NOACs用于非瓣膜性房颤患者左心耳封堵术后抗栓疗效和安全性的Meta分析Δ

余巧玲[1,2*]，翟葳葳[1,2]，刘　平[1,2]，邱　博[2]，吴惠珍[1,2#]（1.河北医科大学研究生学院，石家庄　050017；2.河北省人民医院药学部，石家庄　050051）

中图分类号　R973+.2；R541.7+5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）16-2008-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.17

摘　要　目的　系统评价新型口服抗凝药（NOACs）用于非瓣膜性房颤患者左心耳封堵（LAAO）术后抗栓的有效性和安全性。**方法**　计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据，收集NOACs（试验组）对比华法林或双联抗血小板药（对照组）的随机对照试验（RCT）和队列研究，检索时限为建库至2022年11月。筛选文献、提取数据、评价质量后，采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。**结果**　纳入10项研究，包括2项RCT、8项队列研究，共计2 653例患者。RCT结果显示，两组患者的器械相关性血栓（DRT）发生率、卒中/全身性栓塞（SSE）发生率、大出血事件发生率、总出血事件发生率、全因死亡率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。队列研究结果显示，与双联抗血小板药比较，试验组患者的DRT发生率、卒中/SSE发生率、大出血事件发生率、全因死亡率差异均无统计学意义（$P>0.05$）；与华法林比较，试验组患者的DRT发生率[RR=0.40，95%CI（0.19，0.82），$P=0.01$]、总出血事件发生率[RR=0.28，95%CI（0.18，0.44），$P<0.000\ 01$]均显著降低，而卒中/SSE发生率、大出血事件发生率、全因死亡率差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　NOACs用于非瓣膜性房颤患者LAAO术后的疗效和安全性与双联抗血小板药相当，DRT发生率和总出血事件发生率低于华法林。

关键词　新型口服抗凝药；非瓣膜性房颤；左心耳封堵术；术后抗栓；有效性；安全性；Meta分析

Efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion：a meta-analysis

YU Qiaoling[1,2], ZHAI Weiwei[1,2], LIU Ping[1,2], QIU Bo[2], WU Huizhen[1,2]（1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of new oral anticoagulants (NOACs) in patients with nonvalvular atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion (LAAO). **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI and Wanfang data, randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies about NOACs (trial group) versus warfarin or dual antiplatelet agents (control group) were collected during the inception and November 2022. After literature screening, data extraction and quality evaluation, meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software. **RESULTS** A total of 10 studies were included, involving 2 RCTs and 8 cohort studies, with a total of 2 653 patients. RCT results showed that there was no statistically significant difference in the incidence of device-related thrombosis (DRT), stroke/systemic embolism (SSE), major bleeding events, total bleeding events or all-cause mortality between 2 groups ($P>0.05$). Results of cohort studies showed that compared with dual antiplatelet agents, there was no statistically significant difference in the incidence of DRT, stroke/SSE, major bleeding events or all-cause mortality in the trial group ($P>0.05$). Compared with warfarin, the incidence of DRT [RR=0.40, 95%CI (0.19, 0.82), $P=0.01$] and total bleeding events [RR=0.28, 95%CI (0.18, 0.44), $P<0.000\ 01$] in the trial group were decreased significantly; there was no statistical significance in the incidence of stroke/SSE, major bleeding events or all-cause mortality ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** For patients with nonvalvular atrial fibrillation after LAAO, NOACs have comparable antithrombotic efficacy and safety with dual antiplatelet agents, and the incidence of DRT and total bleeding events are lower than warfarin.

KEYWORDS　new oral anticoagulants; nonvalvular atrial fibrillation; left atrial appendage occlusion; postoperative antithrombotic therapy; efficacy; safety; meta-analysis

Δ**基金项目**　河北省自然科学基金资助项目（No.H2020307020）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。电话：0311-85988064。E-mail：yql2799340092@163.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师，硕士。研究方向：临床药学。电话：0311-85988064。E-mail：13582005982@163.com

