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Δ

邵千航*,刘雪梅,黄　琳,封宇飞#(北京大学人民医院药剂科,北京　100044)

中图分类号　R973+.2;R975　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2023)05-0600-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.17

摘　要　目的　系统评价4种临床常用蛇毒血凝酶联合质子泵抑制剂(PPI)在非静脉曲张性上消化道出血(NVUGIB)治疗中止血效果及安全性的差异,为临床决策提供循证依据。**方法**　计算机检索PubMed、Web of Science、万方数据、维普网、中国知网数据库中关于白眉蛇毒血凝酶、尖吻蝮蛇血凝酶、蛇毒血凝酶、矛头蝮蛇血凝酶联合PPI治疗NVUGIB的随机对照试验(RCT)或队列研究,检索时间为建库起至2021年12月;由2位研究人员独立筛选文献、提取资料并评价纳入文献质量后,运用ADDIS 1.16.8软件进行贝叶斯网状Meta分析。**结果**　共纳入33项研究,共计3 602例患者。网状Meta分析结果显示:在止血有效率方面,与PPI单药治疗比较,4种蛇毒血凝酶类止血药物联合PPI均可显著提高患者的止血有效率($P<0.05$);但不同蛇毒血凝酶类止血药物两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);网状Meta分析的最佳概率排序为白眉蛇毒血凝酶联合PPI>矛头蝮蛇血凝酶联合PPI>尖吻蝮蛇血凝酶联合PPI>蛇毒血凝酶联合PPI>PPI单药治疗。在不良反应发生率方面,与PPI单药治疗比较,4种不同蛇毒血凝酶类止血药物联合PPI治疗的不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$),且不同蛇毒血凝酶类止血药物两两比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$);网状Meta分析的最佳概率排序为蛇毒血凝酶联合PPI>矛头蝮蛇血凝酶联合PPI>白眉蛇毒血凝酶联合PPI>尖吻蝮蛇血凝酶联合PPI>PPI单药治疗。**结论**　与PPI单药治疗相比,4种不同来源的蛇毒血凝酶类止血药物联合PPI用于NVUGIB的疗效更佳,且安全性相当;不同蛇毒血凝酶类止血药物的止血效果、安全性无明显差异。

关键词　蛇毒血凝酶类止血药物;非静脉曲张上消化道出血;临床疗效;安全性;网状Meta分析

Efficacy and safety of 4 kinds of hemocoagulases combined with proton pump inhibitor for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a network meta-analysis

SHAO Qianhang, LIU Xuemei, HUANG Lin, FENG Yufei (Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the difference of efficacy and safety of four kinds of commonly used haemocoagulases combined with proton pump inhibitor (PPI) for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB), and to provide evidence-based basis for clinical decision-making. **METHODS** Retrieved from PubMed, Web of Science, Wanfang data, VIP and CNKI databases, randomized controlled trials (RCTs) or cohort studies about *Hemocoagulase agkistrodon blomhoffii*, *Haemocoagulase agkistrodon*, hemocoagulase and *Hemocoagulase bothrops atrox* combined with PPI were collected during the inception to Dec. 2021. Two researchers independently screened the literature, extracted data and evaluated the quality of included studies. ADDIS 1.16.8 software was used to conduct a Bayesian network meta-analysis. **RESULTS** A total of 33 studies were included, involving 3 602 patients. Results of network meta-analysis showed that: in terms of hemostatic efficacy, compared with PPI monotherapy, four kinds of haemocoagulases combined with PPI could significantly improve the hemostatic efficacy of patients ($P<0.05$); there was no statistical significance in the pairwise comparison of different hemocoagulases ($P>0.05$). The optimal probabilistic ranking of network meta-analysis was as follows: *Hemocoagulase agkistrodon blomhoffii* combined with PPI> *Hemocoagulase bothrops atrox* combined with PPI>*Haemocoagulase agkistrodon* combined with PPI>hemocoagulase combined with PPI>PPI alone. In terms of the incidence of adverse drug reactions (ADR), compared with PPI monotherapy, there was no statistical difference in the incidence of ADR among four kinds of haemocoagulases combined with PPI ($P>0.05$). There was no statistical significance in the pairwise comparison of different hemocoagulases ($P>0.05$). The

Δ **基金项目** 中国药品监督管理研究会立项课题(No.药监研〔2021〕043号)

* **第一作者** 主管药师,博士。研究方向:循证医学。电话:010-88325750。E-mail:shaoqianhang0322@163.com

通信作者 主任药师,硕士。研究方向:循证医学。电话:010-88325750。E-mail:fengyufei@126.com

optimal probabilistic ranking of network meta-analysis was as follows: hemocoagulase combined with PPI>*Hemocoagulase bothrops atrox* combined with PPI>*Hemocoagulase agkistrodon blomhoffii* combined with PPI>*Haemocoagulase agkistrodon* combined with PPI>PPI alone. **CONCLUSIONS** Compared with PPI monotherapy, four different sources of hemocoagulases combined with PPI have better efficacy and similar safety in the treatment of NVUGIB. There is no significant difference in efficacy and safety among different hemocoagulases.

