

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.043

纤维化性间质性肺疾病抗纤维化治疗的单中心真实世界研究*

王振耀 孙宜田 张毛为 张文辉 陈碧[△]

(徐州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:分析真实世界中纤维化性间质性肺疾病(FILD)患者经抗纤维化治疗后的疗效及安全性,疾病进展的风险因素。**方法:**纳入首次诊断为 FILD 且开始口服吡非尼酮或尼达尼布抗纤维化治疗的患者。随访 2 年,收集患者的临床资料,分析其基线特征,包括性别、年龄、吸烟史、基础肺功能[用力肺活量(FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)],合并症及共用药物等。记录患者抗纤维化起始时、抗纤维化治疗 12 个月、24 个月 3 个时间点的肺功能,分析 FVC 及 DLCO 的年下降率。收集药物相关的不良反应及耐受情况。建立 Logistic 回归模型分析临床变量与疾病进展的关系。**结果:**167 例 FILD 患者经抗纤维化治疗 12 个月后,FVC 及 DLCO 与治疗前相比均无统计学差异($P>0.05$)。67 例 FILD 患者经抗纤维化治疗 24 月后 FVC 及 DLCO 相较治疗前分别下降,但无统计学差异($P>0.05$)。110 名接受吡非尼酮治疗的患者出现 98 例不良事件,57 名接受尼达尼布治疗的患者共出现 70 例不良事件,仅部分不良事件导致停药。两种抗纤维化药物最常见的副作用都是腹泻。与吡非尼酮相比,尼达尼布因不良事件导致的停药率明显更高($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示抗纤维化治疗后 12 月内疾病进展的风险因素为吸烟、特发性肺纤维化(IPF)患者,而 DLCO 是疾病进展的保护因素。**结论:**真实世界中抗纤维化治疗可维持 FILD 患者 FVC 及 DLCO 稳定,抗纤维化药物相关不良反应均可耐受,安全性较高。吸烟及 IPF 患者更容易出现疾病进展,较高的 DLCO 是 FILD 患者疾病进展的保护因素。

关键词:纤维化性间质性肺病;抗纤维化治疗;肺功能;不良反应;疾病进展

中图分类号:R563 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3956-05

A Single-Center Real-World Study of Anti-Fibrotic Therapy for Fibrotic Interstitial Lung Disease*

WANG Zhen-yao, SUN Yi-tian, ZHANG Mao-wei, ZHANG Wen-hui, CHEN Bi[△]

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine,

The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the efficacy and safety of anti-fibrosis therapy in patients with fibrotic interstitial lung disease (FILD) in the real world and the risk factors of disease progression. **Methods:** Patients who were first diagnosed with FILD and started oral pirfenidone or nintedanib anti-fibrosis treatment were included. The patients were followed up for 2 years. The clinical data of the patients were collected and the baseline characteristics were analyzed, including gender, age, smoking history, basic lung function [forced vital capacity (FVC), diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO)], complications and shared drugs. Lung function was recorded at the beginning of anti-fibrosis, 12 months and 24 months after anti-fibrosis treatment, and the annual decline rates of FVC and DLCO were analyzed. Drug-related adverse reactions and tolerance were collected. Logistic regression model was established to analyze the relationship between clinical variables and disease progression. **Results:** After 12 months of anti-fibrosis treatment, there was no significant difference in FVC and DLCO between 167 patients with FILD and before treatment ($P>0.05$). The FVC and DLCO of 67 patients with FILD decreased after 24 months of anti-fibrosis treatment, but there was no statistical difference ($P>0.05$). A total of 98 adverse events occurred in 110 patients treated with pirfenidone, and 70 adverse events occurred in 57 patients treated with nintedanib. Only some adverse events led to drug withdrawal. The most common side effect of both anti-fibrosis drugs was diarrhea. Compared with pirfenidone, the discontinuation rate of nintedanib due to adverse events was significantly higher ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the risk factors of disease progression within 12 months after anti-fibrosis treatment were smoking and patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), while DLCO was a protective factor for disease progression. **Conclusion:** In the real world, anti-fibrosis therapy can maintain the stability of FVC and DLCO in FILD patients, and the adverse reactions related to anti-fibrosis drugs can be tolerated with high safety. Smoking and IPF patients are more prone to disease progression, and higher DLCO is a protective factor for disease progression in FILD patients.

