

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.21.037

不同抗凝策略对急性多发性创伤伴下肢骨折患者 DVT 和肺栓塞发生率的影响*

菅志飞¹ 孙 维² 杨华清³ 喻 伟³ 沈小辉³

(1 湖北省十堰市国药东风总医院急症创伤外科 湖北 十堰 442000; 2 湖北省十堰市国药东风总医院急症科 湖北 十堰 442000;

3 湖北医药学院附属东风医院创伤外科 湖北 十堰 442000)

摘要 目的:探讨不同抗凝策略对急性多发性创伤伴下肢骨折患者下肢深静脉血栓(DVT)和肺栓塞发生率的影响。**方法:**将 2017 年 1 月~2017 年 12 月我院收治的 200 例急性多发性创伤伴下肢骨折患者按照随机数表法分为观察组和对照组,每组各 100 例。对照组予以低分子肝素钙,观察组予以利伐沙班。随访 1 月,比较两组患者 DVT、肺栓塞的发生情况,术前、术后 1 d、术后 5 d 血栓弹力图指标、血液流变学的变化,术中失血量、术后引流量及者用药不良反应的发生情况。**结果:**① 随访 1 月,观察组 DVT 的发生率显著低于对照组($P<0.05$),两组肺栓塞的发生率对比差异无统计学意义($P>0.05$);② 术后 1 d 时,两组 R 时间、K 时间均短于术前($P<0.05$), α 角、MA 值、中切全血粘度、低切全血粘度、血浆粘度均高于术前($P<0.05$),但两组以上指标组间对比差异无统计学意义($P>0.05$);术后 5 d 时,两组 R 时间、K 时间均长于术前 1 d 时($P<0.05$), α 角、MA 值、中切全血粘度、低切全血粘度、血浆粘度均低于术前 1 d 时($P<0.05$),且观察组以上指标改变幅度均大于对照组($P<0.05$);③ 两组术中失血量、术后引流量、不良反应发生率对比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**利伐沙班和低分子肝素钠均有利于改善急性多发性创伤伴下肢骨折患者血液流变学和凝血功能,但前者效果更佳,更有利于降低 DVT 的发生风险。

关键词:急性多发性创伤伴下肢骨折;下肢深静脉血栓;肺栓塞;抗凝

中图分类号:R683.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)21-4165-05

Effects of Different Anticoagulation Strategies on the Incidence Rates of DVT and Pulmonary Embolism in patients with Acute Multiple Trauma Complicated with Lower Limbs Fractures*

JIAN Zhi-fei¹, SUN Wei², YANG Hua-qing³, YU Wei³, SHEN Xiao-hui³

(1 Department of Emergency Trauma Surgery, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Shiyan, Hubei, 442000, China;

2 Emergency Department, Sinopharm Dongfeng General Hospital, Shiyan, Hubei, 442000, China;

3 Department of Trauma surgery, Dongfeng Hospital affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, 442000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of different anticoagulation strategies on the incidence rates of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism in patients with acute multiple trauma and lower limbs fractures. **Methods:** 200 patients with acute multiple trauma and lower limbs fractures who were treated in our hospital from January 2017 to December 2017 were divided into observation group and control group according to the random number table method, with 100 cases in each group. Control group was given low-molecular-weight heparin calcium, and observation group was given rivaroxaban. After 1 month of follow-up, the occurrence of DVT and pulmonary embolism, thrombelastogram indexes and hemorheology before operation and at 1 d and 5 d after operation, and intraoperative blood loss, postoperative drainage volume and occurrence of adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results:** At 1 month of follow-up, the incidence rate of DVT was lower in observation group was significantly lower than that in control group ($P<0.05$), and there was no significant difference in the incidence rate of pulmonary embolism between the two groups ($P>0.05$). At 1d after operation, the R time and K time in the two groups were shorter than those before operation ($P<0.05$), and the α angle, MA value and middle shear whole blood viscosity, low shear whole blood viscosity and plasma viscosity were all higher than those before operation ($P<0.05$), but there was no significant difference in the above indexes between the two groups ($P>0.05$). At 5d after operation, the R time and K time in the two groups were longer than those at 1d before operation ($P<0.05$), and the α angle, MA value and middle shear whole blood viscosity, low shear whole blood viscosity and plasma viscosity were all lower than those at 1d before operation ($P<0.05$), and the changes of above indexes in observation group were greater than those in control group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in intraoperative blood loss, postoperative drainage volume and incidence rate of adverse reactions between the two

