

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.08.020

注射用尖吻蝮蛇血凝酶在肝切除手术中止血效果及安全性的比较

李春桃¹, 胡小东², 陈果³, 胡浩文⁴, 陈涛⁵, 苏松⁶, 李波^{7△}

(西南医科大学附属肝胆外科, 四川泸州 646000)

[摘要] 目的 比较注射用尖吻蝮蛇血凝酶与其他止血药物在肝切除术中的止血效果,并观察临床安全性。方法 将 2014 年 11 月至 2016 年 2 月该院肝胆外科行肝切除术的 122 例患者按照术前纳入及排除标准分为注射用尖吻蝮蛇血凝酶(A 组)、注射用矛头蝮蛇血凝酶(B 组)及醋酸去氨加压素注射液组(C 组),按照临床研究方案给药后对 3 组患者疗效性指标(切口创面止血时间、切口创面出血量、术后 24 h 引流量)和手术前、后安全性指标(血常规、凝血功能、肝肾功能)进行比较。结果 3 组患者的切口创面止血时间、切口创面出血量、术后 24 h 引流量差异无统计学意义($P>0.05$);各组患者血常规、凝血功能、肝肾功能指标给药前和给药后第 3 天组间及组内比较,差异无统计学意义($P>0.05$);出院时心电图、双下肢 B 超检查均未见异常;本次临床研究中各组病例无不良事件发生。结论 注射用尖吻蝮蛇血凝酶在肝切除术中的止血效果与其他止血药相似,对手术后血常规、凝血功能、肝肾功能指标无影响,具有较好的疗效性及安全性,值得在肝切除术中使用。

[关键词] 肝切除术;注射用尖吻蝮蛇血凝酶;止血效果;安全性

[中图分类号] R969.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)08-1070-03

Comparison of hemostatic effect and safety of injection of Agkistrodon acutus venom coagulation in liver resection

Li Chuntao, Hu Xiaodong, Chen Guo, Hu Haowen, Chen Tao, Su Song, Li Bo[△]

(Department of Hepatobiliary Surgery, the Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China)

[Abstract] **Objective** To compared hemostatic effect of agkistrodon haemocoagulase and other hemostatic agents in hepatectomy, and observe clinical safety. **Methods** From November 2014 to February 2016, 122 patients undergoing hepatectomy of the department of hepatobiliary surgery in the hospital, according to the inclusion and exclusion criteria, were randomly divided into three groups, which was group A-haemocoagulase agkistrodon for injection, group B-ferdelance haemocoagulase for injection and group C-desmopressin acetate injection. After drug administration, according to the clinical research plan, the indexes for therapeutic effects-bleeding time of wound, bleeding volume of wound, postoperative drainage volume for 24 h, preoperative and postoperative safety indices-Routine blood test, clotting function, liver and kidney function were compared among the three groups. **Results** The general data of the 3 groups were comparable. The bleeding time of wound, bleeding volume of wound, postoperative drainage volume for 24 h showed no significant difference($P>0.05$). Routine blood test, coagulation function, liver and kidney function, pre-administration and post-administration administration of the group on the third day between and within groups were compared and showed no significant difference($P>0.05$). ECG and lower extremity ultrasound examination showed no abnormality in each group. No adverse events happened in the cases of groups for the clinical study. **Conclusion** Hemostatic effects of haemocoagulase agkistrodon for injection and other hemostatic drugs were similar in hepatectomy. No significant adverse effects on postoperative routine blood, coagulation function, liver and kidney function, with good efficacy and safety, being worthy of using widely worth in hepatectomy.

