利伐沙班致非瓣膜性心房颤动合并冠心病患者相关出血事件的影响因素分析Δ

陈铭瑜[1,2*]，陈　敏[1]，邓金珠[2]，戴　强[2]，高红瑾[1,2#]（1.福建医科大学省立临床医学院/福州大学附属省立医院药学部，福州　350001；2.福建医科大学药学院，福州　350122）

中图分类号　R973+.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）18-2272-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.14

摘　要　目的　分析利伐沙班致非瓣膜性心房颤动（NVAF）合并冠心病患者相关出血事件的影响因素。**方法**　回顾性收集福州大学附属省立医院心血管内科2021年11月—2023年5月使用利伐沙班进行抗凝治疗的NVAF合并冠心病住院患者64例，分析其人口统计学信息、实验室检查指标等一般临床资料及利伐沙班稳态血药浓度谷值，计算剂量调整谷浓度，并记录患者出院后6个月内相关出血事件的发生情况。采用单因素分析和二元Logistic回归分析确定利伐沙班相关出血事件的独立危险因素。构建预测出血概率的二元Logistic回归方程，采用受试者操作特征（ROC）曲线的曲线下面积（AUC）分析该回归方程的预测价值。**结果**　64例患者中，共19例患者发生24例次出血事件，大多为轻度出血（19例次，79.2%），以胃肠道出血为主（17例次，70.8%），大多经对症处理、调整抗凝方案等处理后好转或痊愈。单因素分析结果显示，出血组既往有贫血史的患者比例、血小板计数、尿素氮含量、利伐沙班稳态血药浓度谷值、利伐沙班剂量调整谷浓度和凝血指标[国际标准化比值、凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间]水平均显著多于或高于非出血组，而白蛋白水平显著低于非出血组（$P<0.05$）。二元Logistics回归分析结果显示，高PT水平（比值比为1.473，95%置信区间为1.103～1.967，$P=0.009$）和高利伐沙班剂量调整谷浓度（比值比为1.174，95%置信区间为1.018～1.355，$P=0.027$）是利伐沙班相关出血事件的独立危险因素；出血事件预测概率（P）的二元Logistic回归方程为Logit$P$=－6.975+0.387×PT水平+0.161×剂量调整谷浓度，其ROC曲线的AUC为0.825（95%置信区间为0.708～0.909，$P<0.001$）。**结论**　利伐沙班致NVAF合并冠心病患者相关出血事件的危险因素包括既往有贫血史、高血小板计数、高尿素氮含量、高利伐沙班稳态血药浓度谷值、高剂量调整谷浓度、高凝血指标水平以及低白蛋白水平，其中高PT水平和高剂量调整谷浓度是可用于预测利伐沙班相关出血事件发生风险的独立危险因素；所建回归方程具有较高的预测价值。

关键词　利伐沙班；非瓣膜性心房颤动；冠心病；出血事件；凝血酶原时间；剂量调整谷浓度；独立危险因素

Analysis of influential factors for rivaroxaban-induced bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation complicated with coronary heart disease

CHEN Mingyu[1,2], CHEN Min[1], DENG Jinzhu[2], DAI Qiang[2], GAO Hongjin[1,2]（1. Dept. of Pharmacy, Provincial Clinical College of Fujian Medical University/Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China; 2. School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the influential factors for rivaroxaban-induced bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) and coronary heart disease. **METHODS** A total of 64 hospitalized patients with NVAF complicated with coronary heart disease who were treated with rivaroxaban and admitted to the Fuzhou University Affiliated Provincial Hospital from November 2021 to May 2023 were included in this retrospective study. The demographic data, laboratory test indexes and other general clinical data, and steady-state trough concentration of rivaroxaban were collected, and the dose-adjusted trough concentration was calculated. The occurrence of bleeding events within 6 months after discharge was recorded. The univariate analysis and binary Logistic regression analysis were adopted to determine the independent risk factors of rivaroxaban-related bleeding events. The binary Logistic regression equation was constructed to predict the probability of bleeding events. The area under the receiver operator characteristic (ROC) curve (AUC) was used to analyze the predictive value of the regression equation. **RESULTS** Among 64 patients, 19 patients had 24 case-times bleeding events, most of which were mild bleeding (19 case-times, 79.2%), and mainly

