

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.04.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20221228.1901.020.html\(2022-12-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20221228.1901.020.html(2022-12-29))

## 口服抗凝药物在心房颤动特殊人群中的应用研究进展\*

李明阳<sup>1</sup>综述,李文平<sup>2</sup>,王沛坚<sup>1△</sup>审校

(1. 成都医学院第一附属医院心血管内科/四川省老年医学临床医学研究中心/衰老与血管稳态四川省高校重点实验室,成都 610500;2. 成都市第八人民医院药学部,成都 610503)

**[摘要]** 对高卒中风险的房颤患者进行抗凝治疗,是被相关专科医师熟知并应用于临床的实践操作。然而,部分患者存在如高龄,合并有急性缺血性卒中、与口服抗凝药物相关的颅内出血、胃肠道出血等特殊情况,此时进行抗凝治疗的有效性和安全性尚有争议。作者就结合上述特殊人群的抗凝治疗研究进展进行了综述。

**[关键词]** 心房颤动;高龄;急性缺血性卒中;颅内出血;胃肠道出血

**[中图分类号]** R541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)04-0600-06

### Research progress on the application of oral anticoagulants in special populations with atrial fibrillation\*

LI Mingyang<sup>1</sup>, LI Wenping<sup>2</sup>, WANG Peijian<sup>1△</sup>

(1. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College/ Clinical Research Center of Geriatrics in Sichuan Province/ Key Laboratory of Aging and Vascular Homeostasis in Universities of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610500, China;

2. Department of Pharmacy, Chengdu Eighth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610503, China)

**[Abstract]** Anticoagulant therapy for the patients with atrial fibrillation at a high risk of stroke is a practical operation that is well known by relevant specialists and applied in clinic. However, some patients have special conditions such as advanced age, acute ischemic stroke, intracranial hemorrhage related to oral anticoagulants and gastrointestinal hemorrhage, etc. The effectiveness and safety of anticoagulant therapy at this time are still controversial. The author reviewed the research progress of anticoagulant therapy combined with the above special populations.

**[Key words]** atrial fibrillation; advanced age; acute ischemic stroke; intracranial hemorrhage; gastrointestinal hemorrhage

心房颤动(AF)是临床中最常见的心律失常之一。统计显示,全球 AF 患病率预计为 2%~4%,我国 AF 患病率为 1.6%,随着老龄化进程和筛查的深入,AF 患病率还会进一步提高<sup>[1-2]</sup>。AF 的主要危害之一是卒中和血栓栓塞。AF 患者的卒中是非 AF 患者的 4~5 倍,其致残率和致死率均高于非 AF 患者,导致近 20% 的死亡及近 60% 的患者残疾。对 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 积分≥2 分的男性患者或≥3 分的女性 AF 患者进行口服抗凝治疗,能明显降低其脑卒中、血栓栓塞和死亡风险,现指南均推荐对高卒中风险的 AF 患者进行口服抗凝药物(OAC)治疗<sup>[3-4]</sup>。临床工作中对高卒中风险 AF 患者的 OAC 治疗已被专

科医师所普遍接受并应用于临床实践中,然而部分患者合并高龄、急性缺血性卒中(AIS)、与 OAC 相关的颅内出血(ICH)、胃肠道出血(GIB)等特殊情况时,由于相关研究较少,特别是缺乏临床随机对照试验,抗凝治疗的有效性和安全性尚不完全得知,影响其抗凝决策。本文就结合高风险 AF 患者伴上述特殊情况抗凝治疗的最近进展综述如下。

#### 1 高龄患者

据统计,高龄(年龄>80岁)人群的 AF 患病率为 10%~17%,部分高龄患者常无症状而未就医,实际 AF 患病率可能被低估。高龄患者不仅 AF 患病率高,而且发生血栓栓塞和死亡的风险也高,80~90 岁

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81970262);成都医学院第一附属医院专项科学研究基金项目(CYFY2020YB07)。 作者简介:李明阳(1984-),住院医师,硕士,主要从事心律失常方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:wpjmed@aliyun.com。

