

# 房颤患者服用华法林抗凝质量的影响因素

伍珊珊, 黄远平, 王耀利, 谢铄, 王丽姿

**摘要:**目的 分析房颤患者服用华法林抗凝质量的影响因素及其与不良事件的关系。方法 对 251 例长期服用华法林抗凝的房颤患者, 进行国际标准化比值(INR)的收集和出血、栓塞及死亡事件的跟踪随访。以 INR 在治疗目标范围内的时间百分比(TTR)来反映华法林抗凝质量。结果 251 例患者平均 TTR 值仅为 32.4%, 只有 12.0% 的患者获得高水平抗凝质量(TTR≥65%)。Logistic 回归分析显示年龄<60 岁(OR=2.911)和脑卒中史(OR=5.608)是低质量抗凝的影响因素。不同抗凝质量组不良事件发生率比较, 差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ), 但不良事件均发生在 TTR<65% 的患者。结论 房颤患者服用华法林抗凝质量差, 远低于有效的抗凝水平。医护人员需对年龄<60 岁、脑卒中史和 TTR<65% 的患者加强抗凝管理, 改善抗凝质量, 减少不良事件的发生。

**关键词:**心房颤动; 华法林; 抗凝治疗; 国际标准化比值; 治疗目标范围内的时间百分比; 脑卒中; 年龄

**中图分类号:**R473.5 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2019.11.009

**Factors associated with the quality of warfarin anticoagulation in patients with atrial fibrillation** Wu Shanshan, Huang Yuanping, Wang Yaoli, Xie Shuo, Wang Lizi. Department of Cardiology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

**Abstract:** **Objective** To explore factors associated with the quality of warfarin anticoagulation, and the relationship between quality of warfarin anticoagulation and adverse events in patients with atrial fibrillation. **Methods** Totally, 251 patients with atrial fibrillation (AF) on warfarin therapy were followed up, and data such as international normalized ratios (INRs) and adverse events including bleeding, embolism and deaths were collected during follow-up. Quality of warfarin anticoagulation was reflected as time in therapeutic range (TTR). **Results** The included patients had an average TTR of 32.4%, and only 12.0% enjoyed a high quality of warfarin anticoagulation (TTR≥65%). Logistic regression analysis showed that, age<60 years (OR=2.911) and previous stroke (OR=5.608) were associated with poor quality of warfarin anticoagulation. The incidence rates of adverse events had no significant differences between the high quality and low quality groups. However, all types of adverse events occurred in the low quality group. **Conclusion** The quality of warfarin anticoagulation in patients with AF was poor, being far below an effective anticoagulation level. To improve the quality of warfarin anticoagulation and reduce the incidence rates of adverse events, medical staffs should strengthen management of anticoagulation for patients under 60 years of age, those with previous stroke and those with TTR<65%.

**Key words:** atrial fibrillation; warfarin; anticoagulation therapy; international normalized ratio; time in therapeutic range; stroke; age

缺血性脑卒中是房颤的严重并发症, 抗凝治疗是预防卒中的关键<sup>[1]</sup>。目前房颤患者常用的口服抗凝药有传统的华法林和新型口服抗凝药(Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs)<sup>[2]</sup>。虽然 NOACs 与华法林相比, 安全性较高, 但价格较贵, 每天的费用约为华法林的 80 倍, 部分患者可能无法承受长期服用的经济负担。其次据 2016 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)房颤指南, 华法林是房颤合并瓣膜置换患者唯一推荐的口服抗凝药<sup>[3]</sup>。华法林在我国房颤患者抗凝治疗中仍发挥着举足轻重的作用<sup>[4]</sup>。然而, 华法林有效治疗窗窄, 易受多种因素的影响; 患者需要定期监测国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR)并使之维持在 2.0~3.0, 且 INR 在治疗目标范围内的时

