

血凝酶类药物临床合理应用专家共识^Δ

赵紫楠^{1*}, 宋再伟², 张宇迪³, 赵飞¹, 胡欣¹, 金鹏飞^{1#}, 中国医药教育协会老年药专业委员会, 中国老年保健医学研究会药事管理与药学创新分会, 北京医师协会临床药师分会[1. 北京医院(国家老年医学中心)药学部, 老年疾病国家临床医学研究中心, 国家卫生健康委老年医学重点实验室, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 2. 北京大学第三医院药学部, 北京 100191; 3. 首都医科大学附属北京妇产医院妇产科, 北京 100006]

中图分类号 R973+2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)17-2213-11
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.17.01



摘要 **目的** 制定《血凝酶类药物临床合理应用专家共识》, 为血凝酶类药物(以下简称“血凝酶”)的临床合理应用及规范化管理提供决策依据。**方法** 由北京医院(国家老年医学中心)牵头, 联合国内临床药学、骨科、神经外科、急诊科、妇产科、消化科等领域的34位专家, 围绕血凝酶的10个临床实践问题, 系统梳理国内外的研究证据与临床实践经验, 经充分讨论后形成该共识。**结果** 该共识共形成24条推荐意见, 包括血凝酶的给药途径与适用范围、不同给药途径下的使用剂量、用药监测和管理、不良反应管理、特殊人群用药监测与管理、血凝酶与常见止血药物和/或止血材料联合使用、注射途径使用血凝酶减少围手术期出血、局部应用途径使用血凝酶减少围手术期出血、血凝酶减少非手术相关出血的应用、血凝酶减少创伤相关出血的应用10个方面。**结论** 该共识为血凝酶的临床应用提供了系统化的循证指导, 有助于规范临床实践、优化给药方案、保障用药安全, 从而改善患者的治疗结局。**关键词** 血凝酶类药物; 合理用药; 规范化管理; 专家共识

Expert consensus on the clinical rational use of hemocoagulase drugs

ZHAO Zinan¹, SONG Zaiwei², ZHANG Yudi³, ZHAO Fei¹, HU Xin¹, JIN Pengfei¹, Geriatric Pharmacy Professional Committee of the Chinese Medical Education Association, Pharmacy Management and Pharmaceutical Innovation Branch of the Chinese Geriatric Health Care and Medical Research Association, Clinical Pharmacists Branch of the Beijing Medical Doctor Association[1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital (National Center for Gerontology), National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Key Laboratory of Geriatric Medicine, National Health Commission, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To formulate *Expert Consensus on the Clinical Rational Use of Hemocoagulase Drugs*, thereby providing a decision-making basis for the rational clinical application and standardized management of hemocoagulase drugs (hereinafter referred to as “hemocoagulase”). **METHODS** Led by Beijing Hospital (National Center for Gerontology), in collaboration with 34 experts in clinical pharmacy, orthopedics, neurosurgery, emergency medicine, obstetrics and gynecology, gastroenterology, and other relevant fields, the consensus was developed through a systematic review of domestic and international research evidence and clinical practice experience pertaining to 10 clinical practice issues concerning hemocoagulase, followed by in-depth discussion. **RESULTS** A total of 24 recommendations were formulated, covering the following 10 aspects: the routes of administration and scope of application; dosage under different routes of administration; medication monitoring and management; adverse reaction management; medication monitoring and management in special populations; the combined use of hemocoagulase with common hemostatic drugs and/or hemostatic materials; the use of injectable hemocoagulase to reduce perioperative bleeding; the use of locally applied hemocoagulase to reduce perioperative bleeding; the application of hemocoagulase in reducing non-surgery-related bleeding; and the application of

Δ 基金项目 首都卫生发展科研专项(No. 首发2024-1-4052)

* 第一作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: bellazhao2015@163.com

通信作者 主任药师, 博士生导师, 博士。研究方向: 医院药学、药物分析。E-mail: j790101@163.com

hemocoagulase in reducing trauma-related bleeding. **CONCLUSIONS** This consensus provides systematic, evidence-based guidance for the clinical application of hemocoagulase, facilitating the standardization of clinical practice, the optimization of dosing regimens, and the assurance of medication safety, thereby improving patient treatment outcomes.

KEYWORDS hemocoagulase drugs; rational drug use; standardized management; expert consensus

血凝酶类药物(以下简称“血凝酶”)是源自特定蛇毒的高度纯化制剂,其核心药理机制为直接作用于纤维蛋白原(fibrinogen, FIB),特异性裂解FIB的A α 链和/或B β 链,释放纤维蛋白肽A和/或B,将FIB转化为可溶性纤维蛋白单体,继而形成稳定的纤维蛋白凝块。由于其促凝血效应独立于凝血因子通路(即不依赖凝血因子V、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、X、XI、XII),使其能够在凝血因子缺乏(如血友病)或肝功能不全等特定病理状态下仍能发挥止血作用^[1-2],因而被广泛应用于临床出血管理,特别是在控制毛细血管、小动脉、小静脉的渗血方面^[3-6]。

然而,在血凝酶的广泛应用中仍存在一系列亟待澄清的认知误区与不规范的临床应用问题。(1)混淆药物类别:①血凝酶与凝血酶混淆——凝血酶从牛血或猪血提取,给药途径限于局部外用或口服,严禁注射,而血凝酶可静脉注射、肌内注射、皮下注射与局部应用;血凝酶提取自蛇毒,属于丝氨酸蛋白酶,其机制(直接作用于FIB)与凝血酶(依赖凝血级联反应)也不同^[6-7]。②混淆不同蛇毒来源的血凝酶——尽管已上市的4种血凝酶(矛头蝮蛇血凝酶、白眉蝮蛇血凝酶、蝰蛇蛇毒血凝酶、尖吻蝮蛇血凝酶)都来源于蛇毒,但各产品催化FIB裂解的具体位点和产物有所不同,导致所形成的纤维蛋白凝块的结构和稳定性存在差异。(2)不规范用药:①剂量单位混淆——不同厂家生产的血凝酶制剂常使用不同的活性单位(如KU、U),若未进行精确换算易导致剂量错误。②不同种类血凝酶混用——将不同蛇种来源的血凝酶在同一治疗周期内混合或交替使用,可能因产品纯度、杂蛋白含量和免疫原性差异,以及FIB裂解位点和产物的特异性不同,导致疗效不稳定并增加不良事件风险。③超说明书疗程/剂量用药——缺乏循证依据的长期预防性用药、加大单次给药剂量或缩短给药间隔,可能打破机体凝血与抗凝的平衡,增加不良反应风险。

鉴于上述问题,本共识编写团队联合多学科专家,基于最新循证医学证据,提出血凝酶合理使用原则和监测管理规范,旨在系统阐释血凝酶的药理机制及临床应用,并针对其当前的使用误区、不良反应监测与风险管理提供科学、严谨、可操作的专家建议。

1 共识的制定

1.1 共识编写组及专家组组成

本共识遵循《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》制作共识计划书和正式共识文件,由北京医院(国家老年医学中心)牵头,依托中国医药教育协会

老年药专业委员会、中国老年保健医学研究会药事管理与药学创新分会、北京医师协会临床药师分会成立共识编写组和专家组。编写组共6位成员,包括药学专家3位、临床医学专家2位和循证药学专家1位。专家组由多个领域的34位专家组成,包括药学23位、骨科学3位、神经外科学2位、急诊医学3位、妇产科学1位、消化科学2位。编写组和专家组成员均具备高级职称(其中正高级职称21位),来自全国16个省份的34家三级甲等医疗机构[含综合医院33家、专科医院(首都医科大学附属北京妇产医院)1家]。