的 AF 卒中率高达 23.5%，是 70 岁患者的 5 倍。与此同时，21% 的高龄患者合并有出血倾向疾病，加之常合并认知功能障碍、衰弱、跌倒风险和患有多种疾病需服用多种药物，出血风险会进一步增加<sup>[5]</sup>。高卒中风险的高龄 AF 患者需要抗凝治疗，然而临床工作中，医患双方考虑抗凝治疗的依从性、便利性，特别是出血风险时，高龄 AF 患者往往未得到抗凝治疗或 OAC 剂量不足<sup>[6-7]</sup>。

### 1.1 高龄 AF 患者抗凝治疗的有效性及其安全性

高龄 AF 患者抗凝治疗的有效性及其安全性已得到较多研究支持。一项回顾性队列研究纳入了 11 760 例年龄  $\geq 75$  岁的 AF 患者，42.4% 的患者接受华法林或直接口服抗凝药 (DOACs) 治疗。研究分析了卒中及 ICH 的发生率，结果显示，高龄 AF 患者可以从抗凝治疗中得到净获益<sup>[8]</sup>。另一项研究显示， $\geq 80$  岁的 AF 患者服用华法林抗凝与未抗凝比较，其年缺血性卒中 (11.3% vs. 7.1%)、年 ICH (0.6% vs. 1.1%) 明显减低<sup>[9]</sup>。而在年龄  $> 90$  岁的 AF 患者服用华法林抗凝的年缺血性卒中率 (3.83% vs. 5.75%) 与未抗凝比较同样减低，而 ICH 风险未见明显增加。该研究还显示，DOACs 与华法林在预防缺血性卒中方面无明显差异，但年 ICH 风险 (0.42% vs. 1.63%) 优于华法林<sup>[10]</sup>。可见抗凝治疗能降低高龄 AF 患者缺血性卒中、全身性栓塞风险，ICH 风险并未明显增加，能产生临床净获益，在无明显禁忌证的情况下高龄 AF 患者应采取抗凝治疗。

### 1.2 高龄 AF 患者抗凝药物的选择

在 OAC 的选择上，抗血小板聚集药物 (尤其是双联抗血小板聚集) 在预防卒中、血栓栓塞方面远不如华法林、DOACs，并且会增加出血风险，不建议将抗血小板聚集药物用于 AF 的卒中预防。华法林在用于高龄患者方面具有以下缺点：(1) 高龄患者常合并多种疾病服用多种药物，而华法林易受药物间相互作用，影响抗凝疗效和增加出血风险；(2) 高龄患者多伴有行动障碍，定期前往医疗机构监测国际标准化比值 (INR) 不便，限制了华法林在行动困难患者中的应用；(3) 华法林在高龄 AF 患者的有效性和安全性不及 DOACs。一项随机对照试验荟萃分析显示，对于年龄  $> 75$  岁的 AF 患者，DOACs 相比华法林能进一步降低 30% 的卒中和全身性栓塞风险，且不增加大出血风险<sup>[11]</sup>。另一项 meta 分析纳入 22 个研究，共有 440 281 例年龄  $\geq 75$  岁的 AF 患者，支持 DOACs 在预防卒中、全身性栓塞的优势和不增加大出血风险的结论。与此同时，DOACs 还能降低 ICH ( $HR = 0.46$ ,  $95\%CI = 0.38 \sim 0.58$ ) 和致命性出血 ( $HR = 0.46$ ,  $95\%CI = 0.30 \sim 0.72$ ) 风险，但 GIB ( $HR = 1.46$ ,  $95\%CI = 1.30 \sim 1.65$ ) 风险较华法林有所增加<sup>[12]</sup>。对年龄  $> 90$  岁的 AF 患者进行回顾性研究，结果显示，

DOACs 同样具有较好的抗凝有效性和安全性<sup>[13]</sup>。不同的 DOACs 药物在降低卒中、全身性栓塞风险方面差异无统计学意义，但利伐沙班和达比加群酯的出血风险相对高于阿哌沙班、艾多沙班；利伐沙班大出血风险较阿哌沙班和艾多沙班分别增加 69% 和 37%，达比加群大出血风险较阿哌沙班增加 47%<sup>[12]</sup>。有学者建议，基于抗凝有效性及安全性，考虑建议优先选择 DOACs 类药物。

