

真实世界中注射用矛头蝮蛇血凝酶 在外科应用的药物经济学

谭宝滢 任懋东 宣建伟*

【摘要】目的 评价注射用矛头蝮蛇血凝酶和注射用尖吻蝮蛇血凝酶应用于普外科和泌尿外科的疗效和经济学优势。方法通过回顾性数据库研究,获得注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭[®])和注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵[®])的疗效和成本数据,以估计总失血量(eTBL)为主要疗效指标,并采用最小成本法进行经济学分析。**结果** 巴曲亭组和苏灵组的eTBL分别为0.28 ml、0.31 ml,差异无统计学意义($P>0.05$);巴曲亭组和苏灵组的每人均次药费分别155.59元、336.71元,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭[®])应用于普外科和泌尿外科的经济性优于注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵[®])。

【关键词】 注射用矛头蝮蛇血凝酶; 普外科; 泌尿外科; 真实世界; 药物经济学

【中图分类号】 R973; R956 **【文献标识码】** A

Economic Evaluation of Hemocoagulase Bothrops Atrox for Injection for Surgery Application Based on the Real World

TAN Bao-Ying, REN Mao-Dong, XUAN Jian-Wei*

Health Economic Research Institute, School of Pharmacy, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

【Abstract】Objective To evaluate the therapeutic effects and economic advantage of hemocoagulase bothrops atrox for injection and hemocoagulase agkistrodon for injection used in general surgery and urological surgery. **Methods** A retrospective database analysis was conducted to obtain the effectiveness and cost data of hemocoagulase bothrops atrox for injection (Baquiting[®]) and hemocoagulase agkistrodon for injection (Suling[®]). The estimated total blood loss (eTBL) was used as the main therapeutic indexes, and economic analysis was performed using the cost minimization analysis. **Results** The eTBL of Baquiting group and Suling group was 0.28 ml and 0.31 ml, respectively, and there was no statistical difference between the 2 groups ($P>0.05$). The average drug costs per patient of Baquiting group and Suling group were ¥155.59 and ¥336.71, respectively, which was statistically significant ($P<0.001$). **Conclusion** Compared with hemocoagulase agkistrodon for injection (Suling[®]), hemocoagulase bothrops atrox for injection (Baquiting[®]) has similar clinical effects in reducing blood loss during general surgery and urological surgery.

【Key words】 Hemocoagulase Bothrops Atrox; General Surgery; Urological Surgery; Real World; Pharmacoeconomic Evaluation

出血及出血性疾病是人类极为常见的疾病之一,目前我国每年需要治疗出血的患者总数有900多万人以上,主要集中在部分内科科室、急诊室及手术科室。及时有效的止血是抢救生命的前提,而药物止血是治疗出血性疾病的重要措施之一^[1]。

近年来,蛇毒类血凝酶的广泛应用使得国内学者开始关注血凝酶类止血药物的经济学^[2-4]。国内的

药物经济学所采用的临床数据主要来源于已发表的临床研究,而研究显示蛇毒类血凝酶在防治各种原因的出血有较好的疗效和安全性,但这些研究的样本量较小(单组小于200例),研究质量偏低。

良好的临床疗效数据,是高质量药物经济学评估的基础。真实世界大数据研究的兴起,使得可基于医疗大数据,进行真实世界的疗效研究,同时收集

DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2020.03.002

作者单位: 中山大学药学院医药经济研究所, 广州 510006

*通信作者: 宣建伟, E-mail: xuanjw3@mail.sysu.edu.cn

药物经济学所需的成本数据, 具有更好的代表性^[5]。特别在当前国家对于医疗费用尤其药物控费越来越严格的背景下, 药物经济学证据对于临床决策和医保政策制定具有重要意义。

本研究旨在基于数据库收集注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭[®])和注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵[®])的疗效和成本, 为药物经济学评价提供数据支持。并评估注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭[®])与注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵[®])的经济学, 为临床决策提供证据支持和参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究是一项回顾性数据库研究, 数据来源为溯直医疗数据库(SuValue[®])的全国 182 家医院数据, 数据提取范围为 2017 年 7 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日在普外科或泌尿外科使用注射用矛头蝮蛇血凝酶和注射用尖吻蝮蛇血凝酶治疗出血症状的患者数据进行分析^[6]。数据提取内容包括患者人口学基本信息、诊断信息、费用信息、实验室检验指标和手术信息。

