

尖吻蝮蛇血凝酶与氨基己酸氯化钠防治围手术期出血的有效性和经济性比较：基于溯直医疗数据库的回顾性研究

李 静, 孙国庆, 宣建伟

中山大学药学院医药经济研究所 (广州 510006)

【摘要】目的 基于真实世界研究评价尖吻蝮蛇血凝酶和氨基己酸氯化钠应用于围手术期住院患者止血的有效性和经济性差异。**方法** 回顾溯直医疗数据库 (SuValue[®]) 2016 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日三级医院围手术期使用尖吻蝮蛇血凝酶或氨基己酸氯化钠住院患者的临床疗效和直接医疗成本数据, 按不同干预措施将患者分别纳入尖吻蝮蛇血凝酶组和氨基己酸组, 进行倾向性评分匹配, 比较两组的有效性和经济性差异。**结果** 两组各纳入 367 例患者。有效性方面, 与氨基己酸组相比, 尖吻蝮蛇血凝酶组患者的估计总失血量和住院时间显著减少 ($P < 0.01$); 两组患者的输血率和输血量差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 术前和术后凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原水平均在正常值范围, 未影响患者凝血功能。经济性方面, 尖吻蝮蛇血凝酶组住院总成本、止血总成本、止血药物成本和止血材料成本低于氨基己酸组 ($P < 0.05$)。**结论** 尖吻蝮蛇血凝酶应用于围手术期住院患者防治出血症状的有效性和经济性优于氨基己酸氯化钠注射液。

【关键词】 尖吻蝮蛇血凝酶; 氨基己酸氯化钠; 围手术期; 出血; 倾向性评分匹配; 有效性; 经济性; 真实世界研究

Comparison of the effectiveness and economic value between haemocoagulase agkistrodon and aminocaproic acid and sodium chloride in the prevention and treatment of perioperative bleeding: a retrospective study based on the SuValue[®] database

Jing LI, Guo-Qing SUN, Jian-Wei XUAN

Health Economic Research Institute, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China

Corresponding author: Jian-Wei XUAN, Email: xuanjw3@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】Objective To evaluate the effectiveness and economic value between haemocoagulase agkistrodon and aminocaproic acid and sodium chloride in perioperative inpatients. **Methods** A retrospective database study was conducted in which the clinical efficacy and direct medical cost of perioperative inpatient admitted to tertiary hospitals using haemocoagulase agkistrodon or aminocaproic acid and sodium chloride according to the SuValue[®] database from January 1st, 2016 to December 31st, 2020. The patients were divided into haemocoagulase agkistrodon group and aminocaproic acid group according to the different

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202307003

通信作者: 宣建伟, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: xuanjw3@mail.sysu.edu.cn

<https://ywlxhx.whuznhmedj.com/>

interventions. After matching with propensity score, the effectiveness and economic differences between the two groups were compared. **Results** A total of 367 patients were included in each of the two groups. In terms of effectiveness, haemocoagulase agkistrodon significantly reduced estimated total blood loss and length of hospital stay compared with aminocaproic acid ($P<0.01$). There were no significant differences in transfusion rate and transfusion volume between the two groups ($P>0.05$), and the preoperative and postoperative prothrombin time, thrombin time, activated partial thrombin time, fibrinogen level were within the normal range, which did not affect the coagulation function of patients. In terms of economic value, the total cost of hospitalization and hemostasis, procoagulant drugs and hemostatic material cost per capita in haemocoagulase agkistrodon group were lower than those in aminocaproic acid group ($P<0.05$). **Conclusion** The effectiveness and hemostasis economic value of haemocoagulase agkistrodon in perioperative inpatients are superior to that of aminocaproic acid.

