

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



邵千航, 刘雪梅, 黄琳, 封宇飞

北京大学人民医院药学部 (北京 100044)

【摘要】目的 探讨注射用白眉蛇毒血凝酶对外科手术切口止血的有效性和安全性。**方法** 计算机检索万方、VIP、CNKI, 收集白眉蛇毒血凝酶在外科手术切口中止血的随机对照试验 (RCT), 检索时间为建库至 2023 年 12 月 1 日。采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 13 项 RCT, 共 1 027 例患者。Meta 分析结果显示, 白眉蛇毒血凝酶组的平均止血时间、单位面积出血量、术中出血量和术后第 1 天的凝血酶时间 (TT) 均小于对照组 ($P < 0.05$); 活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT) 及纤维蛋白原 (FIB) 含量方面, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。亚组分析显示, 不同类型的手术切口中, 白眉蛇毒血凝酶组的止血时间、单位面积的出血量及术中出血量均减少 ($P < 0.05$)。神经外科手术切口术后第 1 天白眉蛇毒血凝酶组 PT 大于对照组 ($P < 0.05$), 两组 TT、APTT、FIB 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 鼻内镜手术、普通外科手术切口术后第 1 天两组 TT、APTT、PT、FIB 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 妇科手术切口术后第 1 天白眉蛇毒血凝酶组 TT、PT 低于对照组 ($P < 0.05$), 两组 APTT、FIB 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。共有 6 项研究对白眉蛇毒血凝酶使用后的不良反应进行报道, 其中 4 项研究并未观察到任何不良反应。**结论** 与对照组相比, 白眉蛇毒血凝酶对外科手术切口的止血疗效更佳, 且对患者凝血功能影响较小, 未增加不良反应事件的发生, 安全性较好。

【关键词】 白眉蛇毒血凝酶; 外科手术切口; 凝血酶时间; 活化部分凝血活酶时间; 凝血酶原时间; 纤维蛋白原; 安全性; Meta 分析

Efficacy and safety of white-browed snake venom hemocoagulase for injection in surgical tressis vulnus: a Meta-analysis

SHAO Qianhang, LIU Xuemei, HUANG Lin, FENG Yufei

Department of Pharmacy, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China

Corresponding author: FENG Yufei, Email: fengyufei@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of white-browed venom hemocoagulase for injection in surgical tressis vulnus. **Methods** Wanfang, VIP, and CNKI were computerized searched to collect randomized controlled trials (RCTs) of white-browed snake venom thrombin for hemostasis in surgical incisions from the construction of databases to December 1, 2023. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results** A

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202310107

基金项目: 中国药品监督管理局研究会立项课题项目 (药监研 [2021]043 号)

通信作者: 封宇飞, 硕士, 主任药师, Email: fengyufei@126.com

total of 13 RCTs with 1 027 patients were included. Meta-analysis showed that the mean hemostasis time, bleeding per unit area, intraoperative bleeding, and thrombin time (TT) on the first postoperative day in the white-browed snake venom hemocoagulase group were smaller than those in the control group ($P<0.05$); the activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), and fibrinogen (FIB) content between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$). Subgroup analysis showed that among different types of surgical incisions, the hemostasis time, bleeding per unit area and intraoperative bleeding were reduced in the white-browed snake venom hemocoagulase group ($P<0.05$). PT in the white-brow snake venom hemocoagulase group was greater than that in the control group on the first postoperative day of neurosurgical incisions ($P<0.05$), and the differences in TT, APTT, and FIB between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$); in the first postoperative day of nasal endoscopic surgery and general surgical incisions, there were no statistically significant differences between the two groups in terms of TT, APTT, PT, and FIB ($P>0.05$); and in the first postoperative day of gynecological incisions, the TT and PT of the white-browed snake venom hemocoagulase group were lower than those of the control group ($P<0.05$), and the differences in APTT and FIB between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$). A total of six studies reported adverse reactions after the use of white-browed snake venom hemocoagulase, of which four studies did not observe any adverse reactions. **Conclusion** Compared with the control group, white-browed snake venom hemocoagulase has better hemostatic efficacy for surgical incisions, and has less effect on the coagulation function of patients, without increasing the occurrence of adverse events, and has a better safety profile.

【Keywords】 White-browed snake venom hemocoagulase; Surgical incision; Thrombin time; Activated partial thromboplastin time; Prothrombin time; Fibrinogen; Safety; Meta-analysis

外科手术过程中会出现出血事件，出血后若未进行及时止血，将会因失血过多导致生命危险。我国自主研发的注射用白眉蛇毒血凝酶，是一种来自长白山白眉蝮蛇的冻干蛇毒，为含有凝血酶和类凝血酶的复合制剂。蛇毒血凝酶止血机制是将纤维蛋白原（fibrinogen content, FIB）凝固成纤维蛋白，从而促进血管破损处血小板的聚集，形成止血栓减少出血。蛇毒血凝酶的止血作用在完整无损的血管内不会促进血小板聚集，不引起弥散性血管内凝血^[1]。临床研究表明，蛇毒血凝酶的应用可有效减少术中出血量及术后引流量，有助于缩短手术时间^[2]，具备良好的止血效果和较少的不良反应^[3-9]。目前，国内学者对白眉蛇毒血凝酶对外科手术切口的止血疗效已进行多项研究，但都存在单个研究样本量较少、证据级别较低的问题。本文将对注射用白眉蛇毒血凝酶对外科手术切口止血的有效性和安全性进行综合评价，为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准：研究类型：国内发表的相关随机对照试验。研究对象：大于 18 岁进行外科手术的患者，术前凝血功能正常，使用白眉蛇毒血凝酶进行手术切口止血，无严重的心肺及循环系统等疾病。干预措施：试验组使用注射用白眉蛇毒血凝酶；对照组未使用血凝酶，可用生理盐水、酚磺乙胺或氨甲苯酸代替。结局指标：①手术切口的止血时间（s）；②手术切口的单位面积失血量（g/cm）；③术中出血量（mL）；④术后第 1 天的凝血功能指标，包括凝血酶原时间（prothrombin time, PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）、凝血酶时间（thrombin time, TT）及纤维蛋白原（Fibrinogen, FIB）；⑤研究期间观察

药物不良事件，主要包括过敏反应、口干、恶心、头晕、皮疹等。排除标准：数据重复的研究；无法提取资料的研究。

1.2 文献检索策略

因注射用白眉蛇毒血凝酶为我国新药，目前在海外尚无应用，因此文献检索仅限中文文献。计算机搜索万方、VIP、CNKI 数据库，查阅相关 RCT 研究，检索时间为建库至 2023 年 12 月 1 日。中文检索词为：白眉蛇毒血凝酶、邦亭、外科手术、切口。以 CNKI 数据库为例，检索策略见框 1。

```
#1 SU %='白眉蛇毒血凝酶' OR SU %='邦亭' OR
SU %='邦亭注射液'
#2 SU %='外科手术' OR SU %='手术' OR SU %='切口'
#3 #1 AND #2
```

