

恶性肿瘤对心房颤动患者发生血栓栓塞和出血的影响及其抗凝疗效研究

章登峰 刘德平

摘要:越来越多的研究表明恶性肿瘤会增加心房颤动(房颤)患者血栓栓塞和出血事件的风险,但目前常用的房颤 CHA₂DS₂-VASc 抗凝评分和 HAS-BLED 出血评分尚未将恶性肿瘤作为房颤患者血栓栓塞事件和出血事件的预测因素。合并恶性肿瘤的房颤患者发生脑栓塞时抗凝治疗的疗效和安全性研究备受关注。本文就合并恶性肿瘤房颤患者的血栓栓塞风险、出血风险及脑栓塞抗凝治疗的疗效和安全性的研究进展做一综述。

关键词: 肿瘤; 心房颤动; 血栓栓塞; 出血; 颅内栓塞; 抗凝治疗

中图分类号: R743.32; R541.7⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-2963(2020)03-0214-05

随着肿瘤治疗药物及技术的不断进步,恶性肿瘤患者的预期生存时间越来越长,合并恶性肿瘤的心房颤动(房颤)患者也随之增加^[1]。ORBIT-AF 研究结果显示有 23.8% 的房颤患者合并恶性肿瘤病史^[2]。血栓栓塞是房颤患者致死、致残的主要原因,而卒中则是最为常见的表现类型^[3]。合并恶性肿瘤的房颤患者脑栓塞事件明显高于普通人群,同时恶性肿瘤也增加了患者潜在出血的风险。有研究发现,既往有恶性肿瘤病史的房颤患者心内科的门诊就诊率和依从性均低于未合并肿瘤的房颤患者^[4]。一项针对合并恶性肿瘤的房颤患者的回顾性单中心研究显示,由于担心出血并发症,约 60% 的患者未接受充分抗凝治疗,约 1/4 的患者具有抗凝指征却未接受抗凝治疗,有 1/3 的患者住院期间接受低分子肝素的预防剂量而非治疗剂量^[5]。目前关于合并恶性肿瘤的房颤患者脑栓塞抗凝治疗的研究较少,尚无相关的抗凝治疗指南。

1 恶性肿瘤与房颤的相关性

OPERA 研究发现,恶性肿瘤是房颤的独立危险因素^[6]。恶性肿瘤患者的系统性炎症反应可能是诱发房颤的因素之一^[7-8]。另外,恶性肿瘤患者的疼痛应激、交感神经兴奋性增高、代谢及电解质紊乱、并发感染均可能是房颤发生的潜在机制^[9-10]。恶性肿瘤还可以通过直接侵犯心脏或心脏周围组织使患者出现心脏节律紊乱,诱发房颤^[11]。恶性肿瘤的某些治疗方式,也可导致房颤

的发生。研究发现,肺、食管手术后的恶性肿瘤患者的房颤发病率明显高于普通人群^[12-13],某些化疗药物和靶向治疗药物因潜在的心脏毒性作用,也可能使患者出现包括房颤在内的各种心律失常^[14-15]。

2 合并恶性肿瘤房颤患者的血栓栓塞风险

恶性肿瘤细胞可表达组织因子、癌促凝物质^[16]、肝素酶^[17]等一系列促凝因子,加速凝血系统的激活和血栓的形成。恶性肿瘤细胞还可通过释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、血管内皮细胞生长因子、粒细胞集落刺激因子等炎性细胞因子和其他炎症介质,诱导血管内皮细胞、血小板和白细胞过量表达促凝因子,导致机体的高凝状态^[18]。比如,TNF- α 、IL-1 β 可上调内皮细胞和单核细胞中组织因子的表达,抑制血栓调节蛋白的分泌,从而抑制蛋白质 C 系统,进而使内皮细胞失去抗凝功能^[19]。肿瘤细胞能够分泌表面黏附分子,可与内皮细胞、血小板和白细胞膜上的受体相结合,黏附于血管内皮细胞表面,激活血小板和白细胞^[20]。此外,恶性肿瘤细胞可分泌纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1),促进血栓形成^[21]。