1.2 研究人群和纳入标准与排除标准

巴曲亭组为使用注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲

亭[®])的患者; 苏灵组为应用注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵[®])的患者。

1.2.1 纳入标准 1) 2017 年 7 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日在普外科或泌尿外科就诊的所有住院患者, 性别不限; 2) 患者手术期间只使用以下药物之一: 注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭[®])或尖吻蝮蛇血凝酶/注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵[®])。

1.2.2 排除标准 1) 患者手术期间使用其他止血药物包括: 蛇毒血凝酶注射液(速乐涓[®])、注射用白眉蝮蛇毒血凝酶(邦亭[®])、酚磺乙胺注射液(止血敏针[®])、氨甲环酸、酚磺乙胺; 2) 缺失疗效或安全性评价数据的患者; 3) 红细胞压积(Hct)手术前后记录间隔超过 30 d; 4) 估计总失血量(estimated total blood loss, eTBL) < 0。

1.2.3 人群筛选流程 本研究检索数据库 2017 年 7 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日在普外科或泌尿外科的所有住院患者(21 319 例), 根据排除标准排除在手术中应用除巴曲亭或苏灵外的止血药物(13 023 例), 得到使用巴曲亭或使用苏灵的患者(8 296 例), 然后结合数据库的实际情况排除疗效或安全性指标缺失、异常的患者(7 370 例), 最后得到有估计失血量指标的患者(726 例), 对 726 位患者进行基线匹配后分别得到巴曲亭组和苏灵组。筛选流程见图 1。

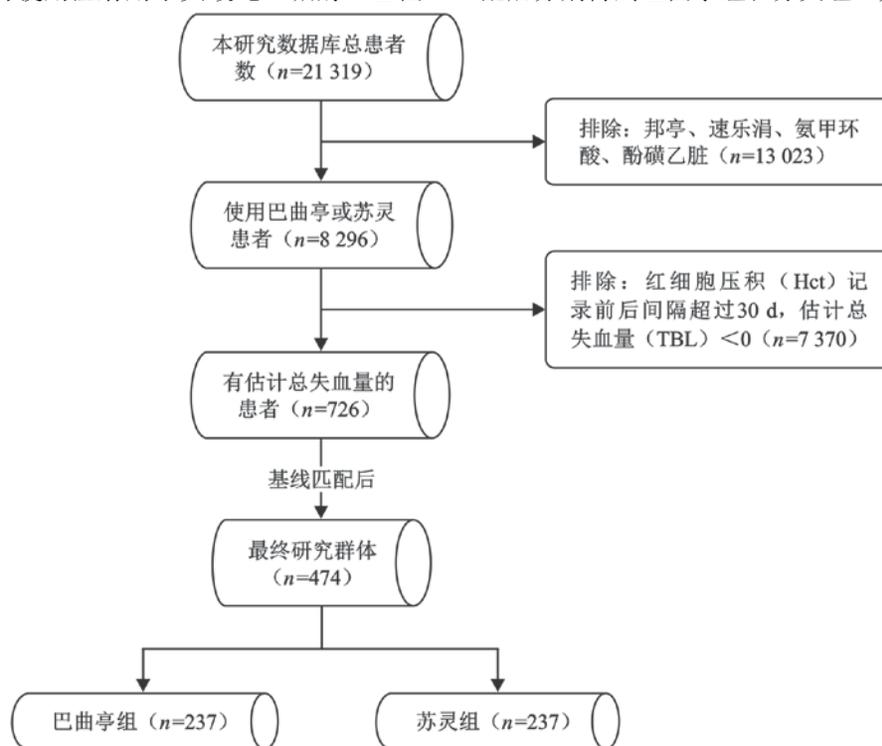


图 1 巴曲亭组与苏灵组人群筛选流程

1.3 真实世界研究

1.3.1 药物有效性评估 基于与疗效相关的文献和临床研究,结合数据库的数据可获得性,拟采用以下指标作为疗效评估指标,评估注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭®)与注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵®)的疗效。