框1 中国知网检索策略

Box 1. Search strategy in CNKI

1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者独立筛选文献并进行数据提取，意见遇到分歧进行讨论。所有文献均采用 Endnote X9 文献管理软件进行管理，删除重复文献后阅读题录的标题和摘要进行初筛选，对可能符合的文献进行全文阅读，对照纳入排除标准纳入符合的文献。使用 Excel 提取数据资料，包括研究者名字、发表时间、手术类型、纳入患者的特征、样本量、干预措施和结局指标。

1.4 纳入研究的质量评价

采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价^[10]，评估维度包括 7 个方面：随机分配方案产生、分配方案隐藏、对研究对象和研究者采用盲法、对结果评价者施盲、结果数据完整性、选择性报告结果和其他偏倚。每项分为高风险、不确定风险和低风险 3 项，风险越高偏倚可能性越大。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。分类变量采用风险比 (risk ratio, RR) 作为效应量，连续性变量采用均数差 (mean deviation, MD)，各效应量均以 95% 可信区间 (95%CI) 表示。研究间异质性采用 Q 检验，若研究间无统计学异质性 ($P \geq 0.1$, $I^2 < 40\%$)，采用固定效应模型进行分析；反之用随机效应模型。本文按照不同外科手术方式进行亚组分析，探讨不同手术方式对结果的影响。

2 结果

2.1 文献检索结果

数据库检索文献共 65 篇，最终纳入 13 篇 RCT^[10-22]，包含 1 027 例患者，试验组 517 例，对照组 510 例，文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

表 1 为最终纳入的 13 项研究的基本特征，其中 2 项为神经外科手术，3 项为鼻内镜手术，6 项为普通外科手术，包括甲状腺、乳腺癌、肝胆及腹部手术，2 项为妇科手术。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价

纳入的 13 项研究中，有 3 项研究描述了具体随机分组方法，其余均未具体描述；有 1 项提及了双盲，其余均未提及盲法；所有研究均没有描述具体的分配隐藏情况，纳入研究的质量评价结果见图 2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 止血效果

5 个研究^[12,19,21-23]比较了手术切口止血时间，随机效应模型分析结果显示，相比于对照组，试验组手术切口的平均止血时间明显缩短 [MD=-70.35, 95%CI (-93.57, -47.13), $P < 0.001$]。按手术类型进行亚组分析，各亚组内试验组的平均止血时间均比对照组明显缩短 (图 3)。

5 项研究^[12,19,21-23]比较了手术切口单位面积失血量，随机效应模型结果显示，试验组的单位面积失血量明显少于对照组 [MD=-0.11, 95%CI (-0.17, -0.04), $P=0.001$]。亚组分析结果显示，各亚组内试验组的单位面积失血量均少于对照组 (图 4)。

8 项研究^[11,13-18,20]比较了术中出血量，随机效应模型结果显示，试验组的平均术中出血量少于对照组 [MD=-86.02, 95%CI (-108.89, -63.14), $P < 0.001$]。各亚组内试验组的术中出血量均少于对照组 (图 5)。

2.4.2 术后第1天凝血功能指标

8 项研究^[11-12,15-16,20-23]比较了 PT，随机效应模型结果显示，两组间 PT 值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。亚组分析结果显示，神经外科手术试验组 PT 值长于对照组 [MD=0.37, 95%CI (0.01, 0.73), $P=0.04$]；普外科手术切口两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；妇科手术试验组的 PT

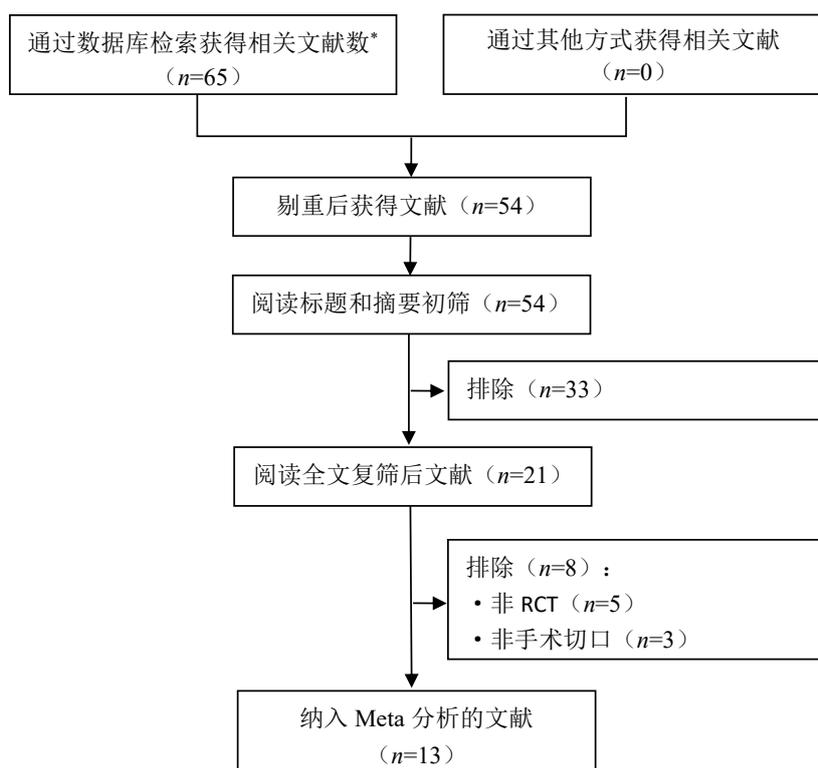


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Literature screening flowchart

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：CNKI (n=26)、万方 (n=20)、VIP (n=19)。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. General information of included studies

