

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251028

## 新型口服抗凝药物在肝硬化患者中的应用

全 娇<sup>1</sup>, 王彤宇<sup>1</sup>, 金 赞<sup>1</sup>, 李 胜<sup>1,2</sup>, 周 宁<sup>1,2</sup>

1 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000

2 兰州市第一人民医院感染科, 兰州 730050

通信作者: 周宁, zhouning198278@163.com (ORCID: 0000-0001-8988-2860)

**摘要:** 肝硬化是一种常见的慢性进行性肝病,患者常伴有凝血功能异常,易发生血栓和出血事件。传统抗凝治疗存在诸多局限性,新型口服抗凝药物(NOAC)的出现为肝硬化患者的抗凝治疗带来了新的选择。本文全面综述了NOAC在肝硬化患者中的应用,探讨其优势与潜在风险,分析药代动力学和药效学特点,同时结合临床研究证据,评估NOAC在肝硬化相关血栓预防和治疗中的效果及安全性,以期为临床决策提供参考。

**关键词:** 肝硬化; 抗凝药; 药代动力学

**基金项目:** 兰州市卫生健康行业科研项目(A2024001, A2024010); 甘肃省科技计划项目(25JRRA790)

### Application of novel oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis

QUAN Jiao<sup>1</sup>, WANG Tongyu<sup>1</sup>, JIN Yun<sup>1</sup>, LI Sheng<sup>1,2</sup>, ZHOU Ning<sup>1,2</sup>

1. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Infectious Diseases, Lanzhou First People's Hospital, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: ZHOU Ning, zhouning198278@163.com (ORCID: 0000-0001-8988-2860)

**Abstract:** Liver cirrhosis is a common chronic progressive liver disease, and such patients often have coagulation disorders, which may lead to thrombotic and hemorrhagic events. While traditional anticoagulant therapies have various limitations, the emergence of novel oral anticoagulants (NOAC) provides new options for anticoagulation treatment in patients with liver cirrhosis. This article comprehensively reviews the application of NOAC in patients with liver cirrhosis, discusses their advantages and potential risks, analyzes their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, and evaluates their efficacy and safety in the prevention and treatment of cirrhosis-associated thrombosis based on clinical evidence, in order to provide a reference for clinical decision-making.

**Key words:** Liver Cirrhosis; Anticoagulants; Pharmacokinetics

**Research funding:** Scientific Research Project in the Health Industry of Lanzhou City (A2024001, A2024010); Science and Technology Planning Project in Gansu Province (25JRRA790)

肝硬化是一种复杂的进行性肝病,其发生发展涉及多种因素,主要包括代谢异常相关因素(如肥胖症、非酒精性脂肪性肝病)、酒精滥用(长期高酒精消耗量)、HBV或HCV慢性感染、自身免疫性肝病、胆汁淤积性疾病(如原发性胆汁性胆管炎),以及遗传代谢障碍(如血色病导致的铁超负荷和Wilson病引起的铜沉积)等<sup>[1]</sup>。肝硬化患者的凝血功能存在特异性紊乱,表现为出血倾向与血

栓形成风险并存的矛盾状态。一方面,肝脏合成功能的减退致使凝血因子生成不足以及血小板出现异常,进而增加了消化道出血等不良事件的发生风险;另一方面,抗凝蛋白合成量降低、血管内皮损伤以及门静脉高压等因素相互作用,显著提高了门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)、深静脉血栓以及肺栓塞的发病概率。新型口服抗凝药物(novel oral anti coagulants, NOAC),包

括直接凝血酶抑制剂(如达比加群酯)、凝血因子X<sub>a</sub>直接抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班)等,因无需定期监测凝血指标、起效快以及药物间相互作用较少等优点<sup>[2-3]</sup>,为肝硬化患者的抗凝治疗开辟了新路径。然而,在肝损伤的患者中,此类药物的治疗效果与安全性仍有待更多循证医学证据予以证实。

## 1 肝硬化患者的凝血功能异常

1.1 凝血因子合成减少 肝脏是合成凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X的主要场所。肝硬化患者肝功能减退,胆汁的分泌排泄受阻,影响维生素K的吸收,而凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X的合成需维生素K的辅助,维生素K缺乏导致凝血因子合成减少<sup>[4]</sup>。此外,肝硬化引起肝内血管迂曲、狭窄,导致血液循环紊乱,肝细胞血供及物质交换减少,合成原料获取受限,进而加剧影响凝血因子合成障碍。

