

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.05.004

❖ 临床研究 ❖

达比加群酯治疗妇科恶性肿瘤合并下肢深静脉血栓患者的临床疗效及安全性

雍熙^{1,2}, 李思璇³, 严响³, 江乾龙³, 江璐伽³, 张富钊¹, 宁俊洁⁴, 康藤耀³, 郑江华¹

(川北医学院, 1. 附属医院血管外科; 2. 肝胆胰肠研究所; 3. 临床医学系, 四川南充 637000; 4. 北川羌族自治县人民医院, 四川绵阳 622650)

【摘要】目的: 探究达比加群酯治疗妇科恶性肿瘤合并下肢深静脉血栓患者的安全性、有效性及长期抗凝的依从性。**方法:** 选取27例妇科恶性肿瘤合并下肢深静脉血栓的患者作为研究对象, 按照治疗方式不同将患者分为实验组($n=15$)和对照组($n=12$); 对照组采用低分子肝素标准治疗剂量抗凝; 实验组采用达比加群酯口服150 mg, 2次/d抗凝, 疗程3个月。分别于治疗前及治疗后1 d、1周、2周及1、2、3个月测量下肢周径、血清D-二聚体、凝血功能、血常规及肝肾功能, 评估并比较两组患者临床症状及方便性、依从性, 分析治疗前后两组患者双下肢血栓及临床指标改善情况。**结果:** 两组患者健、患侧肢体大、小腿周径差、血常规指标、肝肾功指标、D-二聚体在治疗后1 d、1周、2周及1、2、3个月差异均无统计学意义($P>0.05$); 凝血功能(TT)在治疗后1 d、1周、2周及1、2、3个月差异有统计学意义($P<0.05$); 在治疗后3个月, 对照组有2例血栓复发, 实验组无血栓复发, 差异无统计学意义($P>0.05$); 实验组治疗简便性、依从性量化评分高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:** 达比加群对于妇科恶性肿瘤合并下肢深静脉血栓形成患者具有良好的安全性、有效性以及服药依从性。

【关键词】 达比加群; 妇科恶性肿瘤; 下肢深静脉血栓形成

【中图分类号】 R605 **【文献标志码】** A

Clinical efficacy and safety of dabigatran etexilate in the treatment of gynecologic malignancies complicated with lower extremity deep venous thrombosis

YONG Xi^{1,2}, LI Si-xuan³, YAN Xiang³, JIANG Qian-long³, JIANG Lu-jia³, ZHANG Fu-zhao¹, NING Jun-jie⁴, KANG Teng-yao³, ZHENG Jiang-hua¹

(1. Department of Vascular Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; 2. Hepatobiliary, Pancreatic and Intestinal Research Institute, North Sichuan Medical College; 3. Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000; 4. Beichuan Qiang Autonomous County People's Hospital, Mianyang 622650, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the safety, efficacy, and compliance of long-term anticoagulation with dabigatran in patients with gynecologic malignancies complicated by lower extremity deep venous thrombosis (DVT). **Methods:** A total of 27 patients with gynecologic malignancies and lower extremity DVT were divided into an experimental group and a control group. The control group (12 cases) received standard therapeutic doses of low-molecular-weight heparin for anticoagulation. The experimental group (15 cases) received oral dabigatran at a dose of 150 mg twice daily for 3 months. The circumference of the lower extremities, serum D-dimer levels, coagulation function, complete blood count, and liver and kidney function were measured before and 1 day, 1 week, 2 weeks, 1 month, 2 months and 3 months after treatment. Clinical symptoms were evaluated, and patients filled out convenience and compliance questionnaires. The improvement of bilateral lower extremity thrombosis and clinical indicators before and after treatment were analyzed. **Results:** There was no significant difference between the two groups of patients in terms of healthy and affected limb size, leg circumference difference, blood routine, liver and kidney function, and D-dimer at 1 day, 1 week, 2 weeks, 1 month, 2 month and 3 months after treatment ($P>0.05$). There was a significant difference in coagulation function (TT) at 1 day, 1 week, 2 weeks, 1 month, 2 months and 3 months after treatment ($P<0.05$). 3 month after treatment, there were 2 cases of thrombus recurrence in the control group and 0 case in the experimental group, with no significant difference ($P>0.05$). The quantitative scores of treatment convenience and compliance

基金项目: 国家自然科学基金(81370441); 白求恩医学科学研究基金(AE004CS); 川北医学院科研发展计划科技成果转化培育项目(CBY22-ZH01); 四川省南充市市校战略合作项目(22SXQT0006)

作者简介: 雍熙(1987-), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: yongxi@nsmc.edu.cn

通讯作者: 康藤耀。E-mail: kangtengyao@nsmc.edu.cn

in the experimental group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Dabigatran has good safety, efficacy and medication compliance in the treatment of lower extremity DVT in patients with gynecologic malignancies.

