

- [8] 张丽,单鸣秋,包贝华,等.面向中药产业国际化发展需求的中药分析课程教学改革探讨[J].时珍国医国药,2018,29(5):1212-1214.
- [9] 周洲,夏志兰,陆英,等.现代教育技术在中药专业课程教学中的应用[J].教育教学论坛,2018(49):74-75.
- [10] 张子龙,马长华,窦津晶,等.中药学专业教育教学发展60年回顾与思考[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(8):130-133.
- [11] 马新飞,吴启南,洪骏,等.中药学学科建设和专业人才培养的思考[J].药学教育,2014,30(5):29-33.
- [12] 刘冰.“健康中国”背景下中药学类专业教育研究[J].科技资讯,2019,17(13):237-238.
- [13] 别敦荣.论高等教育内涵式发展[J].中国高教研究,2018(6):6-14.
- [14] 周蓓.互联网+背景下中药学课程思政教育探索[J].广西中医药大学学报,2018,21(4):138-139.
- [15] 叶喜德,祝婧,彭巧珍,等.传承中药炮制技术对中医药教育发展的影响[J].中国医药导报,2018,15(30):123-126.
- [16] 李晓华,贡济宇,黄晓巍,等.高校中药学专业大学生创新能力培养模式[J].长春中医药大学学报,2017,33(4):653-655.
- [17] 王少媛.面向2030:高等教育体系现代化的内涵特征与建设策略[J].黑龙江高教研究,2017(11):19-23.
- [18] 高静,张丽,唐于平,等.基于内涵式发展的中药学研究生教育培养体系改革与探索[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(5):14-17.
- [19] 王捷,郭宏伟,刘夏,等.医药教育和中药产业协同发展的深层思考[J].中国医药导报,2017,14(4):118-122.

(收稿日期:2019-05-06,修回日期:2019-06-27)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.09.052

◇ 药物警戒 ◇

华法林致肺、消化道出血 1 例

殷悦轩¹, 刘子琦¹, 韩艳丽², 郭煜¹作者单位:¹山东中医药大学第二临床医学院, 山东 济南 250014;²山东中医药大学第二附属医院心血管内科, 山东 济南 250001

通信作者:韩艳丽,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为冠心病介入治疗、常见心血管疾病及危急重症的救治,E-mail:hy187255@126.com

摘要:目的 总结 1 例左心室附壁血栓病人因服用华法林不当导致肺、消化道出血的诊疗过程,探讨华法林钠片抗凝治疗过程的个体化剂量、不良反应及依从性等问题。**方法** 回顾性分析 2019 年 6 月山东中医药大学第二附属医院心内科收治的 1 例因左心室附壁血栓过量服用华法林导致肺、消化道出血的病人临床资料,探讨其安全性。**结果** 给予该病人强心利尿、纠正贫血、抗感染等对症治疗,应用维生素 K1 注射液(VitK1)治疗 3 d 后,国际标准化比值由 19.07 降至 1.04,病人凝血功能恢复正常,出院后随访 3 月余,病人未再出现相关并发症。**结论** 华法林钠片的临床应用存在较大的个体差异,容易受到诸多因素的影响,医务工作者应密切监测病人国际标准化比值,及时调整华法林的剂量,保证抗凝治疗的效用与安全。

关键词:华法林/副作用; 维生素 K1; 出血; 左心室附壁血栓; 国际标准化比值

Warfarin-induced pulmonary and digestive tract hemorrhage: a case report

YIN Yuexuan¹, LIU Ziqi¹, HAN Yanli², GUO Yu¹

*Author Affiliations:*¹The second Clinical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China;²Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250001, China

