doi:10.16118/j.1008-0392.2019.04.007

·临床研究·

小剂量华法林预防老年住院患者静脉血栓的效果评价

宋艳丽[1],王乐民[2],吴先正[1],孙跃喜[1],郭 刚[1],杨晓峰[1]

(1.同济大学附属同济医院急诊医学科,上海 200065;2.同济大学附属同济医院心血管内科,上海 200065)

【摘要】目的 评估小剂量华法林钠在老年住院静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)高危患者中预防性应用的疗效及安全性。**方法** 采用前瞻性随机对照临床研究,纳入符合标准的 220 例老年住院 VTE 高危患者,随机分为试验组和对照组,试验组给予华法林钠 1~3 mg/d 口服,维持国际标准化比值(international normalized ratio,INR)1.5~2.0,疗程 28 d,对照组未予抗凝治疗。所有患者均在入组及随访结束时检测整合素 β1、β2、β3 亚单位表达情况,入组 1、14、28 d 常规行下肢静脉加压超声检查。随访 28 d,以 VTE 发生或死亡为终点事件。记录用药期间的出血等不良事件的发生情况。**结果** 最终入组分析 206 例,包括试验组(101 例)和对照组(105 例)。入组时两组间年龄、性别、高危因素及合并症均未见明显差异($P>0.05$),组间 D-Dimer,高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C reactive protein,hsCRP)及整合素 β1、β2、β3 分布等亦未见明显差异($P>0.05$)。28 d 随访结束时两组间整合素 β1、β2 比较未见明显差异($P_1=0.725$,$P_2=0.075$),但整合素 β3 在试验组明显低于对照组($P=0.001$)。101 例试验组在观察终点发生 1 例(0.99%)深静脉血栓(deep vein thrombosis,DVT),105 例对照组在观察终点发生 8 例(7.62%)DVT,其中 3 例合并 PTE(2.86%),两组间 DVT 的发生率差异有统计学意义($P=0.035$)。试验组与对照组间出血发生率未见显著性差异($P=0.164$)。**结论** 小剂量华法林钠用于老年 VTE 高危人群预防有效且相对安全。

【关键词】华法林;老年;住院患者;静脉血栓栓塞症;预防

【中图分类号】R543.6 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2019)04-0431-05

Efficacy and safety of low dose warfarin in prevention of venous thromboembolism in high risk elderly inpatients

SONG Yan-li[1], *WANG Le-min*[2], *WU Xian-zheng*[1], *SUN Yue-xi*[1], *GUO gang*[1], *YANG Xiao-feng*[1]

(1. Dept. of Emergency, Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200065;
2. Dept. of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200065)

【Abstract】Objective To assess the efficacy and safety of low dose warfarin in prevention of venous thromboembolism (VTE) in high risk elderly inpatients. **Methods** Two hundred and twenty patients ≥65 year admitted in hospital were randomly assigned into two groups. Patients in study group were given warfarin 1-3 mg/d (INR 1.5-2.0) for 28 d, and patients in control group were not given anticoagulant therapy. The expression of integrin β1, β2 and β3 subunits was detected at enrollment and the end of follow-up. The ultrasonic examination of venous comprression of lower limbs was performed at d1, d14 and d28 after enrollment. During 28 d follow-up, the occurrence of VTE, the

收稿日期:2019-04-30

基金项目:上海市科学技术委员会产学研医合作项目(12DZ1930503);上海市卫生健康委员会急诊与危重症重要薄弱学科项目(2016ZB0204);上海市科学技术委员会中医引导项目(19401930700)

作者简介:宋艳丽(1971—),女,副主任医师,博士.E-mail:drlily@163.com

adverse events and all causes of death were documented. **Results** Two hundred and six inpatients entered the analysis, including 101 cases in the study group and 105 cases in the control group. At the enrollment, there were no significant differences in age, gender, risk factors and complications between the two groups ($P>0.05$); and no significant differences in D-Dimer, hsCRP and integrin β1, β2 and β3 levels between the two groups ($P>0.05$). At the end of 28 d follow-up, there were no significant differences in integrin β1 and β2 between the two groups ($P=0.725$, 0.075), but integrin β3 was significantly lower in the study group than that in the control group ($P=0.001$). At the end of observation, there were 1 case of deep venous thrombosis (DVT) (0.99%) occurred in the study group, and 8 cases of DVT (7.62%) occurred in the control group with 3 cases in combination with pulmonary thromboembolism (PTE) (2.86%) ($P=0.035$). There was no significant difference in the incidence of bleeding between the two groups ($P=0.164$). **Conclusion** A low dose of warfarin for VTE prevention in high risk elderly inpatients effective and relatively safe.

