

党为人民谋健康的 100 年

· 论著 ·

利伐沙班用于持续性心房颤动合并 2 型糖尿病高龄患者抗凝治疗安全性的研究

胡忠慧 姜云生 王肃

天津市第五中心医院内分泌科 300450

通信作者:王肃, Email: wsrealm@126.com

【摘要】 目的 观察新型口服抗凝药利伐沙班用于高龄 (>80 岁) 患者持续性心房颤动 (PerAF) 合并 2 型糖尿病抗凝治疗的安全性和有效性。**方法** 选取 2014 年 9 月至 2018 年 12 月于天津市第五中心医院门诊就诊的高龄 PerAF 合并 2 型糖尿病患者共 141 例, 118 例患者完成随访, 入选本研究, 患者随机分为利伐沙班组 (A 组, $n=59$) 和对照组 (口服华法林, B 组, $n=59$), 收集两组患者的基线资料, 进行 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 、HAS-BLED 评分, 随访 1 年, 监测国际标准化比值 (INR) 水平, 比较两组患者出血、栓塞事件的发生率。**结果** 两组患者基线临床资料中性别、年龄、 $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 评分、HAS-BLED 评分、体重指数、血钾、估算的肾小球滤过率、尿酸、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、超声心动图参数差异无统计学意义 (P 均 >0.05); 两组患者糖尿病病史差异有统计学意义 ($P=0.016$)。随访 1 年, 两组牙龈出血、皮肤瘀斑、咳血、呕血、黑便、尿血、脑出血、脑栓塞、周围动脉栓塞的发生率无差别 (P 均 >0.05)。A 组出血总发生率 20.3%, B 组出血总发生率 33.9%, 其中 B 组发生 1 例致命性脑出血, 两组患者总体出血的发生率差别无统计学意义 ($P=0.098$)。两组患者均无血栓栓塞事件发生。**结论** 利伐沙班可用于高龄患者 PerAF 合并 2 型糖尿病抗凝治疗, 与华法林安全性相似。

【关键词】 利伐沙班; 持续性心房颤动; 抗凝治疗; 高龄; 2 型糖尿病

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210102-01002

Clinical study on the safety of rivaroxaban in elderly patients with persistent atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus Hu Zhonghui, Jiang Yunsheng, Wang Su. Department of Endocrinology, the Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Corresponding author: Wang Su, Email: wsrealm@126.com

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and safety of the novel oral anticoagulant rivaroxaban for anticoagulation therapy in elderly patients (>80 years old) with persistent atrial fibrillation (PerAF) and type 2 diabetes mellitus. **Methods** From September 2014 to December 2018, 141 elderly patients with PerAF and type 2 diabetes were recruited from Tianjin Fifth Central Hospital. 118 patients completed the follow-up were included in this study and were randomly divided into two groups: rivaroxaban group (Group A, $n=59$) and warfarin group (Group B, $n=59$). The baseline data were collected, the $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ and HAS-BLED scores were calculated, the INR level was monitored, and the incidence of bleeding and embolism events were statistically compared. **Results** There were no significant differences between the two groups in the baseline clinical data of gender, age, $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score, HAS-BLED score, body mass index, blood potassium, estimated glomerular filtration rate, uric acid, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and echocardiographic parameters (all $P>0.05$). The difference between the two groups in the history of diabetes was statistically significant ($P=0.016$). During one year follow-up, the incidences of gingival bleeding, skin ecchymosis, hemoptysis, haematemesis, black stool, uremia, cerebral hemorrhage, cerebral embolism and peripheral arterial embolism were similar between the two groups. The whole incidence of hemorrhage in group A was 20.3%, and that in group B was 33.9%, without significant difference between the two groups ($P=0.098$). One case of fatal cerebral hemorrhage occurred in group B. There was no thromboembolism in both groups. **Conclusion** Rivaroxaban can be used for anticoagulation therapy in elderly pa-

tients with PerAF and type 2 diabetes mellitus, the safety is similar to Warfarin.

