

## 艾多沙班在心血管疾病中应用的研究进展

许溪麟<sup>1</sup> 李小明<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学第二临床医院, 山西 太原 030000; 2. 山西省心血管病医院心血管内科, 山西 太原 030000)

**【摘要】** 新型口服抗凝药物艾多沙班作为直接 Xa 因子抑制剂, 具有口服吸收快、药物和食物相互作用小、无需常规监测凝血指标且具有良好的耐受性、安全性及依从性等优势。尽管上市时间较晚, 但在心血管疾病的临床应用越来越广泛, 现将艾多沙班在心血管疾病中的研究进展做一综述。

**【关键词】** 艾多沙班; 非瓣膜性心房颤动; 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物; 心血管疾病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.05.016

## Application of Edoxaban in Cardiovascular Disease

XU Xilin<sup>1</sup>, LI Xiaoming<sup>2</sup>

(1. Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, Shanxi Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

**【Abstract】** Edoxaban, a new oral anticoagulant, as a direct factor Xa inhibitor, has the advantages of rapid oral absorption, small interaction between drug and food, no routine monitoring of coagulation indicators, good tolerance, safety and compliance. Although it has been on the market late, it is more and more widely used in the clinical practice of cardiovascular disease. This article reviews the research progress of edoxaban in cardiovascular disease.

**【Keywords】** Edoxaban; Non-valvular atrial fibrillation; Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; Cardiovascular disease

新型口服抗凝药物艾多沙班作为直接 Xa 因子 (factor Xa, FXa) 抑制剂, 可减少凝血酶的产生, 抑制血栓的形成, 于 2018 年 12 月在中国获批, 用于伴有 1 个或多个危险因素 (如充血性心力衰竭、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病、既往卒中或短暂性脑缺血发作病史) 的非瓣膜性心房颤动 (non-valvular atrial fibrillation, NVAf) 成人患者、成人深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 和肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 的治疗。艾多沙班具有口服吸收快、药物和食物相互作用小、无需常规监测凝血指标、患者依从性好等优势, 同时其在预防卒中方面更有效, 出血风险更小。2020 年纳入全国医保乙类目录后价格大幅下降, 目前还未纳入集采, 但日均治疗费用仅为医保目录内同类原研产品的 1/3, 与其他非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs) 相比性价比更高。中国一项关于直接口服抗凝药物的临床评价<sup>[1]</sup>表明, 结合有效性、安全性、成本效益、适用性和可及性, 艾多沙班综合得分最高 (72.3), 其次是达比加群 (49.7) 和利伐沙班 (37.9),

而阿哌沙班 (35.8) 最低。现将艾多沙班的药物特点及在心血管疾病中的研究进展做一综述。

### 1 艾多沙班的药物特点

#### 1.1 作用机制

FXa 是负责产生凝血酶的丝氨酸蛋白酶, 艾多沙班可直接与 FXa 活性部位结合, 阻断其与凝血酶原的相互作用, 从而产生抗凝血活性<sup>[2]</sup>, 减少凝血酶产生, 阻断凝血酶介导的凝血途径, 达到抗凝血效应, 抑制血栓形成<sup>[3]</sup>。目前发现艾多沙班除了抗凝作用外, 还能减弱 FXa 和凝血酶诱导的促炎和促纤维化作用, 并减少促炎细胞因子的表达<sup>[4]</sup>。

#### 1.2 药理特点

艾多沙班吸收依赖于肠道 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 系统。口服后吸收迅速, 血药浓度在 1 ~ 2 h 内达到峰值, 生物利用度 [以曲线下面积 (area under curve, AUC) 作为评价依据] 为 62%, 血浆总蛋白结合率约为 55%, 约 50% 经肾脏清除, 平均半衰期为 10 ~ 14 h<sup>[2]</sup>。NOACs 中艾多沙班是最少通过细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 代谢参与水解、结合和

