

新型口服抗凝药物治疗高龄非瓣膜性房颤患者的疗效分析*

张清琼, 孙学春[△], 周晓芳, 钟萍, 吴红英, 刘洋, 刘鹏
(四川省医学科学院/四川省人民医院老年病科, 成都 610041)

[摘要] **目的** 比较新型口服抗凝药物(NOAC)利伐沙班、达比加群酯和传统抗凝药物华法林用于高龄非瓣膜性房颤患者抗凝治疗的有效性和安全性。**方法** 将 264 例高龄非瓣膜性房颤患者分为 3 组, 利伐沙班组 88 例, 达比加群酯组 88 例; 华法林组 88 例, 根据国际标准化比值(INR)调整剂量, 将 INR 控制在 2.00~2.50。**结果** 卒中或血栓栓塞事件在利伐沙班组发生 2 例(2.27%); 达比加群酯组发生 3 例(3.41%); 华法林组发生 4 例(4.55%)。出血事件在利伐沙班组发生 7 例(7.95%); 达比加群酯组发生 6 例(6.82%); 华法林组发生 13 例(14.77%)。3 组间卒中或血栓栓塞的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$); 利伐沙班组和达比加群酯组出血事件的发生率低于华法林组($P<0.05$), 但利伐沙班组与达比加群酯组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** NOAC 利伐沙班、达比加群酯与华法林比较, 在降低高龄非瓣膜性房颤患者卒中和血栓栓塞事件方面, 治疗效果与华法林相当, 而出血事件的发生率低于华法林。

[关键词] 心房颤动; 新型口服抗凝药; 高龄; 治疗结果

[中图分类号] R453.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)04-0486-04

Analysis on effect of new oral anticoagulants in treatment of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation*

Zhang Qingqiong, Sun Xuechun[△], Zhou Xiaofang, Zhong Ping, Wu Hongying, Liu Yang, Liu Peng
(Department of Geriatrics, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy and safety between new oral anticoagulant(NOAC) rivaroxaban and dabigatran etexilate with warfarin in the treatment of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation(NVAF). **Methods** Totally 264 cases of NVAF were divided into three groups: rivaroxaban group, dabigatran etexilate group and warfarin group, 88 cases in each group. The dose of warfarin in the warfarin group was adjusted according to the international normalized ratio(INR), INR was controlled at 2.00-2.50. **Results** Two cases(2.27%) of stroke or thromboembolic events occurred in the rivaroxaban group, 3 cases(3.41%) occurred in the dabigatran etexilate group and 4 cases(4.55%) occurred in the warfarin group. Seven cases(7.95%) of bleeding events occurred in the rivaroxaban group, 6 cases(6.82%) occurred in the dabigatran etexilate group and 13 cases(14.77%) occurred in the warfarin group. The incidence rates of stroke and thromboembolic events had no statistical difference among the three groups($P>0.05$); the incidence rate of bleeding events in the rivaroxaban and the dabigatran etexilate groups were lower than that in the warfarin group($P<0.05$), but which no statistical difference between the rivaroxaban and the dabigatran etexilate group($P>0.05$). **Conclusion** NOAC rivaroxaban and dabigatran etexilate have the similar curative effect as warfarin for reducing the incidence of stroke and thromboembolic events in elderly patients with NVAF, while the incidence rate of bleeding events is lower than that of warfarin.

[Key words] atrial fibrillation; new oral anticoagulants; elderly; treatment outcome

心房颤动(简称房颤)是临床最常见的心律失常之一, 有很高的致残率和致死率, 其发病率随着患者年龄的增加而增加。据国外报道, 60 岁以下的患病率约为 1.00%, 而 75~84 岁的患病率却高达 12.00%^[1]; 超过 1/3 的房颤患者年龄大于 80 岁^[2]。美国 2010 年的流行病学研究显示, 65 岁以下患病率约为 2.00%, 65 岁以上约为 9.00%^[3]。中国的大规模流行病学资料显示, 房颤患病率约为 0.77%; 以中国现有人口计算, 有上千万房颤患者^[4]。另外, 该研究还显示, 中国 80 岁以上患病率高达 7.50%, 显著高于其他年龄组的患病率。现今, 中国正逐渐进入老年化社会, 随着老年人口的日渐增多, 房颤患者也将越来越多。美国每年因房颤住院的例次高达 50.0 万, 每年有超过 9.9 万人因此而死亡; 每年每人多花费 8 700 美元, 全美每年多支付 260 亿美元^[5-6]。尽管中国暂无类似经济学方面的研究, 但可以预见的是, 房颤的危害必将持续增长, 给个人、家庭和社会带来巨大的负担。因此, 房颤(特别是高龄患者的

