·论著·一次研究·

3D打印技术制备华法林钠药片的临床应用分析

刘　江[1]，林　璇[1]，詹陆川[1]，付开霞[2]，杨　帆[2,3]，林展翼[4]，陈细兰[1]

1. 南方医科大学附属广东省人民医院（广东省医学科学院）药学部（广州 510080）
2. 广东药科大学教学实验中心/广东省药物新剂型重点实验室和广东省局部精准药物递送制剂工程技术研究中心（广州 510006）
3. 广东药科大学第一附属医院药学部（广州 510080）
4. 南方医科大学附属广东省人民医院（广东省医学科学院）广东省心血管病研究所（广州 510080）

【摘要】目的 本文对3D打印技术制备不同剂量的华法林钠药片在临床应用中的情况进行统计分析，旨在评估3D打印华法林钠片在临床应用中的可行性及其疗效。**方法** 根据临床常用剂量，采用3D打印技术将华法林钠与辅料按设定比例制备成药片。通过医院信息系统和中国医院药物警戒系统回顾性统计2023年1月至12月3D打印华法林钠片在南方医科大学附属广东省人民医院各科室的应用情况及不同剂量的使用分布。评估服用3D打印华法林钠片的患者（3D打印组）和未服用3D打印华法林钠片的患者（非3D打印组）国际标准化比值（INR）达标情况和剂量调整次数，调查患者、药师及医护人员对3D打印华法林钠片的满意度。**结果** 3D打印华法林钠片的主要应用科室为心外科，其次为心内科和产科。剂量分布中，使用最广泛的剂量为2.25 mg，其次为0.75 mg。在全院应用中，3D打印组的INR达标率显著高于非3D打印组（$P<0.05$）。3D打印组的剂量调整次数显著少于非3D打印组（$P<0.05$）。满意度调查显示，大部分的患者、药师及医护人员愿意继续使用3D打印华法林钠片这种剂型。**结论** 3D打印技术制备华法林钠药片INR控制更稳定，剂量调整需求更少，可更好满足患者个体化用药需求，减少剂量误差，获临床医务工作者和患者的认可。

【关键词】3D打印技术；华法林钠；临床应用；国际标准化比值；满意度调查
【中图分类号】 R979.9　　**【文献标识码】**A

Analysis of the clinical application of 3D-printed warfarin sodium tablets

LIU jiang[1], LIN Xuan[1], ZHAN Luchan[1], FU Kaixia[2], YANG Fan[2,3], LIN Zhanyi[4], CHEN Xilan[1]

1. Department of Pharmacy, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China
2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Advanced Drug Delivery Systems and Guangdong Provincial Engineering Center of Topical Precise Drug Delivery System, Teaching Laboratory Center, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China
3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China
4. Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China
Corresponding author: CHEN Xilan, Email: chenxilan_gdph@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202411037
基金项目：广东省普通高校创新团队项目（2024KCXTD035）
通信作者：陈细兰，副主任药师，Email: chenxilan_gdph@163.com

【Abstract】Objective To conduct a statistical analysis of the clinical application of warfarin sodium tablets prepared with three-dimensional (3D) printing technology in different dosages, aiming to evaluate the feasibility and effectiveness of 3D-printed warfarin sodium tablets in clinical practice. Methods According to the commonly used clinical doses, warfarin sodium and excipients were prepared into tablets in set proportions using 3D printing technology. Retrospective statistics on the application of 3D printed warfarin sodium tablets in each department Guangdong Provincial People's Hospital Southern Medical University and the distribution of the use of different dosages during the period from January 2023 to December 2023 were obtained through the hospital information system and the China Hospital Pharmacovigilance System. The international normalized ratio (INR) compliance rate and the number of dose adjustments were assessed in patients taking 3D printed warfarin sodium tablets (3D printing group) and patients not taking 3D printed warfarin sodium tablets (non-3D printing group), and the satisfaction of patients, pharmacists, and healthcare professionals with 3D printed warfarin sodium tablets was investigated. Results The main application departments of 3D printed warfarin sodium tablets were cardiac surgery, followed by cardiology and obstetrics. The most widely used dose distribution was 2.25 mg, followed by 0.75 mg. In the hospital-wide application, the INR compliance rate was significantly higher in the 3D printing group than that in the non-3D printing group (P<0.05). The number of dose adjustments in the 3D printing group was significantly less than that in the non-3D printing group (P<0.05). The satisfaction survey showed that most of the patients, pharmacists and healthcare professionals were willing to continue using 3D printed warfarin sodium tablets as a dosage form. Conclusion 3D printing technology for the preparation of warfarin sodium tablets has more stable INR control and less need for dose adjustment, which can better meet patients' individualized medication needs, reduce dosage errors, and be recognized by clinical medical workers and patients.

