

## 肺感染致多器官功能障碍综合征血清瘦素浓度的变化

颜光涛 薛辉 林季 郝秀华 张凯 王录焱

**【摘要】 目的** 检测肺部严重感染所致多器官功能障碍综合征(MODS)、急性心肌梗死(AMI)和心律失常(AR)等危重症患者血清中瘦素(Leptin)及相关因子水平的变化,探讨 Leptin 在 MODS 发病及诊断中的可能意义。**方法** 采用放射免疫分析法测定 Leptin、脂肪酸结合蛋白(FABP)、转铁蛋白(Ferr)以及白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )水平,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 C 反应蛋白(CRP)水平。**结果** 与正常对照组相比,Leptin 水平在 MODS、AMI 和 AR 组均明显增高( $P$  均 $<0.01$ );CRP 和 IL-1 $\beta$  水平在 MODS、AMI 和 AR 组均显著增高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),以 MODS 组患者增高更明显( $P$  均 $<0.05$ );FABP 和 Ferr 在 3 组患者中也均有明显上升趋势,特别是在 MODS 组中上升更多,但统计学上差异无显著性。**结论** 肺感染所致 MODS 患者血清中 Leptin 水平明显上升,伴有 CRP 和 IL-1 $\beta$  同时升高,Leptin 可能在 MODS 的发生和转归中发挥一定作用。

**【关键词】** 肺感染; 多器官功能障碍综合征; 瘦素; 心肌梗死,急性; 心律失常

**Changes of serum leptin level in pulmonary infection - induced multiple organ dysfunction syndrome** YAN Guang-tao, XUE Hui, LIN Ji, HAO Xiu-hua, ZHANG Kai, WANG Lu-huan. *Research Laboratory of Biochemistry, Basic Medical Institute, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China*

**【Abstract】 Objective** To determine serum levels of leptin and some related cytokines in severely ill patients, including severe pulmonary infection - induced multiple organ dysfunction syndrome (MODS), acute myocardial infarction (AMI) and arrhythmia (AR), and to explore the possible role of leptin in the pathogenesis and diagnosis of MODS. **Methods** Radioimmunoassay was used to determine leptin, fatty acid binding protein (FABP), transferrin (Ferr) and interleukin - 1 $\beta$  (IL - 1 $\beta$ ), and enzyme - linked immunosorbant assay (ELISA) was used to assess C reactive protein (CRP). **Results** Compared with normal individuals, leptin levels in MODS, AMI and AR patients increased significantly (all  $P<0.01$ ). CRP and IL - 1 $\beta$  levels also increased significantly in MODS, AMI and AR patients, but the changes were more marked (all  $P<0.05$ ) in MODS patients than in the patients of other two diseases (both  $P<0.05$ ). Though FABP and Ferr levels of patients in all the three groups of patients showed a trend toward increase, especially in MODS patients, there was no significant difference between them and normal individuals. **Conclusion** Serum leptin level increases significantly in pulmonary infection - induced MODS patients with a simultaneous increase of CRP and IL - 1 $\beta$  levels, and the result suggests that leptin plays a possible role in the pathogenesis and prognosis of MODS.

**【Key words】** pulmonary infection; multiple organ dysfunction syndrome; leptin; acute myocardial infarction; arrhythmia

瘦素(Leptin)是一种主要存在于全身脂肪组织细胞的肥胖基因(ob 基因)表达产物,分子质量为 16 ku,由 167 个氨基酸组成,其合成调节主要与血液中游离脂肪酸和血糖水平及能量代谢相关激素有关,参与机体摄食、脂肪合成分解、能量消耗和合成等功能<sup>[1]</sup>。此外,Leptin 作为一种全身性存在的前细胞因子,还被认为在肠缺血-再灌注损伤和烧伤等严重创伤情况下有明显下降,提示在急性应激反应时 Leptin 可能参与了机体恢复内环境平衡的作用机制<sup>[2,3]</sup>。在文献报道“Leptin 缺乏小鼠易被内毒素攻