房颤)的防治任务对于医疗人员来说尤显重要。

华法林能有效减少房颤患者血栓栓塞风险, 是过去多年时间内抗凝治疗的主导药物, 其疗效无可置疑, 但由于华法林易受药物相互作用、食物等多种因素的影响, 且治疗窗较窄, 需频繁监测, 颅内出血发生率较高, 因此华法林的处方率并不高。随着新型口服抗凝药物(new oral anticoagulants, NOAC)的出现, 房颤人群有了新的抗凝药物选择, 如利伐沙班、达比加群酯等。NOAC 药代、药效较少受其他因素的影响, 较少与其他药物的发生相互作用, 无需频繁监测, 对于房颤患者是比较理想的抗凝药物选择^[7]。由于 NOAC 在国内上市的时间较短, 目前国内对 NOAC 的临床试验(特别是对照研究)报道较少。为了解中国高龄非瓣膜性房颤患者服用 NOAC 的情况, 对本院 2012 年 2 月至 2014 年 6 月门诊及住院的 264 例患者分别使用利伐沙班、达比加群酯及华法林进行防止血栓栓塞治疗, 以观察其有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选 264 例高龄非瓣膜性房颤患者,采用随机分组、阳性药物平行对照的试验方法,分为利伐沙班组、达比加群酯组、华法林组,每组 88 例,均给予原发病常规治疗,如降脂药、β受体阻滞剂等药物。每 2 周随访 1 次,随访 6 个月。入选标准:年龄大于或等于 75 岁;诊断为非瓣膜性房颤;所有患者遵循知情同意原则。排除标准:出血性疾病或血小板减少;近期有消化系统或泌尿系统出血;出血性脑卒中或近期新发的缺血性脑卒中;近期外伤、手术史;高血压大于或等于 180/110 mm Hg;其他严重疾病,如恶性肿瘤、严重肝肾疾病等;对利伐沙班、达比加群酯、华法林药物成分过敏者。退出标准:试验期间违反方案;发生不能耐受的不良事件或者意外事件,导致治疗中断;研究者认为不适于继续参加试验的患者。

1.2 方法

1.2.1 试验药物及给药方法 利伐沙班,10 mg/片(德国拜耳医药有限公司),每天 1 次,每次 20 mg(肌酐清除率 30~50 mL/min 的患者,每次 15 mg),连续服用 6 个月。达比加群酯,150 mg/粒(德国勃林格殷格翰药业有限公司),每天 2 次,每次 150 mg,连续服用 6 个月。华法林,2.50 mg/片(上海信谊药厂有限公司),初始剂量每日 1 次,每次 2.50 mg,每 3 天复查凝血酶原时间国际标准化比值(INR),根据 INR 逐渐增加剂量,每次增加 0.50 mg;INR 稳定的目标值为 2.00~2.50,达到目标值范围的华法林剂量作为长期维持剂量。INR 连续监测 3 次均在目标值范围内时,即可改为每月复查 1 次 INR,并根据复查值调整华法林剂量。连续服用 6 个月。