[Key words] hepatectomy; agkistradon haemocoagulase; hemostatic effect; security

在肝脏切除术中肝断面渗血是不可避免的难题,减少外科手术失血、保持术野清晰、防止重要组织损伤,对保证手术安全具有重要的临床意义^[1]。注射用尖吻蝮蛇血凝酶是我国自主研发,由 CFDA 于 2008 年 9 月批准并正式上市的国家 I 类新药,目前主要应用于手术创面的止血。本次临床研究拟将注射用尖吻蝮蛇血凝酶用于肝切除术患者,与注射用矛头蝮蛇血凝酶及醋酸去氨加压素注射液进行对比,比较各自止血效果及观察临床安全性,为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 11 月至 2016 年 2 月于本院肝胆外科就诊,术前诊断为肝占位性病变并接受肝脏手术的患者 122 例,年龄 21~75 岁,采用随机数字表法分为注射用尖吻蝮蛇血凝酶(A 组:43 例)、注射用矛头蝮蛇血凝酶(B 组:40 例)及醋酸去氨加压素注射液组(C 组:39 例)3 组,术后所有肝占位性病变患者病理诊断均为肝癌。纳入标准:有明确肝占位性病

变,接受肝切除术治疗的患者;年龄 18~75 岁;无心肺、血液系统等疾患;术前未经抗凝治疗及使用止血药物,凝血功能正常;术前肾功能大致正常;美国麻醉医师协会(ASA) I~II 级;非妊娠期、月经期或哺乳期妇女。排除标准:有过敏体质及对本次药物成分过敏的患者;有凝血功能异常病史;有血栓形成病史;术前肾功能异常;HIV 阳性;白细胞(WBC) $<3.50 \times 10^9/L$ 、红细胞(RBC) $<3.00 \times 10^9/L$ 、血小板(PLT) $<30.00 \times 10^9/L$ 、血红蛋白(Hb) $<90.00 g/L$;严重脂代谢异常;血糖控制不佳和甲状腺功能亢进症的患者。本研究开始前均取得患者及其家属知情同意权,并通过医院伦理委员会审批。3 组患者的性别、年龄、体质指数(BMI)、手术方式、切口长度、手术时间等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 用药方法 使用的药物分别为:注射用尖吻蝮蛇血凝

作者简介:李春桃(1988—),在读硕士,主要从事肝癌及基治疗方面的研究。△ 通信作者,E-mail:liboer2002@126.com。

酶(规格:1 单位/瓶,批号:21507151,北京康辰药业有限公司);注射用矛头蝮蛇血凝酶(规格:1 单位,批号:1506071,蓬莱诺康药业有限公司);醋酸去氨加压素注射液(规格:1 mL:4 μg,批号:1021150303,深圳翰宇药业股份有限公司)。A、B 组术前 15~20 min 左右使用灭菌注射用水 2 mL 溶解 2 单位药物后分别对患者缓慢静脉注射,注射时间不少于 1 min;C 组按去氨加压素 0.3 μg/kg 术前 15~20 min 加至生理盐水静脉滴注;术后当天各试验组按术前用药方法追加 1 次用药(距上次给药间隔大于或等于 6 h);术后第 1、2 天按照术前用药方法每天用药 1 次,术后第 3 天清晨空腹复查凝血功能、血常规及肝肾功能;出院时复查心电图,双下肢行 B 超检查。

1.2.2 观察方法 所有进入试验的患者全身麻醉成功后,常规消毒铺巾,沿术前拟定切口标记线使用手术刀切开皮肤、皮下组织,直至肌鞘前(肌鞘不切开),随即将事先称过质量的无菌干纱轻置于手术切口中,间隔 15 s 左右观察 1 次切口出血情况,无活动出血时计时停止,记录止血时间并将染血纱布称质量,求出切口出血量(切口出血量=染血纱布质量-干纱布质量);切口长度使用事先准备好已消毒的钢尺测量,上述数据均记录在临床研究表内。切开皮肤过程中若遇明显出血点,先用止血钳夹控,待观测止血效果结束后使用电刀电凝止血处理。称质量所用电子天平:型号 CP114,奥豪斯仪器(上海)有限公司制造,精确度 0.01 g,最大称量 110 g。观察所用电子秒