间百分比(Time in Therapeutic Range, TTR)应保持在 65% 及以上, 才能有效预防缺血性脑卒中<sup>[5]</sup>。而在现实中, 房颤患者服用华法林的 INR 控制并不理想。本研究旨在了解房颤患者服用华法林抗凝质量, 并分析相关影响因素, 为临床抗凝管理提供参考。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 采用便利抽样方法, 选择 2015 年 1 月至 2017 年 12 月在南方医科大学珠江医院进行华法林抗凝治疗的房颤患者进行 INR 收集和随访。入选标准: ①符合 ESC 房颤指南诊断标准; ②年龄≥18 岁; ③长期服用华法林且 INR 持续监测≥60 d; ④INR 控制范围在 2.0~3.0; ⑤可获得的 INR 值个数>3 个。排除标准: ①患有恶性肿瘤、严重精神障碍; ②患有先天性心脏病; ③基线资料不全。

## 1.2 方法

**1.2.1 研究工具** 根据华法林的药代动力学<sup>[6]</sup>, 易受药物、疾病状态、治疗依从性等的影响, 制作以下表

作者单位: 南方医科大学珠江医院心内科(广东 广州, 510280)

伍珊珊, 女, 硕士在读, 护士

通信作者: 王丽姿, manbao99@126.com

收稿: 2018-11-09; 修回: 2019-02-04

单收集相关资料。①TTR 影响因素调查表:纳入有性别、年龄、返院距离、既往手术史、合并症类型和数量、合并用药、烟酒史、卒中风险大小(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分)<sup>[7]</sup>和 INR 监测依从性。本研究定义 INR 监测次数作为评价监测依从性的指标,INR 监测次数越多,表示抗凝依从性越好。②随访记录表:随访主要内容有抗凝期间检测的 INR 值和检测日期;不良事件包括出血、卒中或栓塞、全因死亡事件的发生情况和时间。根据英国国家卫生医疗质量标准署(NICE)推荐<sup>[5]</sup>,以 TTR 为华法林抗凝质量的评价指标,TTR≥65%定义为高质量抗凝,可有效预防卒中。TTR 的计算采用 NICE 指南推荐的 Rosendaal 方法<sup>[8]</sup>,其具体的运算原理和公式可从网站 www.inr-pro.com 下载。

1.2.2 资料收集 患者相关资料通过电子病历或患者主诉进行收集,若有缺失的将从随访中继续补充完善。INR 值和不良事件通过电话随访、门诊复查或电子病历进行收集和跟踪,排除患者初次服用华法林或停药后服用第 1 周的 INR 值。随访计划为患者出院后第 3、6 个月,之后每半年随访 1 次,随访截止于 2018 年 5 月或无法获取 INR 值>4 个月。

1.2.3 统计学方法 使用 SPSS20.0 软件进行秩和检验、 $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验法、Spearman 相关性分析、二分类 Logistic 回归分析,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者一般资料 本研究排除 INR 持续监测<60 d 的患者 27 例,21 例患者失访,最终纳入 251 例患者,男 139 例,女 112 例,年龄 37~85(62.9±10.7)岁。随访时间中位数为 167(102,357)d,随访期间共获得 3 146 个 INR 值,每例 4~66 个,平均 13 个。

2.2 华法林抗凝质量 患者 TTR 的平均值和中位数分别为 (32.4±26.1)% 和 29.2% (9.5%~51.3%),其中只有 30 例(12.0%)患者获得高水平抗凝质量(TTR≥65%),46 例(18.3%)患者 TTR 为 45%~65%,62 例(24.7%)患者 TTR 为 25%~45%,113 例(45.02%)的患者 TTR<25%。

