

- [8] Kitanaka C, Kuchino Y. Caspase-independent programmed cell death with necrotic morphology[J]. *Cell Death Differ*, 1999, 6(6):508-515.
- [9] Xu Y, Huang S, Liu ZG, et al. Poly(ADPribose) polymerase-1 signalling to mitochondria in necrotic cell death requires RIP1/TRAF2-mediated JNK1 activation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(13):8788-8795.
- [10] Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(10):700-714.
- [11] Degterev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury[J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1(2):112-119.
- [12] Formigli L, Papucci L, Tani A, et al. Aponecrosis: morphological and biochemical exploration of a syncratic process of cell death sharing apoptosis and necrosis[J]. *J Cell Physiol*, 2000, 182(1):41-49.
- [13] Vercammen D, Beyaert R, Denecker G, et al. Inhibition of caspases increases the sensitivity of L929 cells to necrosis mediated by tumor necrosis factor[J]. *J Exp Med*, 1998, 187(9):1477-1485.
- [14] Cho YS. Perspectives on the therapeutic modulation of an alternative cell death, programmed necrosis (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(6):1401-1406.
- [15] Khan N, Lawlor KE, Murphy JM, et al. More to life than death: molecular determinants of necroptotic and non-necroptotic RIP3 kinase signaling[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 26:76-89.
- [16] Zhou W, Yuan J. Necroptosis in health and diseases[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 35:14-23.
- [17] Gao X, Zhang H, Zhuang W, et al. PEDF and PEDF-derived peptide 44mer protect cardiomyocytes against hypoxia-induced apoptosis and necroptosis via anti-oxidative effect[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:5637.
- [18] Wallach D, Kang TB, Kovalenko A. Concepts of tissue injury and cell death in inflammation: a historical perspective[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(1):51-59.
- [19] Meng L, Jin W, Wang X. RIP3-mediated necrotic cell death accelerates systematic inflammation and mortality[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(35):11007-11012.
- [20] Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation[J]. *Nature*, 2015, 517(7534):311-320.
- [21] Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes[J]. *Cell*, 2003, 114(2):181-190.
- [22] Wang L, Du F, Wang X. TNF- α induces two distinct caspase-8 activation pathways[J]. *Cell*, 2008, 133(4):693-703.
- [23] Kaczmarek A, Vandenabeele P, Krysko DV. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance[J]. *Immunity*, 2013, 38(2):209-223.
- [24] Oerlemans MI, Liu J, Arslan F, et al. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemia-reperfusion in vivo[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(4):270.
- [25] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Nature*, 2002, 420(6917):868-874.
- [26] Koch M, Zernecke A. The hemostatic system as a regulator of inflammation in atherosclerosis[J]. *IUBMB Life*, 2014, 66(11):735-744.
- [27] Bao L, Li Y, Deng SX, et al. Sitosterol-containing lipoproteins trigger free sterol-induced caspase-independent death in ACAT-competent macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(44):33635-33649.

收稿日期:2015-11-25

心房颤动抗栓治疗研究进展

郑环杰 综述 肖骅 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】心房颤动是临床最常见的心律失常之一,同时具有较高血栓栓塞的风险,因此其致残率和致死率高,抗凝治疗能有效预防栓塞,是心房颤动患者的首要治疗。华法林是最经典的口服抗凝药物,其他抗血小板治疗及新型口服抗凝药物为心房颤动抗栓治疗提供了新的思路。而如何平衡抗栓治疗的风险与获益给临床医师带来了挑战,现就心房颤动抗栓治疗研究进展做一综述。

【关键词】心房颤动;抗凝治疗;华法林;抗血小板治疗;新型口服抗凝药

【中图分类号】R541.7⁺5

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Progress of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation

ZHENG Huanjie, XIAO Hua

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is one of the commonest arrhythmia in clinical practice with high mortality, disability and morbidity due to its thromboembolic potential. Nowadays anticoagulant therapy has become the primary treatment in patients with atrial fibrillation. The most