Δ **基金项目**　福建省社会发展引导性（重点）项目（No. 2023Y0045）；福建医科大学大学生创新训练项目（No.C2024177）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：798446881@qq.com

通信作者　副主任药师，硕士生导师。研究方向：临床药学、心血管药理学。E-mail：gaohongjin777@fjmu.edu.cn

gastrointestinal bleeding (17 case-times, 70.8%). After symptomatic treatment and adjustment of the anticoagulant regimen, most of them were improved or cured. In the univariate analysis, the proportion of patients with a history of anemia, platelet count, urea nitrogen content, steady-state trough concentration of rivaroxaban, dose-adjusted trough concentration and coagulation indexes [international normalized ratio, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time] in bleeding group were significantly more or higher than those in non-bleeding group, while the albumin level was significantly lower than that in non-bleeding group ($P<0.05$). In binary Logistics regression analysis, high PT level (odds ratio=1.473, 95% confidence interval=1.103-1.967, $P=0.009$) and high rivaroxaban dose-adjusted trough concentration (odds ratio=1.174, 95% confidence interval=1.018-1.355, $P=0.027$) were independent risk factors for rivaroxaban-related bleeding events. The binary Logistic regression equation of bleeding event prediction probability (P) was Logit$P$=−6.975+0.387×PT level+0.161×dose-adjusted trough concentration, and the AUC of the ROC curve was 0.825 (95% confidence interval was 0.708-0.909, $P<0.001$). **CONCLUSIONS** The risk factors of rivaroxaban-related bleeding events in patients with NVAF and coronary heart disease include previous anemia history, high platelet count, high urea nitrogen content, high rivaroxaban steady-state trough concentration, high dose-adjusted trough concentration, high coagulation indexes and low albumin level. High PT level and high dose-adjusted trough concentration are independent risk factors that can be used to predict the risk of rivaroxaban-induced bleeding events. The regression equation has good predictive value.

KEYWORDS rivaroxaban; non-valvular atrial fibrillation; coronary heart disease; bleeding events; prothrombin time; dose-adjusted trough concentration; independent risk factor

非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation,NVAF)作为心房颤动的主要类型,其患者占心房颤动患者总数的90%以上;同时,20%～30%的心房颤动患者合并冠心病,具有较高的缺血事件发生风险[1-3]。此外,由于心房血栓富含纤维蛋白且相对缺乏血小板,与冠状动脉血栓以血小板聚集为主的形成机制存在差异,故NVAF患者在治疗初期通常需要接受兼顾抗凝、抗血小板的二联/三联溶栓方案,可能会使其出血风险随之升高[4]。

利伐沙班是目前临床使用最广泛且适应证最多的新型口服抗凝药物(new oral anticoagulants,NOACs),不仅是NVAF患者一线抗凝治疗的首选,而且已被多国批准用于预防动脉粥样硬化性血栓事件的发生[5]。然而,相较于其他NOACs,利伐沙班具有更高的大出血及胃肠道出血风险[6];此外,由于心房颤动合并冠心病患者的特殊性,临床更需谨慎评估其潜在出血风险,制订合理的抗凝策略[2]。基于此,本研究拟回顾性分析NVAF合并冠心病患者口服利伐沙班相关出血事件的发生特点,探究其出血影响因素,为该类患者的合理、安全抗凝治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选择福州大学附属省立医院心血管内科2021年11月至2023年5月使用利伐沙班进行抗凝治疗的NVAF合并冠心病住院患者。纳入标准包括——(1)年龄≥18岁。(2)既往或新发NVAF,其诊断符合《心房颤动诊断和治疗中国指南》的相关标准[2],并经超声心动图检查确诊。(3)既往或新发冠心病,其诊断满足下述任一标准:①冠状动脉造影证实冠状动脉主支或分支有1支以上狭窄≥50%,或左主干狭窄≥25%;②冠状动脉CT检查提示冠状动脉主要血管或分支有1支以上存在中度以上狭窄;③由于其他原因未行冠状动脉造影或冠状动脉CT检查,但临床资料高度提示冠心病,如临床心绞痛症状较为典型且发作时心电图有典型的ST-T段动态改变[7]。(4)CHA_2DS_2-VASc评分≥2分(男性)或≥3分(女性),需长期口服利伐沙班抗凝治疗。排除标准包括——(1)存在活动性未治愈恶性肿瘤病史或凝血功能异常等自发出血倾向的患者;(2)妊娠期妇女;(3)中途改用可能对利伐沙班抗凝作用及出血结局产生影响的治疗方案(如改变利伐沙班用药剂量、增减抗血小板药物、使用活血中成药等)的患者;(4)失访患者。本研究方案已获得福州大学附属省立医院伦理委员会批准[批准号为伦审科研第(K2024-01-021)号]。