表:双排 10 道记忆秒表,精确度 0.01 s,型号:PC-2810,深圳市惠波工贸有限公司生产;测量长度所用钢直尺:精确度 1 mm,型号:DL8030。

1.2.3 观察指标 3 组患者手术切口创面出血量、创面止血时间、术后 24 h 引流量;3 组患者手术前与给药后第 3 天血常规、凝血功能及肝肾功能指标,并观察不良事件;3 组患者出院时心电图、双下肢 B 超检查结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析;计数资料以例数及百分比表示,采用 χ^2 检验。3 种药物组内常规、肝肾功能、凝血指标术前术后的差异性分析采用配对样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者切口创面止血时间、切口创面出血量、术后 24 h 引流量比较 3 组患者切口创面止血时间、切口创面出血量、术后 24 h 引流量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),3 种药物止血效果相似,见表 2。

2.2 3 组患者手术前与给药后第 3 天血常规、凝血功能及肝肾功能指标组间比较 3 组患者手术前与给药后第 3 天血常规、凝血功能及肝肾功能指标组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);组内比较差异亦无统计学意义($P > 0.05$),见表 3~5。

表 1 3 组患者一般资料的比较

项目	A 组	B 组	C 组	F/ χ^2	P
性别(男/女, n/n)	22/21	27/13	23/16	2.287	0.319
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.56 ± 10.88	53.38 ± 12.14	52.80 ± 13.01	0.050	0.951
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.22 ± 2.69	21.48 ± 2.68	21.44 ± 2.84	1.061	0.349
切口长度($\bar{x} \pm s$, cm)	18.09 ± 4.92	17.98 ± 4.64	18.05 ± 4.00	0.007	0.993
手术时间($\bar{x} \pm s$, min)	189.77 ± 73.11	185.29 ± 63.58	196.92 ± 66.66	0.294	0.746
手术方式[n(%)]				1.178	0.882
肝局部切除术	13(30.2)	10(25.0)	13(33.3)		
肝段切除术	20(46.5)	22(55.0)	17(43.6)		
半肝切除术	10(23.3)	8(20.0)	9(23.1)		

表 2 3 组患者止血效果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组	B 组	C 组	F	P
切口创面止血时间(s)	35.74 ± 3.44	35.45 ± 3.36	35.62 ± 3.58	0.075	0.928
切口创面出血量(g)	4.79 ± 0.36	4.79 ± 0.40	4.84 ± 0.47	0.184	0.832
术后 24 h 引流量(mL)	140.35 ± 113.31	167.88 ± 167.53	160.64 ± 138.69	0.428	0.653

表 3 3 组患者手术前与给药后第 3 天血常规的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)		RBC($\times 10^{12}/L$)		Hb(g/L)		PLT($\times 10^9/L$)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
A 组	43	5.88 ± 1.77	6.02 ± 1.60*	4.32 ± 0.49	4.19 ± 0.50*	126.74 ± 16.40	125.60 ± 12.17*	204.40 ± 59.08	189.81 ± 71.02*
B 组	40	6.10 ± 1.93	6.57 ± 1.66*	4.36 ± 0.50	4.23 ± 0.56*	127.20 ± 19.68	126.60 ± 14.06*	205.48 ± 68.44	192.73 ± 68.77*
C 组	39	6.03 ± 1.69	6.39 ± 1.61*	4.42 ± 0.49	4.31 ± 0.51*	130.64 ± 15.92	128.13 ± 11.89*	189.67 ± 66.59	197.00 ± 72.66*
F		0.158	1.241	0.424	0.608	0.600	0.405	0.740	0.106
P		0.854	0.293	0.655	0.546	0.551	0.668	0.479	0.900

