

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.03.018

高龄老年患者抗凝安全性及其影响因素分析*

赵炜祎 王燕芳 姜立敏 刘志宏 白盟盟

(内蒙古自治区人民医院老年科 内蒙古 呼和浩特 010017)

摘要 目的:探讨高龄老年患者抗凝治疗的安全性及其影响因素,为临床合理用药提供参考。**方法:**选入2019年3月~2021年3月在我院老年科一病区接受抗凝治疗的128例高龄(≥ 80 岁)老年患者作为研究对象,收集患者一般资料、病史、合并用药等,并对其进行3~12个月的随访,记录国际标准化比率(INR)以及出血、缺血性脑卒中等不良事件的发生情况,并分析其影响因素。**结果:**128例患者共有不良事件39例(30.47%),其中出血26例(20.31%),新发缺血性脑卒中3例(2.34%),PT高值2例(1.56%),死亡11例(8.59%)(其中2例大出血死亡,1例缺血性脑卒中死亡);Logistic多因素回归分析结果显示:患者性别、合用激素、合用抗血小板药以及新发恶性肿瘤是高龄老年患者抗凝治疗后发生不良事件的独立影响因素($P < 0.05$)。**结论:**高龄老年患者根据综合评估后,采用小剂量、常规剂量等不同抗凝方案进行治疗均是合理的选择,其疗效及安全性无明显差异;但对于女性、合用激素和血小板药以及新发恶性肿瘤的患者要警惕不良事件的发生。

关键词:高龄老年;抗凝治疗;安全性;影响因素

中图分类号:R592;R55 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)03-489-05

Analysis of Anticoagulant Safety and Its Influencing Factors in Elderly Patients*

ZHAO Wei-yi, WANG Yan-fang, JIANG Li-min, LIU Zhi-hong, BAI Meng-meng

(Department of geriatrics, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China)

ABSTRACT Objective: To explore the safety and influencing factors of anticoagulant therapy in elderly patients, and to provide reference for clinical rational drug use. **Methods:** 128 elderly patients (≥ 80 years old) who received anticoagulant therapy in the first ward of geriatrics department of our hospital from March 2019 to March 2021 were selected as the research object. The general data, medical history and combined medication of the patients were collected and followed up for 3~12 months. The international standardized ratio (INR) and the incidence of adverse events such as hemorrhage and ischemic stroke were recorded, and the influencing factors were analyzed. **Results:** There were 39 adverse events (30.47 %) in 128 patients, including 26 cases of bleeding (20.31 %), 3 cases of new ischemic stroke (2.34 %), 2 cases of high PT value (1.56 %) and 11 cases of death (8.59 %) (including 2 cases of massive bleeding and 1 case of ischemic stroke). The results of logistic multiple regression analysis showed that gender, combined hormones, combined antiplatelet drugs and new-onset malignant tumor were the independent influencing factors of adverse events in elderly patients after anticoagulant treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** According to the comprehensive evaluation, it is a reasonable choice for elderly patients to adopt different anticoagulation schemes such as low dose and routine dose, and there is no significant difference in efficacy and safety. However, for women, patients with hypertension, combined with hormone and platelet drugs, new-onset malignant tumor, we should be alert to the occurrence of adverse events.

Key words: Elderly patients; Anticoagulant therapy; Safety; Influence factor

Chinese Library Classification(CLC): R592; R55 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)03-489-05

前言

近年来,随着人口老龄化的加深及人均寿命的延长, ≥ 80 岁的高龄人口数量激增,与此同时,我国的公共卫生事业也面临着严峻挑战^[1]。高龄老人作为一个特殊群体,常有多病共存、多重用药、功能下降、代谢较慢等情况,其疾病的诊疗一直困扰着临床医师^[2-3]。血栓栓塞性疾病(如房颤、肺动脉栓塞、下肢静脉栓塞等)是高龄老年患者常见且多发的疾病,具有病因复杂、

致残及致死率高等特点,由于此类疾病在高龄老年患者中常隐匿起病,缓慢发展,且合并症状与之类似的多重慢性疾病,导致诊断识别难度加大^[4-6];而即使已确诊的高龄老年患者,其临床治疗亦是十分棘手的难题之一。目前,抗凝治疗是血栓栓塞性疾病的主要治疗手段,可大幅降低患者卒中风险及全因死亡率,明显改善患者预后^[7-10]。然而,无论经典抗凝药(如华法林)还是新型抗凝药(如利伐沙班、达比加群等)均无法避免出血并发病的发生^[11],尤其是高龄老年患者常存在身体机能下降、基

