

1例复杂性静脉血栓栓塞症合并急性肾功能不全患者的抗凝药物治疗管理^Δ

黄永佳^{1*}, 江德全², 丁玲¹, 刘洁¹, 贺小艳¹, 李小亚¹, 黄婉婷¹, 李金豆^{2#}(1. 重庆市江津区中心医院药学部, 重庆 402260; 2. 重庆市江津区中心医院胃肠外科, 重庆 402260)

中图分类号 R969.3;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)18-2274-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.18.18



摘要 目的 为复杂性静脉血栓栓塞症(VTE)合并急性肾功能不全患者的安全用药提供参考。方法 临床药师参与1例复杂性VTE合并急性肾功能不全患者的抗凝药物治疗管理,通过患者病史、实验室检查结果等,评估其属于血栓形成高危和出血高危患者;结合该患者血栓复杂程度和肾功能不全,建议其在血栓急性期(发病5~21 d)选用依诺肝素钠,随后桥接华法林口服抗凝治疗;针对该患者抗凝不达标(国际标准化比值目标范围为2~3),建议增加华法林剂量并行华法林药物基因检测,根据基因分型调整华法林剂量;同时制定抗凝监护计划,确保抗凝治疗的安全性。结果 医师采纳了临床药师的建议。患者住院抗凝治疗期间未发生出血或血栓栓塞加重等不良事件,抗凝达标,准予带药出院。结论 临床药师通过参与复杂性VTE合并急性肾功能不全患者的抗凝药物治疗管理,协助医师制定个体化抗凝方案,促进了患者抗凝治疗达标,确保了其用药安全、有效。

关键词 静脉血栓栓塞症;肾功能不全;抗凝治疗;基因分型;药学监护

Management of anticoagulant therapy in a patient with complex venous thromboembolism complicated with acute renal insufficiency

HUANG Yongjia¹, JIANG Dequan², DING Ling¹, LIU Jie¹, HE Xiaoyan¹, LI Xiaoya¹, HUANG Wanting¹, LI Jindou²(1. Dept. of Pharmacy, Central Hospital of Chongqing Jiangjin District, Chongqing 402260, China; 2. Dept. of Gastrointestinal Surgery, Central Hospital of Chongqing Jiangjin District, Chongqing 402260, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide a reference for the safe use of drugs in patients with complex venous thromboembolism (VTE) and acute renal insufficiency. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the management of anticoagulant therapy for a patient with complex VTE complicated with acute renal insufficiency, and evaluated the patient as high-risk thrombosis and bleeding based on their medical history, laboratory test results, etc.; combined with the complexity of thrombosis and renal insufficiency, clinical pharmacists suggested that enoxaparin sodium should be used in the acute stage of thrombosis (5 to 21 days after onset), and then warfarin should be adopted for oral anticoagulation treatment. Because the patient's anticoagulation was not up to the standard (the target range of the international normalized ratio was 2-3), clinical pharmacists suggested increasing the warfarin dose, detecting the warfarin metabolism genotype, and adjusting the warfarin dose according to the genotype; at the same time, clinical pharmacists developed an anticoagulation monitoring plan to ensure the safety of anticoagulation treatment. **RESULTS** Doctors had adopted all the recommendations of clinical pharmacists. The patient did not experience adverse events such as bleeding or worsening of thromboembolism during anticoagulation in the hospital. When the anticoagulation met the standards, the patient was allowed to be discharged with medication. **CONCLUSIONS** By participating in the anticoagulation treatment management of patients with complex VTE and acute renal insufficiency, clinical pharmacists have assisted doctors in formulating personalized anticoagulation plans to promote the compliance with the anticoagulation treatment standard and ensure the safety and effectiveness of medication for patients.

