

# 蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症的临床特征及危险因素分析

黄茂娟<sup>1</sup>, 王亚萍<sup>2</sup>, 庄伟煌<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>福建医科大学附属第二医院检验科; <sup>2</sup>福建医科大学附属第二医院血液内科, 福建泉州 362000

**摘要** **目的:** 探讨蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症 (low fibrinogenemia, LF) 的临床特征及危险因素。**方法:** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2018 年 10 月于福建医科大学附属第二医院住院期间应用蛇毒血凝酶发生低纤维蛋白原血症 57 例患者 (LF 组) 的临床资料, 选取同期应用蛇毒血凝酶未发生低纤维蛋白原血症的 60 例患者作为对照组。比较两组患者的临床特征, 并进行单因素及多因素分析。**结果:** LF 组患者低纤维蛋白原血症发生于用药后 ( $5.4 \pm 1.1$ ) d, 主要表现为手术或创伤部位渗血、纤维蛋白原 (Fib) 降至  $0.694 \pm 0.211$  g/L、D-二聚体升至  $4.468 \pm 1.442$   $\mu$ g/ml, 停药后 ( $3.9 \pm 0.6$ ) d Fib 恢复正常。2 组在年龄、性别、原患疾病、蛇毒来源、疗程、合并肝肾功能不全和给药途径方面比较差异有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, 年龄 ( $P=0.007$ ,  $OR=11.248$ )、疗程 ( $P < 0.001$ ,  $OR=72.104$ ) 和给药途径 ( $P=0.049$ ,  $OR=13.389$ ) 为发生低纤维蛋白原血症的高危因素。**结论:** 应用蛇毒血凝酶应警惕低纤维蛋白原血症的发生。老年、疗程长、静脉给药可增加低纤维蛋白原血症的发病风险。

**关键词** 蛇毒血凝酶; 低纤维蛋白原血症; 疾病特征; 危险因素

中图分类号 R595.3; R554.5

文献标识码 A

doi: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.02.038

## Clinical Characteristics and Risk Factors of Low Fibrinogenemia Induced by Hemocoagulase

HUANG Mao-Juan<sup>1</sup>, WANG Ya-Ping<sup>2</sup>, ZHUANG Wei-Huang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratorial Examination, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

\*Corresponding Author: ZHUANG Wei-Huang, Associate Senior Physician. E-mail: 13808521170@163.com

**Abstract** **Objective:** To investigate the clinical characteristics and risk factors of low fibrinogenemia (LF) induced by hemocoagulase. **Methods:** Clinical data of 57 patients with hypofibrinogenemia (LF group) treated with hemocoagulase during Jan.2015 to Oct. 2018 in our hospital were analyzed retrospectively. The control group consisted of 60 patients who did not develop hypofibrinogenemia treated with hemocoagulase. The clinical characteristics were compared between these two groups, the univariate analysis and multivariate analysis were also performed. **Results:** In LF group, the fibrinogenemia occurred on  $5.4 (\sigma=1.067)$  days after use of hemocoagulase, with the main manifestations as bleeding from the operation or wound site, the decrease of fibrinogen ( $0.694$  g/L,  $\sigma=0.211$ ), the increase of D-dimer ( $4.468 \mu$ g/mL,  $\sigma=1.442$ ) and the recovery of Fib on the day  $3.93 (\sigma=0.563)$  after drug withdrawal. There were significant differences in age, sex, primary disease, origin of snake venom, course of treatment, complication of hepatic and renal insufficiency and route of administration between the 2 groups ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that age ( $P=0.007, OR=11.248$ ), course of treatment ( $P < 0.001, OR=72.104$ ) and route of administration ( $P=0.049, OR=13.389$ ) were risk factors for hypofibrinogenemia. **Conclusion:** The use of hemocoagulase should be vigilant against the occurrence of hypofibrinogenemia. Old age, long course of treatment and the intravenous administration may increase the risk of hypofibrinogenemia.