KEYWORDS hemocoagulase; nonvariceal upper gastrointestinal bleeding; clinical efficacy; safety; network meta-analysis

非静脉曲张性上消化道出血(nonvariceal upper gastrointestinal bleeding,NVUGIB)是临床常见疾病之一,也是急诊常见急症[1]。NVUGIB系指非静脉曲张性病变致十二指肠悬韧带以上消化道出血,常见病因以消化性溃疡、急慢性胃黏膜损伤和上消化道肿瘤为主[2-3]。药物治疗是上消化道出血的首选治疗手段,快速止血和预防再出血是治疗的关键,临床上目前常采用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)进行治疗[1]。但长期使用PPI会引发胃肠道感染率增加等副作用,且由于PPI生物利用度较低,单一用药的治疗效果难以预期,因此探索更为有效的联合用药方案迫在眉睫。

蛇毒血凝酶为生物活性蛋白酶之一,其可在钙离子存在的条件下,激活凝血因子Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ,促进血小板聚集,提高凝血酶原转化成凝血酶的速度,从而发挥止血作用[4]。蛇毒血凝酶类止血药物在全球有超过40年的临床应用历史,临床上常用的蛇毒血凝酶药物有4种,分别为注射用白眉蛇毒血凝酶(商品名邦亭)、注射用尖吻蝮蛇血凝酶(商品名苏灵)、蛇毒血凝酶注射液(商品名速乐涓)、注射用矛头蝮蛇血凝酶(商品名巴曲亭),其中前3种是我国先后自主研制出的蛇毒血凝酶类止血药物。因良好的临床疗效、安全性和经济性,蛇毒血凝酶类止血药物被广泛用于临床各种出血性疾病的预防和治疗[4]。目前,4种不同来源的蛇毒血凝酶类止血药物用于NVUGIB疗效和安全性的直接临床对比试验较少,循证医学证据缺乏,给临床用药选择带来一定困惑。因此,本研究通过贝叶斯网状Meta分析的方法,对4种蛇毒血凝酶类止血药物联合PPI用于NVUGIB的疗效和安全性进行分析,为临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入国内外公开发表的临床随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)或队列研究。

1.1.2 研究对象 本研究对象是临床确诊为NVUGIB的患者(根据《急性非静脉曲张性上消化道出血多学科防治专家共识(2019版)》[3]),年龄大于18岁,性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者采用任何一种蛇毒血凝酶类止血药物联合PPI;对照组患者使用PPI单药治疗。剂量与疗程不限。

1.1.4 结局指标 本研究的结局指标包括:(1)止血有效率;(2)不良反应发生率。

1.1.5 排除标准 本研究排除数据重复的研究、研究对象合并了其他疾病的研究、原始资料缺失的研究和综述性文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Web of Science、万方数据、维普网(VIP)、中国知网(CNKI),并人工检索相关会议、期刊等,收集有关蛇毒血凝酶类止血药物用于NVUGIB的相关试验研究,检索时间为建库起至2021年12月。中文检索词为"蛇毒血凝酶""巴曲亭""苏灵""邦亭""速乐涓""白眉蛇毒血凝酶""尖吻蝮蛇血凝酶""蛇毒血凝酶""矛头蝮蛇血凝酶""上消化道出血"。英文检索词为"hemocoagulase""hemorrhage""bleeding"。通过交叉匹配的方式进行检索,同时通过查阅现有期刊进行手工检索。

1.3 文献筛选与资料提取

2位研究人员独立阅读题目、摘要及全文后将文献资料进行提取和归纳,排除不符合纳入标准的研究,阅读剩余文献的全文,确定符合标准的文献并对其进行质量评估。研究人员采用交叉核对的方法整理文献以防重要信息缺失或错乱,如遇分歧,则讨论解决或交由第3位研究人员裁决。提取纳入研究的信息(题目、第一作者、发表年份、样本量、干预措施、结局指标等)和涉及发表偏倚风险评价的相关要素等。

1.4 纳入研究的质量评价

纳入研究的方法学质量按照Cochrane研究员手册5.1.0推荐的质量评价标准对纳入的RCT进行质量评价,包括随机方法、分配隐藏、盲法、失访/退出4项。若纳入研究以上4项均满足者为A级,若1项或1项以上评价标准仅部分满足者为B级,若1项或1项以上评价标准完全不满足者为C级。采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale,NOS)对纳入的回顾性研究进行质量评价,包括队列的选择(满分4分)、可比性(满分2分)、结果测量(满分2分)3个方面,评价分数越高文献的质量越好,其中5分以上为高质量研究。质量评价由2名研究人员独立完成,意见不一致时通过讨论解决。

1.5 统计学方法

采用ADDIS 1.16.8软件进行贝叶斯网状Meta分析，同时绘制各种干预措施网络关系图及概率排序图。该软件基于贝叶斯马尔可夫链-蒙特卡罗（Markov Chain Monte Carlo，MCMC）算法对随机效应模型数据进行评估与处理（采用4条链进行模拟分析，初始数值为2.5，细化迭代步长为10，调整迭代次数为20 000次，模拟迭代次数为100 000次）。采用节点模型进行不一致性检验，若一致性检验的$P>0.05$，表明直接比较和间接比较的一致性较好，采用一致性模型进行分析；通过潜在尺度缩减因子（potential scale reduction factor，PSRF）评价迭代收敛性，若PSRF为1～1.05，则表示数据收敛性良好[5—6]。二分类数据采用比值比（OR）及其95%置信区间（CI）表示。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出文献807篇，通过阅读题目、摘要，排除重复、综述类、非临床类研究并阅读全文后，根据纳入与排除标准最终纳入文献33篇[7—39]，均为中文文献，共计3 602例患者，其中试验组1 760例、对照组1 842例。文献筛选流程见图1。

