

高龄老年新型冠状病毒肺炎患者应用抗凝治疗的短期疗效和安全性

王玉淼,崔晓霁,张红雨

(山东大学齐鲁医院老年医学科,山东 济南 250012)

摘要:目的 探讨高龄老年新型冠状病毒肺炎患者接受抗凝治疗的短期疗效和安全性。方法 纳入2022年12月-2023年8月在山东大学齐鲁医院因新型冠状病毒肺炎入院且年龄 ≥ 80 岁的患者,根据是否接受抗凝治疗分为抗凝组和非抗凝组,观察两组患者住院期间出血事件及临床结局。结果 共纳入254例患者,平均年龄85岁,其中抗凝组183例、非抗凝组71例。与非抗凝组相比,抗凝组重症(45.90% vs. 30.99%, $P < 0.001$)和危重症(16.39% vs. 4.22%, $P < 0.001$)患者占比更高,二元Logistic分析表明抗凝治疗($OR = 9.224$, 95% CI : 3.435~24.769)、应用非甾体类抗炎药($OR = 3.619$, 95% CI : 1.696~7.723)为住院期间发生出血事件的独立危险因素。死亡患者33例,其中病情分型为危重型者32例(96.97%)。采用倾向性评分匹配法(propensity score matching, PSM)对两组基线特征特别是病情分型进行均衡后,抗凝组住院期间出血事件发生率显著高于非抗凝组(40.85% vs. 8.45%, $P < 0.001$),两组住院期间死亡率差异无统计学意义(4.22% vs. 4.22%, $P > 0.999$)。结论 抗凝治疗未能降低高龄老年新型冠状病毒肺炎患者短期死亡风险,但会增加患者的出血风险。

关键词:高龄老年;新型冠状病毒肺炎;抗凝治疗;出血;死亡率;倾向性评分匹配

中图分类号:R563.1; R511

文献标志码:A

Short-term efficacy and safety of anticoagulant therapy in elderly patients with corona virus disease 2019

WANG Yumiao, CUI Xiaopei, ZHANG Hongyu

(Department of Geriatric Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China)

Abstract: Objective To analyse short-term efficacy and safety of anticoagulant therapy in elderly patients with corona virus disease 2019. **Methods** The study included corona virus disease 2019 patients aged ≥ 80 years who were admitted to Qilu Hospital of Shandong University between December 2022 and August 2023. They were divided into anticoagulant and non-anticoagulant groups according to whether they received anticoagulant therapy. The bleeding events and clinical outcomes during hospitalisation were observed in the two groups. **Results** A total of 254 patients with an average age of 85 years were divided into the anticoagulant group ($n = 183$) and the non-anticoagulant group ($n = 71$). Compared with the non-anticoagulant group, there were more severe (45.90% vs. 30.99%, $P < 0.001$) and critically ill (16.39% vs. 4.22%, $P < 0.001$) patients in the anticoagulant group. Binary Logistic analysis showed that anticoagulant therapy ($OR = 9.224$, 95% CI : 3.435-24.769) and non-steroidal anti-inflammatory drugs ($OR = 3.619$, 95% CI : 1.696-7.723) were independent risk factors for bleeding events during hospitalisation. There were 33 deaths, of which, 32 (96.97%) patients were classified as critically ill. After propensity score matching (PSM) to balance baseline characteristics, the incidence of bleeding events in the anticoagulant group was significantly higher than that in the non-anticoagulant group (40.85% vs. 8.45%, $P < 0.001$). There was no significant difference in in-hospital mortality between the two groups (4.22% vs. 4.22%, $P > 0.999$). **Conclusion** Anticoagulant therapy does not reduce mortality in elderly patients with corona virus disease 2019 but result in more bleeding events.

Key words: Elderly; Corona virus disease 2019; Anticoagulant therapy; Bleeding; Mortality; Propensity score matching

血栓形成是导致新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者死亡和病情进展的关键因素^[1-2]。COVID-19患者发生血栓事件的概率是其他急性感染的6倍^[3-4],因此,COVID-19感染患者预防血栓事件显得尤为重要。抗凝治疗是血栓预防和治理的重要手段,但是抗凝治疗能否改善COVID-19患者的预后存在争议,有研究显示抗凝治疗可降低COVID-19住院患者的死亡率和血栓风险^[5-7]。然而也有研究表明^[8-9],COVID-19患者接受抗凝治疗后血栓事件的发生率依然维持在较高水平,并增加严重出血并发症的风险。目前对于COVID-19患者抗凝治疗的研究对象平均年龄为50~70岁^[10-12],缺少高龄(年龄 ≥ 80 岁)COVID-19患者抗凝治疗相关数据,国内外指南也未对高龄老年群体抗凝治疗做出具体推荐^[13-16]。老年人群是新型冠状病毒的易感人群,也是进展为重症和危重症的高危人群^[17-18]。高龄既是血栓也是出血的危险因素,且易对药物反应产生异质性^[19]。本研究旨在探讨高龄COVID-19患者接受抗凝治疗的短期疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本文回顾性、连续性选取2022年12月至2023年8月因新型冠状病毒肺炎收入山东大学齐鲁医院的老年患者。纳入标准:年龄 ≥ 80 岁、经抗原等测试证实为新型冠状病毒肺炎。排除标准:年龄 < 80 岁、临床资料不完整者。本研究符合《赫尔辛基宣言》基本原则,经山东大学齐鲁医院伦理委员会审核批准(KYLL-202402-022)。