1.2 共识注册

本共识已在国际实践指南注册与透明化平台注册,注册编号为:PREPARE-2025CN1545。

1.3 共识制定步骤与方法

1.3.1 临床问题的筛选和确定

本共识的临床问题形成遵循规范流程。编写组通过前期制定的检索策略,对已发表的相关文献进行系统检索,并结合前期针对临床医师和药师开展的调研与访谈结果进行总结,初步拟定13个临床问题。专家组对临床问题的重要程度进行讨论与评价,最终确定本共识所关注的10个临床问题。

1.3.2 证据检索

对纳入的10个临床问题,编写组按照人群、干预措施、对照措施和结局指标原则进行解构,针对每一个临床问题设立对应的关键词或主题词进行系统性文献检索。检索英文数据库包括PubMed、Cochrane Library以及Embase,中文数据库包括中国知网、万方数据库、中华医学期刊全文数据库以及维普数据库。检索时限为2005年1月—2026年4月,语种限定为中文和英文。首选国内外公开发表的Meta分析、系统评价和大样本量的随机对照试验(randomized control trial, RCT),若无则纳入队列研究。

1.3.3 证据质量分级及推荐强度说明

本共识根据不同研究类型,采用相应的澳大利亚乔安娜布里格斯研究所(Joanna Briggs Institute, JBI)方法对证据质量进行评估(表1,其中药品说明书按照证据等级1c分级)^[8]。专家组通过改良德尔菲法对共识进行投票,投票选项包括:利明显大于弊、利大于弊、利弊相当或无法确定、弊大于利、弊明显大于利。共识形成规则如下:(1)若任一明确倾向性选项(即“利明显大于弊”或“弊明显大于利”)得票率超过70%,视为达成强推荐共

识;(2)若同一方向(“利大于弊”或“弊大于利”)所有选项累计得票率超过70%,视为达成弱推荐共识;(3)其余情况视为未达成共识^[9-10]。

表1 JBI证据预分级及推荐级别

证据等级	研究设计类型	具体描述
干预性研究		
级别1	RCT/实验性研究	1a:多项RCT的系统评价 1b:多项RCT及其他干预性研究的系统评价 1c:单项RCT 1d:准RCT
级别2	类实验性研究	2a:多项类实验性研究的系统评价 2b:多项类实验性研究及其他低质量干预性研究的系统评价 2c:单项前瞻性有对照组的类实验性研究 2d:前后对照/回顾性对照的类实验性研究
级别3	观察性-分析性研究	3a:多项队列研究的系统评价 3b:多项队列研究及其他低质量观察性研究的系统评价 3c:单项有对照组的队列研究 3d:单项病例对照研究 3e:单项无对照组的观察性研究
级别4	观察性-描述性研究	4a:多项描述性研究的系统评价 4b:单项横断面研究 4c:病例系列研究 4d:个案研究
级别5	专家意见/基础研究	5a:对专家意见的系统评价 5b:专家共识 5c:单项专家意见/基础研究
诊断性试验		
级别1	连续性患者的诊断准确度检验	1a:多项连续性患者诊断准确度检验的系统评价 1b:单项连续性患者诊断准确度检验研究
级别2	非连续性患者的诊断准确度检验	2a:多项非连续性患者诊断准确度检验的系统评价 2b:单项非连续性患者诊断准确度检验研究
级别3	诊断性病例对照研究	3a:多项诊断性病例对照研究的系统评价 3b:单项诊断性病例对照研究
级别4	诊断率研究	4a:多项诊断率研究的系统评价 4b:单项诊断率研究
级别5	专家意见/基础研究	5a:对专家意见的系统评价 5b:专家共识 5c:单个专家意见/基础研究
预后研究		
级别1	起始队列研究	1a:起始队列研究的系统评价 1b:起始队列研究
级别2	观察结果为“全或无”的研究	2a:多项观察结果为“全或无”的研究的系统评价 2b:单项观察结果为“全或无”的研究
级别3	队列研究	3a:多项队列研究的系统评价 3b:单项队列研究
级别4	病例系列研究、病例对照研究、历史对照研究	4a:多项病例系列研究、病例对照研究、历史对照研究的系统评价 4b:单项病例系列研究、病例对照研究、历史对照研究
级别5	专家意见/基础研究	5a:对专家意见的系统评价 5b:专家共识 5c:单个专家意见/基础研究

2 血凝酶的药理基础

人体止血的过程主要分为两个阶段:一期止血主要通过血管平滑肌收缩和血小板黏附、聚集,形成血小板血栓;二期止血通过凝血级联反应(内源性、外源性及共同途径)诱导FIB转化为纤维蛋白网,以稳定初始血小板血栓^[11]。在生理性止血过程中,凝血酶作为核心

酶,能特异性裂解FIB A α 链和B β 链的N端,释放纤维蛋白肽A和B,促使纤维蛋白单体自发聚合并在凝血因子XIII的催化下交联,形成致密且不可溶的纤维蛋白网络,实现有效止血^[12]。

创伤、手术或凝血功能障碍等临床场景中,人体自然止血机制常难以快速实现有效止血。血凝酶是一类从特定蛇毒中分离纯化的丝氨酸蛋白酶,其结构与功能部分类似于人凝血酶,可通过特异性裂解FIB的A α 链和/或B β 链的N端,释放纤维蛋白肽A和/或B,在血管破损处形成局部纤维蛋白凝块,迅速封闭破口,实现快速止血。与凝血酶不同的是,血凝酶在全身循环中不直接激活凝血级联反应,亦几乎不促进血小板聚集,因此在完整的血管内皮中不易诱导血栓形成^[13]。这种血管选择性止血机制赋予了其较好的安全性,使其成为出血性疾病和围手术期出血管理中的重要药物。目前,临床常用的血凝酶主要来源于矛头蝮蛇、白眉蝮蛇、蝰蛇及尖吻蝮蛇等。

临床问题1:血凝酶有哪些给药途径和适用范围?

推荐意见1.1:目前我国临床常用的血凝酶包括矛头蝮蛇血凝酶、白眉蝮蛇血凝酶、蝰蛇蛇毒血凝酶及尖吻蝮蛇血凝酶,上述药物均支持静脉、肌肉、皮下给药,其中矛头蝮蛇血凝酶、白眉蝮蛇血凝酶及蝰蛇蛇毒血凝酶还支持局部应用。(证据等级:1c;推荐强度:强)

推荐意见1.2:静脉给药是血凝酶最常用的给药途径,适用于术前预防出血、术中止血和术后止血。建议根据手术出血情况调整给药时间和剂量。(证据等级:1c;推荐强度:强)

推荐意见1.3:肌肉或皮下注射是血凝酶的另一种给药方式。该方式相对于静脉给药起效较慢,但持续的释放特性使其作用时间较长,适合于需要持续止血的择期手术患者(如预防术后渗血)。(证据等级:1c;推荐强度:弱)

推荐意见1.4:局部应用是血凝酶的独特优势之一。药物直接作用于血管破口,在局部形成纤维蛋白网以实现快速止血,几乎不进入全身血液循环,因此全身不良反应极少。这种给药方式适用于微小血管破损或表浅黏膜出血,具有起效快、局部组织刺激性低的特点。尽管局部用药的系统暴露量极少,但在创面完整性受损时仍需谨慎。(证据等级:1c;推荐强度:强)

证据述评:不同血凝酶的起效时间、作用强度和分布特点存在明显差异^[14-15]。静脉给药起效最快,而肌肉或皮下注射起效较慢,但作用更为持久^[13]。不同血凝酶的药理学特点详见表2。