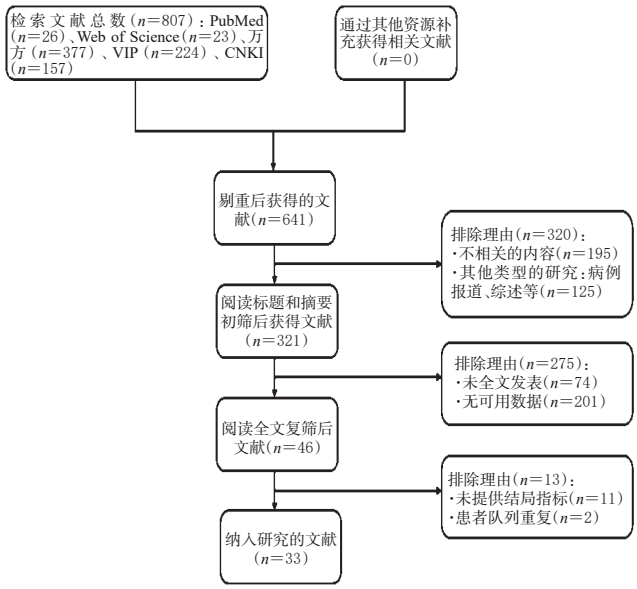


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价

纳入研究的基本特征见表1。纳入的33项研究，其中28项为RCT[7—9,11—15,19—35,37—39]，5项为队列研究[10,16—18,36]。纳入的28项RCT均提及采用随机方法进行分组，其中8项研究描述了具体随机分组方法[7—8,11,14,21,24,29,35]，2项提及了双盲[12,23]，1项报道了患者失访/退出情况[22]，所有RCT均没有描述具体的分配隐藏情况。队列研究的NOS评分均为4分。纳入研究的质量评价结果见表2、表3。

表1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	疾病诊断	例数（T/C）	研究类型	干预措施	结局指标
赵冠雷2020[7]	消化性溃疡并出血	80/80	RCT	T：奥美拉唑40 mg/次，qd；白眉蛇毒血凝酶1 kU/次，bid C：奥美拉唑40 mg/次，qd	①②
孙伟伟2019[8]	消化性溃疡并出血	49/49	RCT	T：奥美拉唑40 mg/次，bid；白眉蛇毒血凝酶1 kU/次，bid C：奥美拉唑40 mg/次，bid	①
岳迎春2019[9]	消化性溃疡并出血	59/58	RCT	T：奥美拉唑40 mg/次，bid；白眉蛇毒血凝酶2 kU/次，bid C：奥美拉唑 40 mg/次，bid	①②
王虹2019[10]	消化性溃疡并出血	25/25	队列研究	T：泮托拉唑40 mg/次，qd；白眉蛇毒血凝酶1 kU/次，bid C：泮托拉唑40 mg/次，qd	①
李永冰2019[11]	消化性溃疡并出血	80/80	RCT	T：艾司奥美拉唑钠40 mg/次，qd；白眉蛇毒血凝酶1 kU/次，bid C：艾司奥美拉唑钠40 mg/次，qd	①②
柴颖2019[12]	消化性溃疡合并上消化道出血	43/43	RCT	T：雷贝拉唑20 mg/次，qd；白眉蛇毒血凝酶2 kU/次，qd C：雷贝拉唑20 mg /次，qd	①
杨静2018[13]	消化性溃疡并出血	25/25	RCT	T：奥美拉唑40 mg/次，bid；白眉蛇毒血凝酶1 kU/次，bid C：奥美拉唑40 mg/次，bid	①②
曹胜2018[14]	消化性溃疡并出血	30/30	RCT	T：奥美拉唑40 mg/次，bid；白眉蛇毒血凝酶1 kU/次，bid C：奥美拉唑40 mg/次，bid	①②
林笑晗2018[15]	消化性溃疡并出血	84/84	RCT	T：雷贝拉唑20 mg/次，qd；白眉蛇毒血凝酶2 kU/次，qd C：雷贝拉唑20 mg/次，qd	①②
李继华2017[16]	消化性溃疡并出血	200/250	队列研究	T：奥美拉唑40 mg/次，bid；白眉蛇毒血凝酶2 kU/次，qd C：奥美拉唑40 mg/次，bid	①②
何俊鹏2017[17]	消化性溃疡并出血	53/72	队列研究	T：奥美拉唑40 mg/次，bid；白眉蛇毒血凝酶2 kU/次，bid C：奥美拉唑40 mg/次，bid	①
张丽仙2016[18]	上消化道非静脉曲张破裂出血	35/35	队列研究	T：泮托拉唑40 mg/次，bid；白眉蛇毒血凝酶2 kU/次，qd C：泮托拉唑40 mg/次，bid	①
杨世芹2014[19]	消化性溃疡并出血	43/43	RCT	T：奥美拉唑40 mg/次，bid；白眉蛇毒血凝酶2 kU/次，bid C：奥美拉唑40 mg/次，bid	①②

