

新型口服抗凝药治疗不同体质指数房颤患者的有效性和安全性的 Meta 分析

李宇¹, 冯晓俊², 樊晖晖¹, 张蕾², 陈琴¹, 王运红¹, 陈传涛¹, 史天陆^{2*}

1. 太和县人民医院 药剂科, 安徽 阜阳 236600; 2. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院) 药学部, 合肥 230001

【摘要】目的 系统评价新型口服抗凝药(NOACs)和华法林对不同体质指数(BMI)房颤患者的有效性和安全性。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据等数据库,检索时限均为从建库至2019年12月。由2名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量。采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。按照体质指数或体重划分,低体重: BMI <18.5 kg/m²或体重 <60.0 kg;正常体重: BMI为 $18.5\sim24.9$ kg/m²;超重: BMI为 $25.0\sim29.9$ kg/m²;肥胖: BMI ≥30.0 kg/m²或体重 >120.0 kg。**结果** 共纳入9篇研究,包括84 596例患者。Meta分析结果显示:与华法林相比,常规剂量NOACs可以降低低体重($OR=0.68, 95\%CI: 0.60\sim0.78, P<0.01$)和正常体重($OR=0.64, 95\%CI: 0.50\sim0.83, P<0.01$)患者卒中/全身性栓塞事件(SSE)发生率,不降低超重和肥胖患者卒中/SSE发生率。低剂量NOACs可以降低正常体重患者卒中/SSE发生率($OR=0.70, 95\%CI: 0.50\sim0.98, P=0.04$),不降低低体重、超重和肥胖患者卒中/SSE发生率。与华法林相比,常规剂量NOACs可以降低低体重($OR=0.84, 95\%CI: 0.73\sim0.97, P=0.02$)和正常体重($OR=0.68, 95\%CI: 0.47\sim0.98, P=0.04$)患者大出血发生率,不降低超重和肥胖患者大出血发生率。低剂量NOACs可以降低低体重($OR=0.21, 95\%CI: 0.11\sim0.38, P<0.01$)和超重($OR=0.73, 95\%CI: 0.57\sim0.93, P=0.01$)患者大出血发生率,不降低正常体重和肥胖患者大出血发生率。**结论** 常规剂量NOACs治疗低体重和正常体重房颤(AF)患者的有效性和安全性优于华法林,治疗超重和肥胖AF患者的有效性和安全性与华法林相似。低剂量NOACs治疗正常体重AF患者预防卒中发生优于华法林,治疗低体重和超重AF患者降低大出血发生率优于华法林。

【关键词】 新型口服抗凝药;华法林;身体质量指数;房颤;系统评价;Meta分析

【中图分类号】 R972

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)08-0057-08

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.08.012

Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants in the treatment of atrial fibrillation patients across BMI categories

LI Yu¹, FENG Xiao-jun², FAN Hui-hui¹, ZHANG Lei², CHEN Qin¹, WANG Yun-hong¹, CHEN Chuan-tao¹, SHI Tian-lu^{2*}

1. Department of Pharmacy, Taihe County People's Hospital, Anhui Fuyang, 236600, China; 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China

【Abstract】 Objective This study was designed to systematically evaluate the efficacy and safety of new oral anticoagulants (NOACs) and warfarin in AF patients across BMI categories. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, and Wanfang Database were electronically searched to December 2019. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analysis was performed by RevMan 5.3. According to body mass index or body weight, underweight: BMI <18.5 kg/m² or weight <60.0 kg; normal weight: BMI $18.5\sim24.9$ kg/m²; over-

基金项目:“科大新医学”联合基金(项目编号:WK9110000079);太和县科技计划项目(项目编号:2018WS5009)

*通信作者:史天陆, Email: tianlu828@163.com

weight: BMI 25.0–29.9 kg/m²; obesity: BMI ≥30.0 kg/m² or weight >120.0 kg. **Results** A total of 9 studies involving 84 596 patients were included. Meta analysis showed that compared with warfarin, standard-dose NOACs reduced the risk of stroke/systemic embolism (SSE) in patients with low body weight [$OR=0.68$, 95% CI :0.60–0.78, $P<0.01$] and normal body weight [$OR=0.64$, 95% CI :0.50–0.83, $P<0.01$]. Stroke/SSE risk was not reduced in overweight and obese patients. Low-dose NOACs reduced the risk of stroke/SSE in patients with normal body weight [$OR=0.70$, 95% CI :0.50–0.98, $P=0.04$]. Stroke/SSE risk was not reduced in underweight, overweight and obese patients. Compared with warfarin, standard-dose NOACs reduced major bleeding events in patients with low body weight [$OR=0.84$, 95% CI :0.73–0.97, $P=0.02$] and normal body weight [$OR=0.68$, 95% CI :0.47–0.98, $P=0.04$]. Major bleeding events did not decrease in patients who were overweight and obese. Low-dose NOACs reduced major bleeding events in underweight [$OR=0.21$, 95% CI :0.11–0.38, $P<0.01$] and overweight patients [$OR=0.73$, 95% CI :0.57–0.93, $P=0.01$]. Major bleeding events did not decrease in patients with normal weight and obese patients. **Conclusion** Standard-dose NOACs are more effective and safer than warfarin in underweight and normal weight AF patients. The efficacy and safety of NOACs are similar to those of warfarin in the treatment of overweight and obese AF patients. The efficacy of low-dose NOACs is better than warfarin in the prevention of stroke in AF patients with normal weight. There is an advantage in reducing bleeding risk in treating underweight and overweight AF patients.