击而致死”后,又有“急性脓毒症患者如果存活,其血清 Leptin 水平明显上升,显示出 Leptin 可能是一种保护性因素”的文献报道<sup>[4]</sup>。由于多器官功能障碍综合征(MODS)涉及一系列复杂的发病因素,包括感染、免疫功能下降、能量代谢紊乱和神经内分泌失衡等<sup>[5]</sup>,目前的证据还难以确定 Leptin 在 MODS 中的作用机制。我们推测在感染诱导的 MODS 中 Leptin 可能发挥一定的作用。因此,在本室建立的检测方法基础上,我们选择了临床确诊的 MODS 患者作观察对象,同时以正常人、急性心肌梗死(AMI)和心律失常(AR)患者作为正常和急诊病例的对照,现将结果报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 病例来源:MODS 患者来源于我院急诊科肺

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39970717)

作者单位:100853 北京,解放军总医院基础医学研究所生化研究室

作者简介:颜光涛(1960-),男(汉族),四川省宜宾市人,研究员,博士研究生导师(Email:YAN301@263.net)。

感染所致的危重患者,于其出现相应病症后确诊 MODS 12 h 时抽取静脉血,离心并于  $-20^{\circ}\text{C}$  下保存血清。AMI 和 AR 患者均是急诊科经心电图、心肌酶谱和造影等检查后确诊的患者,于确诊后 6 h 抽取静脉血,离心并于  $-20^{\circ}\text{C}$  下保存血清。

**1.2 检测试剂及方法:** Leptin、脂肪酸结合蛋白(FABP)及转铁蛋白(Ferr)的放射免疫分析药盒均购自北京北方生物技术研究所;高灵敏 C 反应蛋白(CRP)和 IL-6 酶联免疫吸附法(ELISA)为本室自己建立<sup>[6]</sup>,按照说明书操作。样品离心去除杂质和纤维凝块,取血清 100  $\mu\text{L}$  加样。CRP 测定时将血清先用缓冲液稀释 10 倍,再取 100  $\mu\text{L}$  加样。经  $\gamma$ -计数器和 ELISA 读数仪测定结果,计算出实际含量。

**1.3 统计学方法:** 采用 Stata 7.0 统计分析软件处理数据。对于正态分布、样本间方差齐的数据,采用参数统计分析( $t$  检验或单因素方差分析);不符合正态分布、样本间方差不齐的数据,则采用非参数统计(秩和检验)。检测结果以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组血清 Leptin、CRP 及 IL-1 $\beta$  水平(表 1):** 与正常对照组相比,MODS、AMI 和 AR 组患者血清 Leptin 水平均显著上升( $P$  均 $<0.01$ );CRP 水平也明显上升( $P$  均 $<0.01$ ),其中 MODS 组患者比其他两组患者增高更显著( $P$  均 $<0.05$ ),表明 CRP 在肺感染所致 MODS 发生时有剧烈升高,但 CRP 升高和 Leptin 之间不存在相关性。同时,3 组患者血清中 IL-1 $\beta$  水平也明显升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),以 MODS 组为甚( $P$  均 $<0.05$ ),提示 IL-1 $\beta$  为一种 MODS 相关因素,但其水平变化同 Leptin 也不存在相关性。

表 1 各组血清 Leptin、CRP 及 IL-1 $\beta$  水平( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Serum levels of leptin, CRP and IL-1 $\beta$  in each group( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数(例)	Leptin( $\mu\text{g/L}$ )	CRP(mg/L)	IL-1 $\beta$ ( $\mu\text{g/L}$ )
正常对照组	30	1.70 $\pm$ 1.13	0.21 $\pm$ 0.08	0.10 $\pm$ 0.05
MODS 组	34	6.25 $\pm$ 5.77*	27.67 $\pm$ 34.22*	0.21 $\pm$ 0.11*
AMI 组	16	8.55 $\pm$ 8.01*	6.85 $\pm$ 8.20*#	0.18 $\pm$ 0.05 $\Delta$ #
AR 组	12	7.99 $\pm$ 4.66*	2.13 $\pm$ 3.05*#	0.19 $\pm$ 0.11 $\Delta$ #