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2017MS(LH)0848)

作者简介:赵炜祎(1991-),女,硕士,主治医师,研究方向:老年病,E-mail:zhaoweiyi3256@163.com

(收稿日期:2022-05-08 接受日期:2022-05-31)

础疾病多、营养状况差、跌倒风险高等,更易发生出血等不良事件^[12,13]。在此背景下,本文入选 ≥ 80 岁接受抗凝治疗的高龄老年患者,记录其抗凝方案及抗凝的安全性,分析影响临床结局的因素,指导临床诊疗,现将研究结果总结报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选入 2019 年 3 月~2021 年 3 月在我院老年科一病区接受抗凝治疗的 128 例高龄(≥ 80 岁)老年患者作为研究对象。

纳入标准:(1)年龄 ≥ 80 岁;(2)既往有房颤、血栓栓塞病史或血栓栓塞高风险需抗凝治疗的患者;(3)临床资料完整;(4)依从性好,正规药物治疗并能按期复诊、配合随访工作;(5)对本研究知情同意。

排除标准:(1)半年内有急性冠脉综合征、脑卒中病史、手术、外伤、心肺复苏或穿刺史;(2)半年内有泌尿道或消化道出血史;(3)明显的出血倾向,如血小板减少、相关血液系统疾病等;(4)合并恶性肿瘤、肝肾功能损伤、免疫功能障碍以及各种感染等其他疾病;(5)有明显高跌倒风险;(6)临床资料不全。

1.2 研究方法

收集患者一般资料、病史、合并用药等,包括性别、年龄,是否卧床,是否合并高血压、糖尿病、冠心病、心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)病史等,是否合并用药包括激素、抗血小板药、非甾体抗炎药(Nons-teroidal antiinflammatory drugs, NSAID)等。

1.3 终点事件

主要终点为出血,次要终点为缺血性脑卒中、系统性栓塞(发生在四肢及腹腔脏器的栓塞)、停药(停止抗凝,同时不考虑重启抗凝)以及全因死亡。出血的定义采用 2004 年国际血栓形成与止血学会 ISTH 标准^[14]:(1)非外科手术患者大出血定义为:①致命性出血,和/或;②重要部位或器官的症状性出血,如颅内、脊髓内、眼内、腹膜后、关节腔内、心包或肌间出血伴骨髓腔室综合征,和/或;③出血导致血红蛋白下降超过 20 g/L,或导致输全血或红细胞 2 单位以上;(2)其他类型的出血归类为小出血;(3)临床相关非大出血。

1.4 随访

对 128 例患者进行 3~12 个月的随访,记录主要及次要终点事件,同时记录国际标准化比率(International normalized ratio, INR)及新发肿瘤(病理或影像学诊断)。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 分析,检验标准 $\alpha=0.05$;计量资料表示为($\bar{x} \pm s$),采用 t 检验、F 检验;计数资料表示为 n%,采用 χ^2 检验;不良事件的影响因素采用多元 Logistic 回归模型分析。

2 结果

2.1 一般资料

入组的 128 例患者中,男 68 例,女 60 例;年龄 80~93 岁,平均年龄(84.27 ± 3.81)岁;既往病史:高血压 80 例(62.5%),糖尿病 21 例(16.41%),冠心病 73 例(57.03%),COPD 34 例(26.56%),心衰 85 例(66.41%);合并使用激素 8 例(6.25%),抗血小板药物 17 例(13.28%),NSAID 2 例(1.56%),卧床 47 例(36.72%)。

2.2 抗凝治疗方案

128 例患者有治疗性抗凝亦有预防性抗凝;有短期抗凝(36 例,28.13%)亦有长期抗凝(92 例,71.88%);抗凝药有华法林(13 例,10.16%)、利伐沙班(74 例,57.81%)、阿哌沙班(1 例,0.78%)、达比加群酯(3 例,2.34%)、低分子肝素(37 例,28.91%);抗凝病因:房颤/扑 68 例(房颤 66 例、房扑 2 例)(53.13%),D-二聚体升高 19 例(14.84%),静脉血栓 10 例(7.81%),急性冠脉综合征 13 例(10.16%),肺动脉栓塞 9 例(7.03%),骨折及骨关节术后 5 例(3.91%),心脏瓣膜置换术后 2 例(1.56%),血液透析 2 例(1.56%),下肢静脉炎(下肢静脉血栓病史)1 例(0.78%)。