1.3.1.1 主要评价指标 1) 血红蛋白下降值(Hemoglobin drop, Hb drop, g/L): 计算公式 $Hb\ drop = Hb_{pre} - Hb_{post}$, 其中 Hb_{pre} 为手术前最后一次的 Hb 水平, Hb_{post} 为术后第 1 天或术后第 3 天水平。2) 估计总失血量(eTBL, ml): 应用患者血容量(patient blood volume, PBV, ml)及红细胞压积(hematocrit, Hct)计算。计算公式 $eTBL = PBV \times (Hct_{pre} - Hct_{post}) / (Hct_{pre} + Hct_{post}) \times 2$ 。其中 Hct_{pre} 为手术前最后一次的 Hct 水平, Hct_{post} 为术后第 1 天或术后第 3 天水平; $PBV = k_1 \times \text{身高} + k_2 \times \text{体重} + k_3$ (男性: $k_1 = 0.3669$, $k_2 = 0.03219$, $k_3 = 0.6041$; 女性: $k_1 = 0.3561$, $k_2 = 0.03308$, $k_3 = 0.1833$)。3) 输血率: 发生输血的患者占有患者比例; 输血量: 输血患者的输血量^[7-10]。

1.3.1.2 次要评价指标 本研究选取凝血四项,分别为凝血酶原时间(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)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB),对巴曲亭组和苏灵组中有凝血四项检查记录的患者例数进行统计,计算术前和术后各指标变化观察凝血情况^[10-13],若术前和手术后的结果在该指标的正常范围,则反映患者的凝血水平正常,反之异常。凝血四项正常范围如下: PT 正常范围为 11~14.3 s,待测者的测定值较正常对照值延长超过 3 s 有临床意义; APTT 正常范围为 31.5~43.5 s,待测者的测定值较正常对照值延长超过 10 s 有临床意义; TT 正常范围为 16~18 s,若超过正常对照 3 s 者为异常; FIB 正常范围为 2~4 g/L。

1.3.2 成本数据收集 研究从患者费用信息中,分别提取应用注射用矛头蝮蛇血凝酶和注射用尖吻蝮蛇血凝酶产生的药物费用,并测算每人均次药费。

1.4 经济学评价

药物经济学评估将采用成本-效果分析法或最小成本分析法评价经济学。若巴曲亭组与苏灵组的疗效相当,将考虑采用最小成本法;如果巴曲亭组与苏灵组疗效有差异,将采用成本-效果法。其中,成本-效果比通过计算巴曲亭组与苏灵组比较,每增加

一个单位效果,所多花费的成本。若在疗效相当情况下,评估巴曲亭组相对苏灵组的成本大小。

成本测定分为直接医疗成本、间接成本和隐性成本,因为间接成本和隐性成本不能从数据库中获得,本研究不测算这两部分成本,只测算巴曲亭和苏灵在普外科和泌尿外科应用发生的药费成本。

1.5 统计学分析

本研究对巴曲亭组和苏灵组的基础值指标以及临床终点指标进行统计分析,并对这些指标进行均衡性分析、描述性统计、单因素分析。采用 R version 3.5.3 统计分析软件进行计算,所有的统计检验均采用双侧检验, P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义。1) 均衡性分析: 比较患者人口学资料和基础值指标,以判断巴曲亭组与苏灵组的均衡性。若基线的均衡性存在的统计学差异则采用倾向性匹配分析(Propensity Score Matching, PSM)得到患者基线可比的巴曲亭组与苏灵组,再分别进行有效性、安全性和经济学数据统计分析。2) 描述性统计: 计量资料采用例数、均数±标准差($\bar{x} \pm s$)、中位数、四分位距描述; 计数资料采用例数和百分数。3) 单因素分析: 对于连续性结局指标,采用 t 检验、Wilcoxon 秩和检验方法; 对于分类变量,将采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验、Fisher 精确检验方法。

