

# 蛇毒类血凝酶用于外科手术切口有效性和安全性的系统评价

杨亚琼, 陈宁, 郭建, 何俐\*

四川大学华西医院神经内科(成都 610041)

**摘要** 目的 系统评价蛇毒血凝酶应用于外科手术切口的有效性和安全性。方法 计算机检索 Web of Science、MEDLINE、EMbase、EBSCO、PubMed、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库,检索时限均为从建库至 2015 年 6 月 20 日,搜集蛇毒血凝酶应用于外科手术切口的相关随机对照试验(RCT)。由两位研究者独立进行文献筛选、资料提取并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 16 个 RCT,包括 1 867 例患者。Meta 分析结果显示,与对照组相比,蛇毒血凝酶组的平均止血时间[MD= -38.58, 95%CI(-55.75, -21.41),  $P < 0.000 1$ ]、单位面积出血量[MD= -0.09, 95%CI(-0.11, -0.07),  $P < 0.000 01$ ]和术后第一天的凝血酶原时间(PT)[MD= -0.41, 95%CI(-0.70, -0.11),  $P = 0.007$ ]均更小。但两组在活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)及纤维蛋白原含量(FIB)方面,差异无统计学意义。结论 蛇毒血凝酶可缩短外科手术切口的出血时间,减少单位面积出血量。受纳入研究的数量和质量限制,上述结论尚需开展更多高质量研究进行验证。

**关键词** 蛇毒类血凝酶;手术切口;系统评价;Meta 分析;随机对照试验

## Efficacy and Safety of Hemocoagulase on Surgical Incision: A Systematic Review

YANG Ya-qiong, CHEN Ning, GUO Jian, HE li\*

Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

**Abstract Objective** To evaluate the efficacy and safety of all kinds of hemocoagulase on operative incisions. **Methods** Databases including Web of Science, MEDLINE, EMbase, EBSCO, PubMed, CNKI, WanFang Data and VIP were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about hemocoagulase on operative incisions from the inception to June 20th, 2015. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then, meta-analysis was performed by RevMan 5.2 software. **Results** A total of 16 RCTs involving 1 867 patients were included. The results of meta-analysis showed that, compared with the control group, the hemostatic time (MD= -37.84, 95%CI -52.72 to -22.96,  $P < 0.000 01$ ), blood loss volume per unit area (MD= -0.09, 95%CI -0.10 to -0.07,  $P < 0.000 01$ ), PT of the first postoperative day (MD= -0.37, 95%CI -0.65 to -0.09,  $P = 0.009$ ) were significantly shorter in the hemocoagulase group. However, no significant differences were found in APTT, TT and FIB between two groups. **Conclusion** Hemocoagulase can reduce hemostatic time and blood loss volume in surgical incisions. Due to the limited quantity and quality of the included studies, the above conclusion needs to be further verified by more high quality studies.

**Key words** Hemocoagulase; Surgical incision; Systematic review; Meta analysis; Randomized controlled trial

外科手术中出血是常见且不可避免的。出血后如不及时止血,患者的生命将会因失血过多受到威胁。现有的常规止血措施包括电刀、结扎和高温止血<sup>[1,2]</sup>。然而,这些止血措施常伴随众多的不良反应,如脂肪液化、组织炭化、结痂、组织粘连、流血时间延长、出血量增加、伤口感染并最终延长切口愈合等<sup>[3-5]</sup>。

蛇毒类血凝酶是从蛇毒中提取出的能够作用于人体正常凝血功能的止血酶。根据所来源的蛇毒种类,它们分别具有不同的商用名包括立止血、巴曲亭、速乐涓、苏灵、邦亭等。这些血凝酶虽在组成成分、分子质量和结构方面有很大不同,但均包含了以下两种功能:一是凝血激酶类似酶,促进凝血酶原转化为凝血酶;二是凝血酶类似酶,促进纤维蛋白原 $\alpha$ 链上的A肽或者 $\beta$ 链上的B肽降解从而形成纤维蛋白单体<sup>[6-11]</sup>。然而,蛇毒类血凝酶也可激活凝血因子 与纤维蛋白原单体结合,形成的复合体

DOI: 10.7507/1672-2531.20150215

作者简介:杨亚琼,女(1990年~),博士研究生,以脑血管病为主要研究方向。Email: 1032815628@qq.com

\* 通讯作者,Email: heli2003new@126.com

很难被降解,导致血浆中的纤维蛋白原减低,进一步增加了弥散性血管内凝血的风险<sup>[12,13]</sup>。已有研究证实蛇毒类血凝酶仅在血管损伤部位发挥其作用,其并不会引起血管正常部位的血栓形成。小剂量的蛇毒类血凝酶不会影响机体内凝血和纤溶平衡<sup>[14-15]</sup>,其被认为是一种安全的止血药。

目前,蛇毒类血凝酶已被应用于治疗内科出血性疾病中,如肺结核的咯血、上消化道出血和非手术的颅内出血治疗等<sup>[16,17]</sup>。已有系统评价证实蛇毒类血凝酶在内科出血性疾病中的止血作用和安全性<sup>[18,19]</sup>。但蛇毒类血凝酶在外科手术切口止血的应用多来自于小样本随机对照试验(RCT),其在术后凝血功能指标的改变方面也存在争议。因此,本研究采用系统评价和 Meta 分析方法,对蛇毒类血凝酶用于外科手术切口的有效性和安全性进行综合评价,以期为临床决策提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准与排除标准