作者简介:郑环杰(1988—),住院医师,在读硕士,主要从事心房颤动治疗相关研究。Email:zhjkammy@163.com

通信作者:肖骅,博士,副教授,硕士生导师,主要从事心房颤动机制及治疗相关研究。Email:xiaohua197408@163.com

classic oral anticoagulation drug is warfarin. Others are antiplatelet therapy and novel oral anticoagulation drugs. Antithrombotic therapy is a double-edged sword. It is difficult to balance the rate of risk and benefit. This article reviews the progress of antithrombotic therapy in atrial fibrillation.

【Key words】 Atrial fibrillation; Anticoagulant therapy; Warfarin; Antiplatelet therapy; Non vitamin-K-antagonist oral anticoagulants

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一,2004 年周自强等^[1]进行的全国人群流行病学调查发现:我国房颤患病率高达 0.61%,其中年龄 >80 岁人群患病率为 7.5%。Framingham 研究^[2]证实房颤是脑卒中的独立危险因素,房颤患者的脑卒中发生率是无房颤者的 5 倍,且房颤相关缺血性卒中的致死率几乎是无房颤脑卒中的 2 倍。房颤所致脑卒中的高致残率和致死率,给患者本人、家庭和社会带来极大的精神和经济负担。大量研究证实抗凝治疗能有效降低房颤患者脑卒中发生率,并已成为房颤脑卒中预防的核心策略。伴随着新型口服抗凝药的问世,各大指南^[3-5]也相应更新了房颤抗栓治疗药物推荐,其中提到了 3 类药物:第一,维生素 K 拮抗剂(VKA),代表药物有华法林;第二,抗血小板药物,主要为阿司匹林和氯吡格雷;第三,新型口服抗凝药物,包括直接凝血酶原抑制剂(达比加群酯)和 Xa 因子抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班、依杜沙班)。

1 VKA

华法林是维生素 K 的拮抗剂,通过抑制维生素 K 由氧化型向还原型转化,阻止维生素 K 的反复利用,影响维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 前体的 γ -羧化,从而使这些凝血因子停留在无凝血活性的前体阶段,影响凝血过程。然而在抗凝的同时华法林所致的出血风险也在增加,包括鼻出血、牙龈出血、皮肤黏膜瘀斑,重者可出现肉眼血尿、消化道出血,甚至颅内出血。60 余年来,华法林依然是房颤抗凝治疗最经典的药物,多个临床试验的荟萃分析^[6]显示华法林抗凝疗效明显优于安慰剂及阿司匹林,可使脑卒中的发生率下降 64%,病死率下降 33%。ACTIVE W 试验^[7]纳入了 6 706 例,至少有 1 个脑卒中危险因素的房颤患者,旨在比较阿司匹林联合氯吡格雷(双联抗血小板)与华法林在预防脑卒中的优劣,该试验最终由于双联抗血小板组的高脑卒中发生率而提前终止,同时也证明了华法林预防脑卒中疗效明显优于阿司匹林联合氯吡格雷。基于以上研究数据,各国指南^[3-5]推荐若无禁忌,所有 CHADS₂ 评分或 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分的房颤患者选择华法林进行长期抗凝治疗,目标国际标准化比值(INR)2.0~3.0。但是值得注意的是由于遗传差异、饮食结构影响,即便是年龄偏小、长期 INR 控制低于治疗范围或血压控制好的亚洲人群在服