1.2 资料收集

1.2.1 一般临床资料

收集患者住院期间的临床资料,包括其人口统计学信息(年龄、性别、体重)、用药信息(利伐沙班用药剂量、合并用药)、基础疾病情况(高血压、糖尿病、心肌梗死、心绞痛、外周血管病变)、既往病史[卒中/短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA)/栓塞史、贫血史及出血史]、既往手术史[导管消融术、左心耳封堵术、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)]、心功能分级、卒中及出血风险评分、一般实验室检查指标(血常规、血生化、凝血指标等)。本研究纳入的血常规指标包括红细胞计数、白细胞计数、血红蛋白和血小板计数,血生化指标包括总蛋白、白蛋白、总胆红

素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮、血清肌酐，凝血指标包括国际标准化比值（international normalized ratio，INR）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）。

1.2.2　稳态血药浓度谷值和剂量调整谷浓度

收集纳入患者的利伐沙班稳态血药浓度谷值（以下简称“稳态谷浓度”）检测数据。相关数据检测过程如下：患者遵医嘱口服常规剂量利伐沙班片（未限定厂商，剂量为7.5、10、15、20 mg，每天1次）连续7 d以上，待血药浓度达到稳态后，于给药后23 h采集静脉血5 mL，经抗凝处理后离心得血浆，以盐酸氨溴索为内标，采用高效液相色谱-串联质谱法检测。根据利伐沙班稳态谷浓度，按下式计算剂量调整谷浓度：剂量调整谷浓度＝稳态谷浓度/剂量。

1.3　随访

由随访人员通过电话回访（每月1次）、患者门诊及住院检查结果查询等方式进行为期6个月的随访，跟踪记录口服利伐沙班的NVAF合并冠心病患者出院后的出血情况。随访出血事件为首次出现的抗凝相关出血事件，包括胃肠道出血、颅内出血、眼出血、尿出血、鼻出血、牙龈出血等不良出血事件。

根据国际血栓与止血学会（International Society on Thrombosis and Haemostasis，ISTH）的相关定义[8]，本研究根据严重程度将出血事件划分为大出血、临床相关非大出血、轻度出血。具体描述如下——（1）大出血：血红蛋白下降≥2 g/dL，或输注全血或浓缩红细胞成分血≥2个单位，或关键部位症状性出血或致命性出血；（2）临床相关非大出血：未达到大出血标准的显性出血，但与患者住院或住院时间延长，或需要医疗干预，或导致疼痛及日常生活障碍，或停止（暂停）治疗方案相关；（3）轻度出血：不符合上述标准的其他抗凝相关出血事件。

1.4　统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。连续变量的分布特征通过Shapiro-Wilk检验判断，若符合正态分布，以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验；若不符合正态分布，以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。分类变量以例数或率表示，组间比较采用χ^2检验或校正χ^2检验；有序分类变量的组间比较采用Mann-Whitney U检验。检验水准$\alpha=0.05$。

根据出血事件发生情况，将纳入患者分为出血组和非出血组，对纳入指标进行单因素分析，再就$P<0.01$的指标进行二元Logistic回归分析（向前逐步回归法），以筛选利伐沙班致NVAF合并冠心病患者相关出血事件的独立危险因素，并根据上述因素构建预测出血概率的二元Logistic回归方程；采用受试者操作特征（receiver operator characteristic，ROC）曲线的曲线下面积（area under the curve，AUC）分析该回归方程对利伐沙班相关出血事件的预测价值（AUC≤0.5为无预测价值，0.5＜AUC≤0.7为预测价值较低，0.7＜AUC≤0.9为预测价值较高，AUC＞0.9为预测价值高）[9]。此外，由于本研究纳入数据缺失值＜5%，故不作特殊处理。