#### 1.1.1 研究设计 RCT。

1.1.2 研究对象 择期行任何外科手术的患者,年龄大于 18 岁,无严重的心肺及循环系统等内科系统疾病,其种族、国籍不限。

1.1.3 干预措施 试验组:术前使用任何一种蛇毒类血凝酶,术中和术后不限,使用方法不限(静脉注射、静脉滴注、肌肉注射等均可);对照组:未使用任何一种蛇毒类血凝酶,可用模拟物、生理盐水、普通止血敏或止血芳酸代替。

1.1.4 结局指标 手术切口的止血时间; 手术切口的单位面积失血量; 术后第一天的凝血功能指标包括 PT(凝血酶原时间)、APTT(活化部分凝血活酶时间)、TT(凝血酶时间)及 FIB(血浆纤维蛋白原浓度); 因血凝酶引起的不良反应事件。其中纳入的原始文献必须包括 和 至少一项。

1.1.5 排除标准 无对照组的研究; 对照组采用了与试验组不同种类的蛇毒类血凝酶; 数据缺失或不全,联系原作者也无法获得数据的研究; 重复发表的文献; 非中、英文文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 Web of Science、MEDLINE、EMbase、EBSCO、PubMed、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库,检索时限均为从建库至 2015 年 6 月 20 日,搜集蛇毒血凝酶应用于外科手术切口的相关随机对照试验(RCT)。中文检索词包括血凝酶、巴曲亭、苏灵、立止血、邦亭、速乐涓、外科手术、手术、手术

切口、随机。英文检索词包括 hemocoagulase、reptilase、surgery、surgical incision、operation、random。以 CNKI 为例,具体检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 研究者独立筛选文献、提取资料,并交叉核对,如遇分歧,则讨论解决或交由第三位研究者裁决。资料提取主要内容包括: 纳入研究的基本信息,包括题目、第一作者、发表年限等; 研究对象的基线特征,包括各组样本数、患者年龄、性别等; 干预措施的具体细节; 所关注的结局指标和结果测量数据; 偏倚风险评价的关键要素。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由两位研究者采用 Cochrane 手册针对 RCT 的偏倚风险工具对纳入研究的偏倚风险进行评估。

### 1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度(RR)为效应指标,计量资料采用均数差(MD)为效应指标,各效应量均给出其点估计值和 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验进行分析(检验水准为  $\alpha=0.1$ ),同时结合  $I^2$  定量判断异质性的来源。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。本研究根据手术种类进行亚组分析,以尽可能减小手术种类导致的混杂因素对结果的干扰。若原始研究包含 1 个以上试验组,采用下面的公式先对其各试验组进行合并,再纳入 Meta 分析。设试验组 A 的样本量、均数和标准差分别为  $N_1$ 、 $M_1$  和  $SD_1$ ,试验组 B 的样本量、均数和标准差分别为  $N_2$ 、 $M_2$  和  $SD_2$ ,则合并后的样本量  $N=N_1+N_2$ ,均数  $M=(N_1M_1+N_2M_2)/(N_1+N_2)$ ,标准差。

$$SD = \sqrt{\frac{(N_1-1)SD_1^2 + (N_2-1)SD_2^2 + \frac{N_1N_2}{N_1+N_2}(M_1^2 + M_2^2 - 2M_1M_2)}{N_1+N_2-1}}$$

框 1 CNKI 检索策略

#1 血凝酶 OR 巴曲亭 OR 立止血 OR 苏灵 OR 邦亭 OR 速乐涓  
#2 外科手术 OR 手术 OR 手术切口  
#3 随机  
#4 #1 AND #2 AND #3

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献 423 篇,经逐层筛选后,最终纳入 16 个 RCT<sup>[20-35]</sup>,共 1 867 例患者,其中试验组 1 020 例,对照组 847 例。文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价

纳入研究的基本特征见表 1。纳入的 16 个研究涉及的手术类型,9 个为胸腹部手术,2 个为甲状腺手术,3 个为普外手术,妇产科手术和剖宫产手术各 1 个。另外,有 2 个研究设置了两个种类不同或剂量不同的蛇毒血凝酶试验组。纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

### 2.3 Meta分析结果

#### 2.3.1 蛇毒类血凝酶在手术伤口上的止血效果

**2.3.1.1 手术切口止血时间** 共纳入 15 个研究<sup>[20-33,35]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示,试验组手术切口的平均止血时间明显短于对照组,其差异有统计学意义[MD= -38.58, 95%CI (-55.75, -21.41),  $P < 0.000 1$ ]。按手术类型进行亚组分析,结果显示各亚组内试验组的平均止血时间均明显短于对照组(图 2)。

**2.3.1.2 手术切口单位面积失血量** 共纳入 16 个 RCT<sup>[20-35]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示,试验组的平均单位面积失血量明显少于对照组,其差异有统计学意义[MD= -0.09, 95%CI (-0.11, -0.07),  $P < 0.000 01$ ]。按手术类型进行的亚组分析结果显示,

各亚组内试验组的平均单位面积失血量均明显少于对照组(图 3)。

#### 2.3.2 术后第一天的凝血功能指标

**2.3.2.1 凝血酶原时间(PT)** 共纳入 13 个 RCT<sup>[20-32]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示,试验组的凝血酶原时间明显短于对照组,其差异有统计学意义[MD= -0.41, 95%CI (-0.70, -0.11),  $P = 0.007$ ]。按手术类型进行的亚组分析结果显示,对于甲状腺手术、胸腹部手术和普外科手术切口,两组间差异无统计学意义;而对于妇科手术组和剖宫产手术,试验组的凝血酶原时间短于对照组,且差异具有统计学意义(图 4)。

