

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.011

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210223.1311.014.html\(2021-02-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210223.1311.014.html(2021-02-23))

电话随访华法林降低心房颤动患者不良事件的研究^{*}

赵汉如^{1,2}, 罗素新^{1△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400016; 2. 重庆市巴南区人民医院心血管内科 401320)

[摘要] **目的** 探讨有效电话随访是否能提高心房颤动患者服用华法林的有效性和安全性。**方法** 选取 2016 年 11 月到 2018 年 11 月重庆市巴南区人民医院服用华法林的 180 例心房颤动患者作为研究对象,随机分为研究组与对照组,随访 1 年。其中研究组每月进行有效电话随访,对照组只是 1 年后进行 1 次电话随访。观察两组人群动脉系统栓塞和大出血事件的发生率及病死率。**结果** 最终 158 例患者纳入研究,其中研究组 78 例,对照组 80 例。与对照组比较,研究组的心房颤动患者服用华法林后经过规律的电话随访,显著降低死亡、栓塞及大出血的联合终点事件(18.0% vs. 50.0%, $HR\ 0.28, 95\%CI: 0.16\sim0.48, P<0.001$)。并且分别降低死亡风险(9.0% vs. 20.0%, $HR\ 0.40, 95\%CI: 0.18\sim0.91, P<0.05$)、栓塞及大出血事件(9.0% vs. 30.0%, $HR\ 0.25, 95\%CI: 0.13\sim0.52, P<0.001$)。**结论** 定期有效的电话随访服用华法林的心房颤动患者可以显著降低动脉系统栓塞、大出血及病死率。

[关键词] 随访研究;心房颤动;出血;栓塞;病死率

[中图法分类号] R541.7+5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2212-06

Study on telephone follow-up on warfarin for decreasing adverse events in patients with atrial fibrillation^{*}

ZHAO Hanru^{1,2}, LUO Suxin^{1△}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Banan District People's Hospital, Chongqing 401320, China)

[Abstract] **Objective** To explore whether the effective telephone follow-up can improve the effectiveness and safety of taking warfarin in the patients with atrial fibrillation. **Methods** A total of 180 patients with atrial fibrillation taking warfarin in Banan District People's Hospital from November 2016 to November 2018 were selected as the study subjects and randomly divided into the study group and control group for conducting the follow-up for 1 year. The study group conducted the monthly telephone follow-up, while the control group was only followed up by telephone after a year. The occurrence rate and mortality rate of arterial system embolism and major bleeding event were observed in the two groups. **Results** A total of 158 cases were finally included in the study, including 78 cases in the study group and 80 cases in the control group. Compared with the control group, the regular telephone follow-up after taking warfarin in the patients with atrial fibrillation of the study group significantly reduced the joint endpoint events of death, embolism and major bleeding (18.0% vs. 50.0%, $HR\ 0.28, 95\%CI: 0.16-0.48, P<0.001$), and reduced the risk of death (9.0% vs. 20.0%, $HR\ 0.40, 95\%CI: 0.18-0.91, P<0.05$), the events of embolism and major bleeding (9.0% vs. 30.0%, $HR\ 0.25, 95\%CI: 0.13-0.52, P<0.001$). **Conclusion** The regular and effective telephone follow-up in the patients with atrial fibrillation taking warfarin can significantly reduce the risk of arterial system embolism, major bleeding and mortality rate.