Key words: Fibrotic interstitial lung disease; Anti-fibrotic therapy; Lung function; Adverse effects; Disease progression

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3956-05

* 基金项目:江苏省高校重点实验室开放课题(XZSYSKF2022004)

作者简介:王振耀(1987-),男,本科,主治医师,研究方向:间质性肺疾病,E-mail: 14760816329@163.com

△ 通讯作者:陈碧(1981-),男,博士,主任医师,研究方向:间质性肺疾病,E-mail: chenbi207@126.com

(收稿日期:2024-05-18 接受日期:2024-06-15)

前言

特发性肺纤维化(IPF)是纤维化性间质性肺疾病(FILD)中最常见且被深入研究类型,是一种病因不明的,呈进行性纤维化表现的间质性肺疾病^[1]。因 FILD 与 IPF 有相似的发病机制和临床行为,且一旦 FILD 患者的肺损伤进入纤维化进行性阶段,则需靶向抗纤维化治疗减缓疾病进展;因此,有理由认为,具有抗纤维化特性的分子,如吡非尼酮和尼达尼布,对于非 IPF-FILD 患者同样有效^[2,3]。目前国内关于 FILD 的抗纤维化治疗的真实世界研究较少,本研究通过对真实世界中诊断为 FILD 的患者进行回顾性分析,评估抗纤维化药物在真实医疗环境中对患者肺功能的影响、药物不良反应及耐受性,同时寻找经抗纤维化治疗后仍出现疾病进展的相关危险因素,为早期预测提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为一项回顾性研究,收集 2020 年 1 月至 2022 年 1 月于我院首次临床诊断为间质性肺疾病患者的临床资料,并筛选出诊断为 FILD 且接受吡非尼酮或尼达尼布抗纤维化治疗的患者。排除标准:(1)年龄 <18 岁;(2)存在严重的心、肝、肾功能不全。(3)临床资料重要部分缺失。(4)长期服用胺碘酮、博来霉素等易导致肺纤维化的药物。(5)随访过程中失访。本研究方案获得我院临床医学伦理委员会审批。

1.2 收集资料

从医院数据库收集其临床资料,主要包括:患者年龄、性别、吸烟史、间质性肺疾病(ILD)类型、用药方案、合并症、共用药物、基础肺功能[主要包括用力肺活量(FVC)、一氧化碳弥散量(DLCO)]等。记录患者抗纤维化起始时、抗纤维化治疗 12 个月、24 个月三个时间点的 FVC、DLCO。记录患者 12 个月内有无出现疾病进展,将患者分为进展组及稳定组。疾病进展定义为呼吸道症状加重、肺功能恶化(FVC 绝对下降 $\geq 5\%$, DLCO 绝对下降 $\geq 10\%$)或影像学进展。满足上述三项标准中的至少两项,但不符合急性加重的诊断标准^[4]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS(版本 26.0)统计软件进行分析。计数资料用百分比表示,两组间比较采用卡方检验及 Fisher 精确检验。符合正态分布及方差齐性的计量资料采用均值 \pm 标准差表示,行配对样本 t 检验,方差不齐则采用校正 t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析筛选患者 12 个月内出现疾病进展的风险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

纳入 FILD 患者共 167 例,包括 IPF 81 例,结缔组织病相关间质性肺病(CTD-ILD) 56 例,非 IPF 的特发性间质性肺炎(IIP)30 例。IPF 患者中合并心血管病及服用抗血小板药物者占比较其余两组高($P < 0.05$)。CTD-ILD 及非 IPF 的 IIP 患者中使用激素及免疫抑制剂者占比较 IPF 患者高($P < 0.05$)。各组别其他资料无统计学差异(均 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 患者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of patients

