

血凝酶治疗神经外科手术出血的疗效和安全性系统评价

杨兴华¹ 王瑞丹¹ 焦思萌¹ 于飞² 江婉林¹

【摘要】 目的 系统评价血凝酶在神经外科手术中应用效果和不良反应。**方法** 采用系统评价方法,检索 PubMed、CBM、CNKI、万方等数据库的随机对照研究(RCT),使用 RevMan 5.2 软件进行分析。**结果** 涉及合并的 9 篇 RCT 文献的血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)的效应指标(MD, 95% CI)分别为: -2.91(-3.79, -2.03), -1.20(-1.34, -1.07)和 -1.55(-2.32, -0.78);术中出血量、术后引流量和输血量的效应指标为: -2.01(-3.08, -0.94), -1.36(-2.23, -0.49)和 -1.98(-2.94, -1.03)。文献分析未见报道过敏反应和深静脉血栓,亦未见明显全身及局部不良反应。**结论** 神经外科手术中应用注射用血凝酶后,试验组与对照组相比多项凝血指标存在差异,并明显降低术中出血量、术后引流量和输血量;严重不良反应未见。

【关键词】 注射用血凝酶; 神经外科; 治疗结果; 安全性; 系统评价; 随机对照试验

Systematic review of clinical researches of Baqutting (Reptilase) in neurosurgery hemorrhage Yang Xinghua¹, Wang Ruidan¹, Jiao Simeng¹, Yu Fei², Jiang Wanlin¹. ¹Department of Epidemiology and Health Statistics, Municipal Key Laboratory of Clinical Epidemiology, School of Public Health, ²College of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China
Corresponding author: Yang Xinghua, Email: xinghuay@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of Baqutting (Reptilase). **Methods** Retrieved PubMed, CBM, CNKI, Wanfang database, collected RCT study, by the method of systematic review, and then analyzed the indicators with RevMan 5.2 software. **Results** In the 9 screened RCT literatures, MD and 95% CI of plasma prothrombin time (PT), thrombin time (TT), activated partial coagulation time (APTT) were -2.91 (-3.79, -2.03), -1.20 (-1.34, -1.07) and -1.55 (-2.32, -0.78); intraoperative blood loss, postoperative flow (24 hours) and transfusion volume's effect size and 95% CI were -2.01 (-3.08, -0.94), -1.36 (-2.23, -0.49) and -1.98 (-2.94, -1.03). No reports of allergic reactions and deep vein thrombosis in the literature analysis, also no obvious systemic and local ADR. **Conclusions** Baqutting (Reptilase) injection used in neurosurgery hemorrhage had been observed a significantly statistical difference of a number of blood coagulation indicators compared with control group, and apparently reduced intraoperative blood loss, postoperative flow and amount of blood transfusion as well. In addition, no serious adverse reactions was reported in application of neurosurgery.

【Key words】 Baqutting; Neurosurgery; Treatment outcome; Security; Systematic review; Randomized controlled trial

注射用血凝酶(包括巴曲亭和立止血)是从巴西蝮蛇的毒液中分离、提纯、精制而得到的一种高

效、速效的蛇酶制剂,能促进出血部位的血小板(platelet, PLT)聚集形成血栓。血凝酶中主要成分为类凝血酶和类凝血激酶,具有凝血和止血作用,可促进生理性止血过程,常用于各种创伤及手术止血。它作用于凝血过程,可直接或间接促进凝血酶生成,使纤维蛋白原形成不可溶性纤维蛋白。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.12.024

作者单位:100069 北京,首都医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 临床流行病学北京重点实验室¹, 中医药大学²

通讯作者:杨兴华, Email: xinghuay@sina.com

注射用血凝酶可分解纤维蛋白原生成纤维蛋白单体,在凝血酶作用下生成纤维蛋白单体及多聚体,进而在破损血管局部形成止血栓,而在正常血管内不会形成血栓。注射用血凝酶作为一种高效止血药物广泛应用于临床。

据以往报道,该药对诸多外科手术均有疗效且不良反应少,目前有专家共识报道表明该药临床应用是有效和安全的^[1],但目前仅为专家共识,而非基于研究证据的系统评价。报道的文献中,又散见过敏反应及深静脉血栓的个案报告,该药在神经外科手术中的严重不良反应尚未系统评估^[2]。本文应用系统评价方法,对国内发表的注射用血凝酶在神经外科中的应用文献进行全面的检索、筛选和质量评价,并对该类药物在神经外科领域应用的疗效和安全性进行定量合并分析,以期得到目前国内神经外科领域该药物的应用疗效和不良反应的全面研究结论,为临床手术中使用该药提供循证参考。

资料与方法

一、纳入与排除标准

1. 研究类型:随机对照试验(RCT)

2. 研究对象:神经外科临床适应证中,应用注射用血凝酶(巴曲亭、立止血)人群;年龄,种族、性别不限。满足以下条件的文献被纳入:(1)研究对象均由神经外科手术治疗;(2)RCT,盲法与非盲法均纳入;(3)试验组在空白或常规治疗上加用血凝酶制剂,对照组为空白或常规治疗。文献排除标准:(1)未设置对照组;(2)没有研究设定指标。

3. 干预措施:试验组采用注射用血凝酶治疗,给药方式不限,对照组采用其他止血药物。

4. 结局指标:采用8项指标评估治疗效果,分别为血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)浓度、PLT浓度、术中出血量、术后引流量(术后24h)和输血量。