[Key words] Dabigatran; Gynecologic malignancies; Lower extremity deep vein thrombosis

下肢深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 已成为继缺血性心脏病和脑卒中之后位列第三常见的心血管疾病。由于回流静脉的广泛血栓形成, 下肢 DVT 主要引起下肢静脉回流障碍、静脉高压、瓣膜破坏及血液返流, 以患肢肿胀疼痛为首要症状, 严重的可引发股青肿、股白肿甚至导致肢体缺血坏死可能^[1-2]。妇科肿瘤患者因肿瘤导致的血液高凝状态、肿瘤导致的压迫引起的下肢静脉回流障碍、肿瘤切除术后长期卧床休息等导致的血流淤滞, 导致上述人群 DVT 高发, 其发病率高达 56%^[3-4]。该病以抗凝治疗为基础, 辅以溶栓、祛聚等对症治疗, 传统抗凝药物以低分子肝素为主, 为肿瘤合并血栓病人治疗首选。但低分子肝素作为针剂, 与口服药物相比具有使用不便、注射疼痛、注射部位淤斑血肿等特点及风险^[5], 且肿瘤患者需长期抗凝治疗, 针剂药物使得患者远期抗凝治疗的依从性也明显降低。而达比加群酯属于新型口服抗凝药, 在使用中并不需要常规监测凝血指标, 患者服药依从性相对较高^[6-7], 但其在妇科肿瘤患者中应用的研究相对较少。本研究拟探讨新型抗凝药物达比加群酯在该类人群中的安全性、有效性及长期抗凝的依从性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2021 年 6 月川北医学院附属医院收治的 27 例妇科恶性肿瘤合并下肢 DVT 患者作为研究对象, 按照治疗方式不同将患者分为实验组 ($n = 15$) 和对照组 ($n = 12$)。研究对象中, 年龄 49 ~ 86 岁。左下肢 17 例、右下肢 8 例、双下肢 2 例; 卵巢癌 7 例, 宫颈癌 11 例, 子宫内膜癌 8 例, 子宫肉瘤 1 例。该研究得到医院医学伦理委员会的批准, 所有患者都知情同意。纳入标准: 符合妇科恶性肿瘤且经彩超或下肢静脉造影明确为下肢深静脉血栓形成 (病史小于两周)。排除标准: (1) 妇科良性肿瘤或下肢深静脉血栓病程 > 14 d 或有抗凝治疗禁忌者; (2) 对低分子肝素或达比加群酯过敏者; (3) 无随访信息者。术前两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 方法

对照组采用低分子量肝素钙注射液 (江苏大同盟制药有限公司) 标准治疗剂量抗凝 (50 IU/kg), 2 次/d 皮下注射; 实验组采用达比加群酯胶囊 (正大

天晴药业集团股份有限公司) 口服 150 mg 2 次/d 抗凝疗程 3 个月 (部分病例根据血栓复查情况, 需延长抗凝, 甚至终身抗凝), 分别于治疗前及治疗后 1 周、2 周及 1、2、3 个月复查血清 D 二聚体、凝血功能 (包括活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间 (Prothrombin time, PT)、血浆纤维蛋白原 (Fibrinogen, FIB)、凝血酶时间 (thrombin time, TT))、肝肾功能 (包括丙氨酸氨基转移酶 (Alanine aminotransferase, ALT)、肌酐 (creatinine, Cr)) 及血常规 (包括红细胞计数 (red blood cell count, RBC)、白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、血小板计数 (platelet count, PLT)), 同期测量患侧肢体膝下 10 cm 周径差 (以髌骨上缘为测量起点), 评估临床症状及进行治疗简便性量化评分量表填写 (得分 1 ~ 10 分, 1 分极其不方便, 10 分极其方便), 分析治疗前后患者下肢血栓及临床指标改善情况, 从而分析、评估达比加群酯治疗妇科恶性肿瘤合并下肢 DVT 患者的临床疗效、安全性及简便性。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n (%)$]