2.3 不良事件的发生情况

128 例患者共有不良事件 39 例(30.47%),其中出血 26 例(20.31%),包括小出血 17 例(13.28%),大出血 9 例(7.03%);新发缺血性脑卒中 3 例(2.34%);凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)高值 2 例(1.56%);死亡 11 例(8.59%)(其中 2 例大出血死亡,1 例缺血性脑卒中死亡);新发肿瘤 11 例(8.59%);失访 4 例。不同药物不良事件分布:服用华法林的 13 例患者中,2 例新发缺血性脑卒中(1 例死亡),2 例小出血,3 例更换为利伐沙班;74 例服用利伐沙班共发生 20 例出血事件,其中 13 例小出血,7 例大出血,2 例因 PT $\geq$ 正常上限 2 倍下调抗凝药剂量,5 例死亡(包括 1 例大出血死亡);1 例服用阿哌沙班出现小出血(有出血史);3 例服用达比加群酯中 1 例死亡;37 例低分子肝素中,1 例小出血,2 例大出血,4 例死亡(包括 1 例大出血死亡),见表 1。

表 1 不同药物不良事件总结[n/n(%)]

Table 1 Summary of different adverse drug events [n / n (%)]

Adverse event	Warfarin (n=13)	Rivaroxaban (n=74)	Apixaban (n=1)	Dabigatran ester (n=3)	Low heparin (n=37)	Summation
Bleeding (massive bleeding)	2	20(7)	1	-	3(2)	26(20.31 %)
PT high value	-	2	-	-	-	2(1.56 %)
Cerebral arterial thrombosis	2	1	-	-	-	3(2.34 %)
Death	1	5	-	1	4	11(8.59 %)
Summation	4 ^a	27 ^b	1	1	6 ^b	39(30.47 %)

Note: minus 3 repeated events due to stroke (a), bleeding death (b).

2.4 高龄老年患者抗凝治疗后不良事件的单因素分析

将 128 例患者按是否发生不良事件分为发生组和未发生组,比较两组的各项资料,结果显示:性别、年龄、卧床、合用激

素、合用抗血小板药、新发恶性肿瘤在两组间差异显著($P<0.05$),见表 2。

表 2 高龄老年患者抗凝治疗后不良事件的单因素分析[n(%)]

Table 2 Univariate analysis of adverse events after anticoagulation in older elderly patients [n (%)]

Correlative factor		Occurrence group (n=39)	No group has occurred (n=89)	χ^2	P
Gender	Male	12(30.77)	56(62.92)	11.257	<0.05
	Female	27(69.23)	33(37.08)		
Age (year)	80~84	10(25.64)	47(52.81)	10.119	<0.05
	85~89	23(58.97)	38(42.70)		
	≥ 90	6(15.38)	4(4.49)		
Keep the bed	Yes	22(56.41)	25(28.09)	9.360	<0.05
	No	17(43.59)	64(71.91)		
Hypertension	Yes	32(82.05)	68(82.05)	0.506	>0.05
	No	7(17.95)	21(23.60)		
Diabetes	Yes	10(25.64)	11(12.36)	3.488	>0.05
	No	29(74.36)	78(87.64)		
Couse of hormones	Yes	7(17.95)	1(1.12)	13.101	<0.05
	No	32(82.05)	88(98.88)		
Use antiplatelet drugs	Yes	13(33.33)	4(4.49)	19.582	<0.05
	No	26(66.67)	85(95.51)		
Couse NSAID	Yes	1(2.56)	1(1.12)	0.366	>0.05
	No	38(97.44)	88(98.88)		
INR ≥ 3.0	Yes	3(7.69)	6(6.74)	0.038	>0.05
	No	36(92.31)	83(93.26)		
Anticoagulant dose	Small dose	23(58.97)	44(49.44)	0.987	>0.05
	Normal dose	16(41.03)	45(50.56)		
New-onset malignant tumor	Yes	9(23.08)	2(2.25)	14.978	<0.05
	No	30(76.92)	87(97.75)		

2.5 多因素分析

以不良事件为因变量,以有差异指标为自变量,进行赋值及 Logistic 回归分析,结果显示:患者性别、合用激素、合用抗

血小板药、新发恶性肿瘤是高龄老年患者抗凝治疗后发生不良事件的独立影响因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 多因素分析结果

