

本文引用: 杨禹, 杨承志, 徐东. 非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药对肝功能影响的 Meta 分析及系统评价[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(12): 1067-1072. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.12.008.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-12-1067-06

· 流行病学研究 ·

非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药对肝功能影响的 Meta 分析及系统评价

杨禹, 杨承志, 徐东

(首都医科大学附属北京天坛医院心脏及大血管病中心, 北京市 100070)

[摘要] **[目的]** 系统评价应用非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药(NOAC)对肝功能的影响。**[方法]** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、万方、中国知网和维普数据库,收集自建库至 2023 年 6 月 30 日公开发表的 NOAC 治疗相关的随机对照试验(RCT),按纳入排除标准提取数据,对纳入研究进行质量评价,采用 R 语言对相关数据进行 Meta 分析。**[结果]** 共纳入 22 项 RCT 研究,64 063 例患者接受 NOAC 治疗,相较对照组,NOAC 并未增加肝功能异常[丙氨酸转氨酶(ALT)>3 ULN]发生风险(RR=0.72,95%CI:0.61~0.84, $I^2=59%$, $P<0.01$),也并未增加严重肝损伤[ALT>3 ULN 合并总胆红素(TBIL)>2 ULN]发生风险(RR=0.98,95%CI:0.80~1.19, $I^2=0%$, $P=0.01$)。NOAC 应用于预防下肢术后静脉血栓时,相较于对照组,降低了肝功能异常发生风险(RR=0.69,95%CI:0.61~0.79, $I^2=0%$, $P<0.01$)。**[结论]** NOAC 具有较高肝脏安全性。NOAC 相关肝损伤的发生可能具有剂量依赖性。NOAC 临床应用于具有肝病史患者时宜定期监测肝功能。

[关键词] 非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药; 肝损伤; 随机对照试验; Meta 分析

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Meta-analysis and systematic review of the effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on liver function

YANG Yu, YANG Chengzhi, XU Dong

(Department of Cardiology and Macrovascular Disease Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

[ABSTRACT] **Aim** To systematically evaluate the effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) on liver function. **Methods** The PubMed, Embase, Cochrane Library, Wanfang, CNKI and VIP databases were searched to collect randomized controlled trials (RCT) related to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment published openly before June 30, 2023. Data were extracted according to the inclusion criteria. The quality of the included studies was evaluated. Meta-analysis was performed on the related data using R language. **Results** A total of 22 RCT studies were included, with 64 063 patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment. Compared with the control group, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants did not increase the risk of abnormal liver function (alanine transaminase (ALT)>3 ULN) (RR=0.72, 95% CI: 0.61~0.84, $I^2=59%$, $P<0.01$), or the risk of severe liver injury (ALT>3 ULN combined with total bilirubin (TBIL)>2 ULN) (RR=0.98, 95% CI: 0.80~1.19, $I^2=0%$, $P=0.01$). When used for preventing deep vein thrombosis after orthopedic surgery, compared with the control group, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants reduced the risk of abnormal liver function (RR=0.69, 95% CI: 0.61~0.79, $I^2=0%$, $P<0.01$).

Conclusions Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have high liver safety. The occurrence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-associated liver injury may be dose-dependent. Regular monitoring of liver function is recommended when applying non-vitamin K antagonist oral anticoagulants clinically to patients with a history of liver disease.

[KEY WORDS] non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; liver injury; randomized controlled trials; Meta-analysis

[收稿日期] 2023-11-04

[修回日期] 2023-11-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81900452)

[作者简介] 杨禹, 医师, 研究方向为成人脑心共患疾病诊治, E-mail: yangyu@bjtth.org。通信作者徐东, 主任医师, 教授, 研究方向为成人脑心共患疾病及心血管外科的临床治疗研究, E-mail: DrD.Xu@aliyun.com。

非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC) 以其安全、有效、使用方便的特点, 广泛应用于临床^[1]。在药物临床试验和临床实践中, 药物相关肝损伤等安全性问题备受关注^[2]。在抗凝治疗过程中, 患者如发生急性药物肝损伤, 势必会增加难以预计的出血风险^[3], 因此评估 NOAC 对肝功能的影响尤为重要。