资料	实验组 ($n = 15$)	对照组 ($n = 12$)	χ^2/t 值	P 值
年龄 (岁)	62.47 ± 10.00	61.92 ± 9.32	-0.146	0.885
高血压	4 (26.67)	3 (25)	-	1.000
糖尿病	1 (6.67)	2 (16.67)	-	0.569
混合性血栓	6 (40)	4 (33.33)	-	1.000

“-”为 Fisher 确切概率法。

1.3 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以 [$n (%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者健、患侧肢体大、小腿周径差比较

治疗前后各时间点, 两组患者健、患侧肢体大、小腿周径差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2 及表 3。

2.2 两组患者治疗前后血常规比较

治疗前治疗后各时间点比较, 两组患者 RBC 计数、WBC 计数、PLT 计数均无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

表2 两组患者健、患侧肢体大腿周径差比较($\bar{x} \pm s, \text{cm}$)

组别	治疗前	治疗后1 d	治疗后1周	治疗后2周	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗后3个月
实验组($n=15$)	4.53 ± 0.92	2.73 ± 0.70	1.73 ± 0.70	1.07 ± 0.46	0.53 ± 0.52	0.40 ± 0.51	0.33 ± 0.49
对照组($n=12$)	4.83 ± 1.11	3.00 ± 0.95	2.08 ± 0.67	1.17 ± 0.58	0.75 ± 0.62	0.58 ± 0.67	0.42 ± 0.51
t 值	0.768	0.837	1.313	0.503	0.990	0.811	0.430
P 值	0.449	0.411	0.201	0.620	0.332	0.425	0.671

表3 两组患者健、患侧肢体小腿周径差比较($\bar{x} \pm s, \text{cm}$)

组别	治疗前	治疗后1 d	治疗后1周	治疗后2周	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗后3个月
实验组($n=15$)	4.07 ± 0.70	1.80 ± 0.68	1.27 ± 0.80	0.60 ± 0.51	0.53 ± 0.52	0.33 ± 0.49	0.27 ± 0.46
对照组($n=12$)	4.33 ± 0.65	2.17 ± 0.83	1.50 ± 0.52	0.75 ± 0.62	0.50 ± 0.52	0.25 ± 0.45	0.42 ± 0.51
t 值	1.011	1.262	0.872	0.691	-0.166	-0.455	0.801
P 值	0.322	0.219	0.392	0.496	0.870	0.653	0.431

表4 两组治疗前后血常规的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后1 d	治疗后1周	治疗后2周	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗后3个月
RBC($\times 10^{12}/\text{L}$)							
实验组($n=15$)	4.15 ± 0.55	4.16 ± 0.53	4.15 ± 0.49	4.14 ± 0.49	4.14 ± 0.36	4.02 ± 0.44	4.09 ± 0.35
对照组($n=12$)	4.29 ± 0.71	4.28 ± 0.71	4.07 ± 0.61	4.10 ± 0.45	4.10 ± 0.35	4.22 ± 0.45	4.00 ± 0.39
t 值	0.544	0.501	-0.370	-0.512	-0.651	1.179	-0.936
P 值	0.591	0.621	0.715	0.613	0.521	0.249	0.358
WBC($\times 10^9/\text{L}$)							
实验组($n=15$)	6.03 ± 1.46	6.04 ± 1.46	6.03 ± 1.53	6.11 ± 1.73	6.17 ± 1.79	6.11 ± 1.76	6.24 ± 1.59
对照组($n=12$)	6.11 ± 1.47	6.11 ± 1.48	5.79 ± 1.89	5.98 ± 1.65	5.83 ± 1.41	5.95 ± 1.58	6.15 ± 1.49
t 值	0.132	0.124	-0.369	-0.204	-0.538	-0.242	-0.157
P 值	0.896	0.902	0.715	0.840	0.595	0.811	0.876
PLT($\times 10^9/\text{L}$)							
实验组($n=15$)	196.07 ± 42.71	195.07 ± 43.35	195.73 ± 44.45	197.53 ± 43.51	199.47 ± 42.87	192.73 ± 38.49	191.20 ± 42.81
对照组($n=12$)	199.08 ± 48.17	199.33 ± 48.12	186.17 ± 41.10	194.17 ± 47.66	191.25 ± 45.61	189.83 ± 43.99	194.50 ± 46.92
t 值	0.172	0.242	-0.574	-0.192	-0.481	-0.183	0.191
P 值	0.865	0.811	0.571	0.850	0.635	0.857	0.850