[Key words] follow-up study; atrial fibrillation; hemorrhage; embolism; mortality

^{*} **基金项目:**国家重点研发计划项目(子课题)(2017YFC1308303);重庆市巴南区卫生健康委员会资助项目(2016-11)。 **作者简介:**赵汉如(1981—),主治医师,本科,主要从事冠心病及心律失常介入诊疗的研究。 [△] **通信作者,** E-mail: luosuxin0204@163.com。

心房颤动(简称房颤)导致的脑卒中及体循环栓塞事件,常可危及生命并严重影响患者的生存质量,抗凝治疗是预防和减少房颤所致脑卒中的有效手段^[1]。华法林虽为传统经典抗凝药,但在中国的使用率非常低,在房颤患者中不超过 10%。导致这一现状的原因有:需要实验室监测国际标准化比率(INR)、治疗窗窄、剂量变异性大、与其他药物及食物相互作用等^[2]。但更主要的原因还是临床医生对于血栓栓塞并发症的危害性认识不足以及对传统抗凝药物华法林增加出血风险过度担忧所致^[3]。而新型口服抗凝药物(NOACs)因价格昂贵、部分人群使用禁忌,患者接受度也不高。有临床研究表明,通过定期电话随访,可以提高华法林抗凝治疗效果和安全性,降低出血风险^[4]。本研究通过有效电话随访的方式观察服用华法林的房颤患者的有效性与安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取重庆市巴南区人民医院 2016 年 11 月到 2018 年 11 月服用华法林的 180 例房颤住院患者,用随机数字表法,分为研究组 90 例,年龄(70.81±10.08)岁,对照组 90 例,年龄(70.63±10.32)岁。纳入标准:(1)初次服用华法林的房颤患者;(2)既往曾服用华法林,但目前已停药的患者;(3)一直服用华法林但平时未规律服药及监测凝血酶原时间(PT)/INR 的患者;(4)满足前 3 条的所有瓣膜型房颤患者;(5)满足前 3 条的所有 CHADS₂ 或 CHA₂DS₂-VASc 评分大于或等于 1 分的非瓣膜型房颤患者;(6)住院期间经正规抗凝治疗后出院的患者。排除标准:(1)非房颤使用华法林患者;(2)无须终生服用华法林患者;(3)长期服用华法林,且一直正规、定时监测 PT/INR 患者;(4)符合纳入标准,但在纳入后院内或出院 1 周内死亡患者;(5)因不可抗因素无法进行门诊复查的患者(居住或长期旅游在外地、行动不便等);(6)未能控制的高血压;(7)外科手术围术期;(8)活动性消化性溃疡;(9)2 周内大面积脑缺血性卒中;(10)非药物导致凝血功能或血小板异常患者;(11)妊娠;(12)其他出血性疾病。

1.2 方法

1.2.1 抗凝治疗

研究组与对照组均在住院期间正规抗凝治疗:低分子肝素钙(商品名:尤尼舒,规格 1 mL:5 000 IU/支,江苏大同盟制药有限公司)100 IU/kg 皮下注射,每 12 小时 1 次(≥70 岁,75 IU/kg),使用低分子肝素的第 1 或 2 天加用口服华法林(商品名:齐普华,规格每片 2.5 mg,齐鲁制药有限公司)治疗,起始剂量 1.25 mg,每天 1 次,口服。院内每隔 2~3 d 复查

INR,逐渐调整华法林剂量,当 INR>2 后停用低分子肝素。

1.2.2 随访

1.2.2.1 研究组

(1)电话随访时间:出院前 INR 未达标患者每周电话随访 1 次并督促患者按时复查 INR,直至 INR 达到 2~3 之间改为每月电话随访。出院前 INR 已达标患者,每月随访 INR。(2)电话随访内容:督导戒烟酒;尽量不要经常改变饮食内容;尽量不要更改或增减其他口服药物,若有食物或药物的较大调整,建议立即门诊随访,并重置随访周期;尽量避免同时服用其他非甾体类或抗栓药物,若有联用应加强门诊复查 INR 频率;肝肾功能异常患者每月随访肝肾功能;告知下次门诊复查 INR 时间;原发疾病的相关症状和用药也一并询问;是否出现出血与缺血相关并发症,以及是否死亡。

1.2.2.2 对照组

仅在出院 1 年后进行电话随访,随访应记录患者目前服用华法林情况,1 年来门诊复查 INR 次数及结果,是否出现出血与缺血相关并发症,以及是否死亡。收集每例患者 1 年后的随访数据。