## 2 AIS

研究显示，20% ~ 30% 的 AIS 由 AF 所致，在 AIS 发生后的 48 h 至 2 周之内，有 8% ~ 13% 的患者会再次发生缺血性卒中，需要抗凝治疗<sup>[14]</sup>。然而，梗死区还存在约 20% 的出血性转化 (HTTr)，抗凝治疗会进一步增加 HTTr 风险<sup>[15-16]</sup>。一旦发生 HTTr，其致残率和致死率高于 AIS<sup>[17]</sup>。

### 2.1 AIS 后重启抗凝治疗的时机

AIS 后存在再发缺血性卒中风险，有抗凝需求，但在急性期进行抗凝治疗又会增加 HTTr 风险，目前缺乏临床随机对照研究，其抗凝启动时机均基于观察性研究数据，何时启动抗凝治疗存在争议。有研究显示，在 AIS 的 48 h 内使用肠外抗凝 (肝素、低分子肝素等) 治疗会明显增加 HTTr 风险 (2.5% vs. 0.7%,  $OR = 2.89$ ,  $95\%CI = 1.19 \sim 7.01$ )，而再发缺血性卒中风险却并没有明显降低，目前没有足够的证据支持在 48 h 内使用 OAC 较为安全<sup>[18]</sup>。一项纳入了 1 029 例的前瞻性观察性研究显示，在 AIS 后 4 ~ 14 d 进行 OAC 治疗，与在 AIS 后  $< 4$  d 及  $> 14$  d 比较，再发缺血性卒中和 HTTr 风险最低 ( $HR = 0.53$ ,  $95\%CI = 0.30 \sim 0.93$ )<sup>[19]</sup>。但 YAGHI 等<sup>[20]</sup> 的研究并不支持这一结论，该研究纳入 2 084 例 AIS 后抗凝治疗患者，分为 AIS 后 0 ~  $< 4$  d、4 ~ 14 d 和  $> 14$  d 共 3 组，观察 90 d 内的复合终点 (再发缺血性卒中和全身性栓塞、有症状的 ICH 和严重颅外出血) 分别为 10.3%、9.7%、10.2%，3 组间未见明显差异，在 ICH 方面也无明显差异。WILSON 等<sup>[21]</sup> 的一项前瞻性研究了纳入 1 355 例患者，结果显示，AIS 早期 (0 ~  $< 5$  d) 行 OAC 治疗与延迟行 OAC 治疗 ( $\geq 5$  d 或不使用) 比较，随访 90 d 再发缺血性卒中、ICH、死亡风险方面无明显差异。由于临床中决定医生是否给予和何时开始 OAC 治疗通常取决于 AIS 的严重程度，因此还需要将上述两项因素考虑在内。一项回顾性研究纳入 AIS 住院的 12 307 例 AF 患者，结合 AIS 严重程度与抗凝治疗时机进行了分析，发现 OAC 组在主要复合终点事件 (再发缺血性卒中、全身性栓塞、心血管死亡) 风险低于未 OAC 组，而在早期和延迟 OAC 组之间并没有明显差异；在重度 AIS 患者中，早期 OAC 组的 ICH、GIB 风险与未 OAC 组 ( $HR = 1.67$ ,  $95\%CI = 1.30 \sim 2.13$ ) 和延迟组 ( $HR = 1.44$ ,  $95\%CI = 0.99 \sim$

2.09) 比较明显增高<sup>[22]</sup>。就结合目前的研究数据来看,轻、中度 AIS 建议早期开始进行 OAC 治疗,而对于重度 AIS 患者可以考虑延迟 OAC 治疗以避免严重出血事件。目前,已有随机对照试验开始比较早期(1~4 d 内)和延迟(>4~10 d 和 7~14 d 内)抗凝治疗的临床结果方面是否有差异。

