

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.02.0256

## 不同抗凝强度华法林对非瓣膜病心房颤动疗效和安全性的 meta 分析

王 航<sup>1</sup>, 许晓刚<sup>2</sup>, 黄品芳<sup>1</sup>, 王长连<sup>1\*</sup>

1. 福建医科大学附属第一医院药学部, 福州 350005
2. 福建医科大学药学院, 福州 350004

**[摘要]** **目的** 比较不同抗凝强度的华法林对非瓣膜病心房颤动的安全性和疗效。**方法** 检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普科技期刊(VIP)、PubMed、Cochrane Library、EMbase 相关随机对照试验, 采用 Review Manager 5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 最终有 14 个临床试验纳入研究, 共 3 295 例患者, 其中国际标准化比值(INR)目标区间在 1.5~2.0 (低抗凝强度组) 1 403 例, INR 目标区间在 2.0~3.0 (标准抗凝强度组) 1 892 例。低抗凝强度组总出血发生率明显低于标准抗凝强度组(RR=0.47, 95%CI: 0.37~0.59,  $P<0.000\ 01$ ); 两组血栓栓塞发生率、缺血性卒中发生率、死亡率差异没有统计学意义(RR=1.35, 95%CI: 1.00~1.84,  $P=0.05$ ; RR=1.44, 95%CI: 1.01~2.05,  $P=0.05$ ; RR=1.06, 95%CI: 0.85~1.31,  $P=0.60$ )。**结论** 低强度华法林抗凝与标准强度相比可降低包括致命和严重出血在内的出血发生率, 可能不会提高血栓栓塞发生率。

**[关键词]** 华法林; 非瓣膜病心房颤动; 抗凝强度; meta 分析

**[中图分类号]** R 541.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)02-0256-06

### Efficacy and safety of warfarin with different anticoagulation intensities in treatment of nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis

WANG Hang<sup>1</sup>, XU Xiao-gang<sup>2</sup>, HUANG Pin-fang<sup>1</sup>, WANG Chang-lian<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China
2. Department of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, Fujian, China

**[Abstract]** **Objective** To compare the efficacies and safety of warfarin with different anticoagulation intensities in treatment of nonvalvular atrial fibrillation. **Methods** Cochrane Library, EMbase, PubMed, Chinese Journal Full-text Database (CNKI), Wanfang Data and VIP Database (VIP) were searched by computer for randomized controlled trials of warfarin with different anticoagulation intensities in treatment of nonvalvular atrial fibrillation. The analysis was performed using the Review Manager 5.3. **Results** Finally a total of 14 literatures involving 3 295 participants were included. The results of meta-analysis showed the following: low anticoagulation intensity group (INR: 1.5-2.0,  $n=1\ 403$ ) had a total bleeding rate significantly lower than the standard anticoagulation intensity group (INR: 2.0-3.0,  $n=1\ 892$ ) (RR=0.47, 95%CI: 0.37-0.59,  $P<0.000\ 01$ ); there were no significant differences in the incidence of thromboembolism (RR=1.35, 95%CI: 1.00-1.84,  $P=0.05$ ), ischemic stroke (RR=1.44, 95%CI: 1.01-2.05,  $P=0.05$ ) or mortality (RR=1.06, 95%CI: 0.85-1.31,  $P=0.60$ ) between the two groups. **Conclusion** Warfarin therapy in international normalized ratio of 1.5-2.0 can reduce the risk of fatal and severe bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation, and may not increase the incidence of thromboembolism.

**[Key words]** warfarin; nonvalvular atrial fibrillation; anticoagulation intensity; meta analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(2): 256-261]

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床常见心律失常疾病,简称房颤,其主要并发症血栓栓塞的发病率在 0.55%~20%<sup>[1]</sup>,且随着年龄增长发病率增高,甚至会导致患者死亡。当前房颤的治疗方法有

药物复律、心内直流电复律、抗凝药物治疗等,其中抗凝治疗是规范长期的治疗措施,相对其他治疗方法对于预防卒中更为重要。欧洲心脏病学协会(ESC)等房颤指南依据卒中危险程度评分对于中高

**[收稿日期]** 2015-07-10 **[接受日期]** 2015-09-09

**[作者简介]** 王 航, 硕士, 主管药师. E-mail: 15252336@qq.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0591-87981331, E-mail: wcl@medmail.com.cn

