

# 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物治疗心室附壁血栓形成的探究

杨晴 梁岩

(中国医学科学院 北京协和医学院阜外医院急重症中心, 北京 100037)

**【摘要】** 心室附壁血栓最常见于左心室,常发生于心肌梗死后。对发生心室附壁血栓的患者,虽无明确的指南推荐抗凝药物的选择,在临床上仍普遍应用华法林治疗。然而,由于华法林本身存在一定的局限性,患者的依从性往往不佳。非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物(NOACs)以起效快、不易受食物及药物的影响、具有较稳定的抗凝活性、无需频繁实验室监测的特点而被尝试作为治疗心室附壁血栓的替代药物。到目前为止,NOACs 对心室附壁血栓形成的治疗作用尚无大型随机对照试验的结果。现就 NOACs 治疗心室附壁血栓的有效性和安全性进行阐述。国内外研究和指南显示,应用 NOACs 治疗后血栓完全消退率高,血栓栓塞或出血并发症发生率低,故 NOACs(包括 Xa 因子抑制剂和直接凝血酶抑制剂)可能是治疗心室附壁血栓的不错选择,尤其是对于不适合华法林抗凝治疗的患者,临床医师可根据患者个体情况有指征地选择 NOACs 进行抗凝治疗,从而缩短患者住院时间,减少并发症,提高生活满意度。

**【关键词】** 心室附壁血栓;非维生素 K 拮抗剂;口服抗凝药物

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.03.002

## Investigation of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Treatment of Ventricular Mural Thrombus

YANG Qing, LIANG Yan

(Emergency Center, Fuwai Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100037, China)

**【Abstract】** Ventricular mural thrombus is most common in the left ventricle and often occurs after myocardial infarction. Although there are no clear guidelines recommending the choice of anticoagulant for patients with ventricular mural thrombus, warfarin is still commonly used in clinical practice. However, due to the limitations of warfarin, patients' compliance is often poor. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have been attempted as an alternative drug for the treatment of ventricular mural thrombus because of its rapid onset of action, fewer interaction with food and medications, more stable anticoagulation activity and the no need of frequent laboratory monitoring. So far, there is no large randomized controlled trial on the therapeutic effect of NOACs on ventricular mural thrombus. This article reviews the efficacy and safety of NOACs in the treatment of ventricular mural thrombus. Studies and guidelines at home and abroad show that the complete regression rate of thrombus is high and the incidence of thromboembolism or bleeding complications is low after treatment with NOACs. Therefore, NOACs (including Xa factor inhibitors and direct thrombin inhibitors) may be a good choice for the treatment of ventricular mural thrombus, providing clinicians with alternative anticoagulation therapy for individual patients, especially those who are not suitable for warfarin anticoagulation, thus shortening the length of hospital stay, reducing complications, and improving life satisfaction.

**【Key words】** Ventricular mural thrombus; Non-vitamin K antagonist; Oral anticoagulants

心室附壁血栓尤其是左心室血栓,常伴发于急性心肌梗死、心肌病以及各种病因所致的心力衰竭等疾病<sup>[1-2]</sup>。心室附壁血栓的传统治疗方案是应用华法林进行抗凝,这亦是基于专家共识的推荐,尚缺乏循证医学证据。然而,同样作为抗凝治疗的非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs)在治疗心室附壁血栓方面具有

潜在疗效和安全性的理论基础,但尚缺乏大规模临床研究支持。因此,为探索心腔附壁血栓患者更有效和安全的抗凝治疗策略,现就 NOACs 治疗心室附壁血栓的研究进展做一综述,为今后深入研究及治疗选择提供依据并奠定基础。

### 1 背景

心室附壁血栓主要指在左右心室发生的血栓,其中

左心室较右心室更常见。随着超声等成像技术的发展,心室附壁血栓的检出率越来越高。在 Lee 等<sup>[3]</sup>报道的 137 例心腔血栓中,47.7% ( $n=69$ ) 位于左心室,3.1% ( $n=4$ ) 位于右心室。心室附壁血栓形成的机制主要是由于心脏舒缩功能障碍引起心内膜受损,或心肌缺血缺氧室壁运动障碍导致心腔内血流淤滞,使得血流处于高凝状态,易导致血栓形成<sup>[4]</sup>,尽管随着心脏介入治疗以及抗凝治疗的发展,心室血栓在急性心肌梗死中的发生率已由溶栓前的 20%~60% 降低为 2%~5%<sup>[5,6]</sup>。但由于中国冠心病患者基数庞大,累及人群数量不容忽视。并且心室附壁血栓形成也可引起包括心脏在内的多脏器损伤,如肺栓塞<sup>[7]</sup>、脑卒中、急性心肌梗死及重要脏器的栓塞等,其高致死率及致残率给社会及家庭带来沉重的疾病负担和经济负担<sup>[8,9]</sup>。