1.2 血小板异常 肝硬化患者常伴有门静脉高压,引发脾功能亢进,导致血小板破坏增多,血小板计数减少,同时也会抑制骨髓造血,降低血小板生成<sup>[5-6]</sup>。肝硬化患者因免疫功能紊乱,以及HBV、HCV等病毒感染,产生抗血小板抗体,促使免疫细胞识别并破坏血小板。

1.3 纤维蛋白溶解系统(纤溶系统)异常 肝硬化患者纤溶系统异常的病理过程较为复杂,涉及多个方面。肝脏是许多纤溶因子的主要合成场所,包括促纤溶蛋白和抗纤溶蛋白,如纤溶酶原、 $\alpha$ -2-抗纤溶酶和凝血酶激活的纤溶抑制物。肝脏的合成功能降低导致体循环中上述因子水平下降。此外,肝硬化患者因t-PA(组织型纤溶酶原激活剂)清除减少,运动后诱导的t-PA水平升高会增强纤溶活性,且该状态持续时间较健康人群更长<sup>[7]</sup>。

1.4 血管内皮功能障碍 肝硬化时,肝血管床出现的血管内皮功能障碍在疾病发生发展中起关键作用<sup>[8]</sup>。肝硬化患者因肝功能受损,导致一氧化氮(NO)清除能力下降;同时,内毒素刺激诱导型一氧化氮合酶表达上调,促使NO过度生成。早期NO过度生成可引发血管扩张,长期持续高水平则造成血管内皮损伤。此外,炎症标志物水平升高会抑制NO合成,进一步加重血管内皮功能障碍<sup>[8]</sup>。在持续的炎症反应中,TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症因子水平会持续升高,进而损伤血管内皮细胞。近年来,内皮功能障碍发生的新关键因素胆汁酸,被证明是具有血管舒张作用的血管活性化合物,并已在体外实验中得到证实<sup>[9]</sup>。胆汁酸发挥上述作用与调控NO生成、抑制内皮素-1释放等途径相关,且此过程会作为肠-肝-心轴紊乱的一部分影响体循环。

## 2 NOAC的药代动力学和药效学特征

2.1 达比加群酯 达比加群酯是一种新型合成的非肽类药物,属于强效、特异性、竞争性且可逆的凝血酶抑制剂<sup>[10]</sup>。作为前体药,口服后经酯酶水解转化为具有活性的达比加群,直接抑制凝血酶。其生物利用度约为6.5%,达峰时间为1~2h。由于80%的达比加群经肾脏清除,其半衰期在中度肾损伤患者中约延长至24h(肌酐清除率30~40 mL/min);但只有35%的达比加群与蛋白结合,因此可以通过透析或血液滤过清除<sup>[11]</sup>。肝硬化虽影响达比加群酯代谢,但因其主要经肾脏排泄,故总体清除率无显著改变。基于达比加群酯稳定的药理特性,可固定剂量给药,无需常规监测凝血功能,便于用药管理。

2.2 利伐沙班 利伐沙班直接抑制凝血因子X<sub>a</sub>,起效时间为30 min,快于华法林的36~72 h(需要与肝素治疗联用)。与华法林(20~60 h)相比,利伐沙班停药后的体内清除更快(年轻人为5~9 h,老年人为11~13 h),且更可靠<sup>[12]</sup>。因利伐沙班在临床应用中具备上述优势,故已成为评估肝硬化患者NOAC药效学及肝毒性研究的主要药物<sup>[13-14]</sup>。对于肝硬化患者,由于其肝功能已受损,利伐沙班的肝脏代谢途径可能会受到影响,但该药物存在多种排泄途径,其整体药代动力学变化仍较为复杂。有研究报道了1例Child-Pugh A级肝硬化复发性急性PVT患者在利伐沙班治疗6个月后实现了PVT完全再通,且未发生任何不良事件<sup>[13]</sup>。该病例表明利伐沙班对肝硬化复发性PVT亦有效,但是否维持抗凝以防止再次血栓形成目前尚无共识。对于Child-Pugh B/C级肝硬化患者,仍需进一步研究证实利伐沙班的安全性<sup>[15]</sup>。