危患者进行抗凝药物治疗。华法林是目前推荐最多、使用最为广泛的抗凝药物,但因其需频繁监测及可能导致的出血而使用受限。指南上推荐的华法林抗凝标准为血浆凝血酶原时间国际标准化比值(international normalized ratio, INR)2.0~3.0,但是其参考文献均为国外华法林与阿司匹林对比的临床试验或回顾性研究,没有来自随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)等直接的证据。近年来国内外直接比较不同强度华法林抗凝疗效的RCT较多,本研究拟通过系统评价方法<sup>[2]</sup>对国内外非瓣膜病房颤不同强度华法林抗凝疗效的相关文献进行分析,探讨最适宜非瓣膜病房颤的华法林抗凝治疗区间。

## 1 资料和方法

1.1 纳入标准 纳入研究为RCT。语种限定为中文和英文。研究对象为依据2010年ESC房颤指南<sup>[3]</sup>定义及分类的诊断标准,通过临床症状、心电图、心脏超声等确诊为持续性或永久性房颤的患者,其中高危患者定义为合并下列1项及以上危险因素:年龄 $\geq 75$ 岁、既往有缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作史,或合并下列2项及以上危险因素:近期充血性心力衰竭、高血压史、较高龄(65~74岁)、糖尿病史、心血管疾病(既往心肌梗死、外周动脉疾病、主动脉斑块)和女性的患者。主要终点事件:血栓栓塞(缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作、外周动脉栓塞、深静脉栓塞、肺栓塞等)发生率。次要终点事件:出血发生率(脑、胃肠道、牙龈、结膜、消化道、泌尿道、皮肤等)和死亡率。

1.2 剔除标准 (1)无法获取摘要和全文的文献;(2)INR非低或标准抗凝强度的文献;(3)非RCT;(4)重复报告;(5)失访/退出的病例数大于总例数的20%;(6)存在研究设计缺陷、数据不完整。

1.3 检索相关文献 以华法林、抗凝强度、非瓣膜、房颤、血栓、卒中、肺动脉栓塞、静脉血栓栓塞、栓塞、短暂性脑缺血发作、下肢深静脉血栓等为检索词,计算机检索中国知网、万方数据库、维普科技期刊、PubMed、Cochrane Library、EMbase。文献检索起止时间都是从数据库建立起至2015年3月。

1.4 文献质量评价 文献质量评价标准依据Cochrane手册5.0,由下列项目来评估:随机序列的产生是否充分、随机的分配是否隐藏、是否采用盲

法、资料不完整是否有正当理由并在文献中得到充分描述、有无选择性报告、研究中是否有其他明显影响到研究结果真实性的偏倚等。每个领域分为低风险、不清楚以及高风险,评价如有分歧,通过讨论来解决。

1.5 统计学处理 采用Review Manager 5.3软件对数据进行处理,结果以相对风险(RR)和95%置信区间(CI)来表示;异质性结果采用 $\chi^2$ 检验来评估。如 $P>0.1$ , $I^2<50\%$ ,说明研究结果存在同质性,将采用固定效应模型(fixed effects models);如 $P<0.1$ 且 $I^2>50\%$ ,说明各研究之间存在统计学的异质性,采用随机效应模型(random effects models)分析。本研究还进行了亚组分析探讨这些因素对总效应的影响及影响程度,对于研究中纳入文献不少于9篇的文献还做了漏斗图来评估发表偏倚并进行敏感性分析<sup>[4]</sup>。

## 2 结果

2.1 文献检索结果和质量评价 初步检索得文献3 008篇:中国知网948篇、万方数据库204篇、维普科技期刊130篇、PubMed 571篇、EMbase 613篇、Cochrane Library 542篇。经过逐步筛选之后最终纳入14个RCT<sup>[5-18]</sup>研究。所纳入14个研究质量评价结果如下:在随机序列的产生是否充分方面,3项研究为低风险,其余研究均不清楚;在随机分配是否隐藏方面,2个研究为低风险,其余研究均不清楚;在是否采用盲法方面,1个研究为高风险,1个研究为低风险,其余研究均不清楚;在资料不完整是否充分描述方面,所有研究均为低风险;在有无选择性报告方面,9个研究为低风险,其余研究均不清楚;在其他偏倚方面,所有研究均不清楚。

