

## · 医院药学 ·

## 天津市第一中心医院蛇毒血凝酶的临床应用合理性分析

郭媛媛, 陈凡, 任海霞, 魏晓晨, 田丹丽, 章袁, 卜一珊\*

天津市第一中心医院 药学部, 天津 300192

**摘要:** **目的** 调查并分析天津市第一中心医院蛇毒血凝酶的临床真实应用情况及规律, 为指导临床安全、合理用药提供参考。**方法** 回顾性分析 2022 年 1~8 月天津市第一中心医院使用蛇毒血凝酶的住院患者病历信息, 统计患者性别、年龄、临床诊断、用药情况、疗程>5 d、是否监测纤维蛋白原(FIB)水平及药物不良反应(ADRs)等相关信息, 依据药品说明书及相关共识, 评价用药合理性。**结果** 22 个临床科室共 1 170 例患者使用了蛇毒血凝酶, 使用量前 3 位的科室为神经外科、肝胆外科及耳鼻喉科; 622 例患者(占 53.16%)为预防性用药, 548 例(占 46.84%)为治疗性用药; 给药途径以 iv 为主; 共有 578 例次不合理用药, 存在的主要问题为未监测 FIB、疗程过长以及给药途径不合理等; 总 ADRs 发生率为 1.54%, 发生 FIB 降低的 ADRs 共有 18 例, 无过敏反应的 ADRs。**结论** 天津市第一中心医院临床使用蛇毒血凝酶的比例高, 但仍存在较多不合理用药情况, 临床应严格按照药品说明书或共识使用并监测凝血指标, 避免疗程过长, 以减少 ADR, 并增加用药安全性。

**关键词:** 蛇毒血凝酶; 临床应用; 合理用药; 纤维蛋白原; 静脉注射

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)07-1757-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.036

## Clinical application and rationality evaluation of hemocoagulase in Tianjin First Central Hospital

GUO Yuan-yuan, CHEN Fan, REN Hai-xia, WEI Xiao-chen, TIAN Dan-li, ZHANG Yuan, BU Yi-shan

Department of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical application and rational evaluation of hemocoagulase in Tianjin First Central Hospital to provide references for rational drug use. **Methods** Medical records of hospitalized patients using hemocoagulase in Tianjin First Central Hospital from January to August 2022 were retrospectively analyzed, and relevant information such as gender, age, clinical diagnosis, medication status, duration of treatment > 5 d, whether fibrinogen (FIB) level was monitored, and adverse drug reactions (ADRs) were collected. Evaluate the rationality of drug use. **Results** A total of 1 170 patients in 22 clinical departments were treated with hemagglutinin, and the top 3 departments were neurosurgery, hepatobiliary surgery, and otolaryngology. 622 Patients (53.16%) used prophylactic drugs, and 548 patients (46.84%) used therapeutic drugs. The main route of administration was intravenous injection. There were 578 cases of irrational drug use, and the main problems were not monitoring FIB, too long course of treatment, and unreasonable route of drug administration. The total incidence of ADRs was 1.54%, and there were 18 cases of ADRs with reduced FIB, and no ADRs with allergic reaction. **Conclusion** The proportion of clinical use of hemagglutinin is high, but there are still many irrational drug use cases. Clinical use should be strictly in accordance with drug instructions or consensus, and coagulation indexes should be monitored to avoid too long course of treatment, so as to reduce ADR and increase drug safety.

**Key words:** hemocoagulase; clinical application; rational drug use; FIB; intravenous injection

收稿日期: 2023-03-31

基金项目: 北京慢性病防治与健康教育研究会糖尿病防治及管理研究项目专项课题(MBZX0022023-004); 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.2020-11-32)

