

基于加权TOPSIS法的重组人凝血因子VIIa的药物利用评价

陈国权^{1,2}, 江丽^{2,3}, 张进华^{2,4}

1. 浙江大学医学院附属金华医院药学部 (浙江金华 321000)
2. 福建医科大学附属协和医院药学部 (福州 350001)
3. 闽侯县人民医院药剂科 (福州 350119)
4. 福建省妇幼保健院药剂科 (福州 350001)

【摘要】目的 建立重组人凝血因子 VIIa (rFVIIa) 的药物利用评价标准, 评估 rFVIIa 临床使用的合理性。**方法** 通过文献调查和专家咨询法构建 rFVIIa 评价标准, 收集福建医科大学附属协和医院 73 例使用 rFVIIa 的病历, 采用基于属性层次模型的加权 TOPSIS 法进行分析评价。**结果** 73 例病例中相对接近度 (C_i) $\geq 80\%$ 的有 4 例 (5.48%), $60\% \leq C_i < 80\%$ 的有 55 例 (75.34%), $C_i < 60\%$ 的有 14 例 (19.18%)。评价指标不合理率居前三位的分别为适应证 (68.5%)、剂量及疗程 (63.0%) 和不良反应监护 (43.8%)。**结论** 本研究建立的 rFVIIa 合理性评价标准具有较好的实用性和科学性。基于加权 TOPSIS 法的 rFVIIa 合理性评价发现, 该院临床使用 rFVIIa 基本合理, 但仍存在超说明书适应证、给药剂量偏低和未常规监测凝血指标等不合理现象。

【关键词】 加权 TOPSIS 法; 重组人凝血因子 VIIa; 药物利用评价

Drug use evaluation of recombinant human coagulation factor VIIa based on weighted TOPSIS method

Guo-Quan CHEN^{1,2}, Li JIANG^{2,3}, Jin-Hua ZHANG^{2,4}

1. Department of Pharmacy, Affiliated Jinhua Hospital, Medical College of Zhejiang University, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China
 2. Department of Pharmacy, Affiliated Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China
 3. Department of Pharmacy, Minhou County People's Hospital, Fuzhou 350119, China
 4. Department of Pharmacy, Fujian Provincial Maternity and Children's Hospital, Fuzhou 350001, China
- Corresponding author: Jin-Hua ZHANG, Email: pollyzhang2006@126.com

【Abstract】Objective To establish the evaluation criteria for the use of recombinant human coagulation factor VIIa (rFVIIa), and to evaluate the rationality of clinical practice of rFVIIa. **Methods** The rFVIIa evaluation criteria was established based on literature survey and expert consultation. 73 cases of rFVIIa archived medical records in the Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University and evaluated by weighted TOPSIS method were collected. **Results** Of the 73 cases, 4 cases (5.48%) had relative proximity (C_i) $\geq 80\%$, 55 cases (75.34%)

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202304004

基金项目: 金华市中心医院中青年科研启动基金资助项目 (JY2022-2-03)

通信作者: 张进华, 博士, 主任药师, Email: pollyzhang2006@126.com

had $60\% \leq C_i < 80\%$, and 14 cases (19.18%) had $C_i < 60\%$. The main unreasonable evaluation indicators were indications (68.5%), dose and duration (63.0%) and adverse effect monitoring (43.8%). **Conclusion** The DUE criteria of rFVIIa is practical and scientific. The application of rFVIIa for tumor patients is basically reasonable according to the weighted TOPSIS method. However, there are still some problems, mainly in terms of abusive indications for use, low dosage and lack of coagulation indicators monitoring.

