

· 综述 ·

闭环靶控输注系统在临床麻醉中的应用研究进展

周睿麾 赵帅 陈向东 姚尚龙

自 20 世纪 50 年代 Reginald 等^[1]提出根据脑电图自动控制麻醉药剂量这一开创性成果以来,麻醉自动给药系统的开发在世界范围内一直处于研究的焦点。伴随着适用于靶控输注系统的麻醉药物药代动力学和药效动力学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)模型(丙泊酚 Marsh、Schnider 模型以及瑞芬太尼 Minto、Egan、Lang 模型等)的相继提出,麻醉药物 TCI 模型逐渐成熟。加之当今汹涌在各个领域包括医疗行业中的人工智能潮流,大大促进了 TCI 闭环控制系统的发展。当闭环 TCI 系统在临床麻醉管理中应用增加,该领域的相关研究也相应增加。本综述将从闭环 TCI 系统的工作原理、临床应用、特殊患者的麻醉管理以及优缺点这四个方面进行详细描述。

闭环 TCI 的工作原理

闭环 TCI 是一种能够通过使用监测模块的输出信号反馈作用于控制模块,并重新生成新的输入信号从而实现调控药物输注速率的给药系统^[2]。迄今为止,麻醉和镇痛仍然没有客观可量化的终点,所以目前最好的给药方式就是依据有效的药物浓度进行给药,即利用药物的药代动力学和药效动力学参数,进行建模并通过编制计算机程序,设计出达到有效血浆靶浓度所需的给药方案。闭环 TCI 的工作原理正是运用这种给药方法,并联合脑电双频指数(bispectral index, BIS)、四个成串刺激(train of four stimulation, TOF)、动脉血压、心率变异率等药效学监测指标,重新生成输入信号调整输注速率以维持所需目标浓度,实现对预期靶浓度的管理,将监测指标控制在预设的限制范围内,以修正内设模型的偏差,从而达到平稳的麻醉效果^[3]。

闭环 TCI 在临床麻醉管理中的应用

闭环 TCI 与手术室内麻醉管理 目前国内临床手术室内麻醉管理大多都是开环控制系统。在开环控制中多采用简单基于药代动力学模型的 TCI 系统进行药物输注。由于存在个体差异,可能导致给药不准确。而闭环 TCI 系统则能减小该误差,实现了对药物输注控制的优化。20 世纪 80 年代末,Schwilden 等^[4]发表了第一篇闭环给药的临床研究,由

11 例健康志愿者参与,通过脑电图中位数频率引导丙泊酚闭环给药。自此以后,研究者们更加专注于自动化系统控制的开发和改进。伴随着 TCI 系统研究发展的进步,闭环药物输注系统也越来越多的应用于手术室内麻醉管理。

Liu 等^[5]为了研究闭环 TCI 系统与开环 TCI 系统的差异性,对比使用 CONTACT-CL 闭环 TCI 系统的闭环组和人工控制 TCI 的开环组输注丙泊酚的麻醉效果,结果表明闭环组 BIS 时间在 40~60 的比例高于开环组[(84.11±9.50)% vs (79.92±13.17)%],且闭环组丙泊酚调节频率明显高于开环组。可以看出闭环 TCI 系统比开环 TCI 系统更能准确调节丙泊酚的用量,使 BIS 值保持在要求的范围内,并减少麻醉科医师的工作量。Joosten 等^[6]在大血管手术中使用双闭环 TCI 系统来控制输注丙泊酚和瑞芬太尼,并验证其可行性,结果表明在接受大血管手术的患者麻醉过程中使用这种双闭环系统具有维持麻醉稳定的能力。但该研究的对象只有 13 例,具有一定的局限性,还需要进一步的研究证明。另外 Joosten 等^[7]在 60 岁及以上患者非心脏手术中,使用联合闭环 TCI 系统、闭环通气管理系统和闭环液体管理系统的多闭环麻醉管理系统与人工控制组做对比,结果表明与后者比较,前者患者手术时间更短,麻醉效果更稳定,通气功能和液体平衡更好,闭环组整体麻醉管理效果优于人工控制组,并且此种多闭环麻醉管理系统可能对患者术后神经认知恢复有益。该研究由于是多个闭环系统联用,所以难以评价其中单个闭环系统的贡献值。在国内,郑荃菁等^[8]在胆胰手术麻醉中使用高 BIS 监测的闭环 TCI 给予患者输注丙泊酚,维持 BIS 值在 42~52,结果表明闭环 TCI 组 BIS 值为优(波动幅度在设定值 10%以内)的时间比例明显要高于手工组,而两组 BIS 为良(波动幅度在设定值 10%~20%)的时间比例差异无统计学意义。其他研究表明^[9-11],与传统的人工控制比较,通过监测 BIS 值等药效学指标作为引导的闭环麻醉药物输注系统能够维持更稳定的麻醉深度,其性能优于人工控制。

