

编者按:秋梦不多时,却似几经徘徊;一丝情结,百般锤炼,追寻锦绣。血液是人体重要组分,血液中任何成分和出凝血机制的改变均会引起其他系统(循环、神经、泌尿、代谢、免疫等)病变,因而止血和抗凝血亦为临床重要的治疗手段,尤其出血的防治成为临床上值得重视的问题。作为一对矛盾中的两个极端,体内存在着止血和抗凝血的双向调节机制,并在对立和统一中寻求平衡,因此,治疗出血性疾病,研制和确立一个理想的止血药(即在血管破损处能快速、高效地促进正常生理性止血过程;同时在合理剂量范围内,在正常血管内没有血栓形成的风险)需要精益求精的千锤百炼,认知和评价一个完美的止血药也需要时间推移来循证求索。因而正确评价和合理应用尤为重要,以期达成专家共识意见,为临床指导合理用药,为公众和患者造福。

血液系统专家圆桌会议暨注射用血凝酶(巴曲亭)合理应用专家共识研讨会会议纪要

张石革¹,王汝龙²整理(1.北京积水潭医院,北京大学第四临床医学院,北京 100035; 2.首都医科大学附属北京友谊医院,北京 100050)
陆道培审阅(北京大学人民医院,北京 100044)

中图分类号 R973 文献标志码 D 文章编号 1672-2124(2012)06-0481-04

2012年5月15日由《中国医院用药评价与分析》杂志社召开的第6届血液系统专家圆桌会议暨注射用血凝酶合理应用专家共识研讨会议在京举行,会议期盼对安全、高效、理想的促凝血药——注射用血凝酶(巴曲亭)作出正确评价,达成合理用药原则与共识意见,为临床合理应用作出指导。大会由中国工程院院士、北京大学人民医院教授、陆道培血液肿瘤中心主任、著名血液内科专家陆道培教授担任会议主席;北京大学第一医院和首都医科大学附属北京友谊医院马明信、王汝龙教授担任会议执行副主席。会议议题锁定于注射用血凝酶(巴曲亭)临床应用的合理性和安全性,云集国内血液学、神经外科学、普通外科学、麻醉学、药理学和药理学专家金有豫、王兆钺、曹金铎、王任直、李树人、孙忠实等多学科的学者齐聚一堂,促膝交流,互动研讨。

大会先后听取卫生部《国家基本药物》遴选核心专家组成员、首都医科大学药理系金有豫教授、苏州大学第一人民医院血液内科主任、江苏省血液研究所王兆钺教授、中国医学科学院北京协和医院神经外科主任、中华医学会神经外科学会常委兼副秘书长王任直教授、首都医科大学附属北京友谊医院麻醉科主任、前中华医学会麻醉学会主任委员李树人教授、卫生部北京医院普外科主任、中国医师协会培训部主任曹金铎教授所作的报告。并进行认真、热烈的学术研讨,达成共识,现将大会报告主题内容和专家达成的“注射用血凝酶合理应用专家共识意见”发表于此,期盼对临床合理应用“注射用血凝酶”有所裨益和有所借鉴。

1 金有豫教授:注射用血凝酶的止血作用机制和药理特性

注射用血凝酶(hemocoagulase)是以从巴西矛头蝮蛇(bothrops atrox)的毒体中分离精制所得的一种巴曲酶

本期会议主持:

陆道培,中国工程院院士,北京大学血液病研究所所长,北京大学血液病国家重点学科首席专家,兼任中华医学会常务理事、医学名词审定委员会主任、中华医学会血液学分会主任委员。我国骨髓(含造血干细胞)移植的奠基人。

(batroxobin),为一种单链糖蛋白,由17种氨基酸组成,分子量为39 000~43 000。其具有类凝血酶样作用及类凝血激酶双重药理作用,其中以类凝血酶样作用为主,能促进人体出血和创伤、手术部位(血管破损部位)的纤维蛋白原生成纤维蛋白I单体,快速形成不稳定的纤维蛋白I多聚体,从而促进出血部位的血栓形成和止血,用于临床需要减少出血和止血的各种情况、创伤、手术及出血性疾病^[1]。

