

# 心房颤动合并脑卒中的抗凝策略及综合管理建议（转载）

《中国心血管病研究》杂志编辑委员会

通信作者：姚焰, E-mail: ianyao@263.net.cn; 屈正, E-mail: xxgzz@126.com; 梅举, E-mail: ju\_mei63@126.com; 郭军, E-mail: dr.guojun@163.com; 郑黎晖, E-mail: zhenglihui@263.net

**【摘要】** 心房颤动合并脑卒中患者是再发脑卒中和出血的高危人群, 其抗凝方案的制定是临床诊疗中的难点。本文根据国内外最新临床研究, 参考相关指南, 结合我国国情及临床实践, 对抗凝适应证及方案进行了系统阐述, 并根据现有证据做出推荐, 以期促进和规范心房颤动合并脑卒中患者的抗凝策略和综合管理, 指导临床应用。

**【关键词】** 心房颤动; 脑卒中; 抗凝治疗; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分; HAS-BLED 评分; NIHSS 评分; 口服抗凝药; 华法林

**【文章编号】** 2095-834X (2024)10-07-27

**DOI:** 10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2024.10.002

**本文著录格式:**《中国心血管病研究》杂志编辑委员会. 心房颤动合并脑卒中的抗凝策略及综合管理建议(转载)[J]. 当代介入医学电子杂志, 2024, 1(10): 07-33.

## Anticoagulation strategy and comprehensive management of patients with atrial fibrillation and stroke (reprinted)

Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiovascular Research

Corresponding author: Yao Yan, E-mail: ianyao@263.net.cn; Qu Zheng, E-mail: xxgzz@126.com; Mei Ju,

E-mail: ju\_mei63@126.com; Guo Jun, E-mail: dr.guojun@163.com; Zheng Lihui, E-mail: zhenglihui@263.net

**【Abstract】** Patients with atrial fibrillation and stroke are at an increased risk of recurrent stroke and bleeding events. It is very challenging to make an anticoagulation strategy of this patients in clinical. Based on the latest trials and guidelines, and in the Chinese context and clinical practice, the present consensus comprehensively elaborates the anticoagulant strategy and makes recommendations based on the available evidence aiming to standardize and improve the anticoagulation treatment and comprehensive management of patients with atrial fibrillation and stroke.

**【Keywords】** Atrial fibrillation; Cerebral stroke; Anticoagulant treatment; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score; HAS-BLED score; NIHSS score; Oral anticoagulation; Warfarin

心房颤动(atrialfibrillation, AF, 简称房颤)是临床上最常见的心律失常, 威胁全球 3 300 万人的生命健康安全, 其发病率在全球范围内仍处于不断上升趋势。房颤可引发多种并发症, 其与脑卒中之间的联系已经被广泛的研究。在房颤的疾病状态下, 心房的有效收缩被快速而不规律的颤动所替代, 这不仅降低了心脏的泵血效率, 还可能导致心房内血液动力学的改变, 从而增加了血栓形成的风险。这些血栓一旦脱落, 就可能随着血液循环进入脑血管, 导致缺血性脑卒中, 引起

长期残疾甚至死亡。

鉴于房颤患者发生脑卒中的高风险, 抗凝治疗成为了预防这一严重并发症的重要手段。抗凝药物可以有效减少心房内血栓的形成, 进而减少脑卒中事件的发生。然而, 抗凝治疗可能带来出血等副作用, 特别是在高龄患者或者存在其他出血风险因素的情况下, 这种风险性会成倍的增长, 影响患者的预后。因此, 对于房颤患者抗凝的管理, 特别是在合并脑卒中的疾病状态下, 显得尤为重要。

房颤合并脑卒中的综合管理需心内科、神经内科、神经外科及影像科等多学科共同参与。一些研究显示,急性期脑卒中合并房颤患者早期予以抗凝治疗后出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)风险增加,抵消了抗凝对脑卒中的预防作用,因此,房颤患者发生急性缺血性卒中后抗凝治疗的启动时机一直备受争议。此外,在房颤合并脑卒中的抗凝治疗中,药物选择是一个关键问题。传统的抗凝药物,如华法林,虽然有效,但需要频繁的凝血功能监测,且与其他药物的相互作用可能导致抗凝效果的不稳定。近年来,新一代口服抗凝药的出现为这一治疗领域带来了新的希望。这些药物具有更稳定的抗凝效果,更低的出血风险,以及更少的药物和食物相互作用,因此在临床上得到了广泛的关注和应用。

鉴于房颤合并脑卒中在抗凝治疗管理上的诸多问题,本文旨在全面探讨房颤合脑卒中抗凝药物治疗的多个方面,包括药物的选择、用药的时机、剂量的调整,以及出血风险的防控等。我们将结合最新的临床研究和专家共识,为临床医生提供实用的治疗建议和策略。

## 1 治疗前评估

**1.1 房颤的类型** 房颤是一种室上性快速性心律失常,表现为不协调的心房电活动和无效的心房收缩。依据房颤发作的持续时间,转复并维持窦性心律的难易程度以及治疗策略的选择,将房颤分为首诊房颤、阵发性房颤、持续性房颤、持久性房颤和永久性房颤五种类型。不论房颤的持续时间或相关症状的严重程度,首次确诊的房颤称为首诊房颤。阵发性房颤是指在发病 7 d 内自动终止或通过干预终止的房颤,此类房颤多数持续时间不到 24 h。持续时间超过 7 d 的房颤称为持续性房颤,包括 7 d 后通过药物或电复律终止发作的房颤。当决定采用节律控制策略时,持续时间已超过 1 年的房颤称为持久性房颤。永久性房颤是医生和患者共同决定放弃转复或维持窦性心律的一种房颤类型,持续时间常在 10 年以上,心电图显示近乎直线的极细小 f 波,或心脏磁共振成像显示左心房纤维化面积占左心房面积的 30% 以上<sup>[1-3]</sup>。

其他一些特殊类型的房颤,如瓣膜性房颤(机械瓣置换术后或中、重度二尖瓣狭窄患者合并的房颤)、孤立性房颤(无结构性心脏病或心血管危险因素年轻患者出现的房颤)、慢性房颤,由于具有迷惑性,易与临床概念混淆,故不建议使用<sup>[4]</sup>。

**1.2 脑卒中的类型** 脑卒中常分为出血性脑卒中和缺血性脑卒中两大类。出血性脑卒中主要包括颅内出血和蛛网膜下腔出血。缺血性脑卒中主要由血栓形

成、栓塞或全身性灌注不足所致,依据 TOAST (Trial of Org 10172 in acute stroke treatment) 分类法可分为 5 种亚型:大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小血管闭塞型、其他明确病因型(包括一些少见病因,如夹层动脉瘤、血凝障碍性疾病、血液病等)和病因不明型脑卒中<sup>[5]</sup>。房颤属于心源性栓塞型脑卒中的高危因素,其发生缺血性脑卒中的风险是非房颤患者的 4~5 倍<sup>[6]</sup>。

### 1.3 房颤的辅助检查评估

**1.3.1 实验室检查** 房颤治疗前评估应重点关注血常规、尿便潜血、血电解质、凝血功能、肝肾功能、甲状腺功能、B 型脑钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)或 N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)等。血常规用于评估血象,判断有无贫血。尿便潜血用于判断有无泌尿、消化系统出血情况。肝肾功能、凝血功能是评估房颤患者抗凝治疗中出血风险以及合理用药的重要依据。甲状腺功能亢进症是房颤的重要病因之一,对于无器质性心脏病的年轻房颤患者,应重点筛查甲状腺功能。BNP/NT-proBNP 可作为预测房颤进展程度和心功能情况的重要指标。虽然无心力衰竭(心衰)症状的房颤患者 BNP/NT-proBNP 都可能升高,但不是预测房颤的独立标志物<sup>[7]</sup>。

### 1.3.2 心电图

(1) 体表心电图:用于房颤的诊断:  
① R-R 间期绝对不等;② P 波消失,代之以不规则的、频率 350~600 次/min 的 f 波。f 波的大小与房颤类型、持续时间、病因、左心房大小等有关。判读房颤患者心电图时还应注意有无心肌缺血、心肌肥厚、预激综合征、电解质紊乱、肺栓塞等征象,并评估心室率、QRS 波时限、QT 间期等指标。

(2) 动态心电图:有助于发现短阵房颤及无症状性房颤,并评估房颤负荷。对脑卒中患者行动态心电图检查,房颤的检出并不少见。因此,对于短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或缺血性脑卒中患者,建议至少 72 h 连续的动态心电图检测<sup>[7]</sup>。

**1.3.3 影像学评估** (1) 经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE):房颤患者均应行 TTE 检查以指导治疗。TTE 有助于排查结构性心脏病,评估心功能、左心房血栓风险。通过 TTE 测量左心房大小或体积,有助于指导房颤治疗策略和预后情况。

(2) 经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE):监测左心房及左心耳血栓的敏感性和特异性较高,常用于指导房颤复律和导管消融等治疗。房颤导管消融术前应行 TEE 检查。TEE 还有助于发现血栓形成的高危因素,包括左心房血流速度降低、自发左心房显影、主动脉粥样硬化等。对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≥ 2 分者,如需要进行早期复律而没有规范抗凝治疗 3 周时,须行 TEE 检查,以明确有

无心房或心耳血栓。

(3) 心腔内超声 (intracardiac echocardiography, ICE): 用于指导房间隔穿刺、确定导管具体位置、探测心脏形态学改变等。对于不适合或不能耐受 TEE 而又必须排除心房及心耳血栓的患者,可直接行 ICE 检查。

(4) X线胸片或胸部 CT: 用于评估心脏大小、形态及肺部疾病等,有助于发现与房颤相关的器质性心、肺疾病,也可用于监测服用胺碘酮的房颤患者的肺部状况。

(5) 头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI): 对于存在脑缺血或脑卒中征象的房颤患者,须行头颅 MRI,以明确是否合并脑卒中,并指导近期及远期的抗凝治疗策略。

(6) 左心房和肺静脉 CT 成像: 有助于明确左心房、左心耳和肺静脉的解剖特征,对指导房颤的消融治疗有重要意义。对于 TEE 有困难者,左心房 CT 也可作为明确左心房及左心耳血栓的检查方法。由于左心耳具有死腔样的结构特点,房颤发作时左心耳收缩功能显著减弱甚至消失,血流缓慢,左心房 CT 检查时易出现心耳深部充盈缺损的假阳性诊断,采用延迟相扫描可提高血栓诊断的准确性。

(7) 心脏磁共振成像: 可详细评估左心房的形态和功能,也可用于检查左心房及左心耳血栓。延迟增强 MRI 可用于评估房颤患者心房纤维化程度,预测导管消融术后房颤复发率,但 MRI 指导的针对心房纤维化部位进行消融并不能提高持续性房颤患者的消融成功率。

## 2 风险与效益评估

**2.1 脑卒中风险评估** 房颤是脑卒中的独立危险因素,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分是目前应用最广泛的脑卒中风险评估工具<sup>[8]</sup>,评分标准包括:充血性心衰,1 分;高血压,1 分;年龄 ≥ 75 岁,2 分;糖尿病,1 分;脑卒中,2 分;血管疾病,1 分;年龄 ≥ 65 岁,1 分;女性,1 分<sup>[9]</sup>。观察性研究显示,“女性”不是卒中的独立危险因素<sup>[10-11]</sup>,而是一项危险调节因素,女性 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 1 分和男性 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 0 分的脑卒中发生风险相当,而在除性别外的其他危险因素积分相同时,女性房颤患者的卒中风险高于男性<sup>[12]</sup>。

年龄是脑卒中的重要影响因素。研究显示,年龄超过 50 岁的亚洲房颤患者的脑卒中风险即出现增加趋势<sup>[13]</sup>。年龄 55~59 岁、无其他脑卒中危险因素的亚洲房颤患者与合并一个危险因素患者的脑卒中风险相似<sup>[14]</sup>,而 65~74 岁、无其他脑卒中危险因素的患者与合并 2 个危险因素患者的脑卒中风险相

似,口服抗凝药 (anticoagulants, OAC) 可显著获益<sup>[14]</sup>。

考虑到亚洲房颤患者脑卒中风险增加的年龄阈值更低,本建议采用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-60 评分,将年龄 60~64 岁的患者增加为 1 分,年龄 ≥ 65 岁的患者增加为 2 分,未来再根据新的研究证据决定是否将年龄 55~59 岁列为需抗凝治疗的更低的年龄阈值。推荐 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-60 评分 ≥ 2 分的男性或 ≥ 3 分的女性房颤患者使用 OAC<sup>[15-17]</sup>。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-60 评分为 1 分的男性和 2 分的女性,在权衡预期的脑卒中风险、出血风险和患者的意愿后,也应当考虑使用 OAC<sup>[18-21]</sup>。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-60 评分 0 分的男性或 1 分的女性患者不应以预防卒中为目的使用 OAC<sup>[16,18,20]</sup>。脑卒中的危险因素是动态变化的,研究显示,约 16% 的脑卒中低风险的患者在 1 年后会进展为中高风险人群,故对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-60 评分 0 分的男性或 1 分的女性房颤患者,需应至少每年重新评估一次卒中风险,并及时调整抗凝策略<sup>[22]</sup>。

**2.2 出血风险评估** 在启动抗凝治疗时,应对潜在的出血风险进行充分评估。HAS-BLED 出血评分是应用最广泛的出血风险预测模型<sup>[23]</sup>。HAS-BLED 评分 ≤ 2 分为低出血风险,评分 ≥ 3 分时提示高出血风险。出血评分高的患者仍可从抗凝治疗中显著获益,因此高出血风险评分不能作为使用 OAC 的禁忌<sup>[24-27]</sup>,其意义在于提醒临床医生关注并纠正患者的可改变危险因素,对高出血风险的患者需加强监测和随访。启动抗凝治疗前对出血危险因素的评价至关重要,并且出血风险是动态变化的,在抗凝治疗过程中需定期进行评估<sup>[28]</sup>。出血危险因素可分为可纠正因素、部分可纠正因素和不可纠正因素(表 1),识别和纠正可逆出血危险因素是降低出血风险的重要措施。口服华法林的患者,尽量使国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 控制在治疗范围之内。口服除华法林外 OAC 的患者,根据年龄、肾功能及合并用药情况选择合适的药物剂量。所有患者均应接受与出血有关的自我监测教育。对于消化道出血风险高的患者,特别是需要同时接受阿司匹林或非甾体类抗炎药治疗的人群,联合使用质子泵抑制剂可减少上消化道出血发生<sup>[29]</sup>。抗凝出血评估推荐见(表 2)。

**2.3 卒中严重程度量表评分** 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 是目前国际上最常用量表。该量表基于脑血管支配区,评估脑卒中后的主要临床表现,旨在帮助临床医生客观评价缺血性卒中的严重程度。当在卒中后的前 48 h 内进行评估时,NIHSS 评分已被证明与 3 个月和 1 年的临床结局相关。分数越高表明中风越严重,并且在计算机断层扫描和磁共振成像评估中显示与梗死面积相关。

表 1 抗凝治疗出血危险因素

危险因素分类	示例
不可纠正危险因素	年龄 >65 岁
	既往大出血史
	严重肾功能不全 (透析或肾移植)
	严重肝功能不全 (肝硬化)
	恶性肿瘤
	遗传因素 (如 CYP2C9 基因多态性)
	既往脑卒中、脑小血管病等
	糖尿病
	认知障碍、痴呆
	部分可纠正危险因素
	贫血
	血小板计数减低、功能不良
	肾功能损害 (CrCl < 60 ml/min)
	肝功能损害
	使用 VKA 治疗时的管理质量低
可纠正危险因素	高血压
	联合使用抗血小板药物 / 非甾体抗炎药
	过量饮酒
	OAC 依从性差
	肝素桥接治疗
生物标志物	TTR ≤ 70% (INR 目标值 2.0~3.0)
	OAC 种类和剂量选用不合理
	生长分化因子 -15 升高
	胱抑素 C/CKD-EPI 升高
	高敏肌钙蛋白升高
	vonWillebrand 因子 (及其他凝血因子) 水平低

注: CrCl: 肌酐清除率; VKA: 维生素 K 拮抗剂; OAC: 口服抗凝药; TTR: 目标范围内的时间百分比; CKD-EPI: 慢性肾脏病流行病学合作研究公式。

表 2 抗凝出血风险评估

建议	推荐等级	证据级别
抗凝治疗起始和抗凝过程中应定期评估出血风险, 及时发现并干预可纠正的出血危险因素	I	C
建议使用 HAS-BLED 评分系统评估出血风险, 评分 ≥ 3 分为高出血风险	IIa	C
在无抗凝绝对禁忌证的情况下, 高出血风险不能作为启用 OAC 预防卒中的禁忌证	III	B