用华法林时出血事件发生率也较非亚洲人群高。

众所周知,房颤患者的脑卒中和出血风险均随年龄增长而增加,因此老年患者的抗凝治疗让临床医生陷入了进退两难的境地。早前的 BAFTA 研究^[8]纳入了 973 例年龄 ≥ 75 岁的房颤患者,结果支持华法林用于年龄 ≥ 75 岁患者的抗凝治疗,且维持 INR 在 2.0~3.0 能有效预防脑卒中,与阿司匹林相比,出血风险并无明显增加。van Walraven 等^[9]博士的荟萃分析同样证实虽华法林可增加严重出血事件风险($RR = 1.56$, 95% CI 1.03~2.37),但随着年龄增长华法林预防脑卒中效果显著增加,而阿司匹林预防老年患者脑卒中效果有所降低($P = 0.01$)。因此高龄不是华法林使用的禁忌证,应在充分评估出血风险后,纠正增加出血风险的可逆因素,加强监测,定期重新评估栓塞与出血风险,从而在降低出血风险的同时达到最有效的脑卒中预防。

2 抗血小板药物

2.1 阿司匹林

阿司匹林通过与环氧化酶-1 中的丝氨酸残基结合,不可逆抑制环氧化酶-1 的活性,从而阻断血管内膜血栓素 A₂ 的合成,抑制血小板聚集。阿司匹林的不良反应主要以消化道出血常见,其肝脏、肾脏损害与剂量相关。阿司匹林的剂量与疗效间无剂量效应关系,而与不良反应间有剂量依赖性^[10],在治疗血栓性疾病时应使用最低有效剂量(如长期治疗时的 50~100 mg/d)。多项大型临床试验的荟萃分析^[6]显示,阿司匹林可使脑卒中相对风险降低 21%,疗效远不及华法林,但其所致的出血风险较华法林低。

2.2 氯吡格雷

氯吡格雷是一种噻吩并吡啶类化合物,能选择性抑制血小板表面与腺苷酸环化酶耦联的腺苷二磷酸(ADP)受体从而阻止血小板的聚集,其抗血小板聚集作用高效且安全。临床试验^[11]已表明氯吡格雷在防治心血管疾病方面较阿司匹林更有效,但其单独应用于降低房颤的血栓栓塞事件还尚待证实。

2.3 氯吡格雷联合阿司匹林

ACTIVE-A 研究^[12]证实:氯吡格雷联合阿司匹林(双联抗血小板)较单用阿司匹林,脑卒中相对风险降低 28%,但出血风险明显增高($RR = 1.57$, $P < 0.001$)。旨在评估氯吡格雷联合阿司匹林与华法林预防脑卒

中优劣的 ACTIVE W 研究^[7],最终由于华法林预防脑卒中的显著优效性而提前终止,且大出血风险二者无显著差异。临床上阿司匹林抵抗和氯吡格雷抵抗逐渐受到人们关注,这可能也是影响双联抗血小板疗效的一大重要原因。总的说来双联抗血小板治疗预防脑卒中疗效较华法林弱,较阿司匹林好,但并不是口服抗凝药的等价替换。指南也只推荐在拒绝华法林或有华法林禁忌证或无法负担新型口服抗凝药物时可选择双联抗血小板预防脑卒中。

3 新型口服抗凝药

3.1 达比加群酯

达比加群酯为高选择性的直接凝血酶(IIa 因子)抑制剂,竞争性结合凝血酶与纤维蛋白的结合位点,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,从而阻断凝血瀑布的最后步骤及血栓形成。RE-LY 研究^[13]旨在评价达比加群酯与华法林对非瓣膜性房颤患者脑卒中及系统性栓塞事件的预防疗效。该研究纳入了 18 113 例患者,平均年龄为 71 岁,平均 CHADS₂ 评分为 2.1 分,随机分为达比加群酯 150 mg 2 次/d 组、达比加群酯 110 mg 2 次/d 组及华法林组(INR 2.0~3.0),主要终点事件为脑卒中和系统栓塞。研究表明:与华法林组相比,达比加群酯 150 mg 2 次/d 组可使脑卒中和系统栓塞风险降低 34%,且大出血风险与华法林相当(3.31% vs 3.57%, $P=0.32$),但消化道出血风险较华法林显著增加;而达比加群酯 110 mg 2 次/d 组预防脑卒中和系统栓塞与华法林相当,但出血风险较华法林低(2.87% vs 3.57%, $P=0.002$);而两种剂量的达比加群酯均较华法林可使颅内出血风险降低 60% ($P<0.001$),但全因死亡率与华法林无显著差异。Eikelboom 等^[14]证实达比加群酯所致的颅内出血风险与年龄密切相关,在年龄<75 岁人群中,两种剂量的达比加群酯均较华法林有较低颅内出血风险,但在年龄≥75 岁人群中,达比加群酯 150 mg 2 次/d 组颅内出血风险与华法林相似甚至更高(5.10% vs 4.37%, $P=0.07$),亚组分析发现两种剂量的达比加群酯在亚洲人群能更显著降低出血风险^[15]。

