2010—2019年福州市长乐区医院抗凝药物致严重药品不良反应分析

陈崇泽

福州市长乐区医院 药剂科, 福建 福州 350200

摘要: **目的** 分析福州市长乐区医院抗凝药物致严重药品不良反应的发生特点与规律, 为临床药物警戒及促进合理用药提供参考。**方法** 采用回顾性分析的方法, 收集福州市长乐区医院2010—2019年上报的135例抗凝药物引发的严重药品不良反应, 分别从性别、年龄、用药情况、给药途径和不良反应发生时间分布、累及系统-器官损害及转归等方面进行统计分析。**结果** 135例患者中男性83例(61.48%)、女性52例(38.52%), 男女比例为1.60:1; 60~89岁年龄段严重药品不良反应发生率最高; 严重药品不良反应主要发生在用药后5 d~6 m; 主要累及系统-器官损害为血小板, 出血和凝血障碍和肝损伤; 经暂停给药、剂量下调和对症处理, 治愈24例(17.78%), 好转91例(67.41%), 不详17例(12.59%), 未好转3例(2.22%)。**结论** 临床医生应重视抗凝药物严重药品不良反应的发生特点, 在应用抗凝药物时, 严密监测患者的临床症状及凝血功能、肝功能等相关指标, 以尽量降低严重药品不良反应对患者造成的损害。

关键词: 抗凝药物; 严重不良反应; 给药途径; 累及系统-器官损害; 转归

中图分类号: R926 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)10-2090-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.031

Analysis of serious adverse drug reactions caused by anticoagulant drugs in Fuzhou Changle District Hospital from 2010 to 2019

CHEN Chongze

Department of Pharmacy, Fuzhou Changle District Hospital, Fuzhou 350200, China

Abstract: Objective To analyze the occurrence characteristics and rules of serious adverse drug reactions caused by anticoagulants in Fuzhou Changle District Hospital, so as to provide reference for clinical pharmacovigilance and promoting rational use of drugs. **Methods** 135 cases of serious adverse drug reactions caused by anticoagulants reported in Fuzhou Changle District Hospital from 2010 to 2019 were analyzed in terms of gender, age, medication situation, administration route, time distribution of adverse drug reactions, system organ damage and outcome. **Results** Of the 135 patients, 83 were male (61.48%), 52 were female (38.52%), the ratio of male to female is 1.60:1, the incidence of severe adverse drug reactions was highest in the age group from 60 to 89. Severe adverse drug reactions mainly occurred from 5 days to 6 months after treatment. The main system-organ damage was platelet, bleeding and coagulation disorders, and liver injury. After suspension of administration, dose reduction and symptomatic treatment, 24 cases (17.78%) were cured, 91 cases (67.41%) were improved, 17 cases (12.59%) were unknown, and 3 cases (2.22%) were not improved. **Conclusion** Clinicians should pay attention to the occurrence characteristics of severe adverse drug reactions caused by anticoagulants. During the application of anticoagulants, patients' clinical symptoms, coagulation function, liver function and other related indicators should be closely monitored to minimize the damage caused by serious adverse drug reactions to patients.

Key words: anticoagulant drugs; serious adverse drug reactions; administration route; system-organ damage; turnover

抗凝药物是通过影响凝血过程的不同环节以阻止血液凝固, 临床主要用于防治静脉血栓形成和肺栓塞; 自20世纪40年代抗凝药首次出现以来, 其对血栓形成的防治效果有目共睹^[1], 但其应用一直伴随着较大的出血发病率和死亡率^[2-4]。随着抗凝

药物在福州市长乐区医院临床上广泛应用于多种血栓栓塞性疾病、冠心病、缺血性脑卒中、周围血管病、心脏病换瓣术后、肾病综合征、血液透析及许多外科手术等, 其本身的不良反应可能给患者造成严重的伤害。因此, 加强临床监测抗凝药物的严重药