现阶段心室附壁血栓患者的抗栓治疗时程、临床转归及预后以及其影响因素的流行病学资料尚属空白。由于左心室血栓为心肌梗死的合并症并导致卒中,故基于心肌梗死或卒中指南,临床多使用华法林抗凝。在 2013 年 ACCF/AHA、2015 年的中国急性 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 指南中,合并无症状左心室附壁血栓的 STEMI 患者应用华法林抗凝治疗是合理的 (II a 类, C 级证据)<sup>[10-11]</sup>。但这亦是基于专家共识的推荐,尚缺乏循证医学证据。且由于华法林本身的局限性,患者治疗依从性较差,进而导致疗效及安全性难以保证。近些年 NOACs 问世,常见的 NOACs 有达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班等,前二者在国内已广泛应用。利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班均为直接 Xa 因子抑制剂,在内源性和外源性凝血途径共同通路的起始处,抑制组织因子介导的凝血酶生成,达到抗凝作用。达比加群酯口服给药后可被迅速吸收,并在血浆和肝脏经由酯酶催化水解转化为达比加群,达比加群是强效、竞争性和可逆性的直接凝血酶抑制剂,结合于凝血酶的纤维蛋白特异结合位点,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,从而阻断了凝血瀑布网络的最后步骤及血栓形成。自 NOACs 应用于临床以来,在非瓣膜性心房颤动和静脉血栓疾病等抗凝治疗方面均取得了令人瞩目的成果<sup>[12-13]</sup>。2016 年发表的 X-TRA 和 CLOT-AF 研究发现在左心房/左心耳血栓的患者中,应用利伐沙班治疗 6 周,血栓的消退率为 41.5%,减小率或消退为 60.4%,而卒中和大出血发生率均为 0%<sup>[14]</sup>。NOACs 特点明确,起效迅速,具有稳定和可预测的抗凝效果,量效关系明确,不经 CYP450 酶代谢,不受治疗窗限制,无需常规抗凝监测,较少发生药物相互作用等,较华法林有良好的疗效和安全性。因此,NOACs 或可替代维生素 K 拮抗剂

(vitamin K antagonist, VKA) 治疗心室附壁血栓形成<sup>[15]</sup>。在 2014 年美国 AHA/ASA 卒中及短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 预防指南中推荐,对急性心肌梗死合并缺血性卒中或 TIA 的患者,若并发左心室附壁血栓形成或前壁和心尖室壁运动异常合并左心室射血分数 <40%,因非出血性不良事件不能耐受 VKA 治疗,用低分子肝素、达比加群、利伐沙班或阿哌沙班治疗 3 个月,可视为 VKA 替代治疗以预防复发的卒中或 TIA (II b 类, C 级证据)<sup>[16]</sup>。2017 年 ESC STEMI 指南也推荐,提示有左心室血栓的 STEMI 患者,建议在重复影像学指导下维持抗凝治疗至多 6 个月 (II a 类, C 级证据, NOACs 问世,故未局限于华法林)<sup>[17]</sup>。迄今为止,NOACs 在心室附壁血栓患者中的应用情况尚无可靠的研究评估,仅有数个国外的病例系列研究或个案报道证实 NOACs 对心室的附壁血栓有效。