T：试验组；C：对照组；①：止血有效率；②：因凝血酶引起的不良反应发生率

续表1

第一作者及发表年份	疾病诊断	例数(T/C)	研究类型	干预措施	结局指标
黄君群2014[20]	消化性溃疡并发出血	31/31	RCT	T:奥美拉唑40 mg/次,bid;白眉蛇毒血凝酶2 kU/次,qd C:奥美拉唑40 mg/次,qd	①②
王玲2014[21]	消化性溃疡并出血	73/75	RCT	T:泮托拉唑40 mg/次,bid;白眉蛇毒血凝酶1 kU/次,id C:泮托拉唑40 mg/次,bid	①
万从容2012[22]	消化性溃疡并出血	65/63	RCT	T:奥美拉唑40 mg/次,bid;白眉蛇毒血凝酶1 kU/次,bid C:奥美拉唑40 mg/次,bid	①②
付蕾2011[23]	消化性溃疡并出血	30/30	RCT	T:泮托拉唑80 mg/次,qd;白眉蛇毒血凝酶1 kU/次,bid C:泮托拉唑80 mg/次,qd	①②
李加2011[24]	消化性溃疡并出血	64/63	RCT	T:泮托拉唑40 mg/次,bid;白眉蛇毒血凝酶1 kU/次,bid C:泮托拉唑40 mg/次,bid	①
彭双凤2010[25]	消化性溃疡并出血	64/64	RCT	T:泮托拉唑80 mg/次,qd;白眉蛇毒血凝酶1 kU/次,bid C:泮托拉唑80 mg/次,qd	①②
李兵2009[26]	消化性溃疡并出血	43/48	RCT	T:泮托拉唑40 mg/次,qd;白眉蛇毒血凝酶1 kU/次 ,bid C:泮托拉唑40 mg/次,qd	①
辛旻2007[27]	消化性溃疡并出血	61/68	RCT	T:泮托拉唑20 mg/次,bid;白眉蛇毒血凝酶1 kU/次,bid C:泮托拉唑20 mg/次,bid	①②
崔红2006[28]	消化性溃疡并出血	43/48	RCT	T:奥美拉唑40 mg/次,bid;白眉蛇毒血凝酶1 kU/次,bid C:奥美拉唑40 mg/次,bid	①②
舒文琳2014[29]	消化性溃疡出血	30/30	RCT	T:抑酸治疗+尖吻蝮蛇血凝酶2 kU/次,qd C:抑酸治疗+白眉蛇毒血凝酶2 kU/次,qd	①
张逸强2017[30]	消化性溃疡并出血	40/40	RCT	T:埃索美拉唑钠40 mg/次,bid;尖吻蝮蛇血凝酶1 kU/次,bid C:埃索美拉唑钠40 mg/次,bid	①②
石永强2015[31]	非静脉曲张性上消化道出血	45/45	RCT	T:奥美拉唑40 mg/次,bid;尖吻蝮蛇血凝酶1 kU/次,bid C:奥美拉唑40 mg/次,bid	①②
谢龙芳2019[32]	胃出血	22/22	RCT	T:奥美拉唑40 mg/次,bid;蛇毒血凝酶1 kU/次,bid C:奥美拉唑40 mg/次,bid	①②
赵鹏2018[33]	消化性溃疡并出血	35/35	RCT	T:奥美拉唑40 mg/次,bid;蛇毒血凝酶1 kU/次,bid C:奥美拉唑40 mg/次,bid	①
高若飞2010[34]	消化性溃疡并出血	36/36	RCT	T:奥美拉唑40 mg/次,bid;蛇毒血凝酶1 kU/次,bid C:奥美拉唑40 mg/次,bid	①
彭键2019[35]	消化性溃疡并出血	29/29	RCT	T:奥美拉唑40 mg/次,bid;矛头蝮蛇血凝酶1 kU/次,bid C:奥美拉唑40 mg/次,bid	①
戴宜瑾2018[36]	胃溃疡伴上消化道出血	95/95	队列研究	T:奥美拉唑40 mg/次,bid;矛头蝮蛇血凝酶2 kU/次,qd C:奥美拉唑40 mg/次,bid	①②
赵宏2017[37]	胃溃疡伴上消化道出血	45/45	RCT	T:奥美拉唑40 mg/次,bid;矛头蝮蛇血凝酶2 kU/次,qd C:奥美拉唑40 mg/次,bid	①
任海霞2017[38]	消化性溃疡并出血	59/59	RCT	T:奥美拉唑40 mg/次,bid;矛头蝮蛇血凝酶2 kU/次,qd C:奥美拉唑40 mg/次,bid	①
毛芹2016[39]	消化性溃疡出血	44/42	RCT	T:泮托拉唑40 mg/次,bid;矛头蝮蛇血凝酶2 kU/次,qd C:泮托拉唑40 mg/次,bid	①

2.3 网状Meta分析结果

2.3.1 止血有效率 (1)网状关系图与模型收敛程度评价。纳入研究共涉及5种药物治疗[7—9,11—15,19—35,37—39],不同药物止血有效率的网状关系见图2。图中数字表示可直接比较的研究数量,连接线表示2种药物可直接比较的研究,无连接线则表示2种药物不可直接比较(下同)。对止血有效率这个结局指标进行模型收敛程度评价,得PSRF为1.01,表明数据收敛性良好。

