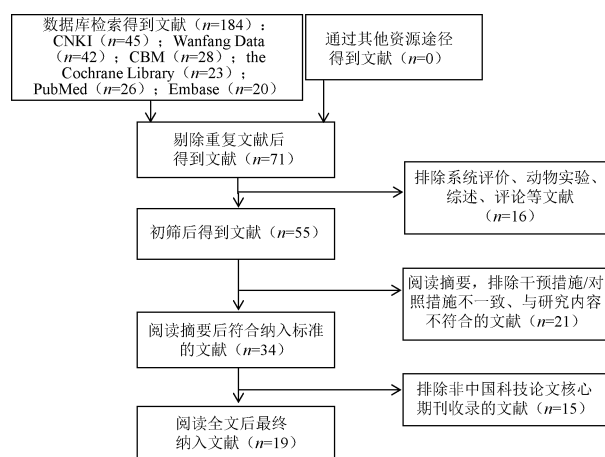


图1 文献筛选流程

2.2 纳入文献的基本特征与偏倚风险评估结果

最终选取19篇RCT文献^[7-25],包括1384例患者,其中研究组716例,对照组668例。纳入文献的基本特征见表1。19篇RCT文献均提及随机分组,但是否有部分研究采用了分配隐藏和盲法的情况尚不明确。纳入文献的质量评价风险偏倚图见图2。

表1 纳入文献的基本特征

文献	手术部位	年龄/岁 (x±s,范围)		病例数(男性/女性)		干预措施		结局指标
		研究组	对照组	研究组	对照组	研究组	对照组	
陈静(2022年) ^[7]	鼻中隔	45.4±5.5	45.9±5.3	50(28/22)	50(27/23)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前及术后静脉注射	0.9%氯化钠注射液2 mL,术前静脉注射	①
韩晶(2015年) ^[8]	甲状腺	51.2±22.7	48.5±29.1	30(11/19)	30(18/12)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前及术后静脉注射	0.9%氯化钠注射液2 mL,术前静脉注射	①③④
吕骅等(2014年) ^[9]	甲状腺	18~80	18~80	30	30	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前及术后静脉注射	0.9%氯化钠注射液2 mL,术前及术后静脉注射	①③
夏炎等(2015年) ^[10]	鼻息肉	24~67	24~67	25(19/6)	25(20/5)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射	0.9%氯化钠注射液2 mL,术前静脉注射	①③④
夏炎等(2017年) ^[11]	悬雍垂	24~67	24~67	25(17/8)	25(19/6)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射	0.9%氯化钠注射液2 mL,术前静脉注射	①③④
易新林等(2018年) ^[12]	悬雍垂	36~65	38~63	35(26/9)	35(25/10)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶1 U,术前静脉注射	空白对照	①②
罗彬等(2015年) ^[13]	腹部	≥18	≥18	41	41	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射	0.9%氯化钠注射液2 mL,术前静脉注射	①
喻晖(2013年) ^[14]	甲状腺	45.9±5.0	49.8±5.1	20(5/15)	20(3/17)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射	0.9%氯化钠注射液2 mL,术前静脉注射	①③④
Qiu等(2017年) ^[15]	髌关节	83.0±7.6	82.6±8.5	48(14/34)	48(12/36)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射及术后关节腔注射	0.9%氯化钠注射液10 mL,术前静脉注射及术后关节腔注射	①③④
周玉梅等(2014年) ^[16]	腹部	62.9±6.1	60.8±5.3	60	60	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前肌内注射	安慰剂	②
罗树军等(2020年) ^[17]	心脏	53±5	50±3	20	20	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射	空白对照	①
周俊杰等(2007年) ^[18]	腹部	18~65	18~65	15(15/0)	16(16/0)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射	空白对照	②③④
韦军民等(2007年) ^[19]	腹部	53.2±10.2	50.6±10.1	68(30/38)	58(28/30)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射	0.9%氯化钠注射液2 mL,术前静脉注射	②③④
张广防等(2012年) ^[20]	膝关节	70.5±5.4	68.3±5.1	27(8/19)	27(11/16)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射	0.9%氯化钠注射液2 mL,术前静脉注射	①③④
解春艳等(2013年) ^[21]	股骨	42.3±1.8	43.2±1.5	23	23	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前及术后静脉注射	0.9%氯化钠注射液2 mL,术前静脉注射	①③④
翁剑武等(2013年) ^[22]	腹部	64.7±5.6	65.4±7.1	30(17/13)	30(18/12)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射	0.9%氯化钠注射液2 mL,术前静脉注射	②
余昌中等(2013年) ^[23]	腹部	18~78	—	40	40	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前及术后静脉注射	安慰剂	①
施君等(2014年) ^[24]	腹部	38.63±7.08	37.84±7.54	68(0/68)	69(0/69)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射	安慰剂	②
欧光武等(2010年) ^[25]	腹部	53.13±10.64	54.76±10.37	61(31/30)	21(7/14)	注射用尖吻蝮蛇血凝酶2 U,术前静脉注射	空白对照	②③④