1.2.3 研究终点

本研究的主要终点:大出血及栓塞事件发生率、病死率。次要终点(依从性比较):是否继续服用华法林,坚持每月复查 INR,INR 在治疗范围内的时间(TTR),INR 复查次数、非大出血事件率(包括非致死、致残出血事件,未导致血流动力学障碍或不需输入红细胞悬液的出血事件)。

1.3 统计学处理

所有数据采用 SPSS 22.0 软件进行分析,连续性变量符合正态分布的数据表示为 $\bar{x} \pm s$,两组比较使用独立样本 *t* 检验。分类变量采用 Fisher 检验或 χ^2 检验。对于主要终点分析,使用 log-rank test 和 Kaplan-Meier 生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究患者的基本特征

在随访过程中,研究组 12 例失访,对照组 10 例失访。主要原因包括:电话号码不能拨通、拒绝继续随访等。两组的年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病及左室射血分数(LVEF)等基本特征差异无统计学意义,见表 1。

2.2 主要终点事件

经过 1 年的随访,对照组发生 40 例次主要不良事件,而研究组仅发生 14 例次主要不良事件(表 2),显著低于对照组($P < 0.05$)。

Kaplan-Meier 生存曲线显示,与对照组比较,电话随访可以显著降低死亡、栓塞及大出血的联合终点

事件(18.0% *vs.* 50.0%,*HR* 0.28,95%*CI*:0.16~0.48,*P*<0.001,图 1)。并且分别降低死亡风险(9.0% *vs.* 20.0%,*HR* 0.40,95%*CI*:0.18~0.91,*P*<0.05,图 2)、栓塞及大出血事件(9.0% *vs.* 30.0%,*HR* 0.25,95%*CI*:0.13~0.52,*P*<0.001,图 3)。

表 1 两组患者的基线资料

项目	研究组(<i>n</i> =78)	对照组(<i>n</i> =80)	χ^2/t	<i>P</i>
男[<i>n</i> (%)]	35(44.9)	33(41.3)	0.211	0.646
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	70.81±10.08	70.63±10.32	0.111	0.912
吸烟史[<i>n</i> (%)]	26(33.3)	25(31.3)	0.078	0.780
高血压史[<i>n</i> (%)]	49(62.8)	47(58.8)	0.275	0.524
2 型糖尿病[<i>n</i> (%)]	14(17.9)	15(18.8)	0.017	0.897
LVEF($\bar{x}\pm s$,%) ^a	49.30±8.67	49.60±8.55	0.219	0.827
肌酐 Crea($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	99.23±45.58	99.68±44.18	0.063	0.950
非瓣膜性房颤[<i>n</i> (%)]	62(79.5)	61(76.3)	0.240	0.624
CHA2DS2-VASc 评分($\bar{x}\pm s$,分)	3.41±1.18	3.41±1.15	0.000	>0.999
HAS-BLED 评分($\bar{x}\pm s$,分)	1.51±0.71	1.49±0.91	0.154	0.878

^a:采用 Philips IE Elite 心血管四维彩超用 Simpson 双平面法测量 LVEF。

表 2 两组间主要终点事件对比(*n*)

主要终点	对照组 (<i>n</i> =80)	研究组 (<i>n</i> =78)	χ^2	<i>P</i>
栓塞事件	19	7	6.272	0.012
大出血事件	5	0	5.034	0.025
死亡	16	7	1.965	0.049
栓塞、大出血事件	24	7	11.070	<0.001
死亡、栓塞及大出血的联合 终点事件	40	14	18.030	<0.001

