

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.022

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220630.1456.014.html>(2022-07-01)

## 静脉血栓栓塞症患者口服抗凝药物导致出血的多因素分析研究<sup>\*</sup>

姚莉<sup>1</sup>,赵生俊<sup>1</sup>,唐晓丽<sup>2</sup>

(新疆医科大学附属中医医院:1.药学部;2.肺病科,乌鲁木齐 830000)

**[摘要]** **目的** 分析影响静脉血栓栓塞症(VTE)患者使用直接口服抗凝药物(DOAC)出血的相关因素,以提高其临床用药的安全性。**方法** 分析 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治于该院肺病科和血管外科给予 DOAC 治疗的 VTE 301 例患者为临床资料,对可能引起出血的相关因素进行单因素及多因素 logistic 回归分析。**结果** 94 例(31.3%)患者存在出血,其中大出血 7 例,临床相关非大出血 42 例,小出血 45 例。常见的出血类型为消化道出血共 42 例(44.6%)。logistic 回归分析显示,影响 DOAC 治疗出血的危险因素为血栓性疾病诊断( $OR=1.42$ )、合并使用特殊药物( $OR=2.23$ )、合并特殊病情( $OR=1.62$ )、肾功能( $OR=4.56$ )。**结论** DOAC 使用时应加强 VTE 患者出血风险的评估及特殊情况下的治疗药物监测以保证临床用药的安全性。

**[关键词]** 直接口服抗凝药物;出血;静脉血栓栓塞;影响因素**[中图法分类号]** R543.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)22-3895-04

## Multifactor analysis on hemorrhage caused by oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism<sup>\*</sup>

YAO Li<sup>1</sup>, ZHAO Shengjun<sup>1</sup>, TANG Xiaoli<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Pulmonary Disease, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumchi, Xinjiang 830000, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the related factors of hemorrhage caused by direct oral anticoagulants (DOAC) in the patients with venous thromboembolism, to improve the safety of clinical medication. **Methods** The clinical datas of 301 VTE patients treated with DOAC only in the Pulmonary Department and Vascular surgery department of the hospital from January 2018 to December 2020 were analyzed, univariate and multivariate logistic regression analysis were performed on the related factors that may cause bleeding. **Results** A total of 94 cases (31.32%) had hemorrhage, including 7 cases of massive hemorrhage, 42 cases of clinical related non-massive hemorrhage and 45 cases of small hemorrhage. The common hemorrhage type was the digestive tract hemorrhage, which contained 42 cases (44.6%). The logistic regression analysis revealed that the risk factors affecting the hemorrhage treated with DOAC were the diagnosis of thrombotic disease ( $OR=1.42$ ), combined use of special drugs ( $OR=2.23$ ), combined with special disease condition ( $OR=1.62$ ) and renal function ( $OR=4.56$ ). **Conclusion** It is necessary to strengthen the evaluation of hemorrhage risk of the VTE patients and treatment drug monitoring under the particular cases when using DOAC in order to guarantee the clinical medication safety.

**[Key words]** direct oral anticoagulants; bleeding; venous thromboembolism; influencing factor

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是一种由静脉内血栓形成而引起静脉阻塞性回流障碍的临床常见病<sup>[1-2]</sup>。深静脉血栓(deep venous thromboembolism, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是 VTE 不同阶段的表现形式。抗凝治疗是 VTE 的主要治疗方案。华法林是过去 60 年间临床应用最广泛的口服抗凝药物,是维

生素 K 拮抗剂。2013 年之后,以 Xa 因子抑制剂利伐沙班及凝血酶 II a 因子抑制剂达比加群酯为代表的直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOAC)陆续应用于 VTE 的防治。根据近年来的临床研究结果显示,DOAC 的抗凝有效性不劣于华法林,同时能降低抗凝相关出血风险<sup>[3]</sup>。虽然风险较低,抗凝药物引起的出血仍然是治疗中面临的严峻问题之一。目

<sup>\*</sup> 基金项目:新疆维吾尔自治区药学会科研基金项目(YXH201804)。 作者简介:姚莉(1982—),副主任药师,硕士,主要从事临床药学研究。

