

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)10-0118-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.10.026



# 利伐沙班致亚洲患者出血危险因素 Meta 分析

曹敬元, 张媛媛<sup>△</sup>, 王立丹, 王伟美, 平 泽

(河北省衡水市人民医院药学部, 河北 衡水 053000)

**摘要:**目的 探讨利伐沙班致亚洲患者出血的影响因素。方法 检索 PubMed、Medline、The Cochrane Library、中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库中利伐沙班致亚洲患者出血不良反应影响因素相关文献,检索时限为各数据库自建库起至2022年12月31日。采用 RevMan 5.4 统计学软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 12 篇文献,涉及 18 211 例患者。性别为男性[OR = 2.02, 95%CI(1.59, 2.57), P < 0.01],既往出血史[OR = 3.41, 95%CI(1.84, 6.35), P < 0.01],肌酐清除率(CCr) < 50 mL/min[OR = 2.29, 95%CI(1.77, 2.95), P < 0.01],使用双联抗血小板药物[阿司匹林 + 氯吡格雷; OR = 2.15, 95%CI(1.69, 2.74), P < 0.01],使用非甾体抗炎药[OR = 3.06, 95%CI(1.87, 45.00), P < 0.01],CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 > 4 分[OR = 1.65, 95%CI(1.29, 2.13), P < 0.01],凝血酶原时间(PT) > 13 s[OR = 3.01, 95%CI(1.82, 4.99), P < 0.01],以及利伐沙班日剂量 ≥ 20 mg[OR = 2.59, 95%CI(1.82, 3.70), P < 0.01]是利伐沙班致亚洲患者出血不良反应的危险因素(P < 0.01)。结论 临床医护人员应关注有既往出血史、PT > 13 s、CCr < 50 mL/min、使用双联抗血小板药物、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 > 4 分的男性患者,并尽量小剂量(< 20 mg)用药,警惕大出血的发生。

**关键词:**利伐沙班;亚洲患者;出血;药品不良反应;危险因素;Meta 分析

## Risk Factors of Bleeding Induced by Rivaroxaban in Asian Patients: A Meta - Analysis

CAO Jingyuan, ZHANG Yuanyuan, WANG Lidan, WANG Weimei, PING Ze

(Department of Pharmacy, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China 053000)

**Abstract: Objective** To investigate the influencing factors of bleeding induced by rivaroxaban in Asian patients. **Methods** The studies related to the influencing factors of bleeding induced by rivaroxaban in Asian patients in the PubMed, Medline, The Cochrane Library, CNKI, VIP, WanFang and CBM from the inception of each database to December 31, 2022 were searched. The RevMan 5.4 statistical software was used for Meta - analysis. **Results** A total of 12 studies were included, involving 18 211 patients. Male [OR = 2.02, 95%CI (1.59, 2.57), P < 0.01], history of bleeding [OR = 3.41, 95%CI (1.84, 6.35), P < 0.01], creatinine clearance rate (CCr) < 50 mL / min [OR = 2.29, 95%CI (1.77, 2.95), P < 0.01], use of dual antiplatelet drugs [aspirin + clopidogrel; OR = 2.15, 95%CI (1.69, 2.74), P < 0.01], use of nonsteroidal anti - inflammatory drugs [OR = 3.06, 95%CI (1.87, 45.00), P < 0.01], CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VASc score > four points [OR = 1.65, 95%CI (1.29, 2.13), P < 0.01], prothrombin time (PT) > 13 s [OR = 3.01, 95%CI (1.82, 4.99), P < 0.01], and daily dose of rivaroxaban ≥ 20 mg [OR = 2.59, 95%CI (1.82, 3.70), P < 0.01] were the risk factors of bleeding induced by rivaroxaban in Asian patients (P < 0.01). **Conclusion** Clinical medical staff should pay attention to the male patients with a history of bleeding, PT > 13 s, CCr < 50 mL / min, use of dual antiplatelet drugs, and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VASc score > four points, give drugs at a small dose (< 20 mg) as much as possible, and be alert to the occurrence of haemorrhages.