表 4 3 组患者手术前与给药后第 3 天凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	凝血酶原时间(s)		凝血酶时间(s)		活化部分凝血酶时间(s)		纤维蛋白原(g/L)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
A 组	43	12.90±1.33	13.03±0.83*	17.77±2.26	17.52±2.76*	34.60±6.61	33.41±6.73*	3.82±1.58	5.34±8.16*
B 组	40	12.94±1.30	13.02±0.67*	17.72±1.73	17.88±2.12*	35.33±5.51	35.00±5.48*	3.66±1.17	3.43±1.13*
C 组	39	13.20±1.35	13.30±1.09*	17.71±1.89	17.56±1.70*	35.74±5.66	35.52±5.56*	3.86±1.47	3.62±1.27*
F		0.622	1.272	0.012	0.316	0.385	1.413	0.226	1.890
P		0.539	0.284	0.988	0.730	0.682	0.247	0.798	0.156

表 5 3 组患者手术前与给药后第 3 天肝肾功能的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	丙氨酸氨基转移酶(U/L)		总胆红素(μ mol/L)		尿素氮(mmol/L)		肌酐(μ mol/L)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
A 组	43	33.39±17.64	36.90±11.15*	15.74±6.88	17.00±6.60*	5.28±2.25	4.66±1.45*	63.00±13.45	61.12±13.76*
B 组	40	35.43±15.81	36.78±9.37*	15.61±7.66	16.60±5.79*	5.29±1.59	4.84±1.27*	65.74±16.39	61.29±9.81*
C 组	39	32.16±18.80	37.74±12.00*	15.08±5.79	16.67±6.51*	5.02±1.55	4.62±1.80*	68.93±34.50	62.45±14.53*
F		0.354	0.092	0.106	0.048	0.281	0.224	0.677	0.126
P		0.703	0.912	0.900	0.953	0.755	0.800	0.510	0.882

3 讨 论

我国肝癌患者大部分由慢性乙型肝炎发展而来,当肝硬化伴肝功能不全时,血浆蛋白合成能力下降,血液中肝素和类肝素抗凝物质增多,凝血因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X)前体不能活化为有功能的凝血因子,将使机体凝血功能发生缺陷;加之肝脏大部分位于右季肋区,有肝固有动脉及门静脉双重血液供应,且质地脆弱,因而肝切除术具有手术难度大、时间长、出血多等特点^[2-3]。另据文献报道,增加术中出血量及输血与肝癌切除术后肿瘤复发和死亡是有关联的^[5-6]。因此,使用不影响机体凝血功能又安全可靠的止血药物来辅助减少手术失血,具有非常重要的临床意义。

白雪等^[10]通过分离、纯化巴西矛头腹蛇毒液制得具有止血作用的巴曲酶以来,至今可应用于临床的蛇毒类凝血酶已多达 30 余种。蛇毒类凝血酶具有促凝活性,作用于人体时具有起效快、作用持久、毒性低等生物学特点,因而近年来临床上广泛应用于各类外科手术创面的止血^[11]。

注射用尖吻蝮蛇凝血酶是于我国尖吻蝮蛇(俗称五步蛇)蛇毒中提取出的 1 种单一组分纯度达到 99% 的蛇毒类凝血酶,该酶结构和功能与人类凝血酶相似,仅含有单一凝血酶成分,而不含凝血因子 X;同时苏灵不诱导凝血酶Ⅲ因子的释放,不影响血液中凝血酶原和血小板数量,在正常血管内没有血小板凝聚作用,不引起血液高凝状态和弥散性血管内凝血(DIC),无血栓形成危险,避免了蛇毒类止血药物可能致血液高凝状态和正常血管内血栓形成的潜在隐患,与传统的蛇毒类凝血酶制剂不同^[12-13]。

注射用去氨加压素是一种在结构上与天然垂体后叶激素—精氨酸加压素类似的止血药物,广泛用于手术止血,并见其应用于肝切除术中,可增强肝切除术患者的凝血功能,减少术中出血量^[14]。注射用尖吻蝮蛇凝血酶虽应用于甲状腺、泌尿外科、妇产科、肝内胆管结石等专科手术的止血研究,但尚未见文献报道其应用于肝切除术中止血效果的研究^[19-22]。