【Keywords】 Weighted TOPSIS method; Recombinant human coagulation factor VIIa; Drug use evaluation

加权的逼近理想解排序法^[1] (technique for order preference by similarity to ideal solution, 加权 TOPSIS) 的基本思想是基于归一化后的原始数据矩阵, 确定理想状态下的最优方案和最劣方案, 然后为每一项评价指标赋予相对权重, 再分别计算评价对象与最优方案和最劣方案的距离, 以评价对象与最优方案的相对接近度作为评价优劣的依据, 目前已广泛应用于医疗卫生事业和药物合理性的评价^[2-3]。程乾生^[4]提出了一种无结构决策方法-属性层次模式 (attribute hierarchical mode, AHM), 在属性测度基础上, 提出相对属性测度和属性判断矩阵的概念, 通过属性判断矩阵可以快速得到指标的相对权重。基于 AHM 的加权 TOPSIS 法既考虑了参评指标的相对重要性, 又发挥了 TOPSIS 法能充分利用数据资料的优点, 原理简明, 使用方便。

药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 是由美国医院药师协会于 20 世纪 60 年代提出的, 指设计一个有组织、科学的评价标准, 对药物使用的整个过程进行合理性评价, 进而发现药物相关问题^[5-6]。对于使用量大、治疗窗窄或价格昂贵的药物均有必要开展 DUE, 为临床医师提供科学、合理的用药标准, 改善和规范医师开具治疗药品处方的行为, 也为临床药师提供一套系统的方法去分析、评价患者用药, 更准确地为临床合理用药提出解释和建议。

重组人凝血因子 VIIa (recombinant human coagulation factor VIIa, rFVIIa) 是人体血浆凝血因子 VII 的类似物^[7], 由 406 个氨基酸残基组成。rFVIIa 在药理剂量下, 除可在损伤部位与组织因子形成复合物激活外源性凝血途径外^[8], 还可以低亲和力结合在活化血小板表面, 直接激活 FX 启动共同凝血途径^[9]。rFVIIa 于 2010 年在中国上市, 虽然止血疗效突出, 但是由于该药价格昂贵

(平均价格为 4 000~5 000 元/mg), 临床使用较少, 缺少经验。若没有得到合理使用, 可能既加重患者经济负担, 又无法达到预期的临床疗效。目前, 国内尚无关于 rFVIIa 临床应用合理应用评价标准的文献研究。本研究旨在制订 rFVIIa 的 DUE 标准, 并以此为依据, 采用基于 AHM 的加权 TOPSIS 法对用药合理性进行分析评价, 为 rFVIIa 的临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与病例点评

本研究为回顾性研究, 已取得福建医科大学附属协和医院科学研究伦理委员会许可 (伦理批件编号: 2020YF002-01), 并同意免除患者知情同意。利用医院信息管理系统 (hospital information system, HIS) 收集病历, 抽取福建医科大学附属协和医院 2017 年 1 月 1 日—2022 年 6 月 30 日使用 rFVIIa 的归档病历。依据“1.2.1”项下制定的 rFVIIa 的 DUE 标准建立合理用药评价表, 对病历的用药合理性进行逐项评价, 评价结果赋予相应分值, 不合理赋予 0 分, 合理赋予 10 分。

1.2 研究方法

1.2.1 建立 rFVIIa 药物利用评价标准

以 rFVIIa 的药品说明书和相关国内外指南^[10-14]为依据制订 rFVIIa 的 DUE 标准初稿; 邀请血液科、重症监护室、心外科等科室副高级职称及以上临床医师 4 名和国内权威药学专家 2 名, 采用 Likert 5 级评分法, 对标准的具体条目, 从科学性、实用性、可行性等方面进行评估, 以平均评分 > 3.5 分作为该条目符合要求的标准, 以保证评价标准的权威性。并根据专家意见进行增删、修改, 最终拟定 rFVIIa 的 DUE 标准。