研究指出，非瓣膜性房颤患者的血栓事件与左心房内血栓脱落有关，且90%以上的左心房血栓位于左心耳[1]。左心耳封堵术（left atrial appendage occlusion，LAAO）可预防非瓣膜性房颤患者卒中的发生，适用于存在抗凝禁忌证和出血、血栓高风险患者。该术操作简单，患者术后恢复迅速。研究证明，LAAO的经济效益和治疗效果均优于传统口服抗凝药华法林和新型口服抗凝药（new oral anticoagulants，NOACs），可作为口服抗凝药的非药物替代疗法[2]。但LAAO易引发器械相关性血栓（device-related thrombosis，DRT）：Fauchier等[3]研究发现，患者LAAO术后1年内的DRT发生率为7.2%，且易继发血栓栓塞事件；Simard等[4]研究发现，DRT形成后，患者缺血事件的发生率增加了3～5倍。可见，LAAO术后抗栓治疗至关重要。

目前，LAAO术后抗栓策略主要有双联抗血小板药（dual antiplatelet agents，DAPT）、单联抗血小板药（single antiplatelet agents，SAPT）、华法林、NOACs、口服抗凝药联合抗血小板药等，但各方案的疗效和安全性存在争议[5]，尚缺乏标准方案。对于出血高风险患者，欧洲经皮心血管介入学会建议其LAAO术后选择DAPT治疗[6]。真实世界研究发现，患者LAAO术后短期服用DAPT治疗的安全性和有效性与口服抗凝药相当，其终点结局相似[7]。有研究发现，与抗血小板药比较，LAAO术后短期服用抗凝药可使患者的凝血活化标志物水平和DRT发生风险显著降低，且不会增加出血风险[8]。PREVAIL试验建议，患者LAAO术后应首先服用华法林和阿司匹林45 d[9]。但既往研究显示，华法林出血风险更高，NOACs预防房颤患者卒中的疗效和安全性优于华法林[10]。近年来，已有研究比较了NOACs、华法林、DAPT用于LAAO术后抗栓的疗效与安全性，但缺乏相关循证依据[11－16]。为此，本研究拟采用Meta分析的方法，以华法林或DAPT为对照，系统评价NOACs用于非瓣膜性房颤患者LAAO术后抗栓的疗效和安全性，旨在为临床合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献包括国内外公开发表的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）和队列研究，语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的研究对象为行LAAO术的非瓣膜性房颤患者。

1.1.3 干预措施

试验组患者使用NOACs（如达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班），对照组患者使用华法林或DAPT（如阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛等）；两组患者的用药剂量、疗程均不限。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括：（1）DRT发生率；（2）卒中/全身性栓塞（systemic embolism，SSE）发生率；（3）大出血事件发生率，大出血定义为致命出血，包括关键器官出血（如颅内、椎管内、眼内、腹膜后、关节内、心包出血）或血红蛋白下降≥2 g/dL和/或输入全血或红细胞压积≥2单位[17]；（4）总出血事件发生率；（5）全因死亡率。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为：（1）重复发表的文献；（2）缺少相应结局指标、数据不完整或无法提取数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据。英文检索词为“rivaroxaban”“dabigatran”“edoxaban”“apixaban”“NOACs”“DOAC”“oral anticoagulants”“warfarin”“vitamin K antagonist”“antiplatelet therapy”“clopidogrel”“ticagrelor”“aspirin”“DAPT”“nonvalvular atrial fibrillation”“left atrial appendage occlusion”“antithrombotic therapy”；中文检索词为“利伐沙班”“达比加群”“依度沙班”“阿哌沙班”“新型口服抗凝药”“口服抗凝药”“华法林”“口服维生素K抗凝剂”“抗血小板药”“氯吡格雷”“替格瑞洛”“阿司匹林”“双联抗血小板”“非瓣膜性房颤”“左心耳封堵术”“抗栓治疗”。检索时限均为建库至2022年11月。采用主题词与自由词相结合的方式进行检索，同时手工检索纳入文献的参考文献。

1.3 文献筛选与数据提取

由2位研究者独立按纳入与排除标准筛选文献，并交叉核对，如遇分歧则与第3位研究者商议并达成共识。提取资料包括：第一作者及发表年份、患者例数、年龄、干预措施、CHA2DS2-VASc评分、HAS-BLED评分、随访时间、结局指标。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.2.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT进行质量评价，具体包括：分配隐藏、随机序列产生、对受试者和研究者施盲、研究结局的盲法评价、数据完整性、选择性报告结果及其他偏倚，每个条目均分为“高偏倚”“低偏倚”“不清楚”[18]。