* 基金项目:湖北省卫生计生委科研基金项目(WJ2015MB290);十堰市科技计划项目(16Y66)

作者简介:菅志飞(1982-),本科,主治医师,研究方向:创伤骨科,电话:13872777928,E-mail: 27063825@qq.com

(收稿日期:2019-04-04 接受日期:2019-04-30)

groups ($P>0.05$). **Conclusions:** Rivaroxaban and low-molecular-weight heparin sodium are beneficial to improve the hemorheology and coagulation function of patients with acute multiple trauma complicated with lower limbs fractures, but the former can more effectively reduce the risk of DVT.

Key words: Acute multiple trauma complicated with lower limbs fractures; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism; Anticoagulation

Chinese Library Classification(CLC): R683.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)21-4165-05

前言

急性多发性创伤指多发伤为单一致伤因素造成两个或两个以上解剖部位的损伤,伴下肢骨折会使患者各系统的生理功能紊乱,且影响患者活动能力,常需较长一段时间卧床休养^[1,2]。机体在遭遇严重创伤后由于应激反应、失血等因素的影响易出现凝血系统功能紊乱^[3],且下肢骨折术后长期卧床易导致血管长时间受压、下肢深静脉血栓(Deep vein thrombosis, DVT)风险增高^[4]。DVT 不仅会造成患者下肢疼痛、肿胀,延长其住院时间;若下肢血栓脱落游走到肺部还会造成急性肺栓塞或发生下肢静脉缺血坏死,严重者可威胁患者生命^[5,6]。因此,在急性多发伤伴下肢骨折患者治疗过程中,DVT 的预防十分重要。本研究选取 200 例急性多发性创伤伴下肢骨折患者作为研究对象,主要探讨了不同抗凝策略对急性多发性创伤伴下肢骨折患者 DVT 和肺栓塞发生率的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月~2017 年 12 月我院收治的 200 例急性多发性创伤伴下肢骨折患者作为研究对象。纳入标准:经影像学检查确诊下肢骨折且伴多发伤者;年龄 >18 岁者;新鲜骨折者;接受骨科手术者;知情同意;经我院伦理委员会审核通过。排除标准:陈旧性骨折;明确本组药物禁忌症者;既往 DVT 病史、血管外科手术史。采用随机数表法将所有患者分为观察组和对照组,每组各 100 例。观察组:男女分别为 45 例、55 例,年龄 33~68 岁、平均年龄(51.55 ± 11.80)岁, BMI $18\sim 24\text{ kg/m}^2$ 、平均 BMI(23.17 ± 4.61) kg/m^2 ,骨折部位:左腿 46 例、右腿 64 例,手术方式:切开复位 62 例、闭合复位 38 例。对照组:男女分别为 48 例、52 例,年龄 35~71 岁、平均年龄(51.33 ± 12.64)岁, BMI $18\sim 24\text{ kg/m}^2$ 、平均 BMI(23.48 ± 4.58) kg/m^2 ,骨折部位:左腿 44 例、右腿 66 例,手术方式:切开复位 65 例、闭合复位 35 例。两组患者的一般资料对比差异均无统计学意义($P>0.05$),具

