

本文引用: 黄芳, 王永康. 新型抗凝药与华法林对非瓣膜性心房颤动患者抗凝效果的临床评价[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(9): 773-778. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.09.005.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-09-0773-05

· 临床研究 ·

新型抗凝药与华法林对非瓣膜性心房颤动患者 抗凝效果的临床评价

黄芳¹, 王永康²

(1. 复旦大学附属华山医院静安分院心内科, 上海市 200040; 2. 上海交通大学附属瑞金医院消化科, 上海市 200025)

[关键词] 利伐沙班; 达比加群酯; 华法林; 非瓣膜性心房颤动; 抗凝效果; 血栓弹力图

[摘要] [目的] 研究利伐沙班、达比加群酯与华法林对非瓣膜性心房颤动抗凝效果。[方法] 收集心内科接收的 120 例非瓣膜性心房颤动住院患者为研究对象, 均服用单一抗凝药物, 分为华法林组(40 例)、利伐沙班组(40 例)和达比加群酯组(40 例), 接受药物治疗 6 个月, 比较治疗期间栓塞事件、出血事件发生率和血常规、肝肾功能及血栓弹力图指标情况。[结果] 治疗 6 个月后, 利伐沙班组和达比加群酯组栓塞事件发生率明显低于华法林组($P < 0.05$), 而利伐沙班组与达比加群酯组比较差异无显著性($P > 0.05$); 三组出血事件发生率、治疗前及治疗后 6 个月患者血常规指标(白细胞计数、血小板计数、血红蛋白)、肝肾功能指标(血清肌酐、谷丙转氨酶、血尿素氮)比较差异无显著性($P > 0.05$); 治疗 6 个月后利伐沙班组与达比加群酯组血栓弹力图指标 R 值、K 值、MA 值均明显高于华法林组($P < 0.05$), 但利伐沙班组与达比加群酯组比较差异无显著性($P > 0.05$)。[结论] 利伐沙班、达比加群酯治疗非瓣膜性心房颤动相比华法林具有更优的抗凝效果, 降低栓塞事件的发生, 且对肝肾功能及血常规无明显影响, 安全性高。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical evaluation of anticoagulation effect of new anticoagulants and warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation

HUANG Fang¹, WANG Yongkang²

(1. Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Jing'an Branch of Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Digestive Department, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

[KEY WORDS] rivaroxaban; dabigatran etexilate; warfarin; non-valvular atrial fibrillation; anticoagulant effect; thromboelastography

[ABSTRACT] **Aim** To study the anticoagulant effect of rivaroxaban, dabigatran etexilate and warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Methods** 120 patients with non-valvular atrial fibrillation who were admitted to our department of cardiology or outpatient clinic from January 2016 to January 2018 were enrolled in this study. All patients were treated with a single anticoagulant and divided into warfarin group (40 cases), rivaroxaban group (40 cases), dabigatran group (40 cases), receiving drug treatment for 6 months, and comparing embolization events, bleeding events, blood routine, liver and kidney function and thromboelastography indicators during treatment. **Results** After 6 months of treatment, the incidence of embolization events in the rivaroxaban group and dabigatran group was significantly lower than that in the warfarin group ($P < 0.05$); There was no significant difference in the rivaroxaban group and dabigatran group ($P > 0.05$). It can be seen that rivaroxaban and dabigatran etexilate are more helpful in preventing embolism. There were no significant differences in bleeding incidence rate, blood routine parameters (white blood cell count, platelet count, hemoglobin) and liver and kidney function indexes (SCr, ALT, BUN) among the three groups at pre-treatment and 6 months after treatment ($P > 0.05$). The R, K and MA values of thrombus elasticity index in rivaroxaban group and dabig-

[收稿日期] 2021-10-18

[修回日期] 2022-01-23

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81970126)

[作者简介] 黄芳, 住院医师, 研究方向为心律失常, E-mail: 761337469@qq.com。

atran group were significantly higher than those in warfarin group ($P < 0.05$); There was no significant difference in R value, K value and MA value between the rivaroxaban group and the dabigatran group after 6 months ($P > 0.05$).