2 结果

2.1 主要疗效指标

2.1.1 血红蛋白下降值 巴曲亭组血红蛋白下降均值为 11.50 g/L, 苏灵组下降均值为 3.25 g/L。

2.1.2 输血率与输血量 两组例数分别为 34 例、31 例。其中,苏灵组输血率大于巴曲亭组输血率,巴曲亭组的输血量中位数比苏灵组的输血量中位数少,见表 1。

表 1 基线匹配前的巴曲亭组和苏灵组患者输血率和输血量

组别	例数	输血率(%)	输血量(中位数[四分位距],ml)
巴曲亭组	34	0.56	900[375,1 275]
苏灵组	31	1.37	1 200[800,1 200]

2.1.3 估计总失血量 对有 eTBL 指标的患者经基线匹配后,巴曲亭组与苏灵组两组均以男性居多,占比超 50%,且两组年龄均值在 50 岁以上,两组患者来源于普通外科的占 90.7%,差异无统计学意义

($P>0.05$), 具有可比性。巴曲亭的 eTBL 均值为 0.28 ml, 苏灵组的 eTBL 均值为 0.31ml, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2~3。

表 2 巴曲亭组和苏灵组患者基线特征

组别	例数	男[例(%)]	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	科室[例(%)]	
				泌尿外科	普通外科
巴曲亭组	237	137(57.8)	55.02 \pm 15.78	22(9.3)	215(90.7)
苏灵组	237	139(58.6)	54.68 \pm 14.69	22(9.3)	215(90.7)
P 值		0.926	0.810	1.000	1.000

表 3 巴曲亭组和苏灵组血容量和估计总失血量结果($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PBV(ml)	Hct _{pre} (%)
巴曲亭组	237	3.047 \pm 0.35	0.402 \pm 0.05
苏灵组	237	3.053 \pm 0.35	0.403 \pm 0.05

组别	例数	Hct _{post} (%)	eTBL(ml)
巴曲亭组	237	0.367 \pm 0.05	0.28 \pm 0.22
苏灵组	237	0.366 \pm 0.05	0.31 \pm 0.27

2.2 次要疗效指标

巴曲亭组和苏灵组患者 PT、APTT、TT、FIB 凝血四项水平均在正常范围。见表 4~7。

表 4 巴曲亭组和苏灵组患者 PT 结果(s, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	手术前	手术后
巴曲亭组	95	11.65 \pm 1.48	12.10 \pm 1.73
苏灵组	81	12.03 \pm 1.31	12.24 \pm 1.72

表 5 巴曲亭组和苏灵组患者 APTT 结果(s, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	手术前	手术后
巴曲亭组	150	29.86 \pm 5.29	31.72 \pm 9.13
苏灵组	81	30.95 \pm 7.26	32.13 \pm 7.20

表 6 巴曲亭组和苏灵组患者 TT 结果(s, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	手术前	手术后
巴曲亭组	146	17.68 \pm 2.54	17.10 \pm 3.64
苏灵组	32	16.88 \pm 1.91	17.07 \pm 2.54

表 7 巴曲亭组和苏灵组患者 FIB 结果(g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	手术前	手术后
巴曲亭组	146	3.40 \pm 1.06	3.23 \pm 1.07
苏灵组	32	3.65 \pm 1.53	3.30 \pm 1.26

2.3 经济学评价结果

巴曲亭组的每人均次药费低于苏灵组, 巴曲亭组的每人均次药费为 155.59 元, 苏灵组的每人均次药费为 336.71 元, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 8。

表 8 巴曲亭组和苏灵组的经济学结果(元, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	每人均次药费
巴曲亭组	237	155.59 \pm 207.01
苏灵组	237	336.71 \pm 156.01
P 值		<0.001

3 讨论

蛇毒类血凝酶作为一种新兴的生物技术类止血药, 作用机制明确, 不良反应少, 起效快, 药效持久且不引起血管内栓塞等优点, 多个学科相关指南和共识推荐使用蛇毒类血凝酶^[14], 其中包括在非创伤性出血性疾病、术中和术后出血、创伤性出血^[15-17], 从而减少出血量及输血量, 促进伤口愈合。