血凝酶在体内的代谢和清除主要依赖多器官协同作用,其无活性的代谢产物经肾脏排泄。静脉给药适用于全身性出血或术前预防出血,肌肉或皮下注射血凝酶

表2 不同血凝酶的药理学特点

药理学参数	矛头蝮蛇血凝酶	白眉蝮蛇血凝酶	蝰蛇蛇毒血凝酶	尖吻蝮蛇血凝酶
作用靶点 ^[16-17]	FIB的Aα链	FIB的Bβ链(先),Aα链(后)	FIB的Aα链	FIB的Aα链
分子量	36 000 ^[18]	43 000 ^[19]	36 000 ^[20]	29 300 ^[21]
给药途径	静脉滴注、静脉注射、肌内注射、皮下注射、局部应用	静脉滴注、静脉注射、肌内注射、皮下注射、局部应用	静脉滴注、静脉注射、肌内注射、皮下注射、局部应用	静脉滴注、静脉注射
作用于FIB的初速度排序 ^[16]	1	3	2	4
形成的凝块纤维直径 ^[16]	80~150 nm	40~100 nm	—	60~140 nm
起效时间 ^[6]	静脉给药:5~10 min 肌内注射:20~30 min	—	—	—
半衰期/清除时间	—	3~4 d全部清除 ^[22]	3~4 d全部清除 ^[23]	半衰期为2.5 h ^[24]
达峰时间 ^[6]	静脉给药:20~30 min 肌内注射:45~50 min	—	—	—
代谢	代谢产物由肾脏排泄	代谢产物由肾脏缓慢排泄	代谢产物由肾脏排泄	—

注:“静脉给药”包括静脉滴注和静脉注射。

则适用于需持续止血的择期手术患者。局部应用是血凝酶发挥靶向止血作用的重要给药途径,适用于创面存在微小血管破损的出血部位。血凝酶的局部应用方式多样,包括直接喷洒于创面后以敷料压迫湿敷^[25]、膀胱灌注^[26]、气管内灌注^[27]、内镜下喷洒^[28]及关节腔冲洗^[29]等。

临床问题2:血凝酶在不同给药途径下的使用剂量是多少?

血凝酶的剂量计算具有专业性和特异性,涉及不同制剂间活性单位的严格区分。由于各制剂来源于不同蛇种,且采用的活性测定方法存在差异,临床上严禁进行简单的数值换算。

推荐意见2.1:严禁简单地根据数值跨品种换算剂量,须严格参照药品说明书标注的活性单位(KU或U)进行剂量计算与给药。(证据等级:1c;推荐强度:强)

推荐意见2.2:血凝酶不同给药途径的剂量应遵循药品说明书推荐范围。一般而言,在静脉、肌内或局部给药途径下,总日用量原则上不超过10 KU/d,以避免因剂量过大导致血栓形成。(证据等级:1c;推荐强度:强)

证据述评:不同血凝酶的剂量单位不同。以2025年版《中国药典》(二部)唯一收录的矛头蝮蛇血凝酶的单位为例,在(37±0.5)℃条件下,每0.2 mL酶溶液使0.2 mL凝血质控血浆混悬液在58~62 s出现白色絮团的酶量,以酶溶液的浓度计,定义为每1 mL酶溶液中含矛头蝮蛇血凝酶1个单位。临床上要关注不同血凝酶制剂的单位。血凝酶一般使用KU作为单位,而凝血酶一般使用U作为单位。KU是克氏单位,1 KU血凝酶等同于1单位血凝酶。KU和U的关系是1 KU血凝酶=0.3 U凝血酶,而非1 KU=1 000 U。血凝酶不同给药途径的剂量选择一般遵循药品说明书(表3),但在相关研究中也有比较高剂量的应用^[30-37]。

矛头蝮蛇血凝酶、白眉蝮蛇血凝酶及蝰蛇蛇毒血凝酶药品说明书中的用药方式相同^[22-23,38]。尖吻蝮蛇血凝酶的药品说明书仅提到静脉给药方式,即每次2 KU,每瓶用1 mL注射用水溶解,缓慢静脉给药,注射时间不少

表3 血凝酶使用剂量

使用场景	用法用量
一般出血	成人1次1~2 KU,儿童0.3~0.5 KU;紧急出血立即静脉注射0.25~0.5 KU,同时肌内注射1 KU
外科手术	术前一晚肌内注射1 KU,术前1 h肌内注射1 KU,术前15 min静脉注射1 KU;术后3 d,每日肌内注射1 KU
咯血	每隔12 h皮下注射1 KU;必要时,首剂加用1 KU加入10 mL生理盐水中静脉注射
异常出血	剂量加倍,间隔6 h肌内注射1 KU,至出血完全停止

于1 min^[21];用于手术预防性出血时,术前15~20 min给药。上述4种血凝酶的总日用量原则上均不超过10 KU^[34,39]。

临床问题3:应用血凝酶治疗期间,如何进行用药监测与管理?

血凝酶在临床应用中需严格监测患者的凝血指标以预防潜在风险,建议遵循以下监测与管理策略。

推荐意见3.1:对于普通人群,用药前应评估其基础凝血功能,用药期间建议每4 d监测一次FIB水平。停药后,应继续监测FIB水平,直至其恢复正常范围(通常约3~4 d)后方可视为用药安全结束。(证据等级:2d;推荐强度:弱)

推荐意见3.2:在用药前,对于凝血酶时间(thrombin time, TT)或活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)异常者,需结合临床情况及其他实验室检查指标[如D-二聚体(D-dimer)、血小板计数]综合评估决定是否用药。(证据等级:2d;推荐强度:弱)

推荐意见3.3:对于FIB<1.5 g/L的出血患者,建议补充FIB(剂量25~50 mg/kg)并观察其变化;若补充后FIB水平仍呈下降趋势,应及时停药并进行相应处理。(证据等级:5b;推荐强度:弱)

证据述评:血凝酶主要作用于凝血系统,监测患者凝血功能尤为重要。常规监测指标包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、TT、APTT、纤维蛋白(原)降解产物、FIB、抗凝血酶Ⅲ、D-dimer等^[40]。用药前,当PT较正常对照值延长≥3 s或APTT较正常对照值延长≥10 s,且伴随动态变化时,提示患者可能处于弥漫性血管内凝血前期^[41-42],应谨慎用药;若用药前PT或APTT正常,但

用药后出现异常,建议密切监测、明确异常原因,并及时停药。

临床安全性监测数据显示,血凝酶的主要药理学风险为低纤维蛋白原血症。一项纳入10 397例住院患者的真实世界研究显示,2.26%的患者发生了血凝酶相关低纤维蛋白原血症,以轻、中度为主^[40]。另一项纳入57例患者的回顾性研究发现,低纤维蛋白原血症多发生于用药后1~7 d,主要表现为手术或创伤部位渗血、FIB降至 (0.694 ± 0.211) g/L、D-dimer升至 (4.468 ± 1.442) μ g/mL,停药后3~5 d恢复正常^[43]。FIB水平是监测血凝酶药理学安全性的关键指标,临床对血液系统疾病患者等特殊人群应建立更为严格的监测策略。英国《大出血血液学管理实用指南》建议将大出血患者的血浆FIB水平维持在1.5 g/L以上,低于此阈值时应立即补充FIB或冷沉淀^[44]。

不同蛇毒来源的血凝酶对FIB的影响不同:白眉蝮蛇血凝酶组和蝥蛇蛇毒血凝酶组患者用药后的FIB水平均显著低于用药前($P < 0.05$);矛头蝮蛇血凝酶组患者用药前后的FIB水平差异无统计学意义($P > 0.05$)^[45]。建议在治疗前、治疗期间对患者进行凝血功能评估,以及及时发现FIB水平变化。

有效性评价与安全性监测是血凝酶临床合理用药的关键环节。针对其最常见的不良反应——低纤维蛋白原血症,应建立系统化的监测与管理策略。

临床问题4:血凝酶治疗中如何开展不良反应管理?