【Keywords】 Haemocoagulase agkistrodon; Aminocaproic acid and sodium chloride; Perioperative period; Bleeding; Propensity score matching; Effectiveness; Economy; Real-world study

根据世界卫生组织（WHO）发布的《2021 世界卫生统计报告》显示，全世界手术量达 3.14 亿，围手术期死亡人数超过 400 万，而导致围手术期死亡的三大原因包括出血、感染和缺氧。一项法国疾病诊断相关分组（diagnosis related groups, DRGs）研究发现，321 657 例住院手术患者中，临床诊断出血发生率为 10.3%~25.2%^[1]。此外，围手术期出血可能导致严重的不良后果，如住院时间延长、感染、贫血、输血相关性急性肺损伤、输血相关循环超负荷和死亡率升高等^[2-4]。在疾病经济负担方面，术中难以控制的出血患者住院费用比可控的出血患者高约 19.9%，且严重出血患者的总成本显著高于一般出血患者^[5]。

围手术期出血主要包括术前、术中和术后出血。有效防治围手术期出血是手术取得成功的重要因素之一，对减少手术并发症、提高患者生存率及生活质量尤为重要。临床围手术期出血治疗主要包括手术、介入治疗、直接压迫以及药物止血^[6]。其中常用的止血药物主要包括：①作用于血管及血管壁类药物，如垂体后叶素、卡络磺钠等；②作用于血小板类药物，如酚磺乙胺等；③促进凝血系统功能类药物，如纤维蛋白原、蛇毒凝血酶等；④抗纤维蛋白溶解类药物，如氨甲环酸、氨基己酸等^[7-8]。目前，止血药物氨基己酸已广泛应用于骨科、胸外、脑外等手术术中和术后出血的防控和纤溶亢进性疾病，但尖吻蝮蛇凝血酶临床应用疗效和经济性评价缺乏足够的证据

支撑，较少研究去评估其在真实世界场景下实际的临床疗效和经济性。本研究旨在基于回顾性数据库收集尖吻蝮蛇凝血酶和氨基己酸氯化钠的临床疗效和直接医疗成本数据，评估两者之间的有效性和经济性，为临床决策提供进一步证据支撑和价值参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析溯直医疗数据库（SuValue[®]）2016 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日三级医院围手术期使用尖吻蝮蛇凝血酶或氨基己酸氯化钠注射液的成年住院患者病历资料。溯直医疗数据库（SuValue[®]）来源于 220 家共享协议医院电子病历（electronic medical record, EMR）数据库，医疗数据均进行脱敏处理，不涉及患者干预和伦理审查。

病例纳入标准：①患者手术期间仅使用注射用尖吻蝮蛇凝血酶或氨基己酸氯化钠注射液其中一种止血药物；②电子病例信息完整；③基于以往尖吻蝮蛇凝血酶使用情况，选择三级医院普外科、骨科、妇产科、泌尿外科和神经外科等重点科室就诊、行单种手术的成年住院患者。排除标准：①患者诊断为紫癜、再生障碍性贫血、白血病、血友病、各种凝血因子缺乏、肝病性凝血障碍、人类免疫缺陷病毒感染、恶性肿瘤等；②术前 30 d 无结局指标等信息。

1.2 分组与用药方案

根据患者使用的止血药物分为尖吻蝮蛇血凝酶组和氨基己酸组。尖吻蝮蛇血凝酶组给予注射用尖吻蝮蛇血凝酶 2 单位 (2 瓶), 每瓶用 1 mL 注射用水溶解, 单次静脉注射给药, 注射时间 ≥ 1 min。氨基己酸组给予氨基己酸氯化钠注射液, 体内有效抑制纤维蛋白溶解的浓度至少为 $130 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对外科手术出血或内科大量出血者, 迅速止血, 要求迅速达到上述血液浓度; 初量可取 4~6 g (20% 溶液) 溶于 100 mL 0.9% 氯化钠注射液或 5%~10% 葡萄糖注射液中, 于 15~30 min 滴完; 持续剂量为每小时 1 g, 可口服也可注射, 维持 12~24 h 或更久, 依病情而定。

1.3 结局指标

1.3.1 有效性指标

有效性指标包括估计总失血量 (estimated total blood loss, eTBL)、输血率、输血量、住院时间和 4 项术后凝血功能指标。eTBL 根据患者血容量 (patient blood volume, PBV) 及红细胞压积 (Hct) 计算^[9-10]。eTBL = $\text{PBV} \times (\text{Hct}_{\text{pre}} - \text{Hct}_{\text{post}}) / (\text{Hct}_{\text{pre}} + \text{Hct}_{\text{post}}) \times 2$ 。其中 Hct_{pre} 为手术前首次 Hct 水平, Hct_{post} 为术后第 1 天或术后第 3 天 Hct 水平; $\text{PBV} = k_1 \times \text{身高}^3 + k_2 \times \text{体重} + k_3$ (男性: $k_1 = 0.3669$, $k_2 = 0.03219$, $k_3 = 0.6041$; 女性: $k_1 = 0.3561$, $k_2 = 0.03308$, $k_3 = 0.1833$)。4 项凝血功能指标包括凝血酶原时间 (PT)、凝血酶时间 (TT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和纤维蛋白原 (FIB), 对比用药前后指标变化, 根据是否在正常范围内评估其凝血功能^[11]。正常值范围: PT 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; TT 16~18 s, 若超过正常对照 3 s 者为异常; APTT 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; FIB 2~4 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 若 $< 1.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $> 4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 则为异常, 具有临床意义。

