

- phosphonium salts [J]. *Reactive and Functional Polymers*, 2010, 70 (12): 944-950
- [15] Wang Fengju, Chen Yu, Tan Huimin. Research progress of quaternary ammonium salt coupled chitosan antibacterial [J]. *New Chemical Materials*, 2011, 39(11): 13-15
- [16] C Paluszkievicz, E Stodolak, M Hasik, et al. FT-IR study of montmorillonite-chitosan nanocomposite materials [J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2011, 79(4): 784-788
- [17] W Zhang, J Zhang, Q Jiang, et al. Physicochemical and structural characteristics of chitosan nanopowders prepared by ultrafine milling [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 87(1): 309-313
- [18] Asako Hirai, Hisashi Odani, Akio Nakajima. Determination of degree of deacetylation of chitosan by ¹H NMR spectroscopy [J]. *Polymer Bulletin*, 1991, 26: 87-94
- [19] Elson Santiago de Alvarenga, ristiane Pereira de Oliveira, Carlos Roberto Bellato. An approach to understanding the deacetylation degree of chitosan[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2010, 80(4): 1155-1160
- [20] Wang L, Xu X, Guo S, et al. Novel water soluble phosphonium chitosan derivatives: Synthesis, characterization and cytotoxicity studies [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2011, 48(2): 375-380

(上接第 482 页)

- [6] 史旭波, 胡大一, 李田昌. 经皮冠状动脉介入治疗中达肝素钠的安全性与其有效性研究[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(14): 1204-1210
Shi Xu-bo, Hu Da-yi, Li Tian-chan, et al. Safety and efficiency of dalteparin during percutaneous coronary intervention [J]. *Clinical Focus*, 2011, 26(14): 1204-1210
- [7] Chan T, Hwang N C, Lim C H. Statistical analysis of factors patients to heparin resistance[J]. *Perfusion*, 2006, 21(2): 99-103
- [8] Gurm H S, Eagle K A. Use of anticoagulants in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a focus on low-molecular-weight heparin[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2008, 22(1): 59-69
- [9] Singh S, Bahekar A, Molnar J, et al. Adjunctive low molecular weight heparin during fibrinolytic therapy in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized control trials[J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32(7): 358-364
- [10] 史旭波, 胡大一. 肝素的抗凝机制及临床相关问题 [J]. *临床荟萃*, 2007, 22(18): 1293-1295
Shi Xu-bo, Hu Da-yi. Heparin anticoagulant mechanism and clinically relevant issues[J]. *Clin Cardiol*, 2007, 22(18): 1293-1295
- [11] Boshkov L K, Warkentin T E, Hayward C P, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis clinical and laboratory studies[J]. *Br J Haematol*, 1993, 84(3): 322-328
- [12] Cohen M. Role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes[J]. *Am Coll Cardiol*, 2003, 41(4): 55-61
- [13] Lund P E, Wassback G, Thomas O, et al. Comparison of two infusion rates of antithrombin concentrate in cardiopulmonary bypass surgery [J]. *Perfusion*, 2010, 25(5): 305-312
- [14] Levy J H. Heparin resistance and antithrombin: should it still be called heparin resistance?[J]. *Cardiot horac Vasc Anest h*, 2004, 18(2): 129-130
- [15] Folwarczna J, Sliwinski L, Janiec W, et al. Effects of standard heparin and low-molecular-weight heparins on the formation of murine osteoclasts in vitro[J]. *Pharmacol Rep*, 2005, 57(5): 635-645
- [16] 汪玮, 戴秋艳, 吴莹, 等. 不同剂型低分子肝素对急性冠状动脉综合征患者抗 Xa 活性水平的影响 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(8): 667-668
Wang Wei, Dei Qiu-yan, Wu Ying, et al. Different formulations of low molecular weight heparin for acute coronary syndrome patients with anti-Xa activity level [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2007, 46(8): 667-668
- [17] 裴伟娜, 谢瑞芹, 崔炜. 不同途径应用低分子肝素对血小板活性的影响及阿司匹林的干预作用[J]. *中国循环杂志*, 2010, 26(1): 51-54
Pei Wei-na, Xie Rui-qin, Cui Wei, et al. Effect of Different Administration of low Molecular Weight Heparin on Platelet Activation and Aspirin Intervention [J]. *Chinese Circulation Journal*, 2010, 26(1): 51-54
- [18] Montalescot G, Collet J P, Tanguy M L, et al. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patient treated with enoxaparin[J]. *Circulation*, 2004, 110(4): 392-398
- [19] 王瑞, 闫自强, 陆婷, 等. 早期应用低分子肝素对炎症反应综合征血小板参数变化的影响[J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(18): 1745-1751
Wang Rui, Yan Zi-qiang, Lu Ting, et al. Early application of low molecular weight heparin on platelet parameters of inflammatory response syndrome [J]. *Journal of the Fourth Military Medical University*, 2009, 30(18): 1745-1751
- [20] 黄震华. 凝血因子 Xa 抑制药研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2012, 31(9): 505-510
Huang Zhen-hua. Advances in coagulation factor Xa inhibitor [J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2012, 31(9): 505-510

