

引用本文: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.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.051.



◇ 药物警戒 ◇

## 利伐沙班治疗91例75岁以上房颤发生出血 19例之分析

智俊娜,曲国红,谈震

作者单位:南京医科大学附属老年医院药学部,江苏 南京 210024

通信作者:谈震,男,副主任药师,研究方向为老年用药管理,Email:tantianma@163.com

基金项目:江苏省药学会-奥赛康临床药学基金(A201710);南京药学会-常州四药医院药学科科研基金(2017YX016)

**摘要:** **目的** 探讨75岁以上老年非瓣膜房颤病人服用利伐沙班诱发出血不良反应发生情况并分析影响因素。**方法** 回顾性分析南京医科大学附属老年医院2018年6月至2020年3月使用利伐沙班的91例临床基本特征,如年龄、出血史、基础疾病、肝肾功能、凝血指标及合并用药等。通过方差分析和多因素logistics回归分析考察出血相关不良反应的影响因素。**结果** 91例病例中发生出血相关不良反应的有19例(20.88%)。方差分析结果显示卒中病史、恶性肿瘤病史、既往出血史、房颤血栓栓塞风险评分(CHA2DS2-VASc评分)、抗凝出血危险评估(HAS-BLED评分)和联用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)是利伐沙班相关出血的影响因素。多因素logistic回归分析显示恶性肿瘤病史( $P=0.029$ ,  $OR=1.530$ ,  $95\%CI:1.348\sim 284.904$ )和既往出血史( $P=0.021$ ,  $OR=9.318$ ,  $95\%CI:1.397\sim 62.154$ ),合用SSRIs( $P=0.004$ ,  $OR=49.502$ ,  $95\%CI:3.492\sim 701.806$ )是出血的独立预测因子。**结论** 75岁以上老年房颤病人既往有出血史、恶性肿瘤、合用SSRIs时服用利伐沙班应注意出血不良反应的发生。

**关键词:** 心房颤动; 利伐沙班; 出血; 药物相关性副作用和不良反应; 老年人

### Analysis of rivaroxaban caused 19 patients with bleeding in treating 91 patients aged over 75 years with atrial fibrillation

ZHI Junna, QU Guohong, TAN Zhen

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Geriatric Hospital of Nanjing Medical University/Jiangsu Province Official Hospital, Nanjing, Jiangsu 210024, China

**Abstract:** **Objective** To explore the incidence of rivaroxaban caused bleeding in patients aged over 75 years with non-valvular atrial fibrillation, and to analyze the influencing factors. **Methods** The cases of 91 patients who had atrial fibrillation in Geriatric Hospital of Nanjing Medical University from June 2018 to March 2020 were selected as the research object, and the clinical basic characteristics of patients were recorded, such as gender, age, weight, bleeding history, underlying diseases, liver and kidney function, coagulation indicators and combined medication. The influencing factors of bleeding-related adverse reactions were investigated by variance analysis and multivariate logistics regression analysis. **Results** Among the 91 cases, 19 (20.88%) experienced hemorrhage. It was found that history of stroke, malignant tumor, past bleeding history, CHA2DS2-VASC score, HAS-BLED score and combined selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) were influential factors for rivaroxaban-related bleeding. Multivariate Logistic regression analysis showed that history of malignancy [ $P = 0.029$ ,  $OR = 1.530$ ,  $95\%CI (1.348, 284.904)$ ] and bleeding history [ $P = 0.021$ ,  $OR = 9.318$ ,  $95\%CI (1.397, 62.154)$ ], and combined with SSRIs [ $P = 0.004$ ,  $OR = 49.502$ ,  $95\%CI (3.492, 701.806)$ ] were independent predictors of bleeding. **Conclusion** Patients aged over 75 years with atrial fibrillation have a history of bleeding, malignant tumors and combination with SSRIs, they should be paid attention to the occurrence of bleeding adverse reactions when taking rivaroxaban.

