

外周动脉疾病抗栓药物治疗——2017 欧洲 外周动脉疾病诊治指南解读

戴婷婷¹, 王伟², 尹桃¹, 黄建华², 胡林¹, 李逃明¹ (1. 中南大学湘雅医院 药学部, 长沙 410008; 2. 中南大学湘雅医院 血管外科, 长沙 410008)

【摘要】 欧洲心脏病学会(ESC)与欧洲血管外科学会于2017年发布了新版的《ESC外周动脉疾病诊治指南》。与2011版指南相比,更新了14条推荐建议,新增了16条推荐建议。其中对于外周动脉疾病的抗栓治疗,亦给出了详细的推荐意见以及循证医学证据。本文根据指南更新的循证医学证据,结合临床实际问题,重点对指南给出外周动脉疾病抗栓药物治疗推荐意见进行解读,以期医务工作者能更好的理解和遵循指南。

【关键词】 外周动脉疾病;抗栓药物治疗;指南解读

2017年8月,欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)发布了2017版《ESC外周动脉疾病诊治指南》,该指南由ESC与欧洲血管外科学会(European Society for Vascular Surgery, ESVS)共同制定,发表在*European Heart Journal*上^[1]。该指南所指的外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)是指除冠状动脉之外的主动脉及其分支动脉的狭窄、闭塞或瘤样扩张疾病,包括颅外段颈动脉、肠系膜动脉、肾动脉、上下肢动脉粥样硬化性疾病。本文根据指南更新的循证医学证据,结合临床实际问题,重点对指南给出的PAD抗栓药物治疗推荐意见进行解读,以期医务工作者能更好地理解并遵循指南。

1 2017版指南证据级别、推荐等级分类及主要更新点

依据循证医学的原则,新指南将推荐等级分为4级(级:推荐; a级:应该被考虑; b级:可以被考虑; 级:不推荐),将证据级别分为3级(A级证据:数据从多个随机对照研究或Meta分析中得到; B级证据:数据从单个随机对照研究或大规模非随机研究中得到; C级证据:专家共识或经注册的小研究、回顾性研究)。

与2011版相比^[2],2017版指南更新了14条推荐建议,新增了16条推荐建议。与抗栓治疗相关的主要更新点如下:①对于所有合并其他需要抗凝治疗疾病(如房颤)的稳定性PAD患者,新指南推荐单独抗凝治疗(a, B级); ②对于下肢动脉疾病

(lower extremity artery disease, LEAD)合并房颤的患者,如果CHA₂DS₂-VASc评分 ≥ 2 分,新指南推荐抗凝治疗(, A级); ③对于需要进行抗血小板治疗的LEAD患者,可优先考虑氯吡格雷,而非阿司匹林(b, B级); ④新指南不推荐对孤立性无症状性LEAD患者进行常规抗血小板治疗(, A级)。

2 颈动脉疾病的抗栓治疗

2.1 颈动脉疾病何时选择单药抗血小板治疗(single anti-platelet therapy, SAPT)

对于所有症状性颈动脉狭窄患者,指南强烈推荐进行长期SAPT(阿司匹林或氯吡格雷; , A级)^[3,4]。对于出血风险低的颈动脉狭窄程度 $>50\%$ 的无症状患者,亦推荐长期单SAPT(通常是低剂量的阿司匹林; a, C级)。虽然长期给予小剂量的阿司匹林是否可以降低无症状颈动脉狭窄患者卒中的发生率并没有被随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)证实,但是鉴于这些患者发生心肌梗死的风险是其他患者的2倍^[5],SAPT可以降低卒中和其他心血管事件的风险^[3],因此对于这类患者仍然推荐长期SAPT。如果患者对阿司匹林不耐受,可以选择氯吡格雷(75 mg/d)替代^[6]。