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.03.021

不稳定型心绞痛患者血小板计数对低分子肝素抗凝有效性的影响*

宫照伟 刘娜 侯小路 郭殿龙 白秀萍[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院心血管内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:通过检测抗 Xa 因子活性,探讨不稳定型心绞痛患者血小板计数(PLT)对低分子肝素抗凝有效性的影响。**方法:**入选不稳定型心绞痛患者 63 例,分为两组,A 组(n=24): $PLT \geq 240 \times 10^9/L$,B 组(n=39): $PLT < 240 \times 10^9/L$ 。首先比较两组患者之间一般情况有无差异,而后在两组患者皮下注射那曲肝素前及注射后 8 h 两个时间点分别进行抗 Xa 因子活性检测并记录结果,分析两组患者抗 Xa 因子活性水平并比较活性低于 $0.5 IU \cdot mL^{-1}$ 患者所占比例。**结果:**两组患者之间一般情况无显著性差异,抗 Xa 因子活性治疗前后差异在两组中均有统计学意义,A 组治疗后抗 Xa 因子活性均值低于 B 组,抗 Xa 因子 $< 0.5 IU \cdot mL^{-1}$ 的患者比率高于 B 组,组间比较差异显著。**结论:**在低分子肝素抗凝治疗中,血小板计数 $\geq 240 \times 10^9/L$ 的患者抗 Xa 因子活性较低,提示不稳定型心绞痛患者在应用低分子肝素后的抗凝力度不足与血小板计数偏高相关。

关键词:低分子肝素;血小板计数;抗 Xa 因子活性;不稳定型心绞痛

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)03-480-03

The Effects of PLT in Unstable Angina (UA) Patients on Anticoagulation Effectiveness of Low Molecular Weight Heparin(LMWH)*

GONG Zhao-wei¹, LIU Na¹, HOU Xiao-lu¹, GUO Dian-long¹, BAI Xiu-ping[△]

(The Fourth Hospital of Harbin Medical University, Cardiovascular Department, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: By detecting the activity of anti-Xa factor to explore the effects of PLT in unstable angina pectoris patients on anticoagulation effectiveness of LMWH. **Method:** All 63 ACS patients were divided by into two groups, PLT is higher than $240 \times 10^9/L$ in group A, and PLT is lesser than $240 \times 10^9/L$ in group B. Firstly compare the general situations. Then give both two groups a subcutaneous injection of Nadroparin, detect the activity of anti-Xa factors at two time points: before injected and 8h after injected. Analyses the activity levels, and calculate the ratios of patients with anti-Xa factor activity lower than $0.5 IU \cdot mL^{-1}$. **Results:** There is no significant differences between two groups in general situations before treatment. The changes of anti-Xa factor activity after treating in two groups are statistical significance. After treatment, mean of anti-Xa factor activity in group A lower than group B, the ratio of patients which anti-Xa factor activity $< 0.5 IU \cdot mL^{-1}$ (41.7 %) is higher than group B. Group comparison has significantly differences. ($\chi^2=6.99$, $P<0.01$). **Conclusion:** In the anticoagulant therapy of LMWH, the patients whose PLT over $240 \times 10^9/L$ are more likely suffered with lower anti-Xa factor activity. It means that a higher PLT level is related to the insufficiency of LMWH anticoagulant after treatment in UA patients.