推荐意见4.1:血凝酶使用过程中,包括过敏反应在内的严重不良反应较为罕见,一旦发生,需立即采取分层应对措施。轻度过敏反应症状轻微(如皮疹、瘙痒等),可给予抗组胺药和/或糖皮质激素及对症治疗;同时备好肾上腺素,以防治疗无效或病情持续恶化。严重过敏反应或过敏性休克一旦出现呼吸困难、面色苍白、血压下降等危及生命的症状,应立即在患者大腿外侧(股外侧肌)肌肉注射肾上腺素;必要时给予抗组胺药和/或糖皮质激素治疗,同时给予吸氧、气道管理及循环支持等综合治疗。(证据等级:1c;推荐强度:强)

推荐意见4.2:短期内严格遵循推荐剂量使用时,血凝酶一般不会对凝血功能(如PT、APTT)产生显著影响,但长期安全性数据有限。连续使用时间一般不超过4 d。(证据等级:1c;推荐强度:弱)

证据述评:一项纳入16 053例围手术期使用矛头蝮蛇血凝酶患者的回顾性研究共报道了不良事件39例,以轻度为主(74.36%),未报告深静脉血栓或重度不良事件;其中与血凝酶有关的不良反应有28例,发生率为0.17%,依次为畏寒发冷/高热(0.05%)、皮疹(0.04%)、头晕(0.04%)、颜面潮红(0.02%)、结膜充血(0.01%)、喉痒(0.01%)以及心悸(0.01%)^[46]。另一项纳入11 025例手

术患者的真实世界数据分析显示,矛头蝮蛇血凝酶用于围手术期预防出血时未发生严重不良反应^[47]。4种血凝酶制剂的说明书均指出其不良反应发生率较低,为偶见/非常罕见过敏反应^[21-23,38];但一旦出现过敏性休克可能危及生命^[48]。RCT^[49]及观察性研究^[50]均未发现使用血凝酶与血栓等不良事件风险增加之间存在明确关联。需要注意的是,有研究提示多次或长期(>7 d)使用血凝酶可能导致FIB水平下降,停药后1~7 d FIB可逐渐恢复至基线水平^[40,51]。

临床问题5:特殊人群如何进行用药监测与管理?

推荐意见5:特殊人群(儿童、孕产妇、老年人、血液系统疾病患者、低白蛋白血症患者、肝肾功能不全患者、术后高凝状态患者及高出血风险患者)需按照以下原则进行用药监测与管理:(1)严密监测凝血功能;(2)治疗期间每2 d监测一次FIB水平;(3)儿童患者对血凝酶的代谢途径尚未完全明确,且其凝血系统尚未完全发育成熟,为了避免因药物蓄积导致的凝血功能紊乱,其连续使用血凝酶的时间一般不超过3 d。(证据等级:1c;推荐强度:弱)

证据述评:血凝酶在特殊人群中的药代动力学特性与普通人群存在显著差异。需结合患者特殊的生理病理状态进行个体化给药,并加强监测,以确保疗效与安全性兼顾。

(1)儿童:儿童患者血凝酶的用药研究相对有限。一项真实世界研究数据显示,在35 720例儿科患者中,注射用血凝酶所致皮疹、呕吐、头痛、过敏性休克的不良反应发生率分别为0.008%、0.003%、0.003%、0.003%,整体安全性良好^[52]。一项回顾性研究发现,500例使用血凝酶的儿科患者中,不合理用药(如术后使用超过7 d)发生率为68.80%,这可能是增加不良反应风险的重要因素^[53]。儿童的用药疗程应严格控制在3 d以内。

(2)孕产妇:妊娠期女性的凝血系统处于相对高凝状态,分娩后迅速转变为低凝状态^[54]。妊娠期间,患者肾小球滤过率上升,药物肾清除率相应上升^[55],可能影响血凝酶的血药浓度及疗效,建议在权衡获益与风险后使用^[56]。临床研究证实,矛头蝮蛇血凝酶联合缩宫素治疗高龄产妇剖宫产术后出血^[57]、矛头蝮蛇血凝酶治疗宫缩乏力性产后出血^[58],均显著减少了术后出血,并改善了凝血功能和子宫收缩功能。血凝酶药品说明书针对孕产妇使用较为谨慎,除紧急情况外不建议使用^[21-23,38]。

(3)老年人:老年人肾脏和肝脏清除能力下降,导致血凝酶的消除半衰期延长^[59]。对该类人群,应考虑药物在体内的蓄积风险,避免过量给药,以防止因药物浓度过高而引发不良反应。

(4)血液系统疾病患者:一项纳入11例血液系统疾病患者的回顾性研究发现,患者在长期使用白眉蝮蛇血

凝酶后, FIB水平会显著下降^[51]。在每2 d监测FIB的前提下, 若FIB<2.0 g/L, 应结合临床情况考虑减量用药或停药。尽管未见血栓相关不良反应报道, 但血凝酶药品说明书明确将血栓病史者列为不建议使用人群^[21-23, 38]。长期使用血凝酶(>7 d)时, 需特别关注该类患者的凝血功能变化。

(5) 低白蛋白血症患者: 一项真实世界回顾性研究的亚组分析结果显示, 白蛋白水平降低(低于35 g/L)的患者在给予血凝酶后, 出现严重低纤维蛋白原血症的风险明显增加($P<0.01$)^[40]。

(6) 术后高凝状态患者: 一项纳入60例胃肠道肿瘤手术患者的观察性研究显示, 止血药组(使用矛头蝮蛇血凝酶)患者术后D-dimer、组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂-1的水平均明显高于非止血药组, 且TT显著缩短($P<0.01$); 此外, 止血药组患者术后下肢深静脉血栓的发生率与非止血药组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)^[60]。腹部手术后处于高凝状态的患者, 使用血凝酶前应充分评估血栓风险, 如存在明确的血栓高风险因素, 应在多学科评估基础上权衡是否联合预防性抗凝治疗。

(7) 高出血风险患者: 由高出血风险学术研究联合会制定的共识文件提出了接受经皮冠状动脉介入治疗的患者的高出血风险定义, 根据该共识, 满足至少1项主要标准或者2项次要标准, 即可认为该患者处于高出血风险^[61]。一项纳入260例长期服用阿司匹林后引发脑出血的患者的观察性研究显示, 与未使用血凝酶相比, 使用矛头蝮蛇血凝酶可显著降低再出血发生率、减少出血量、缩短止血时间, 差异均有统计学意义($P<0.05$)^[62]。

综上, 深入了解血凝酶在特殊人群中的药代动力学和药效学特性对于临床合理用药至关重要。建议对特殊人群进行个体化给药, 以平衡止血效果与安全性^[40, 43]。

临床问题6: 血凝酶是否可以与其他常见止血药物和/或止血材料联合使用?

推荐意见6.1: 血凝酶与氨甲环酸联合使用可发挥协同止血效应, 能显著减少围手术期的失血量, 从而降低输血需求, 改善患者的预后。(证据等级: 1c; 推荐强度: 弱)

推荐意见6.2: 血凝酶亦可与各种止血材料(如明胶海绵、再生氧化纤维素等)联合使用。二者联合使用有助于进一步减少围手术期的失血量。(证据等级: 1c; 推荐强度: 弱)

证据述评: 血凝酶可水解FIB的A α 链和/或B β 链, 促进FIB转化为纤维蛋白单体并聚合为止血栓, 加快初期止血^[2]。氨甲环酸则通过抑制纤溶酶原激活, 阻止纤维蛋白溶解, 从而稳定血凝块, 达到止血效果^[63]。两者分别针对“促凝血”与“抗纤溶”两个不同且互补的止血

环节, 理论上联合使用可增强止血效果, 但也存在潜在的风险。氨甲环酸药品说明书指出, 大量合用血凝酶时, 其抗纤溶作用可能导致血凝酶生成的纤维蛋白块存留时间异常延长, 增加血栓形成风险^[64]。既往临床研究观察到, 与安慰剂相比, 血凝酶联合氨甲环酸能更有效地控制出血并缩短止血时间, 提示二者有协同作用; 且与单用氨甲环酸相比, 联合用药的肌间血栓发生率更低, 安全性更优^[3, 49]。在非体外循环冠脉搭桥术中静脉滴注血凝酶^[65]、颅脑外伤中静脉使用血凝酶^[66]以及支气管扩张所致咯血中静脉推注血凝酶^[67]等临床场景中, 氨甲环酸与血凝酶联合使用的止血效果均优于二者单用。因此, 联合策略的应用需在个体化评估血栓风险的基础上谨慎进行, 并加强凝血功能监测。

各种止血材料已在外科手术中和急救中广泛使用, 血凝酶联合止血材料的应用方式多样: 在腰椎骨折术、子宫切除术中, 可将浸润血凝酶溶液的明胶海绵覆盖在出血部位的表面^[68-69]; 在肺穿刺活检术中, 取材后可用浸润血凝酶溶液的明胶海绵进行封堵^[70]。

3 血凝酶的临床应用及管理

临床问题7: 如何通过注射途径使用血凝酶减少围手术期出血?