**Key words** hemocoagulase; afibrinogenemia; disease attributes; risk factors

*J Exp Hematol* 2020; 28 (2) : 583-587

由于蛇毒血凝酶仅在血管破损处发挥止血作用, 并且在正常血管系统不会形成血栓<sup>[1]</sup>, 目前已广泛应用于内科出血性疾病和外科围术期止血。鉴于蛇毒血凝酶药品说明书对其不良反应的描述较为简单且轻微, 近年来临床上常有应用蛇毒血

凝酶导致低纤维蛋白原血症 (low fibrinogenemia,

基金项目: 福建省泉州市科技计划项目 (2018Z120)

\* 通信作者: 庄伟煌, 副主任医师, E-mail: 13808521170@163.com  
2018-12-28 收稿; 2019-03-04 接受

LF) 的病例报道, 但多为个案分析<sup>[2-4]</sup>, 对其临床特征及相关危险因素未见探究。因此, 本研究通过分析蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症的临床特征, 并利用病例对照研究及单因素、多因素分析方法探讨发病的危险因素, 为临床安全用药提供参考。

## 材料和方法

### 病例资料

收集 2015 年 1 月至 2018 年 10 月在我院住院期间应用蛇毒血凝酶发生低纤维蛋白原血症共 57 例患者 (LF 组) 的临床与实验室检查资料。低纤维蛋白原血症的诊断标准<sup>[5]</sup>为纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib) < 1.5 g/L, 根据 Fib 水平, 分为轻度减低 (1.0 g/L ≤ Fib < 1.5 g/L)、中度减低 (0.5 g/L ≤ Fib < 1.0 g/L) 和重度减低 (Fib < 0.5 g/L)。所有患者应用蛇毒血凝酶前 Fib 水平均正常, 并且排除合并 DIC、重症肝病以及应用抗凝、溶栓、降纤药物。57 例患者中男性 43 例 (75.4%), 女性 14 例 (24.6%), 男:女 = 1 : 0.326; 中位年龄 63 (36-88) 岁。对照组选取同期在我院住院期间应用蛇毒血凝酶未发生低纤维蛋白原血症的 60 例患者, 排除住院期间应用血浆、冷沉淀、人纤维蛋白原冻干粉、抗纤溶药物。60 例患者中男性 34 例 (56.7%), 女性 26 例 (43.3%), 男:女 = 1 : 0.765; 中位年龄 49 (24-67) 岁。

### 试剂与仪器

日本希森美康公司生产的 Sysmex XE-5000 全自动血液分析仪及配套试剂和 CS-5100 全自动凝血分析仪及配套试剂。德国罗氏诊断有限公司生产的 cobas® 8000 全自动生化免疫分析系统和配套试剂。

### 检测方法

收集 2 组患者的一般资料 (包括年龄、性别、原患疾病)、用药相关情况 (蛇毒来源、疗程、累积用量、给药途径、过敏反应) 和实验室指标 (肝肾功能、血常规、凝血全套), 记录 LF 组出血情况以及预后情况 (有无因大出血死亡)。

### 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计数资料用 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。符合正态分布和方差齐性的计量资料用

$\bar{x} \pm SD$  表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 偏态分布的计量资料用  $M (Q_1, Q_3)$  表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。多因素分析采用非条件 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### LF 组的临床特征

LF 组 57 例中男性多于女性, 男:女 = 1 : 0.326, 老年人居多, 占 77.2%; 原患疾病以前列腺疾病 (33.3%) 和肺咯血 (28.1%) 多见, 蛇毒来源以白眉蛇 (43.9%) 及巴西矛头蝮蛇 (31.6%) 较常见, 绝大部分是静脉应用蛇毒血凝酶 (98.2%), 合并过敏反应少 (5.3%), 平均用药时间为 (5.4 ± 1.067) d, 平均累积用量为 11.82 ± 2.752 KU。发生低纤维蛋白原血症时最常见的临床表现为手术或创伤部位渗血 (91.3%), 纤维蛋白原中重度减低、平均浓度为 (0.694 ± 0.211) g/L, D-二聚体 (D-dimer, D-D) 轻度升高、平均浓度为 (4.468 ± 1.442)  $\mu$ g/ml, 因出血量不同会导致不同程度贫血 (59.6%), 而 50 例患者 (87.7%) 的 PT、APTT、TT 正常, 53 例患者 (93%) 血小板计数正常, 50 例患者 (87.7%) 肝肾功能正常。停药后平均 3.93 ± 0.563 d Fib 恢复正常, 预后较好, 无人因大出血死亡。LF 组中 37 例 (64.9%) 是用于外科手术后止血 (表 1)。

