

抗凝与出血：临床决策的平衡与选择

彭 斌¹, 崔丽英^{1,2}

¹ 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科, 北京 100730

² 中国医学科学院神经科学中心, 北京 100730

通信作者: 崔丽英 电话: 010-69156373, E-mail: pumchuily@sina.com

【摘要】 抗凝药物治疗和预防血栓性疾病的有效性早已得到证实, 但抗凝治疗在显著降低血栓事件发生风险的同时, 可能导致出血并发症, 严重者可致命。临床实践中存在医师和患者过分顾虑抗凝治疗出血风险的现象, 抗凝药物的使用率远低于预期, 故评估抗凝治疗的获益与风险, 制定合理的抗凝治疗方案, 具有重要意义。临床需结合患者具体情况选择适用的评估量表, 综合评估抗凝治疗, 确定合适抗凝药物及剂量, 加强抗凝治疗管理, 在抗凝与出血之间找到平衡, 作出合理选择。

【关键词】 血栓形成; 抗凝; 出血

【中图分类号】 R743. 34; R452 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2018)02-0097-06

DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-9081. 2018. 02. 001

Anticoagulation and Bleeding: Balancing the Benefit and the Risk in Clinical Decision-making

PENG Bin¹, CUI Li-ying^{1,2}

¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

²Neuroscience Center, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying Tel: 010-69156373, E-mail: pumchuily@sina.com

【Abstract】 Anticoagulation therapy is highly effective in preventing thromboembolism in patients with atrial fibrillation, deep vein thrombosis, or genetic predisposition, etc. Despite this advantage, however, anticoagulation results in an elevated risk of bleeding that may sometimes be life-threatening. There is excess concern in patients and physicians about the risk of bleeding from anticoagulation, which leads to the use of anticoagulation reportedly much less than expected. It is crucial to assess the bleeding risk and balance the benefit and the risk in order to plan a proper therapeutic regimen. An optimal decision on the therapy is based on a good balance between anticoagulation and bleeding according to the patient condition, the choice of an appropriate evaluation scale, a comprehensive assessment of coagulation, the right selection of medicine and dosage, and the enforcement of the management of anticoagulation therapy.

【Key words】 thromboembolism; anticoagulation; bleeding

Med J PUMCH, 2018, 9(2): 97-102

抗凝药物治疗和预防血栓性疾病的有效性早已得到证实。然而,抗凝治疗是一把双刃剑,一方面可显著降低血栓事件发生的风险,另一方面则可能导致出血并发症,严重者可致命。临床实践中存在医师和患者过分顾虑抗凝治疗出血风险的现象,使抗凝药物的使用率远低于预期,在我国尤其明显^[1]。对出血风险的过分顾虑是影响抗凝药物使用推广的最重要因素,对抗凝治疗进行综合评估,权衡获益与风险,加强抗凝治疗管理,可在抗凝与出血之间找到平衡,作出合理选择。

1 抗凝治疗的评估

1.1 评估适应证

在权衡治疗风险时,确定合适的治疗人群是基本出发点,这既能使需要抗凝治疗的患者接受有效治疗,又能避免无需抗凝治疗患者承担不必要的治疗风险。确定适宜治疗人群要求临床医师掌握严格的抗凝治疗适应证。

开展血栓风险分级,评估相应血栓风险是临床确定抗凝适应证的重要方法。尽管患者存在个体差异,但在疾病的治疗原则上仍具有共性,这为确定基于人群的治疗适应证提供了可能。

以非瓣膜房颤患者的卒中预防为例,可根据卒中风险分层确定抗凝适应证。基于大型临床研究,各国学者开发了多个评估量表,为临床医师在制定抗凝治疗策略时提供了有效参考信息。年龄、女性、既往血栓事件、高血压、心力衰竭、糖尿病和其他血管疾病是最常引用的指标^[2],这些指标进行不同组合进而形成多个评分量表,如 ATRIA、CHADS₂ 和 CHA₂DS₂-VASc 等。评分量表有助于识别房颤患者发生卒中的风险是低度(<1%/年)、中度(1%~2%/年)还是高度(>2%/年)^[3]。经过临床研究验证,这些量表对指导开展抗凝治疗具有重要参考价值。以 CHADS₂ 评分为例,0分一般无需抗凝治疗,1分可应用华法林也可仅使用阿司匹林抗凝,2分及以上则需综合抗凝治疗预防卒中的发生^[4]。