【Keywords】 Rivaroxaban; Persistent atrial fibrillation; Anticoagulation therapy; Elderly patients; Type 2 diabetes mellitus

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210102-01002

心房颤动(房颤)相关的动脉血栓栓塞事件可导致患者致残和致死,严重影响患者的生活质量,因此,房颤抗凝治疗对预防血栓栓塞至关重要^[1-3]。近年来,新型口服抗凝药物利伐沙班在非瓣膜病房颤患者抗凝治疗领域取得了重要进展^[4,6]。其在预防动脉栓塞方面具有起效快、药物相互作用少、无须监测凝血功能等优点,但对于高龄(>80岁)持续性房颤(PerAF)患者抗凝治疗研究的数据较少,本文通过对比高龄患者利伐沙班和华法林抗凝治疗的效果,探讨利伐沙班在高龄 PerAF 患者抗凝治疗的安全性和有效性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2014 年 9 月至 2018 年 12 月于天津市第五中心医院门诊就诊的无心脏瓣膜病的 PerAF 患者共 141 例,按入组顺序随机 1:1 分为两组:利伐沙班组(A组)和华法林组(B组),118 例患者完成随访,入选本研究;23 例未完成随访,失访比例 16.3%,未入选本研究。23 例未完成随访者中,6 例患者无理由自行退出本研究,11 例患者因合并其他用药退出本研究,6 例患者失联。所有患者对利伐沙班(rivaroxaban,拜瑞妥,德国拜耳公司生产)抗凝治疗充分知情、自愿应用,并签署知情同意书。排除标准:(1)活动性出血性疾病。(2)有利伐沙班及辅料过敏史。(3)合并脑出血疾病。(4)消化性溃疡患者。(5)估算的肾小球滤过率<15 ml/min。(6)肝硬化患者。(7)已向患者详细告知栓塞风险及行左心耳封堵的必要性,但患者仍拒绝行左心耳封堵。(8)其他有服用利伐沙班禁忌证的患者。(9)超声心动图排除心脏瓣膜病。本研究获得医院伦理委员会批准(批号:TJH20203247)。

1.2 出血风险 CHA₂DS₂-VASc 评分和 HAS-BLED 评分 CHA₂DS₂-VASc 评分:心力衰竭计 1 分;高血压计 1 分;年龄≥75 岁计 2 分;年龄 65~74 岁计 1 分;糖尿病计 1 分;血栓栓塞、脑卒中或短暂性脑缺血发作计 2 分;血管性疾病(心肌梗死、外周动脉血管病或主动脉瓣疾病)计 1 分;性别,女性计 1 分,最高 9 分。HAS-BLED 评分:高血压计 1 分,肾和肝功能异常各计 1 分,脑卒中计 1 分,出血计 1 分,凝血酶原时间(INR)异常波动计 1 分,高龄(如年龄>65 岁)计 1 分,药物或酒精(各计 1 分),最高 9 分。

1.3 分组 A 组:服用利伐沙班 20 mg,每日 1 次,餐后服用,估算的肾小球滤过率 15~49 ml/min 患者 15 mg,每日 1 次。B 组:华法林起始剂量 3 mg,每日 1 次,每 3~7 d 监测一次 INR,控制在 2.0~3.0 之间,INR<2.0 时,华法林增加 0.75 mg,INR>3.0 时,华法林减少 0.75 mg,INR>5 时暂停口服华法林,INR 稳定在 2.0~3.0 后,可每 1 个月复查一次 INR,INR 均在本院监测。