**2.3.2.2 活化部分凝血活酶时间(APTT)** 共纳入 11 个 RCT<sup>[20-28,30-31]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示,两组差异无统计学意义[MD=0.13, 95%CI (-0.66, 0.91),  $P = 0.75$ ]。按手术类型进行的亚组分析结果显示,对甲状腺手术、胸腹部手术和普外科手术切口,两组间差异均无统计学意义;而对妇科手术和剖宫产手术切口,试验组的 APTT 时间明显长于对照组( $P < 0.05$ )(表 3)。

**2.3.2.3 凝血酶时间(TT)** 共纳入 7 个 RCT<sup>[20,24-28,31]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示,两组差异无统计学意义[MD= -0.30, 95%CI (-0.82, 0.22),  $P = 0.26$ ]。按手术类型进行的亚组分析结果显示,对于胸腹部手术和普外科手术切口,两组间差异均无统计学意义;对妇科手术切口,试验组的 TT 时间明显短于对照组;而对剖宫产手术切口,试验组的 TT 时间却明显长于对照组(表 3)。

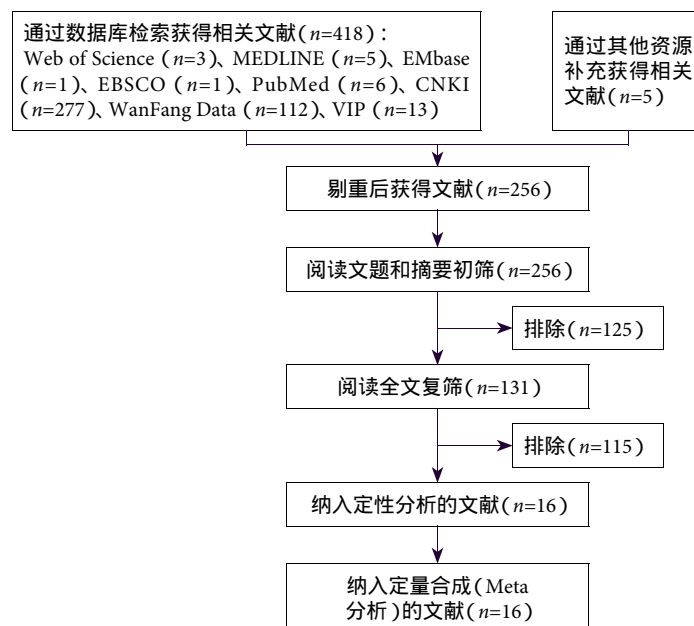


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究设计	手术种类	例数 (T/C)	性别 (男/女, 例)	年龄(岁)	干预措施	结局指标
董虹亮 2009 <sup>[20]</sup>	平行对照	结肠癌手术	80/80	87/76	42 ~ 65	试验组术前静注巴曲亭 2 U, 术后静注 2 U, q8 h, Tid; 对照组生理盐水相同用法	
龚日祥 2006 <sup>[21]</sup>	平行对照	甲状腺手术	30/30	T : 4/26 C : 6/24	T : 43±14 C : 45±15	试验组术前静注巴曲亭 1 U, 术中静注 1 U, 采用含巴曲亭的纱布按压创面, 术后 2 U*2 d; 对照组生理盐水纱布按压, 术后予止血敏、止血芳酸治疗	
郭俊斌 2012 <sup>[22]</sup>	平行对照	甲状腺手术	40/40	T : 11/29 C : 8/32	T : 44±13 C : 45±14	试验组术前肌注巴曲亭 1 U, 手术中静滴 1 U, 术中巴曲亭纱布按压, 术后 2 U*2 d; 对照组用生理盐水纱布按压, 术后予止血敏、止血芳酸治疗	
李波 2009 <sup>[23]</sup>	平行对照	胃癌手术	30/30	T : 19/11 C : 21/9	T : 54.8±11.8 C : 53.1±12.6	试验组术前静注巴曲亭 2 U, 术中巴曲亭纱布按压, 术后 2 U*3 d; 对照组生理盐水相同用法	
李晓勇 2008 <sup>[24]</sup>	平行对照	普外科手术 (甲状腺、乳腺癌、肝胆及胃肠手术)	45/45	51/39	35 ~ 68	试验组术前静注邦亭 1 kU, 肌注 1 kU, 术后 6 h 相同用法 2 kU; 对照组相同用法使用止血敏、止血芳酸等	
卢海武 2003 <sup>[25]</sup>	平行对照	普外科手术 (甲状腺、乳腺癌、肝胆胃肠手术)	40/40	T : 24/16 C : 22/18	T : 51.2±16.3 C : 52.5±13.9	试验组术前静注巴曲亭 2 U, 术后静注 1 U, q12 h, 3 d; 对照组生理盐水相同用法	
欧光武 2010 <sup>[26]</sup>	平行对照	胸腹部手术	61/21	T : 31/30 C : 37/14	T : 53.13±10.64 C : 54.76±10.37	试验组术前静注苏灵 2 U; 对照组模拟物 2 U	
王雷 2011 <sup>[27]</sup>	平行对照	妇科手术	60/60	-	T : 48±11 C : 48±17	试验组术前静注 2 U; 对照组生理盐水 2 U	
谢舜峰 2010 <sup>[28]</sup>	平行对照	腹部手术	60/60	-	18 ~ 70	试验组静注苏灵 2 U; 对照组静注模拟物 2 U	
张房伯 2011 <sup>[29]</sup>	平行对照	腹部手术	38/38	43/33	27 ~ 64	试验组肌注巴曲亭 1 kU, 静滴 1 kU; 对照组生理盐水相同用法	
张海山 2005 <sup>[30]</sup>	平行对照	胃癌、直肠癌手术	100/100	T : 56/44 C : 62/38	T : 53.6±13.8 C : 52.4±14.5	试验组术前静滴 1 U, 术中静滴 1 U, 巴曲亭纱布按压, 术后静滴 2 U*3 d; 对照组生理盐水相同用法	
张志伟 2006 <sup>[31]</sup>	平行对照	剖宫产手术	50/50	-	23 ~ 38	试验组术前静注巴曲亭 1 U, 术后静注 1 U; 对照组生理盐水相同用法	
朱明炜 2002 <sup>[32]</sup>	平行对照	腹部手术	60/60	-	18 ~ 78	试验 1 组术前分别肌注和静注巴曲亭 1 kU/支; 试验 2 组术前分别肌注和静注立止血 1 kU/支; 对照组甘露醇相同用法 30 mg/支	
韦军民 2006 <sup>[33]</sup>	平行对照	腹部手术	60/60	-	18 ~ 65	试验 1 组静注苏灵 3 U, 试验 2 组静注苏灵 2 U, 对照组静注右旋糖酐 2 mU	
梁宗潮 2014 <sup>[34]</sup>	平行对照	胆道手术	120/120	148/92	33 ~ 74	试验组术前静注巴曲亭 1 kU, 肌注 1 kU, 术中再静滴 2 kU, 术后静注 2 kU, 12 次 / 8 h*3 d; 对照组生理盐水	
周俊杰 2007 <sup>[35]</sup>	平行对照	腹部手术	15/15	-	18 ~ 65	试验 1 组术前静注苏灵 1 U; 试验 2 组术前静注苏灵 2 U; 对照组空白对照	