其中, 注射用矛头蝮蛇血凝酶是蛇毒类血凝酶的一种, 可加速纤维蛋白原转化成纤维蛋白, 在血管破损处促进止血栓形成并加以巩固, 尤其对微小血管止血效果好^[10,18]。注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭[®])是第一家国产蛇毒血凝酶类止血药, 唯一被载入中国药典的血凝酶类止血药和唯一进口原料的血凝酶类止血药物, 是从巴西矛头蝮蛇的蛇毒中分离和纯化的血凝酶, 不含神经毒素和其他毒素, 可用于需减少流血或止血的各种医疗情况^[18]。

血凝酶的疗效常以血红蛋白下降值、输血率和输血量、估计总失血量作为疗效评价指标。1) 在本研究的主要疗效指标分析中, 对有血红蛋白下降值指标的患者进行匹配后, 得到巴曲亭组和苏灵组均来自于泌尿外科, 由于例数太少(2例), 该数据无法确定巴曲亭组和苏灵组的疗效是否有差异, 因此该指标不具有参考意义。2) 对于输血率和输血量指标, 研究仅统计基线匹配前两组的输血发生情况, 得到两组的输血率较小, 考虑到基线匹配后两组的样本量将更少, 因此该指标不具有参考意义。3) 有估计失血量指标的患者达到 474 例, 达到真实世界研究样本量的要求, 因此研究考虑 eTBL 作为主要疗效指标, 经过匹配后巴曲亭组与苏灵组两组的 eTBL 差异无统计学意义, 但巴曲亭组的 eTBL 均值比苏灵组的 eTBL 均值低, 考虑差异无统计学意义是由于样本量小导致。在计算的过程中, 由于真实数据库中患者身高、体重缺失较多, 本研究拟采用《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》中人群年龄对应平均身高体重代替。此外, 考虑手术期间的输血量易对 eTBL 指标带来混杂, 经检验, 匹配后的两组患者中只有两例患者在手术过程

中进行输血,因此该混杂因素对本研究的影响很小。

在血凝酶的相关研究中,常以凝血水平、肝肾功能指标作为安全评价指标。在本研究的次要疗效指标中凝血四项水平在手术前后均在正常范围,反映巴曲亭组和苏灵组用药安全。此外,本研究不将肝肾功能指标纳入安全性指标。临床上常用丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBil)评价肝功能,常用血清肌酐、血尿素氮、尿肌酐、尿蛋白评价肾功能,但在数据库的检查报告中发现,肝功能和肾功能仅列举了术前术后均检测了相关指标的个数,因此不纳入本研究的考虑范围。

本研究的经济学评价中,选取估计总失血量作为主要疗效指标,考虑巴曲亭组和苏灵组疗效相等,药物经济学方法选取最小成本法进行分析。成本仅选取药费成本,由经济学结果可得结论,巴曲亭应用于普外科和泌尿外科的经济学优于苏灵。

但研究存在以下局限性,可为将来的研究提供参考思路。

第一,本研究不将不良反应成本纳入测算范围。在成本测算中,除了药费成本,还产生不良反应的成本。其中,不良反应成本需获取人群的不良反应发生率,以及每处理一例不良反应产生的成本。对于蛇毒类血凝酶,其不良反应包括全身性损害、呼吸系统、神经系统、消化系统、心血管系统、皮肤、血液、过敏样反应^[19]。在数据库中,发生静脉血栓、深静脉血栓或肺栓塞仅出现1例,未检索到死亡病例。此外,药品说明书以及文献无相应的不良反应发生率。考虑到数据库中不良反应发生的事件数较少,且处理成本不易从数据库获得,因此本研究不进行不良反应成本的测算。

第二,本研究纳入在普外科和泌尿外科进行手术的所有患者,患者的用药止血情况可通过手术时间长短所反映,而手术时间长短与医生操作水平、疾病的严重程度、手术的复杂程度有关。在本研究的结果中,巴曲亭组主要应用在腹腔镜下阑尾切除术、经腹腔镜的阑尾切除术,以及单侧腹股沟疝无张力修补术。苏灵组集中应用在麻醉中监测、椎管内麻醉(腰麻硬膜外联合阻滞)、以及腹腔镜下胆囊切除术,因此,可进一步对特定系列的手术进行亚组分析^[20-23],对难易程度相同的同一类手术进行药物经济学研究。此外,已有研究发现,注射用矛头蝮蛇血凝酶对神经外科、骨科,特别是进行全关节置换