Conclusion Compared with warfarin, rivaroxaban and dabigatran etexilate have better anticoagulant effects in patients with non-valvular atrial fibrillation, which decrease embolization events but have no obvious effect on liver and kidney function and blood routine with high safety.

非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)作为常见的心律失常,是慢性持续进展性心血管疾病,它能使缺血性脑血管疾病的发病率增加约5倍,且随着年龄的增长发病率呈现逐年递增趋势,致残率及致死率较高^[1-2]。临床治疗策略主要以抗凝治疗为主,辅助降血压、降血脂等基础治疗,而临床常用的抗凝剂为华法林。研究表明^[3-4]华法林能有效降低60%以上的NVAF患者发生卒中风险,但因个体差异性大,受食物或药物相互作用等影响,且需频繁抽血监测患者国际标准化比率(international normalized ratio, INR)指标,治疗依从性差,临床普及受到一定限制。

近几年,随着新型抗凝药物(达比加群酯、利伐沙班)应用于临床,其疗效得到医学研究者的广泛关注,国际范围Ⅲ期临床试验表明新型抗凝药物对于预防心房颤动卒中的效果不亚于华法林,并且华法林的依从性较差^[5],基于国外临床试验结果已将达比加群酯、利伐沙班列入心房颤动及卒中的指南推荐使用药物^[6-7]。新型抗凝药物(达比加群酯、利伐沙班)治疗心房颤动的疗效可观,受其他药物影响小,无需频繁抽血监测,具有潜在的临床应用价值,但在国内上市时间并不长,针对达比加群酯、利伐沙班、华法林对NVAF患者抗凝效果、血常规及肝肾功能影响的报道较少。基于此,本研究针对达比加群酯、利伐沙班、华法林对NVAF患者的疗效进行初步分析,并取得满意结果,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2016年1月—2018年1月由复旦大学附属华山医院静安分院心内科接受的120例NVAF住院患者为本次研究对象,按照随机数字表、阳性药物平行方法及给予不同抗凝药物治疗分为三组,三组患者性别、年龄、基础疾病占比以及心房颤动卒中风险评分(CHA2DS2-VASc)等比较差异均无显著性($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:①所有患者均知情,明确本次研究内容,签署知情同意书;②符合相关文献^[8]及世界卫生组织有关NVAF诊断标

准;③CHA2DS2-VASc评分 ≥ 2 分,ESC指南推荐HAS-BLED出血风险评分 < 3 分^[9],无抗凝禁忌证患者;④研究期间患者均服用单一研究抗凝药物治疗。排除标准:①有严重过敏史或本次研究药物过敏者;②合并肺栓塞、二尖瓣狭窄患者;③严重肝、肾、肺功能障碍和免疫功能障碍、造血功能障碍患者;④出血风险高,如近期有手术史、外伤史、出血史等患者;⑤伴恶性肿瘤患者;⑥血压高于180/110 mmHg,肌酐清除率 < 15 mL/min患者。

1.2 研究方法

所有患者均进行降压、降脂等常规药物治疗。按照随机数字表、阳性药物平行方法,给予不同抗凝药物治疗,分为华法林组(40例)、利伐沙班组(40例)和达比加群酯组(40例),三组患者服用单一抗凝药治疗时间 ≥ 6 个月。华法林组给予华法林(上海信谊药厂有限公司;国药准字:H31022123)起始剂量3 mg/d,每日1次,复查过程中适当调节华法林剂量,逐渐增加服药剂量,每次0.75 mg,控制INR为2.0~3.0,达到目标值后维持剂量。利伐沙班组给予利伐沙班(德国拜耳医药有限公司)20 mg/次,每日1次,针对内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCr)31~50 mL/min患者,15 mg/次,每日1次。达比加群酯组给予达比加群酯(德国勃林格殷格翰公司)110 mg/次,每日2次。