前关于 DOAC 研究报道除了疗效的对比外,多关注出血的发生率,文献复习也多从理论角度阐述影响 DOAC 抗凝治疗出血风险的因素<sup>[1]</sup>,而对于使用多个因素综合评估 DOAC 抗凝治疗出血风险则鲜有报道。本研究调查 VTE 患者口服抗凝药物治疗情况,并针对性地对出血发生患者进行回访和用药教育,拟从年龄、性别、族别、体重、诊断、肾功能、肝功能、凝血指标、用药疗程、合并用药、基础疾病等多个方面对出血的影响因素进行多因素分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治于本院肺病科和血管外科确诊的 VTE 患者并给予 DOAC 治疗,诊断标准<sup>[4-5]</sup>参照中国《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》(第 3 版)及 2018 版《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》。纳入标准:(1)明确 VTE 诊断,患者长期使用 DOAC 利伐沙班、达比加群酯;(2)患者或患者家属思维正常,具备语言沟通能力,能清楚理解并回答相关调查问题;(3)患者本人和家属同意参加此次研究。排除标准:(1)合并有血液病如白血病、骨髓瘤、骨髓抑制,风湿系统疾病,急性重症胰腺炎的患者;(2)服用抗凝药物时间<72 h,用药前后无肝功能和血常规监测的患者。

### 1.2 方法

调查人口学特征资料:包括年龄、性别、族别、体重;疾病特征:诊断、基础疾病;抗凝药物治疗特征:品种、剂量、疗程、其他合并用药;患者实验室检查:肾功能、肝功能、血红蛋白、血小板计数;药品不良反应(ADRs)特征:出血部位、活动性出血的分类(大出血、临床相关非大出血、小出血)、持续时间、止血措施和转归。

### 1.3 分组变量定义

肾功能异常,中度肾功能损伤:肌酐清除率 30~50 mL/min;重度肾功能损伤:肌酐清除率 15~<30 mL/min;肌酐清除率<15 mL/min 避免使用 DOAC,肌酐清除率>50 mL/min 表示肾功能正常;肝功能异常,结合纳入排除标准,肝功能异常定义为生化指标异常,如总胆红素(TBIL)>2 倍正常上限值(42  $\mu$ mol/L),天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(AKP)>3 倍正常上限值(AST 上限:135 U/L;ALT 上限:120 U/L;AKP 上限:360 U/L)。

### 1.4 依从性的评分标准

依从性的评分标准采用改良的 Morisky 量表<sup>[6]</sup>评价纳入患者服用 DOAC 的依从性。量表含有 8 个条目:(1)您是否有时会忘记服用抗凝药物?(2)在过去 14 d 内是否曾经忘服抗凝药物?(3)当您觉得症状加重或出现其他症状时,是否未告知医生自行减量或停用抗凝药物?(4)当您外出旅行或长时间离家时,是否忘记随身携带抗凝药物?(5)昨天您忘记服用抗凝药物了吗?(6)当您觉得病情已得到改善时,您是否停止过服用抗凝药物?(7)您认为按时按量服用抗

凝药物很困难吗?(8)多长时间会有一次忘记服药?其中 1~7 条目备选答案是或否,回答是赋分值为 0,回答否赋分值 1 分,第 8 条备选项目为从不、偶尔、有时、经常、所有时间,分值依次记 1.00、0.75、0.50、0.25、0 分。量表满分为 8 分, $\geq 6$  分评估为依从性好,<6 分评估为依从性差。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行数据统计分析,计数资料采用构成比描述,计量资料先进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布的用中位数和四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示;以出血与否为因变量行单因素分析,然后将单因素中差异有统计学意义的变量带入多元 logistic 回归模型进行多因素分析,logistic 回归自变量筛选方法采用逐步向前似然比检验。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本次研究共纳入使用 DOAC 的患者 301 例,其中诊断 PTE 209 例,DVT 11 例,PTE 合并 DVT 81 例。服用利伐沙班 259 例,服用达比加群酯 42 例,其中 27 名患者先后使用过 2 种 DOAC。男 121 例(40.2%),女 180 例(59.8%)。合并特殊病情(肿瘤、消化道疾病)71 例,合并使用特殊药物(活血化瘀中药、抗血小板药物、非甾体抗炎药物)73 例。其中 188 例患者测定抗心磷脂抗体,14 例为阳性(7.4%)。实际调查到的出血事件 94 例,评估为大出血 7 例,临床相关非大出血 42 例,小出血 45 例。纳入的患者中最常见的出血类型为消化道出血,包括消化道大出血 3 例,消化道临床相关非大出血 13 例,便隐血 26 例。部分患者合并有多部位出血(如鼻血+便血、鼻血+牙龈出血等)。见表 1。