**Key words:** Atrial fibrillation; Rivaroxaban; Hemorrhage; Drug-related side effects and adverse reactions; Aged

心房颤动是临床上的最常见的心律失常之一,占全部卒中原因的三分之一。房颤是引起脑卒中独立的危险因素,房颤病人发生卒中的风险是非房颤病人的5倍<sup>[1]</sup>。脑卒中是房颤病人致死、致残最主要的原因,而老年病人基础疾病多、心血管危险因素多、合并用药种类多以及依从性差,发生脑卒

中的风险显著增加<sup>[2]</sup>。流行病学调查提示,房颤随年龄增长患病率增加,在>75岁人群中高达10%<sup>[3]</sup>。房颤病人经抗凝治疗可降低64%的缺血性卒中风险及26%的全因死亡率<sup>[4]</sup>。新型抗凝药物利伐沙班是口服的Xa因子抑制剂,直接抑制凝血酶生成和血栓形成,在我国获准用于非瓣膜性房颤预防卒中和

非中枢神经系统全身性栓塞。然而,出血相关事件仍是利伐沙班需要重视最主要的一个不良反应,因此本研究通过回顾性队列研究的方法,分析75岁以上房颤病人服用利伐沙班期间发生出血相关事件的影响因素,并采用多因素回归分析方法,确定利伐沙班导致出血的高危人群。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究采用单中心、回顾性分析方法,通过南京医科大学附属老年医院电子病历系统选取其2018年6月至2020年3月就诊的 $\geq 75$ 岁房颤病人使用利伐沙班的91例病例作为研究对象。纳入标准:①非瓣膜性心房颤动病人;②病人年龄 $\geq 75$ 岁;③至少连续服用3月。排除有利伐沙班禁忌的病人:①有大出血显著风险的病灶或病情者;②严重肾功能不全者(肌酐清除率[CrCl] $< 15$  mL/min);③伴有凝血异常和临床相关出血风险的肝病病人,包括中重度肝功能不全(Child Pugh B和C级)的肝硬化病人;④血小板低于 $50 \times 10^9/L$ ,同时排除使用其他抗凝药物伴随治疗的病人。本研究经病人或其近亲属知情同意,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

纳入的91例病人中,男性51例(56.04%);年龄范围75~96岁,年龄( $84.42 \pm 5.09$ )岁;体质量范围40~90 kg,体质量( $62.99 \pm 12.50$ )kg,其中有18例病人卧床,无法获取体质量资料。91例病人在随访期间共有19例病人发生出血,男性8例(42.11%),严重不良反应消化道出血病人2例(10.53%),随访时间范围4~920 d,用药天数为242(120,352)d。

**1.2 研究内容** 记录纳入病人的临床基本特征,如性别、年龄、出血史,是否合并高血压、高血脂、糖尿病、心力衰竭、恶性肿瘤等合并症,以及肝肾功能。记录病人实验室指标包括血常规[血红蛋白(Hb)和血小板计数(PLT)]、肝功能[谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)和总胆红素(TBIL)]、肾功能[肌酐清除率(CrCl)、尿素(UREA)、尿酸(UA)、白蛋白(ALB)]和凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FIB)]。同时记录病人合并用药包括抗血小板药物、降压药、调脂药、抗心律失常药、镇静催眠药和抗抑郁药等情况。根据病人基本情况、基础疾病、出血史和肝肾功能等对入选病人进行房颤血栓栓塞风险评分(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分)和抗凝出血危险评估(HAS-BLED评分)<sup>[5]</sup>,以用于血栓栓塞和出血事件的危险分层。

通过电话随访及查询住院病历收集病人资料,最长随访30个月,主要观察终点为出血相关事件。根据GUSTO出血分级标准<sup>[6]</sup>,出血可以分为:(1)严

重或威胁生命的出血:颅内出血或血流动力学受损且需要干预的出血;(2)中度出血:需要输血,但不导致血流动力学受损的出血;(3)轻度出血:未达到以上标准的出血。出现以上类型出血的病人都纳入出血组,分为出血组和未出血组。分析出血不良反应的关联性评价由2名临床药师根据国家食品药品监督管理局不良反应监测中心《不良反应因果关系判定标准》对ADR的因果关系进行判定,以评价为肯定、很可能和可能。

**1.3 统计学方法** 采用Excel软件对资料数据进行录入,采用SPSS 18.0软件进行数据处理。若计量资料服从正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;否则采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher检验;采用二元logistic进入法进行多因素logistic回归分析用药风险的影响因素,进入方程的检验水准为0.05,剔除水准为0.10。