KEYWORDS venous thromboembolism; renal insufficiency; anticoagulant therapy; genotype; pharmaceutical monitoring

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是全球三大致死性心血管疾病之一,因起病隐匿、发生快速、致死率高而被学界称为“隐形杀手”。2021年2

月,国家卫生健康委医政医管局出台了医疗质量安全十大改进目标,其中第5个目标就是提高VTE的规范预防率,并希望通过医疗机构内多学科、多部门协作构建VTE防治体系,降低患者VTE不良事件的发生率^[1]。临床药师是VTE防治体系中不可或缺的一员,可协助医师选择适宜的抗凝药物及剂量、疗程,并充分权衡患者的血栓-出血风险,从而提高抗凝治疗的安全性和有效性^[2]。本文介绍了1例复杂性VTE合并急性肾功能不全患者的抗凝药物治疗管理方案,初步探讨了临床药师如

^Δ基金项目 重庆市临床重点专科建设项目(No.渝卫办发[2022]7号);重庆市临床药学重点专科建设项目(No.渝卫办发[2023]2号)

* 第一作者 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-47225178。E-mail:1074717950@qq.com

通信作者 主治医师,硕士。研究方向:普通外科学。电话:023-47548034。E-mail:847323002@qq.com

何通过循证医学证据来协助医师制定个体化抗凝方案并实施药学监护,以期为此类患者的安全用药提供参考。

1 病例资料

患者女性,67岁,身高160 cm,体重72 kg,于2022年2月21日因“间断呼吸困难8年余,再发伴左下肢肿痛20余天”入我院治疗。患者于2014年诊断为肺栓塞、左下肢静脉血栓形成,需长期口服华法林及其他药物(具体不详)治疗,但未定期复查,并于2021年自行停用华法林等药。2022年1月26日,患者无明显诱因出现左下肢肿痛伴活动后胸闷气促,至当地医院就诊,行肺部CT示左肺上叶少许条索影,予口服药物(具体不详)治疗十余天,症状无明显缓解,遂于2022年2月8日来我院就诊。住院期间,患者行肺部CT、血管彩超示肺栓塞、动脉粥样硬化、下肢深静脉血栓形成、左腋动脉及左下肢动脉血栓形成。行手术治疗并予依诺肝素钠抗凝后,于2022年2月19日症状好转出院,院外口服利伐沙班片。患者于2022年2月20日再发呼吸困难伴尿量减少3 d,在我院急诊科就诊后于次日收入普外科住院治疗。

患者有如下既往史:高血压8余年,收缩压最高达180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),现规律服用苯磺酸氨氯地平片,血压控制可;2014年因输注造影剂后出现急性肾功能衰竭,经对症治疗后恢复正常;2022年2月13日,接受下腔静脉滤器植入术(右侧)+经皮外周动脉球囊扩张成形术+经皮外周动脉内血栓抽吸术治疗。辅助检查结果如下:体温36.3℃,脉搏80次/min,呼吸20次/min,血压123/61 mmHg,体重指数28.13 kg/m²;心、肺等未见明显异常;D-二聚体>20.00 mg/L,凝血酶原时间23.7 s,国际标准化比值(international normalized ratio, INR)2.11,凝血酶时间21.5 s,血肌酐205.5 μmol/L,尿酸399.4 μmol/L,血钾3.36 mmol/L,超敏肌钙蛋白I 71.2 ng/L,超敏C反应蛋白12.29 mg/L,白细胞1.12×10¹⁰ L⁻¹,中性粒细胞百分比87.60%,中性粒细胞9.83×10⁹ L⁻¹;肿瘤标志物、自身免疫相关抗体未见明显异常。头颅+肺CT示双大脑半球多发腔隙性脑梗死,双侧支气管炎,双侧胸腔微量积液,心包少量积液,左肺上叶舌段少许慢性炎性病变或亚段性肺不张。床旁心脏彩超示左房增大,余房室腔不大,其余未见明显异常。