### 2.2 Meta分析结果

2.2.1 主要终点事件 14个研究均报道了关于主要终点事件血栓栓塞发生率的情况,共纳入患者3 295例,其中低抗凝强度组1 403例(INR目标区间在1.5~2.0),标准抗凝强度组1 892例(INR目标区间在2.0~3.0)。Meta分析结果显示:(1)血栓栓塞及其亚组(缺血性脑卒中、高危与非高危患者)各个研究之间存在同质性( $P>0.1$ , $I^2<50\%$ ),故均采用固定效应模型(图1)。(2)两组血栓栓塞及缺血性脑卒中的发生率差异无统计学意义( $RR=1.35$ ,95%CI:1.00~1.84, $P=0.05$ ;  $RR=1.44$ ,

95%CI:1.01~2.05,  $P=0.05$ )。(3)通过血栓栓塞的漏斗图观察到数据结果不对称,说明报告存在发表偏倚(图2)。(4)敏感度分析:通过对各文献逐一剔除,结果发现 Pengo 等<sup>[6]</sup>、Wu 等<sup>[8]</sup>、乔燕燕等<sup>[14]</sup>文献各自剔除后,血栓栓塞 meta 分析结果提示两组

在缺血性脑卒中发生率差异存在统计学意义,说明此研究结果不稳定;同时缺血性脑卒中 meta 分析结果中分别剔除 Pengo 等<sup>[6]</sup>、乔燕燕等<sup>[14]</sup>文献后发现,两组缺血性脑卒中发生率差异有统计学意义,说明此研究结果较不稳定。