### 应用蛇毒血凝酶发生低纤维蛋白原血症的危险因素分析

单因素分析显示, LF 组与对照组在年龄、性别、原患疾病、蛇毒来源、疗程、合并肝肾功能不全和给药途径方面差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 未发现显著意义的交互影响。而在合并过敏反应、累积用量方面 2 组差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。

将上述有统计学意义的指标作为自变量, 低纤维蛋白原血症作为应变量, 采用非条件 Logistic 回归分析筛选影响低纤维蛋白原血症的危险因素。结果显示, 年龄 ( $P=0.007$ ,  $OR=11.248$ )、疗程 ( $P < 0.001$ ,  $OR=72.104$ ) 和给药途径 ( $P=0.049$ ,  $OR=13.389$ ) 是应用蛇毒血凝酶发生低纤维蛋白原血症的独立危险因素, 老年、疗程长、静脉给药可显著增加低纤维蛋白原血症的发生率。而合并过敏反应、累积用量与低纤维蛋白原血症的发生均无明显相关 ( $P > 0.05$ ) (表 2)。

**Table 1. Clinical characteristics of LF group and comparison of clinical factors between LF group and control group**

Influence factors	LF group (n=57)	Control group (n=60)	$\chi^2/t$	<i>P</i>
Age[year, M (Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	63 ( 36, 88 )	49 ( 24, 67 )	430.5*	< 0.001
< 60[n(%)]	13 ( 22.8 )	46 ( 76.7 )		
≥ 60[n(%)]	44 ( 77.2 )	14 ( 23.3 )		
Sex[n, male/female]	43/14	34/26	4.578	0.032
Original disease[n(%)]			12.126	0.033
Prostatic disease	19 ( 33.3 )	12 ( 20 )		
Hepatobiliary disease	6 ( 10.5 )	7 ( 11.7 )		
Gastrointestinal hemorrhage	4 ( 7.0 )	10 ( 16.7 )		
Pulmonary hemoptysis	16 ( 28.1 )	7 ( 11.7 )		
Traumatic hemorrhage	7 ( 12.3 )	11 ( 18.3 )		
Others	5 ( 8.8 )	13 ( 21.7 )		
Source of snake venom[n(%)]			8.568	0.036
Deinagkistrodon acutus	6 ( 10.5 )	14 ( 23.3 )		
Agkistrodon halys	25 ( 43.9 )	15 ( 25.0 )		
Bothrops atrox	18 ( 31.6 )	15 ( 25.0 )		
Adder	8 ( 14.0 )	16 ( 26.7 )		
Course of treatment[days, $\bar{x} \pm SD$ ]	5.4 ± 1.067	2.55 ± 1.032	14.706	< 0.001
Cumulative dosage[KU, $\bar{x} \pm SD$ ]	11.82 ± 2.752	10.82 ± 3.229	1.82	0.071
Administration route[n, intravenous/local]	56/1	35/25	26.941	< 0.001
Combined allergic reaction[n(%)]	3 ( 5.3 )	4 ( 6.7 )	0.102	0.749
Combined hepatic and renal insufficiency[n(%)]	7 ( 12.3 )	1 # ( 1.7 )		0.029
Bleeding site[n(%)]				
Bleeding from surgical or traumatic site	29 ( 50.9 )			
Mucocutaneous hemorrhage	5 ( 8.8 )			
Both	23 ( 40.4 )			
Fib[g/L, $\bar{x} \pm SD$ ]	0.694 ± 0.211			
1.0-[n(%)]	4 ( 7.0 )			
0.5-[n(%)]	39 ( 68.4 )			
0-[n(%)]	14 ( 24.6 )			
D-D[ $\mu$ g/mL, $\bar{x} \pm SD$ ]	4.468 ± 1.442			
0.5-[n(%)]	35 ( 61.4 )			
5-[n(%)]	22 ( 38.6 )			
20-[n(%)]	0 ( 0.0 )			
PT/APTT/TT prolongation[n(%)]	7 ( 12.3 )			
Thrombocytopenia[n(%)]	4 ( 7.0 )			
Anemia[n(%)]	34 ( 59.6 )			