【**Key words**】warfarin; elderly; inpatient; venous thromboembolism; prevention

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)形成和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE),其中PTE是住院患者突发死亡的主要原因之一[1-2]。国外调查资料[3]表明,内科住院患者如不采取血栓预防措施,VTE的患病率可达14.9%、4.96%、10.5%,几乎所有的住院患者均存在VTE危险因素。美国胸科医师协会从1992年起发布VTE诊断、治疗和预防指南,至2016年已更新至第10版[4-6],但VTE预防效果并不理想。目前,我国内科VTE高危患者接受VTE预防性治疗的比例仅为13%[7],而在高龄人群中由于担心出血的风险增加,这一预防治疗的比例更低。本研究采用前瞻性随机对照临床试验,评估小剂量华法林钠在老年住院VTE高危患者中的预防效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 *病例入选标准* (1)老年(≥65岁)、卧床≥3 d,同时合并下列病症或危险因素之一:导致急性入院的短期因素,如急性呼吸衰竭、急性心力衰竭、急性感染性疾病及其他导致活动受限≥3 d的情况等;合并基础及慢性疾病,如VTE病史、静脉曲张、慢性心力衰竭、偏瘫、慢性肺部疾病、糖尿病、肥胖、胶原血管病及易栓症等;能增加VTE患病危险的治疗措施,如机械通气、中心静脉置管、永久性起搏器置入、糖皮质激素类药物治疗等。(2)符合上述条件的患者检测全血整合素β1、β2、β3水平,整合素β2或/和β3升高的患者入选。(3)患者愿意和能够遵守设订的随访、治疗计划、实验室检查和其他研究程序。(4)研究获得同济大学附属同济医院医学伦理委员会批准,患者或代理人签署知情同意书。

1.1.2 *病例排除标准* 有消化性溃疡、既往颅内出血史、近期创伤、手术史、严重肝肾功能不全、活动性出血或出血高风险、收缩压>180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压>110 mmHg、确诊VTE患者及预计寿命<3个月患者除外。

1.2 研究方案

研究前期入选200例健康体检人群,统计分析整合素β1、β2、β3亚单位正常参考值范围(β1:3.14%~13.90%;β2:73.40%~95.30%;β3:4.39%~14.7%)。采用前瞻性随机对照临床研究。收集2013年10月1日—2017年12月30日在同济大学附属同济医院急诊内科住院符合入选标准的患者220例,随机(随机数字表法)分为试验组和对照组。试验组在常规治疗基础上给予小剂量华法林钠(上海信谊药厂,批号130705,规格1 mg)1~3 mg/d口服抗凝,维持INR为1.5~2.0,疗程28 d,对照组未予抗凝治疗。所有患者随访28 d。入组及随访结束时检测整合素β1、β2、β3亚单位表达情况,入组3、7、14、28 d检测患者INR指标,入组1、14、28 d常规行下肢静脉加压超声(compression venous ultrasonography, CUS)检查。主要终点事件:(1)28 d内客观检查(CUS)证实的DVT;(2)28 d

内客观检查肺动脉 CT 造影或肺通气血流灌注扫描证实的 PTE。次要终点事件：28 d 内全因死亡。安全性评价指标为出血并发症，包括重度出血（危及患者生命的大出血如脑出血、胃肠道大出血等）和轻度出血（包括皮肤黏膜出血、鼻出血、牙龈出血、血尿、隐性胃肠道出血等）。

1.3　实验室检测方法

1.3.1　全血整合素 β1、β2、β3 亚单位检测　留取乙二胺四乙酸（EDTA）抗凝血 2 mL，流式细胞术检测 CD29（整合素 β1 分子）、CD18（整合素 β2 分子）、CD61（整合素 β3 分子）。CD29、CD18、CD61 检测均使用 PE 标记单克隆抗体（美国 BD 公司）。