## 2 NOACs——直接 Xa 因子抑制剂

### 2.1 利伐沙班

利伐沙班是一种直接口服抗凝的 Xa 因子抑制剂,也是全世界适用范围广泛的 NOACs<sup>[18]</sup>。基于 COMPASS 研究结果,证实利伐沙班联合阿司匹林抗栓方案可降低卒中等心血管事件风险<sup>[19]</sup>。重视血栓性疾病的预防和治疗将更加助力中国心脑血管疾病综合管理。目前还无大规模的随机对照试验证明利伐沙班对心室血栓的治疗作用,关于利伐沙班治疗心室血栓的有效性和安全性的资料也很有限。Abdelnaby 等<sup>[20]</sup>于 2019 年发表的病例系列研究中,共纳入 8 例应用利伐沙班治疗左心室附壁血栓的患者,平均年龄 ( $52.1 \pm 4.4$ ) 岁,随访 3 个月后,7 例 (87.5%) 患者血栓消退率 100%,无出血或栓塞事件报告。Leow 等<sup>[21]</sup>于 2018 年发表的荟萃分析中共纳入 24 项病例报告或病例系列研究,包含 36 例用 NOACs 治疗左心室血栓的患者,其中 13 例 (47.2%) 患者应用利伐沙班,13 例患者血栓消退率 100%,从治疗至血栓消退的平均时间为 30 d,四分位间距 (IQR) 为 22.0~70.0,整个研究中发生 1 例非致命性出血事件 (3.0%),无栓塞事件报告。Smetana 等<sup>[22]</sup>于 2017 年的病例系列研究报道,2 年内共有 7 例左心室血栓患者接受利伐沙班治疗,4 例 (57.1%) 患者血栓消退率 100%,2 例失访,1 例仍存在血栓 (随访至第 118 天)。其中从初始发现血栓到 3 个月后有 2 例患者血栓完全消退,另外 2 例分别在第 310 和 436 天时血栓完全消退。1 例 (14.3%) 患者发生出血事件。Azizi 等<sup>[23]</sup>于 2016 年报道 1 例 56 岁因前壁心肌梗死入院的患者,介入治疗 3 d 后发现心尖部血栓,应用利伐沙班 1 月余血栓完全消失。与常规

使用 VKA 相比,利伐沙班可安全地用于治疗心室血栓,而不会明显增加出血的风险。但目前尚需进行更全面可靠的随机临床试验,以评估应用 NOACs 与常规 VKA 治疗对心室血栓的疗效比较,以确认其安全性并确定治疗心室血栓的最佳剂量。

## 2.2 阿哌沙班

阿哌沙班作为一种活性药物很容易被吸收,可维持稳定的药物浓度,用于治疗 and 预防深静脉血栓形成。在 ARISTOTLE 试验中,阿哌沙班较华法林能减少心房颤动患者卒中、体循环栓塞、全因死亡和出血事件的发生<sup>[24]</sup>。在 Gerald 等于 2018 年发表的 meta 分析中,用阿哌沙班治疗 30 例心腔内附壁血栓,其中发生在心室的附壁血栓有 9 例(30%,左心室 8 例,右心室 1 例),中位疗程 90 d 后(IQR 75~158),7 例(77.8%)受试者的心室附壁血栓完全消失,1 例受试者的右心室血栓消退率为 50%,1 例失访,均无血栓栓塞事件报告,未记录出血情况<sup>[25]</sup>。此外,既往也有相关病例报道显示了阿哌沙班在心室内血栓病例中的疗效,即使在患有心肌梗死的患者中,与双联抗血小板治疗一起使用时,也不会增加血栓栓塞或出血的风险。Mano 等<sup>[26]</sup>于 2014 年报道 1 例发生广泛前壁心肌梗死伴左心室附壁血栓的患者,血栓大小 40 mm×14 mm,应用阿哌沙班联合双联抗血小板治疗 6 周后血栓消失,无血栓栓塞事件发生<sup>[26]</sup>。Berry 等<sup>[27]</sup>于 2017 年报道 1 例发生前壁心肌梗死伴左心室附壁血栓的患者,应用阿哌沙班治疗 3 个月后血栓消失,且随访超过 1 年无血栓栓塞事件发生。鉴于阿哌沙班应用于心室血栓的样本量偏小,且均为病例报告或系列研究,临床上亟需进一步的随机对照试验评估心室血栓患者应用阿哌沙班的疗效及安全性。

## 3 NOACs——直接凝血酶抑制剂

达比加群酯是口服可生物利用的达比加群前药,可预防非瓣膜性心房颤动患者的卒中和体循环栓塞。达比加群的药理特性表明其具有潜在的溶栓作用<sup>[28]</sup>。2018 年,马长生等的前瞻性观察性研究提示,达比加群酯可使非瓣膜性心房颤动患者的左心房血栓消退,且高剂量的达比加群酯可能比低剂量的血栓消退效果更好,当 4 例患者服用达比加群酯 110 mg,2 次/d,服用时间 119 d(IQR 47~258)时,血栓完全消退率 0%;当 11 例患者服用达比加群酯 150 mg,2 次/d,服用时间 80 d(IQR 58~147)时,5 例(45.5%)血栓完全消退<sup>[29]</sup>。但迄今为止,还无关于达比加群对心室附壁血栓消退率有效性评价的大型临床试验研究发表。2019 年,Kajjy 等<sup>[30]</sup>的 meta 分析中有 9 例(22%)已诊断为左心室附壁血栓的患者应用达比加群治疗,经过中位