**Key words:** rivaroxaban; Asian patient; bleeding; adverse drug reaction; risk factor; Meta - analysis

利伐沙班为新型口服抗凝药,起效快,无须频繁监测国际标准化比值、不受食物影响,与其他药物相互作用小<sup>[1]</sup>,近年来常用于治疗非瓣膜性房颤。随着临床用量的增加,其药品不良反应(ADR)也逐渐增多,尤以出血常见<sup>[2]</sup>。国外文献报道,利伐沙班引起的出血发生率约为 17.7%,其中大出血占 5%<sup>[3]</sup>;日本的调查发现,利伐沙班致大出血发生率约为 1.2%,其中脑出血发生率约为 0.5%<sup>[4]</sup>。国内,北京市药品不良反应监测中心收集的 2011 年至 2021 年利伐沙班引起的不良反应报道中,出

血相关不良反应例次占 56.71%<sup>[5]</sup>。有研究显示,利伐沙班引发出血受药物遗传学及多种环境因素影响<sup>[6]</sup>。识别与出血反应相关高危因素并进行预防和早期干预,对于降低出血发生率和提高临床疗效十分重要。还有研究显示,亚洲和非亚洲患者使用小剂量(10 mg/d)利伐沙班时,预防中风和全身性栓塞的效果相似,但亚洲患者出血风险较高<sup>[7]</sup>。基于此,本研究中评价了近年来发表的独立研究,旨在筛选利伐沙班致出血的相关危险因素和关联强度,为早期预防和干预提供依据。现报道如下。

第一作者:曹敬元,女,大学本科,研究方向为医院合理用药,(电子信箱)caojingyuan618@126.com。

<sup>△</sup>通信作者:张媛媛,女,大学本科,副主任药师,研究方向为循证药学,(电子信箱)179627353@qq.com。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选用主题词和自由词相结合的方法检索PubMed、Medline、The Cochrane Library、中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库,各数据库检索时限均为自建库起至2022年12月31日。中文检索词包括“利伐沙班”“亚洲患者”“出血”“大出血”“风险因素”“病例对照研究”。英文检索词包括“Rivaroxaban”“Asian patients”“bleeding”“major bleeding”“risk factors”“Case-control study”。

### 1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:病例对照研究或队列研究,语种仅限中文和英文;研究对象为使用利伐沙班的亚洲患者,分为观察组(发生出血)和对照组(未发生出血);有出血影响因素的相对比值比(OR)及95%置信区间(CI),或可换算成OR值及95%CI的原始数据。

排除标准:综述、描述性分析、个案报道;重复发表;对比利伐沙班与其他抗凝药发生出血影响因素的差异性研究;基因学研究。

### 1.3 资料提取与文献质量评价

课题组研究者严格按照要求进行文献筛选和有效数据提取,提取内容包括文献基本信息(题目、第一作者、发表时间、发表期刊、国家),病例数、病例特征等,出血危险因素[共8条,分别为①男性;②既往出血史;③肌酐清除率(CCr) < 50 mL/min;④使用双联抗血小板药物;⑤使用非甾体抗炎药;⑥CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分 > 4分;⑦凝血酶原时间(PT) > 13 s;⑧利伐沙班日剂量 ≥ 20 mg。表1同],文献研究方法设计。应用纽卡斯尔-渥太华(NOS)量表<sup>[8]</sup>对纳入文献进行质量评价,满分为9分,7~9分、5~6分、0~4分分别为高质量、中等质量、低质量文献。

### 1.4 统计学处理

采用RevMan 5.4统计学软件进行Meta分析。首先进行异质性检验,如 $I^2 > 50\%$ 、 $P \leq 0.1$ ,说明存在异质性,则采用随机效应模型分析,通过敏感性分析和亚组分析探讨异质性来源;反之则采用固定效应模型分析。对纳入文献数 ≥ 10篇的危险因素采用倒漏斗图进行偏倚分析<sup>[9]</sup>。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初步检索到相关文献2189篇,其中,中文文献1163篇、英文文献1026篇。排除重复文献1326篇,剔除研究对象为非亚洲国家的患者348篇,再通过阅读全文剔除503篇,最终纳入12篇。其中中文文献7篇,英文文献5篇。