- : 未报告; 手术切口的止血时间; 手术切口的单位面积失血量; 术后第一天的凝血功能指标; 因凝血酶引起的不良反应事件。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	随机序列产生	分配隐藏	参与人员和研究执行人员的盲法	结局指标评估人员的盲法	结局资料的完整	选择性报告	其他偏倚
董虹亮 2009 <sup>[20]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
龚日祥 2006 <sup>[21]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
郭俊斌 2012 <sup>[22]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
李波 2009 <sup>[23]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
李晓勇 2008 <sup>[24]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
卢海武 2003 <sup>[25]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
欧光武 2010 <sup>[26]</sup>	不清楚	不清楚	低	不清楚	未详述	无	不清楚
王雷 2011 <sup>[27]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	未详述	无	不清楚
谢舜峰 2010 <sup>[28]</sup>	低, 随机码	低	低	不清楚	完整	无	不清楚
张房伯 2011 <sup>[29]</sup>	不清楚	低	低	不清楚	完整	无	不清楚
张海山 2005 <sup>[30]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
张志伟 2006 <sup>[31]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
朱明炜 2002 <sup>[32]</sup>	低, 随机码	低	低	不清楚	完整	无	不清楚
韦军民 2006 <sup>[33]</sup>	低, 随机码	低	低	不清楚	丢失 6 人	无	不清楚
梁宗潮 2014 <sup>[34]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
周俊杰 2007 <sup>[35]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚

随机序列产生; 分配隐藏; 参与人员和研究执行人员的盲法; 结局指标评估人员的盲法; 结局资料的完整; 选择性报告; 其他偏倚。



**2.3.2.4 血浆纤维蛋白原浓度(FIB)** 共纳入 13 个 RCT<sup>[20-32]</sup>。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 两组差异无统计学意义[MD= -0.11, 95%CI(-0.30, 0.08), P=0.26]。按手术类型进行的亚组分析结果显示, 对甲状腺手术组、胸腹部手术组、普外科手术组和妇科手术切口, 两组间差异均无统计学意义; 而对剖宫产手术切口, 试验组的 FIB 浓度明显短于对照组(表 3)。

**2.3.3 不良反应** 共有 9 个 RCT<sup>[20,25,26,28,29,31-33,35]</sup> 观察了使用血凝酶后是否出现局部和全身的不良反 应, 但并未观察到任何不良反应。

### 3 讨论

本研究首次采用 Meta 分析方法, 比较了全部

种类的蛇毒血凝酶与常规止血措施在外科手术切口上的止血效果。结果显示蛇毒血凝酶组手术切口的止血时间缩短且单位面积的出血量明显减少; 对于不同类型的手术切口, 均得出类似结果。我们还对术后第一天包括 PT、APTT、TT 和 FIB 在内的凝血功能指标进行了分析, 结果显示蛇毒血凝酶组的 PT 明显短于对照组, 但对于 APTT、TT 和 FIB 值, 两组差异无统计学意义。此外, 未有蛇毒血凝酶的不良 反应报道。

之前的基础实验证实不同种类的蛇毒血凝酶均具有类凝血酶活性, 一方面激活出血部位的血小板凝聚, 产生白色栓子, 同时释放血小板因子(磷脂), 反过来加速血浆凝血酶的形成; 另一方面又促进纤维蛋白原降解生成可溶性纤维蛋白单体, 后者