注射用血凝酶(巴曲亭)成分为矛头蝮蛇巴曲酶和磷脂依赖性X因子激活物(FXA),其特异亲和技术、高分提纯工艺和专利技术保证巴曲酶与FXA配比恒定在20:1~500:1之间,确保无杂质蛋白,组分明确。注射用血凝酶可以口服、局部应用、腹腔、皮下、肌内和静脉注射,静脉注射后5~10 min起效,20~30 min达峰,止血作用持续24 h;皮下或肌内注射后20 min起效,45~50 min达峰,作用持续48 h,采用静脉和肌内注射联合应用时,可起到迅速而持久的止血效果。进入体内的酶渐被代谢,降解物由尿液排出体外。

临床应注意巴曲酶(batroxobin)有5个亚种来源,有一亚种Bothrops moojeni蛇毒中所含的巴曲酶与来自Bothrops atrox在理化性质(分子量、电泳)、生化特点、作用效果上均不相同。由Bothrops moojeni蛇毒中所含的巴曲酶具有去纤维蛋白原作用,名称为去纤酶(defibrase)如东菱克栓酶,与注射用血凝酶两者的作用及临床应用各异,但名称容易混淆。

临床上尚需对血凝酶的单位引起关注,1 KU=0.3 U的凝血酶,1 KU血凝酶=1单位血凝酶,KU是克氏单位,而非1 KU=1 000 U。

2 王兆钺教授:注射用血凝酶体外研究进展和在出血性疾病的临床应用经验分享

蛇毒的作用是神奇和复杂的,其作用机制各异,作用于不同的促凝血因子和抗凝血因子。不同蛇种来源的类凝血酶组分、结构、对血液系统的作用都存在不同程度的差异,有些具有促凝血作用,有些凝血活性短暂,最终表现为降纤、抗凝血作用。体外研究

证实了注射用血凝酶(巴曲亭)的止血效果,并首次观察到注射用血凝酶可纠正多种出血性疾病的止血异常。研究表明:(1)注射用血凝酶体外局部止血有肯定的效果;(2)注射用血凝酶中的巴曲酶在止血中起了主要作用,FXA含量很低,只起次要作用;(3)注射用血凝酶引起的纤维蛋白凝块易被分解,维持时间较短,因此常规剂量无致血栓危险,但如连续大量给药数天后可能使血浆纤维蛋白原降低;(4)可作为多数出血性疾病止血的辅助药物,但不适用于无(低)纤维蛋白原血症、播散性血管内凝血(DIC)或纤维蛋白溶解亢进;(5)较长时间使用大剂量注射用血凝酶可能导致血浆纤维蛋白原水平下降,推荐在临床上短期应用常规剂量。