【Keywords】3D printing technology; Warfarin sodium; Clinical application; International normalized ratio; Satisfaction survey

华法林是一种常见的口服抗凝剂，主要用于预防和治疗深静脉血栓形成、肺栓塞、心房颤动和心脏瓣膜置换术后血栓栓塞并发症，降低心肌梗死后死亡、复发和血栓栓塞事件的风险。然而，由于华法林的治疗窗窄及个体间差异较大，且伴随严重的不良反应，其临床给药一直充满挑战[1]。据报道，华法林相关的大出血事件发生率高达16%，而致死率则高达 2.9%[2]。目前市场上仅有 2.5 mg 和 3 mg 两种固定剂量的华法林钠片，药师通常通过切分、磨粉或者药品溶解等方式进行手工分剂量，但这些方法存在剂量不准确、耗时费力且辨识度低的问题[3]。因此，华法林的分剂量给药急需一种智能且精准的解决方案。3D 打印技术是医药领域一项具有革命创新的技术。通过计算机设计数字模型，3D 打印技术能够对市售药品粉末进行再成型，并精确控制每片药物的含量[4]。相比传统的研磨称重封装方式，3D 打印不仅能将剂量误差控制在 10% 以内，确保药物稳定性和治疗效果，还可灵活制备极小剂量或特定剂量药物，以满足个体化治疗需求。此外，3D 打印药片外观规整、易于吞服，有助于提升患者依从性，并减少因运输、分装或服药过程中可能导致的有效成分损失。更重要的是，该技术实现了分剂量生产的自动化和标准化，降低了人为误差，提高了可追溯性和药物制备的安全性。因此，本研究对 3D 打印华法林钠片的临床应用情况、国际标准化比值（international normalized ratio，INR）达标率以及患者与医务人员的满意度进行了回顾性分析，以探讨 3D 打印华法林钠片的优势和不足，进一步推动华法林个体化用药的实现。

1 资料与方法

1.1 研究对象

通过医院信息系统（Intelegent Intelegrate Hospital System，IIH）和中国药物警戒系统（China Hospital Pharmacoviglance System，CHPS）调取 2023 年 1 月至 12 月南方医科大学附属广东省人民医院应用华法林钠片的患者资料。纳入标准：①住院期间服用华法林钠药片；②服用华法林钠片≥3 次；③住院期间监测 INR 次数≥3 次。排

除标准：资料不完整或未完成本研究。本研究已通过南方医科大学附属广东省人民医院伦理委员会审批（伦理审批号：KY2025-271-01）。

1.2 方法

纳入数据内容包括患者的住院号、住院科室、华法林钠服用剂量、出院末次 INR 值。根据患者是否服用 3D 打印华法林钠片≥3 次，分为服用 3D 打印华法林钠片的患者（3D 打印组）和未服用 3D 打印华法林钠片的患者（非 3D 打印组）。

将市售华法林钠片（Orion Corporation Orion Pharma，批号：2215967，规格：3 mg/ 片）研磨粉碎后与黏合剂羟丙甲纤维素、75% 药用乙醇均匀混合，搅拌制备成打印糊剂，以保证其适宜的流变性和成型性能。将搅拌配成糊状的打印原浆料，装配到 3D 打印机（型号：BS3.2，德国 GeSiM）的料槽中。根据临床需求，设计华法林钠的剂量为 0.5、0.75、1、2、2.25、2.5 mg。在计算机软件中设置打印参数、生成打印模型，打印出不同剂量的药品，并用不同的图案加以区分[5]。打印完成后，对 3D 打印药片进行质量检测，质量检测采用随机抽检方式，每批次抽取样本进行片重差异、含量均匀度、崩解时限、外观检查等关键指标检测，确保符合《中国药典（2020 年版）》标准[6]。为保障存放稳定性，药品将避光、密封包装，存储于 15~25℃、湿度≤60% 的环境中，6 个月内用完。于上述条件下开展了周期性抽样检测，结果显示其含量及溶出度在整个贮存周期内均符合《中国药典》规定的标准范围。