注:与正常对照组比较; $\Delta P<0.05$ ,\* $P<0.01$ ;与 MODS 组比较:# $P<0.05$

**2.2 各组血清 FABP 及 Ferr 水平(表 2):** 与正常对照组相比,MODS、AMI 和 AR 组患者血清 FABP 水平有明显上升的趋势,但由于标准差过大,差异无显著性( $P$  均 $>0.05$ )。血清中 Ferr 水平也有明显上升的趋势,但同样由于标准差过大,差异亦无显著性

( $P$  均 $>0.05$ )。提示作为传统心肌损伤和感染指标的 FABP 和 Ferr,由于存在个体差异过大的现象,在 MODS 发生、发展过程中可能难以作为一个有效的判断指标。

表 2 各组血清 FABP 及 Ferr 水平( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Serum levels of FABP and Ferr

in each group( $\bar{x}\pm s$ )  $\mu\text{g/L}$

组别	例数(例)	FABP	Ferr
正常对照组	30	12.05 $\pm$ 6.18	93.28 $\pm$ 60.93
MODS 组	34	225.89 $\pm$ 546.46	932.50 $\pm$ 1297.80
AMI 组	16	104.67 $\pm$ 137.59	324.60 $\pm$ 366.71
AR 组	12	34.20 $\pm$ 17.52	433.71 $\pm$ 661.82

## 3 讨论

Leptin 首先是作为一种参与能量代谢、抑制摄食、促进脂肪消耗、降低体重的蛋白质而被人们所认识。随着研究的深入,人们发现 Leptin 在炎症反应的应答、修复、免疫功能、造血过程、血管生成以及生殖中发挥重要影响<sup>[7,8]</sup>。许多证据表明,Leptin 在多种神经内分泌和内环境改变时变化非常显著,但在整体情况下又受多重因素的影响,其在不同时间、不同部位和不同状态下可能存在完全相反的作用。目前较多的证据显示其参与机体在应激状态下内环境的恢复,并对机体有一定保护作用。比如:内毒素能降低血液中 Leptin 水平<sup>[9]</sup>;直接使用 Leptin 可对抗内毒素的致死作用,而 Leptin 和其受体表达缺陷小鼠则对内毒素攻击的敏感性增强<sup>[10]</sup>;Leptin 腹腔应用可明显降低缺血性胰腺炎的发生和病理损害<sup>[11]</sup>。我们前期的工作也关注于 Leptin 在肠缺血-再灌注损伤中的变化,发现在缺血-再灌注早期(缺血 60 min、再灌注 30 min 后)血中 Leptin 明显下降,脂肪组织表达 Leptin 有同样的改变。我们提出 Leptin 可能参与了机体早期应激反应,起到了一定保护作用,在晚期又逐渐恢复到正常水平,甚至高于正常水平<sup>[12,13]</sup>。这种假设如能在急性肺感染时内毒素血症诱导 MODS 的患者中得到证实,无疑对 Leptin 在感染过程中扮演的角色会有更加清楚的认识。

本研究中我们选择了因肺部严重感染而诱发 MODS 的患者作为观察对象。同时,以急诊常见病 AMI 和 AR 作为不同病种的对照,选择了 IL-1 $\beta$ 、CRP、FABP 和 Ferr 等炎症细胞因子、炎症反应蛋白和细胞损伤因子作为辅助观察指标,这些因子在 MODS、AMI 时已知有明确的上升。我们重点是探讨 MODS 发生后一定时间内(12 h)Leptin 水平的变化及其与上述因子之间的关系。研究结果显示 MODS 发生 12 h 后血清 Leptin 水平有显著升高,

