

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.07.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.r.20221226.1915.016.html\(2022-12-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.r.20221226.1915.016.html(2022-12-28))

NOACs 治疗心房颤动合并肝脏疾病的有效性和安全性的 meta 分析

常媛媛¹, 樊 衡², 冯皓轩^{3△}

(1. 西安医学院第一附属医院临床药学室 710082; 2. 陕西省安康市中心医院心内科 725000;

3. 西安交通大学附属红会医院创伤骨科下肢病区 710000)

[摘要] **目的** 系统评价口服非维生素 K 抗凝拮抗药(NOACs)治疗心房颤动(AF)合并肝脏疾病(简称肝病)的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、万方(WanFang)、中国知网(CNKI)及维普(VIP)数据库,搜集国内外发表的 NOACs 治疗 AF 合并肝病患者的临床研究,检索时限均为建库起至 2022 年 6 月 24 日,由 2 名研究员独立筛选文献、提取资料并采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入研究进行偏倚风险评价,采用 Review Manager 5.4 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 8 项研究,总计 42 930 例患者。meta 分析结果显示,NOACs 在降低 AF 合并肝病患者全因死亡率[$HR=0.82, 95\%CI(0.70, 0.97), P=0.02$],缺血性脑卒中发生率[$HR=0.66, 95\%CI(0.53, 0.82), P<0.05$],大出血发生率[$HR=0.67, 95\%CI(0.56, 0.80), P<0.05$]和颅内出血发生率[$HR=0.50, 95\%CI(0.42, 0.59), P<0.05$]方面优于华法林,但对胃肠道出血发生率[$HR=0.81, 95\%CI(0.64, 1.03), P=0.08$]无显著影响。在常规剂量、低剂量 NOACs 亚组与华法林组比较中也观察到类似的结果。AF 合并肝硬化患者的亚组结果显示,NOACs 在降低缺血性脑卒中、大出血和颅内出血方面优于华法林,而全因死亡率和胃肠道出血发生率与华法林比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与华法林比较,NOACs 可降低 AF 合并肝病患者的全因死亡率、缺血性脑卒中、大出血和颅内出血的发生率,但对胃肠道出血方面无显著影响。

[关键词] 口服非维生素 K 抗凝拮抗;华法林;心房颤动;肝脏疾病;meta 分析

[中图分类号] R541.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)07-1058-08

A meta-analysis of the efficacy and safety of NOACs in the treatment of patients with atrial fibrillation complicated with liver disease

CHANG Yuanyuan¹, FAN Heng², FENG Haoxuan^{3△}

(1. Clinical Pharmaceutics Room, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an, Shanxi 710082, China; 2. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, An kang Central Hospital, An kang, Shanxi 725000, China; 3. Lower Limb Ward of Trauma Orthopedics, Honghui Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi 710000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in the treatment of patients with atrial fibrillation (AF) complicated with liver disease. **Methods** Databases including PubMed, The Cochrane Library, EMbase, WanFang Data, CNKI and VIP databases were searched to collect the clinical studies of NOACs in the treatment of patients with AF complicated with liver disease published at home and abroad. The search time limit was from the establishment of the database to June 24, 2022. Two researchers independently screened the literature, extracted data, and used the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) to conduct a biased risk assessment of the included study. Meta-analysis was performed by using Review Manager 5.4 software. **Results** Eight studies with a total of 42 930 patients were included. The results of meta-analysis showed that NOACs were superior to warfarin in reducing the all-cause mortality [$HR=0.82, 95\%CI(0.70, 0.97), P=0.02$], the incidence of ischemic stroke [$HR=0.66, 95\%CI(0.53, 0.82), P<0.05$], the incidence of massive hemorrhage [$HR=0.67, 95\%CI(0.56, 0.80), P<0.05$] and the incidence of intracranial hemorrhage [$HR=0.50, 95\%CI(0.42, 0.59), P<0.05$] in patients

with AF complicated with liver disease, but with no significant effect on the incidence of gastrointestinal bleeding [$HR=0.81, 95\%CI(0.64, 1.03), P=0.08$]. Similar results were observed in regular-dose, low-dose of NOACs subgroups when compared with the warfarin group. The subgroup analysis results of patients with AF complicated with cirrhosis showed that NOACs were superior to warfarin in reducing ischemic stroke, massive hemorrhage and intracranial hemorrhage, while the all-cause mortality and gastrointestinal bleeding rate were not significantly different from warfarin ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with warfarin, NOACs massive hemorrhage, all-cause mortality, the incidence rate of ischemic stroke, massive hemorrhage, and intracranial hemorrhage in patients with AF complicated with liver disease, but had no significant effect on gastrointestinal bleeding.