1.2 评估出血风险

确定抗凝适应证只是完成评估的第一步,临床医师在决定抗凝治疗前必须对其出血风险进行评估,需在确定预防血栓事件的获益明显超过出血风险时才启动抗凝治疗。因此,客观评估抗凝药物的出血风险是非常重要的步骤。

口服抗凝药物颅内出血(intracerebral hemorrhage, ICH)的发生率约为0.3%~0.6%/年,其中46%~85%为脑实质出血,13%~45%为硬膜下出血,1%~8%为蛛网膜下腔出血。30 d及90 d死亡率高达40%和65%^[5-7]。脑外大出血事件的发生率较高,为2.96%,上消化道出血发生率为1.5%~4.5%/年^[8-10],患者因消化道出血导致的死亡率约为1%~13%^[11],由此可看出评估出血风险的重要性。

HAS-BLED是目前临床应用最广泛的出血评分量表,0~2分出血风险较低,≥3分出血风险增高^[12-13],但HAS-BLED评分主要来源于口服华法林抗凝人群。新型口服抗凝药 ICH 发生率显著低于华法林,达比加群酯 ICH 发生率为0.23%~0.31%/年,阿哌沙班治疗房颤患者 ICH 发生率0.33%/年,尚无类似 HAS-BLED 的可预测新型口服抗凝药物出血风险的量表。

临床实践中可参考上述量表进行评估,但这些量表提供的仅是决策参考,绝非决定因素,不能仅根据单次评分结果决定是否实施抗凝,HAS-BLED≥3分是出血风险增高的重要指标,但并非是不使用或停用抗凝药物的决定因素。HAS-BLED评分越高的患者往往发生血栓事件的风险越高。如果患者发生血栓事件风险高,抗凝指征强烈,只要抗凝获益大于出血风险,仍可使用抗凝药物,而有效控制某些危险因素(如血压),密切监测并调整抗凝药物,使国际标准化比值(international normalized ratio, INR)控制平稳,再次评估时 HAS-BLED 评分<3分,降低出血风险后使用抗凝药物会更安全。

此外,应客观评估量表中变量所赋予分值的意义。临床中会遇到很多高龄房颤患者,而年龄在 HAS-BLED 评分中仅赋值1分,实际上,随着年龄增长,脑白质疏松、微出血等危险因素亦增加,均可能增加出血风险。因此,HAS-BLED 评分并不能真正反映高龄患者的出血风险,需结合患者具体情况进行个体化评估和处理。

明确抗凝药物与出血事件的关系,有助于缓解对抗凝药物相关出血的过分焦虑。ICH是由于脑血管病变导致的,脑大血管病和小血管病导致的脑出血比例分别为15%和85%,大血管病变包括脑动脉瘤、动脉畸形、动静脉瘘和静脉畸形等,脑小血管病包括高血压导致穿支动脉透明质变性、脑淀粉样血管病等。这些因素才是导致脑出血的“罪魁祸首”,口服抗凝药物并非脑出血的直接病因,其仅是促进和加重血肿扩大的催化剂^[7]。因此,预防抗凝药物相关脑出血的核

心是控制脑血管病等危险因素，避免诱发脑出血。抗凝治疗并不直接导致消化道损伤，患者存在的消化道疾病是导致出血的根本原因。

2 制定抗凝治疗方案应注意的问题

针对不同患者，抗凝药物种类、抗凝疗程、联合用药可能出现的药物间相互作用均不同，抗凝过程的质量管理亦存在差异，均可能影响抗凝药物相关出血事件的发生风险，因此，在完成患者风险评估、制定抗凝治疗方案的同时，需从多方面着手，尽量减少抗凝药物相关出血风险。

2.1 抗凝药物的选择

2.1.1 传统抗凝药物

在疾病急性期，如静脉血栓形成期（包括脑静脉血栓形成和外周静脉血栓形成），抗凝药物多选用低分子肝素或普通肝素，欧洲卒中组织和我国颅内静脉血栓诊治指南均推荐在急性期使用低分子肝素而非新型口服抗凝药物^[15-16]。由于华法林可通过胎盘，因此对孕妇颅内静脉血栓的治疗和预防也推荐使用低分子肝素而非华法林。但在长期的一级预防及二级预防中多应用华法林。

2.1.2 新型口服抗凝药物

由于新型口服抗凝药物在安全方面具有优势，欧美指南已较广泛推荐其用于血栓栓塞性疾病的预防。在房颤患者卒中的二级预防中，美国心脏病学会/美国卒中学会推荐使用华法林、阿哌沙班、达比加群酯预防非瓣膜房颤患者卒中复发。考虑到临床具体情况，其提出药物的选择需结合卒中风险、费用、耐受性、患者意向、药物相互作用及其他临床指标，包括INR、肾功能等^[17]。