Baseline characteristics	IPF(n=81)	CTD-ILD(n=56)	Non-IPF IIP(n=30)	χ^2/F value	P value
Gender(n)					
Male/Female	38/43	23/33	12/18	0.664	0.717
Age(years)	59.67 \pm 10.65	61.30 \pm 12.21	60.07 \pm 12.15	0.344	0.709
Smoking history[n(%)]				3.908	0.142
Yse	48(59.26)	24(42.86)	14(46.67)		
No	33(40.74)	32(57.14)	16(53.33)		
Pulmonary function index					
FVC(L)	2.57 \pm 0.74	2.50 \pm 0.75	2.63 \pm 0.91	0.328	0.721
DLCO(mmol/min/kpa)	4.68 \pm 1.67	4.71 \pm 1.71	4.99 \pm 2.37	0.337	0.714
FVC accounts for the estimated value (%)	85.48 \pm 18.14	85.84 \pm 21.25	88.78 \pm 20.38	0.323	0.724
DLCO accounts for the estimated value(%)	58.07 \pm 17.22	59.05 \pm 17.33	61.41 \pm 22.09	0.369	0.692
Complication					
Cardiovascular disease[n(%)]	45(55.56)	18(32.14)	6(20.00)	14.339	0.001
Kidney disease[n(%)]	14(17.28)	7(12.50)	5(16.67)	0.610	0.737
Pulmonary artery hypertension[n(%)]	11(13.58)	8(14.29)	6(20.00)	0.740	0.691
Diabetes[n(%)]	12(14.81)	7(12.50)	3(10.00)	0.477	0.788
Anti-fibrosis treatment plan				0.297	0.862

续表 1 患者基线特征

Table 1 Baseline characteristics of patients

Baseline characteristics	IPF(n=81)	CTD-ILD(n=56)	Non-IPF IIP(n=30)	χ^2/F value	<i>P</i> value
Pirfenidone group[n(%)]	55(67.90)	36(64.29)	19(63.33)		
Nintedanib group[n(%)]	26(32.10)	20(35.71)	11(36.67)		
Shared drugs					
Hormone[n(%)]	7(8.64)	32(57.14)	10(33.33)	37.848	0.000
Immunosuppressant[n(%)]	2(2.47)	19(33.93)	8(26.67)	25.040	0.000
acid-inhibitory drugs[n(%)]	24(29.63)	16(28.57)	11(36.67)	0.665	0.717
Antiplatelet drugs[n(%)]	29(35.80)	7(12.50)	4(13.33)	12.134	0.002
Lipid-regulating drugs[n(%)]	22(27.16)	8(14.29)	4(13.33)	4.498	0.105
Antidiabetic drugs[n(%)]	5(6.17)	3(5.36)	1(3.33)	0.275	1.000

2.2 抗纤维化治疗后肺功能的改变

167 例 FILD 患者完成了治疗起始时及治疗后 12 个月的两次肺功能检查。抗纤维化治疗 12 个月后 FVC 均值为 (2.5596±0.78113)L,与治疗前均值(2.5578±0.77402)L 相比无差异 ($t=-0.065, P>0.05$)。抗纤维化治疗后 12 月 DLCO 均值为 (4.7428±1.82100)mmol/min/kpa, 与治疗起始时均值 (4.8371±1.72898)mmol/min/kpa 相比无差异 ($t=-1.065, P>0.05$)。67 例 FILD 患者完成了治疗起始时及治疗后 24 个月的两次肺功能检查。经抗纤维化治 24 个月后患者 FVC 均值为 (2.4916±0.80123)L,与治疗前均值(2.5652±0.72843)L 相比无差异($t=1.448, P>0.05$)。抗纤维化治疗 24 个月后 DLCO 均值为(4.9227±1.97942)mmol/min/kpa, 与治疗前均值 (5.0331 ±1.90725) mmol/min/kpa 相比轻度下降,但无差异($t=0.598, P>0.05$)。