收稿日期: 2020-02-18

第一作者: 陈崇泽, 男, 在职研究生, 副主任药师, 研究方向为医院药品不良反应监测。E-mail: chongze@126.com

品不良反应(serious adverse drug reactions, SADR)有助于提高患者用药的安全性与有效性,减少抗凝药物造成患者伤害。本研究通过总结分析福州市长乐区医院2010—2019年抗凝药物引发SADR的特点展开调查和分析,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年1月—2019年12月福州市长乐区医院收集并上报至国家药品不良反应监测系统且已被接收的有效不良反应报告,根据《新编药理学》(第17版)中抗凝血药的药品名称,提取由抗凝药物引起的SADR报告135例进行统计分析。

1.2 资料筛选

纳入标准:抗凝药物为第一怀疑用药的报告;按照ADR因果关系评价标准,筛选关联性评价为“可能”“很可能”或“肯定”的报告^[5]。

排除标准:重复提交的药品不良反应报告;按照ADR因果关系评价标准^[5],关联性评价为“可能无关”“无法评价”或“待评价”的报告;不良反应发生时间无法判断的报告。

SADR的纳入标准^[6]:(1)导致死亡;(2)危及生命;(3)致癌、致畸、致出生缺陷;(4)导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;(5)导致住院或者住院时间延长;(6)导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的。

1.3 研究方法

采用回顾性调查分析的方法对135例抗凝药物致SADR患者报告的年龄、性别、体质量、主要用药

情况、给药途径、SADR发生时间、SADR分布、累及系统-器官损害、转归等进行统计分析。

2 结果与分析

2.1 患者一般情况

135例SADR患者中男性83例(占61.48%),女性52例(占38.52%);年龄最小33岁,最大93岁,平均(72.11±12.46)岁,其中大于60岁的患者112例(占82.96%),该年龄段患者所占比例最高;体质量35~95 kg,平均体质量(60.53±9.84)kg,见表1。

表1 患者性别和年龄分布

Table 1 Sex and age distribution of patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
<50	4	6	10	7.41
50~59	11	2	13	9.63
60~69	17	9	26	19.26
70~79	29	17	46	34.07
80~89	18	17	35	25.93
≥90	4	1	5	3.70
合计/例	83	52	135	
构成比/%	61.48	38.52	100.00	100.00

2.2 主要用药情况

135例使用抗凝药物住院患者中,临床适应症:心房颤动56例(占41.48%);深静脉血栓27例(占20.00%);心脏瓣膜病19例(占14.07%);脑、肺梗死17例(占12.59%);起搏器或静脉支架植入术后15例(占11.11%);先兆流产1例(占0.74%),见表2。

表2 抗凝药物的主要用药情况

Table 2 Main use of anticoagulants

使用药品	临床适应症/例					
	心房颤动	深静脉血栓	心脏瓣膜病	脑、肺梗死	起搏器或静脉支架植入术后	先兆流产
华法林	50	10	18	3	14	0
低分子肝素钠	0	6	0	2	0	0
低分子肝素钙	0	3	0	0	0	0
那屈肝素	0	4	0	0	0	0
依诺肝素	2	3	0	2	0	0
达肝素钠	0	0	0	0	0	1
阿加曲班	0	0	0	8	0	0
达比加群	2	0	1	2	1	0
利伐沙班	2	0	0	0	0	0
阿哌沙班	0	1	0	0	0	0
合计/例	56	27	19	17	15	1
构成比/%	41.48	20.00	14.07	12.59	11.11	0.74

2.3 给药途径和SADR发生时间分布

135例病例报告共涉及4个给药途径,分别是口服、皮下注射、静脉滴注、静脉注射;其中抗凝药物通过口服给药的不良反应数量最多(77.03%),其次为皮下注射(17.04%);SADR

发生时间在5d~6m内报告数量最多(68.16%);通过口服给药时,SADR则多发生在10d~6m及1年以后;皮下注射给药时,SADR则多发生在5d以内;静脉滴注及静脉注射给药时,SADR则多发生在5d以内,见表3。