### 2.2 纳入文献基本信息与质量评价

纳入的12篇文献共涉及患者18211例,其中对照组17631例,观察组580例。文献基本信息及质量评价结果见表1。

表1 纳入文献的基本特征与质量评价

Tab. 1 Basic characteristics and quality evaluation of included studies

第一作者	发表时间	国家/地区	组别	例数	出血发生率(%)	危险因素	NOS评分
ABDULLAH <sup>[10]</sup>	2022年	马来西亚	对照组	144	20.00	③⑤⑧	8
			观察组	36			
CHAN <sup>[11]</sup>	2017年	中国台湾	对照组	3102	2.05	①⑤	8
			观察组	65			
HOU <sup>[12]</sup>	2020年	中国大陆	对照组	273	8.39	⑧	7
			观察组	25			
SUSUMU <sup>[13]</sup>	2020年	日本	对照组	6016	1.67	①③④⑥	8
			观察组	102			
ICHIRO <sup>[14]</sup>	2019年	日本	对照组	7055	1.20	②③④⑤	8
			观察组	86			
哈丽米乃·地力木拉提 <sup>[15]</sup>	2020年	中国大陆	对照组	110	16.67	①②⑧	6
			观察组	22			
智俊卿 <sup>[16]</sup>	2021年	中国大陆	对照组	72	20.88	②⑥	7
			观察组	19			
梁婷 <sup>[17]</sup>	2021年	中国大陆	对照组	91	48.30	①③④⑤⑦	7
			观察组	85			
章袁 <sup>[18]</sup>	2022年	中国大陆	对照组	143	16.37	①③⑥⑧	8
			观察组	28			
苏斌 <sup>[19]</sup>	2021年	中国大陆	对照组	131	13.82	①②③④	8
			观察组	21			
赵家秀 <sup>[20]</sup>	2021年	中国大陆	对照组	316	17.71	②③④	8
			观察组	68			
邹辉 <sup>[21]</sup>	2020年	中国大陆	对照组	178	11.44	④⑦	7
			观察组	23			

### 2.3 Meta分析结果

性别(男性):6篇文献<sup>[11,13,15,17-19]</sup>报道。各研究间无统计学异质性( $P = 0.16, I^2 = 36\%$ ),采用固定效应模型分析。结果显示,性别为男性是利伐沙班致出血的危险因素[OR = 2.02, 95%CI(1.59, 2.57),  $P < 0.01$ ]。详见图1。

既往出血史:5篇文献<sup>[14-16,19-20]</sup>报道。各研究间有统计学异质性( $P = 0.08, I^2 = 53\%$ ),采用随机效应模型分析。结果显示,既往出血史是利伐沙班致出血的危险因素[OR = 3.41, 95%CI(1.84, 6.35),  $P < 0.01$ ]。详见图2。敏感性分析,排除ICHIRO等<sup>[14]</sup>的研究后,其他3篇文献间无统计学异质性( $P = 0.26, I^2 = 26\%$ ),选用固定效应模型重新进行Meta分析,结果显示,既往出血史是利伐沙班致出血反应的危险因素[OR = 3.93, 95%CI(2.33, 6.61),  $P < 0.01$ ]。

CCr(< 50 mL/min):7篇文献<sup>[10,13-14,17-20]</sup>报道。各研究

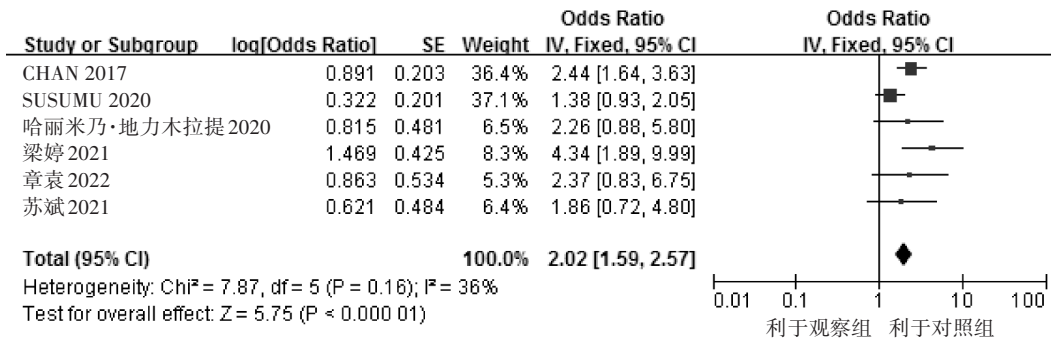


图1 性别对利伐沙班致出血影响的Meta分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta - analysis: effects of gender on the rivaroxaban - induced bleeding

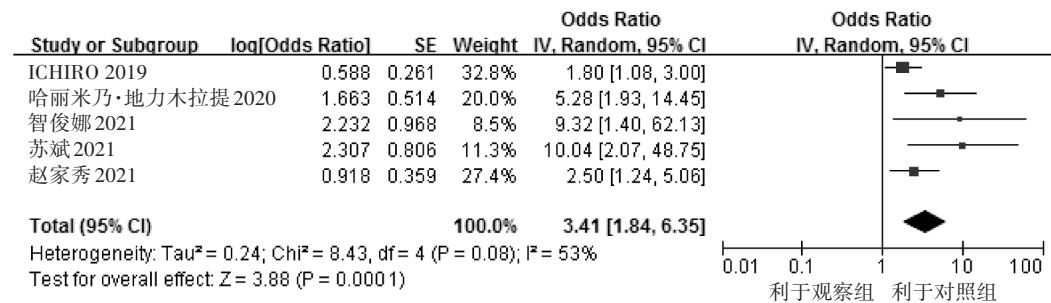


图2 既往出血史对利伐沙班致出血影响的Meta分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta - analysis: effects of history of bleeding on the rivaroxaban - induced bleeding