2.3 阿哌沙班 阿哌沙班是一种口服凝血因子X<sub>a</sub>直接抑制剂,可抑制游离X<sub>a</sub>因子和凝血结合X<sub>a</sub>因子。其能够被快速吸收,最大浓度发生在口服后3~4 h,半衰期约为12 h<sup>[16]</sup>。阿哌沙班的药代动力学特征如下:绝对生物利用度 $\geq$ 50%,血浆蛋白结合率约为87%。在清除过程中,约25%的药物经肝脏代谢为非活性代谢物,主要通过细胞色素P450酶(CYP450)系统完成;原型药物经肾脏清除的比例占总清除率的27%。阿哌沙班的清除途径包括肝脏代谢与胆汁排泄,故肝硬化与胆汁淤积状态可能影响其药代动力学过程<sup>[17]</sup>。然而,由于该药物主要通过粪便排泄,其在肝硬化患者中的药代动力学变化相对有限。此外,因阿哌沙班可直接抑制凝血因子X<sub>a</sub>,其抗凝效果可通过抗X<sub>a</sub>因子活性检测进行评估。

### 3 NOAC在肝硬化患者中的临床应用

**3.1 PVT的预防和治疗** PVT是肝硬化常见且影响肝脏血流及功能的严重并发症。Naymagon等<sup>[18]</sup>将NOAC与标准疗法治疗PVT的效果和安全性进行比较,结果显示NOAC治疗PVT安全有效。但应用NOAC治疗PVT仍然存在一定的争议。此外,根据小型队列研究,NOAC治疗被建议用于部分特定人群<sup>[19]</sup>。有学者针对肝硬化合并PVT患者开展了一项前瞻性观察性队列研究,对比了接受NOAC治疗的患者与未接受抗凝治疗患者的血栓再通情况。结果显示:治疗3个月时,NOAC组完全/部分PVT再通率为12.8%,而未接受抗凝治疗组的再通率为0%;治疗6个月时,NOAC组的再通率升至28.2%,未接受抗凝治疗组为2.6%,两组上述两个时间点的再通率差异均具有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ )<sup>[20]</sup>。研究表明,NOAC用于肝硬化合并PVT患者可有效促进血栓再通,且出血并发症风险相对较低。但对于失代偿期肝硬化患者NOAC预防PVT形成的疗效,目前缺乏大规模高质量临床研究证据,需进一步探究。

**3.2 深静脉血栓和肺栓塞的防治** 肝硬化患者因长期卧床及血液高凝,深静脉血栓与肺栓塞风险增加。NOAC问世后,逐渐取代了华法林、低分子肝素等传统抗凝治疗。对于收缩压 $\geq 90$  mmHg的肺栓塞患者,研究证实直接应用NOAC(如阿哌沙班、依度沙班、利伐沙班或达比加群)的疗效不劣于肝素联合维生素K拮抗剂(如华法林)后单独使用华法林方案,同时出血率降低0.6%<sup>[21-22]</sup>。NOAC在肝硬化合并深静脉血栓或肺栓塞患者中的疗效与传统抗凝剂相当,且在出血风险控制方面可能具有一定优势,但仍需要更多前瞻性研究来证实。

**3.3 心房颤动的抗凝治疗** 肝硬化合并心房颤动的患者,血栓栓塞风险进一步增加。在单纯心房颤动患者中,NOAC已被广泛应用且证实有效、安全<sup>[23]</sup>。然而,对于肝硬化合并心房颤动的患者,NOAC的应用经验相对较少<sup>[24]</sup>。有研究显示,与华法林相比,NOAC在心房颤动合并肝硬化患者中表现出更优的疗效和安全性<sup>[25]</sup>。对于因存在禁忌证或临床评估不适宜使用华法林的心房颤动患者,相较于阿司匹林,阿哌沙班在降低卒中风险方面具有更显著的优势,可使卒中发生风险降低约50%<sup>[26]</sup>。