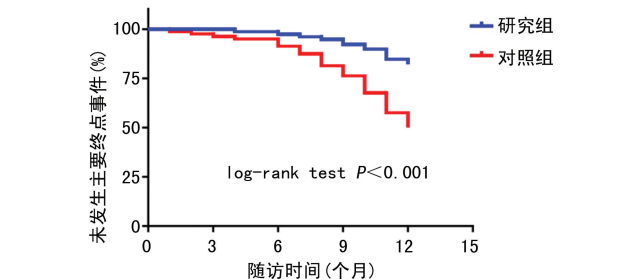


图 1 主要终点事件的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.3 次要终点事件

与对照组相比,研究组可以显著提高房颤患者服用华法林的依从率,并减轻非严重性出血事件(17.9% *vs.* 6.3%,*P*<0.05),见表 3。

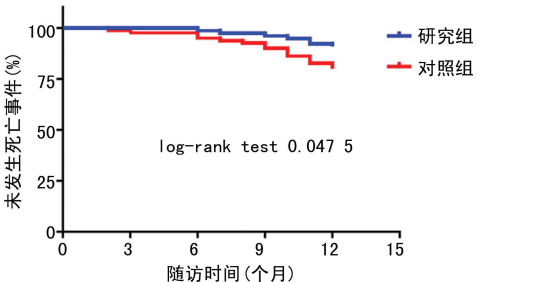


图 2 死亡终点的 Kaplan-Meier 生存曲线

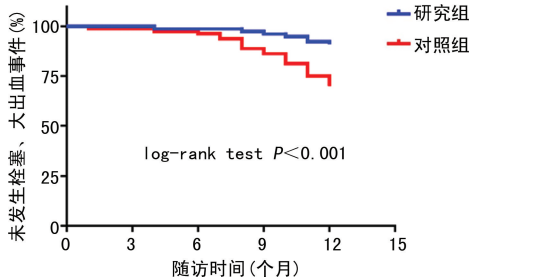


图 3 栓塞及大出血时间的 Kaplan-Meier 曲线

2.4 亚组分析

对于主要终点复合事件,本研究进行了多层次的亚组分析。结果发现,在房颤伴心力衰竭(LVEF<50%)患者中,研究组主要终点复合事件发生率更低(*HR* 0.07,95%*CI*:0.03~0.17,*P*<0.001),而其余各亚组之间差异无统计学意义,见图 4。

表 3 两组间次要终点事件对比(*n*)

项目	研究组(<i>n</i> =78)	对照组(<i>n</i> =80)	χ^2/t	<i>P</i>
继续服用华法林(<i>n</i>)	35	59	16.67	<0.001
是否至少每月复查 INR(<i>n</i>)				
每月复查	11	51	44.16	<0.001

续表 3 两组间次要终点事件对比(n)

项目	研究组(n=78)	对照组(n=80)	χ^2/t	P
不规则复查	25	8	10.53	0.001
未复查	44	19	43.58	<0.001
非严重性出血事件(n)	14	5	4.591	0.032
CHA2DS2-VASc 评分($\bar{x}\pm s$,分) ^a	3.41±1.19	3.27±1.21	0.733	0.465
HAS-BLED 评分($\bar{x}\pm s$,分)	1.49±0.71	1.51±0.91	0.154	0.878
INR 复查次数($\bar{x}\pm s$)	4.14±5.37	8.42±5.90	4.771	<0.001
TTR($\bar{x}\pm s$)	10.28±16.83	33.03±26.74	6.417	<0.001