疗程 24 d(IQR 17~32)后,患者血栓消退率为 88.9%。无出血卒中事件报告。2014 年,Nagamoto 等<sup>[31]</sup>报道 1 例 77 岁老年男性心肌梗死患者伴左心室附壁血栓,在应用达比加群 220 mg/d 治疗 27 d 后血栓完全消退,且无血栓栓塞或出血并发症。同样,在 2015 年,Yamamoto 等<sup>[32]</sup>报道在应用达比加群 220 mg/d 和抗血小板药物治疗 2~6 周,2 例陈旧性前间壁心肌梗死患者的左心室附壁血栓完全消失。综上,达比加群对于促进心室附壁血栓消退有重大意义,随着 2018 年达比加群酯纳入医保,对于存在血栓的患者接受抗凝治疗有了更方便的选择,这也可进一步推动更多的临床研究评价达比加群酯用于治疗心室血栓的疗效及安全性。

## 4 讨论

由于临床上合并心室附壁血栓的患者往往有其疾病的复杂性及严重性,在当代对基础疾病的处理及抗凝治疗下,对于这类疾病进行分析评估的研究极少。综合既往病例报告的证据,应用 NOACs 后显示血栓完全消退率达 70% 以上,极少有血栓栓塞或出血事件。故 NOACs(包括 Xa 因子抑制剂和直接凝血酶抑制剂)可能对溶解心室附壁血栓是一种安全有效的治疗方法。

如前所述,在不同专业领域的国内外指南均推荐相应的特殊人群应用 NOACs 可治疗心室附壁血栓,维持抗凝治疗 3 个月。基于指南和专家共识,国内外在近几年也陆续开展了 NOACs 治疗心室附壁血栓相关的系列研究。在 Daher 等<sup>[33]</sup>2020 年发表的回顾性研究中,连续纳入 2010—2019 年 59 例经胸超声诊断为左心室附壁血栓的患者,平均年龄(62±14)岁,急性心肌梗死或缺血性心肌病患者有 22 例(37.3%),有 17 例(28.8%)应用 NOACs。3 个月时在 17 例应用 NOACs 的患者中,12 例(70.6%)血栓完全消退,2 例(11.8%)发生栓塞事件,研究表明 NOACs 的使用可能治疗左心室血栓中起作用。结合本研究,即使 NOACs 对心室附壁血栓的治疗仍有争议,而且目前其在心室附壁血栓治疗中,除少许个案报告证实有效外,尚缺乏大样本研究或随机对照试验对 NOACs 的系统疗效及安全性方面评估,但无论是病例报告和病例系列研究,抑或是关于 NOACs 治疗心室附壁血栓的 meta 分析,NOACs 在血栓消退率上不劣于传统的华法林抗凝治疗,且治疗期限缩短,随访发生的栓塞和主要出血事件发生率低。

目前现有证据仍存在一定的局限性。首先,各个病例报告或系列研究中有不同的 NOACs 给药方案,这使得很难确定哪种剂量或治疗策略最适合心室附壁血栓的治疗。其次,由于心室附壁血栓应用抗凝治疗的

数据较少,而选用 NOACs 的则更少,故检索到的文献其样本量都不足够大,可能不具有普遍代表性。最后,不同国家的不同医生作出的临床判断以及医嘱用药均存在异质性,难以直接在不同研究背景下作出不同 NOACs 药物治疗的疗效对比。

## 5 展望

随着 NOACs 在临床上应用愈加广泛,有理由相信,在治疗心室附壁血栓方面,NOACs 也会逐步受医生和患者青睐,达到血栓治愈率高、消退快、不良事件少以及患者依从性好的多重效果。此外,NOACs 不仅可促进血栓消退,同时还可能对部分心脏疾病有保护效应。最近,Jumeau 等<sup>[34]</sup>在一项研究中表明,NOACs 可通过防止间质纤维化、细胞外间质重塑和心力衰竭相关的心房肥大,减缓心房扩张的过程,并且在降低左心房大小和左心室直径的同时,改善左心室重塑,而后者可进一步促进血栓消退。