2　结果

2.1　纳入患者的基本资料

本研究共纳入口服利伐沙班进行抗凝治疗的NVAF合并冠心病患者64例。其中，男性40例（62.5%），女性24例（37.5%）；平均年龄为（75.44±8.90）岁；中位CHA_2DS_2-VASc评分为5.00分，中位HAS-BLED评分为2.00分。结果见表1。

表1　纳入患者的基本资料

项目	合计（n=64）	出血组vs.非出血组			
		出血组（n=19）	非出血组（n=45）	$t/\chi^2/Z$	P
一般资料					
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	75.44±8.90	77.84±7.02	74.42±9.48	−1.415	0.162
男性/例（%）	40（62.5）	10（52.6）	30（66.7）	1.123	0.289
体重（$\bar{x}\pm s$）/kg	65.60±11.39	64.18±9.77	66.20±12.06	0.643	0.523
高血压/例（%）	51（79.7）	13（68.4）	38（84.4）	1.245	0.265
糖尿病/例（%）	33（51.6）	9（47.4）	24（53.3）	0.190	0.663
心肌梗死/例（%）	13（20.3）	5（26.3）	8（17.8）	0.190	0.663
心绞痛/例（%）	14（21.9）	5（26.3）	9（20.0）	0.052	0.820
外周血管病变/例（%）	12（18.8）	6（31.6）	6（13.3）	1.844	0.174
卒中或TIA或栓塞史/例（%）	17（26.6）	7（36.8）	10（22.2）	1.464	0.226
出血史/例（%）	4（6.3）	2（10.5）	2（4.4）	0.125	0.724
贫血史/例（%）	11（17.2）	7（36.8）	4（8.9）	5.502	0.019
导管消融术/例（%）	10（15.6）	1（5.3）	9（20.0）	1.225	0.268
左心耳封堵术/例（%）	5（7.8）	0（0）	5（11.1）	1.007	0.316
PCI/例（%）	22（34.4）	7（36.8）	15（33.3）	0.073	0.787
心功能分级/例（%）				−0.385	0.700
Ⅰ级	14（21.9）	5（26.3）	9（20.0）		
Ⅱ级	29（45.3）	6（31.6）	23（51.1）		
Ⅲ级	18（28.1）	7（36.8）	11（24.4）		
Ⅳ级	3（4.7）	1（5.3）	2（4.4）		
卒中及出血风险评分					
CHA_2DS_2-VASc[$M(P_{25},P_{75})$]/分	5.00（4.00，6.00）	6.00（4.00，6.00）	5.00（4.00，6.00）	−0.637	0.524
HAS-BLED[$M(P_{25},P_{75})$]/分	2.00（2.00，3.00）	3.00（2.00，3.00）	2.00（2.00，3.00）	−1.804	0.071
抗凝相关治疗方案					
利伐沙班/例（%）				1.247	0.264
＜15 mg	37（57.8）	13（68.4）	24（53.3）		
≥15 mg	27（42.2）	6（31.6）	21（46.7）		
联用胺碘酮/例（%）	9（14.1）	2（10.5）	7（15.6）	0.018	0.892
联用抗血小板药物/例（%）	20（31.3）	6（31.6）	14（31.1）	0.001	0.971

2.2　纳入患者利伐沙班相关出血事件的发生情况

本研究中，有19例患者发生了24例次出血事件。其中，男性10例（52.6%）、女性9例（47.4%）；年龄65～94岁，平均年龄为（77.84±7.02）岁。

根据“1.3”项下出血分型，大多数患者均为轻度出血（19例次，79.2%）；出血类型以胃肠道出血为主（17例次，70.8%），随后为血尿（5例次，20.8%）、咯血（1例次，4.2%）、鼻衄（1例次，4.2%）；大多数患者的出血事件发生

在用药后30 d以内(13例,68.4%),具体见表2、表3。对于大出血及临床相关非大出血事件,患者大多经调整抗凝方案后得以痊愈;对于轻度出血事件,患者大多经相应对症处理后得以好转。

表2　纳入患者的出血事件类型及相关处理

出血事件	例次(%)	出血类型(例次)	临床处理(例次)
大出血	1(4.2)	胃肠道出血(1)	调整抗凝方案,禁食,并对症治疗(1)
临床相关非大出血	4(16.7)	胃肠道出血(3)、咯血(1)	调整抗凝方案,完善相关检查(3);对症处理(1)
轻度出血	19(79.2)	胃肠道出血(13)、血尿(5)、鼻衄(1)	对症治疗(14);调整抗凝方案(2);完善相关检查(3)