^a:针对非瓣膜型房颤(研究组 62 例,实验组 61 例)的 CHA2DS2-VASc 评分统计。

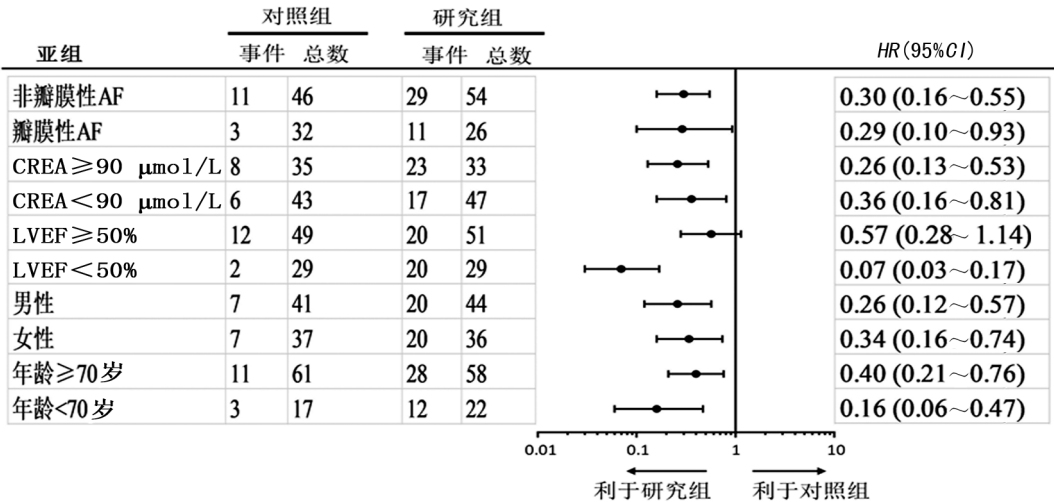


图 4 两组的亚组分析

3 讨 论

截至 2010 年,全球 2 100 万例男性及 1 260 万例女性患有房颤^[5]。房颤导致女性全因死亡率增加 2 倍,男性增加 1.5 倍^[6]。血栓栓塞性并发症是房颤致死、致残的主要原因。在非瓣膜病房颤患者中,缺血性脑卒中的年发生率约 5%,是无房颤患者的 2~7 倍,而瓣膜病房颤卒中发生率是无房颤患者的 17 倍^[7-8],并且随着年龄的增长,这种风险进一步提高^[9]。在发展中国家,房颤合并瓣膜性心脏病仍较为常见^[10]。而在非瓣膜型房颤的相同栓塞风险评分下,亚洲人群发生脑卒中风险高于非亚洲人群^[11-13]。

华法林作为传统经典抗凝药物一直沿用至今,它可以降低 30%~50%相关凝血因子的合成率,抑制凝血因子活性,通过多个作用位点拮抗凝血过程^[14]。非瓣膜性房颤患者脑卒中及血栓栓塞一级、二级预防荟萃分析显示,华法林与安慰剂对照相比可使脑卒中的相对危险度降低 64%,缺血性脑卒中相对危险度降低 67%^[15]。而且大于 75 岁的房颤患者中,随着年龄的增长,华法林的净获益明确,而阿司匹林降低脑卒中的作用明显降低^[7]。然而在我国大多数房颤患者未进行抗凝治疗,而接受抗血小板治疗的比率较高^[16-17]。特别是老年非瓣膜性房颤合并血栓栓塞并

发症患者抗凝治疗率低,大都以抗血小板治疗为主。即使使用华法林抗凝治疗,患者在住院期间 INR 达标率也较低^[18]。

在《2019 AHA/ACC/HRS 心房颤动患者管理指南》中将“抗栓(Antithrombotic)”替换为“抗凝(Anticoagulant)”,否定了单用抗血小板药物治疗在房颤患者血栓栓塞事件预防中的地位^[19]。这样就让需要长期抗凝治疗的房颤患者必须在华法林与新型口服抗凝药物间进行选择。虽然多个临床试验证明 NOACs(包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班及艾多沙班)减少栓塞事件效果不劣于华法林。但却存在以下限制:(1)无法用于瓣膜性房颤患者。有研究证明,瓣膜性心脏病使用达比加群酯的并发症明显高于华法林^[20]。(2)需要长期监测肾功能(指南建议应在开始口服新型口服抗凝药治疗前检测患者的肾功能,且此后至少每年检测 1 次^[19])。(3)价格昂贵。(4)拮抗剂较少,且更昂贵。特别是在经济条件较落后的农村及二、三线城市,接受度更低。而华法林虽然避免了上述缺点显出一定优势,临床医生仍不愿使用。原因虽然有华法林本身固有的局限性,但临床医生对房颤缺血和出血风险的认识和评估,使用华法林的主动性、积极性,与患者的有效沟通,所付出的时间和精

