

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.27.012

低分子肝素与普通肝素对经皮冠脉介入手术的疗效和安全性的比较*

刘璟璐 宋 湘 李 阳 王 辛 李学奇[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院心内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的: 回顾性比较冠心病患者接受经皮冠脉介入(PCI)治疗时分别使用低分子量肝素(LMWH)和普通肝素(UFH)的疗效和安全性的差异。**方法:** 选择本院 2011-01 至 2012-12 接受 PCI 术患者共 200 例,根据 PCI 使用肝素不同分为 LMWH 组(n=117),UFH 组(n=83)。按常规方法,完成 PCI 术后,根据患者术中靶血管 TIMI 血流评价各组疗效,根据术中、后 72h 内出血/血肿、死亡、其他(心包填塞、胸痛、心源性休克、心脏破裂、室间隔穿孔、室速室颤、心脏骤停、阿斯发作、亚急性支架内血栓形成等)不良事件的发生率,比较各组安全性。**结果:** (1) 各组患者临床基线资料差异无统计学意义($P>0.05$)。(2) 各组患者 PCI 术中支架植入后靶血管血流改变存在统计学差异($P<0.05$),LMWH 在疗效上优于 UFH。(3) 各组间死亡发生上无统计学差异($P>0.05$),在出血/血肿及其他(心包填塞、胸痛、心源性休克、心脏破裂、室间隔穿孔、室速室颤、心脏骤停、阿斯发作、亚急性支架内血栓形成等)的发生上存在统计学差异($P<0.05$),LMWH 的不良反应少,安全性更高。**结论:** LMWH 在 PCI 术中疗效更为显著,且较 UFH 不良反应少、安全性高,更适用于 PCI 术的抗凝治疗。

关键词: 低分子肝素;普通肝素;冠状动脉介入治疗;有效性;安全性

中图分类号: R541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)27-5251-04

The Efficacy and Safety of Low Molecular Weight Heparin and Unfractionated Heparin were Compared in Patients with Coronary Heart Disease during Percutaneous Coronary Intervention*

LIU Jing-lu, SONG Xiang, LI Yang, WANG Xin, LI Xue-qi[△]

(Department of Cardiology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in patients with coronary heart disease during percutaneous coronary intervention by investigating the MACE between the percutaneous coronary intervention procedure and post percutaneous coronary intervention 72 hours. **Methods:** 200 patients with coronary heart disease who accepted percutaneous coronary intervention were investigated in this study. According to the anticoagulants, these patients were divided into LMWH subgroup(117 cases) and UFH subgroup(83 cases). According to conventional method, the MACE what happened during percutaneous coronary intervention procedure and post percutaneous coronary intervention 72 hours come from each group of patients was investigated and these statistics were analysed so that evaluate the efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin. **Results:** (1) There were no statistical significance in baseline characteristics between the each group ($P>0.05$). (2) There were statistical significance in the incidence of TIMI flow slows between the each group ($P<0.05$), low molecular weight heparin is superior to unfractionated heparin in terms of efficacy. (3) There were no statistical significance in death between the each group ($P>0.05$), but there were statistical significance in bleeding / hematoma complications, and other (pericardial tamponade, chest pain, cardiogenic shock, cardiac rupture, ventricular septal perforation, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, cardiac arrest, Aspen attack, stent thrombosis and so on) between the each group ($P<0.05$), low molecular weight heparin less adverse reactions, higher safety. **Conclusion:** Low molecular weight heparin in the percutaneous coronary intervention effect is more significant, and less than UFH adverse reactions and high safety, more suitable for percutaneous coronary intervention anticoagulant therapy.