表3　纳入患者出血事件的发生时间分布

发生时间/d	例(%)	出血类型(例次)
<1	2(10.5)	血尿(2)
1~2	4(21.1)	胃肠道出血(4)、咯血(1)
3~6	3(15.8)	胃肠道出血(3)、血尿(1)
7~29	4(21.1)	胃肠道出血(4)、血尿(2)、鼻衄(1)
≥30	6(31.6)	胃肠道出血(6)

2.3　纳入患者利伐沙班相关出血事件影响因素分析

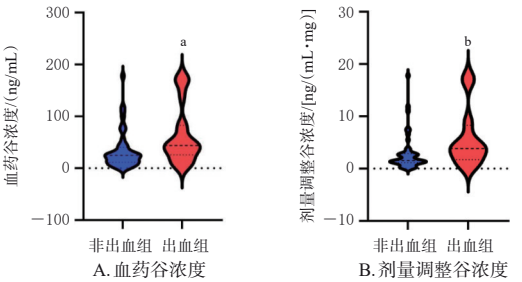
2.3.1　单因素分析

根据纳入患者的出血事件发生情况,将其分为出血组(19例)和非出血组(45例)。其中,出血组既往有贫血史的患者比例显著高于非出血组($P<0.05$),而年龄、基础疾病等其余基本资料组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具体见表1。此外,出血组患者的血小板计数、尿素氮含量、凝血指标(INR、PT、APTT)水平均显著多于或高于非出血组,白蛋白水平显著低于非出血组($P<0.05$),而其余实验室检查指标组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具体见表4。

表4　出血组与非出血组患者实验室检查指标比较

项目	出血组(n=19)	非出血组(n=45)	$t/\chi^2/Z$	P
红细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/($\times10^{12}$)L^{-1}	4.08(3.35,4.60)	4.45(3.87,4.88)	−1.879	0.060
白细胞计数[$M(P_{25},P_{75})$]/($\times10^{9}$)L^{-1}	5.50(4.70,7.00)	6.20(5.20,7.15)	−0.883	0.377
血红蛋白[$M(P_{25},P_{75})$]/(g/L)	124.50(102.50,141.25)	132.00(121.50,147.50)	−1.598	0.110
血小板计数[($\bar{x}\pm s$)]/($\times10^{9}$)L^{-1}	220.59±66.14	186.24±49.79	−2.208	0.031
总蛋白($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	66.94±4.98	67.49±6.03	0.339	0.735
白蛋白($\bar{x}\pm s$)/(g/L)	37.83±5.35	40.71±4.82	2.074	0.042
总胆红素[$M(P_{25},P_{75})$]/(μmol/L)	9.90(7.46,11.53)	11.50(8.55,14.35)	−1.590	0.112
谷丙转氨酶[$M(P_{25},P_{75})$]/(U/L)	16.00(10.00,31.75)	19.00(13.50,29.00)	−0.724	0.469
谷草转氨酶[$M(P_{25},P_{75})$]/(U/L)	19.00(14.00,47.50)	20.00(16.00,25.50)	−0.267	0.790
尿素氮[$M(P_{25},P_{75})$]/(mmol/L)	8.70(6.63,9.63)	6.80(5.00,7.55)	−2.808	0.005
血清肌酐[$M(P_{25},P_{75})$]/(μmol/L)	93.50(70.50,113.25)	83.00(65.50,96.50)	−1.499	0.134
肌酐清除率($\bar{x}\pm s$)/(mL/min)	53.10±17.18	62.38±19.83	1.740	0.087
氮末端B型利钠肽原异常/例(%)	9(47.4)	13(28.9)	2.022	0.155
INR[$M(P_{25},P_{75})$]	1.22(1.07,1.58)	1.07(0.97,1.14)	−3.220	0.001
PT[$M(P_{25},P_{75})$]/s	14.30(12.30,17.13)	12.20(11.30,13.60)	−3.197	0.001
APTT[$M(P_{25},P_{75})$]/s	32.55(29.18,39.35)	28.50(26.65,35.65)	−2.542	0.011