表 1 抗凝药物及出血部位分布

活动性出血分类	出血部位	病例数 (n)
大出血	颅内	1
	肺、气管(血红蛋白下降 20 g/L)	1
	关节	2
	消化道大出血(血红蛋白下降 20 g/L)	3
合计		7
临床相关非大出血	阴道	1
	球结膜	2
	尿路	3
	皮下(出血面积 $\geq 25$ cm <sup>2</sup> )	3
	气管	4
	鼻	5
	口腔、牙龈(出血事件 $\geq 5$ min)	11
	消化道出血	13
合计		42
小出血	皮下(出血面积<25 cm <sup>2</sup> )	5
	口腔、牙龈(出血事件<5 min)	14
	便隐血	26
合计		45
总共		94

2.2 单因素分析

本研究中联合使用的特殊药物主要为：祛瘀类中药(主要为复方血栓通胶囊、复方川芎片、复方丹参滴丸、银杏叶片、三七粉等)，抗血小板药物(主要为阿司匹林和氯吡格雷)，非甾体类抗炎药物(主要为依托考昔、塞来昔布、双氯芬酸钠、布洛芬)。合并特殊病情指患者合并肿瘤、消化系统疾病；根据患者是否出血分为出血组( $n=94$ )和非出血组( $n=207$ )，分析结果显示使用 DOAC 后 2 组血栓性疾病诊断、抗心磷脂抗体、肾功能水平、合并使用特殊药物、合并特殊病情、服药依从性比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )，见表 2。

表 2 影响抗凝治疗出血的单因素分析[ $n(\%)$ ]

项目	出血组 ( $n=94$ )	非出血组 ( $n=207$ )	$\chi^2$	$P$
性别			2.964	0.085
男	31(25.6)	90(74.4)		
女	63(35.0)	117(65.0)		
年龄			3.688	0.158
<65 岁	21(25.6)	61(74.4)		
65~80 岁	52(36.6)	90(63.4)		
>80 岁	21(27.3)	56(72.7)		
体重			0.146	0.702
<50 kg	8(34.8)	15(65.2)		
≥50 kg	86(30.9)	192(69.1)		
民族			3.652	0.63
汉族	66(29.7)	156(70.3)		
维吾尔族	16(36.4)	28(63.6)		
其他民族	12(34.3)	23(65.7)		
血栓性疾病诊断			12.017	0.002 <sup>a</sup>
PTE	77(36.8)	132(63.2)		
DVT	0	11(100)		
VTE	17(21.0)	64(79.0)		
用药疗程			2.273	0.132
<6 个月	65(28.9)	160(71.1)		
≥6 个月	29(38.2)	47(61.8)		
抗心磷脂抗体			5.152	0.023
阳性	8(57.1)	6(42.9)		

表 3 影响患者抗凝治疗出血的多因素 logistic 回归分析

自变量	$\beta$	SE	$\chi^2$	$P$	OR	95%CI
血栓性疾病诊断	0.858	0.352	6.427	0.015	1.424	(0.213,0.846)
合并特殊药物	0.803	0.299	7.149	0.007	2.233	(1.242,4.015)
合并特殊病情	0.480	0.312	2.317	0.04	1.615	(0.876,2.979)
肾功能	1.517	0.701	4.905	0.03	4.560	(1.155,18.009)

3 讨 论

DOAC 在药动学、药效学及使用便捷等方面具有一定优势，目前部分研究提示 DOAC 如凝血因子 Xa 抑制剂沙班类药物与传统的华法林比较有较低的出血风险。meta 分析显示，房颤合并冠心病患者 PCI 术后抗凝，沙班类药物组的大出血发生率也明显低于华法林组<sup>[7]</sup>，但是抗凝治疗中出血事件往往是无法避免。在使用 DOAC 治疗时，大约有 4% 的患者出现大出血<sup>[8]</sup>。本次研究关注 DVT 的抗凝治疗，将隐匿性