3 王任直教授:从神经外科手术出血并发症看注射用血凝酶在神外手术期的合理应用

脑组织重量虽不及全身体重的3%,但血流量却占据全身血流量的20%。脑组织的结构层次多,任何一个层次的组织出血与止血不完善均可能成为术中、术后出血的风险因素。同时鉴于止血技术的复杂性和多样性,出血危险因素多存在于血管和组织的剥离损伤中,因此预防手术出血的原则在于:(1)术前进行系统评估,以预防出血为主,医务人员要全面评估患者有无出血的危险因素,对服用阿司匹林进行抗血小板治疗者,术前应停药3~5d;对高血压患者术前应积极控制血压平稳,并预防性应用注射用血凝酶。(2)术中采用彻底、有效的止血措施,合理使用止血器械,恰当使用止血材料,合理应用注射用血凝酶;同时保持手术野清晰,止血彻底,一旦失血过多或止血不彻底可造成术后再次出血而形成颅内血肿,有可能危及生命。除止血器械、骨蜡、明胶海绵等外,手术区域局部应用源自矛头腹蛇的注射用血凝酶(巴曲酶),可以减少术中出血,多项外科应用证实注射用血凝酶的疗效、安全性可靠。(3)术后严密观察出血倾向,及时处理和应对,而非手术开始后才考虑止血的问题。因此,围术期出血的有效预防和治疗成为手术成功的关键。术前、术中和术后的止血应参照药品说明书,正确合理地应用注射用血凝酶。神经外科围术期出血主要是指因各种原因导致的手术部位发生出血或再出血,重者可致患者出现颅内压增高、脑水肿,危重者可引起中枢性呼吸循环衰竭、脑疝,甚至危及生命。所以,围术期出血及再出血的有效防治对于提高手术疗效、减少手术并发症十分重要。为提高神经外科围术期出血的防治水平,中华医学会神经外科学分会邀请国内神经外科、血液科、麻醉科等多名专家经数次讨论,制定《神经外科围术期出血防治专家共识》,其旨在提高神经外科医生对围术期出血的认识,使之防治更系统、更全面、更有效和更规范。神经外科围术期出血防治共识意见已发表在《中华医学杂志》2010年版第90卷(15期)上。

4 李树人教授:注射用血凝酶的研究探索——巴曲亭与低分子肝素联合应用在骨科单髁关节围术期血液保护中的应用价值

麻醉学旨在保证患者在麻醉过程中没有意外事件发生和维持患者的正常生理功能,经过240例多中心、随机、双盲对照研究证实,对于骨科单髁关节置换术的患者,术前应用注射用血凝酶可以减轻肝素对凝血机制的影响,显著减少术中出血量,在正常的血管内不致形成血栓的危险。

5 曹金铎教授:注射用血凝酶有效止血与安全止血的循证医学证据,注射用血凝酶的合理应用

注射用血凝酶活性成分中含有FXA和巴曲酶,是生理性止血过程的有效促进及补充途径,但并不增加血液中凝血因子的数量,因而可以有效止血而在正常血管系统中不致引起血栓形成。巴曲亭自2001年上市,统计公开发表的文献,累计20569例患者应用于临床出血的预防和治疗上,涉及到各手术科室及内科疾病相关性出血情况,与对照组比较,止血有效率为93.8% vs. 66.3% ($P < 0.001$)。另外,对外科术后促进腹部切口愈合方面($n = 257$),注射用血凝酶(巴曲亭)加纱布压迫组($n = 81$)的甲级愈合率为96.4%;电凝组($n = 75$)的甲级愈合率为85.2%;线结扎组($n = 75$)的甲级愈合率为88.2%,显示注射用血凝酶在促进创面愈合上,有一定的作用。

曹教授同时指出,目前全国各级医药学杂志和期刊上,已经发表有关注射用血凝酶的应用和评价的论著287篇,应利用现有信息资源,对已在国内外发表进行RCT循证医学的研究,如Meta分析,以促进注射用血凝酶的合理应用,为注射用血凝酶防治出血性疾病提供有效、安全、经济、可靠的理论依据,对临床治疗将有所裨益。

6 会议探讨的主要内容

6.1 有关出血情况的分类

出血(hemorrhage)系指血液由于血管流至组织间隙、体腔或体外的现象,其临床类型包括:(1)失血较多,需要输注血液、血浆制品等治疗,如严重创伤性出血、大型外科手术相关性出血(脊柱手术、神外手术的出血并发症等)、严重的内科疾病性出血;(2)失血量虽不多,但出血对手术清晰度影响较大,如腔镜下手术;(3)慢性失血,迁延不愈,影响到身体多系统功能,如内科疾病性出血。临床上需要采取综合性的止血措施,药物性止血是其中非常重要的一环。