[Key words] non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; warfarin; atrial fibrillation; liver disease; meta-analysis

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是老年人最常见的心律失常之一, 全球患病人数近 3 300 万, 其死亡率和卒中发生率较无心房颤动患者分别增加 1.5 倍和 2.5 倍^[1-2]。美国心脏病学会基金会/美国心脏病协会和欧洲心脏病学会建议对于血栓形成风险高的 AF 患者, 长期口服抗凝药物 (oral anticoagulants, OACs) 治疗, 以降低缺血性事件发生的风险^[3-4]。近年来, 口服非维生素 K 抗凝拮抗药 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs) 因较华法林更安全、更方便而越来越多地应用于临床^[5]。

肝脏是参与凝血和抗凝过程的重要器官。AF 合并肝脏疾病 (简称“肝病”) 在老年人群中很常见, 其发生出血和血栓栓塞的风险较未合并肝病者增加^[6]。出血风险增加的原因包括血小板减少、纤维蛋白溶解增加及凝血因子 II、V、VII、IX、X 和 XI 合成减少^[7]。同时, 蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶的产生减少及促凝成分因子 VIII 的水平升高与血栓形成风险增加也有关^[8]。由于慢性肝病常导致出血倾向, 一些临床医生认为这种情况可能是 AF 卒中发生的一种保护机制, 因此很多临床医生不给具有这些临床特征的患者开 OACs^[9-10]。目前, 大多数使用 NOACs 的随机临床试验将 AF 合并肝功能异常的患者排除在外, 因为对于该类患者使用抗凝药物的有效性和安全性的证据有限^[11-14], AF 指南对合并肝病/肝硬化患者也无具体的建议^[15-17]。

在临床实践中, AF 合并肝病或肝硬化患者的抗凝治疗具有挑战性, 平衡出血和血栓栓塞事件的风险是这一人群的重要考虑因素^[12]。为了评估这一问题, 笔者进行了一项 meta 分析, 评估 NOACs 治疗 AF 合并肝病 (包括肝硬化) 患者出血的有效性和安全性, 以探讨最佳治疗方案。

1 资料与方法

1.1 检索策略

通过计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、EMbase、万方 (WanFang)、中国知网 (CNKI) 及维

普 (VIP) 数据库, 收集国内外发表的 NOACs 治疗 AF 合并肝病 (包括肝硬化) 患者的临床研究, 检索时限从各数据库建库至 2022 年 6 月 24 日。此外, 对相关的参考文献进行检索。中文检索词包括: 口服 Xa 因子抑制剂、直接口服抗凝剂、非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂、利伐沙班、达比加群、阿哌沙班、艾多沙班、华法林、维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂、AF、肝脏疾病、肝硬化、肝功能障碍。英文检索词包括: non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, direct oral anticoagulant, oral factor Xa inhibitor, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban, warfarin, vitamin K antagonist oral anticoagulant, atrial fibrillation, liver disease, cirrhosis, liver dysfunction, chronic liver disease, impaired liver disease。纳入标准, (1) 研究类型: 临床上关于 NOACs 治疗 AF 合并肝病的临床试验和回顾性研究; (2) 研究对象: AF 合并肝病的患者, 年龄、性别、种族不限; (3) 干预措施: 华法林组采用华法林治疗, NOACs 组采用 NOACs (达比加群、利伐沙班、艾多沙班或阿哌沙班) 治疗。(4) 结局指标, 有效性指标: ①全因死亡发生率; ②缺血性卒中发生率; 安全性指标: ①大出血发生率; ②胃肠道出血发生率; ③颅内出血发生率, 只要包含至少一项结局指标即纳入分析。排除标准, (1) 重复发表; (2) 原始资料不完整或者联系作者无法获得相关资料的; (3) 非中、英文文献; (4) 研究未提供风险比 (hazard ratio, HR) 或危险比 (risk ratio, RR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 数据, 且无法通过文中提供的数据进行换算; (5) 综述、报告类和未完整发表的研究。