Key words: Low molecular weight heparin; Unfractionated heparin; Coronary intervention; Efficacy; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)27-5251-04

前言

在经皮冠脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗中,抗凝是至关重要的环节,关乎支架植入的成功及术后

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81570358)

作者简介:刘璟璐(1987-),硕士研究生,住院医师,研究方向:低分子肝素与普通肝素在介入手术中疗效和安全性的比较

[△] 通讯作者:李学奇, E-mail: lixueqi@medmail.com.cn

(收稿日期:2017-03-28 接受日期:2017-04-20)

治疗。普通肝素(unfraction heparin, UFH)已在 PCI 中常规使用,但 UFH 存在生物利用度低、使用剂量不确定、抗凝效果个体差异大、使用时需实验室监测活化凝血酶原时间(APTT)以及诱导血小板减少症和易被血小板因子 4 中和等问题^[1]。随着研究的深入,临床上出现了低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH)的应用,相较于 UFH, LMWH 与血浆蛋白、与巨噬细胞及内皮细胞、与血小板及血小板因子 4 等的结合少,可降低了血小板减少症的发生率,减少骨质流失及骨质疏松的发生^[1-3];且其持续抗凝作用较强,在连续使用 5 天后仍然可以稳定地促进人组织因子途径抑制因子 (tissue factor pathway inhibitor, TFPI)释放^[45],还更容易调节使用剂量,故其临床应用和应用研究也逐渐增多。本研究回顾性分析本院临床病例资料,比较 LMWH 与 UFH 在 PCI 中的疗效及安全性差异,进一步验证 LMWH 的应用优势。

1 资料与方法

1.1 病例选择和分组

1.1.1 病例选择及分组 2011-01 至 2012-12 在本院心内科住院患者中行 PCI 术的患者共 200 例,根据 PCI 使用肝素不同分为 LMWH 组(n=117),UFH 组(n=83)。LMWH 组,男性 76 例,女性 41 例;UFH 组,男性 48 例,女性 35 例。

1.1.2 入选标准 (1)急需行 PCI 术的确诊的急性心肌梗死的患者;(2)确诊为需行择期 PCI 术的不稳定型心绞痛、陈旧性心肌梗死、亚急性期心肌梗死患者;(3)能接受规范双联抗血小板药物治疗(阿司匹林+氯吡格雷)患者。

1.1.3 排除标准 (1)长期服用华法林等抗凝药物者;(2)有出血倾向者;(3)1 个月内有内脏出血史者;(4)活动性消化性溃疡者;(5)既往脑出血史或 1 个月内有脑梗死病史者;(6)严重高血压(>180/110 mmHg)且目前没有控制者;(7)6 周内行有外科手术史者;(8)血小板计数 <100×10⁹/L 者;(9)血清肌酐 >177 μmol/L 者或正在接受血液透析治疗者;(10)术前仍处于心力衰竭心功能 IV 级状态者;(11)有 UFH 导致的血小板减少症病史者;(12)近期曾经或计划行腰穿者及有创操作者;(13)有 UFH、LMWH 或动物制品过敏史者;(14)妊娠哺乳期女性。

1.2 主要仪器和药物

1.2.1 仪器 Infinix-i/Infx8000f 数字减影血管造影 X 线机(日

本东芝公司),IE33 彩色多普勒诊断仪(Philps 医疗公司),各种支架(Partner 支架(乐普公司);Firebird 支架(微创公司);Excell 支架(吉威公司);XIENCE V 支架(Abbott 公司);Resdute 支架(Medtronic 公司))及支架配套的穿刺鞘管、造影导管、指引导丝、指引导管、预扩张球囊等。

1.2.2 药物 注射用低分子肝素钙(0.4 mL/支,美国葛兰素史克医药公司),肝素钠注射液(2 mL/支,上海第一生化药业有限公司),盐酸替罗非班氯化钠注射液(100 mL/瓶,远大医药(中国)有限公司),肠溶阿司匹林片(100 mg/片,德国拜耳医药公司),硫酸氢氯吡格雷片(75 mg/片,法国赛诺菲医药公司),瑞舒伐他汀钙片(10 mg/片,IPR 制药)等。

1.3 治疗方法

各组患者入院后根据患者具体情况给予相应冠心病常规治疗。根据患者病情行冠脉造影术及 PCI 术,UFH 组经鞘管给予 UFH 100 U/kg,需根据手术时间及术中监测到的活化的凝血时间(ACT)进行调整;LMWH 组经鞘管给予 LMWH 0.5 mg/kg。术后观察患者状态,对于多支病变、冠脉病变严重且无绝对禁忌症者可根据患者体重计算得出替罗非班的使用剂量,连续泵入 24 h;各组患者术后使用低分子肝素钙 0.4 mL(需根据患者体重或肌酐清除率调整),每日二次,皮下注射 1 周;其他药物需根据患者具体情况进行相应治疗。