【Key words】 new oral anticoagulants; warfarin; body mass index; atrial fibrillation; systematic review; Meta-analysis

房颤(atrial fibrillation, AF)是临床上最常见的心律失常疾病。研究表明,超重和肥胖会增加发生房颤的风险^[1],肥胖者通过减轻体重可减轻房颤症状和降低新发房颤的风险^[2–3]。口服抗凝药是预防房颤患者血栓栓塞事件发生最主要的治疗手段之一^[4]。2019年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)、美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)联合美国心律学会(Heart Rhythm Society, HRS)心房颤动管理指南指出:符合新型口服抗凝药(new oral anticoagulants, NOACs)标准的房颤患者推荐使用NOACs(如阿哌沙班、利伐沙班或达比加群酯等)进行抗凝治疗(I类推荐)^[5]。Connolly等^[6]研究结果显示,不同体重患者达比加群酯的有效性和安全性不劣于华法林。Patel等^[7]研究结果表明,不同体重患者利伐沙班的有效性和安全性与华法林相当。本研究对新型口服抗凝药和华法林在不同体质指数(body mass index, BMI)房颤患者的有效性和安全性进行Meta分析,以期为临床决策提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 资料

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据等数据库,搜集有关NOACs和华法林对不同BMI房颤患者有效性和安全性的研究。

检索时间均从建库至2019年12月。此外,还检索了相关参考文献。纳入标准:①研究类型为对照研究;②研究对象为不同体重的进行亚组分析的非瓣膜性AF患者;③干预措施为试验组给予NOACs(达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)治疗,对照组给予华法林治疗;④结局指标为卒中和全身性栓塞事件(SSE, systemic embolism)发生率和大出血发生率。排除标准:①综述、病例报告、回顾性研究及重复的文献;②接受干预手术(如射频消融、心脏复律或冠状动脉介入治疗)或合并其他疾病(如急性冠状动脉综合征、心衰、颈动脉疾病和癌症)的患者;③缺少相应结局指标;④无法获取相关终点事件结果的文献。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 英文检索词包括:new oral anti-coagulants、non-vitamin K antagonist oral anticoagulant、NOAC、direct oral anticoagulants、DOAC、dabigatran、rivaroxaban、apixaban、edoxaban、warfarin、vitamin K antagonists、BMI、body mass index;中文检索词包括:新型口服抗凝药、直接口服抗凝药、达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、华法林、维生素K拮抗剂、体质指数、体重。检索策略采用主题词加自由词相结合的方式。

1.2.2 判定标准 BMI分为低体重: BMI<18.5 kg/m²或体重<60.0 kg;正常体重: BMI为18.5~24.9 kg/m²;超重: BMI为25.0~29.9 kg/m²;肥胖: BMI≥30.0 kg/m²或体重>120.0 kg。常规剂量NOACs分别为达比加

群酯 150 mg bid、利伐沙班 20 mg qd、阿哌沙班 5 mg bid、依度沙班 60 mg qd; 低剂量 NOACs 分别为达比加群酯 110 mg bid、利伐沙班 15 mg 或 10 mg qd、阿哌沙班 2.5 mg bid、依度沙班 30 mg qd。

1.2.3 文献质量评价和资料提取 由 2 位评价员独立筛选文献, 提取资料并交叉核对纳入文献。如遇分歧, 通过讨论或与第 3 人进行讨论确定。资料提取内容主要包括: ①纳入研究的基本信息, 包括第一作者、发表年份等; ②研究对象的基本特征, 包括样本量、BMI 分类等; ③抗凝药类型、剂量和随访时间; ④主要结果为卒中/SSE 发生率和大出血发生率。根据 Cochrane 系统评价手册进行质量评估^[8], 包括: ①是否采用随机分组; ②是否采用隐藏分配; ③是否采用双盲法; ④结局指标描述是否客观; ⑤结局指标是否完整; ⑥是否存在报告偏倚; ⑦是否存在其他偏倚。每条标准均按高风险、不清楚、低风险进行评估。非随机试验性研究采用渥太华纽卡斯尔量表(NOS)评价文献质量。

1.3 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。定性资料采用比值比(OR)及其 95%CI 表示, 定量资料采用均数差(MD)及其 95%CI 表示。各项研究进行异质性检验, 均采用随机效应模型合并效应量; 若各研究

结果间异质性较大($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$), 则进行亚组分析或敏感性分析以排除可能导致异质性的原因, 如仅有统计学异质性则采用随机效应模型合并效应量, 否则仅作描述性的系统评价。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果及质量评价