研究	手术种类	例数 (T/C)	性别 (男/女)	干预措施	结局 指标
何黎明 2016 ^[11]	神经外科手术	41/41	50/32	T: 术前30 min肌内注入注射用白眉蛇毒血凝酶2 KU; C: 手术开始后静脉滴注氨甲环酸0.25 g至手术结束	③④⑤
齐洪武 2018 ^[12]	神经外科手术	30/30	32/28	T: 白眉术前一晚22:00肌注白眉蛇毒血凝酶1 KU, 术 前1 h肌注1 KU, 术前15 min静注1 KU; C: 等体积0.9%氯化钠注射液	①②④⑤
梁海烈 2007 ^[13]	鼻内镜手术	25/24	27/22	T: 术前30 min肌内注入注射用白眉蛇毒血凝酶1 KU; C: 等体积0.9%氯化钠注射液	③
蔡晓菁 2014 ^[14]	鼻内镜手术	62/56	66/52	T: 术前30 min肌内注射白眉蛇毒血凝酶2 KU; C: 等体积0.9%氯化钠注射液	③⑤
许航宇 2011 ^[15]	鼻内镜手术	40/40	56/24	T: 术前60 min肌肉注射白眉蛇毒血凝酶3 KU; C: 等体积0.9%氯化钠注射液	③④
杜苏明 2015 ^[16]	普通外科手术	34/34	38/30	T: 术前60 min静脉注射白眉蛇毒血凝酶2 KU; C: 等体积0.9%氯化钠注射液	③④
田先平 2005 ^[17]	普通外科手术	30/30	--	T: 术始静脉滴射白眉蛇毒血凝酶2 KU; C: 等体积0.9%氯化钠注射液	
周兵 2013 ^[18]	普通外科手术	30/30	31/29	T: 术前15 min静脉滴射白眉蛇毒血凝酶2 KU; C: 术前15 min静滴止血芳酸0.3 g	③

续表1

研究	手术种类	例数 (T/C)	性别 (男/女)	干预措施	结局 指标
于洪儒 2007 ^[19]	普通外科手术	60/60	72/48	T: 术前90 min肌注白眉蛇毒血凝酶1 KU, 术前30 min 静注1 KU; C: 等体积0.9%氯化钠注射液	①②⑤
邓佳 2015 ^[20]	普通外科手术	30/30	26/34	T: 术前15-30 min静脉注射白眉蛇毒血凝酶2 KU; C: 等体积0.9%氯化钠注射液	③④⑤
李晓勇 2008 ^[21]	普通外科手术	45/45	51/39	T: 术前30 min静脉注射白眉蛇毒血凝酶1 KU, 肌肉注射1 KU。术后6 h静脉注射和肌肉注射血凝酶各1 KU; C: 术中及术后常规给予止血敏、止血芳酸和维生素K等药物	①②④
郑放明 2013 ^[22]	妇科手术	30/30	--	T: 于术前30 min 肌内注射白眉蛇毒血凝酶2 KU; C: 等体积0.9%氯化钠注射液	①②④⑤
王雷 2011 ^[23]	妇科手术	60/60	--	T: 于术前30 min 肌内注射白眉蛇毒血凝酶2 KU; C: 等体积0.9%氯化钠注射液	①②④

注: T: 试验组; C: 对照组; --: 未报告; ①手术切口的止血时间; ②手术切口的单位面积失血量; ③术中出血量; ④术后第1天的凝血功能指标; ⑤因凝血酶引起的不良反应事件。

