

# 蛇毒血凝酶在腹部手术中止血作用的系统评价

王 君<sup>1</sup> 冯晓燕<sup>2</sup> 王 宇<sup>2</sup>

1. 江苏省邳州市中医院普通外科, 江苏邳州 221300; 2. 江苏省邳州市中医院循证医学教研室, 江苏邳州 221300

**[摘要]** 目的 评价蛇毒血凝酶在腹部手术中止血作用的有效性和安全性。方法 采用 RCT 法或采用盲法进行分析。研究对象均为腹部手术患者, 术后全部进行随访。分为血凝酶组和对照组。测量术中切口出血量、术中切口单位面积出血量、术后凝血酶原时间。对纳入研究的结果采用 RevMan 4.2.10 软件进行 Meta 分析。结果 经筛选最终纳入 3 篇 RCT 进行分析, 共 340 例腹部手术患者。Meta 分析显示: 血凝酶组与对照组相比, 在术中出血量和术中单位面积出血量的差异有统计学意义, 两组术后凝血酶原时间比较差异无统计学意义。结论 腹部手术中应用蛇毒血凝酶是有效安全的。

**[关键词]** 血凝酶; 腹部手术; 有效性; 安全性; Meta 分析

**[中图分类号]** R969 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-0616 (2012)16-16-03

## A systematic review of the efficacy and safety of hemocoagulase in abdominal operation surgery

WANG Jun<sup>1</sup> FENG Xiaoyan<sup>2</sup> WANG Yu<sup>2</sup>

1. Department of General Surgery, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pizhou City, Pizhou 221300, China; 2. Evidence-Based Medicine Teaching and Research Room, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pizhou City, Pizhou 221300, China

**[Abstract] Objective** To assess the efficacy and safety of hemocoagulase in abdominal operation surgery. **Methods** RCT method or blinded analysis was used. The subjects were the patients with abdominal surgery, and all were followed-up postoperative. They were divided into hemocoagulase group and control group. The amount of intraoperative wound bleeding, intraoperative incision per unit area of bleeding, postoperative prothrombin time were measured. The results were analyzed by RevMan 4.2.10 software. **Results** 3 trials never reported blind method and not described random allocation concealment method. Statistical differences were found in the hemorrhagic and hemorrhagic volume per square unit, no statistical differences were found in PT for two groups. **Conclusion** Hemocoagulase is effective in preventing and treating bleeding during abdominal operation and without PT complication.

**[Key words]** Hemocoagulase; Abdominal operation surgery; Efficacy; Safety; Meta analysis

蛇毒血凝酶(巴曲亭)是从巴西矛头蛇毒中提取的酶性止血剂, 主要用于治疗出血性疾病或出血状态, 特别是毛细血管出血<sup>[1]</sup>。本研究对近年来在腹部手术中应用血凝酶的随机对照试验(randomized controlled trails, RCTs)进行 Meta 分析, 现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

研究对象均为腹部手术患者, 采用 RCT 法或采用盲法进行分析, 术后全部进行随访。分为血凝酶组和对照组。排除既往有腹部手术史, 术前接受抗凝或溶栓辅助治疗, 测量术中切口出血量、术中切口单位面积出血量、术后凝血酶原时间。

#### 1.2 检索策略

检索的数据库有: Pubmed (1976 ~ 2011)、Embase (1982 ~ 2011)、Cochrane library (2009 年第 3 期)、中国医学文献数据库(CBM 1989 ~ 2011)、中文科技期刊全文数据库(CSJD 1989 ~ 2011)、中国期刊全文数据库(CJFD 1994 ~ 2011), 手工检索《中国循证医学杂志》、《癌症》和《中国肿瘤》等。中文检索词: 蛇毒血凝酶, 血凝酶, 凝血功能, 止血, 腹部手术, 腹

部术后并发症等<sup>[2-7]</sup>。英文检索词: reptilase, hemocoagulase, coagulation function, hemostasis, abdominal complication, abdominal surgery 等。

#### 1.3 纳入研究的筛选及质量评价

(1) 随机方法: 随机方法正确, 随机方法不清楚, 随机方法不正确; (2) 随访, 有无失访; (3) 盲法: 盲法正确, 盲法不清楚, 盲法不充分。评价文献质量分 3 个等级: A 级(低度偏倚), 所用评价指标正确; B 级(中度偏倚), 有一项或一项以上指标未描述; C 级(高度偏倚), 有一项或一项以上指标不正确或未使用。