表3 给药途径和SADR发生时间分布

Table 3 Distribution of occurrence time of SADR

使用药品	给药途径	SADR发生时间/例									合计/例	构成比/%
		<60 min	1~24 h	24 h~2 d	2 d~5 d	5 d~10 d	10 d~1 m	1 m~6 m	6 m~1 y	>1 y		
华法林钠	口服	0	0	2	7	17	17	20	8	24	95	70.37
达比加群	口服	0	0	0	2	1	0	2	1	0	6	4.44
利伐沙班	口服	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	1.48
阿哌沙班	口服	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.74
低分子肝素钠	皮下注射	0	0	1	3	1	3	0	0	0	8	5.93
依诺肝素钠	皮下注射	0	0	2	2	2	1	0	0	0	7	5.19
那屈肝素钙	皮下注射	0	1	1	2	0	0	0	0	0	4	2.96
低分子肝素钙	皮下注射	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3	2.22
达肝素钠	皮下注射	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0.74
阿加曲班	静脉滴注	0	0	1	4	0	0	0	0	0	5	3.70
阿加曲班	静脉注射	0	1	1	1	0	0	0	0	0	3	2.22
合计/例		0	2	8	24	22	23	23	9	24	135	
构成比/%		0.00	1.48	5.93	17.78	16.30	17.04	17.04	6.67	17.78		100

2.4 每种药品涉及的SADR分布、累及系统-器官损害及转归

135例病例报告共涉及10种抗凝药物:华法林钠、低分子肝素钠、低分子肝素钙、阿加曲班、依诺肝素、达比加群、那屈肝素、利伐沙班、达肝素钠、阿哌沙班。其中华法林钠SADR的报告数量最多(70.37%),其引起的不良反应也相对较多,主要表现为凝血障碍、胃十二指肠溃疡伴出血、上消化道出血、脑出血等。其次是低分子肝素钠、阿加曲班。

135例病例报告共累及3个系统-器官损害,最常见的累及系统-器官损害为血小板,出血和凝血障碍,涉及SADR报告126例(93.33%);主要不良反应为凝血障碍、凝血时间延长、脑出血等,其中33.33%(42/126)属于出血性不良反应;凝血功能异常是本次研究中最常见的不良反应,共79例(58.52%),发生率最高。其次是肝损伤,涉及SADR报告8例(5.93%),其中7例为低分子肝素钠,见表4和表5。

转归情况,经暂停给药、剂量下调和对症处理,治愈24例(17.78%),好转91例(67.41%),不详17例(12.59%),未好转3例(2.22%)。

3 讨论

3.1 患者一般情况

在135例病例报告中,男性明显多于女性,二者比例为1.60:1;主要集中在60岁以上老年人,占比为82.96%。一方面可能由于老年患者患有多种疾病,在使用抗凝药物的同时还需要服用其他药物,因此,往往需要联合用药、长期用药;另一方面可能是由于年龄的增高、肝肾功能减弱、凝血因子合成减少、维生素K吸收障碍、血管的病理改变等带来的药物动力学改变^[7]。因此,临床医师在使用抗凝药物对老年患者进行治疗时,要充分考虑药物联合应用的情况,并对患者进行重点监测,发现不良反应时应及时采取应对措施。

3.2 患者主要用药情况

135例使用抗凝药物住院患者中的临床适应症以心房颤动56例(占41.48%)为主要占比;其次为深静脉血栓27例(占20.00%)、心脏瓣膜病19例(占14.07%)。此结果一方面可能与心房颤动发病年龄相关。2015年发表的1项纳入了年龄≥60岁的我国3922名自然人群的前瞻性研究显示,男性房颤患病率为2.0%,女性为1.6%;房颤患病率呈随年龄增长

