

# 肿瘤合并心房颤动的卒中风险评估及抗凝治疗

李子文<sup>1,2</sup> 刘飞<sup>2</sup> 蔺雅娟<sup>2</sup> 夏云龙<sup>2</sup>

(1. 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连 116000; 2. 大连医科大学附属第一医院心律失常科, 辽宁 大连 116000)

**【摘要】** 肿瘤患者中的心房颤动发病率高于一般人群, 肿瘤合并心房颤动时卒中风险亦明显增加, 而目前指南并未明确该类患者的卒中及其抗凝相关出血风险的评估, 临床仍沿用心房颤动的评估量表, 忽略了肿瘤及其治疗等因素而低估了风险。此外, 传统抗凝药物因其药物相互作用等原因在肿瘤合并心房颤动患者中应用受限, 而新型口服抗凝药物的有效性和安全性相关研究得到了广泛关注。

**【关键词】** 卒中; 出血; 抗凝; 新型口服抗凝药物

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.008

## Stroke Risk Evaluation and Anticoagulation in Atrial Fibrillation Patients with Cancer

LI Ziwen<sup>1,2</sup>, LIU Fei<sup>2</sup>, LIN Yajuan<sup>2</sup>, XIA Yunlong<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China; 2. Department of Arrhythmia, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China)

**【Abstract】** The incidence rate of atrial fibrillation in cancer patients is higher than that in the general population, and the risk of stroke also significantly increased in patients with cancer and atrial fibrillation. The current guidelines do not define the risk of stroke and anticoagulation related bleeding in such patients, and the evaluation scale of atrial fibrillation is still used in clinical practice, underestimating the risk for ignoring the cancer and its treatment. Furthermore, the application of traditional anticoagulants in cancer patients with atrial fibrillation is limited because of their drug interactions, and the research on the efficacy and safety of new oral anticoagulants have been widely concerned.

**【Keyword】** Stroke; Bleeding; Anticoagulation; New oral anticoagulants

近年来,手术、放疗、化疗和生物靶向药物等肿瘤治疗的快速进展,显著延长了肿瘤患者的生存时间,使肿瘤存在慢性化的趋势,同时肿瘤治疗相关的心脏毒性作用也引起了临床医生的广泛关注。目前已有研究发现肿瘤合并心房颤动(房颤)的机制主要包括:(1)肿瘤相关基因:抑癌基因如食管癌相关基因4(ECRG-4)在房颤患者中的表达显著降低以及 ECRG-4 基因敲除鼠的动作电位时程明显缩短,均提示其可能与房颤折返环路的持续有关<sup>[1]</sup>。(2)炎症反应:肿瘤相关全身炎症反应通过炎症介质(如 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 等)介导心房纤维化从而促进房颤的发生和持续<sup>[2]</sup>。(3)氧化应激:阿霉素、曲妥珠单抗等多种抗肿瘤药物代谢中产生过氧化物,介导线粒体和微粒体脂质过氧化,引起活性氧自由基等的蓄积从而产生心脏毒性作用<sup>[3]</sup>。(4)自主神经功能

紊乱:肿瘤患者常见的疼痛、感染和营养不良等可引起交感神经过度兴奋,儿茶酚胺过载时可通过多种途径介导心房纤维化从而促进房颤的发生和持续<sup>[4]</sup>。

房颤的一般人群( $\geq 35$ 岁)发病率为 0.74%,60 岁以上增加至 1.83%~1.92%<sup>[5]</sup>,在有高龄和高血压和糖尿病等房颤危险因素的基础上,肿瘤切除术、化疗和生物靶向药物又可增加肿瘤患者的房颤发生率。一项纳入了 13 906 例肺癌手术患者的队列研究中术后新发房颤率为 12.6%<sup>[6]</sup>,Seesing 等<sup>[7]</sup>结合已有研究发现食管癌患者接受食管切除术后新发房颤的发病率为 12%~37%,结肠癌术后房颤发病率的研究尚在进行中(NCT04037319)。Imperatori 等<sup>[8]</sup>的研究认为肺癌患者术后合并房颤时 5 年生存的死亡率增加 4 倍以上,因此房颤可能与肿瘤患者的不良预后有关。现就肿瘤合并房颤患者相关卒中危险因素、出血风险