1.2.2 指标权重计算

通过专家咨询法比较两两指标之间的相对重

要性,应用 AHM 法^[4,6]计算每个指标的相对权重。即对于指标 X_1, X_2, \dots, X_n 分别比较指标 X_i 相对于 $X_j (i \neq j)$ 的相对重要性 μ_{ij} 和 μ_{ji} 。 μ_{ij} 表示第 i 个指标相对于第 j 个指标的重要性值, μ_{ji} 表示第 j 个指标相对于第 i 个指标的重要性值, μ_{ii} 表示第 i 个指标自身的比较,依据数学规律 $\mu_{ii}=0, \mu_{ij}+\mu_{ji}=1$ 构建判断性矩阵。公式(1)中 $g(x)$ 为分段函数;公式(1)中 Q 为以 i 为变量的集合函数,对任何变量 i ,当 Q 为非空集合时,得出相应的 i 与 j 值,若都满足公式(1),则称矩阵满足一致性要求;公式(4)中 $W_c(i)$ 为第 i 个指标的相对权重, $i=1, 2, \dots, n$ 。每个指标权重量化以数值比较,数值无单位,仅表示其相对于另一个指标的相对重要程度,数值越大表示重要性越高,反之则越低。

$$g(x) = \begin{cases} 1, & x > 0.5 \\ 0, & x \leq 0.5 \end{cases} \quad (1)$$

$$Q_i = \{j | g(\mu_{ij}) = 1, 1 \leq j \leq n\} \quad (2)$$

$$g(\mu_{ik}) - g\left[\sum_{j \in Q_i} g(\mu_{jk})\right] \geq 0, 1 \leq k \leq n \quad (3)$$

$$w_c(i) = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^n \mu_{ij} \quad (4)$$

1.2.3 加权TOPSIS法评价

所有指标均为合理的方案(即所有指标均赋10分)定义为理想状态下的最优方案,用 a_i^+ 表示。所有指标均为不合理的方案(即所有指标均赋0分)定义为最劣方案,用 a_{ij}^- 表示。按公式(5)与公式(6)计算出各评价病历与最优方案和最劣方案间的加权欧氏距离,分别记为 D_i^+ 和 D_i^- ,再根据公式(7)计算出各评价病历与最优方案的相对接近程度(C_i)^[15]。 C_i 越接近100%,说明病历点评结果越优。 $C_i \geq 80\%$ 评价为合理用药, $60\% \leq C_i < 80\%$ 评价为基本合理用药, $C_i < 60\%$ 评价为不合理用药。

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n [w_j (a_{ij} - a_j^+)]^2} \quad (5)$$

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n [w_j (a_{ij} - a_j^-)]^2} \quad (6)$$

$$C_i = \frac{D_i^-}{D_i^+ + D_i^-} \quad (7)$$

2 结果

2.1 病例情况

本研究共纳入病例73例。其中女性29例

(40%), 男性44例(60%);患者年龄6~77(30±21)岁;涉及血液科、重症医学科、产科、小儿血液科、心外科、胸外科、妇科、肝胆外科、骨科、甲状腺外科和神经外科10个科室。

2.2 rFVIIa药物利用评价标准

专家咨询结果显示,各评价条目的科学性、可行性和实用性平均评分分别为4.75,3.95和4.51,表明制定的评价标准符合要求。rFVIIa的DUE标准包括用药指征、用药过程和用药结果3项一级指标,适应证、禁忌证、给药途径、剂量及疗程、药物相互作用、疗效监护、不良反应监护和不良反应识别与处置8项二级指标,具体内容见表1。

2.3 评价指标权重系数

通过AHM法求得各评价指标相对属性权重系数, B1~B8的权重系数分别为0.1500, 0.1429, 0.1357, 0.1286, 0.1214, 0.1143, 0.1000和0.1071。

2.4 相对接近程度计算

C_i 最高的为100%,最低的为55%。 $C_i \geq 80\%$ 的有4例(5.48%), $60\% \leq C_i < 80\%$ 的有55例(75.34%), $C_i < 60\%$ 的有14例(19.18%)。 $C_i \geq 60\%$ 的59例占比为80.82%,表明rFVIIa的使用基本合理。

