

# 华法林对拔牙术后出血并发症影响的 Meta 分析



李杰, 王占刚, 陈刚

天津医科大学口腔医院 (天津 300070)

**【摘要】** 目的 系统评价华法林对拔牙术后出血的影响。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library (2016 年 9 期)、CNKI、VIP 和 WanFang Data 数据库以及中国国家药品不良反应监测系统和美国 FDA 药品不良反应监测系统, 搜集关于华法林对拔牙术后出血影响的随机对照试验和队列研究, 检索时限均为建库到 2016 年 9 月 30 日。由两位评价者独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 8 个研究, 其中 3 个为 RCTs, 5 个为队列研究。Meta 分析结果显示: 停用或减量华法林组与不停用华法林组在拔牙术后出血并发症发生率方面, 其差异无统计学意义 [RCTs: RR=0.86, 95%CI (0.49, 1.51), P=0.60; 队列研究: RR=0.67, 95%CI (0.45, 1.01), P=0.06]。结论 当前证据表明, 停用华法林与否和拔牙术后出血并发症之间并无显著性关联。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

**【关键词】** 华法林; 拔牙; 出血; Meta 分析

## The effect of discontinuous warfarin for the risk of postoperative bleeding complications after tooth extractions: a meta-analysis

Li Jie, WANG Zhangang, CHEN Gang

Stomatological Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, P.R.China

Corresponding author: CHEN Gang, Email: doctorchen@live.cn

**【Abstract】 Objective** To systematically review the effect of discontinuous warfarin on the risk of postoperative bleeding complications after tooth extractions. **Methods** PubMed, EMbase, The Cochrane Library (Issue 9, 2016), CNKI, VIP, WanFang Data, China Food and Drug Administration and the ADR supervision system of FDA were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies about the effect of discontinuous warfarin on risk of postoperative bleeding complications after tooth extractions in patients until September 30<sup>th</sup>, 2016. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then, meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 8 studies were included, involving 3 RCTs and 5 cohort studies. The results of meta-analysis showed that: there was no significant difference between the discontinuous or reduced warfarin group and continuous warfarin group (RCTs: RR=0.86, 95%CI 0.49 to 1.51, P=0.60; cohort studies: RR=0.67, 95%CI 0.45 to 1.01, P=0.06). **Conclusions** Current evidence indicates that there is no statistically significant correlation between whether discontinuous warfarin and the risk of postoperative bleeding complications after tooth extractions. Due to the limited quantity and quality of included studies, the above conclusions are needed to be further verified by more high quality studies.

**【Key words】** Warfarin; Tooth extraction; Bleeding; Meta-analysis

华法林 (warfarin) 是目前最为常用且有效的一种口服抗凝药<sup>[1]</sup>, 其抗凝作用是通过拮抗维生素 K

参与某些凝血因子 (如凝血因子 II、VII、IX、X) 的合成, 进而抑制血液凝固<sup>[2]</sup>。华法林抗凝治疗适用于预防和治疗血栓栓塞性疾病, 如深静脉血栓、肺栓塞、脑卒中、心肌梗死、风湿性心脏病、心脏瓣膜置换术或搭桥术后血栓形成及栓塞等。

1957年, Ziffer等<sup>[3]</sup>首次发表口服抗凝药患者拔牙术后出血过多的报告。此后, 长期服用华法林等抗凝药的患者在拔牙围手术期如何合理应用抗凝药物一直是困扰口腔临床医生的问题。对于这类拔牙患者而言, 停止服药会增加栓塞风险, 而继续服药会增加出血风险<sup>[4]</sup>。凝血酶原时间-国际标准化比值 (prothrombin time-international normalized ratio, PT-INR) 常被用于量化评价患者服用华法林后的手术治疗安全性<sup>[5]</sup>。目前, 对长期服用华法林患者拔牙围手术期的处理尚没有统一完善的标准指南。一般而言, 建议拔牙至少术前2天停用华法林或减小其剂量, 且手术当天PT-INR $\leq$ 2.0方可进行拔牙操作, 术后即可继续服药<sup>[6]</sup>。对于栓塞高危人群, 甚至建议术前停用华法林, 并改为肝素或低分子量肝素 (low molecular weight heparins, LMWH) 过渡治疗, 以防患者拔牙围手术期出现栓塞并发症<sup>[7-10]</sup>。但是有研究<sup>[11-17]</sup>表明, 如若拔牙当天PT-INR $\leq$ 4.0, 则无需停用华法林、减少剂量或行肝素过渡治疗, 术后通过填塞止血材料 (如氧化纤维素、胶原海绵、明胶海绵)、缝合、咬棉等操作便可有效止血。此外, 氨甲环酸漱口亦是控制拔牙术后出血的有效方法<sup>[18]</sup>。如若拔牙术前继续服用抗凝药安全性好, 那么拔牙操作对于患者而言便是安全的。因此, 本研究收集已发表的比较术前停药、减量华法林及LMWH过渡治疗者与不停服者拔牙术后出血的风险的随机对照试验进行Meta分析, 以期为临床决策提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