2.3 不同特征患者华法林抗凝质量比较 见表 1。

2.4 华法林抗凝质量的影响因素 以脑卒中史(无=0,有=1)、年龄(≥60 岁=0,<60 岁=1)、吸烟(无=0,有=1)、INR 监测次数为自变量,以 TTR(≥65%=0,<65%=1)为因变量,采用 Logistic 回归的 Forward LR 方法行多因素分析显示,脑卒中史、年龄<60 岁和吸烟进入回归模型,Hosmer-Lemeshow 检验  $P=0.972(>0.05)$ ,表明模型拟合优度较高,见表 2。INR 监测依从性未进入回归方程,但相关性分析显示,TTR 与 INR 监测次数呈正相关( $r=0.226$ , $P<0.01$ )。

表 1 不同特征患者华法林抗凝质量比较

| 例(%)/M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ) |     |              |              |             |       |
|-------------------------------------------|-----|--------------|--------------|-------------|-------|
| 项目                                        | 例数  | TTR<65%      | TTR≥65%      | Z/ $\chi^2$ | P     |
| 性别                                        |     |              |              |             |       |
| 男                                         | 139 | 123(88.5)    | 16(11.5)     | 0.058       | 0.810 |
| 女                                         | 112 | 98(87.5)     | 14(12.5)     |             |       |
| 年龄(岁)                                     |     |              |              |             |       |
| 37~                                       | 96  | 90(93.8)     | 6(6.2)       | 4.803       | 0.028 |
| 60~85                                     | 155 | 131(84.5)    | 24(15.5)     |             |       |
| 返院距离                                      |     |              |              |             |       |
| ≤40 km                                    | 157 | 139(88.5)    | 18(11.5)     | 0.095       | 0.758 |
| >40 km                                    | 94  | 82(87.2)     | 12(12.8)     |             |       |
| 既往手术史                                     |     |              |              |             |       |
| 瓣膜置换术                                     | 63  | 58(92.1)     | 5(7.9)       | 1.289       | 0.256 |
| 射频消融术                                     | 78  | 69(88.5)     | 9(11.5)      | 0.018       | 0.892 |
| 合并症                                       |     |              |              |             |       |
| 高血压                                       | 109 | 93(85.3)     | 16(14.7)     | 1.361       | 0.243 |
| 糖尿病                                       | 41  | 38(92.7)     | 3(7.3)       | 0.543       | 0.461 |
| 冠心病                                       | 47  | 41(87.2)     | 6(12.8)      | 0.036       | 0.849 |
| 心力衰竭                                      | 108 | 97(89.8)     | 11(10.2)     | 0.562       | 0.453 |
| 脑卒中心                                      | 57  | 55(96.5)     | 2(3.5)       | 4.996       | 0.025 |
| 血管疾病                                      | 17  | 13(76.5)     | 4(23.5)      | 1.292       | 0.256 |
| 合并症数量                                     |     |              |              |             |       |
| ≤2 个                                      | 208 | 183(88.0)    | 25(12.0)     | 0.005       | 0.943 |
| >2 个                                      | 43  | 38(88.4)     | 5(11.6)      |             |       |
| 合并用药                                      |     |              |              |             |       |
| 胺碘酮                                       | 55  | 50(90.9)     | 5(9.1)       | 0.548       | 0.459 |
| 地高辛                                       | 29  | 27(93.1)     | 2(6.9)       | 0.346       | 0.556 |
| β受体阻滞剂                                    | 33  | 30(90.9)     | 3(9.1)       | 0.065       | 0.798 |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc    |     |              |              |             |       |
| <2 分                                      | 71  | 64(90.1)     | 7(9.9)       | 0.412       | 0.521 |
| ≥2 分                                      | 180 | 157(87.2)    | 23(12.8)     |             |       |
| 烟酒史                                       |     |              |              |             |       |
| 吸烟                                        | 42  | 41(97.6)     | 1(2.4)       | 4.391       | 0.036 |
| 饮酒                                        | 17  | 14(82.4)     | 3(17.6)      | 0.131       | 0.717 |
| INR 监测依从性                                 |     |              |              |             |       |
| INR 监测次数                                  | —   | 9(6,15)      | 8(5,12)      | -1.203      | 0.229 |
| INR 监测间隔(d)                               | —   | 24(17,35)    | 26(20,32)    | -0.949      | 0.343 |
| 随访时间(d)                                   | —   | 167(100,369) | 171(118,303) | -0.236      | 0.814 |