既往随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 表明, NOAC 应用具有较高的肝脏安全性, 但同时也发现了药物对于部分存在肝脏疾病史患者具有潜在的肝毒性^[4-5]。本研究通过全面检索 NOAC 致肝损伤的相关研究, 对 NOAC 与肝功能相关指标进行 Meta 分析, 系统评价 NOAC 对肝功能的影响, 从而为临床抗凝治疗提供指导。

1 资料和方法

1.1 文献检索

系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、万方、中国知网和维普数据库。检索时间自建库至 2023 年 6 月 30 日, 采用关键词+自由词的方法进行文献检索。外文数据库检索策略: (dabigatran、BIBR1048、pradaxa、rivaroxaban、xarelto、BAY597939、apixaban、BMS562247、edoxaban、DU-176、betrixaban、BEVYXXA 或 PRT054021)+(liver disease、liver dysfunction、hepatitis、hepatitis、liver toxicity、liver injury、liver failure、hepatic failure 或 hepatic insufficiency)。中文数据库检索策略: (达比加群、达比加群酯甲磺酸盐、泰毕全、达比加群酯、BIBR1048、利伐沙班、拜瑞妥、BAY597939、5-氯代-N-、阿哌沙班、艾多沙班或贝曲沙班)+(化学性与药物性肝损伤、药物诱发性肝炎、药物-诱发性肝炎、化学性肝毒性、急性药物性肝损伤、中毒性肝炎、肝炎-中毒性、药物性肝病、药物性肝疾病、药物性肝损伤或肝炎-药物诱发性)。

依据 PICO 原则制定文献纳入标准: (1) 研究对象: 血栓高风险且经治疗后出现肝功能异常的患者; (2) 治疗药物: NOAC, 包括达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班和贝曲沙班; (3) 对照: 非 NOAC 治疗; (4) 结局: 具体明确的肝功能异常指标或肝脏疾病。文献排除标准包含: (1) 综述; (2) 会议摘要; (3) 学位论文; (4) 非人群研究; (5) 重复发表的文献; (6) 与 NOAC 治疗无关的文献。

1.2 筛选与质量评价

两名研究人员独立确定纳入文献, 提取数据并交叉核对, 记录相关信息, 包括第一作者、发表年

份、患者特征、样本量、肝功能指标、干预措施、治疗或随访周期等。肝功能指标包含丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和总胆红素 (total bilirubin, TBIL), 同时记录肝损伤相关临床症状 (黄疸、肝脏脂肪蓄积和肝衰竭等)。应用质量评价工具, 以 Cochrane 标准评估 RCT 研究的质量。如有意见分歧, 两名研究人员相互讨论或咨询第三位研究者。

1.3 统计学分析

采用 R 语言对纳入文献进行 Meta 分析, Cochran's Q 检验评估研究之间的异质性及估计 I^2 统计量。若检验结果 $P > 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$, 认为多个研究之间无统计学异质性存在; 若检验结果 $P \leq 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$, 认为多个研究之间存在统计学异质性。采用随机效应模型合并不同研究的效应量, 并计算总体的相对风险 (relative risk, RR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。针对发表偏倚应用漏斗图进行评价, 同时应用 Peters 检验评估。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索获得文献 2 837 篇, 其中 PubMed 137 篇, Embase 2 585 篇, Cochrane Library 61 篇, 万方 6 篇, 维普 25 篇, 中国知网 23 篇, 通过筛选, 最终纳入 22 项 RCT 研究^[4-25] (图 1)。