1.4 随访方法及观察指标 每 0.5~1 个月门诊随访 1 次,共随访 1 年,询问用药后有无不良反应,观察指标包括牙龈出血、皮肤瘀斑、黑便、尿血、咳血、呕血、脑出血、脑栓塞、周围动脉栓塞(服用华法林期间 INR 可在本院或外院检查,如有明显异常或出血倾向,患者及时联系随访医生,并携带检查结果;如无出血倾向且 INR 在治疗范围内,可在规定的时间至门诊随访)。每 3 个月复查 1 次肝功能、肾功能、血脂、血糖和糖化血红蛋白 A1c(HbA1c),随访期间,肝功能、肾功能、血脂、血糖和 HbA1c 等生化指标可在本院或外院检查,如有明显异常或出血倾向,患者及时联系随访医生,并携带检查结果。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数据均数的比较,正态分布数据采用独立样本 *t* 检验,非正态分布数据采用 Mann-Whitney 秩和检验,计数资料采用例数(构成比)表示,组间比较采用 Fisher's 精确概率卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线临床资料的比较 两组患者基线临床资料中性别、年龄、CHA₂DS₂-VASc 评分、HAS-BLED 评分、体重指数、血钾、估算的肾小球滤过率、尿酸、HbA1c、超声心动图参数的比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05);随访者和失访者的临床资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05);两组患者糖尿病病史的比较,差异有统计学意义($P=0.016$),见表 1。

2.2 两组患者出血及血栓栓塞发生情况比较 随访 1 年,A 组出血 12 例,总发生率为 20.3%,其中皮肤瘀斑 2 例,牙龈出血 6 例,黑便 1 例,尿血 1 例,咳血 2 例,无呕血发生。B 组出血 20 例,总发生率 33.9%,其中 1 例为致命性脑出血,其他出血包括皮

皮肤瘀斑 3 例,牙龈出血 9 例,黑便 3 例,尿血 1 例,咳血 3 例,无呕血发生。两组患者总体出血的发生率,差异无统计学意义($P=0.098$)。两组患者凝血酶原时间、肝肾功能的比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者均无脑栓塞和周围动脉血栓栓塞事件发生,见表 2。

2.3 发生出血时的处理措施 不威胁生命的量小出血,包括牙龈出血,局部皮肤瘀斑,抗凝药可以不调整剂量。皮肤瘀斑面积大,反复发生以及出现黑便时需及时停药。B 组 1 例患者 6 个月时昏迷,急诊行头颅 CT 检查发现致命性右侧小脑半球出血,本院急诊查 INR 6.8,患者死亡。

2.4 糖尿病合并冠心病的用药 糖尿病合并冠心病患者,如果 1 年内曾行冠状动脉支架植入,口服阿司匹林 100 mg 或氯吡格雷 75 mg,加用利伐沙班(与未服用阿司匹林或氯吡格雷患者相比,利伐沙班剂量减少 5 mg)或华法林;如果患者 1 年前行冠状动脉支架则不需口服阿司匹林或氯吡格雷。A 组 13 例合并冠心病(22.0%),B 组 17 例合并冠心病(28.8%),两组抗血小板联合抗凝治疗的患者占总观察人数的 32.2%,启动抗血小板药物未影响本研究的观察终点。