**1.1.1 研究类型** 随机对照试验 (RCTs) 或队列研究。文种仅限中、英文。

**1.1.2 研究对象** ①接受拔牙 (一次拔除牙齿数量不多于6颗) 或同时辅以其他操作 (如牙龈翻瓣术、截骨术、囊肿摘除术、种植术等) 的患者, 其年龄性别不限; ②曾患或现患有血栓栓塞性疾病, 如深静脉血栓、肺栓塞、脑卒中、心肌梗死、风湿性心脏病、心脏瓣膜置换术或搭桥术后血栓形成及栓塞等; ③长期服用华法林抗凝药 (时间 $\geq$ 1月, 剂量 $\geq$ 1.5 mg/d); ④拔牙操作当天患者PT-INR控制在4.0以下。

**1.1.3 干预措施** 试验组患者拔牙术前停用华法林或减量, 或改为LMWH过渡治疗; 对照组患者拔牙术前继续以既往常规剂量服用华法林。

**1.1.4 结局指标** 拔牙术后出血并发症发生率。

拔牙术后出血并发症标准为: 常规留院观察并有效止血后, 患者仍出现不可控出血, 需自行或返回医院通过另咬纱布、缝合或其他方法 (填塞止血材料、氨甲环酸漱口等) 止血。

**1.1.5 排除标准** ①无法获取摘要和全文的文献; ②研究对象的受试操作并非以拔牙为主; ③无明确对照; ④未明确出血并发症的诊断标准; ⑤重复发表的文献; ⑥无法提取有效数据的文献。

### 1.2 文献检索

计算机检索PubMed、EMbase、The Cochrane Library (2016年9期)、CNKI、VIP和WanFang Data数据库以及中国国家药品不良反应监测系统和美国FDA药品不良反应监测系统, 搜集关于华法林对拔牙术后出血影响的随机对照试验 (RCTs) 和队列研究, 检索时限均为建库到2016年9月30日。此外, 追溯纳入研究的参考文献及相关综述, 以补充获取相关文献。英文检索词包括: coumarin、warfarin、anticoagulant、tooth extraction、dental surgery、hemorrhage、bleeding; 中文检索词包括: 华法林、香豆素、拔牙、出血等。以EMbase为例, 其具体检索策略见框1。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由2位评价者独立按照纳入与排除标准筛选文献, 并交叉核对。使用EndNote X7合并检索结果并剔除重复文献, 然后阅读文题、摘要、全文后纳入。如遇分歧, 则咨询第三位评价者协助判断, 缺少有用数据的资料应尽量与作者联系予以补充。采用自制资料提取表提取资料, 提取内容主要包括: ①纳入研究的类型; ②受试者数量、年龄与性别; ③干预措施; ④手术当天PT-INR值; ⑤随访时间、拔牙术后出血并发症发生率等; ⑥偏倚风险评价的相关指标。

框1 EMbase 检索策略

```
#1 warfarin
#2 anticoagulant
#3 coumarin
#4 tooth extraction
#5 dental surgery
#6 bleeding
#7 hemorrhage
#8 #1 OR #2 OR #3
#9 #4 OR #5
#10 #6 OR #7
#11 #8 AND #9 AND #10
```

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位评价者采用 Cochrane 系统评价手册<sup>[19]</sup>针对 RCT 的偏倚风险评估工具评价纳入 RCT 的偏倚风险,采用 NOS 量表(Newcastle-Ottawa scale)评价纳入队列研究的偏倚风险<sup>[20]</sup>。