### 4 NOAC在肝硬化患者中应用的风险

**4.1 出血风险** 目前临床指南和共识推荐NOAC作为抗凝治疗的备选方案,但出血风险仍是NOAC治疗过程

中主要的安全性问题。一项Meta分析结果显示,在接受NOAC治疗的肝硬化患者中,出血、大出血、致死性出血、胃肠道出血和颅内出血的发生率分别为13%、6%、0%、8%和0%<sup>[27]</sup>。NOAC虽在普通人群中疗效确切且出血风险可控,但肝硬化患者因存在凝血功能障碍及血小板减少,使用时出血风险可能升高。Child-Pugh B/C级患者肝功能严重受损,药物代谢清除能力下降致体内蓄积、血药浓度升高,继而加剧出血风险。

**4.2 肝肾功能损伤** 肝硬化患者本身存在肝脏储备功能下降及药物代谢障碍,使用NOAC可能进一步加重肝功能损伤<sup>[28]</sup>。一项关于利伐沙班对肝功能影响的研究显示,2例患者在服药后均出现肝损伤,表现为转氨酶及胆红素水平升高,且符合Hy's law标准;其中1例经肝活检证实存在以肝小叶中央区为主的肝细胞坏死。停药后,2例患者的生化指标及临床症状均迅速改善<sup>[29]</sup>。

急性肾损伤(AKI)也是抗凝治疗的重要并发症之一,其特征为大量肾小球出血,肾活检显示大量肾小管充满红细胞和红细胞管型。一项基于真实世界数据的大规模药物流行病学研究对不同抗凝剂相关的AKI进行了分析,结果显示,在所有口服抗凝药(包括传统口服抗凝药与直接口服抗凝药)中,华法林(传统口服抗凝药)与AKI的关联强度最弱,其报告比值为1.09(95%可信区间:1.01~1.17);在直接口服抗凝药类别中,若排除阿哌沙班,华法林与AKI的关联程度仍低于其他直接口服抗凝药,但该研究未明确说明排除阿哌沙班的具体原因,也未提供阿哌沙班与AKI关联的相关数据(如报告比值比及95%可信区间),导致此分类比较的逻辑完整性不足。此外,从发生时间来看,部分华法林相关AKI发生在用药超过3年后,而超过90%的直接口服抗凝剂相关AKI出现在用药2年之内<sup>[30]</sup>。

**4.3 药物相互作用** 肝硬化患者常合并其他疾病,需服用两种及以上药物进行治疗,因此可能引发NOAC与其他药物之间产生相互作用。主要涉及影响肝、肾清除的药物和止血药物,此外,还需关注与外排转运蛋白P-糖蛋白和CYP3A4/5的相互作用<sup>[31]</sup>。

NOAC与P-糖蛋白或CYP3A4/5抑制剂、诱导剂之间存在复杂的相互作用:强抑制剂可显著升高NOAC血药浓度,从而增加出血风险;中、弱抑制剂联用时需谨慎,应结合患者个体特征及出血风险评估后再确定用药;中、强诱导剂则会降低NOAC血药浓度,应避免联用,此时可选用维生素K拮抗剂作为替代方案。

## 5 肝硬化患者应用NOAC的临床监测与管理

**5.1 凝血功能监测** 虽然NOAC无需常规监测凝血指标,但由于肝硬化患者凝血功能复杂,临床上仍需密切关注其凝血指标变化。血栓弹力图可动态分析凝血全过程,在指导输血、监测凝血功能、指导患者用药中发挥越来越重要的作用<sup>[32]</sup>。未来在肝硬化领域,该技术有望成为一个重要研究方向,但需大规模研究进一步验证<sup>[33]</sup>。此外,黏弹性止血试验作为一种床旁检测手段,也能够通过全血样本对凝血情况进行全面评估<sup>[34]</sup>。常用的监测指标如凝血酶原时间、国际标准化比值、血小板计数、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体等,可用于定期检测以评估患者的凝血状态。

**5.2 肝肾功能监测** 研究显示,Child-Pugh C级的晚期慢性肝病患者使用NOAC时自发大出血事件的发生率更高,尽管差异尚无统计学意义<sup>[35-36]</sup>,但提示临床实践中对使用NOAC的患者需密切监测其肝肾功能指标。目前,NOAC虽已广泛应用于肝硬化患者,但在晚期慢性肝病中的使用仍受限,仅推荐用于Child-Pugh A/B级且伴中度肾损伤(肌酐清除率 $>30$  mL/min)的患者<sup>[37]</sup>。