该量表共包括 11 个维度, 分别是意识、凝视、视野、面瘫、运动(上肢、下肢)、共济、感觉、语言、构音障碍、忽视症(具体评分见表 3)。满分为 42 分, 包括 0~1 分: 正常或近乎正常; 1~4 分: 轻度脑卒中/小卒中; 5~15 分: 中度脑卒中; 15~20 分: 中-重度脑卒中; 21~42 分: 重度脑卒中。

**2.3.1 适用范围** 全面地评估脑卒中病人的急性期病情严重程度。基线评估可以评估脑卒中严重程度, 治疗后可以定期评估治疗效果。基线评估 >16 分的患者很有可能死亡, 而 <6 分的很有可能恢复良好; 每增加 1 分, 预后良好的可能性降低 17%。NIHSS 评分可以预测脑卒中 7 d 和 90 d 的临床预后, 进而指导患者制订长期康复及护理计划。

**2.3.2 评分原则** ①按照评分表逐项评分, 根据患者

的第一反应评分, 一旦评分后切忌改动;

②在任何项目上对评分均依指示进行, 如无说明, 切忌辅导;

③有的项目只有绝对存在才能打分;

④即使存在矛盾, 评分所记应为患者实际所做, 而非评估者认为患者可做的;

⑤评分需快, 患者得分应在检查后立即记录, 评估事件一般不超过 10 min。

**2.4 不足之处** 尽管 NIHSS 得到广泛应用, 但它也存在一些问题。①NIHSS 对后循环脑卒中不敏感, 后循环脑卒中患者多表现头痛、眩晕、恶心及躯干共济失调症状, 这些项目常被 NIHSS 漏掉, 可导致重型后循环脑卒中患者的 NIHSS 得分为 0 分<sup>[2,30]</sup>。②NIHSS 的某些项目信度受到质疑, 表现出较低的测量者之间的一致性。其中面神经麻痹、共济失调、意识水平、构音障碍和凝视项目的信度较差, 会出现不同测评者因对评分理解的差异而影响评分结果的一致性, 不利于病情的交流和治疗方案的选择。③NIHSS 评分偏向于左半球, 相同的梗死体积, 左半球梗死的 NIHSS 评分会大于右半球, NIHSS 会低估右半球脑卒中的严重程度<sup>[31]</sup>。研究发现, 左侧脑卒中患者 NIHSS 得分比右侧的得分平均值高 4 分<sup>[32]</sup>。④NIHSS 可能不适用于脑小血管病, 缺少对常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病 (CADASIL) 的常见症状如认知减退及步态异常评价的项目, 美国一项研究显示, NIHSS 评分不能反映 CADASIL 慢性、弥漫性小血管病变引起的神经功能缺损和临床严重程度。但 NIHSS 仍作为目前最为公认的可靠、有效、敏感的神经功能评价量表, 仍将继续被广泛地使用, NIHSS 评分条目及结果(表 3)。

### 3 房颤合并脑卒中抗凝治疗方案

#### 3.1 抗凝治疗时机的选择

**3.1.1 房颤伴缺血性脑卒中** 急性缺血性脑卒中的房颤患者, 急性期治疗策略应注意卒中中再发与出血转化的高风险<sup>[6]</sup>。对于发病 24 h 内的大血管闭塞脑卒中患者, 除外脑出血后, 推荐进行机械取栓<sup>[3]</sup>。时间窗内 (<4.5 h) 且符合溶栓适应证的患者, 如服用华法林, INR < 1.7 时可进行溶栓治疗。INR > 1.7 不应静脉溶栓<sup>[5,33]</sup>。对于正在服用除华法林外口服抗凝药 (OACs) 治疗的房颤患者, 如果发生急性缺血性脑卒中, 末次服用药物后 48 h 内不进行溶栓治疗。研究显示, 如肾功能正常, 最后一次使用药物 ≥ 48 h 的患者进行溶栓是安全的<sup>[34]</sup>。对于使用除华法林外其他 OACs 复发性缺血性脑卒中患者, 如果使用达比加群酯并且有依达赛珠单抗, 部分患者可以在达比加群酯抗凝作用逆转后进行溶栓治疗<sup>[35-36]</sup>。如果使用 Xa 因子抑制

表 3 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)

项目	评分标准得分
1a. 意识水平: 即使不能全面评价(如气管插管、语言障碍、气管创伤及绷带包扎等), 检查者也必须选择 1 个反应。只在患者对有害刺激无反应时(不是反射) 才能记录 3 分。	0= 清醒, 反应灵敏 1= 嗜睡, 轻微刺激能唤醒, 可回答问题, 执行指令 2= 昏睡或反应迟钝, 需反复刺激、强烈或疼痛刺激才有非刻板的反应 3= 昏迷, 仅有反射性活动或自发性反应或完全无反应、软瘫、无反射
1b. 意识水平提问: 月份及年龄。仅对初次回答评分。失语和昏迷者不能理解问题记 2 分, 因 气管插管、气管创伤、严重构音障碍、语言障碍或其他任何原因不能完 成者(非失语所致)记 1 分。可书面回答。	0= 两项均正确 1= 一项正确 2= 两项均不正确
1c. 意识水平指令: 睁闭眼; 非瘫痪侧握拳松开。仅对最初反应评分, 有明确努力但未完成的 也给分。若对指令无反应, 用动作示意, 然后记录评分。对创伤、截肢 或其他生理缺陷者, 应予适当的指令。	0= 两项均正确 1= 一项正确 2= 两项均不正确
2. 凝视: 只测试水平眼球运动。对随意或反射性眼球运动记分。若眼球偏斜能被随 意或反射性活动纠正, 记 1 分。若为孤立的周围性眼肌麻痹记 1 分。对 失语者, 凝视是可以测试的, 与患者建立目光接触, 然后从一侧向另一 侧走动, 偶尔能发现部分性凝视麻痹。对眼球创伤、绷带包扎、盲人或 有其他视力、视野障碍者, 由检查者选择一种反射性运动来测试。	0= 正常 1= 部分 1= 部分凝视麻痹(单眼或双眼凝视异常, 但无强迫凝视或完全凝视麻痹) 2= 强迫凝视或完全凝视麻痹(不能被头眼反射克服)
3. 视野: 用手指或者视威胁法检测上、下象限视野。若能看到侧面的手指, 记录正常, 若单眼盲或眼球摘除, 检查另一只眼。明确的非对称盲(包括象限盲), 记 1 分。若濒临死亡记 1 分, 若全盲(任何原因)记 3 分。此时行双侧 视威胁检查, 若病人有单侧视觉忽视, 用于回答问题 11, 记 1 分。	0= 无视野缺损 1= 部分偏盲 2= 完全偏盲 3= 双侧偏盲(包括皮质盲)
4. 面瘫: 言语指令或动作示意, 要求病人示齿、扬眉和闭眼。对反应差或不能理解 的病人, 有面部创伤/绷带、经口气管插管、胶带或其他物理障碍影响面 部检查时, 应尽可能移至可评估状态。	0= 正常 1= 轻微(微笑时鼻唇沟变平、不对称) 2= 部分(下面部完全或几乎完全瘫痪; 中枢性面瘫) 3= 完全(单或双侧瘫痪, 上下面部缺乏运动; 周围性面瘫)
5、6. 上下肢运动: 置肢体于合适的位置: 坐位时上肢平举 90°, 仰卧时上抬 45°, 掌心向下, 下肢卧位太高 30°, 若上肢在 10 秒内, 下肢在 5 秒内下落, 记 1-4 分。 对失语者用语言或动作引导, 不用伤害性刺激。依次检查每个肢体, 从 非瘫痪侧上肢开始。	0= 无运动 1= 能抬起但不能坚持 10 秒, 下落时不撞击床或其他支持物 2= 试图抵抗重力; 但不能维持坐位 90° 或仰位 45° 3= 不能抵抗重力; 肢体快速下落 4= 无运动 9= 截肢或关节融合, 解释: 5a 左上肢; 5b 右上肢 (5a=4, 5b=4); 6a 左上 肢; 6b 右上肢 (6a=4, 6b=4)
7. 肢体共济失调: 目的是发现单侧小脑病变。检查时睁眼, 若有视力障碍, 应确保检查在无 受损的视野中进行。进行双侧指鼻试验和跟膝胫试验。共济失调与无力 明显不成比例时记分。若患者不能理解或肢体瘫痪不记分。盲人用伸展 的上肢摸鼻。若为截肢或关节融合记 9 分, 并解释。	0= 无共济失调 1= 一个肢体有 2= 两个或两个以上肢体有 9= 截肢或关节融合, 解释:
8. 感觉: 检查针刺的感觉和表情, 或意识障碍及失语者对伤害性刺激的躲避。只对 与脑卒中有关的感觉缺失评分。偏身感觉丧失者需要精确检查, 应测试 身体多处: 上肢(不包括手)、下肢、躯干、面部, 确定有无偏身感觉 缺失。严重或完全的感觉缺失记 2 分。昏睡和失语者记 1 或 0 分。脑干 卒中双侧感觉缺失记 2 分。无反应或四肢瘫痪者记 2 分。昏迷者(1a=3) 记 2 分。	0= 正常 1= 轻-中度感觉障碍, (患者感觉针刺不尖锐或迟钝, 或针刺感缺失但有 触觉) 2= 重度-完全感觉缺失(面、上肢、下肢无触觉)
9. 语言: 命名、阅读测试。若视觉缺损干扰测试, 可让患者识别放在手上的物品, 重复和发音。气管插管者手写回答。昏迷者记 3 分。给恍惚或不合作者 选择一个记分, 但 3 分仅给不能说话且不能执行任何指令者。	0= 正常 1= 轻-中度失语: 流利程度和理解能力部分下降, 但表达无明显受限 2= 严重失语, 交流是通过患者破碎的语言表达, 听者须推理、询问、猜测, 交流困难 3= 不能说话或者完全失语, 无言或听力理解能力
10. 构音障碍: 读或重复表上的单词。若有严重的失语, 评估自发语言时发音的清晰度。 若因气管插管或其他物理障碍不能讲话时, 记 9 分, 同时注明原因。不要 告诉患者为什么做测试。	0= 正常 1= 轻-中度, 至少有些发音不清, 虽有困难但能被理解 2= 言语不清, 不能被理解, 但无失语或与失语不成比例, 或失音 9= 气管插管或其他物理障碍, 解释:
11. 忽视: 若患者有严重视觉缺失影响双侧视觉, 可给予双侧同时检查, 皮肤触觉检 查正常, 记为正常。若失语, 但确实表现为对双侧的注意, 记分正常。 视空间忽视或疾病失认也可被做为异常的证据。	0= 正常 1= 视、触、听、空间觉或个人的忽视; 或对一种感觉的双侧同时刺激忽视 2= 严重的偏侧忽视或一种以上的偏侧忽视; 不认识自己的手; 只能对一侧 空间定位
总分	该表总分 42 分, 对于最重的患者, 因协调运动不配合检查记 0 分, 故最高 分只有 40 分。昏迷最低 35 分。

剂,且肾功能正常的患者,末次用药在 24~48 h 内,或服  
药后 4 h 以上测量的抗 Xa 因子血浆水平 <30 ng/ml,则  
部分患者可以给予溶栓治疗<sup>[37-38]</sup>。

大多数伴房颤的出血性脑卒中患者,可根据  
梗死灶大小、NIHSS 评分、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASCe 评分和  
HASBLED 评分选择性地应用 OACs 治疗。轻-中型脑

卒中(NIHSS评分<15分),低出血风险者在发病2~14d内启动;重型卒中(NIHSS评分≥15分),高出血风险者则延至14d后启动<sup>[39-41]</sup>(图1)。

在口服抗凝药物的基础上,仍然发生血栓事件的患者,在排除明确脑血管狭窄相关卒中后,可考虑行左心耳封堵术<sup>[42]</sup>。继续口服抗凝药物对于有缺血性脑卒中的患者仍然是安全和有效的,然而对于口服抗凝药物后发生血栓事件的房颤患者,最合适的二级预防策略仍然不清楚<sup>[43-44]</sup>。对于抗凝基础上仍然发生缺血性脑卒中的房颤患者,更换抗凝药物与继续口服之前抗凝药物相比并未降低患者再次发生血栓事件的风险<sup>[40]</sup>。对于该类患者还可以考虑在抗凝的基础上增加抗血小板治疗,但尚缺乏对该类患者的大型前瞻性临床研究。

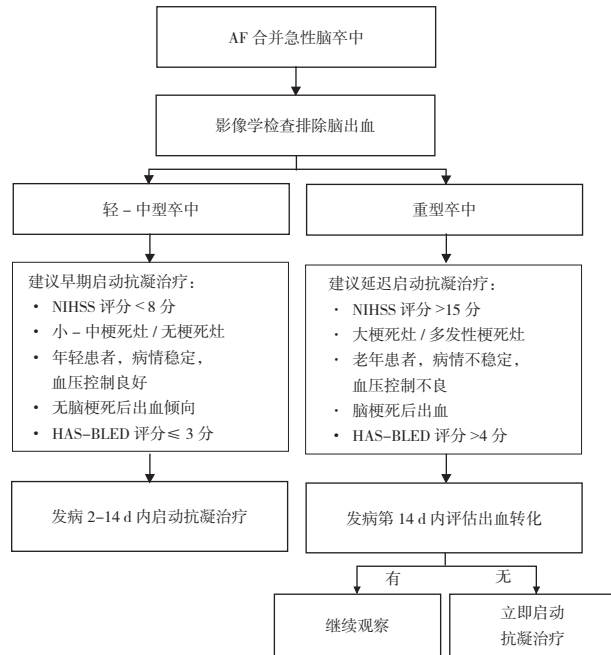


图1 心房颤动相关急性脑卒中抗凝治疗

注:小(灶)梗死:病变直径≤1.5cm;中(灶)梗死:病变≤1/3动脉(大脑前动脉、大脑中动脉或大脑后动脉)供血区域;大(灶)梗死/多发梗死灶:前循环病变累及整个动脉(如大脑中动脉)供血区或>1/3大脑半球,或>1个动脉供血区域;或后循环病变(脑干或小脑)直径≥1.5cm。

**3.1.2 房颤伴出血性脑卒中** 出血性脑卒中急性期,在出血控制前为抗凝治疗禁忌。是否启动抗凝治疗需基于出血的病因和程度等,由多学科团队(包括神经科医师)共同商议,仔细评估风险和益处后考虑OACs。荟萃分析显示,合并非创伤性颅内出血后的房颤患者继续接受OACs治疗可降低血栓栓塞风险和全因死亡,颅内再出血风险未显著增加;与华法林相比,其他OACs可更有效地降低血栓栓塞事件和再发颅内出血风险。因此,非创伤性颅内出血房颤患者重启抗凝治疗时应优先选择除华法林外其他OACs,特别是有特异性拮抗剂的OACs<sup>[45-46]</sup>。颅内出血后重启抗凝治疗的最佳时间尚不明确,目前建议至少在4周内

不应重启抗凝。研究显示,颅内出血后7~8周重启抗凝获益最大<sup>[47]</sup>。同样,癌症的血栓预防可能需要一个多学科团队来平衡减少卒中和严重出血,这可能取决于癌症类型、部位、分期、抗癌治疗等。对在存在特定危险因素的情况,如多发的颅内微出血,存在无法逆转或治疗的出血原因、高龄、抗凝暂停期间的出血、OACs常规量或低剂量时的出血、未控制的高血压、长期酒精摄入及PCI后双联抗血小板治疗等情况,一般倾向不重启抗凝<sup>[48]</sup>。脑出血(intracranial hemorrhage, ICH)后重新启用OACs的研究数据有限。一项纳入了8项队列研究共5306例抗凝相关ICH患者的荟萃分析提示,重启抗凝治疗并未增加脑出血复发的风险。有颅内出血病史的患者,应根据预防卒中的获益和复发性ICH的风险,个体化启动口服抗凝治疗,首选非华法林OACs。对于颅内出血复发风险高的患者,如无可纠正的病因,可考虑左心耳封堵(left atrial appendage closure, LAAC)。对于高卒中风险的患者,在出血纠正并祛除病因后,应考虑尽早重启抗凝治疗。缺血性脑卒中风险高而复发性ICH风险低的患者,可在ICH后2周开始使用OACs。消化道出血停止后尽快重新使用OACs,可加用与胃肠道出血不相关的阿哌沙班或达比加群酯110mg,每日2次。应用大剂量维生素K<sub>1</sub>后如需重新应用华法林,应给予低分子肝素或普通肝素桥接,直至恢复华法林治疗后INR达标<sup>[38,49-50]</sup>。