作者简介: 郭媛媛, 药师, 硕士, 研究方向为药理学。E-mail: yyguoxj@163.com

\*通信作者: 卜一珊 E-mail: buyishan@sina.com

蛇毒血凝酶是一种蛇毒中提取的蛋白酶类止血药<sup>[1]</sup>，能够促使破损部位血管中血小板的聚集，释放血小板因子和凝血因子，降解纤维蛋白原，形成纤维蛋白单体，有利于出血部位快速止血，具有毒性低、起效快、药效持久、安全性较好等优点，是近年来临床应用较为广泛的止血类药物<sup>[2]</sup>。但该类药物给药途径多、用法用量复杂，临床药师在住院医嘱点评中发现注射用蛇毒血凝酶的不合理应用在临床较为多见，尤其在用量较大的外科系统不合理现象更为常见，且目前已发表的关于血凝酶合理应用评价的文献，其评价标准基本上是根据药品说明书而定，具有一定局限性。为了解天津市第一中心医院蛇毒血凝酶的使用现状，本研究对 2022 年 1~8 月天津市第一中心医院蛇毒血凝酶临床真实使用情况进行分析与评价，以期为临床合理、安全使用蛇毒血凝酶提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

利用医院信息管理系统(HIS)收集 2022 年 1~8 月天津市第一中心医院应用矛头蝮蛇血凝酶针

(蓬莱诺康药业有限公司，国药准字 H20041419，规格 0.5 单位)及白眉蛇毒血凝酶针(锦州奥鸿药业有限责任公司，国药准字 H20080428，规格 1 单位)的住院患者资料，记录患者的性别、年龄、临床诊断、用法用量、给药途径、疗程、疗程>5 d 是否监测纤维蛋白原(FIB)水平及不良反应(ADRs)等资料，并对结果进行分析。

纳入标准：(1)所有科室的住院患者；(2)使用矛头蝮蛇血凝酶针或白眉蛇毒血凝酶针进行治疗或预防。排除标准：资料不完整不足以完成研究的患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 点评标准的建立** 以药品说明书为基础，《非创伤性出血的急诊处理专家共识/意见》<sup>[3]</sup>、《血凝酶在急性出血性疾病中应用的专家共识》<sup>[4]</sup>作为评价依据，建立本院蛇毒血凝酶利用评价(DUE)标准。经本院药事管理与药物治疗学委员会组织院内专家对标准进行修改和完善，形成最终标准，包括适应证等 7 项指标和评价依据，蛇毒血凝酶 DUE 标准见表 1。

表 1 蛇毒血凝酶利用评价标准

Table 1 Criteria for drug use evaluation of hemocoagulase

指标	评价依据
适应证	用于需减少流血或止血的各种医疗情况，如外科、内科、妇产科、眼科、耳鼻喉科、口腔科等临床科室的出血及出血性疾病；也可用来预防出血，如手术前用药，可避免或减少手术部位及手术后出血
用法用量	一般出血：成人 1~2 单位；儿童 0.3~0.5 单位；紧急出血：立即静注 0.25~0.5 单位，同时肌注 1 单位 各类外科手术：术前一天晚肌注 1 单位，术前 1 h 肌注 1 单位，术前 15 min 静注 1 单位，术后 3 d，每天肌注 1 单位（共计 6 单位），全身给药次剂量不超过 2 单位，日剂量不超过 8 单位 呼吸系统出血性疾病：可垂体后叶素联合血凝酶（血凝酶 1 单位静脉推注+1 单位肌内注射，1~2 次/d）；局部应用可采用生理盐水 5 mL+血凝酶 2 单位雾化吸入，12 h 1 次；气管内注射血凝酶 0.5 单位/次，4~6 h 1 次 消化道出血患者：可采用内镜下喷洒给药 脑出血患者：在出血发生后 6 h 内给予血凝酶
给药途径	可采取腹腔、皮下、肌内、静脉注射的方式，也可采取局部给药包括：局部喷洒、局部浸润注射和雾化吸入等
疗程	不推荐使用超过 7 d，连续使用>5 d 需监测 FIB
不良反应	出现 ADR，应立即停药，并进行对症处理；未出现蛇毒血凝酶相关 ADR
禁忌证	血栓病史
用药监护	血常规，凝血功能，肝肾功能