续表 2 影响抗凝治疗出血的单因素分析[ $n(\%)$ ]

项目	出血组 ( $n=94$ )	非出血组 ( $n=207$ )	$\chi^2$	$P$
阴性	49(28.2)	125(71.8)		
肾功能			5.583	0.018
肌酐清除率>50 mL/min	87(30.0)	203(70.0)		
肌酐清除率 30~50 mL/min	7(63.6)	4(36.4)		
肝功能			2.460	0.117
正常	85(30.1)	197(69.9)		
异常	9(47.4)	10(52.6)		
合并特殊病情			5.258	0.022
有	30(42.3)	41(57.7)		
无	64(27.8)	166(72.2)		
合并使用特殊药物			9.398	0.001
有	34(46.6)	39(53.4)		
无	60(26.3)	168(73.7)		
合并用药种类			1.848	0.424
≤2 种	54(28.6)	135(73.4)		
3~6 种	38(36.2)	67(63.8)		
≥7 种	2(28.6)	5(71.4)		
服药依从性			5.087	0.024
好	82(29.5)	196(70.5)		
差	12(52.2)	11(47.8)		

<sup>a</sup>:  $P<0.05$ ，与未出血组比较。

2.3 影响抗凝治疗出血的多因素 logistic 回归分析

根据 logistic 回归对自变量的要求，以是否发生抗凝治疗出血为因变量(出血为 1，未出血为 0)。将血栓性疾病诊断(PTE 合并 DVT 为 1，单一 PTE 或 DVT 为 0)、抗心磷脂抗体(阳性为 1，阴性为 0)、合并特殊病情(有为 1，无为 0)、合并使用特殊药物(有为 1，无为 0)、肾功能(肌酐清除率 30~50 mL/min 为 1，肌酐清除率>50 mL/min 为 0)、依从性(差为 1，好为 0)作为自变量带入模型，进行多因素 logistic 回归分析。结果显示，影响抗凝治疗出血的独立危险因素为血栓性疾病诊断( $OR=1.424$ )、合并使用特殊药物( $OR=2.233$ )、合并特殊病情( $OR=1.615$ )、肾功能( $OR=4.560$ )。见表 3。

出血病例统计到总出血病例中，总出血病例占比为 31.3%，介于近期国内文献报道的 27.5%~48.3%<sup>[9-10]</sup>。在收集到的 94 例出血患者中，有消化道出血共 42 例(44.6%)，与文献报道利伐沙班所致的出血部位主要以消化道出血为主相<sup>[9,11]</sup>一致。

国外相关研究报道服用利伐沙班后的出血风险因素包括年龄、性别、体质量、肾功能、用药剂量及联合用药等情况等<sup>[12]</sup>。国内学者近期建立了利伐沙班出血患者群体药物代谢动力学模型，提示肾功能和年



龄影响出血人群体内药物暴露量<sup>[13]</sup>。本研究采用多元线性回归的方法剔除混杂因素,确定纳入因素对抗凝治疗出血的影响程度,结果显示肾功能( $OR = 4.560$ )、合并使用特殊药物( $OR = 2.233$ )、合并特殊病情( $OR = 1.615$ )、血栓性疾病诊断( $OR = 1.424$ )与治疗出血显著相关。而年龄、性别、族别、体重、肝功能、凝血指标、用药疗程这些因素对出血无影响。考虑由于纳入研究因素及统计学方法的不同,本研究部分因素与文献报道的一致。本研究显示影响抗凝治疗出血风险权重系数最高的因素为肾功能。Xa 因子抑制剂的代表药物利伐沙班,其代谢物 66% 经过肾脏排泄,28% 经过粪便排出。对于中度肾功能损害的患者或重度肾功能损害的患者剂量需要减少至 15 mg/d。达比加群酯的代谢物 80% 经过肾脏排泄,其对肾脏的依赖程度更高,中度肾功能损害的患者需要调整为 220 mg/d,每天分 2 次。本研究未纳入肌酐清除率  $< 15 \text{ mL/min}$  的特殊人群,且纳入的肾功能不全患者根据肌酐清除率给予剂量的调整。即使降低剂量,回归分析仍提示肾功能( $OR = 4.560$ )是抗凝治疗出血风险权重系数最高的因素,考虑 DOAC 主要经肝脏代谢,经肾脏排泄。肾功能影响药物的药代动力学特征,肾功能损伤患者使用 DOAC 后药物暴露量明显增加,增加了出血风险。