1.3 INR值评价

华法林的说明书建议，人造心脏瓣膜患者预防血栓栓塞并发症，INR 目标为 2.5~3.5。对于其他适应症患者，建议保持在 2.0~3.0。《心房颤动诊断和治疗中国指南》[7] 建议，服用华法林的房颤患者，其 INR 目标应维持在 2.0~3.0。《华法林抗凝治疗的中国专家共识》[8] 推荐华法林的最佳抗凝强度为 INR 2.0~3.0，二尖瓣置换术后或植入 2 个瓣膜的患者建议 INR 目标为 2.5~3.5。然而，国内研究表明，我国患者机械瓣置换术后出血并发症的发生率显著高于欧美国家，但栓塞发生率则较低[9-10]。因此，许多国内研究机构和学者推荐采取较低强度的华法林抗凝治疗，目标 INR 为 1.5~2.0[11-15]。《心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识》[16] 结合国人自身凝血情况，建议高出血风险者 INR 目标为 1.8~2.5，低出血风险者 INR 目标为 2.0~3.0。鉴于本研究患者来源于多个科室，涉及多种适应证如机械瓣置换、房颤、静脉血栓栓塞症、妊娠合并血栓等，为控制变量并减少统计误差，本研究统一采用 INR 1.8~3.0 作为达标范围，兼顾了常见抗凝目标范围的覆盖性与研究的可比性[17-20]。若患者出院前最后一次 INR 测定值位于该安全范围内，则认定为“达标”；未达到安全范围下限或超过上限者，则为“未达标”。

1.4 满意度调查

患者方面，选取住院期间服用 3D 打印华法林钠片的患者 50 例进行问卷调查。纳入标准：①住院期间服用华法林钠片；②在住院期间使用 3D 打印华法林钠片；③患者有足够的理解能力和判断能力，语言表达清晰。排除标准：①具有严重的认知障碍；②无法配合完成问卷调查。其中，问卷调查内容包括对3D打印华法林钠片的疗效、安全性、服药方便情况、整体满意度。单项评分 0~5 分，总分 20 分。对是否愿意继续使用 3D 打印药片进行计数统计。

药师、医护方面，对使用 3D 打印华法林钠片的药师和医护各 30 名进行问卷调查。纳入标准：①为患者开具过 3D 打印华法林钠医嘱或执行过 3D 打印华法林钠医嘱；②具有足够的理解能力和判断能力，愿意配合进行问卷调查者。排除标准：①入职 1 年以内工作人员；②实习、轮转和进修人员。其中，问卷调查内容包括对 3D 打印华法林钠片的外观、减少用药错误、工作效率、整体满意度。单项评分 0~5 分，总分 20 分，且对是否愿意继续使用 3D 打印药片进行计数统计。

1.5 统计学分析

通过 EXCEL 表格导出和录入数据，并通过 Python 语言进行数据整理与统计。使用 pandas 和 isin() 读取和匹配原始 Excel 数据，整理为包括患者的住院号、住院科室、服用华法林剂量、INR 值的表格，然后通过 Excel 的高级筛选功能统计临床应用情况。使用 groupby() 和 diff().ne(0).astype(int) 方法计算剂量调整次数。采用 SPSS 26.0 进行数据分析，计数资料用 n（%）表示，INR 达标率的组间比较使用 χ^2 检验。非正态分布的计量资料用中位数和四分位数 [M（P_{25}，P_{75}）] 描述，剂量调整次数的组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3D打印华法林钠片外观设计