1.4 疗效评价

患者靶血管在造影状态下,在使用 LMWH 或是 UFH 后 TIMI 血流的变化,予以记录统计,比较疗效。

1.5 不良事件观察

观察术中、后 72 h 内出血/血肿、死亡、心包填塞、胸痛、心源性休克、心脏破裂、室速室颤、室间隔穿孔、心脏骤停、阿斯发作、亚急性支架内血栓形成等不良事件的发生,予以记录统计,比较安全性。

1.6 统计学处理

采用 SPSS15.0 统计学软件。计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床基线资料比较(见表 1)

表 1 各组患者的临床基线资料比较

Table 1 Baseline clinical data were compared among each group

	LMWH group(n=117)	UFH group(n=83)	P
Sex(Male)(n%)	76(64.96)	48(57.83)	0.309
Sex(Female)(n%)	41(35.04)	35(42.17)	
Age(years)($\bar{x} \pm s$)	60.06±10.21	59.99±8.90	0.959
Hypertension(n%)	70(59.83)	44(53.01)	0.916
Hyperlipidemia(n%)	53(45.30)	34(40.96)	0.545
Diabetes(n%)	42(35.90)	27(32.53)	0.624
History of smoking(n%)	44(37.61)	27(32.53)	0.462
History of alcoholism(n%)	15(12.82)	15(18.07)	0.308
Heart failure(n%)	26(22.22)	25(30.12)	0.209
EF(%, $\bar{x} \pm s$)	48.1±3.7	48.0±3.7	0.793

各组患者临床基线资料差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

2.2 各组疗效比较结果(见表 2)

表 2 各组患者 PCI 术中支架植入后靶血管血流情况(n%)

Table 2 Target blood vessel flow (n%) after stent implantation in PCI patients

	LMWH group(n=117)	UFH group(n=83)	P
TIMI-I(n%)	0(0.00)	1(1.20)	0.0048
TIMI-II(n%)	3(2.56)	6(7.23)	
TIMI-III(n%)	114(97.44)	76(91.57)	

根据表 2 所示, 各组患者在 PCI 术中植入支架后血流改变存在统计学意义($P<0.05$), LMWH 组的血流减慢发生少于 UFH 组, 疗效好于 UFH 组。

2.3 各组术中及术后 72h 内不良事件比较结果(见表 3)

根据表 3 所示, 死亡的发生在各组之间无统计学差异($P>0.05$)。但是, 出血 / 血肿及其他不良事件的发生上具有统计学

差异($P<0.05$), LMWH 的不良事件的发生少于 UFH 组, 安全性更高。

表 3 各组术中及术后 72 h 不良事件比较(n%)

Table 3 Adverse events (n%) were compared between 72 and h postoperatively

	LMWH group(n=117)	UFH group(n=83)	P
Bleeding/hematoma	8(6.84)	6(7.20)	0.025
Death	3(2.56)	6(7.23)	0.118
Others*	8(6.83)	19(22.89)	0.037

*Others: pericardial tamponade, chest pain, cardiogenic shock, cardiac rupture, ventricular septal perforation, ventricular tachycardia, cardiac arrest, Ashe attack, subacute stent thrombosis, etc.

3 讨论

目前, 冠心病引起了人们的高度关注, 避免心血管事件发生的关键所在便是合理的治疗与预防^[6], 而 PCI 术已经成为被认可的治疗冠心病、改善心肌细胞供血的最好治疗方案之一。PCI 术中的重要环节就是抗凝治疗, 国内外大量资料显示 PCI 术后 24 小时内急性血栓发生率为 0.6%, 30 天内亚急性血栓的发生率为 0.5%-18.0%, PCI 术后 1 年随访因血栓性疾病导致急性心肌梗死或死亡的发生率为 15.8%^[7]。介入治疗血栓出现的风险已被明确证实会严重影响治疗依从性及临床疗效^[8]。Yusuf^[9]等研究发现减少术中出血就能减少远期病死率与发病率。手术治疗的疗效和患者术后预后的改善取决于围术期抗凝治疗的疗效^[14], 所以抗凝药物的选取应用显得尤为重要, 抗凝药物必须既要保有不错的疗效还要减少出血风险, 具有安全性。

