

## 直接口服抗凝药与华法林在有大出血史房颤患者中有效性和安全性的meta分析

周强<sup>1</sup>, 魏萌<sup>1</sup>, 黄晓晖<sup>1</sup>, 吴燕子<sup>1</sup>, 杨元素<sup>2</sup>, 陶瑛瑛<sup>1\*</sup>

1. 中国人民解放军东部战区总医院 临床药学科, 2. 科研训练科, 南京 210002

**【摘要】目的** 系统评价直接口服抗凝药(DOACs)与华法林治疗有大出血史的房颤患者有效性和安全性, 为临床合理用药提供循证证据。**方法** 计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库、维普数据库, 检索时限从建库至2022年3月。收集其中已公开发表的关于DOACs(利伐沙班、达比加群、阿哌沙班、艾多沙班)与华法林在大出血史的房颤患者比较的文献。由2名研究员按照纳排标准独立筛选文献, 提取资料并进行文献质量评价, 采用Revman 5.3软件进行meta分析。**结果** 共纳入9项研究, 共53 877例患者。Meta分析结果显示: 在有效性方面, DOACs组比华法林组较少发生脑卒中或系统性栓塞的风险( $OR=0.68, 95\%CI: 0.48\sim 0.96, P=0.03$ ), 且差异有统计学意义; 在安全性方面, DOACs组比华法林组较少发生大出血的风险( $OR=0.56, 95\%CI: 0.41\sim 0.78, P=0.0005$ )和全因死亡率( $OR=0.54, 95\%CI: 0.38\sim 0.77, P=0.0007$ ), 且差异有统计学意义。进一步分析显示: DOACs组比华法林组较少发生脑卒中或系统性栓塞( $OR=0.57, 95\%CI: 0.38\sim 0.86, P=0.008$ )、大出血( $OR=0.53, 95\%CI: 0.37\sim 0.75, P=0.0004$ )和全因死亡的风险( $OR=0.49, 95\%CI: 0.31\sim 0.77, P=0.002$ ), 且差异均有统计学意义; 在欧美地区, 两组脑卒中或系统性栓塞( $OR=0.83, 95\%CI: 0.65\sim 1.07, P=0.16$ )、大出血( $OR=0.72, 95\%CI: 0.37\sim 1.39, P=0.33$ )和全因死亡( $OR=0.71, 95\%CI: 0.48\sim 1.04, P=0.08$ )的发生风险差异无统计学意义。**结论** 与华法林相比, DOACs在有大出血史的房颤患者中显示出更好的有效性和安全性, 尤其是亚洲地区, 但该研究需要更多随机对照试验来验证。

**【关键词】** 大出血史; 房颤; 直接口服抗凝药; 华法林

**【中图分类号】** R973.2; R969.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)10-0036-08

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.10.007

### Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with warfarin in atrial fibrillation patients with a history of major bleeding: a meta-analysis

ZHOU Qiang<sup>1</sup>, WEI Meng<sup>1</sup>, HUANG Xiao-hui<sup>1</sup>, WU Yan-zi<sup>1</sup>, YANG Yuan-su<sup>2</sup>, TAO Ying-ying<sup>1\*</sup>

1. Department of Clinical Pharmacy, 2. Research Training Division, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in the treatment of patients with atrial fibrillation with a history of major bleeding, and provide evidence-based evidence for clinical rational drug use. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang Database, and VIP database were searched, and the search time was from the establishment of the databases to March 2022. To collect published literature on the comparing of DOACs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban) and warfarin in patients with atrial fibrillation with a history of major bleeding. Two researchers independently screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria, then extracted the data and evaluated the quality of the literature. Revman 5.3 software was used for meta-analysis. **Results** Nine studies with a total of 53 877 patients were included. Meta-analysis results showed that in terms of efficacy, the DOACs group had

基金项目: 国家自然科学基金(61905280); 国家自然科学基金(82104303)