推荐意见7: 针对高出血风险或已有出血的患者——

(1) 术前给药需在术前30 min静脉或者肌肉注射1~2 KU, 术前累积剂量一般不超过3 KU; (2) 对于出血风险极高的手术, 术后建议每日静脉或者肌肉注射1~2 KU, 连续使用一般不超过3 d。(证据等级: 1a; 推荐强度: 强)

证据述评: 推荐采用2022年欧洲心脏病学会《非心脏手术患者心血管评估和管理指南》中基于手术创伤程度的出血风险评估量表评估手术出血风险^[71-72], 见表4。

一项系统评价(共纳入16项RCT, 共1 867名患者)评估了血凝酶在甲状腺切除、乳腺癌及肝胆手术等普外科手术中的止血效果, 结果显示, 与对照组相比, 血凝酶组患者的平均止血时间显著缩短($P<0.000 1$)、单位面积出血量显著降低($P<0.000 1$), 术后1 d的PT显著缩短($P=0.007$)^[73]。在不同的科室及术式中, 临床医生对血凝酶的使用方法不尽相同, 但均获得了较好的止血效果。

临床问题8: 如何通过局部应用途径使用血凝酶减少围手术期出血?

推荐意见8.1: 针对普通手术(如妇科手术、基本外科手术), 建议术中局部应用血凝酶的配制浓度为0.5~1 KU/mL。该浓度下, 药物能快速在血管破口表面(浅表组织渗血面)形成纤维蛋白网络, 实现有效止血。(证据等级: 1c; 推荐强度: 强)

表4 非心脏手术出血风险评估量表

出血风险	手术类型
极低出血风险(发生率极低或对临床结局无影响)	(1)白内障或青光眼
	(2)口腔手术(如1~3颗牙齿拔除、牙周手术、植入定位、牙髓相关操作、牙龈清洁术)
	(3)内镜检查(未行活检或切除术)
	(4)体表手术(如脓肿切开术、小体表肿物切除术)
低出血风险(发生率低至或对临床结局影响小)	(1)腹部手术(如胆囊切除术、疝修补术、结肠切除术)
	(2)乳腺手术
	(3)复杂牙科手术(如多颗牙齿拔除)
	(4)内镜检查且行简单活检术
	(5)胃镜/结肠镜检查且行简单活检术
	(6)大号穿刺针操作(如骨髓移植或淋巴活检)
	(7)非白内障眼科手术
	(8)骨科小手术(如足、手、关节镜手术)
高出血风险(发生率高或对临床结局影响显著)	(1)腹部手术(如肝脏活检术、体外冲击波碎石术)
	(2)大型癌症手术(如胰腺、肝脏部位的手术)
	(3)椎管内麻醉(如蛛网膜下腔阻滞或硬膜外阻滞)
	(4)神经外科手术(如颅内或脊髓部位的手术)
	(5)骨科大手术
	(6)血供丰富器官的活检术(如肾脏或前列腺部位的手术)
	(7)整形外科重建手术
	(8)特殊操作(如结肠息肉切除术、腰椎穿刺、血管内动脉瘤修补术)
	(9)胸科手术(如肺切除术)
	(10)泌尿外科手术(如前列腺癌根治术、膀胱肿瘤切除术)
	(11)血管手术(如主动脉瘤修补术)
	(12)血管分流术

推荐意见 8.2: 针对泌尿外科手术,建议使用配制浓度为0.1~0.8 KU/mL的血凝酶,采用局部灌注或冲洗的给药方式,使药物充分渗透至手术渗血面,发挥最佳的止血作用。(证据等级:1c;推荐强度:强)

推荐意见 8.3: 针对神经外科手术,建议使用配制浓度为0.4 KU/mL的血凝酶,采用局部外用(联合止血材料)的方式,使药物均匀覆盖于手术渗血面,从而快速控制术中出血。(证据等级:1c;推荐强度:强)

推荐意见 8.4: 骨科手术创面较大且伴有大量骨膜、肌肉出血,建议局部应用0.05~0.125 KU/mL浓度的血凝酶,以避免浓度过高导致纤维蛋白过度沉积,从而确保止血与血栓的平衡。(证据等级:1c;推荐强度:强)

证据述评: 血凝酶在围手术期的局部应用方式因手术类型而异,多项研究均显示其可以在普通外科手术中有效止血。例如,在肺癌根治术中,将矛头蝮蛇血凝酶4 KU溶于20 mL生理盐水后,直接喷洒至纵隔创面局部出血部位^[74];在胃癌根治术中,将白眉蝮蛇血凝酶4 KU溶于10 mL生理盐水后,均匀喷洒至剥离和淋巴结切除后的创面上^[75],均可实现有效止血。

一项纳入100例接受输尿管镜手术患者的RCT结果显示,经输尿管镜通道保留灌注矛头蝮蛇血凝酶(6 KU溶于10 mL生理盐水)的患者,术后6、72 h的尿色评分均优于对照组患者($P<0.01$),且两组凝血功能指标差异无统计学意义($P>0.05$)^[30]。一项RCT纳入了1 000例接受泌尿外科腹腔镜手术的患者,结果显示,术中出血创面局部喷洒白眉蝮蛇血凝酶(8 KU溶于10 mL生理盐水),可显著减少术后引流管的出血量($P<0.05$)^[35]。

一项纳入300例接受神经外科手术患者的RCT中,对照组患者术中喷洒10 mL生理盐水,观察组患者术中局部喷洒10 mL生理盐水联合4 KU血凝酶,结果显示,矛头蝮蛇血凝酶组术中及总出血量均显著低于对照组($P<0.01$)^[76]。

在骨科手术中,有研究在全髋关节置换术中将矛头蝮蛇血凝酶2 KU溶于20 mL生理盐水后局部喷洒于截骨面,可有效减少术中出血及术后引流量^[77-78];将矛头蝮蛇血凝酶10 KU溶于80 mL生理盐水后注入髌臼,可预防术后出血^[34]。

临床问题 9: 如何使用血凝酶减少非手术相关出血?