(2)止血有效率的网状Meta分析结果。网状Meta分析结果表明,与PPI单药治疗比较,白眉蛇毒血凝酶联合PPI[OR=6.15,95%CI(4.43,8.89),$P<0.05$]、尖吻蝮蛇血凝酶联合PPI[OR=4.51,95%CI(1.60,12.24),$P<0.05$]、蛇毒血凝酶联合PPI[OR=3.33,95%CI(1.43,7.79),$P<0.05$]、矛头蝮蛇血凝酶联合PPI[OR=5.66,95%CI(2.88,14.40),$P<0.05$]均可显著提高患者的止血有效率。但不同蛇毒血凝酶类止血药物两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见图3。

(3)止血有效率概率排序结果。对上述不同药物的止血有效率进行概率排序,止血有效率以Rank1为最佳,即Rank1数值越大,药物的止血效果越佳。止血有效率网状Meta分析的最佳概率排序依次为白眉蛇毒血凝酶联合PPI(Rank1概率为0.43)>矛头蝮蛇血凝酶联合PPI(Rank1概率为0.37)>尖吻蝮蛇血凝酶联合PPI(Rank1概率为0.17)>蛇毒血凝酶联合PPI(Rank1概率为0.04)>PPI单药治疗(Rank1概率为0)。结果见图4。

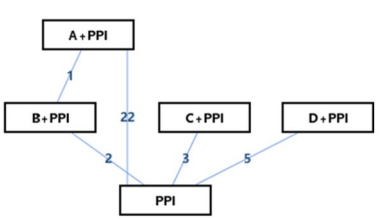
(4)一致性检验结果。网状关系图(图2)结果显示,5种药物形成1个三角形闭合环,节点模型分析的$P>$

表2　纳入研究的方法学质量评价

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	退出/失访	基线是否可比	质量等级
赵冠雷2020[7]	随机数字表法	不清楚	不清楚	未提及	可比	B
孙伟伟2019[8]	随机数字表法	不清楚	不清楚	未提及	可比	B
李永冰2019[11]	随机数字表法	不清楚	不清楚	未提及	可比	B
柴颖2019[12]	不清楚	不清楚	双盲	未提及	可比	B
杨静2018[13]	随机数字表法	不清楚	不清楚	未提及	可比	B
王玲2014[21]	随机数字表法	不清楚	不清楚	未提及	可比	B
万从容2012[22]	不清楚	不清楚	不清楚	提及	可比	B
付蕾2011[23]	不清楚	不清楚	双盲	未提及	可比	B
舒文琳2014[29]	日期单双号	不清楚	不清楚	未提及	可比	B
彭婕2019[35]	随机数字表法	不清楚	不清楚	未提及	可比	B
岳迎春2019[9]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
曹胜2018[14]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
林笑晗2018[15]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
杨世芹2014[19]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
黄君群2014[20]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
李加2011[24]	随机数字表法	不清楚	不清楚	未提及	未提及	C
彭双凤2010[25]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
李兵2009[26]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
辛旻2007[27]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
崔红2006[28]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
张逸强2017[30]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
石永强2015[31]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
谢龙芳2019[32]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
赵鹏2018[33]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	未提及	C
高若飞2010[34]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
赵宏2017[37]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
任海霞2017[38]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C
毛芹2016[39]	不清楚	不清楚	不清楚	未提及	可比	C

表3　纳入研究的方法学质量评价（分）

第一作者及发表年份	队列选择（满分4分）	可比性（满分2分）	结果测量（满分4分）	NOS评分
王虹2019[10]	2	1	1	4
戴宜瑾2018[36]	2	1	1	4
李继华2017[16]	2	1	1	4
何俊鹏2017[17]	2	1	1	4
张丽仙2016[18]	2	1	1	4



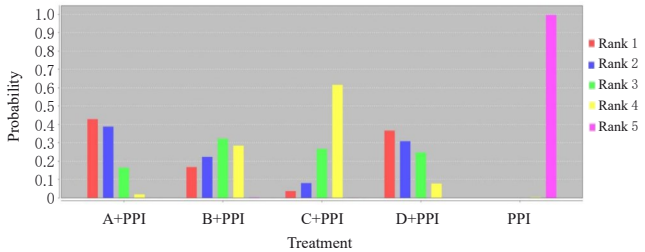
A：白眉蛇毒血凝酶；B：尖吻蝮蛇血凝酶；C：蛇毒血凝酶；D：矛头蝮蛇血凝酶

图2　不同药物止血有效率的网状关系图

A+PPI	0.73 (0.26, 2.08)	0.53 (0.23, 1.35)	0.92 (0.43, 2.47)	0.16 (0.11, 0.23)
1.37 (0.48, 3.87)	B+PPI	0.72 (0.22, 3.29)	1.31 (0.40, 5.41)	0.22 (0.08, 0.62)
1.88 (0.74, 4.38)	1.39 (0.30, 4.60)	C+PPI	1.70 (0.59, 5.90)	0.30 (0.13, 0.70)
1.09 (0.41, 2.31)	0.76 (0.18, 2.52)	0.59 (0.17, 1.69)	D+PPI	0.18 (0.07, 0.35)
6.15 (4.43, 8.89)	4.51 (1.60, 12.24)	3.33 (1.43, 7.79)	5.66 (2.88, 14.40)	PPI

