

尖吻蝮蛇血凝酶用于手术创口止血效果的 Meta 分析

石鹤坤, 李小玲, 林小凤, 陈开杰, 陈锦珊¹

解放军第 175 医院/厦门大学附属东南医院药学科 (漳州 363000)

摘要 目的: 评价尖吻蝮蛇血凝酶 (HCA) 对手术创口止血作用的效果。**方法:** 使用计算机检索 PubMed、CNKI、CBM、维普和万方等数据库收集采用 HCA 治疗手术创口出血的临床随机对照试验 (RCT), 并追溯纳入研究的参考文献。由 2 位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价质量后, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:** 最终纳入 15 篇文献, 共 1414 个患者。Meta 分析结果显示: 与对照组比较, HCA 可明显减少患者手术切口创面出血量 [MD=-5.53, 95%CI (-9.00, -2.07)], 减少术后引流量 [MD=-19.81, 95%CI (-26.64, -12.99)], 减少切口单位面积出血量 [MD=-0.10, 95%CI (-0.14, -0.07)], 缩短止血时间 [MD=-50.67, 95%CI (-74.85, -26.49)], 两组比较差异均有统计学意义。**结论:** 术前给予尖吻蝮蛇血凝酶能明显减少手术患者切口创面出血量、术后引流量和切口单位面积出血量, 并缩短止血时间。

关键词 尖吻蝮蛇血凝酶; 止血; Meta 分析; 随机对照试验

Effects of Hemocoagulase agkistrodon for hemostasis in surgical tressis vulnus: A Meta-Analysis

Shi Hekun, Li Xiaoling, Lin Xiaofeng, Chen Kaijei, Chen Jinsan*

Department of Pharmacy, 175 Hospital of PLA/ Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian, 363000 China

ABSTRACT Objective: To review the effects of hemocoagulase agkistrodon (HCA) for hemostasis in surgical tressis vulnus. **Methods:** Databases including PubMed, CNKI, CBM, VIP and Wanfang were searched electronically to collect literature published. Randomized controlled trials(RCTs) were identified about HCA for hemostasis in surgical tressis vulnus. References of the included studies were also retrieved. Two reviewers independently screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assess the quality of the included studies. Then meta-analysis was performed using RevMan 5.2 software. **Results:** Fifteen trials involved 1414 patients were included. The results of meta-analysis indicated that, using HCA for hemorrhagic volume in surgical tressis vulnus(MD=-5.53, 95%CI -9.00 to -2.07), drainage volume after the operation(MD=-19.81, 95%CI -26.64 to -12.99), hemorrhagic volume per square unit(MD=-0.10, 95%CI -0.14 to -0.07,)were significantly decrease compared with blank control, hemostatic time(MD=-50.67, 95%CI -74.85 to -26.49)were significantly shorten with blank control. **Conclusion:** HCA administered preoperatively could significant reduce the hemorrhagic volume, drainage volume after the operation, hemorrhagic volume per square unit and shorten hemostatic time compared with blank control in surgical patients.

KEY WORDS Hemocoagulase agkistrodon; Hemostatic; Meta-analysis; Randomized controlled trial

尖吻蝮蛇血凝酶 (HCA) 是从尖吻蝮蛇毒中提取的一种凝血酶, 于 2009 年作为国家一类新药(商品名苏灵)被批准上市。临床前研究证实该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, 不影响血液中的凝血酶原和血小板数量, 在正常血管内无血栓形成危险^[1]。目前已有多篇文献报道该药具有良好的止血作用, 而且不良反应轻, 耐受性好, 但各篇文献报道的例数相对较少。为此, 本 Meta 分析旨在综合评价 HCA 治疗手术患

¹通讯作者: 陈锦珊 (1978-), 男, 主管药师, 从事医院药学管理与临床药学工作。Email: cjs1223@sohu.com

者创口出血量、止血时间与术后引流量的效果等，以期为其临床应用提供更可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (RCT)

1.1.2 研究对象 纳入标准：年龄 2~78 岁，种族、性别不限；择期行外科手术，无手术前使用其他凝血药的患者；以伤口的纱布重量评价创面出血量；术前给药。排除标准：有血栓病史或凝血功能异常；妊娠哺乳期妇女；明显的肝肾功能异常；未控制的糖尿病；有严重过敏史。