**1.2.2 统计分析** 采用回顾性分析，利用 Excel 2017 对患者年龄、性别、临床诊断、科室、用药情况及 ADRs 相关信息等数据资料进行汇总分析。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

共纳入 1 170 例使用蛇毒血凝酶的住院患者，其中男性 751 人(64.18%)，女性 419 人(35.81%)，

男女比例 1.79:1；年龄范围 5 个月~93 岁，平均年龄(53.5±2.5)岁，见表 2。

### 2.2 疗程

1 170 例患者平均用药时间为(4.8±2.3) d，其中疗程<5 d 的 718 例(61.37%)，5~7 d 的 315 例(26.92%)，>7 d 的 137 例(11.71%)，最长用药时间 48 d。

表 2 1 170 例蛇毒血凝酶住院患者性别、年龄分布情况

Table 2 Distribution of age and gender for 1 170 inpatients using hemocoagulase

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
<18	6	2	8	0.68
18~35	76	52	128	10.94
36~59	297	159	456	38.97
60~79	317	173	490	41.88
≥80	55	33	88	7.52
合计/例	751	419	1 170	100.00
构成比/%	64.18	35.81	100.00	

### 2.3 临床使用科室分布及用药量情况

2022 年 1~8 月本院共使用蛇毒血凝酶 2 3260.5 单位, 其中矛头蝮蛇血凝酶针 1 9147.5 单位, 白眉蛇毒血凝酶针 4 113 单位。本院 22 个临床科室使用了蛇毒血凝酶, 其中内科系统占总使用量的 18.90%, 外科系统占 81.10%。使用量前 3 位的科室为神经外科、肝胆外科及耳鼻喉科, 分别为 5 127.5、4 314.5、4 087.5 单位, 这与蛇毒血凝酶的适应证相符合, 主要用于减少流血或止血或手术前用药减少手术部位及手术后出血。

### 2.4 给药目的

使用蛇毒血凝酶的 1 170 例患者中, 有 622 例 (占 53.16%) 为预防性用药, 主要为肝胆外科、泌尿外科、神经外科、耳鼻喉科手术预防出血; 548 例 (占 46.84%) 为治疗性用药, 主要用于治疗脑出血、消化道出血、呼吸道出血等。

### 2.5 给药途径

1 170 例使用蛇毒血凝酶的患者中, 964 例 (82.39%) 患者采用静脉注射给药, 主要用于防治术中或术后的出血, 见表 3。

表 3 蛇毒血凝酶给药途径

Table 3 Drug delivery route of hemocoagulase

给药途径	例次	构成比/%
静脉注射	964	82.39
肌肉注射	16	1.37
皮下注射	3	0.25
局部用药	76	6.50
口服	96	8.21
冲管	15	1.28
合计	1 170	100.00

### 2.6 用药合理性评价

依据蛇毒血凝酶点评标准, 共有 578 例次不合理用药, 涉及 454 例患者。前 3 位不合理类型为未监测 FIB、给药途径以及疗程过长。其中给药途径

不合理表现在口服给药及冲管, 口服给药多集中在消化科以及胃肠外科, 均为消化道出血的治疗性用药, 冲管给药集中在肝胆外科手术预防出血; 有 137 例 (23.70%) 使用蛇毒血凝酶的时间超过 7 d, 最长用到了 48 d; 次剂量超过 2 单位的有 109 例, 日剂量超过 8 单位的有 108 例; 禁忌证共 32 例, 19 例为脑梗塞, 9 例为心肌梗死, 4 例为下肢血栓; 无适应证 10 例, 诊断或病例中均未提及出血, 也未进行手术预防, 见表 4。

表 4 蛇毒血凝酶用药不合理分析

Table 4 Unreasonable dosing analysis of hemocoagulase

不合理类型	例次	构成比/%
未监测 FIB	179	30.97
疗程过长	137	23.70
给药途径		
口服	96	19.20
冲管	15	
日剂量过大	109	18.86
有禁忌证	32	5.54
无适应证	10	1.73
合计	578	100.00