2.3 抗纤维化药物不良反应及耐受性分析

167 名患者治疗前均完善全血细胞计数、肝肾功能、电解质等检查。57 名患者开具尼达尼布 150 mg,2 次 /d 口服。110 例患者接受吡非尼酮治疗,起始剂量为 200 mg,3 次 /d,每周递增,最大日剂量不超过 1800 mg。12 个月内吡非尼酮组出现 98

例不良事件,尼达尼布组出现 70 例不良事件,两组均未出现严重不良事件。腹泻(21.82%)、皮疹 / 瘙痒(22.73%)是吡非尼酮最常见的不良反应。尼达尼布最常见的副作用是腹泻(33.33%)、恶心 (26.32%)、食欲减退 (24.56%) 及肝功能检查异常 (14.04%), 见表 2。吡非尼酮组的 98 例不良事件中 47 例 (47.96%)未导致治疗方案的改变,28 例(28.57%)通过减量缓解,23 例(23.47%)导致停药。口服尼达尼布导致的 70 例不良事件中,37 例(52.86%)未导致治疗方案的改变,13 例(18.57%)可通过减量缓解,20 例(28.57%)导致停药。进一步对因不良反应而停药情况进行分析,腹泻均为两组患者停药的主要原因,且相较吡非尼酮,尼达尼布有较高的停药率 (22.81% vs 10.91%, $P<0.05$)。与吡非尼酮相比,口服尼达尼布的患者因恶心、肝功能异常导致的停药率稍高(5.26% vs 3.64%;3.51% vs 2.73%,均 $P>0.05$);与尼达尼布相比,口服吡非尼酮患者因上腹部不适、皮疹 / 瘙痒导致的停药率稍高(1.82% vs 1.54%;1.82% vs 1.75%,均 $P>0.05$)。两组患者均未因失眠和食欲减退而停药。口服尼达尼布患者因不良反应导致的总体停药率高于口服吡非尼酮的患者(35.09% vs 20.91%, $P<0.05$)。

表 2 吡非尼酮组及尼达尼布组不良反应比较

Table 2 Comparison of adverse reactions between pirfenidone group and nintedanib group

Adverse reactions	Pirfenidone group(n=110)	Nintedanib group(n=57)	χ^2 value	<i>P</i> value
Diarrhea	24(21.82%)	19(33.33%)	2.604	0.107
Nausea	10(9.09%)	15(26.32%)	8.751	0.003
Upper abdominal discomfort	13(11.82%)	7(12.28%)	0.008	0.930
Anorexia	17(15.45%)	14(24.56%)	2.060	0.151
Abnormal liver function	6(5.45%)	8(14.04%)	2.569	0.109
Rash/pruritus	25(22.73%)	3(5.26%)	8.205	0.004
Insomnia	3(2.73%)	4(7.02%)	-	0.231

Note : - indicates Fisher's exact test.

2.4 抗纤维化治疗后疾病进展风险因素分析

167 例患者经抗纤维化治疗后 12 个月内出现疾病进展 36 例(疾病进展组),131 例病情稳定(稳定组)。单因素分析结果

显示疾病进展组中吸烟及 IPF 人数占比高于稳定组($P<0.05$)。稳定组中患者的 FVC 及 DLCO 明显高于进展组($P<0.05$),而其他资料无差异($P>0.05$)。见表 3。建立非条件 Logistic 回归模型,

将疾病是否进展作为因变量(0= 稳定,1= 进展),以吸烟史(0= 无,1= 有)、疾病类型(非 IPF=0,IPF=1)、FVC、DLCO 为自变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示吸烟[OR(95%CI) =3.212(1.371~7.525), $P=0.007$]、IPF 患者[OR(95%CI)=2.571 (1.118~5.915), $P=0.026$] 是疾病进展的危险因素,DLCO[OR (95%CI)=0.679(0.462~0.998), $P=0.049$]是疾病进展的保护因素。