2.5 合理性评价

评价指标不合理率位居前3位的分别为适应证(68.5%)、剂量及疗程(63.0%)和不良反应监护(43.8%)。适应证不适宜表现为:用于造血干细胞移植术后严重出血(29例,39.7%)、严重出血患者常规止血无效的补救措施(10例,13.7%)、急性髓系白血病合并出血(3例,4.1%)、重型再生障碍性贫血合并出血(3例,4.1%)、预防双肺移植术中出血(2例,2.7%)、急性单核细胞白血病合并出血(1例,1.4%)、急性粒细胞白血病合并出血(1例,1.4%)、骨髓增生异常综合征(1例,1.4%)。剂量及疗程指标的不合理主要表现为剂量不足(剂量中位数为40 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$),50例超说明书适应证使用病例的中位给药剂量为45(14~114) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。不良反应监护指标的不合理表现为未动态监测D-二聚体水平等凝血指标变化。共发现32例病例未动态监测D-二聚体,其中15例给药前后均未检测D-二聚体,17例给药后未检测D-二聚体。4例病例(3例用于严重出血患者常规止血无效的补救,1例用于血小板无力症)给药后发现D-二聚体显著升高。

表1 rFVIIa药物利用评价标准

Table 1. Evaluation criteria for drug utilization of rFVIIa

一级指标	二级指标	评价依据	评价结果
A1用药 指征	B1适应证	用于以下患者的出血治疗, 以及外科手术或有创操作出血的防治 ^[10-11] : ①FVIII或FIX的抑制物滴度>5BU的先天性血友病患者; ②预计对注射FVIII或FIX具有高记忆应答的先天性血友病患者; ③获得性血友病患者; ④先天性FVIII缺乏患者; ⑤具有血小板膜糖蛋白IIb-IIIa和(或)人白细胞抗原抗体和既往或现在对血小板输注无效或不佳的血小板无力症患者	合理: 符合①或②或③或④或⑤ 不合理: 均不符合
	B2禁忌证	①对本品中含有的活性成分、赋形剂, 或小鼠、仓鼠或牛蛋白过敏者禁用 ②果糖不耐受、葡萄糖吸收不良或蔗糖-麦芽糖酶缺乏等遗传问题的患者	合理: 均不符合 不合理: 符合①或②
A2用药 过程	B3给药 途径	静脉注射	合理: 符合 不合理: 其他
	B4剂量及 疗程	①*轻度至中度出血发作: 90 μg·kg ⁻¹ , q3h, 2~3次以达到止血效果; 如需继续治疗, 再给药1次90 μg·kg ⁻¹ 以维持止血作用; 单次给药270 μg·kg ⁻¹ ; 门诊治疗疗程不超过24 h ②#严重出血发作: 初始剂量90 μg·kg ⁻¹ , q2h, 直至临床情况改善, 如需要继续治疗, 可q3h给药, 持续1~2 d后, 增至每隔4, 6, 8, 12 h给药, 一般疗程为2~3周, 如临床需要, 可继续使用 ③有创操作/外科手术: 在治疗之前, 给予90 μg·kg ⁻¹ . 2 h后重复此剂量, 随后根据所进行的有创操作和患者的临床状态, 在术后前24~48 h内间隔2~3 h给药。在大的外科手术中, 应间隔2~4 h按该剂量给药, 连续6~7 d; 在后续2周的治疗中, 用药间隔可增至6~8 h ④血小板无力症: 推荐剂量为90 (80~120) μg·kg ⁻¹ , 用药间隔为2 (1.5~2.5) h, 为确保有效地止血, 应至少给药3次 ⑤凝血因子VII缺乏症: 推荐剂量范围为15~30 μg·kg ⁻¹ , 每隔4~6 h给药, 直至达到止血效果	合理: 符合①或②或③或④或⑤ 不合理: 均不符合
A3用药 结果	B5药物相 互作用	①本品与凝血因子浓缩物之间的潜在相互作用的风险尚不明确, 应避免凝血酶原复合物与本品同时使用 ②不推荐本品与抗纤溶药(氨甲环酸、氨基己酸等)同时使用 ③不推荐本品与重组人凝血因子XIII联合使用	合理: 符合①或②或③ 不合理: 均不符合
	B6疗效 监护	病程记录患者的主诉、出血部位的症状及体征的变化情况 监护患者血红蛋白水平、红细胞压积及影像学变化情况 ^[14] ③对于凝血因子VII缺乏症患者, 应在注射本品前后监测PT和FVIIa的活性	合理: 符合①或②或③ 不合理: 均不符合
	B7不良反 应监护	①动态监测FDP、D-二聚体水平等凝血指标 ②病程记录有无过敏样反应: 如皮疹、瘙痒、寒战、血压下降等	合理: 符合①或② 不合理: 均不符合
	B8不良反 应识别与 处置	①无不良反应发生 ②如发生血栓事件, 需立即停药, 密切观察 ③形成抑制性抗体, 停药, 消除抑制物 ④出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并给予救治, 并及时上报	合理: 符合①或②或③或④ 不合理: 均不符合