实验时在试管中加入 100 μL EDTA 抗凝血，同时设置同型对照管，按荧光标记不同分别加入 20 μL 小鼠 IgG1-PE（CD18 和 CD61）和 IgG2-PE（CD29），再分别加入相应的荧光抗体 20 μL。充分混匀后置于室温下避光反应 30 min。然后加入溶血素（美国 Beckman-Coulter 公司）500 μL，置于 37 ℃水浴箱反应 30 min。取出后经过洗涤，每管加入 500 μL 鞘液后上流式细胞仪（美国 Beckman-Coulter 公司，型号 EPICS XL-4）检测。以 Beckman-Coulter 标准荧光微球调节流式细胞仪 PMT 电压、荧光补偿、灵敏度，设定检测方案。每管收集10 000 个细胞。以同型对照管散点图中对应细胞群设门，整合素 β1、β2 以淋巴细胞群设门（图 1A），整合素 β3 以血小板细胞群设门（图 1B）。根据标记的荧光所相对应的象限确定阳性细胞百分比（%）。使用流式细胞仪自带的 SYSTEM-Ⅱ软件对结果进行分析。

1.3.2　INR 检测　采用含 109 mmol/L 枸橼酸钠 0.2 mL 的一次性使用负压储血管，抽取血样后立即颠倒混匀离心（1 500 ×g，离心 15 min），2 h 内完成 PT 及 INR 测定。采用法国 STAGO 公司生产 STA-R 全自动凝血分析仪，凝血酶原时间测定配套试剂，正常对照为 13 s，国际敏感度指数（international sensitivity index，ISI）为 1.25～1.31。

1.4　统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析。所有计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行组间正态性检验，P>0.05 时为正态分布。正态分布数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，组间方差不齐时采用校正 t 检验。非正态分布数据以中位数和 P25-P75 表示，组间比较采用非参数检验（Mann-Whitney U 检验）。计数资料之间的比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

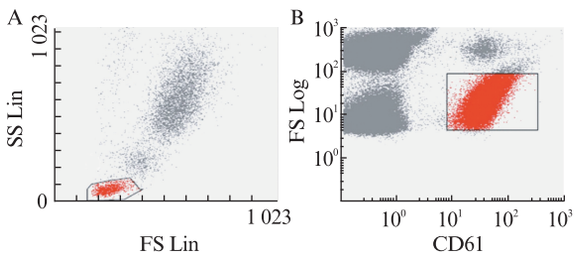


图 1　整合素 β1（CD29）、β2（CD18）以淋巴细胞群设门及整合素 β3（CD61）以血小板细胞群设门

Fig.1　Integrin β1（CD29）and β2（CD18）were gated by lymphocyte populations; integrin β3（CD61）was gated by platelet cell populations

A：整合素 β1（CD29）、β2（CD18）以淋巴细胞群设门；B：整合素 β3（CD61）以血小板细胞群设门；FS 为前向散射光（forward scatter，FS），SS 为侧向散射光（side scatter，SS）

2　结　　果

2.1　入选人群的基线资料

220 例符合入选标准的病例入组，其中因故退出 10 例，失访 4 例，最终入组分析 206 例，包括 101 例试验组和 105 例对照组。两组间均无死亡事件发生。两组间年龄、性别、VTE 高危因素、合并症及 D-Dimer 和 hsCRP 之间比较均无明显差异，见表 1。

表 1　101 例试验组和 105 例对照组的基线资料

Tab.1　Baseline data of 101 cases in the experimental group and 105 cases in the control group

临床资料	试验组（n=101）	对照组（n=105）	P
年龄/岁	79.66±6.35	78.94±6.62	0.427
男性	46（45.54%）	50（47.62%）	0.782
高危因素			
制动（>72 h）	9（8.91%）	12（11.88%）	0.648
瘫痪	15（14.85%）	13（12.38%）	0.686
肿瘤	4（3.96%）	3（2.86%）	0.717
骨折	3（2.97%）	4（3.81%）	1.000
急性感染	67（66.34%）	70（66.67%）	1.000
中心静脉插管	2（1.98%）	3（2.86%）	1.000
慢性炎症性疾病	3（2.97%）	5（4.76%）	0.722
急性心力衰竭	20（19.80%）	31（29.52%）	0.110
急性呼吸衰竭	6（5.94%）	5（4.76%）	0.764
慢性静脉功能不全	3（2.97%）	1（0.95%）	0.362
合并症			
冠心病	35（34.65%）	38（36.19%）	0.884