**3.2 重启抗凝治疗的时机** 急性缺血性脑卒发生后再次发生卒中的风险高,同时由于脑卒中相关的血脑屏障破坏会增加继发性出血转化的风险,开始或重启OACs的时间必须充分权衡。急性缺血性脑卒中患者不推荐极早期(<48h)应用肝素、低分子肝素抗凝<sup>[51]</sup>。卒中二级预防优选OACs,急性缺血性脑卒中后推荐启用OACs,基于“1-3-6-12天原则”,TIA患者发病1d后应用,轻度脑卒中患者(NIHSS评分<8分)3d后应用,中度脑卒中患者(NIHSS评分8~16分)5~7d后应用,严重脑卒中患者(NIHSS评分>16分)12~14d后应用<sup>[52]</sup>。

**3.3 抗凝药物种类和剂量** 大型国际对照研究结果显示,除华法林外其他OACs在房颤患者中预防血栓栓塞疗效并不劣于华法林,同时降低了颅内出血风险及致死性出血风险<sup>[2]</sup>。除华法林外其他OACs无需桥接治疗,药效动力学稳定,能够保护AIS后神经血管单位且不影响凝血级联反应中VII因子或组织因子-VIIa复合体的血浆浓度<sup>[53]</sup>。种族背景、抗凝治疗目标范围内时间(time in therapeutic range, TTR)较低、既往脑卒中比例高、较低的肌酐清除率等多个因素增加了亚洲人群抗凝治疗期间缺血性脑卒中及颅内出血风险<sup>[54-55]</sup>,而除华法林外其他OACs相较华法林

显著减少了亚洲人群出血风险或合并出血事件的绝对值。因此除华法林外其他 OACs 可能是房颤合并卒中中亚洲患者的最优选择。

一项研究的荟萃分析中发现,房颤患者服用非标签低剂量 OACs 并不会减少出血并发症,反而增加了全因死亡风险<sup>[56]</sup>。由于临床实践的复杂性,房颤合并卒中,尤其是急性卒中患者使用 OACs 时往往需要考虑年龄、体重、卒中严重程度、肝肾功能及药物相互作用等多个因素。尽管非标签低剂量 OACs 在房颤合并急性卒中亚洲患者中的疗效尚不明确,出于减少出血并发症及增加依从性等考虑,临床实践中广泛使用了标签外低剂量抗凝治疗。利伐沙班是一类 Xa 因子抑制剂,因便于调整剂量且可经鼻饲使用,在合并吞咽功能障碍及重症急性卒中患者的临床实践中应用广泛。一项基于真实世界数据的 Meta 分析显示,亚洲房颤患者使用低剂量利伐沙班相较于华法林仍可显著降低血栓栓塞、主要出血事件及全因死亡风险<sup>[37]</sup>。基于日本房颤患者的药代动力学模型,日本已批准用于非瓣膜性房颤患者使用 15 mg 和 10 mg 的特殊剂量利伐沙班以降低卒中及系统性栓塞风险<sup>[57]</sup>。而目前尚缺乏针对中国房颤合并急性卒中患者接受低剂量利伐沙班作为卒中二级预防的高质量研究。

## 4 抗凝治疗监测

### 4.1 凝血指标的监测

**4.1.1 常用凝血检测指标** 激活凝血时间(ACT)、活化部分凝血活酶时间(aPTT)是内源性凝血途径的常用检测手段,临床最常用的肝素活性监测手段。通常 ACT 不如 aPTT 敏感,ACT 仅在某一因子活性降低 95% 能检测出(低于正常活性 5%),aPTT 能在某一因子活性降低 70% 以上检测出(低于正常活性 30%)。ACT 检测结果受血小板计数、功能及血液稀释影响(延长),aPTT 不受血小板计数影响。ACT 检测须采用新鲜全血、仅能患者床旁进行,aPTT 可以用新鲜全血,也可以用枸橼酸化全血进行中心化实验室检测。

血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT),在被检血浆中加入  $\text{Ca}^{2+}$  和组织因子或组织凝血活酶,观测血浆的凝固时间,是检测外源性凝血途径的常用的手段。临床主要用于华法林口服、肝功能受损及维生素 K 相关凝血功能的监测。PT 检测反映凝血因子 I(纤维蛋白原)、II(凝血酶原)、V、VII 和 X 的功能。为减少不同批次 PT 检测试剂的结果差异,目前多用国际正常化指数  $\text{INR} = (\text{PT}_{\text{test}}/\text{PT}_{\text{normal}}) \text{ISI}$ 。

凝血酶时间(thrombin time, TT),测定在受检血浆中加入“标准化”凝血酶溶液,到开始出现纤维蛋白丝所需的时间。TT 也叫做凝血酶凝血时间(thrombin

clotting time, TCT),主要用于判断纤维蛋白溶解(溶栓)治疗疗效<sup>[58]</sup>。

**4.1.2 华法林抗凝治疗的监测** 华法林作为预防房颤卒中临床应用时间最长的口服抗凝药,其临床疗效与安全性取决于精准的剂量调整下的高质量 INR。达到同一 INR 水平,不同种族对华法林的耐受剂量明显不同,主要遗传因素包括:①华法林相关的药物基因多态性。②华法林的先天性抵抗。③凝血因子的基因突变<sup>[59]</sup>。

西方国家的多项研究认为,治疗房颤患者的最佳目标 INR 范围为 2~3。也有 2 项来自西方国家的前瞻性随机研究发现 INR 值稍微降低对非风湿性房颤患者同样可行。亚洲人群,包括中国人群的研究提示较低 INR 目标,如 1.8~2.5 与较低的出血风险相关,同时抗栓疗效相当<sup>[60]</sup>。在日本非瓣膜性房颤患者中,推荐 INR 值在 1.6~2.6 之间为预防栓塞事件和主要出血事件的最佳值<sup>[60]</sup>。

在接受华法林治疗的中国患者中,较低的 INR 值也被认为是预防栓塞和出血事件的最佳选择<sup>[61]</sup>。来自中国的 2 项研究表明,在中国非瓣膜性房颤患者中,INR 略低于 2.0(1.5/1.6~2)可有效预防栓塞事件<sup>[62-63]</sup>。然而,东亚人群接受华法林治疗的 INR 水平波动较大,可能是导致东亚人群华法林疗效及安全性较差的原因之一。目前,东亚人群采用较低的 INR 目标值尚缺少充分的证据。

**4.1.3 除华法林外其他 OACs 监测** 在日常临床实践中,使用除华法林外其他 OACs 无需常规检测凝血功能,多项比较除华法林外其他 OACs 和 VKA 的 RCT 研究也均未依据药物血浆浓度进行剂量调整。只在少数特殊情况下需评估除华法林外其他 OACs 的血药浓度或抗凝效应:如并发出血或血栓栓塞并发症;需要紧急手术或某些择期手术;疑似用药过量;极端体重,肝、肾功能严重受损及有潜在多重药物相互作用的某些需要长期照护的患者。

(1)直接凝血酶抑制剂(达比加群):达比加群血药浓度和 aPTT 呈曲线相关,但不同 aPTT 试剂敏感性差异较大。aPTT 可以定性评估达比加群的血药浓度和抗凝活性,可用于紧急情况下测定达比加群的相对抗凝活性。正常 aPTT 可除外有临床意义的达比加群抗凝活性;服用达比加群后 aPTT 超过正常上限 2 倍提示出血风险增加。正常 TT 提示达比加群血药浓度明确药物浓度低于临床治疗水平。在临床治疗浓度下达比加群对 PT 和 INR 没有影响。

(2)达比加群特异性监测:稀释凝血酶时间(diluted thrombin time, dTT)可以检测准确评价达比加群抗凝活性。蝰蛇毒凝血时间(ectarin clotting time, ECT)或蝰蛇毒显色检验(ectarin chromogenic assay,

ECA)也是直接测定DTI活性的方法。达比加群口服2次/d,药物谷浓度(下次服药前)ECT升高超过3倍提示出血风险升高<sup>[64-65]</sup>。

(3) X a因子抑制剂:阿哌沙班、依多沙班和利伐沙班对PT的影响高度依赖于所使用的PT检测试剂,仅可作定性评价,而不能精确测量抗凝活性。在服用利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班峰浓度时,PT可延长、多变、与出血风险关系未知。采用敏感试剂,正常PT可除外药物过量所致的利伐沙班、艾多沙班抗凝活性,但不能除外正常治疗剂量的利伐沙班、艾多沙班抗凝活性。利伐沙班不延长TT。X a因子抑制剂特异性检验:抗X a活性检测,采用利伐沙班校准剂,而非外源性抗凝血酶,可用于测定药物浓度<sup>[66-67]</sup>。

总之,常规凝血试验(aPTT、ACT、PT)通常不能准确评估除华法林外其他OACs的抗凝活性或提供是否继续治疗的信息。高效液相色谱仪测定除华法林外其他OACs血药浓度,通常只限于临床科研。多项研究证实,通过dTT,ECT,ECA,抗X a活性等定量检测除华法林外其他OACs的抗凝活性、血药浓度线性相关,只是目前尚非国内大多数医院常规可用。aPTT可用于达比加群抗凝活性的定性评价;PT可用于X a抑制剂阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班定性评价;口服除华法林外其他OACs患者无须监测INR(表4)。

表4 房颤患者预防卒中除华法林外其他OACs治疗血药浓度与凝血监测

	达比加群	利伐沙班	艾多沙班	阿哌沙班
房颤抗凝患者血浆NOACs的预期血药浓度(ng/ml)				
峰浓度	52~383	178~343	101~288	69~321
谷浓度	28~215	12~137	12~43	34~230
NOACs对常规凝血监测的影响				
PT	峰浓度时轻度延长;过量时延长	治疗浓度时延长;正常值不排除药物谷浓度	治疗浓度时延长;正常值不排除药物谷浓度	峰浓度时轻度延长
aPTT	延长或明显延长;正常值可除外药物过量,但不除外治疗水平	峰浓度时轻度延长	峰浓度时轻度延长	峰浓度时轻度延长
ACT	延长;变化同aPTT	轻度延长	轻度延长	轻度延长
TT	显著延长;正常值提示没有达比加群抗凝活性	—	—	—

#### 4.2 血液生化指标的监测

4.2.1 肾功能的监测 除华法林外其他OACs药物清除主要依赖肾脏:达比加群(80%)>艾多沙班(50%)>利伐沙班(35%)>阿派沙班(27%)。应根据肌酐清除率调整OACs剂量,肌酐清除率<15~30 ml/min不建议使用除华法林外其他OACs<sup>[68]</sup>。建议每年至少监测一次肾功能,肌酐不稳定时每1月监测一次。不同肌酐清除率OACs用法用量推荐(表5)。

4.2.2 肝功能的监测 肝功能不全时则需根据Child-

Pugh评分而定,并根据肝功能情况选择抗凝治疗方案(表6、表7)<sup>[55]</sup>。

表5 不同肌酐清除率OACs用法用量

CCr	达比加群	利伐沙班	艾多沙班	阿哌沙班
50%以上	110~150 mg, bid	20 mg	60 mg	2.5~5 mg, bid
30~50%	110~150 mg, bid	15 mg	30 mg	2.5~5 mg, bid
15~30%	不建议	15 mg	30 mg	2.5 mg, bid
<15%	不建议	不建议	不建议	不建议

表6 肝功能Child-Pugh评分

	1分	2分	3分
肝性脑病	无	1~2级	3~4级
腹水	无	少量	≥中量
胆红素	<2 mg/dL	2~3 mg/dL	>3 mg/dL
	<34 umol/L	34~50 umol/L	>50 umol/L
白蛋白	>3.5 g/dL	2.8~3.5 g/dL	<2.8 g/dL
	>35 g/L	28~35 g/L	<28 g/L
INR	<1.7	1.71~2.30	>2.30

表7 Child-Pugh评分及OACs选择推荐

	<7分	7~9分	>9分
达比加群	正常剂量	谨慎使用	不建议
利伐沙班	正常剂量	不建议	不建议
艾多沙班	正常剂量	谨慎使用	不建议
阿哌沙班	正常剂量	谨慎使用	不建议

#### 4.3 临床症状及并发症的监测

4.3.1 出血的监测 抗凝治疗须密切关注患者出血风险及相关临床症状,包括皮肤黏膜出血,气道出血,口腔、消化道出血,泌尿道生殖道出血,胸腔、腹腔内出血、腹膜后出血,颅内出血等。接受抗凝剂的患者中约有2%~4%会出现大出血并需要干预。与华法林相比,其他OACs引起的颅内出血和危及生命的出血更少,而且治疗下经历大出血(特别是颅内)的患者也比华法林治疗下出血的患者有更好的预后<sup>[69]</sup>。在最后一次服用抗凝剂后6~8 h内可给予活性炭<sup>[70]</sup>。

当使用抗凝药物时发生出血:询问抗凝剂种类、剂量和最后摄入时间;询问联合用药情况(包括未控制的高血压、过量饮酒、抗血小板治疗、非甾体抗炎药、糖皮质激素等);抽血测定肌酐(清除率)、肝功能、血常规;快速凝血评估,包括血浆药物水平。

若为轻度出血:延迟或停止下一次剂量;重新考虑合并用药;重新考虑抗凝药物的选择和剂量。若为非危及生命的大出血:机械压迫;消化道出血的内镜下止血;手术止血;补液,输红细胞、血小板等;考虑使用凝血制剂;导致出血的因素、合并症的治疗;对于达比加群,可考虑伊达赛珠单抗/血液透析(无伊达赛珠单抗克隆抗体时)。危及生命或关键部位出:对于华法林,使用维生素K;使用对于达比加群,使用伊达赛珠单抗;对于F X a抑制剂,使用Andexanetalpha<sup>[71-73]</sup>。

出血控制后:权衡患者抗凝治疗的风险和益处;



评估再次出血的风险;评估可改变的出血危险因素;核实抗凝剂的正确选择和剂量;在没有绝对禁忌证的情况下考虑重新启动抗凝治疗。

**4.3.2 脑卒中的监测** 在接受除华法林外其他 OACs 治疗的 AF 患者中,缺血性中风的发生率为每年 1%~2%。尽管口服抗凝药物的治疗依从性良好,但仍可能发生中风,且血浆药物浓度可能与中风严重程度(如服用 VKA 的患者的 INR 情况)和大血管闭塞相关。研究表明,与未接受抗凝治疗的房颤合并脑卒中患者相比,缺血性脑卒中发作时给予适当剂量的除华法林外其他 OACs 将获得较轻的病情和更佳预后<sup>[70]</sup>。

在通过影像(CT 或 MRI)排除颅内出血或继发性出血性转化并考虑影像大小后,TIA 患者可以继续使用 OACs 或第 2 d 开始。如果预计梗塞面积不会显著增加的轻度中风患者,并且无出血性转化的风险,则可以在 3 d 以后开始。对于中度脑卒中患者,抗凝治疗可在 > 6~8 d 后开始,而对于重度脑卒中患者,则可在 > 12~14 d 后开始<sup>[72]</sup>。

## 5 药物的应用管理

房颤合并脑卒中患者使用口服抗凝药物治疗期间,需要仔细考虑药物间的相互作用(drug-drug interaction, DDIs)。尤其是华法林,其与多种食物药物之间存在相互干扰。直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulant, DOAC)相较于华法林药物相互作用较少,但医生在开具 DOAC 处方时仍需要考虑伴随药物的药代动力学相互作用。对于房颤合并卒中患者,在使用口服抗凝药物过程中很有可能需要与其他抗血小板药物或抗心律失常药物联合使用,它们之间相互作用就可能发生抗凝不足或是抗凝过量的风险。华法林治疗期间患者的 DDI 可以通过国际标准化比值(INR)的偏差轻松检测。相反,DOAC 的抗凝作用不能通过常规实验室测试来测量。液相色谱-质谱法是测量 DOAC 的金标准,但其可用性有限<sup>[65]</sup>。因此,DOAC 对 DDIs 的评估主要基于出血或栓塞事件,很少基于血浆 DOAC 水平或因子 Xa 活性的测量值<sup>[74-76]</sup>。

### 5.1 药物相互作用

**5.1.1 华法林的药效学和药代动力学** 华法林是一种维生素 K 环氧化物还原酶抑制剂,通过抑制维生素 K 的合成来发挥其抗凝作用,维生素 K 是激活凝血级联反应的关键成分所必需的<sup>[93]</sup>。目前临床使用的华法林是 2 种活性立体异构体的外消旋混合物:由 CYP2C9 酶代谢的 S-对映异构体的效力约为 R 对映异构体的 5 倍,R-对映异构体主要由 CYP3A4 代谢,但有 CYP1A1、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C18 和 CYP2C19 的贡献<sup>[77]</sup>。华法林几乎通过肝脏代谢完

全消除,消除半衰期为 35 h<sup>[78]</sup>。它与具有抗凝作用的血浆蛋白高度结合,在华法林血浆浓度达到稳定状态后约 3 d 稳定下来<sup>[79]</sup>。