6.2 有关注射用血凝酶的双重作用及在止血过程中促血栓形成的忧虑

作为一对矛盾中的两个极端,体内存在着止血和抗凝血的双向调节机制,血液凝固和血栓形成的关键是血管内壁的平滑性,其高危因素有:(1)血管内壁改变:动脉粥样硬化、动静脉瘤、内膜炎症、内膜溃疡、管壁脆化、管壁损伤。(2)高血压、糖尿病和血脂异常引起动脉血管壁粥样硬化(冠状动脉、脑中动脉、颈内动脉、椎体-基底动脉)所形成的脂质斑快。(3)血流变改变(血黏度增高)。(4)血液性质改变:①红白细胞数量增加,变性能力降低;②凝血因子亢进/异常;③血浆纤维蛋白原浓度增高;④真性红细胞数量和聚集力增加。(5)血小板数量和聚集力被激活,血小板聚集,形成血栓框架。

注射用血凝酶(巴曲亭)在止血过程中没有促血栓形成的忧虑,不影响正常的凝血功能^[2],主要是其作用机制和作用优势所为:(1)注射用血凝酶在完整、平滑的血管内皮中没有促进血小板的聚集作用,不激活血管内纤维蛋白稳定因子(因子XII),仅在血管破损处、磷脂表面暴露以加速生理性凝血过程而止血,因此,其促进生成的纤维蛋白I单体所形成的复合物,易被体内降解而不致引起血管内弥散性凝血,不影响血液中凝血因子含量,不致血栓形成^[3,4]。(2)注射用血凝酶仅在血管破损处加速

生理性凝血过程基本用于血管壁的创伤、出血,不影响正常凝血功能^[5]。(3)注射用血凝酶仅能使纤维蛋白原释放纤维蛋白肽A(FPA)对血管内的纤维蛋白稳定因子Ⅷ无激活作用,对出血部位有高效止血作用,形成不稳固的纤维蛋白多聚体^[6]。(4)注射用血凝酶在临床应用的用药剂量范围内合理止血时不可能出现抗凝血作用^[7],其对正常生理性凝血系统无明显影响,国内2项循证临床研究分别对围术期患者检测术后的各项凝血指标(活化部分凝血酶原时间、凝血酶原时间、纤维蛋白),与0.9%氯化钠注射液对照组比较无明显差异,活化部分凝血酶原时间(aPTT)为28.26 vs. 29.05 s,凝血酶原时间(PT)为12.11 vs. 12.05 s,纤维蛋白(Fib)为2.7 vs. 2.8 g·L⁻¹(*P*>0.05)^[2,8]。

6.3 有关出血与凝血的辩证思维

众所周知,体内存在止血和抗凝血双重平衡调节机制,但许多药物可破坏平衡,促进凝血和对抗凝血。部分雌激素、孕激素、避孕药、前列腺素E和糖皮质激素可促进凝血;而抗血小板药包括环氧酶抑制剂的阿司匹林,二磷酸腺苷P2Y₁₂受体阻断剂的噻氯匹定、氯吡格雷、普拉格雷,血小板膜糖蛋白GPⅡb/Ⅲa受体抑制剂的阿昔单抗、替罗非班,磷酸二酯酶抑制剂的双嘧达莫,血栓烷A合成酶抑制剂的奥扎格雷,抗凝血药华法林、肝素和低分子肝素,溶栓酶(阿替普酶、瑞替普酶、尿激酶和链激酶)等在抗凝血过程各个机制中均可致出血。因此,在临床应用中必须监测出血、aPTT、PT、国际标准化比(INR)等指标。