1.3 观察指标

血栓事件指标:主要为肺栓塞、卒中(缺血性或出血性脑卒中)、心肌梗死、下肢血栓;出血事件指标:主要为严重出血^[10](临床明显出血症状,血红蛋白下降幅度 ≥ 20 g/L,或输注 ≥ 2 单位红细胞,或致病出血,或涉及严重部位如颅内、心包、腹膜等)、非主要临床相关出血(不符合严重出血的临床明显出血,仍需要临床处理)、轻微出血(不符合非主要临床相关出血、严重出血的其他出血);抽取治疗前及治疗6个月后肘静脉血,采取血常规检测仪测定患者白细胞计数、血小板计数、血红蛋白;采取生物化学试验测定肝肾功能血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平;采取全血自然方法进行血栓弹力检测,观察记录反应时间(R

值)、凝固时间(K 值)以及血栓最大幅度(MA 值)。

1.4 统计学方法

数据由 Excel 录入,经统计软件 SPSS 18.0 完成数据分析,计数资料以率(%)形式表示,由 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,经正态性、方差齐性验证,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。若 $P < 0.05$,表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

三组患者在年龄、性别、体质量、基础疾病以及 CHA2DS2-VASc 评分等方面比较均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

表 1. 三组患者基线临床资料分析

Table 1. Analysis of baseline clinical data of three groups of patients

一般资料	华法林组 ($n=40$)	利伐沙班组 ($n=40$)	达比加群酯组 ($n=40$)
男/女/例	22/18	20/20	21/19
年龄/岁	66.7 \pm 11.3	67.7 \pm 12.6	68.0 \pm 11.0
体质量/kg	59.0 \pm 8.9	58.9 \pm 9.9	58.3 \pm 9.4
脑卒中/[例(%)]	10(25.0)	12(30.0)	11(27.5)
高血压/[例(%)]	17(42.5)	15(37.5)	16(40.0)
糖尿病/[例(%)]	15(37.5)	14(35.0)	14(35.0)
CHA2DS2-VASc 评分	3.05 \pm 0.51	3.09 \pm 0.45	3.07 \pm 0.49

2.2 三组栓塞事件统计分析

对比不同药物干预后各组患者栓塞事件(肺栓塞、卒中、心肌梗死、下肢血栓)总发生率,发现利伐沙班组、达比加群酯组均明显低于华法林组($P < 0.05$)。而利伐沙班组与达比加群酯组对比差异无显著性($P > 0.05$;表 2)。

2.3 三组出血事件统计分析

三组出血事件比较显示,利伐沙班组及达比加

群酯组严重出血、非主要临床相关出血均低于华法林组,但差异无显著性($P > 0.05$);利伐沙班组出血事件总发生率相比华法林组差异无显著性($\chi^2 = 0.3125, P = 0.5761$),达比加群酯组与华法林组相比差异亦无显著性($P = 0.5460$;表 3)。

表 2. 三组患者栓塞事件比较

Table 2. Comparison of embolic events among the three groups of patients 单位:例(%)

栓塞事件	华法林组 ($n=40$)	利伐沙班组 ($n=40$)	达比加群酯组 ($n=40$)
肺栓塞	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)
卒中	4(10.00)	2(5.00)	2(5.00)
心肌梗死	5(12.50)	1(2.50)	1(2.50)
下肢血栓	3(7.50)	1(2.50)	0(0.00)
总发生率	15(37.50)	6(15.00) ^a	4(10.00) ^a

注:a 为 $P < 0.05$,治疗 6 个月后与华法林组比较。

表 3. 三组患者出血事件比较

Table 3. Comparison of bleeding events among the three groups of patients 单位:例(%)

出血事件	华法林组 ($n=40$)	利伐沙班组 ($n=40$)	达比加群酯组 ($n=40$)
严重出血	2(5.00)	0(0.00)	0(0.00)
非主要临床相关出血	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)
轻微出血	4(10.00)	5(12.50)	4(10.00)
总发生率	9(22.50)	7(17.50)	5(12.50)

2.4 三组治疗前后血常规指标比较

三组治疗前和治疗 6 个月后血常规白细胞计数、血小板计数、血红蛋白比较均无统计学差异($P > 0.05$;表 4)。

2.5 三组治疗前后肝肾功能指标比较

对三组治疗前及治疗 6 个月后肝肾功能指标进行分析,发现差异均无统计学意义($P > 0.05$;表 5)。

表 4. 三组患者治疗前后血常规指标比较

Table 4. Comparison of blood routine indexes before and after treatment among three groups of patients