（续表1）

临床资料	试验组（n=101）	对照组（n=105）	P
高血压	61(60.40%)	59(56.19%)	0.574
糖尿病	28(27.72%)	32(30.48%)	0.760
COPD	9(8.91%)	8(7.62%)	0.803
脑梗史	25(24.75%)	27(25.71%)	1.000
心梗史	13(12.87%)	11(10.48%)	0.667
D-Dimer/(mg·L^{-1})	0.51(0.21,1.16)	0.44(0.20,1.27)	0.836
hsCRP/(mg·L^{-1})	20.20(4.00,51.85)	15.00(5.00,41.70)	0.543

COPD：慢性阻塞性肺疾病；D-Dimer：D-D二聚体；hsCRP：高敏C反应蛋白

2.2　入组时两组间整合素β1、β2和β3表达情况

101例试验组中整合素β1升高56例，整合素β2升高67例，整合素β3升高27例，其中整合素β2和β3同时升高17例。105例对照组中整合素β1升高55例，整合素β2升高60例，整合素β3升高34例，其中整合素β2和β3同时升高12例。两组间整合素β1、β2、β3亚单位比较及升高分布均无明显差异，见表2、3。

表2　整合素β1、β2、β3亚单位在试验组与对照组间表达的比较

Tab.2　comparison of integrin β1, β2 and β3 subunits between the study group and control group

（%）

整合素	试验组（n=101）	对照组（n=105）	P
整合素β1亚单位	17.64±10.11	16.73±9.25	0.499
整合素β2亚单位	94.30±6.70	93.98±6.61	0.728
整合素β3亚单位	12.02±6.57	12.00±4.01	0.980

表3　整合素β1、β2、β3亚单位在试验组与对照组间升高表达的比较

Tab.3　comparison of increased expression of integrin β1, β2 and β3 subunits between the study group and control group

整合素水平	试验组（n=101）	对照组（n=105）	P
整合素β1升高	56(55.45%)	55(52.38%)	0.677
整合素β2升高	67(66.34%)	60(57.14%)	0.198
整合素β3升高	27(26.73%)	34(32.38%)	0.446
整合素β2、β3同时升高	17(16.83%)	12(11.43%)	0.318

2.3　随访结束时两组间VTE发生率比较

101例试验组在观察终点发生1例DVT(0.99%)，105例对照组在观察终点发生8例DVT(7.62%)，其中3例合并PTE(2.86%)。两组间DVT的发生率比较差异有统计学意义(P=0.035)。

2.4　随访结束时两组间整合素β1、β2和β3表达情况

试验组与对照组在随访结束时，两组间整合素β1、β2、β3亚单位比较，整合素β1、β2在两组间比较未见明显差异，整合素β3在试验组明显低于对照组(P=0.001)，见表4。

表4　整合素β1、β2、β3亚单位在试验组与对照组间表达的比较

Tab.4　comparison of integrin β1, β2 and β3 subunits between the study group and control group

（%）

整合素	试验组（n=101）	对照组（n=105）	P
整合素β1亚单位	15.56±6.87	15.90±6.72	0.725
整合素β2亚单位	94.12±4.99	95.43±5.44	0.075
整合素β3亚单位	11.08±4.37	13.38±5.44	0.001

2.5　不良反应

试验组101例中发生肉眼血尿2例，经停药及对症治疗后好转；皮肤黏膜瘀斑及牙龈出血4例，停用本药后好转。对照组随访过程中发生肉眼血尿及皮肤黏膜瘀斑各1例。两组间轻度出血发生率比较差异无统计学意义(P=0.164)。无颅内出血及严重出血事件发生。

3　讨　论

VTE包括PTE和DVT的形成，是一个临床常见问题，伴随有高的发病率和死亡率[8]。其中致死性PTE是住院患者猝死的主要原因之一，综合医院内科患者总死亡人数的10%与PTE相关[9]。大多数住院患者含有至少1种VTE的危险因素，而且这种风险在出院后仍将持续数周[10]。国外调查资料表明，内科住院患者如不采取血栓预防措施，VTE的患病率可达14.9%、4.96%、10.5%[11-13]。而在老年住院患者中，随着年龄的增加以及合并急、慢性疾病增多，VTE发生率更高。一组前瞻性的流行病学调查显示[7]，老年内科住院患者VTE的患病率为9.7%，其中PTE为1.9%。本研究老年急诊内科住院患者未经抗凝治疗的105例对照组中DVT的发生率为7.62%，其中PTE为2.86%，与国内报道基本相符。而给予小剂量华法林治疗后VTE发生率