## 2 结果

**2.1 不良反应发生情况及转归** ADR临床表现为皮下血瘀5例(26.32%)、泌尿道出血4例(21.05%)、消化道出血3例(15.79%)、鼻出血2例(10.53%)、牙龈出血2例(10.53%)、球结膜出血1例(5.26%)、股骨血肿1例(5.26%)、大便隐血和尿隐血阳性1例(5.26%)。19例ADR报告中,病人经减量或停药后好转9例(47.37%),痊愈10例(52.63%),其中11病人停药后2例病人再次服用亦有出血表现,6例病人减量处理,2例病人继续服用利伐沙班。关联性评价结果:肯定2例(10.53%),很可能15例(78.94%),可能2例(10.53%)。将首次给药时间至发生出血ADR时间定义为利伐沙班出血ADR的潜伏期,潜伏期为3~288 d。潜伏期 $\leq 30$  d共9例,以轻微小出血为主;潜伏期31~120 d共8例,以泌尿道及消化道出血为主;潜伏期 $> 120$  d共2例,1例球结膜出血,减量后仍有出血倾向停用,1例泌尿道出血,减量后未再发生出血。

### 2.2 不良反应影响因素

**2.2.1 基线资料对比** 根据在服用利伐沙班期间是否发生出血分为出血组(19例)和未出血组(72例),对两组的临床基线进行对比,见表1。分析出血组与非出血组病人的一般临床资料结果显示性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、心力衰竭病史及用药期间新发血栓在两组间差异无统计学意义。然而既往有恶性肿瘤史、出血史和CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc及HAS-BLED评分高者出血风险高。

**2.2.2 实验室指标** 记录所有入选病人服用利伐沙班前的实验室指标,通过对比发现两组利伐沙班日剂量、Hb、PLT、AST、ALT、TBIL、CrCl、UREA、UA、

ALB和凝血指标(PT、APTT、TT和FIB)之间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),见表2。

表1 利伐沙班治疗75岁以上房颤91例基线资料比较

项目	出血组 (n=19)	未出血组 (n=72)	$\chi^2(t)$ 值	P值
性别/例			1.894	0.169
男性	8	43		
女性	11	29		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	84.42±5.00	84.42±5.15	(-0.003)	0.997
体质量/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	59.32±8.78	64.01±13.25	(1.562)	0.128
高血压病史/例	14	54	0.014	0.907
糖尿病病史/例	9	27	0.612	0.434
冠心病病史/例	12	30	2.794	0.095
卒中病史/例	12	16	11.826	0.001
心力衰竭病史/例	9	1	0.682 <sup>①</sup>	
恶性肿瘤史/例	2	0	0.042 <sup>①</sup>	
既往出血史/例	9	5	0.000 <sup>①</sup>	
用药期间新发血栓/例	0	5	0.580 <sup>①</sup>	
CHA2DS2-VASc评分/分/(分, $\bar{x} \pm s$ )	5.89±1.33	4.85±1.46	(-2.832)	0.006
HAS-BLED评分/分/(分, $\bar{x} \pm s$ )	2.47±0.85	1.67±0.73	(-4.144)	0.000

注:CHA2DS2-VASc为房颤血栓栓塞风险评分,HAS-BLED为抗凝出血危险评估。①采用FISHER精确检验

表2 75岁以上房颤出血组与未出血组服用的利伐沙班日剂量及实验室指标比较

项目	出血组(n=19)	未出血组(n=72)	$t(\chi^2)$ 值	P值
利伐沙班日剂量				
≥15 mg/例	8	24	0.507	0.476
Hb<130 g/L/例	9	20	2.657	0.103
PLT/(×10 <sup>9</sup> g/L, $\bar{x} \pm s$ )	171.21±54.10	179.06±60.39	0.514	0.608
ALT/(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	19.95±10.75	19.69±14.17	-0.072	0.942
AST/(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	25.05±13.24	21.90±11.21	-1.048	0.297
TBIL/(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	15.47±7.9	15.79±6.87	0.175	0.861
ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	34.45±5.21	35.94±4.91	1.164	0.248
CrCl<60 mL/min/例	11	46	0.231	0.631
UREA/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	7.31±3.33	8.21±6.17	0.615	0.540
UA/(μmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	318.63±120.02	357.08±115.40	1.281	0.203
PT/(s, $\bar{x} \pm s$ )	14.55±6.71	14.10±5.13	-0.314	0.754
APTT/(s, $\bar{x} \pm s$ )	30.24±4.44	30.57±5.47	0.245	0.807
TT/(s, $\bar{x} \pm s$ )	16.19±1.53	16.59±1.51	1.024	0.309
FIB/(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.20±0.51	3.04±0.69	-0.958	0.341

注:Hb为血红蛋白,PLT为血小板计数,ALT为谷丙转氨酶,AST为谷草转氨酶,TBIL为总胆红素,ALB为白蛋白,CrCl<sub>C</sub>为肌酐清除率,UREA为尿素,UA为尿酸,PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,TT为凝血酶时间,FIB为纤维蛋白原。