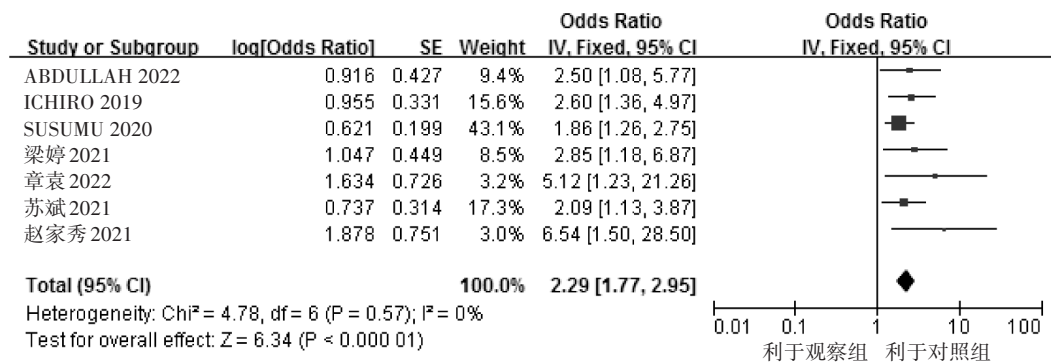


图3 肌酐清除率 (< 50 mL / min)对利伐沙班致出血影响的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta - analysis: effects of CCr (< 50 mL / min) on the rivaroxaban - induced bleeding

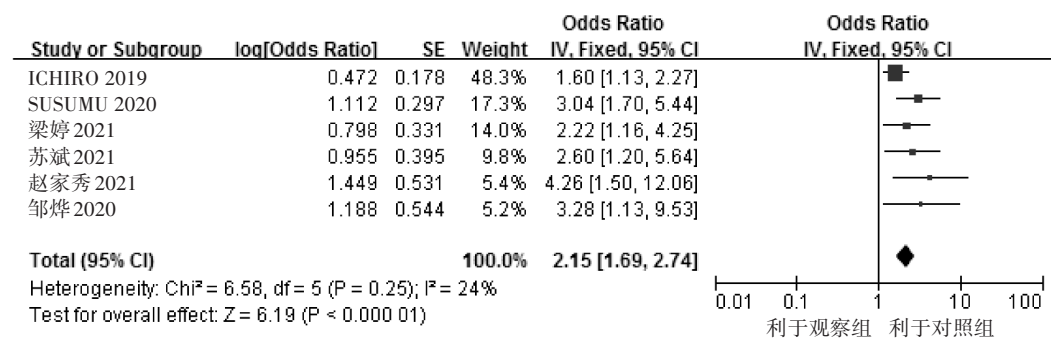


图4 使用双联抗血小板药物对利伐沙班致出血影响的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta - analysis: effects of dual antiplatelet drugs on the rivaroxaban - induced bleeding

间无统计学异质性( $P = 0.57, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型分析。结果显示,CCr < 50 mL/min是利伐沙班致出血的危险因素[OR = 2.29, 95%CI(1.77, 2.95),  $P < 0.01$ ]。详见图3。

使用双联抗血小板药物:6篇文献<sup>[13-14,17,19-21]</sup>报

道。各研究间无统计学异质性( $P = 0.25, I^2 = 24%$ ),采用固定效应模型分析。结果显示,使用双联抗血小板药物是利伐沙班致出血的危险因素[OR = 2.15, 95%CI(1.69, 2.74),  $P < 0.01$ ]。详见图4。

使用非甾体抗炎药:4篇文献<sup>[10-11,14,17]</sup>报道。各研究间有统计学异质性( $P = 0.05, I^2 = 61\%$ ),采用随机效应模型分析。结果显示,使用非甾体抗炎药是利伐沙班致出血的危险因素[ $OR = 2.27, 95\%CI(1.12, 4.60)$ ,  $P = 0.02$ ]。详见图5。敏感性分析,排除ICHIRO等<sup>[14]</sup>的研究后,其他3篇文献间无统计学异质性( $P = 0.36, I^2 = 2\%$ ),选用固定效应模型重新进行Meta分析。结果显示,使用非甾体抗炎药是利伐沙班致出血的危险因素[ $OR = 3.06, 95\%CI(1.87, 45.00)$ ,  $P < 0.01$ ]。