有可比性。

1.2 治疗方法

所有患者骨科手术均由同一组临床经验丰富的骨科医生进行手术,根据患者骨折状况选择切开复位或闭合复位和固定方式。术后鼓励患者行患肢锻炼及早期下床。两组患者均于术后 12 h 时应用抗凝药物,持续治疗至术后 2 w。对照组予以低分子肝素钙(生产企业:深圳赛保尔生物药业有限公司,规格:1.0 mL: 5000 AXa 单位,批准文号:国药准字 H20060190)5000 U/次, qd, 皮下注射。观察组予以利伐沙班(生产企业:Bayer Schering Pharma AG, 规格:10 mg, 批准文号:H20100464), 10 mg/次, qd, p.o。

1.3 评估方法

术前、术后 1 d 及 5 d 时均采集患者外周静脉血,使用血栓弹力图仪(美国唯美公司生产)测定凝血反应时间(R 时间)、凝固时间(K 时间)、凝固角(α 角)、最大血块强度(MA 值)水平;使用 LB-2A PLUS 全自动血流变分析仪(天津市唐宇医疗器械科技有限公司生产)测定高切全血粘度、低切全血粘度、血浆粘度水平。

1.4 观察指标

比较两组 DVT、肺栓塞的发生率,评估两组术前、术后 1 d、术后 5 d 时血栓弹力图指标 (R 时间、K 时间、 α 角、MA 值)、血液流变学(中切全血粘度、低切全血粘度、血浆粘度),记录两组术中失血量及术后引流量、用药不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 计量数据以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行 t 检验,计数数据以[例(%)]表示,组间比较行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 DVT、肺栓塞发生率的比较

随访 1 月,观察组 DVT 的发生率显著低于对照组($P<0.05$),而两组肺栓塞的发生率对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组 DVT、肺栓塞发生率的对比[例(%)]

Table 1 Comparison of incidence rates of DVT and pulmonary embolism between the two groups [n(%)]

Groups	n	Incidence rate of DVT	Incidence rate of pulmonary embolism
Observation group	100	2(0.02)a	0(0.00)
Control group	100	9(0.09)	1(0.01)
Fisher/ χ^2	-	4.714	-
P	-	0.030	1.000

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$.

2.2 两组术前和术后血栓弹力图指标的对比

术前、术后 1 d 及 5 d 时, 两组 R 时间、K 时间、 α 角、MA 值对比差异均有统计学意义($P<0.05$); 术后 1 d 时, 两组 R 时间、K 时间均小于术前($P<0.05$), 两组 α 角、MA 值均大于术前

($P<0.05$), 两组组间对比差异无统计学意义($P>0.05$); 术后 5 d 时, 两组 R 时间、K 时间均大于术前 1 d 时($P<0.05$), α 角、MA 值均小于术前 1 d 时($P<0.05$), 观察组以上表示的改善幅度大于对照组($P<0.05$), 见表 2。

表 2 两组术前和术后凝血功能的对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of coagulation function between the two groups before and after operation ($\bar{x} \pm s$)

Groups		n	R time(min)	K time(min)	α angle($^{\circ}$)	MA value(mm)
Observation group	Before operation	100	8.54 $\pm$ 2.43	2.30 $\pm$ 0.49	47.99 $\pm$ 14.03	61.37 $\pm$ 4.44
	At 1d after operation	100	7.04 $\pm$ 1.35	2.03 $\pm$ 0.44	63.24 $\pm$ 9.41	65.80 $\pm$ 4.42
	At 5d after operation	100	9.51 $\pm$ 1.55 ^{ab}	2.46 $\pm$ 0.41 ^{ab}	56.73 $\pm$ 7.56 ^{ab}	58.04 $\pm$ 4.03 ^{ab}
F	-	-	45.863	23.546	51.283	81.934
P	-	-	0.000	0.000	0.000	0.000
Control group	Before operation	100	8.75 $\pm$ 2.01	2.25 $\pm$ 0.44	47.18 $\pm$ 16.82	61.33 $\pm$ 4.56
	At 1d after operation	100	6.72 $\pm$ 1.21	2.07 $\pm$ 0.57	62.77 $\pm$ 9.04	66.84 $\pm$ 5.50
	At 5d after operation	100	8.44 $\pm$ 1.27 ^b	2.31 $\pm$ 0.42 ^b	58.98 $\pm$ 8.23 ^b	59.80 $\pm$ 4.55 ^b
F	-	-	50.410	6.735	45.870	57.329
P	-	-	0.000	0.001	0.000	0.000

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$; compared with the same group at 1 d before operation, ^b $P<0.05$.