1.2.2 观察指标 参考 ROCKET AF 试验设定观察指标^[8]。

(1)主要观察指标:缺血性或出血性卒中,以及非神经系统的血栓栓塞。卒中定义为突然起病的新发、局灶性、由脑血管造成的神经系统障碍,并持续超过 24 h。非神经系统的血栓栓塞定义为非其他可能原因(如外伤、动脉粥样硬化等)造成的,并有动脉闭塞的临床或放射学证据的突发性血管供血不足。在有动脉粥样硬化外周血管疾病存在时,下肢血栓的诊断需要血管造影证实为突发性动脉闭塞。(2)次要观察指标:各种自发性出血事件。分为轻微出血(minor bleeding)、非严重临床相关出血(non-major clinically relevant bleeding)、严重出血(major bleeding)。严重出血定义为临床上明显的出血,包括血红蛋白下降大于或等于 20 g/L,或输注大于或等于 2 个单位的红细胞或全血,或涉及危险部位(如颅内、眼、心包、关节、腹膜后)或致命的出血。非严重临床相关出血定义为不符合严重出血定义的临床上的明显出血,但需进行处理。轻微出血为不符合严重出血和非严重临床相关出血的其他出血。(3)其他观察指标:患者生命体征及查体,实验室的血、尿、大便常规、肝肾功能、血脂、血钾、血糖、心电图、超声心动图等检查。(4)根据 CHADS2 评分(C:congestive heart failure,心力衰竭,1 分;H:hypertension,高血压,1 分;A:age,年龄,>75 岁,1 分;D:diabetes mellitus,糖尿病,1 分;S:prior stroke and TIA,卒中或短暂性脑缺血发作史,2 分)对患者进行卒中风险评分。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS19.0 统计软件进行分

析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料用秩和检验。使用方差分析来评估治疗差异 95% 的置信区间的情况。所有的统计检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者基础资料比较 3 组患者的一般资料,包括性别、年龄、体质量、吸烟史、既往病史比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,见表 1);3 组患者在治疗前血、尿、便常规、肝肾功能、血脂、凝血酶原时间以及 CHADS2 评分等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组患者一般资料比较($n=88$)

项目	利伐沙班组	达比加群酯组	华法林组
性别(男/女)	42/46	45/43	43/45
吸烟(有/无)	25/63	22/66	23/65
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	79.23 ± 4.12	80.55 ± 4.63	79.89 ± 4.52
体质量($\bar{x} \pm s$,kg)	65.73 ± 9.35	67.37 ± 8.46	66.24 ± 9.56
CHADS2 评分($\bar{x} \pm s$,分)	3.72 ± 0.33	3.68 ± 0.25	3.66 ± 0.10

2.2 3 组患者发生卒中和血栓栓塞事件情况比较 利伐沙班组发生卒中和血栓栓塞共 2 例(2.27%),达比加群酯组发生卒中和血栓栓塞共 3 例(3.41%),华法林组发生卒中和血栓栓塞共 4 例(4.55%)。3 组间卒中和血栓栓塞发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 3 组患者发生卒中和血栓栓塞事件情况比较 [$n(\%)$, $n=88$]

事件	利伐沙班组	达比加群酯组	华法林组
卒中	1(1.14)	1(1.14)	2(2.27)
血栓栓塞	1(1.14)	2(2.27)	2(2.27)
合计	2(2.27)	3(3.41)	4(4.55)

2.3 3 组患者出血事件发生情况比较 轻微出血在利伐沙班组 3 例、达比加群酯组 3 例、华法林组 5 例;非严重临床相关出血在利伐沙班组 4 例、达比加群酯组 3 例、华法林组 5 例;严重出血在华法林组 3 例。利伐沙班组和达比加群酯组的出血发生率低于华法林组($P < 0.05$);但利伐沙班组与达比加群酯组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 3 组患者出血事件发生情况比较 [$n(\%)$, $n=88$]

事件	利伐沙班组	达比加群酯组	华法林组
轻微出血	3(3.41)	3(3.41)	5(5.68)
非严重临床相关出血	4(4.55)	3(3.41)	5(5.68)
严重出血	0	0	3(3.41)
合计	7(7.95) ^a	6(6.82) ^a	13(14.77)

^a: $P < 0.05$,与华法林组比较。

表 4 3 组患者试验前、后血糖和肝肾功能等水平比较($\bar{x} \pm s$, $n=88$)