1.2 文献筛选和资料提取

由 2 名研究者按照纳入和排除标准独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 意见不一致时由第 3 位研究者参与讨论后决定。提取信息主要包括: 作者、发表年份、研究实施国家、研究类型、各组的样本数、平均年龄、性别、随访时间、卒中中风险预测评分、肝病的定义、偏倚风险评价的关键要素、所关注的结局指

标和结果测量数据。

1.3 纳入研究的偏倚风险评价

由2名研究者采用纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对纳入研究进行偏倚风险评价。NOS包括8个项目(暴露队列的代表性、非暴露队列的选择、暴露的确定、研究开始时未出现结局事件、基于设计或分析所得的队列可比性、结局事件评估、随访时间是否充足、随访队列是否充足),共9分,NOS评分为1~3、4~6、7~9分时,分别代表低、中、高质量研究。

1.4 统计学处理

采用 Review Manager5.4 软件进行数据统计分析,对于有效性和安全性结果,使用 HR 和 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 Q 检验和 I^2 检验进行评价,当 $P > 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时,表明各研究结果间异质性较小,则选用固定效应模型;当 $P \leq 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 时,表明各研究间存在异质性,则选用随机效应模型,并进行亚组分析探讨异质性来源。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

共检索到 429 篇文献,英文文献 383 篇,中文文献 46 篇。其中剔除 38 篇重复发表的文献,通过阅读文题和摘要剔除 315 篇不相关的文献,进一步阅读全文,排除不符合纳入标准及无法提取数据的 68 篇文献,最终纳入 8 篇^[8,9,18-23] 英文文献,文献的检索流程

及结果见图 1。

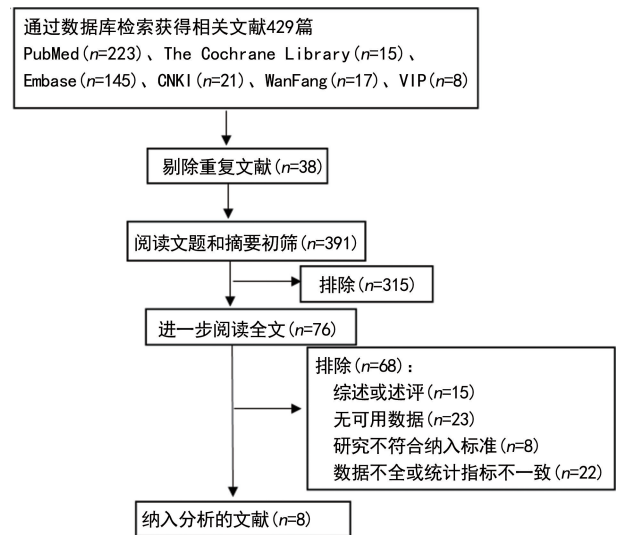


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果

共纳入 8 项研究,总计患者 42 930 例,其中 27 488 例患者接受 NOACs 治疗(NOACs 组),15 442 例患者接受华法林治疗(华法林组)。在纳入的研究中,中国、美国和韩国的研究各 2 项,来自意大利的研究 1 项,剩余 1 项为多个国家联合进行的研究,纳入研究的基本特征见表 1。NOS 质量评价结果显示,全部文献的质量较高,2 篇文章质量中等^[9,23],6 篇文章质量高^[8,18-22]。见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

作者及发表年份	国家/地区	文献类型	病例数(T/C,n)	平均年龄(T/C,岁)	男性占比(T/C,%)
LEE 等 ^[8] 2019	中国台湾	回顾性队列研究	1 397/946	72.8/72.4	63.7/63.7
GORIACKO 等 ^[9] 2018	美国	回顾性队列研究	75/158	66/65	57.3/59.5
LEE 等 ^[18] 2019	韩国	回顾性队列研究	24 575/12 778	69.5/66.9	68.6/72.2
YOO 等 ^[19] 2022	韩国	回顾性队列研究	128/110	70.4/65.2	80.5/75.5
PASTORI 等 ^[20] 2018	意大利	前瞻性队列的事后分析	52/77	77.1/72.7	51.7/55.9
QAMAR 等 ^[21] 2019	北美、拉丁美洲、西欧、东欧、亚太地区和南非	随机对照试验的事后分析	718/365	68.4	64.5
WANG 等 ^[22] 2018	中国台湾	回顾性队列研究	342/394	77.3	51.0
SERPEN 等 ^[23] 2020	美国	回顾性纵向研究	201/614	64.0/64.6	99.5/98.2

