

### 3 种蛇毒类凝血酶制剂在外科手术的止血作用和经济学研究

陈赫军, 李洁, 何芳, 董维森, 孙志毅 (哈励逊国际和平医院, 河北 衡水 053000)

[摘要] 目的:探讨 3 种蛇毒类凝血酶制剂在外科手术的止血有效性,并进行经济学分析,为临床选择最佳止血方案提供依据。方法:回顾性抽取 2015 年 1 月—2016 年 1 月在某院骨科腰椎手术及四肢骨折内固定术选用单一止血药注射用白眉蛇毒血凝酶(邦亭)、蛇毒血凝酶注射液(速乐涓)和注射用矛头蛇毒血凝酶(巴曲亭)的手术病例 303 例进行临床疗效和经济学研究。结果:邦亭、速乐涓和巴曲亭在腰椎手术及四肢骨折内固定术的止血临床有效率分别为 76.31%, 81.08%, 75.00% 和 72.13%, 76.92%, 73.33%, 两两比较均无统计学差异( $P>0.05$ )。不良反应发生率比较,差异性无统计学意义( $P>0.05$ )。采用最小成本分析法进行经济学分析,3 组患者除蛇毒血凝酶制剂费用和处理不良反应费用外的所有费用基本相等。邦亭组、速乐涓组和巴曲亭组及处理不良反应的费用在腰椎手术及四肢骨折内固定术分别为 384.7, 451.1, 189.1, 443, 506.1, 1223.4 元, 两两比较结果显示,邦亭组与速乐涓组比较均无显著性差异( $P>0.05$ ),巴曲亭组分别与邦亭组与速乐涓组比较均存在显著性差异( $P<0.05$ )。结论:注射用白眉蛇毒血凝酶(邦亭)和蛇毒血凝酶注射液(速乐涓)用于腰椎手术及四肢骨折内固定术中止血的经济性明显优于注射用矛头蛇毒血凝酶(巴曲亭)。

[关键词] 蛇毒类凝血酶;外科手术;切口止血;最小成本法

[中图分类号] R969.3 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2017)17-1735-04 DOI:10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2017.17.18

### Hemostatic effects and economics study of three different snake venom thrombin-like enzyme (SVTLE) preparations for surgery patients

CHEN He-jun, LI Jie, HE Fang, DONG Wei-sen, SUN Zhi-yi (Harrison International Peace Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

**ABSTRACT:OBJECTIVE** To study the hemostatic effect and economics of three different snake venom thrombin-like enzyme (SVTLE) preparations for surgery patients. **METHODS** Totally 303 patients received lumbar spine surgery and limb fracture internal fixation surgery were enrolled from January 2015 to January 2016, all patients had only one of hemocoagulase for injection (Bangting), hemocoagulase injection (Sulejuan) or hemocoagulase bothrops atrox for injection (Baquiting). Clinical efficacy and economics of the above SVTLE preparations were investigated. **RESULTS** Effective rates of Bangting, Sulejuan and Baquiting in patients received lumbar spine surgery and limb fracture internal fixation surgery were 76.31%, 81.08%, 75.00% and 72.13%, 76.92%, 73.33%, respectively. No significant difference was observed in effective rate or in rate of adverse drug reactions( $P>0.05$ ). Economic analysis was performed by using the minimum cost analysis, except for expenses for hemocoagulase preparations and treatments against adverse reactions, the other costs were substantially equal in three groups. Drug costs of Bangting, Sulejuan and Baquiting were 384.7 yuan, 451 yuan, 189.1 yuan and 443 yuan, 506.1 yuan, 1223.4 yuan respectively in patients received lumbar spine surgery and limb fracture internal fixation surgery. The results of statistical comparisons showed no significant difference between Bangting group and Sulejuan group ( $P>0.05$ ), but significant difference between Baquiting group and Bangting group or Sulejuan group ( $P<0.05$ ). **CONCLUSION** The economics of hemocoagulase for injection (Bangting) and hemocoagulase injection (Sulejuan) are obviously superior to those of hemocoagulase bothrops atrox for injection (Baquiting) in patients received lumbar spine surgery and limb fracture internal fixation surgery.