1.1.3 干预措施 试验组：使用 HCA 1~4U。对照组：安慰剂或空白对照。

1.1.4 结局指标 与安慰剂或空白对照组比较，采用给予不同剂量 HCA，观察手术切口创面出血量、止血时间、切口单位面积出血量、伤口引流量、凝血指标。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、CNKI、CBM、维普和万方等数据库，收集采用 HCA 治疗手术切口出血的 RCT，检索时限均为 1985 年 1 月~2014 年 6 月。同时手工检索相关文献及追溯纳入文献的参考文献。英文检索词包括 haemocoagulase agkistrodon、hemocoagulase acutus、surgery、hemostasis；中文检索词包括尖吻蝮蛇血凝酶、尖吻蝮蛇凝血酶、手术、止血。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位评价者按照纳入与排除标准独立筛选文献。如遇分歧讨论解决或交由第三位评价者裁定由 2 位评价者独立提取数据，而后交叉核对。为避免主观偏倚，在资料提取时，隐去作者姓名、文献发表的刊物名称及年份。提取内容包括一般资料（文题作者姓名、发表日期及文献来源）、患者基本信息（例数、平均年龄、性别）、干预措施和结局指标（观察给予不同剂量 HCA 对患者手术切口创面出血量、术后引流量、切口单位面积出血量及止血时间的影响）。

1.4 纳入研究的方法学质量评价

按照 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版推荐的 RCT 评价标准，评价纳入研究的方法学质量^[2]，具体内容包括：随机分配方法；分配隐藏；对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法；结果数据的完整性：包括干预前基线水平测量值和干预后效应参数值、失访/退出情况、排除分析的数据，以及是否对失访原因加以说明，是否对失访进行了意向性 (ITT) 分析；选择性报告研究结果：对于安全性问题（死亡等不良事件）阴性结果是否进行报道；其他偏倚来源：包括试验早停、基线不平衡等。针对每个纳入研究，对上述 6 项作出“是”（低度偏倚）“否”（高度偏倚）和“不清楚”（缺乏相关信息或偏倚情况不确定）的判断。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。资料采用加权均数差 (WMD) 作为效应量，以各效应量及其 95% CI 表示结果，并对纳入研究进行临床异质性检验，若各研究结果间无异质性 ($P>0.1$, $I^2<50%$)，则选择固定效应模型进行 Meta 分析；各研究结果间存在异质性 ($P<0.1$, $I^2>50%$)，则分析产生异质性的原因，对可能导致异质性的因素进行亚组分析；若各研究结果间存在统计学异质性而临床差异无统计学意义时，则采用随机效应模型进行 Meta 分析；如异质性过大或无法寻找数据来源时，采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献 138 篇，经逐层筛选后，最终纳入 15 个研究^[3-17]，累计 1414 例患者。文献纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数	平均年龄 (岁)	性别(男/女,例)	干预措施		观察指标
				E	C	
韦军民 2006 ^[3]	174	E1:52.1±11.1 E2:53.2±10.2 C:50.6±10.1	E1:27/31 E2:30/38 C:28/30	E1: 3U HCA ; E2: 2U HCA ;	安慰剂	
周俊杰 2007 ^[4]	81	E1:50.6±11.78 E2:53.0±12.42 C:52.47±15.95	E1:11/4 E2:24/9 C:23/10	E1: 1U HCA ; E2: 2U HCA ;	不用止血药 , 常规处理	
杨填(1)2007 ^[5]	48	18 ~ 70	E:16/8 C:14/10	2U HCA	安慰剂	
杨填(2)2007 ^[6]	120	E:58.4±8.2 C:60.1±9.7	E:32/28 C:31/29	2U HCA	安慰剂	
欧光武 2010 ^[7]	82	54.5±13.2	E:31/30 C:7/14	2U HCA	安慰剂	
李峰 2012 ^[8]	60	E:70.62±11.83 C:71.23±10.15	E:13/17 C:11/19	2U HCA	生理盐水	
张广防 2012 ^[9]	54	E:70.5±5.4 C:68.3±5.1	E:8/19 C:11/16	2U HCA	生理盐水	
章征兵 2012 ^[10]	60	E:2.17±0.68 C:2.10±0.69	-	1U HCA	生理盐水	
解春艳 2013 ^[11]	46	E:42.3±1.8 C:43.2±1.5	-	2U HCA , 术后 24h 重复给药 1 次	不用止血药 , 常规处理	
余昌中 2013 ^[12]	80	18 ~ 78	-	2U HCA , 术后 24h 重复给药 1 次	不用止血药 , 常规处理	
喻晖 2013 ^[13]	40	E:45.9±5.0 C:49.8±5.1	E:5/15 C:3/17	1U HCA	生理盐水	
翁剑武 2013 ^[14]	60	E:64.7±5.6 C:65.4±7.4	E:17/13 C:18/12	2U HCA	安慰剂	
周玉梅 2014 ^[15]	180	E1:60.3±5.3 E2:62.9±6.1 C:60.8±5.3	-	E1: 3U HCA ; E2: 2U HCA ;	安慰剂	
施君 2014 ^[16]	269	E:38.63±7.08 C:37.84±7.54	均为女性	2U HCA	安慰剂	
吕骅 2014 ^[17]	60	E:51.2±22.7 C:48.5±29.1	E:11/19 C:8/22	2U HCA	生理盐水	