\*通信作者: 陶瑛瑛, 本科, 副主任药师, 研究方向: 心血管药理学。E-mail: yingyingtao7666@163.com

less risk of stroke/systemic embolism than the warfarin group ( $OR=0.68$ ,  $95\%CI:0.48-0.96$ ,  $P=0.03$ ). In terms of safety, the DOACs group had statistically lower risk of major bleeding ( $OR=0.56$ ,  $95\%CI:0.41-0.78$ ),  $P=0.0005$ ) and all-cause mortality ( $OR=0.54$ ,  $95\%CI:0.38-0.77$ ,  $P=0.0007$ ). Further analysis showed that DOACs group had less risk of stroke/systemic embolism ( $OR=0.57$ ,  $95\%CI:0.38-0.86$ ,  $P=0.008$ ), major bleeding ( $OR=0.53$ ,  $95\%CI:0.37-0.75$ ,  $P=0.0004$ ) and all-cause death ( $OR=0.49$ ,  $95\%CI:0.31-0.77$ ,  $P=0.002$ ) than warfarin group, and the difference were statistically significant. In Europe and the United States, there were no significant difference in the risk of stroke/systemic embolism ( $OR=0.83$ ,  $95\%CI:0.65-1.07$ ,  $P=0.16$ ), major bleeding ( $OR=0.72$ ,  $95\%CI:0.37-1.39$ ,  $P=0.33$ ) and all-cause death ( $OR=0.71$ ,  $95\%CI:0.48-1.04$ ,  $P=0.08$ ) between the two groups. **Conclusion** Compared with warfarin, DOACs show better efficacy and safety in patients with atrial fibrillation with a history of major bleeding, especially in the Asian region, but more randomized controlled trials are needed to validate this conclusion.

**【Key words】** history of major bleeding; atrial fibrillation; direct oral anticoagulant; warfarin

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是最常见的心律失常之一,其主要危险因素是脑卒中或系统性栓塞<sup>[1]</sup>;早期临床上采用华法林抗凝来预防其风险<sup>[2]</sup>。最新的欧洲指南指出房颤患者采用直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)的临床获益优于华法林<sup>[3]</sup>。但无论是DOACs还是华法林均会增加患者大出血风险,尤其是消化道出血(gastrointestinal bleeding, GIB)和颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)<sup>[4-5]</sup>。然而,大出血后采用何种抗凝策略尚未明确,主要原因在于临床试验中通常将有出血史的房颤患者排除在外。既往有研究发现:大出血史的房颤患者重新启动抗凝治疗可降低缺血性卒中的风险<sup>[6]</sup>。因此,2016年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南提出:房颤患者出血控制后需重新评估出血和血栓风险,若符合条件可重新抗凝治疗<sup>[7]</sup>。但至今国内没有相关的系统评价/meta分析来比较大出血后DOACs与华法林的优劣。针对上述问题,本研究通过系统评价/meta分析的方法比较大出血史的房颤患者恢复DOACs或华法林治疗的有效性和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

检索非瓣膜性房颤患者发生大出血后重新DOACs的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和队列研究(包括前瞻性和回顾性),语言限定为中文和英文。纳入标准:①以重新启动以华法林抗凝治疗为对照组;②大出血主要包括颅内或消化道等关键部位/器官出现的症状性出血,或血红蛋白水平降低至

少20 g/L,输入至少2个单位的血液。排除标准:①案例报告或案例系列、系统评价/meta分析;②有其他口服抗凝药适应证(肺栓塞、深静脉血栓、心脏瓣膜术后或关节置换术等)或有DOACs禁忌证(终末期肾病)的患者;③无可利用的结局指标或结局指标无法获取的研究;④重复发表的文献。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索策略** 计算机检索中英文数据库包括PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库、维普数据库,检索时限从建库至2022年3月。中文检索词包括:心房颤动、大出血史、消化道出血、颅内出血、脑出血、华法林、维生素K拮抗剂、非维生素K口服抗凝剂直接口服抗凝剂、新型口服抗凝药、利伐沙班、达比加群、阿哌沙班和依度沙班。英文检索词包括:atrial fibrillation、history of major bleeding、gastrointestinal bleeding、gastrointestinal hemorrhage、brain hemorrhage、intracranial hemorrhage、warfarin、vitamin K antagonist、non vitamin K antagonist oral anticoagulant、direct oral anticoagulant、new oral anticoagulant、rivaroxaban、dabigatran、apixaban、edoxaban。

**1.2.2 文献筛选与资料提取** 由2名研究员独立完成对文献的查找和筛选工作,并将符合纳入标准的文献进行数据的提取,若提取过程中出现分歧则通过第3位研究员讨论解决。提取的数据包括:研究者姓名和发表时间、国家或地区、试验组和对照组纳入的样本量、年龄、性别、结局指标及随访时间等。部分纳入研究的数据需要从补充文献中提取。

**1.2.3 文献质量评价** 针对RCT和队列研究分别采

用Cochrane handbook和Newcastle-Ottawa Scale (NOS)推荐的质量评估工具进行质量评价。评价过程由2名研究员独立完成。Cochrane handbook的评价标准包括:①随机序列的产生;②随机序列的隐藏;③是否采用盲法;④结果数据是否完整;⑤是否选择性报告研究的结果;⑥其他偏倚来源。每项的风险结果分为低风险、高风险和不清楚。NOS的评价标准包括:①研究的人群选择;②组间的可比性;③结果测量。总分共9分,其中7~9分为高质量研究,1~6分为中低质量研究。