**KEY WORDS:** snake venom thrombin-like enzyme; surgery; incision bleeding; minimum cost analysis

外科出血是临床医生行外科手术中的主要困扰之一,合理使用止血药物能减少外科出血。蛇毒类凝血酶制剂是一种动物来源的蛋白酶类止血药,具有毒性低、起效快、药效持久等优点,是近年来临床应用较为广泛的止血类药物<sup>[1]</sup>。循证医学研究显

示,蛇毒类凝血酶用于外科手术切口止血和消化道出血的有效率显著优于酚磺乙胺、卡络磺钠、维生素 K 等止血药物<sup>[2-3]</sup>。注射用白眉蛇毒血凝酶(邦亭)、蛇毒血凝酶注射液(速乐涓)和注射用矛头蛇毒血凝酶(巴曲亭)是应用较多的 3 种蛇毒类凝血酶制剂。

[作者简介] 陈赫军,男,本科,主管药师,研究方向:医院药学、临床药学,电话:0318-2181239, E-mail:2035055895@qq.com [通讯作者] 董维森,男,本科,主管药师,研究方向:医院药学、临床药学,电话:0318-2181239, E-mail:343306104@qq.com

由于临床上市的蛇毒类凝血酶品种较多,可选择用药方案较多,相关药效比较或经济学研究相对较少,给临床用药选择带来一定困惑。本文对此 3 种常用蛇毒类凝血酶制剂(邦亭、速乐涓和巴曲亭)对骨科腰椎手术及四肢骨折内固定术术后止血效果进行对比分析,并应用最小成本分析法进行经济学研究,为临床选择药物提供参考。

### 1 资料与方法

1.1 资料来源 回顾性分析 2015 年 1 月-2016 年 1 月我院骨科腰椎手术及四肢骨折内固定术选用蛇毒凝血酶制剂的手术病例资料。(1)纳入标准:术前和术中除蛇毒凝血酶制剂外未使用其他止血药;年龄 $\geq 18$ 岁;肝肾功能正常;既往无抗凝血药物用药史;凝血功能基本正常。(2)排除标准:有血栓或出血病史;糖尿病患者血糖控制不佳者;血脂异常及凝血功能超过正常值上限 1.5 倍者;肝、肾功能异常者;血小板异常者;妊娠及哺乳期者。依据蛇毒凝血酶制剂类别分为 3 组:邦亭组、速乐涓组和巴曲亭组,3 组患者两种手术的一般资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。

1.2 药品及给药方法 注射用白眉蛇毒凝血酶(商品名邦亭,1 单位/支,锦州奥鸿药业有限公司,35.1 元/支),蛇毒凝血酶注射液(商品名速乐涓,1 单位/支,合肥兆科药业有限公司,45.1 元/支),注射用矛头蛇毒凝血酶(商品名:巴曲亭,2 单位/支,蓬莱诺康药业有限公司,国药准字:H20051840,88.2 元/支)。

患者在术前 3 d 停用一切抗凝血药物,邦亭和速乐涓每次用药剂量为 1 单位,巴曲亭每次用药剂量为 2 单位,所有蛇毒凝血酶制剂均在使用前,用 0.9%氯化钠注射液 10 mL 溶解或稀释后,外周缓慢静注,分别于术前一天晚和术前 1 h 静注 1 次,术后继续使用 3 d。