3 讨论

房颤是缺血性脑卒中的主要病因之一,抗凝治

表 1 两组患者基线临床资料对比[$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

项目	利伐沙班组(A组, $n=59$)	华法林组(B组, $n=59$)	t 值/ Z 值/ χ^2 值	P 值
性别(男)	31(52.5)	35(59.3)	0.550	0.458
年龄(岁)	84.9 ± 3.3^a	85.0 ± 3.0^a	0.236	0.814
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分	4.53 ± 1.20^a	4.15 ± 1.20^a	1.499	0.134
HAS-BLED 评分	4.20 ± 1.40^a	3.78 ± 1.40^a	1.671	0.095
糖尿病病史(年)	27.6 ± 13.6^a	21.8 ± 11.6^a	2.456	0.016
体重指数(kg/m ²)	28.1 ± 4.9^a	27.9 ± 4.3	0.151	0.880
血钾(mmol/L)	4.05 ± 0.30^a	4.14 ± 0.40^a	1.519	0.129
ALT(U/L)	34.8 ± 6.0	34.3 ± 6.3^a	0.278	0.781
AST(U/L)	33.5 ± 12.3	31.5 ± 7.8	1.062	0.291
TC(mmol/L)	5.6 ± 0.9	5.8 ± 1.3	1.256	0.212
LDL-C(mmol/L)	3.1 ± 0.7	2.9 ± 0.8^a	1.156	0.248
PLT($10^9/L$)	221.9 ± 53.3^a	209.4 ± 62.0	1.298	0.194
基线 INR	0.9 ± 0.2^a	1.0 ± 0.2^a	2.240	0.025
估算的肾小球滤过率(ml/min)	68.9 ± 18.3	68.7 ± 16.7	0.065	0.949
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	361.4 ± 95.7	380.3 ± 78.1	1.176	0.242
HbA1c(%)	5.64 ± 1.00^a	5.43 ± 0.70^a	0.847	0.397
左心房内径(mm)	48.7 ± 3.9	48.2 ± 5.2^a	1.251	0.211
左心室内径(mm)	58.2 ± 7.0	59.2 ± 7.7^a	0.383	0.701
左心室射血分数(%)	42.4 ± 4.1	42.3 ± 3.6	0.189	0.850
合并疾病				
冠心病	13(22.0)	17(28.8)	0.715	0.398
高血压病	21(35.6)	26(44.1)	0.884	0.347

注:ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;PLT:血小板计数;INR:国际标准化比值;^a 表示非正态数据;采用 Cockcroft-Gault 公式估算的肾小球滤过率计算公式= $[(140-\text{年龄}) \times \text{体重(kg)}]/[0.818 \times \text{肌酐}(\mu\text{mol/L})]$

表 2 两组患者 1 年出血和血栓随访结果[$n(\%)$]

	利伐沙班组(A组, $n=59$)	华法林组(B组, $n=59$)	P 值
皮肤瘀斑	2(3.4)	3(5.1)	0.500
牙龈出血	6(10.2)	9(15.3)	0.291
黑便	1(1.7)	3(5.1)	0.309
尿血	1(1.7)	1(1.7)	0.752
脑栓塞	0(0)	0(0)	—
咳血	2(3.4)	3(5.1)	0.500
呕血	0(0)	0(0)	—
周围动脉栓塞	0(0)	0(0)	—
脑出血	0(0)	1(1.7)	0.500

注:均采用 Fisher's 精确概率法卡方检验

疗可明显降低房颤患者脑卒中的发病风险,已成为药物治疗房颤的基石,近年来,新型口服抗凝药物利伐沙班的问世为预防房颤患者脑卒中并发症提供了新的治疗选择^[7-8]。利伐沙班是一种新型高选择性、直接抑制凝血因子 Xa 的口服药物,通过抑制 Xa 因子可以中断凝血瀑布的内源性和外源性途径,抑制凝血酶的产生和形成,从而达到抗凝作用。其与普通肝素、华法林相比具有以下特点:(1)口服生物利用度高。(2)起效迅速,血药浓度达峰时间 2~4 h,平均终末半衰期为 7~11 h。(3)肝、肾双通道代谢。(4)临床使用无须监测凝血功能等。ROCKET AF 临床试验表明,利伐沙班降低房颤患者血栓栓塞事件的疗效与华法林相似,但显著降低颅内出血、致死性出血和重要器官出血事件的发生^[9-10]。

房颤是最常见的心律失常之一,其最大的危害是可增加脑卒中风险。与非房颤患者相比,房颤患者卒中的风险可增高 3~5 倍。调查数据显示,中国房颤卒中高危患者抗凝治疗的依从性仍较差,2 年后停止抗凝治疗者比例高达 57.6%。因此,近年来研究和指南开始关注和重视左心耳及左心耳封堵在预防房颤血栓栓塞中的作用,对于服用抗凝药依从性差、服用抗凝药期间仍有血栓栓塞发生或发生严重出血并发症者,待病情稳定后行左心耳封堵术是预防再发血栓栓塞或出血的一种治疗选择^[11-13]。