### 2.7 安全性评价

1 170 例患者中, 发生 FIB 降低的 ADRs 共有 18 例, 无过敏反应的 ADRs, 总 ADR 发生率为 1.54%。发生 FIB 降低患者, 平均用药时间 (10.5 ± 5.5) d, 人均用药量 28.61 单位。

### 3 讨论

本院临床使用蛇毒血凝酶涉及科室相对较多, 且主要应用科室为外科系统, 与文献报道的注射用血凝酶目前在外科系统已广泛应用相符<sup>[5]</sup>。用药总量最多的科室为神经外科, 人均用量最多的科室为耳鼻喉科。根据病例所涉及的给药目的显示, 神经外科主要用于血肿清除术后渗血的预防及脑出血的治疗, 共识报道<sup>[3-4]</sup>中对于脑出血患者在出血发生后 6 h 内给予血凝酶并无具体用法用量推荐, 且本次调研中神经外科有 9 例采用大剂量 (10 单位) 用于膀胱冲洗, 从药理作用分析, 血凝酶用于伤口冲洗不利于药物与伤口部位破损血管的充分作用, 造成大量药物的流失, 停留在伤口部位起效的药物剂量很小, 因此造成神经外科用药量大。耳鼻喉科人均用药量大, 考虑原因为出血在鼻内镜手术中最常见, 腔镜下手术对视野要求较高, 少量出血即会干扰术野, 直接影响手术质量和手术进程, 在出血状

态下盲目操作又会增加并发症的发生<sup>[6]</sup>。蛇毒血凝酶无需血管损伤即可直接把 FIB 转变成可溶性纤维蛋白，一旦血管出现损伤即可附着于伤口，因此可减少手术出血，使手术视野更清晰。

本次调查发现，蛇毒血凝酶临床应用中存在的主要问题为未监测 FIB、疗程过长及给药途径等。

血凝酶为酶性止血药，通过选择性促凝血和促纤维蛋白生成作用，可使血管破损处凝血速度加快，而不干扰正常凝血系统中的凝血因子数目，在完整平滑的血管内皮中无促进血小板聚集作用，不激活血管内纤维蛋白稳定因子 (XIII)，对正常生理性凝血系统无明显影响，对各项凝血指标无明显影响<sup>[7]</sup>。小剂量时表现为止血作用，日剂量增加、疗程过长有致凝血功能异常和血栓的风险<sup>[8]</sup>。1 170 例患者中有 452 例患者连续使用蛇毒血凝酶 > 5 d，其中有 179 例次未监测 FIB。共识<sup>[3-4]</sup>及文献<sup>[9]</sup>指出，不推荐较长时间使用血凝酶，应注意患者凝血功能，需监测 FIB 水平。

蛇毒血凝酶可采用腹腔、皮下、肌内、静脉注射等全身性给药方式用于出血的预防或治疗，对于有血栓形成风险的出血患者可考虑局部应用（局部喷洒、局部浸润注射及雾化吸入）。578 例次不合理用药中共有 111 例次给药途径不合理，其中 96 例次（86.49%）为口服给药，消化科则占了 82.47%，均为消化道出血的止血治疗。当上消化道出现局部位损伤且发生出血时，机体内破坏的血小板及纤维蛋白较少，有利于蛇毒血凝酶快速发挥作用。其作用发挥迅速，静脉给药后的 10 min 内就可以发挥药效，因此临床上广泛用于治疗上消化道出血<sup>[10]</sup>。陈新等<sup>[11]</sup>的研究指出采用口服蛇毒血凝酶联合静脉注射兰索拉唑治疗可有效降低消化道再出血率。王玮<sup>[12]</sup>也指出内镜下注射肾上腺素止血联合术后口服凝血酶治疗上消化道出血可缩短凝血时间，并提出凝血酶需在胃液 pH > 6 时才可发挥作用。血凝酶虽在蛇毒来源、成分构成、结构和分子量方面有较大差异，但本质上为 2 种功能组分：一为凝血酶类似酶，促进凝血酶原转化为凝血酶；二为纤维蛋白原类似酶，促进 FIB 降解为纤维蛋白单体<sup>[13]</sup>。酶主要是由蛋白质构成的，因此，其催化活性与蛋白质的特性有关，易受温度和 pH 值的影响。温度过高或过低、酸性或碱性过大的环境都会影响蛋白质的活性<sup>[14]</sup>。笔者认为口服给予血凝酶属超说明书用药，存在潜在的医疗风险，共识<sup>[3-4]</sup>中指出对于消化