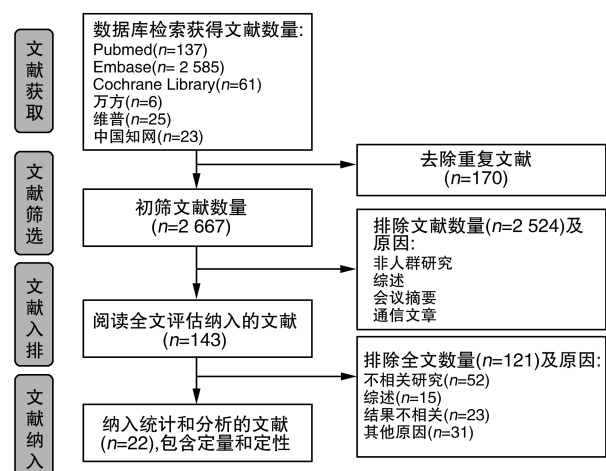


图 1. PRISMA 纳入排除流程图

Figure 1. PRISMA inclusion and exclusion flow chart

2.2 质量评价

对 22 项 RCT 进行 Cochrane 偏倚风险评价, 整体偏倚评级为低风险 (图 2)。

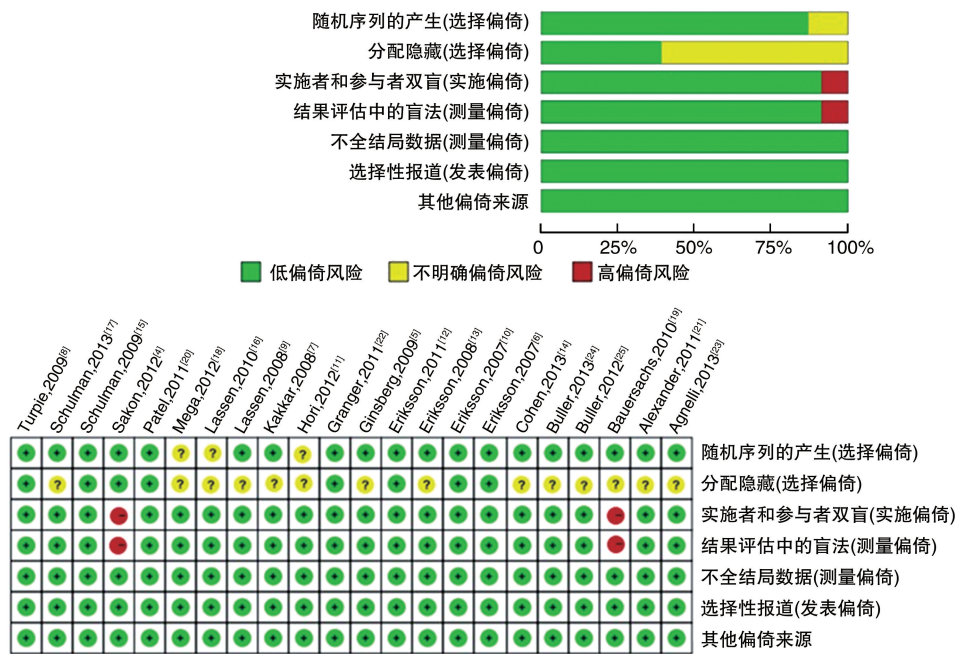


图 2. Cochrane 标准评估纳入 RCT 研究的质量
Figure 2. Quality assessment of included RCT using Cochrane criteria

2.3 NOAC 对肝功能的影响

研究共纳入 22 项 RCT, 64 063 例患者接受 NOAC 治疗。患者 ALT 大于 3 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 为发生肝功能异常, ALT>3 ULN 合并 TBIL>2 ULN 为发生严重肝损伤。

对于应用 NOAC 是否增加肝功能异常发生的风险, 选择 ALT>3 ULN 为结局指标, 对纳入的研究进行 Meta 分析。结果显示, 应用 NOAC 并未增加肝功能异常发生风险 (RR = 0.72, 95% CI: 0.61 ~ 0.84, P<0.01)。进一步的亚组分析显示, NOAC 治疗急性静脉血栓存在较大异质性 (I² = 86%, P<0.01; 图 3)。对于应用 NOAC 是否增加严重肝损伤发生的风险, 选择 ALT>3ULN 合并 TBIL>2ULN 为结局指标, 对纳入的研究进行 Meta 分析。结果显示, 应用 NOAC 并未增加严重肝损伤发生的风险 (RR = 0.98, 95% CI: 0.80 ~ 1.19, I² = 0%, P=0.01; 图 4)。

纳入的 RCT 研究按预防下肢技术后静脉血栓、治疗急性静脉血栓、预防房颤栓塞、治疗急性冠状动脉综合征和治疗症状性肺栓塞五类分层, NOAC 应用于这五类疾病, 与对照组相比, 其均未增加肝功能异常及严重肝损伤发生风险 (图 3 和图 4)。NOAC 应用于预防下肢技术后静脉血栓时, 相较于对照组, 降低了肝功异常发生风险 (RR = 0.69, 95% CI: 0.61 ~ 0.79, P<0.01; 图 3)。