### 1.5 统计分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行数据处理,以相对危险度(relative risk, RR)及其 95%CI 作为效应分析统计量。采用  $\chi^2$  检验对各研究结果进行异质性检验,当  $P \geq 0.1$ ,  $I^2 \leq 50\%$  时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则采用随机效应模型进行 Meta 分析。纳入研究结果间的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检共获得 868 篇文献,经逐层筛选后,最终纳入 8 个研究<sup>[4, 6, 17, 21-25]</sup>,共 764 例患者。文献检索及筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

8 个纳入研究<sup>[4, 6, 17, 21-25]</sup>共包含 3 个 RCT<sup>[21-23]</sup>,5 个队列研究<sup>[4, 6, 17, 24, 25]</sup>。纳入研究的基本特征见表 1。

### 2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入的 3 个 RCT 偏倚风险评价结果见表 2,5 个队列研究的偏倚风险评价结果见表 3。

### 2.4 Meta 分析结果

纳入的 3 个 RCT<sup>[21-23]</sup>报告了停药或减量华法林组(试验组)与未停药(对照组)的拔牙术后出血并发症发生情况,其中试验组 133 例,对照组 137 例。固定效应模型 Meta 分析结果显示,试验组与对照组拔牙术后出血并发症发生率的差异无统计学意义[RR=0.86, 95%CI (0.49, 1.51),  $P=0.60$ ] (图 2)。5 个队列研究<sup>[4, 6, 17, 24, 25]</sup>报告了暴露组(停药或 LMWH 过渡治疗)与非暴露组(未停药)拔牙术后出血并发症发生情况,其中暴露组 272 例,非暴露组 222 例。固定效应模型 Meta 分析结果显示,暴露组与非暴露组拔牙术后出血并发症发生率的差异无统计学意义[RR=0.67, 95%CI (0.45, 1.01),  $P=0.06$ ] (图 3)。由于仅一个研究采用了低分子量肝素(LMWH)替代疗法,故目前数据不足以评价 LMWH 替代疗法能否降低拔牙术后出血发生率。