对于行颈动脉开放手术的患者,推荐SAPT(, A级)。2017年发表的一篇系统综述和Meta分析结果表明,对于行颈动脉内膜切除术(carotid endarterectomy, CEA)的患者如果选择双联抗血小板治疗(dual anti-platelet therapy, DAPT),弊大于利^[7];该Meta分析共纳入33个RCT和7个观察性研究,共报告了36881例行CEA和150例行颈动脉支架植入术(carotid artery stenting, CAS)患者,结果表明在行

CEA患者中使用DAPT的患者与使用SAPT的患者在卒中、短暂性脑缺血发作和死亡事件没有差异,而却有更高的大出血和颈部血肿的风险;此外,DAPT组心肌梗死的发生率比SAPT组更高^[7],因此对于行CEA患者,指南推荐长期SAPT(,A级)。

2.2 颈动脉疾病何时选择DAPT 对于24小时内的轻度缺血性卒中(小卒中)或短暂性脑缺血发作的患者,指南推荐DAPT可以被考虑,并可在保守治疗的患者中持续1个月(b,B级)。在一项氯吡格雷和阿司匹林减少有症状颈动脉狭窄栓子试验(CARESS)的临床研究中,共招募108例患者,治疗7天后,DAPT与阿司匹林单药相比,静息脑微血栓减少37%,且没有观察到危及生命的颅内出血或大出血^[8]。这提示DAPT可以在轻度缺血性卒中(小卒中)或短暂性脑缺血发作的24小时内被考虑,并可在保守治疗的患者中持续1个月。

对于CAS术后患者,推荐阿司匹林联合氯吡格雷DAPT至少一个月(,B级)(图1)。在两个小样本量的比较阿司匹林与DAPT治疗CAS的RCT中,阿司匹林单药治疗组支架内血栓形成和神经系统不良事件发生率高,这也导致阿司匹林单药治疗组在试验进行的第30天时提前终止研究^[9, 10],整个试验被迫提前终止,因此目前对于DAPT治疗CAS术后患者的最佳持续时间是不明确的。虽然近期有研究表明CAS术后患者在扩散加权磁共振成像检查中显示的脑损伤问题可能需要DAPT疗程超过术后第1个月^[11],然而由于DAPT潜在的出血风险,包括血运重建后再灌注损伤导致患者近期卒中和颅内出血的风险增加,因此指南仅推荐对于近期心肌梗死(<12个月)和低出血风险的患者,DAPT可考虑延长超过CAS术后1个月。

3 LEAD的抗栓治疗

3.1 LEAD何时选择SAPT 对于有症状的LEAD患者,推荐长期SAPT(阿司匹林或氯吡格雷; ,A级)(图2)。一篇Meta分析结果表明,在6200例间歇性跛行患者中,阿司匹林显著降低主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE;包括心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中)^[3]。因此,对于症状性LEAD患者,推荐长期SAPT

(,A级)。

对于所有进行血运重建的LEAD患者,指南推荐长期SAPT(,A级)。在2015年的一项Meta分析(5683例)显示,阿司匹林与安慰剂相比,移植通畅率显著改善且出血率相似^[12],因此对于所有进行血运重建的LEAD患者推荐长期SAPT(,A级)。

对于需要进行抗血小板治疗的LEAD患者,可优先考虑氯吡格雷,而不是阿司匹林(b,B级)。CAPRIE(氯吡格雷与阿司匹林治疗有缺血事件风险患者)试验结果表明,氯吡格雷治疗3年后在LEAD亚组患者中心血管事件死亡率和MACE显著降低,优于阿司匹林,并且在LEAD患者中糖尿病亚组具有类似的益处^[6]。此外,2016年美国心脏病协会公布了症状性PAD患者应用替格瑞洛或氯吡格雷单药治疗对比研究(13885例患者)的试验结果,表明替格瑞洛在减少心血管事件方面并不优于氯吡格雷,两组患者主要出血事件发生率相似,同时由于发生呼吸困难和出血事件,替格瑞洛组提前终止研究的比例高于氯吡格雷组(30.1% vs 25.9%,