表 3 进展组及稳定组临床资料比较

Table 3 Comparison of clinical data between progressive group and stable group

Clinical data	Progressive group(n=36)	Stable group(n=131)	χ^2/t value	P value
Gender[n(%)]			0.434	0.510
Male	14(38.89%)	59(45.04%)		
Female	22(61.11%)	72(54.96%)		
Age(years)	59.56±13.670	60.49±10.766	-0.379*	0.707
Smoking history[n(%)]			7.892	0.005
Yes	26(72.22%)	60(45.80%)		
No	10(27.78%)	71(54.20%)		
ILD type[n(%)]			6.062	0.014
IPF	24(66.67%)	57(43.51%)		
Non-IPF	12(33.33%)	74(56.49%)		
Cardiovascular disease[n (%)]			2.486	0.115
Yes	19(52.78%)	50(38.17%)		
No	17(47.22%)	81(61.83%)		
Pulmonary artery hypertension[n(%)]			3.627	0.057
Yes	9(25.00%)	16(12.21%)		
No	27(75.00%)	115(87.79%)		
FVC(L)	2.2758±0.66449	2.6353±0.78617	-2.507	0.013
DLCO(mmol/min/kpa)	3.9564±1.60538	4.9589±1.82267	-2.995	0.003

3 讨论

有研究表明抗纤维化药物对进行性肺纤维化患者的 FVC 下降率具有保护作用,目前临床使用的两种抗纤维化药物吡非尼酮及尼达尼布的疗效相似,无论潜在疾病是 IPF 还是非 IPF 伴进行性纤维化,抗纤维化治疗的疗效均无显著差异⁹,因此本研究并未单独分析两种药物疗效。本研究经吡非尼酮或尼达尼布治疗的 FILD 患者 12 月后的 FVC 及 DLCO 较基线水平并未出现下降,且有轻度升高,但无差异;这与既往研究稍有出入,不排除样本量过少导致,同时可能与多数 CTD-ILD 患者经激素及免疫抑制剂治疗后肺功能显著改善有关。本研究中的 67 例患者经规律抗纤维化治疗 24 月后 FVC 和 DLCO 绝对值均下降,证明了抗纤维化治疗可延缓肺功能的下降。

吡非尼酮及尼达尼布抗纤维化治疗的不良反应不容忽视,有关两种药物不良反应发生率及停药率的报告各有差异,某种情况下因患者不能耐受其副作用而导致停药^{6,7}。在本研究中,吡非尼酮组中的主要不良反应为腹泻、皮疹/瘙痒。尼达尼布最常见的副作用是腹泻、恶心、食欲减退及肝功能检查异常。两组患者出现的不良事件大部分未导致停药且可耐受。胃肠道不

良反应均是两组患者的主要停药原因,其中口服尼达尼布患者因不良反应导致的总体停药率高于口服吡非尼酮的患者($P<0.05$),这与一项真实世界的研究¹⁰结果相似。本研究展示了尼达尼布较高的停药率,考虑可能因尼达尼布剂型的特殊性,导致其减量不如吡非尼酮灵活,患者不得不停药或改用其他药物。

当前抗纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布只能延缓肺功能的下降,不能阻止或逆转疾病进展^{9,10}。本研究中 167 名患者在经抗纤维化治疗后 12 月内有 36 例出现了疾病进展。吸烟是被普遍熟知的纤维化进展的危险因素,张月¹¹发现吸烟可诱导大鼠肺纤维化,但具体机制仍还有待研究。本研究也发现吸烟是患者 1 年内疾病进展的风险因素。Chen N¹²等发现男性、UIP 可能是 RA-ILD 患者疾病进展的风险因素。因 IPF 多数为 UIP 型,故本研究的多因素分析显示 IPF 是疾病进展风险因素,而性别、年龄均未显示出显著性。一项单中心的回顾性研究表明 DLCO%pred 是 ILD 进展的保护因素¹³。本研究中 DLCO 与 DLCO%pred 有较强共线性,因此本研究将 DLCO 作为自变量纳入多因素分析,显示其亦为疾病进展的保护因素。

综上所述,真实世界中抗纤维化治疗可维持 FILD 患者 FVC 及 DLCO 稳定,抗纤维化药物相关不良反应均可耐受,安

全性较高。吸烟及 IPF 患者更容易出现疾病进展,较高的 DLCO 是 FILD 患者疾病进展的保护因素。

参考文献(References)