## 3 讨论

香豆素类口服抗凝药主要包括华法林、醋硝香豆素、双香豆素等。华法林仅在体内有效抗凝,且

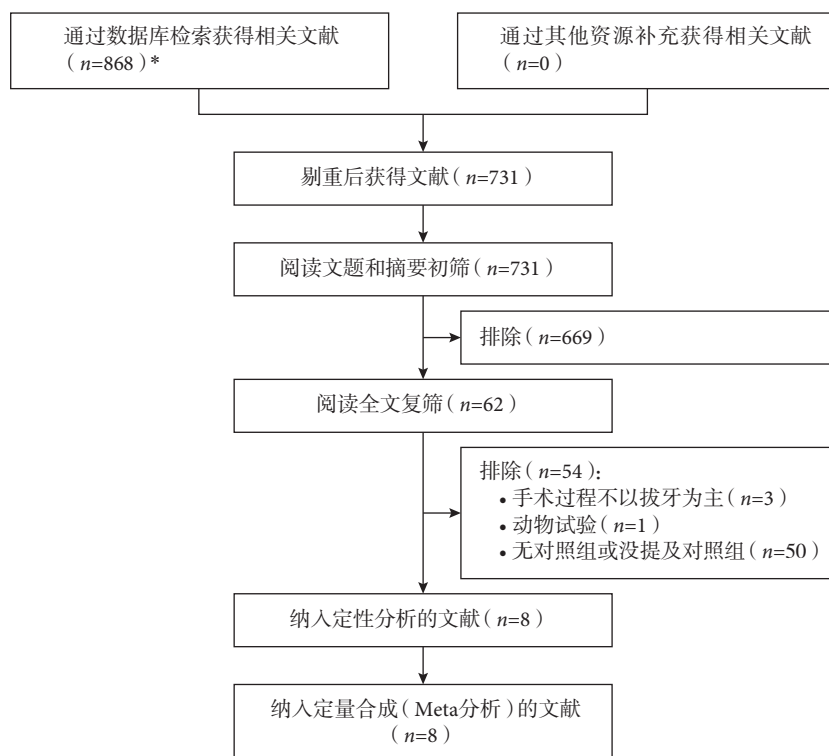


图 1 文献筛选流程及结果 \*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=456)、EMbase (n=342)、The Cochrane Library (n=33)、CNKI (n=10)、VIP (n=5)、WanFang Data (n=22)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究类型	例数(男/女)		年龄(岁)		干预措施		PT-INR 值		随访时间
		T	C	T	C	T	C	T	C	
Cannon 2003 <sup>[4]</sup>	队列研究	35 (23/12)	35 (17/18)	36 ~ 78	38 ~ 80	术前 2 天停用华法林, 术后恢复服用(1.5 ~ 7.5 mg/d)	术前未停用华法林或减量(1.5 ~ 7.5 mg/d)	1.4 ~ 1.9	2 ~ 4	5 天
Devani 1998 <sup>[6]</sup>	队列研究	32 (14/18)	33 (15/18)	32 ~ 81	30 ~ 82	术前 2 天停用华法林, 术后恢复服用(3 ~ 10 mg/d)	术前未停用华法林或减量(3 ~ 10 mg/d)	1.2 ~ 2.1	2.0 ~ 3.9	5 天
Karsli 2011 <sup>[17]</sup>	队列研究	12 (6/6)	13 (7/6)	45.1±11.9	46.2±10.6	术前 3 天停用华法林, 改为皮下或静脉注射 LMWH; 皮下者术前 24 h 停止注射, 静脉者术前 6 h 停止注射; 术后恢复服用华法林(具体剂量不详)	术前未停用华法林或减量(具体剂量不详)	1.6±0.4	2.6±0.7	7 天
Borea 1993 <sup>[21]</sup>	RCT	15 (7/8)	15 (5/10)	61.1±10	62.7±6.1	术前停用华法林	术前未停用华法林或减量(具体剂量不详)	1.69±0.2	3.09±0.2	-
Evans 2002 <sup>[22]</sup>	RCT	52 (57/43)	57 (58/42)	30 ~ 93	36 ~ 92	术前 2 天停用华法林, 术后恢复服用(具体剂量不详)	术前未停用华法林或减量(具体剂量不详)	1.2 ~ 2.3	1.2 ~ 4.7	7 天
Sacco 2007 <sup>[23]</sup>	RCT	66	65	64±11	61±12	使用 1 个月以上且术前 3 天减量(具体剂量不详)	使用 1 个月以上且术前未停用华法林或减量(具体剂量不详)	1.77±0.26	2.89±0.42	7 天
Al-Mubarak 2007 <sup>[24]</sup>	队列研究	56 (25/31)	52 (24/28)	48.1±13.1	53.1±13.7	使用 1 年以上, 术前 2 天停用华法林, 术后 12 h 恢复服用(2 ~ 10 mg/d)	使用 1 年以上且术前未停用华法林或减量(2 ~ 10 mg/d)	1.9±0.4	2.7±0.4	7 天
Blinder 2001 <sup>[25]</sup>	队列研究	137 (74/63)	89 (58/31)	37 ~ 93	40 ~ 90	术前停用华法林	术前未停用华法林或减量(具体剂量不详)	1.5 ~ 2.49	2.5 ~ 3.49	-

-: 不清楚; T: 试验组; C: 对照组。

表 2 纳入的 RCT 偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Borea 1993 <sup>[21]</sup>	随机数字表法	不清楚	患者和研究者盲法	完整	无	不清楚
Evans 2002 <sup>[22]</sup>	不清楚	不清楚	患者和研究者盲法	1 例肝病, 2 例拒签知情同意书, 其他原因退出 5 例	无	不清楚
Sacco 2007 <sup>[23]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚

表 3 纳入的队列研究偏倚风险评价

纳入研究	研究人群选择				组间可比性		结果测量		NOS 评分(分)
	暴露组的代表性	非暴露组的选择方法	暴露因素的确定方法	确定研究起始时是否确定结局指标	暴露组和非暴露组的可比性	研究对于结果的评价是否充分	随访时间是 否足够长	随访是否足 够充分	
Cannon 2003 <sup>[4]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Devani 1998 <sup>[6]</sup>	0	0	1	1	1	1	1	1	6
Karsli 2011 <sup>[17]</sup>	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Al-Mubarak 2007 <sup>[24]</sup>	0	0	1	1	1	1	1	1	6
Blinder 2001 <sup>[25]</sup>	0	0	1	1	1	1	0	0	4