入院诊断如下:(1)呼吸困难;(2)肺栓塞;(3)下肢深静脉血栓形成;(4)下腔静脉滤器植入术后;(5)急性肾功能不全;(6)高血压3级(极高危)。

2 主要治疗经过

2022年2月21日,临床药师查房后考虑到患者反复发生血栓且肾功能较差(肌酐清除率为26.70 mL/min),建议停用利伐沙班片,改为依诺肝素钠注射液(4 000 AXaIU,皮下注射,q12 h)抗凝治疗。医师采纳该建议,并继续予苯磺酸氨氯地平片(5 mg,口服,bid)降压。同时,医师考虑到患者炎症指标(超敏C反应蛋白、白细

胞、中性粒细胞)升高且肺部CT可见感染灶,加用注射用头孢他啶他唑巴坦钠(3:1)(2.4 g,静脉滴注,q12 h)抗感染治疗,同时予护胃、补钾、改善循环等对症治疗。

2022年2月23日,患者呼吸困难症状较前稍有好转。辅助检查示C反应蛋白25.20 mg/L,D-二聚体10.50 mg/L,INR 1.33。痰涂片检查示未找到真菌。下腔静脉超声检查示考虑下腔静脉滤器血栓形成。医师继续予依诺肝素钠抗凝治疗。

2022年2月25日,患者诉腰腹部疼痛不适,查体未见明显异常。腹部CT示左肾萎缩伴囊肿可能,右肾稍肿胀且周围见渗出;生化指标检查示尿素氮3.70 mmol/L,血肌酐107.2 μmol/L,血钾3.34 mmol/L,D-二聚体3.51 mg/L,纤维蛋白原4.52 g/L,INR 1.15。鉴于目前患者病情稳定,考虑到反复血栓病史,临床药师建议长期口服华法林。医师采纳该建议,于当日加用华法林钠片(3 mg,口服,qd)+依诺肝素钠桥接治疗,待INR达标(2~3)后停用依诺肝素钠。

2022年2月28日,患者未诉胸闷、咳嗽等不适,医师停用抗感染治疗。生化指标检查示尿素氮2.63 mmol/L,血肌酐92.6 μmol/L,血钾3.45 mmol/L,D-二聚体4.86 mg/L,纤维蛋白原5.15 g/L,INR 1.30,医师继续予以当前抗凝治疗方案。

2022年3月1日,辅助检查示INR 1.18,空腹血糖11.6 mmol/L;口服葡萄糖耐量试验示2型糖尿病。因当日为华法林使用第5天,INR仍未达标,临床药师遂建议增加华法林日剂量至4.5 mg,并完善华法林药物基因检测。医师采纳该建议。

2022年3月4日,辅助检查示INR 1.26;华法林药物基因检测结果示CYP2C9 AA型、VKORC1 GA型、CYP4F2 GA型;WarfarinDosing模型拟合所得的华法林推荐日剂量为5.3 mg。临床药师充分评估患者出血风险后,建议增加华法林日剂量至6.0 mg,并加强患者出血风险监测。医师采纳该建议。

2022年3月5日,患者餐后血糖较高,医师加用阿卡波糖控制餐后血糖;患者INR仅1.63,仍未达标,医师继续予以当前抗凝治疗方案。

2022年3月8日,患者INR达标(INR 2.13),临床药师建议停用依诺肝素钠,单用华法林6.0 mg继续抗凝治疗。医师采纳该建议。

2022年3月11日,患者INR为2.65,临床药师建议调整交替服用2种剂量的华法林(4.5和6.0 mg)。医师采纳该建议。

2022年3月12日,患者病情明显好转,INR达标(INR 2.65),要求出院。医师准予出院,嘱其坚持如下治疗方案:华法林钠片(单日4.5 mg,双日6.0 mg,口服,qd)+苯磺酸氨氯地平片(5 mg,口服,qd)+阿卡波糖片(50 mg,口服,tid)+泮托拉唑钠肠溶胶囊(40 mg,口服,qd)。临床药师嘱患者出院后定期门诊监测INR,不可随意调整华法林剂量;同时注意饮食规律,避免发生食