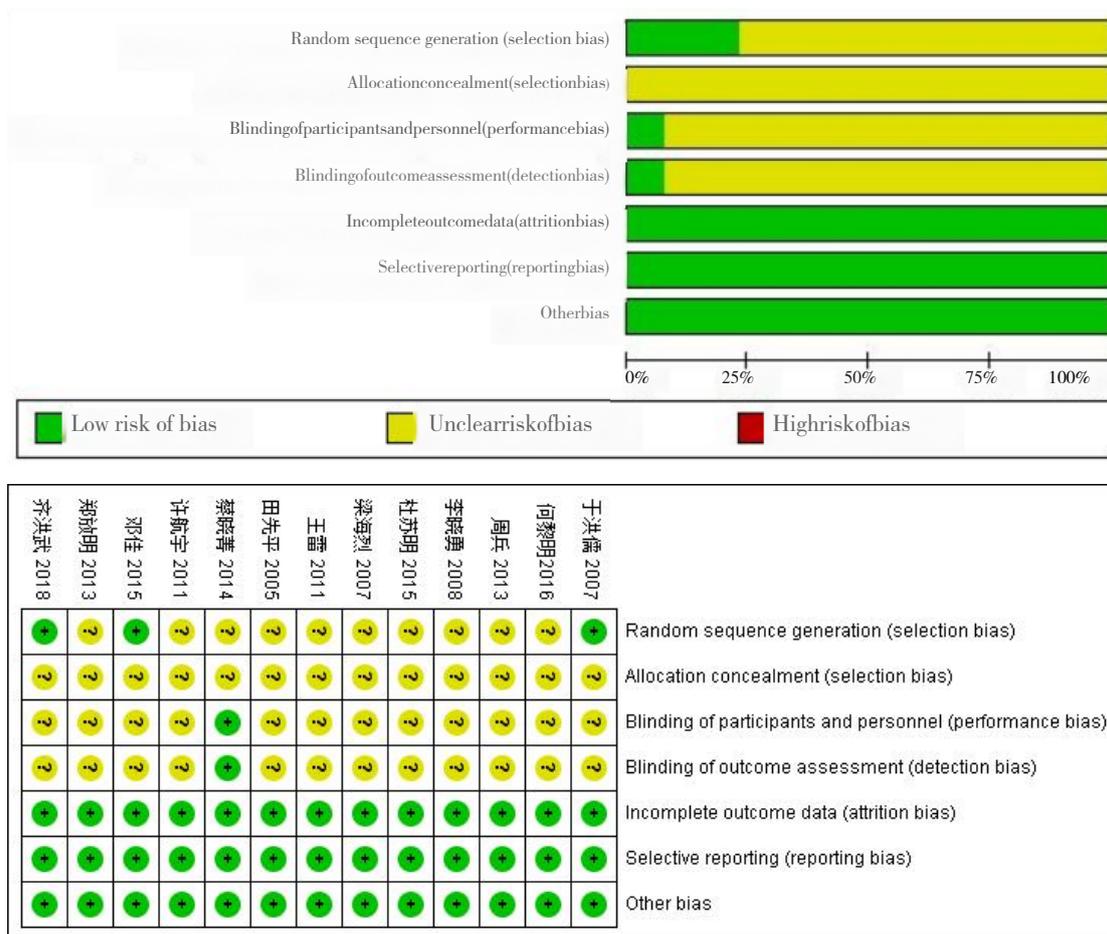


图2 纳入研究的偏倚风险评价

Figure 2. Risk of bias assessment of included studies

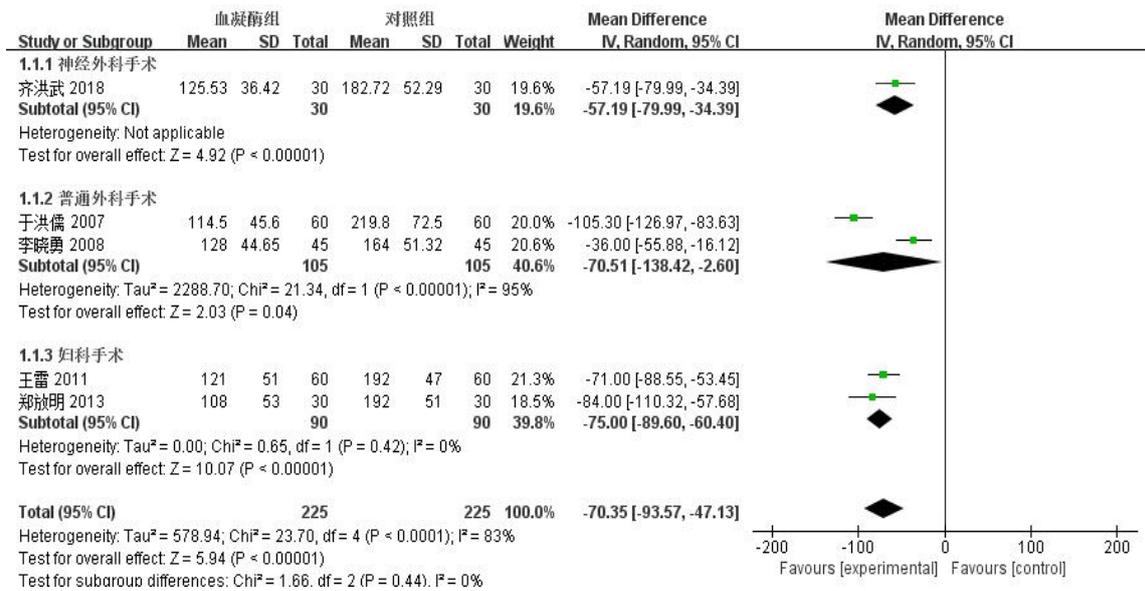


图3 手术切口止血时间Meta分析森林图

Figure 3. Forest plot of hemostasis time of surgical incision

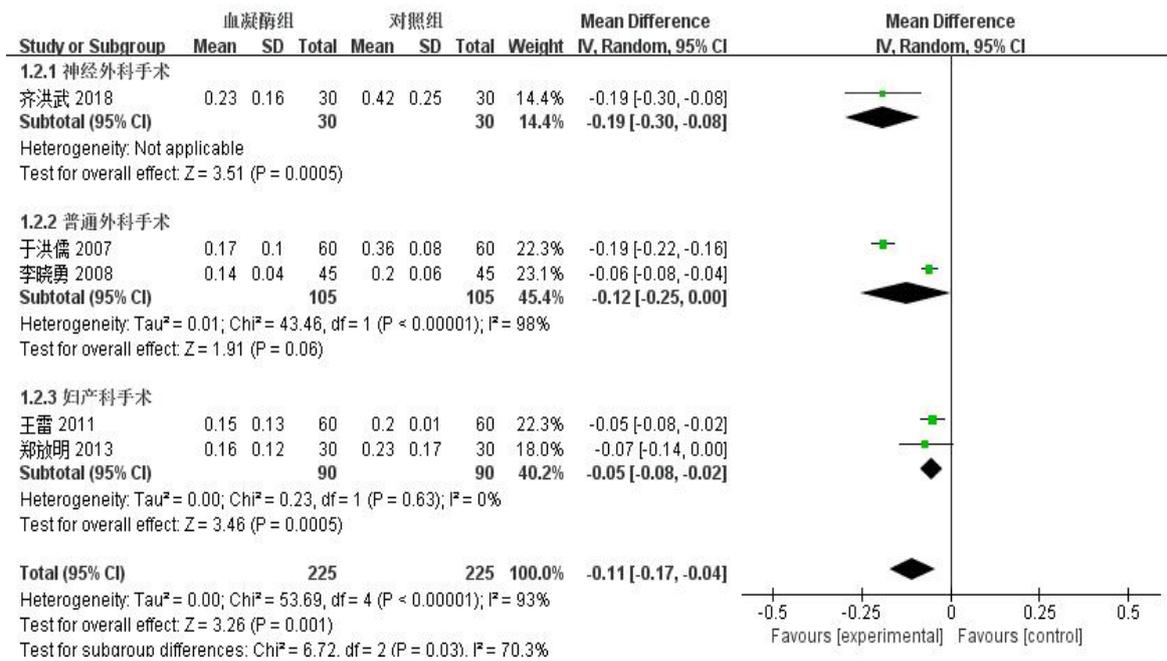


图4 手术切口单位面积失血量森林图

Figure 4. Forest plot of blood loss per unit area of surgical incision

值短于对照组 [MD=-0.26, 95%CI (-0.41, -0.11), P=0.000 6] (图 6)。

8 项研究 [11-12,15-16,20-23] 比较了 APTT, 随机效应模型结果显示, 两组间 APTT 值差异无统计学意义 (P > 0.05)。亚组分析结果显示, 不同手术切口类型的两组间差异均无统计学意义 (P > 0.05) (图 7)。

7 项研究 [11-12,16,20-23] 比较了 TT。随机效

应模型结果显示, 试验组的 TT 值小于对照组 [MD=-0.68, 95%CI (-1.04, -0.32), P=0.000 2]。亚组分析结果显示, 神经外科手术和普通外科手术切口两组间差异均无统计学意义 (P > 0.05); 妇科手术切口试验组的 TT 值明显小于对照组 [MD=-0.68, 95%CI (-1.02, -0.34), P=0.000 1] (图 8)。