1.3.2 经济性指标

经济性指标包括住院总成本和止血总成本差异。止血总成本包括凝血药物成本、止血材料成本和输血成本。其中, 凝血药物成本指注射用尖吻蝮蛇血凝酶或氨基己酸氯化钠注射液的药物成本; 止血材料成本包括止血钳、止血夹、止血带以及敷料相关止血耗材成本; 输血成本包括输血和输血材料成本。

1.4 统计学分析

采用 R 3.5.3 软件进行统计分析, 并进行倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM), 对患者年龄、性别和术前 4 项凝血功能指标进行匹配, 判断两组基线资料的均衡性。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 偏态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验方法; 计数资料以 $n (%)$ 表示, 组间比较采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者筛选流程及结果

共检索到 19 410 例患者, 包括使用尖吻蝮蛇血凝酶的患者 16 367 例, 使用氨基己酸的患者 3 043 例。经筛选获得使用尖吻蝮蛇血凝酶的患者 1 859 例, 使用氨基己酸的患者 455 例。根据基线特征进行 PSM 后, 尖吻蝮蛇血凝酶组和氨基己酸组各入选患者 367 例。患者筛选流程见图 1。

2.2 纳入患者的基线特征

两组患者年龄、性别、医保类型等指标的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 有效性指标

尖吻蝮蛇血凝酶组患者的 eTBL 和住院时长低于氨基己酸组 ($P < 0.01$), 呈现更好的临床优势, 平均减少失血量 212.88 mL 和减少住院时间 3.74 d。两组患者的输血率和输血量差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。尖吻蝮蛇血凝酶组和氨基己酸组患者的术前和术后凝血功能 4 项指标均在正常参考范围, 见表 3。

2.4 经济性指标

尖吻蝮蛇血凝酶组患者的住院总成本、止血总成本、止血药物成本和止血材料成本均低于氨基己酸组 ($P < 0.05$)。其中尖吻蝮蛇血凝酶组在住院总成本、止血总成本和止血材料成本方面呈现较好的经济优势, 相较于氨基己酸组平均减少 3 455 元、936 元和 867 元, 详见表 4。结合两组之间的估计总失血量、住院时间、住院总成本和止血总成本比较结果, 尖吻蝮蛇血凝酶组在止血方面呈现更好的临床和经济效益。