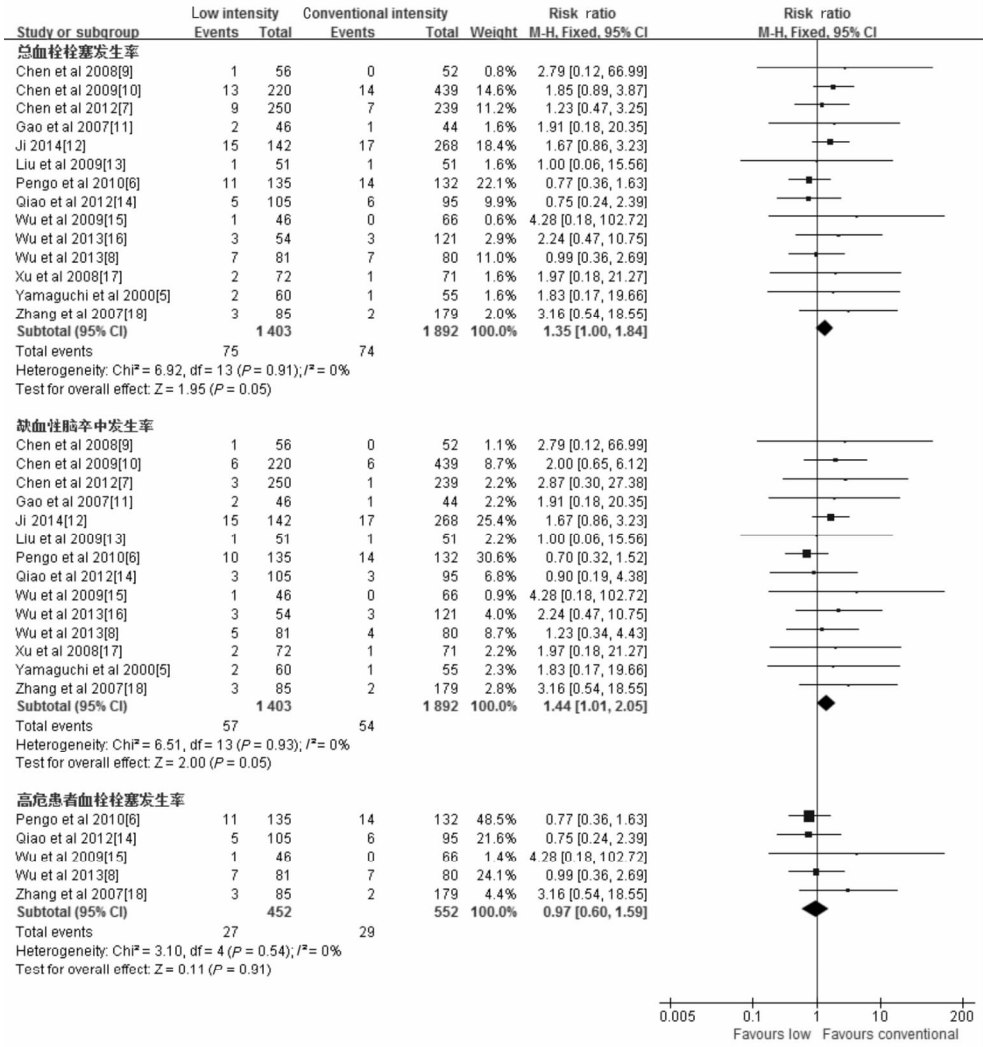


图1 两组关于血栓栓塞发生率的亚组分析森林图

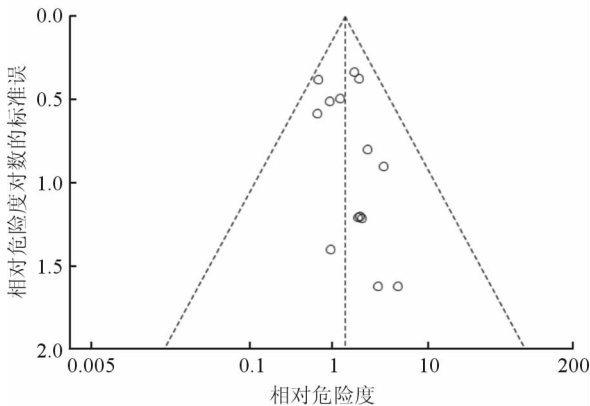


图2 两组关于血栓栓塞发生率的漏斗图

2.2.2 出血 14个研究均报道了关于出血发生率的情况,共纳入患者3295例,其中低抗凝强度组

1403例,标准抗凝强度组1892例。Meta分析结果显示:(1)总出血发生率及其亚组(致命/严重出血、中等出血、高危患者总出血)各个研究之间存在同质性( $P>0.1$ ,  $I^2<50\%$ ),故均采用固定效应模型(图3、图4)。(2)总出血及致命/严重出血、中等出血、高危患者总出血各个亚组发生率差异有统计学意义,低抗凝强度组均低于标准抗凝强度组( $\text{RR}=0.47$ ,  $95\% \text{CI}: 0.37 \sim 0.59$ ,  $P<0.00001$ );  $\text{RR}=0.42$ ,  $95\% \text{CI}: 0.28 \sim 0.63$ ,  $P<0.00001$ );  $\text{RR}=0.52$ ,  $95\% \text{CI}: 0.39 \sim 0.70$ ,  $P<0.00001$ );  $\text{RR}=0.37$ ,  $95\% \text{CI}: 0.24 \sim 0.56$ ,  $P<0.00001$ )。(3)通过总出血等的漏斗图,观察到数据结果不对称,说明报