术的人群有显著的疗效^[24-25],可进一步考虑纳入神经外科和骨科的患者,探索临床上未满足的需求。

第三,本研究存在真实世界部分数据缺失的局限性。如患者检查记录(血红蛋白下降值)、身高、体重的缺失,使得此部分患者出现脱落的情况。因此,本研究对部分缺失值进行处理,避免浪费大量有价值的信息,保障了数据的可靠性。另外,考虑到巴曲亭的给药方式不同给真实世界数据带来的混杂因素。巴曲亭不仅可静脉、肌内注射,亦可进行局部用药。已有研究发现,巴曲亭在肝脏部分切除术中静脉注射联合局部使用的止血效果显著且安全。本研究纳入的泌尿外科患者,如出现巴曲亭局部用药情况,往往对于需要进行膀胱冲洗的患者一次应用量较大^[26],花费远比注射用的人群大。下一步可探索对局部用止血药的人群进行亚组分析。

同时,本研究只考虑单药的研究,由于真实世界中可能出现交叉用药,联合应用,或因一种药物不能有效止血而置换另一种药物的情况,比如巴曲亭溶液局部喷洒联合静脉使用在肝部分切除术的术前及术后使用能明显增加止血效果^[27]。因此,可探索医师的用药习惯从而分析真实世界中的临床路径,以规范止血的临床操作过程,减轻患者的痛苦和经济负担。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Sudhof LS, Shainker SA, Einerson BD. Tranexamic acid in the routine treatment of postpartum hemorrhage in the United States: a cost-effectiveness analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019,221(3): 275.e1-275.e12.
- [3] 陈赫军,李洁,何芳,等.3种蛇毒类凝血酶制剂在外科手术的止血作用 and 经济学研究[J].中国医院药学杂志,2017,37(17):1735-1738.
- [4] 郭娜,韩晟,管晓东,等.神经外科手术应用尖吻蝮蛇凝血酶的经济学研究[J].中国药房,2016,27(2):163-165.
- [5] 宣建伟,程江,薛雄峰,等.真实世界医疗大数据的建立及其在医院管理、临床诊疗、合理用药、医保精细化管理中的应用[J].中国药物经济学,2019,14(5):10-17.
- [6] 王君萍,苏丹,徐娜.注射用血凝酶临床应用的合理性分析[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(8):1079-1081.
- [7] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition[J]. Critical Care, 2019,23(1):23-98.

(下转第39页)

症状与肺功能,提高生命质量,且可能与降低血清IL-1、TNF- α 等炎症介质水平,缓解气道炎症有关。

参考文献

- [1] 侯翠翠,曹殿凤,高萍,等.尘肺病患者病情评估的探讨[J].中华劳动卫生职业病杂志,2018,36(10):749-752.
- [2] 贺晓晨.固本咳喘方治疗尘肺病合并慢性阻塞性肺疾病的疗效及对血气指标的影响[J].中医学报,2019,47(1):106-109.
- [3] 王玉辉,李宝平,孙治平,等.职业性煤工尘肺并发症的相关研究[J].职业与健康,2018,34(19):2622-2627,2631.
- [4] 李凡,孙惠芬,段静,等.从 GOLD 指南的演变看慢性阻塞性肺疾病的防治[J].中国全科医学,2019,22(27):3275-3280.
- [5] 敬梅,谢柏梅,徐佳丽,等.不同评分系统在慢性阻塞性肺疾病病情评估中的应用价值分析[J].临床和实验医学杂志,2019,18(4):394-

398.