#### 1.4 统计学处理

采用 RevMan4.2.10 统计软件进行 Meta 分析。

### 2 结果

#### 2.1 纳入研究的情况

初检获得 17 篇文献, 排除未达到纳入标准的文献, 最终纳入 3 篇 RCTs 文献<sup>[5-7]</sup>。朱明炜等<sup>[5]</sup>把甘露醇作为对照组试验进行独立的研究, 董虹亮等<sup>[6-7]</sup>分别把生理盐水作为对照组进行试验研究。各研究的患者全部得到随访, Meta 分析将 3 个研究按照 3 个独立的试验组处理。见表 1。

表2 对纳入研究数据特征的分析

作者	年份	干预措施	切口出血量 (g)	切口单位面积出血量 (g/cm)	术后凝血酶原时间 (s)
朱明炜等	2002	血凝酶组	9.60 ± 2.08	0.20 ± 0.10	12.60 ± 0.80
		对照组	12.50 ± 5.40	0.30 ± 0.20	12.60 ± 0.70
董虹亮等	2009	血凝酶组	9.24 ± 2.76	0.14 ± 0.03	12.16 ± 0.05
		对照组	12.45 ± 6.99	0.21 ± 0.07	12.78 ± 0.34
李波等	2009	血凝酶组	8.09 ± 2.40	0.20 ± 0.10	13.20 ± 2.60
		对照组	13.4 ± 4.80	0.30 ± 0.10	12.20 ± 3.00

Review: 腹部切口凝血酶有效性和安全性的系统评价  
 Comparison: 01 凝血酶组versus对照组  
 Outcome: 01 切口出血量

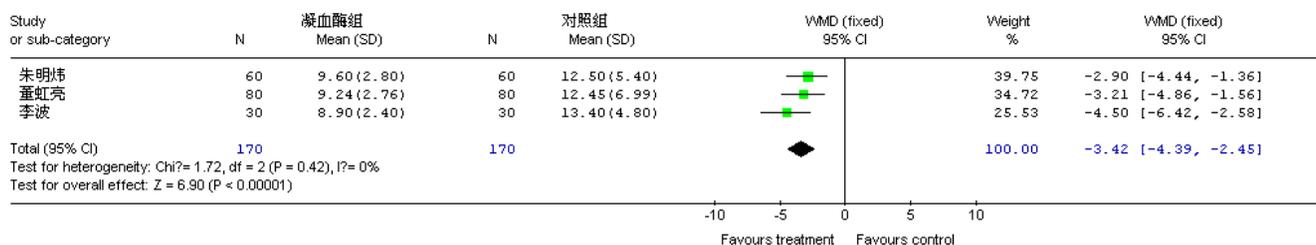


图1 术中切口出血量的比较

Review: 腹部切口凝血酶有效性和安全性的系统评价  
 Comparison: 01 凝血酶组versus对照组  
 Outcome: 02 切口单位面积出血量

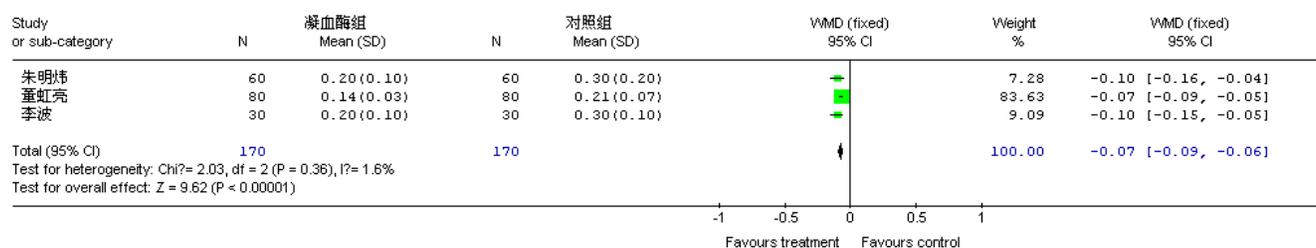


图2 术中切口单位面积出血量

Review: 腹部切口凝血酶有效性和安全性的系统评价  
 Comparison: 01 凝血酶组versus对照组  
 Outcome: 03 术后凝血酶原时间