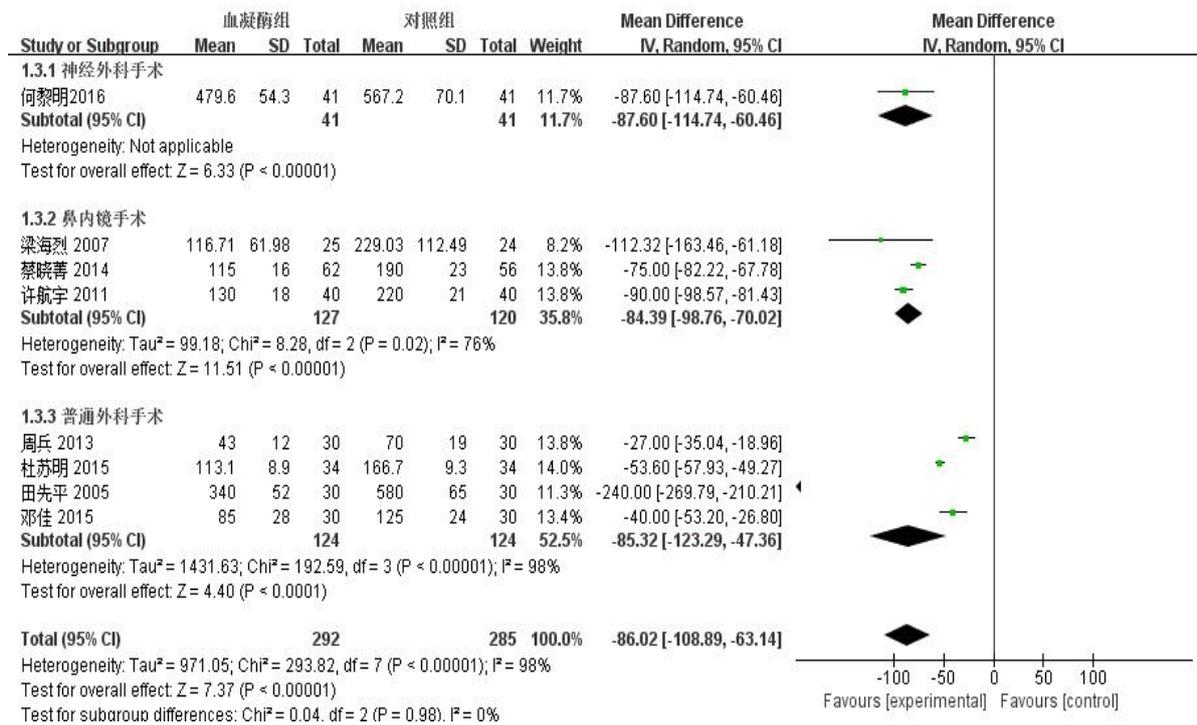


图5 术中出血量森林图
Figure 5. Forest plot of intraoperative blood loss

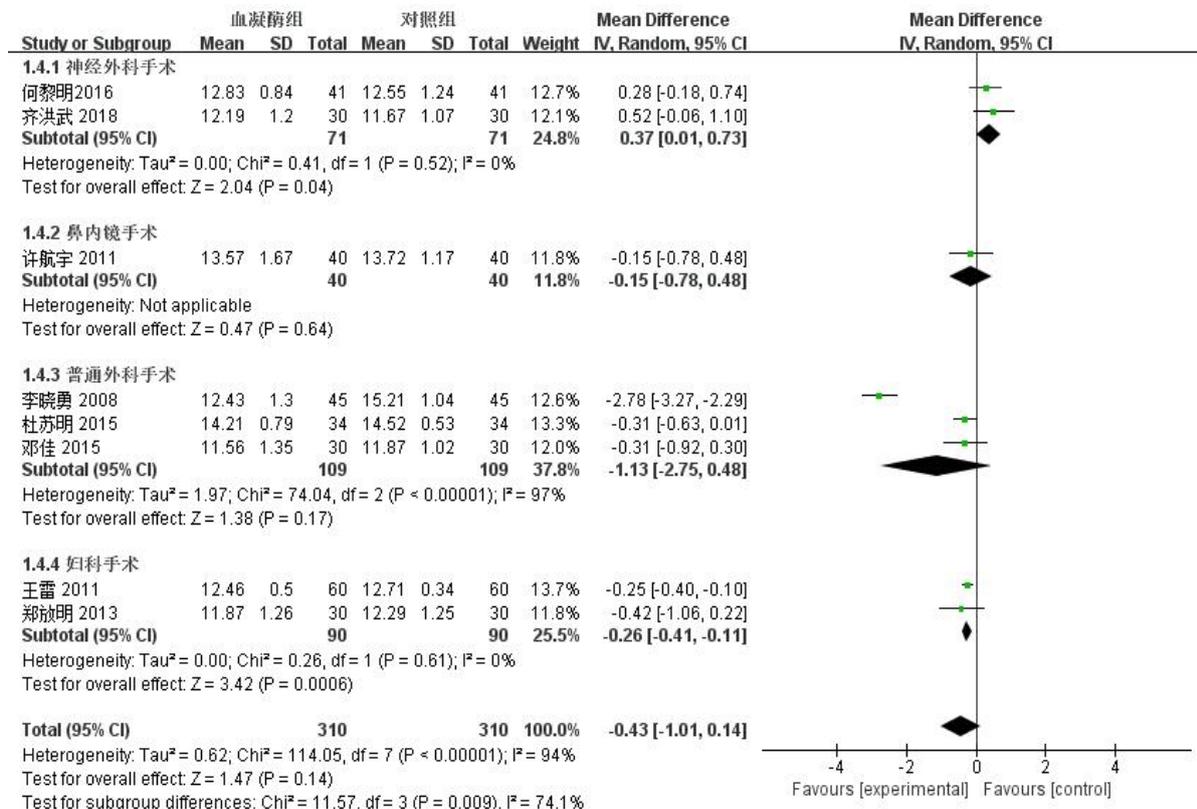


图6 术后第1天凝血酶原时间森林图
Figure 6. Forest plot of prothrombin time on the first postoperative day