迄今为止,NOACs 对心室附壁血栓的治疗作用尚未在有效的随机对照试验中得到正式评价,可能与患者例数少和入选困难等有关。因此 NOACs 的最佳类型、剂量和治疗时间尚不清楚。鉴于 2016 年 CHEST 中关于治疗静脉血栓栓塞症的实践指南,更新版本可能会增加负荷剂量的 NOACs 应用于心内血栓的治疗<sup>[13]</sup>。目前尚在试验阶段的三项随机试验,目的分别是评估阿哌沙班 vs 华法林 (NCT 02982590 和 NCT 033232398)、达比加群 vs 华法林 (NCT03415386) 治疗左心室血栓的疗效,这些即将到来的结果将提供更可靠的数据,并进一步深入探讨应用 NOACs 的疗效和安全性以扩大 NOACs 的治疗前景。总的来说,使用 NOACs 的结果似乎是有利的,这是一个令人鼓舞的迹象,有助于更广泛的研究来更好地评估其可行性。

## 参考文献

- [1] Jiang YX, Jing LD, Jia YH. Clinical characteristics and risk factors of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction; a matched case-control study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(18):2415-2419.
- [2] Akdis D, Chen K, Saguner AM, et al. Clinical characteristics of patients with a right ventricular thrombus in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(8):1373-1378.
- [3] Lee JM, Park JJ, Jung HW, et al. Left ventricular thrombus and subsequent thromboembolism, comparison of anticoagulation, surgical removal, and antiplatelet agents[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(1):73-93.
- [4] Delewi R, Zijlstra F, Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction[J]. *Heart*, 2012, 98(23):1743-1749.
- [5] Gianstefani S, Douiri A, Delithanasis I, et al. Incidence and predictors of early left ventricular thrombus after ST-elevation myocardial infarction in the contemporary era of primary percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(7):1111-1116.
- [6] Turpie AG, Robinson JG, Doyle DJ, et al. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 1989, 320(6):352-357.
- [7] Caldeira D, Costa J, Ferreira JJ, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the cardioversion of patients with atrial fibrillation; systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(7):582-590.
- [8] Albaeni A, Chatila K, Beydoun HA, et al. In-hospital left ventricular thrombus following ST-elevation myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 299:1-6.
- [9] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20):2569-2619.
- [10] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction; executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4):485-510.
- [11] 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. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2015) [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5):380-393.
- [12] 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.
- [13] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(2):315-352.
- [14] Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter; results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF) [J]. *Am Heart J*, 2016, 178:126-134.
- [15] Orenes-Piñero E, Esteve-Pastor MA, Valdés M, et al. Efficacy of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants for intracardiac thrombi resolution in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(10):1565-1571.
- [16] Kemcn WN, Ovbiagele B, Black HR. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(7):216-236.
- [17] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation; the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2):119-177.
- [18] Changela J, Anwar M. Rivaroxaban treatment for left ventricular thrombus [J]. *Can J Hosp Pharm*, 2019, 72(3):245-248.
- [19] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14):1319-1330.
- [20] Abdelnaby M, Almaghraby A, Abdelkarim O, et al. The role of rivaroxaban in left ventricular thrombi [J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 21(1):47-50.
- [21] Leow AS, Sia CH, Tan BY, et al. A meta-summary of case reports of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with left ventricular thrombus [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(1):68-73.
- [22] Smetana KS, Dunne J, Parrott K, et al. Oral factor Xa inhibitors for the treatment of left ventricular thrombus; a case series. [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 44(4):519-524.
- [23] Azizi A, Puricel S, Cook S, et al. Rivaroxaban dissolves postinfarction left ventricular thrombus [J]. *Cardiovasc Med*, 2016, 19(1):25-27.
- [24] 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.
- [25] Ghaffarpasand E, Tehrani MD, Marszalek J, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of intracardiac thrombosis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(3):332-338.