注射用尖吻蝮蛇凝血酶由于其不影响凝血酶的生成,无传统蛇毒凝血酶对“凝血瀑布”正反馈作用等药物作用机制^[23],在临床多中心试验证实,单组分尖吻蝮蛇凝血酶止血效果显著

且安全性高^[24-25];此次研究中 3 个药物组的切口创面止血时间、切口创面出血量、术后 24 h 引流量均无显著差异,同时各组患者血常规、凝血功能、肝肾功能指标给药前和给药后第 3 天组间及组内比较也无显著差异,表明 3 种药物止血效果相似。本次试验中各组病例无不良事件发生,出院时心电图、双下肢 B 超检查均未见异常。由此可见,尖吻蝮蛇凝血酶在肝切除术中的止血效果与其他止血药相似,对手术后血常规、凝血功能、肝肾功能指标无影响,具有相似的疗效性,且安全可靠,值得在临床上推广。

参考文献

- [1] 翁剑武,邱陆芬.尖吻蝮蛇凝血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(20):5175-5176.
- [2] Casoinic F, Sampelean D, Batu C. Glycoregulation disorders and alterations of C reactive protein in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Rom J Intern Med, 2006, 44(4): 419-426.
- [3] Negrev NN, Radev RZ, Velikova MS, et al. Effects of the hormones of the thyroid axis Oil the vitamin K-dependent plasma factors of blood coagulation (Ⅱ, Ⅶ, Ⅸ, and X) [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2008, 21(1): 221-226.
- [4] Senzolo M, Coppell J, Cholongitas E, et al. The effects of glycosaminoglycans on coagulation; a thromboelastographic study[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2007, 18(3): 227-236.
- [5] Harada N, Shirabe K, Maeda T, et al. Blood transfusion is associated with recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy in Child-Pugh class A patients[J]. World J Surg, 2015, 39(4): 1044-1051.
- [6] Katz SC, Shia J, Liao KH, Gonen M, et al. Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma[J]. (下转第 1075 页)

喘儿童病情反复,增加了病死率。为期 2 个月的喘管家 APP 使用,调查发现,使用率为 42.18%,哮喘儿童吸入用药依从率由 25.78% 提高至 68.75%,患者及家属相关知识知晓率由 25% 提升至 65%。表明哮喘管家 APP 可有效提高患者及家长的认知水平,提高用药积极性、科学性、安全性,有助于改善患者的哮喘症状和肺功能,可作为促进儿童哮喘用药依从性监控工具。

传统宣教方法导致吸入用药依从性低的原因有:门诊就诊人数多,传统宣教方法单一,患者容易遗忘,且未做到人人宣教;患者年龄小,经常更换照护人,常常忘记用药,需要相关设备进行追踪与提醒;治疗时长,费用高,担心药物副作用,家长或患者会停用哮喘药物,导致疾病加重或反复。手机 APP 安装方便,网络通信传输速度快、更新快,能快速地将哮喘相关知识传送到用户手中。因此引入哮喘管家 APP,通过视频、图片、文字相结合的方式对患者进行健康宣教;患者可 24 h 发布问题或留言,医护人员会及时回答疑问,患者不用到医院进行健康咨询,只需低廉的上网费用即可获得高质量的疾病相关知识,降低费用的同时提高了疾病相关知识知晓率。家长或患者运用哮喘管家 APP 记录用药情况、症状及峰流速值进行病情监控,APP 根据患者的病情变化,提供个性化的指导和建议,定时发送通知,提醒患者按时用药、复诊,提高了治疗效果,促进哮喘儿童的康复。