和抗凝治疗方面的最新进展做一综述。

## 1 卒中风险评估

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc(心力衰竭 1 分,高血压 1 分,年龄 65~74 岁 1 分,≥75 岁 2 分,糖尿病 1 分,卒中/短暂性缺血发作/血栓栓塞病史 2 分,血管疾病 1 分,女性 1 分)是目前指南推荐用于房颤患者的卒中风险评估<sup>[9-10]</sup>。Wei 等<sup>[11]</sup>的研究也提示 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分中高龄和糖尿病等均为肿瘤患者卒中风险增加的因素。近年来,ABC 卒中评分中还纳入了心肌肌钙蛋白 I 和 N 末端脑钠肽前体,为卒中风险的评估增加了实验室指标<sup>[12]</sup>。

Wei 等<sup>[11]</sup>的研究发现肿瘤合并房颤患者的卒中风险增加了 1 倍(HR 2.13, 95% CI 1.42~3.20),可能与肿瘤相关高凝状态<sup>[13]</sup>及化疗药物(如铂类和吉西他滨等)的副作用<sup>[14]</sup>相关。肿瘤相关高凝状态包括肿瘤及其治疗引起的血小板和内皮功能等的异常,与肿瘤的活动度及腺瘤分泌的黏蛋白有关,因此肺癌、胰腺癌、胆管癌和直肠癌等存在较高缺血性卒中的风险<sup>[15]</sup>。Karlinska 等<sup>[16]</sup>认为 C 反应蛋白(5 mg/L vs 21 mg/L)、红细胞沉降率(16 mm/h vs 28 mm/h)的升高及红细胞压积(41% vs 36%)的降低在评估肿瘤患者的卒中风险时具有统计学意义。Kim 等<sup>[17]</sup>的研究还发现肿瘤患者发生卒中时脑钠肽前体(pro-BNP)显著升高,而脑钠肽(BNP)>140 pg/mL 时高度提示心源性卒中的风险性。此外,高脂血症等高卒中危险因素存在时肿瘤合并房颤患者的卒中事件风险需引起临床医生的高度关注。

因此,肿瘤及肿瘤治疗的副作用均与肿瘤合并房颤患者卒中风险增加显著相关,心肌肌钙蛋白 I、pro-BNP 和血小板计数等指标均可提示卒中风险的增加,而 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分中并未考虑这类因素。Hu 等<sup>[18]</sup>的研究也提出与肿瘤患者相比,肿瘤合并房颤患者 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分越高,卒中风险反而下降:CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0~1 分时卒中风险增至 4.15 倍,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc >5 分时风险增加 1.82 倍。因此在考虑肿瘤合并房颤患者的卒中风险时,将房颤的卒中风险评估量表直接应用到肿瘤合并房颤的患者可能会低估相关风险,需同时考虑肿瘤相关因素及心脏超声评估(包括经食管超声),从而做到全面评价。

## 2 出血风险评估

2019 年 AHA/ACC/HRS 指南<sup>[9]</sup>推荐 HAS-BLED 评分[高血压 1 分,肝肾功能异常各 1 分,卒中 1 分,出血 1 分,INR 值易波动 1 分,年龄>65 岁 1 分,药物(合并应用抗血小板药物或非甾体类抗炎药)/嗜酒各 1 分]用于房颤抗凝治疗前的出血风险评估。Vedovati 等<sup>[19]</sup>发现肿瘤合并房颤患者抗凝治疗时的大出血

(6.6% vs 3.0%)及治疗相关出血(18.2% vs 10.6%)风险均显著提高,其机制可能包括<sup>[20]</sup>:(1)肿瘤对临近血管的侵袭使血管脆性增加(如肾脏、胃肠肿瘤和黑色素瘤);(2)血液系统肿瘤和肿瘤转移等肿瘤相关血小板减少症;(3)肿瘤切除或减灭术造成的组织损伤而引起出血或化疗导致的骨髓抑制等;(4)出血事件亦与肿瘤类型密切相关<sup>[21]</sup>,其中胃肠道肿瘤最常见,其次是前列腺癌和乳腺癌。