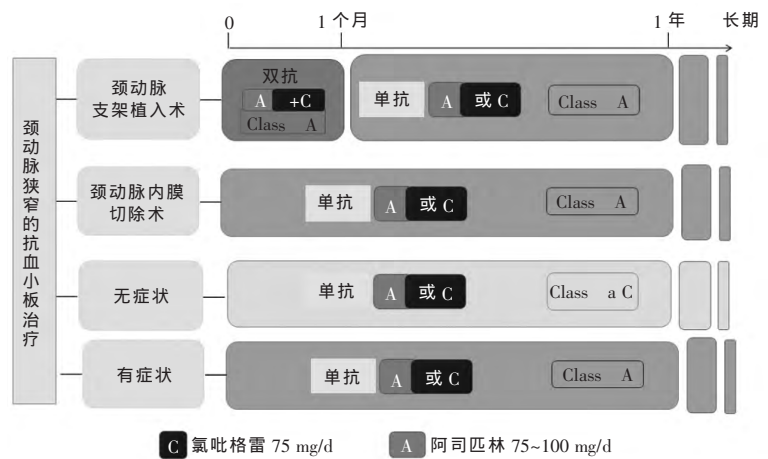


图1 颈动脉疾病的抗血小板治疗

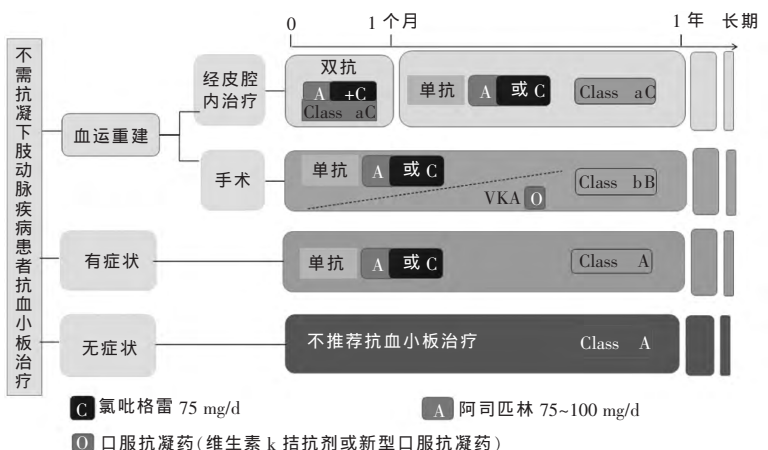


图2 不需要抗凝治疗的下肢动脉疾病患者的抗血小板治疗

$P < 0.001$)^[13]。因此,对于需要进行 SAPT 的 LEAD 患者,指南推荐可优先考虑氯吡格雷,而不是阿司匹林(Ⅱb, B 级)。基于 EUCLID 的试验结果,指南也没有推荐使用替格瑞洛。

对于不合并其他心血管疾病的无症状 LEAD 患者,不推荐常规抗血小板治疗(Ⅲ, A 级)。这是基于两项分别在普通人群(踝肱指数 < 0.95)^[14]和糖尿病患者(踝肱指数 < 1.0)^[15]中开展的临床试验结果,这两项研究都表明无症状 LEAD 患者并未从服用阿司匹林中获益。

3.2 LEAD 何时选择 DAPT 迄今为止,证明 DAPT(包括氯吡格雷+阿司匹林或沃拉帕沙+阿司匹林)优于单用阿司匹林以降低症状性 LEAD 患者心血管事件的优势数据缺乏^[16]。因为在 CHARISMA(阿司匹林单抗对比氯吡格雷加阿司匹林双抗预防动脉粥样硬化事件)的 RCT 中,入组的 LEAD 患者亚组 DAPT 带来的心肌梗死降低,却以增加严重、致命或中度出血为代价^[15]。在 TRA2P 试验有症状的 LEAD 患者中,由默沙东公司研发的抗血小板聚集药沃拉帕沙与安慰剂加阿司匹林和/或噻吩并吡啶相比可以减少急性肢体缺血和外周血运重建风险,但是并没有减少 MACE 的风险,而且增加中度出血风险。因此,对于单纯症状性 LEAD 患者不推荐 DAPT。