A：白眉蛇毒血凝酶；B：尖吻蝮蛇血凝酶；C：蛇毒血凝酶；D：矛头蝮蛇血凝酶

图3　不同药物止血有效率网状Meta分析结果

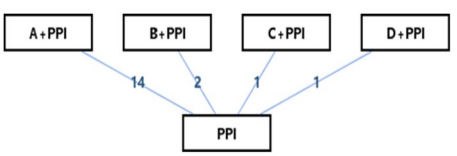


A：白眉蛇毒血凝酶；B：尖吻蝮蛇血凝酶；C：蛇毒血凝酶；D：矛头蝮蛇血凝酶

图4　不同药物止血有效率概率排序图

0.05，提示直接比较与间接比较结果的差异无统计学意义，不存在不一致性，因此可以采用一致性模型进行网状Meta分析。

2.3.2　不良反应发生率　（1）网状关系图与模型收敛程度评价。纳入18项研究共涉及5种药物治疗[7,9,11,13—16,19—20,22—23,25,27—28,30—32,36]，不同药物致不良反应发生率的网状关系见图5。对不良反应发生率这个结局指标进行模型收敛程度评价，得PSRF值为1.01，表明数据收敛性良好。



A：白眉蛇毒血凝酶；B：尖吻蝮蛇血凝酶；C：蛇毒血凝酶；D：矛头蝮蛇血凝酶

图5　不同药物致不良反应率的网状关系图

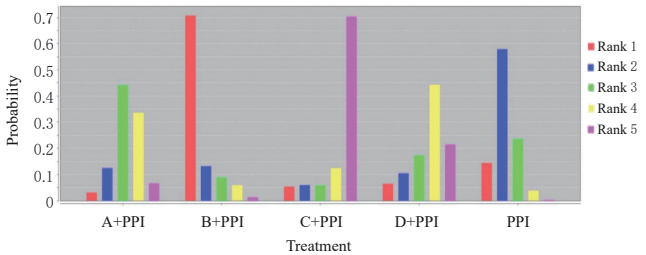
（2）不良反应发生率的网状Meta分析结果。网状Meta分析结果表明，与PPI单药治疗比较，4种不同蛇毒血凝酶类止血药物联合PPI治疗的不良反应发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），且不同蛇毒血凝酶类止血药物两两比较，差异亦无统计学意义（$P>0.05$）。结果见图6。

A+PPI	2.14 (0.57, 8.20)	0.32 (0.00, 3.28)	0.78 (0.20, 2.68)	1.35 (0.80, 2.16)
0.47 (0.12, 1.75)	B+PPI	0.15 (0.00, 2.08)	0.36 (0.07, 1.92)	0.63 (0.17, 2.09)
3.10 (0.31, 204.90)	6.72 (0.48, 490.55)	C+PPI	2.51 (0.18, 172.28)	4.26 (0.43, 261.73)
1.29 (0.37, 4.92)	2.76 (0.52, 14.75)	0.40 (0.01, 5.67)	D+PPI	1.72 (0.53, 5.75)
0.74 (0.46, 1.25)	1.59 (0.48, 5.77)	0.23 (0.00, 2.35)	0.58 (0.17, 1.90)	PPI

A：白眉蛇毒血凝酶；B：尖吻蝮蛇血凝酶；C：蛇毒血凝酶；D：矛头蝮蛇血凝酶

图6　不同药物致不良反应发生率的网状Meta分析结果

（3）不良反应生率概率排序结果。对上述不同药物致不良反应发生率进行概率排序，以RankN为最佳，即RankN数值越大，安全性越佳。不良反应发生率网状Meta分析的最佳概率排序依次为蛇毒血凝酶联合PPI（RankN概率为0.70）＞矛头蝮蛇血凝酶联合PPI（RankN概率为0.21）＞白眉蛇毒血凝酶联合PPI（RankN概率为0.07）＞尖吻蝮蛇血凝酶联合PPI（RankN概率为0.01）＞PPI单药治疗（RankN概率为0）。结果见图7。



A：白眉蛇毒血凝酶；B：尖吻蝮蛇血凝酶；C：蛇毒血凝酶；D：矛头蝮蛇血凝酶

图7　不同药物致不良反应发生率概率排序图

3　讨论

NVUGIB是消化道常见急症之一，患者需要住院治疗，具有相当高的发病率和病死率[1]。PPI虽然是临床较为常用的上消化道出血治疗药物之一，但长期使用会增加患者胃肠道感染的风险，导致其疗效受到较大的影响[40]。所以，临床希望通过联用其他药物来降低PPI的胃肠道感染风险，以保证良好的治疗效果。蛇毒血凝酶类止血药物是靶向止血剂，止血机制为促使纤维蛋白原降解以生成纤维蛋白，后者在血管破损处吸附血小板，形成止血栓；此外，该类药物在正常血管中不发挥类凝血激酶样作用，不会引起血小板在血管内黏附，在发挥凝血作用的同时不会造成血栓形成[4]。PPI可有效阻止胃酸分泌，提高胃内pH值，促进血小板凝聚，消解已存在的血凝斑块，从而快速止血[41]。蛇毒血凝酶类止血药物联合PPI可快速止血，抑制胃酸分泌，保护胃黏膜，促进血小板凝聚，两者具有协同作用[42]。