( to be continued )

(continued)

Influence factors	LF group (n=57)	Control group (n=60)	$\chi^2/t$	P
Time to return to normal Fib after drug withdrawal[days, $\bar{x} \pm SD$ ]	3.93 ± 0.563			
Death from haemorrhage[n(%)]	0 (0.0)			
Used to stop bleeding after surgery[n(%)]	37 (64.9)			

\*Because of the non-normal distribution of the data, Mann-Whitney U test was used for comparison among all groups. # Since the frequency of the lattice theory was 4.1 (< 5), Fisher exact probability method was used. The rest of the data meet the precondition of Chi-square test or t-test.

**Table 2. Logistic regression analysis of risk factors for hypofibrinogenemia caused by hemocoagulase**

Variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR (95%CI)
Age	2.42	0.894	7.323	0.007	11.248 (1.949~64.913)
Course of treatment	4.278	0.87	24.177	< 0.001	72.104 (13.103~396.785)
Administration route	2.594	1.319	3.866	0.049	13.389 (1.008~177.774)

## 讨 论

蛇毒血凝酶是目前临床常用的止血药，近年来常有报道蛇毒血凝酶导致低纤维蛋白原血症，是一种不良反应。因蛇毒血凝酶本身是止血药又可能导致出血的特殊性而越来越受到重视，目前国内文献报道其发生率在 0.053%~1.74%之间<sup>[6]</sup>。但 Zhou<sup>[7]</sup> 和 Linglong 等<sup>[8]</sup> 认为，实际发生率远高于上述报道，其原因可能是药物不良反应漏报、某些亚临床症状未引起重视或者被误诊为其他原因出血而被忽略。

本研究结果显示，蛇毒血凝酶导致低纤维蛋白原血症有以下临床特征：①老年男性居多，原患疾患以前列腺疾病和肺咯血多见，这可能是因为老年男性易患前列腺疾病和肺咯血疾病，前列腺疾病由于手术中前列腺内的 t-PA 和 u-PA 大量释放进入血液循环，激活纤溶系统，加重低纤维蛋白原血症<sup>[9]</sup>，而肺咯血患者由于肺组织也含有丰富的 t-PA，在咯血时大量释放进入血液循环，同样会加重低纤维蛋白原血症<sup>[10]</sup>。②以原发性纤维蛋白（原）溶解亢进症为主要临床表现，以手术或创伤部位渗血为主，Fib 常中重度减低，但 D-D 也常轻度升高，这可能是因为蛇毒血凝酶制剂中加入了微量的凝血因子 X 激活剂，促使少量凝血酶生成，从而形成一定量的交联纤维蛋白，经纤溶酶降解后造成 D-D 轻度升高。③停药后 Fib 常于 3-4 d 内恢复正常，这与文献报道的蛇毒血凝酶在体内需 3-4 d 才能全部清除一致<sup>[11]</sup>。④预后良好，本研究 LF 组中没有因大出血死亡的病例，这可能是因为蛇毒血凝酶导致低纤

维蛋白原血症时，往往同时生成大量的可溶性纤维蛋白单体及多聚体<sup>[12]</sup>，此时发生大出血的风险不高，所以临床上是否需要立即补充纤维蛋白原，要根据患者临床表现及其它检查综合判断。