2.3 两组患者治疗前后凝血功能的比较

两组患者血清D-二聚体、APTT、PT、FIB差异均无统计学意义($P > 0.05$), TT差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.4 两组患者治疗前后肝肾功能比较

两组患者血清Cr、ALT差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表6。

表5 两组治疗前后凝血功能的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后1 d	治疗后1周	治疗后2周	治疗后1个月	治疗后2个月	治疗后3个月
D-二聚体(ng/mL)							
实验组($n=15$)	4.06 ± 1.66	4.07 ± 1.65	2.25 ± 1.07	1.18 ± 0.46	0.75 ± 0.29	0.67 ± 0.19	0.68 ± 0.17
对照组($n=12$)	4.26 ± 1.91	4.29 ± 1.92	2.58 ± 1.26	1.21 ± 0.46	0.87 ± 0.30	0.68 ± 0.21	0.77 ± 0.18
t 值	0.299	0.324	0.724	0.213	1.027	0.173	1.361
P 值	0.768	0.748	0.476	0.833	0.314	0.865	0.187
APTT(s)							
实验组($n=15$)	32.27 ± 4.69	32.00 ± 3.92	32.76 ± 3.42	33.36 ± 3.96	35.40 ± 5.21	36.39 ± 4.70	37.51 ± 5.27
对照组($n=12$)	30.86 ± 4.69	31.75 ± 4.39	31.78 ± 4.19	32.26 ± 4.43	34.73 ± 5.36	35.36 ± 5.67	35.94 ± 5.00
t 值	-0.778	-0.156	-0.670	-0.680	-0.331	-0.519	-0.785
P 值	0.444	0.878	0.509	0.503	0.743	0.608	0.441

续表 5

指标	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月
PT(s)							
实验组 (n = 15)	12.08 ± 1.08	12.10 ± 0.88	13.45 ± 1.36	13.79 ± 1.19	14.69 ± 1.36	14.45 ± 1.40	15.12 ± 1.40
对照组 (n = 12)							
t 值	-0.645	-0.254	-1.135	-0.818	-0.445	-0.116	-0.151
P 值	0.526	0.801	0.267	0.421	0.660	0.909	0.881
FIB							
实验组 (n = 15)	3.13 ± 0.67	3.12 ± 0.69	2.86 ± 0.70	2.79 ± 0.65	2.74 ± 0.50	2.92 ± 0.53	2.96 ± 0.65
对照组 (n = 12)	3.06 ± 0.65	3.07 ± 0.63	2.91 ± 0.56	2.82 ± 0.64	2.71 ± 0.57	2.98 ± 0.67	3.01 ± 0.61
t 值	-0.246	-0.230	0.207	0.099	-0.147	0.249	0.189
P 值	0.807	0.820	0.837	0.922	0.885	0.805	0.851
TT(s)							
实验组 (n = 15)	17.32 ± 2.03	19.59 ± 2.58	22.10 ± 2.10	30.17 ± 4.32	30.72 ± 4.16	31.25 ± 4.05	31.51 ± 4.34
对照组 (n = 12)	17.20 ± 1.80	17.61 ± 1.90	20.24 ± 2.46	26.77 ± 3.83	27.35 ± 4.14	26.42 ± 4.44	27.46 ± 4.13
t 值	-0.154	-2.22	-2.119	-2.140	-2.100	-2.957	-2.460
P 值	0.879	0.036	0.044	0.042	0.046	0.007	0.021