**1.2.4 结局指标** 主要结局指标:①有效性指标,脑卒中或系统性栓塞事件的复合指标,②安全性指标,大出血和全因死亡率。

**1.2.5 统计分析** 采用Cochrane协作网提供的Revman 5.3软件对提取的数据进行统计学分析。结局指标均为二分类变量,计数资料采用比值比(odds ratio, OR)。采用Q检验和I<sup>2</sup>判断研究间的异质性,若纳入的研究间无统计学异质性(P>0.1或I<sup>2</sup>≤50%),则选用固定效应模型;反之,则进一步采用亚组分析或敏感性分析来寻找异质性来源。若最终无法确定异质性来源则采用随机效应模型。若纳入的研究数>10,则采用倒漏斗图来评估发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

初步检索出英文文献共1081篇,中文文献0篇。删除重复文献后741篇。阅读题目和摘要后删除案例报告或案例系列、系统评价/meta分析等不相关文献692篇。排除其他口服抗凝适应证或DOACs禁忌证12篇、无可利用的结局指标24篇、结局指标无法获取的研究4篇;最终纳入9篇文献。

### 2.2 纳入研究的基线特征

纳入了9项研究,其中1篇RCT研究<sup>[14]</sup>,1篇前瞻性队列研究<sup>[9]</sup>,7篇回顾性队列研究<sup>[8,10-13,15-16]</sup>。研究共涉及了包括韩国、美国、丹麦等在内的5个国家或地区的共计53 877例患者。平均随访时间从1个月到3.1年不等。其中,1篇文章纳入的患者出血史为大出血<sup>[16]</sup>,4篇文章为消化道出血<sup>[12-15]</sup>,4篇文章为颅内出血<sup>[8-11]</sup>,见表1。

### 2.3 纳入研究的质量评价结果

对1篇RCT<sup>[14]</sup>采用Cochrane handbook评估工具进行质量评价,随机方法、分配隐藏和盲法实施均为低风险;因存在一定的失访,所以结果数据的完整性为高风险;选择性报告结果和其他偏倚为不清楚。8篇队列研究<sup>[8,10-16]</sup>采用NOS评估工具进行质量评价,除Tsai等<sup>[9]</sup>研究为中低质量(NOS得分为6分),其余研究均为高质量(NOS得分在7~8分之间)<sup>[8-16]</sup>。

### 2.4 meta分析结果

**2.4.1 脑卒中或系统性栓塞** 共8项研究<sup>[8,14,15-16]</sup>比较了DOACs与华法林脑卒中或系统性栓塞的发生率,异质性检验结果显示:I<sup>2</sup>=88%,P<0.01,采用随机效应模型,研究结果显示,DOACs组比华法林组较少发生脑卒中或系统性栓塞的风险(OR=0.68,95%CI:0.48~0.96;P=0.03),差异有统计学意义。根据患者的临床特征,将患者分为大出血史、消化道出血史和颅内出血史。研究结果显示,有消化道出血史的患者中,DOACs组与华法林组脑卒中或系统性栓塞发生率的差异无统计学意义(OR=0.60,95%CI:0.33~1.10;P=0.10);在颅内出血史的患者中,DOACs组比华法林组较少发生脑卒中或系统性栓塞的风险(OR=0.65,95%CI:0.43~0.98,P=0.04),且差异有统计学意义,见图1。

**2.4.2 大出血** 共5项研究<sup>[8-9,13-14,16]</sup>比较了DOACs与华法林大出血的发生率,研究结果显示,异质性检验结果显示:I<sup>2</sup>=72%,P=0.006,采用随机效应模型,研究结果显示,DOACs组比华法林组较少发生大出血的风险(OR=0.56,95%CI:0.41~0.78;P=0.0005),且差异有统计学意义。此外,在消化道出血史的患者中,DOACs组与华法林组大出血发生率的差异无统计学意义(OR=0.62,95%CI:0.29~1.32,P=0.22);在颅内出血史的患者中,DOACs组比华法林组较少发生大出血的风险(OR=0.60,95%CI:0.42~0.87,P=0.006),且差异有统计学意义,见图2。

**2.4.3 全因死亡** 共6项研究<sup>[8-10,14-16]</sup>比较了DOACs与华法林的全因死亡率,研究结果显示,异质性检验结果显示:I<sup>2</sup>=79%,P=0.0002。采用随机效应模型,研究结果显示,DOACs组比华法林组较少发生全因死亡率(OR=0.54,95%CI:0.38~0.77,P=