道出血患者，可采用内镜下喷洒给药。临床可采用胃管灌入治疗上消化道出血<sup>[15]</sup>、保留灌肠治疗下消化道出血的局部给药方式<sup>[16]</sup>。结果显示能明显缩短止血时间，且不经肝肾代谢，无禁忌证，适用范围广，是临床一种安全、有效的给药方法，值得临床推广应用。

蛇毒血凝酶疗程过短达不到药物应有的治疗效果，疗程过长既增加药品 ADRs 发生的风险，又增加患者的经济负担<sup>[9]</sup>。国内相关共识<sup>[3-4]</sup>及文献报道<sup>[17]</sup>指出，将连续用药时间 > 7 d 视为疗程过长。较长时间 (> 7 d) 全身应用血凝酶可能引起血浆 FIB 水平下降，导致低纤维蛋白原血症，从而导致 FIB 降低的 ADR。1 170 例使用蛇毒血凝酶的患者平均用药时间 (4.8 ± 2.3) d，137 例 (11.71%) 超过 7 d。而发生 FIB 降低的 ADRs 的 18 例患者中，蛇毒血凝酶平均用药时间 (10.5 ± 5.5) d，其中 7 例 (38.89%) 患者用药超过了 7 d。药物的不合理应用是患者出现 ADR 的重要原因，长期应用蛇毒血凝酶会导致患者血浆 FIB 不断被消耗而又不能及时补充，促进 FIB 水解并释放纤维蛋白的同时导致 FIB 进行性降低<sup>[18]</sup>。但有研究发现一次性向患者体内注射 (50~100 U/次) 蛇毒血凝酶时，才会出现 FIB 严重减少的现象<sup>[19]</sup>。在本次调查中，患者使用蛇毒血凝酶的平均次剂量为 (2.3 ± 1.5) 单位，最大次剂量为 10 单位，远小于上述剂量，但仍出现了 FIB 下降，故考虑引起这一现象的原因可能是一段时间内用药累积的剂量超过了警戒剂量。

本研究采用的是 HIS 数据，对于未上报的 ADRs 无法追溯，故存在低估的风险。有研究证实，注射用矛头蝮蛇血凝酶的 ADRs 通常是轻度且暂时的<sup>[20]</sup>，但也有文献报道其可引起过敏性休克<sup>[21]</sup>、脑梗死<sup>[22]</sup>、突发性心悸<sup>[23]</sup>等 ADRs，还有文献报道，随着疗程的增加，患者发生皮肤损害的风险将增加，每增加 1 d，患者出现皮肤损害的风险增加 26.60%<sup>[24]</sup>。因此临床使用该药前应详细询问患者有无同类药物 ADR 史，是否为过敏体质，以调整合理的给药方案。由于本研究为单中心研究，样本量不多，临床实际应用的安全性仍需多中心的大规模研究加以验证。

综上所述，天津市第一中心医院临床科室使用蛇毒血凝酶的比例高，但在凝血功能监测、用药疗程、给药途径以及 ADR 监护等方面存在一定比例的不合理应用。临床药师结合本院蛇毒血凝酶临床