1.3 观察指标 观察患者体温、血压、脉搏及呼吸等生命体征,及心肺检查和心电图检查,同时监测血常规、凝血功能及肝肾功能。观察患者住院期间发

表 1 3 组患者一般资料

Tab 1 General information of three groups

| 项目                              | 腰椎手术             |                  |                  | 四肢骨折内固定术         |                  |                  |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                 | 邦亭组              | 速乐涓              | 巴曲亭组             | 邦亭组              | 速乐涓              | 巴曲亭组             |
| 病例数/例                           | 38               | 37               | 42               | 61               | 65               | 60               |
| 性别(男/女)                         | 22/16            | 20/17            | 20/22            | 40/21            | 42/23            | 38/22            |
| 年龄/岁                            | 43.8 $\pm$ 6.5   | 45.1 $\pm$ 7.3   | 46.3 $\pm$ 7.5   | 45.2 $\pm$ 6.8   | 44.7 $\pm$ 5.9   | 45.2 $\pm$ 6.2   |
| 体重指数/kg $\cdot$ m <sup>-2</sup> | 23.8 $\pm$ 5.5   | 25.6 $\pm$ 6.1   | 24.3 $\pm$ 6.8   | 24.1 $\pm$ 5.4   | 25.6 $\pm$ 6.2   | 23.8 $\pm$ 6.1   |
| 麻醉方式(局麻/全麻)                     | 27/11            | 29/8             | 30/12            | 37/24            | 40/25            | 36/24            |
| 手术时间/min                        | 108.3 $\pm$ 25.2 | 110.5 $\pm$ 27.4 | 112.2 $\pm$ 26.4 | 121.7 $\pm$ 28.2 | 124.6 $\pm$ 31.5 | 126.7 $\pm$ 29.4 |
| 术中出血量/mL                        | 97.8 $\pm$ 17.2  | 106.6 $\pm$ 19.2 | 105.1 $\pm$ 17.4 | 110.5 $\pm$ 19.3 | 116.7 $\pm$ 20.5 | 117.4 $\pm$ 22.4 |
| 住院时间/d                          | 9.2 $\pm$ 3.6    | 8.7 $\pm$ 4.1    | 9.1 $\pm$ 2.5    | 10.3 $\pm$ 2.4   | 11.8 $\pm$ 2.7   | 11.3 $\pm$ 3.2   |

生的任何与药物相关的不良反应及不良事件,并对不良反应及不良事件进行相关性干预。

1.4 疗效评价标准 参考相关文献<sup>[4-5]</sup>,根据患者生命体征平稳,红细胞计数、血小板计数、血红蛋白及凝血功能指标在正常值范围内;术后创面敷料干燥无渗血;单位面积出血量减少率的百分率作为疗效评价标准。将疗效分为显效、有效和无效 3 级,显效:单位面积出血量减少率的百分率 $\geq 60\%$ ;有效:单位面积出血量减少率的百分率 20%~60%;无效:单位面积出血量减少率的百分率 $< 20\%$ ,总有效率(%) = (有效例数 + 显效例数) / 观察例数  $\times 100\%$ 。

1.5 成本计算 治疗成本包括手术费、材料费、治疗费、检查费、护理费和药品费用,其中药品费用,包括治疗药物费用、蛇毒凝血酶制剂费用和处理不良反应费用(包括在发生不良反应后给予干预药品费用、治疗费、检查费及增加的护理费用等)。由于每个患者的费用不完全一致,因此本文采用均数进行统计。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验,计数资料采用百分率(%)表示,组间差异性比较采用  $\chi^2$  检验。检验水准为 0.05。

### 2 结果

2.1 止血有效率 3 组患者两种不同手术的止血有效性详见表 2。两两比较经统,3 组患者两种不同手术的止血有效率比较均无统计学差异( $P > 0.05$ )。

2.2 安全性 邦亭组发生过敏性不良反应 4 例,1 例为四肢局部轻度皮疹,未经干预经观察反应减轻至消失,3 例给予地塞米松肌肉注射和马来酸氯苯那敏片及葡萄糖酸钙片口服后逐渐消失;速乐涓组发生 3 例不良反应,2 例为呼吸困难、气喘、胸闷等不适,吸氧后逐渐缓解,1 例为轻度头痛、头晕、烦躁等不适,未干预逐渐好转;巴曲亭组发生不良反应 5 例,其中过敏性反应 2 例,药物干预后逐渐消失,1