采用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa scale，NOS）对纳入的队列研究进行质量评价，具体包括：研究对象选择（0～4分）、组间可比性（0～2分）、结果/暴露因素测量（0～3分）。总分1～3分为低质量，4～9分为高质量[19]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。二分类资料采用风险比（risk ratio，RR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示。采用χ^2和I^2检验评价各研究间的异质性，若不存在异质性或异质性较小（$P\geq0.1$，$I^2\leq50\%$），采用固定效应模型，反之则采用随机效应模型。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选结果与纳入文献基本信息

初检共得到相关文献1 637篇，剔除重复发表的文献，经阅读题目、摘要及全文后，最终纳入10篇文献[11－16,20－23]，其中2篇为RCT[20,23]，8篇为队列研究[11－16,21－22]；共计2 653例患者，其中试验组971例、对照组1 682例。结果见图1、表1。

2.2 纳入文献质量评价结果

2.2.1 RCT

2项研究为RCT[20,23]，均未详细描述随机分组方法，也未报告分配隐藏方案；但均对结局评估者实施盲法，对终点临床事件判断较客观，且结局数据完整；均未选择性报告结果，亦不清楚是否存在其他偏倚来源。

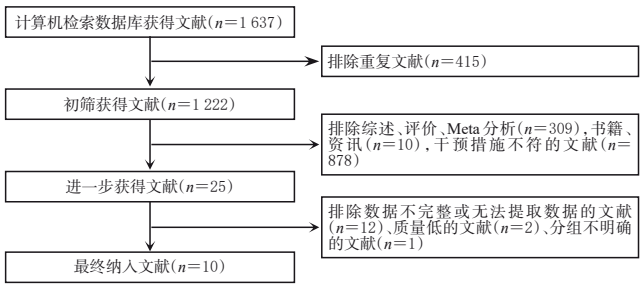


图1 文献筛选流程图

2.2.2 队列研究

共纳入8项队列研究[11－16,21－22]，2项研究为6分[12,16]，3项研究为7分[14－15,22]，3项研究为8分[11,13,21]，均为高质量研究。结果见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 DRT发生率

10项研究报道了DRT发生率[11－16,20－23]。2项RCT报道了NOACs与DAPT使用者的DRT发生率[20,23]，各研究间无统计学异质性（$P=0.25$，$I^2=24\%$），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，两组患者的DRT发生率比较，差异无统计学意义[RR=0.30，95%CI（0.05，1.69），$P=0.17$]。1项RCT报道了NOACs与华法林使用者的

表1 纳入文献的基本信息

第一作者及发表年份	样本量/例		年龄（$\bar{x}\pm s$或M）/岁		干预措施		CHA2DS2-VASc评分（$\bar{x}\pm s$或$\tilde{x}$）/分		HAS-BLED评分（$\bar{x}\pm s$或$\tilde{x}$）/分		随访时间	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Bergmann 2017[11]	109	605	未提及	未提及	达比加群、利伐沙班、阿哌沙班	DAPT	4.1	4.6	1.9	2.4	3个月	①②③④
		155				华法林		4.0		2.1		
Zhu 2021[12]	40	30	67.0	65.0	达比加群、利伐沙班	华法林	4.05±1.09	3.00±1.37	3.18±0.59	3.17±0.82	45 d	①②③④
卢艳钦2022[13]	152	103	69.2±8.0	68.7±10.0	达比加群、利伐沙班	华法林	3.4±1.3	3.6±1.4	2.7±1.2	3.0±1.1	3个月	①②③④
陈新敬2021[14]	113	112	66.93±8.12	64.82±9.25	利伐沙班	华法林	未提及	未提及	未提及	未提及	2个月	①②③④
黄琼2021[15]	104	103	65.7±9.7	66.1±8.9	利伐沙班	华法林	3.7±1.2	3.5±1.3	4.2±1.5	4.3±1.6	45 d	①②③④⑤
Enomoto 2017[16]	214	212	76.0±8.0	75.0±8.0	达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班	华法林	3.8±1.4	4.1±1.4	2.4±1.0	2.7±0.9	6周～4个月	①②③④
Duthoit 2020[20]	37	33	78.4±8.2	75.8±8.2	利伐沙班10 mg	DAPT	4.6±1.3	4.5±1.5	3.8±1.1	3.5±0.8	3个月	①②③⑤
	34		77.5±9.1		利伐沙班15 mg		4.7±1.5		3.7±1.0			
Faroux 2021[21]	95	190	75.7±7.4	75.9±8.4	达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班	DAPT	4.6±1.6	4.5±1.4	3.6±1.0	3.6±0.9	3个月	①②③⑤
Cepas-Guillen 2021[22]	40	73	74.1±7.0	71.7±10.0	阿哌沙班	DAPT	4.5±1.4	4.1±1.5	3.7±0.9	3.5±1.0	3个月	①②③⑤
Zhang 2018[23]	33	33	66.8±9.0	69.0±7.8	达比加群	DAPT	4.3±1.4	4.4±1.4	3.2±0.4	3.1±0.3	6～33个月	①④
		33		70.0±8.6		华法林		4.5±1.5		3.3±0.5		