2.4 发表偏倚

应用漏斗图针对发表偏倚进行评价。对于发生肝功能异常有 3 项研究处于置信区间之外, 并且有无效线的偏移, 这可能与急性静脉血栓治疗亚组存在的较大异质性相关。Peters 检验得到 P=0.78, 结果不具有统计学差异。对于发生严重肝损伤, 漏斗图可见研究分布均匀, Peters 检验得到 P=0.74, 结果不具有统计学差异。故研究 NOAC 相关肝功能异常或严重肝损伤均未见明显发表偏倚 (图 5)。

3 讨论

欧洲指南曾建议, 对于因产生肝毒性而停用希美加群 (已于 2006 年撤市) 的患者, 每年应监测肝功能指标^[26]。NOAC 因其在肝细胞中代谢可能对肝功能产生影响^[27], 免疫反应可能介导了这一过程发生。本研究通过 Meta 分析证实了纳入 RCT 所涉及的 NOAC (达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班) 具有较高肝脏安全性。但 NOAC 在临床应用中, 同样存在肝损害的发生, 目前 NOAC 引起肝损害的发病机制研究较少^[28], 仍有待进一步阐明。

本研究中, NOAC 针对不同疾病谱 (预防下肢技术后静脉血栓、治疗急性静脉血栓、预防房颤栓塞、治疗急性冠状动脉综合征和治疗症状性肺栓塞) 均表现出较高的肝脏安全性。特别是应用于下肢技术后

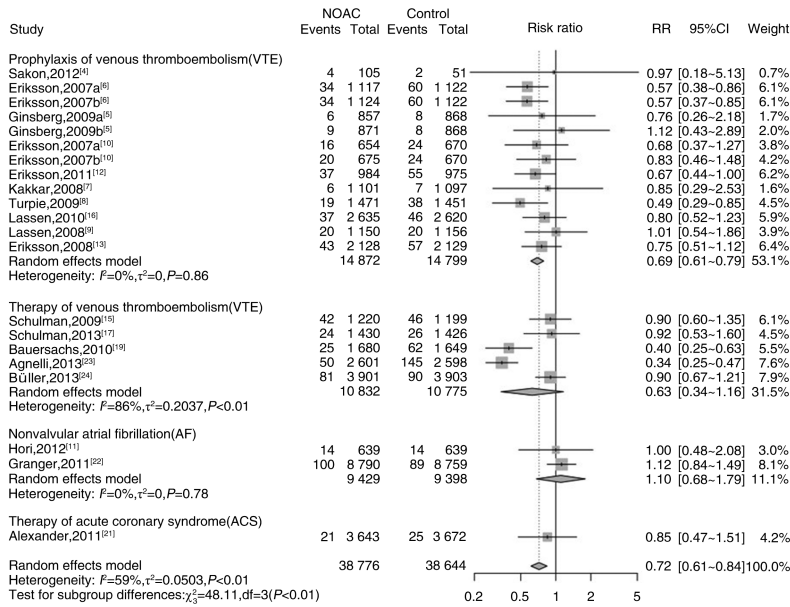


图 3. 用于分析 NOAC 相关肝功能异常 (ALT>3 ULN) 的森林图

Figure 3. Forest plot for the analysis of NOAC-associated abnormal liver function (ALT>3 ULN)