表 2 3 组止血有效率比较

Tab 2 Comparison of effective rate of hemostasis between three groups

| 项目     | 腰椎手术  |       |       | 四肢骨折内固定术 |       |       |
|--------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|
|        | 邦亭组   | 速乐涓组  | 巴曲亭组  | 邦亭组      | 速乐涓组  | 巴曲亭组  |
| 显效     | 10    | 13    | 9     | 18       | 20    | 16    |
| 有效     | 19    | 17    | 21    | 26       | 30    | 28    |
| 无效     | 8     | 7     | 10    | 17       | 15    | 16    |
| 总有效率/% | 76.31 | 81.08 | 75.00 | 72.13    | 76.92 | 73.33 |

例为轻度恶心、腹胀、暖气等不适,给予多潘立酮、硫糖铝等药物干预后好转,2 例为过敏性休克,给予肾上腺素皮下注射、地塞米松注射液静脉注射,同时辅助给予吸氧,心脏骤停者立即给予心肺复苏等干预措施,无死亡病例。邦亭组、速乐涓组和巴曲亭组不良反应发生率差异性比较无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3 最小成本分析 3 组患者的 2 种不同手术治疗成本见表 3。对 2 种不同手术的各组成本进行正态性检验,结果显示均符合正态性分布,采用参数检验。由于 3 组的止血有效率比较无统计学差异,因此采用最小成本法进行经济学(cost-minimisation analysis, CMA)分析。腰椎手术及四肢骨折内固定术中,邦亭组、速乐涓组和巴曲亭组及处理不良反应的费用分别为 384.7, 451, 1 189.1 元和 443, 506.1, 1 223.4 元,分别占总治疗成本的 3.65%, 4.25%, 10.29% 和 3.37%, 3.75%, 8.55%, 因此本研究只对 3 种蛇毒类凝血酶制剂及处理不良反应的费用进行经济学分析,暂不考虑其他费用。统计学检验提示,3 种蛇毒类凝血酶制剂在腰椎手术及四肢骨折内固定术的最小成本分别两两进行比较,结果显示,在腰椎手术方面,邦亭组与速乐涓组比较无显著性差异( $t=1.51, P > 0.05$ ),邦亭组与巴曲亭组比较存在显著性差异( $t=9.83, P < 0.01$ ),速乐涓组与巴曲亭组存在显著性差异( $t=9.02, P < 0.01$ );在四肢骨折内固定术方面,邦亭组与速乐涓组比较无显著性差异( $t=1.76, P > 0.05$ ),邦亭组与巴曲亭组比较存在显著性差异( $t=10.08, P < 0.01$ ),速乐涓组与巴曲亭组存在显著性差异( $t=9.98, P < 0.01$ )。

表 3 3 组患者治疗成本(元)

Tab 3 The treatment costs of three groups (yuan)

| 项目      | 腰椎手术           |                |                | 四肢骨折内固定术       |                |                |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|         | 邦亭组            | 速乐涓组           | 巴曲亭组           | 邦亭组            | 速乐涓组           | 巴曲亭组           |
| 手术费     | 1 625.7±125.7  | 1 588.4±131.6  | 1 635.7±129.4  | 3 594.6±236.4  | 3 604.8±225.3  | 3 642.8±232.4  |
| 材料费     | 3 126.9±241.5  | 3 275.5±235.9  | 3 208.4±244.2  | 3 578.6±236.5  | 3 715.4±241.8  | 3 744.2±238.7  |
| 治疗费     | 884.6±57.3     | 862.7±50.4     | 902.9±61.5     | 864.8±45.7     | 849.5±42.6     | 894.2±51.3     |
| 护理费     | 276.4±28.4     | 259.7±31.4     | 290.8±22.7     | 281.6±30.7     | 273.4±25.6     | 292.5±31.5     |
| 检查费     | 356.7±57.4     | 369.2±61.4     | 367.4±59.8     | 372.4±58.5     | 388.5±63.7     | 395.6±67.2     |
| 其他药品费用  | 3 874.6±247.3  | 3 795.3±287.5  | 3 941.7±301.4  | 4 015.3±321.4  | 4 163.7±352.6  | 4 089.2±561.3  |
| 蛇毒凝血酶费  | 291.5±35.7     | 388.6±41.7     | 880.5±72.4     | 330.2±45.8     | 427.6±58.9     | 902.7±77.4     |
| 处理不良反应费 | 93.2±16.3      | 62.4±12.5      | 308.6±42.7     | 112.8±19.3     | 78.5±15.4      | 320.7±22.4     |
| 合计      | 10 529.5±364.2 | 10 601.8±397.6 | 11 554.6±422.5 | 13 150.3±463.7 | 13 501.5±472.6 | 14 302.2±488.3 |