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VASc评分(>4分):3篇文献<sup>[13,16,18]</sup>报道。各研究间无统计学异质性( $P = 0.34, I^2 = 6\%$ ),采用

固定效应模型分析。结果显示,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VASc评分>4分是利伐沙班致出血的危险因素[ $OR = 1.65, 95\%CI(1.29, 2.13)$ ,  $P < 0.01$ ]。详见图6。

PT(>13s):2篇文献<sup>[17,21]</sup>报道。各研究间无统计学异质性( $P = 0.94, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型分析。结果显示,PT > 13s是利伐沙班致出血的危险因素[ $OR = 3.01, 95\%CI(1.82, 4.99)$ ,  $P < 0.01$ ]。详见图7。

利伐沙班日剂量:4篇文献<sup>[10,12,15,18]</sup>报道。各研究间无统计学异质性( $P = 0.69, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型分析。结果显示,日剂量≥20mg是利伐沙班致出血的危险因素[ $OR = 2.59, 95\%CI(1.82, 3.70)$ ,  $P < 0.01$ ]。详见图8。

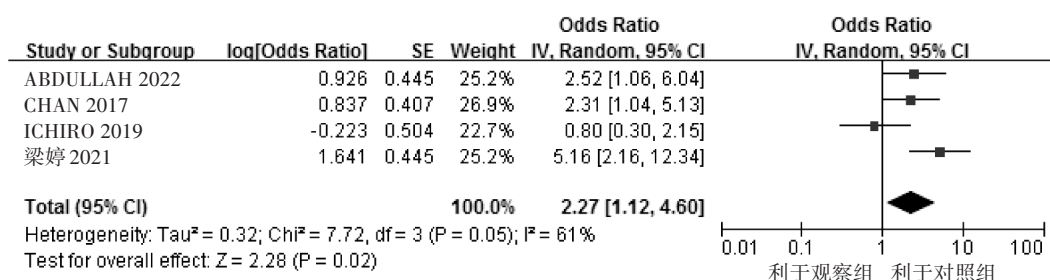


图5 使用非甾体抗炎药对利伐沙班致出血影响的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta - analysis: effects of nonsteroidal anti - inflammatory drugs on the rivaroxaban - induced bleeding

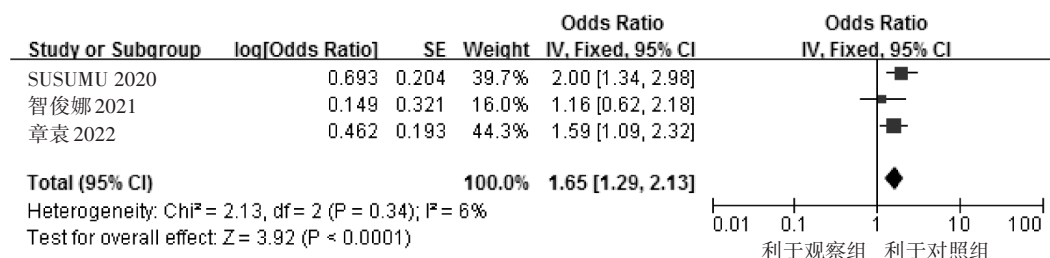


图6 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VASc评分(>4分)对利伐沙班致出血影响的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta - analysis: effects of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> - VASc score (> four points) on the rivaroxaban - induced bleeding

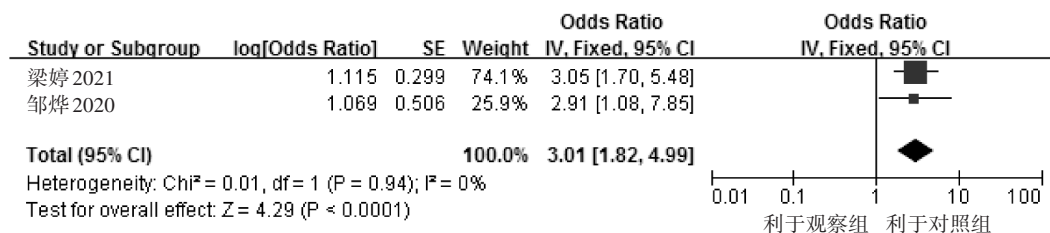


图7 PT(>13s)对利伐沙班致出血影响的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta - analysis: effects of PT (> 13 s) on the rivaroxaban - induced bleeding