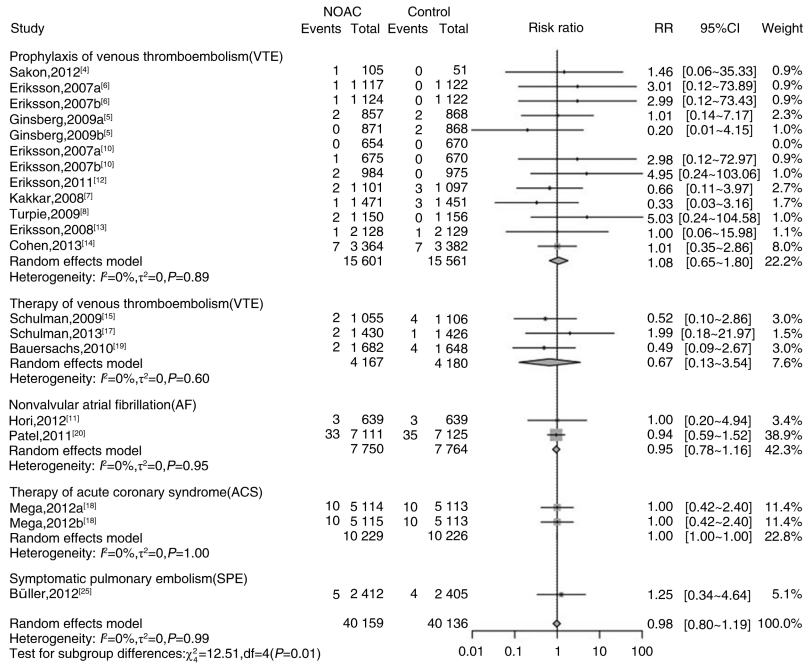


图 4. 用于分析 NOAC 相关严重肝损伤 (ALT>3 ULN 和 TBIL>2 ULN) 的森林图

Figure 4. Forest plot for the analysis of NOAC-associated severe liver injury (ALT>3 ULN and TBIL>2 ULN)

静脉血栓时,相较于对照组,NOAC 对于肝功能异常的发生有“保护作用”,而这一作用并未在其他几组疾病中出现。NOAC 预防下肢术后静脉血栓时使用剂量较其他几组疾病治疗剂量低,推测 NOAC 相关肝损伤的发生可能与药物剂量相关。本研究还发现,NOAC 相关肝损伤发生在急性静脉血栓治疗组中存在较大的异质性。进一步分析所纳入的研究,

有两项研究^[19,23]的 RR 分别为 0.40 (95% CI:0.25 ~ 0.63)、0.34 (95% CI:0.23 ~ 0.47),这相较于其他研究存在较大差异。这两项研究中的对照组均设置为足量依诺肝素抗凝后桥接华法林口服治疗,这与另外 3 项研究^[15,17,24]不同。研究设计的差异可能是导致异质性产生的原因。此外,在预防下肢术后静脉血栓的 RCT 研究中,对照组同样均为依诺肝素,

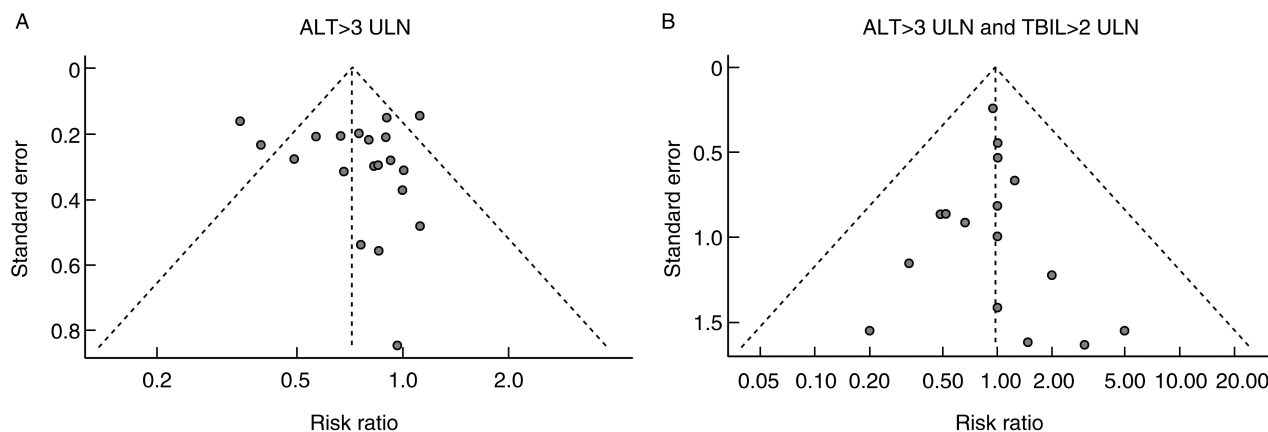


图 5. 发表偏倚评价

A 为 NOAC 相关肝功异常的发表偏倚评价, B 为 NOAC 相关严重肝损伤的发表偏倚评价。

Figure 5. Evaluation of publication bias

依诺肝素治疗潜在的肝损伤可在一定程度上解释 NOAC 的这种“保护作用”,但这仍有待于进一步研究明确。

所纳入的研究中, NOAC 的使用剂量均为常规推荐剂量,这提示即使正常推荐剂量下应用,药物相关肝损伤仍可能发生。多数无原发性肝病的患者应用 NOAC 出现肝损伤后,通过停药可以减轻或逆转肝功能异常。但患者如合并原发性肝病, NOAC 相关肝损伤可能为不可逆的器官损害^[28-29]。这在一定程度上提示,临床中如患者存在肝脏疾病史,应谨慎应用 NOAC 治疗,同时要密切监测肝功能。