HAS-BLED 评分并未考虑肿瘤的相关因素,而 HEMORR<sub>2</sub>HAGES 评分、NBLDSCOR 和全连续 ORBIT 出血模型(见表 1)已将肿瘤纳入危险因素<sup>[22-25]</sup>。O'Brien 等<sup>[23]</sup>和 Proietti 等<sup>[24]</sup>的研究提示对于房颤患者的出血风险评估 ORBIT 优于 ATRIA、HAS-BLED 和 HEMORR<sub>2</sub>HAGES,但尚未在肿瘤合并房颤患者中得到广泛应用。除了上述量表中各项危险因素外,房颤合并肿瘤患者抗凝治疗前还应考虑肿瘤类型、分期和治疗(手术及放化疗)等因素对出血风险的影响,Chang 等<sup>[26]</sup>的研究亦提示应用 HAS-BLED 评分时动态评估出血风险的重要意义。因而肿瘤合并房颤患者的出血风险需肿瘤科医生和心内科医生充分沟通和动态评估。

表 1 肿瘤合并房颤相关出血评分

全连续 ORBIT 12 项	
抗血小板类药物史	年龄≥75 岁
肿瘤病史	充血性心力衰竭
出血史	血红蛋白(男性<130 g/L,女性<120 g/L)
吸烟史	血细胞比容(男性<40%,女性<36%)
贫血史	肾功能不全[eGFR<60 mg/(dL·1.73 m <sup>2</sup> )]
慢性阻塞性肺疾病病史	髋关节骨折史(或骨质疏松)
HEMORR <sub>2</sub> HAGES 评分	
肝、肾功能不全	1 分
酗酒	1 分
肿瘤	1 分
年龄≥75 岁	1 分
血小板减少症	2 分
高血压	1 分
贫血	1 分
遗传因素	1 分
高跌倒风险	1 分
卒中史	1 分
NBLDSCOR	
年龄	65~75 岁 1 分;≥75 岁 2 分
血型(Rh 阴性)	1 分
肾功能不全[eGFR<30 mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]	3 分
贫血(血红蛋白男性<130 g/L,女性<120 g/L)	4 分
消化性溃疡	4 分
转移癌	5 分

注:eGFR:肾小球滤过率估算值。

### 3 肿瘤合并房颤的抗凝治疗

综上所述,肿瘤合并房颤患者的卒中和出血风险均显著增加,其预后与肿瘤类型等因素有关<sup>[27]</sup>。而临床常用的风险评估量表尚未纳入肿瘤相关因素,因此抗凝治疗的有效性和安全性引起临床医生的广泛关注和争议。2016 年 ESC 指南<sup>[10]</sup>提出  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$  分,血小板  $>50\,000/\text{mm}^3$  的肿瘤合并房颤患者可考虑抗凝治疗,但对抗凝药物的选择未给出进一步的推荐。

#### 3.1 传统抗凝药物

低分子肝素(LMWH)为指南推荐的肿瘤患者抗凝治疗的药物<sup>[10]</sup>,但其用药方式为皮下注射,因此非住院患者 LMWH 的依从性较差,此外 LMWH 存在肾功能损害和血小板减少症等不良反应<sup>[28]</sup>。Malavasi 等<sup>[29]</sup>的研究中 394 例肿瘤合并房颤患者,仅 40% 接受了足量抗凝治疗(大多为 LMWH 类药物),且抗凝治疗也未对总体生存率产生显著影响。华法林属于维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药,是房颤的经典抗凝药物,由于肿瘤患者 INR 的波动较大,且华法林主要经 CYP450 代谢,与多种药物尤其是部分抗肿瘤药物存在药物相互作用,甚至可引起严重出血事件的发生。因此在肿瘤合并房颤患者中的应用需慎重考虑。

#### 3.2 新型口服抗凝药物

近年来新型口服抗凝药物(NOAC)的临床应用引起了广泛关注,2019 年更新的 AHA/ACC/HRS 房颤指南指出 NOAC 在非瓣膜性房颤患者中的抗凝效果优于华法林<sup>[9]</sup>。但在肿瘤合并房颤患者中,NOAC 的出血风险较非瓣膜性房颤患者可能增加<sup>[30]</sup>。

ROCKET-房颤研究<sup>[31]</sup>的肿瘤亚组分析表明与华法林相比,利伐沙班用于肿瘤合并房颤患者时卒中风险( $HR\ 0.35, 95\% CI\ 0.11 \sim 1.09$ )和出血风险( $HR\ 0.71, 95\% CI\ 0.42 \sim 1.21$ )较低,但无显著统计学差异。Kim 等<sup>[32]</sup>对基线房颤合并新发肿瘤患者给予 NOAC 或华法林进行抗凝治疗,NOAC 组的卒中( $1.3\% \text{ vs } 5.9\%$ )和出血( $1.2\% \text{ vs } 5.1\%$ )事件较华法林组均显著降低。