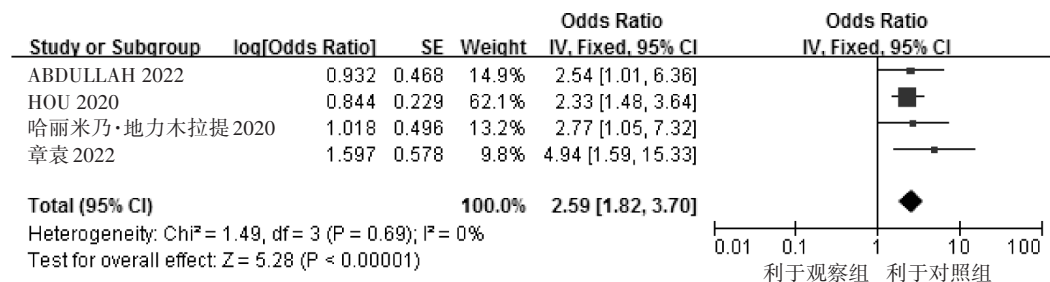


图8 日剂量(≥20mg)对利伐沙班致出血影响的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta - analysis: effects of daily dose (≥ 20 mg) on the rivaroxaban - induced bleeding

## 2.4 敏感性分析

对筛选出的8种危险因素分别采用固定效应模型和随机效应模型进行Meta分析,结果各危险因素Meta分析结果的OR值及95%CI基本相同,说明本研究结果敏感性较好。详见表2。

表2 敏感性分析结果

Tab. 2 Results of the sensitivity analysis

危险因素	固定效应模型		随机效应模型	
	OR	95%CI	OR	95%CI
男性	2.02	(1.59, 2.57)	2.13	(1.52, 2.99)
既往出血史	2.64	(1.83, 3.60)	3.41	(1.84, 6.35)
CCr < 50 mL/min	2.29	(1.77, 2.95)	2.29	(1.77, 2.95)
使用双联抗血小板药物	2.15	(1.69, 2.74)	2.31	(1.71, 3.13)
使用非甾体抗炎药	2.35	(1.52, 3.64)	2.27	(1.12, 4.60)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分 > 4分	1.65	(1.29, 2.13)	1.65	(1.27, 2.14)
PT > 13 s	3.01	(1.82, 4.99)	3.01	(1.82, 4.99)
利伐沙班日剂量 ≥ 20 mg	2.59	(1.82, 3.70)	2.59	(1.82, 3.70)

## 2.5 偏倚性分析

因本研究纳入危险因素的文献少于10篇,故未进行发表偏倚分析。

## 3 讨论

本研究中筛选出的利伐沙班致亚洲患者出血的危险因素按OR值排序依次为既往出血史、PT > 13 s、日剂量 ≥ 20 mg、CCr < 50 mL/min、使用非甾体抗炎药、使用双联抗血小板药物、男性、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分 > 4分。而使用硝酸酯类药物<sup>[18]</sup>、使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)<sup>[16]</sup>、冠心病<sup>[21]</sup>、恶性肿瘤病史<sup>[16]</sup>等因素因仅有1篇文献报道,故未进行统计学分析。患者年龄 > 75岁、CCr < 50 mL/min和体质量 < 50 kg是利伐沙班致欧美患者发生任何出血事件的主要危险因素<sup>[22]</sup>。说明利伐沙班引发的出血的确存在种族差异。

本研究结果显示,各危险因素中既往出血史与利伐沙班致亚洲患者出血关联强度最大,提示用药前应详细询问患者既往出血史,包括牙龈出血、体表下出血、消化道出血、泌尿道出血等。国外研究显示,PT延长时间与体内利伐沙班血药浓度呈正相关<sup>[23]</sup>。目前,国内利伐沙班用药剂量分为小剂量(< 10 mg/d)、中剂量(10~15 mg/d)和大剂量(20 mg/d)3种<sup>[16]</sup>。欧美国家推荐肾功能正常和年龄 < 75岁患者用量为20 mg/d<sup>[24]</sup>。日本的研究显示,日本心房颤动(简称房颤)人群服用利伐沙班15 mg/d,相较于白种人群服用利伐沙班20 mg/d,药物最大血浆浓度(C<sub>max</sub>)及药-时曲线下面积(AUC)并无显著差异<sup>[25]</sup>。本研究结果显示,日剂量20 mg能显著增加亚洲患者的出血风险,建议临床首选