出血组患者的利伐沙班中位稳态谷浓度为43.90 ng/mL,显著高于非出血组患者的24.85 ng/mL(Z=−2.476,P=0.013)。考虑到用药剂量对血药浓度的影响,本研究对两组患者的剂量调整谷浓度进行了比较,结果显示,出血组患者的中位剂量调整谷浓度为3.85 ng/(mL·mg),亦显著高于非出血组患者的1.56 ng/(mL·mg)(Z=−2.608,P=0.009)。结果见图1。



a:与非出血组比较,$P<0.05$;b:与非出血组比较,$P<0.01$。

图1　出血组与非出血组患者血药谷浓度和剂量调整谷浓度比较[$M(P_{25},P_{75})$]

由上述结果可见,患者既往有贫血史、高血小板计数、低白蛋白水平、高尿素氮含量、高凝血指标(INR、PT、APTT)水平、高利伐沙班稳态谷浓度及高剂量调整谷浓度是利伐沙班致NVAF合并冠心病患者相关出血事件的危险因素。

2.3.2　二元Logistic回归分析

考虑到样本量有限,本研究仅以上述单因素分析中组间比较$P<0.01$的指标(尿素氮、INR、PT、剂量调整谷浓度)为协变量,以是否出血为因变量,进行二元Logistic回归分析。结果显示,高PT水平和高剂量调整谷浓度是NVAF合并冠心病患者发生利伐沙班相关出血事件的独立危险因素($P<0.05$)。结果见表5。

表5　利伐沙班相关出血事件的二元Logistic回归分析结果

自变量	回归系数(β)	标准误差	Wald χ^2	比值比	95%置信区间	P
PT	0.387	0.148	6.870	1.473	1.103~1.967	0.009
剂量调整谷浓度	0.161	0.073	4.875	1.174	1.018~1.355	0.027
常量	−6.975	2.070	11.358	0.001		

根据上述因素,得出血事件预测概率(P)的二元Logistic回归方程为Logit$P$=−6.975+0.387×PT水平+0.161×剂量调整谷浓度。以患者出血事件预测概率(P)为检测变量,绘制ROC曲线,具体见图2。该曲线的AUC为0.825(95%置信区间为0.708~0.909,$P<0.001$),提示所得回归方程的预测价值较高。

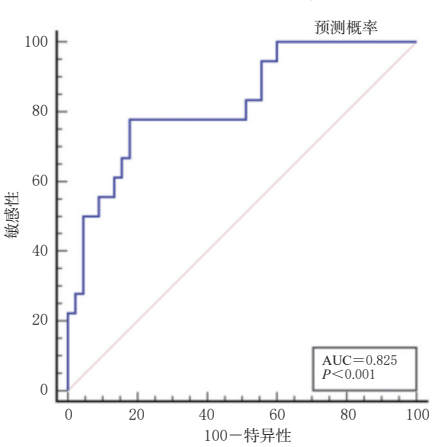


图2　二元Logistic回归方程预测利伐沙班致NVAF合并冠心病患者相关出血事件的ROC曲线

3 讨论

NVAF与冠心病是我国常见的心血管疾病，患病率逐年增长。相关研究表明，右冠状动脉狭窄引发的心房缺血可触发心房颤动，并改变心脏电生理基质[10]，且上述2种疾病具有多种相似的危险因素，临床上常并存[2]。由于NVAF与冠心病血栓形成机制存在差异，故心房颤动合并冠心病患者的早期抗栓策略需兼顾抗凝及抗血小板。但此类治疗策略易引发出血事件[2]；同时，相较于其他NOACs，利伐沙班具有更高的大出血及胃肠道出血风险[6]，因此临床应更关注心房颤动合并冠心病患者抗凝治疗的安全性。

本研究对纳入患者的整体出血情况进行了汇总，结果显示，共19例患者发生了24例次出血事件；利伐沙班致NVAF合并冠心病患者相关出血事件主要以胃肠道出血为主，且多数为轻度出血；大多数患者经抗凝方案调整或相应对症处理后痊愈或好转。