- [27] Araki T, Nakamura M, Sugi K. Characterization of in-stent neointimal tissue components following drug-eluting stent implantation according to the phase of restenosis using a 40-MHz intravascular ultrasound imaging system [J]. *J Cardiol*, 2014, 64(6):423-429.
- [28] Song L, Mintz GS, Yin D, et al. Characteristics of early versus late in-stent restenosis in second-generation drug-eluting stents; an optical coherence tomography study [J]. *EuroIntervention*, 2017, 13(3):294-302.
- [29] Feng C, Zhang P, Han B, et al. Optical coherence tomographic analysis of drug-eluting in-stent restenosis at different times; a STROBE compliant study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(34):e12117.
- [30] Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neoatherosclerosis; overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(32):2147-2159.
- [31] Araki M, Yonetsu T, Lee T, et al. Relationship between optical coherence tomography-defined in-stent neoatherosclerosis and out-stent arterial remodeling assessed by serial intravascular ultrasound examinations in late and very late drug-eluting stent failure [J]. *J Cardiol*, 2018, 71(3):244-250.
- [32] Jensen LO, Vikman S, Antonsen L, et al. Intravascular ultrasound assessment of minimum lumen area and intimal hyperplasia in in-stent restenosis after drug-eluting or bare-metal stent implantation. The Nordic Intravascular Ultrasound Study (NIVUS) [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18(8):577-582.
- [33] Goto K, Takebayashi H, Kihara Y, et al. Appearance of neointima according to stent type and restenotic phase; analysis by optical coherence tomography [J]. *EuroIntervention*, 2013, 9(5):601-607.
- [34] Nakamura D, Yasumura K, Nakamura H, et al. Different neoatherosclerosis patterns in drug-eluting- and bare-metal stent restenosis—Optical Coherence Tomography Study [J]. *Circ J*, 2019, 83(2):313-319.
- [35] Song L, Mintz GS, Yin D, et al. Neoatherosclerosis assessed with optical coherence tomography in restenotic bare metal and first- and second-generation drug-eluting stents [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(8):1115-1124.
- [36] Kajiyama T, Yamaguchi H, Takaoka J, et al. In-stent restenosis assessed with frequency domain optical coherence tomography shows smooth coronary arterial healing process in second-generation drug-eluting stents [J]. *Singapore Med J*, 2019, 60(1):48-51.
- [37] Chavarria J, Suarez de Lezo J, Ojeda S, et al. Restenosis after everolimus-eluting vascular scaffolding. Angiographic and optical coherence tomography characterization [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017, 70(7):543-550.
- [38] Wolny R, Mintz GS, Matsumura M, et al. Intravascular ultrasound assessment of in-stent restenosis in saphenous vein grafts [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(7):1052-1059.
- [39] Gao L, Park SJ, Jang Y, et al. Comparison of neoatherosclerosis and neovascularization between patients with and without diabetes; an optical coherence tomography study [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(8):1044-1052.
- [40] de la Torre Hernandez JM, Garcia Camarero T, Lozano Ruiz-Poveda F, et al. Angiography and optical coherence tomography assessment of the drug-coated balloon essential for the treatment of in-stent restenosis [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, 21(4):508-513.
- [41] Yin D, Mintz GS, Song L, et al. In-stent restenosis characteristics and repeat stenting underexpansion; insights from optical coherence tomography [J]. *EuroIntervention*, 2020, 16(4):e335-e343.

收稿日期:2020-08-31

## (上接第 201 页)

- [26] Mano Y, Koide K, Sukegawa H, et al. Successful resolution of a left ventricular thrombus with apixaban treatment following acute myocardial infarction [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(1):118-123.
- [27] Berry A, Brancheau D, Zughaib M. Rapid resolution of left ventricular thrombus with apixaban therapy [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2017, 5:2050313X17745211.
- [28] Ammolio CT, Semeraro F, Incampo F, et al. Dabigatran enhances clot susceptibility to fibrinolysis by mechanisms dependent on and independent of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(4):790-798.
- [29] Cui J, Du X, Wu JH, et al. Effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on left atrial or atrial appendage thrombi in patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2018, 46(8):606-610.
- [30] Kaji M, Shokr M, Ramappa P. Use of direct oral anticoagulants in the treatment of left ventricular thrombus; systematic review of current literature [J]. *Am J Ther*, 2020, 27(6):e584-e590.
- [31] Nagamoto Y, Shiomi T, Matsuura T, et al. Resolution of a left ventricular thrombus by the thrombolytic action of dabigatran [J]. *Heart Vessels*, 2014, 29(4):560-562.
- [32] Yamamoto T, Konishi T, Funayama N, et al. Resolution of left ventricular thrombus after dabigatran therapy in two patients with old anteroapical myocardial infarction [J]. *Cardiol Pharmacol*, 2015, 4:152.
- [33] Daher J, da Costa A, Hilaire C, et al. Management of left ventricular thrombi with direct oral anticoagulants: retrospective comparative study with vitamin K antagonists [J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(4):343-353.
- [34] Jumeau C, Rupin A, Chieng-Yane P, et al. Direct thrombin inhibitors prevent left atrial remodeling associated with heart failure in rats [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(5):328-339.

收稿日期:2020-08-11