注:①术中出血量;②止血时间;③24 h后PT;④24 h后FIB水平;“—”表示未提及。

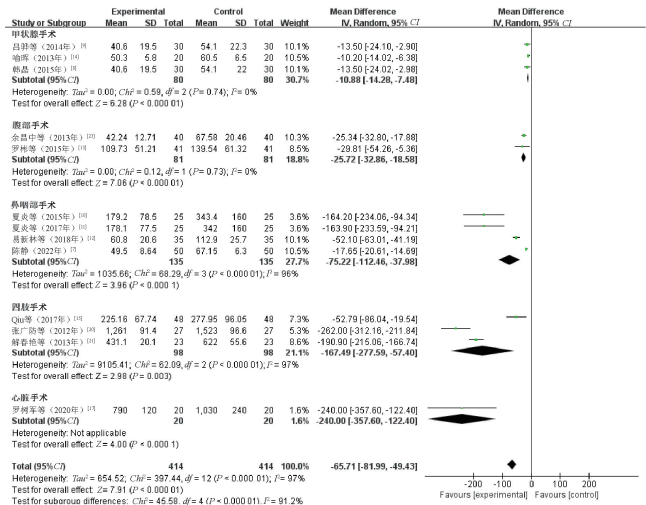


图3 术中出血量比较的Meta分析森林图

量,涉及828例患者,研究间总体呈现出一定的异质性($P < 0.00001, I^2 = 97%$),Meta分析采用随机效应模型。按照不同手术部位进行亚组分析,结果显示,研究组方案在降低甲状腺手术($MD = -10.88, 95% CI = -14.28 \sim -7.48, P < 0.00001$)、腹部手术($MD = -25.72, 95% CI = -32.86 \sim -18.58, P < 0.00001$)、鼻咽喉部手术($MD = -75.22, 95% CI = -112.46 \sim -37.98, P < 0.00001$)、四肢手术($MD = -167.49, 95% CI = -277.59 \sim -57.40, P = 0.003$)、心脏手术($MD = -240.00, 95% CI = -357.60 \sim -122.40, P < 0.00001$)患者术中出血量方面优于对照组,上述差异均有统计学意义;总体而言,研究组方案在降低不同手术

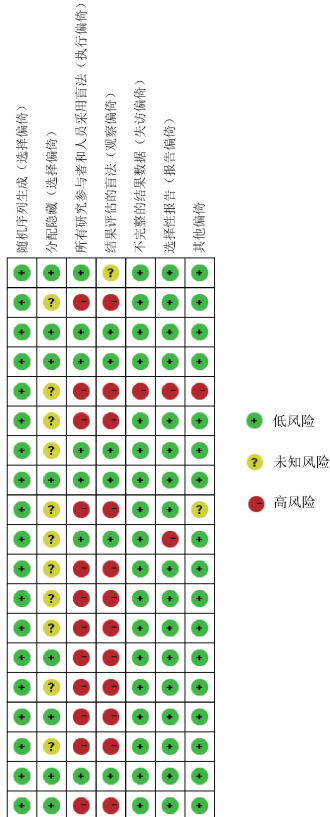


图2 纳入文献的质量评价风险偏倚图

2.3 Meta分析结果

2.3.1 术中出血量:13项研究^[7-15,17,20-21,23]报告了术中出血

部位患者术中出血量方面均优于对照组,差异有统计学意义($MD = -65.71, 95\% CI = -81.99 \sim -49.43, P < 0.000 01$),见图3。