本研究单因素分析结果显示，患者既往有贫血史、高血小板计数、低白蛋白水平、高尿素氮含量、高凝血指标（INR、PT、APTT）水平、高利伐沙班稳态谷浓度及剂量调整谷浓度是利伐沙班致NVAF合并冠心病患者相关出血事件的危险因素。研究指出，既往贫血史及出血史可作为患者出血风险预测的危险因素，可提示患者体内存在凝血异常及出血倾向，可能有较高的再出血发生率[11-12]。但本研究仅发现4例患者存在既往出血史，尽管出血组有更高的既往出血史患者比例，但组间比较差异无统计学意义。Wojakowski等[13]在评估白蛋白与利伐沙班相关出血事件关联的回顾性队列研究中指出，患者白蛋白水平每降低1 g/dL，其出血风险将升高近4.5倍，其潜在原因可能在于利伐沙班的高蛋白结合特性；Hanna等[14]在对接受抗凝治疗的急性出血患者的前瞻性观察研究中发现，有46.5%的患者尿素氮水平明显升高，提示其可能存在肾功能损伤，临床应予以关注。本研究也发现，出血组患者的白蛋白水平显著低于非出血组，尿素氮含量显著高于非出血组。此外本研究还发现，出血组患者具有更高的血小板计数水平，但均在正常范围内，这可能与混杂因素的影响或急性出血引起的继发性血小板增多有关[15]。

凝血指标是目前临床最常用且最便捷的抗凝效果评价指标，主要包括INR、PT、APTT。本研究结果显示，出血组患者上述3项凝血指标水平均显著高于非出血组，可作为利伐沙班致NVAF合并冠心病患者相关出血事件的危险因素，这可能是由于出血组患者具有更高的血药浓度，体内可产生更强的抗凝反应，从而体现为凝血指标水平的提升。其中，作为独立影响因素的PT水平与出血事件的发生风险呈正相关，可用于出血概率预测模型的构建，临床应予以关注。Zhao等[16]在回顾性队列研究中指出，凝血指标对NOACs治疗后患者静脉血栓复发和出血事件发生具有独立预测价值；同时，国内相关指南指出，在无法进行凝血因子Xa活性检测的情况下，可使用PT作为患者抗凝效果的替代评价指标[2]。

本研究结果显示，高剂量调整谷浓度是NVAF合并冠心病患者相关出血事件的另一独立危险因素，具有一定的预测价值。研究指出，利伐沙班主要通过抑制凝血因子Xa活性、阻断外源性及内源性凝血途径、抑制凝血酶产生来发挥抗凝作用[4]。Zhang等[17]指出，对于急性冠脉综合征患者，利伐沙班稳态血药浓度与大出血事件存在显著关联。考虑到利伐沙班稳态血药浓度与其抑制凝血因子Xa的活性密切相关，故该指标可作为NVAF合并冠心病患者抗凝效果监测的有效指标。Miklič等[18]在房颤患者中开展了相关研究，结果显示，出血患者具有更高的利伐沙班谷浓度，且存在明显的个体差异。剂量调整谷浓度能排除利伐沙班剂量的影响，更准确地反映个体间血药浓度的差异，作为临床NVAF合并冠心病患者抗凝效果的潜在评价指标，可更好地预测其出血事件的发生风险，提高其用药依从性。

综上所述，利伐沙班致NVAF合并冠心病患者相关出血事件的危险因素包括既往有贫血史、高血小板计数、高尿素氮含量、高凝血指标水平、低白蛋白水平、高利伐沙班稳态谷浓度及高剂量调整谷浓度，其中高PT水平和高剂量调整谷浓度是独立危险因素，可用于预测利伐沙班相关出血事件的发生风险；所建回归方程具有较高的预测价值。根据上述结果，对于NVAF合并冠心病患者，临床需重视对上述相关危险因素的早期干预；对于具有贫血史、高血小板计数、高尿素氮含量、高利伐沙班谷浓度、高凝血指标水平或低白蛋白水平的出血高风险患者，可基于本研究所构建的回归方程预测利伐沙班相关出血事件的发生概率，或定期进行凝血功能及血药浓度监测，以减少不良出血事件的发生，保障患者治疗的安全性。

参考文献

[1] CHEN M, LI C, LIAO P, et al. Epidemiology, management, and outcomes of atrial fibrillation among 30 million citizens in Shanghai, China from 2015 to 2020: a medical insurance database study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 23: 100470.

[2] 中华医学会心血管病学分会，中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. 中华心血管病杂志，2023，51(6)：572-618.
Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Associ-

ation, Heart Rhythm Committee of Chinese Society of Biomedical Engineering. Chinese guidelines on diagnosis and management of atrial fibrillation[J]. Chin J Cardiol, 2023,51(6):572-618.