续表 1 纳入研究的基本特征

作者及发表年份	CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分(分)		肝脏疾病定义	患者占比 NOACs 减量(%)	随访时间 (T/C,年)	NOS 评分 (分)	结局指标
	T	C					
LEE 等 ^[8] 2019	3.7±1.6	3.7±1.7	肝硬化	90	1.13/1.30	8	②③④⑤
GORIACKO 等 ^[9] 2018	NA	NA	ICD-9 疾病编码 571.1~571.9	NA	NA	6	③
LEE 等 ^[18] 2019	3.4±1.7	3.0±1.8	ALT/AST≥2 ULN	58.3	1.2	8	①②③④⑤
YOO 等 ^[19] 2022	2.6±1.3	1.9±1.4	肝硬化	NA	5.6	7	②③④⑤
PASTORI 等 ^[20] 2018	3.4±1.4	3.0±1.5	晚期肝纤维化 (FIB-4 指数>3.25)	NA	2.8/1.5	7	③④⑤
QAMAR 等 ^[21] 2019	NA	NA	ALT/AST≥2 ULN	49.3	NA	8	①②③④⑤
WANG 等 ^[22] 2018	4.2±1.7	NA	ALT/AST>2 ULN 或 总胆红素>1.5 ULN	NA	NA	8	①②③④
SERPER 等 ^[23] 2020	1.9±0.9	2.1±1.1	肝硬化	NA	4.6	6	①②③

T: NOACs 组; C: 华法林组; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ULN: 参考值上限; NA: 未能获取数据; ①: 全因死亡发生率; ②: 缺血性脑卒中发生率; ③: 大出血发生率; ④: 胃肠道出血发生率; ⑤: 颅内出血发生率。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 全因死亡发生率

共纳入 4 项研究^[18,21-23],对纳入研究进行异质性检验, $I^2 = 66\%$, $P \leq 0.1$,异质性较大,因此采用随机效应模型。meta 分析结果显示,NOACs 组全因死亡发生率低于华法林组 [$HR = 0.82, 95\%CI(0.70, 0.97), P = 0.02$]。进一步按 NOACs 给药剂量进行亚组分析,结果显示,常规剂量 NOACs 亚组 [$HR = 0.84, 95\%CI(0.64, 1.09), P = 0.18$]和低剂量 NOACs 亚组 [$HR = 0.90, 95\%CI(0.59, 1.38), P = 0.64$]全因死亡发生率与华法林组比较,差异均无统计学意义,见表 2。

2.3.2 缺血性脑卒中发生率

共纳入 6 项研究^[8,18-19,21-23],对纳入研究进行异质性检验, $I^2 = 60\%$, $P \leq 0.1$,异质性较大,因此采用随机效应模型。meta 分析结果显示,NOACs 组缺血性脑卒中发生率方面较华法林组降低 [$HR = 0.66, 95\%CI(0.53, 0.82), P < 0.05$]。进一步按 NOACs 给药剂量进行亚组分析,结果显示,常规剂量 NOACs 亚组缺血性脑卒中发生率较华法林组降低 [$HR = 0.61, 95\%CI(0.43, 0.87), P < 0.05$];低剂量 NOACs 亚组与华法林组比较差异无统计学意义 [$HR = 0.77, 95\%CI(0.49, 1.22), P = 0.26$],见表 2。

2.3.3 大出血发生率

共纳入 8 项研究^[8-9,18-23],对纳入研究进行异质性检验, $I^2 = 46\%$, $P \leq 0.1$,异质性较大,因此采用随机效应模型。meta 分析结果显示,NOACs 组大出血发生率低于华法林组 [$HR = 0.67, 95\%CI(0.56, 0.80), P < 0.05$]。进一步按 NOACs 给药剂量进行亚组分析,结果显示,常规剂量 NOACs 亚组 [$HR = 0.73, 95\%CI(0.54, 0.98), P = 0.04$]和低剂量 NOACs 亚组 [$HR = 0.65, 95\%CI(0.57, 0.74), P <$