分组	n	白细胞计数/($\times 10^9 L^{-1}$)		血小板计数/($\times 10^9 L^{-1}$)		血红蛋白/(g/dL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
华法林组	40	7.45 \pm 0.98	7.48 \pm 0.91	195.60 \pm 15.99	198.76 \pm 12.26	14.32 \pm 1.05	14.36 \pm 0.96
利伐沙班组	40	7.44 \pm 0.88	7.51 \pm 0.82	195.85 \pm 13.96	197.15 \pm 11.63	14.10 \pm 1.12	14.19 \pm 1.13
达比加群酯组	40	7.41 \pm 0.96	7.49 \pm 0.89	196.68 \pm 12.05	197.91 \pm 10.32	14.09 \pm 1.27	14.13 \pm 1.15

表 5. 三组患者治疗前后肝肾功能指标比较

Table 5. Comparison of liver and kidney function indexes before and after treatment among three groups of patients

分组	n	SCr/($\mu\text{mol/L}$)		ALT/(U/L)		BUN/(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
华法林组	40	71.64 \pm 8.35	72.59 \pm 7.43	33.60 \pm 5.81	34.21 \pm 5.16	5.86 \pm 0.70	5.93 \pm 0.69
利伐沙班组	40	72.81 \pm 8.27	73.13 \pm 7.61	33.34 \pm 5.24	33.87 \pm 4.68	5.84 \pm 0.81	5.88 \pm 0.68
达比加群酯组	40	72.54 \pm 9.38	72.76 \pm 9.00	33.47 \pm 5.47	34.05 \pm 4.45	5.75 \pm 0.81	5.89 \pm 0.75

2.6 三组治疗前后血栓弹力图指标比较

三组治疗前血栓弹力图指标 R 值、K 值、MA 值均无统计学差异 ($P>0.05$); 而治疗 6 个月后, 利伐

沙班组与达比加群酯组 R 值、K 值、MA 值均明显高于华法林组 ($P<0.05$), 利伐沙班组与达比加群酯组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$; 表 6)。

表 6. 三组患者治疗前后血栓弹力图指标比较

Table 6. Comparison of thromboelastography indexes before and after treatment among three groups of patients

分组	n	R 值/s		K 值/s		MA 值/mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
华法林组	40	9.17 \pm 0.45	11.56 \pm 1.40	5.91 \pm 0.71	6.80 \pm 0.82	36.25 \pm 4.45	49.68 \pm 5.68
利伐沙班组	40	8.97 \pm 0.54	12.76 \pm 1.34 ^a	5.96 \pm 0.61	7.75 \pm 1.03 ^a	35.67 \pm 3.60	54.90 \pm 6.02 ^a
达比加群酯组	40	8.99 \pm 0.54	12.77 \pm 1.24 ^a	6.08 \pm 0.61	7.90 \pm 0.92 ^a	35.83 \pm 3.39	55.64 \pm 5.14 ^a

注: a 为 $P<0.05$, 与华法林组治疗后比较。

3 讨 论

随着中国人口老龄化进程的加剧, NVAf 发病率呈现不断增长趋势, 据《亚洲房颤卒中预防》研究数据显示, 预计至 2050 年, 本国 >60 岁 NVAf 患者约达 830 万^[11], 而当前针对抗凝治疗现状并不乐观。谢秀峰等^[12]研究显示 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分的 NVAf 患者约占 80%, 而接受抗凝治疗仅占 28.3%, 服用新型抗凝药物治疗者占 7.1%, 超过 50% 仅接受抗血小板治疗。这表明我国 NVAf 患者接受抗凝治疗严重不足。华法林是目前我国最常用的抗凝治疗药物, 但存在诸多不足, 其与诸多事物及药物存在相互作用, 个体差异性大, 起效慢, 需频繁抽血检测 INR 值, 致使华法林临床普及存在一定的挑战。一项研究显示接受华法林治疗的 NVAf 患者在随访 3 个月、1 年、2 年停药比例分别达 22.1%、44.4%、57.6%^[13], 这表明患者对该药物的依从性差。而新型抗凝药物(达比加群酯、利伐沙班)因无需频繁抽血监测, 无需频繁调整剂量、服用方便等优点受到临床医生的青睐。