通过 3D 打印技术制作的华法林钠片，不同剂量的药片具有不同的形状和内部结构，以便区分。在低剂量（0.5~1 mg）中，药片设计为心形，具有较为简单、稀疏的网格结构（图 1）。而在高剂量（2~2.5 mg）中，药片采用椭圆形或圆形外观，内部网格结构的密集程度逐渐增加，填充度更高。通过改变几何形状和网格密度来区分不同剂量，从而实现个体化给药。

2.2 3D打印华法林钠片的应用科室和剂量

应用3D打印华法林钠片科室主要是心外科，合计占比为 82.04%。其次为心内科和产科，分别占比 6.02% 和 2.31%。剂量方面，其中剂量应用最多的为 2.25 mg，全院用量为 2 443 片，其中心外科用量为 2 068 片，心内科用量为 151 片，产科用量为 39 片。其次为 0.75 mg，全院用量为 1 576 片，其中心外科用量为 1 270 片，心内科用量为 92 片，产科用量为 74 片。具体见表 1。

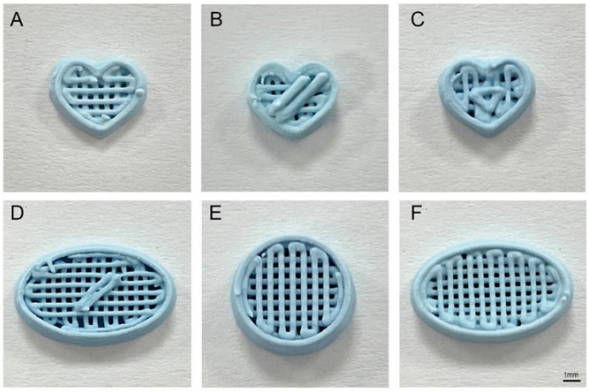

图1 3D打印不同剂量的华法林钠片

Figure 1. Warfarin sodium tablets fabricated by 3D printing at different doses

注：A. 0.5 mg；B. 0.75 mg；C. 1.0 mg；D. 2.0 mg；E. 2.25 mg；F. 2.5 mg。

表1 不同剂量的3D打印华法林钠的应用 [*n*（%）]

Table 1. Applications of 3D-printed warfarin sodium at different doses [*n* (%)]

剂量	心外科	心内科	产科	其他	全院
0.5 mg	263（94.95）	2（0.72）	2（0.72）	10（3.61）	277（4.77）
0.75 mg	1 270（80.58）	92（5.84）	74（4.70）	140（8.88）	1 576（27.16）
1.0 mg	605（80.03）	53（7.01）	1（0.13）	97（12.83）	756（13.03）
2.0 mg	522（78.61）	39（5.87）	7（1.05）	96（14.46）	664（11.44）
2.25 mg	2 068（84.65）	151（6.18）	39（1.60）	185（7.57）	2 443（42.11）
2.5 mg	32（37.21）	12（13.95）	2（2.33）	40（46.51）	86（1.48）
合计	4 760（82.04）	349（6.02）	125（2.15）	568（9.79）	5 802（100.00）

2.3 应用3D打印华法林钠片患者INR值分析

结果显示，在心外科、心内科及全院总体中，3D 打印组的 INR 达标率高于非 3D 打印组、剂量调整次数低于非 3D 打印组（$P<0.05$）；在产科患者中，两组 INR 达标率、剂量调整次数差异无统计学意义（$P>0.05$）。具体见表 2 和图 2。

表2 应用3D打印组与非3D打印组INR统计

Table 2. INR Statistics of Patients in the 3D printing Group and the non-3D printing Group

科室	总人数	达标人数	达标率（%）	χ^2	P
心外科				6.13	0.013
3D打印组	750	340	45.33		
非3D打印组	526	201	38.21		
心内科				7.01	0.008
3D打印组	170	79	46.47		
非3D打印组	79	22	27.85		
产科				0.00	1.000
3D打印组	16	5	31.25		
非3D打印组	8	3	37.50		
全院				16.73	<0.001
3D打印组	1 125	500	44.44		
非3D打印组	717	249	34.73		