氧化的(<4%)(表1)。P-gp 抑制剂可增加艾多沙班的吸收,导致血药浓度增加,增加出血风险,而 P-gp 诱导剂可减少艾多沙班吸收,降低抗血栓效果。艾多沙班与P-gp抑制剂维拉帕米、奎尼丁、胺碘酮和决奈达隆联合应用后 AUC 提高约 50%,奎尼丁和维拉帕米使其血药浓度增加,中度肾功能不全时更显著,而 P-gp 底物地高辛和阿托伐他汀对其影响较小<sup>[5]</sup>。

325 mg 阿司匹林可使艾多沙班 AUC 增加约 30%、血药浓度增加 34%,但二者抗血小板和抗凝效果不变。大环内酯类抗菌药及抗真菌药物对 P-gp 和 CYP3A4 抑制作用很强,艾多沙班与其联用时剂量应减少 50%,NOACs 中仅艾多沙班可与利福平联用。对于预期药物相互作用,建议减少剂量或不同时间给药,如提前 2 h 或使用 P-gp 抑制剂后 6 h 给药<sup>[2]</sup>。

表 1 NOACs 药理学特性及剂量推荐<sup>[6]</sup>

项目	艾多沙班	利伐沙班	达比加群	阿哌沙班
作用靶点	Xa	Xa	II a(凝血酶)	Xa
前体药物	否	否	是	否
生物利用度/%	62	66~100	3~7	50
达峰时间/h	1~2	2~4	1~3	3~4
进食对吸收的影响	增加 6%~22%	增加 39%	使达峰时间延后 2 h	无影响
血浆蛋白结合率/%	55	92~95	34~35	87
表观分布容积	107	50	60~70	21
半衰期/h	10~14	5~13	12~17	9~14
肾清除率/%	50	33	80	27
肝代谢(包括 CYP3A4)	极少(<4%)	是(中度作用)	否	是(中度作用)
转运蛋白	P-gp	P-gp、乳腺癌耐药蛋白	P-gp	P-gp、乳腺癌耐药蛋白
剂量	60/30/15 mg,1 次/d	20/15 mg,1 次/d	150/110 mg,2 次/d	5/2.5 mg,2 次/d
减量标准	满足以下任一标准使用 30 mg, 1 次/d;体重≤60 kg;CrCl 15~49 mL/min;合用决奈达隆等 P-gp 抑制剂。15 mg,1 次/d 仅用于年龄≥80 岁,无法使用标准剂量抗凝的 NVAf 患者	CrCl 15~49 mL/min	以下患者推荐使用 110 mg, 2 次/d;年龄≥80 岁,合用维拉帕米,消化道出血风险高	2.5 mg,2 次/d 需满足以下 3 项中的至少 2 项:体重≤60 kg,年龄≥80 岁,血清肌酐≥133 μmol/L。或满足单一条件:CrCl 15~29 mL/min

注:CrCl,肌酐清除率。

2 艾多沙班的临床应用

2.1 NVAf

心房颤动(atrial fibrillation, AF)可造成缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和系统性栓塞(systemic embolic event, SEE),还可增加心力衰竭、心肌梗死、血管性痴呆的风险,有较高的病死率和致残率,且有年轻化趋势<sup>[6]</sup>。临床极为重视预防 AF 所引发的栓塞事件,抗凝治疗是减少 AF 患者卒中最重要治疗策略。2021 年欧洲心律协会指南<sup>[7]</sup>指出在无禁忌证的情况下,NOACs 应作为 NVAf 患者预防卒中的首选抗凝剂。2023 年《心房颤动诊断和治疗中国指南》<sup>[8]</sup>推荐抗凝治疗首选 NOACs(ⅠA 级),治疗领域着重强调了艾多沙班等 NOACs 在 AF 抗凝治疗中具有显著优势。

一项真实世界队列研究<sup>[9]</sup>比较了艾多沙班与其他 NOACs 及维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)用于德国 AF 患者的安全性和有效性,结果显示艾多沙