加拿大心房颤动管理指南 2016 年指出^[14], NVAf 患者具备服用抗凝药物治疗适应证可首选达比加群酯、利伐沙班或阿哌沙班, 而不是华法林。Ruff 等^[7]研究选取 42 411 例进行新型抗凝药治疗

心房颤动患者, 同时选取 29 272 例进行华法林治疗的心房颤动患者, 研究结果显示新型抗凝药相较于华法林能降低 19% 全身栓塞事件发生, 并且能降低全因死亡率及颅内出血。血栓弹力图仪是一种能够动态监测整个凝血过程的分析仪, 可通过检测少量全血反映各种组织细胞主要成分, 分析它们之间的相互作用进而快速、全面地评估凝血全貌。本研究采用血栓弹力图仪进一步证实 NVAf 患者接受达比加群酯、利伐沙班新型抗凝药干预 6 个月后 NVAf 患者的栓塞事件发生率明显降低, 同时血栓弹力图指标 R 值、K 值、MA 值明显升高, 相比较于华法林均具有统计学差异 ($P<0.05$)。这说明达比加群酯、利伐沙班治疗 NVAf 有助于预防栓塞事件发生, 提高抗凝效果明显优于华法林, 且出血事件发生率比较均无统计学差异 ($P>0.05$)。而与 Ruff 等^[7]研究结果达比加群酯、利伐沙班能有效降低出血事件及颅内出血的发生存在差异, 可能与本次研究纳入样本数量较少有关。同时, 本研究结果表明利伐沙班、达比加群酯、华法林对 NVAf 患者血常规及肝肾功能的影响无明显统计学差异 ($P>0.05$)。利伐沙班、达比加群酯之所以具有良好的抗凝效果, 可能与有效抑制因子 Xa 与 IIa 位点, 与机体内游离凝血因子、血栓结合型凝血因子相结合并抑制其活性等有关, 从而起到抗凝效果。国外多项研究

均表明 NVAf 患者接受利伐沙班、达比加群酯抗凝治疗有助于降低血栓栓塞事件的发生^[7]。而中国在这方面的临床研究相对较少。陈月等^[15]选取 10 篇外文文献及 5 篇中文文献总结分析,发现达比加群酯能有效降低 NVAf 患者卒中、动脉栓塞、出血事件发生的风险,效果优于华法林。

尽管临床推荐采用新型抗凝药物进行抗凝治疗,指出利伐沙班、达比加群酯可作为华法林抗凝的良好替代品,抗凝效果及安全性不亚于华法林^[16]。但因其价格相对昂贵,在临床应用方面难以普及。吴玥等^[17]研究表明达比加群酯治疗 NVAf 患者 1 年的治疗成本为 14 451.0 元,而利伐沙班治疗成本高达 61 101.0 元,表明选取达比加群酯治疗成本明显低于利伐沙班。而相关研究表明达比加群酯用药后,药物吸收 80% 需经过肾脏代谢,尤其针对 CCr<30 mL/min 患者不建议采取达比加群酯治疗,其他程度肾损伤患者治疗期间需密切监测肾功能状况^[18-19]。因此,针对合并冠心病、肾功能不全、肾功能损伤患者更提倡采用利伐沙班治疗。

[参考文献]