**5.1.2 华法林与其他药物之间的相互作用** 华法林的 DDI 主要涉及细胞色素 P450(CYP)2C9 的中至强度抑制剂/诱导剂,其负责消除华法林更有效的 S-异构体,CYP3A4 和 CYP1A2 的抑制剂/诱导剂也可能引起华法林 DDI。识别这些诱发剂,并在开始或停用这些药物时增加监测频率,将最大限度地减少华法林 DDI 的影响。这些药物主要涉及抗生素、他汀类降脂药、抗心律失常药物、精神类药物等<sup>[80-82]</sup>。既往文献中共报告了 500 多种不同的华法林药物相互作用,但对其临床意义缺乏共识<sup>[83]</sup>。此外,某些华法林药物相互作用可能仅在某些情况下具有临床相关性,例如,在具有某些遗传多态性的 CYP2C9 底物的患者中<sup>[84]</sup>。

华法林与常见药物心血管类药物和抗生素的相互作用机制及药物调整方案总结,见表 8。

**5.1.3 其他 OACs 的药效学和药代动力学** 其他 OACs 包括达比加群[一种选择性 IIa 因子抑制剂(凝血酶)]和三种 Xa 因子抑制剂:利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班。与华法林相比,其他 OACs 被证明具有良好的风险-收益特征,脑卒中、颅内出血和病死率显著降低,但消化道出血增加<sup>[99]</sup>。其中阿哌沙班是最有效的 Xa 因子抑制剂,抑制常数(Ki)为 0.08 nM<sup>[100]</sup>,而利伐沙班的 Ki 为 0.4 nM<sup>[78]</sup>,艾多沙班为 0.56 nM,达比加群则通过抑制凝血酶活性(Ki 为 4.5 nM)而作用于凝血级联反应<sup>[101]</sup>。

除华法林外其他 OACs 通过直接抑制凝血因子发挥其抗凝作用,因此其抗凝效果与药物的血浆浓度呈线性关系,口服给药后约 3 h 达到最大效果。其他 OACs 的半衰期短允许在治疗中断后 12~24 h 重新激活凝血级联反应<sup>[102-103]</sup>。与华法林相比,这些药理学特征使其他 OACs 治疗中问题更少,华法林起效时间和半衰期更长,并且在治疗中断后凝血功能需要多天才能恢复。

阿哌沙班 25% 通过肝脏代谢,是 P-gp 的底物,口服给药后 1~3 h 内达到峰值血浆浓度<sup>[104]</sup>。阿哌沙班的半衰期为 12 h,可在 3 d 内达到稳态水平,它与血浆蛋白高度结合<sup>[105]</sup>。

艾多沙班通过 CYP3A4 氧化代谢,虽然它是 P-gp 的底物,但它不受其他转运蛋白的影响。口服给药后,艾多沙班血浆浓度在 1.3 h 达到峰值,消除半衰期为 9~11 h,因此在 3 d 内达到稳态抗凝作用<sup>[106]</sup>,艾多沙班与 55% 的血浆蛋白结合。

利伐沙班比其他 OACs 更容易被肝脏代谢,51% 的药物在尿液和粪便中作为非活性代谢物回收。CYP3A4、3A5 和 2J2 是氧化降解的主要位点。与其

他 OACs 一样,它也是 P-gp 的基质。健康成人的消除半衰期为 5~9 h,预计在 2~3 d 内达到稳态浓度,利伐沙班药物浓度在口服给药后 2 h 内达到峰值<sup>[107]</sup>。利伐沙班与血浆蛋白广泛结合。值得注意的是,当与高脂肪食物一起服用时,利伐沙班的吸收会显著增加,因此建议与食物一起服用,并且最好是一天中进食最多的一餐,以提高生物利用度。

达比加群酯是一种前药,口服给药后血浆浓度在 1.5 h 内达到峰值。然后以半衰期为 12~14 h 在肾脏中消除药物<sup>[108]</sup>。达比加群水平对 P-gp 相互作用和肾功能非常敏感,并且是唯一通过透析基本去除的除华法林外其他 OACs<sup>[100]</sup>。

### 5.1.4 除华法林外 OACs 与其他药物之间的相互作用

#### (1) 与抗心律失常药物的相互作用

心房颤动合并脑卒中患者常需要联合抗心律失常药物例如胺碘酮、奎尼丁、地尔硫卓等,对于合并心脏收缩功能降低、快心室率的房颤患者需要联合地高辛等药物治疗。这些药物可能通过抑制 P-gp 和/或 CYP3A4 与 DOAC 相互作用,从而导致暴露和出血风险增加<sup>[109]</sup>,见表 9。

#### (2) 与抗血小板药物的相互作用

心房颤动患者根据合并卒中的类型不同,可能存在与抗血小板药物联合使用的可能性。目前关于 DOAC 与抗血小板药物联合使用的证据主要来自于房

表 8 华法林常见药物相互作用及使用建议

药物名称	与华法林相互作用机制	建议	
抗生素	所有抗生素	更密切的监测 INR 水平	
	肠道菌群中维生素 K 分泌的改变 <sup>[85]</sup>		
	磺胺类	CYP4502C9 抑制 <sup>[86]</sup>	将华法林的剂量减少 25%
	甲硝唑	CYP4502C9 抑制 <sup>[87]</sup>	将华法林的剂量减少 33%
	环丙沙星	CYP4501A2 抑制 <sup>[88]</sup>	更密切地监测 INR 水平
	克拉霉素	CYP4503A4 抑制 <sup>[89]</sup>	更密切地监测 INR 水平
	红霉素	CYP4503A4 抑制 <sup>[90]</sup>	更密切地监测 INR 水平
	阿奇霉素	CYP4503A4 抑制 <sup>[77]</sup>	更密切地监测 INR 水平
	萘夫西林	CYP4503A4 感应 <sup>[90]</sup>	更密切地监测 INR 水平; CYP450 酶的完全诱导发生在开始后 2~4 周,并在停用萘夫西林后持续长达 2~4 周
抗心律失常药物	胺碘酮	CYP4502C 和 3A4 抑制 <sup>[91]</sup>	将华法林剂量减少 25%
	决奈达隆	CYP4503A4 抑制 <sup>[92]</sup>	更密切地监测 INR 水平
降脂药	阿托伐他汀	CYP4503A4 抑制 <sup>[93]</sup>	更密切地监测 INR 水平
	瑞舒伐他汀	CYP4503A4 抑制 <sup>[93]</sup>	更密切地监测 INR 水平
	辛伐他汀	CYP4503A4 抑制 <sup>[93]</sup>	更密切地监测 INR 水平
	氟伐他汀	CYP4502C9 抑制 <sup>[93]</sup>	将华法林剂量减少 25%
	吉非罗齐	CYP4502C9 抑制 <sup>[94]</sup>	将华法林的剂量减少 20%
抗血小板药物	阿司匹林 氯吡格雷 普拉格雷 替格瑞洛	增强出血	尽量减少重叠至指示的最短持续时间,并考虑开始使用质子泵抑制剂 <sup>[95]</sup>
抗抑郁药	氟伏沙明	CYP4502C9 和 3A4 抑制 <sup>[96]</sup>	考虑舍曲林、西酞普兰或艾司西酞普兰等替代药物;否则,有必要对 INR 水平进行更密切的监测
	氟西汀	CYP4502C9 和 3A4 抑制 <sup>[97]</sup>	考虑舍曲林、西酞普兰或艾司西酞普兰等替代药物;否则,有必要对 INR 水平进行更密切的监测
甾体抗炎药	选择性和非选择性 环氧合酶抑制剂	环氧合酶抑制 <sup>[98]</sup>	除非收益明显大于风险,否则应避免 <sup>[78]</sup>

表 9 心血管药物对除华法林外其他 OACs 暴露的影响

对 P-gp 和 CYP 的影响	达比加群	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班
胺碘酮 中度 P-gp 竞争	+12%~60%	轻微影响	浓度适度增加	+40%AUC
地高辛 P-gp 竞争	没有效果	没有效果	没有效果	没有效果
地尔硫卓 P-gp 竞争和 CYP3A4 抑制	浓度可能增加	浓度可能增加	AUC (1.4 倍) 和 C 增加 Cmax (1.3 倍)	预计对 AUC 没有显著影响
决奈达隆 中度 P-gp 抑制和 CYP3A4 抑制	+70%~100%	出血风险增加 + 30%~40%	浓度可能增加	+85% AUC
奎尼丁 P-gp 竞争	+53% AUC	增加的程度未知	增加的程度未知	+77%AUC (无剂量减少要求)
维拉帕米 中度 P-gp 抑制和 CYP3A4 弱抑制	+12%~180% AUC (降低至 10mg, bid)	+40%AUC 出血风险增加	增加的程度未知	+53%AUC (不需要减少剂量)
阿替洛尔 P-gp 底物	没有影响数据	没有影响数据	AUC 和 Cmax 不变	没有影响数据

注: AUC: 曲线下面积; CYP: 细胞色素 P450; P-gp: P-糖蛋白; 白色: 预计不会有相关的 DDI; 黄色: 需要谨慎/仔细监测, 尤其是在多药治疗或存在 ≥ 2 个出血危险因素的情况下; 橙色: 考虑减少剂量或避免同时使用; 红色: 禁忌/不可取。

颤合并PCI术后患者的研究,对于接受PCI的房颤患者,推荐使用阿司匹林、P2Y<sub>12</sub>拮抗剂和口服抗凝药三联治疗<sup>[110]</sup>。然而,这种治疗可使出血并发症的风险增加3~4倍<sup>[128]</sup>。4项专门的随机对照试验的结果研究了DOAC或华法林联合抗P2Y<sub>12</sub>抑制剂治疗PCI的AF和ACS患者的疗效和安全性<sup>[78,80,111-112]</sup>。这些试验表明,与华法林、阿司匹林和P2Y<sub>12</sub>抑制剂的三联疗法相比,DOAC联合P2Y<sub>12</sub>抑制剂(主要是氯吡格雷)的双重治疗在出血风险方面表现更好。

心房颤动患者根据合并卒中的类型不同,可能存在与抗血小板药物联合使用的可能性。抗血小板药物中替格瑞洛是P-gp的抑制剂,氯吡格雷是P-gp的底物,与华法林相比,艾多沙班联合或不联合氯吡格雷和替格瑞洛,显示出相似的相对疗效和减少出血<sup>[113-114]</sup>。替格瑞洛使达比加群的暴露增加近50%(AUC和C<sub>max</sub>分别为+48.3%和+62.7%),当在早晨服用达比加群后2h服用替格瑞洛时,观察到两种药物之间的相互作用不太明显(AUC和C<sub>max</sub>分别为+28.8%和+24.1%)<sup>[115]</sup>。利伐沙班不会增加阿司匹林的抗血小板作用,阿司匹林也不会改变利伐沙班对fX<sub>a</sub>活性抑制的作用<sup>[116]</sup>,但两者联合用于静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)患者,大出血事件的发生率增加1.5倍<sup>[117]</sup>。在所有抗血小板药物与DOACs联合应用时,替格瑞洛是唯一一种部分抑制P-gp的药物,可显著增加达比加群和其他OACs的药物暴露。

### (3)与抗抑郁药物的相互作用

抗抑郁药广泛用于治疗脑卒中患者,一项针对心房颤动患者的回顾性队列研究显示,除华法林外其他OACs联合SSRIs(selective serotonin reuptake inhibitor)治疗的患者脑出血风险增加38%,尤其是帕罗西汀和四环类抗抑郁药物<sup>[118]</sup>。这些结果虽然来自一项回顾性研究,但表明OACs和抗抑郁药之间存在临床相关性的DDI,在成年患者开具除华法林外其他OACs处方时应仔细考虑这一点。

### (4)与降血脂药物的相互作用

房颤合并脑卒中患者中广泛存在高脂血症及动脉硬化,因此他汀类降血脂药物常用于此类患者。他汀类药物对P-gp和CYP450有一定影响<sup>[119]</sup>,阿托伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀被CYP3A4代谢,可能与P-gp竞争增加除华法林外其他OACs的暴露。加拿大一项临床研究显示与单用达比加群相比,接受达比加群联合辛伐他汀或洛伐他汀治疗的患者发生大出血的风险更高(OR 1.46)<sup>[120]</sup>。因此,在接受除华法林外其他OACs治疗的患者中,使用普伐他汀、氟伐他汀和瑞舒伐他汀似乎是辛伐他汀的更安全替代品。

**5.2 抗凝药物依从性** OACs使用的依从性至关重要,因为对于大部分口服抗凝药物,其药物疗效在最后

一次摄入的12~24h内开始减弱。与华法林不同,其他OACs血浆水平的测量和一般凝血试验不被认为是监测依从性的工具<sup>[121]</sup>,因为它们只反映了过去24~48h的摄入量,而且测量的水平在很大程度上依赖于最后一次摄入量和采样之间的时间<sup>[122]</sup>。重要的是,不需要常规血浆水平监测意味着与服用华法林的患者相比,除华法林外其他OACs患者的随访频率可能更低。对于房颤合并脑卒中患者,常常伴有脑卒中后遗留的认知或行动障碍,导致随访率进一步降低,患者服用抗凝药物的依从性下降。因此,研究提出了对患者及家属进行OACs相关知识的教育;加强家庭成员对于房颤合并脑卒中患者的家庭护理;预先制定OACs使用患者的随访计划;调整药物的剂型、剂量以适应患者的服用习惯;应用远程电子监控设备以及建议使用患者随身携带的抗凝治疗卡等来提高患者的依从性<sup>[109]</sup>。

**5.3 抗凝药物更换** 抗凝药物更换的主要原则就是在不影响抗凝效果的基础上尽量减少出血风险。

**5.3.1 华法林到其他OACs** 一旦INR为 $\leq 2.0$ ,就可以立即启动DOAC。如果INR为2.0~2.5,则可以立即或第二天启动其他OACs。对于INR $> 2.5$ ,需要考虑实际的INR值和VKA的半衰期,以估计INR值可能下降到这个阈值以下的时间。其中指出,当换用利伐沙班时INR $< 3$ ,艾多沙班为 $\leq 2.5$ ,阿哌沙班和达比加群为 $< 2.0$ 时,可以启动其他OACs。一旦启动,任何进一步的INR监控都可以停止。

**5.3.2 其他OACs到华法林** 由于华法林作用缓慢,可能需要5~10d INR才在治疗范围内,个体差异很大。因此,其他OACs和华法林应同时使用,直到INR在一个被认为合适的范围内。由于其他OACs可能对INR测量有影响,因此重要的是在同时给药期间下一次摄入其他OACs之前测量INR,并在停止服用后2~3d重新测量,以确保足够的抗凝。还建议在第一个月内密切监测INRs,直到达到稳定的值(2~3.0)。

**5.3.3 其他OACs对肠外或皮下抗凝剂** 肠外抗凝血剂(UFH和LMWH)可在需要服用下一剂其他OACs时启动。如果临床需要,这个间隔可以缩短,例如对于急性心肌梗死的患者。

**5.3.4 肠外抗凝剂到OACs** 普通肝素(UFH): DOACs通常可以在停止静脉注射UFH(半衰期2h)后2~4h开始使用。低分子肝素(LMWH):当下一剂LMWH到期时,可以启动OACs,但对于LMWH消除可能延长的肾损害患者应注意。

**5.3.5 除华法林外其他OACs相互转换** 除华法林外其他OACs相互转换可以在上一剂药物到期时启动,除非在预期高于治疗性血浆浓度的情况下(例如:肾功能受损的患者)。在这种情况下,需要更长的时间间隔。

### 6 围术期和术后抗凝管理

**6.1 房颤合并脑卒中患者传统外科围手术期和术后抗凝管理** 据估计,约 10%房颤患者每年接受有创检查或手术<sup>[123]</sup>,对于房颤合并脑卒中的患者,围手术期的合理抗凝治疗是防治房颤相关卒中再次发生的有效措施,但同时亦将增加外科围手术期出血风险。对于此类患者,在围手术期血栓栓塞危险分层里,通常被归为高栓塞风险人群,因此往往需要严密的抗凝治疗(危险分层见表 10)房颤合并脑卒中患者合并其他相关疾病,肾功能减退等因素将影响外科手术前停用及术后重启抗凝药物时间。房颤合并脑卒中患者围手术期抗凝管理需考虑以下因素。①患者因素:年龄、脑卒中风险、出血风险、近期(<3个月)心血管事件、合并其他疾病(肝、肾功能等)、合并药物使用等;②手术本身:手术相关的出血风险可以分为轻微出血风险手术、低出血风险手术及高出血风险手术;③抗凝药物使用情况:抗凝药物类型、最后一次服用时间和抗凝强度等<sup>[124]</sup>。

表 10 特定患者围手术期血栓栓塞的建议风险分层<sup>[125-126]</sup>

风险类别	房颤患者
高(每年发生 ATE 风险 >10% 或每月发生 VTE 风险 >10%)	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 评分 ≥ 7 分; 或者近 3 个月内有 TIA 或卒中发作; 或者风湿性心脏病
中(每年发生 ATE 风险 4%~10% 或每月发生 VTE 风险 4%~10%)	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 评分 5~6 分
低(每年发生 ATE 风险 <4% 或每月发生 VTE 风险 <2%)	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 评分 1~4 分(既往没有脑卒中及 TIA)