目前，并无4种不同来源的蛇毒血凝酶类药物疗效与安全性的系统评价，给临床治疗药物的选择造成了困扰。本研究通过间接比较与直接比较相结合的方式，借助网状Meta分析的方法，比较了临床常用的4种蛇毒血凝酶类止血药物联合PPI对比PPI单药用于NVUGIB的疗效和安全性。本次研究共纳入33项研究，共计3 602例患者。网状Meta分析结果显示：(1)在止血有效率方面，与PPI单药治疗比较，4种不同蛇毒血凝酶类止血药物联合PPI均可显著提高患者的止血有效率，但不同蛇毒血凝酶类止血药物两两比较差异无统计学意义。止血有效率网状Meta分析的最佳概率排序依次为：白眉蛇毒血凝酶联合PPI＞矛头蝮蛇血凝酶联合PPI＞尖吻蝮蛇血凝酶联合PPI＞蛇毒血凝酶联合PPI＞PPI单药治疗。(2)在不良反应发生率方面，与PPI单药治疗比较，4种不同蛇毒血凝酶类止血药物联合PPI治疗的不良反应发生率差异无统计学意义，且不同蛇毒血凝酶类止血药物两两比较差异亦无统计学意义。不良反应发生率网状Meta分析的最佳概率排序依次为：蛇毒血凝酶联合PPI＞矛头蝮蛇血凝酶联合PPI＞白眉蛇毒血凝酶联合PPI＞尖吻蝮蛇血凝酶联合PPI＞PPI单药治疗。

本研究的局限性在于：(1)由于蛇毒凝血酶类止血药物为国内新药，纳入研究都来自国内，结论无法外推；(2)纳入研究数量有限且样本量较小，缺少多中心、大样本的RCT；(3)纳入研究文献质量整体偏低，大多未说明是否采用分配隐藏及是否双盲，使研究结果存在一定偏倚风险，降低了分析结果的可靠性；(4)各研究的用药剂量、疗程、止血有效率统计时间点、患者的疾病严重程度均存在差异，可能会使结果产生偏倚。

综上所述，与PPI单药治疗相比，4种不同来源的蛇毒血凝酶联合PPI应用于非静脉曲张上消化道出血的疗效更佳、安全性相当；不同蛇毒血凝酶药物之间两两相比，止血疗效、安全性无显著差异。由于纳入研究的质量和数量存在一定的局限性，本结论仍需要高质量的研究进一步验证。

参考文献

[1] KIM J S，KIM B W，KIM D H，et al. Guidelines for non-variceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Gut and Liver，2020，14(5)：560-570.

[2] 张明惠. 急性上消化道出血的病因及有关影响因素浅析[D]. 郑州：郑州大学，2015.

[3] 《中华消化外科杂志》编辑委员会，《中华消化杂志》编辑委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血多学科防治专家共识：2019版[J]. 中华消化外科杂志，2019，18(12)：1094-1100.

[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)：4.

[5] 张超，鄢金柱，孙凤，等. 网状Meta分析一致性的鉴别与处理方法[J]. 中国循证医学杂志，2014，14(7)：5.

[6] 曾宪涛，张超，杜亮. 应用ADDIS软件实现网状Meta分析[J]. 中国循证医学杂志，2013，13(12)：1508-1515.

[7] 赵冠雷. 注射用白眉蛇毒血凝酶联合奥美拉唑治疗消化性溃疡并发出血的疗效分析[J]. 首都食品与医药，2020，27(1)：62-63.

[8] 孙伟伟. 奥美拉唑与白眉蛇毒血凝酶联合治疗消化性溃疡并出血的临床观察[J]. 中国医药指南，2019，17(5)：126.

[9] 岳迎春. 白眉蛇毒血凝酶联合奥美拉唑治疗急性轻度上消化道出血的效果观察[J]. 中国冶金工业医学杂志，2019，36(5)：555.

[10] 王虹，袁贵洪. 注射用白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道出血临床观察[J]. 人人健康，2019(6)：57.

[11] 李永冰. 邦亭联合艾司奥美拉唑钠治疗急性上消化道出血的效果及对Rockall评分和血红蛋白水平的影响[J]. 北方药学，2019，16(3)：19-20.

[12] 柴颖. 血凝酶联合雷贝拉唑治疗上消化道出血的效果观察[J]. 中国医药指南，2019，17(3)：56.