CHA₂DS₂-VASc 评分和 HAS-BLED 评分是一种经过验证的风险评分工具,有助于明确房颤患者的抗凝获益是否大于风险,在指导房颤病人栓塞及出血风险的评估中有重要的临床价值^[14-16]。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者血液处于高凝状态及高黏稠度,易并发血管相关并发症,发生周围动脉硬化或狭窄、脑血管病(主要是脑梗死)的概率要比非糖尿病患者高出 4~10 倍,而血栓形成与心脑血管并发症的发生有直接关系,因此,高龄 PerAF 合并糖尿病患者抗凝治疗至关重要^[17-20]。中国人群年龄超过 80 岁的 PerAF 合并 2 型糖尿病患者抗凝治疗相关的研究较少,本文创新之处在于对这部分人群进行了前瞻性随机对照研究,发现利伐沙班与华法林的安全性相关,两组患者总体出血事件发生率相似,且均无脑栓塞和周围动脉血栓栓塞事件发生。高龄患者有可能同时患有多种疾病,同时合并用药较多,药物与华法林的相互作用更明显,INR 数值更容易波动,

而利伐沙班较少受药物之间的相互影响。相关研究亦表明,利伐沙班预防脑卒中或栓塞效果明显,与华法林相当,同时出血发生率低,无肝、肾功能损害,另外,对于高龄老人利伐沙班 10 mg/d 的剂量是合适的^[21]。

口服华法林期间如果 INR > 5.0,可以肌注维生素 K 中和华法林抗凝作用,但起效较慢,需数小时至 24 h 才能达到最大中和作用。由于利伐沙班的药效学性质,用药过量可能导致出血,目前尚无对抗利伐沙班的特异性解毒剂,如果发生利伐沙班用药过量,可以考虑使用活性炭减少吸收。如果发生出血,应对症治疗,如机械性压迫、补液以及血液动力学的支持、适当输注血制品或成分输血,推迟下次利伐沙班的给药时间或适时终止口服利伐沙班可减少出血风险,但应评估终止口服利伐沙班带来的血栓栓塞风险。利伐沙班具有稳定的抗凝效果,药物与食物之间、药物与药物之间相互作用较少,从而降低了出血事件的发生率,口服利伐沙班是预防高龄老年血栓栓塞性疾病的有效方法,治疗简便、有效性更好、安全性更高。此外,本研究 A 组及 B 组脑栓塞及周围动脉栓塞的发生率均为零,考虑与本研究的样本量小有关,因此,评估利伐沙班的有效性时 also 需持谨慎态度。

本研究不足之处:本研究所有患者均无血栓栓塞事件发生,但未进行头颅 CT、磁共振成像、食道超声等检查来明确是否存在亚临床脑卒中或是否有新发左心房血栓;此外,本研究中两组均未发现周围动脉栓塞,考虑与周围动脉(例如四肢动脉)多为双重动脉供血有关,即使发生单根动脉栓塞也不会出现栓塞相关症状。因此,对于高龄 PerAF 患者抗凝治疗的有效性及安全性仍需进一步研究。此外,本研究失访比例过高(16.3%),存在失访偏倚的可能性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, et al. Searching for atrial fibrillation poststroke: a white paper of the AF-SCREEN international collaboration [J]. *Circulation*, 2019, 140(22): 1834-1850. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267.
- [2] Morrone D, Kroep S, Ricci F, et al. Mortality prediction of the CHA₂DS₂-VASc score, the HAS-BLED score, and their combination in anticoagulated patients with atrial fibrillation [J]. *J Clin*