小剂量或中剂量用药,对于必须大剂量用药的患者,应提高预防发生出血风险的意识。利伐沙班主要经肝脏代谢,肾脏排泄。研究显示,轻度肾功能损害(CCr为50~90 mL/min)患者的AUC无明显变化,中度肾功能损害(CCr为30~49 mL/min)患者的AUC增加1.5倍,重度肾功能损害(CCr为15~29 mL/min)患者的AUC增加1.6倍<sup>[26]</sup>。中重度肾功能损伤患者的利伐沙班代谢减慢,造成体内蓄积而增加出血风险,随着肾功能恶化,患者的出血风险增加。非甾体抗炎药和双联抗血小板药物(阿司匹林和氯吡格雷)均能引起凝血功能异常导致出血,与利伐沙班联用可增加出血风险。

本研究结果显示,男性患者使用利伐沙班发生出血的风险是女性患者的2.02倍。张瑜等<sup>[27]</sup>的研究显示,男性患者利伐沙班清除率小于女性,造成药物在体内蓄积而增加出血风险。老年患者肝肾功能均不同程度下降,从而使药物体内代谢速率减慢而发生出血。高龄是利伐沙班相关性出血的高危因素,但研究中不同文献的年龄分段不完全相同,因此暂未对年龄因素进行相应Meta分析。但文献报道,75~85岁患者利伐沙班片剂单剂量为20 mg时血浆药物暴露量为20~44岁患者的1.82倍<sup>[28]</sup>。国外研究显示,年龄 > 75岁患者使用利伐沙班的出血及血栓不良事件发生率是年龄 ≤ 75岁患者的2倍<sup>[29]</sup>。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分是临床常用的评估非瓣膜性房颤患者发生血栓和出血风险的标准。WALTER等<sup>[29]</sup>发现在接受利伐沙班治疗的患者中CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分与大出血风险呈正相关。

本研究中评价了亚洲患者使用利伐沙班发生出血的危险因素,尽管较既往临床研究样本量明显增加,评价指标更全面,研究结果推荐等级更高,但也存在一定局限性,如个别评价指标由于纳入文献数量较少而无法进行Meta分析;非中文文献较少,个别文献质量不高。因此,本研究结论尚需进一步验证。

综上所述,利伐沙班作为新型抗凝药,具有起效快等优点,但其用药安全性仍不容忽视,特别是对其出血不良反应需高度重视。建议在用药前进行必要的筛查,对有既往出血史、PT > 13 s、CCr < 50 mL/min、联用阿司匹林和氯吡格雷(抗血小板药物)、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分 > 4分的男性患者谨慎选用,尽量小剂量(< 20 mg)用药。同时,做好出血不良反应的动态监测和防治措施,一旦发生出血倾向(不明原因的血红蛋白减少或血压下降)应立即停药,必要时可使用拮抗抗凝血因子Xa抑制剂(注射用重组人凝血因子VIIa)对症治疗,避免发生大出血。