表 6 两组治疗前后肝肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月
Cr(μmol/L)							
实验组 (n = 15)	50.47 ± 6.65	50.68 ± 6.47	51.21 ± 6.42	50.79 ± 6.94	51.83 ± 6.71	51.02 ± 6.12	51.93 ± 7.03
对照组 (n = 12)	52.49 ± 5.94	52.73 ± 6.05	52.50 ± 6.17	50.46 ± 6.76	50.58 ± 6.96	51.55 ± 6.31	52.75 ± 6.03
t 值	0.821	0.843	0.529	-0.126	-0.473	0.221	0.319
P 值	0.419	0.407	0.601	0.901	0.640	0.827	0.752
ALT(U/L)							
实验组 (n = 15)	23.20 ± 8.23	23.13 ± 8.26	22.47 ± 7.54	22.00 ± 7.94	22.53 ± 7.41	20.53 ± 7.86	22.07 ± 7.11
对照组 (n = 12)	24.58 ± 7.51	24.50 ± 7.26	21.00 ± 7.54	20.50 ± 8.28	22.00 ± 7.94	20.08 ± 6.92	21.58 ± 7.51
t 值	0.451	0.450	-0.502	-0.489	-0.180	-0.156	-0.171
P 值	0.656	0.656	0.620	0.629	0.859	0.878	0.865

2.5 不良反应发生情况

两组患者在治疗过程中均未出现严重出血事件。对照组发生皮下血肿 1 例,予以对症处理,急性期后予以热敷后好转;2 例消化道出血,其中 1 例 INR > 3.0 暂停用药,予以输注血浆纠正凝血功能以及质子泵抑制剂、胃黏膜保护剂等干预后好转;另 1 例 INR < 3.0 暂停用药,予以对症干预好转后恢复用药。两组患者治疗前后出血事件发生率,组间差异无统计学意义 ($P = 0.294$)。

2.6 两组患者用药简便性及依从性比较

实验组患者治疗简便性、依从性量化评分高于对照组 (8.27 ± 1.03 vs. 4.50 ± 1.24 , $t = 8.605$, $P < 0.001$)

2.7 两组患者血栓复发的比较

实验组无血栓复发,对照组复发 2 例,组间比较差异无统计学意义 ($P = 0.188$)。

3 讨论

达比加群酯是一种小分子前体药物,口服后能

够迅速被机体吸收。在血浆和肝脏中,经过酯酶的催化水解成达比加群,发挥出可逆、强效和竞争性的优势,并成为血浆中的重要活性成分^[8]。此外,其活性成分还能够特异性结合凝血酶的纤维蛋白结合点,从而抑制纤维蛋白的生成,达到预防血栓和出血的作用^[9]。

根据文献^[10]报道应用达比加群酯治疗可定期监测肾功能。对慢性肾病患者 ($eGFR < 60$ mL/min),在口服抗凝药期间应每 3 ~ 6 个月监测 1 次肾功能。对于 APTT 或 INR 超出治疗范围的患者,需要尽快评估肾功能,并密切监测肾功能的变化,本研究证实,两组治疗前后血常规、肝肾功能比较,各项指标组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),从而证实达比加群酯使用后未影响血细胞功能、肝肾功能。

D 二聚体是临床上常用的血栓相关风险监测指标,常用于 VTE 和 DIC 风险评估,其具有敏感性强、检测成本低的优势^[2,11]。由于达比加群酯血药浓度达峰时间仅需 2.5 h,本研究发现治疗 1 d、1 周、2 周及 1、2、3 个月两组各项检测结果组间差异

均无统计学意义($P > 0.05$),用药1周后两组D二聚体均明显下降,从而验证了达比加群酯快速吸收起效的特点。

达比加群酯是一种强效、竞争性、可逆性的直接凝血酶抑制剂,是一种具有特异性拮抗剂(依达赛珠单抗)的新型口服抗凝药^[12],为需要紧急手术或面临出血风险的患者提供抗凝安全保障^[13-14]。因达比加群酯药代动力学、药理作用研究较为清楚,且血药浓度不受食物影响,故理论上无需常规监测凝血功能,但个别情况下(器官的严重出血、怀疑服药过量、需要急诊手术、肝肾功能不全等)时需要监测达比加群酯抗凝效果^[15],本研究中凝血功能测定发现:使用达比加群酯TT值会升高,部分患者TT值在正常值的3~5倍以上,虽然TT是临床上较常用的指标,但是它对于达比加群太过敏感,无法有效反映药物浓度的变化,只能作为血液中是否存在达比加群的定性测定方法。现阶段,DVT患者服用达比加群酯抗凝治疗时,抗凝强度监测指标推荐应用“活化的部分凝血活酶时间(APTT)值”来进行辅助判断^[12]。《EHRA非瓣膜病房颤患者NOACs使用的临床实践指南》^[16]中指出:活化部分凝血活酶时间(APTT)、稀释凝血酶时间(dTT)以及蛇静脉酶凝时间(ECT)检测指标能够反映达比加群酯水平,并且能够为出血风险的评估提供指导。其中APTT的谷值时 > 2 倍正常值范围;dTT的谷值时 > 200 ng/mL或 ≥ 65 s;ECT的谷值时 > 3 倍正常值范围;以上都提示出血风险。因此,临床诊疗过程中要避免使用TT来评价患者使用达比加群酯的出血风险,而应采用APTT、dTT、ECT等指标。