物-药物相互作用,影响抗凝疗效和安全性。

3 抗凝药物治疗管理

根据病情描述,临床药师评估后认为,该患者需要解决的抗凝药物治疗问题主要为以下几方面:血栓形成危险因素分析、出血风险评估与干预、抗凝药物选择、抗凝目标设定以及个体化治疗药物调整。

3.1 患者血栓形成危险因素分析

该患者于2014年诊断为肺栓塞和左下肢静脉血栓形成后,长期服用华法林抗凝治疗(未规律复查且自行停药约1年),但8年间仍有间断呼吸困难,不排除反复发生VTE的可能。2022年2月8—19日住院期间,该患者完善了肿瘤标志物、抗磷脂抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、狼疮抗凝物等检查,排除了恶性肿瘤和自身免疫性疾病致VTE的可能。临床药师根据《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》^[3]和血栓形成三要素^[4]判断,该患者目前存在的危险因素主要包括:血流瘀滞(体重指数 28.13 kg/m^2)、高凝状态(下腔静脉滤器植入术后)和血管内皮损伤(手术史、糖尿病、动脉粥样硬化),提示其属于血栓形成高危患者。

3.2 患者出血风险评估与干预

根据2016年《VTE疾病的抗血栓治疗:美国胸科医师学会指南和专家小组报告》^[5],该患者存在年龄 >65 岁,患糖尿病、高血压、急性肾功能不全,抗凝控制不住的出血风险,属于出血风险高危患者。出血风险高危并不是抗凝治疗的禁忌证,需积极纠正可逆的危险因素,如控制血糖、血压,改善肾功能和保证INR达标等^[5]。医师选用阿卡波糖片和苯磺酸氨氯地平片分别控制患者的血糖和血压,并嘱坚持糖尿病饮食,定期监测血糖和血压,并根据结果调整治疗药物。该患者存在造影剂致急性肾损伤病史(2014年),并有下腔静脉滤器植入术史且术中需输注造影剂(2022年),医师考虑该患者此次发生急性肾损伤与输注造影剂相关。《碘对比剂诱导的急性肾损伤防治的专家共识》指出,使用碘对比剂后患者发生的急性肾损伤目前尚缺乏针对性治疗,在病情严重危及生命、有透析指征的情况下可考虑透析治疗^[6]。本研究中,该患者未采取针对性治疗措施,于2月28日复查血肌酐,已从入院时的 $205.5\text{ }\mu\text{mol/L}$ 下降至 $92.6\text{ }\mu\text{mol/L}$ (正常范围),表明其肾损伤尚处于可逆阶段。

3.3 患者抗凝药物的选择

2022年2月8日,患者确诊肺栓塞、左下肢动静脉血栓形成,行手术+抗凝等对症治疗后好转出院,院外口服利伐沙班片(20 mg, qd),因再发呼吸困难入院。根据《2020年美国血液学学会静脉血栓栓塞管理指南》推荐,VTE急性期患者应使用低分子肝素抗凝治疗 $5\sim 21\text{ d}$,随后改为初级口服抗凝治疗 $3\sim 6$ 个月,再根据患者情况决定是否延长抗凝治疗;同时,对于复发性且无明显诱因的VTE或由慢性危险因素引起的深静脉血栓形成和/或肺栓塞患者,该指南推荐给予无限期抗凝治疗且建议优先使用直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants,

DOACs),而不是维生素K拮抗剂^[7]。该患者于2022年首次住院期间使用了低分子肝素抗凝,住院期间肌酐清除率为 66.54 mL/min ,出院更换为利伐沙班,该方案适宜。但为了最大限度降低VTE复发风险,在患者可耐受的情况下,临床根据相关药品说明书推荐,前3周使用利伐沙班片 15 mg, bid ,第22天起减量至 20 mg, qd 继续治疗至6个月,然后再根据患者血栓-出血风险考虑减量或维持剂量无限期抗凝治疗。据此临床药师认为,该患者首次出院后口服利伐沙班剂量略有不足。