## 2.2 AIS 抗凝治疗药物的选择

AIS 存活的 AF 患者急性期使用 DOACs 比华法林更能降低复合终点事件(再发缺血性卒中、全身性栓塞、死亡和 ICH)风险,复合终点事件风险的降低主要归因于 ICH 降低,而非再次缺血性卒中和死亡风险<sup>[23]</sup>。长期 OAC 治疗也有利于 AF 患者再次缺血性卒中的预防。对 AF 患者使用 DOACs 预防再次缺血性卒中的 III 期随机对照试验发现,与华法林比较,DOACs 的血栓栓塞事件和 ICH 风险均明显降低<sup>[24]</sup>。建议对于行 OAC 治疗、仍出现急性缺血性神经事件的 AF 患者,如果使用华法林则优化治疗目标范围内的时间百分比(TTR)或改用 DOACs;如果使用 DOACs,首先需确认患者服药剂量和依从性,然后再寻找其他缺血性卒中原因<sup>[25]</sup>。对于有抗凝禁忌的缺血性卒中 AF 患者和正在行 OAC 治疗但仍发生缺血性卒中患者,为预防再次卒中可考虑行左心耳封堵(LAAO)<sup>[26-27]</sup>。OAC+阿司匹林或超常规 INR 治疗预防再次缺血性卒中的作用有限,还会增加出血风险,不建议采取该方案<sup>[3]</sup>。

## 3 与 OAC 相关的 ICH

OAC 最严重、最致命的并发症是 ICH。据统计,约有 16% 的 ICH 是由 OAC 所致,OAC 相关 ICH 的致死率和致残率均高于其他原因,30 d 内致死率高达 46%~68%<sup>[28]</sup>。高龄、高血压、既往卒中史或短暂性脑缺血发作(TIA)、联合抗血小板治疗、肝功能异常、肾功能异常等是 ICH 公认的危险因素。此外,清蛋白降低、血小板减少( $<210 \times 10^9/L$ )、脑白质疏松症、脑微出血也会导致 ICH 风险增加,其中部分危险因素已纳入出血风险评估系统中<sup>[29-31]</sup>。

### 3.1 OAC 相关 ICH 急性期的处理

OAC 所致的 ICH 预后较差,一旦发生需特别重视。除神经专科常规处理外,还需注意以下两点。(1)在 ICH 早期,血肿扩大的风险相当大,尤其是与 OAC 相关的 ICH。即使是有强烈抗凝适应证(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分较高)的 AF 患者,也应该暂停抗凝治疗。(2)需要给予药物逆转 OAC 的抗凝作用。服用华法林者,除静脉注射维生素 K 外,还应输注凝血酶原复合物或新鲜冰冻血浆,如病情需要可考虑输入血小板治疗。口服 DOACs 者,应给予特异性拮抗剂逆转 DOACs 的抗凝作用。服用达比加群酯者,可使用依达赛珠单抗逆转达比加群酯的抗凝作用<sup>[32]</sup>。服用利伐沙班、阿哌沙班、依多沙班者,可考虑

使用 Andexanet  $\alpha$ (一种改良重组人 Xa 因子)逆转抗凝作用<sup>[33]</sup>。在无特异性拮抗剂时可以给予凝血酶原复合物纠正凝血异常。