注:ATE:动脉血栓栓塞;VTE:静脉血栓栓塞;TIA:短暂性脑缺血发作

**6.1.1 接受非华法林 OACs 治疗的患者** 非华法林 OACs 具有起效快、半衰期短的特点。术前停药时间应根据患者肾功能及手术出血风险来确定。如果患者肾功能正常,术中出血风险轻微,可考虑不间断抗凝治疗或停药 1 次。根据房颤合并卒中患者侵入性操作或外科手术出血风险分类(表 11),对于术中出血风险低的患者,建议在手术前 1 天停用 NOACs。对于术中出血

风险较高的患者,建议在手术前 2 天停用 NOACs<sup>[126]</sup>。通常不建议服用 NOACs 的患者在侵入性手术或手术期间进行桥接抗凝治疗。止血成功后立即重新开始抗凝,轻微出血风险患者术后 6 h 重新开始抗凝,低出血风险患者术后 12~24 h 重新开始抗凝治疗,高危患者术后 48~72 h 重新开始抗凝<sup>[127]</sup>(表 12)。

表 11 基于 ISTH 指南的手术术式出血风险建议危险分层<sup>[128]</sup>

有广泛组织损伤的大手术	
高出血风险手术/操作(30 d 主要出血风险 ≥ 2%)	癌症手术,特别是实体肿瘤切除术(肺、食管、胃、结肠、肝胆、胰腺) 骨科大手术,包括肩关节置换术 整形外科手术 胸外科手术 泌尿或胃肠道手术,特别是吻合术 经尿道前列腺切除术、膀胱切除术或肿瘤消融术 肾切除术,肾活检术 结肠息肉切除术 肠切除术 经皮内镜下胃造口术,内镜下逆行胰胆管造影术 血管丰富器官的手术(肾,肝,脾) 心脏,颅内或脊柱手术 任何大手术(手术时间 >45 分钟) 椎管内麻醉和硬膜外注射
低至中出血风险手术/操作(30 d 主要出血风险 0%~2%)	关节镜 皮肤/淋巴活检 足/手外科 冠状动脉造影 消化内镜 ± 活检 结肠镜 ± 活检 经腹子宫切除术 腹腔镜胆囊切除术 腹疝修补术 痔手术 支气管镜 ± 活检
轻微出血风险手术/操作(30 d 主要出血风险接近于 0%)	皮肤科小手术(切除基底细胞和鳞状细胞皮肤癌、光线性角化病以及癌前或癌性皮肤痣) 眼科(白内障)手术 牙科手术(拔牙、修复、修复体、牙髓治疗)、牙齿清洁、填充物 起搏器或心律转复除颤器植入

表 12 房颤患者侵入性操作或外科手术围术期抗凝方案

	达比加群		利伐沙班、艾多沙班或阿哌沙班		华法林	
	低出血风险	高出血风险	低出血风险	高出血风险	低出血风险	高出血风险合并高栓塞风险
根据肾功能的术前停用抗凝治疗时机						
CrCl ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	无需中断	术前 3~5 d 停用
CrCl 50~79 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h		术前 5 d 停用
CrCl 30~49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h		
CrCl 15~29 ml/min	无适应证	无适应证	≥ 36 h	≥ 48 h		
桥接抗凝			无需		—	无需
术后重启抗凝治疗时机	12~24 h	48~72 h	12~24 h	48~72 h	—	48~72 h
						术前 72 h 应用低分子肝素或肝素桥接抗凝,术前 12 h 停用 术后 12~24 h 重启华法林,24~72 h 内联合应用低分子肝素或肝术后 12~24 重启华法林,24~72 h 内联合应用低分子肝素或肝直至 INR 达标

注:CrCl:肌酐清除率;轻微出血风险可不间断抗凝或停用 1 次;轻微出血风险手术 ≥ 6 h 后可重启抗凝治疗;术前 24 h 测定国际标准化比值(INR);高栓塞风险包括机械瓣膜置换术后、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-60 评分 ≥ 6 分以及 3 个月内发生卒中或短暂时性脑缺血发作;—为无数据

**6.1.2 接受华法林治疗的患者** 如果正在服用华法林的房颤患者发生手术相关出血的风险较低,则不建议中断抗凝治疗。如果手术相关出血风险高,建议在手术前 3~5 d 停用华法林。在维生素 K 拮抗剂与低分子肝素或未分割肝素桥接治疗的中断之间,血栓栓塞事件的发生率没有显著差异。但未进行桥接治疗的大出血发生率显著降低(非桥接组为 1.3%,桥接组为 3.2%)<sup>[127]</sup>。因此,对于服用华法林的患者,一般不建议桥接抗凝治疗。桥接抗凝治疗仅适用于血栓栓塞高风险的患者(包括接受过机械瓣膜置换术、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≥ 6、在过去 3 个月内发生过卒中或短暂性脑缺血发作的非瓣膜性房颤患者)。因术中出血风险高而停用华法林的患者可在止血后 48~72 h 恢复使用华法林<sup>[52]</sup>。

**6.1.3 房颤术后重启抗凝策略** 在术后重新启动抗凝可能会使患者处于出血的重大风险中。在接受抗凝治疗的房颤患者中,最近的研究表明,不桥接抗凝的患者总体大出血风险为 1.2%~1.3%,而接受抗凝桥接的患者大出血风险更高<sup>[6]</sup>。重要的是,术后出血风险取决于:①抗凝再启动的时机;②所进行手术的类型;③计划手术改变或并发症;④抗凝药物的使用。这些因素共同决定了术后出血的风险。患者所接受的特殊手术的细节可能会使这种风险向一个方向或另一个方向转移。术后重新开始抗凝治疗必须首先仔细评估手术部位,以确定止血的充分性。这需要心脏外科团队整体的合作与管理,评估出血的后果也很重要。例如,脊柱或颅内手术后出血具有明显更高的发病率和病死率风险。最后,应评估增加出血风险的患者特征。近期出血史、血小板定性或定量异常(包括抗血小板药物的作用)或凝血检查异常会影响恢复抗凝治疗的时间。然而,当考虑房颤患者在消融术后恢复抗凝治疗时,考虑血栓形成风险也很重要。在最近的研究中,无论是桥接还是未桥接的患者,血栓栓塞的总体发生率都相当低<sup>[6]</sup>。因此,对于大多数患者来说,在确保完全止血后再开始抗凝治疗是一种谨慎的策略,可以使患者尽可能少地面临术中出血或血栓并发症的风险。

总之,术后抗凝的主要观点如下:①术后重新启动抗凝治疗的指导声明:确保手术部位止血。②考虑出血的后果,特别是有高风险的手术,如心内直视手术、颅内手术或脊柱手术。③考虑可能使患者易发生出血并发症的患者特异性因素(例如血小板功能障碍、抗血小板药物)。

## 6.2 心血管介入围术期和术后抗凝管理

**6.2.1 房颤消融术围术期和术后抗凝管理** 房颤导管消融的围术期包括术前 3 周、术中及术后 2~3 个月,多种原因导致围术期血栓栓塞风险增高,包括术

前导管的介入和操作可使之前存在的血栓移动,术中鞘和导管进入左心房及消融产生的热量可介导内皮损伤,术后持续数周内心房组织功能不佳导致收缩性降低等<sup>[129]</sup>。因此,为了预防血栓栓塞事件的发生,在整个房颤导管消融手术过程中,都需要采取适当的抗血栓策略和正确的导管操作。这需要在手术前、中、后进行全面的风险评估和管理,以确保患者的安全。

**6.2.1.1 房颤导管消融术前抗凝治疗** 抗凝治疗是预防房颤消融围术期卒中/短暂性脑缺血发作和全身性栓塞的重要措施<sup>[130]</sup>。一项荟萃分析显示,即使在抗凝治疗超过 3 周的患者中,仍有 2.73% 的患者经食管超声心动图检测出心房血栓。非阵发性小型房颤/心房扑动患者血栓检出率为 4.81%,阵发性 AF/心房扑动患者血栓检出率为 1.03%,消融患者血栓检出率为 1.65%,转复患者血栓检出率为 5.51%。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≥ 3 分的患者血栓检出率为 6.31%,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≤ 2 分的患者血栓检出率为 1.06%<sup>[131]</sup>。因此,建议在消融术前未正规抗凝的房颤患者术前行经食管超声心动图检查。对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc -60 评分 ≤ 2 分的男性患者或评分 ≤ 3 分的女性患者,无卒中/短暂性脑缺血发作或全身性栓塞病史,可考虑左心房延迟增强 CT 和经食管超声心动图排除心房血栓<sup>[4,109,132]</sup>。对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≤ 2 分的男性或 ≤ 3 分的女性,无脑卒中/TIA、体循环栓塞史,且充分抗凝 > 3 周的阵发性房颤患者在导管消融术前可以考虑不进行经食管超声心动图检查。

传统桥接抗凝方案即在消融 3~5 d 前停用华法林,使用肝素或依诺肝素进行“桥接”,但此后研究发现,不间断 OAC 治疗相较于“桥接方案”能够显著降低出血与血栓栓塞风险<sup>[133]</sup>,此后导管消融围术期不间断华法林成为趋势。随着 NOAC 在抗凝领域展现的良好应用前景,多项研究比较了导管消融围术期不间断 NOAC/VKA 治疗在减少围术期血栓栓塞事件与出血风险方面的效果,结果显示,术前不间断 NOAC 可明显降低死亡、缺血性脑卒中和大出血风险,如达比加群 RE-CIRCUIT 研究<sup>[134]</sup>、利伐沙班 VENTURE-AF 研究<sup>[135]</sup>、阿哌沙班 AXAFA-AFENT5 研究<sup>[132]</sup>。因此 NOAC 为首选抗凝用药,与不间断华法林抗凝相比,不间断 NOAC 的脑卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)发生率较低,且大出血发生率显著降低<sup>[3-4,109,136]</sup>。对于术前已服用治疗剂量 NOAC 的患者,房颤导管消融围术期无需中断抗凝。

**6.2.1.2 房颤导管消融术中抗凝治疗** 术中由于器械相关损伤,消融能量的组织损伤及转复窦性心律时血流动力学改变使患者血栓栓塞风险增加。因此,合理的术中抗凝治疗对于保证手术的安全性至关重要。静脉使用肝素是消融术中最常用的抗凝方法,一

般要求在术中穿刺房间隔即刻或之前给予肝素,同时应定期(每 15~30 min)监测活化凝血时间(activated clotting time, ACT),维持 ACT 目标值 $>300$  s,可显著降低血栓栓塞风险,且不增加出血风险<sup>[136]</sup>。术中肝素用量应根据患者体重和 INR 值调整以达到目标 ACT。研究显示,使用不同抗凝方案术中达到目标 ACT 所需时间和肝素用量可能不同。Nagao 等<sup>[137]</sup>观察了 869 例房颤导管消融患者,非华法林 OACs 组 499 例(包括达比加群、利伐沙班和阿哌沙班)和华法林组 370 例,结果发现,达比加群和阿哌沙班达到目标 QCT 所需的时间明显长于利伐沙班和华法林( $P<0.001$ )。RE-CIRCUIT 研究比较了不间断华法林和达比加群在房颤消融术中肝素剂量的差异,达比加群组 191 例,华法林组 205 例,结果显示,两组术中达到目标 ACT 所需肝素量无明显差异<sup>[135]</sup>。

**6.2.1.3 房颤导管消融术后抗凝治疗** 尽管目前大多数指南推荐基于血栓栓塞风险评估而不是消融过程结果的长期抗凝治疗,但 AF 消融后抗凝治疗的临床实践存在显著差异<sup>[138-140]</sup>。有证据表明,高血栓栓塞风险( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  评分 $\geq 2$ )患者停止口服抗凝剂与血栓栓塞风险增加相关。而对于低血栓栓塞风险( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  评分 $\geq 0$  或 1)的患者,停用口服抗凝药物不会显著增加血栓栓塞的风险<sup>[138]</sup>。房颤合并卒中为高血栓栓塞风险人群,因此应及早恢复抗凝治疗。

#### (1) 术后早期抗凝

左心房消融后存在血栓形成状态,部分原因是停滞(尤其是急性窦性心律逆转后)、心内膜促凝和促凝血激活,这种促凝血状态可持续数周。研究显示,导管消融成功术后,左心房功能短暂障碍,直到术后 3 个月才恢复至基线水平。因此,应考虑在最小或不间断情况下重新启动抗凝,并至少持续 1~3 个月。研究认为,消融术后应尽早启动抗凝并至少维持 2 个月,计划应用 NOAC 者,若术前未抗凝或应用抗凝药但停用者,术后止血完成后 3~5 h 重新启动 NOAC;若围术期未使用 NOACs,如术后口服华法林治疗,在 INR 达到 2.0 之前重叠低分子肝素皮下注射<sup>[136]</sup>。若采用不间断华法林策略,或采用 NOACs 抗凝的患者,均不需低分子肝素桥接过渡。

#### (2) 术后复发及无症状房颤的抗凝治疗

虽然导管消融技术不断提高,但术后复发率仍然很高,且缺乏早期诊断,往往发现时已出现脑卒中事件。单次导管消融成功率低于多次消融,持续性房颤的导管消融成功率低于阵发性房颤。临床观察显示,房颤导管消融术后复发是常见的,且部分为无症状房颤,但影响患者的长期预后。因此,持续心电图检测对于房颤导管消融后的长期随访是一个重要的工具,可以大大提高无症状房颤的检出率,这对于消融术后患者

的抗凝具有重要意义。若监测结果显示导管消融确实成功,可考虑停用抗凝药物;对于发生频率较低的患者,可以采用间断抗凝治疗;而对于高频率高风险人群,特别是心房颤动合并卒中这类人群,则应给予更加积极的抗凝治疗。

#### (3) 术后长期抗凝

目前尚不明确导管消融治疗房颤是否能够降低脑卒中风险,消融术后是否需要长期抗凝也备受争议。影响术后长期抗凝治疗的因素有:①导管消融术后房颤是否复发;②脑卒中风险的高低;③房颤导管消融可导致左心房功能受损,增加血栓形成风险。理论上讲,如果确定房颤导管消融手术成功,左心房功能恢复,房颤转为窦性心律就不需要抗凝治疗。但房颤消融的重大局限性就在于不能使所有患者达到根治的效果且复发率高。国内外关于房颤消融术后长期抗凝的研究结论也不一致,且多为回顾性或观察性研究,缺乏多中心的随机对照研究。

一些观察性研究表明,消融患者和未消融患者的血栓栓塞风险相似,但继续抗凝治疗的患者出血风险明显高于停止口服抗凝药物的患者<sup>[138-139]</sup>。观察性研究表明,脑卒中史是导管消融后停用口服抗凝剂增加血栓栓塞风险的重要危险因素<sup>[140]</sup>。因术后早期是血栓形成的高危期,应在术后当天或第 2 天继续应用 NOACs 治疗至少 2 个月。2 个月后是否继续应用口服抗凝药物应视患者的血栓栓塞风险而定,鉴于术后相当比例房颤复发且无症状及 5 年后较高的复发比例,对于  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  评分 $\geq 2$  分应推荐长期抗凝治疗。房颤消融术后长期抗凝治疗决策,尤其是强化心电图监测下哪些患者可停用抗凝治疗亟待进一步研究。目前仍缺乏替代  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  评分指导 NOAC 应用的可靠证据。

消融术后推荐 NOAC 抗凝治疗至少 2 个月,术后抗凝 2 个月是否继续抗凝取决于患者的卒中风险<sup>[127]</sup>。

#### 6.2.1.4 特殊人群接受 AF 消融术的抗凝治疗

##### (1) 老年患者

接受房颤消融治疗的老年患者使用不中断口服抗凝药可能面临较高的出血风险,而血栓栓塞风险相似。老年人(年龄 $\geq 75$ 岁)由于合并症等因素,在消融治疗后可能面临极高的血栓栓塞和出血并发症风险,因此需要个性化的治疗方案。尽管目前尚无相关的随机对照试验证实,但在使用不中断非华法林口服抗凝剂 OACs 尤其是阿哌沙班的老年患者中,观察到血栓栓塞和出血事件风险较低。因此在没有明确指征使用华法林(如机械心脏瓣膜)的老年患者( $>75$ 岁)中,应考虑 NOAC,尤其是阿哌沙班作为首选<sup>[140]</sup>。