2.1 恶性肿瘤种类对血栓栓塞事件的影响 一项针对瑞典人群的大样本研究发现,小肠、胰腺、肺脏、神经系统、内分泌腺体和血液系统恶性肿瘤患者于肿瘤诊断后的前 6 个月内缺血性脑卒中的发生风险是普通人群的 2 倍以上,对于上呼吸道、上消化道、腮腺、结直肠、乳腺、前列腺、膀胱、皮肤(鳞状细胞)、神经系统恶性肿瘤和非霍奇金淋巴瘤患者,即使出院 10 年后,他们的缺血性脑卒中风险仍高于普通人群^[22]。一项纳入 11 855 例合并恶性肿

doi:10.3969/j.issn.1006-2963.2020.03.010

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院研究生院
北京医院心内科 国家老年医学中心

通信作者:刘德平,Email:lliudeping@263.net

瘤的房颤患者的研究发现,某些类型的恶性肿瘤(肺癌、胸膜癌)患者的血栓栓塞风险高于未合并肿瘤的房颤患者($HR=1.5, 95\%CI:1.1\sim 2.2$)^[23]。而 Fanola 等^[24]研究显示,对于合并和未合并恶性肿瘤的房颤患者,其血栓栓塞事件发生率相似,但实体瘤患者的血栓栓塞事件发生率明显高于非实体瘤(血液系统恶性肿瘤或皮肤癌)患者(校正 $HR=3.92, 95\%CI:1.21\sim 12.69$)。AMBER-AF 研究发现,乳腺癌患者的血栓栓塞事件发生率高于不合并肿瘤的房颤患者($HR=1.56, 95\%CI:1.04\sim 2.35$)^[25]。

2.2 并发感染对血栓栓塞事件的影响 恶性肿瘤患者常伴自身免疫力低下,容易并发多种病原体感染,如细菌性心内膜炎或机会性真菌感染。细菌性心内膜炎患者的心脏瓣膜赘生物易于脱落进入脑血管,引起脑栓塞^[26]。而真菌感染引起的脑血栓栓塞则最常见于接受骨髓造血干细胞移植的血液系统恶性肿瘤患者^[27]。

2.3 恶性肿瘤治疗方式对血栓栓塞事件的影响 在临床工作中,恶性肿瘤的治疗方式可能也会对合并恶性肿瘤房颤患者的血栓栓塞事件风险造成影响。手术治疗前可能因停用抗凝药物使患者的血栓栓塞风险增加,术后长期卧床容易出现下肢深静脉血栓。某些化疗药物,尤其是抑制血管生成的新型抗癌药物可能增加血栓栓塞的风险^[28-29]。某些颈部恶性肿瘤的放疗可能会损伤颈部大血管,促进粥样硬化斑块形成,而不稳定斑块的破裂易形成血栓栓塞^[30]。

综上所述,恶性肿瘤和房颤均为血栓栓塞事件的危险因素,合并恶性肿瘤的房颤患者较未合并肿瘤者更需要警惕血栓栓塞事件的风险。临床工作中应留意患者并发感染等特殊情况,同时还要考虑到患者恶性肿瘤治疗用药对血栓栓塞事件的影响。

3 合并恶性肿瘤房颤患者的出血风险

恶性肿瘤细胞可过量表达血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶,使肿瘤周围的血管快速生长,继而引发血管分解破坏导致出血,这可能是恶性肿瘤增加房颤患者出血风险的原因之一^[31-32]。血液系统恶性肿瘤可出现骨髓抑制;恶性肿瘤转移到肝脏时可造成肝功能下降,凝血因子合成减少;肿瘤直接转移可侵犯肾脏、肾血管,容易出现肾功能损伤,药物经肾排泄减少,容易造成抗凝药物在体内蓄积,进而使出血风险增加^[33-34]。恶性肿瘤还可

诱发弥散性血管内凝血(DIC),引起纤维蛋白溶解系统功能亢进^[35]。上述因素均可增加出血风险。恶性肿瘤除了影响机体的凝血功能之外,它对周围血管的侵袭、皮肤黏膜的炎性水肿均增加患者出血风险。