Shah 等<sup>[33]</sup>对 NOAC 用于肿瘤合并房颤患者的安全性和有效性研究发现,与华法林相比,利伐沙班、达比加群和阿哌沙班预防卒中的有效性相当,阿哌沙班严重出血事件风险( $HR\ 0.37, 95\% CI\ 0.17 \sim 0.79$ )显著降低。亚组分析显示与利伐沙班相比,达比加群的卒中风险显著增高( $HR\ 7.61, 95\% CI\ 1.52 \sim 38.12$ ),阿哌沙班的出血风险显著降低( $HR\ 0.29, 95\% CI\ 0.13 \sim 0.65$ )。

依度沙班存在 CYP3A4 抑制效应弱的特点,因此药物相互作用较少。Fanola 等<sup>[34]</sup>对 ENGAGE AF-TIMI 48 中活动性肿瘤合并房颤患者的抗凝治疗进行分析后认为,低剂量依度沙班( $30\text{ mg/d}$ )较华法林的出血风险显著降低( $HR\ 0.69, 95\% CI\ 0.56 \sim 0.86$ ),而卒中预防方面,高剂量( $60\text{ mg/d}$ )和低剂量均与华法林相当。

NOAC 用于肿瘤及房颤患者时需注意以下几点:(1)与 LMWH 肠外途径给药不同,肿瘤患者化疗药物导致的频繁呕吐等可影响 NOAC 的药理作用,因此该类患者应考虑 LMWH 优于口服抗凝药<sup>[22]</sup>。此外,部分化疗药物还存在骨髓抑制等副作用,血小板减少症患者也不推荐使用 NOAC。(2)NOAC 大部分经肾脏代谢,因此肾功能不全的患者应用 NOAC 时应慎重考虑停药或调整剂量(肌酐清除率  $<15\text{ mL/min}$  为 NOAC 的绝对禁忌证,其中达比加群禁用于肌酐清除率  $<30\text{ mL/min}$ ),肝功能不全时 also 需进行剂量调整。指南推荐接受 NOAC 抗凝治疗的患者至少每年复查一次肝肾功能<sup>[14]</sup>。(3)尽管 NOAC 的药物相互作用较华法林等维生素 K 拮抗剂明显减少,但由于阿哌沙班和利伐沙班均经 CYP3A4 代谢,依度沙班和达比加群经 P-糖蛋白(P-gp)代谢,应避免与部分抗肿瘤药物如酪氨酸激酶抑制剂、环孢素(可显著提高依度沙班血药浓度)、激素、蒽环类药物和烷化剂等同时使用(见表 2)。

表 2 NOAC 与化疗药物的药物相互作用

药物	相互作用位点	指南推荐
长春新碱	P-gp 强诱导剂	禁用
阿霉素	P-gp 强诱导剂	禁用
伊马替尼	P-gp 强抑制剂	禁用
尼洛替尼、拉帕替尼	P-gp 中强抑制剂	$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ 时慎用
凡德他尼、舒尼替尼	P-gp 强诱导剂	禁用
阿比他龙	P-gp 强抑制剂	禁用
恩扎鲁胺	CYP3A4 强诱导剂 P-gp 强抑制剂	禁用
环孢素、他克莫司	P-gp 中强抑制剂	禁用于达比加群
地塞米松	CYP3A4 强诱导剂 P-gp 强诱导剂	禁用

综上所述,肿瘤合并房颤的发病率逐渐增加,且肿瘤患者病理生理状态复杂,不良事件风险均显著增加。目前临床常用的  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  和 HES-BLED 的评分并未将肿瘤纳入危险因素,而 ABC 卒中评分、HEMORR<sub>2</sub>HAGES 和 ORBIT 出血评分等在肿瘤合并房颤患者中的应用尚缺乏大规模临床试验证据。肿瘤合并房颤患者的抗凝治疗因其自身的复杂病理生

理机制及药物相互作用,已有抗凝药物的临床试验大多排除了肿瘤(尤其是活动性肿瘤)患者,现有的临床试验证据认为,NOAC 在肿瘤合并房颤患者中的安全性和有效性优于或不亚于 LMWH 和华法林等经典抗凝药物,且具有用药方便、药物相互作用少等优点。因此,肿瘤合并房颤患者的相关风险评估及抗凝治疗未来需提供更多的临床证据。