班 IS/SEE 风险均降低(阿哌沙班 27%、达比加群 40%、利伐沙班 38%、VKA 36%)。在大出血方面,与利伐沙班(26%)和 VKA(53%)相比,艾多沙班风险显著降低,尤其在消化道大出血方面,艾多沙班与达比加群(36%)、利伐沙班(36%)及 VKA(56%)组相比风险显著降低,表明在安全性方面艾多沙班更具有优势。子分析<sup>[10]</sup>结果表明,服药依从性方面艾多沙班优于阿哌沙班、达比加群和 VKA;用药持续性方面,艾多沙班优于利伐沙班、达比加群和 VKA,这可能是其有效的因素之一。Liu 等<sup>[11]</sup>通过分析发现对于亚洲 AF 患者,阿哌沙班在减少 IS/SEE 方面优于其他 NOACs,而艾多沙班则比其他 NOACs 表现出更好的安全性。Xu 等<sup>[12]</sup>荟萃分析表明对致死性出血而言,最安全的 NOACs 是艾多沙班;大出血和颅内出血方面最安全的则是达比加群;阿哌沙班在消化道出血方面最安全(表 2),但仍需更多来自头对头比较的高质量证据来证实。

表 2 NOACs 抗凝治疗有效性与安全性优选概率排名曲线

单位: %

作者	有效性与安全性	艾多沙班	利伐沙班	达比加群	阿哌沙班	华法林
Liu 等 <sup>[11]</sup>	降低 IS 或 SEE 风险	75.2	31.4	50.2	0.2	93.0
	降低大出血风险	1.5	69.2	48.4	30.8	100
Xu 等 <sup>[12]</sup>	致死性出血安全性	80.2	68.3	40.0	48.5	12.9
	大出血安全性	66.5	22.7	74.0	71.5	15.4
	消化道出血安全性	50.5	50.4	39.5	55.9	53.7
	颅内出血安全性	74.1	24.4	84.6	65.8	1.1

就亚裔人群而言, AF 患者最相关的 3 个高危因素为高龄、高出血风险和低体重。高龄尤其是伴高出血风险的 AF 患者血栓栓塞和出血风险均高, 一直是抗凝治疗的重点和难点, ENGAGE AF-TIMI 48 Ⅲ期临床试验东亚人群亚组分析<sup>[13]</sup>显示艾多沙班在减少 IS/SEE 发生和大出血方面更具优势, 但该研究排除了部分高危人群, 而 ELDERCARE-AF 研究<sup>[14]</sup>证明在不符合标准口服抗凝治疗[ $\geq 80$  岁并有 $\geq 1$  种以下因素: 出血病史(颅内/眼内/消化道出血)、体重 $\leq 45$  kg、肌酐清除率 15~30 mL/min、长期应用非甾体抗炎药或抗血小板药]的日本 NVAf 患者中, 15 mg 艾多沙班与安慰剂相比可使 IS/SEE 风险降低 66%, 同时不增加重大出血风险, 且全因死亡率更低。亚组分析<sup>[15]</sup>显示 15 mg 艾多沙班在不同年龄(包括 $\geq 90$  岁)、不同肾功能、不同虚弱状态获益一致, 表明 15 mg 艾多沙班可用于虚弱、高龄、高危人群。2023 年 3 月, 15 mg 艾多沙班在中国正式获批用于临床高龄、高出血风险的 AF 患者, 为高危患者提供了更好的抗凝选择。

ETNA-AF<sup>[16]</sup>是目前规模最大的单个 NOACs 的多中心、前瞻性、非干预性研究, 旨在评估艾多沙班在常规临床实践即真实世界中用于 AF 患者的疗效和安全性。欧洲研究<sup>[17]</sup>4 年随访结果显示, 总体人群中全因死亡、卒中和大出血事件的年发生率均较低, 与 60 mg 相比, 30 mg 艾多沙班各类事件发生率较高, 考虑与该人群年龄较大、体质较弱有关, 此外艾多沙班在有大量出血、IS 及心力衰竭病史的患者中均有良好的安全性。治疗持续性亚组分析<sup>[18]</sup>显示, 78.1% 的患者在随访 1 年后继续使用艾多沙班, 坚持治疗的患者全因死亡率及大出血发生率低, 尽管 ETNA-AF 研究中患者的健康状况更差, 但此数据仍高于 GLORIA-AF 研究的 2 年治疗持续率(70.9%)以及 XANTUS 研究的 1 年治疗持续率(77.4%)。