注: *轻中度出血^[13-14]: ①分泌物潜血阳性、轻微皮肤瘀点、阴道少量出血; ②不需要输注红细胞的关节、肌肉和黏膜与皮肤出血; #严重出血^[13-14]: 红细胞压积迅速降低、每天输注浓缩红细胞≥1U, 或因活动性出血导致输血后血红蛋白不能达到预期增长; 危及生命的出血(颅内出血、心包出血、弥漫性肺泡出血)

3 讨论

3.1 适应证合理性分析

本研究发现 1 例使用 rFVIIa 预防造血干细胞移植术后患者出血；29 例用于治疗造血干细胞移植术后的严重出血，21 例给药后出血症状无缓解或仅轻微缓解。《造血干细胞移植后出血并发症管理中国专家共识（2021 版）》^[16]指出：对于常规止血无效的造血干细胞移植后严重出血可考虑 rFVIIa、内镜止血、介入干预或外科栓塞。但据国内外相关报道，使用 rFVIIa 治疗造血干细胞移植后出血的疗效不一，尚需进一步研究加以验证^[17-19]。10 例病例用于严重出血患者常规止血无效的补救治疗，其中 8 例给药后出血症状无改善，3 例病例 D-二聚体显著升高。尽管有报道指出 rFVIIa 可用于创伤后或术后严重出血，但其有效性和安全性有待进一步的探索^[20-21]。2 例病例用于肺移植手术围术期的出血预防，但《围术期出凝血管理麻醉专家共识（2020 年版）》^[12]不推荐 rFVIIa 作为预防性用药，仅在常规止血疗法无效时考虑使用。临床实践中应严格掌握适应证，若充分评估患者获益与风险后确需超适应证使用 rFVIIa，应当做好患者告知和超说明书用药备案，规范诊疗流程。

3.2 用量合理性分析

rFVIIa 的给药剂量中位数为 $40 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。其中获得性血友病、合并抑制物的血友病和血小板无力症患者给药剂量低于推荐剂量的病例数为 12 例（中位数剂量为 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ），9 例患者出血得到一定改善，3 例出血得到轻微改善。这提示 rFVIIa 小剂量给药方案治疗推荐适应证的止血效果尚可。有研究指出小剂量 rFVIIa 也可实现较理想的止血效果，同时降低血栓风险^[22-23]。《血友病治疗中国指南（2020 年版）》^[11]指出在血友病 A/B 患者中，FVIII 和 FIX 制剂也普遍存在低剂量给药的情况，实践表明可明显改善患者出血症状。随着我国经济和医疗条件的改善，建议在经济条件允许的患者中实施推荐剂量治疗方案，或根据年龄、出血表型、药动学/药效学（PK/PD）等参数制定个体化方案。在超说明书适应证使用患者中，低剂量（ $< 90 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ）与常规剂量（ $> 90 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ）对患者的止血疗效均无明显改善。提示对于这类患者，在止血治疗同时应该积极治

疗基础疾病。目前，尚无关于 rFVIIa 超说明书适应证使用的最佳剂量推荐，临床一般根据经验和出血情况来确定剂量。

3.3 用药安全性分析

使用 rFVIIa 过程中有发生血栓事件潜在风险，尤其是在超说明书适应证时栓塞风险显著增加^[23]。因此在用药过程中动态监测 D-二聚体，是及早发现血栓事件，避免血栓持续发展的必要措施。本研究中发现 4 例给药后 D-二聚体显著升高的病例，也证明了动态监测 D-二聚体的必要性。