表1 纳入研究的基线特征

第一作者及年份	国家或地区	研究类型	出血史	样本量(例)		年龄(岁)		男性(%)		随访时间(月)	结局指标
				DOACs	华法林	DOACs	华法林	DOACs	华法林		
Lin 2022 <sup>[8]</sup>	中国台湾	回顾性队列	颅内出血	333	205	76.23	74.34	57.36	57.07	6	①②④⑤
Tsai 2020 <sup>[9]</sup>	中国台湾	前瞻性队列	颅内出血	973	973	75.7	75.5	51.6	55.8	-	①②④⑤
Lee 2020 <sup>[10]</sup>	韩国	回顾性队列	颅内出血	3268	2434	73.7±9.6	70.8±10.4	55.8	58.5	6	①④⑤
Nielsen 2019 <sup>[11]</sup>	丹麦	回顾性队列	颅内出血	348	274	77.4	74.6	57.2	65.6	12	①④
Tapaskar 2022 <sup>[12]</sup>	美国	回顾性队列	消化道出血	483	869	78	77	49.4	56.3	6	①③
Kwon 2021 <sup>[13]</sup>	韩国	回顾性队列	消化道出血	24 781	17 267	72.9±9.4	69.7±11.0	55.1	59.5	37.2	①②③④
Garcia 2020 <sup>[14]</sup>	美国	RCT	消化道出血	390	394	73.5	73.5	73.9	73.9	21.6	①②③④⑤
Turcato 2020 <sup>[15]</sup>	意大利	回顾性队列	消化道出血	172	112	83	82	56.3	51.2	1	⑤
Hernandez 2017 <sup>[16]</sup>	美国	回顾性队列	大出血	117	484	79.64	77.95	35	45.3	12	①②⑤

注: DOACs表示直接口服抗凝药; RCT表示随机对照试验; -表示无; 结局指标: ①脑卒中或系统性栓塞, ②大出血, ③消化道出血, ④颅内出血, ⑤全因死亡

0.0007), 且差异有统计学意义。此外, 在消化道出血史的患者中, DOACs组与华法林组全因死亡率的差异无统计学意义( $OR=0.79, 95\%CI: 0.52\sim 1.19, P=0.26$ ); 在颅内出血史的患者中, DOACs组比华法林组较少发生全因死亡率( $OR=0.49, 95\%CI: 0.31\sim 0.77, P=0.002$ ), 且差异有统计学意义, 见图3。

**2.4.4 亚组分析** 按照不同地区对主要结局指标进行亚组分析, 分析结果显示: 在亚洲地区, 共4项研究比较了DOACs组比华法林组脑卒中或系统性栓塞发生率<sup>[8-10, 13]</sup>, 研究结果显示, DOACs组比华法林组较少发生脑卒中或系统性栓塞风险( $OR=0.57, 95\%CI: 0.38\sim 0.86, P=0.008$ ); 共3项研究比较了两组大出血发生率<sup>[8-9, 13]</sup>, 研究结果显示, DOACs组比华法林组较少发生大出血风险( $OR=0.53, 95\%CI: 0.37\sim 0.75, P=0.0004$ ); 共3项研究比较了两组全因死亡率<sup>[8-10]</sup>, 研究结果显示, DOACs组比华法林组较少发生全因死亡率( $OR=0.49, 95\%CI: 0.31\sim 0.77, P=0.002$ )。在欧美地区, 共4项研究比较了DOACs组比华法林组脑卒中或系统性栓塞发生率<sup>[11-12, 14, 16]</sup>, 研

究结果显示, 两组脑卒中或系统性栓塞发生率无统计学差异( $OR=0.83, 95\%CI: 0.65\sim 1.07, P=0.16$ ); 共2项研究比较了DOACs组比华法林组大出血发生率<sup>[14, 16]</sup>, 研究结果显示, 两组大出血发生率无统计学差异( $OR=0.72, 95\%CI: 0.37\sim 1.39, P=0.33$ ); 共3项研究比较了DOACs组比华法林组全因死亡率<sup>[14-16]</sup>, 研究结果显示, 两组全因死亡的发生风险无统计学意义( $OR=0.71, 95\%CI: 0.48\sim 1.04, P=0.08$ ), 见表2。

## 2.5 敏感性分析及发表偏倚

针对主要结局指标(脑卒中或系统性栓塞、大出血和全因死亡率)采用逐一剔除各项研究进行敏感性分析。结果发现当剔除Kwon等<sup>[13]</sup>的研究后, 在脑卒中或系统性栓塞中各组间的异质性显著降低( $P=0.21, I^2=34\%$ ), 同样的, 当剔除Tsai等<sup>[9]</sup>的研究后, 在全因死亡中各组间的异质性也显著降低( $P=0.50, I^2=0\%$ ); 但所有的结局指标均未发生翻转。此外, 剔除了1篇低质量研究<sup>[9]</sup>和1篇随访时间短( $\leq 1$ 个月)的研究<sup>[15]</sup>后, 其主要结局也未发生改变。上述结果表明