需凝血因子 II、VII、IX、X 等耗竭后才发挥作用, 其药效慢而持久, 口服 12 ~ 24 h 起效, 可维持 3 ~ 4 d。若停药 4 ~ 5 d, PT-INR 值可降至 1.4 以下<sup>[26]</sup>。但由于口服抗凝药患者拔牙术后出血过多的研究报道日益增多, 临床医生在拔牙围手术期主张改用低分子量肝素(LMWH)、停用或减量华法林。

本 Meta 分析共纳入 8 个研究<sup>[4, 6, 17, 21-25]</sup>, 其中 1 个队列研究<sup>[17]</sup>中暴露组与非暴露组的受试对象有重

叠, 即出现自身对照。Meta 分析结果显示, 两组拔牙术后出血并发症发生率的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。8 个研究共 764 例受试者的 PT-INR 值范围为 1.2 ~ 4.7, 基本符合拔牙要求<sup>[27]</sup>。在所有 764 例受试者中, 未有出血后引发严重并发症的报告, 如失血过多、血肿、破伤风、休克、死亡等, 与此同时, 也未有术后栓塞情况发生。本 Meta 分析仅 Karsli 等<sup>[17]</sup>采用了 LMWH 过渡治疗方案, 且例数较

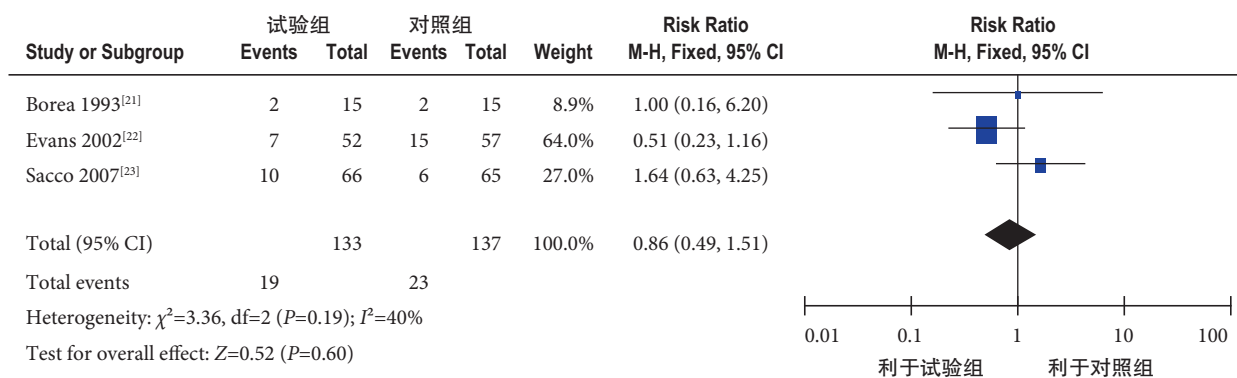


图2 两组拔牙术后出血并发症发生率的 Meta 分析 (RCTs)

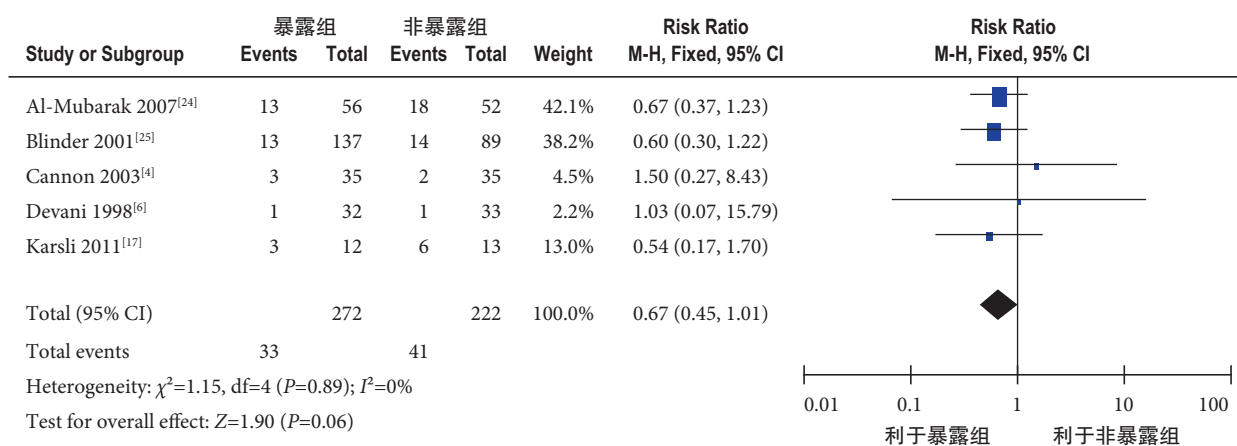


图3 两组拔牙术后出血并发症发生率的 Meta 分析 (队列研究)