3.4 小结

rFVIIa 虽然临床使用量不大，但价格昂贵，临床使用经验不丰富。随着我国社会经济不断发展，对 rFVIIa 的需求也在不断增加，亟需对其开展 DUE，为临床合理使用提供依据。常规评价方法^[24-25]主要针对单个评价指标（如适应证、用法用量等）进行评价分析，无法综合考虑所有评价指标，不能完整反映每份病历的合理情况。本研究依据循证医学证据和专家咨询法建立 rFVIIa 的 DUE 标准，既保证了评价表的实操性，又能准确反映临床实际情况。基于 AHM 的加权 TOPSIS 法在常规评价方法的基础上，进一步将 8 个评价指标结果整合归一化，转换成相对接近程度，据此判定 rFVIIa 使用的合理性，可完整展现病历的合理情况，实现不同病历之间的量化评价，与常规评价方法相比，评价结果更具可比性，更适合医院合理用药的持续评估。

此外，本研究的评价标准制定过程中，邀请的专家较少，可能在一定程度上影响标准的权威性。后期课题组将依据本次 rFVIIa 的评价结果实施必要的干预，并定期更新评价标准，邀请更多专家参与修订，不断优化评价标准和相关指标，必要时进行药物利用的再评价，促进 rFVIIa 的临床合理使用。

参考文献

- 1 Hwang CL, Yoon K. Multiple attribute decision making[M]. Berlin, Heidelberg: Springer, 1981: 58-191.
- 2 李育梅, 邵建国. 应用 TOPSIS 法综合评价医院医疗工作质量的变化[J]. 第二军医大学学报, 2008, 29(12): 1531-1533. [Li YM, Shao JG. Application of TOPSIS method to comprehensive evaluation of changes in hospital medical work quality[J]. Academic Journal of