[3] MATSUZAWA Y, KIMURA K, YASUDA S, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and coronary artery disease in patients with prior atherothrombotic disease: a post hoc analysis of the AFIRE trial[J]. J Am Heart Assoc,2021,10(21):e020907.

[4] 钟禹成,祝睿锐,俞坤武,等.新型口服抗凝药在治疗非瓣膜性房颤合并冠心病中的研究进展[J].临床内科杂志,2020,37(12):830-833.
ZHONG Y C, ZHU R R, YU K W, et al. Research progress of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation complicated with coronary heart disease[J]. J Clin Intern Med,2020,37(12):830-833.

[5] JOGLAR J A, CHUNG M K, ARMBRUSTER A L, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation,2024,149(1):e1-e156.

[6] DEITELZWEIG S, BERGRATH E, FUSCO M D, et al. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis[J]. Future Cardiol, 2022, 18(5): 393-405.

[7] 董敏,徐蕾,何清华,等.老年缺血性脑卒中合并心房颤动及冠心病患者的6年预后随访研究[J].中国全科医学,2021,24(17):2148-2156.
DONG M, XU L, HE Q H, et al. A six-year follow-up study on the prognosis in elderly patients with ischemic stroke combined with atrial fibrillation and coronary heart disease[J]. Chin Gen Pract,2021,24(17):2148-2156.

[8] BERGMARK B A, KAMPHUISEN P W, WIVIOTT S D, et al. Comparison of events across bleeding scales in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial[J]. Circulation, 2019, 140(22):1792-1801.

[9] 赵宏斌,乔佳佳,贺雪花.初诊急性早幼粒细胞白血病患者血清纤维胶凝蛋白3水平与早期严重出血的相关性分析[J].中国实验血液学杂志,2024,32(4):1058-1062.
ZHAO H B, QIAO J J, HE X H. Correlation analysis between serum fibronectin 3 levels and early severe bleeding in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. J Exp Hematol,2024,32(4):1058-1062.

[10] KORNEJ J, HENGER S, SEEWÖSTER T, et al. Prevalence of atrial fibrillation dependent on coronary artery status: insights from the LIFE-Heart study[J]. Clin Cardiol,2020,43(12):1616-1623.

[11] KINJO N, UEDA S, UCHIDA K, et al. Impact of anemia on major bleeding in patients taking oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation[J]. J Arrhythm, 2023, 39(4):556-565.

[12] KRITTAYAPHONG R, WINIJKUL A, WONGTHEPTIEN W, et al. History of major bleeding predicts risk of clinical outcome of patients with atrial fibrillation: results from the COOL-AF registry[J]. J Geriatr Cardiol, 2020, 17(4): 184-192.

[13] WOJAKOWSKI E, CHERUVIL C, HASSAN A, et al. Albumin and bleed risk in rivaroxaban treated patients[J]. J Thromb Thrombolysis,2020,50(4):1004-1011.

[14] HANNA F, HYPPA A, PRAKASH A, et al. Real-world data on characteristics and management of community patients receiving anticoagulation therapy who presented with acute bleeding to the emergency department at a regional Australian hospital: a prospective observational study[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2021, 13(1): e2021017.

[15] SU K, HOU L, ZHAO J B, et al. Secondary thrombocythemia with ST-segment elevation myocardial infarction as the first manifestation: a case report[J]. Ann Med Surg, 2023,85(8):4145-4149.

[16] ZHAO Y F, CHENG Y, LUO Y, et al. International normalized ratio predicts recurrence and bleeding in patients with acute venous thromboembolism who undergo direct oral anticoagulants[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2024, 30:10760296241246004.

[17] ZHANG L P, YAN X Y, NANDY P, et al. Influence of model-predicted rivaroxaban exposure and patient characteristics on efficacy and safety outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2019,13:1753944719863641.

[18] MIKLIČ M, MAVRI A, VENE N, et al. Intra- and inter-individual rivaroxaban concentrations and potential bleeding risk in patients with atrial fibrillation[J]. Eur J Clin Pharmacol,2019,75(8):1069-1075.

（收稿日期:2024-03-12　修回日期:2024-07-03）
（编辑:张元媛）