根据纳排标准共获得相关文献 493 篇, 通过阅读题目和摘要, 排除不相关文献 468 篇, 初筛后获得 25 篇文献, 仔细阅读全文后最终纳入 9 篇文献^[6-7, 9-15]。其中 5 篇为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[6-7, 9-11], 4 篇为非随机对照试验^[12-15]; 共计 84 596 例患者。纳入研究的基本情况见表 1。5 篇随机对照研究均进行随机隐藏分配, 其中 2 篇研究^[6-11]是开放性标签研究, 3 篇研究^[7, 9-10]为双盲。4 篇非随机对照试验研究中 1 篇研究^[14]随访较充分, 1 篇研究^[15]随访结果较完整。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 低体重患者卒中/SSE 和大出血发生率比较 共纳入 2 篇研究^[11-12], 包括 24 471 例患者。Meta 分析结果显示: 与华法林相比, 常规剂量 NOACs 可以降低低体重患者卒中/SSE 发生率($OR = 0.68$, 95%CI:

表 1 纳入研究的基本情况

纳入研究	样本量* (例)	体重(例)				药物及剂量*	随访 时间 (年)	结局 指标
		低体重	正常体重	超重	肥胖			
Connolly 2009 ^[6]	12 091/6022	—	3144/1553	4773/2338	4161/2118	达比加群酯 110、150 mg bid	2.0	①②
Pate 2011 ^[7]	7131/7133	—	1632/1682	2730/2793	2651/2543	利伐沙班 20 mg qd	1.9	①②
Sandhu 2016 ^[9]	9120/9081	—	2028/2024	3351/3351	3594/3565	阿哌沙班 5 mg bid	1.8	①②
Lip 2019 ^[10]	1095/1104	—	—	—	530/537	依度沙班 60 mg qd	1.5	①②
Ruff 2015 ^[11]	1390/701	1390/701	—	—	—	依度沙班 60、30 mg qd	2.8	①②
Lee 2019 ^[12]	14 103/7576	14 103/7576	—	—	—	利伐沙班 20 mg qd、达比加群酯 150 mg bid、阿哌沙班 5 mg bid、依度沙班 60 mg qd	1.2	①②
Peterson 2019 ^[13]	3563/3563	—	—	—	3563/3563	利伐沙班 20 mg qd	0.9	①②
Kido 2019 ^[14]	64/64	—	—	—	64/64	利伐沙班 20 mg qd、达比加群酯 150 mg bid、阿哌沙班 5 mg bid	3.5	①②
Kushnir 2019 ^[15]	476/319	—	—	—	277/152	阿哌沙班 5 mg bid、利伐沙班 20 mg qd	1.0	①②

注: ①表示卒中/全身性栓塞事件发生率; ②表示大出血发生率; —表示无数据; *表示试验组人数/对照组人数; *表示单次剂量

0.60 ~ 0.78, $P < 0.001$) 和大出血发生率 ($OR = 0.84$, 95%CI: 0.73 ~ 0.97, $P = 0.02$); 与华法林相比, 低剂量 NOACs 不降低低体重患者卒中/SSE 发生率 ($OR = 1.15$, 95%CI: 0.72 ~ 1.84, $P = 0.57$), 但可以降低大出血发生率 ($OR = 0.21$, 95%CI: 0.11 ~ 0.38, $P < 0.01$)。详见图1和图2。

2.2.2 正常体重患者卒中/SSE和大出血发生率比较 共纳入3篇研究^[6-7,9], 包括13 638例患者。Meta分析结果显示: 与华法林相比, 常规剂量 NOACs 可以降低正常体重患者卒中/SSE 发生率 ($OR = 0.64$, 95%CI: 0.50 ~ 0.83, $P = 0.0008$) 和大出血发生率 ($OR = 0.68$, 95%CI: 0.47 ~ 0.98, $P = 0.04$); 低剂量 NOACs 可以降低正常体重患者卒中/SSE 发生率 (OR

$= 0.70$, 95%CI: 0.50 ~ 0.98, $P = 0.04$), 不降低正常体重患者大出血发生率 ($OR = 0.85$, 95%CI: 0.66 ~ 1.11, $P = 0.24$)。详见图3和图4。

2.2.3 超重患者卒中/SSE和大出血发生率比较 共纳入3篇研究^[6-7,9], 包括21 691例患者。Meta分析结果显示: 与华法林相比, 常规剂量 NOACs 不降低超重患者卒中/SSE 发生率 ($OR = 0.88$, 95%CI: 0.74 ~ 1.05, $P = 0.14$) 和大出血发生率 ($OR = 0.89$, 95%CI: 0.73 ~ 1.08, $P = 0.22$); 低剂量 NOACs 不降低超重患者卒中/SSE 发生率 ($OR = 1.04$, 95%CI: 0.74 ~ 1.45, $P = 0.84$), 可以降低超重患者大出血发生率 ($OR = 0.73$, 95%CI: 0.57 ~ 0.93, $P = 0.01$)。详见图5和图6。