Abstract: Objective To summarize the process of diagnosis and treatment of pulmonary and gastrointestinal hemorrhage in a patient with left ventricular mural thrombus due to improper administration of warfarin, and explore the individualized dosage, adverse reactions and compliance of warfarin sodium tablets during anticoagulant therapy. **Methods** The patient's clinical data were analyzed retrospectively, who with pulmonary and gastrointestinal hemorrhage caused by excessive administration of warfarin due to left ventricular wall thrombus, was once treated in the department of cardiology of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine in June 2019, and its safety was explored. **Results** The patient was given symptomatic treatments such as cardiogenic diuresis, anemia correction, and anti-infection. After 3 days of treatment with vitamin K1 injection (VitK1), the international normalized ratio (INR) dropped from 19.07 to 1.04, and the patient's coagulation function returned to normal. The patient was followed up for more than 3 months after discharge, related complications have not recurred. **Conclusion**

The clinical application of warfarin sodium tablets has large individual differences, and is easily affected by many factors. Medical workers should closely monitor the international normalized ratio (INR) of patients and adjust the dosage of warfarin in time to ensure the effectiveness and safety of anticoagulant therapy.

Key words: Warfarin/adverse effects; Vitamin K 1; Bleeding; Left ventricular mural thrombus; INR

左心室附壁血栓(left ventricular mural thrombus, LVT)是心肌梗死后的并发症之一,多以心尖部最为常见^[1-2]。其形成机制较为复杂,目前认为与心肌的损伤、血流动力学障碍和血液高凝状态有关^[3-5],LVT自溶、钙化、机化及脱落的结局中,血栓脱落容易造成脑、肾或四肢等动脉栓塞的严重后果,有着较高的致残率和病死率^[6-7],目前,华法林是治疗LVT最常用的药物。华法林是双香豆素衍生物,在体内可拮抗维生素K从而抑制凝血因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)的合成,但其对血液中已经存在的凝血因子没有拮抗作用,因此,华法林药效须在体内凝血因子消耗后才会显现^[8]。华法林作为口服抗凝最常用的药物,临床主要用于预防和治疗心房纤颤、心肌梗死、心瓣膜疾病等各种原因引起的血栓栓塞性疾病,但其易受遗传、药物、食物等诸多因素的影响^[9-11],剂量个体化差异较大,过量则易导致机体出血,临床使用需要密切监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。本研究就1例病人口服华法林治疗LVT过程中出现肺、消化道出血进行如下报告,旨在为临床安全用药提供相关参考。

1 病例资料

男,56岁,主因“阵发性胸闷、胸痛9年,加重伴咳嗽7 d”于2019年6月13日至山东中医药大学第二附属医院心内科就诊。病人2010年因“冠心病,急性心肌梗死”行冠状动脉造影+支架术,置入支架2枚;2011年口服阿司匹林出现胃肠道出血症状停用阿司匹林;2014年再次因心胸憋闷疼痛行冠状动脉造影+支架术,置入支架1枚,术后继续口服药物治疗;2017年9月、10月因心胸憋闷疼痛住院行药物治疗,出院后未按医嘱坚持服药;2018年3月及9月再次因心胸憋闷、疼痛住院行药物治疗,病情缓解后出院,1月前自行停药,仅口服“芪苈强心胶囊”治疗。2018年1月心脏彩超提示心尖部附壁血栓(39.83 mm×10.84 mm×44.34 mm),未系统治疗。入院前3 d出现痰中带血,伴发热,体温最高时38.8℃,胸闷憋气加重,伴心悸,尿少,下肢浮肿,夜间不能平卧,有时伴鼻出血。

入院查体:体温36.5℃,脉搏103次/分,呼吸18次/分,血压101/70 mmHg。精神差,憋喘貌,周身遍布红色斑丘疹,部分覆盖白色皮屑,双小腿遍布大

块红斑,皮肤增厚。口唇紫绀,听诊双肺呼吸音粗,双中下肺可闻及散在干湿啰音,心界左侧扩大,心率101次/分,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软,肝剑突下6 cm,肋下4 cm,双下肢重度水肿,双侧足背动脉搏动弱。入院诊断:(1)冠心病,冠状动脉支架置入后状态,陈旧性心肌梗死,心功能Ⅳ级;(2)高血压3级;(3)高胆固醇血症;(4)肺部感染。