### 2.1.1 AF 合并经皮冠状动脉介入治疗

AF 合并冠心病患者会使血栓事件风险更高。在冠心病患者中, 需接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者比例很

高,《心房颤动诊断和治疗中国指南》<sup>[8]</sup>建议对 NVAf 和稳定型冠状动脉疾病 PCI 后 1 年的患者进行 NOACs 单药治疗。研究<sup>[19]</sup>表明艾多沙班单一疗法对于 NVAf 合并稳定型冠状动脉疾病患者具有可接受的临床安全性。ENTRUST-AF PCI 试验<sup>[20]</sup>比较了 AF 患者在 PCI 后使用艾多沙班联合 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>抑制剂与 VKA 联合 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>抑制剂及阿司匹林的有效性与安全性, 发现在此类患者中, 艾多沙班联合 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>抑制剂在出血方面不劣于 VKA 组, 缺血事件方面无显著差异。亚组分析<sup>[21]</sup>显示艾多沙班双联抗凝策略能显著减少患者 14 d 后出血事件, 表明艾多沙班是 AF 合并急性冠脉综合征患者抗凝治疗的优选口服抗凝药物之一。

### 2.1.2 AF 消融术后

血栓形成是射频导管消融相关的常见严重并发症,《心房颤动诊断和治疗中国指南》<sup>[8]</sup>推荐导管消融围手术期进行抗凝治疗, 国际 AF 指南推荐 NOACs 作为 AF 消融围手术期的抗凝治疗首选。ELIMINATE-AF 试验<sup>[22]</sup>结果显示艾多沙班组与 VKA 组大出血方面无统计学差异, 艾多沙班 60 mg 组不良事件发生率与 RE-CIRCUIT 试验中达比加群 150 mg 组(1.6%)和 AXAFA 试验中阿哌沙班 5 mg 组(3.1%)相似, IS 发生率与其他 NOACs 研究观察相当。日本前瞻性 KYU-RABLE 研究<sup>[23]</sup>证实, 在行导管消融的 AF 患者中, 持续艾多沙班治疗的疗效和安全性比华法林有优势, 证明艾多沙班可成为 VKA 的替代方案。

### 2.2 经导管主动脉瓣置换术后

经导管主动脉瓣置换术(transcatheter aortic valve replacement, TAVR)对于严重症状性主动脉瓣狭窄患者是一种有价值的治疗方案, 有抗凝治疗适应证的 TAVR 后患者应终生口服抗凝药物。ADAPT-TAVR 试验<sup>[24]</sup>比较艾多沙班和双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)对 TAVR 后无长期抗凝指征的患者瓣叶血栓和脑血栓形成的影响, 结果表明艾多沙班组瓣叶血栓发生率低于 DAPT 组, 但无统计学意义, 且两组在脑磁共振成像上新发脑血栓栓塞和神经认知功能障碍的发生率无差异。子研究<sup>[25]</sup>结果发现

60 mg 艾多沙班组瓣叶血栓发生率显著低于 DAPT 组 (2.4% vs 18.3%), 而 30 mg 艾多沙班组与 DAPT 组疗效差异无统计学意义 (15.0% vs 18.3%)。ENVISAGE-TAVI AF 研究<sup>[26]</sup>提示艾多沙班和 VKA 治疗具有相似疗效, 艾多沙班组消化道出血较 VKA 组略多, 但致死性出血相对较少, 而 ADAPT-TAVR 研究中两组出血风险相当, 考虑可能与 61% 人群接受了 30 mg 艾多沙班有关, 导致出血风险被低估。此外对于 80 岁以上高龄患者, NOACs 和 VKA 的优劣还需进一步研究。