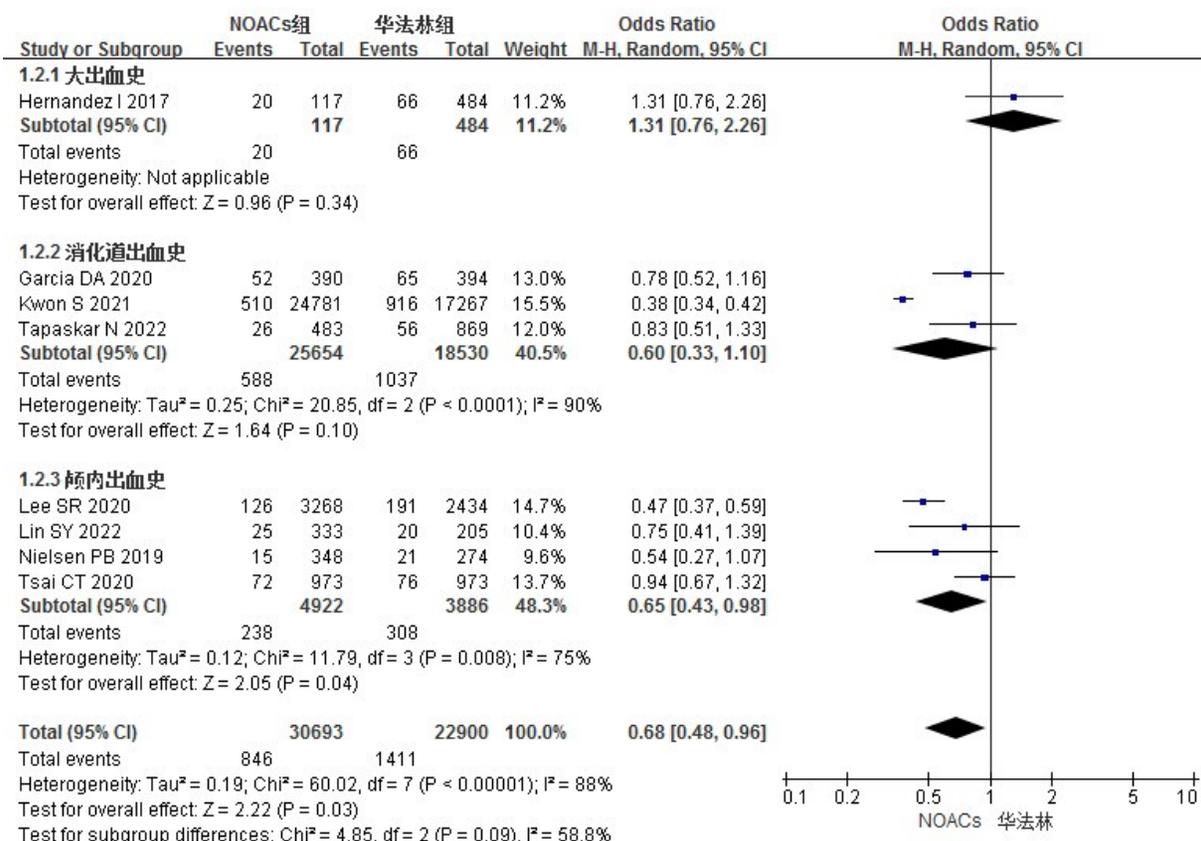


图1 两组患者发生系统性栓塞风险的meta分析

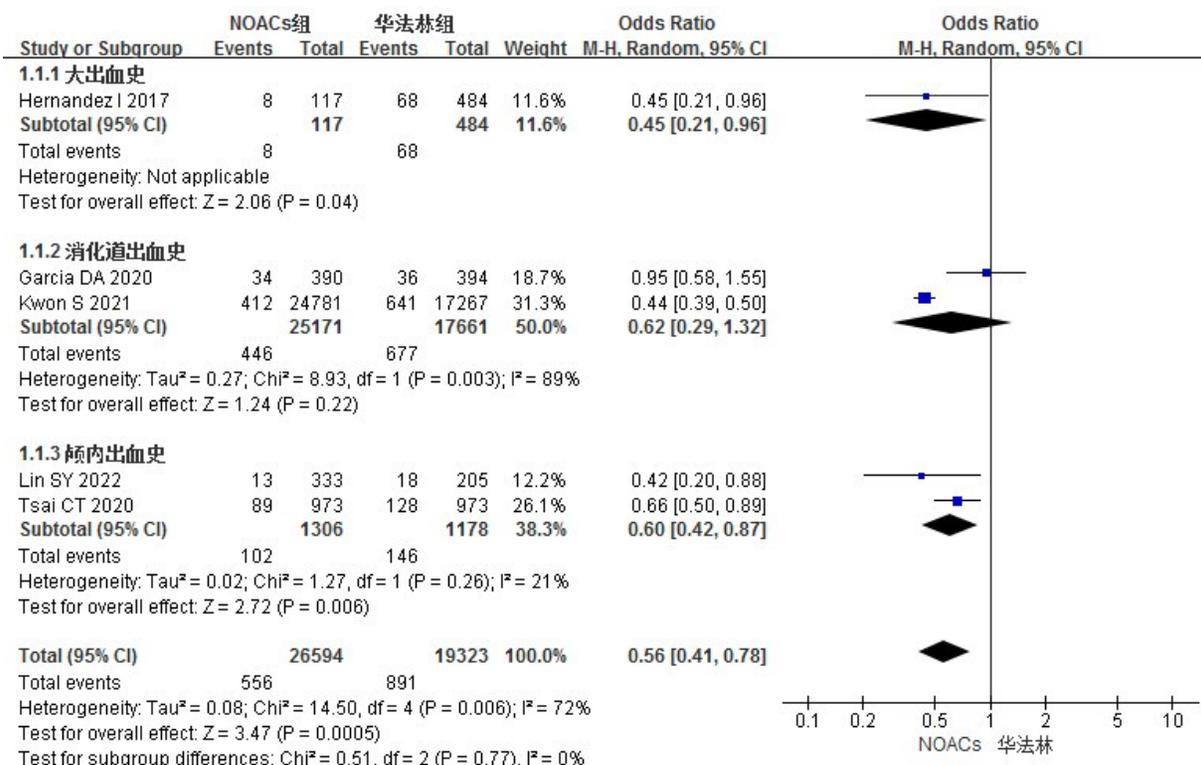


图2 两组患者发生大出血风险的meta分析

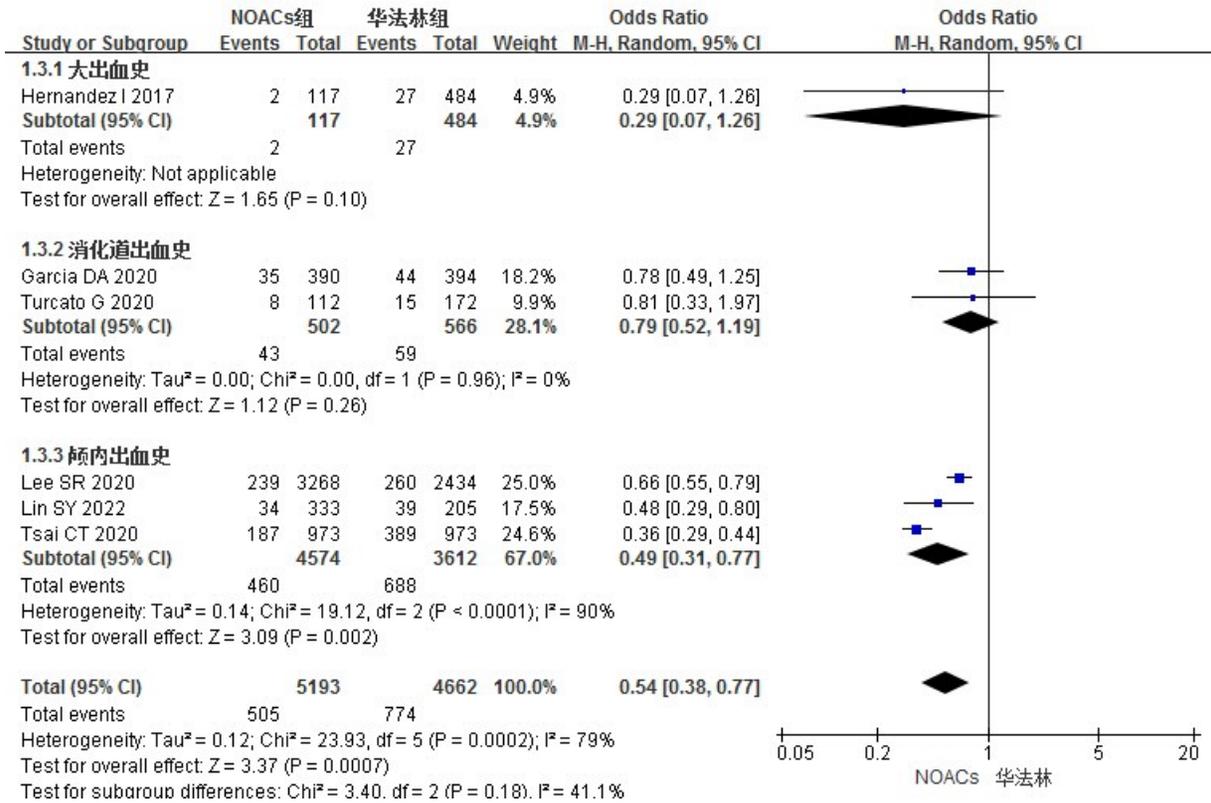


图3 两组患者发生全因死亡的meta分析

表2 不同区域研究对象主要结局指标的亚组分析

区域	纳入研究数	异质性的P值	I <sup>2</sup> (%)	采用的模型	OR(95%CI)	P值
亚洲地区						
卒中或系统性栓塞	4	<0.00001	90	随机效应	0.57(0.38~0.86)	0.008
大出血	3	0.009	79	随机效应	0.53(0.37~0.75)	0.0004
全因死亡	3	<0.00001	90	随机效应	0.49(0.31~0.77)	0.002
欧美地区						
卒中或系统性栓塞	4	0.24	29	固定效应	0.83(0.65~1.07)	0.16
大出血	2	0.11	61	随机效应	0.72(0.37~1.39)	0.33
全因死亡	3	0.43	0	固定效应	0.71(0.48~1.04)	0.08

meta分析结论较为可靠。由于纳入的研究数量<10项,故不再进行发表偏倚的分析。