尽管 AMI 和 AR 组患者也有同样的变化,至少表明上述危重急诊患者血液中 Leptin 水平有非常显著的变化,而且这些改变是独立的,同 CRP 和 IL-1 $\beta$  水平的增高无相关性,这是我们首次报道了 MODS 患者确诊 12 h 后血液中 Leptin 有非常显著的上升,同 CRP 和 IL-1 $\beta$  不相关。相似报道显示全身炎症反应综合征(SIRS)/MODS 患者发病后 15 d 内血中 Leptin 水平上升,与病情和病死率不相关,而与肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的上升呈正相关关系<sup>[14]</sup>。至于 Leptin 上升的意义,可能同其提供代谢能量、增加 ATP 合成,从而改善内环境有关。最新也有报道证实,Leptin 可能通过减少单核/巨噬细胞的坏死,明显减轻烧伤诱发的多脏器损伤<sup>[15]</sup>,更证明了 Leptin 发挥保护作用的观点。

Leptin 水平的调节因素很多,在整体情况下尤其复杂。我们的结果仅显示了 MODS 后 12 h 血清 Leptin 水平比正常对照组增加,但与其他急诊患者(如 AMI 和严重 AR)无显著的差别,其作用机制仍需继续探讨。从目前的研究进展分析,其升高的原因可能与以下因素有关:第一,感染所致的内毒素血症。尽管有关内毒素血症时 Leptin 水平的变化报道不一,但本结果提示内毒素血症经过一段时间发展成为 MODS 后 12 h,Leptin 水平是上升的,它可能参与维持机体内环境平衡,这与我们以前发现肠缺血-再灌注损伤后 360 min Leptin 水平增高超过正常水平相一致。第二,MODS 阶段高代谢状态所致的脂肪酸水平上升诱导 Leptin 入血。第三,MODS 引发肺功能障碍导致的低氧状态诱发 Leptin 表达明显增加。同样的结果在体外实验中得到证实,加入氯化钴和去铁草酰胺后诱导的低氧环境可使脂肪细胞表达 Leptin 明显增加<sup>[16]</sup>。第四,全身性神经内分泌调节可能存在一种正反馈,通过释放 Leptin 而维持机体内环境稳定<sup>[17]</sup>。

本研究结果还显示,AMI 和严重 AR 后 6 h 也同样出现 Leptin 水平增高,伴随 CRP 和 IL-1 $\beta$  水平上升,提示 Leptin 可能是一种普遍存在的应激反应蛋白。由于 Leptin 水平与 CRP 和 IL-1 $\beta$  的上升并不呈相关性,表明 Leptin 难以作为一种特异的早期诊断指标。我们前期的实验结果及越来越多的证据都提示 Leptin 可以作为一种损伤和应激的保护因子,但发生 MODS 后 Leptin 水平是否与患者存活率相关仍需进一步研究。尽管国外的研究显示 MODS 发生后 15 d 内 Leptin 水平上升和生存率不相关<sup>[14]</sup>;但在国内外研究中,本实验首次同时观察

了 Leptin、CRP 和 IL-1 $\beta$  3 种炎症反应因子在发生 MODS 后的改变,并发现 3 种因子在 MODS、AMI 和 AR 患者血清中的水平均显著高于正常人。这些结果与我们预期的基本一致,表明我们采用的病例临床诊断准确,所用的指标分析方法稳定可靠,所获结果在很大程度上显示了 MODS 发生 12 h 后血清 Leptin 水平的真实状态。

通过上述结果和目前发表的文献分析,我们认为 Leptin 是一种感染后 MODS 形成的重要应答因子,其重要意义可能与维持机体内环境平衡、改善能量供应等保护作用有关。深入研究将有助于 Leptin 作为一种新型的 MODS 治疗药物应用于临床危重病急救。