合并使用特殊药物( $OR = 2.233$ )是权重系数第 2 位因素,活血祛瘀类中成药、抗血小板药物、非甾体类抗炎药这些特殊药物均有致出血的潜在风险,理论上与抗凝药物联合使用后出血风险相互叠加。2 项 meta 分析显示:DOAC 联用抗血小板药物发生主要出血事件的相对风险分别为 2.4[95%CI(1.2,4.8)]和 2.5[95%CI(1.7,3.7)],当 DOAC 与非甾体类抗炎药合用时因胃肠道出血的住院率是健康人群的 11 倍。因此特殊患者同时具有动脉和静脉血栓的高危因素采用 DOAC 及抗血小板药物联合治疗时,需要动态评估患者的出血风险和血栓风险,进行个体化的差异治疗。

合并特殊病情是出血风险权重系数第 3 位的因素,肿瘤相关静脉血栓栓塞症是肿瘤患者在疾病进程中的常见并发症和第二大死亡原因。肿瘤的部位、分期与出血事件相关,消化道恶性肿瘤如结肠、直肠、胰腺和胆管癌患者最常发生出血,活动性肿瘤患者是抗凝治疗出血的高风险人群,抗凝治疗外的因素如血小板减少和肿瘤侵犯器官或血管也是出血增加的原因。

梁婷等<sup>[9]</sup>报道血小板指数、PT 值上升与抗凝血药浓度呈正相关,相关文献纳入了凝血指标如 PT、APTT、FIB、INR 评估与出血的相关性。但是本研究纳入患者仅有大出血的情况下及时入院检测凝血指标,余临床相关非大出血、小出血多发生在院外,无法及时进行实时凝血指标的检测。其次国外相关研究显示利伐沙班和达比加群酯在房颤治疗中大出血事件方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[14]</sup>,本研究纳入使用 2 种 DOAC 的 VTE 患者,由于达比加群酯的治

疗组纳入人数较少,样本量有限未进行组间比较。此为本研究的局限性,所以希望进一步加大样本量后进行研究确定。

目前 DOAC 一般均采用固定剂量口服,不需常规监测实验室凝血指标来进行剂量调整。但伴随 DOAC 的应用日渐广泛,基于个体化给药的原则,DOAC 也需要明确的监测实验室凝血指标来协助综合评价抗凝效果。对 DOAC 的抗凝监测逐渐由“无须监测”转变为“特殊情况下的监测”,如患者存在潜在的药物相互作用、需紧急手术或侵入性操作、疑似或明显出血、疑似服药过量、严重血栓形成、肾或肝功能异常时测定药物谷浓度来进行评估<sup>[12]</sup>。目前国内多家药师参与管理的抗凝门诊调研提示临床药师从不同抗凝药之间的转换、药物相互作用、围术期抗凝策略、抗凝药物出血、出院用药教育等方向提供个体化药学监护和指导,保障及提高了患者的抗凝用药安全性<sup>[15-16]</sup>。本研究仅对本院肺病科及血管外科收治的 DVT 患者进行了分析,病例来源单一,样本量有限,结果可能存在一定的偏倚。希望下一步在 DOAC 谷浓度监测的基础上,扩大样本量开展多中心的前瞻性研究,以确定 DOAC 临床用药评价标准及出血风险模型预测,从而保障患者抗凝治疗的安全、合理和延续。