3.1 恶性肿瘤种类对出血事件风险的影响 丹麦一项研究显示,对于房颤患者,不管是否合并恶性肿瘤,两组患者在抗凝治疗后的1年内出血事件发生率无统计学差异,但亚组分析结果显示,某些类型的恶性肿瘤,如肺癌/胸膜癌($HR=2.0, 95\%CI:1.4\sim 2.8$)和泌尿系统恶性肿瘤患者($HR=1.7, 95\%CI:1.4\sim 2.0$)的出血风险明显高于不合并肿瘤的房颤患者^[23]。一项瑞典大样本人群研究发现,小肠、肝脏、肾脏、神经系统、内分泌腺体、血液系统恶性肿瘤患者于肿瘤诊断后的前6个月内脑出血的发生风险是普通人群的2倍以上,对于前列腺、肾脏、膀胱、皮肤(鳞状细胞)和血液系统恶性肿瘤患者,即使出院10年后,其脑出血风险仍高于普通人群^[22]。一项纳入71882例合并恶性肿瘤房颤患者的研究发现,前列腺癌患者的颅内出血风险明显升高,而胃肠道出血最常见于结直肠癌和胰腺癌^[36]。

3.2 并发感染对出血事件风险的影响 合并恶性肿瘤房颤患者并发感染时可出现血小板减少,出血风险升高^[37]。当患者合并重症感染时可诱发DIC,造成体内凝血因子大量激活和消耗,最终造成出血并发症^[38]。此外,病原体引起的全身炎症反应还可损伤血管内皮细胞,引起脑血管小动脉远端分支出现细菌性动脉瘤,继而可能发生破裂引起脑出血^[39]。

3.3 恶性肿瘤治疗方式对出血事件风险的影响 恶性肿瘤手术切除和放射治疗均可造成组织和黏膜损伤,出现周围组织炎症反应,化疗药物也可引起骨髓抑制和血小板减少,这些均可增加出血风险。化疗药物引起的食欲减退、呕吐等药物副反应可使体内水分丢失,造成血容量不足,体内抗凝药物水平升高;对于接受口服抗凝药物治疗的患者,大多数抗肿瘤药物同样经过包括CYP3A4在内的依赖细胞色素P₄₅₀的单加氧酶系进行代谢,与口服抗凝药物形成竞争性抑制关系^[40];同时抗肿瘤药物还可通过改变P-糖蛋白水平来影响口服抗凝药物的代谢^[41]。上述因素均可使患者的出血事件风险增加。

综上所述,对于合并恶性肿瘤的房颤患者,尤

其是血液系统恶性肿瘤,在抗凝治疗过程中应注意避免感染造成的血小板减少和 DIC 发生,尽量减少出血风险。同时应关注患者抗肿瘤药物的使用,定期监测凝血功能,关注患者的一般身体状况和出血征象,及时调整抗凝药物的剂量。

4 合并恶性肿瘤房颤患者脑栓塞抗凝治疗疗效

据统计,脑栓塞占全部缺血性脑卒中的 14%~30%,脑栓塞患者因脑梗死面积更大,一般情况下病情更加严重,死亡率更高,复发风险也明显高于其他类型的缺血性脑卒中患者^[3]。目前常用的指导房颤抗凝的血栓风险 CHA₂DS₂-VASc 评分和出血风险 HAS-BLED 评分均未将恶性肿瘤作为评分指标。对于合并恶性肿瘤的房颤患者,发生脑栓塞时应进行全面细致的血栓和出血风险评估,制定个体化的抗凝方案。