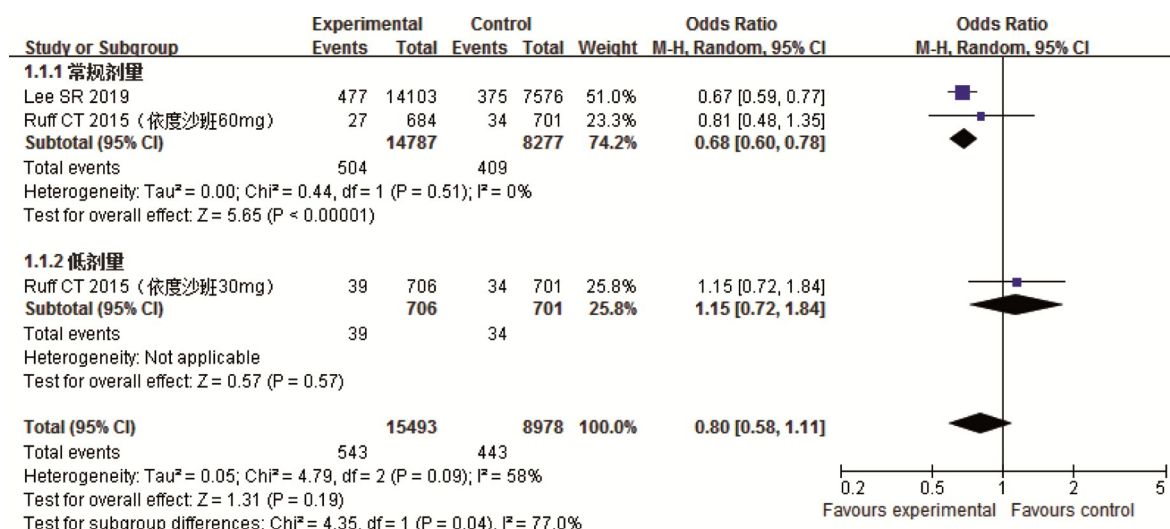


图1 新型口服抗凝药与华法林在低体重患者卒中/全身性栓塞事件发生率比较的Meta分析森林图

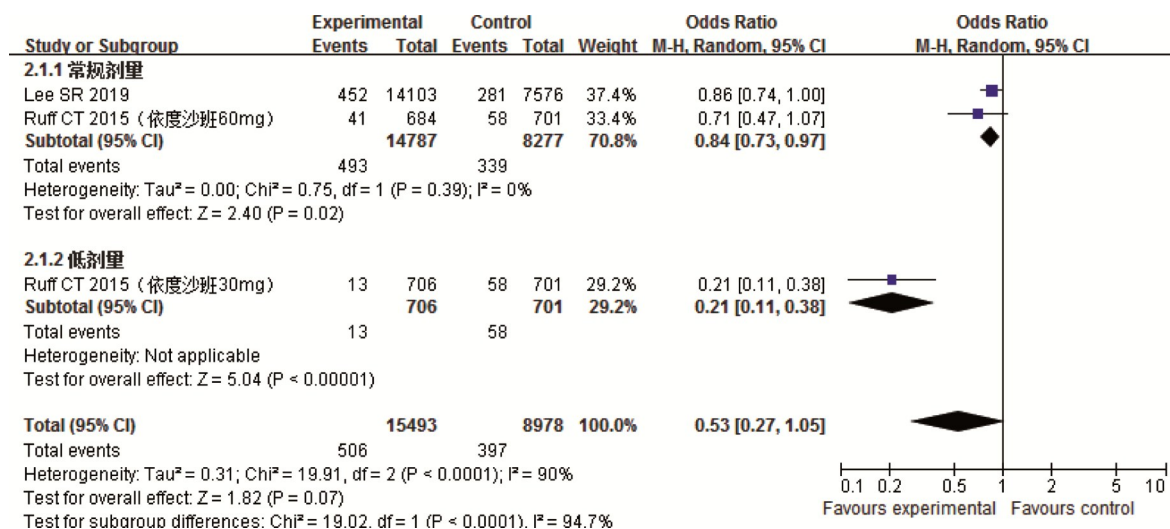


图2 新型口服抗凝药与华法林在低体重患者大出血发生率比较的Meta分析森林图

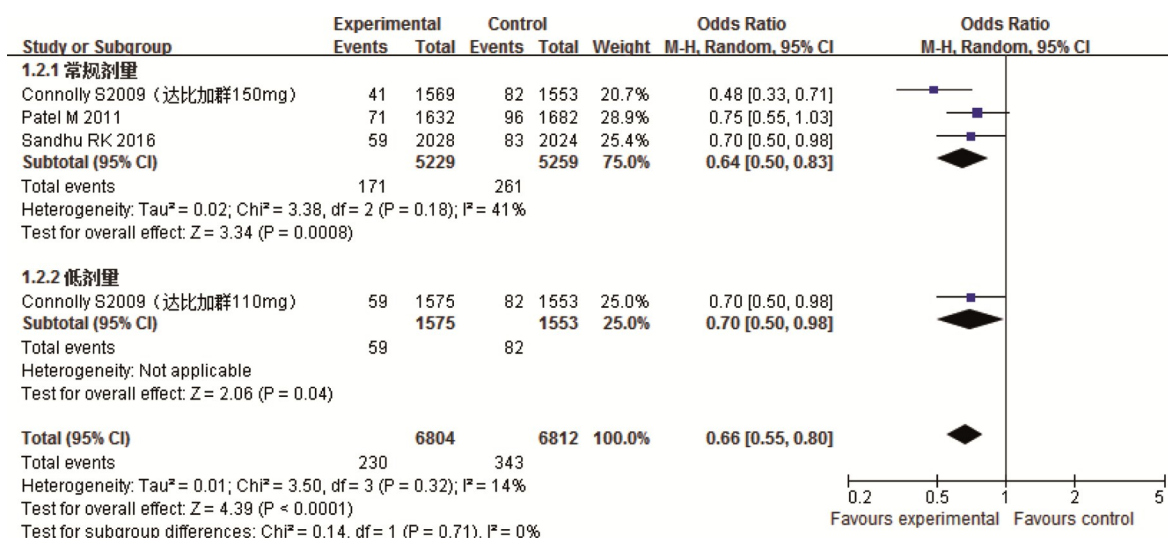


图3 新型口服抗凝药与华法林在正常体重患者卒中/全身性栓塞事件发生率比较的Meta分析森林图

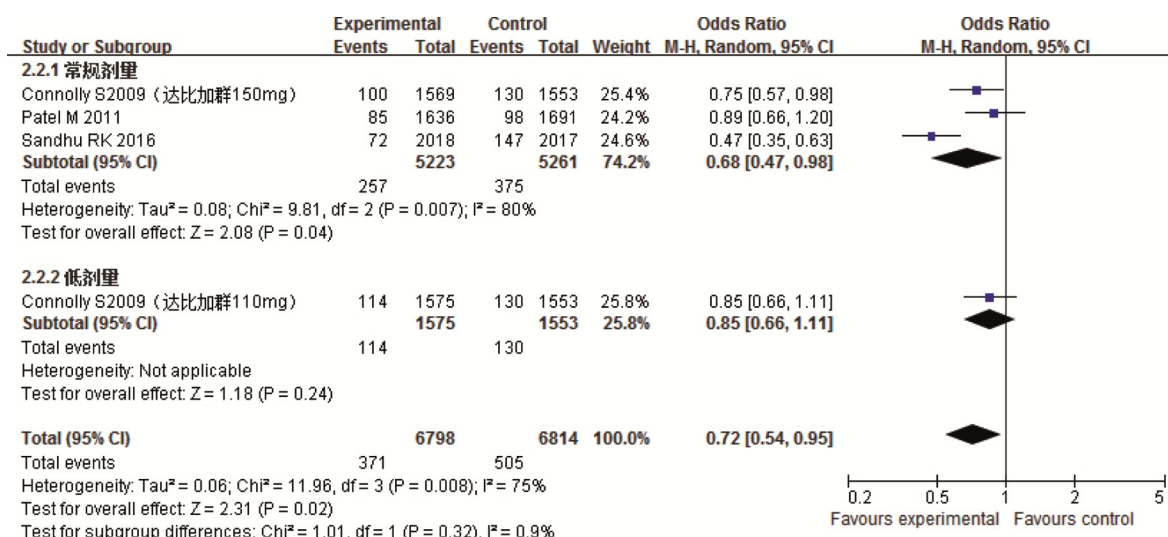


图4 新型口服抗凝药与华法林在正常体重患者大出血发生率比较的Meta分析森林图

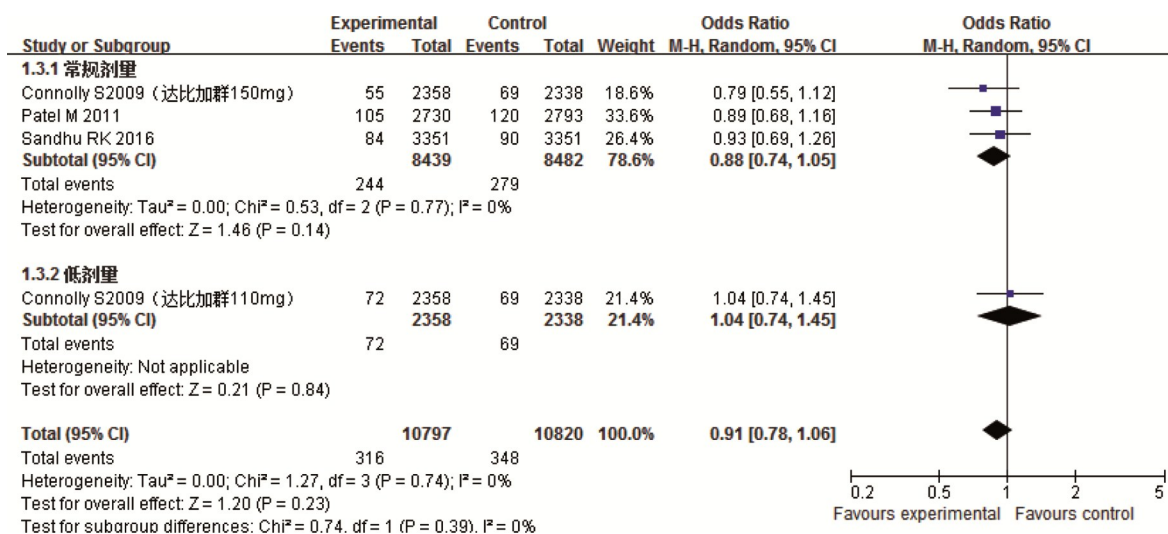