①：DRT发生率；②：卒中/SSE发生率；③：大出血事件发生率；④：总出血事件发生率；⑤：全因死亡率。

表2 队列研究的质量评价结果

第一作者及发表年份	研究对象选择				组间可比性		结果/暴露因素测量			NOS评分
	暴露组的代表性	非暴露组的选择	暴露因素的确定	研究起始时尚无要观察的指标	控制了最重要的混杂因素	控制了次要混杂因素	结局事件的评估	随访是否充分	随访的完整性	
Bergmann 2017[11]	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Zhu 2021[12]	1	1	1	1	1	0	1	0	0	6
卢艳钦2022[13]	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
陈新敬2021[14]	1	1	1	1	1	0	1	0	1	7
黄琼2021[15]	1	1	1	1	1	0	1	0	1	7
Enomoto 2017[16]	1	1	1	1	1	0	1	0	0	6
Faroux 2021[21]	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Cepas-Guillen 2021[22]	0	1	1	1	1	0	1	1	1	7

DRT发生率，组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[23]。3项队列研究报道了NOACs与DAPT使用者的DRT发生率[11,21-22]，各研究间无统计学异质性（$P=0.95$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，两组患者的DRT发生率比较，差异无统计学意义[RR=0.30，95%CI（0.07，1.25），$P=0.10$]。6项队列研究报道了NOACs与华法林使用者的DRT发生率[11-16]，各研究间无统计学异质性（$P=0.51$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，NOACs使用者的DRT发生率显著低于华法林使用者[RR=0.40，95%CI（0.19，0.82），$P=0.01$]。Meta分析结果见图2。

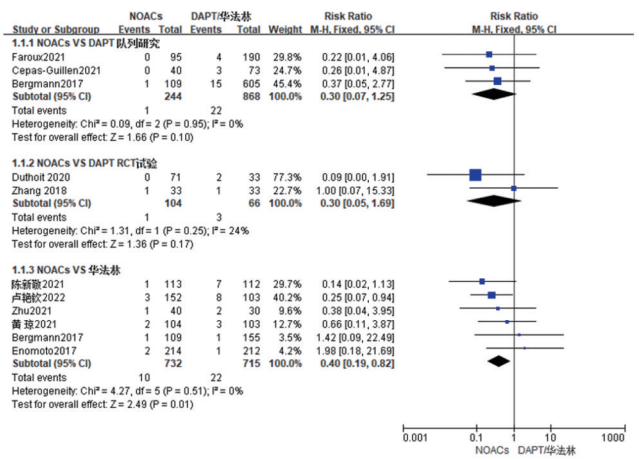


图2　两组患者DRT发生率的Meta分析森林图

2.3.2　卒中/SSE发生率

9项研究报道了中风/SSE发生率[11-16,20-22]。1项RCT结果显示，NOACs使用者的卒中/SSE发生率与DAPT使用者比较，差异无统计学意义（$P=0.68$）[20]。3项队列研究报道了NOACs与DAPT使用者的卒中/SSE发生率[11,21-22]，各研究间无统计学异质性（$P=0.97$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，两组患者的卒中/SSE发生率比较，差异无统计学意义[RR=0.81，95%CI（0.16，4.01），$P=0.80$]。6项队列研究报道了NOACs与华法林使用者的卒中/SSE发生率[11-16]，各研究间无统计学异质性（$P=0.60$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，两组患者的卒中/SSE发生率比较，差异无统计学意义[RR=0.43，95%CI（0.17，1.09），$P=0.07$]。Meta分析结果见图3。