二、检索策略

计算机检索CNKI、万方、VIP、CBMweb、CMCC、PubMed和Cochrane Library数据库,检索时间设定在从建库到2013年7月,收集巴曲亭(含立止血)在神经外科手术中应用的RCT研究文献,同时手工检索和追溯参考文献。检索中国临床试验注册中心,获得1篇在研临床试验研究,题目为“注

射用血凝酶(巴曲亭)用于择期开颅手术的脑膜瘤及胶质瘤患者围手术期止血作用的多中心、随机、开放、空白对照临床研究”,未发表文献。

中文检索词包括巴曲亭、立止血、立芷雪;英文检索词为 barcutting。以CNKI为例,其具体检索策略见图1。

三、文献筛选与资料的提取

由2名研究者独立筛选文献。阅读文题和摘要,排除不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验进一步阅读全文,以确定是否真正符合纳入标准。而后进行文献质量评价、数据提取,并交叉核对,不同意见与第三方讨论解决。使用自拟资料提取表提取资料,其主要内容包括:(1)一般资料(文题、作者姓名、发表日期、文献来源)、两组患者基线信息(人数、平均年龄、疾病状况);(2)试验设计、研究时间和随访时间、治疗药物(措施)、结果测量指标、失访人数及其处理;(3)反应研究质量指标。

四、方法学质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0(March 2011)推荐的方法进行纳入研究的方法学质量评价,内容包括:(1)是否描述了具体的随机分配方法;(2)随机分配方案隐藏的情况;(3)是否采用盲法评价疗效;(4)资料的完整性;(5)选择性报道;(6)其他偏倚^[3]。

五、统计学分析

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.2软件进行统计分析。计量资料为连续变量,采用加权均数差(WMD)表示,即MD值,并给出95%可信区间(CI)。文献间异质性检验用Q检验,无异质性的数据($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$)采用固定效应模型;有异质性者($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$)采用随机效应模型;不能进行Meta分析者仅做描述性研究。另外,发表偏倚也是影响系统评价结论的一个重要因素,采用漏斗图初步评估发表偏倚。

结 果

一、文献检索结果

初检得到相关文献巴曲亭506篇,立止血(立芷雪)2308篇,经筛选和评价后,最终有17项神经外科的随机对照研究文献,其中9项研究涉及指标合并。文献筛选流程及结果见图2。纳入研究的基本特征见表1。

表 1 纳入研究的基本特征

编号	纳入研究	例数 (T/C)	平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	疾病名称	干预措施		观察指标
					T	C	
1	刘齐宁(2005) ^[4]	50/50	T 52.6±11.4 C 52.0±12.1	脊柱骨折,颈椎病后路减压	切皮前 10 min,肌注巴曲亭 1 kU,术中静脉注射 2 kU	注射等量生理盐水	
2	陈世荣(2004) ^[5]	37/34	-	脊柱骨折,腰椎管狭窄,腰椎间盘突出,颈椎病前路减压	术前 30 min 肌注巴曲亭 1 kU,术中静脉缓慢滴注 1 kU,术后 1 h 静脉注射 1 kU	术前、术中、术后常规给予止血敏、止血芳酸和维生素 K	
3	苟辉斌(2012) ^[6]	63/63	-	脑内水肿,脑室出血,脑血管畸形,硬膜外血肿,硬膜下血肿	术前 15 min 静脉注射巴曲亭粉针 1 kU,术后静脉注射巴曲亭粉针 2 kU,Bid,3 d	术前 15 min,静脉注射止血敏粉针 1 kU,术后静脉注射止血敏粉针 2 kU,Bid,3 d	
4	王朋(2003) ^[7]	35/35	T 52.65±11.38 C 51.98±12.57	硬膜外血肿,硬膜下血肿,脑挫裂伤,脑肿瘤	术前 30 min 静脉注射巴曲亭 2 kU,术中用明胶海绵加巴曲亭 2 kU 溶液局部使用,术后 2 d 巴曲亭 1 kU 静滴,Bid,3 d	不应用止血药物	
5	甘国胜(2005) ^[8]	20/20	-	脑膜瘤	术前 30 min 肌注 1 kU 巴曲亭,术中静脉滴注巴曲亭 2 kU 至术毕	术中静脉滴注止血敏 0.2 g 至术毕,或微量泵静脉持续注射	
6	陈和安(2011) ^[9]	30/30	-	硬膜下血肿,脑挫裂伤	于术前 30 min 肌内注射 1 U 注射用血凝酶,手术开始后静脉滴注注射用血凝酶 2 U 至术毕。对照组于手术开始后静脉滴注氨甲环酸 0.25 g 至术毕	对照组于手术开始后静脉滴注氨甲环酸 0.25 g 至术毕	
7	宗志军(2008) ^[10]	C1: 10 /C2: 10	T 45.4±6.2 C1 43.8±11.5 C2 44.3±4.8	外伤致胸腰段骨折或脱位开放复位内固定手术(包括椎管切开减压)	巴曲亭组只在开放静脉后给巴曲亭 2 kU 而不实施控制性降压	C1:只行控制降压 ;C2:开放静脉通道后静脉输注巴曲亭 2 kU,切皮时泵注硝酸甘油使 MAP 控制于 60~70 mmHg,手术完成并止血后停控降压	
8	何悦(2008) ^[11]	C1: 15/C2:15/ C3:15	-	脑肿瘤	麻醉诱导插管后,经莫非氏壶静脉滴注巴曲亭 2 kU	C1:麻醉诱导插管后,经莫非氏壶静脉滴注巴曲亭 4 kU;C2:麻醉诱导插管后,经莫非氏壶静脉滴注立止血 2 kU;C3:不干涉	
9	陈文栋(2007) ^[12]	60/60		开颅手术	应用立止血		
10	董福祥(2003) ^[13]	80/72	T 42±12 C 41±11	脑内血肿,硬膜外血肿,硬膜下血肿,硬膜下血肿伴脑内血肿,脑室出血,脑血管畸形	术前 15 min 静脉注射巴曲亭粉针 1 kU,术后静脉注射巴曲亭粉针 2 kU,Bid,3 d	术前 15 min 静脉注射立止血粉针 1 kU,术后静注立止血粉针 2 kU,Bid,3 d	有效率
11	刘爱贤(2004) ^[14]	36/35	-	脑瘤,颅脑损伤,高血压脑出血	术前静推巴曲亭 1 kU,术中局部应用 2 kU/50 ml 生理盐水浸泡脑棉,含巴曲亭脑棉局部压迫。术后肌注 1 kU 巴曲亭 0.5 U,2 ml 生理盐水稀释后注入血肿腔,3~5 min 后棉片吸干;再用明胶海绵吸取剩余 0.5 U 巴曲亭,并将明胶海绵塞于血肿腔内,放置引流条后常规关颅。术后静滴 1 U,次日于上下午再次 iv 1 U	止血敏 0.75 g 肌注	止血时间
12	杨术真(2004) ^[15]	22/20	-	高血压脑出血		术后常规剂量用止血敏、止血芳酸 2 d	积血量