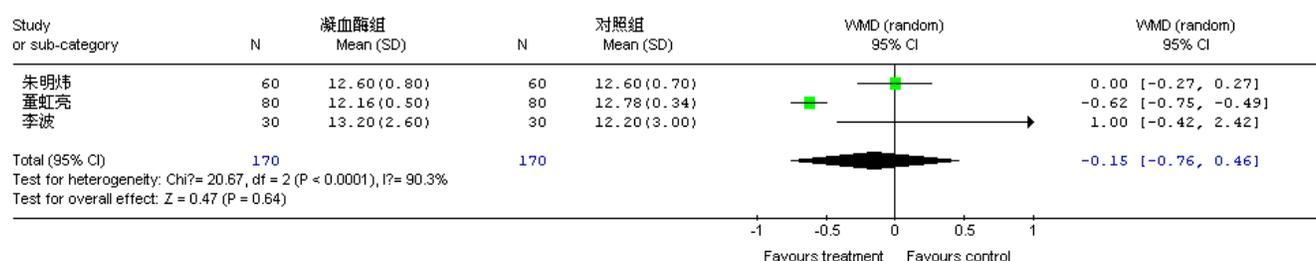


图3 术后凝血酶原时间的比较

表1 纳入研究的证据等级评价

作者	年份	证据等级	患者数	随机方法	随访	盲法
朱明炜等	2002	B	120	未描述	随访	未描述
董虹亮等	2009	B	160	未描述	随访	未描述
李波等	2009	B	60	未描述	随访	未描述

2.2 对凝血酶有效性和安全性的Meta分析

采用Cochrane协助网提供的RevMan 4.2.10分析软件,对腹部术中切口出血量和术中单位面积出血量数据进行分析。见表2。

2.2.1 术中切口出血量 3个研究间无异质性( $P=0.42$ ,  $I^2=0%$ ),采用固定效应模型。凝血酶组与对照组在术中切口出血量方面比较,差异有统计学意义( $WMD=-3.42$ , 95% CI:  $-4.39 \sim -2.45$ )。即凝血酶对腹部切口出血有较好的止血作用。见图1。

2.2.2 术中切口单位面积出血量 3个研究间无异质性( $P=0.36$ ,  $I^2=1.6%$ ),采用固定效应模型。凝血酶组与对照组的切口单位面积出血量比较,差异有统计学意义( $WMD=-0.07$ , 95% CI:  $-0.09 \sim -0.06$ ),即凝血酶对腹部切口良好的止血效果。见图2。

(下转第20页)

性,具有防腐、减少渗出以及持续的消毒作用,可促进尖周感染病灶的修复与根尖的闭合,对组织液、脂肪和细菌产物能缓慢释放碘并发挥较强杀菌作用,且对组织无刺激性,在控制急、慢性根管炎症中均能起到一定的作用。(2)氢氧化钙具有强碱性,pH值为9~12,能中和炎性物质产生的酸性产物以达到抑菌、消除炎症和减轻疼痛作用<sup>[5]</sup>,其碱性作用对密集于成牙本质细胞的碱性磷酸酶的水活化有利,可激活碱性磷酸酶而促进硬组织的形成,从而能促进根尖钙化,诱导骨组织再生。钙离子还可以与牙本质中羟基磷灰石反应形成磷酸钙晶体,封闭牙本质小管,减少细菌存在。超充进入根尖周区的 Vitapex 糊剂能够诱导牙周组织中成牙骨质细胞,促进根尖周病变组织的重建<sup>[6]</sup>。Vitapex 除了抗菌消炎,促进骨组织生长的特性,还具有可吸收性。鉴于氢氧化钙的可吸收性,临床上一般不单独用来做恒牙的根充材料<sup>[7]</sup>,单独使用多用在乳牙根充或根尖诱导成形术上。两种糊剂适当的超充不但对根尖周组织有抗炎作用,而且可促进根尖周肉芽组织纤维化,及促进牙槽骨生长。

碘仿氧化锌丁香油糊剂,是在氧化锌丁香油汀糊剂中加入适量碘仿,可吸收根管内渗出物,对根尖周症状改善有一定的疗效;丁香油是对多数厌氧菌有不同程度的抑制作用,同时也具有一定的细胞毒性,在糊剂未凝固前可有微量的丁香油渗出根尖孔,这都刺激根尖周组织使根尖周组织毛细血管充盈,血管壁渗透性增加,导致炎性物质的渗出。

本研究通过对 Vitapex 糊剂、Cortisolomol 糊剂与碘仿氧化锌丁香油糊剂在一次性根管治疗的临床效果的比较显示, Vitapex

糊剂组治愈率为 91.2%, Cortisolomol 糊剂组治愈率为 90.0%,碘仿氧化锌丁香油糊剂治愈率为 79.1%,显示出在同等操作条件下 Vitapex 糊剂、Cortisolomol 糊剂比碘仿氧化锌丁香油糊剂有更好的疗效,是较为理想的根充材料。但根管充填的质量不仅取决于根充材料的性能,还要有过硬的技术操作。根管充填操作技术是根充材料得以封闭根尖的基础,因而要求临床医师行根管治疗时必须严格遵守临床操作技术,才能确保高质量的根管充填。