- [1] YANG Y M, SHAO X H, ZHU J, et al. One year outcomes of emergency department patients with atrial fibrillation: a prospective, multicenter registry in China [J]. *Angiology*, 2015, 66 (8): 745-752.
- [2] DEITELZWEIG S, KESHISHIAN A, KANG A, et al. Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and multimorbidity [J]. *Adv Ther*, 2021, 38 (6): 3166-3184.
- [3] WANG Y P, KEHAR R, IANSAVITCHENE A, et al. Bleeding risk in nonvalvular atrial fibrillation patients receiving direct oral anticoagulants and warfarin: a systematic review and Meta-analysis of observational studies [J]. *TH Open*, 2020, 4(3): e145-e152.
- [4] XIONG Q M, LIP G Y. Selection of warfarin or one of the new oral antithrombotic agents for long-term prevention of stroke among persons with atrial fibrillation [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2015, 17(2): 331-335.
- [5] 中国康复医学会心血管病预防与康复专业委员会, 胡大一, 陈桂英, 等. 心房颤动患者心脏康复中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(2): 106-116.
CHINESE ASSOCIATION OF REHABILITATION MEDICINE CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION AND REHABILITATION PROFESSIONAL COMMITTEE, HU D Y, CHEN G Y, et al. Chinese expert consensus on cardiac rehabilitation in patients with atrial fibrillation [J]. *Chin J Intern Med*, 2021, 60(2): 106-116.
- [6] PATEL M R, MAHAFFEY K W, GARG J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 2233-2235.
- [7] RUFF C T, GIULIANO R P, BRAUNWALD E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a Meta-analysis of randomized trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
- [8] TEUNISSEN C, CLAPPERS N, HASSINK R J, et al. A decade of atrial fibrillation ablation [J]. *Neth Heart J*, 2017, 25(10): 559-566.
- [9] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT L J S, et al. 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 practice guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): e1-e76.
- [10] 黎欢, 杨俊龙, 谢佳, 等. 肝硬化患者血栓弹力图与凝血指标的相关性分析 [J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(7): 1089-1093.
LI H, YANG J L, XIE J, et al. Correlation analysis between thromboelastogram and coagulation indexes in patients with liver cirrhosis [J]. *J Mod Med Health*, 2022, 38(7): 1089-1093.
- [11] TSE H F, WANG Y J, AL-ABDULLAH M A, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation-an Asian stroke perspective [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(7): 1082-1088.
- [12] 谢秀峰, 李田昌, 袁海凤, 等. 北京市高同型半胱氨酸血症伴低 CHA2DS2-VASc 非瓣膜性心房颤动 PCI 患者的预后分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(7): 594-598.
XIE X F, LI T C, YUAN H F, et al. Prognosis of non-valvular atrial fibrillation patients after PCI with hyperhomocysteinemia and low CHA2DS2-VASc in Beijing [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(7): 594-598.
- [13] MACLE L, CAIRNS J, LEBLANC K, et al. 2016 focused update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the management of atrial fibrillation [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(10): 1170-1185.
- [14] WANG Z Z, DU X, WANG W, et al. Long-term persistence of newly initiated warfarin therapy in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016, 9(4): 380-387.
- [15] 陈月, 赵京玉, 鲁宛灵, 等. 达比加群酯与华法林对非瓣膜性心房颤动患者抗凝效果及安全性的系统评价 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(21): 2008-2011.
CHEN Y, ZHAO J Y, LU W L, et al. A systematic review of anticoagulation efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2016, 32(21): 2008-2011.
- [16] KIRCHHOF P, BENISSI S, KOTECHE D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the task force for the management of atrial fibrillation of the European society of cardiology [J]. *Eur J Cardiol Thoracic Surg*, 2016, 50(5): 1109-1116.
- [17] 吴玥, 冯静, 彭燕, 等. 新型抗凝药与华法林用于非瓣膜性房颤患者卒中防治的成本效果分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(12): 1003-1007.
WU Y, FENG J, PENG Y, et al. Cost-effectiveness analysis of new anticoagulants and warfarin for stroke prevention and treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2016, 36(12): 1003-1007.
- [18] JHUO S J, LO L W, CHANG S L, et al. Periesophageal vagal plexus injury is a favorable outcome predictor after catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(9): 1786-1793.
- [19] CICONTE G, OTTAVIANO L, DE A C, et al. Pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: one-year clinical outcome after ablation using the second-generation cryoballoon [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(1): 60-66.

(此文编辑 许雪梅)