续表

编号	纳入研究	例数 (T/C)	平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	疾病名称	干预措施		观察指标
					T	C	
13	王建会 (2011) ^[16]	30/25	T 43±12 C 56±11	脑出血	发现术中出血及术后再出血,立即予以巴曲亭 1 U 溶于 2 ml 注射用水后注入血肿腔,保留 5 min 后开放引流。有效者在出血停止后 8 h,血肿腔注入尿激酶 1 万 U,保留 2 h 后开放。无效者立即予以开颅清除血肿、完善止血	不给予干预	有效率
14	周正山 (2011) ^[17]	9/10	T 57.7 C 58.0	高血压脑出血患者 有手术指征者	术前 30 min 静注巴曲亭 2 kU,术中 1 kU 巴曲亭 20 ml 生理盐水浸泡过的棉片贴附压迫血肿腔,关闭硬膜前用 1 kU 血凝酶 10 ml 生理盐水溶液灌注血肿腔内,闭管 2 h,术后静脉注射巴曲亭 2 单位 1 d	术中不使用巴曲亭,生理盐水浸泡棉片,术毕不灌注巴曲亭溶液,术前术后经静脉应用巴曲亭同巴曲亭组	有效率
15	张素良 (2010) ^[18]	11/9	T 38.5±1.31 C 38.01±1.55	单纯性新生儿蛛网 膜下腔出血	在常规治疗基础上使用注射用血凝酶 0.25 kU 肌注,同时 0.25 kU 每日 1 次静脉滴注,用 2~3 d	常规治疗	平均引流液血小板 计数
16	陈浩文 (2007) ^[19]	30/30	T 35.5±9.3 C 33.5±8.5	硬膜外穿刺出血	于硬膜外导管注入注射用血凝酶一个克氏单位(1 kU)	于硬膜外导管注入 1 ml 肾上腺素稀释液(1/20 000)	有效率
17	陈绍荣 (2009) ^[20]	40/40	T 36±11 C 35±14	硬膜外穿刺出血	予 1% 的罗哌卡因 10 ml+注射血凝酶 1 kU	予 1% 罗哌卡因 10 ml+1 ml 1/20 万肾上腺素	术后引流液中血红 蛋白含量

注：：血浆凝血酶原时间 (PT)；：凝血酶时间 (TT)；：活化部分凝血活酶时间 (APTT)；：纤维蛋白原浓度 (FIB)；：血小板浓度 (PLT)；：术中出血量；：术后引流量 (术后 24 h)；：输血量

表 2 纳入研究的方法学质量评价

编号	纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	选择性报告结果	其他偏倚
1	刘齐宁(2005) ^[4]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
2	陈世荣(2004) ^[5]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
3	苟辉斌(2012) ^[6]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
4	王朋(2003) ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
5	甘国胜(2005) ^[8]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
6	陈和安(2011) ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
7	宗志军(2008) ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
8	何悦(2008) ^[11]	计算机随机	不清楚	双盲	无	无	不清楚
9	陈文栋(2007) ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
10	董福祥(2003) ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
11	刘爱贤(2004) ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
12	杨术真(2004) ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
13	王建会(2011) ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
14	周正山(2011) ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
15	张素良(2010) ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
16	陈浩文(2007) ^[19]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚
17	陈绍荣(2009) ^[20]	不清楚	不清楚	不清楚	无	无	不清楚

二、纳入研究文献的方法学质量评估

纳入的 17 项研究均采用随机分组设计,仅 1 项研究采用了盲法,所有研究均未提及分配隐藏,均无失访和退出,数据结果完整,无选择性报告,

纳入研究的方法学质量评价结果见表 2。

三、Meta 分析结果

在 17 项研究中,有 9 项研究的 8 项指标可予以合并,分别为 PT、TT、APTT、FIB、PLT、术中

出血量、术后引流量(术后24 h)和输血量。而其他8项研究中报道了如止血时间、平均引流液PLT计数、术后引流液中血红蛋白含量、血肿腔内残留积液等指标,但各有1项报道,未能合并;还有研究报道了有效率,但评价标准不一,故亦未合并。