### 2.3 心房高频事件

心房高频事件 (atrial high-rate episodes, AHRE) 是一种重要的心血管疾病, 类似于 AF, 但罕见且短暂, 与 IS 风险增加相关。NOAH-AFNET 6 试验<sup>[27]</sup>在短期 AHRE 患者中发现与安慰剂组相比, 艾多沙班抗凝治疗并未显著降低心血管死亡率和 IS/SEE 发生率, 而死亡和大出血发生率更高。亚组分析<sup>[28]</sup>在 AHRE  $\geq$  24 h 患者中首次随机比较口服艾多沙班与安慰剂, 未发现 AHRE 持续时间与艾多沙班之间存在相互作用, 但随着时间推移, 长程 AHRA 患者发生 AF 可能性更大, 因此还需进一步研究具有高卒中风险的长程 AHRA 患者, 以实现更好的抗凝治疗。

### 2.4 静脉血栓栓塞

#### 2.4.1 DVT 和 PE

静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 包括 DVT 和 PE, 是世界范围内的一个主要健康问题。VTE 有长期的复发风险, 可通过抗凝治疗来预防。目前的指南<sup>[29]</sup>建议对 VTE 患者进行长期抗凝治疗 (除外复发风险较低的患者)。就出血风险而言, NOACs 更有利于长期抗凝治疗。ETNA-VTE 日本研究<sup>[30]</sup>表明在艾多沙班治疗 1 年的观察期中, 所有出血相关不良事件发生率为 10.3%, 重度出血发生率为 2.6%, 最常见的出血类型是胃肠道出血 (0.9%); VTE 复发率为 1.8%, 有症状 VTE 复发率为 0.8%, 这证明艾多沙班不仅安全有效还具有良好的耐受性。值得注意的是, VTE 患者常伴有高出血风险的特征, 包括高龄、低体重和肾功能不全<sup>[31]</sup>, 目前只有少数高危 VTE 患者接受了超低剂量 15 mg 艾多沙班治疗, 但 15 mg 艾多沙班用于预防 VTE 复发尚未在世界各地得到批准, 也缺乏随机对照试验评估其有效性和安全性。

#### 2.4.2 人工关节置换术后静脉血栓形成的预防

VTE 是全髋关节或膝关节置换术后最常见的并发症之一, 未进行抗凝治疗情况下 DVT 发生率更高。艾多沙班是预防 VTE 的最新抗凝药物。一项荟萃分

析<sup>[32]</sup>结果显示艾多沙班可显著降低关节置换术后 VTE 风险, 但会增加出血风险, 故需监测凝血指标。尽管出血率较高, 但艾多沙班不良事件和药物不良反应发生率较低, 且近期疗效优于肝素和阿哌沙班, 表明艾多沙班是预防和治疗关节置换术后 VTE 的有效药物, 但还需进一步研究艾多沙班的长期疗效和安全性。

#### 2.4.3 肿瘤相关性 VTE

肿瘤是 VTE 发生的一个重要危险因素, 过去肿瘤患者 VTE 的标准治疗是低分子肝素, 但低分子肝素治疗超过 6 个月的益处尚不确定, 而且具有一定的不便和局限性。近年来多项临床试验证明 NOACs 治疗 VTE 不劣于低分子肝素。2019 年 ESC 指南<sup>[33]</sup>推荐除消化道肿瘤患者, 可考虑艾多沙班或利伐沙班作为低分子肝素的替代药物 (II A 级)。Hokusai-VTE 癌症研究<sup>[34]</sup>评估了艾多沙班与达肝素皮下注射治疗肿瘤相关性 VTE 的疗效, 尽管艾多沙班在主要结果方面不劣于达肝素, 但艾多沙班出血风险明显更高, 特别是胃肠癌患者。意大利一项研究<sup>[35]</sup>也得到相同结论, 虽然艾多沙班与达肝素具有相似的风险-收益比, 但在胃肠癌患者中需平衡较低的 VTE 复发风险和增加的大出血风险。因此个体化治疗对肿瘤相关性 VTE 患者至关重要, 在应用 NOACs 前应充分权衡风险, NOACs 在某些类型癌症中是一种有效和安全的选项, 但在某些临床情况或癌症类型中, 仍有必要使用低分子肝素, 例如胃肠道和泌尿生殖系统肿瘤, 以及使用可导致抗凝药物浓度增加或降低的药物时。