2.2.3 合并用药 记录病人可能影响利伐沙班增加出血风险的合并用药,两组在抗血小板药、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、钙离子通道拮抗剂(CCB)、β受体阻滞剂、抗心律失常药、他汀类调脂药、质子泵抑制剂(PPI)和镇静催眠药差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。但是我们发现利伐沙班合并选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)时,出血风险升高( $P<0.05$ ),见表3。

表3 利伐沙班治疗75岁以上房颤91例合并用药情况/例

合并用药	出血组(n=19)	未出血组(n=72)	$\chi^2$ 值	P值
抗血小板药	3	4		0.156 <sup>①</sup>
ACEI	4	13		0.748 <sup>①</sup>
ARB	5	21	0.060	0.807
CCB	5	25	0.481	0.488
β受体阻滞剂	13	40	1.023	0.312
抗心律失常药	5	10		0.294 <sup>①</sup>
他汀类	13	51	0.042	0.838
PPI	5	9		0.159 <sup>①</sup>
镇静催眠药	4	8		0.266 <sup>①</sup>
SSRIs	6	1		0.000 <sup>①</sup>

注:ACEI为血管紧张素转化酶抑制剂,ARB为血管紧张素 II 受体拮抗剂,CCB为钙离子通道拮抗剂,PPI为质子泵抑制剂,SSRIs为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂。①采用FISHER精确检验。

2.2.4 多因素回归分析 通过分析将卒中病史、恶性肿瘤病史、既往出血史、CHA2DS2-VASc评分、HAS-BLED评分和SSRIs纳入多因素logistic回归分析,见表4。多因素回归分析表明,既往有恶性肿瘤病史( $P=0.029, OR=1.530, 95\%CI: 1.348\sim 284.904$ )和既往出血史( $P=0.021, OR=9.318, 95\%CI: 1.397, 62.154$ ),合用SSRIs( $P=0.004, OR=49.502, 95\%CI: 3.492\sim 701.806$ )的病人出血风险升高。

表4 利伐沙班治疗75岁以上房颤出血事件19例影响因素的多元logistic回归分析

影响因素	B值	SE值	P值	OR值	95%CI
卒中病史	0.425	0.940	0.651	1.530	0.242~9.662
恶性肿瘤病史	2.975	1.366	0.029	19.596	1.348~284.904
既往出血史	2.232	0.968	0.021	9.318	1.397~62.154
CHA2DS2-VASc评分	0.149	0.321	0.642	1.161	0.619~2.179
HAS-BLED评分	0.650	0.649	0.316	1.916	0.537~6.838
SSRIs	3.902	1.353	0.004	49.502	3.492~701.806

注:CHA2DS2-VASc为房颤血栓栓塞风险评分,HAS-BLED为抗凝出血危险评估,SSRIs为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂。

### 3 讨论

3.1 年龄对出血的影响 利伐沙班为Xa因子抑制剂,可特异性、直接抑制游离和结合的Xa因子,中断凝血酶的生成而抑制血栓形成,作为新型口服抗凝

药(DOACs)被广泛用于预防和/或治疗血栓栓塞性疾病<sup>[7-8]</sup>。老年房颤病人随着年龄的增长、肝肾功能的变化,清除利伐沙班的能力下降,若利伐沙班过量可引发出血,故利伐沙班相关出血仍是临床需要重点关注的不良反应。本研究中利伐沙班所致出血的发生率为20.88%,其中以皮下血瘀,泌尿道出血,消化道出血最为常见,与ROCKET-AF研究中利伐沙班总体出血率14.91%相比偏高<sup>[9]</sup>。EXPAND研究亚组分析,表明年龄( $RR=1.7, 95\%CI: 1.1\sim 2.6, P=0.0263$ ), CrCl 30-49 mL/min( $RR=1.6, 95\%CI: 1.2\sim 2.2, P=0.0011$ )和出血史( $RR=1.8, 95\%CI: 1.0\sim 3.0, P=0.0348$ )与主要出血有关<sup>[10]</sup>,与本研究结果既往出血史是利伐沙班相关出血的独立危险因素不完全一致。虽然本研究中年龄不是出血的影响因素,但是出血的发生率高于以往报道,也印证了年龄是出血的影响因素这一说法。