Key word: LMWH; PLT; anti-Xa factor activity; Unstable angina

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

Article ID: 1673-6273(2014)03-480-03

前言

低分子肝素在急性冠脉综合征(ACS)的抗凝治疗中至关重要,其作用机制主要是依赖于抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ),抑制活化因子 Xa 和直接灭活已形成的凝血酶,而凝血酶活化正是使纤维蛋白原转变为纤维蛋白而导致血栓形成的关键因素。文献报道,在行 PCI 术的过程中,肝素化后的患者会出现血小板活性异常活跃而释放大量的促凝物质,如 Plt 第 4 因子(PF4),可以中和肝素的抗凝作用,被认为是肝素抵抗现象^[1]。关于肝素抵抗现象^[2]具体机制尚不清楚,有学者发现,血小板计数(PLT)增高

与肝素抵抗存在明显关系^[4-5],当患者 $PLT \geq 240 \times 10^9/L$ 时,可能会出现肝素耐药,从而发生肝素抵抗。与普通肝素(UFH)相比,低分子肝素(LMWH)在安全性及有效性上具有明显的优势,是 ACS 治疗中安全有效的抗凝药物^[6-8]。关于 PLT 计数偏高是否会导致 LMWH 对凝血因子 Xa 的抑制作用降低,而影响 LMWH 在急性冠脉综合征中的抗凝作用,尚未见相关报道。本实验旨在通过观察急性冠脉综合征患者血小板计数(PLT)和平均血小板体积(MPV)的变化,并且检测抗 Xa 因子活性,探讨不稳定型心绞痛患者血小板计数对低分子肝素抗凝有效性的影响,从而为 ACS 患者的抗凝治疗提供更好的经验和指导。

* 基金项目:黑龙江省科技攻关计划项目(GC05C31503)

作者简介:宫照伟(1984-),男,硕士研究生,主要研究方向:冠心病抗凝机制的相关因素,E-mail: gzw1983008@163.com

[△] 通讯作者:白秀萍(1966-),女,硕士生导师,教授,主要研究方向:血栓性疾病与抗凝治疗,

电话:0451-85939095,E-mail: Baixiuping@medmail.com.cn

(收稿日期:2013-04-15 接受日期:2013-05-14)

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入选患者 选择我院心内科 2009 年 11 月 -2009 年 12 月间住院治疗的 UA 患者 140 例。

1.1.2 排除标准 ① 新出现的 LBBB 或安装有起搏器;② 继发原因导致的心绞痛发作;③ 血小板减少症,贫血,活动性出血,活动性溃疡,细菌性心内膜炎,未控制的高血压[(SBP>200 mmHg(1mmHg=0.133 kPa)或 DBP>120 mmHg)],过去 3 个月有脑卒中史,糖尿病视网膜病变,怀孕或哺乳期;④ 肾功能衰竭患者,血肌酐清除率 <30 ml/min;⑤ Xa 因子样本采集前应用血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂者、一周内应用过肝素者、一个月内存栓的患者。

1.2 实验分组

符合入选标准的患者分为两组,PLT $\geq 240 \times 10^9/L$ 者分入 A 组,PLT< $240 \times 10^9/L$ 者分入 B 组,入院后立即行心电图及血常规、心肌坏死标志物等检查,血生化、尿常规等其余检查于十二小时内采集外周静脉血在化验室完成。两组患者在常规治疗基础上,于皮下注射那曲肝素前及注射后 8h 后分别进行抗 Xa 因子活性检测并记录结果。