闭环 TCI 与手术室外麻醉管理 伴随着麻醉和手术技术的进步,同时考虑到减轻患者的经济负担,全面开展门诊中小型手术已成为当代综合性医院发展的一项新动向。手术室外活动需求的增加顺应了当前国内的医疗环境,既能节省医疗费用,又能缓解床位紧张,还能给患者提供周期短、效率高的医疗服务。门诊日间手术的发展促进了麻醉质量的提高和安全性麻醉技术的进步,在满足不断增长的手术室外麻醉需求的同时,保证病人手术麻醉的高度安全将是对麻醉科医师未来的挑战。

DOI: 10.12089/jca.2021.01.021

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC2001802);国家自然科学基金(81571075)

作者单位:430022 武汉市,华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科

通信作者:陈向东, Email:xiangdongchen2013@163.com

Ramos-Luengo 等^[12]为了探讨闭环 TCI 系统在门诊手术麻醉中的有效性进行了一项回顾性研究,研究中包含了 270 例实施静脉曲张手术患者的数据,结果表明闭环 TCI 组和非闭环麻醉组在年龄、性别、手术时间、门诊手术失败等方面差异均无统计学意义,但闭环组出院时间的中位数和四分位数要比非闭环组要短 180(82.5) min vs 200(100) min,且差异有统计学意义。通过在门诊使用闭环 TCI 系统实施麻醉,对加快患者术后恢复具有一定意义。另外 Ramos-Luengo 等^[13]在门诊静脉曲张手术中,通过闭环靶控输注丙泊酚和瑞芬太尼进行麻醉,初始靶浓度设置分别为 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 1 ng/mL ,维持 BIS 值在 40~50,研究镇痛伤害感受指数(analgesia nociception index, ANI)与患者出院时间的关系,结果表明,与 ANI<50 组比较,在麻醉维持期间 ANI>50 组的住院时间更短,这也一定程度上证实了 ANI 值作为镇痛的药效学指标的可行性,以及闭环 TCI 系统的药效学反馈指标的准确性有待进一步提高。Goudra 等^[14]在门诊结肠镜检查患者中应用基于脑电图监测的 SEDline 监护仪调控输注丙泊酚,结果表明,这种闭环给药方式可减少病人麻醉过深的时间,且能维持合适的镇静水平,从而达到更好的麻醉效果。在手术室外麻醉期间,通过使用 BIS、ANI 等有效的药效学指标指导闭环靶控输注系统能够优化手术麻醉管理,并且可降低维持自主呼吸的麻醉中呼吸暂停等不良反应的发生率。手术室外麻醉管理需要全面监测,包括血氧饱和度、呼气末二氧化碳浓度、脑电图和无创血压等指标,甚至有条件可以结合远程医疗技术,通过加强术前检查、远程护理、术中监测和术后评估等方式来提高麻醉的安全性^[15]。