Table 3 Results of the multivariate analysis

Factors	B	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 95% confidence interval	
						Lower limit	Upper limit
Gender	0.527	0.098	28.918	<0.05	1.694	1.398	2.053
Age	0.284	0.054	27.660	>0.05	1.328	1.195	1.477
Keep the bed	0.241	0.062	15.110	>0.05	1.273	1.127	1.437
Couse of hormones	0.439	0.076	33.366	<0.05	1.551	1.336	1.800
Use antiplatelet drugs	0.586	0.131	20.010	<0.05	1.797	1.390	2.323
New-onset malignant tumor	0.651	0.284	5.254	0.002	1.917	1.099	3.346

3 讨论

血栓栓塞因其起病症状不典型,易被忽视,而一旦发病,致残、致死率极高,不仅危及患者的身心健康,也给家庭和社会带来沉重的负担^[15-17]。因此,对于合并有多重血栓危险因素的患者,应积极予以抗凝治疗,以预防和减少血栓栓塞事件的发生,改善患者预后。但无论何种抗凝方案,出血问题均是主要且无法回避的不良反应之一^[18],尤其是高龄老年患者,常存在肝肾等脏器功能不同程度减退、机体新陈代谢减慢等特点,导致其即使口服常规剂量抗凝药,也可能发生严重出血并发症^[19-21]。因此,明确高龄患者抗凝治疗的安全性及其影响因素,进而调整抗凝医嘱计划,兼顾预防血栓栓塞疾病及出血并发症是当前临床研究热点。

本研究入组的患者均为 ≥ 80 岁接受抗凝治疗的老年患者,且不限定抗凝原因及抗凝方案,结果显示:128例患者共有不良事件39例(30.47%),其中出血26例(20.31%),新发缺血性脑卒中3例(2.34%),PT高值2例(1.56%),死亡11例(8.59%)(其中2例大出血死亡,1例缺血性脑卒中死亡)。提示高龄老年患者抗凝治疗期间不良事件发生率较高,且以出血最为常见。同时我们看到患者性别、合用激素、合用抗血小板药以及新发恶性肿瘤是高龄老年患者抗凝治疗后发生不良事件的独立影响因素($P<0.05$),分析其原因:(1)与男性相比,女性患者体重低,药物的表观分布容积小,血浆药物浓度相对高,加之女性代谢较慢,导致药物半衰期的延长,增加了出血风险;(2)合用激素及抗血小板药,可缩短凝血时间,加速凝血,而高龄老年患者可能存在合并疾病多,口服药物多,胃肠吸收功能差,容易引起凝血因子的吸收、合成受限,导致出血风险增加^[22];(3)恶性肿瘤患者易发生静脉血栓栓塞,其发生率比非肿瘤患者高4~7倍^[23],一项前瞻性研究发现,因静脉血栓栓塞接受抗凝治疗的恶性肿瘤患者与非肿瘤患者在12个月内严重出血的累计发生率分别为12.4%和4.9%^[24],出现以上结果可能与肿瘤患者可发生血小板减少、肿瘤侵犯器官或者脉管造成出血发生有关。也有研究发现^[25-27],INR值在2~3时抗凝效果肯定,且不伴有增高的出血风险,低强度($\text{INR}<2.0$)抗凝不足以引发血栓,而高强度($\text{INR}\geq 3.0$)又会增加出血风险,但是本研究未发现 $\text{INR}\geq 3.0$ 与出血风险等抗凝治疗不良反应相关,可能与本研究中 $\text{INR}\geq 3.0$ 患者比例较低有关。

当前临床为了预防和减少高龄老年患者不良事件的发生,多采用小剂量抗凝药进行治疗,但结果差强人意。本研究结果表明,抗凝药剂量并不是影响不良事件发生的主要因素($P>0.05$),李茜^[28]等人的研究发现老年房颤患者(平均年龄为69岁)使用不同剂量利伐沙班(10 mg、15 mg、20 mg)抗凝,其血栓与出血事件比较无差异,吴宣^[29]等对比120例老年房颤患者(≥ 80 岁)不同剂量的利伐沙班(5 mg、10 mg、15 mg)抗凝,亦发现其血栓及出血风险无差异,均与本研究结果一致,究其原因:(1)部分高龄患者虽然口服药物剂量较小,但因其脏器代谢功能差,药物代谢非常延缓,进而致使游离型药物在体内滞留时间延长^[30],因此即使口服较小剂量药物,但该类患者仍能维持相对较高的血药浓度;(2)部分高龄患者合并慢性疾病较多,即使口服常规剂量抗凝药物,仍有较高出血风险;(3)高龄患者体质偏弱,活