1.3 抗 Xa 因子活性检测

抽取外周静脉血 2.7 mL,置于装有 0.129 mol/l 柠檬酸钠

的真空试管内,混匀 8 次,室温下以 3500 转/min 的速度离心 15 min,分离出上层乏血小板血浆冻存于 -80℃ 冰箱。2 个月内用全自动血液分析仪(Sysmex CA.1500)以发色底物法对标本进行检测,检测时应用 Berichrom R Heparin 试剂盒,测定严格按照仪器及试剂盒要求进行。血常规、生化系列等项目检测均由我院检验科完成。

1.4 采集指标

患者基本信息:病历号、姓名、年龄、性别、体质量(kg)。临床资料:临床诊断、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史。化验室检查:总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、肌酐(CR)、尿酸(UA)、血红蛋白、胆红素、血小板计数、血小板平均体积(MPV)、纤维蛋白原(FG)。

1.5 统计学分析

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较

符合入选标准的 UA 患者共 63 例,其中 A 组 24 例,B 组 39 例,两组之间一般情况无显著差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 高血小板计数组和低血小板计数组患者基本资料比较

Table 1 Comparison of basic data of patients in the two groups

Risk factors	A group	B group	Statistics	P
The number of cases	24	39		
Age	59.8 $\pm$ 9.7	61.7 $\pm$ 9.8	t=1.477	0.471
Weight (kg)	74.6 $\pm$ 8.8	73.5 $\pm$ 10.0	t=0.865	0.368
Hypertension (cases)	14	23	$\chi^2=0.013$	1.000
Diabetes (cases)	5	8	$\chi^2=0.014$	0.879
Smoking (cases)	6	11	$\chi^2=0.015$	0.876
HDL-C(mmol/L)	4.34 $\pm$ 1.12	4.26 $\pm$ 0.92	t=0.290	0.124
LDL-C(mmol/L)	2.35 $\pm$ 1.10	2.32 $\pm$ 0.92	t=0.014	0.231
Uric acid (μ mol/L)	371.6 $\pm$ 15.21	367.1 $\pm$ 18.36	t=0.530	0.732
Creatinine (μ mol/L)	118.3 $\pm$ 32.0	120.5 $\pm$ 22.0	t=0.321	0.171
Hemoglobin	139.43 $\pm$ 14.97	141.8 $\pm$ 29.31	t=0.278	0.346
Clopidogrel (cases)	23	36	$\chi^2=0.238$	0.999

2.2 两组患者用药前后抗 Xa 因子活性比较

经统计分析发现,两组患者经低分子肝素治疗后的抗 Xa 因子活性均明显高于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.01$);

治疗后 A 组的抗 Xa 因子活性均值明显低于 B 组,组间比较差异显著($P = 0.004$),见表 2。

2.3 低分子肝素治疗后两组中抗 Xa 因子 <0.5IU·mL⁻¹ 患者比较

表 2 两组患者抗 Xa 因子活性比较

Table 2 Comparison of anti factor's activity of patients in the two groups

Group	Cases	Before administration (U·mL ⁻¹)	8h after administration (U·mL ⁻¹)	t	P
A	24	0.250 $\pm$ 0.012	0.522 $\pm$ 0.017	14.098	<0.01
B	39	0.244 $\pm$ 0.009	0.612 $\pm$ 0.013	23.694	<0.01

经低分子肝素抗凝治疗后,A 组 24 例患者中 11 例抗 Xa 因子 <0.5 IU·mL⁻¹ (41.7 %),B 组 39 例患者中 6 例抗 Xa 因子

<0.5 IU·mL⁻¹ (16.7 %),A 组抗 Xa 因子 <0.5 IU·mL⁻¹ 患者的比率明显高于 B 组,组间比较差异显著($\chi^2 = 6.99$, $P < 0.01$),见表 3。