#### [参考文献]

- [1] 宁新丽. 一次性根管治疗术治疗急性牙髓炎的疗效观察 [J]. 河北医药, 2011, 33 (23): 3613-3614.
- [2] 赵德刚. 两种根充糊剂治疗乳牙根尖周炎的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2011, 9 (35): 392-393.
- [3] 吴士群. 联合应用不同根管充填糊剂治疗 224 例慢性根尖周炎临床观察 [J]. 中国现代医生, 2011, 49 (25): 46-47.
- [4] 李娇, 庄广慧. Cortisolomol 糊剂预防无症状死髓牙治疗期间急症的临床研究 [J]. 医学信息(中旬刊), 2011, 24 (6): 2304-2305.
- [5] 李新, 马科院. VITAPEX 糊剂治疗乳磨牙髓底穿通的疗效观察 [J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24 (12): 158-159.
- [6] 王兢兢. Vitapex 糊剂和氧化锌丁香油糊剂辅助治疗乳牙根尖周炎的比较 [J]. 中国医药指南, 2011, 9 (32): 118-120.
- [7] 韩其庆, 宋永海, 王志刚, 等. Vitapex 糊剂一次法根管治疗急性牙髓炎的临床研究 [J]. 中国医药指南, 2011, 9 (29): 267-269.

(收稿日期: 2012-06-05)

(上接第 17 页)

2.2.3 术后凝血酶原时间 3 个研究间有异质性 ( $P < 0.0001$ ,  $I^2=90.3\%$ ), 采用随机效应模型。血凝酶组与对照术后凝血酶原时间比较, 差异无统计学意义 ( $WMD=-0.15$ ,  $95\% CI: -0.76 \sim 0.46$ )。见图 3。

### 3 讨论

本研究对蛇毒血凝酶在腹部手术中止血作用的有效性和安全性作出系统评价, 从术中切口出血量和切口单位面积出血量上观察, 蛇毒血凝酶能够缩短血液凝血时间, 对腹部切口出血有较好的止血作用, 保证术野清晰, 提高手术成功率减少术中术后出血, 使患者获得最大收益。

此外, 蛇毒血凝酶不延长凝血酶原的时间, 对血小板的数量也没有影响, 未发现任何全身及局部不良反应, 无血栓形成, 表明蛇毒血凝酶具有良好的安全性, 是一种较为理想的止血药物<sup>[5]</sup>。

腹部手术大多数是手术创伤较大的腹腔肿瘤手术, 术前多有营养不良, 同时合并内毒素血症, 不仅增加肝脏负担, 而且抑制骨髓造血功能, 进一步影响凝血因子生成。另一方面手术创口愈合又增加了凝血因子的消耗, 患者多伴有不同程度的凝血功能障碍<sup>[6]</sup>。

蛇毒血凝酶能够促进血管破损处的血小板聚集, 形成血小板血栓, 加速血管皮损处的初期止血; 而在正常的血管内血凝酶对血小板没有聚集作用, 不存在血小板粘附, 因此在正常血

管内蛇毒血凝酶无凝血作用。值得提出的是, 蛇毒血凝酶只对毛细血管出血有较好的止血作用, 对于较大的动静脉出血仍需要结扎钳夹等外科方法处理<sup>[7]</sup>。

由于本系统评价纳入研究样本例数较少, 存在选择偏倚, 会影响到本系统评价结果的可靠性和全面性, 因此还需更多的 RCT 以增加论据的强度。

#### [参考文献]

- [1] Casrto HC, Zingali RB, Albuquerque MG. Snake venom thrombin-like enzymes: from reptiles to now [J]. Cell Mol Life Sci, 2004, 61: 843-856.
- [2] You WK, Choi WS, Koh YS, et al. Functional characterization of recombinant atroxobin, a snake venom thrombin-like enzyme, expressed from *Pichia pastoris* [J]. FEBS Lett, 2004, 571: 67-63.
- [3] 於东辉, 步秀云, 张远, 等. 立止血对血液的作用及毒性研究 [J]. 北京医科大学学报, 1994, 26 (4): 257-260.
- [4] 蒋朱明, 黄庭, 黎洁良, 等. 以证据医学的原理探讨谷氨酰胺双肽在肠外营养中的作用 [J]. 中国医学科学院报, 2000, 22 (5): 407-409.
- [5] 朱明炜, 曹金铨, 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.
- [6] 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): 435-437.
- [7] 李波, 张万福, 罗开元, 等. 血凝酶注射液在胃癌根治术中止血作用效果观察 [J]. 昆明医学院报, 2009, 30 (12): 105-107.

(收稿日期: 2012-05-15)