- [6] 于兴浩,樊慧,王永星,等.我国 2001—2017 年尘肺病研究热点区域分析[J].中国职业医学,2019,46(3):297-301.
- [7] 伍永升,宋利明,王正煜.不同容量肺灌洗术对合并慢性阻塞性肺疾病的尘肺病患者血清炎症因子、肺功能和生活质量的影响[J].实用医院临床杂志,2019,16(2):15-18.
- [8] 乔智灏,刘昶,张梦雅.黄根片联合噻托溴铵对尘肺病合并慢性阻塞性肺疾病患者呼吸功能的影响[J].中华全科医学,2019,17(3):409-412.
- [9] 宋平平,刘娟,肖华,等.中医辨证论治治疗尘肺病的临床研究[J].中华劳动卫生职业病杂志,2019,37(3):186-188.
- [10] 曾婷.中药黄根联合 N-乙酰半胱氨酸治疗尘肺的疗效及临床分析[J].工业卫生与职业病,2016,42(5):374-375,379.

(收稿日期:2019-11-29)

(上接第 14 页)

- [8] 彭道波,周忠信,赖福才,等.Hb/Hct 作为红细胞输注评估指标回顾性分析[J].中国输血杂志,2012,25(S1):133.
- [9] Zhang S, Huang Q, Xu B, et al. Effectiveness and safety of an optimized blood management program in total hip and knee arthroplasty: A large, single-center, retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2018,97(1):e9429.
- [10] 江婉琳,王云锋,杨兴华.注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗消化系统疾病疗效的系统评价[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(24):4650-4661.
- [11] Nagabhushan RM, Shetty AP, Dumpa SR, et al. Effectiveness and Safety of Batroxobin, Tranexamic Acid and a Combination in Reduction of Blood Loss in Lumbar Spinal Fusion Surgery[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2018,43(5):E267-E273.
- [12] 冀明,令狐恩强,杨爱明.血凝酶在消化内镜手术中的止血效果及安全性研究[J].中华消化内镜杂志,2006,23(1):55-56.
- [13] 注射用血凝酶安全性回顾研究协作组.外科手术中应用注射用血凝酶安全性多中心大样本回顾性调查[J].中国新药与临床杂志,2011,30(12):942-946.
- [14] 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.
- [15] 刘红升,赵晓东.《非创伤性出血的急诊处理专家共识/意见》解读[J].协和医学杂志,2018,9(2):150-153.
- [16] 中国医师协会急诊医师分会,中国人民解放军急救医学专业委员会,中国人民解放军重症医学专业委员会,等.创伤失血性休克诊治中国急诊专家共识[J].中国急救医学,2017,37(12):1075-1082.
- [17] 中华医学会神经外科分会.神经外科围手术期出血防治的专

家共识[J].中华医学杂志,2010,90(15):1011-1015.

- [18] 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.
- [19] 李雄,肖小红,吴莹,等.三种蛇毒类凝血酶对患者纤维蛋白原作用的临床观察[J].中国现代医药杂志,2019,21(9):51-53.
- [20] 张江磊,曹志骏,欧阳骏.经尿道前列腺电切术后局部、全身应用巴曲亭的止血效果观察[J].山东医药,2017,57(43):88-90.
- [21] 凌琪,邬一军,陈斌鑫.醋酸去氨加压素和蛇毒血凝酶在胃癌根治术围手术期止血作用的对比研究[J].中华普通外科杂志,2008,23(12):971-972.
- [22] 龚日祥,罗书画,向庆龄.巴曲亭在甲状腺术中的应用[J].华西药理学杂志,2006,21(6):609-610.
- [23] 朱明炜,曹金铎,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.
- [24] 邓波,王静成,熊传芝,等.巴曲亭应用于全髋关节置换术对手术出血的影响[J].临床骨科杂志,2016,19(5):567-569.
- [25] Hu HM, Chen L, Frary CE, et al. The beneficial effect of Batroxobin on blood loss reduction in spinal fusion surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2015,135(4):491-497.
- [26] 丁森泰,赵鹏,吕家驹,等.蛇毒血凝酶膀胱冲洗及灌注对前列腺电切术后止血的疗效[J].山东大学学报(医学版),2012,50(10):93-96.
- [27] 王麒智,罗德,曾德春,等.注射用矛头蝮蛇血凝酶在肝部分切除术中静脉注射联合局部使用的止血效果[J].中国医师杂志,2019,21(3):431-433.

(收稿日期:2019-12-27)