- [1] Koudstaal T, Wijsenbeek MS. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Presse Med, 2023, 52(3): 104166.
- [2] Fellrath JM. Traitement antifibrotique et fibrose pulmonaire progressive [Antifibrotic therapy and progressive lung fibrosis][J]. Rev Med Suisse, 2020, 16(698): 1256-1260.
- [3] Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, et al. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 411.
- [4] Duman D. Progressive pulmonary fibrosis (PPF)[J]. Tuberk Toraks, 2022, 70(4): 375-381.
- [5] Kim JS, Murray S, Yow E, et al. Comparison of Pirfenidone and Nintedanib: Post Hoc Analysis of the CleanUP-IPF Study [J]. Chest, 2024, 165(5): 1163-1173.
- [6] He M, Yang T, Zhou J, et al. A real-world study of antifibrotic drugs-related adverse events based on the United States food and drug administration adverse event reporting system and VigiAccess databases[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1310286.
- [7] Wang C, Dai H. The tolerability and efficacy of antifibrotic therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a real-world study[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2024, 84: 102287.
- [8] Zhao R, Xie B, Wang X, et al. The tolerability and efficacy of antifibrotic therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a real-world study [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2024, 84: 102287.
- [9] Alsomali H, Palmer E, Aujayeb A, et al. Early Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Narrative Review[J]. Pulm Ther, 2023, 9(2): 177-193.
- [10] Huh JY, Lee JH, Song JW. Efficacy and safety of combination therapy with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1301923.
- [11] 张月. 吸烟通过诱导 II 型肺泡上皮细胞衰老促进肺纤维化的机制研究[D]. 广东:南方医科大学, 2022.
- [12] Chen N, Diao CY, Gao J, et al. Risk factors for the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Clinical features, biomarkers, and treatment options [J]. Semin Arthritis Rheum, 2022, 55:152004.
- [13] Fan JJ, Gu JM, Xiao SY, et al. Risk factors for progression of pulmonary fibrosis: a single-centered, retrospective study [J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1335758.

(上接第 3946 页)

- [4] Singh O, Juneja D. Upper extremity deep vein thrombosis: An intensivist's perspective[J]. World J Crit Care Med, 2023, 12(3): 130-138.
- [5] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第 2 版)[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(7): 611-614.
- [6] 孙健平,薛汉中,王鹏飞,等. 髋部骨折术前双下肢深静脉血栓发生率及其危险因素分析[J]. 骨科, 2018, 9(6): 54-58.
- [7] 冯雪艳,张晓华,姜珊. 老年股骨颈骨折患者术前下肢深静脉血栓发生的危险因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(1): 82-85.
- [8] 卫勇,李军,张勇,等. 髋部骨折患者术前下肢深静脉血栓发生率及高危因素[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(27): 4338-4342.
- [9] 王京,杨明辉,孙旭,等. 老年髋部骨折患者术前下肢深静脉血栓形成的危险因素分析[J]. 医学综述, 2018, 24(23): 4581-4585.
- [10] 刘道阔,马明静,胡思斌,等. 骨质疏松性骨伤患者术前下肢深静脉血栓筛查及影响因素分析[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2018, 19(3): 354-357.
- [11] 张金飞,武林松,胡俊顶,等. 单核细胞计数/高密度脂蛋白与下肢深静脉血栓的相关性[J]. 安徽医学, 2023, 44(10): 1203-1207.
- [12] 林彬,张铠,王杰,等. 急性下肢深静脉血栓患者置管溶栓前后 D-D, F1+2, P-selectin 变化及意义 [J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(1): 93-99.
- [13] 王春宇,张建利,陈志刚. 血清基质金属蛋白酶-1 与基质金属蛋白酶-2 水平与下肢骨折手术患者术后下肢深静脉血栓形成的相关性分析[J]. 中国骨伤, 2023(11): 1085-1090.
- [14] 韩松,康涛,徐前,等. 下肢深静脉血栓清除后血栓后综合征的危险因素分析[J]. 临床急诊杂志, 2023, 24(12): 647-652.