告存在发表偏倚(图 5)。(4)敏感度分析:通过对各文献逐一剔除,结果发现总出血、致命/严重出血和

中等出血的 meta 分析均未出现明显变化,说明这 3 个研究结果较为稳定。

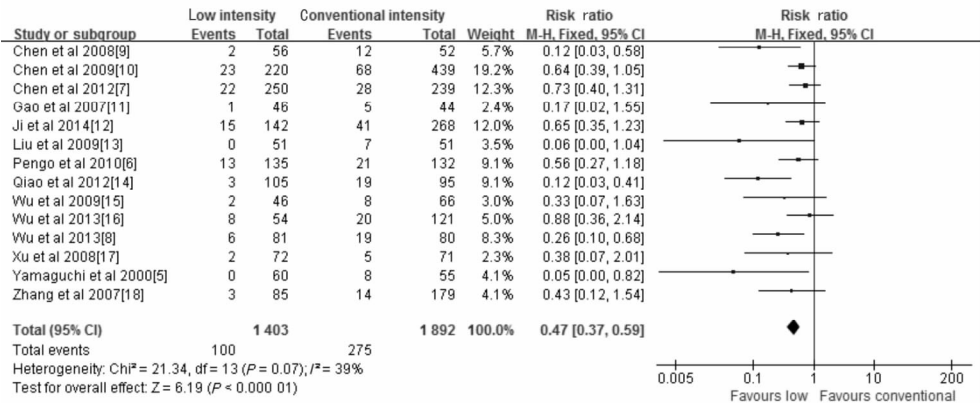


图 3 两组关于总出血发生率的森林图

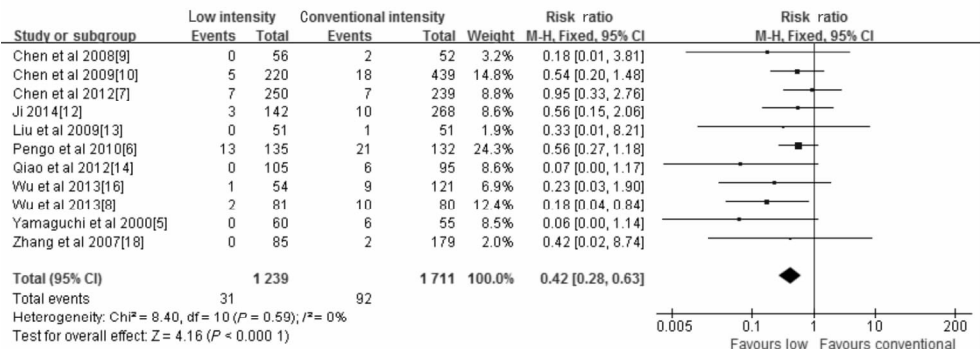


图 4 两组关于致命/严重出血发生率的森林图

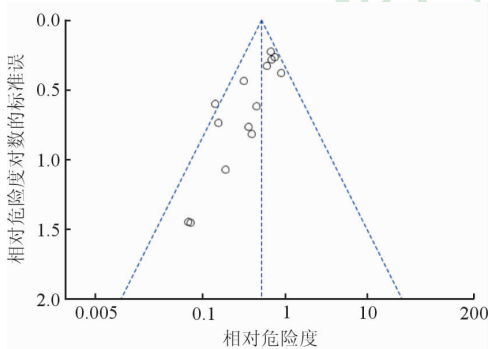


图 5 两组关于总出血发生率的漏斗图

2.2.3 死亡 5 个研究<sup>[6-8,10,12]</sup>报道了死亡率的情况,共纳入患者 1 986 例,其中低抗凝强度组 828 例,标准抗凝强度组 1 158 例。Meta 分析结果显示:(1)死亡率各个研究之间存在同质性( $P > 0.1, I^2 < 50\%$ ),故采用固定效应模型(图 6);(2)两组死亡率差异无统计学意义( $\text{RR} = 1.06, 95\% \text{CI}: 0.85 \sim 1.31, P = 0.60$ )。

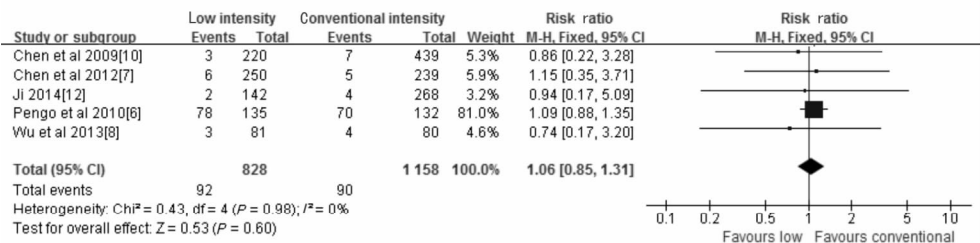


图 6 两组关于死亡率的森林图

### 3 讨论

本研究对纳入的 14 个 RCT 进行分析,结果显示非瓣膜病房颤患者采用低强度华法林抗凝可能不

会升高包括缺血性脑卒中在内的血栓栓塞发生率,但可能降低包括致命/严重出血在内的出血发生率,同时高危患者出血风险有更明显的下降趋势,因此对非瓣膜病房颤患者特别是高危人群采用低强度华