表4 每种药品涉及的SADR分布
Table 4 SADR distribution for each drug

使用药品	SADR(例)	合计/例	构成比/%
华法林钠	凝血障碍(63)、胃十二指肠溃疡伴出血(5)、上消化道出血(4)、脑出血(4) 凝血时间延长(4)、牙龈出血(3)、胃肠道出血(2)、呕血(2)、黑便(2) 咯血(1)、瘀斑(1)、血小板减少加重(1)、血尿(1)、子宫出血(1)、肾血肿(1)	95	70.37
低分子肝素钠	肝酶升高(2)、肝功能异常(2)、血小板减少加重(1)、呕血(1)、血小板减少(1)、 肝功能异常加重(1)	8	5.93
阿加曲班	脑出血(2)、血小板减少(1)、咯血(1)、胃出血(1)、血压降低(1)、血尿(1)、 牙龈出血(1)	8	5.93
依诺肝素钠	凝血障碍(4)、脑出血(1)、呕血(1)、肝酶升高(1)	7	5.19
达比加群	凝血时间延长(3)、血便(1)、凝血障碍(1)、血尿(1)	6	4.44
那屈肝素钙	凝血障碍(2)、凝血酶原时间延长(1)、胃肠道出血(1)	4	2.96
低分子肝素钙	胃肠道出血(2)、血小板增多(1)	3	2.22
利伐沙班	血尿(1)、凝血时间延长(1)	2	1.48
达肝素钠	肝酶升高(1)	1	0.74
阿哌沙班	肝内淤胆型肝炎(1)	1	0.74
合计		135	100.00

表5 累及系统-器官损害的SADR分布
Table 5 Distribution of SADR involving system-organ damage

累及系统-器官	SADR(例)	合计/例	构成比/%
血小板(出血和凝血障碍)	凝血障碍(70)、凝血时间延长(8)、脑出血(7)、胃十二指肠溃疡伴出血(5)、胃肠道出血(5)、上消化道出血(4)、牙龈出血(4)、呕血(4)、血尿(4)、黑便(2)、咯血(2)、瘀斑(1)、血小板减少(2)、血小板减少加重(2)、子宫出血(1)、肾血肿(1)、血小板增多(1)、胃出血(1)、血便(1)、凝血酶原时间延长(1)	126	93.33
肝损伤	肝酶升高(4)、肝功能异常(2)、肝功能异常加重(1)、肝内淤胆型肝炎(1)	8	5.93
心血管系统损害	血压降低(1)	1	0.74
合计		135	100.00

而增加的趋势;平均随访3.8年,房颤发生率为每年4.9/1 000人^[8];另一方面心房颤动是最常见的一种心律失常,可能引起血栓、栓塞、卒中、心衰,甚至猝死,应用导管消融、华法林或新型口服抗凝药物(NOAC)治疗可明显减少血栓栓塞事件,并改善患者的预后^[9]。杨倩红等^[10]对比老年心房颤动患者抗栓治疗现状与安全性和疗效,结果显示总出血发生率华法林组为13.2%,新型口服抗凝药组为5.9%。霍礼超等^[11]采用网状Meta分析方法评价心房颤动患者使用新型口服抗凝药的治疗效果,结果显示使用华法林颅内出血发生率高于达比加群110 mg、达比加群150 mg、利伐沙班20 mg、阿哌沙班10 mg、依度沙班30 mg、依度沙班60 mg;使用华法林全因死亡率高于其他新型口服抗凝药;使用华法林胃肠道出血发生率低于利伐沙班20 mg。因此,在抗凝

治疗中应根据血栓风险、出血风险、神经功能、血清凝血指标、肾功能等个体化制定抗凝方案。

3.3 给药途径及SADR发生时间情况

135例病例报告的给药途径中,口服给药的不良反应数量最多(77.03%),其次为皮下注射(17.04%);SADR发生时间在5 d~6 m内报告数量最多(68.16%);通过口服给药时,SADR则多发生在10 d~6 m及1年以后;皮下注射给药时,SADR则多发生在5 d以内;静脉滴注及静脉注射给药时,SADR则多发生在5 d以内。提示应用抗凝药物注射剂的患者,在用药5 d内为SADR高发阶段,在此期间应加强用药监测,防止和减少SADR带来的危害。

3.4 每种药品涉及的SADR分布、累及系统-器官损害及转归情况

135例病例报告共涵盖10种抗凝药物,其中华

法林钠 SADR 的报告数量最多(70.37%),其引起的不良反应也相对较多,主要表现为凝血障碍、胃十二指肠溃疡伴出血、上消化道出血。其次是低分子肝素钠、阿加曲班。