0.05]大出血发生率较华法林组降低,差异有统计学意义,见表 2。

2.3.4 胃肠道出血发生率

共纳入 6 项研究^[8,18-22],对纳入研究进行异质性检验, $I^2 = 56\%$, $P \leq 0.1$,异质性较大,因此采用随机效应模型。meta 分析结果显示,NOACs 组与华法林组胃肠道出血发生率差异无统计学意义 [$HR = 0.81, 95\%CI(0.64, 1.03), P = 0.08$]。进一步按 NOACs 给药剂量进行亚组分析,结果显示,常规剂量 NOACs 亚组 [$HR = 0.90, 95\%CI(0.59, 1.37), P = 0.63$]和低剂量 NOACs 亚组 [$HR = 0.73, 95\%CI(0.49, 1.08), P = 0.11$]胃肠道出血发生率与华法林组比较差异均无统计学意义,见表 2。

2.3.5 颅内出血发生率

共纳入 5 项研究^[8,18-21],对纳入研究进行异质性检验, $I^2 = 0, P \leq 0.1$,异质性较大,因此采用随机效应模型。meta 分析结果显示,NOACs 组颅内出血发生率低于华法林组 [$HR = 0.50, 95\%CI(0.42, 0.59), P < 0.05$]。进一步按 NOACs 给药剂量进行亚组分析,结果显示,常规剂量 NOACs 亚组 [$HR = 0.54, 95\%CI(0.42, 0.69), P < 0.05$]和低剂量 NOACs 亚组 [$HR = 0.46, 95\%CI(0.36, 0.58), P < 0.05$]颅内出血发生率较华法林组降低,差异有统计学意义,见表 2。

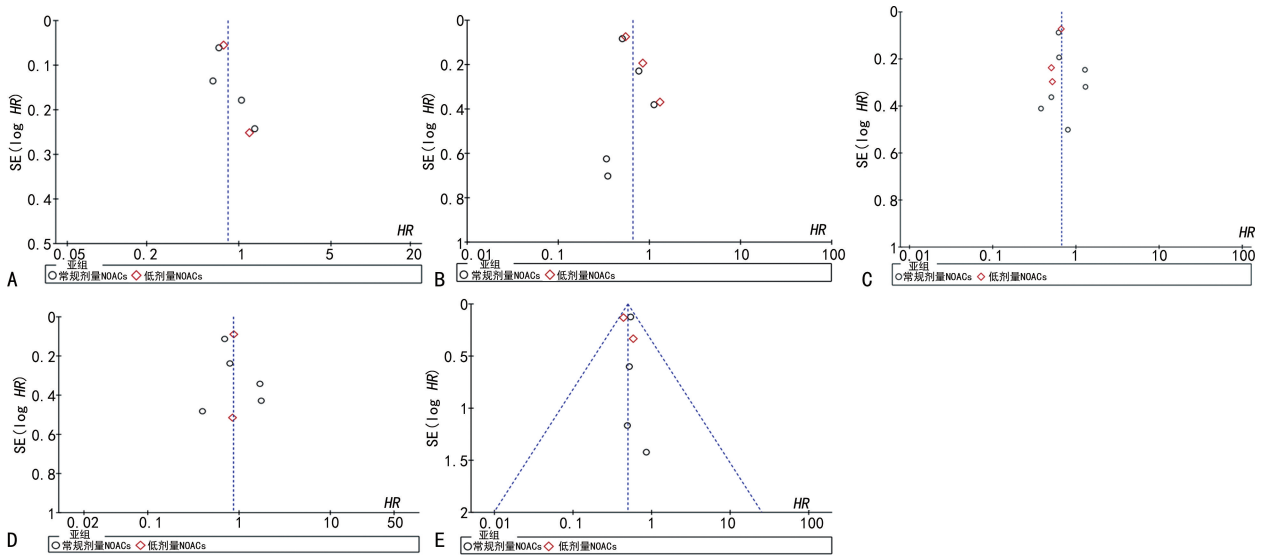
2.3.6 AF 合并肝硬化患者 NOACs 与华法林的亚组比较

共纳入 4 项研究^[8,18-19,23],对纳入研究进行异质性检验, $I^2 = 23\%$, $P = 0.49$,异质性较小,因此采用固定效应模型。meta 分析结果显示,NOACs 组缺血性脑卒中发生率 [$HR = 0.71, 95\%CI(0.52, 0.98), P = 0.04$]、大出血发生率 [$HR = 0.51, 95\%CI(0.38, 0.69), P < 0.05$]和颅内出血发生率 [$HR = 0.56, 95\%CI(0.33, 0.96), P = 0.03$]低于华法林组,在全