表 2 华法林抗凝质量的多因素分析(n=251)

| 变量      | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | P     | OR(95%CI)           |
|---------|---------|-------|---------------|-------|---------------------|
| 常量      | 1.265   | 0.241 | 27.540        | 0.000 | —                   |
| 脑卒中心    | 1.724   | 0.755 | 5.216         | 0.022 | 5.608(1.277~24.628) |
| 年龄<60 岁 | 1.068   | 0.485 | 4.848         | 0.028 | 2.911(1.125~7.535)  |
| 吸烟      | 1.824   | 1.039 | 3.085         | 0.079 | 6.198(0.809~47.453) |

2.5 华法林抗凝质量和不良事件的关系 在随访期间,共有 17 例(6.8%)患者发生不良事件,出血事件 12 例(4.8%),其中 1 例患者为严重出血(腹膜后血肿,因未定期监测 INR 导致);其他患者为轻微出血,表现为皮肤淤点淤斑 3 例,结膜充血 3 例,大便潜血阳性 2 例,牙龈出血、鼻出血和消化道出血各 1 例。4 例(1.6%)患者发生缺血性脑卒中。1 例(0.4%)患者怀疑消化道穿孔死亡。TTR<65%和≥65%在缺血性脑卒中、出血和全因死亡率比较,差异无统计学意义,但所有不良事件均发生在 TTR<65%的低质量抗凝组,见表 3。

3 讨论

3.1 房颤患者华法林抗凝质量差,远低于有效的抗凝水平 基于华法林的个体差异性,患者的 INR 稳

定控制在 2.0~3.0 存在一定的困难。当 TTR 不能控制在高水平时( $TTR\geq 65\%$ ),卒中预防的效果也将受到影响<sup>[3]</sup>。本研究的平均 TTR 为 32.4%,抗凝质量差且远低于有效的抗凝水平,与其他研究的 TTR<sup>[9]</sup>相似。有研究报道,我国房颤患者的平均 TTR 为 35.5%,西欧国家为 62.4%,北美为 50.9%,与国外相比,我国的华法林抗凝质量更差<sup>[10]</sup>。分析原因可能为:一是我国房颤患者抗凝治疗率低,很多高卒中风险患者未接受抗凝治疗,如全球研究的亚组数据显示:我国有 71.7%CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc $\geq 2$  分的患者未接受抗凝治疗<sup>[11]</sup>。二是客观因素如种族导致,据研究表明白种人比非白种人更可能获得良好的抗凝质量<sup>[12]</sup>。因此基于目前我国低质量的抗凝现状,分析 TTR 的影响因素,帮助制定措施来改善抗凝质量显得至关重要。

表 3 不同抗凝质量组间不良事件发生率比较

|             |     | 例(%)   |         |        |         |
|-------------|-----|--------|---------|--------|---------|
| TTR         | 例数  | 缺血性卒中  | 出血事件    | 全因死亡   | 总不良事件   |
| <65%        | 221 | 4(1.8) | 12(5.4) | 1(0.5) | 17(7.7) |
| $\geq 65\%$ | 30  | 0(0)   | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)    |
| $\chi^2$    |     | —      | 0.726   | —      | 1.407   |
| <i>P</i>    |     | 1.000* | 0.394   | 1.000* | 0.236   |