则降至0.99%。因此,内科住院患者,特别是其中的老年患者应当列为 VTE 预防高危人群。

由于高龄以及合并症增多,预防性抗凝治疗出血风险增加[14],因此,老年住院患者预防性抗凝治疗的比例仍非常低;如何在老年人群中进一步筛选出高风险的患者进行预防便尤为重要。课题组前期基础研究结果表明整合素 β1、β2、β3 亚单位是静脉血栓核心蛋白[15-16],进一步的临床研究表明该核心蛋白在 VTE 早期诊断和 VTE 高危人群风险评估中有一定的价值,其中整合素 β2、β3 升高预示着 VTE 高发风险[17-19]。本研究在内科住院老年患者高危因素基础上进一步评估整合素 β1、β2、β3 亚单位表达水平,将 β2 和/或 β3 升高的患者列为高危人群。研究表明,给予小剂量华法林预防性抗凝治疗后整合素 β3 亚单位水平明显降低。

VTE 预防有机械性预防措施和药物性预防,机械性预防对 VTE 有效的证据仍不足,仅适用于药物性预防有禁忌证或者药物预防有高风险者。VTE 预防药物主要包括低分子量肝素(LMWH)、普通肝素(UFH)和维生素 K 拮抗剂(华法林)等。前者由于需要频繁注射给患者带来一定不便,华法林则由于出血的风险而限制了其在老年患者中的应用。本研究采用小剂量华法林 1~3 mg(维持 INR 为 1.5~2.0),预防老年内科住院患者 VTE 的发生,随访 28 d结果表明,VTE 发生率明显降低,用药期间无严重出血事件发生。提示小剂量华法林钠用于老年 VTE 高危人群预防有效且相对安全。本研究为单中心、小样本研究,研究结果有一定局限性,仍需进一步大样本多中心研究证实。

【参考文献】

[1] SANDLER D A, MARTIN J F. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? [J]. J R Soc Med, 1989,82(4): 203-205.

[2] LINDBLAD B, STERNBY N H, BERGQVIST D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years[J]. BMJ, 1991,302(6778): 709-711.

[3] Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. international consensus statement(guidelines according to scientific evidence)[J]. Int Angiol, 2006,25(2): 101-161.

[4] CLAGETT G P, ANDERSON F A Jr, HEIT J, et al. Prevention of venous thromboembolism[J]. Chest, 1995,108(4): 312S-334S.

[5] KAHN S R, LIM W, DUNN A S, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012,141(2Suppl): e195S-e226S.

[6] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2016,149(2): 315-352.

[7] 李小鹰,樊瑾,程友琴,等.老年急症内科住院病人静脉血栓栓塞的患病率高但预防治疗率低[J].中华医学杂志,2009,89(2): 137.

[8] HEIT J A, SPENCER F A, WHITE R H. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016,41(1): 3-14.

[9] ALIKHAN R, PETERS F, WILMOTT R, et al. Fatal pulmonary embolism inhospitalised patients: a necropsy review[J]. J Clin Pathol, 2004,57(12): 1254-1257.

[10] GEERTS W H, PINEO G F, HEIT J A, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy [J]. Chest, 2004,126(3Suppl): 338S-400S.

[11] SAMAMA M M, COHEN A T, DARMON J Y, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group[J]. N Engl J Med, 1999, 341(11): 793-800.

[12] LEIZOROVICZ A, MISMETTI P. Preventing venous thromboembolism in medical patients[J]. Circulation, 2004,110(24Suppl 1): IV13-IV19.

[13] COHEN A T, DAVIDSON B L, GALLUS A S, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial[J]. BMJ, 2006,332(7537): 325-329.

(下转第 440 页)

parison of iodixanol and iohexol in patients undergoing intravenous pyelography: a prospective controlled study [J]. Ren Fail, 2009,31(3): 181-188.