本研究的单因素分析结果表明，与蛇毒血凝酶发生低纤维蛋白原血症显著相关的有年龄、性别、原患疾病、蛇毒来源、疗程、合并肝肾功能不全和给药途径，而与合并过敏反应、累积用量无关。分析表明：①与 < 60 岁年龄组相比，年龄 ≥ 60 岁是低纤维蛋白原血症的高发年龄段，这与相关研究结果一致<sup>[13]</sup>，考虑这可能是因为老年患者生理机能退化、代偿功能差、对出血的耐受性也差，同时对药物的代谢、排泄功能降低，易发生严重不良反应。②疗程与低纤维蛋白原血症的发生有密切关系。由于蛇毒血凝酶是多组分制剂，主要是由巴曲酶和微量的凝血因子 X 激活剂组成。巴曲酶能直接作用于纤维蛋白原，催化纤维蛋白原分子的特定部位 Arg2Gly 肽键的裂解，释放血纤肽 A 或 B，导致纤维蛋白单体首尾聚合<sup>[14]</sup>，但由于巴曲酶不激活凝血因子 X III，生成的纤维蛋白单体只能首尾聚合，而不能纵向聚合，这样形成的聚合体不牢固，生成的纤维蛋白为可溶性的非交联单体及多聚体，会迅速被体内单核巨噬细胞系统吞噬、代谢<sup>[15]</sup>。因此，蛇毒血凝酶如果长期应用会导致纤维蛋白原浓度显著下降而引起出血<sup>[7-8]</sup>。③静脉给药也与低纤维蛋白原血症的发生极显著相关，而局部给药对体内正常出凝血系统影响不大，很少出现不良反应<sup>[16]</sup>。④不同蛇毒来源的蛇毒血凝酶导致低纤维蛋白原血症的发生率并不相同，考虑这与蛇毒

成分及生产工艺不同有关<sup>[17-18]</sup>, 比如苏灵(尖吻蝮蛇毒)含单一组分的类凝血酶, 邦亭(白眉蛇毒)为多组分的类凝血酶和类凝血激酶的复合制剂, 立芷雪、巴曲亭(巴西矛头腹蛇毒)及速乐涓(蝰蛇毒)均含类凝血酶和凝血因子X激活剂。⑤体内蛇毒血凝酶是通过肝脾等单核巨噬细胞系统摄取、代谢, 其代谢产物由肾脏排泄<sup>[11]</sup>, 因而合并肝肾功能不全时用药易发生低纤维蛋白原血症。⑥发生低纤维蛋白原血症与是否合并过敏反应无明显相关。这提示, 蛇毒血凝酶导致低纤维蛋白原血症的发病机制与变态反应无关。

本研究 logistic 回归分析结果表明, 年龄、疗程和给药途径是发生低纤维蛋白原血症的高危因素, 累积用量不是低纤维蛋白原血症发生的危险因素。本研究中 LF 组的患者用量均未超出说明书用量, 这也提示蛇毒血凝酶导致低纤维蛋白原血症与累积用量无明显相关。LF 组蛇毒血凝酶用于外科手术后止血占 64.9%, 而 2016 年欧洲麻醉学会《严重围术期出血的管理》指南中未主张应用全身止血药物治疗<sup>[19]</sup>, 尤其是对于存在心血管疾病高危因素的高龄患者或本身就合并有心血管疾病的患者, 应用全身止血药可能会导致血栓形成, 诱发或加重心血管疾病。并且目前已有蛇毒血凝酶致血栓发生的病例报道<sup>[20]</sup>。以上提示, 在围术期发生血栓并发症的危险性有时甚至超过出血, 对于围术期出血的患者是否常规应用蛇毒血凝酶止血治疗, 仍有待于深入探讨<sup>[21]</sup>。

综上所述, 年龄、疗程和给药途径是蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症的高危因素, 临床上应引起高度重视。蛇毒血凝酶更适合局部、短期应用, 使用时间最好不超过 3 d, 用药过程中应密切监测患者凝血功能, 一旦发现异常, 应立即停药, 及时处理。目前对于蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症的特征和危险因素国内外均未见探讨, 因此, 本研究对于蛇毒血凝酶临床上安全、合理使用有一定的指导意义。但因为本研究是回顾性研究, 且样本量较少, 将来还需要大规模、前瞻性的临床研究来进一步计算蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症的发病率以及建立数学预测模型。