项目	利伐沙班组		达比加群酯组		华法林组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
空腹血糖(mmol/L)	5.29 ± 0.59	5.31 ± 0.65	5.45 ± 0.48	5.43 ± 0.56	5.26 ± 0.46	5.31 ± 0.54
肌酐(μ mol/L)	69.56 ± 10.68	71.18 ± 9.42	73.25 ± 11.36	71.83 ± 11.48	66.67 ± 8.25	68.14 ± 8.18

续表 4 3 组患者试验前、后血糖和肝肾功能等水平比较($\bar{x} \pm s, n=88$)

项目	利伐沙班组		达比加群酯组		华法林组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
尿素氮(mmol/L)	5.10±1.38	5.32±1.03	5.45±0.98	5.39±1.02	5.27±1.59	5.31±1.42
总胆红素(μ mol/L)	9.49±2.32	9.53±2.13	10.31±2.88	9.95±3.01	7.44±4.50	7.50±4.12
转氨酶(U/L)	38.00±2.40	39.00±1.20	37.00±1.80	38.00±1.60	37.00±1.70	37.00±1.90
三酰甘油(mmol/L)	1.43±0.29	1.41±0.35	1.61±0.56	1.62±0.49	1.59±0.36	1.60±0.33

2.4 3 组患者治疗前后血糖、肝功能和血脂水平比较 3 组患者在治疗前、后的空腹血糖、肌酐、尿素氮、总胆红素等水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

3 讨 论

近年来,NOAC 的研究方面,在凝血瀑布的多个位点进行探索,但目前为止能够进入临床试验的 NOAC,都集中在抑制因子 Xa 和因子 II a(凝血酶)这两个位点。其中 Xa 因子抑制剂(包括利伐沙班、阿派沙班和依度沙班)和 II a 因子抑制剂达比加群酯,是目前成功进入临床的药物。NOAC 不但能与游离的凝血因子结合,还能与血栓结合型的凝血因子结合,抑制其活性而发挥抗凝作用。Xa 因子是凝血瀑布中重要的药物靶点。利伐沙班为 Xa 因子抑制剂的代表药物之一,能紧密结合到 Xa 因子的活性部位,导致游离和与纤维蛋白结合的 Xa 因子失活而起到抗凝作用^[9]。Xa 因子抑制剂减少凝血酶的生成,但不影响已生成的凝血酶活性,对生理性止血功能影响小。达比加群酯为前体药物,本身无药理活性,口服后经非特异性酯酶转化为活性代谢产物——达比加群而发挥抗凝作用。作为一种直接凝血酶抑制剂,达比加群不仅可与游离型 II a 因子结合,还可与血栓结合型 II a 因子结合,从而阻断凝血瀑布反应的最后步骤。国外多项大样本多中心随机对照的临床试验显示,利伐沙班或达比加群酯用于房颤患者均可预防卒中或血栓栓塞事件^[10-11],但中国房颤患者 NOAC 的用药经验甚少。

本研究结果显示,3 组患者卒中和血栓栓塞事件的发生率分别为利伐沙班组 2.27%、达比加群酯组 3.41%、华法林组 4.55%,利伐沙班组和达比加群酯组较华法林组略低,但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。出血事件的发生率(包括轻微出血、非严重临床相关出血和严重出血)分别为利伐沙班组 7.95%、达比加群酯组 6.82%、华法林组 14.77%,利伐沙班组和达比加群酯组低于华法林组,差异有统计学意义($P<0.05$),利伐沙班组与达比加群酯组无严重出血事件发生。本研究结果与国外研究类似。ROCKET AF 试验和 RE-LY 试验分别证实了利伐沙班和达比加群酯用于非瓣膜性房颤患者的有效性及安全性^[8,11]。ROCKET AF 试验是利伐沙班用于非瓣膜性房颤患者的 III 期临床试验,全球 45 个国家 1 178 中心参与,将 14 264 例房颤患者随机分为两组,一组给予利伐沙班 20 mg 每天 1 次(肌酐清除率 30~49 mL/min 的患者为 15 mg 每天 1 次),另一组给予剂量调整的华法林。治疗时间的中位数 19 个月,对于主要复合终点(卒中和非 CNS 全身性栓塞),利伐沙班与华法林相比具有非劣效性,利伐沙班组重要器官的出血和致死性出血,尤其是颅内出血的发生率低于华法林组。达比加群酯用于非瓣膜性房颤患者的疗效和安全性在 RE-LY 试验中得到验证。RE-LY 试验共纳入全球 18 113 例非瓣膜性房颤患者,随机分 3 组,1 组接受调整剂量的华法林治疗,2 组接受固定剂量达比加群酯(110 mg 或 150 mg,每天 2 次)治疗,经过中位数 2.0 年的随访。研究结果显示,达比加群酯 110 mg 组的卒中和全身性栓塞的年发生率与华法林相当,大出血