涉及定量合并的9项纳入文献均为患者随机分组后,对比分析治疗后两组观察指标的变化。除何悦文献外,其他文献显示患者分组后均衡检验差异无统计学意义。Meta合并时,部分指标选用SMD。以下为8项主要观察终点指标的合并结果。

1. PT:共6项研究报道了此项结果,应用MD合并,合并结果见图3。

效应指标MD及对应的95%CI为:-2.91(-3.79, -2.03),见图3。从结果中可看出应用巴曲亭(立止血)组的PT与对照组相比差异具有统计学意义,对照组PT时间延长。由于研究间存在异质性,按不同疾病进行了亚组分析,脊柱骨折手术研究存在异质性。

2. TT:文献中共有4项研究报道了此项指标。各项研究之间异质性没有统计学意义。

合并的效应指标MD及对应的95%CI为:-1.20(-1.34, -1.07),见图4。表明与对照组比较,TT下降,下降幅度为1.20 s。结果表明应用巴曲亭组的TT与对照组相比差异有统计学意义。

3. APTT:有5项研究报道了APTT指标,合并结果见图5,从异质性检验结果可看到研究之间存在异质性。

合并的效应指标MD及对应的95%CI为:-1.55(-2.32, -0.78),见图5。结果表明与对照组比较,巴曲亭组的APTT下降,降低幅度为1.55 s,与对照组比较具有统计学意义。

4. FIB和PLT:有5项研究报道了FIB浓度,合并的效应指标SMD及对应的95%CI为:-0.16(-0.39, 0.07),试验组与对照组比较,其FIB浓度无统计学意义。有5项文献报道了PLT浓度,合并的效应指标MD及对应的95%CI为:1.10(-0.98, 3.17),试验组与对照组比较,PLT浓度与对照比较无统计学意义。

5. 术中出血量、术后出血量和输血量:术中出血量合并SMD及对应的95%CI为:-2.01(-3.08, -0.94),表明巴曲亭组与对照组比较,术中出血量低于对照,差异有统计学意义。术后引流量(术后24 h)合并的效应指标及对应的95%CI为:-1.36

(-2.23, -0.49),表明巴曲亭组与对照组比较,术后引流量低于对照组,差异有统计学意义。输血量合并指标及对应95%CI为:-1.98(-2.94, -1.03),表明巴曲亭组与对照组比较,输血量低于对照组,差异有统计学意义。见图6。

6. 合并指标发表偏倚情况:见图7。由于每项指标纳入的研究数较少,所以漏斗图的结果只作为发表偏倚的相对参考。从图7可见,术中出血量、输血量 and 术后引流量三项指标的纳入文献有轻度发表偏倚。

讨 论

一、血凝酶在神经外科领域的应用现状

巴曲亭是从巴西矛头蝮蛇毒中提取的血凝酶注射用粉针剂,其成品含有两种活性成分:矛头蝮蛇巴曲酶和磷脂依赖性凝血因子激活物。巴曲亭适用于各种出血性疾病和出血状态,特别适合外科手术所致渗血、出血的治疗和预防。我国自1989年正式注册进口血凝酶,应用遍及全国二十多个省、市、自治区的几千家医院。2001年,随着“巴曲亭”上市,结束了国内此类药物长期依赖进口局面。

外科手术中常见的并发症是术中出血和术后创口渗血,止血药物的合理使用是重要措施之一。在神经外科领域,巴曲亭既可全身应用又可局部应用。2010年《神经外科围手术期出血防治的专家共识》^[1]中指出“该药可用于术中及术后止血”。2012年发表的《血液系统专家圆桌会议暨注射用血凝酶(巴曲亭)合理应用专家共识研讨会会议纪要》^[2]中,提到“体外研究证实了注射用血凝酶(巴曲亭)止血效果,并首次观察到注射用血凝酶可纠正多种出血性疾病的止血异常”。文中提到,“注射用血凝酶体外局部止血有肯定的效果;注射用血凝酶引起的纤维蛋白凝块易被分解,常规剂量无致血栓危险”。对于长时间使用大剂量注射用血凝酶“可能导致血浆FIB水平下降,推荐在临床上短期应用常规剂量”。

二、血凝酶在神经外科应用后的疗效评价

针对国内血凝酶神经外科领域研究,对9篇RCT文献的8项指标进行了合并,其中6项指标提示血凝酶(巴曲亭、立止血)组与对照组相比具有统计学意义。

1. PT:血浆PT是指在缺乏PLT的血浆中加入过量的组织因子(兔脑渗液)后,凝血酶原转化

为凝血酶后导致血浆凝固所需的时间。正常值为12~14 s。血凝酶使用后与对照组相比,平均血浆凝固所需的时间与对照组相比相差了2.91 s,且差异有统计学意义,表明血凝酶组与对照组相比,血浆凝固所需的时间缩短。与治疗前的PT相比,血凝酶组患者用药后这一指标基本无变化,而对照组PT时间有延长。

据相关文献报道^[22]:PT延长的原因如下:(1)凝血因子缺乏。(2)凝血因子、纤维蛋白原和凝血酶原缺乏,使公共凝血途径产生障碍。(3)血液中抗凝物质增多,影响凝血,如凝血因子抗体存在、口服抗凝剂、肝素治疗及系统性红斑狼疮等。(4)纤维蛋白溶解系统活力增强。本次的合并结果表明,对照组患者该指标有延长。