表 3 治疗后两组患者中抗 Xa 因子 $<0.5 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 患者比较Table 3 After treatment, anti-factor Xa $<0.5 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ in patients with relatively

Group	Cases	Before administration ($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	8 h after administration ($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	t	P
A	24	0.250 ± 0.012	0.522 ± 0.017	14.098	<0.01
B	39	0.244 ± 0.009	0.612 ± 0.013	23.694	<0.01

3 讨论

有学者在冠心病的介入治疗时发现^[9],首次静脉注射 10000 U 肝素后 5 分钟,部分患者全血凝固时间(ACT)达不到 400 秒,而这些患者多数存在血小板计数(PLT)偏高的倾向,随后对这些高血小板计数的患者进行观察发现,这些患者术前抗凝血酶-III(AT-III)活性 $<80\%$ 的发生率和应用肝素后 5 分钟 ACT <400 秒的比例均明显高于血小板计数低的患者,提示血小板计数偏高的患者在应用肝素后会更容易出现 AT-III 活性偏低的情况,从而导致肝素的抗凝作用减弱,不能达到有效的抗凝力度^[10]。这种现象出现的原因可能与肝素抵抗现象有关,所谓肝素抵抗是指为使活化部分凝血酶原时间(APTT)维持在治疗范围而需要大剂量的肝素^[2-3]或应用常规量肝素后全血凝固时间(ACT)不能达标,有学者认为称“肝素的剂量反应变化”更为合适。关于肝素抵抗的原因,报道较多的包括:① AT-III 不足或活性低下:AT-III 活性正常范围为 $(100 \pm 30)\%$,当低于 70% 时为活性偏低,可导致肝素抵抗的发生^[11]。② 血小板计数偏高,尤其当 $\text{PLT} \geq 240 \times 10^9/\text{L}$ 时,肝素抵抗现象更为明显,提示 PLT 增高与肝素抵抗存在明显关系。同时有研究证实,血小板计数增高与 AT-III 活性偏低之间可能有相互促进作用, $\text{PLT} \geq 240 \times 10^9/\text{L}$ 的患者 AT-III 活性低下的例数明显多于 $\text{PLT} < 240 \times 10^9/\text{L}$ 的患者^[4],两者同时存在可造成肝素耐药的发生率增加^[12,13]。但以上研究结果均出自与肝素相关的实验。

低分子肝素的主要作用机制是通过抗凝血酶-III 的活性发挥抗凝效应,同肝素均属于抗凝血酶-III(AT-III)依赖性凝血酶抑制剂^[14]。肝素与 AT 的相互作用是由独特的戊糖序列介导的,普通肝素的抗 Xa/抗 II a 活性均等,而灭活 II a 则需 LMWH、AT-III 和凝血酶(II a)之间形成三联复合物,而形成该三联复合物 LMWH 的长度至少需要 18 个糖单位,符合上述糖链长度标准的 LMWH 只有 25%~50%;而所有长度的 LMWH 都能灭活凝血因子 Xa,所以 LMWH 的抗 Xa/抗 II a 活性比值在 2:1~4:1 之间,故低分子肝素抗 Xa 活性强于抗 II a 活性,这也是低分子肝素安全性及有效性在冠心病的治疗中优于普通肝素的原因,然而 LMWH 的抗 Xa 和抗 II a 活性作用在体内哪一种更为重要还有很多争论,因有研究显示:LMWH 对接触性血栓的抑制主要靠抗 II a 活性。总的说来似乎 LMWH 的抗 Xa 和抗 II a 活性在体内都很重要^[15,16]。故当 ACS 患者出现血小板计数偏高、抗凝血酶活性低下时是否会像影响肝素一样影响低分子肝素的抗凝作用,尚未见相关报道。