2.3.3　大出血事件发生率

9项研究报道了大出血事件发生率[11-16,20-22]。1项RCT结果显示，NOACs使用者的大出血事件发生率与DAPT使用者比较，差异无统计学意义（$P=0.30$）[20]。3项队列研究报道了NOACs与DAPT使用者的大出血事件发生率[11,21-22]，各研究间无统计学异质性（$P=0.48$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，两

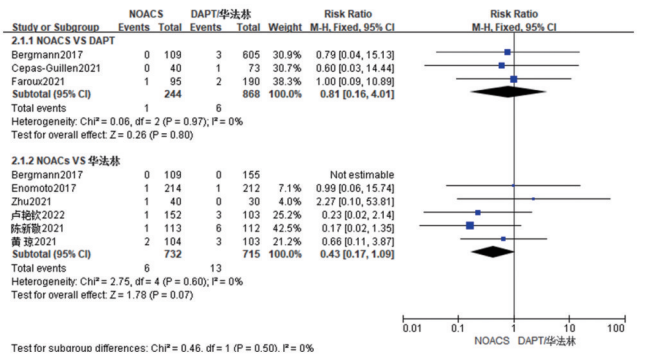


图3　两组患者卒中/SSE发生率的Meta分析森林图

组患者的大出血事件发生率比较，差异无统计学意义[RR=0.42，95%CI（0.18，1.01），$P=0.05$]。6项队列研究报道了NOACs与华法林使用者的大出血事件发生率[11-16]，各研究间无统计学异质性（$P=0.77$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，两组患者的大出血事件发生率比较，差异无统计学意义[RR=0.37，95%CI（0.14，0.99），$P=0.05$]。Meta分析结果见图4。

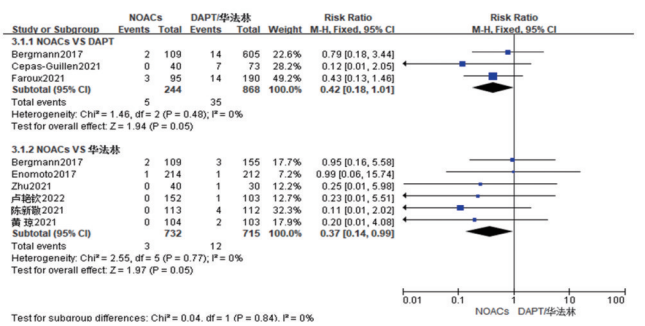


图4　两组患者大出血事件发生率的Meta分析森林图

2.3.4　总出血事件发生率

7项研究报道了总出血事件发生率[11-16,23]。1项RCT结果显示，NOACs使用者的总出血事件发生率与DAPT、华法林使用者比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）[23]。6项队列研究报道了NOACs与华法林使用者的总出血事件发生率[11-16]，各研究间无统计学异质性（$P=0.70$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，NOACs使用者的总出血事件发生率显著低于华法林使用者[RR=0.28，95%CI（0.18，0.44），$P<0.000\,01$]。Meta分析结果见图5。

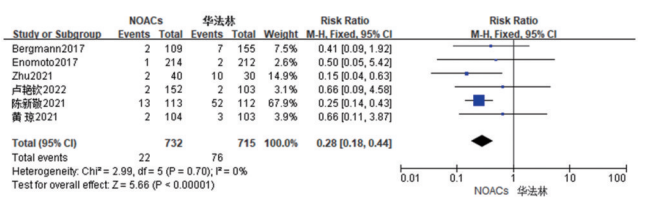


图5　两组患者总出血事件发生率的Meta分析森林图

2.3.5　全因死亡率

4项研究报道了全因死亡率[15,20-22]。1项RCT报道了NOACs与DAPT使用者的全因死亡率，组间比较差

异无统计学意义（$P=0.83$）[20]。2项队列研究报道了NOACs与DAPT使用者的全因死亡率[21-22]，各研究间无统计学异质性（$P=0.19$，$I^2=42\%$），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，两组患者的全因死亡率比较，差异无统计学意义[RR=0.64，95%CI（0.18，2.37），$P=0.51$]。1项队列研究报道了NOACs与华法林使用者的全因死亡率，组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[15]。Meta分析结果见图6。