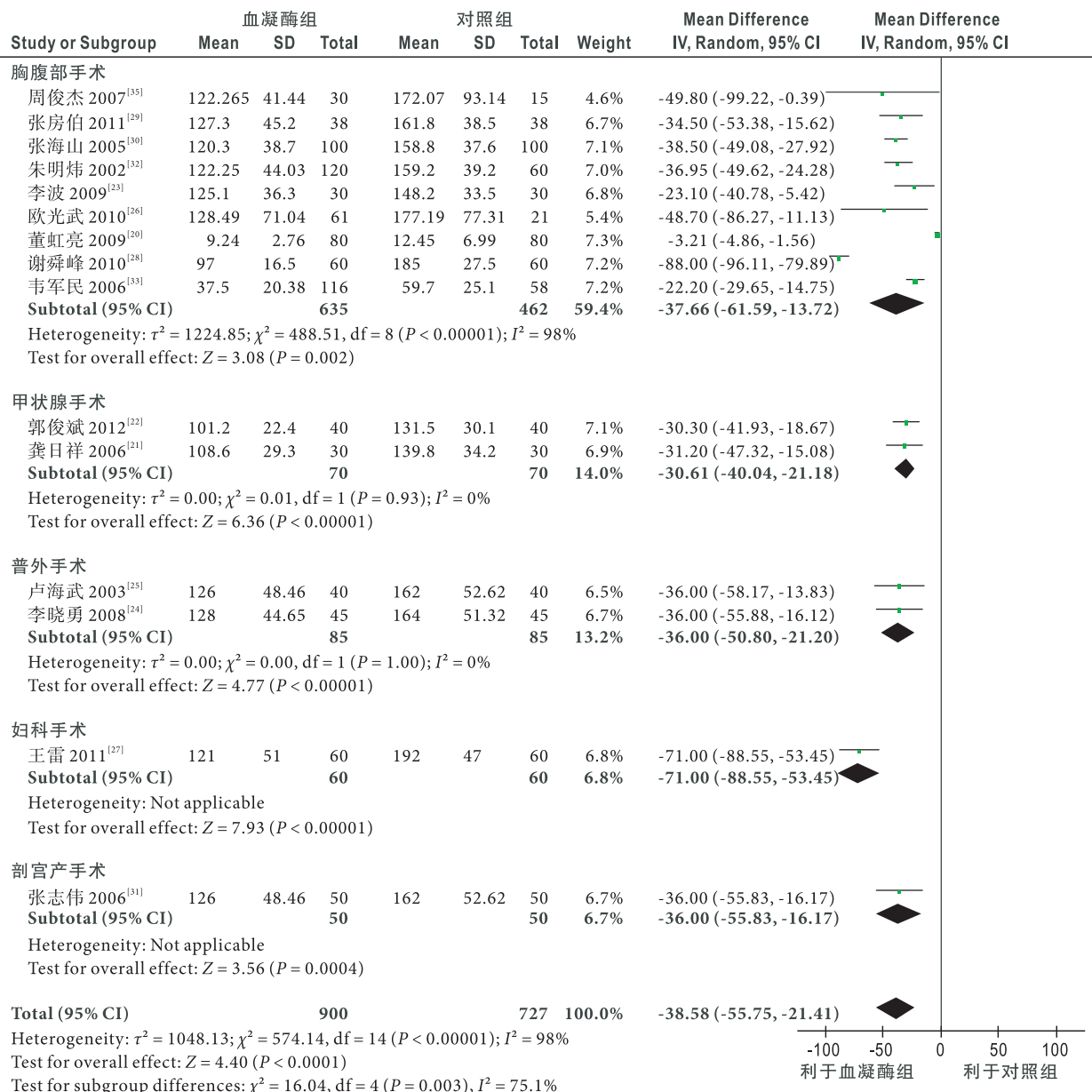


图 2 蛇毒血凝酶组与对照组手术切口止血时间比较的 Meta 分析

聚合形成纤维蛋白多聚体,促进止血效应<sup>[10,36,37]</sup>。但不同蛇毒血凝酶侧重的凝血步骤不同,促进纤维蛋白原肽链释放的先后顺序也不同。本研究结果与原始纳入文献中的结果一致,并支持之前关于巴曲亭在腹部手术中的止血作用的 Meta 分析结果,进一步证实了蛇毒血凝酶的止血效果,加速伤口的止血进程,同时减少单位面积出血量。

蛇毒血凝酶只在损伤的血管周围促进血小板聚集形成白色血栓,却不激活纤维蛋白稳定因子 F<sub>13</sub>,即破损部位形成的纤维蛋白多聚体在体内一定时间后降解,并不会引起弥散性血管内凝血<sup>[9]</sup>。我

们的 Meta 分析发现蛇毒血凝酶组的术后第一天的 APTT、TT 和 FIB 值与对照组相比并无统计学差异,但平均 PT 值却缩短了 0.37s,且该差异具有统计学意义。PT 值反应外源性凝血是否正常,本研究分析发现的具有统计学意义的缩短反而证实了蛇毒血凝酶确实只在血管损伤部位与组织中的磷脂组织相互作用进而促进止血进程。此外,PT 值比正常范围缩短 5 秒以上才被认为是异常的<sup>[38]</sup>,且原始研究中患者术后第一天的 PT 值均在正常范围内,因此,我们推测该差异不会对患者正常的凝血功能产生影响。大剂量的蛇毒血凝酶(5 000 ~ 10 000 U)才可能引