### 3.2 关于重启抗凝治疗中获益

对于 ICH 幸存的 AF 患者,其卒中风险较高。丹麦的一项研究显示,94% 的 ICH 存活患者 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分  $\geq 2$  分<sup>[34]</sup>。通常在 ICH 后的前 3 个月内,发生动脉缺血事件的风险较高<sup>[35]</sup>。尽管这些患者存在较高的卒中风险,有抗凝治疗需求,但考虑到再次 ICH 风险,医患双方通常不愿意选择重启抗凝治疗<sup>[36]</sup>。一项研究纳入 683 例患者,ICH 后抗凝治疗者与未抗凝者在年卒中和血栓栓塞率(2.6% vs. 3.3%)、年致死率(16.3% vs. 40.6%)、年 ICH 率(5.2% vs 11.4%)、大出血率(5.2% vs 2.7%)等复合事件风险方面有明显差异,提示抗凝治疗能显著降低死亡风险<sup>[37]</sup>。另一项研究纳入 3 431 例与 OAC 相关 ICH 的患者,有 38% 的患者重启了抗凝治疗,重启抗凝的 ICH 复发风险与未抗凝者比较差异无统计学意义,但重启抗凝能显著减少血栓栓塞事件(RR = 0.31, 95% CI = 0.23~0.42),降低长期致死率(RR = 0.27, 95% CI = 0.20~0.37)<sup>[38]</sup>。多个观察性研究荟萃分析显示,与 ICH 后不进行抗凝比较,ICH 后恢复 OAC 的缺血性卒中和全因致死率均明显降低,而 ICH 复发风险相似或略有增加,其抗凝治疗能够产生临床净获益<sup>[39-40]</sup>。

### 3.3 OAC 相关 ICH 重启抗凝治疗的时机

重启抗凝的最佳时机目前仍未明确。一项回顾性研究显示,ICH 后 AF 患者平均 11 d 重启 DOACs,其神经功能恢复要好于更晚行 OAC 治疗的患者<sup>[41]</sup>。PARK 等<sup>[42]</sup>研究显示,对于使用华法林 TTR > 60% 的 AF 患者,至少需要在 ICH 2 周后重启 OAC,才能改善综合终点(再发缺血性卒中、致死率)。一项研究随访 2 年,纳入 2 619 例 ICH 后 AF 患者,发现在 ICH 后 7~8 周重启 OAC 治疗,卒中再发和心血管死亡风险最低,临床获益最大<sup>[43]</sup>。《2020 欧洲心脏病学会心房颤动诊断与管理指南》和我国《心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)》建议,重启 OAC 应推迟到急性期后至少 4 周方可开始<sup>[3-4]</sup>。

### 3.4 OAC 相关 ICH 重启抗凝治疗的药物选择

由于与 OAC 相关的 ICH 危害极大,预防及减少 ICH 的发生尤为重要。在决定对高卒中风险 AF 患者抗凝之前,需认真评估其大出血及 ICH 的危险因素。对可控的危险因素(如血压)应予以纠正,尽量使 TTR > 70%,避免同时使用抗血小板、非甾体抗炎药,戒酒,监测肾功能并根据肌酐清除率来调整抗凝药物剂量。在抗凝药物选择方面,尽管华法林和 DOACs 所致的相关 ICH 面积大小及预后无明显差异,但 DOACs 能降低既往无 ICH 患者约 50% 的 ICH 风

险,故出血风险高的患者应优先选用 DOACs<sup>[44]</sup>。对于已有 ICH 病史的高卒中风险 AF 患者,研究显示 DOACs 较华法林能显著降低缺血性卒中( $HR=0.81,95\%CI=0.68\sim0.95$ )、全因死亡( $HR=0.68,95\%CI=0.49\sim0.94$ )和 ICH( $HR=0.66,95\%CI=0.51\sim0.84$ )风险,比华法林具有更好的疗效和更高的安全性,同样建议优先考虑 DOACs<sup>[45-46]</sup>。对于高 ICH 风险和已发生过 ICH 的高卒中风险患者,可考虑行 LAAO 以减少抗凝治疗所带来的出血风险<sup>[47]</sup>。