对于非手术相关出血(如内科疾病导致的消化道出血、呼吸道出血等),血凝酶因其“旁路”促凝机制,成为有效的止血手段之一。

推荐意见 9.1: 针对非手术相关的内科性出血,采用静脉或肌肉注射的给药方式,给药浓度建议为0.1~0.2 KU/mL,每日最大总剂量一般不超过8 KU。建议连续使用时间一般不超过4 d。(证据等级:1a;推荐强度:弱)

推荐意见 9.2: 消化内镜检查时,对于经钳夹、电凝等常规方法仍难以控制的急性出血或渗血,可于内镜下直接喷洒血凝酶,浓度为0.1~0.5 KU/mL。(证据等级:1c;推荐强度:强)

推荐意见 9.3: 针对呼吸系统出血(如支气管出血、肺部出血),在充分评估适应证及潜在风险(如气道梗阻、肺部血栓风险)的前提下,考虑采用雾化吸入的给药方式,推荐浓度为0.1~0.2 KU/mL,每日2次。该方式能够使血凝酶直接作用于呼吸道黏膜表面,形成局部止血屏障。建议连续使用时间一般不超过2 d。(证据等级:1c;推荐强度:弱)

证据述评: 对于呼吸道和消化道出血,应用血凝酶可提高止血率,降低再出血及不良反应发生率。一项纳入26项研究的Meta分析显示,与对照组相比,在消化系统疾病中使用矛头蝮蛇血凝酶,可缩短止血时间,降低术中出血量、术后引流量和输血量^[79]。

在非手术出血场景中,血凝酶的给药方式主要包括静脉/肌肉注射、局部喷洒和雾化吸入。在肝硬化合并上消化道出血的治疗中,采用泮托拉唑、生长抑素与矛头蝮蛇血凝酶联合方案,每6 h给予矛头蝮蛇血凝酶1 KU静脉推注联合1 KU肌肉注射,连用2~3 d可以明显缩短止血时间^[80];在消化道内镜治疗中,将4 KU矛头蝮蛇血凝酶溶解于60 mL生理盐水后进行局部喷洒,可改善术野清晰度、出血点识别效果和创面清洁度^[81]。

在呼吸道出血方面,采用矛头蝮蛇血凝酶治疗支气管扩张和支气管肺癌所致咯血时,可将其2 KU加入10 mL生理盐水中,经氧气雾化吸入,每日2次,连用2 d,与常规治疗相比可明显控制出血^[31]。

临床问题10:如何使用血凝酶减少创伤相关出血?

对于创伤相关出血(如严重外伤、骨折伴软组织损伤、严重挤压伤等),血凝酶凭借其“旁路”促凝机制,常被用于治疗传统凝血因子缺乏导致的凝血功能障碍。

推荐意见10.1:

(1)预防性给药:创伤引起的高风险出血(如严重多发伤)患者,在创伤治疗前10~30 min可考虑静脉或肌肉注射血凝酶,用量参考药品说明书推荐范围(如成人1~2 KU),单次给药最大剂量一般不超过3 KU,具体使用需遵循所选制剂药品说明书的配制方法和给药要求。(证据等级:1c;推荐强度:弱)

(2)治疗性给药:已经发生严重失血或凝血功能明显受损的创伤患者,可采用静脉滴注的方式给予1 KU血凝酶,以快速纠正凝血功能障碍并控制出血。(证据等级:2c;推荐强度:强)

(3)疗程建议:鉴于创伤患者的凝血功能常因失血性休克、全身炎症反应等因素而发生快速变化,血凝酶的使用时间应尽量缩短,建议连续使用时间不超过3 d。在使用期间,需密切监测患者的凝血功能指标(如FIB、PT、APTT、TT等),及时评估疗效并调整剂量。(证据等级:2d;推荐强度:弱)

推荐意见10.2:在充分评估适应证及风险的前提下,血凝酶可以局部应用于创伤相关出血。由于创伤出血的部位、深度及范围多样,血凝酶的具体使用剂量和浓度并无统一标准,可根据出血程度参考围手术期局部给药的浓度和剂量酌情调整。(证据等级:1c;推荐强度:强)

证据述评:血凝酶在创伤患者中的使用方式主要为治疗前静脉推注或肌肉注射,部分为治疗后联用静脉滴注,均可实现明显的止血效果。术前30 min给予1 KU矛头蝮蛇血凝酶(溶解于10 mL生理盐水)肌肉注射,可降低术中出血量、输血量 and 术后24 h引流量^[82];术前静脉推注2 KU矛头蝮蛇血凝酶^[66]、术前30 min肌肉注射2 KU白眉蝮蛇血凝酶^[83]、治疗前肌肉注射矛头蝮蛇血凝酶1 KU(溶解于10 mL生理盐水)联合静脉滴注1 KU(溶解于250 mL生理盐水)^[84-85]也可实现有效止血。20%~23%的急性创伤患者伴有轻度急性凝血功能障碍,导致其病死率较高^[86]。因此,对使用血凝酶的创伤患者,早期识别并有效干预其凝血功能障碍尤为重要。

对于急性创伤患者,在清创术中可将血凝酶复溶液直接喷洒于出血部位^[87],或用无菌纱布浸泡复溶后的血凝酶溶液后覆盖于出血部位表面^[88]。

4 结语

血凝酶的临床合理应用是药学与临床医学多学科协作的重要实践,对优化出血性疾病诊疗结局、保障患者围手术期安全、改善临床预后及促进血液资源合理应

用具有重要意义。本共识基于现有循证医学证据,系统阐释了血凝酶的药理机制与临床应用特点,围绕给药途径优化、剂量规范化、凝血功能监测、不良反应管理及特殊人群用药等热点问题进行系统论证,旨在为血凝酶的临床合理应用及规范化管理提供指导与决策依据。

尽管本共识对多项临床问题形成了推荐意见,但仍有部分领域存在循证证据不充分、推荐强度与证据等级不一致的现象,这种不一致性需要综合权衡风险-获益平衡、患者价值观、医疗资源可及性等多重因素后作出科学判断,未来需进一步开展更多高质量临床研究予以完善。因此,本共识难以涵盖所有临床场景及特殊人群,临床应用时需充分考虑患者个体差异,结合实际情况实施个体化管理策略,以最大化治疗效益并规避潜在风险。本共识不具有强制性,不作为医疗事故鉴定和医学责任认定的依据,仅供相关医护人员参考。

利益冲突 本共识所有参与人员均声明不存在利益冲突

共识编写组:

赵紫楠[北京医院(国家老年医学中心)]
宋再伟(北京大学第三医院)
张宇迪(首都医科大学附属北京妇产医院)
赵 飞[北京医院(国家老年医学中心)]
胡 欣[北京医院(国家老年医学中心)]
金鹏飞[北京医院(国家老年医学中心)]

共识专家组(按照姓氏笔画排序):

马 毅(北京大学第三医院)
上官可可(天津医科大学第二医院)
王 莹(天津医科大学第二医院)
王建博(天津医科大学朱宪彝纪念医院)
史怀璋(哈尔滨医科大学附属第一医院)
刘洪涛(河北医科大学第一医院)
麦海燕(中山大学附属第三医院)
李国辉(中国医学科学院肿瘤医院)
李轶凡(首都医科大学附属北京妇产医院)
李新刚(首都医科大学附属友谊医院)
邱晓燕(上海市同济医院)
汪 琳(皖南医学院第一附属医院)
张 华(安徽理工大学第一附属医院)
张 鹏(陕西省人民医院)
张四喜(吉林大学第一医院)
张微微(北京清华长庚医院)
陆宏伟(西安交通大学第二附属医院)
陈 鑫(天津医科大学总医院)
武 斌(西安市人民医院)
荆凡波(青岛大学附属医院)
胡幼红(郑州大学第一附属医院)
赵振宇(天津医科大学朱宪彝纪念医院)

袁恒杰(天津医科大学总医院)
徐文峰[北京医院(国家老年医学中心)]
徐淑军(山东大学齐鲁医院青岛院区)
海鑫(哈尔滨医科大学附属第一医院)
蒋宏毅(中南大学湘雅二医院)
韩振伟(河北医科大学第二医院)
温伟[北京医院(国家老年医学中心)]
谢栋(天津医科大学总医院)
蔡爽(中国医科大学附属第一医院)
蔡本志(哈尔滨医科大学附属第二医院)
廖应熙(天津血液病研究所)
魏伟(河北医科大学第三医院)