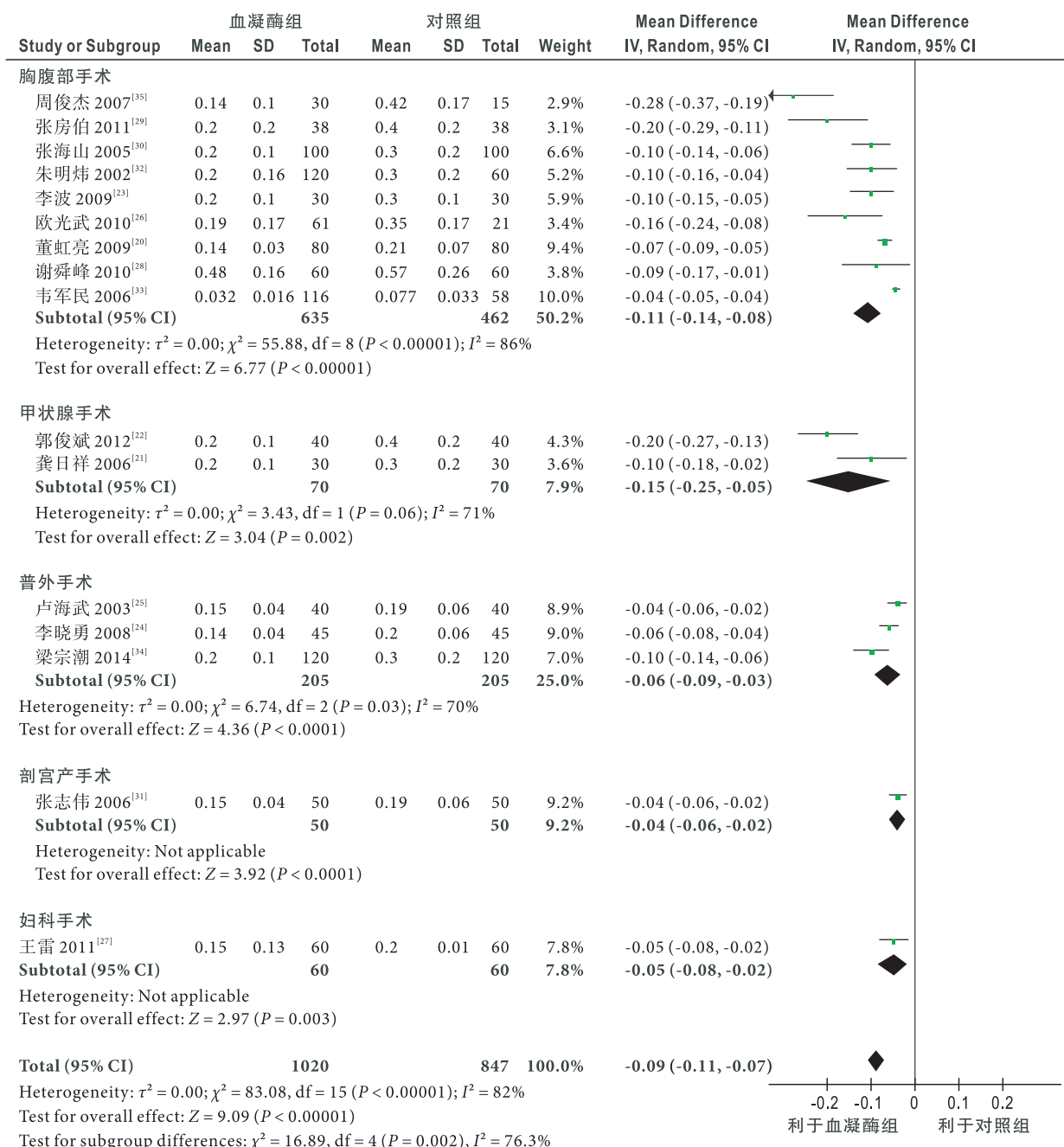


图 3 蛇毒血凝酶组与对照组手术切口单位面积失血量比较的 Meta 分析

起血液中的纤维蛋白原降低,血液黏度和凝血性下降,产生抗凝溶血的风险<sup>[15,39]</sup>,而我们的原始研究中的血凝酶的使用剂量在 1 ~ 2 U 范围内,不存在溶血风险。这些均可说明小剂量的使用蛇毒血凝酶并不会对患者的凝血功能产生影响,的确是一种安全高效的止血剂。

本次 Meta 分析纳入研究间存在一定的异质性,分析其原因可能为: 测量指标只评估血凝酶在手术切口上的止血作用,手术过程中其他部位是否出血、手术切口的大小、患者体质的因素都可能对凝血功能产生引起影响,这些都可能带来一定的异质性; 不同研究所用蛇毒类血凝酶生产商不同,剂量用法不同; 不同研究计量手术切口出血量的方

法可能存在差异; 纳入研究患者的年龄、性别存在差异。

本研究的局限性: 纳入研究均为来自中国,这可能会影响本研究结论的外推性; 在亚组分析中,我们仅对不同手术类型进行了亚组分析,而各纳入研究的凝血酶的剂量或类型也不同,我们并未进一步进行其他的亚组分析。

综上所述,当前证据显示蛇毒血凝酶是一种高效安全的止血剂,不仅可缩短手术切口的止血时间,减少切口单位面积出血量,不会对患者的凝血功能产生明显影响受纳入研究的数量和质量限制,本研究结论尚需进一步开展更多高质量研究进行验证。