UFH 是一种不同长度的硫酸粘多糖组成的异源性混合物, 分子量大, 其结构中的五聚糖可做介导作用结合抗凝血酶, 结合后会增强抗凝血酶 Xa 的亲合力, 降低 Xa 活性抑制凝血酶瀑布^[10], 与此同时 UFH 还可和凝血酶结合抑制住 IIa 因子, 所以同时具备了抗 Xa 和抗 IIa 的活性^[11], UFH 经解聚制备而形成一类分子量较小的肝素即为 LMWH, LMWH 也具有抗 Xa 和抗 IIa 活性的作用, 但抑制 IIa 因子需要较长分子, 而 LMWH 分子量小且分布范围狭窄, 所以抑制作用相对较弱, 与血浆蛋白及内皮细胞结合力低, 基于这种特殊的化学结构, LMWH 在很好地完成抗凝作用的同时也降低了出血等风险, 安全性更高。LMWH 疗效确切还可降低出血风险, 在临床中具有显著的抗凝作用和较高安全性, 并且近年来在溶栓方面的应用逐渐得到了大家的认可^[12]。

现在许多学者通过研究发现 LMWH 相比于 UFH 疗效更为显著^[13]。根据相关研究证明, 对冠心病患者 86 例进行分组研究, 各组采取股动脉穿刺部平均压迫止血时间及穿刺局部血肿发生率比较和观察术后不良心血管事件的发生率比较, 差异都具有统计学意义($P<0.05$), 其认为 LMWH 在介入手术中是一种有效的治疗方法^[14], 并且也可以很好的保证安全性。国内学者^[15]以 100 例患者为研究对象, LMWH 组的治愈率、满意率分别为 95.6%与 97.5%, 未见不良反应及未见复发, LMWH 组的临床疗效优于 UFH 组, 并且相关学者经对照研究证实, 联合 LMWH 组的临床症状改善率高于常规组, 不良反应发生率低于常规组, 疗效具有明显优势。Mitrovska^[16]等研究发现应用 LMWH 可以减少非 ST 段抬高性急性冠状动脉综合征患者缺血事件的发生, 在心绞痛再发生、心肌梗死、心力衰竭、脑血管事件、死亡发生方面低分子肝素明显优于普通肝素。多位学者的研究结果显示^[17-20], 低分子肝素治疗不稳定型心绞痛临床疗效明显, 可减少心绞痛发作次数并缩短持续时间。

本试验中在临床基线资料无统计学差异的情况下, 关于二者疗效的比较以 TIMI 血流的改变作为比较指标, 正常血流我们评定为 TIMI-III 级, 如出现 TIMI-II 级或是 TIMI-I 级的情况, 血流减慢显著, 说明抗凝药物的疗效不好不能有效抑制血栓形成, 以此评价疗效的不同, 实验结果显示, 二组是存在统计学差异的, LMWH 的疗效要好于 UFH, 在血流减慢事件的发生上少于 UFH, 这是因为在使用支架治疗时, 因为异物的植入会损伤血管内皮细胞进而使血流减慢甚至血栓形成, LMWH 在血栓形成过程中抑制 Xa 与 IIa 的活性, 应用 LMWH 对血栓形成进行有效抑制, 从而抑制凝血因子在血栓形成过程中的触发及催化作用, 将溶解过程间接加速, 进而避免形成冠状动脉内

血栓形成^[21],不仅如此,LMWH 还可作用于内皮细胞影响其分泌 NO 等物质的能力,减少氧自由基的生成,保护内皮细胞^[22],在这种意义上 LMWH 还可以保护内皮细胞,这样 LMWH 不仅减少了血栓的发生还抑制住血栓的形成,这种双重的作用下使得 LMWH 在抗栓过程中取得更好的效果。

在取得令人满意的疗效时安全性的问题也随之而来,本研究同时也针对这个问题进行了比较,大量抗凝药物的应用其不良后果便是出血等问题,在出血方面 LMWH 的发生少于 UFH,有统计学意义,说明 LMWH 出血少更为安全,而在可能由于使用抗凝药物引起的死亡及相关并发症的发生的比较中,LMWH 的统计结果也好于 UFH。这是因为在测定范围内,LMWH 相对分子量低,抗凝活性降低而抗栓作用增强^[23],由于 LMWH 的抗凝活性降低致使出血倾向明显减小,安全性及治疗的靶向性更强,更为适用于 PCI 术中。