135 例病例报告共累及 3 个系统-器官损害,最常见的累及系统-器官损害为血小板,出血和凝血障碍,涉及 SADR 报告 126 例(93.33%);主要不良反应为凝血障碍、凝血时间延长、脑出血等;其中 33.33%(42/126)属于出血性不良反应;凝血功能异常是本次研究中最常见的不良反应,共 79 例(58.52%),发生率最高。其次是肝损伤,涉及 SADR 报告 8 例(5.93%),其中 7 例为低分子肝素钠。

经暂停给药、剂量下调和对症处理,治愈 24 例(17.78%);好转 91 例(67.41%);不详 17 例(12.59%);未好转 3 例(2.22%)。

3.4.1 血小板,出血和凝血障碍 肝素类药物易诱发血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT), HIT 是 1 种少见的、严重的不良反应,本研究报告了 2 例。然而,以普通肝素(unfractionated heparin, UFH)诱发的 HIT 为主,低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)引起 HIT 的机率要低于普通肝素,其机制是患者体内对肝素和血小板 4 因子的复合物产生了免疫反应,使血小板过度激活^[12]。Qian 等^[13]也阐述了肝素诱导血小板减少和血栓形成的分子机制是有负电荷的 IgG/蛋白/肝素或 OS-HB 复合物激活了人血浆中的接触系统并产生凝血酶,凝血酶部分激活血小板,从而通过 IgG/Fc 受体 II 信号传导激活血小板。临床特征为血栓栓塞事件发生率增加、血小板被过度消耗引起的小血小板减少、血小板减少引起的出血。Koster A 等^[14]报道了阿加曲班可用于治疗心血管术后肝素诱导血小板减少症。

抗凝药物引起凝血障碍和出血为 126 例,占 93.33%,其中 33.33%(42/126)属于出血性不良反应。需要警惕的是,凝血功能异常可诱发其他器官出血,因此不能忽视凝血功能异常。

3.4.2 肝损伤 135 例病例报告中,发生肝损伤共 8 例(5.93%),其中 7 例是低分子肝素钠。赵紫楠等^[15]将低分子肝素致肝损伤分为 3 个类型,其发生时间分别为肝细胞型(5.56±2.79)d、胆汁淤积型(5.66±2.53)d,混合型(5.33±2.95)d,提示在应用该类药物的第 5~7 天,应密切监测患者的肝功能,出现肝功能异常需进行 RUCAM 表^[16]评估,并对使用该药的患者进行有关肝脏毒性的教育,早发现早治疗。

低分子肝素致肝损伤作用机制尚不明确,可能与其直接肝细胞损伤有关,引起特定的肝细胞内生物标记物(如 miR-122)泄漏到血清中引起短暂的肝细胞坏死^[17];还有可能在肝素使用之后,血清高迁移率族蛋白 1(HMGB1)的含量增加引起肝损伤^[18-19]。重症感染和高血肌酐(Scr)是低分子肝素造成肝细胞型药物性肝损伤(DILI)的不良预后因素^[15]。当患者存在重症感染和高 Scr 时,用低分子肝素需加强 DILI 特别是肝细胞型 DILI 的监测。阿哌沙班是新型的口服抗凝血药物,所致肝损伤国内未见报道。国外有相关报道,其肝损伤的机制尚不清楚,有待今后进一步研究^[20]。

3.4.3 心血管系统损害 阿加曲班是一种新型的直接凝血酶抑制药。它通过和凝血酶结合,直接抑制了凝血过程。它不仅可抑制游离的凝血酶的作用,而且可抑制与纤维蛋白结合的或与凝块结合的凝血酶的作用。临床研究表明,阿加曲班在心血管疾病的治疗中发挥重要作用,但其安全性尚不清楚^[21]。今后有必要对其进行更多地安全性研究,以保障临床用药安全。