2022年2月21日,患者再次住院时诉尿量减少 3 d ,复查肾功能示肌酐清除率 26.70 mL/min ,提示可能出现急性肾功能不全,同时该患者在肺栓塞、左下肢动静脉血栓形成的基础上伴发下腔静脉滤器血栓。尽管相关指南推荐大多数血栓栓塞患者首选DOACs,但对于某些特殊患者如机械瓣膜置换术、风湿性心脏瓣膜病^[8]、肾功能不全(肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$)、抗磷脂综合征^[7]、妊娠中后期和哺乳期^[9]、脑静脉窦血栓形成^[10]等患者而言,仍推荐首选口服华法林抗凝治疗,不推荐甚至禁用DOACs。2016年《美国心脏病学会下腔静脉血栓形成诊疗建议》指出,在没有先天性血管解剖异常的情况下,下腔静脉滤器植入是引起下腔静脉血栓形成最常见的原因;下腔静脉血栓抗凝治疗建议选择普通肝素、低分子肝素或华法林,未对DOACs作出说明^[11]。

该患者下腔静脉超声检查示下腔静脉滤器血栓形成,且发生了急性肾损伤(肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$)。由于大多数DOACs经肾脏清除,故肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$ 者需减量或避免使用该类药物^[12]。而华法林几乎全部经肝脏代谢,因此肾功能不全患者仍可使用。综上,对于复杂性VTE合并急性肾功能不全患者,在急性期(发病 $5\sim 21\text{ d}$)使用肝素抗凝治疗后,更推荐华法林作为其后续口服抗凝药物。

3.4 华法林抗凝目标

华法林是经典的口服抗凝药物,可通过抑制维生素K依赖的凝血因子II、VII、IX、X和抗凝血蛋白C、S的合成而发挥强大的抗凝作用^[7]。《心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)》指出,华法林抗凝治疗的疗效和安全性取决于抗凝治疗的强度和稳定性^[13]。临床研究证实,当INR为 $2.0\sim 3.0$ 时,华法林可有效预防患者卒中事件的发生,且不会明显增加其出血风险。目前,大多数国内外指南将INR $2.0\sim 3.0$ 作为华法林抗凝治疗有效的目标值^[3,7,9-11]。但华法林受食物、药物、遗传因素等影响较大,在治疗过程中,需定期监测INR并调整华法林剂量。

3.5 基因检测指导下的华法林剂量调整

华法林的药动学及药效学特征受遗传因素的影响,个体差异较大。有研究发现,*CYP2C9*基因(编码细胞色素P450)和*VKORC1*基因(编码维生素K环氧化物还原酶复合亚单位1)部分位点的多态性影响了华法林的代谢、清除和抗凝效果^[14]。其中,*CYP2C9**3/*2突变可导致该酶活性下降,从而使华法林清除减少,暴露量及患

者出血风险增加; *VKORC1* 基因突变(G>A)可上调华法林作用靶点维生素K环氧化物还原酶的表达,并增加凝血因子的生成,从而导致华法林需求量增大^[14]。研究发现, *CYP4F2* 基因多态性与华法林维持剂量存在相关性, *CYP4F2* GA型携带者的血小板聚集率高于GG或AA型携带者^[15],且 *CYP4F2* *3基因多态性与血栓形成相关^[16],因此这类患者可能需要更高剂量的华法林^[17]。

本研究中,医师经验性给予患者华法林初始日剂量3 mg 治疗后,INR未达标。临床药师根据VTE血栓-出血风险评估量表^[5]充分评估患者血栓-出血风险和华法林治疗反应性后,建议将华法林的日剂量增加至4.5 mg,同时完善华法林药物基因检测。基因分型检测结果显示,该患者为 *CYP2C9* AA型、*VKORC1* GA型、*CYP4F2* GA型; WarfarinDosing模型拟合结果显示,该患者华法林的推荐日剂量为5.3 mg。临床药师建议在充分监护患者出血风险等不良反应情况下,将患者的华法林日剂量增加为6.0 mg直至INR达标;待INR持续达标3 d后,以4.5和6.0 mg的剂量交替服用(平均日剂量5.25 mg)。待INR持续达标4 d后,患者病情好转,准予出院。临床药师建议患者出院后定期门诊监测INR。随访结果显示,该患者的INR均在目标范围内(2022年3月19日,INR为2.51;2022年4月3日,INR为2.17),但其依从性欠佳,后续未按监护计划定期复查,遂未再随访。