**5.3 出血和血栓事件的监测** 尽管NOAC总体安全性较好,但肝硬化患者使用时仍有出血与血栓风险,故用药期间需密切观察皮肤瘀斑、鼻出血、黑便等出血症状及肢体肿胀、呼吸困难等血栓征象。一旦发生出血,可采取活性炭吸附或血液透析清除药物,并配合使用抗纤溶药、新鲜冰冻血浆和凝血酶原复合物浓缩剂。在解毒剂方面,NOAC的特异性解毒剂包括达比加群的依达赛珠单抗和凝血因子Xa抑制剂艾多沙班。此外,通用解毒剂西帕曲班目前正处于临床开发阶段,另一种潜在通用解毒剂FXaI16L也在研究中,有望覆盖达比加群、利伐沙班等多种抗凝药物<sup>[38]</sup>。

## 6 小总与展望

NOAC为肝硬化患者治疗提供了新方案。相较传统抗凝剂,其无需频繁监测凝血指标,药物相互作用少,安全性与便利性高,在预防门静脉、深静脉血栓等并发症中具有较大潜力。但晚期肝硬化(Child-Pugh C级)及肾功能不全患者因代谢障碍,使用NOAC或致药物蓄积、出血风险增加,需医生评估后谨慎用药,且目前缺乏大规模临床试验明确其最佳适用人群与剂量调整策略。

未来对肝硬化患者的抗凝治疗应采取个体化策略。首先需全面深入评估患者的健康状况、血栓形成及出血

风险。基于评估结果选择合适的抗凝药物,并根据患者的体质量、肝肾功能等情况确定用药剂量和治疗疗程。治疗全程监测血常规、凝血功能及出血/血栓症状,依合并症与依从性动态调整方案,平衡血栓与出血风险。鉴于NOAC在肝硬化人群应用有限,亟需大规模随机对照临床试验验证其疗效与安全性,探索基于Child-Pugh分级的精准抗凝策略,完善个体化方案。针对肝硬化患者特殊凝血状态,需聚焦研发靶向性更强的抗凝策略。其中,选择性靶向因子XI的新型药物成为重点方向,其通过阻断接触凝血途径,有望实现抗栓与止血功能的精准分离,从而降低出血风险<sup>[39-41]</sup>。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 全娇负责文献检索,文章构思并撰写论文;李胜、王彤宇、金贇参与文献检索及分析;周宁负责指导论文撰写与修改。

## 参考文献:

- [1] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES JG, et al. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*, 2021, 398(10308): 1359-1376. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
- [2] AGENO W, CARAMELLI B, DONADINI MP, et al. Changes in the landscape of anticoagulation: A focus on direct oral anticoagulants[J]. *Lancet Haematol*, 2024, 11(12): e938-e950. DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00281-3.
- [3] ZHU MR, HU XY, SU R, et al. Research progress of coagulation dysfunction, bleeding and thrombosis in liver cirrhosis[J]. *Clin Focus*, 2024, 39(7): 658-663. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2024.07.014. 朱萌然, 胡宵月, 苏芮, 等. 肝硬化凝血功能紊乱与出血、血栓形成的研究进展[J]. *临床荟萃*, 2024, 39(7): 658-663. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2024.07.014.
- [4] SUN RR, HE N, ZHANG FN, et al. Re-understanding of the mechanism of coagulation disorder in liver cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(3): 616-620. DOI: 10.12449/JCH240330. 孙荣荣, 贺娜, 张粉娜, 等. 肝硬化凝血障碍机制的再认识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(3): 616-620. DOI: 10.12449/JCH240330.
- [5] YANG HX, LI YJ, HE YL, et al. Hydrogen sulfide promotes platelet autophagy via PDGFR- $\alpha$ /PI3K/Akt signaling in cirrhotic thrombocytopenia[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(7): 625-633. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00101.
- [6] ZHANG Y, FANG YZ, LIU Q. Research progress on the correlation between thrombocytopenia and liver cirrhosis[J]. *Guizhou Med J*, 2016, 40(12): 1322-1324. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2016.12.040. 张玉, 方宜正, 刘琦. 血小板减少与肝硬化相关性研究进展[J]. *贵州医药*, 2016, 40(12): 1322-1324. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2016.12.040.
- [7] LEEBEEK FWG, RIJKEN DC. The fibrinolytic status in liver diseases[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(5): 474-480. DOI: 10.1055/s-0035-1550437.
- [8] VAIRAPPAN B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(3): 443-459. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.443.
- [9] MARCHIANÒ S, BIAGIOLI M, BORDONI M, et al. Defective bile acid signaling promotes vascular dysfunction, supporting a role for G-protein bile acid receptor 1/farnesoid X receptor agonism and statins in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(23): e031241. DOI: 10.1161/JAHA.123.031241.
- [10] PATEL JP, GREEN B, PATEL RK, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with