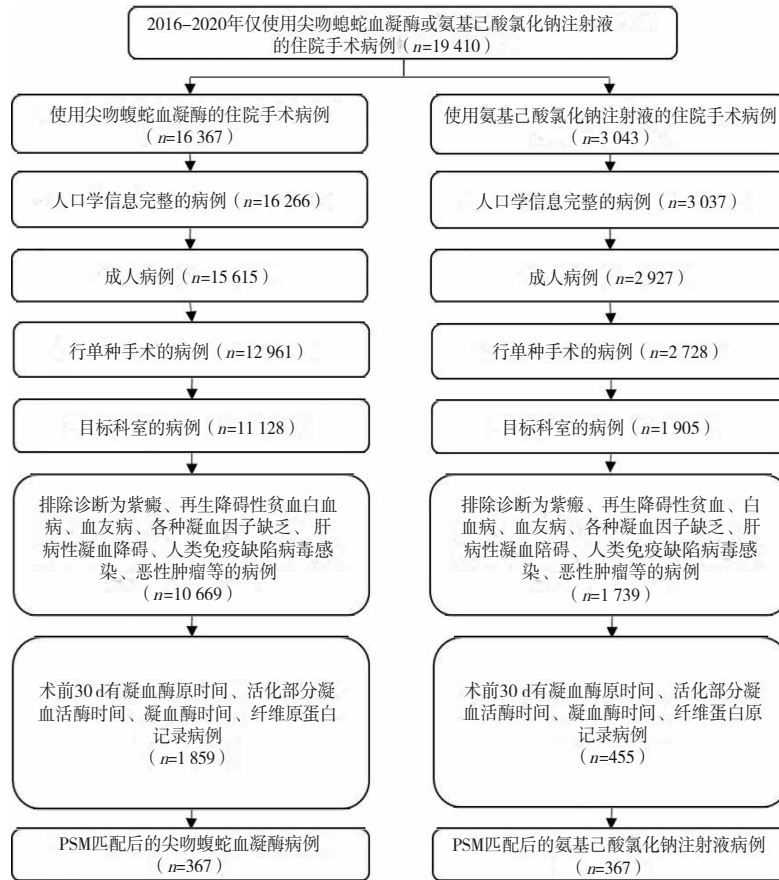


图1 患者筛选流程及结果

Figure 1. Patients screening process and results

表1 两组患者的基线特征[n(%), $\bar{x} \pm s$, n=367]Table 1. Baseline characteristics between the two groups [n(%), $\bar{x} \pm s$, n=367]

项目	尖吻蝮蛇血凝酶组	氨基己酸组	t/χ^2	P
性别			0.445	0.553
女	196 (53.41)	205 (55.86)		
男	171 (46.59)	162 (44.14)		
年龄(岁)	51.03 ± 15.55	51.22 ± 14.36	0.295	0.384
医保类型			0.196	0.712
医保	175 (47.68)	181 (49.32)		
自费	192 (52.32)	186 (50.68)		

表2 两组患者估计总失血量、输血率、输血量、住院时间的比较结果[$\bar{x} \pm s$, n(%), n=367]Table 2. Comparison of estimated total blood loss, transfusion rate, transfusion volume, and hospital stay between the two groups [$\bar{x} \pm s$, n(%), n=367]

结局指标	尖吻蝮蛇血凝酶组	氨基己酸组	t/χ^2	P
估计总失血量(mL)	370.58 ± 300.09	583.46 ± 544.84	-5.378	<0.001
输血例数(输血率)	52 (14.17)	42 (11.44)	1.220	0.320
输血量(U)	4.32 ± 3.47	3.65 ± 2.89	0.779	0.218
住院时间(d)	13.05 ± 11.19	16.79 ± 12.05	-4.357	<0.001

表3 两组患者术前术后凝血酶原时间、凝血酶时间、纤维蛋白原和活化部分凝血活酶时间的比较结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of preoperative and postoperative prothrombin time, thrombin time, fibrinogen, and activated partial thromboplastin time between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

结局指标	尖吻蝮蛇血凝酶组		氨基己酸组	
	术前 (n=367)	术后 (n=85)	术前 (n=367)	术后 (n=207)
凝血酶原时间 (s)	12.00 ± 1.47	13.02 ± 1.65	11.97 ± 1.41	12.10 ± 1.77
凝血酶时间 (s)	18.22 ± 2.02	16.55 ± 2.09	18.35 ± 1.89	18.58 ± 2.99
纤维蛋白原 (g · L ⁻¹)	2.89 ± 0.99	3.25 ± 1.30	2.88 ± 0.89	2.95 ± 1.14
活化部分凝血活酶时间 (s)	29.80 ± 6.10	33.70 ± 7.07	29.79 ± 5.73	30.23 ± 7.35

注：术后部分患者四项凝血功能指标存在缺失，相较术前样本量减少，但仍具有一定代表性

表4 两组患者经济性指标的比较结果[M (P₂₅, P₇₅), 元, n=367]

Table 4. Comparison of economic indicators between the two groups [M(P₂₅, P₇₅), yuan, n=367]

结局指标	尖吻蝮蛇血凝酶组	氨基己酸组	Z	P
住院总成本	14 325 (7 628, 27 966)	17 780 (10 368, 31 636)	2.441	0.015
止血总成本	128 (124, 501)	1 064 (154, 1 651)	-12.075	<0.001
止血药物成本	124 (124, 124)	128 (128, 128)	5.386	<0.001
止血材料成本	3 (0, 14)	870 (25, 1 259)	-17.449	<0.001
输血成本 ^a	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.351	0.363