E : HCA 组 ; C : 对照组 ; : 切口创面出血量 ; 术后引流量 ; : 切口单位面积出血量 ; : 止血时间。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

纳入的 15 个研究均采用随机分组设计, 其中有 5 个研究^[3,4,6,14,17]提及随机分配的方法, 7 个研究^[3-8,16,17]采用了盲法, 3 个研究^[3-4,17]采用了分配隐藏, 另有 2 个研究^[3,16]报道失访/退出, 整体质量较好, 纳入研究的方法学质量评价结果见表 2。

表2 纳入研究的方法学质量评价结果

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	结果数据的完整性	选择性报告结果	其他偏倚
韦军民 2006 ^[3]	提及	提及	双盲	提及	否	不清楚	不清楚
周俊杰 2007 ^[4]	提及	提及	双盲	未提及	否	不清楚	不清楚
杨填(1)2007 ^[5]	未提及	未提及	双盲	未提及	否	不清楚	不清楚
杨填(2)2007 ^[6]	提及	未提及	双盲	未提及	否	不清楚	不清楚
欧光武 2010 ^[7]	未提及	未提及	双盲	未提及	否	不清楚	不清楚
李峰 2012 ^[8]	未提及	未提及	未提	未提及	否	不清楚	不清楚
张广防 2012 ^[9]	未提及	未提及	未提	未提及	否	不清楚	不清楚
章征兵 2012 ^[10]	未提及	未提及	未提	未提及	否	不清楚	不清楚
解春艳 2013 ^[11]	未提及	未提及	未提	未提及	否	不清楚	不清楚
余昌中 2013 ^[12]	未提及	未提及	未提	未提及	否	不清楚	不清楚
喻晖 2013 ^[13]	未提及	未提及	未提	未提及	否	不清楚	不清楚
翁剑武 2013 ^[14]	提及	未提及	未提	未提及	否	不清楚	不清楚
周玉梅 2014 ^[15]	未提及	未提及	未提	未提及	否	不清楚	不清楚
施君 2014 ^[16]	未提及	未提及	双盲	提及	否	不清楚	不清楚
吕骅 2014 ^[17]	提及	提及	双盲	未提及	否	不清楚	不清楚

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 术后创面出血量的评价 对使用纱布称重评价的术后创面出血量 ,并对使用不同剂量 HCA 采用亚组分析。其中有 3 个研究^[4,10,13]使用 1U HCA 共有 130 例患者 ,有 5 个研究^[3,4,6,7,14]使用 2U HCA 共有 444 例患者 ,各研究结果间异质性较大 ($P=0.00001$, $I^2=100%$) , 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示 :使用不同剂量 HCA 的患者 ,术后创面出血量均明显低于安慰剂对照组 ,其差异有统计学意义 [$MD=-5.53$, $95\%CI (-9.00 , -2.07)$] , 如图 1 所示。