3.3 下肢旁路移植术后抗血栓治疗 对于腹股沟旁路移植术后的患者,指南推荐 SAPT(Ⅲ, A 级)。2015 年一项关于预防外周动脉旁路移植术后血栓形成抗血小板药物治疗的 Meta 分析中,阿司匹林(有或没有双嘧达莫)与安慰剂相比,移植通畅率显著改善且出血率相似^[17]。因此对于腹股沟旁路移植术后的患者推荐使用 SAPT 预防血栓形成。

对于膝关节以下的假体移植术后患者,推荐 DAPT(阿司匹林加氯吡格雷)(Ⅱb, B 级),但对于膝关节以下的自体静脉移植患者不推荐 DAPT 而推荐选择 SAPT(Ⅲ, B 级)。这是因为在 851 例膝关节旁路移植术患者入选的氯吡格雷和阿司匹林用于外周动脉旁路手术随机对照试验(CASPAR)的两个亚组分析中,对于膝关节以下假体移植这一亚组的患者,阿司匹林加氯吡格雷(DAPT 组)对比阿司匹林加安慰剂(SAPT 组)显著降低了主要疗效终点事件(包括旁路移植物的闭塞、在指标旁路移植或对吻合区域的任何手术或血管内血运重建程序、受影响肢体踝关节截肢或死亡)的发生 $[HR = 0.65, 95\%CI(0.45 \sim 0.95)]$ ^[18];但是在膝关节以下自体静脉移植亚组分析中,主要疗效终点事件发生率

差异无统计学意义 $[HR = 1.25, 95\%CI(0.94 \sim 1.67)]$ 。虽然该研究中,DAPT 组总体出血事件更多 $[HR = 2.65, 95\%CI(1.69 \sim 4.15)]$,但严重或致命性出血事件差异无统计学意义^[18]。因此,对于膝关节以下的假体移植术的患者推荐 DAPT,而对于膝关节以下的自体静脉移植患者推荐 SAPT(Ⅲ, B 级)。

对于自体静脉移植的 LEAD 患者,指南推荐可以考虑使用维生素 K 拮抗剂华法林(Ⅱb, B 级)。这是因为在 BOA(旁路移植术后口服抗凝药或阿司匹林)试验 2 年的随访研究中,华法林抗凝治疗组[目标国际标准化比值(international normalized ratio, INR)为 3.0~4.5]和阿司匹林(80 mg/d)组相比,在自体静脉移植患者中华法林对患者更有益,静脉旁路阻塞明显减少,而阿司匹林对非静脉移植术有较好的疗效。在该研究中华法林组出血事件的发生率高于阿司匹林组,推测是由于研究中华法林目标 INR 较高(3.0~4.5)所致^[19]。因此,对于自体静脉移植的 LEAD 患者,可以考虑使用华法林。

3.4 血管腔内治疗后抗血栓药物治疗 对于血管腔内治疗后的 LEAD 患者,无论支架类型(裸金属支架或药物洗脱支架)如何,均推荐 DAPT 在干预后维持治疗至少 1 个月(Ⅱa, C 级)。由于没有循证医学证据的支持,因此指南没有指出 DAPT 具体应持续多久。在 Zilver PTX 紫杉醇药物洗脱支架与裸金属支架 5 年的随机对照试验研究中,DAPT 的持续使用时间为 2 个月^[20];此外,在 IN.PACT SFA 试验中,一半患者都持续使用了 1 年的 DAPT 药物^[21]。因此,推荐对于血管腔内治疗后的 LEAD 患者术后 DAPT 至少 1 个月(图 2)。