力,甚至责任心等都是导致该药使用率过低的原因。因此,为了提高华法林使用率,医患双方共同努力,患者教育,改善医患关系,加强对华法林药物治疗的管理,提高患者的依从性是非常必要的^[21-22]。

本研究通过对口服华法林的房颤患者至少每月进行电话随访。进行健康宣教、指导其正规用药,并督促患者定期复查 INR。通过 1 年的随访,与出院后仅 1 年时电话随访的对照组相比,明显提高了患者服用华法林的依从性,而病死率及栓塞事件、大出血事件也有明显减少。尤其对于心力衰竭的房颤患者,定期进行有效电话随访似乎有更大的获益。其原因考虑以下可能:(1)房颤是心衰患者最常合并的心律失常,二者具有共同的危险因素,常同时存在,相互促进,互为因果。Framingham 心脏研究显示,在新发心力衰竭患者中超过半数合并房颤,在新发房颤患者中超过 1/3 患有心力衰竭,二者同时存在时死亡风险更高^[23]。研究组在定期电话随访规范使用华法林的同时也随时对患者慢性心力衰竭的用药进行了调整。(2)稳定的慢性心力衰竭患者进行有规律的有氧运动可降低心力衰竭住院风险^[24],但患者离院后一般难以坚持。研究组除电话随访叮嘱患者定期随访 INR 外,也同时对患者的心脏康复锻炼、日常饮食结构进行了建议和指导。(3)患者定期到医院时除复查 INR 外,根据病情有可能同时复查其他实验室检查项目(如肝功能、肾功能、电解质、利钠肽、心电图、心脏彩超等)。这样一来医生对患者现况的掌握更加全面,药物的调整也更加精准。因此可得出结论,长期有效电话随访可显著降低使用华法林的房颤患者大出血、动脉栓塞事件发生率及病死率,其中房颤合并心力衰竭患者获益更大。

总之,随着房颤患者对提高生活质量和生命健康需求的认识不断加深,随着对患者教育的普及和深入,随着出院后随访制度的不断完善,随着 INR 长期监测的可行性,相信更多的房颤患者可以在使用华法林的过程中持续获益。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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].中华内科学杂志,2013,52(1):76-82.
- [3] 杨艳敏,黄德嘉,张澍.中国心源性卒中防治指南(2019)[J].中国心律失常杂志,2019,23(6):463-484.
- [4] 肖立华,周慧萍.定期电话随访对应用华法林抗凝治疗出院患者的意义[J].心脑血管病防治,2015,15(5):422-423.
- [5] CHUGH S S, HAVMOELLER R, NARAYANAN K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation a global burden of disease 2010 study[J]. Circulation, 2014, 129(8):837-847.
- [6] ANDERSSON T, MAGNUSON A, BRYNGE LSSON I L, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study [J]. Eur Heart J, 2013, 34(14):1061-1067.
- [7] LÉVY S, MAAREK M, COUMEL P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists[J]. Circulation, 1999, 99(23):3028-3035.
- [8] KRAHN A D, MANFREDI J, TATE R B, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study[J]. Am J Med, 1995, 98(5):476-484.
- [9] FRIBERG L, ROSENQVIST M, LIP G Y. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study[J]. Circulation, 2012, 125(19):2298-2307.
- [10] NGUYEN T N, HILMER S N, CUMMING R G. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries[J]. Int J Cardiol, 2013, 167(6):2412-2420.
- [11] FRIBERG L, ROSENQVIST M, LIP G Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study[J]. Eur Heart J, 2012, 33(12):1500-1510.
- [12] SIU C W, LIP G Y, LAM K F, et al. Risk of stroke and intracranial hemorrhage in 9 727 Chinese with atrial fibrillation in Hong Kong [J]. Heart Rhythm, 2014, 11(8):1401-1408.
- [13] CHAO T F, LIU C J, WANG K L, et al. Using the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in 'low-risk' Asian patients with atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol,