2.3.2 止血时间:7项研究^[12,16,18-19,22,24-25]报告了止血时间,涉及626例患者,研究间总体呈现出一定的异质性($P = 0.007, I^2 = 66\%$),Meta分析采用随机效应模型。按照不同手术部位进行亚组分析,结果显示,研究组方案在缩短鼻咽部手术($MD = -20.00, 95\% CI = -28.28 \sim -11.72, P < 0.000 01$)、腹部手术($MD = -31.38, 95\% CI = -44.18 \sim -18.58, P < 0.000 01$)患者止血时间方面优于对照组,差异均有统计学意义;总体而言,研究组方案在缩短不同手术部位患者止血时间方面均优于对照组,差异有统计学意义($MD = -27.25, 95\% CI = -36.73 \sim -17.77, P < 0.000 01$),见图4。

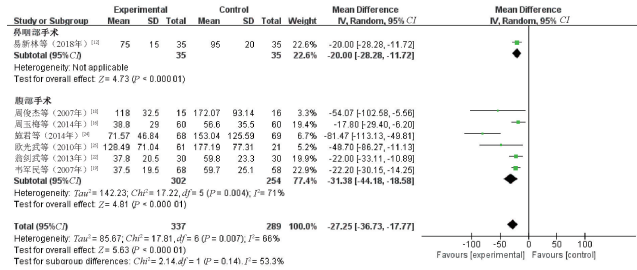


图4 止血时间比较的Meta分析森林图

2.3.3 24 h后PT:11项研究^[8-11,14-15,18-21,25]报告了24 h后PT,涉及695例患者,研究间呈现出一定的异质性($P = 0.000 3, I^2 = 70\%$),Meta分析采用随机效应模型。结果显示,与对照组比较,研究组患者24 h后PT虽略有缩短,但差异无统计学意义($MD = -0.12, 95\% CI = -0.45 \sim 0.22, P = 0.49$),见图5。

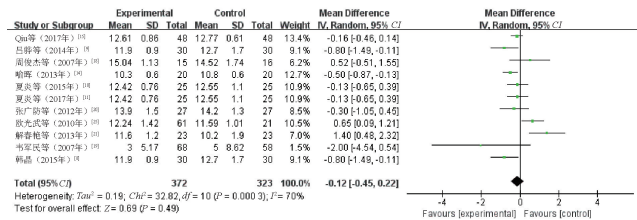


图5 24 h后PT比较的Meta分析森林图

2.3.4 24 h后FIB水平:10项研究^[8,10-11,14-15,18-21,25]报告了24 h后FIB水平,涉及635例患者,研究间呈现出一定的异质性($P = 0.000 1, I^2 = 73\%$),Meta分析采用随机效应模型。结果显示,与对照组比较,研究组患者24 h后FIB水平虽有降低,但差异无统计学意义($MD = -0.13, 95\% CI = -0.39 \sim 0.13, P = 0.32$),见图6。