法林抗凝治疗可能是安全有效的。

房颤是现今医学上最普遍的心律失常之一,它的发病率约为 0.5%,并且年龄越大发病率也随着增加<sup>[19]</sup>。在接受治疗的房颤患者当中,若按照病理因素划分,孤立性房颤、非瓣膜性和瓣膜性患者分别占总患者数的 21.9%、65.2%和 12.9%<sup>[20]</sup>,可见非瓣膜病房颤患者发病率大大高于其余两者。对于房颤的治疗,2010年 ESC 房颤新指南在 2006年指南基础上进行了更新,提出了新的评分系统卒中危险评分(CHA2DS2-VASc)。脑卒中和血栓形成的危险因素分为主要危险因素和临床有关的非主要危险因素。前者指脑卒中史、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或高龄( $\geq 75$ 岁),后者包括心力衰竭或中、重度左心室收缩功能不全(即左室射血分数 $\geq 40\%$ )、高血压、糖尿病、女性、年龄 65~74岁和血管病变(心肌梗死史、周围动脉病变和主动脉斑块)。而相应推荐治疗方案也按评分来确定:评分 $\geq 2$ 分,建议使用口服抗凝药;评分=1分,建议使用口服抗凝药或阿司匹林 75~325 mg/d,优先考虑口服抗凝药;评分=0分,建议使用阿司匹林 75~325 mg/d或不处理,优先考虑不处理<sup>[21]</sup>。本研究对于高危患者的分类采用 2010年指南评分方法,对于评分 $\geq 2$ 分定义为高危患者。

现今国内外多数临床治疗指南公认的华法林抗凝标准为血浆凝血酶原时间 INR 2.0~3.0,但是均来自国外标准抗凝强度华法林与阿司匹林对比的临床研究<sup>[22-23]</sup>,并非来自不同抗凝强度华法林之间对比的临床研究。近年来开展的非瓣膜病房颤的回顾性临床研究结果显示,采用低抗凝强度的治疗方法效果可能会更好<sup>[24-25]</sup>。因此目前所谓的标准抗凝强度是否是最佳抗凝强度仍存在疑问。目前尚未检索到直接比较不同抗凝强度华法林对于非瓣膜性房颤治疗效果的 meta 分析文献,张进华等<sup>[26]</sup>进行了华人心脏瓣膜置换术后不同强度华法林治疗效果的 meta 分析,但是纳入研究较少且多为队列研究,试验也未设计目标 INR 的最低值和最高值。本研究从临床实际工作出发,设定了临床常用的低抗凝强度组(1.5~2.0),并纳入了中英文前瞻性的 RCT,希望取得较佳的循证证据。

本研究从血栓栓塞、出血、死亡等方面对 14 个 RCT 进行了 meta 分析,结果显示出血发生率方面两组间有统计学意义,这与绝大多数文献资料结论相一致,越高的 INR 水平出血发生率越高。而在血

栓栓塞发生率上,  $P$  值略微大于 0.05,同时本研究统计的 RR 的 95%CI 包含 1,因此作出了差异不具有统计学意义的结论,如果有更多更大样本的研究纳入很可能会改变研究结果。敏感性分析表明,如将 Pengo 等<sup>[6]</sup>、Wu 等<sup>[8]</sup>、乔燕燕等<sup>[14]</sup> 3 篇文献各自剔除后结果将改变,但是 Pengo 等<sup>[6]</sup>、Wu 等<sup>[8]</sup> 文献质量较高不能剔除。出现这样的统计学结果也说明了华法林低抗凝强度可能不会比标准强度血栓栓塞发生率更高,这与普遍认识有所出入,可能的原因存在于一些研究认为采用标准抗凝强度因 INR 较高,INR 波动增加控制不佳,从而可能导致额外的血栓和出血风险<sup>[27-28]</sup>。

本研究存在以下的局限性:(1)纳入的研究大多样本量较小;(2)多数研究只提及随机字样,并未详细说明具体随机方法和对随机方案的描述,有偏倚的可能性;(3)所纳入结果的部分文献质量一般;(4)部分文献未明确给出随访时间,其随访时间及最后研究结果值得商榷;(5)所采纳的文献限定为中文和英文,存在语言偏倚和发表偏倚;(6)因收集到的文献均是已经发表的文章,尚有未发表的文献,存在发表偏倚。对此,为了给非瓣膜病房颤指南的制定提供更加科学的参考,未来的研究应加大样本量以及提高文献质量,为临床上的合理用药提供更多有力的依据。

## [参考文献]

- [1] 李晓婷. 华法林在非瓣膜病性心房颤动患者中的应用现状[J]. 心血管病防治知识, 2014(4): 153-155.
- [2] 杨娟, 郑青山. Meta 分析的统计学方法[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10: 1309-1314.
- [3] European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm A J, Kirchhof P, Lip G Y, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, 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: 2369-2429.
- [4] 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 宗红侠, 赵晓东, 王学义, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9: 1115-1118.
- [5] Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group [J].