少,故我们进一步统计分析。除去 Karsli 等<sup>[17]</sup>的研究后, Meta 分析结果仍稳定,说明是否使用华法林并不影响拔牙术后出血发生率。此外, Wahl 等<sup>[28]</sup>的对 500 例关于拔牙术前停用抗凝药的研究中出现了 2 例非致命性栓塞并发症和 4 例致命性栓塞并发症,约占拔牙术前停用抗凝药人数的 1%。长期服用华法林且 PT-INR 介于 2.0~4.0 的患者拔牙术后出血并发症发生率极低,但若拔牙术前停药或减量,并将 PT-INR 降至 1.5 以下,则会大大增加术后栓塞发生的风险<sup>[6]</sup>。Armstrong 等<sup>[29]</sup>认为,长期服用华法林的卒中患者在拔牙围手术期仍应继续服用抗凝药。Powless 等<sup>[30]</sup>认为,对于长期服用华法林的需要拔除全口牙齿的患者,医师将其 PT-INR 下调至 3.0 后便可安全进行手术操作。术前停用华法林或行 LMWH 过渡治疗并未显著降低拔牙术后出血并发症发生率,相反会增加术后栓塞风险,而且 LMWH 还会提高整个围手术期的医疗费用支出。

本研究结果提示关注点不应全在术前是否停药上,其他方法如加强术后止血护理可重点关注。仅用到拔牙钳的 1~3 颗牙齿的拔除且 PT-INR≤3.5

者,应用吸收性胶原海绵、纤维蛋白黏合胶、氨甲环酸及缝合术等可有效止血<sup>[31]</sup>。Czembirek 等<sup>[32]</sup>建议患者拔牙术后应留院观察至少半小时,并指导其正确咬棉。抗纤溶治疗也可有效预防口服抗凝药者拔牙术后出血<sup>[33]</sup>。氨甲环酸能竞争性抑制纤溶酶原激活因子,致使纤溶酶原无法转变为纤溶酶,从而抑制纤维蛋白的溶解,产生止血效果。此外,长期服用香豆素类抗凝药的患者,其 PT-INR 若介于 2.0~4.0 之间,拔牙围手术期无需停药或减量,应用氨甲环酸漱口水可有效控制术后出血<sup>[18, 21, 34]</sup>。服用过华法林的患者若在拔牙后服用阿司匹林、保泰松等非甾体抗炎药或头孢菌素等广谱抗生素,可进一步增加术后出血风险<sup>[35]</sup>。

本研究的局限性:① 纳入研究数量较少,样本量偏小;② 仅纳入了中英文文种的研究,存在其他文种的研究未被纳入的可能性;③ 1 项研究<sup>[17]</sup>出现自身对照,有可能产生一定的偏倚;④ 研究纳入文献均为定性分析研究,以拔牙术后出血并发症为结局指标,而非具体的出血量;⑤ 各研究中试验组(暴露组)与对照组(非暴露组)的牙槽外科

手术情况、华法林服用剂量、辅助止血措施及常规住院观察时间等信息不完全统计或部分缺失。

当前证据表明, 停药华法林与否和拔牙术后出血并发症之间并无显著性关联。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