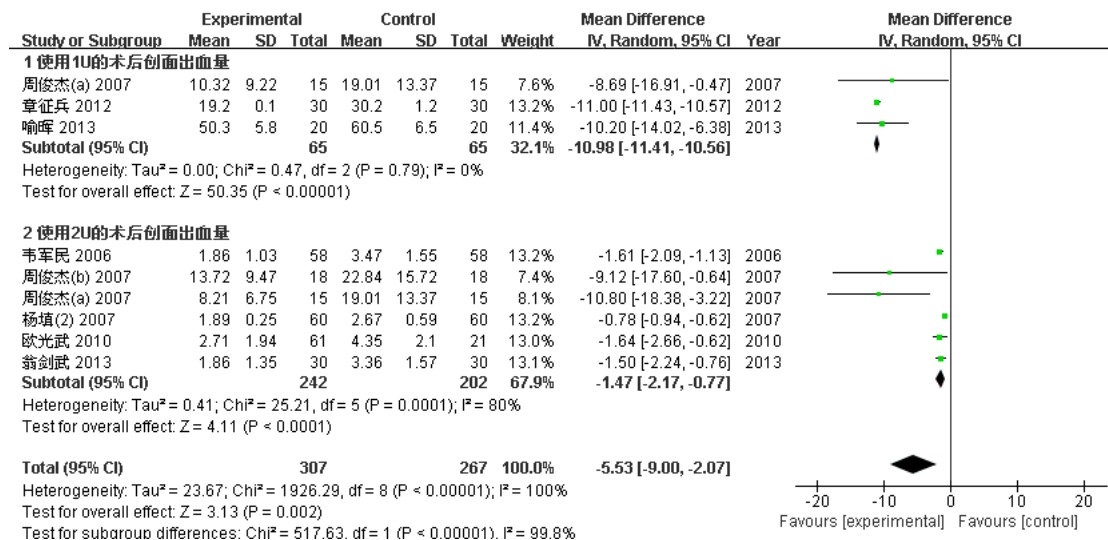


图1 使用不同剂量 HCA 对术后创面出血量影响的森林图

2.3.2 术后引流量的评价 对使用不同剂量的 HCA 的术后引流量采用亚组分析。其中有 6 个研究^[8,10-13,17]使用 1-4U HCA 共有 346 例患者。各研究结果间异质性较大 ($P=0.00001$, $I^2=96%$) , 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示 :使用不同剂量 HCA 的患者 ,术后引流量均明显低于安慰剂对照组 ,其差异有统计学意义 [$MD=-19.81$, $95\%CI (-26.24$,

-12.99), $P < 0.00001$], 如图 2 所示。

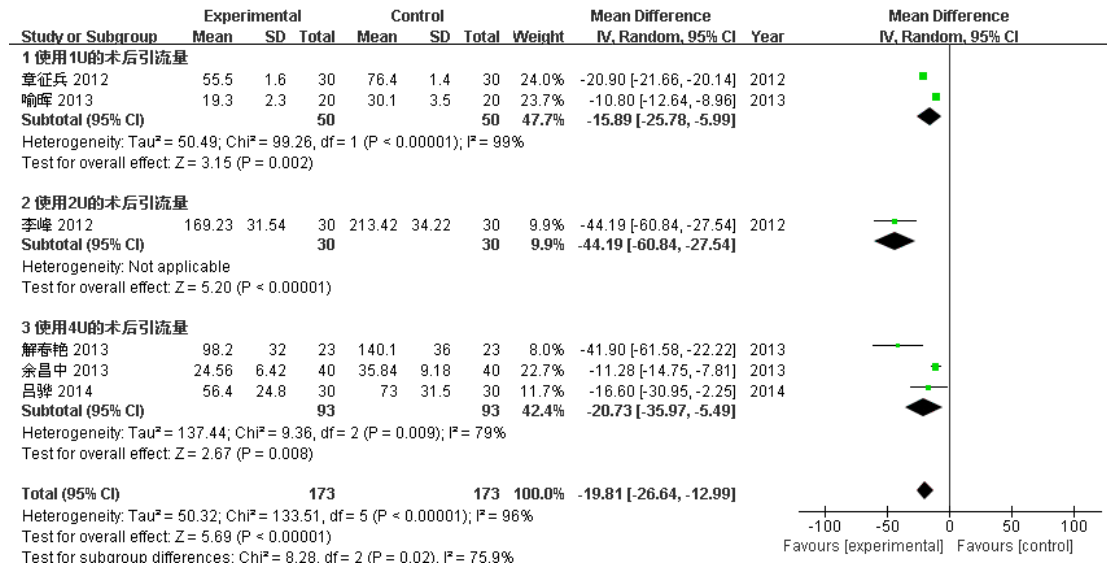


图 2 使用不同剂量 HCA 对术后引流量影响的森林图

2.3.3 术后切口单位面积出血量的评价 其中有 6 个研究^[3-7,14]使用 2U 的 HCA 进行术后切口单位面积出血量分析, 共有 492 例患者。各研究结果间异质性较大 ($P = 0.00001$, $I^2 = 89\%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 使用 2U HCA 的患者, 术后切口单位面积出血量明显低于安慰剂对照组, 其差异有统计学意义 [$MD = -0.10$, $95\% CI (-0.14, -0.07)$], $P < 0.00001$], 如图 3 所示。