##### (2) 慢性肾脏疾病(CKD)患者

对于 CKD 患者,使用口服抗凝药的数据主要来

源于一般CKD人群中患有房颤的研究。在这种情况下,NOACs的安全性至少与维生素K拮抗剂(VKA)相当或更优,对于CKD患者,尤其是在肌酐清除率<50 ml/min的患者中,AF消融术后2~3个月,应该考虑使用OAC,2个月后是否继续使用OAC应基于血栓和出血风险的综合评估<sup>[176]</sup>。对于有房颤且、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分在男性≥2分或女性≥3分的终末期CKD或正在接受透析的患者,特别是房颤合并卒中的患者,合理的选择可能是阿哌沙班<sup>[140]</sup>。

### (3)左心耳电隔离

左心耳电隔离是改善持续性和长期持续性房颤患者导管消融效果的治疗选择。然而,左心耳电隔离可能会损害左心耳机械功能,增加血栓栓塞风险,尤其是在没有适当抗凝治疗方案的情况下。因此,接受左心耳电隔离的患者应终身接受NOAC治疗,无论CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分如何;如果接受左心耳电隔离但不适合终身服用NOAC的患者,左心耳封堵(LAAC)术是合理的替代治疗方案<sup>[141]</sup>。

综合以上证据,关于房颤导管消融抗凝管理的证据逐步完善,导管消融围术期“无桥接抗凝”已成趋势。NOAC的临床应用不断推广,其有效性和安全性仍是临床关注的重点。心电监测对于房颤导管消融术后效果的评估至关重要,但心电监测指导抗凝策略是否为理想选择仍需要进一步的循证证据。总之,房颤导管消融抗凝治疗策略需平衡血栓和出血风险,最终实现临床净获益。

**6.2.2 左心耳封堵围术期和术后抗凝管理** 房颤患者罹患缺血性脑卒中的概率是普通人群的4~5倍<sup>[142]</sup>,与非房颤相关性脑卒中相比,房颤所致脑卒中致残率、致死率和复发率更高<sup>[143]</sup>。房颤合并脑卒中人群,尤其是存在抗凝绝对或相对禁忌的房颤患者,行左心耳封堵(left atrial appendage closure, LAAC)成为预防卒中事件再发的一种有效策略。(表 13)。

表 13 心房颤动患者经导管 LAAC 治疗

建议	推荐等级	证据级别
存在长期抗凝治疗绝对禁忌证的患者,应考虑 LAAC	II a	C
存在长期抗凝治疗相对禁忌证的卒中高风险房颤患者,可考虑行 LAAC	II b	C
充分抗凝治疗后仍发生脑卒中的患者,排除明确脑血管狭窄相关脑卒中后,可考虑行 LAAC	II b	C

注:LAAC:左心耳封堵

### 6.2.2.1 经皮左心耳封堵的围手术期管理

#### (1)围手术期抗凝治疗

目前关于LAA封堵围手术期抗凝治疗方案尚无大规模的循证证据,LAA封堵手术路径、术中栓塞及出血风险与房颤导管消融相似。可参考房颤消融的术前准备,且因行LAAC的患者多为持续性AF,较易形成

LAA血栓,且围手术期更换、停用抗凝药或多种抗凝药混用,有增加血栓形成风险,建议围手术期不间断抗凝治疗<sup>[136]</sup>。

如术前使用华法林抗凝且INR维持在2~3之间,无需中断抗凝治疗,术后继续华法林抗凝治疗。如术前使用利伐沙班抗凝治疗,术前需评估出血及栓塞风险,如出血风险不高,术前晚餐继续服用利伐沙班,术中ACT维持在300~400 s,术后当晚继续服用利伐沙班;如术后距离下次服用利伐沙班时间小于6 h,可于充分止血后6 h重新启动利伐沙班治疗<sup>[135]</sup>;如术前评估术中出血风险高,则术前停用利伐沙班24~48 h,无需肝素或者低分子肝素桥接治疗<sup>[144]</sup>。如术前使用达比加群抗凝治疗,推荐围手术期无需中断达比加群<sup>[134]</sup>,如果术前中断达比加群时间>24 h,推荐采取肝素桥接治疗<sup>[145]</sup>。依达赛珠单抗可迅速消除达比加群的抗凝作用,可用于使用达比加群患者在术中发生意外,需要急诊外科手术或紧急操作的拮抗治疗,以争取抢救的宝贵时间<sup>[146]</sup>。

鉴于行LAAC的患者多为持续性AF,左心房血流缓慢,排空速度慢,建议完成血管穿刺后、房间隔穿刺前即给予足量肝素抗凝(ACT300~350 s),以免因房间隔穿刺后导丝、鞘管进入左心房可能会迅速诱发异物相关的血栓形成,导致血栓栓塞事件的发生。

#### (2)术前评估左心耳形态和是否有血栓

经TEE评估LAA是否存在血栓非常重要。术常规行左心房-左心耳CT检查,评估左心房和LAA形态。造影剂在LAA内充盈欠佳时,可能导致CT测量的LAA深度比术中造影测量的深度偏浅,同时也可能误诊为LAA血栓。此外,通过TEE评估LAA和左心房排空速度,以及是否存在LAA和左心房自发显影,如存在,提示左心房和LAA排空较慢,形成血栓风险偏高,需积极进行抗凝治疗。术中应再次行TEE检查,评估是否有新发血栓、封堵效果是否理想、封堵器位置的深浅、器械旁残余分流(pericardial leak, PDL)量大小、牵拉试验是否稳定,以及是否有心包积液等。

### 6.2.2.2 经皮左心耳封堵术后抗栓治疗

#### (1)早期血栓预防

术后早期(术后45 d内)抗栓治疗方案在不同装置的临床研究中存在差异。采用Watchman封堵器的临床研究中术后早期使用华法林联合阿司匹林或双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT),包括新一代WatchmanFLX封堵器<sup>[147]</sup>及LAmbre封堵器的临床研究中术后早期使用DAPT等<sup>[148]</sup>。NCDRLAAC注册数据表明,LAAC后应用NOAC联合阿司匹林与华法林联合阿司匹林相比,45 d和6个月的临床结果相近;且LAAC后单用华法林或NOAC的患者不良事件更少,主要归因于更低的出血率<sup>[149]</sup>。来自中国人群的

注册研究RECORDI结果提示,采用WATCHMAN封堵器进行LAAC后,使用华法林或NOAC单药抗凝方案可明显降低出血风险<sup>[150]</sup>。根据NCDR的LAAC数据所做的一项倾向性评分研究比较了应用WATCHMANFLX封堵器术后采用DAPT与NOAC或华法林加上阿司匹林不同抗栓方案的比较,结果提示在死亡、卒中、主要出血和器械相关血栓的复合终点上差异无统计学意义<sup>[151]</sup>。由于行LAAC的患者相当多有NOAC的禁忌证,LAAC术后DAPT在欧洲和世界其他区域相当常见<sup>[152]</sup>。在AmuletIDE研究中,75.7%患者术后应用DAPT,术后封堵器表面血栓形成(DRT)的发生率与WATCHMAN封堵器对照组(95.8%患者应用OAC)相近<sup>[153]</sup>。欧洲真实世界注册研究EWOLUTION结果显示,WATCHMAN封堵器后60%患者应用DAPT,其不良事件发生率与既往研究相似<sup>[154-155]</sup>。1项包括83项研究的大样本荟萃分析也显示与OAC比较,DAPT在卒中中、DRT、出血或全因死亡率方面差异无统计学意义<sup>[156]</sup>。

鉴于现有的国内外临床研究结果,LAAC抗栓方案的选择和服药疗程应依据不同封堵器临床研究时的方案和患者出血/血栓风险个体化确定,同时根据LAAC术后影像学复查是否存在PDL或DRT来调整。建议无抗凝禁忌证的患者术后联用NOAC(标准剂量的NOAC或华法林,单用或联用阿司匹林100 mg,1次/d)45 d,经TEE检查排除器械相关血栓(device-related thrombus, DRT)和>5 mm的PDL后停用NOAC,改为DAPT,即阿司匹林(100 mg,1次/d)联用氯吡格雷(75 mg,1次/d)3~6个月,然后长期服用阿司匹林(100 mg,1次/d)<sup>[157-158]</sup>;对于存在抗凝禁忌证的患者,建议将DAPT作为LAAC术后抗栓治疗的基础方案,综合考虑出血风险使用DAPT3~6个月后改为长期服用阿司匹林(100 mg,1次/d)。

### (2) 晚期抗栓治疗

临床注册研究LAAC术后晚期抗栓治疗一致选择DAPT3~6个月,然后长期单用阿司匹林。使用WATCHMAN封堵器的患者在术后12~45个月的随访期间,缺血性卒中发生率为0.3%~2.4%,系统性栓塞发生率为0.4%~1.5%;术后早期未使用OAC而仅使用抗血小板药物的患者在随访期间,缺血性卒中发生率为1.7%<sup>[159]</sup>;使用LAmbre封堵器患者随访12个月,缺血性卒中发生率为1.3%<sup>[148]</sup>。基于此,推荐LAAC术后第45天后经TEE检查排除DRT和PDL后,抗栓治疗方案为阿司匹林(100 mg,1次/d)联用氯吡格雷(75 mg,1次/d)3~6个月,然后长期或终生单用阿司匹林。

### 6.2.2.3 LAAC术后特殊患者的抗栓治疗

#### (1) LAAC术后PDL

PDL并不少见,其预后和处理尚未完全明确,

所以最重要的是术中尽量减少PDL。既往研究显示PDL<5 mm并不增加临床不良后果<sup>[160]</sup>,但在NCDR超过5万例的LAAC注册资料中,小的PDL(<5 mm)与1年时的卒中、TIA和系统栓塞复合终点轻度升高相关<sup>[161]</sup>。目前认为PDL>5 mm时为显著分流,临床多选择继续服用NOAC<sup>[158]</sup>。

#### (2) LAAC术后DRT

在大型临床试验和注册研究中,LAAC术后DRT发生率为3%~5%。DRT的发生与既往有脑卒中史、LAA口径大、永久性AF和既往有左心房血栓相关。DRT和长期不良心血管事件的关系尚不清楚,其对于卒中发生的重要性尚需深化认识。如LAAC术后影像学诊断DRT,应予抗凝治疗;如正在DAPT的患者,应停用DAPT而改用OAC;45~90 d后应复查影像以评估是否停止抗凝<sup>[151]</sup>。

#### (3) AF导管消融和LAAC一站式手术

一站式手术结束后当日如排除急性心脏压塞/心包积液或其他严重出血并发症后,根据肝素代谢时间(通常术后4~6 h)适时启用抗凝治疗,2个月后经TEE检查排除DRT和PDL后,改为DAPT3~6个月,然后长期使用阿司匹林。

## 7 特定患者群体的抗凝治疗选择

**7.1 转复窦律后(电复律和药物复律)房颤患者的抗凝治疗** 心脏复律(电复律或药物复律)是恢复窦性心律的治疗方法,房颤转复过程中患者卒中和血栓栓塞的风险增加,围复律期需抗凝治疗。无论患者复律前房颤持续时间长短,复律后都需要抗凝治疗至少4周<sup>[34]</sup>,无论是否转复成功,可依据CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分结果决定患者是否需要长期抗凝治疗。在围复律期华法林(INR2.0~3.0)抗凝可减少栓塞时间发生<sup>[162]</sup>,应用华法林与其他口服抗凝药相比,复律后的栓塞发生率相近或更低<sup>[163-165]</sup>。

**7.2 房颤合并外周动脉疾病** 患者抗凝治疗抗血小板治疗可降低外周动脉疾病患者的血管性死亡风险<sup>[166]</sup>,是治疗的基础,房颤合并外周动脉疾病患者的抗凝治疗建议较少,因此对于此类患者,应根据累及血管病变部位、缺血及出血风险等因素综合考虑抗凝治疗方案。抗血小板治疗在预防卒中和全身性血栓栓塞方面的效果较差,因此如存在卒中中高危风险的房颤患者仍需给予口服抗凝药物治疗<sup>[34]</sup>。观察性研究发现,合并房颤的外周动脉疾病患者抗凝联合抗血小板治疗出血风险增加且并未减少主要不良心血管事件,房颤合并无症状的外周动脉疾病患者单用口服抗凝药出血风险低于抗凝联合抗血小板治疗(阿司匹林或P2Y<sub>12</sub>抑制剂)<sup>[165,167-169]</sup>。OACs临床试验的亚



组分析表明,在伴有和不伴有外周动脉疾病的房颤的患者中,华法林与其他口服抗凝药的疗效和安全性相当<sup>[170-171]</sup>。值得一提的是,如房颤患者合并颈内或颅内动脉疾病(动脉粥样硬化或狭窄),如无症状者可口服抗凝药物治疗,无需加用抗血小板治疗;如有症状的重度颈动脉狭窄导致急性缺血性脑卒中的房颤患者,可优先选择颈动脉内膜剥脱术,术前术后短期联合阿司匹林抗血小板治疗后即可恢复口服抗凝药物治疗<sup>[124]</sup>。如房颤合并外周动脉疾病同时又存在冠脉弥漫性多支病变且无高出血风险的患者可考虑长期 OAC 基础上加用小剂量阿司匹(75~100 mg/d)<sup>[172]</sup>。

**7.3 房颤合并肾功能不全患者的抗凝治疗** 房颤合并慢性肾脏病患者存在血栓栓塞、出血等风险高的特点,因此抗凝治疗成为了临床难点。目前可应用的 4 种出华法林外 OACs 均部分经肾脏清除,因此在评估血栓栓塞风险及出血风险后需根据肾功能情况选择用药及调整药物剂量。所有 OACs 可用于肌酐清除率( $\text{CrCl}$ ) $\geq 30$  ml/min 的亚洲患者,在  $\text{CrCl}$  30~59 ml/min 的患者中,华法林相对其他口服抗凝药的安全性和有效性与肾功能正常患者一致,因此,建议首选非华法林 OACs<sup>[173-174]</sup>。随机对照试验大多排除了  $\text{CrCl}$ <30 ml/min 的患者<sup>[175]</sup>,对于  $\text{CrCl}$  在 15~29 ml/min 之间的患者应减量使用 OACs,减量原则结合患者具体情况,但相关建议多基于药代动力学数据及观察性研究。多项观察性研究发现,终末期肾病( $\text{CrCl}$ <15 ml/min)患者在应用华法林和其他口服抗凝药的有效性和安全性方面相互矛盾,其有效性和安全性尚不清楚<sup>[34,176-177]</sup>。因此,抗凝治疗在房颤合并严重 CKD 患者(包括透析患者)中的作用存在争议;但在美国,达比加群酯 75 mg bid 已被批准用于重度 CKD 患者( $\text{CrCl}$  为 15~29 ml/min)。在欧洲,利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班(除达比加群酯外)被批准用于重度 CKD 患者( $\text{CrCl}$  为 15~29 ml/min)<sup>[55]</sup>。

## 8 房颤合并脑卒中患者的随访与教育

**8.1 定期随访,评估治疗效果** 房颤的发作症状明显程度和抗凝治疗的疗效均是动态变化的,因此患者需进行定期随访,包括病情观察、药物剂量调整、药物不良反应的监测、合并用药指导、心理指导、并发症的监测和处理等<sup>[178]</sup>。对稳定的患者(阵发心房颤动控制或发作不多,永久心房颤动室率控制理想,长期抗凝的患者)应定期随访,可根据抗凝及其他治疗的需要安排随访间期。

对长期使用华法林的患者,应定期(4 周)进行 INR 检测,应保证 INR 在超过 60% 的时间内达标(2.0~3.0)。不在这一治疗范围须调整华法林剂量。对 INR 十分不稳定者应住院治疗调整 INR 值<sup>[179]</sup>。

对使用除华法林外其他 OACs 的患者,应对患者

和家属进行按时服药、保证依从性的教育。并根据患者肾功能情况定期检测肌酐,计算肌酐清除率。

房颤的随访和监测应遵循整体化原则。建议每次临床随访都重新评价治疗依从性和当前治疗策略。高危患者更需加强随访以动态评估栓塞、出血风险从而调整治疗策略。每次随访时注意患者心房颤动的症状,是否有出血、栓塞,是否有药物不良反应,同时注意合并疾病的标准化处理<sup>[4]</sup>。

随访策略需结合临床及患者实际情况,选择社区随访、电话随访、微信随访等多种方法,优化医疗服务过程,使患者能更方便高效地获取医疗服务。

**8.2 调整治疗方案,以应对患者状况的变化** 脑卒中的危险因素是动态变化的,需应至少每年重新评估一次脑卒中风险,以及时调整抗凝治疗策略。建议加强对抗凝治疗的随访管理,进行出血风险评估,识别和纠正可逆的出血危险因素;监测肝肾功能,调整剂量;加强患者教育,避免漏服或重复服药,提高抗凝治疗依从性<sup>[180]</sup>。