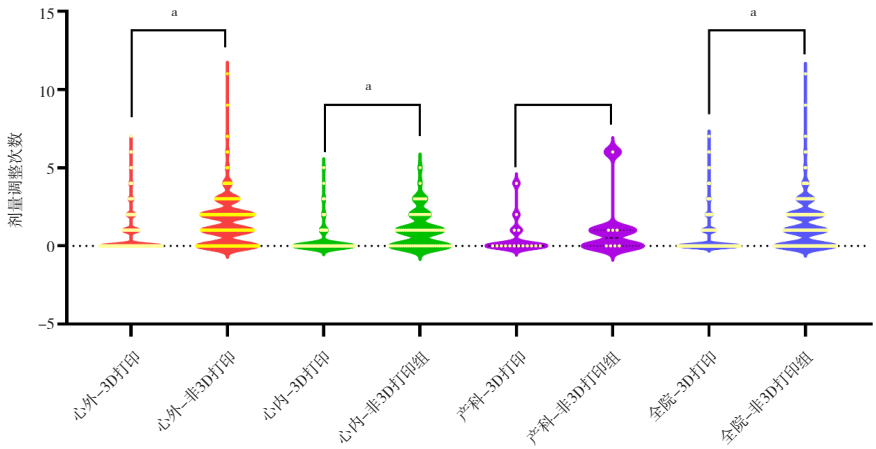

图2 3D打印组和非3D打印组剂量调整次数统计图

Figure 2. Statistical Comparison of Dose Adjustment Frequency Between the 3D Printing Group and the non–3D Printing Group

注：$^{a}P<0.05$。

2.4 患者、药师与医护对华法林钠3D打印药片的满意度情况调查

患者对 3D 打印华法林钠片的评分中位数为 18.5 分，45 例（90.00%）患者表示愿意继续使用 3D 打印华法林钠片。药师的评分中位数为 19.0 分，为 3 个群体中评分最高，30 名（100.00%）药师表示愿意继续使用该技术制备的药片。医护人员的评分中位数为 18.0 分，27 名（90.00%）医护人员表示愿意继续使用 3D 打印华法林钠片。具体见表 3。

表3 患者、药师与医护人员对3D打印华法林钠片的使用情况调查

Table 3. Survey on the use of 3D–printed warfarin sodium tablets among patients, pharmacists, and healthcare professionals

人员类型	调查总人数	对3D打印华法林钠片的评分 [M（P_{25}，P_{75}）]	愿意继续使用3D华法林人数 [n（%）]
患者	50	18.5（16.0，20.0）	45（90.00）
药师	30	19.0（18.0，20.0）	30（100.00）
医护	30	18.0（16.3，19.5）	27（90.00）

3 讨论

本研究通过对应用 3D 打印华法林的患者 INR 情况统计以及应用满意度调查，发现 3D 打印华法林钠药片在临床应用中效果良好，且获得临床工作人员和患者的广泛接受。研究结果表明，应用 3D 打印华法林钠片的科室主要是心外科，心外科的患者常常需要长期抗凝治疗，特别是接受心脏瓣膜置换术或心脏移植术后的患者，华法林是常规的抗凝药物。其次为心内科和产科，这些科室的特殊情况也需要抗凝治疗。例如，心内科的患者多为房颤、静脉血栓栓塞等需要长期抗凝的病例；产科则可能涉及妊娠合并血栓的患者，并且华法林不分泌进入乳液，哺乳期可继续华法林治疗 [21]。剂量应用方面，本研究最常用的剂量为 2.25 mg，其次为 0.75 mg，其他剂量也有一定的使用情况。华法林的用药剂量与患者的基因多态性、年龄、体重、饮食、疾病以及具体手术类型等有关 [22]，这些数据反映了不同科室患者在抗凝治疗中的多样化需求，也表明 3D 打印技术能够根据不同患者的需求提供灵活的剂量调配的应用前景。

本研究比较了 3D 打印组与非 3D 打印组在 INR 达标率及剂量调整次数方面的差异。结果显示，在心外科、心内科及全院总体，3D 打印组的 INR 达标率显著高于非 3D 打印组，而在产科患者中，两组无显著差异，可能主要由于样本量有限，统计效能不足，难以得出稳定可靠的结论。此外，3D 打印组的剂量调整次数显著少于非 3D 打印组，提示 INR 控制更稳定，剂量调整需求更少。尽管 3D 打印组的达标率优于非 3D 打印组，但总体达标率仍未超过 50%，提示抗凝治疗的达标控制仍存在挑战。这可能与患者依从性差异、饮食与合并用药等干扰因素有关，也反映出 INR 控制受多因素影响，单纯依赖剂型优化尚难以完全解决，需结合临床管理和个体化用药策略进一