本研究存在一定的局限性。首先,无法避免医院药品不良反应监测体系的内在缺陷,如漏报、报告中信息缺失、报告中药物与不良反应间的关系不明确等因素对本研究结果分析的影响。其次,不良反应报告的数量在一定程度上会受到上报人员积极性的影响,就可能影响抗凝药物致严重不良反应的报告率。此外,部分不良反应报告中同时存在多个抗凝药物,本研究未提取相应的报告表进行单独分析。最后,采用回顾性分析,只能表明药物与 SADR 之间有统计学关联,具有重要的提示作用,但确切的因果关系仍需要进一步的研究和评估加以确定。临床医生应重视抗凝药物 SADR 的发生特点,在应用抗凝药物时,严密监测患者的临床症状及凝血功能、肝功能等相关指标,以尽量降低 SADR 对患者造成的损害。

参考文献

- [1] 辛世杰,李璇.抗凝药物的分类与合理应用[J].中国实用外科杂志,2011,31(12):1138-1140.
- [2] Kirkilesis G I, Kakkos S K, Tsolakis I A. Editor's choice - A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2019, 57(5): 685-701.
- [3] Jansson M, Sjalander S, Sjogren V, et al. Direct

- comparisons of effectiveness and safety of treatment with Apixaban, Dabigatran and Rivaroxaban in atrial fibrillation [J]. *Thromb Res*, 2020, 185: 135-141.
- [4] 刘琪, 杜蕊. 经皮冠状动脉介入治疗围手术期患者应用不同抗凝药物致出血风险的疗效分析 [J]. *中西医结合心血管病杂志: 电子版*, 2015, 3(32): 28-29.
- [5] 郭代红, 张晓东, 刘皈阳. 医疗机构药物安全性监测 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 86-88.
- 郭代红, 张晓东, 刘皈阳. 医疗机构药物安全性监测 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 86-88.[LinkOut]
- [6] 国家食品药品监督管理局令第81号. 药品不良反应报告和监测管理办法 [S]. 2011.
- [7] 韩倩茜, 蔡伟萍, 陈敬. 老年房颤患者口服抗凝药物的临床研究进展 [J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(5): 314-316, 321.
- [8] Guo Y T, Tian Y C, Wang H, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2015, 147(1): 109-119.
- [9] 王璇璇, 俞锐敏. 心房颤动的抗凝药物研究进展 [J]. *心血管病防治知识: 学术版*, 2012(5): 36-41.
- [10] 杨倩红, 陆有为, 陆洁, 等. 老年心房颤动患者抗栓治疗现状与安全性和疗效的对比研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(12): 1281-1284.
- [11] 霍礼超, 李梦丽, 宋明惠, 等. 心房颤动患者使用新型口服抗凝药有效性和安全性的网状Meta分析 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(20): 2455-2464.
- [12] 黄震华. 肝素诱发的血小板减少症的诊断和治疗进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(1): 11-15.
- [13] Qian Y, Pan J, Zhou X D, et al. Molecular mechanism underlines heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2010, 93: 395-421.
- [14] Koster A, Hentschel T, Groman T, et al. Argatroban anticoagulation for renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia after cardiovascular surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(5): 1376-1377.
- [15] 赵紫楠, 张亚同, 胡欣. 低分子肝素治疗肺血栓栓塞症引起急性药物性肝损伤的临床特征及预后因素分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(17): 1621-1624.
- [16] Cano-Paniagua A, Amariles P, Angulo N, et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in a University Hospital from Colombia: Updated RUCAM being used for prospective causality assessment [J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(3): 501-507.
- [17] 古巧燕, 王会丰, 李敏. 急性药物性肝损伤血清miR-122与肝损伤指标相关性研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(3): 330-334.
- [18] 侯文婧. HMGB1与肝损伤相关研究进展 [J]. *中国肝脏病杂志: 电子版*, 2017, 9(2): 5-9.
- [19] 高伟东, 冯赞杰, 彭慈军, 等. 高迁移率族蛋白B1与肝缺血再灌注损伤的关系 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(3): 669-671.
- [20] Pasin F, Esteban M D P, Testa S. Apixaban-induced fatal liver injury with a cholestatic pattern: a case report and brief review of the Literature [J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 70: e17-e18.
- [21] 林霞, 陶涛涛, 陈秋月. 阿加曲班注射液联合依达拉奉注射液治疗心房颤动合并脑栓塞的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(7): 603-606.