注：^a尖吻蝮蛇血凝酶组和氨基己酸组中输血人数分别为52例、42例，输血成本按照全人群进行统计，数据为偏态分布，故M (P₂₅, P₇₅) 均为0 (0, 0)，但尖吻蝮蛇血凝酶组和氨基己酸组平均输血成本分别为 (138.42 ± 406.89) 元、(155.75 ± 510.56) 元

3 讨论

尖吻蝮蛇血凝酶是一种从尖吻蝮蛇蛇毒中提取的、具有止血作用且目前已完成全部氨基酸测序的单一组分的蛇毒血凝酶类药物^[12]。尖吻蝮蛇血凝酶在临床上主要用于围手术期出血防治，在普外科、骨科、妇产科、泌尿外科和神经外科等科室手术止血中显现出良好疗效及经济性^[13-18]。

本研究回顾性分析尖吻蝮蛇血凝酶与氨基己酸氯化钠防治围手术期出血的临床疗效和经济性，发现尖吻蝮蛇血凝酶组 eTBL 显著低于氨基己酸组，表明其在止血疗效方面具有一定优势，与一项乳腺癌手术创面止血研究^[15] 结论相似。与此同时，两组虽在 eTBL 中存在不同，但两组患者由于个体差异，如重症感染、凝血异常、临床治疗规范和输血路径等原因，在输血率和输血量方面均无差异性，需结合其他疗效和经济指标综合分析。尖吻蝮蛇血凝酶组患者的住院时长低于氨基己酸组，此结论与武汉大学中南医院泌尿外科和中国人民解放军总医院骨科的 2 项研究^[16, 19] 结果一致。针对凝血 4 项指标的分析显示，两组

患者术后均在正常值范围，但外科手术中使用尖吻蝮蛇血凝酶后的凝血功能变化机制仍需进一步探索。此外，与本研究指标不同，部分研究^[13, 15] 显示，尖吻蝮蛇血凝酶可以有效缩短手术时间、减少术后引流量和降低术后血肿发生率。

经济性方面，本研究结果显示，氨基己酸组患者的止血总成本显著高于尖吻蝮蛇血凝酶组，其差距主要来自于止血材料成本，其与止血药物成本具有较高的相关性，因此围手术期应用尖吻蝮蛇血凝酶在止血方面更具经济效益，与一项神经外科的药物经济学研究^[13] 结果一致，但也有研究^[20] 表明在乳腺良性肿块真空辅助乳腺微创旋切系统 (Mammotome, 麦默通) 围手术期应用尖吻蝮蛇血凝酶不具有经济效益，仍需进一步探索不同手术适应证的经济性差异。

目前，尖吻蝮蛇血凝酶研究多基于以安慰剂、0.9% 氯化钠注射液或氨甲环酸等对照药品进行比较^[21-25]，而关于尖吻蝮蛇血凝酶和氨基己酸氯化钠注射液直接比较的研究鲜有报道。本研究旨在现有文献基础上，填补相关研究空白，并通过真实世界研究反映其在临床实际应用的有效性和经

济性, 以期为后续研究提供进一步证据参考。

本研究存在一定的局限性: ①疗效指标主要是对 eTBL、输血率、输血量 and 住院时间进行分析, 并未涉及其他有效性指标, 如引流管引流量、止血带时间、手术时间、并发症和再入院等^[25-27], 因此当前结果可能会低估尖吻蝮蛇血凝酶的疗效优势; ②采用回顾性研究, 潜在混杂因素无法完全控制, 两组临床疗效和住院总成本还受其他因素影响, 如研究时长、疾病类型、患者合并症、手术类型、治疗方式和并发症处理等, 在本研究中其与止血药物的相关度存在一定的不确定性; ③由于真实世界中会出现交叉用药、联合用药或药物置换, 且有不同剂量、给药途径、给药时机的用药差别^[28-29], 本研究仅考虑围手术期止血药物的单药使用, 对于结论的外推性有所限制, 可通过扩大样本量和纳入其他对照品作为后续研究。