- Naval Medical University, 2008, 29(12): 1531-1533.] DOI: 10.3724/SP.J.1008.2008.01531.
- 3 吴玉娇, 张晶, 熊浩. 基于 AHP-TOPSIS 法的围手术期预防使用质子泵抑制剂合理性评价 [J]. 中国药师, 2021, 24(7): 310-314. [Wu YJ, Zhang J, Xiong H. Evaluation of the rationality of proton pump inhibitor use in perioperative prophylaxis based on AHP-TOPSIS method[J]. China Pharmacist, 2021, 24(7): 310-314.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.07.019.
 - 4 程乾生. 属性层次模型 AHM——一种新的无结构决策方法 [J]. 北京大学学报 (自然科学版), 1998, (1): 12-16. [Cheng GS. Attribute hierarchy model AHM: A new unstructured decision making method[J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Pekinensis, 1998, (1): 12-16.] DOI: 10.13209/j.0479-8023.1998.003.
 - 5 方煜, 胡明, 陈麒麟, 等. 2013 年中国药学会药事管理专业委员会年会暨“医药安全与科学发展”学术论坛论文集 (下册) [C]. 北京: 中国药学会, 2013: 308-313.
 - 6 董恒进, 陈洁. 临床药物利用评价 [J]. 中华医院管理杂志, 1998, 14(8): 10-12. [Dong HJ, Chen J. Evaluation of clinical drug utilization[J]. Chinese Journal of Hospital Administration, 1998, 14(8): 10-12.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6672.1998.08.104.
 - 7 Hedner U. Recombinant activated factor VII: 30 years of research and innovation[J]. Blood Reviews, 2015, 29: S4-S8. DOI: 10.1016/S0268-960X(15)30002-3.
 - 8 Monroe DM, Roberts HR, Hoffman M. Platelet procoagulant complex assembly in a tissue factor-initiated system[J]. Br J Haematol, 1994, 88(2): 364-371. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb05032.x.
 - 9 Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, et al. Platelet activity of high - dose factor VIIa is independent of tissue factor[J]. Br J Haematol, 1997, 99(3): 542-547. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.4463256.x.
 - 10 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南 (2021 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(10): 793-799. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.10.001.
 - 11 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 血友病治疗中国指南 (2020 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(4): 265-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.001.
 - 12 围术期出凝血管理麻醉专家共识协作组. 围术期出凝血管理麻醉专家共识 [J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(9): 1042-1053. DOI: 10.3760/cma.j.cn 131073.20200808.00904.
 - 13 昝昕, 胡鑫, 王婕, 等. 出凝血功能障碍相关性脑出血中国多学科诊治指南 [J]. 中国急救医学, 2021, 41(8): 647-660. [Zan X, Hu X, Wang J, et al. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of cerebral hemorrhage associated with coagulation dysfunction[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2021, 41(8): 647-660.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.08.002.
 - 14 Nevo S, Enger C, Hartley E, et al. Acute bleeding and thrombocytopenia after bone marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 27(1): 65-72. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702717.
 - 15 高永, 王玖, 石德文. 加权 TOPSIS 法综合评价在 Excel 中的实现 [J]. 中国卫生统计, 2007, 24(4): 428-429. [Gao Y, Wang J, Shi DW. Implementation of weighted TOPSIS comprehensive evaluation in Excel[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2007, 24(4): 428-429.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674.2007.04.035.
 - 16 中华医学会血液学分会. 造血干细胞移植后出血并发症管理中国专家共识 (2021 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4): 276-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.002.
 - 17 Tang Y, Wu Q, Wu X, et al. Use of recombinant factor VIIa in uncontrolled gastrointestinal bleeding after hematopoietic stem cell transplantation among patients with thrombocytopenia[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(6): 1389-1393. DOI: 10.12669/pjms.316.8357.
 - 18 Eller P, Pechlaner C, Wiedermann CJ. Ineffective off-label use of recombinant activated factor VII in a case of bone-marrow transplantation-related gastrointestinal bleeding[J]. Thromb J, 2006, 4(1): 1-4. DOI: 10.1186/1477-9560-4-1.
 - 19 刘葳, 薛峰, 刘晓帆, 等. 重组人凝血因子 VIIa 治疗血液病患者出血的临床疗效分析 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 410-414. [Liu W, Xue F, Liu XF, et al. Clinical analysis of recombinant human coagulation factor VII in the treatment of haemorrhage in patients with hematological diseases[J]. Chinese Journal of Hematology, 2017, 38(5): 410-414.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.011.
 - 20 Kenet G, Walden R, Eldad A, et al. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa[J]. Lancet, 1999,

- 354(9193): 1879. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05155-7.
- 21 Aldouri M. The use of recombinant factor VIIa in controlling surgical bleeding in non-haemophiliac patients[J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002, 32(Suppl 1): 41-46. DOI: 10.1159/000057301.
- 22 Yilmaz AA, Yalcin S, Serdaroglu H, et al. Prophylaxis with recombinant-activated factor VII (rFVIIa) for minimally invasive surgery in a patient with congenital factor VII deficiency: a case report with a single-low dose of rFVIIa[J]. *Blood Coagul fibrinolysis*, 2008, 19(7): 693-695. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282f544ff.
- 23 Goodnough LT, Levy JH. The judicious use of recombinant factor VIIa[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(2): 125-132. DOI: 10.1055/s-0035-1569068.
- 24 王海平, 陈国权, 邱树胜, 等. 阿哌沙班药物利用评价标准建立和应用 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(11): 749-755. [Wang HP, Chen GQ, Qiu SS, et al. Establishment and application of evaluation criteria for drug utilization of Apixaban[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(11): 749-755.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.006.
- 25 曾艳, 厉泉汝, 王海莲, 等. 2016~2020年中国九城市老年失眠患者镇静催眠类药物使用趋势分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(5): 321-327. [Zeng Y, Li QR, Wang HL, et al. Trend analysis of sedative-hypnotic drug use among elderly patients with insomnia in nine cities in China from 2016 to 2020[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(5): 321-327.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.05.006.

收稿日期: 2022年10月20日 修回日期: 2023年01月28日
本文编辑: 冼静怡 周璐敏