综上所述,低分子量肝素因其特殊的化学结构相较于普通肝素而言可以更好的完成抗凝工作,同时可以减少不良并发症的发生,低分子量肝素相比普通肝素在冠脉介入治疗中具有更好的疗效^[24],而且在使用低分子量肝素时不需要实验室监测,这样不仅减少了临床工作上的繁琐,也减少了患者的负担。低分子量肝素具备的抗凝作用以及较高的生物利用度和良好的预期剂量反应都使其在急性冠脉综合征的临床治疗中被广泛应用^[25],低分子量肝素应用于介入手术中,具有显著的疗效和安全性,且较普通肝素不良反应少、安全性高,更适用于 PCI 术的治疗。

参考文献(References)

- [1] Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low molecular weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety [J]. Chest, 1998, 114(5 Suppl): S489-S510
- [2] Eikelboom JW, Hankey GJ. Low molecular weight heparins and heparinoids[J]. Med J Aust, 2002, 177(7): 379-383
- [3] 刘泽霖,贺石林,李家增.血栓性疾病的诊断与治疗[M].第二版.北京:人民出版社,2006,165(12): 364-369
Liu Ze-lin, He Shi-lin, Li Jia-zeng. Diagnosis and treatment of thrombotic diseases [M]. Second edition. Beijing: People's Publishing House, 2006, 165(12): 364-369
- [4] Mousa SA, Fareed J, Iqbal O, et al. Tissue factor pathway inhibitor in thrombosis and beyond[J]. Methods Mol Med, 2004, 93(3): 133-155
- [5] Tobu M, Ma Q, Lqbal O, et al. Comparative tissue factor pathway inhibitor release potential of heparins [J]. Clin Appl Thromb Haemost, 2005, 11(1): 37-47
- [6] 贾增法.国产氯吡格雷联合低分子肝素钠治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J].河北医药, 2012, 34(20): 3067-3068
Jia Zeng-fa. Effect of domestic clopidogrel combined with low molecular weight heparin on unstable angina pectoris [J]. Hebei Medical Journal, 2012, 34(20): 3067-3068
- [7] 冯剑,李志芳,张顺涛.冠心病介入治疗围手术期的抗栓治疗进展[J].中国医疗前沿,2008, 3(15): 37-38
Feng Jian, Li Zhi-fang, Zhang Shun-tao. Prevention of antithrombotic therapy in perioperative period of interventional treatment of coronary heart disease[J]. China Medical Journal, 2008, 3(15): 37-38
- [8] 梁滨.低分子肝素在冠心病介入治疗中应用的安全性与有效性研究[J].中国现代药物应用, 2010, 4(11): 135-136
Liang Bin. Study on the safety and efficacy of low molecular weight heparin in the interventional treatment of coronary heart disease[J]. China Modern Drug Application, 2010, 4 (11): 135-136
- [9] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial[J]. JAMA, 2006, 295(13): 1519-1530
- [10] 李先楠,胡永仓,李荣成,等.低分子肝素在冠心病介入治疗中的疗效研究[J].中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(15): 59-60
Li Xian-nan, Hu Yong-cang, Li Rong-cheng, et al. Effects of low molecular weight heparin on interventional therapy of coronary heart disease[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardiovascular Diseases, 2015, 3(15): 59-60
- [11] 陈桂霞.低分子肝素在冠心病介入治疗中的临床应用价值[J].转化医学电子杂志, 2015, 47(6): 47-49
Chen Gui-xia. Clinical Application Value of Low Molecular Weight Heparin in Interventional Therapy of Coronary Heart Disease [J]. Transformed Medical Journal, 2015, 47(6): 47-49
- [12] 熊炜燊.联合治疗方法治疗老年不稳定心绞痛的效果比较研究[J].中国医药指南, 2013, 25(16): 531-532
Xiong Wei-shen. Study on the effect of combined therapy in the treatment of senile unstable angina [J]. Chinese Journal of Medical Science, 2013, 25(16): 531-532
- [13] 王晓晨,许邦龙,胡章乐,等.冠心病 PCI 围术期使用磺达肝癸钠的临床分析[J].山东医药, 2012, 52(28): 83-84
Wang Xiao-chen, Xu Bang-long, Hu Zhang-le, et al. Clinical analysis of perioperative use of fondaparinux sodium in coronary heart disease [J]. Shandong Medical Journal, 2012, 52(28): 83-84
- [14] 左奇伟.低分子肝素在冠心病介入治疗中的临床疗效研究[J].中国医药导报, 2012, 9(15): 61-62
Zuo Qi-wei. Study on the clinical efficacy of low molecular weight heparin in the interventional treatment of coronary heart disease[J]. Chinese Journal of Medical Guide, 2012, 9(15): 61-62
- [15] 赵小东,刘新梅.氯吡格雷联合地尔硫卓、低分子肝素钙治疗不稳定型心绞痛的临床研究与应用[J].世界最新医学信息文摘, 2015, 86(05): 87-88
Zhao Xiao-dong, Liu Xin-mei. Clinical study and application of clopidogrel combined with diltiazem and low molecular weight heparin calcium in the treatment of unstable angina [J]. New World Medical Information Digest, 2015, 86(05): 87-88
- [16] Mitrovska S, Jovanova S. Low-molecular weight heparin in the treatment of acute coronary syndromes without ST segment elevation[J]. Bratisl LekListy, 2009, 110(1): 45-48
- [17] 陈国鼎,颜民伟,邹怡,等.单硝酸异山梨酯联合低分子肝素治疗不稳定型心绞痛的疗效[J].中国老年学杂志, 2012, 32(3): 603-604
Chen Guo-ding, Yan Min-wei, Zou Yi, et al. Effect of isosorbide mononitrate combined with low molecular weight heparin on unstable angina pectoris [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32 (3): 603-604