### 参考文献

- [1] Mao L, Huang W, Zou P, et al. The unrecognized role of tumor suppressor genes in atrial fibrillation[J]. *Gene*, 2018, 642: 26-31.
- [2] Cheng WL, Kao YH, Chen SA, et al. Pathophysiology of cancer therapy-provoked atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 219: 186-194.
- [3] Yang X, Li X, Yuan M, et al. Anticancer therapy-induced atrial fibrillation; electrophysiology and related mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1058.
- [4] Severino P, Mariani MV, Maraone A, et al. Triggers for atrial fibrillation; the role of anxiety[J]. *Cardiol Res Pract*, 2019, 2019: 1208505.
- [5] Zhang S. Atrial fibrillation in mainland China; epidemiology and current management[J]. *Heart*, 2009, 95(13): 1052-1055.
- [6] Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery; analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic surgery database[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(2): 368-374.
- [7] Seesing MFJ, Borggreve AS, Ruurda JP, et al. New-onset atrial fibrillation after esophagectomy for cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(suppl 5): s831-s834.
- [8] Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, et al. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2012, 7: 4.
- [9] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(8): e66-e93.
- [10] Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines; the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [11] Wei YC, Chen KF, Wu CL, et al. Stroke rate increases around the time of cancer diagnosis[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 579.
- [12] Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score; a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(20): 1582-1590.
- [13] Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke; pathophysiology, detection and management (review) [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(3): 779-796.
- [14] 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[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16): 1330-1393.
- [15] Lee EJ, Nah HW, Kwon JY, et al. Ischemic stroke in patients with cancer; is it different from usual strokes? [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(4): 406-412.
- [16] Karlinska AG, Gromadzka G, Karlinski MA, et al. The activity of malignancy may determine stroke pattern in cancer patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(4): 778-783.
- [17] Kim K, Lee JH. Risk factors and biomarkers of ischemic stroke in cancer patients[J]. *J Stroke*, 2014, 16(2): 91-96.
- [18] Hu WS, Lin CL. Impact of atrial fibrillation on the development of ischemic stroke among cancer patients classified by CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score—A nationwide cohort study[J]. *Oncotarget*, 2018, 9: 7623-7630.
- [19] Vedovati MC, Giustozzi M, Verdecchia P, et al. Patients with cancer and atrial fibrillation treated with doacs; a prospective cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 269: 152-157.
- [20] Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer; JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(11): 1336-1349.
- [21] Russo V, Rago A, Papa AA, et al. Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with malignancy; clinical practice experience in a single institution and literature review [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44(4): 370-376.
- [22] Chu G, Versteeg HH, Verschuur AJ, et al. Atrial fibrillation and cancer—An unexplored field in cardiovascular oncology[J]. *Blood Rev*, 2019, 35: 59-67.
- [23] O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT bleeding score; a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(46): 3258-3264.
- [24] Proietti M, Hijazi Z, Andersson U, et al. Comparison of bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation; insights from the RE-LY trial[J]. *J Int Med*, 2018, 283(3): 282-292.
- [25] Pourafkari L, Baghbani-Oskouei A, Savadi-Oskouei S, et al. Prediction model for significant bleeding in patients with supratherapeutic international normalized ratio after oral administration of warfarin[J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(6): 533-542.
- [26] Chang TY, Lip GYH, Chen SA, et al. Importance of risk reassessment in patients with atrial fibrillation in guidelines; assessing risk as a dynamic process[J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(5): 611-618.
- [27] 王彬浩, 夏云龙, 储慧民. 肿瘤与心房颤动的相关性分析[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(3): 277-280.
- [28] Kim SA, Yhim HY, Bang SM. Current management of cancer-associated venous thromboembolism; focus on direct oral anticoagulants[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(6): e52.
- [29] Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, et al. Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants; under-prescription but no adverse impact on all-cause mortality[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 59: 27-33.
- [30] Sato T, Aizawa Y, Fuse K, et al. The impact of cancer on major bleeding and stroke/systemic emboli in patients using direct oral anticoagulants; from the database of a single-center registry[J]. *J Atr Fibrillation*, 2018, 11(4): 2105.
- [31] Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer; observations from ROCKET AF [J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2019, 5(2): 145-152.
- [32] Kim K, Lee YJ, Kim TH, et al. Effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with newly diagnosed cancer[J]. *Korean Circ J*, 2018, 48(5): 406-417.
- [33] Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(3): 200-209.
- [34] Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation; analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(16): e008987.

收稿日期: 2019-11-28