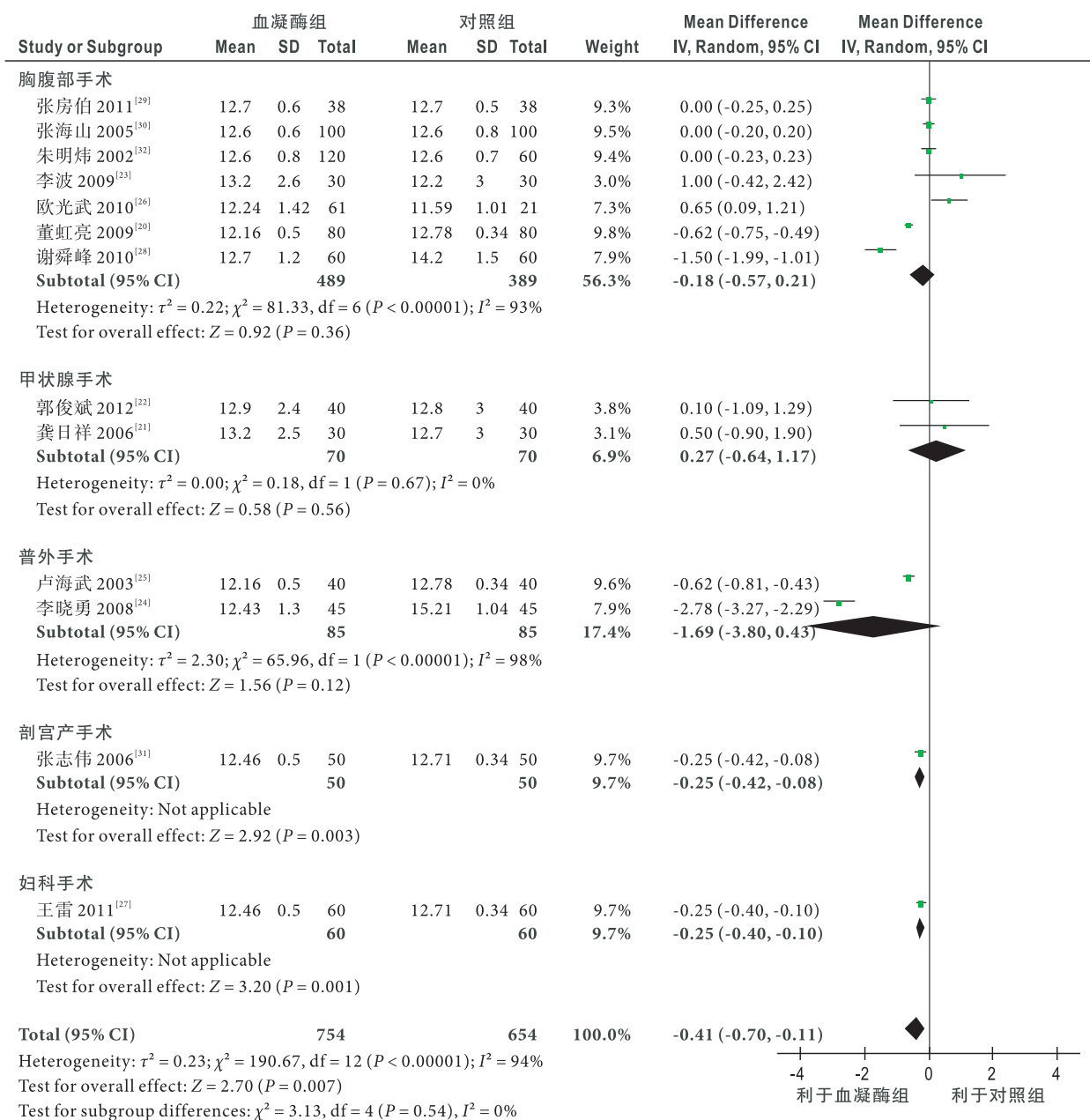


图 4 蛇毒血凝酶组和对照组术后第 1 天凝血酶原时间(PT)比较的 Meta 分析

表3 蛇毒血凝酶组和对照组其他凝血功能指标的 Meta 分析

凝血功能指标	亚组	MD	95%CI	P 值
APTT	胸腹部手术	-0.06	(-1.33 ,1.21)	0.93
	甲状腺手术	-0.99	(-4.37 ,2.40)	0.57
	普外手术	-0.85	(-5.52 ,3.83)	0.72
	剖宫产手术	1.64	(1.12 ,2.16)	<0.000 01
	妇科手术	0.64	(0.16 ,1.12)	0.009
	总体效应	0.13	(-0.66 ,0.91)	0.75
TT	胸腹部手术	-0.29	(-1.33 ,0.75)	0.59
	普外手术	-1.19	(-4.35 ,1.96)	0.46
	剖宫产手术	0.93	(0.77 ,1.09)	<0.000 01
	妇科手术	-0.51	(-0.61 , -0.41)	<0.000 01
	总体效应	-0.30	(-0.82 ,0.22)	0.26
FIB	胸腹部手术	-0.03	(-0.10 ,0.04)	0.42
	普外手术	-0.21	(-0.46 ,0.05)	0.11
	甲状腺手术	0.10	(-0.21 ,0.41)	0.53
	剖宫产手术	-1.07	(-1.23 , -0.91)	<0.000 01
	妇科手术	0.02	(-0.12 ,0.16)	0.78
	总体效应	-0.11	(-0.30 ,0.08)	0.26