[7] PICCOTTI K, GUIDA D, CARBONETTI F, et al. Comparison of diagnostic quality in hysterosalpingography between iodinated non-ionic contrast media with low and high osmolarity[J]. Clin Ter, 2015,166(2): e91-e97.

[8] LIU Y X, LIU Y, XU J M, et al. Color Doppler ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of lacrimal apparatus tumors[J]. Oncol Lett, 2018,16(2): 2215-2220.

[9] SALEH G M, GAUBA V, TSANGARIS P, et al. Digital subtraction dacryocystography and syringing in the management of Epiphora[J]. Orbit, 2007,26(4): 249-253.

[10] ALI M J, VYAKARANAM A R, RAO J E, et al. Iodine-131 therapy and lacrimal drainage system toxicity: nasal localization studies using whole body nuclear scintigraphy and SPECT-CT[J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2017,33(1): 13-16.

[11] ALI M J, SINGH S, NAIK M N, et al. Interactive navigation-guided ophthalmic plastic surgery: the utility of 3D CT-DCG-guided dacryolocalization in secondary acquired lacrimal duct obstructions[J]. Clin Ophthalmol, 2017,11: 127-133.

[12] 司建荣,张雅丽.健康人闭眼状态下泪道结构及泪液引流的核磁共振成像特点[J].中华眼科杂志, 2018,54(3): 205-211.

[13] PAVLIDIS M, STUPP T, GRENZEBACH U, et al. Ultrasonic visualization of the effect of blinking on the lacrimal pump mechanism[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005,243(3): 228-234.

[14] MANFRÈ L, DE MARIA M, TODARO E, et al. MR dacryocystography: comparison with dacryocystography and CT dacryocystography[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2000,21(6): 1145-1150.

[15] 王婷婷,陶海.泪道CT检查的研究进展[J].眼科新进展,2012,32(4): 397-400.

[16] CALDEMEYER K S, STOCKBERGER S M Jr, BRODERICK L S. Topical contrast-enhanced CT and MR dacryocystography: imaging the lacrimal drainage apparatus of healthy volunteers[J]. AJR Am J Roentgenol, 1998,171(6): 1501-1504.

[17] MUNK P L, BURHENNE L W, BUFFAM F V, et al. Dacryocystography: comparison of water-soluble and oil-based contrast agents[J]. Radiology, 1989,173(3): 827-830.

[18] 王敏杰,萧毅,田建明,等.CT泪道造影方法研究(附36例分析)[J].放射学实践,2006,21(6): 620-622.

[19] 张春晓,高宇.碘化油与76%复方泛影葡胺在CT泪道造影中的应用价值探讨[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(98): 132.

[20] 廖桂仪,邱颖萍,张娟,等.新型可舒缩泪道支架的制备及其力学性能研究[J].同济大学学报(医学版),2018,39(6): 113-117.

[21] 陈冉冉,毕燕龙.3D打印在眼科中的应用[J].同济大学学报(医学版),2016,37(5): 119-123.

(上接第435页)

[14] 邬美花, 李志强, 傅咏华, 等. 专人随访管理对心房颤动患者华法林抗凝达标的影响[J]. 同济大学学报(医学版), 2016,37(3): 101-106.

[15] WANG L M, DUAN Q L, YANG F, et al. Activation of circulated immune cells and inflammatory immune adherence are involved in the whole process of acute venous thrombosis[J]. Int J Clin Exp Med, 2014,7(3): 566-572.

[16] XIE Y, DUAN Q L, WANG L M, et al. Genomic characteristics of adhesion molecules in patients with symptomatic pulmonary embolism[J]. Mol Med Rep, 2012,6(3): 585-590.

[17] SONG Y L, YANG F, WANG L M, et al. Increased expressions of integrin subunit β1, β2 and β3 in patients with venous thromboembolism: new markers for venous thromboembolism[J]. Int J Clin Exp Med, 2014,7(9): 2578-2584.

[18] SONG Y L, WANG L M, YANG F, et al. Increased expressions of integrin subunit β1, β2 and β3 in patients with acute infection[J]. Int J Med Sci, 2015,12(8): 639-643.

[19] DUAN Q L, WANG L M, YANG F, et al. Internal relationship between symptomatic venous thromboembolism and risk factors: up-regulation of integrin β1, β2 and β3 levels[J]. Am J Transl Res, 2015,7(3): 624-631.