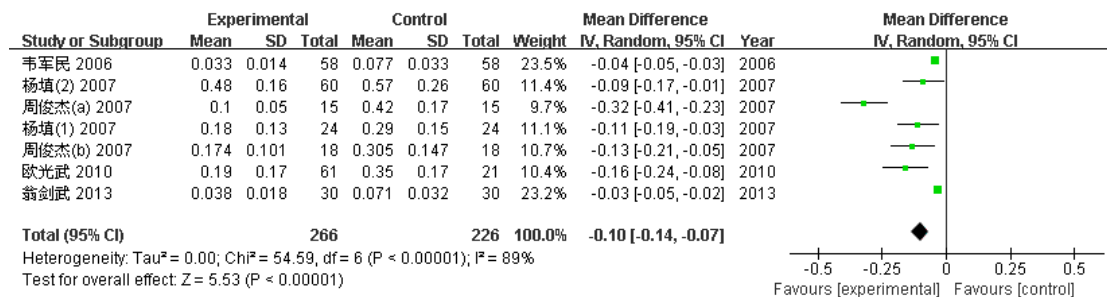


图 3 使用 2U HCA 对术后切口单位面积出血量影响的森林图

2.3.4 术后止血时间的评价 其中有 8 个研究^[3-7,14-16]使用 2U 的 HCA 进行止血时间分析, 共有 881 例患者。各研究结果间异质性较大 ($P = 0.00001$, $I^2 = 96\%$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示: 使用 2U HCA 患者, 术后出血时间明显低于安慰剂对照组, 其差异有统计学意义 [$MD = -50.67$, $95\% CI (-74.85, -26.49)$], $P < 0.0001$], 如图 4 所示。

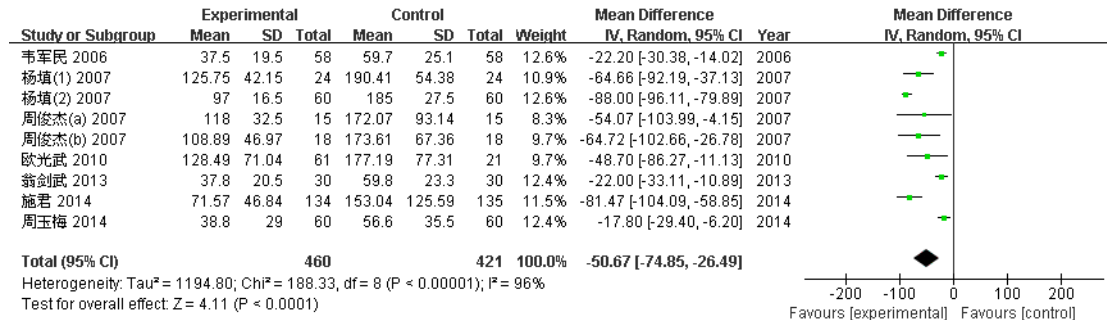


图 4 使用 2U HCA 对术后止血时间影响的森林图

3 讨论

正常的血液凝固过程是一系列的酶促反应,包括内源性和外源性两种凝血途径,但最后均需在凝血酶的作用下,水解纤维蛋白原形成纤维蛋白单体而凝血。HCA 是从尖吻蝥蛇毒中提取的一种凝血酶,纯度高,不含神经毒素和其它毒素。它具有在正常血管内不产生血小板聚集作用,不会激活凝血酶原转变为凝血酶的特点,在正常血管内无凝血作用^[1],相对于其他药物来说,HCA 是比较适合的一种减少手术后创面出血量及引流量的药物。本文纳入了2014年5月前发表的RCT文章,对术后创面出血量、术后引流量、术后切口单位面积出血量及术后止血时间与对照组进行了比较,试验组均有显著的作用。安全性方面,入组的各文献均报道,手术患者术前预防性使用HCA未增加不良事件的发生或不良事件的发生与对照组无差异,目前HCA多见于过敏反应^[18,19]。