孤立性远端 DVT 在 DVT 患者中约占 50%, 在肿瘤患者中约占 4.6%<sup>[36]</sup>。患有孤立性远端 DVT 的癌症患者通常接受短期抗凝治疗, 但在停止抗凝治疗后复发风险相对较高。2021 年欧洲血管外科学会指南<sup>[37]</sup>对于活动性肿瘤并发孤立性远端 DVT 患者的抗凝治疗推荐延长到 3 个月以上, 但仅为弱推荐。ONCO DVT 研究<sup>[36]</sup>证明艾多沙班长期抗凝治疗在减少合并孤立性远端 DVT 的肿瘤患者血栓事件方面比短期抗凝治疗更优效, 但其他 NOACs 还需进一步研究。

### 3 FXa 抑制剂逆转剂

近年来, IV 因子凝血酶原复合物已用于使用 FXa 抑制剂的严重出血患者。昂丹司琼 (andexanet alfa) 是凝血因子 Xa 的重组版, 作为诱饵受体来逆转 FXa 抑制剂的作用, 是 FXa 抑制剂的特异性解毒剂, ANNEXA-4 研究亚组分析<sup>[38]</sup>证明昂丹司琼治疗可迅速降低急性大出血患者的抗 FXa 活性, 并具有良好的

止血效果,其中艾多沙班组有 75% 实现了优异或良好的止血。荟萃分析<sup>[39]</sup>显示,Ⅳ因子凝血酶原复合物和昂丹司琼在危及生命的出血患者中的疗效相似,但使用昂丹司琼后血栓发生率很高,而且目前可及性不高且价格昂贵。Meijers 等<sup>[40]</sup>最近在动物实验中发现一种促凝环糊精 OKL-1111 可依赖性地逆转 NOACs 的体外抗凝作用,也可在体内逆转其他抗凝剂的抗凝作用,虽然其作用机制目前尚不清楚,但有潜力成为抗凝剂和血小板抑制剂的通用逆转剂。

#### 4 小结

目前艾多沙班的研究已取得了突破性进展,诸多临床试验证实其在心血管疾病中的应用具有良好的疗效和安全性以及最高水平的持久性和依从性。除了抗凝作用,还发现艾多沙班具有抗炎、促纤维化作用,说明艾多沙班还有潜在多效性的临床意义。目前针对艾多沙班的逆转剂以及在高危人群中艾多沙班与其他 NOACs 相比疗效如何仍有待进一步研究,还需进一步积累小剂量在中国高龄 NVAf 及 VTE 患者中的治疗经验。此外关于 ETNA-AF-中国研究更多数据正在收集,期待未来能有更多证据支持艾多沙班在真实世界中更好的应用,为中国患者抗凝治疗的临床实践提供关键信息。