因死亡率[$HR = 1.12, 95\% CI (0.86, 1.47)$], $P = 0.41$]和胃肠道出血发生率[$HR = 0.61, 95\% CI (0.34, 1.08)$], $P = 0.09$]方面与华法林组比较差异均无统计学意义。见表2。

2.4 发表偏倚分析

以各结局指标绘制漏斗图进行发表偏倚分析,结果显示各点基本以中间线对称,Egger和Begg秩相关检验均 $P > 0.05$,提示无明显发表偏倚,见图2。



A:全因死亡发生率;B:缺血性卒中发生率;C:大出血发生率;D:胃肠道出血发生率;E:颅内出血发生率。

图2 各结局指标发表偏倚漏斗图

表2 房颤合并肝病患者 NOACs 与华法林临床结果 HR 比较

结局指标	干预与对照	异质性检验 ($I^2, \%$)	meta 分析结果	
			HR(95%CI)	P
全因死亡发生率				
肝病	NOACs vs. 华法林	66	0.82(0.70,0.97) ^[18,21-23]	0.02
	亚组:常规剂量 NOACs vs. 华法林	73	0.84(0.64,1.09) ^[18,21-23]	0.18
	亚组:低剂量 NOACs vs. 华法林	68	0.90(0.59,1.38) ^[18,21]	0.64
肝硬化亚组	NOACs vs. 华法林	0	1.12(0.86,1.47) ^[18,23]	0.41
缺血性脑卒中发生率				
肝病	NOACs vs. 华法林	60	0.66(0.53,0.82) ^[8,18-19,21-23]	<0.05
	亚组:常规剂量 NOACs vs. 华法林	47	0.61(0.43,0.87) ^[18-19,21-23]	<0.05
	亚组:低剂量 NOACs vs. 华法林	78	0.77(0.49,1.22) ^[8,18,21]	0.26
肝硬化亚组	NOACs vs. 华法林	0	0.71(0.52,0.98) ^[8,18-19,23]	0.04
大出血发生率				
肝病	NOACs vs. 华法林	46	0.67(0.56,0.80) ^[8-9,18-23]	<0.05
	亚组:常规剂量 NOACs vs. 华法林	59	0.73(0.54,0.98) ^[9,18-23]	0.04
	亚组:低剂量 NOACs vs. 华法林	0	0.65(0.57,0.74) ^[8,18]	<0.05
肝硬化亚组	NOACs vs. 华法林	0	0.51(0.38,0.69) ^[8,18-19,23]	<0.05
胃肠道出血发生率				
肝病	NOACs vs. 华法林	56	0.81(0.64,1.03) ^[8,18-22]	0.08
	亚组:常规剂量 NOACs vs. 华法林	65	0.90(0.59,1.37) ^[18-22]	0.63
	亚组:低剂量 NOACs vs. 华法林	55	0.73(0.49,1.08) ^[8,18,21]	0.11
肝硬化亚组	NOACs vs. 华法林	0	0.61(0.34,1.08) ^[18-19]	0.09
颅内出血发生率				

续表 2 房颤合并肝病患者 NOACs 与华法林临床结果 HR 比较

结局指标	干预与对照	异质性检验 (I^2 , %)	meta 分析结果	
			HR(95%CI)	P
肝病	NOACs vs. 华法林	0	0.50(0.42,0.59) ^[8,18-21]	<0.05
	亚组:常规剂量 NOACs vs. 华法林	0	0.54(0.42,0.69) ^[18-21]	<0.05
	亚组:低剂量 NOACs vs. 华法林	0	0.46(0.36,0.58) ^[8,18]	<0.05
肝硬化亚组	NOACs vs. 华法林	0	0.56(0.33,0.96) ^[8,18-19]	0.03

3 讨 论

本研究系统性评价了 NOACs 在 AF 合并肝病(包括肝硬化)患者中的有效性和安全性,结果显示,NOACs 在降低全因死亡率、缺血性脑卒中发生率、大出血发生率和颅内出血发生率方面优于华法林。食管静脉曲张出血是肝硬化患者最常见的并发症。随机对照研究显示,与华法林组比较,NOACs 组患者胃肠道出血风险有增加的趋势^[5]。而目前的分析结果提示,与华法林治疗的患者比较,NOACs 对消化道出血无显著影响。虽然这种有利结果很难解释,可能依赖于 NOACs 降低门静脉血栓形成从而不增加胃肠道出血的风险^[24],也有可能是因为本研究纳入研究的数量较少造成。