2. TT:TT是指在血浆中加入标准化凝血酶原后血液凝固时间。正常范围16~18 s;超过正常对照3 s以上为异常。TT是检测凝血、抗凝及纤维蛋白溶解系统功能的简便试验,TT延长见于血浆FIB减低或结构异常;TT缩短见于血液中有钙离子存在,或血液呈酸性等。在低(无)纤维蛋白原症,弥散性血管内凝血以及类肝素物质存在(如肝素治疗,系统性红斑狼疮和肝脏疾病等)时会出现延长。

本次合并的TT效应指标MD及对应的95%CI为:-1.20(-1.34,-1.07),表明血凝酶组与对照组比较,TT有差别,相差1.20 s。巴曲亭组与用药前相比差别不大,而对照组TT有延长。

3. APTT:该指标正常范围为32~43 s,较正常对照值延长10 s以上为异常。APTT是内源性凝血系统的一个较为敏感的筛选试验。APTT主要反映内源性凝血是否正常。本研究APTT指标合并的效应指标MD及对应的95%CI为:-1.55(-2.32,-0.78),表明与对照组比较,血凝酶组的APTT与其相差1.55 s,差别有统计学意义。

4. 术中出血量、术后引流量和输血量的比较:本项研究中术中出血量指标、术后引流量(术后24 h)输血量指标合并分析表明血凝酶组与对照组比较,低于对照组,差异有统计学意义。表明该药在手术中的应用与对照组相比,有较好的止血效果。

5. FIB与PLT:本项研究得到FIB与PLT合并结果表明血凝酶组与对照组比较无统计学意义,说明在两组间该药的使用对这两个指标未造成影响。

三、血凝酶在神经外科应用不良反应分析

前期研究文献表明,巴西矛头蝮蛇血凝酶类药

物临床不良反应一般报道为以头晕、颜面部潮红、双眼球结膜充血、流泪、喉痒、胸闷气促、全身发麻、皮疹、畏寒、心悸等为主要表现,甚至出现一过敏性休克,但相关病例报告均为偶发,大样本调查研究少^[2]。

2011年一项“注射用血凝酶安全性回顾研究协作组”的回顾性研究对2008年1月到2010年9月全国16个省市自治区的203家医院外科手术中使用注射用血凝酶预防出血病例进行分析,统计药物使用后过敏、深静脉血栓形成及其他不良事件发生情况。16 053例病例资料中不良事件发生率为0.243%,其中不良反应发生率为0.174%,不良事件以轻度为主,无深静脉血栓和重度不良事件报道,此外研究表明该药对凝血功能影响不大^[23]。

以往长期、大量应用表明,巴曲亭不良反应极罕见,主要为过敏反应。本次文献分析未见有报道过敏反应和深静脉血栓,亦未见明显全身及局部不良反应。神经外科领域随机对照研究未观察到严重不良反应,这可能与神经外科领域局部用药较多以及手术病例未做长期随访有关。

四、本研究的不足和进一步研究建议

文献质量评价结果提示本次研究文献质量均评为B级。主要原因为文献中虽提到随机分组,但仅一项研究提到随机分组的方法,其他研究均未提及随机分组方法,所有研究均未提及分组隐匿,仅一项研究采用了双盲法。从研究结论证据等级上看属于三级证据,虽然如此结果对临床评价和应用仍有一定借鉴意义。另外,本次系统评价分析结局指标为血凝酶组与对照组治疗后指标,因研究文献两组基线指标水平相近,故效应指标应用两组治疗后结局指标分析可行。进一步研究的建议:目前国内血凝酶(巴曲亭、立止血)随机对照研究文献的研究质量应进一步提高,今后研究中应注重随机对照临床试验的严格设计与实施,对随机分组实施和操作方法做出详细描述。另外目前每项研究样本量较少,建议开展多中心随机对照研究以增加样本量,加强多中心、大样本、前瞻、随机对照的安全性、有效性研究。

从上述的研究结果可以得出注射用血凝酶的使用可以在神外手术中明显降低术中出血量、术后引流量和输血量,并观察到凝血指标与对照组有差异,严重不良反应目前在神经外科未见,一般不良反应轻微。因此注射用血凝酶在神经外科手术中是