3.2 利伐沙班

利伐沙班为新型的口服 Xa 因子抑制剂,通过抑制 Xa 因子中断凝血过程的内源性和外源性凝血途径,并抑制凝血酶原复合物生成和血栓形成,但不直接抑制凝血酶,对血小板也没有影响。ROCKET-AF 研究^[16]纳入 14 264 例高危房颤患者,平均年龄 73 岁,平均 CHADS₂ 评分为 3.5 分,分为利伐沙班 20 mg 1 次/d 组和华法林组(INR 2.0~3.0),在符合方案数据分析及意向性治疗分析中,利伐沙班预防脑卒中及

系统栓塞疗效不劣于华法林,而在对治疗组人群进行分析后发现利伐沙班较华法林相对脑卒中风险降低 21%,虽严重出血事件发生率与华法林组相似,但颅内出血(0.5% vs 0.7%, $P=0.02$)和致死性出血(0.2% vs 0.5%, $P=0.003$)发生率显著降低。值得注意的是利伐沙班组所致消化道大出血风险较华法林组高(3.2% vs 2.2%, $P<0.001$)且因出血所致血红蛋白 ≥ 2 g 或需要输血的事件在利伐沙班组更多见,但在全因死亡率方面,利伐沙班组与华法林组无显著差异。Halperin 等^[17]对老年患者口服利伐沙班的有效性及安全性进行分析后发现:对于年龄 ≥ 75 岁患者,利伐沙班预防栓塞效果同华法林,尽管临床相关非重要出血事件稍有增高($P=0.01$),但颅内出血风险明显降低,从而肯定了利伐沙班在老年患者的应用。在对 932 例东亚人群进行亚组分析后得出东亚人群口服利伐沙班预防脑卒中有效性不劣于华法林,且出血风险更低,尤其是颅内出血、重要器官出血及致死性出血事件在利伐沙班组明显减少^[18]。

3.3 阿哌沙班

阿哌沙班为高选择性 Xa 因子直接抑制, AVERROSE 研究^[19]比较了阿哌沙班与阿司匹林在预防脑卒中方面的作用,结果发现与阿司匹林相比,在不显著增加大出血事件及颅内出血风险的同时,阿哌沙班可使脑卒中风险下降 50% 以上,显著的疗效让该试验提前终止。后期进行的 ARISTOTLE 研究^[20]纳入了 9 120 例,至少有一个脑卒中危险因素的患者,旨在评估阿哌沙班与华法林在预防脑卒中方面的优劣,结果显示与华法林相比,阿哌沙班使脑卒中风险降低 21%,大出血风险降低 31%,颅内出血风险降低 58%、主要出血及与临床相关非主要出血事件降低 32%,同时全因死亡率降低 11% ($P=0.047$),而消化道出血风险无明显增加,净临床获益远超华法林。在老年亚组^[21](年龄 65~74 岁和年龄 ≥ 75 岁),阿哌沙班降低脑卒中和系统栓塞发生率及大出血事件亦远远优于华法林。虽至今无阿哌沙班与华法林在亚洲人群的出血并发症的分析报道,但从 ARISTOTLE 试验亚组分析中可以看到阿哌沙班组并发的严重出血事件明显低于华法林组。综上所述,阿哌沙班在预防房颤脑卒中的疗效和安全性均优于华法林和阿司匹林,且对有脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)史患者获益可能更大。在降低病死率方面,达比加群酯和利伐沙班只存在优于华法林的趋势,而阿哌沙班能显著降低病死率。