相对于手术室内麻醉来说,手术室外麻醉管理具有一定的特殊性,其工作环境多在远离手术室的条件下进行,且监护、急救设备以及各种药品远不如手术室齐全,特殊医疗设备和体位均影响麻醉科医师的操作和急救。所以大程度的提高手术室外麻醉的安全性、有效性和稳定性就显得格外重要。而采用闭环靶控输注系统给药的麻醉方式恰好能契合这种要求,这也使得闭环靶控输注成为当前研究的热点。

闭环 TCI 与特殊患者的麻醉管理

闭环 TCI 与小儿患者的麻醉管理 目前 TCI 内嵌的参数都是根据成人来设计的,市场上并没有小儿患者专属的 TCI 系统。小儿的药代学参数与成人患者存在着巨大的差异^[16],精准的麻醉用药对儿科手术来说十分重要,所以闭环 TCI 系统应用于小儿患者手术麻醉仍然是一个亟待完善的领域。Orliaguet 等^[17]通过监测 BIS 对小儿患者和青少年患者择期手术麻醉期间实施丙泊酚和瑞芬太尼闭环输注的可行性进行验证。该闭环系统采用的是丙泊酚 Schnider 模型^[18]和瑞芬太尼 Minto 模型^[19],根据 BIS 值来调整输注给药,结果表明,与人工控制组比较,闭环系统组 BIS 值在 40~60 的时间百分比更高(87% vs 72%),且 BIS<40 的时间百分比更低(7% vs 21%),麻醉过程中使用闭环系统要优于人工控制。田沐洋等^[20]在 1~3 岁小儿患者下腹部手术麻醉中

比较闭环靶控输注与传统持续输注两种不同方法给予罗库溴铵的肌松效果,结果表明,闭环组恢复指数和罗库溴铵术中追加次数要明显低于人工组,且拔管时间更短。由此可见,在小儿患者手术麻醉过程中使用闭环靶控输注罗库溴铵,术中肌松效果更加稳定,术后肌松恢复更快。也有研究报道^[21],在择期行扁桃体切除术的小儿患者中通过监测记录平均动脉压、心率、BIS、小儿麻醉谵量表和改进的疼痛评分等指标验证了丙泊酚闭环 TCI 系统维持麻醉的可行性。由于上述研究都均具有一定的局限性,当前还需要更多的在小儿患者手术麻醉中使用闭环 TCI 系统维持麻醉可行性的研究证据,所以闭环 TCI 系统应用于小儿患者这一特殊群体的安全性和有效性仍然有待进一步去评价和验证。

闭环 TCI 与肥胖患者的麻醉管理 在当今社会越来越多的人患有肥胖症,肥胖症患者被认为是麻醉的高风险对象,可引起许多围手术期并发症^[22]。伴随肥胖而来的生理变化包括血容量、身体水分、肌肉质量和心输出量的增加等改变。此外,还有其他一些影响药代学的变化。周围室中脂肪所占的比例升高,可导致脂溶性麻醉药物的蓄积,从而影响药物代谢。肥胖患者与正常体重患者药代学之间的差异往往给麻醉科医师在用药上带来一定的挑战。Bataille 等^[23]报道了在一项随机双盲对照研究中采用一种双比例-积分-微分控制器用于 BIS 值引导肥胖患者丙泊酚和瑞芬太尼给药的闭环 TCI 系统,结果表明麻醉期间患者 BIS 在 40~60 的时间百分比为 82%~85%。Liu 等^[24]研究开发并验证了一种双闭环控制系统对肥胖型患者和消瘦型患者进行靶控输注丙泊酚和瑞芬太尼,系统还可预估肥胖型患者和消瘦型患者在全身麻醉期间丙泊酚和瑞芬太尼需求量。在维持阶段,肥胖组和消瘦组丙泊酚剂量的中位数分别是 5.2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 和 5.3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,半效应室浓度两者均为 2.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$,瑞芬太尼剂量中位数为 0.26 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 和 0.27 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,半效应室浓度分别为 5.4 ng/ml 和 5.6 ng/ml 。并得出丙泊酚的最佳剂量是根据总体重来计算,而瑞芬太尼的最佳剂量则是根据理想体重来计算,该闭环控制给药系统确定的丙泊酚-瑞芬太尼用量与当前的认识是一致的。