- Stroke,2000,31:817-821.
- [6] Pengo V, Cucchini U, Denas G, Davidson B L, Marzot F, Jose S P, et al. Lower versus standard intensity oral anticoagulant therapy (OAT) in elderly warfarin-experienced patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103: 442-449.
- [7] Chen K P, Huang C X, Huang D J, Cao K J, Ma C S, Wang F Z, et al. Anticoagulation therapy in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation: a prospective, multi-center, randomized, controlled study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125: 4355-4360.
- [8] Wu J, Wang J, Jiang S, Xu J, Di Q, Zhou C, et al. The efficacy and safety of low intensity warfarin therapy in Chinese elderly atrial fibrillation patients with high CHADS2 risk score[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167:3067-3068.
- [9] 陈维广, 梁维基, 李信健, 洗洪光, 张清梅. 华法林预防非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞的临床研究[J]. *中国心血管杂志*, 2008, 13:38-40.
- [10] 陈新军, 张华, 郑若龙, 李伟章, 钱惠东, 雷汉东, 等. 不同抗凝强度华法林对阵发性心房颤动患者预后的影响[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9:517-521.
- [11] 高悦顺, 程晓静, 张红, 付蓉, 郭公慧, 吴昭德. 不同抗凝强度华法林对非瓣膜病房颤患者血栓栓塞的预防作用[J]. *山东医药*, 2007, 47:15-16.
- [12] 纪铁梅. 不同抗凝强度华法林对阵发性心房颤动患者预后的影响分析[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2014, 6:145-147.
- [13] 刘敏涓, 侯维宁, 刘毅华, 刘丽, 钟慧娟, 潘锦汉, 等. 华法林预防房颤患者血栓性疾病的抗凝强度研究[J]. *血栓与止血学*, 2010, 16:61-62.
- [14] 乔燕燕, 贾晔泽, 徐迪世, 冯璞, 马秀梅, 陈利芳, 等. 不同抗凝强度华法林对高龄老年2型糖尿病合并心房颤动患者的有效性及安全性研究[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6:5291-5292.
- [15] 吴梅芳, 方少红. 非瓣膜病房颤的华法林抗凝治疗研究[J]. *心血管康复医学杂志*, 2009, 18:65-67.
- [16] 吴有华, 李楠, 徐宝华. 非瓣膜病房颤患者不同抗凝强度的疗效分析[J]. *中国医药指南*, 2013, 11:41-42.
- [17] 徐洪武, 何林生. 非瓣膜性心房颤动患者应用低强度华法林与低剂量阿司匹林预防脑栓塞的对比研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2008, 33:584-585.
- [18] 张银, 曹树军. 华法林用于预防75岁以上非瓣膜病性心房颤动患者血栓栓塞PT-INR安全范围的初步研究[J]. *中国医药导刊*, 2007, 9:491-492.
- [19] 黄从新, 马长生, 杨延宗, 黄德嘉, 张澍, 江洪, 等. 心房颤动:目前的认识和治疗建议(二)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2006, 10:167-197.
- [20] 周自强, 胡大一, 陈捷, 张仁汉, 李奎宝, 赵秀丽. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43:491-494.
- [21] January C T, Wann L S, Alpert J S, Calkins H, Cigarroa J E, Cleveland J C Jr, et al. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2014, 130:e199-e267.
- [22] Mant J, Hobbs F D, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip G Y, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 370:493-503.
- [23] Garcia D, Hylek E. Stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation[J]. *Lancet*, 2007, 370: 460-461.
- [24] Furusho H, Takamura M, Takata S, Sakagami S, Hirazawa M, Kato T, et al. Current status of anticoagulation therapy for elderly atrial fibrillation patients in Japan: from Hokuriku atrial fibrillation trial[J]. *Circ J*, 2008, 72: 2058-2061.
- [25] Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Inern Med*, 2001, 40:1183-1188.
- [26] 张进华, 官超凡, 陈志杰, 田皇龙, 曹华. 华人心脏机械瓣膜置换术后不同强度华法林抗凝并发症发生率的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14:1367-1372.
- [27] Crowther M A, Ginsberg J S, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349: 1133-1138.
- [28] Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS) [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3: 848-853.