2.3 两组术前和术后血液流变学指标水平的对比

术前、术后 1 d 及 5 d 时, 两组中切全血粘度、低切全血粘度、血浆粘度对比差异均有统计学意义($P<0.05$); 术后 1 d 时, 两组中切全血粘度、低切全血粘度、血浆粘度均高于术前

($P<0.05$), 两组组间对比差异无统计学意义($P>0.05$); 术后 5 d 时, 两组中切全血粘度、低切全血粘度、血浆粘度均低于术前 1 d 时($P<0.05$), 观察组以上指标的降幅显著大于对照组($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组术前和术后血液流变学指标的对比($\bar{x} \pm s$, mPa·s)Table 3 Comparison of hemorheology indicators between the two groups before and after operation ($\bar{x} \pm s$, mPa·s)

Groups		n	Middle shear whole blood viscosity	Low shear whole blood viscosity	Plasma viscosity
Observation group	Before operation	100	4.44 $\pm$ 0.73	7.25 $\pm$ 0.93	1.51 $\pm$ 0.28
	At 1d after operation	100	5.42 $\pm$ 0.90	7.52 $\pm$ 0.62	1.73 $\pm$ 0.31
	At 5d after operation	100	3.23 $\pm$ 0.28 ^{ab}	5.50 $\pm$ 0.87 ^{ab}	1.32 $\pm$ 0.25 ^{ab}
F	-	-	254.014	179.838	53.291
P	-	-	0.000	0.000	0.000
Control group	Before operation	100	4.50 $\pm$ 0.61	7.38 $\pm$ 0.83	1.60 $\pm$ 0.27
	At 1d after operation	100	5.62 $\pm$ 0.93	7.66 $\pm$ 0.67	1.77 $\pm$ 0.33
	At 5d after operation	100	3.77 $\pm$ 0.38 ^b	5.92 $\pm$ 0.67 ^b	1.47 $\pm$ 0.21 ^b
F	-	-	188.570	165.047	30.058
P	-	-	0.000	0.000	0.000

Note: compared with control group, ^a $P<0.05$; compared with the same group at 1 d before operation, ^b $P<0.05$.

2.4 两组术中失血量及术后引流量的对比

两组术中失血量、术后引流量对比差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应发生率的对比

观察组牙龈出血 3 例, 对照组牙龈出血 4 例、皮肤下黏膜出血 1 例, 2 组不良反应发生率对比差异无统计学意义($P=0.718$)。

3 讨论

急性多发性创伤伴下肢骨折患者是静脉血栓栓塞症的高危人群^[7]。一方面, 机体在严重受创后呈应激状态, 凝血指标、炎症因子等均高表达, 致使血液呈高凝状态^[8]。另一方面, 高龄、周围血管病史、肥胖等其他危险因素也协同增加静脉血栓形成风险^[9]。2010 年, 英国 NICE 指南提出对于行石膏外固定的下肢创伤和骨折患者, 应使用药物预防静脉血栓栓塞的发生^[10]。但目前尚无确定的理想骨科围术期抗凝用药方案, 临床医师对于下

肢骨折后 DVT 发生风险的认识也有较多差异。下肢骨折术后患者仍有较长一段卧床休养时间, DVT 发生危险期也较长。由于抗凝药剂多需注射治疗, 因此部分患者常自行中断治疗, 干扰术后抗凝效果。已有研究阐述利伐沙班这一口服抗凝药在防