注射用血凝酶在正常血液运转和血管内壁平滑的基础中不致产生凝血(血栓),国外临床前研究证实注射用血凝酶能缩短全血凝固时间和小鼠剪尾出血时间,具有较好的止血作用,且无血栓形成危险^[9]。国内学者也考察多次注射血凝酶对健康受试者凝血功能的影响并评价其安全性。对受试者按随机分配至1、2 KU这2个剂量组,试验期间密切监测受试者的生命体征、心电图、凝血功能;给药前、后检查受试者的血尿常规、血液流变学、肝肾功能、电解质、血脂等指标。结果多次给药后,1 KU剂量组使凝血功能中的PT、aPTT轻微下降,2 KU剂量组使凝血功能中的PT、INR、Fib轻微下降,但改变无临床意义,对凝血功能、血尿常规等指标无不良影响^[10]。

但有血栓和栓塞史者、播散性血管内凝血及血液病所致的出血者不宜使用,对有血栓高风险者慎用,且不用于无纤维蛋白血症。

6.4 有关注射用血凝酶再次应用中的致敏反应

注射用血凝酶作为单链异性糖蛋白,有引发人体产生变态反应的可能性。其含盖药物和机体两个方面因素:(1)部分患者属于过敏体质。(2)麻醉术后,因麻醉药的作用消退,手术创伤和术后疼痛均可致全身应激反应,引起生物级联反应如细胞因子、补体等的过度激活,使人体处于免疫应激状态^[11]。(3)应激反应会使外周血液吞噬细胞数量增多,活性增强,补体、C反应蛋白、细胞因子、趋化因子及淋巴因子等释放增多,从而增强免疫系统,使人体较易对异源蛋白过敏,甚至是过敏性休克。因此,临床对于具有过敏体质及麻醉术后患者,一旦发生过敏性休克,应尽快、尽早采取治疗措施,及时停药,对症治疗。同时作为再次接触的抗原-抗体反应,应警惕再次应用反应发作,但迄今为止,尚未发现临床再次应用注射用血凝

酶所致的严重过敏反应或过敏性休克的报道。

7 注射用血凝酶(巴曲亭)临床合理应用中国专家共识意见

7.1 关于注射用血凝酶的适应证

注射用血凝酶用于需减少出血或用于止血的各种医疗情况,如外科、内科、骨科、妇科、产科、眼科、耳鼻喉科、口腔科等临床科室的出血及出血性疾病,围术期出血的防治;也可用来预防出血(渗血),术前用药,避免或减少手术部位及术后出、渗血。

7.2 注射用血凝酶的用法与用量

注射用血凝酶以灭菌注射用水溶解,供静脉、肌内或皮下注射,或局部用药。用于一般出血,成人1次1~2 KU(1 KU=0.3 U的凝血酶),儿童0.3~0.5 KU,紧急出血立即静脉注射0.25~0.5 KU,同时肌内注射1 KU。用于外科手术,术前1 d晚肌内注射1 KU,术前1 h肌内注射1 KU,术前15 min静脉注射1 KU,术后3 d,每日肌内注射1 KU。用于咯血,每隔12 h皮下注射1 KU,必要时,开始时再加静脉注射1 KU,加入10 mL的0.9%氯化钠注射液注射;用于异常出血:剂量加倍,间隔6 h肌内注射1 KU,至出血完全停止。

局部外用:本药溶液可直接以注射器喷射于血块清除后的创面局部,并酌情以敷料压迫直接湿敷(如拔牙、腹部、鼻出血等)。

7.3 关于注射用血凝酶的作用优势

(1)注射用血凝酶仅在血管破损处加速止血作用,在正常血液运转和血管内壁平滑的基础中不致产生凝血(血栓)^[3,4],其不会引起或增加术中、术后血栓形成的几率^[12]。(2)注射用血凝酶的凝血活性不受肝素抑制的特点,临床上将其用于长期接受肝素或低分子肝素治疗的患者,以缓解出血倾向^[13]。(3)注射用血凝酶中的X因子激活物还促进Fg裂解为FpA和FpB,促进血小板聚集从而使凝血速度加快约2万倍,所以其具有良好的止血作用而广泛用于治疗各种出血性疾病。(4)注射用血凝酶可显著减少围术期出、渗血,显著减少术中出血及输血量,且能有效减少术后渗血,保护凝血因子,改善手术伤口愈合,提高手术效率,减少输血人数^[14]。在累计近1亿支约1500万例患者应用中,对外科、内科、妇科、眼科、耳鼻喉科、口腔科等临床科室的出血及出血性疾病均有显著疗效^[15]。