#### 参 考 文 献

- [1] Zhang C, Gu ZC, Ma EL, et al. Clinical comprehensive evaluation of direct oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation in China [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(12): 1631-1639.
- [2] Corsini A, Ferri N, Proietti M, et al. Edoxaban and the issue of drug-drug interactions: from pharmacology to clinical practice [J]. *Drugs*, 2020, 80(11): 1065-1083.
- [3] Srinivasan S, Ajmal M, Pecci C, et al. Edoxaban in cardiovascular disease management: review [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(2): 535-540.
- [4] Goette A, Mollenhauer M, Rudolph V, et al. Pleiotropic effects of NOACs with focus on edoxaban: scientific findings and potential clinical implications [J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2023, 34(2): 142-152.
- [5] de Groot JR, Weiss TW, Kelly P, et al. Edoxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in routine clinical care: 1-year follow-up of the prospective observational ETNA-AF-Europe study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(F11): f30-f39.
- [6] 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心电专业委员会,中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021) [J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26(1): 15-88.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会心血管病学分会,中国生物医学工程学会心律分会. 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): 572-618.
- [9] Marston XL, Wang R, Yeh YC, et al. Comparison of clinical outcomes of edoxaban versus apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation in Germany: a real-world cohort study [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 346: 93-99.
- [10] Patti G, Wang R, Marston XL, et al. Anticoagulant treatment adherence and persistence in German patients with atrial fibrillation [J]. *Cardiol Ther*, 2023, 12(2): 371-391.
- [11] Liu X, Huang M, Ye C, et al. The role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: a PRISMA-compliant article [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(27): e21025.
- [12] Xu W, Lv M, Wu S, et al. Severe bleeding risk of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for stroke prevention and treatment in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(2): 363-377.
- [13] Yamashita T, Koretsune Y, Yang Y, et al. Edoxaban vs. warfarin in East Asian patients with atrial fibrillation—An ENGAGE AF-TIMI 48 subanalysis [J]. *Circ J*, 2016, 80(4): 860-869.
- [14] Akashi S, Oguri M, Ikeno E, et al. Outcomes and safety of very-low-dose edoxaban in frail patients with atrial fibrillation in the ELDERCARE-AF randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(8): e2228500.
- [15] Yoshida T, Nakamura A, Funada J, et al. Efficacy and safety of edoxaban 15 mg according to renal function in very elderly patients with atrial fibrillation: a subanalysis of the ELDERCARE-AF trial [J]. *Circulation*, 2022, 145(9): 718-720.
- [16] de Caterina R, Kim YH, Koretsune Y, et al. Safety and effectiveness of edoxaban in atrial fibrillation patients in routine clinical practice: one-year follow-up from the global noninterventional ETNA-AF program [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 573.
- [17] Kirchhof P, Bakhai A, de Groot JR, et al. Long-term effectiveness and safety of edoxaban in patients with atrial fibrillation: 4-year follow-up of more than 13,000 patients from the ETNA-AF-Europe study [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(suppl 2): ehad655.552.
- [18] Diemberger I, Chen C, Choi J, et al. Persistence to edoxaban treatment in patients with atrial fibrillation: analysis from the Global ETNA-AF program [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(suppl 2): ehad655.334.
- [19] Fukamachi D, Okumura Y, Matsumoto N, et al. Edoxaban monotherapy in nonvalvular atrial fibrillation patients with coronary artery disease [J]. *J Interv Cardiol*, 2022, 2022: 5905022.
- [20] 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 3b trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1335-1343.
- [21] Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban in atrial fibrillation patients with percutaneous coronary intervention by acute or chronic coronary syndrome presentation: a pre-specified analysis of the ENTRUST-AF PCI trial [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(47): 4497-4504.
- [22] Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(36): 3013-3021.
- [23] Takahashi N, Mukai Y, Kimura T, et al. Efficacy and safety of uninterrupted periprocedural edoxaban in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation—The prospective KYU-RABLE study [J]. *Circ J*, 2019, 83(10): 2017-2024.
- [24] Park DW, Ahn JM, Kang DY, et al. Edoxaban versus dual antiplatelet therapy for leaflet thrombosis and cerebral thromboembolism after TAVR: the ADAPT-TAVR randomized clinical trial [J]. *Circulation*, 2022, 146(6): 466-479.
- [25] Kim M, Ahn JM, Kang DY, et al. Low- or standard-dose edoxaban versus antiplatelet therapy for leaflet thrombus and cerebral thromboembolism after TAVR: a pre-specified analysis of randomized ADAPT-TAVR trial [J]. *Am Heart*