图1 CNKI检索策略

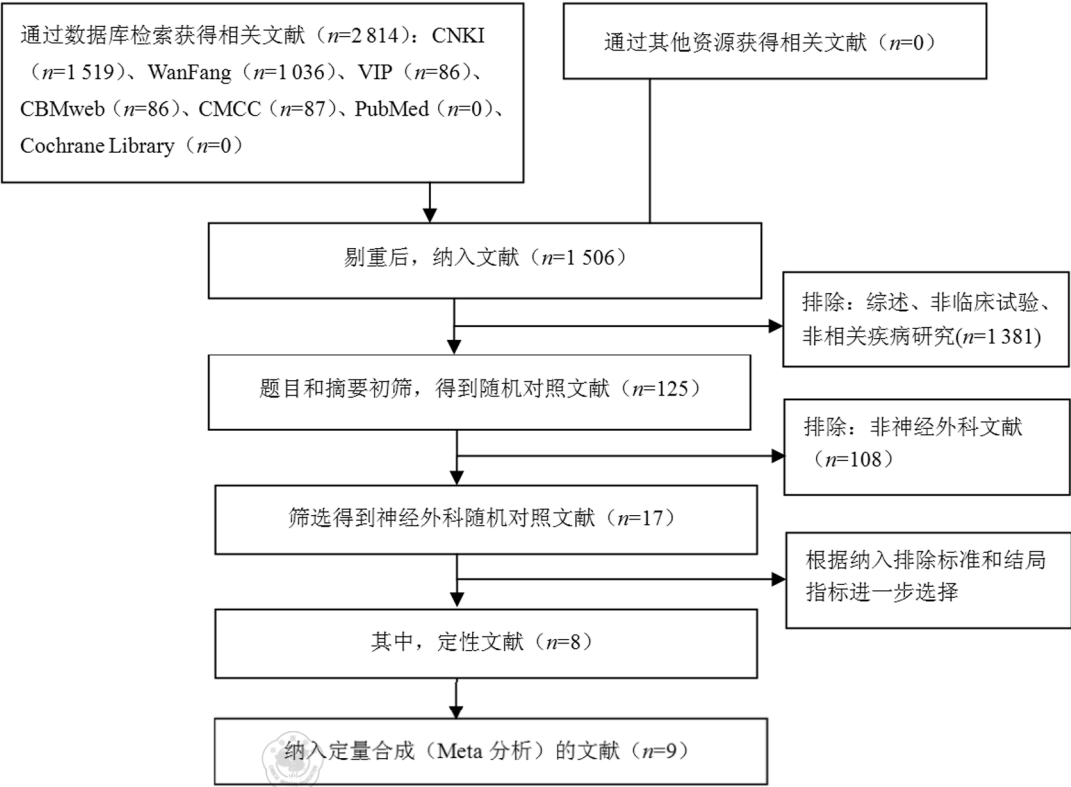


图2 文献筛选流程

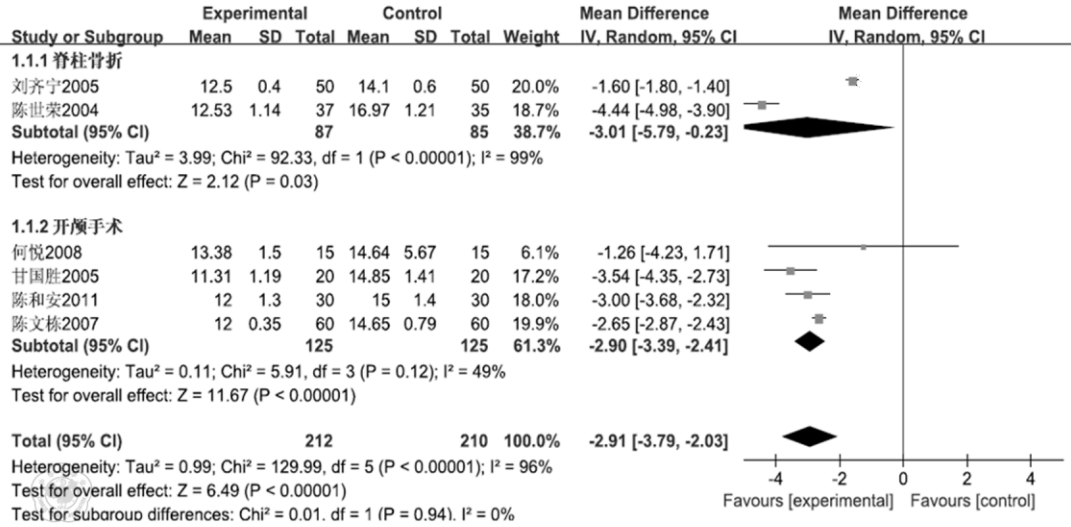


图3 血浆凝血酶原时间 (PT) 合并分析结果森林图 (效应指标MD, 随机效应模型)

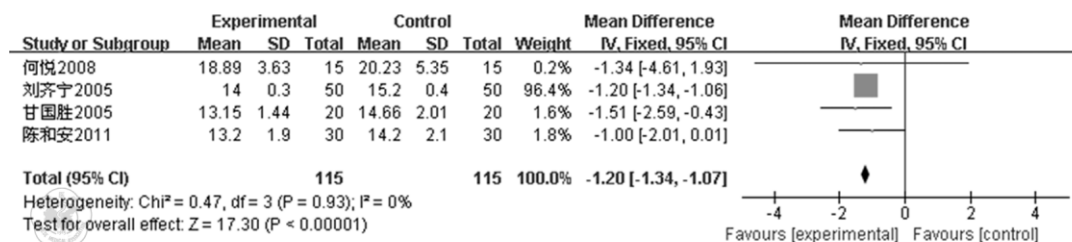


图4 凝血酶时间 (TT) 合并分析森林图 (效应指标MD, 固定效应模型)

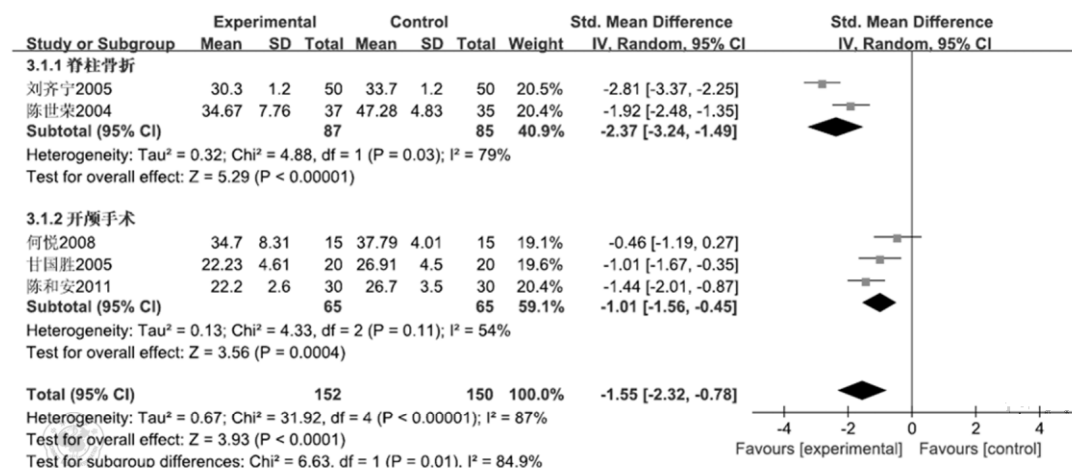


图5 活化部分凝血酶时间 (APTT) 合并分析森林图 (效应指标SMD, 随机效应模型)