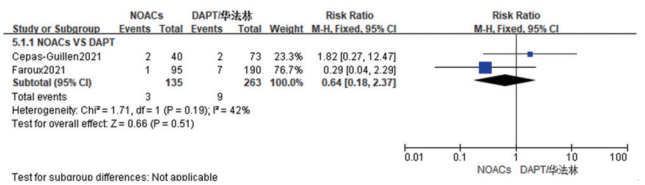


图6　两组患者全因死亡率的Meta分析森林图

3　讨论

房颤为老年人群的常见病之一，其发病率随年龄增长而增加，80岁以上老年人群的发病率超过10%；同时，房颤也是卒中/SSE的重要危险因素，与未发生房颤的患者比较，房颤患者的卒中风险可增加3～5倍，其中超过90%的非瓣膜性房颤患者的血栓形成于左心耳[1]。LAAO术为口服抗凝药耐受性差或存在抗凝禁忌的房颤患者提供了新的选择，但LAAO术后DRT、血栓栓塞事件的发生也日益受到临床关注。本研究结果显示，与华法林使用者比较，NOACs使用者LAAO术后DRT发生率和总出血事件发生率均显著降低，而卒中/SSE发生率、大出血事件发生率和全因死亡率均无明显变化；与DAPT使用者比较，NOACs使用者的DRT发生率、卒中/SSE发生率、大出血事件发生率、全因死亡率均相似，未见明显优势。尽管队列研究显示，DAPT使用者的出血和DRT发生率更高[11,21-22]，但本研究并未发现NOACs使用者的疗效和安全性优于DAPT使用者，这可能与纳入研究的样本量、随访时间及终点判定标准不同等因素有关，有待后续研究予以验证。与华法林比较，队列研究和本Meta分析结果均显示，NOACs使用者的总出血事件和DRT发生率均更低[11-16,23]。因此，出于出血风险考虑，推荐患者LAAO术后使用NOACs或DAPT，而非华法林。

为确立最佳的LAAO术后抗栓方案，NOACs的给药剂量和具体药物类型也有待进一步确认。研究发现，与全剂量NOACs联合抗血小板药相比，患者LAAO术后长期服用半剂量NOACs可显著降低DRT、血栓栓塞和出血事件的发生风险[13-15]。但有关不同类型NOACs疗效和安全性的比较，尚缺乏研究数据。Li等[24]研究发现，相较于利伐沙班，达比加群可使患者术后血小板活化生物标志物显著增加，DRT发生率显著升高，提示达比加群可通过增加抗血小板反应性来增加DRT发生风险，故患者LAAO术后应谨慎使用达比加群。尽管有研究显示，NOACs用于LAAO术后抗栓是安全有效的[11-16,20-23]，但不同NOACs类型、剂量、使用疗程可能对患者结局产生不同影响，后续有待进一步研究确定最佳的NOACs给药方案。

综上所述，NOACs用于非瓣膜性房颤患者LAAO术后抗栓的疗效和安全性与DAPT相当，DRT发生率和总出血事件发生率显著低于华法林。本研究的局限性为：（1）仅纳入了2项RCT，缺乏多中心、大型RCT数据；（2）纳入研究均为NOACs与抗血小板药、华法林的比较，缺乏“面对面”比较；（3）纳入研究的NOACs类型、给药剂量不尽相同，可能会增加结果的异质性；（4）纳入研究的随访时间各不相同，可能会影响最终结果的可靠性。因此，本研究所得结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] SAW J, NIELSEN-KUDSK J E, BERGMANN M, et al. Antithrombotic therapy and device-related thrombosis following endovascular left atrial appendage closure[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(11): 1067-1076.

[2] PANIKKER S, LORD J, JARMAN J W, et al. Outcomes and costs of left atrial appendage closure from randomized controlled trial and real-world experience relative to oral anticoagulation[J]. Eur Heart J, 2016, 37(46): 3470-3482.

[3] FAUCHIER L, CINAUD A, BRIGADEAU F, et al. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(14): 1528-1536.