注:\* Fisher 精确检验法。

3.2 华法林抗凝质量的影响因素

3.2.1 脑卒中史 本研究显示脑卒中史患者的华法林抗凝质量更差,与 Apostolakis 等<sup>[12]</sup>研究结果一致,既往脑梗死与低水平 TTR 相关。分析原因可能为,服用华法林需要规律检测 INR,而脑梗死患者的行动能力和自理能力有所下降,一定程度影响了 INR 监测和用药剂量的调整,从而表现出低质量的抗凝现状。这提示护士需要对脑卒中史患者加强延续护理<sup>[13]</sup>,鼓励家属参与到患者的抗凝管理中,增强患者的家庭支持,协助患者按时服用抗凝药并定期监测 INR。其次随着 NOACs 的出现,对行动不便且经济状况良好的非瓣膜病房颤患者,可建议更换为 NOACs,因其不需要检测凝血功能,且相对于华法林,安全性较高,能显著降低脑卒中、颅内出血和死亡风险<sup>[14]</sup>。但 NOACs 价格较贵,半衰期短,停药后患者很快处于无抗凝状态,需要患者保持良好的服药依从性,按时按量服药。护士需要对患者做好 NOACs 的健康教育,尤其注意利伐沙班必须与食物同服,可有效提高生物利用度<sup>[2]</sup>。

3.2.2 年龄 本研究显示,与年龄 $\geq 60$  岁患者相比,<60 岁患者服用华法林的抗凝质量差。与其他研究相似,英国研究显示年龄<45 岁的患者 TTR 控制不佳<sup>[15]</sup>。分析原因可能为,我国男性退休年龄为 60 岁,女性为 55 岁,年轻患者因为工作繁忙导致服药和 INR 监测依从性差,生活饮食方式的多样化等

都会影响华法林抗凝作用。这提示护士需要对年轻患者加强关注,他们多熟悉微信、QQ 等软件,可利用网络平台定时发送消息,提醒患者服药及监测 INR;在饮食上注意稳定摄入富含维生素 K 的食物。亦有研究发现,在抗凝治疗的前 6 个月,健康教育能有效提高房颤患者服用华法林的 TTR,并潜在减少不良事件的发生<sup>[16]</sup>。护士需充分发挥自身优势,在房颤抗凝教育和管理中发挥主导作用。若经足够的干预后,华法林抗凝质量仍未见改善,如有条件,可行基因检测,有助于指导华法林剂量的调整<sup>[2]</sup>。

3.2.3 吸烟 华法林主要通过肝脏代谢排出体外,有研究表明吸烟会增强华法林在肝脏的代谢清除,减弱华法林的抗凝效果<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,吸烟与低水平抗凝质量有关,但多因素分析显示吸烟不影响华法林抗凝质量( $P=0.079$ )。分析原因可能为本研究对象吸烟比例较少,需扩大样本量,进一步明确两者间的关系。尽管本研究未得到显著的统计学差异,但吸烟对健康的危害众所周知,护士仍需要指导吸烟患者及时戒烟,促进健康。

3.2.4 INR 监测依从性 本研究 INR 监测依从性未进入回归模型,但相关分析显示 TTR 与 INR 监测次数呈正相关( $P<0.01$ ),表明 INR 监测依从性越好,TTR 越高。若延长随访时间获得足够多的 INR 值,INR 监测依从性很可能成为 TTR 的影响因素。其次在随访中发现 1 例高龄患者因未定期监测 INR,导致严重的腹膜后血肿。这提示护士不仅需要关注患者的服药依从性,更需要指导患者规律监测 INR,才能有效监控华法林抗凝效果,及时调整用药剂量,提高抗凝的有效性和安全性。

3.3 不良事件更倾向于发生在低质量抗凝组 华法林预防卒中的效果依赖于 TTR 的控制,TTR 值越大,华法林更能有效发挥抗凝作用,减少不良事件<sup>[18]</sup>。Veeger 等<sup>[19]</sup>研究报道,与  $TTR>65\%$  的患者相比, $TTR<45\%$  的患者血栓事件发生率更高。本研究暂未发现  $TTR<65\%$  与  $\geq 65\%$  在脑卒中、出血和死亡率上存在明显差异,但所有不良事件均发生在  $TTR<65\%$  的低质量抗凝组。分析原因可能为随访时间较短,观察到的不良事件少,但从不良事件发生率上,提示医护人员应特别关注  $TTR<65\%$  的患者。尤其是房颤合并瓣膜置换患者禁忌使用 NOACs,需要终身服用华法林,长期返院检测 INR 给患者带来诸多不便。有研究和指南推荐,对能胜任自我管理的年轻患者,可指导患者学习血凝仪居家自我监测 INR,后续学习自我调整用药剂量,逐渐提高患者的抗凝管理能力,让患者从医院管理向自我管理的模式转变,能明显提高抗凝质量,改善预后<sup>[20-21]</sup>。