图5 新型口服抗凝药与华法林在超重患者卒中/全身性栓塞事件发生率比较的Meta分析森林图

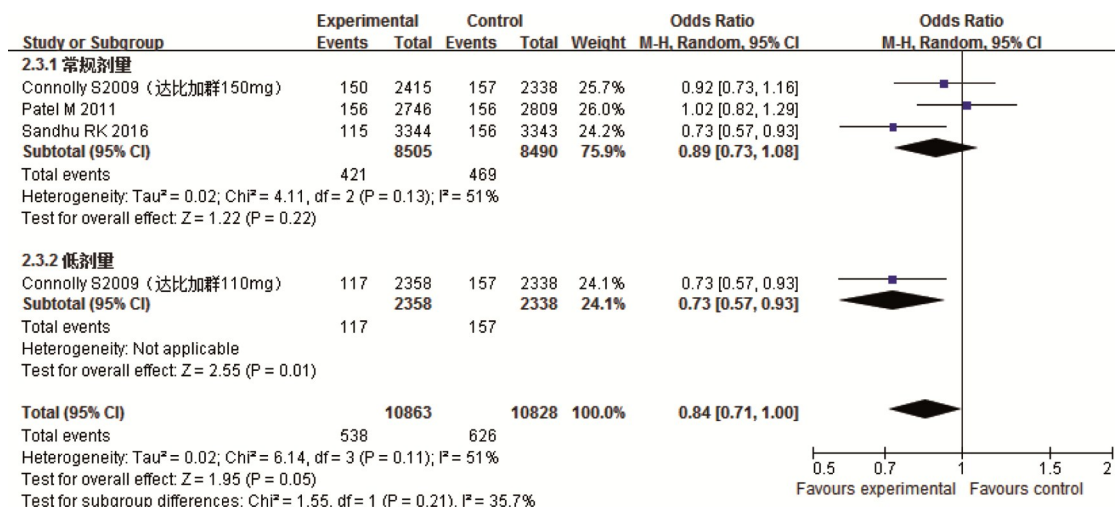


图6 新型口服抗凝药与华法林在超重患者大出血发生率比较的Meta分析森林图

2.2.4 肥胖患者卒中/SSE和大出血发生率比较 共纳入7篇研究^[6-7,9-10,13-15],包括29 640例患者。Meta分析结果显示:与华法林相比,常规剂量NOACs不降低肥胖患者卒中/SSE发生率($OR=0.85$, $95\%CI$: $0.72 \sim 1.01$, $I^2=0\%$, $P=0.07$)和大出血发生率($OR=0.88$, $95\%CI$: $0.70 \sim 1.11$, $I^2=59\%$, $P=0.27$);低剂量NOACs不降低肥胖患者卒中/SSE发生率($OR=1.00$, $95\%CI$: $0.68 \sim 1.47$, $P=0.99$)和大出血发生率($OR=0.84$, $95\%CI$: $0.65 \sim 1.09$, $P=0.18$)。详见图7和图8。

2.3 文献发表偏倚评价

对卒中/SSE指标绘制漏斗图进行发表偏倚检验,

发现漏斗图左右基本对称(见图9),提示纳入的文献存在发表偏倚的可能性较小。

3 讨论

基于NOACs药物代谢动力学数据表明,NOACs在超重和肥胖AF患者中药物暴露减少,浓度降低和半衰期缩短,可能达不到抗凝效果^[16]。2016年国际血栓与止血学会指出^[16],对于BMI ≤ 40 kg/m²或体重 ≤ 120 kg的患者,建议使用标准剂量的NOACs预防非瓣膜性房颤患者缺血性卒中和全身性动脉栓塞。而BMI >40 kg/m²或体重 >120 kg的患者,由于临床数据有限,不建议患者使用NOACs。本研究Meta分析显