## 参 考 文 献

- 唐松山, 王晓华, 张娟辉, 等. 新的尖吻蝮蛇毒类凝血酶 Agacutin 止血作用的实验研究. 中国临床药理学与治疗学, 2005; 10(7): 781-786.
- 叶振昊, 王静, 黄穗平, 等. 蛇毒血凝酶致上消化道出血患者低纤维蛋白原血症一例. 中华消化杂志, 2015; 35(4): 276-277.
- 王兆钺, 李建琴, 曹丽娟, 等. 长期使用蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症三例报告并文献复习. 中华血液学杂志, 2014; 35(1): 50-52.
- 郭茵, 李泳桃. 注射用白眉蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症 2 例. 药物不良反应杂志, 2016; 18(3): 218-220.
- Besser MW, MacDonald SG. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. J Blood Med, 2016; 7: 217-225.
- 赵珊珊, 李静. 注射用蛇毒类凝血酶制剂的不良反文献分析. 中国医院药学杂志, 2015; 35(24): 2227-2230.
- Zhou HB. Hypofibrinogenemia caused by hemocoagulase after colon polyps excision. Am J Case Rep, 2017; 22(18): 291-293.
- Linglong X, Dijiong W. Prolonged hemocoagulase agkistrodon halys pallas administration induces hypofibrinogenemia in patients with hematological disorders: a clinical analysis of 11 patients. Indian J Hematol Blood Transfus, 2018, 34(2): 322-327.
- Plas E, Carroll VA, Jilch R, et al. Variations of components of the plasminogen activation system with the cell cycle in benign prostate tissue and prostate cancer. Cytometry, 2001; 46(3): 184-189.
- Nielsen VG, Matika RW, Ley ML, et al. Tissue-type plasminogen activator-induced fibrinolysis is enhanced in patients with breast, lung, pancreas and colon cancer. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014; 25(3): 248-253.
- 王睿, 方翼, 裴斐, 等. 单剂静注尖吻蝮蛇血凝酶在中国健康志愿者的药代动力学. 中国临床药理学杂志, 2006; 22(6): 422-425.
- 王瑞娟, 王兆钺, 江明华, 等. 巴曲亭及其有效成分对出血性疾病患者凝血功能的影响. 中国实验血液学杂志, 2012; 20(2): 376-380.
- 兰晓倩, 马凌悦, 路敏, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶在老年患者骨科手术中安全性评价. 中国临床药理学杂志, 2016; 32(3): 273-275, 285.
- Li H, Huang Y, Wu X, et al. Effects of hemocoagulase agkistrodon on the coagulation factors and its procoagulant activities. Drug Des Devel Ther, 2018; 12: 1385-1398.
- Tang SS, Zhang JH, Tang BS, et al. Biochemical and hemostatic mechanism of a novel thrombin-like enzyme. Thromb Res, 2009; 124(5): 631-639.
- Wang T, Wang DN, Liu WT, et al. Hemostatic effect of topical hemocoagulase spray in digestive endoscopy. World J Gastroenterol, 2016; 22(25): 5831-5836.
- 黄仲义. 白眉蛇毒血凝酶与凝血酶的对比. 中国新药与临床杂志, 2005; 24(7): 585-587.
- Castro HC, Zingali RB, Albuquerque MG, et al. Snake venom thrombin-like enzymes: from reptilase to now. Cell Mol Life Sci, 2004; 61(7-8): 843-856.
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. Eur J Anaesthesiol, 2017; 34(6): 332-395.
- 曾仲衍, 陈幸生. 止血药对腹部手术后凝血功能及深静脉血栓形成的影响. 中华胃肠外科杂志, 2012; 15(4): 353-356.
- 白雪, 杜峻峰, 苑树俊, 等. 手术后应用尖吻蝮蛇血凝酶止血的安全性评价. 中国临床药理学杂志, 2011; 27(4): 255-258.