- non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial: A rebuttal[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(3): 500-502; author reply 502-504. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04579.x.
- [11] CHAN N, SOBIERAJ-TEAGUE M, EIKELBOOM JW. Direct oral anticoagulants: Evidence and unresolved issues[J]. *Lancet*, 2020, 396(10264): 1767-1776. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32439-9.
- [12] Expert Group on the Clinical Application of Rivaroxaban in China. Chinese expert recommendations for the clinical application of Rivaroxaban: Subvolume on the prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation[J]. *Chin J Intern Med*, 2013, 52(10): 897-902. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.10.031.  
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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.10.031.
- [13] YANG H, KIM SR, SONG MJ. Recurrent acute portal vein thrombosis in liver cirrhosis treated by rivaroxaban[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(4): 499-502. DOI: 10.3350/cmh.2016.0016.
- [14] PRIYANKA P, KUPEC JT, KRAFFT M, et al. Newer oral anticoagulants in the treatment of acute portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis[J]. *Int J Hepatol*, 2018, 2018: 8432781. DOI: 10.1155/2018/8432781.
- [15] LIU S, ZHAO DQ. Research advances in rivaroxaban in the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(7): 1721-1727. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.030.  
刘双, 赵东强. 利伐沙班治疗肝硬化门静脉血栓的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(7): 1721-1727. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.030.
- [16] BYON W, GARONZIK S, BOYD RA, et al. Apixaban: A clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(10): 1265-1279. DOI: 10.1007/s40262-019-00775-z.
- [17] DIESVELD MME, PIJNENBURG DWMJ, WEERSINK RA, et al. Recommendations for the safe use of direct oral anticoagulants in patients with cirrhosis based on a systematic review of pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety data[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(6): 797-812. DOI: 10.1007/s00228-024-03648-y.
- [18] NAYMAGON L, TREMBLAY D, ZUBIZARRETA N, et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(4): 655-666. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001310.
- [19] CALDERON MARTINEZ E, SANCHEZ CRUZ C, DIARTE ACOSTA EY, et al. Efficacy and safety of novel anticoagulant therapies in patients with chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nephrol*, 2025, 38(1): 111-126. DOI: 10.1007/s40620-024-02130-3.
- [20] CHUN HS, CHOE AR, LEE M, et al. Treatment of direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(4): 535-552. DOI: 10.3350/cmh.2021.0109.
- [21] FREUND Y, COHEN-AUBART F, BLOOM B. Acute pulmonary embolism: A review[J]. *JAMA*, 2022, 328(13): 1336-1345. DOI: 10.1001/jama.2022.16815.
- [22] CHOPARD R, ALBERTSEN IE, PIAZZA G. Diagnosis and treatment of lower extremity venous thromboembolism: A review[J]. *JAMA*, 2020, 324(17): 1765-1776. DOI: 10.1001/jama.2020.17272.
- [23] TOTH PP. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Focus on new oral anticoagulants[J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(3): 155-161. DOI: 10.3810/pgm.2013.05.2670.
- [24] KARAPEDI E, PAPADOPOULOS N, TRIFYLLI EM, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis[J]. *Ann Gastroenterol*, 2022, 35(6): 557-567. DOI: 10.20524/aog.2022.0745.
- [25] LEE ZY, SUAH BH, TEO YH, et al. Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and concomitant liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(2): 157-165. DOI: 10.1007/s40256-021-00482-w.
- [26] SHOAMANESH A, FIELD TS, COUTTS SB, et al. Apixaban versus aspirin for stroke prevention in people with subclinical atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack: Subgroup analysis of the ARTESiA randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24(2): 140-151. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00475-7.