2.1.3 个体化选择原则

由于新型口服抗凝药物尚未在中国广泛使用，结合实际情况，在我国卒中二级预防指南中，仍优先推荐华法林，对伴有房颤的缺血性卒中/短暂性脑缺血发作患者，推荐使用适当剂量的华法林口服抗凝治疗，新型口服抗凝药物可作为华法林的替代药物，此外，选择何种药物应考虑个体化因素^[18]。

美国胸科协会 2016 年更新的静脉血栓指南中，对于非癌症患者出现的静脉血栓或肺栓塞，新型口服抗凝药物优于华法林；但对于癌症患者出现的静脉血栓或肺栓塞（癌症相关血栓形成），低分子肝素优于华法林及新型口服抗凝药物^[19]。

对于亚洲人群中常见的中重度二尖瓣狭窄或机械瓣膜患者，华法林仍是目前推荐的唯一预防卒中的抗凝药物。新型口服抗凝药物的有效性和安全性尚未得到证实^[20]。

国内外指南中，均将个体化选择作为药物治疗的原则。近年来，“治疗窗内时间（time in therapeutic range, TTR）”概念有助于为个体化选择提供依据。研究显示，TTR 可作为衡量华法林抗凝治疗质量的指标，若 TTR 超过 70%，则运用华法林抗凝治疗安全、有效^[21]。但临床上评估 TTR 存在一定难度，尤其在亚洲人群中难以得到 TTR 信息。因此，有研究者提出了 SAMe-TT₂R₂ 评分，该评分包括性别、年龄、高血压、糖尿病等既往病史、合并用药、吸烟、种族等因素，有助于判定服用华法林房颤患者的抗凝治疗质量^[22]。在亚洲人群中对 SAMe-TT₂R₂ 进行验证发现，评分 0~2 分与 TTR≥70% 具有较好相关性，提示患者可能从服用华法林中获益；若评分>2，提示患者服用华法林获益的可能性降低，需进行宣教指导或增加监测 INR 频次及随访频次，如能改进，可继续使用华法林，否则，出血风险将增加，建议换用新型口服抗凝药^[23-24]。运用 SAMe-TT₂R₂ 指导抗凝药物的选择，比较客观易行。并非一味提倡新型口服抗凝药及排斥华法林的使用，而是强调改进华法林使用过程中的质量控制，提高在临床实践中的应用价值。

2.2 抗凝时机与疗程

合理启动抗凝治疗时机是降低抗凝药物相关出血风险不容忽视的问题。在不同疾病状态，启动抗凝治疗的时机和疗程均不同，需结合患者具体情况决定。过早启动，可能欲速而不达；疗程过长，可能过犹不及，适得其反。我国卒中/短暂性脑缺血发作二级预防指南推荐对伴有房颤的缺血性卒中/短暂性脑缺血发作患者，应根据缺血的严重程度和出血转化的风险，选择抗凝时机。急性期使用抗凝治疗出血风险显著增加，弊大于利，推荐应用抗血小板治疗。建议出现神经功能症状 14 d 内给予抗凝治疗预防卒中复发，对于出血风险高的患者，则应适当延长抗凝时机^[18,25]。

2.3 抗凝药物剂量

抗凝药物的剂量大小与出血风险高低密切相关。因此，在启动及维持抗凝治疗时，选择合适的剂量至关重要。

中国人法华林初始剂量为 1~3 mg，可在 2~4 周达到目标范围。当然，受年龄、肝功能、遗传因素

(CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性) 等的影响, 华法林剂量可将抗凝强度作为调整依据作相应调节, 使 INR 维持在 2~3 之间为宜^[26]。

服用达比加群酯房颤患者 ICH 的发生率为 0.31%/年 (150 mg×2 次/d) 和 0.23%/年 (110 mg×2 次/d), 与剂量相关^[27]。对于亚裔非瓣膜房颤患者, 若年龄>75 岁、出血风险较高 (HAS-BLED 评分≥3), 应将达比加群酯剂量降低 (110 mg×2 次/d)。达比加群酯、阿哌沙班、利伐沙班和依度沙班等新型口服抗凝药剂量亦需根据年龄、肾功能等作相应调整^[20]。