**3.2 卒中病史对出血的影响** 在房颤病人中,有卒中病史的病人使用华法林抗凝发生卒中和出血的风险均增加,卒中史是出血的独立危险因素<sup>[11]</sup>。Mine-matsu等<sup>[12]</sup>研究利伐沙班治疗房颤伴或不伴卒中病史的安全性,表明服用利伐沙班的房颤病人有卒中病史较没有卒中病史的房颤病人发生相关出血更频繁(9.1%比7.2%,  $HR=1.25, 95\%CI: 1.04\sim 1.50$ ),而且关键器官出血和颅内出血更易发生在伴有卒中病史的病人中,与本研究结果相一致。

**3.3 肿瘤病史对出血的影响** 有研究表明有恶性肿瘤史的病人应用抗凝药物出血并发症的发生率高于比没有肿瘤史的病人<sup>[13-14]</sup>。最近一项使用DOACs治疗癌症相关血栓的荟萃分析<sup>[15]</sup>,显示DOACs与低分子肝素相比可降低6个月静脉血栓栓塞复发率( $RR=0.65, 95\%CI: 0.42\sim 1.02$ ),然而使用DOACs导致的大出血发生率( $RR=1.74, 95\%CI: 1.05\sim 2.88$ )和临床相关非大出血发生率( $RR=2.31, 95\%CI: 0.85\sim 6.28$ )高于低分子肝素组。与本研究结果恶性肿瘤病史是利伐沙班所致出血的独立危险因素一致,但本研究中恶性肿瘤病例较少,需要大样本的研究进一步验证。对于伴有恶性肿瘤病史的房颤病人建议使用低分子肝素预防血栓的形成。

**3.4 CHA2DS2-VASc评分对出血的影响** CHA2DS2-VASc评分较高的非瓣膜性房颤病人更容易发生血栓栓塞事件。Peacock等<sup>[16]</sup>发现在接受利伐沙班治疗的非瓣膜性心房颤动病人中CHA2DS2VASc评分与大出血风险相关,随着CHA2DS2-VASc评分增加大出血发生率升高,与本研究结果相同。

**3.5 联合用药对出血的影响** 利伐沙班主要通过细胞色素P<sub>450</sub>3A4(CYP3A4)代谢,为转运体蛋白P-

糖蛋白(P-gp)的底物。因此,与这些药物联用可影响利伐沙班的血浆浓度,从而增加出血风险或降低有效性(抗血栓作用降低)<sup>[17]</sup>。一项评估DOACs与潜在的药代动力学或药效动力学相互作用药物与大出血之间关系的研究<sup>[18]</sup>,表明CYP3A4和/或P-gp抑制剂会影响利伐沙班的代谢,但这些药物不会增加大出血的风险。当DOACs与抗血小板药物或SSRIs联合使用时,导致住院大出血风险分别增加100%和70%,但利伐沙班亚组分析时与SSRIs联用大出血风险无显著增加。我们的结果与之不完全一致,可能是因为入院的病人多为75岁以上的老年病人,合用抗血小板药的病人较少,从而影响了结果。还有本研究纳入所有出血事件,所以利伐沙班与SSRIs联用是出血的独立危险因素。

**3.6 出血的干预措施** 在临床用药前详细询问病人的病史,ADR出血史及既往用药情况,确定出血高危人群。对于高危病人加强监测,每2~3个月监测凝血指标1次,PT用于定性评估抗凝效果,结果显示正常,可排除利伐沙班过量,PT高于正常上限2倍以上者提示出血风险增加,必要时可进行利伐沙班定量检测,及时纠正小或中等量出血,停药或给予止血治疗<sup>[19]</sup>。

#### 4 结论

本研究主要发现通过方差分析显示卒中病史、恶性肿瘤病史、既往出血史、CHA2DS2-VASc评分、HAS-BLED评分和联用SSRIs是利伐沙班相关出血的影响因素。多因素Logistic回归分析显示卒中病史、既往出血史和联合应用SSRIs是出血的独立预测因子。通过研究利伐沙班治疗75岁以上老年房颤病人发现出血相关不良反应的特征及其影响因素,对预防及尽早发现出血事件有极大的帮助。但本研究样本量较小,结论的可靠性需要更严格的、多中心的、大规模的实验来证实。

#### 参考文献

- [1] RAHMAN F, KWAN GF, BENJAMIN EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation[J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(11):639-654.
- [2] 俞梦越. 新型口服抗凝药在老年患者中的应用[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(1):4-8.
- [3] ZHOU Z, HU D. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China[J]. J Epidemiol, 2008, 18(5):209-216.
- [4] HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation[J]. Annals of Internal Medicine, 2007, 146(12):857-867.
- [5] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动:目前的认识和治疗的建议-2018[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(04):315-368.
- [6] STEG PG, HUBER K, ANDREOTTI F, et al. Bleeding in acute

- coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2011, 32(15):1854-1864.
- [7] 利伐沙班临床应用中国专家组. 利伐沙班临床应用中国专家建议——非瓣膜病心房颤动卒中预防分册[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10):897-902.
- [8] 《老年人心房颤动诊治中国专家建议》写作组, 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议(2016)[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(9):915-928.
- [9] EINSTEIN INVESTIGATORSTHE. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. New England Journal of Medicine, 2011, 365(24):2333, 2335.
- [10] SAKUMA I, UCHIYAMA S, ATARASHI H, et al. Correction to: Clinical risk factors of stroke and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation under rivaroxaban: the EXPAND Study sub-analysis[J]. Heart Vessels, 2019, 34(11):1852-1857.
- [11] KODANI E, ATARASHI H, INOUE H, et al. Secondary prevention of stroke with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: subanalysis of the J-RHYTHM registry [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(3):585-599.
- [12] MINEMATSU K, IKEDA T, OGAWA S, et al. Real-world outcomes of rivaroxaban treatment in patients with both nonvalvular atrial fibrillation and a history of ischemic stroke/transient ischemic attack[J]. Cerebrovasc Dis, 2019, 48(1/2):53-60.
- [13] PRANDONI P, LENSING AW, PICCIOLI A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis [J]. Blood, 2002, 100(10):3484-3488.
- [14] ANGELINI DE, RADIVOYEVITCH T, MCCRAE KR, et al. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation[J]. Am J Hematol, 2019, 94(7):780-785.
- [15] LI A, GARCIA DA, LYMAN GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2019, 173:158-163.
- [16] PEACOCK WF, TAMAYO S, PATEL M, et al. CHA2DS2-VASc scores and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation who are receiving rivaroxaban[J]. Ann Emerg Med, 2017, 69(5):541-550.
- [17] VOUKALIS C, LIP GYH, SHANTSILA E. Drug-drug interactions of non-vitamin K oral anticoagulants[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2016, 12(12):1445-1461.
- [18] ZHANG Y, SOUVEREIN PC, GARDARSOTTIR H, et al. Risk of major bleeding among users of direct oral anticoagulants combined with interacting drugs: a population-based nested case-control study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(6):1150-1164.
- [19] DOUXFILS J, AGENO W, SAMAMA CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians [J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(2):209-219.

(收稿日期:2020-09-14,修回日期:2020-10-13)

## ◇ 编读往来 ◇

### 参考文献引用操典

参考文献是“为撰写或编辑论文和著作而引用的有关文献信息资源”。有行家归纳参考文献具有提示研究起点、知识承续、鸣谢归誉、学术评价、预测分析、文献检索、学术论证、著作权保护、学术规范、节约篇幅等十项功能。参考文献是科技文章的重要组成部分,引经据典是反映文章科学性、学术水平的重要依据。没有参考文献的论文,应视为作者忽略了科学工作的继承性,也反映了作者学风和态度的欠缺。

参考文献的合理引用包括内容的恰当引用、文中的合理标识、文末的正确著录三方面。近屡遇作者引用文献不严谨、不规范。或引用参考文献与正文内容不相关、甚至于观点相迥异;或将中文文献有意无意著为外文;或不执行标准简单照抄——未能将外文文献署名格式、页码格式调整为规范的中文期刊著录形式;又或,未能在正文按序标注参考文献、正文文献作者名与文献表不吻合、文献表著录项目残缺、错误甚至杜撰,又或者,参考文献引用撤销论文、非法出版物。凡此种种,不一而足。谨此,作者诸君一定要遵守参考文献引用原则,执行GB/T 7714-2015《信息与文献:参考文献著录规则》,按照期刊稿约要求,认真审核、正确著录参考文献。

细节,细节,还是细节。除了要消除上述的参考文献引用错误,还要谨记以下操典提示:参考文献成为正文表述的一部分则可以不上标序号,摘要中不标注参考文献,同一参考文献序号要相同,勿引二次参考文献,电子类新型参考文献宜加注DOI、引用信息源址,规范缩写外文作者名刊名、正确拼写外文文题。

此外,评价式引用,参考文献有两个作者的,正文写成“赵滨红、郭丽萍认为”或“Abaraoguo and Tabansi-ochuogucs 报道”类语句,三个或更多作者时只写第一作者,后加“等”字样,那独著——自然是著录全名了。

(郝希春)