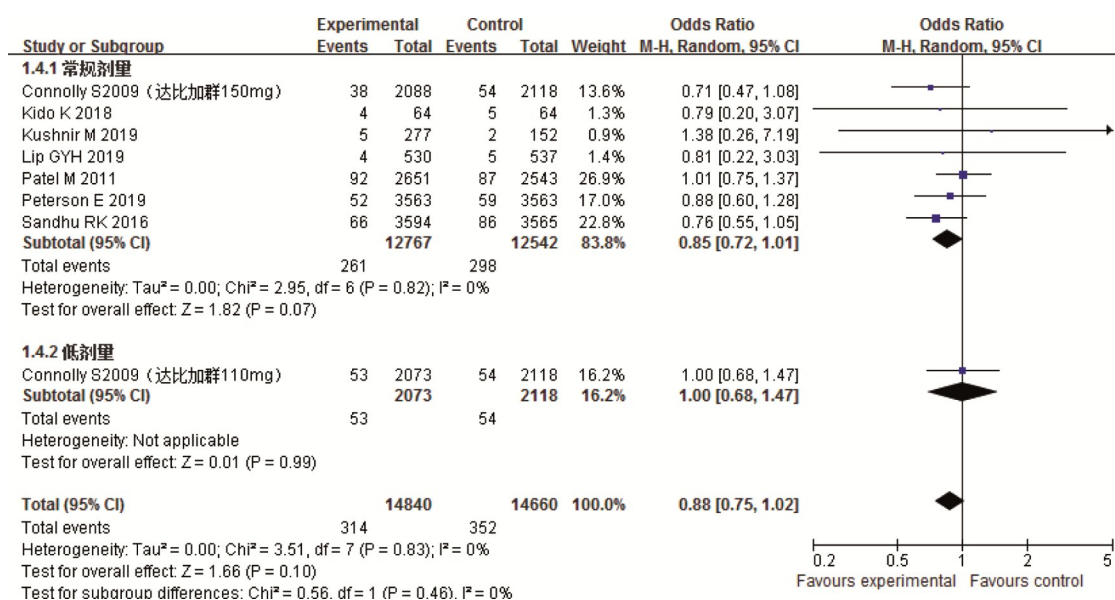


图7 新型口服抗凝药与华法林在肥胖患者卒中/全身性栓塞事件发生率比较的Meta分析森林图

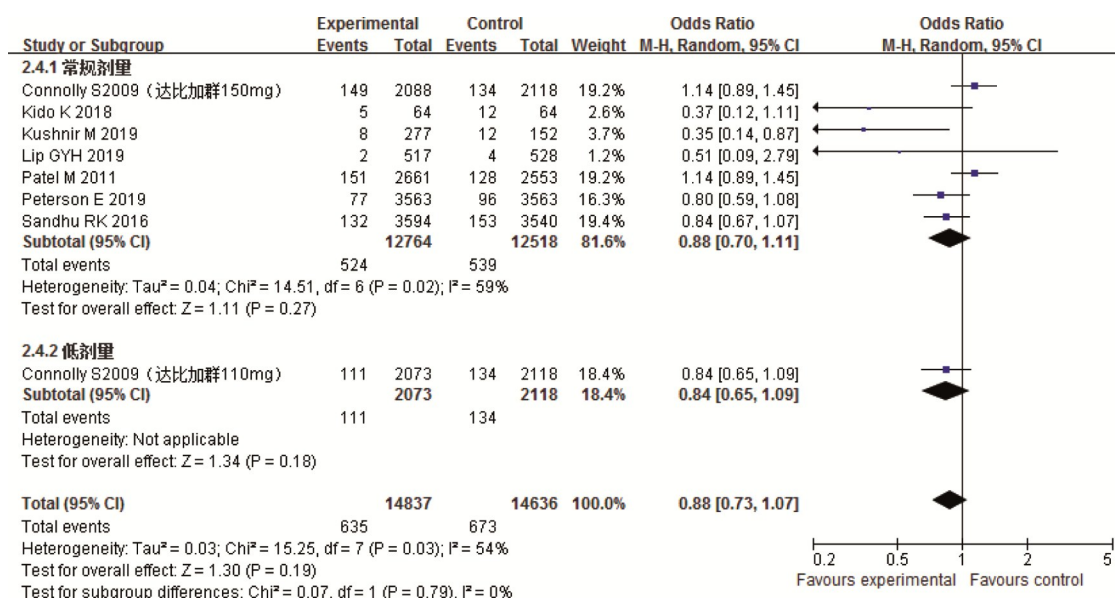


图8 新型口服抗凝药与华法林在肥胖患者大出血发生率比较的Meta分析森林图

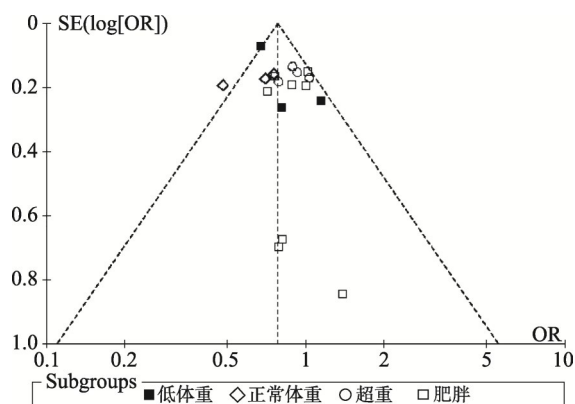


图9 卒中/全身性栓塞事件发生率比较的漏斗图

示,对于低体重和正常体重AF患者,常规剂量NOACs的有效性和安全性优于华法林;对于超重和肥胖AF患者,常规剂量NOACs和华法林的有效性和安全性相似。

华法林的药效通过监测患者的国际标准化比值(international normalized ratio, INR)来衡量。对于NOACs,抑制凝血因子的作用取决于体内的药物浓度^[17],但血药浓度并不作为常规监测项目。Upreti等^[18]进行开放性研究发现,与65 kg < 体重 < 85 kg的健康受试者相比,体重 > 120 kg健康受试者的阿哌沙班血药浓度 C_{max} 和曲线下面积(area under curve, AUC)降低了20%~30%。该研究还发现,无论体重如何,抗凝血因子X_a活性均与阿哌沙班血药浓度直接相关。然而,较低的阿哌沙班血药浓度并未发现需要