在临床麻醉实际工作中,麻醉科医师需要面对不同的患者人群,包括肥胖患者,小儿患者和新生儿患者等。但是在大多数 TCI 模型的原始研究里,并不包含这些特殊人群。虽然闭环靶控输注系统可在一定程度上能给患者麻醉带来好处,但在特殊人群中使用会降低其准确性。这也是闭环靶控输注系统未来发展所面临的问题,推出和使用更普遍的优化模型将会进一步促进闭环靶控输注的发展。

闭环 TCI 的优点及局限性

优点 闭环 TCI 系统有诸多优点:(1)能够克服不同个体之间药代动力学和药效动力学方面的差异;(2)依据患者药效学指标来调整浓度而不是预先设定浓度,将药物管理与患者的实际需求相结合,优化对患者的麻醉管理,消除麻醉

药物剂量不足或过量的风险;(3)可取得患者和手术医师更好的满意度,患者得到了适当充分的麻醉效果,既保证了患者的镇痛遗忘,又提高了患者术中的依从性,同时对手术医师术中操作来说也提供了便利^[25];(4)能避免麻醉科医师不规范的经验用药,从而达到精准麻醉;(5)术中血流动力学更加稳定,不良反应如呼吸暂停发生率降低;(6)能给患者提供更安全、高效的麻醉,优化麻醉管理和麻醉恢复,患者较短的苏醒时间、较早的出院时间,可能也与适宜的麻醉药物用量有关。

局限性 目前,闭环 TCI 系统仍不完美,其局限性包括:(1)模块组成相对简单,多为镇静、镇痛、肌松几个单模块组成,而高级的闭环 TCI 系统应该由镇静、镇痛、肌松、液体管理、血压控制等多个模块联合组成^[2];(2)过去提出的 PK/PD 参数对于现代患者群体来说并不合适,在克服人体差异性方面的作用还是有限;(3)药效学反馈指标的准确程度有待进一步提高,许多研究都反映了 BIS 值的变异性,这也使得研究者们对当前使用 BIS 值作为反馈指标提出了质疑,也有人提出使用新的参数如伤害感受水平指数作为镇痛参数更佳^[26];(4)系统复杂性的增加,以及多模块联接反馈指令具有滞后效应,限制了系统的准确性;(5)针对特殊人群如小儿患者的 PK/PD 参数以及专用的闭环系统仍然是一个空缺,需要更多深入的研究;(6)缺乏统一的标准,不同的 TCI 泵制造商使用不同的检索文献和咨询顾问来独立地开发他们的产品,对于同一种静脉麻醉药物的有不同型号可能给不熟悉 TCI 的药理学原理的麻醉科医师造成困扰,也限制了这项技术的推广^[27]。