肝病可能会通过细胞色素 P450 (CYP1A2、CYP2C9 和 CYP3A4)影响华法林等药物的代谢和清除^[25],而 NOACs 大多不受细胞色素 P450 的影响(利伐沙班除外,其 66%通过细胞色素 P450 代谢)^[7]。与无肝病患者比较,有肝病患者的华法林治疗范围内的平均时间(TTR)较短且出血率较高^[26]。此外,华法林的抗凝作用因为国际标准化比值(international normalized ratio,INR)的增加在肝病患者中很难监测^[27]。有文献报道,使用 NOACs 抗凝的 AF 患者,生活质量评分高于使用华法林的患者,可能与华法林的治疗范围时间较窄,需要经常进行 INR 监测和剂量调整有关^[28]。并且许多药物和食物与华法林有相互作用,使其难以维持在治疗范围时间^[29]。因此,在 AF 合并肝病患者中,由于 NOACs 的药代动力学特性(对肝脏代谢和清除的依赖性较低,半衰期较短)和患者更好的生活质量需求,NOACs 比华法林更受青睐。1 篇系统综述^[30]评价了 NOACs 治疗肝硬化合并静脉血栓栓塞、内脏静脉血栓或 AF 的患者的安全性和有效性。研究结果显示,服用 NOACs 的患者发生大出血事件的风险为 4%~15%,服用维生素 K 拮抗剂(VKAs)和低分子肝素的患者发生大出血事件的风险为 7%~28%。因此,该研究得出结论,NOACs 可能是肝硬化患者治疗静脉血栓、内脏静脉血栓或 AF 的一种可行的选择。其他 2 项 meta 分析研究表明,在 AF 合并肝病患者中,口服 NOACs 与服用华法林比较,口服 NOACs 的患者全因死亡率、颅内出血、脑卒中和系统栓塞发生风险较低^[31-32],表明在治疗血

栓栓塞事件风险较高的 AF 合并肝病的患者中,NOACs 与 VKAs 一样有效和安全。

本项研究也存在一定的局限性:(1)虽然本研究纳入了大规模研究,增加了患者数量^[8,18],但小规模研究可能会引入偏倚;(2)目前来自随机对照试验的证据有限,研究主要为回顾性观察性研究,这些研究不可避免地引入了选择偏倚和混杂偏倚;(3)纳入的研究对肝病的定义并不一致;(4)纳入的文献均未提供华法林的治疗范围时间和 INR 指标,无法确定使用华法林的患者 INR 控制质量;(5)SERPER 等^[23]研究中有很大比例患者肝功能分级为 Child-Pugh A 和 B,需要进一步研究来评估 NOACs 在肝功能分级为 Child-Pugh C 患者中的安全性和有效性。此外,虽然多项研究报道了 CHA₂DS₂-VASc^[8,18-20,22-23]评分,但这些研究未分层。因此,无法对 CHA₂DS₂-VASc 的不同评分进行亚组分析;(6)缺乏与质子泵抑制剂和非甾体抗炎药使用相关的具体数据。这些因素直接影响口服抗凝药物的安全终点。

比较之前发表的 meta 分析^[31-33],本次研究结合目前最新文献报道,将 NOACs 给药剂量和肝硬化患者进行亚组分析,结果显示 NOACs 在降低全因死亡率、缺血性脑卒中、大出血和颅内出血方面优于华法林,但对胃肠道出血无显著影响。AF 合并肝病的患者,NOACs 可能是一种可行的华法林替代治疗选择,因为它有与华法林相似的疗效和潜在的更少的不良反应。然而,本次 meta 分析受到观察性研究和普遍的回顾性研究的限制,样本量相对较小,因此迫切需要高质量的随机对照临床试验以确定这些患者的最佳抗凝治疗方案。

参考文献

- [1] BENJAMIN E J, WOLF P A, D'AGOSTINO R B, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 1998, 98(10): 946-952.
- [2] GO A S, HYLEK E M, PHILLIPS K A, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagula-