7.4 关于注射用血凝酶有效性评价

注射用血凝酶是目前比较理想的止血药选择。其缘于下列证据:(1)从药理学作用机制上讲,在最大用药剂量范围内无血栓形成风险。亦未发现其引起血管内凝血或其他组织病理改变,对血浆纤维蛋白原(Fbg)含量亦无明显影响^[16]。(2)蛇毒来源、生产工艺、质量标准方面的严格筛选及控制较好。(3)注射用血凝酶有丰富的临床应用经验和循证医学证据支持其有效性及安全性。(4)注射用血凝酶在临床预防出血、减少出血的利益点上^[14],可促进血液保护,减少血源性制品的应用,缓解血荒,减少血源性传染性疾病的传播;可防止出血相关并发症;可以改善手术伤口愈合,提高手术效率;可以防止病情迁延,改善患者生活质量。另外,气管内给药可直接作用于出血部位,从而能较好发挥止血作用^[17]。

7.5 关于药物的安全性

注射用血凝酶所致的药品不良反应偶见过敏样反应、发

热、寒战、发冷、皮疹、面部潮红、瘙痒、头晕,未见深部静脉血栓形成。累计全国 203 家医院 16 053 例临床循证研究结论证实:注射用血凝酶(巴曲亭)出、渗血不良反应罕见,发生率仅为 0.17%,安全性好^[18]。

7.6 注射用血凝酶临床合理应用原则

(1) 对注射用血凝酶或同类药物过敏者、血栓病史者、妊娠期妇女禁用;播散性血管内凝血及血液病所致的出血者不宜使用,且不宜用于无纤维蛋白血症。(2) 注射用血凝酶用药目的和适应证应明确,结合疾病和药理学、毒理学、药动学等科学用药,主要用于血管管径 < 3 mm 的小血管出血、渗血等。(3) 剂量适宜,不宜盲目联合用药,配伍应有明确证据;同时防止用药过量,否则其止血作用会降低。(4) 血液中缺乏血小板或某些凝血因子时,宜在补充血小板或缺乏的凝血因子、或输注新鲜血液的基础上应用。(5) 原发性纤溶系统亢进的情况下宜与抗纤溶酶的药物合用。(6) 用药期间应监测患者的出、凝血时间。(7) 迄今为止,尚未发现注射用血凝酶重复应用所致的严重过敏反应,但密切监测药物所引起的不良反应的可能性。(8) 在药物止血的同时,不能忽视规范性手术操作和全身出血的各种措施。

与会专家一致期盼,加快研制基因血凝酶、活化的凝血 VII 因子、X 因子制剂等速度,寻觅更理想的止血药。同时,利用现有信息资源,进行 RCT 循证医学的研究如 Meta 分析(汇总分析、荟萃分析),以促进注射用血凝酶的合理应用,为注射用血凝酶防治出血性疾病提供有效、安全、经济、可靠的理论依据,也为药物评价、新药研发和市场开拓打下坚实的基础。