- Control, 2016, 23(4): 338-346
- [13] Korasidis S, Menna C, Andreotti C, et al. Lymph node dissection after pulmonary resection for lung cancer: a mini review[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(19): 368
- [14] Jia M, Xu Y, Zhu M, et al. The P38 α rs3804451 Variant Predicts Chemotherapy Response and Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Platinum-Based Chemotherapy [J]. Transl Oncol, 2016, 9(6): 531-539
- [15] Chiriac LR. Tumor cell proliferation, proliferative index and mitotic count in lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(5): 554-556
- [16] Yano S. Combined Therapy with Targeted Drugs in Lung Cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43(4): 413-418
- [17] Santarpia M, Daffinà MG, Karachaliou N, et al. Targeted drugs in small-cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(1): 51-70
- [18] Baghdadi H, Abdel-Aziz N, Ahmed NS, et al. Ameliorating Role Exerted by Al-Hijamah in Autoimmune Diseases: Effect on Serum Autoantibodies and Inflammatory Mediators [J]. Int J Health Sci (Qassim), 2015, 9(2): 207-232
- [19] Stachow R, Küppers-Chinnow M, Scheewe S. Rehabilitation of Children and Adolescents with Chronic Skin Diseases [J]. Rehabilitation (Stuttgart), 2017, 56(2): 127-140
- [20] Francis NA, Ridd MJ, Thomas-Jones E, et al. A randomised placebo-controlled trial of oral and topical antibiotics for children with clinically infected eczema in the community: the ChildRen with Eczema, Antibiotic Management (CREAM) study[J]. Health Technol Assess, 2016, 20(19): 1-84
- [21] Uaboonkul T, Nakakes A, Ayuthaya PK. A randomized control study of the prevention of hyperpigmentation post Q-switched Nd:YAG laser treatment of Hori nevus using topical fucidic acid plus betamethasone valerate cream versus fucidic acid cream [J]. J Cosmet Laser Ther, 2012, 14(3): 145-149
- [22] Tian J, Che H, Ha D, et al. Characterization and anti-allergic effect of a polysaccharide from the flower buds of *Lonicera japonica* [J]. Carbohydr Polym, 2012, 90(4): 1642-1647
- [23] Gallo R, Paolino S, Salis A, et al. Positive patch test reaction to *Lonicera japonica* extract in a patient sensitized to formaldehyde[J]. Contact Dermatitis, 2012, 66(1): 47-49
- [24] Bol S, Caspers J, Buckingham L, et al. Responsiveness of cats (*Felidae*) to silver vine (*Actinidia polygama*), Tatarian honeysuckle (*Lonicera tatarica*), valerian (*Valeriana officinalis*) and catnip (*Nepeta cataria*) [J]. BMC Vet Res, 2017, 13(1): 70
- [25] Lee KY, Cha SM, Choi SM, et al. Antibacterial and synergistic effects of the n-BuOH fraction of *Sophora flavescens* root against oral bacteria [J]. J Oral Sci, 2017, 59(1): 77-86
- [26] Kwon HJ, Jeong JH, Lee SW, et al. In vitro anti-reovirus activity of kuraridin isolated from *Sophora flavescens* against viral replication and hemagglutination [J]. J Pharmacol Sci, 2015, 128(4): 159-169
- [27] Cai Y, Hong J. Herbal umbilicus therapy plus hot compress with salt packet for 20 cases of malignant ascites [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2016, 36(5): 497-498
- [28] Nakauchi K, Kawazoe H, Miyajima R, et al. Risk Factors for Oxaliplatin-Induced Phlebitis and Venous Pain, and Evaluation of the Preventive Effect of Preheating with a Hot Compress for Administration of Oxaliplatin [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2015, 42(11): 1397-1400