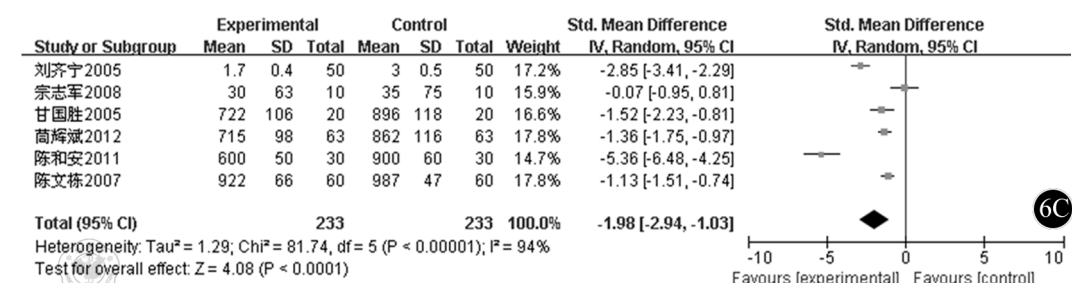
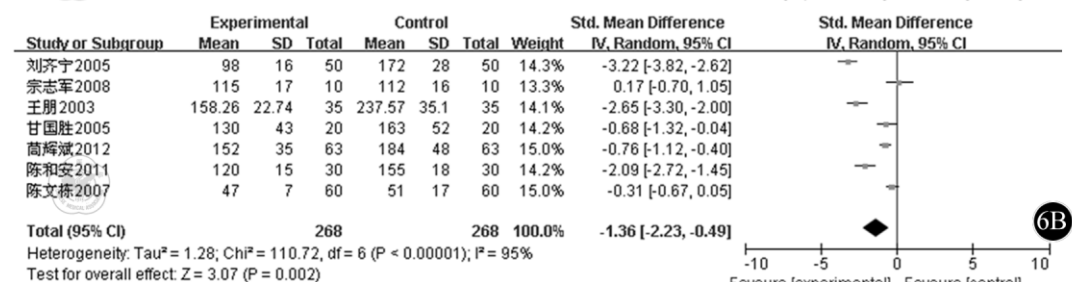
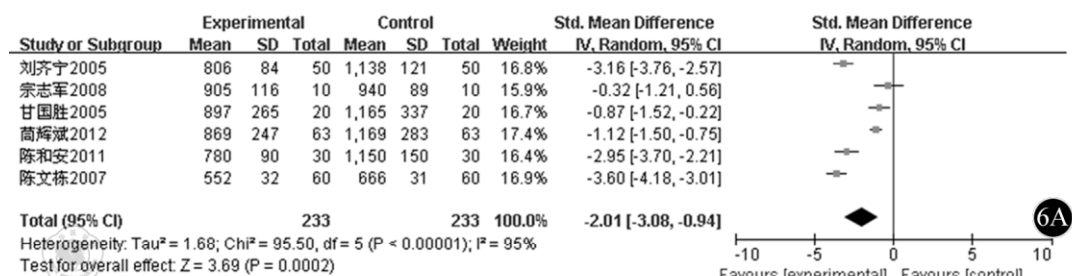