#### 4 GIB

OAC 相关出血最常见的部位是胃、肠道,约占 OAC 相关出血的 40%。服用华法林的年 GIB 发生率为 0.9%~1.2%,而服用 DOACs 者为 0.8%~2.3%<sup>[48]</sup>。华法林的致命性 GIB 年发生率为 0.01%,而利伐沙班为 0.04%<sup>[49]</sup>。虽然致死性 GIB 的发生率低,但严重 GIB 会显著降低患者的短期生活质量<sup>[50]</sup>。临床中由于担心再次 GIB,至少有一半的大出血的患者会停止抗凝<sup>[51]</sup>。一项纳入 3 098 名患者的荟萃分析发现,重启 OAC 会导致复发性 GIB( $RR=1.91,95\%CI=1.47\sim2.48$ )增加,但血栓栓塞事件( $RR=0.30,95\%CI=0.13\sim0.68$ )和全因致死率( $RR=0.51,95\%CI=0.38\sim0.70$ )要明显低于未 OAC 的患者。尤其有血栓栓塞风险的患者,出血后重启 OAC 治疗能得到更多的获益<sup>[52]</sup>。另一项纳入 59 244 例 GIB 出血 AF 患者的荟萃分析显示,重启华法林与 GIB 复发风险增加相关( $HR=1.33,95\%CI=1.06\sim1.70$ ),而恢复 DOACs 后 GIB 复发风险未见明显增加( $HR=1.22,95\%CI=0.88\sim1.71$ );在 DOACs 中,利伐沙班与 GIB 复发风险增加相关( $HR=1.67,95\%CI=1.16\sim2.65$ ),无论重启华法林还是 DOACs 抗凝,全因致死率均明显下降<sup>[53]</sup>。虽然 OAC 会导致 GIB 复发风险增加,但能明显减低合并 GIB 的 AF 患者血栓栓塞和全因致死率,因此有必要寻找并纠正 GIB 原因,并在患者临床状况稳定的情况下应尽早重启 OAC 治疗(通常在胃肠道出血事件发生 7 d 内)。来自 AF 患者 OAC 相关临床试验的荟萃分析显示,与华法林比较,DOACs 的 GIB 发生率较高,其中利伐沙班、150 mg 的达比加群的胃肠道出血率高于华法林,依多沙班表现为剂量依赖性,110 mg 的达比加群酯与华法林相比无明显差异,阿哌沙班的 GIB 风险低于华法林,但 DOACs 在预防卒中、栓塞及大出血风险方面均优于华法林<sup>[54-55]</sup>。

#### 5 小结与展望

综上所述,尽管缺乏大规模的临床随机对照研究,但就观察性研究结果而言,合并高龄、AIS、与 OAC 相关 ICH、GIB 等特殊情况的 AF 患者进行抗凝治疗能降低卒中、血栓栓塞及死亡风险,而相关大出血风险并未显著增加,能为患者带来临床净获益。抗

凝前,需要仔细评估并予以纠正可控的出血风险,根据个体情况制定适宜的抗凝策略,以减少严重出血风险。此外,对栓塞和出血风险高的人群行 LAAO 可能是一种安全可行的方案。

#### 参考文献

- [1] BENJAMIN E J, MUNTNER P, ALONSO A, et al. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139(10): e56-528.
- [2] SHI S, TANG Y, ZHAO Q, et al. Prevalence and risk of atrial fibrillation in China: a national cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 23: 100439.
- [3] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 546-547.
- [4] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021) [J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26(1): 15-88.
- [5] 《老年人心房颤动诊治中国专家建议》写作组, 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议(2016) [J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(9): 915-928.
- [6] 李红, 单海燕. 老年非瓣膜性心房颤动患者的抗凝治疗现状 [J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 1(20): 107-110.
- [7] DIEZ-VILLANUEVA P, ALFONSO F. Atrial fibrillation in the elderly [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(1): 49-53.
- [8] ALNSASRA H, HAIM M, SENDEREY A B, et al. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: experience from the real world [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(1): 31-37.
- [9] SIU C W, TSE H F. Net clinical benefit of warfarin therapy in elderly Chinese patients with atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(2): 300-306.
- [10] CHAO T F, LIU C J, LIN Y J, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study [J]. *Cir-*