参考文献

- [1] 王湛. 严格区分两种不同作用的巴曲酶[J]. 北方药学, 2006, 3(3): 48.
- [2] Castro H C, Zingali R B, Albuquerque M G, et al. Snake venom thrombin-like enzymes: from reptilase to now[J]. Cell Mol Life Sci, 2004, 61(7/8): 843-856.
- [3] Nagabhushan R M, Shetty A P, Dumpa S R, et al. Effectiveness and safety of batroxobin, tranexamic acid and a combination in reduction of blood loss in lumbar spinal fusion surgery[J]. Spine, 2018, 43(5): E267-E273.
- [4] Yao Y T, Yuan X, Fang N X. Hemocoagulase reduces postoperative bleeding and blood transfusion in cardiac surgical patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2019, 98(52): e18534.
- [5] 邵千航, 刘雪梅, 黄琳, 等. 4种蛇毒血凝酶联合质子泵抑制剂用于非静脉曲张上消化道出血疗效和安全性的网状Meta分析[J]. 中国药房, 2023, 34(5): 600-606.
- [6] 张石革, 王汝龙, 陆道培. 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议纪要[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(6): 481-484.
- [7] 谭新梅, 钟露苗, 王圣华, 等. 凝血酶冻干粉不良反应分析与临床错误用药的思考[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(1): 32-38.
- [8] INSTITUTE J B. JBI critical appraisal tools explained-observational study checklists[EB/OL]. [2026-03-27]. <https://strataresearch.net/academy/guides/frameworks/jbi>.
- [9] 王琰, 赵颖莹, 徐尤年, 等. 基于德尔菲法的《成人术后疼痛管理临床实践指南(2024版)》临床问题的收集与确定[J]. 中华麻醉学杂志, 2025, 45(7): 802-807.
- [10] 高士翔, 孙志坚, 李长润, 等. 德尔菲法在《成人桡骨远端骨折诊断与治疗循证指南(2024)》制订中的应用[J]. 中华创伤骨科杂志, 2025, 27(8): 709-714.
- [11] Lippi G, Favaloro E J. Laboratory hemostasis: from biology to the bench[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(7): 1035-1045.
- [12] Pieters M, Wolberg A S. Fibrinogen and fibrin: an illustrated review[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2019, 3(2): 161-172.
- [13] 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.
- [14] 张汉湘. 血凝酶、去氨加压素对腹部手术病人凝血功能的影响[D]. 长沙: 中南大学, 2007: 1-32.
- [15] 唐松山, 滕达, 王晓华. 一个新的尖吻蝮蛇类凝血酶对血液活性的研究[J]. 徐州医学院学报, 2005, 25(4): 308-312.
- [16] 崔亮亮, 孙东, 石皎, 等. 不同蛇毒类凝血酶制剂对纤维蛋白原的作用[J]. 药物生物技术, 2014, 21(1): 53-56.
- [17] 沈文彧, 王宏英, 薛雁, 等. 三种蛇毒类凝血酶对纤维蛋白原的作用方式[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(7): 583-586, 594.
- [18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[M]. 2025年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 409.
- [19] 黄仲义. 白眉蛇毒血凝酶与血凝酶的对比[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(7): 585-587.
- [20] 兆科药业(合肥)有限公司. 蝥蛇蛇毒血凝酶的层析纯化方法: CN02153855.7[P]. 2006-04-12: 1-9.
- [21] 北京康辰药业股份有限公司. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶说明书[EB/OL]. (2025-03-10)[2026-03-27]. <https://db.yaozh.com/instruct/5511228951240704.html>.
- [22] 锦州奥鸿药业有限责任公司. 注射用白眉蝥蛇血凝酶说明书[EB/OL]. (2018-04-17)[2026-03-27]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20260723/wj202606161742>.
- [23] 兆科药业(合肥)有限公司. 蛇毒血凝酶注射液说明书[EB/OL]. (2018-05-30)[2026-03-27]. <https://db.yaozh.com/instruct/21159.html>.
- [24] 王睿, 方翼, 裴斐, 等. 单剂静注尖吻蝮蛇血凝酶在中国健康志愿者的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 22(6): 422-425.
- [25] 许海艳, 杨见明. 矛头蝮蛇血凝酶不同用法对功能性鼻内镜手术止血效果的影响[J]. 中医临床杂志, 2017, 29(12): 2113-2115.
- [26] 张江磊, 曹志骏, 欧阳骏. 经尿道前列腺电切术后局部、全身应用巴曲亭的止血效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57(43): 88-90.
- [27] 李承红, 叶胜兰, 李红艳. 经电子支气管镜灌注蛇毒血凝酶治疗老年咯血[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(10): 1270-1271.
- [28] 鲁晓岚, 王进海, 耿妍, 等. 内窥镜下喷洒血凝酶治疗活动性消化道出血有效性及安全性的临床研究[J]. 临床外科杂志, 2014, 22(12): 922-924.
- [29] 何文平. 血凝酶对关节镜下治疗肩袖损伤手术视野及效果的影响[J]. 中国骨与关节杂志, 2025, 14(5): 432-437.

- [30] 曹迪,王旭辉,许新民,等. 矛头蝮蛇血凝酶在输尿管镜手术中的止血效果观察[J]. 中国乡村医药, 2023, 30(21):28-30.
- [31] 杨根龙,彭婕,陈军华,等. 巴曲亭雾化吸入联合垂体后叶素、酚妥拉明在呼吸道咯血的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(12):2193-2194.
- [32] 吴桂荣,刘启平. 巴曲亭联合垂体后叶素治疗肺结核咯血的临床效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(21):129,132.
- [33] 王体惠,王旭,王晓露,等. 氨甲环酸与血凝酶关节腔内注射在全膝关节置换术中的应用研究[J/OL]. 中华关节外科杂志(电子版), 2018, 12(3):52-57[2026-03-27]. <https://zhgjwkzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2018.03.010>.
- [34] Guo H, Zhang J Q, Tang S K, et al. Clinical study on the reduction of perioperative blood loss in primary total hip arthroplasty by local application of hemocoagulase *Bothrops atrox* for injection: a randomized controlled trial[J]. J Orthop Surg Res, 2026, 21(1):290.
- [35] 张沂南,叶雄俊,闫伟,等. 注射用白眉蛇毒血凝酶局部应用对泌尿外科腹腔镜手术:创面止血效果的多中心研究[J/OL]. 泌尿外科杂志(电子版), 2020, 12(3):13-20[2026-03-27]. <https://11871494.s21i.faiusr.com/61/ABUI-ABA9GAAGh5mfkgYoppec3wU>.
- [36] 曾明曦,康长明,曾凡兰,等. 探讨白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道出血的疗效[J]. 华西医学, 2009, 24(9):2340-2341.
- [37] 杨小娟. 蛇毒血凝酶对上消化道出血患者的疗效及凝血功能的影响[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(3):469-470.
- [38] 远大生命科学(山东)有限公司. 注射用矛头蝮蛇血凝酶说明书[EB/OL]. (2025-07-29) [2026-03-27]. <https://zy.yaozh.com/instruct/sms20260205/wj202601121455>.
- [39] 丁森泰,赵鹏,吕家驹,等. 蛇毒血凝酶膀胱冲洗及灌注对前列腺电切术后止血的疗效[J]. 山东大学学报(医学版), 2012, 50(10):93-96.
- [40] Ma W M, Zhao T, Yu L H, et al. Incidence, clinical features, and risk factors of hemocoagulase-induced hypofibrinogenemia: a retrospective real-world study[J]. Medicine, 2024, 103(15):e37773.
- [41] 施东平. 大量输血前后患者凝血七项和血小板检测结果解析[J]. 系统医学, 2017, 2(23):17-19.
- [42] 王晓婷. 分析凝血七项在诊断孕产妇弥散性血管内凝血(DIC)中的临床价值[J]. 保健文汇, 2019(11):18-19.
- [43] 黄茂娟,王亚萍,庄伟煌. 蛇毒血凝酶致低纤维蛋白原血症的临床特征及危险因素分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(2):583-587.
- [44] Hunt B J, Allard S, Keeling D, et al. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage[J]. Br J Haematol, 2015, 170(6):788-803.
- [45] 李雄,肖小红,吴莹,等. 三种蛇毒类血凝酶对患者纤维蛋白原作用的临床观察[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(9):51-53.
- [46] 注射用血凝酶安全性回顾研究协作组,单爱莲. 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.
- [47] 赵志刚,李林国,徐飞,等. 注射用矛头蝮蛇血凝酶预防围手术期出血安全性的真实世界数据分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(12):39-42.
- [48] 齐榛,郭代红,姚翀,等. 399例蛇毒类血凝酶相关药品不良反应报告分析及风险信号挖掘[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(5):278-282.
- [49] Ju Y C, Liu H S, Jiang W Y, et al. Perioperative blood loss of sequential administration of hemocoagulase *Agkistrodon* and tranexamic acid for primary total knee arthroplasty: a randomized controlled trial[J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1):457.
- [50] 吴杰,李润泽,张凯,等. 初次全膝关节置换术中局部联合应用氨甲环酸与血凝酶的临床研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2025, 40(6):594-601.
- [51] Xu L L, Wu D J. Prolonged hemocoagulase *Agkistrodon halys* Pallas administration induces hypofibrinogenemia in patients with hematological disorders: a clinical analysis of 11 patients[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2018, 34(2):322-327.
- [52] 程毅菁,李涛,刘军廷,等. 基于真实世界数据的注射用尖吻蝮蛇血凝酶儿童用药安全性评价[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(7):787-790.
- [53] 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.
- [54] Franchini M. Haemostasis and pregnancy[J]. Thromb Haemost, 2006, 95(3):401-413.
- [55] Cheung K L, Lafayette R A. Renal physiology of pregnancy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2013, 20(3):209-214.
- [56] Pariente G, Leibson T, Carls A, et al. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review[J]. PLoS Med, 2016, 13(11):e1002160.
- [57] 朱丹,楼颖素,张晓青,等. 巴曲亭联合缩宫素治疗高龄产妇产后出血的临床效果及安全性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(10):2234-2236.
- [58] 宋雪敏. 血凝酶联合缩宫素治疗宫缩乏力性产后出血患者的效果[J]. 中国民康医学, 2025, 37(9):77-79.
- [59] Ngcobo N N. Influence of ageing on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of chronically administered medicines in geriatric patients: a review[J]. Clin Pharmacokinet, 2025, 64(3):335-367.
- [60] 曾仲衍,陈幸生. 止血药对腹部手术后凝血功能及深静脉血栓形成的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(4):353-356.