风险显著低于华法林。达比加群酯 150 mg 组卒中和全身性栓塞的年发生率较华法林组降低 35.00%,大出血风险无明显差异。与华法林比较,达比加群酯两个剂量组的出血事件的发生率均显著降低。RE-LY 研究中亚洲人群亚组分析显示,达比加群酯相比华法林对卒中和全身性栓塞的风险降低与总体人群一致,大出血发生率降低更显著。在老年患者(≥ 75 岁)中,大出血发生率在达比加群酯 110 mg 组与华法林相似,达比加群酯 150 mg 组有高于华法林的趋势。本研究以高龄非瓣膜性房颤患者为研究对象,达比加群酯剂量采用 150 mg 每天 2 次,无严重出血事件发生。NOAC 口服后起效快,半衰期短,每天 1 次或 2 次服药,部分通过肾脏清除,对于老年和肾功能不全者,NOAC 的清除率下降。达比加群酯是前体药,生物利用度较低,因此药物吸收或清除过程中的变化就引起血药浓度波动。NOAC 与其他药物相互作用很少,但与细胞色素 P450 3A4 和 P-糖蛋白的强诱导剂和强抑制剂联合应用时禁忌或谨慎^[12]。本研究试验前后,各组患者肝肾功能无明显变化。可能与入选患者试验前肝肾功能均正常,入选病例存在选择性偏倚有关;试验者较少使用影响 NOAC 药代动力学的药物,可能也是原因之一。在临床应用 NOAC 的过程中仍需密切监测患者的器官功能变化。

本研究以 NOAC 与传统抗凝药物华法林进行比较,结果显示出非劣效性,出血不良事件无增加,甚至略低,未见明显肝肾功能损害。由于华法林药代动力学特点,其治疗窗窄,治疗强度控制不当会导致出血或无效抗凝;各种遗传和环境因素如食物、药物均会影响华法林的抗栓效果及其安全性,须频繁监测 INR,因此患者的依从性较差^[7]。另外,华法林抗凝在某些特定人群特别是高龄房颤患者中的应用存在争议,抗凝治疗的强度标准不统一,使得我国医生在房颤抗凝治疗强度选择中进退两难。NOAC 以凝血瀑布中单个凝血因子为靶点,与其存在相互作用的药物很少,治疗过程中无需频繁监测 INR,弥补了华法林的缺点。目前,两种 NOAC 均已完成了 III 期临床试验。大型荟萃分析同样显示了其有效性及安全性^[13]。

鉴于 NOAC 的有效性及其安全性,利伐沙班和达比加群酯已写入了 2014 年最新修订的美国心脏协会/美国心脏病学会/美国心律协会(American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society, AHA/ACC/HRS)房颤诊治指南^[1]。在中国,NOAC 在老年房颤患者中的使用也符合业内人士的观点^[14]。本研究是 NOAC 用于中国部分非瓣膜性高龄房颤患者的经验积累,在一定程度上验证了国外试验的结果,为推广 NOAC 在我国非瓣膜性房颤患者中的使用奠定了一定的基础。