本研究共纳入的文献包括胸腹部手术705例^[3-7,10,12,14],骨关节手术160例^[8,9,11],甲状腺手术100例^[13,17],泌尿外科手术180例^[15],妇产科手术269例^[16]。试验组使用2U HCA的受试者517例,使用1U HCA 65例,使用3U HCA 118例,使用4U HCA 93例。本研究结果表明术前使用2U的HCA可显著减少术后手术创面出血量、术后引流量,但各研究间存在统计学异质性。这可能与各研究中患者的基线水平、研究者对失血量的测量方法不同有关系。各研究中手术部位、使用HCA的剂量、麻醉方式、手术方式等也不尽相同,这些因素也可能导致异质性的产生。有3项研究描述了患者使用1U HCA术后创面出血量,2项研究描述了患者使用1U HCA术后引流量,3项研究描述了患者使用4U HCA术后引流量及仅有1项研究描述了患者使用2U HCA术后引流量,研究数量较少可能降低了Meta分析结果的说服力。本研究尚存在一定的局限性:仅有7篇文献报道采用了盲法,不排除存在实施和结果测量偏倚,从而影响结果的论证强度;各研究结果间存在异质性,故不能消除偏倚;个别亚组纳入研究样本量太小,有导致偏倚的可能性,也可能影响论证强度;引起患者术后创面出血的原因除凝血酶外,还包括患者体内血小板数量、纤维蛋白量、手术复杂程度、身体状况等因素均可影响。此外,入组研究病例的研究质量和数量限制,可能忽略药物的个体差异。综上所述,现有证据表明采用HCA可以减少手术后创面出血量、术后引流量、切口创面出血量及缩短止血时间。但其安全性及有效性尚需进一步设计严谨的大样本、多中心、长期的RCT进一步研究验证。

参考文献

- [1] 米鹏程,黄莹,孔焕育,等.尖吻蝥蛇血凝酶止血作用的机制[J].中国新药杂志,2013,22(11):1315-1319
- [2] Higgins JPT, Green S (editors). Chapter 8:Assessing risk of bias in included studies. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0[EB/OL]. 2011. <http://www.cochrane-handbook.org>, 2011-03-01/2014-04-10
- [3] 韦军民,朱明炜,张忠涛,等.尖吻蝥蛇血凝酶对腹部手术切口止血作用的有效性和安全性[J].中国新药杂志,2006,16(14):1126-1129
- [4] 周俊杰.注射用尖吻蝥蛇凝血酶临床应用研究[D].广州:南方医科大学硕士学位论文.2007
- [5] 杨填.尖吻蝥蛇凝血酶对胸、腹部手术切口止血的有效性和安全性的临床试验[D].汕头:汕头大学硕士学位论文,2007
- [6] 杨填,许建衡,谢舜峰,等.尖吻蝥蛇凝血酶对胸部手术切口止血有效性及凝血安全性的临床研究[J].汕头大学医学院学报,2007,20(2):97-99
- [7] 欧光武,李威.尖吻蝥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
- [8] 李峰 钱自亮 王亚平.尖吻蝥蛇血凝酶减少老年病人全髋关节置换术出血量的临床研究[J].大家健康,2012,6(2):7-8

- [9] 张广防, 曾朝坤, 洪庆雄. 尖吻蝮蛇血凝酶在全膝关节置换术中的应用[J]. 中外医学研究, 2012, 10 (22): 16-17
- [10] 章征兵, 胡华琨, 谢维炎. 尖吻蝮蛇血凝酶在先天性心脏病患儿术中应用的安全性及有效性[J]. 中国医药导报, 2012, 9 (16): 90-91
- [11] 解春艳, 赵振龙, 米颖. 尖吻蝮蛇血凝酶对股骨干骨折术中出血的影响[J]. 中国药业, 2013, 22 (5): 24-25
- [12] 余昌中, 张维一, 巨邦律. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶在腹部手术中应用的安全性及有效性观察[J]. 中国药房, 2013, 24 (11): 1033-1034
- [13] 喻晖. 尖吻蝮蛇血凝酶在甲状腺切除手术中的临床应用[J]. 江西医药, 2013, 48 (2): 147-148
- [14] 翁剑武, 邱陆芬. 尖吻蝮蛇血凝酶用于老年腹部手术患者切口止血的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (20): 5175-5176
- [15] 周玉梅 周舰 张景宇. 尖吻蝮蛇血凝酶在泌尿外科手术中止血的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14 (1): 60-62
- [16] 施君, 狄文, 喇端端, 等. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶对妇产科出血止血效果及安全性研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30 (1): 64-66
- [17] 吕骅, 朱明炜, 许静涌, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶对甲状腺手术创面的止血作用研究[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29 (5): 362-365
- [18] 罗骞, 苏芬丽, 唐洪梅, 等. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶在本院引起不良反应 7 例[J]. 今日药学, 2013, 23 (2): 118-119
- [19] 陈宏 杨茹怡. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致速发型超敏反应 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22 (12): 684