## 参考文献

- [1] 杨秋香,谢玲,武华军,等. 利伐沙班用于超高龄非瓣膜性房颤患者的安全性评价[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(24): 2660 - 2664.
- [2] 孙雪,郭彩会,宋浩静,等. 利伐沙班致出血不良反应的国内外文献分析[J]. 中国新药杂志,2021,30(21):2003 - 2008.
- [3] MILLER CS, DORREEN A, MARTEL M, et al. Risk of gastrointestinal bleeding in patients taking non - vitamin K antagonist oral anticoagulants: a systematic review and meta analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2017,15(11):1674 - 1683.
- [4] NIESSNER A. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011,365(24):2333 - 2341.
- [5] 林京玉,张本静,付娜,等. 北京地区2011 - 2021年三种新型口服抗凝药不良反应数据分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2023,21(1):71 - 75.
- [6] ŠIMIČEVIĆ L, SLIŠKOVIĆ AM, KIRHMAJER MV, et al. Risk Factors for Rivaroxaban - Related Bleeding Events - Possible Role of Pharmacogenetics: Case Series [J]. Pharmacy Volume, 2023,11(1):29 - 32.
- [7] LIN YC, CHIEN SC, HSIEH YC, et al. Effectiveness and safety of standard - and low - dose rivaroxaban in Asians with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol,2018,72(5):477 - 485.
- [8] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle - Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta - analyses[J]. Eur J Epidemiol,2010,25(9):603 - 605.
- [9] 周星星,刘善善,周晓敏,等. 胃癌术后手术部位感染危险因素 Meta分析[J]. 中国感染控制杂志,2023,22(2):181 - 188.
- [10] ABDULLAH AS, TAN HP, MOHD SS. Bleeding and Thromboembolic Events in Patients with Non - Valvular Atrial Fibrillation Treated with Apixaban or Rivaroxaban [J]. Malaysian Journal of Medical Sciences,2022,29(2):164 - 172.
- [11] CHAN YH, YEH YH, TU HT, et al. Bleeding risk with dabigatran, rivaroxaban, warfarin, and antiplatelet agent in Asians with non - valvular atrial fibrillation [J]. Oncotarget, 2017,8(58):98898 - 98917.
- [12] HOU HM, LI A, ZHANG LP, et al. Analysis of Effectiveness, Safety, and Bleeding Related to Rivaroxaban in Elderly Patients[J]. Clin Appl Thromb Hemost,2020,28(2):1076 - 1081.
- [13] SUSUMU M, TAKANORI I, SATOSHI O, et al. Clinical risk factors of thromboembolic and major bleeding events for patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban in Japan [J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2020,29(4):1 - 9.
- [14] ICHIRO S, SHINICHIRO U, HIROTSUGU A, et al. Clinical risk factors of stroke and major bleeding in patients with non - valvular atrial fibrillation under rivaroxaban: the EXPAND Study sub - analysis [J]. Heart and Vessels,2019,34:1839 - 1851.
- [15] 哈丽米乃·地力木拉提. 利伐沙班在非瓣膜性房颤患者抗凝治疗中的安全性研究[D]. 石河子:石河子大学,2020.
- [16] 智俊娜,曲国红,谈震. 利伐沙班治疗91例75岁以上房颤发生出血19例之分析[J]. 安徽医药,2021,25(7): 1480 - 1484.
- [17] 梁婷,黄溯源,吴建博,等. 利伐沙班致出血风险因素分析及预测[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(3):277 - 282.
- [18] 章袁,黄维惠,卢轶,等. 利伐沙班在非瓣膜性房颤合并缺血性卒中患者中的疗效与安全性影响因素分析[J]. 中国新药与临床杂志,2022,41(5):291 - 297.
- [19] 苏斌,刘迎午,刘搏江,等. 老年非瓣膜性心房颤动患者利伐沙班抗凝的安全性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021,23(3):245 - 247.
- [20] 赵家秀,任杰峰,邹晓,等. 真实世界老年患者应用利伐沙班的安全性及出血相关危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2021,23(5):471 - 474.
- [21] 邹焯,陆文静,计秋漪,等. 非瓣膜性房颤患者应用利伐沙班出血危险因素分析[J]. 药物流行病学杂志,2020,29(5): 310 - 314.
- [22] IKEDA T, OGAWA S, KITAZONO TI, et al. Impact of three major risk factors on clinical outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban: Sub - analysis from the XAPASS study [J]. Journal of Arrhythmia, 2022,38(3):369 - 379.
- [23] KIM B, JANG S, LEE YJ, et al. Determination of the cut - off prothrombin time to estimate plasma rivaroxaban overdose status [J]. J Thromb Thrombolysis,2020,49(2):245 - 250.
- [24] PATEL MR, MAHAFFEY KW, GAGR J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. N Engl J Med,2011,365(10):883 - 891.
- [25] KANEKO M, TANIGAWA T, HASHIZUME K, et al. Confirmation of Model - based Dose Selection for a Japanese Phase III Study of Rivaroxaban in Non - valvular Atrial Fibrillation Patients [J]. Drug Metabolism & Pharmacokinetics, 2013,28(4):321 - 331.
- [26] KVASNICKA T, MALIKOVA I, ZENAHLIKOVA Z, et al. Rivaroxaban - metabolism, pharmacologic properties and drug interactions [J]. Curr Drug Metab,2017,18(7):636 - 642.
- [27] 张瑜,王鲁君,朱少静,等. 利伐沙班在老年非瓣膜性房颤患者体内的群体药动学 [J]. 中南药学,2022,20(12): 2910 - 2914.
- [28] 李亚梅,谢潘潘,张瑜,等. 基于生理药代动力学模型的老年人群利伐沙班临床剂量研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2022,42(23):2455 - 2461.
- [29] WALTER A, RENATO DL, MARK G, et al. Rivaroxaban for extended thromboprophylaxis in acutely ill medical patients 75 years of age or older [J]. J Thromb Haemost,2021,19(11): 2772 - 2780.

(收稿日期:2023 - 06 - 18;修回日期:2023 - 12 - 07)