[4] SIMARD T, JUNG R G, LEHENBAUER K, et al. Predictors of device-related thrombus following percutaneous left atrial appendage occlusion[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(4): 297-313.

[5] 谭素敏，杨磊，边原，等. 心房颤动患者左心耳封堵术后抗栓策略[J]. 中国新药与临床杂志，2022，41(1)：12-16.

[6] GLIKSON M, WOLFF R, HINDRICKS G, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion: an update[J]. Europace, 2020, 22(2): 184.

[7] SØNDERGAARD L, WONG Y H, REDDY V Y, et al. Propensity-matched comparison of oral anticoagulation versus antiplatelet therapy after left atrial appendage closure with WATCHMAN[J]. JACC Cardiovasc Interv,

2019,12(11):1055-1063.
[8] ASMARATS L, O'HARA G, CHAMPAGNE J, et al. Short-term oral anticoagulation versus antiplatelet therapy following transcatheter left atrial appendage closure[J]. Circ Cardiovasc Interv,2020,13(8):e009039.
[9] BELGAID D R, KHAN Z, ZAIDI M, et al. Prospective randomized evaluation of the watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial[J]. Int J Cardiol,2016,219:177-179.
[10] DAWWAS G K, DIETRICH E, CUKER A, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(7):910-919.
[11] BERGMANN M W, BETTS T R, SIEVERT H, et al. Safety and efficacy of early anticoagulation drug regimens after watchman left atrial appendage closure: three-month data from the ewolution prospective, multicentre, monitored international watchman LAA closure registry[J]. Euro Intervention,2017,13(7):877-884.
[12] ZHU J, XU J. The use of novel non-vitamin K antagonist oral anticoagulants following closure of the left atrial appendage: preliminary results of clinical follow-up[J]. Drug Des Devel Ther,2021,15:1067-1073.
[13] 卢艳钦,李晓烨,张晓春,等. 非瓣膜性心房颤动患者左心耳封堵术后新型口服抗凝药治疗的疗效与安全性[J]. 中国新药与临床杂志,2022,41(9):543-548.
[14] 陈新敬,吴志勇,郭延松,等. 利伐沙班在左心耳封堵术后抗凝方案中的应用[J]. 广州医科大学学报,2021,49(6):64-67.
[15] 黄琼,刘荣,陈立鸿,等. 非瓣膜性心房颤动左心耳封堵术后利伐沙班抗凝的临床疗效[J]. 心肺血管病杂志,2021,40(6):533-537.
[16] ENOMOTO Y, GADIYARAM V K, GIANNI C, et al. Use of non-warfarin oral anticoagulants instead of warfarin during left atrial appendage closure with the watchman device[J]. Heart Rhythm,2017,14(1):19-24.
[17] SCHULMAN S, KEARON C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(4): 692-694.
[18] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ,2011,343:d5928.
[19] 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.
[20] DUTHOIT G, SILVAIN J, MARIJON E, et al. Reduced rivaroxaban dose versus dual antiplatelet therapy after left atrial appendage closure: adrift a randomized pilot study [J]. Circ Cardiovasc Interv,2020,13(7):e008481.
[21] FAROUX L, CRUZ-GONZÁLEZ I, ARZAMENDI D, et al. Short-term direct oral anticoagulation or dual antiplatelet therapy following left atrial appendage closure in patients with relative contraindications to chronic anticoagulation therapy[J]. Int J Cardiol,2021,333:77-82.
[22] CEPAS-GUILLEN P L, FLORES-UMANZOR E, REGUEIRO A, et al. Low dose of direct oral anticoagulants after left atrial appendage occlusion[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2021,8(11):142.
[23] ZHANG Z H, YAO Q, HUANG H Y, et al. Efficacy and safety of dabigatran and dual antiplatelet therapy after left atrial appendage occlusion with the watchman device[J]. Int J Clin Exp Med,2018,11(9):9819-9826.
[24] LI X Y, ZHANG X C, JIN Q C, et al. The impact of dabigatran and rivaroxaban on variation of platelet activation biomarkers and DRT following percutaneous left atrial appendage closure[J]. Front Pharmacol,2021,12:723905.

（收稿日期:2023-01-30　修回日期:2023-07-09）
（编辑:陈　宏）