小 结

闭环靶控输注正逐渐成为一项成熟的技术,其系统结构由简单向复杂,单系统向多系统演变。闭环靶控输注技术不仅为围术期麻醉管理提供了更多发展的可能性,也减轻了麻醉科医师的工作量,使其有更多的时间去执行围术期间更高级的临床任务^[28]。同时闭环 TCI 的应用也为改善患者麻醉、镇痛舒适度,降低医疗负担作出了贡献,因此闭环靶控输注系统或将成为未来静脉给药方式发展的热点。然而,由于人群差异性可能需要进一步调整已建立的 PK/PD 模型,来更好地描述药物浓度和临床效应的关系。另外,结合人工智能,大数据分析病例,筛选协变量,可得到更加精准的模型,从而做到精准用药。在临床麻醉管理中应用于闭环 TCI 系统的新的药物和液体管理方案,还需要更多的研究来验证其安全性和有效性。随着闭环 TCI 麻醉药物管理系统的开发,对每种药物进行标准化的前瞻性临床试验将需要获得监管部门的批准,以修改过去给出的关于临床设置适当靶浓度所使用的药物处方信息。因此,基于 PK/PD 个体差异,整合 BIS、伤害感受水平指数、TOF、脑成像、心率变异性等监测指标评估麻醉药效学,并结合贝叶斯优化、贝叶斯-卡尔曼滤波器、模糊逻辑、神经网络以及远程医疗等方法,TCI 系统将实现不断优化并在临床麻醉管理中有更加广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Reginald G, Bickford MD. Automatic electroencephalographic control of general anesthesia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1950, 2(1-4): 93-96.
- [2] LE Guen M, Liu N, Chazot T, et al. Closed-loop anesthesia. *Minerva Anesthesiol*, 2016, 82(5): 573-581.
- [3] Kuizenga MH, Vereecke HE, Struys MM. Model-based drug administration: current status of target-controlled infusion and closed-loop control. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016, 29(4): 475-481.
- [4] Schwilden H, Schüttler J, Stoeckel H. Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Anesthesiology*, 1987, 67(3): 341-347.
- [5] Liu Y, Li M, Yang D, et al. Closed-loop control better than open-loop control of propofol TCI guided by BIS: a randomized, controlled, multicenter clinical trial to evaluate the CONCERT-CL closed-loop system. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123862.
- [6] Joosten A, Jame V, Alexander B, et al. Feasibility of fully automated hypnosis, analgesia, and fluid management using 2 independent closed-loop systems during major vascular surgery: a pilot study. *Anesth Analg*, 2019, 128(6): e88-e92.
- [7] Joosten A, Rinehart J, Bardaji A, et al. Anesthetic management using multiple closed-loop systems and delayed neurocognitive recovery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2020, 132(2): 253-266.
- [8] 郑荃菁, 杜小宜, 陈虹宇, 等. BIS 监测下丙泊酚闭环靶控输注用于胆胰手术麻醉的临床效果. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(6): 529-533.
- [9] Puri GD, Mathew PJ, Biswas I, et al. A multicenter evaluation of a closed-loop anesthesia delivery system: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*, 2016, 122(1): 106-114.
- [10] 徐文莉, 邓晓明, 陈春梅, 等. 丙泊酚闭环靶控输注镇静镇痛麻醉在脂肪抽吸手术中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(8): 810-812.
- [11] Pasin L, Nardelli P, Pintaudi M, et al. Closed-loop delivery systems versus manually controlled administration of total IV anesthesia: a Meta-analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg*, 2017, 124(2): 456-464.
- [12] Ramos-Luengo A, Asensio-Merino F. Hypnosis closed loop TCI systems in outpatient surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2017, 64(6): 323-327.
- [13] Ramos-Luengo A, Gardeta-Pallarés A, Asensio-Merino F. Usefulness of ANI (analgesia nociception index) monitoring for outpatient saphenectomy surgery outcomes: an observational study. *J Clin Monit Comput*, 2020.
- [14] Goudra B, Singh PM, Gouda G, et al. Propofol and non-propofol based sedation for outpatient colonoscopy-prospective comparison of depth of sedation using an EEG based SEDLine monitor. *J Clin Monit Comput*, 2016, 30(5): 551-557.
- [15] Seger C, Cannesson M. Recent advances in the technology of anesthesia. *F1000Res*, 2020, 9.