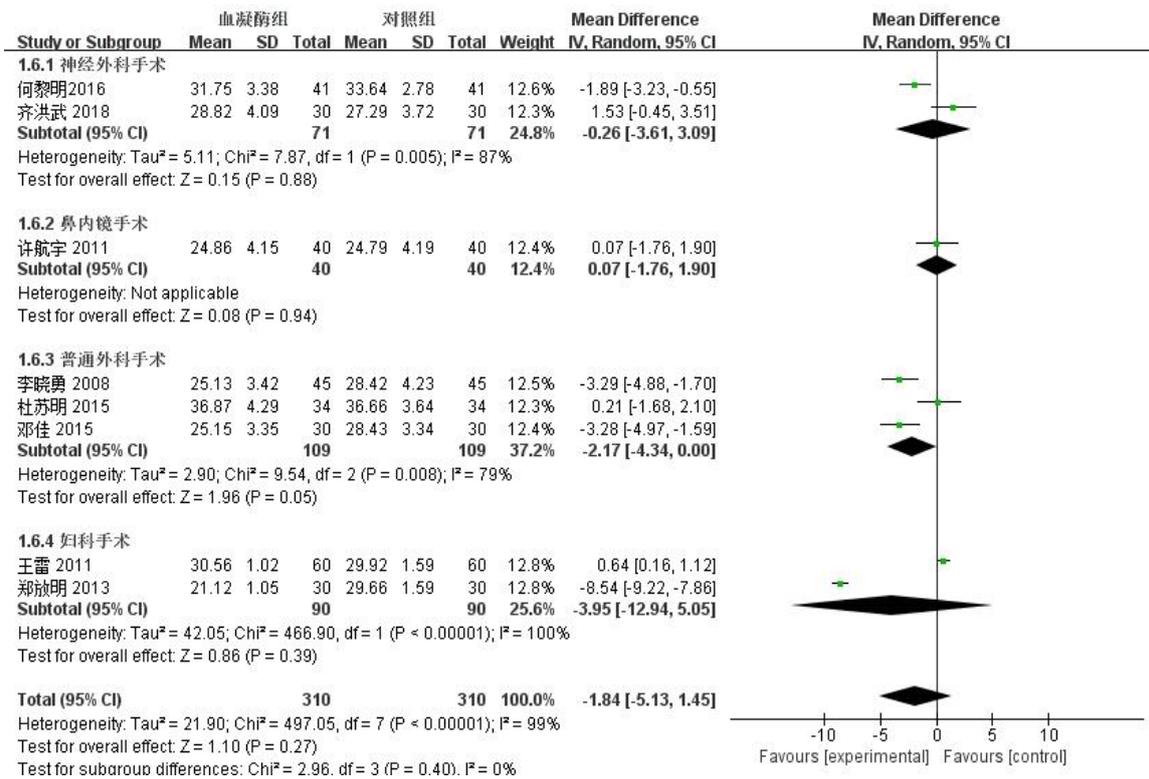


图7 术后第1天活化部分凝血活酶时间森林图

Figure 7. Forest plot of activated partial thromboplastin time on the first postoperative day

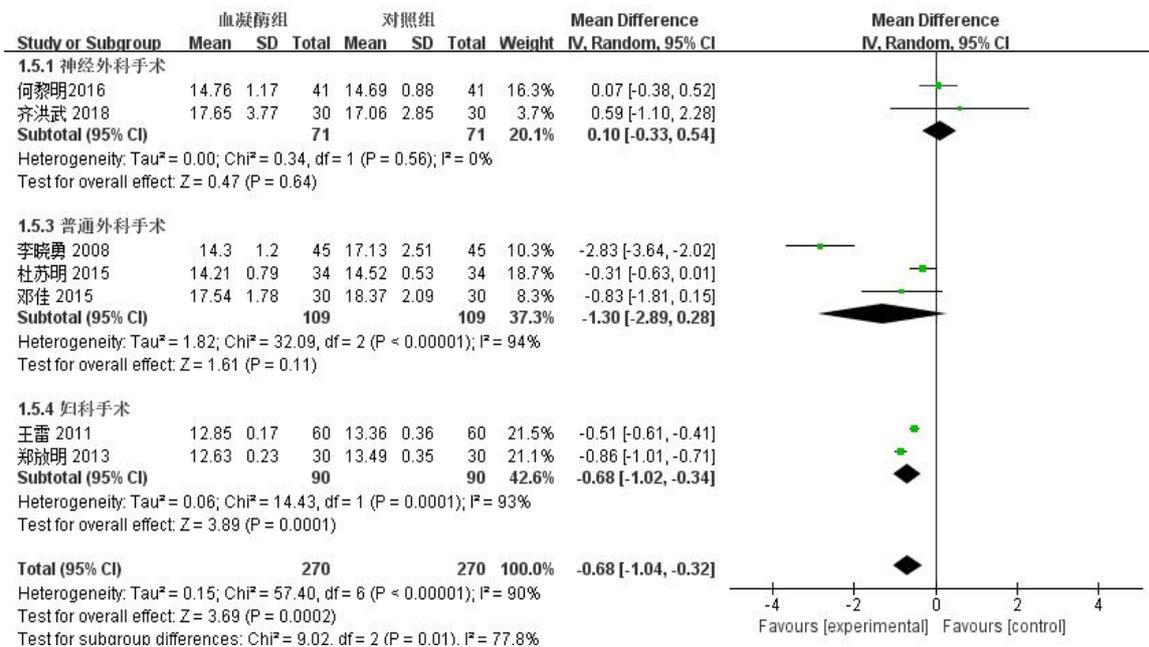


图8 术后第1天凝血酶时间森林图

Figure 8. Forest plot of thrombin time on the first postoperative day

8 项研究^[11-12,15-16,20-23] 比较了 FIB 浓度，随机效应模型分析结果显示，两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。亚组分析结果显示，不

同手术方式两组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 9)。

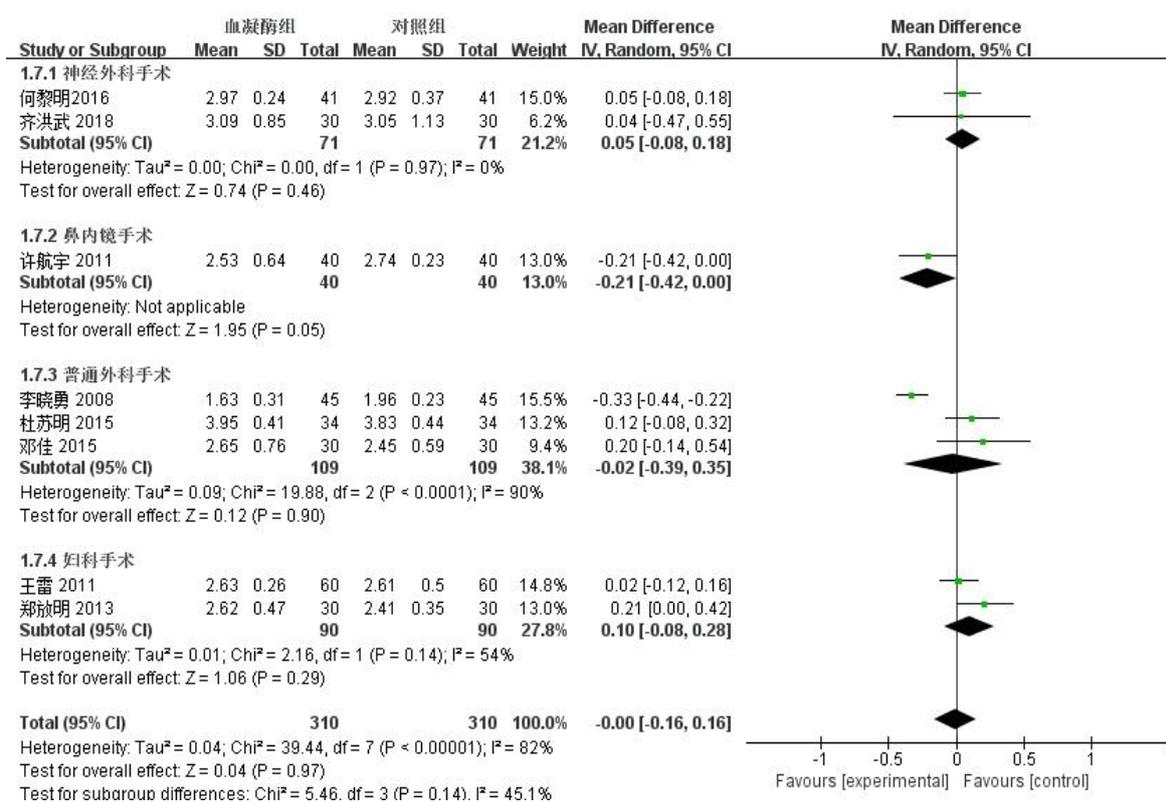


图9 术后第1天血浆纤维蛋白原浓度森林图

Figure 9. Forest plot of fibrinogen content on the first postoperative day

2.4.3 不良反应

共有6项研究^[10,11,13,18,19,21]观察使用白眉血凝酶后是否出现不良反应,其中4项研究并未观察到任何不良反应,1项研究^[21]观察到试验组出现1例患者在用药后3 min 颜面和四肢皮肤出现红斑,认为是过敏反应。另1项研究^[10]对照组使用后发生胃肠道不良反应10例(24.4%),治疗组2例(4.9%)。