3.5 LEAD 合并冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的抗栓治疗 对于 CAD 患者,无论临床表现如何,合并 LEAD 均会使其预后更差且对抗血小板治疗方案的持续时间和类型都有直接的影响,尤其是当患者之前有过冠状动脉支架植入术或急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的病史。

对于近 3 年有过心肌梗死病史的 LEAD 患者中可考虑在低剂量阿司匹林的基础上加上替格瑞洛长期 DAPT(Ⅱb, A 级)。这是因为在 PEGASUS-TIMI(替格瑞洛加阿司匹林对比安慰剂加阿司匹林预防心肌梗死患者心血管事件)试验中^[22],对 1~3 年内有过心肌梗死的 LEAD 患者,替格瑞洛加阿司匹林组与安慰剂加阿司匹林组相比,显著降低了主要不良后果(急性肢体缺血和周围血运重建)

的风险[HR=0.65, 95%CI(0.44~0.95)];此外,在合并心肌梗死的 LEAD 患者中,替格瑞洛组显示出最大的获益,MACE 的绝对风险降低为 4.1%(需要治疗的次数=25次)^[23]。因此,对于 1~3 年内有过心肌梗死的 LEAD 患者,推荐替格瑞洛加阿司匹林长期 DAPT。

对于合并 CAD 的 LEAD 患者是否需要延长 DAPT 的时间,由于目前没有足够的循证证据支持,故仍然存在争论^[24]。指南仅明确提出对于腹股沟经皮血运重建的 LEAD 患者,当存在 ACS 和/或经皮冠状动脉介入治疗的病史(<1 年)时,DAPT 可能需要延长超过 1 个月,并且应根据患者的临床状况对 DAPT 进行年度重新评估(b, C 级)。

4 口服抗凝药物在 PAD 中的价值

PAD 和房颤常合并存在,LEAD 住院患者房颤患病率为 13%^[25],约 10%的房颤患者合并 LEAD^[26],且 LEAD 作为血管病变的危险因素在非瓣膜性房颤患者发生卒中风险评估 CHA2DS2-VASC 评分中占 1 分。与未合并房颤的 PAD 患者相比,合并房颤的 PAD 患者的心血管事件和全因死亡风险更高^[26]。因此,对于部分 PAD 患者抗凝治疗是非常有必要的。

4.1 需要口服抗凝药物治疗的 PAD 患者类型 当 PAD 患者合并房颤患者且 CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 2 分、机械心脏瓣膜、近期或复发性深静脉血栓形成或肺栓塞时,应该使用口服抗凝药物(a, A 级)^[27, 28]。对于使用华法林的患者,除了二尖瓣机械假体瓣膜术后患者外,指南推荐其余患者的目标 INR 为 2.0~2.5。对于使用非维生素 K 口服抗凝剂治疗的患者,与抗血小板药物联合应用时应该使用卒中预防批准研究的最低剂量(b, A 级)^[27, 29]。

4.2 需要口服抗凝药物治疗的 PAD 抗栓治疗方案 新指南推荐在需要口服抗凝药物治疗 PAD 患者中,存在口服抗凝药物适应证(如房颤、机械心脏瓣膜)应考虑使用单药治疗(a, B 级),并应仔细监测口服抗凝药物的剂量强度。对于经皮腔内介入治疗患者,如果出血风险小于支架/移植物闭塞风险,血管内血运重建术后应考虑使用阿司匹林或氯吡格雷联合口服抗凝药物治疗至少 1 个月(a, C 级);如果出血风险高于支架/移植物闭塞风险,血运重建术后考虑口服抗凝药物单药治疗(a, C 级)。对于高度缺血性风险患者或具有明确长期