说明邦亭和速乐涓用于腰椎手术及四肢骨折内固定术中止血的经济性明显优于巴曲亭。

### 3 讨论

蛇毒类凝血酶是一类来自于蛇类的蛋白质类止血药,主要作用机制是降解纤维蛋白原,使其脱 A 肽生成纤维蛋白 I 单体和其多聚体,完成蛋白原的第一步水解<sup>[6]</sup>。目前市售的蛇毒类凝血酶制剂,虽然都以蛇毒凝血酶为主要成分,但蛇毒来源和组分有较大差异,其中邦亭(注射用白眉蛇毒凝血酶)来自于长白山的白眉蝮蛇,速乐涓(蛇毒凝血酶注射液)来自于圆斑蝮蛇,巴曲亭(注射用矛头蛇毒凝血酶)来自于尖吻蝮蛇。文献报道,不同蛇毒来源类凝血酶制剂对纤维蛋白原作用情况有差异,速乐涓、巴曲亭只作用于纤维蛋白原的  $\alpha$  链,对  $\beta, \gamma$  链无作用;邦亭起初作用于纤维蛋白原的  $\beta$  链,对  $\alpha$  链作用较弱,随着时间的延长对  $\alpha$  链增强,对  $\gamma$  链无作用。相同反应条件下,蛇毒类凝血酶制剂作用纤维蛋白原的初速度:速乐涓  $>$  邦亭  $>$  巴曲亭;反应过程的速度:邦亭  $>$  巴曲亭  $>$  速乐涓<sup>[7]</sup>。赵姗姗等<sup>[8]</sup>对近年来学术期刊刊登的蛇毒类凝血酶制剂不良反应的个案报道进行研究,共纳入 69 例病例,结果显示,呼吸系统损害、全身性损害和心血管损害是主要的不良反应,多发生在首次用药 1~5 min 内,巴曲亭发生不良反应例数大于速乐涓和邦亭。文献报道的尖吻蝮蛇凝血酶引起的过敏性休克较多,蛇毒凝血酶注射液引起的低纤维蛋白原血症较多<sup>[9-10]</sup>,与本文研究结果基本一致。

最小成本分析法是常用的药物经济学方法之一,是各种治疗方案在证实安全性及有效性等同的

条件下,以成本为比较指标,数值小者为优<sup>[11]</sup>。本文研究显示,邦亭组、速乐涓组和巴曲亭组止血有效率两两比较均无显著性差异,说明 3 种蛇毒类凝血酶制剂的止血效果相当。尽管巴曲亭发生过敏性休克的例数较高,但不良反应发生率与邦亭和速乐涓无统计学差异,说明 3 种蛇毒类凝血酶制剂的安全性相当。因此,采用最小成本分析法进行药物经济学分析。考虑蛇毒凝血酶制剂费用占腰椎手术及四肢骨折内固定术总费用的比例较小,且本文主要评价 3 种蛇毒凝血酶制剂间的经济学,因此暂不考虑除蛇毒凝血酶制剂费用及处理蛇毒凝血酶制剂引发不良反应的费用之外的其他相关费用。邦亭组、速乐涓组和巴曲亭组在腰椎手术及四肢骨折内固定术的总费用分别为 384.7, 451, 1 189.1 元和 443, 506.1, 1 223.4 元,两两比较结果显示,邦亭和速乐涓用于腰椎手术及四肢骨折内固定术中止血的经济性明显优于巴曲亭。

综上所述,对于外科手术的围手术期止血治疗,注射用白眉蛇毒凝血酶(邦亭)、蛇毒凝血酶注射液(速乐涓)和注射用矛头蛇毒凝血酶(巴曲亭)的有效性和安全性相当,但是注射用白眉蛇毒凝血酶(邦亭)成本更低、经济性最佳。