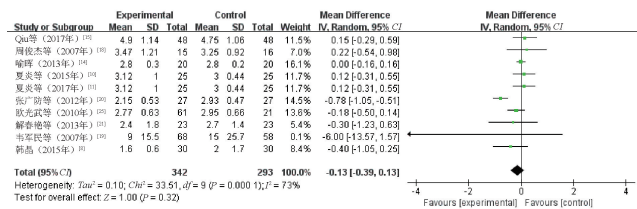


图6 24 h后FIB水平比较的Meta分析森林图

2.4 发表偏倚分析

13项研究^[7-15,17,20-21,23]报告了术中出血量,涉及828例患者,根据术中出血量亚组分析情况直观判断发表偏倚,存在一定的发表偏倚,见图7。

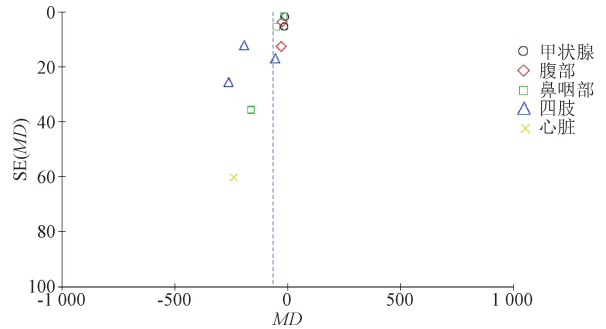


图7 针对术中出血量的发表偏倚分析

2.5 异质性及敏感性分析

本研究各结局指标呈现出一定的异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$),可能与个体差异及手术部位复杂程度有关。进行敏感性分析,更改合并模型或去除最高、最低权重的研究,结果均未见明显变化,表示结果稳固,敏感性良好。

3 讨论

注射用尖吻蝮蛇血凝酶作为高度纯化的单一蛋白,其止血机制主要是作用于FIB,释放纤维蛋白肽A,同时通过缓慢释放纤维蛋白肽B来增强止血效果,不对凝血因子XIII产生激活作用,此外,注射用尖吻蝮蛇血凝酶不含凝血因子X和凝血酶原激活剂,并且对凝血功能指标没有影响,从而消除了其在体内诱发弥散性血管内凝血的风险,而且不良反应轻,耐受性好,提高了用药安全性^[3]。然而,值得注意的是,注射用尖吻蝮蛇血凝酶作为一种动物蛋白可能引发速发型过敏反应,这种反应通常在用药后30 min内发生,会导致多个器官受损。上市后相关报道显示,注射用尖吻蝮蛇血凝酶的药品不良反应相比同类药物发生比例较多,主要表现为过敏性休克、过敏样反应、血压降低、抽搐、头痛、头晕、胸闷和高血压,但未出现凝血功能指标的改变^[26]。

本次Meta分析共纳入19项RCT,包括1384例患者(研究组716例,对照组668例)。Meta分析结果显示,与安慰剂或空白对照比较,注射用尖吻蝮蛇血凝酶在降低手术患者术中出血量及缩短止血时间方面具有显著优势,在降低24 h后FIB水平、缩短24 h后PT方面均有一定的趋势,虽未见有统计学意义的差异,但需要引起临床的关注。国内研究结果显示,在69例注射用蛇毒类血凝酶制剂的药品不良反应报告中,10例为低纤维蛋白原血症,1例为深静脉血栓^[27];白眉蛇毒血凝酶治疗8~10 d,肝硬化门静脉高压症合并上消化道出血患者的严重低纤维蛋白原血症的发生率可达6.5%^[28]。这与长时间使用蛇毒血凝酶类药物持续消耗FIB,导致FIB水平降低有直接相关性。《血凝酶在急性出血性疾病中应用的专家共识》^[29]中指出,连续使用蛇毒血凝酶类药物>5 d需监测FIB及PT,因此在手术中出现渗血、流血不止时,应谨慎、及时处理,不可盲目长时间大量使用蛇毒血凝酶类药物,应

做好应急预案,必要时开展相关风险信号主动监测,以避免严重的药品不良反应发生。

本研究与以往发表的 2 项 Meta 分析^[30-31]相比,在文献纳入方面,全部为中国科技论文核心期刊发表的注射用尖吻蝮蛇血凝酶用于手术创面止血的 RCT,尽可能地保证文献质量的可信度;纳入研究的单位和用法与用量一致,以期进一步降低偏倚风险;增加了 2015 年以后的研究 7 篇;完善了凝血功能指标 PT 及 FIB 的研究。

综上所述,注射用尖吻蝮蛇血凝酶能明显降低手术患者术中出血量及缩短止血时间,在降低 FIB 水平及缩短 PT 方面未见明显优势。希望今后开展更多的多中心、大样本量、随机双盲研究,以进一步证实上述结论,为临床用药提供指导依据。