- [27] LI Z, XU WT, WANG L, et al. Risk of bleeding in liver cirrhosis receiving direct oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123(11): 1072-1088. DOI: 10.1055/s-0043-1770100.
- [28] CHEN HY, ZHAO H, LI J, et al. Safe use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with cirrhosis[J]. *Chin J Clin Pharm*, 2023, 32(2): 155-160. DOI: 10.19577/j.1007-4406.2023.02.015.  
陈海燕, 赵晖, 李剑, 等. 非维生素K拮抗剂类口服抗凝药在肝硬化患者中的安全使用[J]. *中国临床药学杂志*, 2023, 32(2): 155-160. DOI: 10.19577/j.1007-4406.2023.02.015.
- [29] LIAKONI E, RÄTZ BRAVO AE, TERRACCIANO L, et al. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(10): 1683-1686. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.3912.
- [30] XU QY, CHEN G, AI SX, et al. Acute kidney injury in different anticoagulation strategies: A large-scale pharmacoepidemiologic study using real-world data[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2025, 39(3): 563-572. DOI: 10.1007/s10557-024-07558-0.
- [31] LUCÀ F, OLIVA F, ABRIGNANI MG, et al. Management of patients treated with direct oral anticoagulants in clinical practice and challenging scenarios[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 5955. DOI: 10.3390/jcm12-185955.
- [32] BIAN L, SHAN B, LEI QX, et al. Correlation analysis of influencing factors and parameters of thromboelastography with coagulation function and platelet index[J]. *Clin J Med Offic*, 2023, 51(6): 618-621. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.06.17.  
卞良, 单彪, 雷秋香, 等. 血栓弹力图检测结果影响因素及其参数与凝血功能、血小板指标相关性分析[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(6): 618-621. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.06.17.
- [33] WHITTON TP, HEALY WJ. Review of thromboelastography (TEG): Medical and surgical applications[J]. *Ther Adv Pulm Crit Care Med*, 2023, 18: 29768675231208426. DOI: 10.1177/29768675231208426.
- [34] FARAONI D, DINARDO JA. Viscoelastic hemostatic assays: Update on technology and clinical applications[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(10): 1331-1337. DOI: 10.1002/ajh.26285.
- [35] OLDHAM M, PALKIMAS S, HEDRICK A. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in patients with moderate to severe cirrhosis[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(7): 782-790. DOI: 10.1177/10600280211047433.
- [36] MENICHELLI D, RONCA V, di ROCCO A, et al. Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(3): e13397. DOI: 10.1111/eci.13397.
- [37] DE MARIA C, GALANTE A, FASOLI A, et al. When and how to use direct oral anticoagulants in patients with advanced chronic liver disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 60: 111-116. DOI: 10.1016/j.coph.2021.07.006.
- [38] BISWAS S, BAHAR Y, BAHAR AR, et al. Present knowledge on direct oral anticoagulant and novel oral anti coagulants and their specific antidotes: A comprehensive review article[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(2): 101483. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101483.
- [39] XIA YQ, HU Y, TANG L. Factor XIa inhibitors as a novel anticoagulation target: Recent clinical research advances[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(6): 866. DOI: 10.3390/ph16060866.
- [40] HARRINGTON J, PICCINI JP, ALEXANDER JH, et al. Clinical evaluation of factor XIa inhibitor drugs: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(8): 771-779. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.057.
- [41] CHAN N, CARLIN S, HIRSH J. Anticoagulants: From chance discovery to structure-based design[J]. *Pharmacol Rev*, 2025, 77(2): 100037. DOI: 10.1016/j.pharmr.2025.100037.

收稿日期: 2025-03-26; 录用日期: 2025-04-30

本文编辑: 葛俊

引证本文: QUAN J, WANG TY, JIN Y, et al. Application of novel oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(10): 2149-2153.全娇, 王彤宇, 金赞, 等. 新型口服抗凝药物在肝硬化患者中的应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(10): 2149-2153.