- ulation, 2018, 138(1):37-47.
- [11] CALDEIRA D, NUNES-FERREIRA A, RODRIGUES R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2019, 81:209-214.
- [12] SILVERIO A, MAIO M D, PROTA C, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis of 22 studies and 440281 patients[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021, 7(FI1):f20-29.
- [13] CHAO T F, CHIANG C E, LIAO J N, et al. Comparing the effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in elderly asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study[J]. Chest, 2020, 157(5):1266-1277.
- [14] Salim S V, Alvaro A, Emelia J B, et al. Heart disease and stroke statistics 2020 update: a report from the American heart association[J]. Circulation, 2020, 141(9):e139-596.
- [15] D'ANNA L, FILIPPIDIS F T, HARVEY K, et al. Extent of white matter lesion is associated with early hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke related to atrial fibrillation[J]. Brain Behav, 2021, 11(8):e2250.
- [16] AL B, ALOMAR R S, NADA M A, et al. Timing to start anticoagulants after acute ischemic stroke with non-valvular atrial fibrillation[J]. J Neurol Sci, 2020, 409:1165-1182.
- [17] VON K R, BRODERICK J P, CAMPBELL B C, et al. The heidelberg bleeding classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy [J]. Stroke, 2015, 46(10):2981-2986.
- [18] SMYTHE M A, PARKER D, GARWOOD C L, et al. Timing of initiation of oral anticoagulation after acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation [J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(1):55-71.
- [19] PACIARONI M, AGNELLI G, FALOCCHI N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study [J]. Stroke, 2015, 46(8):2175-2182.
- [20] YAGHI S, TRIVEDI T, HENNINGER N, et al. Anticoagulation timing in cardioembolic stroke and recurrent event risk [J]. Ann Neurol, 2020, 88(4):807-816.
- [21] WILSON D, AMBLER G, BANERJEE G, et al. Clinical relevance of microbleeds in stroke (cromis-2) collaborators. Early versus late anticoagulation for ischaemic stroke associated with atrial fibrillation: multicentre cohort study [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(3):320-325.
- [22] CHANG P Y, WANG W T, WU W L, et al. Oral anticoagulation timing in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation [J]. Thromb Haemost, 2022, 122(6):939-950.
- [23] SEIFFGE D J, PACIARONI M, WILSON D, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists after recent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation [J]. Ann Neurol, 2019, 85(6):823-834.
- [24] NTAIOS G, PAPAVALASILEIOU V, DIENER H C, et al. Nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Int J Stroke, 2017, 12(6):589-596.
- [25] STEINBERG B A, SHRADER P, PIEPER K, et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) II Investigators. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(4):e007633.
- [26] TAY E, PAUL B, SHARP J, et al. Left atrial appendage occlusion for ischemic stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: clinical expert opinion and consensus statement for the Asian-Pacific region [J]. J Interv Card Electrophysiol, 2021, 61(2):269-281.
- [27] GLIKSON M, RAFAEL W R, HINDRICKS G, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion: an update [J]. Euro Inter Vention, 2020, 15(13):1133-1180.
- [28] GRYSIEWICZ R, GORELICK P B. Incidence, mortality, and risk factors for oral anticoagu-

- lant-associated intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(10): 2479-2488.
- [29] VEMULAPALLI S, INOHARA T, KIM S, et al. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation (from the ORBIT-AF registry)[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(10): 1628-1636.
- [30] CROSTA F, DESIDERI G, MARINI C. Leukoaraiosis is an independent predictor of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 47(4): 527-532.
- [31] BORRE E D, GOODE A, RAITZ G, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(12): 2171-2187.
- [32] LEVY J H, DOUKETIS J, WEITZ J L, et al. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(5): 273-281.
- [33] CONNOLLY S J, CROWTHER M, EIKELBOOM J W, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(14): 1326-1335.
- [34] OTTOSEN T P, GRIJOTA M, HANSEN M L, et al. Use of antithrombotic therapy and long-term clinical outcome among patients surviving intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2016, 47(1): 1837-1843.
- [35] MURTHY S B, DIAZ I, WU X, et al. Risk of arterial ischemic events after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 137-142.
- [36] CHAO T F, LIU C J, LIAO J N, et al. Use of oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage [J]. *Circulation*, 2016, 133(16): 1540-1547.
- [37] PERREAULT S, COTE R, WHITE-GUAY B, et al. Anticoagulants in older patients with non-valvular atrial fibrillation after intracranial hemorrhage[J]. *Stroke*, 2019, 50(2): 195-206.
- [38] ZHOU Z, YU J, CARCEL C, et al. Resuming anticoagulants after anticoagulation-associated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(5): e019672.
- [39] KURAMATSU J B, HUTTNER H B. Management of oral anticoagulation after intracerebral hemorrhage[J]. *Int J Stroke*, 2019, 14(3): 238-246.
- [40] NIELSEN P B, SKJOTH F, SOGAARD M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2019, 50(4): 939-946.
- [41] KATO Y, HAYASHI T, SUZUKI K, et al. Resumption of direct oral anticoagulants in patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(10): 1042-1092.
- [42] PARK Y A, UHM J S, PAK H N, et al. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(9): 1794-1802.
- [43] PENNLERT J, OVERHOLSER R, ASPLUND K, et al. Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 314-320.
- [44] MURTHY S B, GUPTA A, MERKLER A E, et al. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1594-1600.
- [45] LEE S R, CHOI E K, KWON S, et al. Oral anticoagulation in Asian patients with atrial fibrillation and a history of intracranial hemorrhage[J]. *Stroke*, 2020, 51(2): 416-423.
- [46] GUO Z W, DING X L, YE Z, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients with previous stroke or intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(7): 917-924.
- [47] BAROCELLI F, COLI S, CROCAMO A, et al. Left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and large prevalence of prior intracranial bleeding [J]. *J Cardiovasc Med*, 2020, 21(8): 583-591.
- [48] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTTECHA D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962.