入院后给予口服沙库巴曲缬沙坦钠片25 mg,1天2次;盐酸依伐布雷定片5 mg,1天2次;盐酸曲美他嗪缓释片35 mg,1天2次;单硝酸异山梨酯缓释片30 mg,每晚1次;螺内酯片20 mg,1天1次;呋塞米片20 mg,1天2次;地高辛片0.125 mg,1天1次;琥珀酸美托洛尔缓释片23.75 mg,1天1次;雷贝拉唑钠肠溶胶囊20 mg,1天1次;氯化钾缓释片0.5 g,1天3次;孟鲁斯特钠片10 mg,每晚1次;极化液(5%葡萄糖注射液250 mL+氯化钾注射液0.5 g+胰岛素注射液4 U+注射用环磷腺苷葡胺180 mg)每天静滴,注射用头孢米诺钠2 g,静滴,1天2次;注射用益气复脉2.6 g,每天静滴;去乙酰毛花苷注射液0.2 mg,1次静脉注射;呋塞米注射液40 mg,1次静脉注射。入院当天实验室检查示,血红蛋白107 g/L、血小板计数 $181 \times 10^9/L$,总胆红素轻微升高,其他肝、肾功能未有明显异常,C反应蛋白52.9 mg/L、超敏C反应蛋白29.79 mg/L、铁 $6.3 \mu\text{mol/L}$,凝血系列:凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间无法测出,凝血酶时间19.3 s。为分析出血原因,医生询问病人病情和用药史,病人否认近期服用任何其他药物。请血液科会诊,排查出血原因。血液科会诊建议停用活血、改善微循环等药物,复查并完善化验检查。入院第2天,体温36.2℃,脉搏80次/分,呼吸19次/分,血压100/69 mmHg。病人痰中带血,尿常规示红细胞9.24个/微升、尿胆元(+),尿微量白蛋白40 mg/L,胸部平扫示:双肺弥漫片絮状及磨玻璃影,部分病灶内见实变影,边界不清。结合临床,考虑双肺炎性病变并肺泡积血(图1)。

病人心衰症状较重,血压较低,给予强心、利尿等对症治疗。入院第3、4天,脉搏90次/分,血压96/53 mmHg。心脏彩超示:缺血性心肌病、心脏四腔扩大、主动脉瓣钙化、二尖瓣返流(中度)、三尖瓣返流

(轻度)、肺动脉高压(轻度)、左室收缩功能减退、心包积液(少量)、心尖部附壁血栓(12 mm×6 mm×8 mm),左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF) 0.17%。病人痰中仍带血,给予凝血酶冻干粉 500 U 口服。呼吸科会诊建议完善自身抗体、肿瘤标志物等化验,排查出血原因,结果均为阴性,排除肺肾综合征及血管炎。血液科会诊建议必要时输注血浆。入院第 5、6 天,复查凝血系列:凝血酶原时间 166.6 s、活化部分凝血酶时间 120.2 s、INR 19.07,血常规:白细胞总数 $10 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $387 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 108 g/L,大便隐血阳性,继续抗感染、纠正贫血治疗。期间病人出现恶心呕吐症状,呕吐物为浅咖啡色,嘱禁食、水,给予对症治疗。医生再次追问病史,嘱病人将所服药物全部带至医院,得知病人除服用“芪苈强心胶囊”之外,入院前一月余因“左心室附壁血栓”自行购买华法林钠片,未咨询临床医师,每晚 6 mg 服用至入院前 10 余天。分析该病人出血原因为华法林服用过量,立即给予维生素 K1 注射液(VitK1)10~20 mg,静脉注射,连用 3 d,继续强心利尿、补铁纠正贫血、抗感染等对症治疗。3 d 后复查凝血系列:凝血酶原时间 12.5 s、活化部分凝血酶时间 30.1 s、INR 1.04。胸部 CT 提示双肺炎性病变并肺泡积血治疗后复查较前吸收好转(图 2),停用 VitK1。