根据统计分析实验组与低分子肝素对照组比较,出血事件发生率组间差异无统计学意义($P > 0.05$),达比加群酯的使用并未增加患者的出血风险。本研究证实,两组的用药简便性及依从性($P < 0.05$),达比加群酯口服用药简便性以及服药依从性明显优于对照组的注射剂。

综上,在妇科恶性肿瘤合并下肢DVT患者中,达比加群酯治疗后对血液常规、生化和重要脏器结构功能没有明显影响,且药物应用并未增加患者出血风险,应用方便性、依从性明显高于传统治疗方案,具有一定临床应用前景及价值。

参考文献

[1] 黄忍,余朝文.下肢深静脉血栓后综合征预防及治疗进展[J].

齐齐哈尔医学院学报,2019,40(24):3123-3127.

- [2] 雍熙,康藤耀,陈开,等.透皮活血中药垫枕芯对下肢深静脉血栓形成犬模型的安全性和有效性[J].川北医学院学报,2021,36(8):959-963.
- [3] 夏瑜,于晓黎,钟瑜.达比加群酯治疗恶性肿瘤合并下肢深静脉血栓形成的疗效[J].实用临床医学,2017,18(6):1-3,6.
- [4] Chen F,Xiong JX,Zhou WM. Differences in limb, age and sex of Chinese deep vein thrombosis patients [J]. Phlebology, 2015, 30(4):242-248.
- [5] Schaefer JK,Elshoury A,Nachar VR,et al. How to Choose An Appropriate Anticoagulant for Cancer-Associated Thrombosis [J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2021, 19(10):1203-1210.
- [6] 徐亭亭,石慧,王平保,等.靶向凝血因子的新型口服抗凝药物研究进展[J].中国药物化学杂志,2020,30(10):636-642.
- [7] 蒲纯,许小毛,乔力松,等.恶性肿瘤并发静脉血栓栓塞症的临床分析[J].中华老年多器官疾病杂志,2016,15(11):810-814.
- [8] 余小草.达比加群酯与利伐沙班治疗非瓣膜性房颤患者有效性和安全性比较——基于观察性研究的meta分析[D].南昌:南昌大学,2020.
- [9] 刘一炫,赵雅红,谢富兰,等.达比加群酯和华法林在非瓣膜性房颤抗凝治疗中的效果及安全性对比[J].现代诊断与治疗,2019,30(2):236-238.
- [10] 马子祎,杨莉,马力.达比加群酯过量致抗凝剂相关性肾病一例[J].临床药物治疗杂志,2021,19(9):83-86.
- [11] Bhatt M,Braun C,Patel P,et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy [J]. Blood Advances, 2020, 4(7):1250-1264.
- [12] 中华医学会心血管病学分会,中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会.非瓣膜病心房颤动患者新型口服抗凝药的应用中国专家共识[J].中华心律失常学杂志,2014,18(5):321-329.
- [13] Eikelboom JW,Quinlan DJ, Van Ryn J,et al. Idarucizumab: the antidote for reversal of dabigatran [J]. Circulation, 2015, 132(25):2412-2422.
- [14] Kutner S,Scaturro N,Williams B. Idarucizumab (PRAXBIND®) as a sole reversal agent in an unstable hemorrhagic shock patient on an unknown anticoagulant with elevated protime/international normalized ratio (PT/INR) [J]. The American Journal of Emergency Medicine, 2021, 46:800.e1-800800.e3.
- [15] Norris S,Ramael S,Ikushima I,et al. Evaluation of the immunogenicity of the dabigatran reversal agent idarucizumab during Phase I studies [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 83(8):1815-1825.
- [16] 梁峰,胡大一,沈珠军,等.欧洲心脏节律协会关于非瓣膜病房颤患者新型口服抗凝剂使用的临床实践指南摘译[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(8):1570-1577.

(收稿日期:2023-10-03

修回日期:2024-01-05)