OACs 相关的轻微出血,必要时停药 12~24h;中度以上出血,可根据使用的抗凝药物考虑使用血制品、血液透析等;致命性出血,使用特异性拮抗剂(维生素 K、依达赛珠单抗或 Andexaneta 等)。出血后是否或何时恢复抗凝治疗需审慎权衡患者的血栓和出血风险后决定。不同抗凝药物之间的转换需遵循不影响抗凝治疗效果和尽量减少出血风险的原则。

**8.3 抗凝药物转换时,需要考虑抗凝治疗的桥接** 桥接治疗有助于提高在原有长期抗凝治疗中断期间血栓预防的可控性。是否需要桥接取决于服用抗凝药物的药理学特性和患者血栓风险。近年来对接受华法林治疗的血栓高风险患者围手术期是否桥接治疗尚存争议<sup>[127]</sup>。一般原则是,对血栓栓塞风险较高( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  评分  $\geq 5$  分,有缺血性卒中或 TIA 史、3 个月前发生过动脉栓塞性疾病)且出血风险较低,或血栓栓塞风险极高( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  评分  $\geq 7$  分,3 个月内有缺血性卒中、TIA 或发生过动脉栓塞性疾病)患者予以低分子肝素或普通肝素桥接治疗,直至重启华法林治疗后 INR 达到目标值。由于半衰期较短,起效和作用消失迅速,使用 NOACs 抗凝者一般无须进行抗凝桥接<sup>[135]</sup>。

## 9 房颤合并脑卒中患者的教育与支持

**9.1 抗凝治疗健康教育** 抗凝治疗是房颤合并脑卒中患者治疗的核心。口服抗凝治疗仍然是预防心房颤动患者血栓形成的一线治疗药物<sup>[4]</sup>。但患者口服抗凝药依从性是影响抗凝治疗效果至关重要的因素。其中,房颤患者缺乏疾病认知是影响其口服抗凝药依从性的原

因之一。研究表明,房颤抗凝治疗的健康教育可提高房颤患者对抗凝治疗相关知识的认知,提高患者的治疗依从性。有研究团队对房颤患者开展了一项全方面的健康教育项目,研究结果表明,接受抗凝治疗健康教育宣传(包括发放若不按时服用抗凝药可能产生风险的宣教单及出院后定期电话随访激励患者服药)的房颤患者比未接受抗凝治疗健康教育宣传的患者服药依从性明显提高<sup>[181]</sup>。鉴于此,对房颤患者进行抗凝治疗的健康教育宣传,诸如定期召开抗凝治疗健康教育专题讲座、普及抗凝治疗知识等是十分有必要的。

## 9.2 生活方式健康教育

### 9.2.1 饮食

目前尚无针对房颤合并脑卒中患者的饮食建议。部分研究建议食用鱼类及摄入 Omega-3 不饱和脂肪酸降低房颤的风险,但与部分前瞻性研究的荟萃分析结论相悖<sup>[182]</sup>。因糖尿病、冠状动脉疾病与房颤的发生密切相关,可采用低盐低脂少糖饮食<sup>[183]</sup>。但特定的饮食方式和房颤风险之间的关联需要更多的研究证据方能得出合理的结论。

### 9.2.2 控制体重

流行病学研究表明,肥胖与房颤的发生发展之间关系紧密,且肥胖可能是房颤的独立因素之一<sup>[184]</sup>。SORT-AF 研究表明,对于肥胖的接受消融手术的心房颤动患者而言,结构良好的减重计划可减少持续性房颤的复发<sup>[185]</sup>。一项纳入了 150 例澳大利亚成年人的随机对照试验结果表明,与对照组相比,体重减轻的干预组的房颤疾病负担、症状严重程度和疾病复发率均有所降低<sup>[186]</sup>。对肥胖的房颤患者进行控制体重的健康宣教,帮助这类患者进行减重,有助于减轻房颤疾病负担。根据指南推荐:超重或肥胖(BMI>27 kg/m<sup>2</sup>)的房颤患者应减重,且理想目标为至少减重 10%。

### 9.2.3 戒烟

吸烟是房颤发展的主要危险因素之一。研究发现,吸烟和吸烟史均与房颤风险增加相关。一项纳入 15792 例患者的研究发现,与从不吸烟者相比,当前吸烟者和既往吸烟者的心房颤动风险增加,戒烟患者的房颤风险降低了 36%<sup>[187]</sup>。吸烟本身为不健康生活方式,推荐房颤合并卒中患者应戒烟,同时避免二手烟的暴露。

### 9.2.4 戒酒

大多数观察性研究都证实了高酒精摄入量与房颤之间的显著相关性<sup>[188]</sup>。Yu 等<sup>[189]</sup>对 122 例单次肺静脉隔离术后患者进行随访[随访时间为(20.9±5.9)个月],根据美国国家酒精滥用和酒精中毒研究所的定义将其分为戒酒者、适度饮酒者和重度饮酒者,其中戒酒者、适度饮酒者和重度饮酒者的手术成功率分别为 81.3%、69.2% 和 35.1%,结果表明,戒酒及减少酒精摄入有助于改善房颤消融术预后。

### 9.2.5 保持良好睡眠

一项荟萃分析表明,睡眠障碍的患者房颤风险会显著增加,睡眠障碍越严重,房颤风险也越高<sup>[190]</sup>。保证良好的睡眠有助于减少房颤发生

风险。对于长期失眠的房颤患者,应当采取积极的治疗措施。

### 9.3 心理支持与康复服务

房颤合并脑卒中可导致焦虑和抑郁情绪,同时焦虑和抑郁也可导致房颤的发生风险增加,且与心源性卒中发生风险相关<sup>[191]</sup>。研究发现,发生抑郁的老年房颤患者生活质量评分偏低。鉴于此,在房颤患者接受治疗的过程中,应当动态评估患者的心理状况,针对负性情绪较高的房颤患者制定针对性的心理干预策略,提高患者的生活质量。

大多数房颤患者合并其他并发症,如心力衰竭、脑卒中等,疾病限制了患者正常的社交活动及日常活动,导致患者的生活质量明显下降,针对此类患者,可以提供科学的康复治疗。研究报道,为射血分数保留型心衰合并房颤患者制定运动康复方案,结果发现,经长达 6 个月的运动康复后,患者的脑钠肽、左心房容积指数均显著降低,提示实施适度的运动康复方案能有效改善患者的心功能。此外,专家共识建议房颤患者进行规律适度运动,推荐瑜伽、太极、走路或短距离慢跑等运动方式。

房颤合并缺血性或出血性脑卒中的抗凝治疗是临床诊治中的难点,本文汇集国内该领域的顶尖专家、学者,汇总分析了国内外相关循证研究及指南,对房颤合并脑卒中的抗凝治疗策略给出指导性建议,并提出针对此类患者的综合管理方案。本建议提出在综合评估卒中风险、出血风险、房颤类型、特殊人群及围手术期等因素的基础上非华法林口服抗凝药物应作为此类患者的首选抗凝药物。在药物服用期间,应定期评估患者再发卒中及出血风险,调整治疗决策。同时呼吁心内科、卒中专科和神经外科等多学科人员共同参与此类患者的临床抗凝决策,鼓励开展面对患者、家属、社区医务工作者等全方位的健康宣教,构建房颤合并脑卒中抗凝治疗的综合管理体系。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**执笔:** 郭军(暨南大学附属第一医院);郑黎晖(中国医学科学院阜外医院)

**指导专家:** 姚焰(中国医学科学院阜外医院);屈正(《中国心血管病研究》杂志);梅举(上海交通大学医学院附属新华医院);王水云(中国医学科学院阜外医院)

**撰写核心专家组成员(按姓氏汉语拼音首字母排序):** 陈康寅(天津医科大学第二医院);郭军(暨南大学附属第一医院);黄颖(首都医科大学附属安贞医院);胡志成(中国医学科学院阜外医院);姜兆磊(上海交通大学医学院附属新华医院);李霜(西部战区总医院);李琰(暨南大学附属第一医院);李斌(湘南学院);蒙延海(中国医学科学院阜外医院);帕克扎提(中国医学科学院阜外医院);王佳(应急总医院);王斐斐(暨南大学

附属第一医院);肖懿慧(西安交通大学第一附属医院);喻荣辉(首都医科大学附属安贞医院);郑黎晖(中国医学科学院阜外医院);周旭(昆明市延安医院);湛晶晶(贵州医科大学附属医院)

## 参考文献

- [ 1 ] Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study[J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 498–506.
- [ 2 ] Ruff CT, Giugliano RP, 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.
- [ 3 ] 中华医学会心血管病分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(6): 572.
- [ 4 ] 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.
- [ 5 ] 中华医学会神经病学分会. 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.
- [ 6 ] 中华医学会心电生理与起搏分会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. *中华心律失常杂志*, 2022, 26(1): 15.
- [ 7 ] Kumarathurai P, Mouridsen MR, Mattsson N, et al. Atrial ectopy and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as predictors of atrial fibrillation: a population-based cohort study[J]. *Europace*, 2017, 19(3): 364–370.
- [ 8 ] van der Endt VHW, Milders J, Penning de Vries BBL, et al. Comprehensive comparison of stroke risk score performance: a systematic review and meta-analysis among 6 267 728 patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2022, 24(11): 1739–1753.
- [ 9 ] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation[J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263–272.
- [ 10 ] Renoux C, Coulombe J, Suissa S. Revisiting sex differences in outcomes in non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(19): 1473–1479.
- [ 11 ] Lan DH, Jiang C, Du X, et al. Female sex as a risk factor for ischemic stroke and systemic embolism in chinese patients with atrial fibrillation: A report from the china-AF study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(19): e009391.
- [ 12 ] Nielsen PB, Skjøth F, Overvad TF, et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: Should we use a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA score rather than CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc?[J]. *Circulation*, 2018, 137(8): 832–840.
- [ 13 ] Chao TF, Wang KL, Liu CJ, et al. Age threshold for increased stroke risk among patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study from taiwan[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(12): 1339–1347.
- [ 14 ] Choi SY, Kim MH, Lee KM, et al. Age-dependent anticoagulant therapy for atrial fibrillation patients with intermediate risk of ischemic stroke: A nationwide population-based study[J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(9): 1151–1160.
- [ 15 ] Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(5): 297–305.
- [ 16 ] Piccini JP, Singer DE. Putting risk prediction in atrial fibrillation into perspective[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(12): 1431–1433.
- [ 17 ] Friberg L, Skeppholm M, Terént A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 1[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(3): 225–232.
- [ 18 ] Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(12): 1500–1510.
- [ 19 ] Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(7): 635–642.
- [ 20 ] Lip GY, Skjøth F, Rasmussen LH, et al. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(14): 1385–1394.
- [ 21 ] McIntyre WF, Linz D. Atrial fibrillation and stroke: who is low risk and what are we going to do about it?[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(37): 3539–3541.

- [ 22 ] Chao TF, Chiang CE, Chen TJ, et al. Reassessment of risk for stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(9): 663–664.
- [ 23 ] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey[J]. *Chest*, 2010, 138(5): 1093–1100.
- [ 24 ] Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9855): 1749–1758.
- [ 25 ] Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis[J]. *Europace*, 2011, 13(5): 723–746.
- [ 26 ] Fabritz L, Crijns H, Guasch E, et al. Dynamic risk assessment to improve quality of care in patients with atrial fibrillation: the 7tAFNET/EHRA Consensus Conference[J]. *Europace*, 2021, 23(3): 329–344.
- [ 27 ] Gorog DA, Gue YX, Chao TF, et al. Assessment and mitigation of bleeding risk in atrial fibrillation and venous thromboembolism: A position paper from the ESC working group on thrombosis, in collaboration with the European Heart Rhythm Association, the Association for Acute Cardiovascular Care and the Asia-Pacific Heart Rhythm Society[J]. *Europace*, 2022, 24(11): 1844–1871.
- [ 28 ] Chao TF, Chan YH, Chiang CE, et al. Continuation or discontinuation of oral anticoagulants after HAS-BLED scores increase in patients with atrial fibrillation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 111(1): 23–33.
- [ 29 ] Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding[J]. *JAMA*, 2018, 320(21): 2221–2230.
- [ 30 ] Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, et al. Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke[J]. *Ann Emerg Med*, 2011, 57(1): 42–45.
- [ 31 ] Kaviani G. Challenging comparison of stroke scales[J]. *JRMS*, 2013, 18(10): 906–910.
- [ 32 ] Yoo AJ, Romero J, Hakimelahi R, et al. Predictors of functional outcome vary by the hemisphere of involvement in major ischemic stroke treated with intra-arterial therapy: a retrospective cohort study[J]. *BMC Neurol*, 2010, 10: 25.
- [ 33 ] Wu J, Lu AD, Zhang LP, et al. Study of clinical outcome and prognosis in pediatric core binding factor-acute myeloid leukemia[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2019, 40(1): 52–57.
- [ 34 ] Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: A report of the American college of cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2024, 149(1): e1–e156.
- [ 35 ] Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(13): 1206–1214.
- [ 36 ] Guimarães HP, Lopes RD, DE Barros E Silva P, et al. Rivaroxaban in patients with Atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(22): 2117–2126.
- [ 37 ] Okata T, Toyoda K, Okamoto A, et al. Anticoagulation intensity of rivaroxaban for stroke patients at a special low dosage in Japan[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113641.
- [ 38 ] Lee SR, Lee HJ, Choi EK, et al. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(25): 3295–3308.
- [ 39 ] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2093–2104.
- [ 40 ] Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(12): 1103–1113.
- [ 41 ] Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation at the extremes of body weight: An analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial[J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(2): 140–149.
- [ 42 ] Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(25): 2423–2434.
- [ 43 ] Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9872): 1107–1115.
- [ 44 ] Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: Patient-level network Meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex[J]. *Circulation*, 2022, 145(4): 242–255.

- [ 45 ] Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2020, 141(17): 1384–1392.
- [ 46 ] Su X, Yan B, Wang L, et al. Oral anticoagulant agents in patients with atrial fibrillation and CKD: A systematic review and pairwise network Meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(5): 678–689. e1.
- [ 47 ] Yao R, Holmes DN, Andrade JG, et al. Variability in nonvitamin K oral anticoagulant dose eligibility and adjustment according to renal formulae and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation with and without chronic kidney disease: insights from ORBIT-AF II [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(6): e026605.
- [ 48 ] Lee HF, Chan YH, Chang SH, 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.
- [ 49 ] Noseworthy PA, Yao X, Deshmukh AJ, et al. Patterns of anticoagulation use and cardioembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(11): e002597.
- [ 50 ] Chao TF, Chiang CE, Chan YH, et al. Oral anticoagulants in extremely-high-risk, very elderly (>90 years) patients with atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(6): 871–877.
- [ 51 ] Kwon S, Lee SR, Choi EK, et al. Perioperative management in patients with atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants undergoing minor bleeding risk procedure: Rationale and protocol for the PERIXa study[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2024, 20: 231–244.
- [ 52 ] Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(39): 3826–3924.
- [ 53 ] Park SJ, Lee E, Lee K, et al. Efficacy and safety of non-vitamin K-antagonist oral anticoagulants for retinal vascular diseases in patients with atrial fibrillation: Korean cohort study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4577.
- [ 54 ] Moon I, Lee SR, Choi EK, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1624.
- [ 55 ] Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1612–1676.
- [ 56 ] Caso V, DE Groot JR, Sanmartin Fernandez M, et al. Outcomes and drivers of inappropriate dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart*, 2023, 109(3): 178–185.
- [ 57 ] Qian J, Yan YD, Yang SY, et al. Benefits and harms of Low-Dose rivaroxaban in Asian patients with atrial fibrillation: A systematic review and Meta-analysis of real-world studies[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 642907.
- [ 58 ] Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring oral direct inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis[J]. *J Thromb Haemost*, 2013
- [ 59 ] Liang R, Li L, Li C, et al. Impact of CYP2C9\*3, VKORC1–1639, CYP4F2rs2108622 genetic polymorphism and clinical factors on warfarin maintenance dose in Han-Chinese patients[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(1): 120–125.
- [ 60 ] Inoue H, Okumura K, Atarashi H, et al. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM registry[J]. *Circ J*, 2013, 77(9): 2264–2270.
- [ 61 ] JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008): digest version[J]. *Circ J*, 2010, 74(11): 2479–2500.
- [ 62 ] Cheung CM, Tsoi TH, Huang CY. The lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with atrial fibrillation[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20(2): 114–119.
- [ 63 ] You JH, Chan FW, Wong RS, et al. Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation?[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2005, 59(5): 582–587.
- [ 64 ] Baglin T, Keeling D, Kitchen S. Effects on routine coagulation screens and assessment of anticoagulant intensity in patients taking oral dabigatran or rivaroxaban: guidance from the British Committee for Standards in Haematology[J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(4): 427–429.
- [ 65 ] Gosselin RC, Adcock DM, BATES SM, 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.
- [ 66 ] Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(6): 956–966.
- [ 67 ] Altman R, Gonzalez CD. Simple and rapid assay for effect of the new oral anticoagulant (NOAC) rivaroxaban: preliminary results support further tests with all NOACs [J]. *Thromb J*, 2014, 12(1): 7.
- [ 68 ] Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4): 705–711.
- [ 69 ] Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation): Predictors, characteristics, and clinical outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(20): 2141–2147.
- [ 70 ] Ollier E, Hodin S, Lanoiselée J, et al. Effect of activated charcoal on rivaroxaban complex absorption [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(7): 793–801.
- [ 71 ] Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1): 202–204.
- [ 72 ] Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, 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.
- [ 73 ] Küpper C, Feil K, Klein M, et al. Idarucizumab administration in emergency situations: the Munich Registry of Reversal of Pradaxa® in clinical routine (MR REPAIR)[J]. *J Neurol*, 2019, 266(11): 2807–2811.
- [ 74 ] Behdarvand B, Karanges EA, Bero L. Pharmaceutical industry funding of events for healthcare professionals on non-vitamin K oral anticoagulants in Australia: an observational study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8): e030253.
- [ 75 ] Gulilat M, Keller D, Linton B, et al. Drug interactions and pharmacogenetic factors contribute to variation in apixaban concentration in atrial fibrillation patients in routine care[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 49(2): 294–303.
- [ 76 ] Schnierer M, Samoš M, Bolek T, et al. The effect of proton pump inhibitor withdrawal on dabigatran etexilate plasma levels in patients with atrial fibrillation: A washout study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(4): 333–335.
- [ 77 ] Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31(3): 326–343.
- [ 78 ] Tan C, Lee S. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(2): 352–374.
- [ 79 ] Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose–effect relationship[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1986, 11(6): 483–504.
- [ 80 ] Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for management of clinically significant drug–drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 134(21): e468–e495.
- [ 81 ] Martín–Pérez M, Gaist D, De Abajo FJ, et al. Population impact of drug interactions with warfarin: A real–world data approach[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3): 461–470.
- [ 82 ] Engell AE, Svendsen A, Lind BS, et al. Drug–drug interaction between warfarin and statins: A Danish cohort study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(2): 694–699.
- [ 83 ] Martins MA, Carlos PP, Ribeiro DD, et al. Warfarin drug interactions: a comparative evaluation of the lists provided by five information sources[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011, 67(12): 1301–1308.
- [ 84 ] Agrawal S, Heiss MS, Fenter RB, et al. Impact of CYP2C9–interacting drugs on warfarin pharmacogenomics[J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13(5): 941–949.
- [ 85 ] Udall JA. Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability[J]. *JAMA*, 1965, 194(2): 127–129.
- [ 86 ] Powers A, Loesch EB, Weiland A, et al. Preemptive warfarin dose reduction after initiation of sulfamethoxazole–trimethoprim or metronidazole[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 44(1): 88–93.
- [ 87 ] Holt RK, Anderson EA, Cantrell MA, et al. Preemptive dose reduction of warfarin in patients initiating metronidazole[J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2010, 25(1–4): 35–39.
- [ 88 ] Israel D S, Stotka J, Rock W, et al. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin[J]. *Clin Infect Dis*, 1996, 22(2): 251–256.
- [ 89 ] Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, et al. Clinically important

- drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(6): 687–710.
- [ 90 ] King CA, Babcock KM, Godios RJ, et al. Significant drug–drug interaction between warfarin and nafcillin[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2018, 9(11): 667–671.
- [ 91 ] Almog S, Shafran N, Halkin H, et al. Mechanism of warfarin potentiation by amiodarone: dose- and concentration-dependent inhibition of warfarin elimination[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985, 28(3): 257–261.
- [ 92 ] Pogge EK, Haber SL. Elevated international normalized ratio associated with use of dronedarone and warfarin[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(9): e46.
- [ 93 ] Shaik AN, Bohnert T, Williams DA, et al. Mechanism of drug–drug interactions between warfarin and statins[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(6): 1976–1986.
- [ 94 ] Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, et al. Drug interactions affecting oral anticoagulant use [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2022, 15(6): e007956.
- [ 95 ] Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(5): 629–658.
- [ 96 ] Limke KK, Shelton AR, Elliott ES. Fluvoxamine interaction with warfarin[J]. *Ann Pharmacother*, 2002, 36(12): 1890–1892.
- [ 97 ] Nadkarni A, Oldham MA, Howard M, et al. Drug–drug interactions between warfarin and psychotropics: updated review of the literature[J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(10): 932–942.
- [ 98 ] Villa Zapata L, Hansten P D, Panic J, et al. Risk of bleeding with exposure to warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(7): 1066–1074.
- [ 99 ] Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug–drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): From pharmacological to clinical practice[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1120.
- [ 100 ] Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(1): 47–59.
- [ 101 ] Grossniklaus D. Testing of VKORC1 and CYP2C9 alleles to guide warfarin dosing. Test category: pharmacogenomic (treatment)[J]. *PLoS Curr*, 2010, 2: RRN1155.
- [ 102 ] Kubitzka D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59–7939—an oral, direct factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(12): 873–880.
- [ 103 ] Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(2): 476–487.
- [ 104 ] Van Den Bosch I, Bouillon T, Verhamme P, et al. Apixaban in patients on haemodialysis: a single-dose pharmacokinetics study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(5): 884–889.
- [ 105 ] Byon W, Garonzik S, Boyd RA, et al. Apixaban: A clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(10): 1265–1279.
- [ 106 ] Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(7): 743–753.
- [ 107 ] Kubitzka D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59–7939, an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4): 412–421.
- [ 108 ] Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(3): 292–303.
- [ 109 ] Mbroh J, Poli S. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: comment [J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1685.
- [ 110 ] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2021, 74(6): 544.
- [ 111 ] Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(16): 1509–1524.
- [ 112 ] Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic

- regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3 b trial [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10206): 1335–1343.
- [ 113 ] Wessler J D, Grip L T, Mendell J, et al. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (25): 2495–2502.
- [ 114 ] Marsousi N, Doffey-Lazeyras F, Rudaz S, et al. Intestinal permeability and P-glycoprotein-mediated efflux transport of ticagrelor in Caco-2 monolayer cells [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2016, 30 (6): 577–584.
- [ 115 ] Xu H, Ruff CT, Giugliano RP, et al. Concomitant use of single antiplatelet therapy with edoxaban or warfarin in patients with atrial fibrillation: Analysis from the ENGAGE AF-TIMI48 trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (2): e002587.
- [ 116 ] Kubitzka D, Becka M, Mueck W, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—are not affected by aspirin [J]. *J Clin Pharmacol*, 2006, 46 (9): 981–990.
- [ 117 ] Davidson BL, Verheijen S, Lensing AW, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin [J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174 (6): 947–953.
- [ 118 ] Chang KH, Chen CM, Wang CL, et al. Major bleeding risk in patients with non-valvular atrial fibrillation concurrently taking direct oral anticoagulants and antidepressants [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 791285.
- [ 119 ] Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, et al. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 135: 60–79.
- [ 120 ] Antoniou T, Macdonald EM, Yao Z, et al. Association between statin use and ischemic stroke or major hemorrhage in patients taking dabigatran for atrial fibrillation [J]. *CMAJ*, 2017, 189 (1): E4–E10.
- [ 121 ] Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117 (2): 209–218.
- [ 122 ] Kim D, Yang PS, Jang E, et al. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients [J]. *Europace*, 2020, 22 (4): 547–557.
- [ 123 ] Unverdorben M, Von Heymann C, Santamaria A, et al. Elderly patients with atrial fibrillation in routine clinical practice—peri-procedural management of edoxaban oral anticoagulation therapy is associated with a low risk of bleeding and thromboembolic complications: a subset analysis of the prospective, observational, multinational EMIT-AF study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20 (1): 504.
- [ 124 ] 中华医学会老年医学分会心血管学组, 中国老年保健医学研究会老年心血管病分会. 老年心房颤动诊治中国专家共识(2024) [J]. *中华心律失常学杂志*, 2024, 28 (2): 103–124.
- [ 125 ] Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. *Chest*, 2008, 133 (6 Suppl): 299S–339S.
- [ 126 ] Schulman S, Carrier M, Lee AY, et al. Perioperative management of dabigatran: A prospective cohort study [J]. *Circulation*, 2015, 132 (3): 167–173.
- [ 127 ] Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (9): 823–833.
- [ 128 ] Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17 (11): 1966–1972.
- [ 129 ] Weitz JI, Healey JS, Skanes AC, et al. Periprocedural management of new oral anticoagulants in patients undergoing atrial fibrillation ablation [J]. *Circulation*, 2014, 129 (16): 1688–1694.
- [ 130 ] Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: A nationwide cohort study [J]. *Circulation*, 2015, 132 (6): 517–525.
- [ 131 ] Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, et al. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Stroke*, 2007, 38 (2): 423–430.
- [ 132 ] Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (32): 2942–2955.
- [ 133 ] Di Biase L, Burkhardt J D, Santangeli P, et al.



- Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial[J]. *Circulation*, 2014, 129(25): 2638–2644.
- [ 134 ] Løfgren B, Pareek M, Larsen JM. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 494–495.
- [ 135 ] Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(28): 1805–1811.
- [ 136 ] Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(10): e275–e444.
- [ 137 ] Nagao T, Inden Y, Yanagisawa S, et al. Differences in activated clotting time among uninterrupted anticoagulants during the periprocedural period of atrial fibrillation ablation[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(9): 1972–1978.
- [ 138 ] Kanaoka K, Nishida T, Iwanaga Y, et al. Oral anticoagulation after atrial fibrillation catheter ablation: benefits and risks[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(7): 522–534.
- [ 139 ] Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(8): 735–743.
- [ 140 ] Yang WY, Du X, Jiang C, et al. The safety of discontinuation of oral anticoagulation therapy after apparently successful atrial fibrillation ablation: a report from the Chinese atrial fibrillation registry study[J]. *Europace*, 2020, 22(1): 90–99.
- [ 141 ] Di Biase L, Lakkireddy DJ, Marazzato J, et al. Antithrombotic therapy for patients undergoing cardiac electrophysiological and interventional procedures: JACC State-of-the-Art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(1): 82–108.
- [ 142 ] Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1453–1468.
- [ 143 ] Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The framingham study[J]. *Stroke*, 1996, 27(10): 1760–1764.
- [ 144 ] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary[J]. *Europace*, 2018, 20(8): 1231–1242.
- [ 145 ] Seo Y. Report of the American Heart Association (AHA) Scientific Session 2017, Anaheim, California[J]. *Circ J*, 2018, 82(2): 323–327.
- [ 146 ] Pollack CV, Reilly PA, Van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—Full cohort analysis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 431–441.
- [ 147 ] Viles-Gonzalez J F, Kar S, Douglas P, et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation) substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(10): 923–929.
- [ 148 ] Huang H, Liu Y, Xu Y, et al. Percutaneous Left atrial appendage closure with the lambre device for stroke prevention in atrial fibrillation: A prospective, multicenter clinical study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(21): 2188–2194.
- [ 149 ] Freeman JV, Varosy P, Price MJ, et al. The NCDR left atrial appendage occlusion registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(13): 1503–1518.
- [ 150 ] Su F, Gao C, Liu J, et al. Periprocedural outcomes associated with use of a left atrial appendage occlusion device in China[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(5): e2214594.
- [ 151 ] Saw J, Nielsen-Kudsk JE, Bergmann M, et al. Antithrombotic therapy and device-related thrombosis following endovascular left atrial appendage closure[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(11): 1067–1076.
- [ 152 ] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha 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.
- [ 153 ] Jaiswal V, Ang SP, Shrestha AB, et al. Amplatzer amulet versus watchman device for percutaneous left atrial appendage closure: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(26): e34185.
- [ 154 ] Boersma L V, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral

- anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(9): 1302–1308.
- [ 155 ] Vuddanda V, Turagam MK, Umale NA, et al. Incidence and causes of in-hospital outcomes and 30-day readmissions after percutaneous left atrial appendage closure: A US nationwide retrospective cohort study using claims data[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(3): 374–382.
- [ 156 ] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 左心耳干预预防心房颤动患者血栓栓塞事件: 目前的认识和建议-2019[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2019, 33(5): 385–401.
- [ 157 ] Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2. 3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial[J]. *Circulation*, 2013, 127(6): 720–729.
- [ 158 ] Saw J, Holmes DR, Cavalcante JL, et al. SCAI/HRS expert consensus statement on transcatheter left atrial appendage closure[J]. *Heart Rhythm*, 2023, 20(5): e1–e16.
- [ 159 ] Gianni C, Di Biase L, Trivedi C, et al. Clinical implications of leaks following left atrial appendage ligation with the LARIAT device[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(10): 1051–1057.
- [ 160 ] Alkhouli M, Du C, Killu A, et al. Clinical impact of residual leaks following left atrial appendage occlusion: insights from the NCDR LAAO registry[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2022, 8(6): 766–778.
- [ 161 ] Osman M, Busu T, Osman K, et al. Short-term antiplatelet versus anticoagulant therapy after left atrial appendage occlusion: A systematic review and meta-analysis[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6(5): 494–506.
- [ 162 ] Lip G, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2018, 154(5): 1121–1201.
- [ 163 ] Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion[J]. *Circulation*, 2011, 123(2): 131–136.
- [ 164 ] Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(19): 1998–2006.
- [ 165 ] Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(11): 1082–1087.
- [ 166 ] Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2017, 135(12): e686–e725.
- [ 167 ] Lamberts M, Lip GY, Ruwald MH, et al. Antithrombotic treatment in patients with heart failure and associated atrial fibrillation and vascular disease: a nationwide cohort study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(24): 2689–2698.
- [ 168 ] Inohara T, Shrader P, Pieper K, et al. Treatment of atrial fibrillation with concomitant coronary or peripheral artery disease: Results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II [J]. *Am Heart J*, 2019, 213: 81–90.
- [ 169 ] Liao XZ, Fu YH, Ma JY, et al. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and peripheral artery disease: a systematic review and metaanalysis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(3): 391–399.
- [ 170 ] Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(4): 242–249.
- [ 171 ] Hu PT, Lopes RD, Stevens SR, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and peripheral artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(1): e004699.
- [ 172 ] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 冠心病合并心房颤动患者抗栓管理中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(7): 552–564.
- [ 173 ] Pullicino P, Thompson JL, Barton B, et al. Warfarin versus aspirin in patients with reduced cardiac ejection fraction (WARCEF): rationale, objectives, and design[J]. *J Card Fail*, 2006, 12(1): 39–46.
- [ 174 ] Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized evaluation of long-term

- anticoagulation therapy) trial analysis[J]. *Circulation*, 2014, 129(9): 961–970.
- [175] 慢性肾脏病非瓣膜性心房颤动抗凝管理工作组. 慢性肾脏病合并非瓣膜性心房颤动患者抗凝管理的专家共识[J]. *中国血液净化*, 2023, 28(8): 561–573.
- [176] Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(7): 625–635.
- [177] Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(23): 2471–2482.
- [178] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医师分会, 等. 心房颤动基层诊疗指南[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 19(6): 465–473.
- [179] Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(9): 1711–1714.
- [180] Pastori D, Lip G, 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.
- [181] Samaras A, Kartas A, Vasdeki D, et al. Rationale and design of a randomized study comparing Motivational Interviewing to Support Oral Anticoagulation adherence versus usual care in patients with nonvalvular atrial fibrillation: The MISOAC-AF trial [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2020, 61(6): 453–454.
- [182] Larsson SC, Wolk A. Fish, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and incidence of atrial fibrillation: A pooled analysis of two prospective studies [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(2): 537–541.
- [183] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学会心脏专业委员会, 等. 中国心血管病一级预防指南基层版 [J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(4): 343–363.
- [184] ČARNÁZ, OSMANČÍK P. The effect of obesity, hypertension, diabetes mellitus, alcohol, and sleep apnea on the risk of atrial fibrillation [J]. *Physiol Res*, 2021, 70(Suppl4): S511–S525.
- [185] Gessler N, Willems S, Steven D, et al. Supervised obesity reduction trial for AF ablation patients: results from the SORT-AF trial [J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1548–1558.
- [186] Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 310(19): 2050–2060.
- [187] Imtiaz Ahmad M, Mosley CD, O'Neal WT, et al. Smoking and risk of atrial fibrillation in the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study [J]. *J Cardiol*, 2018, 71(2): 113–117.
- [188] Heeringa J, Kors JA, Hofman A, et al. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study [J]. *Am Heart J*, 2008, 156(6): 1163–1169.
- [189] Lv X, Sun J, Bi Y, et al. Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 199: 106–115.
- [190] Giannopoulos G, Anagnostopoulos I, Kousta M, et al. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(2): 479.
- [191] Feng T, Malmo V, Laugsand LE, et al. Symptoms of anxiety and depression and risk of atrial fibrillation—The HUNT study [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 306: 95–100.
- (文章原载于《中国心血管病研究》2024 年 6 月第 22 卷第 6 期)