2.4 联合用药

抗凝治疗期间, 应密切关注联合用药对疗效的影响和可能带来的风险。抗凝药联合抗血小板药可显著增加出血风险, 因此, 除非特殊情况, 如急性冠状动脉综合征等, 应避免华法林与阿司匹林或氯吡格雷等抗血小板药物联合使用。许多药物可干扰华法林吸收或代谢清除, 使华法林疗效受到影响。应避免华法林与非甾体抗炎药同时服用, 保泰松、磺吡酮、甲硝唑及磺胺甲氧嘧啶可显著增强华法林对凝血酶原时间的延长作用, 巴比妥、利福平和卡马西平可抑制华法林的抗凝作用。如病情需要必须联合用药时应注意调整剂量。

由于他汀类药物在临床应用日益增多, 应适当关注华法林与他汀类药物联合使用可能带来的药物相互作用。美国心脏病学会认为根据临床需要可联合使用他汀类药物与华法林, 在开始使用他汀治疗或更改他汀剂量时均应密切监测 INR, 联合应用有可能增强华法林抗凝作用, 辛伐他汀影响较明显, 匹伐他汀和阿托伐他汀对 INR 的影响最小^[28]。

目前不建议新型口服抗凝药物与利福平、苯巴比妥、卡马西平和苯妥英等抗癫痫药物联合使用, 与维拉帕米联合使用时, 应将达比加群酯剂量减半, 达比加群酯不能与决奈达隆联合使用^[20]。

2.5 其他影响因素

确定抗凝药物的剂量时还应考虑患者的营养状态。在低蛋白血症情况下, 华法林蛋白结合率降低, 游离华法林增加, 可增加出血风险^[29]。此种情况应适当降低华法林剂量。中草药 (如龟苓膏、丹参、当归等) 和食物 (鱼油、芒果、豆奶等) 也可能影响华法林的抗凝效果^[26]。

2.6 抗凝治疗的监测

抗凝药物监测有助于维持疗效与安全性之间的平衡, 为适宜抗凝药物及剂量的调整提供有效信息。

目前通过监测 INR 来判断华法林的抗凝强度并根据 INR 值调整药物剂量, 避免出血事件的发生。当 INR>3 时, 出血风险显著增加, 应调整其剂量避免出血: (1) $3<\text{INR}\leq 4.5$ 时, 适当降低华法林剂量或停药 1 次, 1~2 d 后复查 INR; (2) $4.5<\text{INR}\leq 10$ 时, 停用华法林, 肌肉注射维生素 K1 (1.0~2.5 mg), 6~12 h 后复查 INR; (3) $\text{INR}>10$ 时, 停用华法林, 肌肉注射维生素 K1 (5 mg), 6~12 h 后复查 INR, 如患者具有出血高危因素, 可考虑输注新鲜冰冻血浆, 凝血酶原浓缩物或重组凝血因子 VII^[26]。

理论上使用新型口服抗凝药物时, 无需常规监测抗凝效果。但在某些特殊情况下, 如用药期间发生血栓形成、出血、需急诊手术、肝/肾功能不全等情况时需要评估和监测抗凝效果, 指导调整抗凝药物或使用拮抗剂等。目前临床尚无简易、可行且能直接反映抗凝作用的监测方法。围手术期止血工作组建议根据血药浓度来决定是否使用新型口服抗凝药物的拮抗剂, 如达比加群酯血浆浓度 $\leq 30\text{ ng/ml}$ (或活化部分凝血活酶时间比值 ≤ 1.2)、利伐沙班 $\leq 30\text{ ng/ml}$ (或凝血酶原时间比值 ≤ 1.2) 是安全的, 无需使用拮抗剂^[30]。

2.7 抗凝治疗的质量管理

尽管临床充分评估了抗凝获益与风险, 并制订出合理的抗凝方案, 但抗凝效果仍很大程度上取决于抗凝过程中的质量控制。许多患者在出院后或治疗一段时间后即自行停止抗凝治疗, 血栓风险随之增加, 因此, 推广健康宣教, 加强医患沟通, 重视危险因素的控制, 定期监测, 均有助于提高抗凝治疗的依从性, 降低出血等风险^[1,31]。

3 抗凝药物出血后处理

由于临床情况复杂, 即使经多方评估和密切监测, 仍有部分患者会发生不同程度的出血事件。掌握出血后的处理治疗原则, 可减少出血带来的继发损伤。

不管使用何种抗凝药物, 处理原则均包括以下几方面, 一是尽快逆转抗凝效果; 二是整体处理, 控制可能加重出血的原因, 如血压管理、停用某些合并用药 (如阿司匹林) 等, 必要时输血等支持治疗; 三是专科处理, 如消化系统出血及 ICH 的处理等。