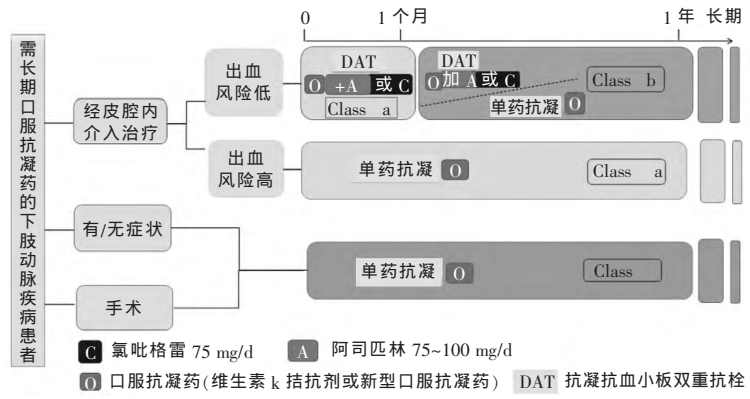


图 3 需要长期口服抗凝药物的下肢动脉疾病患者

SAPT 适应证的患者,口服抗凝药物联合 SAPT 治疗疗程应该超过 1 个月(b, C 级)。除膝关节以下支架植入和血栓风险非常高的复杂病变患者,一般不推荐三联抗血栓治疗(如阿司匹林+氯吡格雷+抗凝药物)。需要长期口服抗凝药物治疗的 LEAD 患者的抗栓治疗方案见图 3。

5 总结及展望

2017 版指南更新之处较多,在抗栓药物治疗方面体现非常明显。新指南首次将抗栓药物以独立的章节呈现,并对每个部位 PAD 的抗血小板及抗凝治疗均进行了推荐。此外,还列出了新章节对 PAD 患者常合并的其他心脏病,如心衰、房颤及瓣膜病等的管理方法进行了介绍,但是这部分推荐主要基于专家共识意见而无过多相关的特异性证据。另外,对于合并 LEAD 的冠心病患者是否需要延长 DAPT 的时间,目前并没有足够多的循证证据支持,故临床需要开展更多的临床研究来提供药物治疗的依据。

参考文献

- [1] Authors/Task Force Members, Aboyans V, Ricco JB, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2017, S1078-5884: 30454-30459.
- [2] European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2011, 32: 2851-2906.
- [3] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high

- risk patients[J]. *BMJ*, 2002, 324:71-86.
- [4] Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1238-1251.
- [5] Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, et al. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2008, 371: 1587-1594.
- [6] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)[J]. *Lancet*, 1996, 348: 1329-1339.
- [7] Barkat M, Hajibandeh S, Hajibandeh S, et al. Systematic review and meta-analysis of dual versus single antiplatelet therapy in carotid interventions[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, 53: 53-67.
- [8] Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial[J]. *Circulation*, 2005, 111: 2233-2240.
- [9] Dalainas I, Nano G, Bianchi P, et al. Dual antiplatelet regime versus acetyl-acetic acid for carotid artery stenting [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2006, 29: 519-521.
- [10] McKevitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, et al. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 29: 522-527.
- [11] Gensicke H, van der Worp HB, Nederkoorn PJ, et al. Ischemic brain lesions after carotid artery stenting increase future cerebrovascular risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 521-529.
- [12] Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD000535.
- [13] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 32-40.
- [14] Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2010, 303: 841-848.
- [15] Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49: 1358.
- [16] Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30: 192-201.
- [17] Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease[J]. *BMJ*, 2008, 337: a1840.
- [18] Belch JJ, Dormandy J, CASPAR Writing Committee, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial[J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52: 825-833.
- [19] Anand SS. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2000, 355: 346-351.
- [20] Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, et al. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial[J]. *Circulation*, 2016, 133: 1472-1483.
- [21] Laird JR, Schneider PA, Tepe G, et al. Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions: 24-month results of IN.PACT SFA [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2329-2338.
- [22] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 2719-2728.
- [23] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1791-1800.
- [24] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 2719-2728.
- [25] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study[J]. *JAMA*, 2001, 285: 2370-2375.
- [26] Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, et al. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010, 40: 9-16.
- [27] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2893-2962.
- [28] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 857-867.
- [29] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Europace*. 2015, 17: 1467-1507.

(收稿日期:2017-10-26)