动力较差,血液流速降低,并因高凝状态血液,均会增加血栓和出血风险。因此,就高龄老年患者而言,应在综合评估血栓及出血风险基础上,使用个性化方案;而对于合并肾功能不全无法耐受常规剂量抗凝药患者,应当减少剂量;对于身体机能较好患者可考虑联合抗凝治疗,并对其进行密切监测,若发生出血倾向,应当立即调整药物,谨防不良事件。本研究存在一定不足,如样本量较少,结果可能存在偏倚;且研究对象来自不同医生、用药经验不同也会对研究结果产生一定影响。因此,确切结论还需大样本、多中心、前瞻性的随访观察进一步证实。

综上,高龄老年患者根据综合评估后,采用小剂量、常规剂量等不同抗凝方案进行治疗均是合理的选择,其疗效及安全性无明显差异;但对于女性、合用激素及血小板药、新发恶性肿瘤的患者要警惕不良事件的发生。

参考文献(References)

- [1] Zhang L, Fu S, Y Fang. Prediction of the Number of and Care Costs for Disabled Elderly from 2020 to 2050: A Comparison between Urban and Rural Areas in China[J]. Sustainability, 2020, 12(7): 1-13
- [2] Poli D, Antonucci E, Bertù L, et al. Very elderly patients with venous thromboembolism on oral anticoagulation with VKAs or DOACs: Results from the prospective multicenter START2-Register Study[J]. Thromb Res, 2019, 183(12): 28-32
- [3] 李理, 王媛, 王焱, 等. 老年人多重用药引起的不良药物相互作用三例[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(2): 247-249
- [4] Khalifa B. Challenging case of ischemic colitis, necrotic cutaneous vasculitis and thromboembolic disease in an elderly patient with Sjogren's syndrome[J]. Oxf Med Case Reports, 2019, 18(11): 464-465
- [5] CL Jiménez, Abad C B, Villa J, et al. OC-02 Khorana risk score at diagnosis of SARS-CoV-2 infection as a predicting tool for venous thromboembolic disease development, and overall mortality, in cancer patients[J]. Thromb Res, 2021, 200(Supplement 1): S1-S2
- [6] Lv H, Ren L, Guo D. Clinical efficacy and drug safety of rivaroxaban in the prevention and treatment of senile thromboembolic diseases[J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33(1(Special)): 409-415
- [7] 张莉, 张磊, 李亚, 等. 血友病B患者骨科术后伴发静脉血栓栓塞症的抗凝治疗分析1例[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(5): 3
- [8] Lowres N, Giskes K, Hespe C, et al. Reducing Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Adherence to Guidelines Has Improved, but Patient Persistence with Anticoagulant Therapy Remains Suboptimal [J]. Korean Circ J, 2019, 49(10): 883-907
- [9] Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(3): 181-189
- [10] Ikeda N, Amemiya K, Sato S, et al. Evolution of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated by balloon pulmonary angioplasty, according to their anticoagulant regimens[J]. Heart Vessels, 2021, 36(6): 910-915
- [11] Xie M, Wyrzykowski M. Intracranial Hemorrhage In Patients Receiving Direct Oral Anticoagulant Therapy: Clinical Assessment, Management And Related Laboratory Studies [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2020, 154(Supplement 1): S103-S103
- [12] C Gómez-Cuervo, Rivas A, A Visonà, et al. Predicting the risk for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism

- using the Charlson index. Findings from the RIETE [J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 51(4): 1017-1025
- [13] Nishimura T, Guyette F X, Naito H, et al. Comparison of direct oral anticoagulant and vitamin K antagonists on outcomes among elderly and nonelderly trauma patients [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2020, 89(3): 514-522
- [14] 李庆勇, 汤宝鹏, 牛锁成, 等. 非维生素K拮抗剂口服抗凝药治疗心房颤动合并急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗后有效性和安全性的荟萃分析 [J]. 中华心律失常学杂志, 2020, 24(4): 366-371
- [15] Ghukasyan R, Donahue T R. Cancer-Related Venous Thromboembolism as a Complication and Negative Prognostic Factor - ScienceDirect[J]. Gastroenterology, 2020, 158(5): 1214-1215
- [16] McCarthy S, Garland J, Wong C X, et al. Coronary artery thromboembolism from left appendage mural thrombus- a rare complication from atrial fibrillation [J]. Forensic Sci Med Pathol, 2021, 17(3): 1-4
- [17] Lang I M, Campean I A, Sadushi-Kolici R, et al. Chronic Thromboembolic Disease and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension[J]. Clin Chest Med, 2021, 42(1): 81-90
- [18] Andreas H, Sebastian S, Alexander N, et al. The personalized antithrombotic management of atrial fibrillation with intermediate thromboembolic risk: a case report [J]. Eur Heart J Case Rep, 2020, 4(5): 1-4
- [19] Yamato H, Osumi S, Yanagisawa D, et al. Mo1254 - Gastrointestinal Bleeding During Direct Oral Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation in Very Elderly Patients Aged 85 Years and Older[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 735
- [20] Inokoshi M, Kubota K, Yamaga E, et al. Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under anticoagulant therapy [J]. Clin Oral Investig, 2020, 25(4): 1-9
- [21] Jsaa B. Bleeding Risk in Elderly Patients Receiving Anticoagulant Therapy: Should Dosage Be Reduced?[J]. Am J Med, 2020, 133(5): 523-524
- [22] Yuen H L A, Williams T J, McGiffin D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from synchronous idiopathic upper extremity deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. Ann Hematol, 2020, 99(3): 667-669
- [23] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. Eur Heart J, 2018, 39(16): 1330-1393
- [24] Wu C C, Wang C L, Lee C H, et al. Novel oral anticoagulant vs. warfarin in elderly atrial fibrillation patients with normal, mid-range, and reduced left ventricular ejection fraction [J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5): 2862-2870
- [25] Gee B, Rpw A, Bc A. Reply to Standard Versus Higher Intensity Anticoagulation for Patients With Mechanical Aortic Valve Replacement and Additional Risk Factors for Thromboembolism[J]. Am J Cardiol, 2022, 168(2): 172-173
- [26] Cohen H, CJ Doré, Clawson S, et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE[J]. Lupus, 2021, 24(10): 1087-1094
- [27] Kang F, Ma Y, Cai A, et al. Meta-Analysis Evaluating the Efficacy and Safety of Low-Intensity Warfarin for Patients >65 Years of Age With Non-Valvular Atrial Fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2020, 142(2): 74-82
- [28] 李茜, 严思敏, 葛卫红, 等. 不同剂量利伐沙班对非瓣膜性房颤患者血栓栓塞与出血事件影响的研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(3): 534-538
- [29] 吴宣, 许雪清, 汪家淑, 等. 不同剂量利伐沙班与华法林对高龄非瓣膜性心房颤动患者的抗凝治疗效果及安全性比较[J]. 中国当代医药, 2021, 28(3): 90-94
- [30] Rowena, Brook, Oranut, et al. Real-World Direct Oral Anticoagulants Experience in Atrial Fibrillation: Falls Risk and Low Dose Anticoagulation are Predictive of both Bleeding and Stroke Risk [J]. Int med J, 2019, 50(11): 1359-1366

(上接第 422 页)

- [20] 赵菲, 徐广, 陈佳意, 等. 阿司咪唑对宫颈癌细胞 HeLa 自噬的影响 [J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(4): 522-532
- [21] 李凤娇, 顾雯, 俞捷, 等. 线粒体自噬机制、相关疾病及中药对其调节作用的研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(20): 2865-2871
- [22] Hung CM, Lombardo PS, Malik N, et al. AMPK/ULK1-mediated phosphorylation of Parkin ACT domain mediates an early step in mitophagy[J]. Sci Adv, 2021, 7(15): 4544
- [23] Toyama EQ, Herzig S, Courchet J, et al. Metabolism. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress[J]. Science, 2016, 351(6270): 275-281
- [24] 杨鑫宇, 高树新, 贾振伟. AMPK 对线粒体质量的调控作用 [J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(05): 881-887
- [25] Laker RC, Drake JC, Wilson RJ, et al. Ampk phosphorylation of Ulk1 is required for targeting of mitochondria to lysosomes in exercise-induced mitophagy[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 548 -560
- [26] Pauly M, Daussin F, Burelle Y, et al. AMPK activation stimulates autophagy and ameliorates muscular dystrophy in the mdx mouse diaphragm[J]. Am J Pathol, 2012, 181(2): 583-592
- [27] 赵永才. AMPK 在低氧训练干预骨骼肌线粒体更新及微循环变化中的作用[D]. 上海体育学院, 2020
- [28] 于亮, 史霄雨, 刘子铭, 等. 运动时长和强度对大鼠骨骼肌线粒体自噬的影响及其机制[J]. 生理学报, 2020, 72(05): 631-642