哮喘管家 APP 改变了传统的就医模式和健康教育模式,促进家长和患者哮喘用药知识及依从性的提高,有效提高医院及医务人员的工作效率,受到患者的广泛认可,值得在全国范围内推广。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘防治与诊断指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.
- [2] 沙莉, 刘传合. 2014 年全球哮喘防治倡议委员会儿童支气管哮喘最新修订指南解读[J]. 中国医刊, 2015, 50(7): 16-19.
- [3] 刘传合, 洪建国, 尚云晓, 等. 中国 16 城市儿童哮喘患病率 20 年对比研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(8): 596-600.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘控制中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(5): 440-446.
- [5] 蒋思琼, 裴娇茹. 哮喘儿童吸入治疗依从性影响因素及护理进展[J]. 护理研究, 2011, 25(3): 755-756.
- [6] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 641.
- [7] 李惠民, 江载芳, 赵顺英. 儿童难治性哮喘研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2005, 20(2): 114.
- [8] 马旭升, 涂林修, 梅依君, 等. 儿童哮喘规范化管理治疗效果评价[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(8): 706-709.
- [9] 杨永芝. 影响儿童支气管哮喘治疗依从性相关因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(5): 136-138.
- [10] 张慧, 乔丽曼, 崔斌, 等. 吸入剂在儿童哮喘治疗中的应用[J]. 海峡药学, 2009, 21(6): 168.
- [11] Chini L, Iannini R, Chianca M, et al. Happy Air, a successful school-based asthma educational and interventional program for primary school children[J]. J Asthma, 2011, 48(4): 419-426.
- [12] 胡永琼, 邓云霞. 移动医疗 App+微信群在冠心病 PCI 术后患者延续护理中的应用[J]. 中国护理管理, 2016, 16(3): 394-397.
- [13] 王婧婷, 王园园, 沈闵, 等. 白血病移动健康智能手机应用程序的可用性评价[J]. 中华护理杂志, 2015, 50(4): 485-490.
- [14] Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immune, 2009, 103(4): 325-331.
- [15] 田庆秀, 余丽君. 中文版支气管哮喘用药依从性量表的信效度检验[J]. 中华护理杂志, 2014, 49(5): 621-624.
- [16] 张楠, 王爱敏, 于桂玲, 等. 哮喘儿童综合管理模式的时间及效果评价[J]. 中国护理管理, 2014, 14(10): 1102-1105.
- [17] 喻晖. 尖吻蝮蛇血凝酶在甲状腺切除术中的临床应用[J]. 江西医药, 2013(2): 147-148.
- [18] 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治疗观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014(1): 60-62.
- [19] 张迎辉. 尖吻蝮蛇血凝酶在妇科手术中应用的安全性及有效性[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(4): 259-261.
- [20] 汪斌, 丁佑铭, 陈晓燕, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶用于肝内胆管结石围手术期止血的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2015(14): 30-31.
- [21] 米鹏程, 黄莹, 孔焕育, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶止血作用的机制[J]. 中国新药杂志, 2013(11): 1315-1319, 1324.
- [22] 韦军民, 朱明炜, 张忠涛, 等. 尖吻蝮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, 2007(14): 1126-1129.
- [23] Ann Surg, 2009, 249(4): 617-623.
- [24] 康佐文, 时凯, 黄国章. 立止血的酶学特性及其作用机理[J]. 蛇志, 2001(1): 59-61.
- [25] 郭新刚, 马小玲. 2006~2008 年我国止血药市场分析[J]. 中国药房, 2010(1): 9-11.
- [26] 石光, 庞建新, 等. 尖吻蝮蛇血凝酶药效评价及其作用机制[J]. 中国新药杂志, 2010(18): 1706-1709.
- [27] 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[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(4): 255-258.
- [28] 侯宝华. 去氨加压素对肝切除术止血效果的临床观察[J]. 当代医学, 2009(2): 126-128.
- [29] Wei JM, Zhu MW, Zhang ZT, et al. A multicenter, phase III trial of hemocoagulase Agkistrodon: hemostasis, coagulation, and safety in patients undergoing abdominal surgery[J]. Chin Med J(Engl), 2010, 123(5): 589-593.

(收稿日期: 2016-08-01 修回日期: 2016-10-29)

(收稿日期: 2016-09-06 修回日期: 2016-12-06)