- tion and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study[J]. *JAMA*, 2001, 285(18): 2370-2375.
- [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 for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [4] JANUARY C T, WANN L S, CALKINS H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 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 clinical practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1): 104-132.
- [5] RUFF C T, GIUGLIANO R P, BRAUNWALD E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
- [6] KUO L, CHAO T F, LIU C J, et al. Liver Cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6): e005307.
- [7] QAMAR A, VADUGANATHAN M, GREENBERGER N J, et al. Oral anticoagulation in patients with liver disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19): 2162-2175.
- [8] LEE H F, CHAN Y H, CHANG S H, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant and warfarin in cirrhotic patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(5): e011112.
- [9] GORIACKO P, VELTRI K T. Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation[J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100(5): 488-493.
- [10] CHOI J, KIM J, SHIM J H, et al. Risks versus benefits of anticoagulation for atrial fibrillation in cirrhotic patients[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 70(4): 255-262.
- [11] CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M D, YUSUF S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [12] GRANGER C B, ALEXANDER J H, MCMURRAY J J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [13] PATEL M R, MAHAFFEY K W, GARG J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [14] GIUGLIANO R P, RUFF C T, BRAUNWALD E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2093-2104.
- [15] 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.
- [16] LIP G Y H, BANERJEE A, BORIANI G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2018, 154(5): 1121-1201.
- [17] WRITING GROUP M, JANUARY C T, WANN L S, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 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 clinical practice guidelines and the heart rhythm society [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(8): e66-93.
- [18] LEE S R, LEE H J, CHOI E K, et al. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(25): 3295-3308.
- [19] YOO S Y, KIM E, NAM G B, et al. Safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in cirrhotic patients with atrial fibrillation[J]. *Korean J Intern Med*, 2022, 37(3): 555-566.
- [20] PASTORI D, LIP G Y H, FARCOMENI A, et al. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 264: 58-63.

- [21] QAMAR A, ANTMAN E M, RUFF C T, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and history of liver disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(2):179-189.
- [22] WANG C L, WU V C, KUO C F, et al. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with impaired liver function: a retrospective cohort study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(15): e009263.
- [23] SERPER M, WEINBERG E M, COHEN J B, et al. Mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis and atrial fibrillation treated with anticoagulation[J]. *Hepatology*, 2021, 73(1):219-232.
- [24] VILLA E, CAMMA C, MARIETTA M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5):1253-1260.
- [25] HOLFORD N H. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1986, 11(6):483-504.
- [26] EFIRD L M, MISHKIN D S, BERLOWITZ D R, et al. Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014, 7(3):461-467.
- [27] TRIPODI A, CALDWELL S H, HOFFMAN M, et al. Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(2):141-148.
- [28] BALCI K G, BALCI M M, CANPOLAT U, et al. Comparison of health-related quality of life among patients using novel oral anticoagulants or warfarin for non-valvular atrial fibrillation [J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16(7):474-481.
- [29] HOLBROOK A M, PEREIRA J A, LABIRIS R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(10):1095-1106.
- [30] HOOLWERF E W, KRAAIJPOEL N, BULLER H R, et al. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review [J]. *Thromb Res*, 2018, 170:102-108.
- [31] SU T, FU Z, NIE Z, et al. Warfarin compared with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in subjects with liver disease and atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(10):e14585.
- [32] FU Y, ZHU W, ZHOU Y, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(2):139-147.
- [33] VIOLI F, VESTRI A, MENICHELLI D, et al. Direct Oral Anticoagulants in patients with atrial fibrillation and advanced liver disease: an exploratory meta-analysis [J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(7):1034-1040.

(收稿日期:2022-11-26 修回日期:2023-01-22)

(上接第 1057 页)

- arthroplasty: a review of lumbar plexus, femoral, and sciatic nerve blocks [J]. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 2009, 38(8):E129-133.
- [22] MADDALI P, MOISI M, PAGE J, et al. Anatomical complications of epidural anesthesia: A comprehensive review [J]. *Clin Anat*, 2017, 30(3):342-346.
- [23] LIU H, BROWN M, SUN L, et al. Complications and liability related to regional and neuraxial anesthesia [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2019, 33(4):487-497.
- [24] GUAY J, JOHNSON R L, KOPP S. Nerve blocks or no nerve blocks for pain control after elective hip replacement (arthroplasty) surgery in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 10(10):CD011608.
- [25] SHORT A J, BARNETT J J G, GOFELD M, et al. Anatomic study of innervation of the anterior hip capsule: implication for image-guided intervention [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(2):186-192.
- [26] DEL BUONO R, PADUA E, PASCARELLA G, et al. Pericapsular nerve group block: an overview [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2021, 87(4):458-466.

(收稿日期:2022-11-08 修回日期:2023-01-22)