- nant women with periodontitis and preterm prelabor rupture of membranes: a prospective case-control study[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2624.
- [44] VALLIANOU N, STRATIGOU T, CHRISTODOULATOS G S, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in obesity and obesity-associated metabolic disorders: current evidence and perspectives[J]. *Curr Obes Rep*, 2019, 8(3):317-332.
- [45] SUN L, MA L, MA Y, et al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5):397-403.
- [46] ZAMA D, BOSSU G, LEARDINI D, et al. Insights into the role of intestinal microbiota in hematopoietic stem-cell transplantation[J]. *Ther Adv Hematol*, 2020, 11: 2040620719896961.
- [47] SASAKI N, KATAGIRI S, KOMAZAKI R, et al. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* injection aggravates non-alcoholic fatty liver disease, disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:2470.
- [48] OKADA-IWABU M, IWABU M, UEKI K, et al. Perspective of small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity[J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(5):363-372.
- [49] LE S F, MEILHAC O, GONTHIER M P. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces pro-inflammatory adipokine secretion and oxidative stress by regulating Toll-like receptor-mediated signaling pathways and redox enzymes in adipocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 446:102-110.
- [50] YOSHIDA S, HATASA M, OHSUGI Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* administration induces gestational obesity, alters gene expression in the liver and brown adipose tissue in pregnant mice, and causes underweight in fetuses[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 745117.

(收稿日期:2022-10-09 修回日期:2023-01-25)

(上接第 605 页)

- [49] SHERWOOD M W, NESSEL C C, HELLKAMP A S, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: ROCKET AF trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(21):2271-2281.
- [50] WANG K, LI H, KWONG W J, et al. Investigators EA-TT. Impact of spontaneous extracranial bleeding events on health state utility in patients with atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8):e006703.
- [51] DEITELZWEIG S, KESHISHIAN A, KANG A, et al. Burden of major gastrointestinal bleeding among oral anticoagulant-treated non-valvular atrial fibrillation patients [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14:1756284821997352.
- [52] LITTLE D, ADISAKSOPHA C C, HILLIS C, et al. Resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2019, 175:102-109.
- [53] HU W, CAI H Y, ZHANG J H, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients with prior gastrointestinal bleeding: a network meta-analysis of real-world data [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(7):1057-1067.
- [54] GYH L I P, KESHISHIAN A V, ZHANG Y, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in patients with high risk of gastrointestinal bleeding [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(8):e2120064.
- [55] ZAPPULLA P, CALVI V. Gastrointestinal bleeding and direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: risk, prevention, management, and quality of life[J]. *TH Open*, 2021, 5(2): e200-210.

(收稿日期:2022-04-17 修回日期:2022-12-19)