## 参考文献

- 袁军华, 王隽. 电刀的性能及临床应用. 实用医技杂志, 2003, 10(6): 626-626.
- 裘法祖, 裘华德. 普通外科手术的发展及展望. 岭南现代临床外科, 1997, 2(1): 1-5.
- 陆松春. 介绍几种实用腹部手术中的止血方法. 浙江临床医学, 2002, 4(9): 641-641.
- 纪成. 纱垫填塞法治疗腹部手术大出血疗效分析. 河北医学, 2013, 19(1): 104-106.
- 纪光伟, 吴远志, 黄安, 等. 高频电刀对腹部切口愈合影响的临床研究. 腹部外科, 2003, 16(5): 288-289.
- 郑颖, 沈居仁, 范泉水. 蛇毒血凝酶的比较. 蛇志, 2008, 20(3): 218-219.
- 李树昌, 孙录. 立止血的药理与临床应用. 中国药房, 1994, 5(4): 34.
- 吕慧敏, 李长龄, 董金婵, 等. 尖吻蝮蛇凝血酶的止血作用及其作用机制的研究. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(4): 883-885.
- 金有豫. 注射用血凝酶及其止血作用机制. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(6): 6.
- 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. 中国医药导报, 2011, 8(11): 47-49.
- Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(7): 1524-1528.
- 黄仲义. 白眉蛇毒血凝酶与血凝酶的对比. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(7): 585-587.
- 许伟国, 乐宏元. 白眉蝮蛇毒有效成分促凝血作用的药理研究. 中国医药工业杂志, 1993, 24(10): 460-462.
- 康佐文, 时凯, 黄国章. 立止血的研制历史及其应用概况. 蛇志, 2000, 12(4): 62-64.
- 欧光武, 李威. 尖吻蝮蛇类凝血酶的研究现状. 中国医药导报, 2010, 7(12): 9-11.
- 金丽君, 周宏斌. 注射用白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道出血320例临床观察. 中国基层医药, 2008, 15(2): 319-320.
- 高若飞, 王琪. 奥美拉唑联合血凝酶胃内注入治疗小儿上消化道出血72例. 航空航天医药, 2010, (5): 726-726.
- 吴泰相, 谢灵遐, 卓奇. 立芷雪治疗内科性疾病出血的疗效和安全性系统评价. 中国循证医学杂志, 2005, 5(10): 747-766.
- Lodha A, Kamaluddeen M, Akierman A, et al. Role of hemocoagulase in pulmonary hemorrhage in preterm infants: a systematic review. *Indian J Pediatr*, 2011, 78(7): 838-844.
- 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. 现代预防医学, 2009, 36(20): 3993-3994.
- 龚日祥, 罗书画, 向庆龄. 巴曲亭在甲状腺术中的应用. 华西药理学杂志, 2006, 21(6): 610-611.
- 郭俊斌, 马振栋. 巴曲亭在甲状腺术中的止血效果及对凝血功能影响的应用体会. 中国现代药物应用, 2012, 6(21): 4-5.
- 李波, 张万福, 罗开元. 血凝酶注射液在胃癌根治术中止血作用效果观察. 昆明医学院学报, 2009, 30(12): 105-107.
- 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. 中国综合临床, 2008, 24(8): 826-827.
- 卢海武, 林少芒, 邵子力, 等. 巴曲亭—蛇毒血凝酶在普通外科手术中的应用研究. 血栓与止血学, 2003, 9(1): 18-20.
- 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. 现代生物医学进展, 2010, 10(2): 274-276.
- 王雷. 注射用白眉蛇毒血凝酶在妇科手术中的应用. 河北医药, 2011, 33(3): 377-378.
- 谢舜峰, 杨填, 孙淑明, 等. 尖吻蝮蛇凝血酶对腹部手术切口止血的有效性及其安全性临床研究. 中国医药, 2010, 5(6): 545-547.
- 张房伯. 蛇毒血凝酶在腹部手术中的应用研究. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19(3): 443-444.
- 张海山, 房学东, 张海燕, 等. 巴曲亭在胃癌和直肠癌根治术中的应用. 中国现代手术学杂志, 2005, 9(4): 296-298.
- 张志伟, 韩瑞花. 蛇毒血凝酶在剖宫产术中的应用. 实用医技杂志, 2006, 13(6): 953-954.
- 朱明炜, 曹金铎. 蛇毒血凝酶在腹部手术止血作用以及对凝血功能的影响. 中华外科杂志, 2002, 40(8): 581-584.
- 韦军民, 朱明炜, 张忠涛, 等. 尖吻蝮蛇凝血酶对腹部手术切口止血作用的有效性和安全性. 中国新药杂志, 2006, 16(14): 1126-1129.
- 梁宗潮, 梁丹茹. 巴曲亭在胆道手术中的应用. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(4): 360-362.
- 周俊杰, 黄宗海, 俞金龙, 等. 注射用尖吻蝮蛇凝血酶 a 期临床应用研究. 南方医科大学学报, 2007, 27(5): 644-646.
- 於东辉, 步秀云, 张远, 等. 立止血对血液的作用及毒性研究. 北京医科大学学报, 1994, 26: 257-260.
- 王丽. 儿科药理学与药物治疗学. 北京: 北京医科大学出版社, 2002: 68.
- 王鸿利. 试验诊断学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 107-109.
- 康佐文, 时凯, 黄国章. 立止血的研制历史及其应用概况. 蛇志, 2000, 12(4): 62-64.

收稿日期: 2015-07-23 修回日期: 2015-10-26  
 本文编辑: 樊斯斯、张永刚