治骨折大手术后 DVT 的优势^[11,12], 但既往较少有关注多发伤患者的文献。基于此, 本研究比较了低分子肝素和利伐沙班的治疗效果, 以期改善多发伤伴下肢骨折 DVT 预防效果提供更多的有效证据。

表 4 两组术中失血量及术后引流量的对比($\bar{x} \pm s$, mL)

Table 4 Comparison of intraoperative blood loss and postoperative drainage volume between the two groups ($\bar{x} \pm s$, mL)

Groups	n	Intraoperative blood loss	Postoperative drainage
Observation group	100	225.04± 53.14	93.66± 27.88
Control group	100	219.99± 54.67	89.01± 25.22
t	-	0.662	1.237
P	-	0.509	0.218

常规凝血功能指标只能反映凝血过程中的部分环节^[13], 而血栓弹力图可连续动态地反映凝血过程, 通过对凝血因子、血小板功能、纤维蛋白原功能及纤溶过程等进行全面评估^[14]。本研究主要评估患者术前、术后 1 d 及术后 5 d 时的凝血状态, 结果显示两组患者术后 1 d 的凝血功能较术前增强。手术对凝血功能的影响较多, 包括术中失血失液造成血液成分变化、术后破坏血管内皮等^[15]。魏俊强^[16]等学者也在其论著中表示术后 1 d 时是血栓发生的高峰期, 但此时两组患者各血栓弹力图指标水平相近, 考虑与用药时间过短难以显示较大差异有关。利伐沙班和低分子肝素均能有效改善急性多发伤伴下肢骨折患者血凝状态, 但利伐沙班是直接作用于凝血系统中的 Xa 因子, 起效迅速, 抗凝作用窗口更宽, 可中断内源性和外源性凝血过程, 继而阻断凝血瀑布^[17,18]。另外, 有研究显示, 利伐沙班抗凝治疗肺栓塞, 能同时改善其凝血和血管内皮功能^[19]。

除血管内皮功能损伤和高凝状态外, 静脉血流瘀滞也是 DVT 发生的主要因素^[20]。本研究结果显示两组术后 1 d 时中切全血粘度、低切全血粘度、血浆粘度均高于术前, 与术后 1 d 时患者凝血功能变化一致, 均考虑与手术创伤导致机体应激反应有关。术后 5 d 时, 两组中切全血粘度、低切全血粘度、血浆粘度均低于术前 1 d 时, 患者血液流变学显著改善, 且观察组应用利伐沙班后改善程度优于对照组。一方面, 术后患者应激反应逐渐恢复, 另一方面, 利伐沙班和低分子肝素钠抑制机体凝血因子释放, 继而改善患者血液粘度和血液流变学。本研究数据也显示观察组 DVT 发生率低于对照组, 但 2 组肺栓塞发生率无差异, 考虑与利伐沙班对凝血功能及血液流变学的作用有关, 这与高山^[21]等学者结论一致。另外, 有研究指出血液流变学升高、血凝状态异常形成较多微型血栓等还可影响骨折愈合^[22]。因此利伐沙班良好的抗凝效果, 也有利于促进骨折愈合。

在用药安全性方面, 有相关研究显示利伐沙班起效不需要抗凝血酶 III 参与, 故不对血小板产生影响, 因此药物不良反应低于低分子肝素钠^[23]。但本研究中, 两组术中失血量、术后引流量及药物不良反应对比差异均无统计学意义。冯湧^[24]等学者报道利伐沙班在降低骨折手术后患者高凝状态、安全性方面均优于低分子肝素钙, 与本研究观点一致。杨霞等^[25]学者的数据分析研究也指出, 利伐沙班治疗 DVT 的疗效优于维生素 K 拮抗剂和肝素钙, 且不增加死亡、大出血风险。但也有部分研究得出利伐沙班与肝素钙抗凝作用等效^[26,27], 或利伐沙班与华法林等