通过本实验结果可见: $\text{PLT} \geq 240 \times 10^9/\text{L}$ 与 $\text{PLT} < 240 \times 10^9/\text{L}$ 的患者用药前抗 Xa 因子活性无显著性差异,在皮下注射那曲肝素 8h 后两组患者抗 Xa 因子水平平均值分别为 $0.522 \pm 0.017 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.612 \pm 0.013 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,前者明显低于后者,差

异显著($P=0.004$)。虽然应用低分子肝素后两组患者血浆抗 Xa 因子水平均值都在 $0.5 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以上,但 $\text{PLT} \geq 240 \times 10^9/\text{L}$ 组中抗 Xa 因子活性 $<0.5 \text{ IU/ml}$ 患者的数量明显高于 $\text{PLT} < 240 \times 10^9/\text{L}$ 组,差别具有统计学意义($\chi^2=6.99, P<0.01$)。由此可见,在低分子肝素抗凝治疗中,血小板计数 $\geq 240 \times 10^9/\text{L}$ 的患者抗 Xa 因子活性较低,提示不稳定型心绞痛患者在应用低分子肝素后的抗凝力度不足与血小板计数偏高有关^[17]。

TIMI11B 和 ESSENCE 等多项研究表明,皮下注射低分子肝素比较理想的抗凝强度范围是血浆抗 Xa 水平在 $0.5 \sim 1.0 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 之间,血浆抗 Xa 水平低于 0.5 IU/ml 将会出现抗凝不足^[18,20],所以目前绝大多数学者建议,要达到明显抑制血栓形成的作用,应用低分子肝素后血浆抗 Xa 因子至少应在 0.5 IU/ml 以上。本次试验显示:当 ACS 患者在应用低分子肝素 8 h 后,血小板计数 $\geq 240 \times 10^9/\text{L}$ 的 ACS 患者与血小板计数 $< 240 \times 10^9/\text{L}$ 的患者比较,更易出现抗 Xa 因子活性 $<0.5 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,提示当血小板计数过高时,会影响低分子肝素对急性冠脉综合征患者的抗凝效果。但是,这些患者是发病前就已经存在血小板计数过高,还是发病后因为血栓的形成过程中血小板消耗,反馈使体内新生血小板增多从而导致血小板新生多于损耗,导致血小板计数过高,而过高的血小板计数通过什么原理导致患者抗 Xa 因子活性不足,这些均是有待于研究的问题。

参考文献(References)

- [1] Brinks H J, Weerwind P W, Bogdan S, et al. Does heparin pretreatment affect the haemostatic system during and after cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion, 2001, 16 (1): 3-12
- [2] 尹述洲,邓硕曾,卢光奎.心脏手术病人血小板、抗凝血酶 III 与肝素相对耐药的相关性[J].临床麻醉学杂志, 2004, 20(2): 73-74
Yin Shu-zhou, Deng Shuo-zeng, Lu Guang-kui, et al. Correlation of platelet, antithrombin III and heparin tolerance in patients during cardiac surgery[J]. The Journal of Clinical Anaesthesiology, 2004, 20 (2): 73-74
- [3] Muedra V, Bonanad S, Gómez M, et al. Relationships between antithrombin activity, anticoagulant efficacy of heparin therapy and perioperative variables in patients undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion., 2011, 26(6):487-495
- [4] 陈淑霞,齐晓勇,谷剑.冠状动脉介入治疗中血小板计数、抗凝血酶-III 对激活凝固时间的影响[J].临床荟萃, 2007, 22(15): 1068-1070
Chen Shu-xia, Qi Xiao-yong, Gu Jian. Relationship of platelet, antithrombin-III and active coagulation time in patients with percutaneous coronary intervention [J]. Clinical Focus, 2007, 22(15): 1068-1070
- [5] Kodumuri V, Adigopula S, Singh P, et al. Comparison of lowmolecular weight heparin with unfractionated heparin during percutaneous coronary interventions:a meta-analysis[J]. Am J Ther, 2011, 18(3): 18 0-189

(下转第 436 页)