#### 参考文献:

- [1] 陈孝平,吴在德. 蛇毒凝血酶研究进展和在临床应用安全性评价[J]. 重庆医学, 2011, 49(3): 27-29.
- [2] 杨亚琼,陈宁,郭建,等. 蛇毒类凝血酶用于外科手术切口有效性和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(11): 1309-1316.
- [3] 高红瑾,王少明,庄捷,等. 白眉蛇毒凝血酶治疗上消化道出血的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(6): 760-764.
- [4] 于洪儒,王洪新,贾振庚,等. 注射用白眉蛇毒凝血酶对外科手术切口的止血效果[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(1): 106-108.
- [5] 周玉梅,周舰,张景宇. 尖吻蝮蛇凝血酶在泌尿外科手术中止血疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(1): 60-62.
- [6] 傅宏义,周磊. 蛇毒类凝血酶的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(4): 245-247.
- [7] 崔亮亮,孙东,石皎,等. 不同蛇毒类凝血酶制剂对纤维蛋白原的作用[J]. 药物生物技术, 2014, 21(1): 53-56.
- [8] 赵姗姗,李静. 注射用蛇毒类凝血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.
- [9] 孟景晔,骆子义,朱惠敏,等. 蛇毒凝血酶引起低纤维蛋白原血症 6 例[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(4): 446-447.
- [10] 龚泉,李江龙,白自秀,等. 注射用尖吻蝮蛇毒凝血酶致过敏性休克 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(7): 667.
- [11] 朱玉芬,王玉. 香丹注射液与丹参川芎嗪注射液治疗冠心病不稳定型心绞痛的最小成本分析[J]. 中国药房, 2016, 27(17): 2312-2314.

[收稿日期]2016-10-18

#### (上接第 1734 页)

- [10] Knoll GA, Fergusson D, Chasse M, *et al.* Ramipril versus placebo in kidney transplant patients with proteinuria: A multi-centre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2016, 4(4): 318-326.
- [11] Mandelbrot D, Alberu J, Barama A, *et al.* Effect of ramipril on urinary protein excretion in maintenance renal transplant patients converted to sirolimus[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(3): 121.
- [12] Salzberg DJ, Karadsheh FF, Haririan A, *et al.* Specific management of anemia and hypertension in renal transplant recipients: influence of renin-angiotensin system blockade[J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39(1): 1-7.
- [13] Philipp T, Martinez F, Geiger H, *et al.* Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET[J]. *Nephrol Dialysis Transplant*, 2010, 25(3): 967-976.
- [14] Nouri-Majalan N, Ghafari a and moghaddasi S. effect of angiotensin II type-1 receptor blockers on stable allograft kidneys: prospective randomized study[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(7): 2832-2834.
- [15] Rashtchizadeh N, Aghaeishahsavari M, Argani H, *et al.* Enalapril and losartan affect lipid peroxidation in renal transplant

recipients with renin-angiotensin system polymorphisms[J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(3/4): 194-200.

- [16] Paoletti E, Cassottana P, Amidone M, *et al.* ACE inhibitors and persistent left ventricular hypertrophy after renal transplantation: a randomized clinical trial[J]. *Am J Kid Dis*, 2007, 50(1): 133-142.
- [17] Andres A, Morales E, Morales JM, *et al.* Efficacy and safety of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in hypertension after renal transplantation: a randomized multicenter study[J]. *Transplant Proc*, 2006, 38(8): 2419-2423.
- [18] Hernandez D, Lacalzada J, Salido E, *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: Role of ACE gene polymorphism[J]. *Kidney Int*, 2000, 58(2): 889-897.
- [19] Beckingham IJ, Woodrow G, Hinwood M, *et al.* A randomized placebo-controlled study of enalapril in the treatment of erythrocytosis after renal transplantation[J]. *Nephrol Dialysis Transplant*, 1995, 10(12): 2316-2320.
- [20] HOU Fan-fan, ZHANG Xun, ZHANG Guo-hua, *et al.* Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(2): 131-140.

[收稿日期]2016-11-22