- Med, 2020, 9(12):3987. DOI:10.3390/jcm9123987.
- [3] Alanazy MH, Muayqil T. Practice variations in the use of novel oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation-related stroke among stroke neurologists in Saudi Arabia [J]. *Neurol Res Int*, 2019, 2019;5373250. DOI:10.1155/2019/5373250.
- [4] Minematsu K, Ikeda T, Ogawa S, et al. Real-world outcomes of rivaroxaban treatment in patients with both nonvalvular atrial fibrillation and a history of ischemic stroke/transient ischemic attack [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2019, 48(1-2):53-60. DOI:10.1159/000502883.
- [5] Fauchier L, Blin P, Sacher F, et al. Reduced dose of rivaroxaban and dabigatran vs. vitamin K antagonists in very elderly patients with atrial fibrillation in a nationwide cohort study [J]. *Europace*, 2020, 22(2):205-215. DOI:10.1093/europace/euz285.
- [6] Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, et al. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2016, 150(6):1302-1312. DOI:10.1016/j.chest.2016.07.013.
- [7] Maura G, Blotière PO, Bouillon K, et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study [J]. *Circulation*, 2015, 132(13):1252-1260. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710.
- [8] Cen Z, Meng Q, Cui K. New oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation with stable coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43(11):1393-1400. DOI:10.1111/pace.14081.
- [9] Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: ROCKET AF trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(21):2271-2281. DOI:10.1016/j.jacc.2015.09.024.
- [10] Spencer RJ, Amerena JV. Rivaroxaban in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: clinical implications of the ROCKET AF trial and its subanalyses [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2015, 15(6):395-401. DOI:10.1007/s40256-015-0127-2.
- [11] Juo YY, Sanaiha Y, Benharash P. Left atrial appendage occlusion in research and in real-world practice [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(3):1086-1087. DOI:10.1016/j.jtcvs.2018.05.025.
- [12] Pacha HM, Hritani R, Alraies MC. Antithrombotic therapy after percutaneous left atrial appendage occlusion using the WATCHMAN device [J]. *Ochsner J*, 2018, 18(3):193-194. DOI:10.31486/toj.18.0012.
- [13] Yao X, Noseworthy PA. Left atrial appendage occlusion and surgical ablation for atrial fibrillation during cardiac surgery-reply [J]. *JAMA*, 2018, 320(15):1602-1603. DOI:10.1001/jama.2018.11341.
- [14] Bernier M, Lancrerot SL, Parassol N, et al. Therapeutic drug monitoring of direct oral anticoagulants may increase their benefit-risk ratio [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(4):472-477. DOI:10.1097/FJC.0000000000000870.
- [15] Atar D, Berge E, Le Heuzey JY, et al. The association between patterns of atrial fibrillation, anticoagulation, and cardiovascular events [J]. *Europace*, 2020, 22(2):195-204. DOI:10.1093/europace/euz292.
- [16] Sakuma I, Uchiyama S, Atarashi H, et al. Clinical risk factors of stroke and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation under rivaroxaban: the EXPAND study sub-analysis [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(11):1839-1851. DOI:10.1007/s00380-019-01425-x.
- [17] Li TC, Wang HC, Li CI, et al. Establishment and validation of a prediction model for ischemic stroke risks in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138:220-228. DOI:10.1016/j.diabres.2018.01.034.
- [18] Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. Changes to oral anticoagulant therapy and risk of death over a 3-year follow-up of a contemporary cohort of European patients with atrial fibrillation final report of the EUR observational research programme on atrial fibrillation (EORP-AF) pilot general registry [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 271:68-74. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.05.034.
- [19] Kim YH, Shim J, Tsai CT, et al. XANAP: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Asia [J]. *J Arrhythm*, 2018, 34(4):418-427. DOI:10.1002/joa3.12073.
- [20] 梁珊珊, 刘昊凌, 高昕媛, 等. 2 型糖尿病合并下肢动脉疾病患者血清 FGF-23 与骨钙素的关系研究 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(1):10-15. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.003.
- [21] 陈建康, 朱鹏立, 严瑜, 等. 小剂量利伐沙班对预防 2 型糖尿病伴心房颤动高龄患者脑卒中的疗效分析 [J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(8):755-757. DOI:10.3969/j.issn.0258-4646.2015.08.021.

(收稿日期:2021-01-02)

(本文编辑:刘欣)