4 结语

对于复杂性VTE合并急性肾功能不全患者的抗凝治疗管理,首先,临床药师应评估患者的血栓-出血风险,梳理出可逆转的出血危险因素(如高血压、高血糖、抗凝不达标等)并及时建议医师加强干预;其次,应结合患者疾病的复杂程度、生理病理状态及相关权威诊疗指南,向医师推荐适宜的抗凝药物种类、剂量及疗程;最后,制定抗凝治疗监护计划,以保障患者用药安全、有效。

参考文献

[1] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发2021年国家医疗质量安全改进目标的通知[EB/OL]. [2023-07-16]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-02/22/content_5588240.htm.

[2] 张文一,李帅,张璇,等. 住院患者VTE标准化防治管理体系构建与应用[J]. 中国卫生质量管理, 2022, 29(7): 22-25, 31.

[3] 李晓强,张福先,王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南:第三版[J/OL]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(4): 250-257[2023-07-16]. <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C44YLTIOAiTRKibYIV5Vjs-7i0-kJR0HYBJ80QN9L51zrPxronVSrxWn4PxyAlZByG-Atpx4D2EH8VYSGICwOSccHX&uniplatform=NZKPT>. DOI:CNKI:SUN:XGWK.0.2017-04-005.

[4] BOURJEILY G, PAIDAS M, KHALIL H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy[J]. Lancet, 2010, 375(9713): 500-512.

[5] 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.

[6] 中华医学会临床药学分会, 中国药学会医院药学专业委员会, 中华医学会肾脏病学分会. 碘对比剂诱导的急性肾损伤防治的专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(3): 265-288.

[7] ORTEL T L, NEUMANN I, AGENO W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. Blood Adv, 2020, 4(19): 4693-4738.

[8] VAHANIAN A, BEYERSDORF F, PRAZ F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Eur Heart J, 2022, 43(7): 561-632.

[9] LIP G Y H, BANERJEE A, BORIANI G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: chest guideline and expert panel report[J]. Chest, 2018, 154(5): 1121-1201.

[10] FERRO J M, BOUSSER M G, CANHÃO P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis-endorsed by the European Academy of Neurology[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(10): 1203-1213.

[11] ALKHOULI M, MORAD M, NARINS C R, et al. Inferior vena cava thrombosis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(7): 629-643.

[12] STEFFEL J, COLLINS R, ANTZ M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. Europace, 2021, 23(10): 1612-1676.

[13] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会, 等. 心房颤动:目前的认识和治疗建议:2021[J]. 中华心律失常学杂志, 2022, 26(1): 15-88.

[14] CONSORTIUM I W P, KLEIN T E, ALTMAN R B, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 753-764.

[15] TATARUNAS V, JANKAUSKIENE L, KUPSTYTE N, et al. The role of clinical parameters and of *CYP2C19* G681 and *CYP4F2* G1347A polymorphisms on platelet reactivity during dual antiplatelet therapy[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(4): 369-374.

[16] KUPSTYTE N, ZALIUNAS R, TATARUNAS V, et al. Effect of clinical factors and gene polymorphism of *CYP2C19**2, *17 and *CYP4F2**3 on early stent thrombosis[J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(3): 181-189.

[17] NAKAMURA K, OBAYASHI K, ARAKI T, et al. *CYP4F2* gene polymorphism as a contributor to warfarin maintenance dose in Japanese subjects[J]. J Clin Pharm Ther, 2012, 37(4): 481-485.

(收稿日期:2023-02-15 修回日期:2023-07-16)

(编辑:陈宏)