一周后复查化验:白细胞 $9.6 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $403 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 109 g/L,大便潜血试验弱阳性,凝血功能:凝血酶原时间 11.7 s、活化部分凝血酶时间 31.4 s、INR 0.98。胸部 CT 示:肺泡积血治疗后复查较前吸收好转。双肺胸膜下片絮状及磨玻璃影较前范围明显缩小,密度明显减低(图 3)。病人情况稳定,但考虑病人仍贫血,且既往有出血病史,暂不启动抗凝治疗。

出院带药(均口服):沙库巴曲缬沙坦钠片 25 mg,1 天 2 次;盐酸依伐布雷定片 2.5 mg,1 天 2 次;盐酸曲美他嗪缓释片 35 mg,1 天 2 次;螺内酯片 20 mg,1 天 1 次;呋塞米片 20 mg,1 天 2 次;雷贝拉唑钠

肠溶胶囊 20 mg,1 天 1 次。嘱病人定期复查。

2 结果

出院后随访 3 月余,病人未再出现鼻出血及其他出血迹象。复查化验:血红蛋白 138 g/L、血小板计数 $195 \times 10^9/L$,大便潜血试验阴性,凝血功能:凝血酶原时间 10.9 s、活化部分凝血酶时间 29.8 s、INR 0.91。胸部 CT 未有出血迹象(图 4)。

心脏彩超未见附壁血栓,左室内可见自发显影, LVEF 0.33%。调整用药(均口服):琥珀酸美托洛尔缓释片 11.875 mg,1 天 1 次;呋塞米片 20 mg,1 天 1 次;氯化钾缓释片 1 g,1 天 2 次;阿托伐他汀钙片 20 mg,1 天 1 次;阿司匹林肠溶片 100 mg,1 天 1 次;芪苈强心胶囊 1.2 g,1 天 3 次。

3 讨论

本研究中报道的病例是病人未咨询临床医师擅自服用大量华法林而引起的以出血为主的临床不良反应,在临床病例中因为华法林的服用剂量不当而出现不良反应问题的报道较为常见^[12-13]。华法林使用过程需长期、频繁地监测病人血 INR 值,安全窗窄,且易受诸多因素影响。

3.1 诺氏(Naranjo's)评估量表评价 据诺氏评估量表判断标准,华法林药物说明书中有出血不良反应,且有相关报道^[14](+1)、病人出血不良反应是在服用华法林后出现的(+2)、病人停药且应用维生素 K1 注射液(VitK1)后凝血功能逐渐恢复正常,即药物不良反应(ADR)得到缓解(+1)、没有其他独立因素可引起该 ADR(+2)、病人症状、血常规、凝血系列化验及肺部 CT 可视为客观证据(+1)、余问题项未知(0),总分为 7 分,关联性评价为“很可能”。

3.2 华法林的不良反应 华法林的不良反应包括出血不良反应与非出血不良反应,其中以出血最为常见,多表现为口鼻腔、皮肤黏膜、消化道、泌尿系统及颅脑等重要脏器出血。颅内出血是后果最为严重的不良反应,有极高的病死率和致残率。有研究表明,服用华法林抗凝治疗的病人中每年发生严重出血的概率为 0.4%~7.2%,其中颅内出血的发生