#### 参考文献

- Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, *et al.* Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*, 1992, 102(4 Suppl): 312-326.
- Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, *et al.* Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*, 2001, 119(Suppl 1): 8-21.
- Ziffer AM, Scopp IW, Beck J, *et al.* Profound bleeding after dental extractions during dicumarol therapy. *N Engl J Med*, 1957, 256(8): 351-353.
- Cannon PD, Dharmar VT. Minor oral surgical procedures in patients on oral anticoagulants-a controlled study. *Aust Dent J*, 2003, 48(2): 115-118.
- Herman WW, Konzelman JL Jr. Current perspectives on dental patients receiving coumarin anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc*, 1997, 128(3): 327-335.
- Devani P, Lavery KM, Howell CJT. Dental extractions in patients on warfarin: Is alteration of anticoagulant regime necessary?. *Brit J Oral Max Surg*, 1998, 36(2): 107-111.
- Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. The management of anticoagulation during noncardiac operations in patients with prosthetic heart valves. A prospective study. *Am Heart J*, 1978, 96(2): 163-165.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, *et al.* 2008 focused update incorporated into the acc/aha 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the society of cardiovascular anesthesiologists, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(13): 1-142.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, *et al.* guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The joint task force on the management of valvular heart disease of the european society of cardiology (esc) and the european association for cardiothoracic surgery (eacts). *G Ital Cardiol (Rome)*, 2013, 14(3): 167-214.
- Wilson SJA, Morgan J, Gray L, *et al.* A model for perioperative outpatient management of anticoagulation in high-risk patients: An evaluation of effectiveness and safety. *Can J Hos Pharm*, 2001, 54(4): 269-277.
- Zanon E, Martinelli F, Bacci C, *et al.* Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrin*, 2003, 14(1): 27-30.
- Bacci C, Maglione M, Favero L, *et al.* Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. *Thromb Haemostasis*, 2010, 104(5): 972-975.
- 王文英, 崔念晖, 王恩博, 等. 华法林对老年人拔牙术后出血影响的临床观察. *中华口腔医学杂志*, 2013, 48(7): 385-387.
- Broekema FI, van Minnen B, Jansma J, *et al.* Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. *Brit J Oral Max Surg*, 2014, 52(3): 15-19.
- Bajkin BV, Vujkov SB, Milekic BR, *et al.* Risk factors for bleeding after oral surgery in patients who continued using oral anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc*, 2015, 146(6): 375-381.
- 毛琛. 华法林对老年人拔牙术后出血影响的临床观察. *医学美容美容*, 中旬刊, 2015, 12(4): 27.
- Karsli ED, Erdogan O, Esen E, *et al.* Comparison of the effects of warfarin and heparin on bleeding caused by dental extraction: a clinical study. *J Oral Maxil Surg*, 2011, 69(10): 2500-2507.
- Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, *et al.* Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: A prospective randomized study. *J Oral Maxil Surg*, 1996, 54(1): 27-32.
- Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.3. Available at: <http://www.cochranehandbook.org>.
- Newcastle-ottawa quality assessment scale-cohort studies. Available at: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, *et al.* Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1993, 75(1): 29-31.
- Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, *et al.* Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Brit J Oral Max Surg*, 2002, 40(3): 248-252.
- Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, *et al.* Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: A randomized comparison of different intensity targets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 2007, 104(1): 18-21.
- Al-Mubarak S, Al-Ali N, Abou Rass M, *et al.* Evaluation of dental extractions, suturing and inr on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Brit Dent J*, 2007, 203(7): 14,410-411.
- Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, *et al.* Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: Comparison of inr value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2001, 30(6): 518-521.
- White RH, McKittrick T, Hutchinson R, *et al.* Temporary discontinuation of warfarin therapy: Changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med*, 1995, 122(1): 40-42.
- Perry DJ, Noakes TJC, Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Brit Dent J*, 2007, 203(7): 389-393.
- Wahl MJ. Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc*, 2000, 131(1): 77-81.
- Armstrong MJ, Gronseth G, Anderson DC, *et al.* Summary of evidence-based guideline: Periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*, 2013, 80(22): 2065-2069.
- Powless RA, Omar HR, Mangar D, *et al.* Management of

- antithrombotic therapy before full-mouth extraction. *J Am Dent Assoc*, 2013, 41(6): 417-420.
- 31 Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 2002, 94(1): 57-64.
- 32 Czembirek C, Poeschl WP, Eder-Czembirek C, *et al*. Causes and timing of delayed bleeding after oral surgery. *Clini Oral Invest*, 2014, 18(6): 1655-1661.
- 33 Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, *et al*. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med*, 1989, 320(13): 840-843.
- 34 Ramstrom G, Sindet-Pedersen S, Hall G, *et al*. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxil Surg*, 1993, 51(11): 1211-1216.
- 35 Wood GD, Deeble T. Warfarin: Dangers with antibiotics. *Dent Update*, 1993, 20(8): 350,352-353.

收稿日期: 2016-04-16 修回日期: 2017-02-28  
本文编辑: 蔡羽嘉