- 2014,64(16):1658-1665.
- [14] EIKELBOOM J W,VANASSCHE T,CONNOLLY S J. Switching patients from blinded study drug to warfarin at the end of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial:setting a new standard[J]. J Am Coll Cardiol,2014,64(6):585-587.
 - [15] INVESTIGATORS A F. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials[J]. Arch Intern Med,1994,154(13):1449-1457.
 - [16] 周自强,胡大一,陈捷,等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. 中华内科杂志,2004,43(7):491-494.
 - [17] HU D,SUN Y. Epidemiology,risk factors for stroke,and management of atrial fibrillation in China[J]. J Am Coll Cardiol,2008,52:865-868.
 - [18] 董朝会,郑环杰,徐嘉蔚,等. 某院 2012—2014 年老年非瓣膜性房颤合并血栓栓塞并发症患者抗凝治疗现状分析[J]. 重庆医学,2016,45(16):2167-2169.
 - [19] JANUARY C T,WANN L S,CALKINS H,et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation:a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart R[J]. J Am Coll Cardiol,2019,74(1):104-132.
 - [20] EIKELBOOM J W,CONNOLLY S J,BRUECKMANN M,et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves[J]. N Engl J Med,2013,369(13):1206-1214.
 - [21] WATERMAN A D,BANET G,MILLIGAN P E,et al. Patient and physician satisfaction with a telephone-based anticoagulation service[J]. J Gen Intern Med,2001,16(7):460-463.
 - [22] BHAT D,UPPONI A,RAKECHA A,et al. Evaluating safety, effectiveness, and user satisfaction of home international normalized ratio monitoring service: experience from a tertiary pediatric cardiology unit in the United Kingdom[J]. Pediatr Cardiol,2010,31(1):18-21.
 - [23] SANTHANAKRISHNAN R,WANG N,LARSON M G,et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa:temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction[J]. Circulation,2016,133(5):484-492.
 - [24] TAYLOR R S,SAGAR V A,DAVIES E J,et al. Exercise based rehabilitation for heart failure[J]. Cochrane Database Syst Rev,2014(4):CD003331.

(收稿日期:2020-09-21 修回日期:2021-01-29)

(上接第 2211 页)

- [11] ANDERSON R A,MANSI J,COLEMAN R E,et al. The utility of antiMüllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer[J]. Eur J Cancer,2017,87:58-64.
- [12] 田苗,李金龙,林杨,等. GnRH-a 对国内宫颈癌术后卵巢保护作用 Meta 分析[J]. 长春中医药大学学报,2019,35(3):537-541.
- [13] HICKMAN L C,LLARENA N C,VALENTINE L N,et al. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy:a systematic review and meta-analysis of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists[J]. J Assist Reprod Genet,2018,35:571-581.
- [14] BLUMENFELD Z,KATZ G,EVRON A. An ounce of prevention is worth a pound of cure': the case for and against GnRH-agonist for fertility preservation[J]. Ann Oncol,2014,25(9):1719-1728.
- [15] ARIAN S E,FLYCKT R L,HERMAN R,et al. Fertility preservation in pediatric female cancer patients[J]. Fertil Steril,2018,109(5):941.
- [16] ONNEZ J,DOLMANS M M. Recent advances in fertility preservation and counseling for female cancer patients[J]. Expert Rev Anticancer Ther,2018,18(2):115-120.

(收稿日期:2020-09-18 修回日期:2021-03-08)