本研究存在一定的局限性。参与试验的患者例数较少、试验周期较短、观察指标不够全面。未来期待大样本的随机临床试验及针对我国患者的大型荟萃分析进行更深入的研究。

参考文献

[1] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al, 2014 AHA/ACC/

- HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (21): 1-76.
- [2] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (9): 2369-2429.
- [3] McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2012, 126(10): 143-146.
- [4] 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.
- [5] Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011, 4(3): 313-320.
- [6] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2014, 129(3): 288-292.
- [7] Sabir I, Khavandi K, Brownrigg J, et al. Oral anticoagulants for Asian patients with atrial fibrillation [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(5): 290-303.
- [8] Becker R, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study [J]. *Am Heart J*, 2010, 159(3): 340-347.
- [9] Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—compared with other anticoagulants [J]. *Thromb Res*, 2011, 127(6): 497-504.
- [10] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [11] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [12] 中华心血管病杂志血栓循证工作组. 非瓣膜病心房颤动患者应抗凝药物中国专家建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(5): 362-369.
- [13] Ruff CT, Giugliano RP, 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 randomized trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
- [14] 老年人心房颤动诊治中国专家建议写作组, 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人心房颤动诊治中国专家建议 (2011) [J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32(4): 260-270.

(收稿日期: 2015-06-20 修回日期: 2015-10-17)

(上接第 485 页)

高了治疗效果, 家属患者满意。”护士: “因为护士 24 h 在病床旁, 现在管床医生很多时候会征求护士对镇痛镇静方案的意见, 有时还会采纳护士们的建议。感觉自己的价值得到了体现认可, 工作积极性提高了。”

医护合作是一个强调知识共享和共担责任的过程^[13], 实施医护合作管理 UEX 事宜后, 护理人员会主动与医生探讨患者疾患相关问题, 使得医患关系由主导-从属型转变为交流互补型^[14], 可以提高医生护士配合度^[15]。医护合作能降低患者导致的 UEX, 护理人员也不能放松管理和积累经验。

参考文献

- [1] 陆晓燕, 王玉宇, 王芳. 预防非计划拔管保护工具在谵妄躁动患者的应用 [J]. *护士进修杂志*, 2015, 30(5): 474-475.
- [2] 管咏梅, 楼建华. 重症患儿非计划性拔管事件分析 [J]. *护理研究*, 2011, 25(6): 548-549.
- [3] 郑春燕. ICU 护理风险事件与对策 [J]. *护理学报*, 2006, 13(5): 91-92.
- [4] 沈犁. 气管插管患者非计划性拔管的研究进展 [J]. *中华护理杂志*, 2006, 41(1): 68-71.
- [5] 李国春, 文锋华, 方丽, 等. 集束化护理预防 ICU 病人非计划拔管的研究 [J]. *护理研究*, 2013, 27(28): 3131-3132.
- [6] 钱援芳, 徐东娥. 根因分析法在住院患者非计划性拔管管理中的应用 [J]. *中华护理杂志*, 2012, 47(11): 979-980.
- [7] 冯洁惠, 徐建宁, 方强, 等. 医护合作策略在 ICU 镇痛和镇静安全管理中的应用 [J]. *中华护理杂志*, 2014, 49(1): 44-48.
- [8] 杨晓莉, 吕海燕, 李曙光. 医生和护士对医护合作所持态度的对比研究 [J]. *中华护理杂志*, 2006, 41(5): 466-469.
- [9] 陈静, 张振香, 谢红. 医护合作关系的研究进展 [J]. *中华护理杂志*, 2011, 46(11): 1136-1139.
- [10] Curry K, Cobb S, Kutash M, et al. Characteristics associated with unplanned extubations in a surgical intensive care unit [J]. *Am J Crit Care*, 2008, 17(1): 45-51.
- [11] 刘京涛, 马朋林. 重症医学科内镇痛和镇静治疗的安全性 [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(10): 812-814.
- [12] 葛向煜, 徐建鸣, 朱晓玲, 等. 气管插管非计划拔管危险因素的系统评价 [J]. *护理学杂志*, 2014, 29(1): 80-84.
- [13] Kayama M. Cooperation with psychiatrists: a viewpoint of a nurse "in attendance" [J]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2009, 111(10): 1250-1253.
- [14] 孙秀杰. 新医改形势下医护合作分级护理模式的建立与应用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [15] 沙秀兰, 余锦红, 何彩云, 等. 医护合作模式对肝病区护理人员专科知识及护理质量的影响 [J]. *中华现代护理杂志*, 2014, 49(23): 2935-2937.

(收稿日期: 2015-07-11 修回日期: 2015-10-11)