效等结论^[28]。宫海峰^[29]等学者将 D-二聚体作为凝血功能评估指标也得出等效结论, 与本研究存在差异, 考虑可能与不同凝血功能指标的灵敏度有关。黄诚^[30]等学者的综述中亦有部分研究结果为利伐沙班与传统治疗等效, 与本研究结论存在差异, 但在临床净收益(再发症状性 DVT 和大出血)方面, 利伐沙班仍有显著优势, 具有较高临床应用价值, 本研究在用药安全性方面结论与此相同。本研究虽获得部分结论, 但仍需多中心大样本量研究以验证研究结论, 尽量排除样本量、用药时间、抗凝指标等因素干扰, 获得客观科学的研究结论。

综上所述, 利伐沙班和低分子肝素钠均有利于改善急性多发伤伴下肢骨折患者血液流变学和凝血功能, 但前者效果更佳, 更有利于降低 DVT 的发生风险。

参考文献 (References)

- [1] 张辉, 张莉. 重症多发性创伤患者血浆凝溶胶蛋白水平动态变化的预后评估价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(3): 293-296
- [2] 白祥军, 杨帆. 严重创伤 / 多发伤的综合救治 [J]. 临床急诊杂志, 2016, 17(07): 497-499
- [3] 闫晓芳, 郑润桃, 左媛. 骨折伴多发伤患者血小板计数变化与预后的关系[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(2): 305-307
- [4] 陈贞君, 方嘉阳, 邱星颖, 等. 丹参川芎嗪注射液联合盐酸氟桂利嗪预防下肢骨折术后长期卧床患者阵发性位置性眩晕及下肢深静脉血栓的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(17): 2385-2387
- [5] 郭治宇, 陆磊, 张浩. 下肢深静脉血栓并发肺栓塞的肺内血栓分布及抗凝治疗的临床观察[J]. 中华全科医学, 2017, 15(9): 1493-1495
- [6] 孙立伶, 刘永东. 下肢深静脉血栓性疾病的治疗进展[J]. 医学综述, 2017, 23(23): 4704-4708
- [7] 郭智勇, 曾庆, 宋先权, 等. 严重多发伤并继发性血小板增多症发病特征及其预后分析 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2016, 11(10): 982-984
- [8] 张培根, 衡孝来, 吴文涛, 等. 不同年龄段多发性创伤骨折患者围术期凝血及血小板功能的变化 [J]. 血栓与止血学, 2016, 22(3): 303-306
- [9] 谭晶, 孟钰童, 张里程, 等. 创伤脊柱骨折患者术后深静脉血栓形成的发病危险因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(7): 713-715
- [10] 王进, 郑欣, 宋子鉴, 等. 下肢骨折围术期抗凝治疗的研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2017, (6): 570-574
- [11] 黄永栋, 蒋卫平, 赵辉, 等. 利伐沙班和低分子肝素钙预防老年股骨粗隆间骨折术后深静脉血栓形成的效果比较[J]. 中国骨与关节