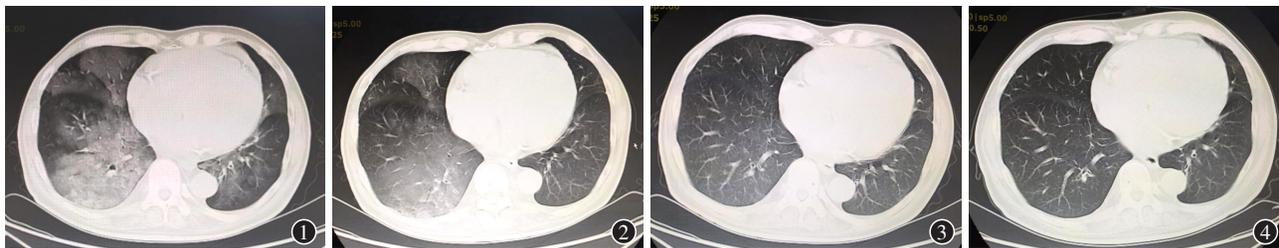


图1 左心室附壁血栓病人入院首次胸部CT:双肺弥漫片絮状及磨玻璃影,出血较严重 图2 左心室附壁血栓病人应用维生素K1注射液(VitK1)治疗后胸部CT:双肺仍见片絮状及磨玻璃影,较入院时范围缩小,密度减低 图3 左心室附壁血栓病人出院前胸部CT:双肺片絮状及磨玻璃影较前范围明显缩小,密度明显减低 图4 左心室附壁血栓病人随访胸部CT:双肺未有出血迹象

率为0.8%^[14-15]。这警示医务工作者在病人服用华法林治疗过程中应格外关注颅内出血的发生。非出血不良反应比较少见,一般包括恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状,皮肤疾病以及过敏反应等;华法林还会造成微血管病、骨质疏松、蛋白尿等罕见的不良反应^[16-18]。

3.3 影响华法林抗凝效果的因素 法林的抗凝效果容易受到其他因素的影响,其中包括病人本身遗传因素、年龄、疾病、合并用药以及饮食等方面,这就造成了不同个体之间服用华法林的剂量差异问题^[19]。

3.3.1 基因对华法林抗凝作用的影响 细胞色素P450C9 (CYP2C9)和维生素K环氧化物还原酶复合体1 (VKORC1)是影响华法林剂量的主要基因,占比华法林个体剂量差异的10%~45%^[20]。CYP2C9是华法林在肝脏代谢中的关键酶,研究证明CYP2C9突变型CYP2C9*2和CYP2C9*3均为华法林治疗30 d内过抗凝的危险因素,*HR(95%CI)*:2.48(1.56~3.96)^[21]。VKORC1是华法林体内靶向酶,会拮抗华法林的抗凝作用,其基因多态性直接影响华法林的使用剂量,且与出血不良反应密切相关^[22]。

3.3.2 合并用药对华法林抗凝作用的影响 有研究证明华法林与其他药物联合应用后抗凝效果增强或减弱^[23]。77.17%的药物(如抗凝类药肝素钠、调节血脂药阿托伐他汀、抗感染药左氧氟沙星等)会增强华法林的抗凝作用,18.90%的药物(如镇静催眠药苯巴比妥、黏膜保护剂铝碳酸镁、利尿类药呋塞米等)会减弱华法林的抗凝作用,而3.94%的药物(如抗肿瘤药环磷酰胺、激素类药甲泼尼龙、咪唑类抗甲状腺药甲巯咪唑等)既能增强,也能减弱华法林的抗凝作用^[23]。医务工作者可以开展药学服务,由药师与病人进行充分沟通,全面了解病人的用药情况,充分评估药物间相互作用,对不适当的用药进行调整,为病人提供合理的用药建议,预防药物不良事件的发生,保证病人的用药安全。

3.3.3 年龄、疾病等因素对华法林抗凝作用的影响 我国人口老龄化问题十分严峻,而老年人是华法林抗凝治疗的一大群体,年龄也是影响华法林抗凝效果的主要因素之一。老年病人身体机能较低,肝肾功能下降,一般合并其他多种疾病,又同时服用多种药物,且依从性较差,抗凝治疗中更易出现不良反应甚或严重的并发症^[24-25]。因此,医务工作者在老年病人的抗凝治疗过程中须格外注意华法林的剂量调整与凝血功能监测问题。在老年群体中开展药学服务,药师不但可以为病人解答用药问