3.1 华法林相关出血

立即停用华法林, 肌肉注射维生素 K1 (5 mg),

输注新鲜冰冻血浆，凝血酶原浓缩物或重组凝血因子VII，随时监测INR^[26]。

3.2 新型口服抗凝药物相关出血

尽管新型口服抗凝药物出血副作用显著低于华法林，但早期由于缺乏特异的拮抗剂逆转抗凝效应，限制了其在临床的广泛应用。临床多采用非特异方法，如使用凝血酶原复合物、活性炭吸附和血液透析等方法。

近年来，新型口服抗凝药物拮抗剂的研究取得了较大进展。在使用达比加群酯后发生急性消化道出血和脑出血的患者中，包括危及生命的出血，Praxbind®（idarucizumab，美国勃林格殷格翰）可快速、安全、有效地逆转达比加群酯的抗凝效应^[32]。其他新型口服抗凝药物的拮抗剂也正在研制中，但这些新型口服抗凝药物拮抗剂进入我国并推广使用尚待时日。

4 结语

临床上不存在绝对安全的治疗，在获益的同时即面临可能的风险。对适合抗凝治疗的患者，如过分顾虑出血风险，则可能面临缺血风险，严重的缺血事件同样可能致命。启动抗凝治疗不是一件容易的事，进行客观综合评估、加强医患沟通有助于作出合理的临床决策。

参 考 文 献

- [1] Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial [J]. *Lancet*, 2017, 390: 1737-1746.
- [2] Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review [J]. *JAMA*, 2015, 313: 1950-1962.
- [3] Eckman MH, Singer DE, Rosand J, et al. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011, 4: 14-21.
- [4] 中华医学会心血管病学分会，中国老年学学会心脑血管病专业委员会，中国生物医学工程学会心律分会，等. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2012, 51: 916-921.
- [5] Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas [J]. *Stroke*, 2005, 36: 1588-1593.
- [6] Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2014, 45: 1304-1312.
- [7] Steiner T, Weitz JI, Velkamp R. Anticoagulant-associated intracranial hemorrhage in the era of reversal agents [J]. *Stroke*, 2017, 48: 1432-1437.
- [8] Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 969-974.
- [9] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: metaanalysis with estimates of risk and benefit [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 143: 241-250.
- [10] Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data [J]. *Lancet*, 2009, 374: 1967-1974.
- [11] Gutermann IK, Niggemeier V, Zimmerli LU, et al. Gastrointestinal bleeding and anticoagulant or antiplatelet drugs: systematic search for clinical practice [J]. *Medicine*, 2015, 94: e377.
- [12] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey [J]. *Chest*, 2010, 138: 1093-1100.
- [13] Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score [J]. *JACC*, 2011, 57: 173-180.
- [14] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 857, 867.
- [15] Ferro JM, Boussier MG, Canhao P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis—endorsed by the European Academy of Neurology [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24: 1203-1213.

- [16] 中华医学会神经病学分会. 中国颅内静脉系统血栓形成诊断和治疗指南 2015 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 819-829.
- [17] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American stroke association [J]. Stroke, 2014, 45: 2160-2236.
- [18] 中华医学会神经病学分会. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 246-257.
- [19] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease chest guideline and expert panel report [J]. Chest, 2016, 149: 315-352.
- [20] Chiang CE, Okumura K, Zhang S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation [J]. J Arrhythm, 2017, 33: 345-367.
- [21] Björck F, Renlund H, Lip GH, et al. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation [J]. JAMA Cardiol, 2016, 1: 172-180.
- [22] Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT2R2 score [J]. Chest, 2013, 144: 1555-1563.
- [23] Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in arterial fibrillation [J]. Lancet, 2016, 388: 806-817.
- [24] Chiang CE, Okumura K, Zhang S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation [J]. J Arrhythm, 2017, 33: 345-367.
- [25] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 246-257.
- [26] 中华医学会心血管病学分会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52: 76-82.
- [27] Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran the RE-LY trial [J]. Stroke, 2012, 43: 1511-1517.
- [28] Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2016, 134: e468-e495.
- [29] Tincani E, Mazzali F, Morini L. Hypoalbuminemia as a risk factor for over-anticoagulation [J]. The Am J Med, 2002, 112: 247-248.
- [30] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) -March 2013 [J]. Arch Cardiovasc Dis, 2013, 106: 382-393.
- [31] Peng B, Ni J, Anderson CS, et al. Implementation of a structured guideline-based program for the secondary prevention of ischemic stroke in china [J]. Stroke, 2014, 45: 515-519.
- [32] Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal-full cohort analysis [J]. N Engl J Med, 2017, 377: 431-441.

(收稿日期: 2017-12-27)