【参会人员名单: 陆道培(北京大学人民医院) 王汝龙(首都医科大学附属北京友谊医院) 马明信(北京大学第一医院) 金有豫(首都医科大学) 王兆钺(苏州大学附属第一医院) 曹金铎(卫生部北京医院) 李树人(首都医科大学附属北京友谊医院), 王任直(北京协和医院) 张石革(北京积水潭医院) 孙春华(卫生部北京医院) 张相林(卫生部中日友好医院) 冯婉玉(北京大学人民医院) 张艳华(北京肿瘤医院) 史丽敏(首都医科大学附属北京友谊医院) 闫素英(首都医科大学附属宣武医院) 胡广卉(首都医科大学燕京医学院附属大兴医院) 冯欣(首都医科大学附属北京妇产医院) 曹宇(北京积水潭医院) 刘丽萍(解放军第 302 医院) 贡联兵(解放军第 305 医院) 曹俊岭(北京中医药大学东直门医院) 赵志刚(首都医科大学附属北京天坛医院) 陈世才(首都医科大学潞河教学医院) 李培红(中国中医科学院西苑医院) 夏坤(中国中医科学院望京医院) 孙忠实(海军总医院) 郭桂明(首都医科大学附属北京中医医院) 赵学增(民航总医院) 谷业迪(陆道培血液肿瘤中心) 常乃柏(卫生部北京医院) 刘元波(首都医科大学附属北京天坛医院) 董春蓉(陆道培血液肿瘤中心) 左杏果(北京积水潭医院) 张佳佳(首都医科大学附属北京朝阳医院) 许玲(卫生部北京医院) 等】

参考文献

[1] Xu C, Wu A, Yue Y. Which is more effective in adolescent idiopathic scoliosis surgery: batroxobin, tranexamic acid or a combination? [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132 (1): 25.

- [2] 邱永丰. 注射用血凝酶对耻骨上前列腺摘除术患者凝血功能的影响[J]. *中国现代手术学杂志*, 2007, 11 (5): 388.
- [3] 中国国家处方集编辑委员会. 中国国家处方集[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 253-289.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 528-529.
- [5] Sweetman SC. 马丁代尔药物大典[M]. 第 35 版. 李大魁, 金有豫, 汤光主译. 北京: 化学工业出版社, 2009: 834-835.
- [6] 孙忠实, 史亦丽, 孙小芳. 国家新药新制剂总览[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 730-731.
- [7] James EF, Reynolds E. *Martindale the extra pharmacopoeia* [M]. 30th Ed. Singapore: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1993: 923.
- [8] 何锡强. 血凝酶对髋关节置换术患者围术期出凝血功能影响的研究[J]. *中华创伤杂志*, 2004, 20(11): 685.
- [9] Takeyama M, Sakurai Y, Shima M *et al.* Heparin-induced inhibitory effects of a prothrombin complex concentrate on global tests of haemostasis [J]. *Blood Coagulation Fibrinolysis*, 2007, 18(1): 1.
- [10] 傅若秋, 孟德胜, 陈亮, 等. 多次注射血凝酶对健康受试者凝血功能的影响及其安全性评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(5): 573.
- [11] 曹艳丽, 王建荔. 术后镇痛对细胞因子影响的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2006, 27(6): 344.
- [12] Wang HT, Jiang WL, Zhang YN *et al.* Multicentre clinical observation of anticoagulation and thrombolysis for the deep venous thrombosis [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(45): 3181.
- [13] 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, 32(4): 245.
- [14] 范钦明, 魏振宇, 冯云久, 等. 血凝酶在心脏瓣膜手术中的应用[J]. *中国药房*, 2001, 12(1): 41.
- [15] 朱明炜, 曹金铎. 蛇毒血凝酶在腹部外科手术中的止血作用以及对凝血功能的影象[J]. *中华外科杂志*, 2002, 40(8): 581.
- [16] Lv F, Tang J, Li W *et al.* Hemostatic agents in jected directly intohepat ic injurysites for liver trauma hemorrhage under the guidance of contrast-enhanced ultrasondu ltrasound: an animal experiment [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(10): 1604.
- [17] Tang J, Lv F, Li W, *et al.* Percutaneous in jection of hemostaticagents for severe blunt hepatic trauma: an experimental study [J]. *Eur Radio*, 2008, 18(12): 2848.
- [18] 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研究[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(12): 942.

(收稿日期: 2012-05-30)