### 3 讨论

大出血是房颤患者抗凝治疗时致命的不良反应,其中,每年消化道出血和颅内出血的发生率分别达到0.3%~4.5%和0.3%~0.7%<sup>[17-18]</sup>。临床上患者一旦发生大出血需中止抗凝治疗,但该类患者仍处于较高的血栓风险中。前期的荟萃分析发现,大出血事件后

重启抗凝治疗比未抗凝治疗较少发生血栓栓塞和死亡事件<sup>[19-20]</sup>,但并未比较抗凝药物之间的优劣。虽然欧洲的ESC指南已经证实房颤患者采用DOAC预防血栓的疗效与不良反应均优于华法林,但在一些高危人群中比较华法林与DOAC有效性和安全性的证据有限<sup>[3]</sup>。

针对上述存在的问题,本研究的结果发现:在有效性方面,DOACs的脑卒中或系统性栓塞发生风险低于华法林;在安全性方面,DOACs的大出血和全因

死亡发生风险低于华法林。因此,在有出血史的房颤患者中选用DOACs的有效性和安全性均优于华法林。该结论可能的原因是华法林通过抑制维生素K依赖性凝血酶因子II、VII、IX、X的活化,达到抗凝目的,其受食物药物影响大、需要频繁的监测国际化标准比值(international normalized ratio, INR)以及个体差异大;而DOACs作用于单个靶点、受食物药物影响小且不需要定期监测凝血指标,从而更好、更快的达到治疗剂量,从而减少脑卒中、出血等不良后果<sup>[21-22]</sup>,而脑卒中和颅内出血均是房颤患者的主要致死性原因<sup>[23-24]</sup>,这可能导致华法林抗凝的全因死亡风险更高。