- J, 2024, 269:167-178.
- [26] van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus vitamin K antagonist for atrial fibrillation after TAVR[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(23):2150-2160.
- [27] Kirchhof P, Toennis T, Goette A, et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with atrial high-rate episodes[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(13):1167-1179.
- [28] Becher N, Toennis T, Bertaglia E, et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with long atrial high-rate episodes  $\geq 24$  hours[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(10):837-849.
- [29] Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease; second update of the CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2021, 160(6):e545-e608.
- [30] Nakamura M, Yamada N, Asamura T, et al. Safety and effectiveness of edoxaban in Japanese venous thromboembolism patients—Final analysis of one-year follow-up data from a Japanese postmarketing observational study (ETNA-VTE-Japan) [J]. *Circ Rep*, 2020, 2(3):192-202.
- [31] Yamashita Y, Fukasawa T, Takeda C, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with venous thromboembolism receiving edoxaban in the real world [J]. *Circ J*, 2024, 88(3):371-379.
- [32] Li JL, Zhang M, Mai JL, et al. Short-term efficacy and safety of edoxaban for venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(15):5540-5552.
- [33] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS); The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(3):1901647.
- [34] Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(7):615-624.
- [35] Grifoni E, Baroncelli A, Pinto G, et al. Efficacy and safety of edoxaban in cancer-associated venous thromboembolism: a real world retrospective study[J]. *TH Open*, 2022, 6(2):e99-e106.
- [36] Yamashita Y, Morimoto T, Muraoka N, et al. Edoxaban for 12 months versus 3 months in patients with cancer with isolated distal deep vein thrombosis (ONCO DVT study): an open-label, multicenter, randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2023, 148(21):1665-1676.
- [37] Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021, 61(1):9-82.
- [38] Toyoda K, Arakawa S, Ezura M, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity: prespecified subgroup analysis of the ANNEXA-4 study in Japan [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2024, 31(3):201-213.
- [39] Gomez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, et al. Meta-analysis of reversal agents for severe bleeding associated with direct oral anticoagulants [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(24):2987-3001.
- [40] Meijers J, Bakhtiari K, Zwiers A, et al. OKL-1111, a modified cyclodextrin as a potential universal reversal agent for anticoagulants [J]. *Thromb Res*, 2023, 227:17-24.

收稿日期:2024-01-01

(上接第 446 页)

- [32] Tokuyama T, Yanagi S. Role of mitochondrial dynamics in heart diseases [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(10):1876.
- [33] Guo X, Chen KH, Guo Y, et al. Mitofusin 2 triggers vascular smooth muscle cell apoptosis via mitochondrial death pathway [J]. *Circ Res*, 2007, 101(11):1113-1122.
- [34] Cooper HA, Cicalese S, Preston KJ, et al. Targeting mitochondrial fission as a potential therapeutic for abdominal aortic aneurysm [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3):971-982.
- [35] Cheng J, Wei L, Li M. Progress in regulation of mitochondrial dynamics and mitochondrial autophagy [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2020, 72(4):475-487.
- [36] Ng MYW, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7):881-905.
- [37] Adebayo M, Singh S, Singh AP, et al. Mitochondrial fusion and fission; the fine-tune balance for cellular homeostasis [J]. *FASEB J*, 2021, 35(6):e21620.
- [38] Yang L, Shen L, Gao P, et al. Effect of AMPK signal pathway on pathogenesis of abdominal aortic aneurysms [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54):92827-92840.
- [39] Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10):165838.
- [40] Martínez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):102.
- [41] Cavestro C, Diodato D, Tiranti V, et al. Inherited disorders of coenzyme A biosynthesis: models, mechanisms, and treatments [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5951.
- [42] Golledge J. Abdominal aortic aneurysm; update on pathogenesis and medical treatments [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4):225-242.
- [43] van Bochove CA, Burgers LT, Vahl AC, et al. Cost-effectiveness of open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm [J]. *J Vasc Surg*, 2016, 63(3):827-838. e2.
- [44] Wang LJ, Prabhakar AM, Kwolek CJ. Current status of the treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysms [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, 8(suppl 1):S191-S199.
- [45] 黄弘伟. 腹主动脉夹层腔内修复手术的研究进展 [J]. *中外医学研究*, 2022, 20(7):178-181.
- [46] Sun LY, Lyu YY, Zhang HY, et al. Nuclear receptor NR1D1 regulates abdominal aortic aneurysm development by targeting the mitochondrial tricarboxylic acid cycle enzyme aconitase-2 [J]. *Circulation*, 2022, 146(21):1591-1609.

收稿日期:2023-12-05