步提升达标水平。INR 作为华法林抗凝治疗的关键监测指标，其稳定性直接影响患者的治疗效果与安全性。本研究通过 3D 打印技术实现更精确的个体化剂量调整，减少 INR 波动，提高达标率，尤其在心外科和心内科患者中效果显著，这可能与 3D 打印技术能够根据患者个体化需求精确调整剂量，从而减少剂量调整频率、降低 INR 波动风险有关。此外，临床上通常结合患者病情对 INR 目标值进行个体化调整 [23-25]。例如，许多国内研究机构和学者建议采用较低强度的华法林抗凝策略，对非瓣膜性房颤患者，华法林强度 INR 为 1.7~2.5 时脑栓塞发生率显著降低，且可减少出血事件发生 [14]。一般机械瓣置换术后推荐 INR 目标范围为 1.5~2.0，而二尖瓣置换术后或植入两个瓣膜的患者则建议 INR 目标为 2.5~3.5[8]。《心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识》[16] 结合国人自身凝血情况，建议高出血风险者 INR 目标为 1.8~2.5，低出血风险者 INR 目标为 2.0~3.0。然而，本研究为更符合临床常规抗凝管理，同时减少极端值对统计分析的影响，选择的 INR 达标范围为 1.8~3.0，可能会对达标率的计算产生一定偏差。因此，未来研究可进一步细化 INR 目标范围，针对不同病情分层分析，以优化抗凝策略并提高研究的临床适用性。

本研究调查问卷结果显示，大部分的患者、药师和医护人员对于 3D 打印华法林钠片的临床应用表示满意。患者方面，3D 打印药片的剂量精确性提高了其用药依从性，减少了因药片分割不当导致的剂量调整和不良反应。药师和医护人员则对 3D 打印技术的操作简便性和对个体化治疗的适应性表示认可。这些结果表明，3D 打印技术不仅能够提高患者的治疗效果，还能获得各方临床工作人员的广泛接受。但仍有少数患者及医护不愿意继续使用，是由于目前 3D 打印华法林钠片尚未市售，患者出院后无法直接购得相同剂型的药物，因此在出院带药时，医护人员需额外进行用药交代，并指导患者如何正确分瓣药片以维持精准剂量。这一额外的操作流程可能影响部分患者的接受度，也增加了医护人员的工作负担。因此，部分患者和医护人员在调查中表达了对该剂型持续使用的顾虑。后续应积极促进实现 3D 打印华法林钠片的商业化生产，并加强对患者教育和随访管理，进一步提高其临床接受度。

尽管 3D 打印华法林钠片在临床应用中表现出诸多优势，但仍存在一些局限性。首先，3D 打印药片的制备时间相对较长，可能会影响紧急情况下的快速用药需求。其次，3D 打印设备和耗材的成本较高，尚未在各级医疗机构中广泛普及，这在一定程度上限制了其大规模推广。此外，3D 打印技术虽然能够精确控制药物剂量，但其长期稳定性和药物释放特性仍需进一步研究，以确保其在不同条件下的药效一致性 [26-27]。

综上所述，本研究验证了 3D 打印技术制备华法林钠片在临床中的可行性和有效性。3D 打印药片不仅提高了剂量的准确性，与传统分剂量方法相比，还可减少 INR 波动，提高达标率，充分体现了个体化用药的优势。尽管存在一些局限和挑战，但随着技术的进步和应用的推广，3D 打印华法林钠片在个体化用药领域具有广阔的应用前景。

参考文献

1 Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems[J]. Br J Clin Pharmacol, 2006, 62(5): 509-511. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02806.x.

2 Shaw K, Amstutz U, Kim RB, et al. Clinical practice recommendations on genetic testing of CYP2C9 and VKORC1 variants in warfarin therapy[J]. Ther Drug Monit, 2015, 37(4): 428-436. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000192.