此外,对于有颅内出血史的患者而言,不管是有效性还是安全性,DOACs组均优于华法林组,该结论与前期Wilson等<sup>[25]</sup>的研究结果一致。对于有消化道出血史的患者,在大出血、脑卒中或系统性栓塞和全因死亡风险方面,DOACs组的发生风险均较华法林组更低(分别降低了40%、38%和21%),但两组差异无统计学意义,其结论后续需要更多研究来证实。亚组分析发现:在亚洲地区,DOACs组比华法林组较少发生脑卒中或系统性栓塞、大出血和全因死亡的风险,且差异有统计学意义;但在欧美地区,两组脑卒中或系统性栓塞、大出血和全因死亡风险的差异均无统计学意义。其结果也与Wang等<sup>[27]</sup>的研究结果类似:与欧美人群相比,DOACs用于亚洲房颤患者的脑卒中或系统性栓塞和大出血风险均下降更明显。从遗传学角度看,亚洲人群较欧美人群对华法林更敏感,出血风险更高,若华法林剂量降低或停药亦可增加血栓栓塞风险,而DOACs抗凝治疗时可避免上述问题<sup>[28]</sup>。因此,即使在有大出血史的房颤患者中,相比欧洲地区,亚洲地区使用DOACs较华法林临床上更为获益。

本研究的局限性:①虽然纳入足够的样本量,但仅1篇RCT研究,其余的回顾性研究均无实验室检查结果,如国际标准化比值,因此无法获得华法林的治疗效果,也无法获取华法林和DOACs的实际用法用量,其结果仍需更多RCT来验证;②研究纳入的中国人研究较少,其结论仍需谨慎参考;③未考虑其他合并用药,如非甾体抗炎药、质子泵抑制剂和抗血小板药物等,是否合并上述药物可能影响临床结局指