参考文献

- [1] FOWLER A J, AHMAD T, PHULL M K, et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery[J]. Br J Surg, 2015, 102(11): 1314-1324.
- [2] CORRAL M, FERKO N, HOLLMANN S, et al. Health and economic outcomes associated with uncontrolled surgical bleeding: a retrospective analysis of the Premier Perspectives Database [J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2015, 7: 409-421.
- [3] 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):1315-1319,1324.
- [4] 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.
- [5] 姚翀,郭代红,王辰允,等.32203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.
- [6] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL]. [2023-04-26]. <https://www.cochrane.org/news/new-cochrane-handbook-systematic-reviews-interventions>.
- [7] 陈静.尖吻蝮蛇血凝酶对鼻中隔矫正术患者手术创面的止血效果[J].医疗装备,2022,35(2):54-56.
- [8] 韩晶.甲状腺切除术应用尖吻蝮蛇血凝酶的止血效果[J].中国临床研究,2015,28(2):209-211.
- [9] 吕骅,朱明炜,许静涌,等.尖吻蝮蛇血凝酶对甲状腺手术创面的止血作用研究[J].中华普通外科杂志,2014,29(5):362-365.
- [10] 夏炎,魏宏权.尖吻蝮蛇血凝酶在慢性鼻窦炎 FESS 手术中的止血效果和安全性分析[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2015,21(4):296-299.
- [11] 夏炎,魏宏权,杜莉,等.尖吻蝮蛇血凝酶在成人腺样体肥大手术中的止血效果和安全性研究[J].西部医学,2017,29(11):1516-1519.
- [12] 易新林,邓可斌,林友平,等.尖吻蝮蛇血凝酶在悬雍垂腭咽成形术中止血效果观察[J].湖北中医药大学学报,2018,20(1):106-108.
- [13] 罗彬,杨健.尖吻蝮蛇血凝酶在腹部手术中的应用研究[J].中国医药指南,2015,13(3):19-20.

- [14] 喻晖.尖吻蝮蛇血凝酶在甲状腺切除手术中的临床应用[J].江西医药,2013,48(2):147-148.
- [15] QIU M G, ZHANG X M, CAI H R, et al. The impact of hemocoagulase for improvement of coagulation and reduction of bleeding in fracture-related hip hemiarthroplasty geriatric patients: a prospective, single-blinded, randomized, controlled study [J]. Injury, 2017, 48(4): 914-919.
- [16] 周玉梅,周舰,张景宇.尖吻蝮蛇血凝酶在泌尿外科手术中止血的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(1):60-62.
- [17] 罗树军,魏昌伟,张菊霞,等.尖吻蝮蛇血凝酶不同给药方式对心脏瓣膜置换术患者出血量的影响[J].北京医学,2020,42(2):125-128.
- [18] 周俊杰,黄宗海,俞金龙,等.注射用尖吻蝮蛇凝血酶 II a 期临床应用研究[J].南方医科大学学报,2007,27(5):644-646.
- [19] 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.
- [20] 张广防,曾朝坤,洪庆雄,等.尖吻蝮蛇血凝酶在全膝关节置换术中的应用[J].中外医学研究,2012,10(22):16-17.
- [21] 解春艳,赵振龙,米颖.尖吻蝮蛇血凝酶对股骨干骨折术中出血的影响[J].中国药业,2013,22(5):24-25.
- [22] 翁剑武,邱陆芬.尖吻蝮蛇血凝酶用于老年腹部手术患者切口止血的疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(20):5175-5176.
- [23] 余昌中,张维一,巨邦律.注射用尖吻蝮蛇血凝酶在腹部手术中应用的安全性及有效性观察[J].中国药房,2013,24(11):1033-1034.
- [24] 施君,狄文,喇端端,等.注射用尖吻蝮蛇血凝酶对妇产科出血止血效果及安全性研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(1):64-66.
- [25] 欧光武,李威.尖吻蝮蛇凝血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.
- [26] 张宁,李心蕾,袁偲偲,等.注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应报告分析及文献汇总[J].临床药物治疗杂志,2017,15(7):40-43.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 许静涌,朱明炜,江华,等.注射用尖吻蝮蛇血凝酶用于手术止血的安全性及有效性的系统评价和 Meta 分析[J].中华普通外科杂志,2015,30(4):308-311.
- [31] 石鹤坤,李小玲,林小凤,等.尖吻蝮蛇血凝酶用于手术创口止血效果的 Meta 分析[J].药物流行病学杂志,2015,24(5):274-278.

(收稿日期:2023-06-19 修回日期:2023-09-15)