(上接第 5254 页)

- [18] 陶贵惠, 解冬梅. 低分子肝素对不稳定型心绞痛患者的疗效及护理研究[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(16): 49-51
- Tao Gui-hui, Xie Dong-mei. Effects of low molecular weight heparin on patients with unstable angina pectoris [J]. Journal of Practical Clinical Medicine, 2012, 16(16): 49-51
- [19] 顾永丽, 于锋, 葛卫红, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林和低分子肝素治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析 [J]. 安徽医药, 2013, 17(8): 1402-1404
- Gu Yong-li, Yu Feng, Ge Wei-hong, et al. Clinical analysis of clopidogrel combined with aspirin and low molecular weight heparin in the treatment of unstable angina [J]. Journal of Anhui Medicine, 2013, 17(8): 1402-1404
- [20] 吕大军. 辛伐他汀联合低分子肝素治疗不稳定型心绞痛 90 例 [J]. 中国药业, 2012, 21(19): 104-105
- Lv Da-jun. Simvastatin combined with low molecular weight heparin in the treatment of unstable angina in 90 cases [J]. Chinese Pharmaceutical Industry, 2012, 21(19): 104-105
- [21] 何志华. 辛伐他汀联合低分子肝素治疗不稳定型心绞痛 104 例 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 917
- He Zhi-hua. Simvastatin combined with low molecular weight heparin in the treatment of unstable angina in 104 cases [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 33(4): 917
- [22] 龙健, 曾智. 低分子肝素对血管内皮细胞舒张功能的影响 [J]. 心脏杂志, 2004, 16(4): 295-300
- Long Jian, Zeng Zhi. Effects of low molecular weight heparin on the function of vascular endothelial cell book [J]. Journal of Cardiology, 2004, 16(4): 295-300
- [23] 李京, 范慧红. 低分子肝素相对分子质量与抗凝活性关系研究 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(20): 1695-1701
- Li Jing, Fan Hui-hong. Study on the relationship between relative molecular mass and anticoagulant activity of low molecular weight heparin [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2007, 16(20): 1695-1701
- [24] 张志, 陶贵周, 王晓丽. 经皮冠状动脉介入治疗并发症分析 [J]. 中国实用医药, 2014, 24(04): 35-39
- Zhang Zhi, Tao Gui-zhou, Wang Xiao-li. Analysis of complications of percutaneous coronary intervention [J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2014, 24(04): 35-39
- [25] 赵炳让, 耿捷, 秦勤, 等. 低分子肝素在冠心病介入治疗中的应用 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2003, 3(1): 50-52
- Zhao Bing-rang, Geng Jie, Qin Qin, et al. Application of low molecular weight heparin in interventional therapy of coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Molecular Cardiology, 2003, 3(1): 50-52