3 讨论

本研究共纳入13篇RCT研究,对白眉蛇毒血凝酶对外科手术切口止血的有效性和安全性进行了系统评价。Meta分析结果显示白眉蛇毒血凝酶组中手术切口的止血时间缩短、单位面积的出血量以及术中出血量都明显减少;不同手术切口的亚组分析,也得到一致的结论。术后第1天的凝血指标PT、APTT、TT和FIB分析显示,白眉蛇毒血凝酶组的TT短于对照组,而APTT、TT和FIB值在组间差异无统计学意义。纳入研究中仅有2项研究观察到不良反应的报道,不良反应包括过敏以及胃肠道反应,白眉蛇毒血凝酶组与

常规止血措施相比未增加不良反应事件的概率,具有较好的安全性。

白眉蛇毒血凝酶止血机制是促进血管破损部位的血小板聚集,使纤维蛋白原降解生成纤维蛋白I单体,进而交联聚合成难溶性纤维蛋白,在出血部位形成血栓进行止血。在完整无损的血管内无促进血小板聚集的作用,由纤维蛋白I单体形成的复合物,在体内容易降解而不引起弥散性血管内凝血^[24]。Meta分析结果显示,白眉蛇毒血凝酶组术后第1天的APTT、PT和FIB与对照组相比差异无统计学意义,但平均TT缩短了0.68 s。TT主要反映纤维蛋白原转为纤维蛋白的时间,数值减少无临床意义。凝血酶时间TT的正常值范围是12~16 s,与正常对比超过3 s以上为出现异常,本研究中患者术后第1天的TT在正常范围内,TT值的差异不会影响正常的凝血功能^[25]。临床上常用的蛇毒血凝酶药物有4种,目前尚无4种同类药物在外科手术切口止血疗效和安全性的比较分析,已有研究对4种临床常用蛇毒血凝酶联合质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)在非静脉曲张性上消化道出血治疗中止血效果及安

全性的差异进行评估,在止血有效率方面,虽然不同蛇毒血凝酶药物的止血效果、安全性无明显差异,但网状 Meta 分析的最佳概率排序为白眉蛇毒血凝酶联合 PPI > 矛头蝮蛇血凝酶联合 PPI > 尖吻蝮蛇血凝酶联合 PPI > 蛇毒血凝酶联合 PPI > PPI 单药治疗,表明白眉蛇毒血凝酶的止血作用是安全高效的^[26]。

本次纳入研究间有较大的异质性,可能原因:①纳入研究的质量不高且研究样本量偏小,研究设计不够严谨,纳入的 13 项研究,仅有 3 项研究描述了具体随机分组方法,其余均没有具体描述,有 1 项提及了双盲,其余均未提及盲法,所有研究均未描述具体的分配隐藏情况,因此可能存在研究实施及结果测量的偏倚;②测量指标只评估血凝酶的止血作用,临床外科手术止血与诸多因素相关,手术切口的大小、患者体质、手术分级、开腹或腹腔镜、术前血小板水平等因素都可能影响凝血功能;③不同研究中所用白眉蛇毒血凝酶剂量用法不同,目前对于血凝酶在外科手术止血的用法用量,是外科手术术前、术中和(或)术后经静脉 1~2 KU/次,最大剂量 4 KU·d⁻¹;④不同研究测量结局指标的准确性可能有所差异。本研究的局限性在于:①注射白眉蛇毒凝血酶为我国新药,纳入研究均来自国内,结论外推受限;②纳入符合要求的研究有限,各个研究在样本量、手术方式、结局指标的选取和测量等方面存在差异,所得结论仍需进一步论证。

综上,本研究发现,注射用白眉蛇毒血凝酶用于外科手术切口止血安全、有效,可缩短手术切口的止血时间,减少切口单位面积出血量以及术中出血量,未对患者的凝血功能产生影响,同时未增加不良反应事件的概率。未来可开展多中心、大样本随机对照试验进一步研究。

参考文献

- 1 吴广通,张夏华,石玉岚.注射用白眉蛇毒血凝酶止血机制初步研究[J].中国医药导报,2011,8(11):47-49. [Wu GT, Zhang XH, Shi YL. Haemostasis mechanism of action of hemocoagulase for injection[J]. China Medical Herald, 2011, 8(11): 47-49]. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2011.11.022.
- 2 黄俊何.白眉蝮蛇毒血凝酶的药理作用和临床应用[J].蛇志,2010,22(1):39-41. DOI: 10.3969/j.issn.1001-

5639.2010.01.015.

- 3 注射用白眉蛇毒血凝酶说明书.2009年版.锦州奥鸿药业有限责任公司.
- 4 《中国国家处方集》编委会.中国国家处方集[M].北京:人民军医出版社,2010:321.
- 5 刘中民,主编.急诊与灾难医学.第3版[M].北京:人民卫生出版社,2018:106,117.
- 6 杨拔贤,李文志,主编.麻醉学.第3版[M].北京:人民卫生出版社,2013:166.
- 7 陈孝平,汪建平,主编.外科学.第8版[M].北京:人民卫生出版社,2013:356.
- 8 王卫平,孙锟,常立文,主编.儿科学.第9版[M].北京:人民卫生出版社,2018:104.
- 9 冯华,季楠,史录文,主编.蛇毒血凝酶临床应用指南[M].北京:中国协和医科大学出版社,2017:1-189.
- 10 The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0.[EB/OL]. (2021-03)[2023-10-26] <http://handbook-5-1.cochrane.org>.
- 11 何黎明,刘保国,陈招,等.注射用白眉蛇毒血凝酶在创伤性脑损伤患者围术期中的应用[J].实用临床医药杂志,2016,20(13):11-14. [He LM, Liu BG, Chen Z, et al. Clinical application of hemocoagulase for injection in perioperative patients with traumatic brain injury[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2016, 20(13): 11-14.] DOI: 10.7619/jcmp.201613004.
- 12 齐洪武,乔民,刘岩松,等.注射用白眉蛇毒血凝酶用于颅脑手术头皮切口止血疗效观察[J].中国药师,2018,21(10):1807-1809. [Qi HW, Qiao M, Liu YS, et al. Clinical hemostasis effect of hemocoagulase for injection in scalp incision in craniocerebral surgery[J]. China Pharmacist, 2018, 21(10): 1807-1809.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2018.10.027.
- 13 梁海烈.白眉蛇毒血凝酶在鼻内镜手术中的止血疗效观察[J].现代保健:医学创新研究,2007,4(11):109. [Liang HL. Observation of hemostatic effect of white-browed snake venom hemocoagulase in nasal endoscopic surgery[J]. Modern Health (Medicine Innovation Research), 2007, 4(11): 109.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/xdj-yxxyj200711090>.
- 14 蔡晓菁,严喆,张家雄.白眉蛇毒血凝酶在鼻内镜手术中的作用[J].同济大学学报(医学版),2014,35(1):118-119,123. [Cai XJ, Yan Z, Zhang JX, et al.