- [61] Lee Y J, Suh Y, Kim J S, et al. Ticagrelor monotherapy after 3-month dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome by high bleeding risk: the subanalysis from the TICO trial[J]. Korean Circ J, 2022, 52(4): 324-337.
- [62] 李劲鸿, 马宁. 长期服用阿司匹林后引发脑出血临床观察及治疗方法研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(5): 580-581.
- [63] Kim D J, Cho S Y, Jung K T. Tranexamic acid: a promising hemostatic agent with limitations: a narrative review [J]. Korean J Anesthesiol, 2024, 77(4): 411-422.
- [64] 第一三共株式会社. 氨甲环酸片说明书[EB/OL]. (2026-01-15) [2026-03-27]. <https://www.daiichisankyo.com.cn/Portals/0/212>.
- [65] 刘洵, 徐诚实, 崔凌利, 等. 注射用血凝酶复合氨甲环酸对非体外循环冠状动脉旁路移植术患者的血液保护作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(8): 958-960.
- [66] 欧海荣, 李越, 龙霄翱. 氨甲环酸联合矛头蝮蛇血凝酶治疗外伤后脑出血患者头颅CT变化及临床疗效[J/OL]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2020, 10(6): 357-360 [2026-03-27]. <https://zhnkjbykfzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2020.06.009>.
- [67] 吴东浴, 张长久, 黄财富. 白眉蛇毒血凝酶联合氨甲环酸治疗支气管扩张咯血的效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2025, 25(12): 48-50.
- [68] 杜俊生, 王光勇, 钟兵. 明胶海绵浸渍血凝酶溶液对腰椎骨折后路固定椎管减压患者出血量的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(34): 5530-5534.
- [69] 姜志军, 王娜娜, 周园红, 等. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合明胶海绵在宫颈冷刀锥切术中的临床疗效分析[J]. 巴楚医学, 2025, 8(3): 107-111.
- [70] 张肖, 张晶, 李竞, 等. 明胶海绵-血凝酶封堵剂用于肺穿刺活检的临床效果[J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18(1): 4-7.
- [71] HALVORSEN S, MEHILLI J, CASSESE S, et al. 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery [J]. Eur Heart J, 2022, 43(39): 3826-3924.
- [72] 中华医学会外科学分会, 中华医学会麻醉学分会. 成人腹部外科围手术期患者血液管理指南: 2026版[J]. 中华普通外科杂志, 2026, 41(1): 1-16.
- [73] 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.
- [74] 魏建强, 杨国政, 吕文文. 血凝酶在肺癌根治术中止血的临床效果[J]. 中外医疗, 2015, 34(8): 141-142.
- [75] 姜艳辉, 江爱宗, 王冰. 白眉蛇毒血凝酶局部使用对减少胃癌根治术后渗出的疗效观察[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(3): 213-214.
- [76] 莫祖娥, 魏德胜. 神经外科手术中局部喷洒注射用血凝酶的效果分析[J]. 局解手术学杂志, 2016, 25(3): 199-201.
- [77] 邓波, 王静成, 熊传芝, 等. 巴曲亭应用于全髋关节置换术对手术出血的影响[J]. 临床骨科杂志, 2016, 19(5): 567-569.
- [78] 张波, 胡景阳, 翁润民. 巴曲亭对股骨颈骨折全髋关节置换术患者术中出血量及凝血功能的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(2): 123-126.
- [79] 江婉琳, 王云锋, 杨兴华. 注射用矛头蝮蛇血凝酶治疗消化系统疾病疗效的系统评价[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(24): 123-131 [2026-03-27]. <https://www.doc88.com/p-8778931722920.html>.
- [80] 崔红英, 王军, 张春秀, 等. 泮托拉唑生长抑素和巴曲亭联合治疗肝硬化合并上消化道出血的临床疗效[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(24): 3762-3763.
- [81] Wang T, Wang D N, Liu W T, et al. Hemostatic effect of topical hemocoagulase spray in digestive endoscopy[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(25): 5831-5836.
- [82] 陈敏若. 血凝酶与氨甲环酸对颅脑创伤手术患者的治疗效果对比[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(31): 4521-4522.
- [83] 何黎明, 刘保国, 陈招, 等. 注射用白眉蛇毒血凝酶在创伤性脑损伤患者围术期中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(13): 11-14.
- [84] 苏永群, 刘颖. 在严重创伤患者院前急救中使用血凝酶对患者预后的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2024, 15(10): 129-132.
- [85] 王坤, 冯迟, 李斗, 等. 血凝酶用于多发性创伤患者院前急救的价值分析[J]. 海军医学杂志, 2024, 45(2): 146-150.
- [86] 代铮, 刘善收, 张琪, 等. 新型凝血检测技术在评估创伤失血性休克合并凝血功能障碍患者早期病情中的应用[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(3): 33-39.
- [87] 郑胜, 徐跃, 谭德明, 等. 蛇毒血凝酶对急性创伤的止血疗效及安全性[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2018, 24(1): 39-42.
- [88] 邹凤双. 血凝酶外用治疗创伤性出血 53 例[J]. 中国药业, 2009, 18(21): 74.

(收稿日期: 2026-06-08 修回日期: 2026-07-23)

(本文责编: 胡晓霖)