图6 术中出血量、术后引流量和输血量合并分析 (SMD, 随机效应模型)。6A: 术中出血量合并; 6B: 术后引流量合并; 6C: 输血量合并

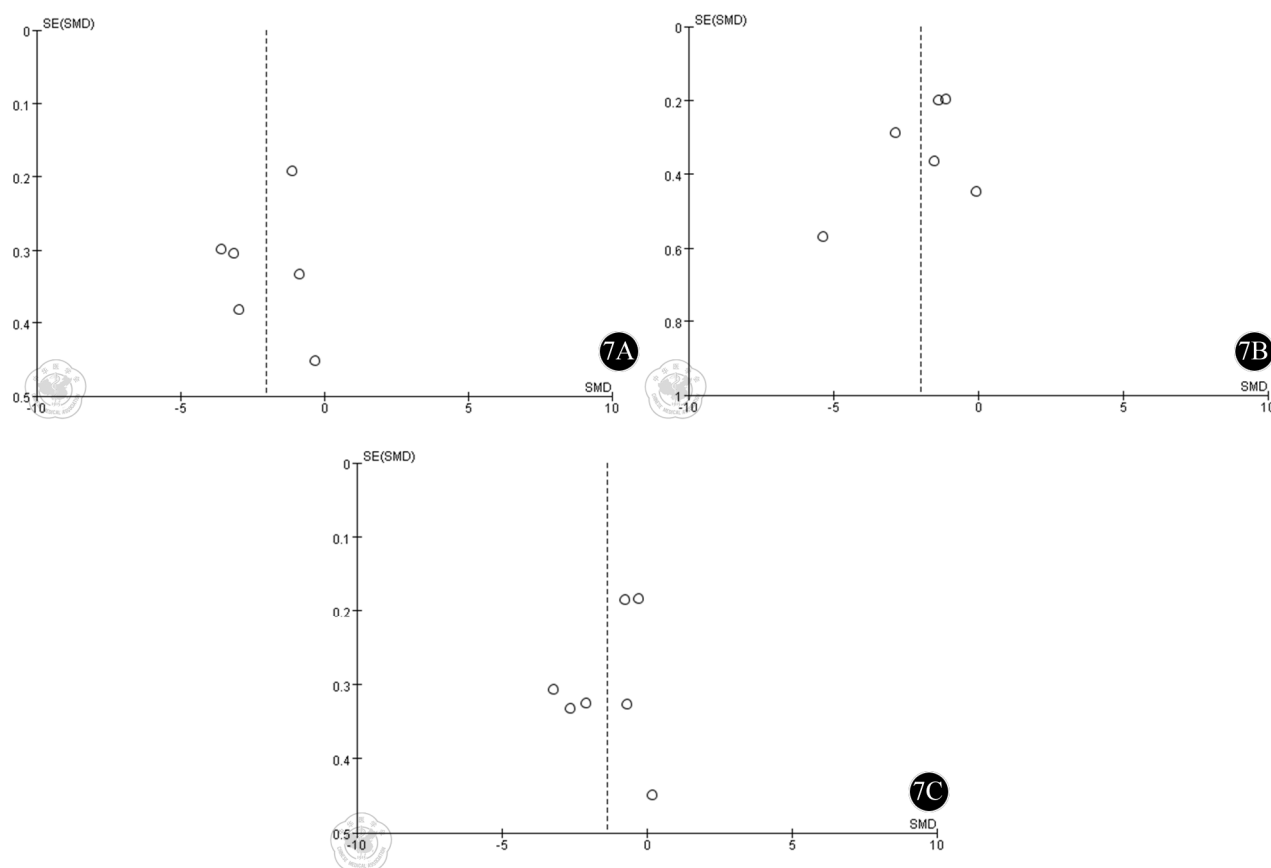


图7 合并指标漏斗图。7A: 术中出血量; 7B: 输血量; 7C: 术后引流量

一种较为理想的止血药,可作为微小血管出渗血防治的较理想选择。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经外科分会. 神经外科围手术期出血防治的专家共识[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(15): 1011-1018.
- [2] 注射用血凝酶安全性回顾研究协作组. 外科手术中应用注射用血凝酶安全性多中心大样本回顾性调查[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(12): 942-946.
- [3] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011][DB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- [4] 刘齐宁, 庞晓宏, 柯宝君, 等. 巴曲亭对脊柱手术的止血效果及患者出血功能的影响[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(14): 1318-1320.
- [5] 陈世荣, 黄朝梁, 邓忠良. 巴曲亭对脊柱外科手术患者凝血功能的影响[J]. 中国医学理论与实践, 2004, 14(3): 318.
- [6] 苟辉斌, 毕伟平. 巴曲亭对颅脑手术患者 63 例止血效果观察[J]. 中国保健营养: 中旬刊, 2012, (z1): 343.
- [7] 王朋, 孙怀宇, 夏利利, 等. 巴曲亭在神经外科手术中的应用[J]. 辽宁医学杂志, 2003, 17(4): 196-197.
- [8] 甘国胜, 王庆利, 吴明春, 等. 巴曲亭在神经外科手术中止血作用的临床研究[J]. 中国临床神经外科杂志, 2005, 10(4): 257-259.
- [9] 陈和安, 石全红. 注射用血凝酶在脑外伤围手术期的应用[J]. 中国医药, 2011, 6(8): 955-956.
- [10] 宗志军, 潘道波, 曾因明, 等. 控制性降压联用巴曲亭对脊柱手术围术期出血量与凝血功能的影响[J]. 徐州医学院学报, 2008, 28(8): 545-548.
- [11] 何悦, 王保国, 姜金玉, 等. 蛇毒血凝酶对神经外科手术中凝血功能的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(3): 218-221.
- [12] 陈文栋, 马莉. 立止血在神经外科手术麻醉中的应用[J]. 昆明医学院学报, 2007, 28: 4-7.
- [13] 董福祥. 巴曲亭对颅脑手术患者 80 例止血效果观察[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2003, 38(5): 801.
- [14] 刘爱贤. 巴曲亭在神经外科手术中的应用[J]. 中华医学荟萃杂志, 2004, 4(5): 13-14.
- [15] 杨术真, 张冰. 高血压脑出血开颅手术联合应用血凝酶 22 例[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(12): 1142.
- [16] 王建会. 脑深部血肿穿刺引流围手术期出血的防治[J]. 河北医药, 2011, 33(13): 1998-1999.
- [17] 周正山, 张好臣, 贾军生, 等. 外用巴曲亭在高血压脑出血手术中止血的观察[J]. 医学信息: 下旬刊, 2011, 24(6): 149.
- [18] 张素良. 血凝酶治疗新生儿蛛网膜下腔出血的疗效观察[J]. 中国现代医生, 2010, 48(12): 123.
- [19] 陈浩文, 吴涯雯, 詹鸿, 等. 注射用血凝酶对硬膜外穿刺出血的疗效[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(17): 2736-2737.
- [20] 陈绍荣, 王志波. 注射用血凝酶在硬脊膜外腔穿刺中的止血作用[J]. 实用医学杂志, 2009, 21(6): 623-624.
- [21] 张石革, 王汝龙. 血液系统专家圆桌会议暨注射用血凝酶(巴曲亭)合理应用专家共识研讨会会议纪要[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(6): 481-484.
- [22] 曹金铎. 注射用血凝酶临床应用的国内文献综述[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(6): 485-486.

(收稿日期: 2016-04-11)

(本文编辑: 戚红丹)