调整剂量^[17-18]。

Wang等^[19]进行Meta分析显示,亚洲AF患者常规剂量NOACs比低剂量NOACs展现出更好的选择性,可显著降低缺血性卒中,且不造成大出血风险。亚洲人群相比欧美人群,多为低体重和正常体重者,结合本研究Meta分析结果可知,亚洲人群使用常规剂量NOAC更加安全有效。

肥胖会影响药物在体内的代谢、药物的分布容积以及药物清除率。由于肥胖患者的肾血流量和肌酐清除率增大,使口服抗凝药在体内的消除增加,肥胖患者所需NOACs的剂量会相应增大。有病例个案报道显示常规剂量达比加群酯导致肥胖患者抗凝不足^[20]。另外,本研究的Meta分析显示,对于超重和肥胖患者,NOACs和华法林在卒中/SSE和大出血之间差异无统计学意义。

需要注意的是,本研究有一定的局限性。首先,BMI可能会因性别、年龄和心肺功能的改变影响结局指标。其次,BMI可能无法真正评估人体肥胖。再次,本研究未考虑使用华法林治疗的患者中抗凝治疗的质量指标达标时间百分比(time in therapeutic range, TTR)。最后,NOACs剂量和类型不同,且治疗适应证和治疗持续时间不同会影响结局指标。

综上所述,对于低体重和正常体重AF患者,常规剂量NOACs的有效性和安全性优于华法林;对于超重和肥胖AF患者,常规剂量NOACs的有效性和安全

性与华法林相似。低剂量 NOACs 治疗正常体重 AF 患者预防卒中发生优于华法林, 治疗低体重和超重 AF 患者降低大出血发生率优于华法林。受纳入研究数量和质量的限制, 本研究结论还需大量前瞻性研究加以验证。

【参考文献】

- [1] Aune D, Sen A, Schlesinger S, et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(3): 181-192.
- [2] Abed H S, Wittert G A, Leong D P, 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.
- [3] Berkovitch A, Kivity S, Klempfner R, et al. Body mass index and the risk of new-onset atrial fibrillation in middle-aged adults[J]. *Am Heart J*, 2016, 173(1): 41-48.
- [4] Del B V J, Chaturvedi S, Diener H C, et al. Antithrombotic therapy to prevent recurrent strokes in ischemic cerebrovascular disease: JACC scientific expert panel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(6): 786-803.
- [5] January C T, Wann L S, 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.
- [6] Connolly S, Ezekowitz M D, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [7] Patel M, Mahaffey K W, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [8] Higgins J P T, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (version 5.1.0) [EB/OL]. (2011-03-28) [2020-04-11]. <https://training.cochrane.org>.
- [9] Sandhu R K, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The obesity paradox in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2869-2878.
- [10] Lip G Y H, Merino J L, Banach M, et al. Impact of body mass index on outcomes in the edoxaban versus warfarin therapy groups in patients underwent cardioversion of atrial fibrillation (from ENSURE-AF) [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123 (4) : 592-597.
- [11] Ruff C T, Giugliano R P, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9984): 2288-2295.
- [12] Lee S R, Choi E K, Park C S, et al. Direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and low body weight [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(8): 919-931.
- [13] Peterson E D, Ashton V, Chen Y W, et al. Comparative effectiveness, safety, and costs of rivaroxaban and warfarin among morbidly obese patients with atrial fibrillation [J]. *Am Heart J*, 2019, 212: 113-119.
- [14] Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with warfarin in the morbidly obese population with atrial fibrillation [J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53(2): 165-170.
- [15] Kushnir M, Choi Y, Eisenberg R, et al. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6 (7) : e359-e365.
- [16] Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson B L, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14 (6) : 1308-1313.
- [17] Ikeda K, Tachibana H. Clinical implication of monitoring rivaroxaban and apixaban by using anti-factor Xa assay in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *J Arrhythm*, 2016, 32 (1): 42-50.
- [18] Upreti V V, Wang J, Barrett Y C, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(6): 908-916.
- [19] Wang K L, Giugliano R P, Goto S, et al. Standard dose versus low dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(12): 2340-2347.
- [20] Breuer L, Ringwald J, Schwab S, et al. Ischemic stroke in an obese patient receiving dabigatran [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (25): 2440-2442.

收稿日期: 2020-04-11

本文编辑: 蒋少薇