标;④部分研究间的基线不齐,如对照组和观察组的样本量差异较大,可能导致研究结果存在偏倚。

综上所述,有大出血史的房颤患者重新启动DOACs抗凝的疗效和不良反应均优于华法林,且死亡风险更低,尤其是颅内出血史的患者。相比较其他地区,亚洲地区采用DOACs的疗效和安全性更佳。由于纳入中国人群的研究较少,尚需更多临床研究予以验证。

### 【参考文献】

- [1] Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study[J]. Stroke, 1996, 27(10): 1760-1764.
- [2] Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation[J]. Am Fam Physician, 2016, 94(6):442-452.
- [3] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5):373-498.
- [4] Ramagopalan SV, Samnaliev M, WEIR S, et al. Costs of gastrointestinal bleeding events in atrial fibrillation: a UK Clinical Practice Research Datalink study[J]. Future Cardiol, 2019, 15(5): 367-375.
- [5] Lopes RD, Guimaraes PO, Kolls BJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy[J]. Blood, 2017, 129(22):2980-2987.
- [6] Chao TF, Liu CJ, Liao JN, et al. Use of oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage[J]. Circulation, 2016, 133(16):1540-1547.
- [7] Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. Management of anti-thrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis[J]. Eur Heart J, 2017, 38(19):1455-1462.
- [8] Lin SY, Chang YC, Lin FJ, et al. Post-intracranial hemorrhage antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation [J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(6):e022849.
- [9] Tsai CT, Liao JN, Chiang CE, et al. Association of ischemic stroke, major bleeding, and other adverse events with warfarin use vs non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation with a history of intracranial hemorrhage[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(6): e206424.
- [10] Lee SR, Choi EK, Kwon S, et al. Oral Anticoagulation in Asian patients with atrial fibrillation and a history of intracranial hemorrhage[J]. Stroke, 2020, 51(2): 416-423.
- [11] Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2019, 50(4):939-946.

- [12] Tapaskar N, Ham SA, Micic D, et al. Restarting warfarin vs direct oral anticoagulants after major gastrointestinal bleeding and associated outcomes in atrial fibrillation: a cohort study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(2):381-389.
- [13] Kwon S, Lee SR, Choi EK, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and prior-gastrointestinal bleeding[J]. *Stroke*, 2021, 52(2):511-520.
- [14] Garcia DA, Fisher DA, Mulder H, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial[J]. *Am Heart J*, 2020, 221:1-8.
- [15] Turcato G, Bonora A, Zorzi E, et al. Thirty-day mortality in atrial fibrillation patients with gastrointestinal bleeding in the emergency department: differences between direct oral anticoagulant and warfarin users [J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(2):311-318.
- [16] Hernandez I, Zhang Y, Brooks MM, et al. Anticoagulation use and clinical outcomes after major bleeding on dabigatran or warfarin in atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2017, 48(1):159-166.
- [17] Coleman CI, Sobieraj DM, Winkler S, et al. Effect of pharmacological therapies for stroke prevention on major gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation [J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(1):53-63.
- [18] Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas[J]. *Stroke*, 2005, 36(7):1588-1593.
- [19] Zhou Z, Yu J, Carcel C, et al. Resuming anticoagulants after anticoagulation-associated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(5):e019672.
- [20] Proietti M, Romiti GF, Romanazzi I, et al. Restarting oral anticoagulant therapy after major bleeding in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261:84-91.
- [21] Laroia ST, Morales S, Laroia AT. Beyond warfarin: the advent of new oral anticoagulants[J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2015, 25(4):375-379.
- [22] Wadhwa, Russell CE, Piazza G. Cardiology patient page. Warfarin versus novel oral anticoagulants: how to choose?e[J]. *Circulation*, 2014, 130(22):e191-193.
- [23] 刘英明, 杨晔, 李田昌. 口服抗凝药物预防心房颤动患者脑卒中的研究进展[J]. *中国心血管杂志*, 2012, 17(3):231-233.
- [24] 赵东升, 张世明. 抗凝治疗中颅内出血相关因素分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2008, 24(8):573-575.
- [25] Wilson D, Charidimou A, Shakeshaft C, et al. Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type [J]. *Neurology*, 2016, 86(4):360-366.
- [26] Jiang H, Jiang Y, Ma H, et al. Effects of rivaroxaban and warfarin on the risk of gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(9):1208-1215.
- [27] Wang KL, Lip GY, Lin SJ, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in asian patients with nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis [J]. *Stroke*, 2015, 46(9):2555-2561.
- [28] 蔡洁玲, 孙育民. 非维生素K拮抗剂口服抗凝药在亚洲非瓣膜性心房颤动患者中的研究进展[J]. *中华心律失常学杂志*, 2017, 21(4):302-304.

收稿日期:2022-06-22 本文编辑:郭美晨