3.4 依杜沙班

依杜沙班为直接高选择性 Xa 因子抑制剂,其安

全性和耐受性好,无剂量依赖而增加的不良事件。ENGAGE AF-TIMI48^[22]纳入了 16 500 例具有中到高危脑卒中风险的房颤患者,分为依杜沙班低剂量组(30 mg/d),依杜沙班高剂量组(60 mg/d)及华法林组(INR 2.0~3.0),研究证实:在预防脑卒中方面,与华法林相比,高剂量依杜沙班组脑卒中和系统栓塞风险下降 21%,其中出血性卒中下降 45%,而缺血性卒中发生率、全因死亡率与华法林组无显著差异;低剂量依杜沙班组脑卒中和系统栓塞、缺血性卒中发生率与华法林相似甚至稍高,但出血性卒中发生率下降 67%,全因死亡率降低 13% ($P=0.006$)。在出血并发症方面,除了高剂量依杜沙班组可增加消化道出血风险外($RR=1.23, 95\% CI 1.02 \sim 1.50, P=0.03$),两种剂量的依杜沙班均可使房颤患者大出血风险、重要器官出血风险及颅内出血风险显著降低。

总而言之,新型口服抗凝药开辟了一个全新的抗凝时代,多项关于新型口服抗凝药物有效性及安全性的荟萃分析^[23-27]显示在预防脑卒中和系统栓塞方面,新型口服抗凝药物优于或不劣于华法林且出血风险与华法林相当,同时 4 种新型口服抗凝药物均可显著降低颅内出血发生率,但也存在胃肠道出血风险相对增加($RR=1.23, 95\% CI 1.03 \sim 1.46$)。当然新型抗凝药物之间也存在差异,由于尚缺乏新型口服抗凝药物头对头的比较,Rasmussen 等^[28]针对 4 种新型抗凝药物的间接比较发现:在脑卒中二级预防中,阿哌沙班与两种剂量的达比加群酯在安全性和有效性比较中,仅在心肌梗死事件发生方面阿哌沙班与达比加群酯 150 mg 2 次/d 存在显著不同($RR=0.39, 95\% CI 0.16 \sim 0.95$)。与利伐沙班相比,达比加群酯 110 mg 2 次/d 有较低的出血性卒中、血管事件、大出血和颅内出血风险。在脑卒中一级预防中,阿哌沙班预防致残或致死性脑卒中优于达比加群酯 110 mg 2 次/d($RR=0.59, 95\% CI 0.36 \sim 0.97$),而与达比加群酯 150 mg 2 次/d 相比,阿哌沙班脑卒中发生率更高但大出血风险、消化道出血风险或其他出血风险均较低。与利伐沙班相比,达比加群酯 110 mg 2 次/d 有更多的心肌梗死事件发生。阿哌沙班与利伐沙班在有效性方面亦无显著差异,但阿哌沙班大出血风险更低。而对于合并慢性肾脏病的患者,不仅增加了房颤患者全身性栓塞的风险,也增加出血的可能性,这种情况下决定是否使用抗凝药物是非常具有挑战性的,Harel 等^[29]的系统回顾证实新型口服抗凝药物在该类患者预防脑卒中和系统性栓塞、出血复发性血栓栓塞或血栓相关死亡事件方面与华法林无显著差异,且调整剂量后的新型口服抗凝药物出血风险与华法林相似甚