本研究未区分不同 NOAC 对肝功能影响的差异,同时因各种药物上市时间不同,相关研究数量存在差异,因此在分析中可能存在一定的时间偏倚。

综上所述, NOAC 具有较高肝脏安全性。NOAC 相关肝损伤发生可能具有剂量依赖性。NOAC 临床应用于具有肝病史患者时宜定期监测肝功能。

(利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突)

[参考文献]

- [1] RITCHIE L A, LANE D A, LIP G Y H. Worldwide trends in antithrombotic therapy prescribing for atrial fibrillation: observations on the ‘transition era’ to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants[J]. *Europace*, 2022, 24(6): 871-873.
- [2] DEVARBHAVI H, ASRANI S K, ARAB J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 516-537.
- [3] CLINTON J W, KIPARIZOSKA S, AGGARWAL S, et al. Drug-induced liver injury: highlights and controversies in the

recent literature[J]. *Drug Saf*, 2021, 44(11): 1125-1149.

- [4] SAKON M, NAKAMURA M. Dabigatran (YM150) prevents venous thromboembolism in Japanese patients undergoing major abdominal surgery: phase III randomized, mechanical prophylaxis-controlled, open-label study[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(3): 52-59.
- [5] GINSBERG J S, DAVIDSON B L, COMP P C, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery [J]. *J Arthroplasty*, 2009, 24(1): 1-9.
- [6] ERIKSSON B I, DAHL O E, ROSENCHER N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9591): 949-956.
- [7] KAKKAR A K, BRENNER B, DAHL O E, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9632): 31-39.
- [8] TURPIE A G G, LASSEN M R, DAVIDSON B, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9676): 1673-1680.
- [9] LASSEN M R, AGENO W, BORRIS L C, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(26): 2776-2786.
- [10] ERIKSSON B I, DAHL O E, ROSENCHER N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial [J]. *J*

- Thromb Haemost, 2007, 5(11): 2178-2185.
- [11] HORI M, MATSUMOTO M, TANAHASHI N, et al. Rivaroxaban *vs.* warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation-the J-ROCKET AF study-[J]. *Circ J*, 2012, 76(9): 2104-2111.
- [12] ERIKSSON B I, DAHL O E, HUO M H, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II *). A randomised, double-blind, non-inferiority trial [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(4): 721-729.
- [13] ERIKSSON B I, BORRIS L C, FRIEDMAN R J, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(26): 2765-2775.
- [14] COHEN A T, SPIRO T E, BÜLLER H R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(6): 513-523.
- [15] SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR A K, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(24): 2342-2352.
- [16] LASSEN M R, GALLUS A, RASKOB G E, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2487-2498.
- [17] SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR A K, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8): 709-718.
- [18] MEGA J L, BRAUNWALD E, WIVIOTT S D, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1): 9-19.
- [19] BAUERSACHS R, BERKOWITZ S D, BRENNER B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2499-2510.
- [20] PATEL M R, MAHAFFEY K W, GARG J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [21] ALEXANDER J H, LOPES R D, JAMES S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(8): 699-708.
- [22] GRANGER C B, ALEXANDER J H, MCMURRAY J J V, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [23] AGNELLI G, BULLER H R, COHEN A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 799-808.
- [24] BÜLLER H R, DÉCOUSUS H, GROSSO M A, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(15): 1406-1415.
- [25] BÜLLER H R, PRINS M H, LENSIN A W, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14): 1287-1297.
- [26] BABAI S, AUCLERT L, LE-LOUËT H. Safety data and withdrawal of hepatotoxic drugs[J]. *Therapie*, 2021, 76(6): 715-723.
- [27] 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): 773-777.
- HUAN F, WANG Y K. Clinical evaluation of anticoagulation effect of new anticoagulants and warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(9): 773-777.
- [28] COSTACHE R S, DRAGOMIRICĂ A S, GHEORGHE B E, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic liver disease[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2023, 59(2): 346.
- [29] RAO V, MUNASINGHE A. Acute liver failure after changing oral anticoagulant from apixaban to rivaroxaban[J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(4): e240719.
- (此文编辑 文玉珊)