综上所述, 尖吻蝮蛇血凝酶应用于围手术期住院患者防治出血症状的有效性和经济性显著优于氨基己酸氯化钠注射液。

参考文献

- Ye X, Lafuma A, Torretton E, et al. Incidence and costs of bleeding-related complications in French hospitals following surgery for various diagnoses[J]. *BMC Health Serv Res*, 2013, 13: 186. DOI: 10.1186/1472-6963-13-186.
- Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(11): 1314-1324. DOI: 10.1002/bjs.9861.
- Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review[J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 984-994. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62197-7.
- Bosboom JJ, Klanderman RB, Zijp M, et al. Incidence, risk factors, and outcome of transfusion-associated circulatory overload in a mixed intensive care unit population: a nested case-control study[J]. *Transfusion*, 2018, 58(2): 498-506. DOI: 10.1111/trf.14432.
- Corral M, Ferko N, Hollmann S, et al. Health and economic outcomes associated with uncontrolled surgical bleeding: a retrospective analysis of the Premier Perspectives Database[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2015, 7: 409-421. DOI: 10.2147/CEOR.S86369.
- Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(6): 332-395. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630.
- Zaidi A, Green L. Physiology of haemostasis[J]. *Anaesth Intens Care Med*, 2019, 20(3): 152-158. DOI: 10.1016/j.mpaic.2019.01.005.
- 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): e94291. DOI: 10.1097/MD.00000000000009429.
- Gao FQ, Li ZJ, Zhang K, et al. Four methods for calculating blood-loss after total knee arthroplasty[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(21): 2856-2860. DOI: 10.4103/0366-6999.168041.
- Yao YT, Yuan X, Fang NX. Hemocoagulase reduces postoperative bleeding and blood transfusion in cardiac surgical patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(52): e1853452. DOI: 10.1097/MD.00000000000018534.
- 许静涌, 朱明炜, 江华, 等. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶用于手术止血的安全性及有效性的系统评价和 Meta 分析 [J]. *中华普通外科杂志*, 2015, 30(4): 308-311. [Xu JY, Zhu MW, Jiang H, et al. Efficacy and safety of hemocoagulase agkistrodon injection for intraoperative hemostasis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 30(4): 308-311.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2015.04.015.
- 郑颖, 沈居仁, 张富强, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶 N 末端序列测定及其止血活性分析 [J]. *中国药科大学学报*, 2008, 39(4): 365-367. [Zheng Y, Shen JR, Zhang FQ, et al. N-terminal amino acid sequencing of haemocoagulase from agkistrodon acutus venom and analysis of its hemostatic activity[J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2008, 39(4): 365-367.] DOI: 10.3321/j.issn:1000-5048.2008.04.015.
- 郭娜, 韩晟, 管晓东, 等. 神经外科手术应用尖吻蝮蛇血凝酶的经济性研究 [J]. *中国药房*, 2016, 27(2): 163-165. [Guo N, Han S, Guan XD, et al. Economic evaluation of hemocoagulase agkistrodon used in neurosurgery operation[J]. *China Pharmacy*, 2016, 27(2): 163-165.]

- DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.05.
- 14 赵浩,李志超,李海龙,等. 神经外科手术术后应用尖吻蝾蛇血凝酶的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(13): 1205-1206, 1211. [Zhao H, Li ZC, Li HL, et al. Clinical trial of haemocoagulase agkistrodon application after operation[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 33(13): 1205-1206, 1211.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.13.011.
 - 15 陆旭,杨鑫,朱明炜,等. 尖吻蝾蛇血凝酶在乳腺癌手术创面的止血作用[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(2): 183-187. [Lu X, Yang X, Zhu MW, et al. Hemostatic effect of hemocoagulase agkistrodon on surgical wound in breast cancer surgery[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2017, 39(2): 183-187.] DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.02.004.
 - 16 郝永玉,张雪松,杨全中. 注射用尖吻蝾蛇血凝酶在单节段腰椎 PLIF 手术中应用的安全性和有效性观察[J]. 当代医学, 2020, 26(11): 40-43. [Hao YY, Zhang XS, Yang QZ. The evaluation of the efficacy and safety of hemocoagulase agkistrodon in patients with lumbar disc herniation undergoing single segment PLIF surgery[J]. Contemporary Medicine, 2020, 26(11): 40-43.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2020.11.016.
 - 17 Liu WB, Li GS, Shen P, et al. Comparison between epsilon-aminocaproic acid and tranexamic acid for total hip and knee arthroplasty: a meta-analysis[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2020, 28(3): 2309499020959158. DOI: 10.1177/2309499020959158.
 - 18 Qin JZ, Wang SJ, Zheng XP, et al. Comparison of hemocoagulase atrox versus tranexamic acid used in primary total knee arthroplasty: a randomized controlled trial[J]. Thromb Res, 2020, 188: 39-43. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.02.001.
 - 19 Zhu C, Yang L, Zi H, et al. Using haemocoagulase agkistrodon in patients undergoing transurethral plasmakinetic resection of the prostate: a pilot, real-world, and propensity score-matched study[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 9200854. DOI: 10.1155/2022/9200854.
 - 20 谢奕丹,吴晓玲,关敏婷,等. 乳腺良性肿块麦默通围手术期应用尖吻蝾蛇血凝酶的药物经济学分析[J]. 医药导报, 2019, 38(4): 499-502. [Xie YD, Wu XL, Guan MT, et al. Pharmacoeconomic analysis of haemocoagulase agkistrodon in perioperative period of breast benign tumor treated with Mammotome system[J]. Herald of Medicine, 2019, 38(4): 499-502.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.04.019.
 - 21 Leff J, Rhee A, Nair S, et al. A randomized, double-blinded trial comparing the effectiveness of tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in reducing bleeding and transfusion in cardiac surgery[J]. Ann Card Anaesth, 2019, 22(3): 265-272. DOI: 10.4103/aca.ACA_137_18.
 - 22 崔璨,高化,陈文韬,等. 氨甲环酸与尖吻蝾蛇血凝酶对老年股骨转子间骨折内固定手术止血效果比较[J]. 医药导报, 2021, 40(9): 1228-1231. [Cui C, Gao H, Chen WT, et al. Comparison of tranexamic acid and hemocoagulase agkistrodon on hemostatic effect in internal fixation surgery for senile femoral trochanter fracture[J]. Herald of Medicine, 2021, 40(9): 1228-1231.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2021.09.012
 - 23 Zhong L, Xu Y, Wang Y, et al. Local administration of epsilon-aminocaproic acid reduces post-operative blood loss from surgery for closed, Sanders III-IV calcaneal fractures[J]. Int Orthop, 2022, 46(3): 615-621. DOI: 10.1007/s00264-021-05268-y.
 - 24 Li Z, Sun X, Li W, et al. Tranexamic acid versus epsilon-aminocaproic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis[J]. J Healthc Eng, 2021, 2021: 1758066. DOI: 10.1155/2021/1758066.
 - 25 Oliveira JAA, Brito GCC, Bezerra FMP, et al. The use of antifibrinolytics in hip trauma surgery in a public health system: a prospective study[J]. Acta Ortop Bras, 2021, 29(6): 304-307. DOI: 10.1590/1413-785220212906244502.
 - 26 陈旺,冯硕,张羽,等. 氨甲环酸和 ε-氨基己酸减少全膝关节置换期失血有效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(15): 2430-2436. [Chen W, Feng S, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in reducing perioperative blood loss during total knee arthroplasty: a meta-analysis[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2021, 25(15): 2430-2436.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.3821.
 - 27 Klein A, Agarwal S, Cholley B, et al. A survey of patient blood management for patients undergoing cardiac surgery in nine European countries[J]. J Clin Anesth, 2021, 72: 110311. DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110311.
 - 28 姚翀,郭代红,王辰允,等. 32203 例注射用尖吻蝾蛇血凝酶相关变态反应自动监测研究[J]. 中国临床药理学

- 杂志, 2020, 36(3): 346–350. [Yao C, Guo DH, Wang YC, et al. Incidence and risk factors of allergic reaction related by haemocoagulase agkistrodon for injection among 32203 patients by automatic surveillance[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2020, 36(3): 346–350.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.03.035.
- 29 罗树军, 魏昌伟, 张菊霞, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶不同给药方式对心脏瓣膜置换术患者出血量的影响 [J]. 北京医学, 2020, 42(2): 125–128. [Luo SJ, Wei CW, Zhang JX, et al. Effect of different methods of hemocoagulase agkistrodon administration on perioperative blood loss in patients undergoing cardiac valve replacement[J]. Beijing Medical Journal, 2020, 42(2): 125–128.] DOI: 10.15932/j.0253-9713.2020.02.009.
- 收稿日期: 2023年04月11日 修回日期: 2023年04月30日
本文编辑: 杨 燕 冼静怡