## 参考文献

- [1] KEARON C, AKLE A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report [J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [2] 黄伟, 万献尧. 静脉血栓栓塞症 [J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2007, 28(12): 58-61, 73.
- [3] MANESH R P, KENNETH W M, JYOTSNA G, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. N Engl J Med 2011, 365: 883-891.
- [4] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版) [J/CD]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(4): 250-257.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [6] MORISKY D E, GREEN L W, LEVINE D M, et al. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence [J]. Med Care, 1986, 24(1): 67-74.
- [7] 李庆勇, 汤宝鹏, 俎振英, 等. 沙班类抗凝药与华法林比较治疗心房颤动合并冠心病患者 PCI 术后有效性和安全性的 meta 分析 [J]. 重庆医学, 2021, 50(15): 2643-2646, 2652.
- [8] GIUSTOZZI M, VERSO M, (下转第 3902 页)

- 治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10):766-783.
- [6] 中国脑卒中学会, 中国脑卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J]. 中国脑卒中杂志, 2019, 14(10):1034-1044.
- [7] 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.
- [8] KOGA M, YAMAMOTO H, INOUE M, et al. Thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg for stroke with unknown time of onset: a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2020, 51(5):1530-1538.
- [9] 吕燕, 赵丽丽, 潘宁, 等. 醒后脑卒中患者的临床诊断学特征及支架取栓技术的临床应用[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(1):31-36.
- [10] WIŚNIEWSKI A. Safety and efficacy of intravenous thrombolytic treatment in wake-up stroke: experiences from a single center[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(6):e02152.
- [11] BERGE E, WHITELEY W, AUDEBERT H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(1):1-62.
- [12] 门雪娇, 陈玮琪, 许玉园, 等. 穿支动脉粥样硬化病中国专家共识[J]. 中国脑卒中杂志, 2021, 16(5):508-514.
- [13] DORNBOS D 3RD, KATZ J S, YOUSSEF P, et al. Glycoprotein II b/III a inhibitors in prevention and rescue treatment of thromboembolic complications during endovascular embolization of intracranial aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(3):268-277.
- [14] 张学敏, 韩国胜, 孙兴盛, 等. 替罗非班桥接双抗治疗醒后脑卒中的疗效及安全性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(9):760-764.
- [15] 李艳玲, 崔凡凡, 张晓鹏, 等. 替罗非班治疗觉醒性脑卒中的有效性及安全性评估[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2020, 22(1):1-5.
- [16] 国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会, 中华医学会神经外科学分会神经介入学组, 中华医学会放射学分会介入学组, 等. 急性大血管闭塞性缺血性脑卒中血管内治疗中国专家共识(2019年修订版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(9):868-879.
- [17] ZHANG A, WU N, LIU X, et al. Continuous intravenous tirofiban can improve the 90-day functional outcome and decrease 90-day mortality without increasing bleeding risk in acute ischemic stroke patients treated by endovascular therapy: a meta-analysis[J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 99:109-116.

(收稿日期:2022-06-29 修回日期:2022-08-25)

(上接第 3898 页)

- AGNELLI G, et al. Reversal of dabigatran-associated bleeding using idarucizumab: review of the current evidence[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 44(4):527-535.
- [9] 梁婷, 黄溯源, 吴建博, 等. 利伐沙班致出血风险因素分析及预测[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(3):277-281.
- [10] 丁征, 王莹, 彭昆, 等. 抗凝门诊非瓣膜性心房颤动患者口服抗凝药物出血发生情况分析[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(10):956-960.
- [11] TAMAYO S, FRANK PEACOCK W, PATEL M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. [J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(2):63-68.
- [12] ROBERT C G, DOROTHY M A, SHANNON M B, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3):437-450.
- [13] 张丹, 陈文倩, 秦伟, 等. 利伐沙班导致出血事件的群体药动学模型建立及影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14):1446-1449.
- [14] BUNDHUN P K, SOOGUND M Z, TEELU CK A R, et al. Bleeding outcomes associated with rivaroxaban and dabigatran in patients treated for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):15.
- [15] 黄敏燕, 徐浩然, 陈霞. 临床药师对长期抗凝的心房纤颤患者的药学监护[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(3):211-214.
- [16] 李舒悦, 回翔, 金远香, 等. 抗凝门诊临床药师管理的抗凝效果评价[J]. 中国药房, 2020, 31(18):2289-2293.

(收稿日期:2022-06-10 修回日期:2022-08-13)