使用的不合理情况与相应科室进行了沟通,并针对蛇毒血凝酶的用法用量、给药途径、用药疗程进行了前置审核系统的药品规则维护,极大地提高了蛇毒血凝酶临床使用合理率。临床使用蛇毒血凝酶时应严格按照药品说明书或共识使用并监测凝血指标,避免疗程过长可能增加的潜在的医疗风险。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 曾露. 我院儿科蛇毒血凝酶应用调研及合理性分析[J]. 中南药学, 2020, 18(1): 167-170.
- [2] 谭惠珍, 杨志钊, 程小荣, 等. 某三甲医院手术科室围术期蛇毒血凝酶的应用合理性调查 [J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(9): 178-180.
- [3] 非创伤性出血急诊处理专家组. 非创伤性出血的急诊处理专家共识/意见 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(8): 850-856.
- [4] 血凝酶在急性出血临床应用专家组. 血凝酶在急性出血性疾病中应用的专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(2): 137-140.
- [5] 何康, 王佐, 赵燕. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶临床应用分析及评价 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(75): 131.
- [6] 黄俊何. 白眉蝮蛇毒血凝酶的药理作用和临床应用 [J]. 蛇志, 2010, 22(1): 39-41.
- [7] Weon-Kyoo Y, Won-Seok C, You-Seok K, *et al.* Functional characterization of recombinant batroxobin, a snake venom thrombin-like enzyme, expressed from *Pichia pastoris* [J]. *FEBS Lett*, 2004, 571(1-3): 67-73.
- [8] 张鹏, 李静, 左燕. 大剂量静注蛇毒血凝酶注射液致深静脉血栓1例 [J]. 西北药学杂志, 2014, 29(2): 185-186.
- [9] 包春荣, 余自成, 徐卿, 等. 我院妇科尖吻蝮蛇血凝酶的临床应用及合理性评价 [J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(4): 263-265.
- [10] Gupta G, Muthusekhar M R, Kumar S P. Efficacy of hemocoagulase as a topical hemostatic agent after dental extractions: A systematic review [J]. *Cureus*, 2018, 10(3): e2398.
- [11] 陈新, 欧茜, 段天兵, 等. 蛇毒血凝酶联合兰索拉唑治疗上消化道出血患者凝血功能疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(3): 528-532.
- [12] 王玮, 郭建昌, 李宇. 内镜下注射止血术与内镜下止血术联合口服凝血酶治疗上消化道出血效果对比 [J]. 江西医药, 2020, 55(12): 1838-1839.
- [13] 杨亚琼, 陈宁, 郭建, 等. 蛇毒类血凝酶用于外科手术切口有效性和安全性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(11): 1309-1316.
- [14] 潘梦垚, 王凯英. 蛇毒血凝酶研究进展和在临床应用安全性评价 [J]. 生物技术世界, 2012, 50(1): 4.
- [15] 李江霞, 吴昆鹏, 崔洁. 葛洲坝中心医院注射用血凝酶临床应用分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(4): 351-353.
- [16] 刘萍. 注射用血凝酶治疗下消化道出血两种给药方法的疗效观察 [J]. 中国全科医学, 2011, 14(26): 3033-3034.
- [17] Beydoun A, DuPont S, Zhou D, *et al.* Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy [J]. *Seizure*, 2020, 83: 251-263.
- [18] 张英, 苏婷婷, 邱源旺, 等. 白眉蝮蛇血凝酶治疗食管胃静脉曲张破裂出血致严重低纤维蛋白原血症的相关因素 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(1): 58-61.
- [19] 周丽思, 黎春盛. 白眉蝮蛇血凝酶致纤维蛋白原严重减低 1 例并文献复习 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(22): 157-159.
- [20] 潘波波, 严梦霞, 俞萍萍, 等. 注射用矛头蝮蛇血凝酶的临床应用综合评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(11): 1152-1155.
- [21] 张梅莲, 刘碧兰, 赖明媚. 2 例巴曲亭致过敏反应患者的抢救与护理 [J]. 当代护士: 学术版, 2007(2): 101-102.
- [22] 袁秋雄. 巴曲亭致急性多发性大面积脑梗死 [J]. 现代医药卫生, 2008, 24(24): 3782.
- [23] 马烈, 孙央, 杜中东. 巴曲亭致突发性心悸 1 例 [J]. 中国药物应用与监测, 2005(2): 43.
- [24] Bendtsen L, Zakrzewska J M, Heinskou T B, *et al.* Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(9): 784-796.

[责任编辑 高源]