#### 参考文献:

- 1 Marti A, Novo F J, Martinez-Anso E, et al. Leptin gene transfer into muscle increases lipolysis and oxygen consumption in white fat tissue in ob/ob mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 246: 859-862.
- 2 Lin J, Yan G T, Hao X H, et al. Effect of intestinal ischemia-reperfusion injury on protein levels of leptin and orexin-A in peripheral blood and central secretory tissues [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 1000-1004.
- 3 Hobson K G, Havel P J, McMurry A L, et al. Circulating leptin and cortisol after burn injury: loss of diurnal pattern [J]. *J Burn Care Rehabil*, 2004, 25: 491-499.
- 4 Bornstein S R, Licinio J, Tauchnitz R, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis; associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 280-283.
- 5 曹书华, 王今达. 多器官功能障碍综合征中西医结合诊疗标准的探讨 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11: 259-263.
- 6 薛辉, 颜光涛, 张凯, 等. C 反应蛋白酶联免疫分析和化学发光免疫分析的建立及其初步应用 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2004, 11: 154-156.
- 7 Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis [J]. *J Leukoc Biol*, 2000, 68: 437-446.
- 8 Loffreda S, Yang S Q, Lin H Z, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses [J]. *FASEB J*, 1998, 12: 57-65.
- 9 Leininger M T, Portocarrero C P, Bidwell C A, et al. Leptin expression is reduced with acute endotoxemia in the pig; correlation with glucose, insulin, and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2000, 20: 99-106.
- 10 Faggioni R, Fantuzzi G, Gabay C, et al. Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality [J]. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 1999, 276: 1136-1142.
- 11 Ceranowicz P, Warzecha Z, Dembinski A, et al. Protective and therapeutic effect of leptin in acute pancreatitis evoked by ischemia/reperfusion [J]. *Folia Med Cracov*, 2003, 44: 93-108.
- 12 林季, 颜光涛, 王录煥, 等. 肠缺血-再灌注损伤对 Leptin 蛋白质及 mRNA 水平的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 651-655.
- 13 林季, 颜光涛, 郝秀华, 等. 肠缺血-再灌注损伤对 Leptin 浓度变化影响的初探 [J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15: 722-725.

- 14 Papathanassoglou E D, Moynihan J A, Ackerman M H, et al. Serum leptin levels are higher but are not independently associated with severity or mortality in the multiple organ dysfunction/systemic inflammatory response syndrome: a matched case control and a longitudinal study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2001, 54: 225 - 233.
- 15 Cakir B, Cevik H, Contuk G, et al. Leptin ameliorates burn - induced multiple organ damage and modulates postburn immune response in rats [J]. Regul Pept, 2005, 125: 135 - 144.
- 16 Lolmede K, Durand S F V, Galitzky J, et al. Effects of hypoxia on

the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3 - F442A adipocytes [J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003, 27: 1187 - 1195.

- 17 Jaworek J, Bonior J, Pierzchalski P, et al. Leptin protects the pancreas from damage induced by caerulein overstimulation by modulating cytokine production [J]. Pancreatol, 2002, 2: 89 - 99.

(收稿日期: 2005 - 03 - 30 修回日期: 2005 - 06 - 24)

(本文编辑: 李银平)

## • 经验交流 •

# 慢性心房颤动应用华法林抗凝治疗的现状分析

何洪月 胡亚民 岳宁 李彬 苏晓燕 胡亚力

【关键词】 心房颤动; 华法林; 抗凝治疗

每年所发生缺血性脑卒中的 2% ~ 6% 与慢性心房颤动(房颤)有关<sup>[1]</sup>。大规模的临床试验已证实华法林可有效预防缺血性脑卒中发生<sup>[2]</sup>。但在临床实践中,慢性房颤患者应用华法林的效果不尽人意。对本院 2001—2004 年慢性房颤患者抗凝治疗的现状进行回顾性调查,分析和总结华法林的应用情况。

### 1 临床资料

1.1 对象:慢性房颤主要是指持续性和永久性房颤。收治的 348 例慢性房颤患者中男 163 例(占 46.8%),女 185 例(占 53.2%);年龄 32~86 岁,平均(53.6±14.8)岁;住院患者 245 例(占 70.4%),门诊患者 103 例(占 29.6%)。危险因素(表 1):至少 1 个危险因素者 289 例(占 83.0%),其中住院患者 203 例(占 82.9%),门诊患者 86 例(占 83.5%)。