4.1 急性期溶栓治疗 对于处于脑栓塞急性期的恶性肿瘤患者,目前研究普遍认为静脉溶栓不增加恶性肿瘤患者的出血事件发生率。一项纳入 807 例合并恶性肿瘤的急性缺血性脑卒中患者的研究发现,合并恶性肿瘤与不合并恶性肿瘤的急性缺血性脑卒中患者间接受溶栓治疗后的颅内出血事件发生率和住院期间死亡率均无统计学差异^[42]。有研究显示,原发颅内良性肿瘤也不是静脉溶栓的禁忌证,但原发颅内恶性肿瘤患者静脉溶栓后脑出血风险增加^[43]。上述溶栓治疗研究纳入的人群为不合并房颤的恶性肿瘤患者,目前尚缺乏针对房颤合并恶性肿瘤患者脑栓塞溶栓治疗的临床研究数据,考虑到房颤并不是出血事件的危险因素,因此对于合并恶性肿瘤房颤患者,除原发颅内恶性肿瘤患者外,急性期静脉溶栓治疗可能不增加出血事件发生率。

4.2 预防脑栓塞复发 合并恶性肿瘤房颤患者脑栓塞发生率明显高于一般人群,因此,在充分评估出血风险和控制出血因素的情况下,抗凝治疗有利于减少脑栓塞事件发生。目前研究结论普遍认为,合并恶性肿瘤房颤患者口服阿司匹林并不能明显降低脑栓塞事件发生率^[44]。新型口服抗凝药物(new oral anticoagulants, NOACs)因无需定期监测 INR、药物相互作用较少而备受医生和患者青睐,但目前尚缺乏足够的证据证实 NOACs 的抗凝疗效和安全性优于传统的维生素 K 拮抗剂华法林或低分子肝素^[45-46]。ROCKET AF 研究发现,对

于合并恶性肿瘤的房颤患者,利伐沙班的疗效和安全性与华法林相比无统计学差异^[47]。Pardo 等^[25]研究结论与之类似,该研究分析了 637 例乳腺癌合并房颤患者,结果显示这些患者接受 NOACs 或华法林治疗后的脑梗死发生率和出血发生率相似。但与上述研究不同的是,有研究发现 NOACs 的疗效或安全性优于华法林^[48];另有一项韩国研究发现,恶性肿瘤合并房颤患者接受 NOACs 治疗后,其血栓栓塞事件发生率、大出血事件发生率和全因死亡事件发生率均明显低于华法林治疗组,尤其是在恶性肿瘤诊断后的 1 年内^[49]。ARISTOTLE 研究和 ENGAGE AF-TIMI 48 研究也发现,阿哌沙班和依度沙班抗凝治疗的疗效和安全性方面均优于华法林^[24,50]。

综上所述,恶性肿瘤和房颤均为血栓栓塞事件的危险因素,感染可能增加合并恶性肿瘤房颤患者的血栓栓塞事件和出血事件的风险。临床工作中应考虑到恶性肿瘤治疗方式对血栓栓塞事件和出血事件的影响,尤其是抗恶性肿瘤药物。在充分评估出血风险和纠正出血因素的情况下,抗凝治疗有利于减少脑栓塞事件的发生。NOACs 的疗效和安全性不劣于华法林,有关于这方面的抗凝药物疗效和安全性的评估仍有待于临床随机对照研究。

参考文献:

- [1] Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Fung K, et al. Association of early-stage breast cancer and subsequent chemotherapy with risk of atrial fibrillation[J/OL]. JAMA Netw Open, 2019, 2(9): e1911838 [2020-01-06]. <https://jamanetwork.com/> on 09/20/2019.
- [2] Melloni C, Shrader P, Carver J, et al. Management and outcomes of patients with atrial fibrillation and a history of cancer: the ORBIT-AF registry[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2017, 3(3): 192-197.
- [3] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会房颤卒中防治专业委员会,中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律失常学专业委员会. 中国心源性卒中防治指南(2019)[J]. 中华心律失常学杂志, 2019, 23(6): 463-484.
- [4] O'Neal WT, Claxton JNS, Sandesara PB, et al. Provider specialty, anticoagulation, and stroke risk in patients with atrial fibrillation and cancer[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(16): 1913-1922.
- [5] Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, et al. Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants: under-prescription but no adverse impact on all-cause mortality[J]. Eur J Intern Med, 2019, 59: 27-33.
- [6] Kattelus H, Kesäniemi YA, Huikuri H, et al. Cancer increases