- 损伤杂志, 2016, 31(2): 134-137
- [12] 李建, 邱冰, 甄东, 等. 利伐沙班与低分子肝素钙在髌膝关节置换术后预防静脉血栓疗效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国骨与关节杂志, 2018, 7(04): 277-282
- [13] 韦敏, 钟海燕, 韩志强. 血栓弹力图在主要外科手术围手术期中的应用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(9): 712-716
- [14] 周闯, 向华, 孙林, 等. 血栓弹力图在下肢深静脉血栓与肺栓塞的应用价值[J]. 医学临床研究, 2016, 33(2): 295-297
- [15] 李东阳, 陈兴国, 王勇, 等. 凝血功能指标与创伤性骨折患者术后深静脉血栓形成的关系[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(5): 789-792
- [16] 魏俊强, 孙灏, 刘利蕊, 等. 围手术期髌部骨折患者下肢深静脉血栓发生的时间规律研究[J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(11): 991-994
- [17] 薛磊. 利伐沙班预防髌关节骨折术后下肢静脉血栓 32 例分析[J]. 人民军医, 2016, 59(12): 1309
- [18] 全力力, 黎明江, 易欣. 新型口服抗凝药利伐沙班在血栓性疾病中的应用进展[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(11): 11-14
- [19] 王光权, 李翠. 利伐沙班用于肺栓塞抗凝治疗的临床疗效及其对血管内皮功能的影响[J]. 安徽医药, 2017, 21(2): 349-352
- [20] 彭凤, 杨敏, 杨红胜, 等. 低分子肝素钠联合红花注射液预防下肢骨折术后深静脉血栓形成的临床效果 [J]. 西部医学, 2017, 29(8): 1085-1087
- [21] 高山. 利伐沙班预防髌关节置换术后下肢深静脉血栓的临床效果 [J]. 中国综合临床, 2016, 32(12): 1111-1114
- [22] 蔡三, 高丽萍, 杨李军, 等. 血流变学指标及血清学指标在骨折延迟愈合患者中的临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3517-3519
- [23] 张群. 利伐沙班与低分子肝素对下肢骨折后深静脉血栓的预防效果比较[J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 627-630
- [24] 冯湧, 马文泽, 于学超, 等. 利伐沙班和低分子肝素预防老年关节置换术后下肢深静脉血栓的比较研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 376-381
- [25] 杨霞, 董淑杰, 翟所迪. 利伐沙班治疗深静脉血栓有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(21): 1948-1952
- [26] 刘亮, 成文浩, 裴征, 等. 利伐沙班和低分子肝素预防关节镜下膝多发韧带损伤重建术后下肢深静脉血栓的前瞻性随机对照研究 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(6): 17-20
- [27] 邢贞武, 余德涛, 邢祯全, 等. 利伐沙班与低分子肝素钙预防全膝关节置换术后深静脉血栓的效果比较[J]. 中国药房, 2017, 28(23): 3247-3250
- [28] 党永康, 姜学超, 杨柳, 等. 利伐沙班在急性肺动脉栓塞介入治疗中的应用[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(10): 853-856
- [29] 宫海峰, 张成栋, 何蕾, 等. 利伐沙班与低分子肝素预防骨盆骨折术后患者下肢深静脉血栓的疗效及安全性比较[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(a02): 1350-1351
- [30] 黄诚, 李涛, 翁习生. 新型口服抗凝药治疗静脉血栓栓塞的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(04): 243-247

(上接第 4175 页)

- [17] Santangelo G. Mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: a longitudinal prospective study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21(12): 1219-1226
- [18] Chahine LM. Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings[J]. Mov Disord, 2016, 31(12): 86-94
- [19] Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes[J]. Mov Disord, 2016, 31(5): 1095-1102
- [20] Todorova A, Jenner P, Chaudhuri KR, et al. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected [J]. Pract Neurol, 2014, 14(5): 310-322
- [21] Sandoval-Rincón M, Sáenz-Farret M, Miguel-Puga A, et al. Rational Pharmacological Approaches for Cognitive Dysfunction and Depression in Parkinson's Disease[J]. Front Neurol, 2015, 6(12): 71-74
- [22] Chaudhuri KR, Sauerbier A. Parkinson disease: unravelling the non-motor mysteries of Parkinson disease [J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(12): 10-11
- [23] 金彝. 中医治疗帕金森病的现状与展望[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 11(36): 162-163
- [24] 叶青, 周洁, 袁灿兴. 滋肾平颤汤治疗帕金森病伴抑郁及睡眠障碍的效果[J]. 广东医学, 2014, 35(14): 2276-2279
- [25] 马红蕾, 任艳. 帕金森病患者睡眠障碍与认知功能障碍的相关性分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(23): 39-45