4 小结

房颤患者服用华法林抗凝质量不容乐观,远低于有效的抗凝水平。医护人员需对年龄<60 岁和脑卒

中史患者加强抗凝管理,护士每天与患者接触最多,需充分利用机会,加强健康教育,并踊跃参与到房颤抗凝管理中,逐步建立多学科合作、护士协调的管理模式。同时制定相关措施,改善抗凝质量,如在瓣膜病房颤患者中推行自我管理模式,华法林易受食物、药物和疾病状态的影响,本文的局限性是部分资料为回顾性收集,存在一定的回忆偏倚,未纳入食物因素进行分析,且自变量相对较少,未来研究需着重探讨日常饮食与华法林抗凝质量的关系。

#### 参考文献:

- [1] Lip G, Freedman B, De Caterina R, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(7):1230-1239.
- [2] 张澍,杨艳敏,黄从新,等. 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2018, 22(1):17-30.
- [3] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Europace*, 2016, 18(11):1609-1678.
- [4] 王志尊,王伟,杜昕,等. 非瓣膜病心房颤动患者华法林长期抗凝治疗的依从性[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(11):920-923.
- [5] Jones C, Pollit V, Fitzmaurice D, et al. The management of atrial fibrillation: summary of updated NICE guidance[J]. *BMJ*, 2014, 348:g3655.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1):76-82.
- [7] 向伟,王禹川,刘芳,等. CHADS<sub>2</sub> 评分与 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分优劣性比较[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(5):389-391.
- [8] Rosendaal F R, Cannegieter S C, van der Meer F J, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy [J]. *Thromb Haemost*, 1993, 69(3):236-239.
- [9] Chan P H, Hai J J, Chan E W, et al. Use of the SAME-TT2R2 Score to predict good anticoagulation control with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation: relationship to ischemic stroke incidence[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e150674.
- [10] Oldgren J, Healey J S, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry [J]. *Circulation*, 2014, 129(15):1568-1576.
- [11] 孙艺红,胡大一. 非瓣膜病心房颤动患者全球抗凝注册研究中国亚组基线数据分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(10):846-850.
- [12] Apostolakis S, Sullivan R M, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score[J]. *Chest*, 2013, 144(5):1555-1563.
- [13] 刘晓燕,郭晴晴,张群. 瓣膜术后口服华法林患者的延续护理[J]. *护理学杂志*, 2017, 32(22):93-96.
- [14] Ruff C T, Giugliano R P, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921):955-962.
- [15] Macedo A F, Bell J, Mccarron C, et al. Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: a analysis using data from Clinical Practice Research Data-link[J]. *Thrombosis Research*, 2015, 136(2):250-260.
- [16] 夏沪露,张晓艳,蒋凌燕,等. 回馈教学在华法林治疗房颤患者健康教育中的应用[J]. *护理学杂志*, 2017, 32(13):21-23.
- [17] Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, et al. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2011, 139(5):1130-1139.
- [18] Vestergaard A S, Skjøth F, Larsen T B, et al. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0188482.
- [19] Veeger N J, Piersma-Wichers M, Tijssen J G, et al. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism [J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(4):513-519.
- [20] Heneghan C, Ward A, Perera R, et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data [J]. *Lancet*, 2012, 379(9813):322-334.
- [21] Holbrook A, Schulman S, Witt D M, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl):e152S-e184S.

(本文编辑 赵梅珍)