至更低,因此慢性肾脏病患者使用新型口服抗凝药物是安全有效地,但需要特别注意调整剂量,值得注意的是阿哌沙班是唯一批准可用于透析患者的新型口服抗凝药物。迄今关于新型口服抗凝剂的临床研究证据主要来自于非瓣膜性房颤患者,近期的 RE-A-LIGN 研究^[30]因发现达比加群酯增加了机械心脏瓣膜置换者脑卒中、心肌梗死以及瓣膜处血栓形成风险而提前终止,基于这一研究新型口服抗凝药物被禁用于机械瓣膜置换者,而新型口服抗凝药物在生物瓣膜置换者的应用价值如何尚待进一步研究。

4 结语

房颤的抗栓治疗不是老调重弹,国内房颤抗栓治疗意识及依从性显著落后于西方国家,随着房颤发生及血栓形成机制认识的深入,房颤抗栓治疗越来越受到重视。早年阿司匹林被广泛使用,但其预防脑卒中疗效远不及华法林。华法林是房颤抗凝治疗的基石,但由于其存在治疗窗口窄、剂量反应个体差异大、需要频繁监测 INR、易受多种药物和食物的影响等弊端,华法林在我国房颤患者中的应用率极低,而新型抗凝药物具有不劣于华法林的脑卒中预防效果和显著减少出血事件的作用,给房颤患者带来了新希望,同时开启了房颤抗凝的新时代。然而房颤抗凝治疗是一个终身的治疗,长期安全性、昂贵的价格和尚缺乏逆转解救治疗手段等都是新型口服抗凝剂现阶段的主要问题。当然药物的性价比是影响临床决策的重要因素,因此尽管新型口服抗凝药物是极具潜力的华法林的替代品,但由于价格因素,在很长一段时间里华法林依然是我国房颤患者的首选药物,因此医患双方充分认识房颤抗凝治疗重要性同时加强房颤管理才能更好的改善我国房颤抗凝现状。同时希望未来有更多的关于新型抗凝药头对头的比较,长期安全性的研究及拮抗剂的开发,价格的下调来让房颤患者享受更价廉物美的抗凝治疗。

[参考文献]

- [1] 周自强,胡大一,陈捷,等.中国心房颤动现状的流行病学研究[J].中华内科杂志,2004,43(7):491-494.
- [2] Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study[J]. *Neurology*, 1978,28(10):973-977.
- [3] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA)[J]. *Europace*, 2013,15(8):1070-1118.
- [4] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American Col-

- lege of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): e1-e76.
- [5] 胡大一, 郭艺芳. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识[J]. 心脑血管病防治, 2012, 12(3): 173-177.
 - [6] Hart RG, Pearce LA, Aguilar ML. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867.
 - [7] Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2006, 367(9526): 1903-1912.
 - [8] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9586): 493-503.
 - [9] van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators [J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1410-1416.
 - [10] Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects; the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): 234S-264S.
 - [11] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee[J]. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339.
 - [12] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(20): 2066-2078.
 - [13] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
 - [14] Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial[J]. *Circulation*, 2011, 123(21): 2363-2372.
 - [15] Hori M, Connolly SJ, Zhu J, et al. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 1891-1896.
 - [16] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
 - [17] Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF)[J]. *Circulation*, 2014, 130(2): 138-146.
 - [18] Wong KS, Hu DY, Oomman A, et al. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial[J]. *Stroke*, 2014, 45(6): 1739-1747.
 - [19] Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(3): 225-231.
 - [20] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
 - [21] 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.
 - [22] 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.
 - [23] Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(3): 453-460.
 - [24] Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, et al. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(12): 1486-1490.
 - [25] 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.
 - [26] Saliba W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: new choices for patient management in atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2015, 15(5): 323-335.
 - [27] Loffredo L, Perri L, Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: a meta-analysis of interventional trials[J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(5): 429-431.
 - [28] Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, et al. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis[J]. *BMJ*, 2012, 345: e7097.
 - [29] Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(3): 431-442.
 - [30] 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.

收稿日期: 2015-09-06 修回日期: 2015-11-27