题,包括药物剂量、贮存、不良反应等方面,而且可对病人进行用药教育与指导,提高病人用药知识与依从性,减少用药错误的发生,保证治疗的安全性。

本例病人心脏超声发现左心室心尖部附壁血栓,未在临床医师指导下自行服用华法林钠片进行抗凝治疗,但其身体状况较差,合并多种疾病,服药依从性差,发生出血不良反应就医后未及时告知服药史,延误治疗。该病人需加强自我管理意识,在医师指导下安全有效地进行药物治疗。医务人员在临床工作中需提醒病人仔细回顾用药史,以便全面了解病人具体情况,充分评估出血风险,并对病人服用华法林的情况进行监督、指导,密切监测血INR值,根据个体情况差异随时调整服用剂量,针对不良反应及时停药或更换药物,提高临床抗凝治疗的有效性与安全性^[26-27]。

4 小结

综上所述,尽管目前新型口服抗凝药物的研究和应用非常广泛,但考虑到经济和适应证等诸多问题,华法林仍然是血栓栓塞性疾病抗凝治疗药物的基石。针对华法林的个体差异化要求临床医务工作者在治疗之前要充分考虑病人的综合情况,密切监测化验指标,确保病人用药安全有效。

参考文献

- [1] ASCH FM, YURIDITSKY E, PRAKASH SK, et al. The need for standardized methods for measuring the aorta: multimodality core lab experience from the GenTAC registry [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(3): 219-226.
- [2] LEE JM, PARK JJ, JUNG HW, et al. Left ventricular thrombus and subsequent thromboembolism, comparison of anticoagulation, surgical removal, and antiplatelet agents [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(1): 73-93.
- [3] ZABCZYK M, MEUS R, MALINOWSKI KP, et al. A prothrombotic state in patients with a history of left ventricular thrombus [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(8): 1358-1363.
- [4] TAKASUGI J, YAMAGAMI H, NOGUCHI T, et al. Detection of left ventricular thrombus by cardiac magnetic resonance in embolic stroke of undetermined source [J]. *Stroke*, 2017, 48(9): 2434-2440.
- [5] ACAR Z, ZIYREK M, KORKMAZ L, et al. Mean platelet volume at admission is a determinant of left ventricular thrombus formation after primary percutaneous coronary intervention for first anterior wall myocardial infarction [J]. *Acta Cardiol*, 2014, 69(6): 603-609.
- [6] MIR JU, RAHEEL JAHANGIR J, ASFANDYAR Q, et al. Left ventricular thrombus in patients with acute anterior wall myocardial infarction [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2014, 26(4): 491-495.
- [7] ROBINSON AA, JAIN A, GENTRY M, et al. Left ventricular