[13] 杨静. 注射用白眉蛇毒血凝酶联合奥美拉唑钠对急性上消化道出血预后的影响观察[J]. 现代诊断与治疗，2018，29(19)：3059-3060.
[14] 曹胜. 奥美拉唑与白眉蛇毒血凝酶联合治疗消化性溃疡并出血的效果分析[J]. 系统医学，2018，3(5)：32-34.
[15] 林笑晗，田尧. 血凝酶联合雷贝拉唑治疗上消化道出血的疗效观察[J]. 现代药物与临床，2018，33(9)：2365-2368.
[16] 李继华. 血凝酶联合奥美拉唑治疗急性上消化道出血的临床疗效及安全性分析[J]. 当代医学，2017，23(34)：134-136.
[17] 何俊鹏. 邦亭与洛赛克联用治疗上消化道出血的临床效果分析[J]. 中国实用医药，2017，12(13)：112-113.
[18] 张丽仙. 泮托拉唑联合白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道非静脉曲张破裂出血的临床疗效观察[J/OL]. 临床医药文献电子杂志，2016，3(47)：9453-9459(2016-11-11)[2022-08-08]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2017&filename=LCWX201647127&uniplatform=NZKPT&v=l26bqJlev-SPksjSPEEi5OCsSiqtF5AuxGsCtjDN0qaOcl9vYbIHX25-bsJqKKZ5i1. DOI：10.16281/j.cnki.jocml.2016.47.107.
[19] 杨世芹，梁艳. 奥美拉唑联合白眉蝮蛇冻干蛇毒血凝酶治疗上消化道出血的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志，2014，7(8)：5-6.
[20] 黄君群. 奥美拉唑治疗胃溃疡合并出血的临床疗效分析[J]. 临床合理用药杂志，2014，7(18)：51-52.
[21] 王玲. 白眉蛇毒血凝酶联合泮托拉唑治疗上消化道出血临床观察[J]. 实用中医药杂志，2014，30(2)：126-127.
[22] 万从容，杜安民. 国产奥美拉唑与白眉蛇毒血凝酶联合治疗消化性溃疡并出血的临床疗效分析[J]. 内科，2012，7(5)：480-481.
[23] 付蕾. 泮托拉唑联用白眉蛇毒血凝酶治疗消化性溃疡并出血的疗效分析[J]. 中国医药指南，2011，9(15)：116-117.
[24] 李加. 白眉蛇毒血凝酶联合泮托拉唑治疗上消化道出血的临床疗效分析[J]. 中国医药指南，2011，9(29)：277-278.
[25] 彭双凤，冯念涛. 泮托拉唑与注射用白眉蛇毒血凝酶联用治疗消化性溃疡合并出血的疗效观察[J]. 中国现代药物应用，2010，4(5)：59-60.
[26] 李兵，林凤. 白眉蛇毒血凝酶与泮托拉唑联用在上消化道出血中的应用[J]. 当代医学，2009，15(9)：145.
[27] 辛旻，李莉. 注射用白眉蛇毒血凝酶与泮托拉唑联用治疗上消化道出血的疗效观察[J]. 中国药物与临床，2007，7(9)：717-718.
[28] 崔红，胡珉. 邦亭与洛赛克联用治疗上消化道出血的疗效观察[J]. 医学理论与实践，2006，19(10)：1173-1174.
[29] 舒文琳，苏志坚，黄墩煌，等. 尖吻蝮蛇血凝酶治疗消化性溃疡出血的临床观察[J]. 中国实用医药，2014，9(20)：171-172.
[30] 张逸强，宋红杰，王振东. 尖吻蝮蛇血凝酶联合生长抑素和埃索美拉唑治疗上消化道出血的疗效观察[J]. 现代药物与临床，2017，32(3)：455-459.
[31] 石永强，赵向阳，陈跃，等. 尖吻蝮蛇血凝酶联合奥美拉唑治疗非静脉曲张性上消化道出血的效果观察[J]. 临床合理用药杂志，2015，8(2)：17-18.
[32] 谢龙芳. 铝碳酸镁及血凝酶联合奥美拉唑治疗胃出血的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志，2019，12(30)：13-14.
[33] 赵鹏. 奥美拉唑联合血凝酶治疗上消化道出血的临床疗效及其安全性[J]. 基层医学论坛，2018，22(29)：4150-4151.
[34] 高若飞，王琪. 奥美拉唑联合血凝酶胃内注入治疗小儿上消化道出血72例[J]. 航空航天医药，2010，21(5)：726.
[35] 彭婕. 矛头蝮蛇血凝酶治疗上消化道出血的效果观察[J]. 当代医学，2019，25(8)：74-76.
[36] 戴宜瑾，陈由. 胃溃疡伴上消化道出血患者应用奥美拉唑联合血凝酶治疗的效果分析[J]. 中国医药科学，2018，8(24)：62-64.
[37] 赵宏，李波，毕俊秋. 奥美拉唑联合血凝酶对胃溃疡伴上消化道出血患者的临床分析[J]. 中国继续医学教育，2017，9(33)：84-86.
[38] 任海霞. 奥美拉唑与血凝酶联合治疗上消化道出血患者的效果观察[J]. 临床合理用药杂志，2017，10(29)：41-42.
[39] 毛芹，杜晓娜，迟惠清，等. 泮托拉唑联合立止血治疗消化性溃疡出血的疗效观察和临床体会[J]. 中国医药指南，2016，14(12)：12-13.
[40] 刘伏山，李虹霞，王庆军，等. 蛇毒血凝酶注射液在上消化道出血中的应用[J]. 中国中西医结合外科杂志，2016，22(6)：597-599.
[41] 许晶. 奥美拉唑、血凝酶与生长抑素联用对急性上消化道出血患者炎性反应水平与安全性的影响[J]. 世界最新医学信息文摘，2021，21(19)：156-157.
[42] 陈志军，沈灏. 质子泵抑制剂联合蛇毒血凝酶治疗消化性溃疡并出血的疗效观察[J]. 华夏医学，2020，33(6)：173-176.

（收稿日期：2022-10-15　修回日期：2023-02-02）
（编辑：刘明伟）