表 1 慢性房颤患者房颤危险因素分析

危险因素	例数(%)	危险因素	例数(%)
年龄>70 岁	107(30.7)	糖尿病	46(13.2)
充血性心衰	97(27.9)	栓塞史	69(19.8)
高血压	176(50.6)	瓣膜病	46(13.2)

1.2 研究方法:对住院及门诊患者进行问卷调查及病历查阅,包括华法林应用情况、用药时间。

基金项目:河北省沧州市科研计划项目(2005 - 157)

作者单位:061000 河北省沧州市人民医院心内科(何洪月,岳宁,李彬,苏晓燕,胡亚力);河北省沧州市中心医院心内科(胡亚民)

作者简介:何洪月(1966 -),男(汉族),河北省沧州市人,主治医师。

1.3 统计学方法:用 SPSS11.0 统计软件进行统计学处理。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, $t$  检验;构成比采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

1.4 华法林应用情况(表 2):住院患者中首选华法林的比例高于门诊患者,其中 2 例因出现上消化道出血而停用。

表 2 住院与门诊慢性房颤患者抗凝药物应用比较 例(%)

患者情况	例数(例)	华法林	抗血小板药	未服抗凝药
住院患者	245	71(20.9)*	161(65.7)	13(5.3)
门诊患者	103	13(12.6)	52(50.5)	38(36.9)
小学水平	93	12(12.9)	55(59.1)	26(28.0)
中学水平	217	52(24.0)	142(65.4)	23(10.6)
中学以上	38	20(52.6) $\Delta$	16(42.1)	2(5.3)
总计	348	84(24.1)	213(61.2)	51(14.7)

注:与门诊患者比较:\* $P < 0.05$ ;与小学、中学水平比较: $\Delta P < 0.05$

### 2 讨论

临床试验已证实,华法林能将非瓣膜病性房颤患者脑卒中的发生率从 4.5% 下降到 1.4%<sup>[3]</sup>,是房颤患者最有效的抗凝药物。但目前房颤患者应用华法林的现状却不容乐观,大多数房颤患者未能接受华法林抗凝治疗而暴露于栓塞性疾病的危险中。在日本的一个问卷调查中发现<sup>[4]</sup>,仅有 26% 的房颤患者首选华法林抗凝治疗。同时发现,越资深的医生对华法林出血的不良反应越畏惧,从而影响了华法林的临床应用。

我们对 348 例慢性房颤患者应用华法林现状进行的分析发现,至少有 1 个危险因素者占 83.0%,而应用华法林者仅占 18.4%;住院患者华法林应用率为 20.8%,明显高于门诊患者的 12.6%,

推测华法林的低应用率与医师对抗凝整体认识的重要性不足、对患者进行抗凝宣教深度不够有很大关系。在住院期间国际标准化比率(INR)监测亦较门诊方便,而且住院患者多因存在较严重的危险因素住院治疗,服用华法林的依从性高于门诊患者。另外,从患者受教育程度来看,文化程度越高,华法林使用率越高。同时,大部分农村患者文化程度较低,当地卫生机构不能监测 INR,亦限制了华法林的使用。

### 参考文献:

- 1 Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, et al. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community [J]. Lancet, 1998, 352: 1167 - 1171.
- 2 Lightowler S, McGuire A. Cost - effectiveness of anticoagulation in non-rheumatic atrial fibrillation in the primary prevention of ischemic stroke [J]. Stroke, 1998, 29: 1827 - 1832.
- 3 Fuster V, Ryden L E, Asinger R W, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: developed in collaboration with the north American society of pacing and electrophysiology [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38: 1231 - 1266.
- 4 Maeda K, Sakai T, Hira K, et al. Physicians' attitudes toward anticoagulant therapy in patients with chronic atrial fibrillation [J]. Intern Med, 2004, 43: 553 - 560.

(收稿日期: 2005 - 05 - 20)

修回日期: 2005 - 06 - 10)

(本文编辑: 李银平)