- the risk of atrial fibrillation during long-term follow-up (OPERA study)[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205454 [2020-01-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6173458/>.
- [7] Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(11): e493-e503.
- [8] Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer; advances and new agents[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(10): 584-596.
- [9] Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into oncocardiology: atrial fibrillation in cancer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(10): 945-953.
- [10] Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1500-1515.
- [11] Knur R, Özse J. Left atrial myxoma in a patient with paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Herz*, 2015, 40(Suppl 3): 228-230.
- [12] Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, et al. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2012, 7: 4.
- [13] Mc Cormack O, Zaborowski A, King S, et al. New-onset atrial fibrillation post-surgery for esophageal and junctional cancer: incidence, management, and impact on short- and long-term outcomes[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(5): 772-778.
- [14] Kilickap S, Barista I, Akgul E, et al. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin[J]. *South Med J*, 2007, 100(3): 262-265.
- [15] Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(12): 1491-500.
- [16] Falanga A, Consonni R, Marchetti M, et al. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells [J]. *Blood*, 1998, 92(1): 143-151.
- [17] van Hinsbergh VW, Bauer KA, Kooistra T, et al. Progress of fibrinolysis during tumor necrosis factor infusions in humans. Concomitant increase in tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, and fibrin (ogen) degradation products [J]. *Blood*, 1990, 76(11): 2284-2289.
- [18] Demers M, Krause DS, Schatzberg D, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(32): 13076-13081.
- [19] Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(8): 1374-1383.
- [20] Rice GE, Bevilacqua MP. An inducible endothelial cell surface glycoprotein mediates melanoma adhesion[J]. *Science*, 1989, 246(4935): 1303-1306.
- [21] Giavazzi R, Foppolo M, Dossi R, et al. Rolling and adhesion of human tumor cells on vascular endothelium under physiological flow conditions[J]. *J Clin Invest*, 1993, 92(6): 3038-3044.
- [22] Zöller B, Ji J, Sundquist J, et al. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer; a nationwide follow-up study from Sweden [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(12): 1875-1883.
- [23] Ording AG, Horváth-Puhó E, Adelborg K, et al. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation; a Danish nationwide population-based cohort study[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(6): 1165-1172.
- [24] Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(16): e008987 [2020-01-06]. https://www.researchgate.net/publication/327417594_Efficacy_and_Safety_of_Edoxaban_in_Patients_With_Active_Malignancy_and_Atrial_Fibrillation_Analysis_of_the_ENGAGE_AF-TIMI_48_Trial.
- [25] Pardo Sanz A, Rincón LM, Guedes Ramallo P, et al. Current status of anticoagulation in patients with breast cancer and atrial fibrillation[J]. *Breast*, 2019, 46: 163-169.
- [26] Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management (review) [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(3): 779-796.
- [27] Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer[J]. *Semin Neurol*, 2004, 24(4): 453-460.
- [28] Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2008, 300(19): 2277-2285.
- [29] Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab[J]. *J Nat Cancer Inst*, 2007, 99(16): 1232-1239.
- [30] Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients [J]. *Radiat Res*, 2010, 174(6): 865-869.
- [31] Velander AJ, DeAngelis LM, Navi BB. Intracranial hemorrhage in patients with cancer [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(4): 373-381.
- [32] Jung S, Moon KS, Jung TY, et al. Possible pathophysiological role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases (MMPs) in metastatic brain tumor-associated intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurooncol*, 2006, 76(3): 257-263.
- [33] Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial

- fibrillation; the Niigata preventive medicine study [J]. Am Heart J, 2009, 158(4): 629-636.
- [34] Lam AQ, Humphreys BD. Onco-nephrology: AKI in the cancer patient [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(10): 1692-1700.
- [35] Navi BB, Reichman JS, Berlin D, et al Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer [J]. Neurology, 2010, 74(6): 494-501.
- [36] Aspberg S, Yu L, Gigante B, et al Risk of ischemic stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation and cancer [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(3): 104560.
- [37] Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy [J]. Oncology (Williston Park), 2015, 29(4): 282-294.
- [38] Levi M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation [J]. Thromb Res, 2016, 140 (Suppl 1): 66-70.
- [39] Fugate JE, Lyons JL, Thakur KT, et al Infectious causes of stroke [J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(9): 869-880.
- [40] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. Eur Heart J, 2018, 39(16): 1330-1393.
- [41] Martín-Pérez M, Gaist D, de Abajo FJ, et al Predictors of over-anticoagulation in warfarin users in the UK general population; a nested case-control study in a primary health care database [J]. Thromb Haemost, 2019, 119(1): 66-76.
- [42] Murthy SB, Moradiya Y, Shah S, et al In-hospital outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with primary brain tumors [J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(3): 474-478.
- [43] Murthy SB, Karanth S, Shah S, et al Thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with cancer: a population study [J]. Stroke, 2013, 44(12): 3573-3576.
- [44] Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(10): 602-606.
- [45] Undas A, Drabik L. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in cancer patients with atrial fibrillation [J]. Anatol J Cardiol, 2020, 23(1): 10-18.
- [46] Fovel LM, Seabury RW, Miller CD, et al Safety and efficacy of direct oral anticoagulant therapy in patients with cancer [J/OL]. J Pharm Pract, (2019-12-31) [2020-01-06]. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=\(Fovel%5BAuthor%5D\)%20AND%20\(Safety%5BTitle%5D\)%20AND%20efficacy%20of%20direct%20oral%20anticoagulant%20therapy%20in%20patients%20with%20cancer%5BTitle%5D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=(Fovel%5BAuthor%5D)%20AND%20(Safety%5BTitle%5D)%20AND%20efficacy%20of%20direct%20oral%20anticoagulant%20therapy%20in%20patients%20with%20cancer%5BTitle%5D).
- [47] Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer; observations from ROCKET AF [J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2019, 5(2): 145-152.
- [48] Wu VCC, Wang CL, Huang YT, et al Novel oral anticoagulant versus warfarin in cancer patients with atrial fibrillation; an 8-year population-based cohort study [J]. J Cancer, 2020, 11(1): 92-99.
- [49] Kim K, Lee YJ, Kim TH, et al Effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with newly diagnosed cancer [J]. Korean Circ J, 2018, 48(5): 406-417.
- [50] Melloni C, Dunning A, Granger CB, et al Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer; insights from the ARISTOTLE trial [J]. Am J Med, 2017, 130(12): 1440-1448.

(收稿日期: 2020-01-10)

(本文编辑: 时秋宽)

(上接第 209 页)

- [4] Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, et al. Effect of CYP3A5 *3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus; a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Pharmacogenomics J, 2015, 15(1): 38-48.
- [5] Buendia JA, Bramuglia G, Staatz CE. Effects of combinational CYP3A5 6986A > G polymorphism in graft liver and native intestine on the pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients; a meta-analysis [J]. Ther Drug Monit, 2014, 36(4): 442-447.
- [6] Velicković-Radovanović R, Mikov M, Paunović G, et al Gender differences in pharmacokinetics of tacrolimus and their clinical significance in kidney transplant recipients [J]. Gend Med, 2011, 8(1): 23-31.
- [7] Rančić N, Dragojević-Simić V, Vavić N, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication [J]. Vojnosanit Pregl, 2015, 72(9): 813-822.
- [8] 何霞, 董荣生, 肖开春, 等. 他克莫司血药浓度影响因素的研究进展 [J]. 中国药业, 2011, 20(11): 80-82.
- [9] 陈嶝, 侯世芳, 赵明, 等. 重症肌无力患者他克莫司血药浓度监测与影响因素分析 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(4): 295-299.
- [10] Chen YS, Liu ZQ, Chen R, et al. Population pharmacokinetic analysis of tacrolimus in Chinese myasthenia gravis patients [J]. Acta Pharmacol Sin 2017, 38(8): 1195-1204.

(收稿日期: 2019-09-20)

(本文编辑: 时秋宽)