3 宋子扬，关玮伟，梅冬，等. 30 家医疗机构儿科用药临时调配现状的调查与思考 [J]. 实用药物与临床 2022, 25(8): 764-768. [Song ZY, Guan WW, Mei D, et al. Investigation and reflection on the current situation of extemporaneous compoun ding of drugs for children in 30 medical institutions[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2022, 25(8): 764-768.] DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202208019.

4 Peng H, Han B, Tong T, et al. 3D printing processes in precise drug delivery for personalized medicine[J]. Biofabrication, 2024, 16(3): 10.1088/1758-5090/ad3a14. DOI: 10.1088/1758-5090/ad3a14.

5 林威，皮雪莹，吕洁琼，等. 3D 打印技术用于市售华法林钠片与氢氯噻嗪片的精确分剂量 [J]. 药学学报，2018, 53(11): 1901-1907. [Lin W, Pi XY, Lyu JQ, et al. Precise dosage of commercial warfarin sodium tablets and hydrochlorothiazide tablets by 3D printing[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2018, 53(11): 1901-1907.] DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0548.

6 田盼，陈燕忠，杨帆，等. 3D 打印华法林钠片的质量评价 [J]. 中国医院药学杂志，2019, 39(3): 239-243. [Tian P, Chen YZ, Yang F, et al. Quality assessment of warfarin sodium tablets produced by 3D printing[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2019, 39(3): 239-243.] DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosppharmacyj.2019.03.05.

7 中华医学会心血管分会，中国生物医学工程学会分会．心房颤动诊断和治疗中国指南 [J]. 中华心血管病杂志，2023, 51(6): 572–618. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148–20230416–00221.

8 中国医学会心血管病学分会，华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. 中华内科杂志，2013, 52(1): 76–82. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578–1426.2013.01.027.

9 Cheng TO. Chinese patients require lower dosage of warfarin[J]. Int J Cardiol, 2010, 139(1): 1. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.06.056.

10 Zhou XM, Zhuang W, Hu JG, et al. Low–dose anticoagulation in Chinese patients with mechanical heart valves[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2005, 13(4): 341–344. DOI: 10.1177/021849230501300410.

11 许建屏，石应康，董力，等．中国人心脏瓣膜置换术后低强度抗凝治疗 3000 例随访 1 年报告 [J]. 四川大学学报（医学版），2016, 47(1): 90–92. [Xu JP, Shi YK, Dong L, et al. Low intensity anticoagulation therapy for Chinese population with heart valve replacement–3000 cases follow–up[J]. Journal of Sichuan University (Medical Sciences), 2016, 47(1): 90–92.] DOI: 10.13464/j.scuxbyxb.2016.01.020.

12 Zhou XM, Zhuang W, Hu JG, et al. Low–dose anticoagulation in Chinese patients with mechanical heart valves[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2005, 13(4): 341–344. DOI: 10.1177/021849230501300410.

13 翁夕洋．低强度华法林抗凝对老年非瓣膜性房颤患者肾功能、血栓栓塞及出血发生率的影响 [J]. 中外医学研究，2022, 20(26): 127–130. [Weng XY. Effects of low–intensity warfarin anticoagulation on renal function, incidence of thromboembolism and bleeding in elderly patients with non valvular atrial fibrillation[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2022, 20(26): 127–130.] DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2022.26.034.

14 聂亚茹，吴建华，李贝贝，等．低剂量华法林对心房颤动患者脑卒中和凝血指标的影响 [J]. 药物评价研究，2020, 43(9): 1844–1847. [Nie YR, Wu JH, Li BB, et al. Effect sof low dose warfarin on stroke and coagulation indexes in patients with atrial fibrillation[J]. Drug Evaluation Research, 2020, 43(9): 1844–1847.] DOI: 10.7501/j.issn.1674–6376.2020.09.031.

15 中华医学会老年医学分会心血管学组，中国老年保健医学研究会老年心血管病分会．老年心房颤动诊治中国专家共识（2024）[J]. 中华心律失常学杂志，2024, 28(2): 103–124. DOI: 10.3760/cma.j.cn113859–20240130–00012.