- Application of hemocoagulase in functional endoscopic sinus surgery[J]. *Journal of Tongji University (Medical Science)*, 2014, 35(1): 118–119, 123.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0392.2014.01.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0392.2014.01.027).
- 15 许航宇, 舒海荣. 白眉蛇毒血凝酶在内镜鼻窦手术中的止血效果 [J]. *中国生化药物杂志*, 2011(1): 54–56. [Xu HY, Shu HR. The effect of Hemocoagulase in the functional endoscopic sinus surgery[J]. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*, 2011(1): 54–56.] DOI: [10.1007/s11606-010-1517-4](https://doi.org/10.1007/s11606-010-1517-4).
 - 16 杜苏明, 张小进, 江艺. 注射用白眉蛇毒血凝酶预防腹腔镜下胆囊切除术中出血的疗效和安全性观察[J]. *临床普外科电子杂志*, 2015, 3(4): 31–33. [Du SM, Zhang XJ, Jiang Y. Observation on clinical efficacy and safety of hemocoagulase for injection to prevent bleeding in laparoscopic cholecystectomy[J]. *Journal of General Surgery for Clinicians (Electronic Version)*, 2015, 3(4): 31–33.] DOI: [CNKI:SUN:LCPW.0.2015-04-011](https://doi.org/CNKI:SUN:LCPW.0.2015-04-011).
 - 17 田先平, 方华, 沈国英, 等. 邦亭在肝功能受损病人手术中的应用 [J]. *浙江临床医学*, 2005, 7(9): 988. [Tian XP, Fang H, Shen GY, et al. The application of Bangting in surgery for patients with liver dysfunction[J]. *Zhejiang Clinical Medical Journal*, 2005, 7(9): 988.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-7664.2005.09.089](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-7664.2005.09.089).
 - 18 周兵, 冯强. 比较邦亭与止血芳酸在急性结石性胆囊炎围手术期的止血效果 [J]. *当代医药论丛*, 2013, 11(1): 179. [Zhou B, Feng Q. Comparison of the hemostatic effects of Bangting and hemostatic aromatic acid during the perioperative period of acute calculous cholecystitis[J]. *Seek Medical and Ask the Medicine*, 2013, 11(1): 179.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/qywy-xsb201301186>.
 - 19 于洪儒. 白眉蛇毒血凝酶及其提取方法与应用: 中国专利, CN200710099163.X[P]. 2007–10–31.
 - 20 邓佳, 兰志勋. 注射用白眉蛇毒血凝酶在甲状腺手术中的应用 [J]. *四川医学*, 2015, 36(12): 1674–1676. [Deng J, Lan ZX. Injection browed hemocoagulase in thyroid surgery[J]. *Sichuan Medical Journal*, 2015, 36(12): 1674–1676.] DOI: [10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2015.12.018](https://doi.org/10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2015.12.018).
 - 21 李晓勇, 贺爱军. 注射用白眉蛇毒血凝酶在普
通外科手术中的应用研究 [J]. *中国综合临床*, 2008, 24(8): 826–827. [Li XY, He AJ. Application of injectable white eyebrow snake venom hemagglutinin in general surgical procedures[J]. *Clinical Medicine of China*, 2008, 24(8): 826–827.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2008.08.038](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2008.08.038).
 - 22 郑放明, 唐万彪, 龙从凤, 等. 白眉蛇毒血凝酶在子宫肌瘤切除术中的应用 [J]. *现代医药卫生*, 2013, 29(18): 2807–2808. [Zheng FM, Tang WB, Long CF, et al. Application of white eyebrow snake venom hemocoagulase in hysteromyomectomy[J]. *Journal of Modern Medicine & Health*, 2013, 29(18): 2807–2808.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-5519.2013.18.048](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-5519.2013.18.048).
 - 23 王雷. 注射用白眉蛇毒血凝酶在妇科手术中的应用 [J]. *河北医药*, 2011(3): 377–378. [Wang L. Application of injectable white eyebrow snake venom hemagglutinin in gynecological surgery[J]. *Hebei Medical Journal*, 2011(3): 377–378.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-7386.2011.03.029](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-7386.2011.03.029).
 - 24 金有豫. 注射用血凝酶及其止血作用机制 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2012, 12(6): 488–490. [Injectable hemagglutinin and its hemostatic mechanism[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2012, 12(6): 488–490.] DOI: [CNKI:SUN:YYPF.0.2012-06-006](https://doi.org/CNKI:SUN:YYPF.0.2012-06-006).
 - 25 马增新, 倪广臻, 胡雪伟, 等. 外科患者大量输血后不同时间凝血功能指标变化的动态分析 [J]. *中国伤残医学*, 2014, 22(9): 3. [Ma ZX, Ni GZ, Hu XW, et al. A large number of different time after blood transfusion blood coagulation function in patients with surgical index changes of dynamic analysis[J]. *Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine*, 2014, 22(9): 3.] DOI: [CNKI:SUN:XCYZ.0.2014-09-021](https://doi.org/CNKI:SUN:XCYZ.0.2014-09-021).
 - 26 邵千航, 刘雪梅, 黄琳, 等. 4 种蛇毒血凝酶联合质子泵抑制剂用于非静脉曲张上消化道出血疗效和安全性的网状 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2023, 34(5): 600–606. [Shao QH, Liu XM, Huang L, et al. Efficacy and safety of 4 kinds of hemocoagulases combined with proton pump inhibitor for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a network meta-analysis[J]. *China Pharmacy*, 2023, 34(5): 600–606.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.17](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.17).

收稿日期: 2023 年 10 月 26 日 修回日期: 2024 年 01 月 15 日
 本文编辑: 李 阳 钟巧妮