- [16] Maheshwari M, Sanwatsarkar S, Katakwar M. Pharmacology related to paediatric anaesthesia. *Indian J Anaesth*, 2019, 63(9): 698-706.
- [17] Orliaguet GA, Benabbes Lambert F, Chazot T, et al. Feasibility of closed-loop titration of propofol and remifentanyl guided by the bispectral monitor in pediatric and adolescent patients; a prospective randomized study. *Anesthesiology*, 2015, 122(4): 759-767.
- [18] Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 1999, 90(6): 1502-1516.
- [19] Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesthesiology*, 1997, 86(1): 10-23.
- [20] 田沐洋, 张建敏, 胡璟. 闭环靶控输注罗库溴铵在患儿麻醉中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(11): 1080-1083.
- [21] Jin N, Yang YC, Teng XF, et al. Effect of transcutaneous acupoint electrical stimulation on propofol usage in closed-loop anesthesia delivery system in pediatric cardiac surgery. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2016, 36(8): 916-921.
- [22] De Jong A, Rollé A, Souche FR, et al. How can I manage anaesthesia in obese patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2020, 39(2): 229-238.
- [23] Bataille A, Letourneux JF, Charneau A, et al. Impact of a prophylactic combination of dexamethasone-ondansetron on post-operative nausea and vomiting in obese adult patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy during closed-loop propofol-remifentanyl anaesthesia; a randomised double-blind placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(12): 898-905.
- [24] Liu N, Lory C, Assenzo V, et al. Feasibility of closed-loop co-administration of propofol and remifentanyl guided by the bispectral index in obese patients; a prospective cohort comparison. *Br J Anaesth*, 2015, 114(4): 605-614.
- [25] Singh PM, Borle A, Goudra BG. Use of computer-assisted drug therapy outside the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016, 29(4): 506-511.
- [26] Struys MM, De Smet T, Glen JI, et al. The history of target-controlled infusion. *Anesth Analg*, 2016, 122(1): 56-69.
- [27] Hemmerling TM. Robots will perform anesthesia in the near future. *Anesthesiology*, 2020, 132(2): 219-220.
- [28] Absalom AR, Glen JI, Zwart GJ, et al. Target-controlled infusion; a mature technology. *Anesth Analg*, 2016, 122(1): 70-78.

(收稿日期:2020-01-08)

· 综述 ·

新型口服抗凝药的围术期应用进展

王鑫焱 韩如泉

口服抗凝药物被广泛应用于房颤、深静脉血栓栓塞和肺动脉栓塞的治疗以及心血管疾病的二级预防等^[1-2]。传统口服抗凝药物华法林是维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs),治疗范围窄,必须严格监控国际标准化比值(international normalized ratio, INR),根据 INR 调整药物剂量以达到最佳抗凝效果^[3]。近年来应用于临床的新型口服抗凝药(new oral anti-coagulants, NOACs)抗凝效果与华法林类似,具有起效快、半衰期短、不需要常规频繁监测 INR、出血风险低、抗凝作用稳定且可预测的特点^[4-5]。本文针对 NOACs 的特点、药物代谢过程、围术期应用注意事项等方面进行综述,为临床合理使用口服抗凝药,提高患者围术期安全提供参考。

NOACs 的药理学特点

药物代谢动力学特点 2010 年,第一种 NOACs—达比加群(dabigatran)经美国 FDA 批准上市的,开创了新型口服

抗凝药的先河,随之 Xa 因子抑制剂—利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)逐渐被开发上市。上述四种 NOACs 的药物代谢动力学特点详见表 1^[6]。

药物之间相互作用 NOACs 在肠道吸收后,与胃肠道黏膜 P-糖蛋白结合而转运,某些药物可与 NOACs 竞争性结合 P-糖蛋白,降低 NOACs 与 P-糖蛋白结合率,使游离、血浆 NOACs 水平升高。而且,P-糖蛋白参与肾脏消除过程^[7]。CYP3A4 型的细胞色素 P450 参与利伐沙班和阿哌沙班的肝脏清除,影响此途径的药物会干扰 NOACs 的抗凝效果,发生相互作用的药物种类包括抗心律失常药(如胺碘酮、地高辛、维拉帕米等)、他汀类药物(阿托伐他汀)、抗生素(如克拉霉素、利福平等)、抗病毒药物、抗真菌药(氟康唑、伊曲康唑等)、免疫抑制剂(如环孢霉素、他克莫司等)、抗酸药(奥美拉唑等)以及抗癫痫药物(卡马西平等)^[8]。

使用 NOACs 的麻醉前评估

凝血功能 NOACs 药物代谢动力学更为稳定,一般不需要常规的实验室检测确定抗凝效果和调整用药,且

DOI:10.12089/jca.2021.01.022

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科

通信作者:韩如泉,Email: ruquan.han@ccmu.edu.cn