- thrombi after STEMI in the primary PCI era: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 554-559.
- [8] MAZZACCARA C, CONTI V, LIGUORI R, et al. Warfarin anticoagulant therapy: a Southern Italy pharmacogenetics-based dosing model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71505. DOI: 10.1371/journal.pone.0071505.
- [9] VAZQUEZ SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions [J]. *Blood*, 2018, 132(21): 2230-2239.
- [10] LEONARD CE, BRENSINGER CM, BILKER WB, et al. Gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in concomitant users of warfarin and antihyperlipidemics [J]. *International Journal of Cardiology*, 2017, 228: 761-770.
- [11] MARTÍN-PÉREZ M, GAIST D, DE ABAJO FJ, et al. Population impact of drug interactions with warfarin: a real-world data approach[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3): 461-470.
- [12] SAHIN T, ONER U, BASER O, et al. Spontaneous bladder rupture secondary to warfarin overdose: a case report [J]. *BMC Emerg Med*, 2019, 19(1): 80.
- [13] LEVINE M, PIZON AF, PADILLA-JONES A, et al. Warfarin overdose: a 25-year experience[J]. *J Med Toxicol*, 2014, 10(2): 156-164.
- [14] LEVINE M, GOLDSTEIN JN. Bleeding complications of targeted oral anticoagulants: what is the risk? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 2014(1): 504-509.
- [15] LOPES RD, GUIMARÃES PO, KOLLS BJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy[J]. *Blood*, 2017, 129(22): 2980-2987.
- [16] CASEY J ROWE, IVAN ROBERTSON, DANIEL JAMES, et al. Warfarin-induced erythroderma [J]. *Australas J Dermatol*, 2015, 56(1): e15-e17. DOI: 10.1111/ajd.12140.
- [17] JUMEAN K, ARQOUB AA, HAWATMEH A, et al. Warfarin-induced leukocytoclastic vasculitis and proteinuria [J]. *J Family Med Prim Care*, 2016, 5(1): 160-162.
- [18] PATEL DM, PATEL MV, PATEL AD, et al. Non-uremic calciphylaxis: a rare and late adverse reaction of warfarin [J]. *Current Drug Safety*, 2019, 14(3): 246-248.
- [19] SHENDRE A, PARMAR GM, DILLON C, et al. Influence of age on warfarin dose, anticoagulation control, and risk of hemorrhage [J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(6): 588-596.
- [20] JORGENSEN AL, FITZ GERALD RJ, OYEE J, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on patient response to warfarin: a systematic review and meta-analysis [J/CD]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e44064. DOI: 10.1371/journal.pone.0044064.
- [21] YANG J, CHEN Y, LI X, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on the risk of hemorrhagic complications in warfarin-treated patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 4234-4243.
- [22] GAIKWAD T, GHOSH K, SHETTY S. VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(3): 537-544.
- [23] 赵森, 徐保利, 邹明, 等. 华法林与药物之间相互作用的研究进展 [J]. *中南药学*, 2019, 17(10): 1741-1745.
- [24] CHAN NC, EIKELBOOM JW. How I manage anticoagulant therapy in older individuals with atrial fibrillation or venous thromboembolism [J]. *Blood*, 2019, 133(21): 2269-2278.
- [25] COMORETTO RI, REA F, LUCENTEFORTE E, et al. Bleeding events attributable to concurrent use of warfarin and other medications in high-risk elderly: meta-analysis and Italian population-based investigation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(8): 1061-1070.
- [26] 许蔡艳, 曹莺, 严佳栋, 等. 临床药师用药指导下华法林的抗凝效果与安全性研究 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(12): 2475-2478.
- [27] WANG TY. Effectively initiating and maintaining anticoagulation in patients with atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2019, 139(15): 1763-1765.

(收稿日期: 2019-11-23, 修回日期: 2020-01-21)

◇ 编读往来 ◇

关于关键词标引的要求

关键词是为了文献标引工作从报告、论文中选取出来的用以表示全文主题内容信息款目的单词或术语。关键词包括叙词(主题词)和自由词两部分。主题词是专门为情报检索机构编制索引用的,它是从自然语言的主要词汇中选取后并加以规范化的词或词组;自由词是尚未规范化的词或词组。

GB/T 7713.3-2014规定,现代科技期刊都应在学术论文的摘要后面给出3~8个关键词(或叙词)。关键词的标引应按GB/T 3860—2009《文献主题标引规则》、CY/T 173—2019《学术出版规范关键词编写规则》的原则和方法,参照各种词表和工具书选取;请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中的医学主题词表(MeSH)内所列的词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。如果MeSH表中尚无相应的词,可选用直接相关的几个主题词进行组配;可根据树状结构表选用最直接的上位主题词;必要时可以将新学科、新技术中的重要术语以及文章题名的人名、地名作为关键词标出(自由词),并排列于最后;忌用泛指词。

关键词中的缩写应按MeSH表还原为全称;每个英文关键词第一个字母大写,各词汇之间用分号;中、英文关键词要相对应。

(郝希春)