16 中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组．心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识 [J]. 中华胸心血管外科杂志，2022, 38(3): 164–174. DOI: 10.3760/cma.j.cn112434–20220126–00028.

17 代佳，姜志斌，龚伟，等．华法林在心脏瓣膜置换术后抗凝强度的临床分析 [J]. 继续医学教育，2017, 31(5): 145–147. [Dai J, Jiang ZB, Hong W, et al. Clinical analysis of anticoagulation intensity of warfarin after heart valve replacement surgery[J]. Continuing Medical Education, 2017, 31(5): 145–147.] DOI: 10.3969/j.issn.1004–6763.2017.05.079.

18 贾晓英，韩艳艳，王晓锋．心脏机械瓣膜置换术后华法林抗凝治疗效果及 INR 抗凝强度范围分析 [J]. 现代诊断与治疗，2020, 31(12): 1918–1920. [Jia XY, Han YY, Wang XF, et al. Analysis of the efficacy of warfarin anticoagulation and INR intensity range after mechanical heart valve replacement[J]. Modern Diagnosis & Treatment, 2020, 31(12): 1918–1920.] DOI: 1011–8174（2020）12–1918–02.

19 武云涛，高迎春，田国祥，等．不同强度华法林抗凝治疗非瓣膜病性房颤患者疗效长期随访研究 [J]. 心血管康复医学杂志，2016, 25(2): 153–157. [Wu YT, Gao YC, Tian GX, et al. Long–term follow–up study of warfarin anticoagulant therapy effect of different intensity on patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2016, 25(2): 153–157.] DOI: 10.3969/j.issn.1008–0074.2016.02.12.

20 陈健佳．不同强度华法林预防非瓣膜性房颤患者栓塞性疾病的效果观察 [J]. 中国实用医药，2020, 15(3): 95–96. [Chen JJ. Observation of effect of different intensity of warfarin in prevention of embolic diseases in patients with non–valvular atrial fibrillation[J]. China Practical Medical, 2020, 15(3): 95–96.] DOI: 10.14163/j.cnki.11–5547/r.2020.03.045.

21 Ginsberg JS, Hirsh J. Optimum use of anticoagulants in pregnancy[J]. Drugs, 1988, 36(4): 505–512. DOI: 10.2165/00003495–198836040–00007

22 Czuprynska J, Patel JP, Arya R. Current challenges and future prospects in oral anticoagulant therapy[J]. Br J Haematol, 2017, 178(6): 838–851. DOI: 10.1111/bjh.14714.

23 荣春蕾，刘青芝，张博，等．某院 2020 年华法林临床用药合理性分析研究 [J]. 中国合理用药探索，2024, 21(4): 89–93. [Rong Cl, Liu QZ, Zhang B, et al. Analysis on the rationality of clinical use of warfarin in a hospital in 2020[J]. China Licensed Pharmacist, 2024, 21(4): 89–93.] DOI: 10.3969/j.issn.2096–3327.2024.04.013.

24 向云霞，蒲文，李明清，等．MTM 模式下心脏瓣膜置换术后患者服用华法林的抗凝治疗效果评价 [J]. 新疆医学，2023, 53(11): 1304–1307, 1343. [Xiang YX, Pu W, Li MQ ,et al Evaluation of anticoagulant treatment effect of warfarin in patients after heart valve replacement in MTM mode[J]. Xinjiang Medical Journal , 2023, 53(11): 1304–1307, 1343.] https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL–XJYI202311002.htm.

25 Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE–LY trial[J]. Lancet, 2010, 376(9745): 975–983. DOI: 10.1016/S0140–6736(10)61194–4.

26 Shah J, Snider B, Clarke T, et al. Large–scale 3D printers for additive manufacturing: design considerations and challenges[J]. International Journal of Advanced Manufacturing Technology, 2019, 104(2): 1–15. DOI: 10.1111/bjh.14714.

27 Coburn JC, Grant GT. FDA Regulatory pathways and technical considerations for the 3d printing of medical models and devices[J/OL]. (2017–07–07)[2024–11–11]. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978–3–319–61924–8_10#citeas.

收稿日期：2024 年 11 月 11 日　修回日期：2025 年 03 月 13 日
本文编辑：李　阳　　钟巧妮