1.2 资料收集

通过电子病历系统收集患者的基本资料:性别、年龄、慢性病史、长期服药史、入院病情分型、治疗措施(入院后应用抗凝药物种类、剂量、疗程及是否应用非甾体类抗炎药和抗血小板药物)、住院期间全因死亡和出血事件。

病情分型根据《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》进行^[20]。中型:持续高热 > 3 d或(和)咳嗽、气促等,但呼吸频率(respiratory rate, RR) < 30 次/min、静息下吸空气时指氧饱和度 $> 93\%$ 。影像学可见特征性新冠病毒感染肺炎表现。重型:成人符合下列任何一条且不能以新冠感染以外其他原因解释,①出现气促,RR ≥ 30 次/min;②静息状态下,吸空气时指氧饱和度 $\leq 93\%$;③动脉

血氧分压(partial pressure of oxygen in arterial blood, PaO₂)/吸氧浓度(fraction of inspiration O₂, FiO₂) ≤ 300 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);④临床症状进行性加重,肺部影像学显示24~48 h内病灶明显进展 $> 50\%$ 者。危重型:符合下列任何一条,①出现呼吸衰竭,且需要机械通气;②出现休克;③合并其他器官功能衰竭需重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)监护治疗。

检验指标包括:凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体(d-dimer, D-Di)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞计数(white blood cells, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、血小板计数(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、红细胞比容(hematocrit, HCT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、肌酐(creatinine, Cr)、N末端B型钠尿肽前体(n-terminal pro-b-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、肌钙蛋白I(cardiac troponin I, CTNI)。

出血事件包括国际血栓形成与止血学会定义的大出血事件或临床相关的非大出血事件^[21-22]。大出血事件符合以下 ≥ 1 条:①致死性出血;②颅内、脊髓、眼底、关节腔内、心包内、合并骨筋膜室综合征的肌肉出血;③血红蛋白下降 ≥ 20 g/L;④需要输 ≥ 2 U红细胞。非大出血事件:有任何部位出血的体征或症状、不符合大出血事件但是符合以下任何1条,①需要医疗干预;②导致住院或病情加重;③需要进一步医学评估观察。

1.3 统计学处理

使用SPSS 26.0软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采取独立样本 t 检验。非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U 法进行检验。计数资料以百分数表示,采取 χ^2 检验。不满足 χ^2 检验条件的采用Fisher精确检验。二元Logistic分析总体样本发生终点事件的独立危险因素。对抗凝和非抗凝治疗组进行倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)以消除基线差异;1:1无放回匹配,卡钳值设置为0.02,对匹配后两组患者的临床数据进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

2.1.1 研究对象基本资料

本研究共纳入 254 例高龄老年 COVID-19 患者,抗凝组重型 [84 例 (45.90%) vs. 22 例 (30.99%), $P<0.001$] 和危重型 [30 例 (16.39%) vs.

3 例 (4.22%), $P<0.001$] 患者的比例均高于非抗凝组,合并抗血小板药物的患者比例低于非抗凝组 [48 例 (26.23%) vs. 29 例 (40.85%), $P<0.05$]。抗凝组患者出血事件 [76 例 (41.53%) vs. 6 例 (8.45%), $P<0.001$] 和死亡事件 [30 例 (16.39%) vs. 3 例 (4.22%), $P<0.05$] 的发生率均高于非抗凝组患者,差异具有统计学意义。基线资料详见表 1。

表 1 基线资料
Table 1 Baseline characteristics

项目	总计($n=254$)	非抗凝组($n=71$)	抗凝组($n=183$)	$\chi^2/z/t$	P
人口学特征					
性别/ n (%)					
男	165(64.96)	50(70.42)	115(62.84)	1.292	0.256
年龄/岁	85.00(82.0,88.0)	84.00(82.0,89.0)	85.00(82.0,88.0)	-0.255	0.799
住院天数/ d	11.00(8.0,15.0)	10.00(7.0,15.0)	12.00(8.0,16.0)	-1.688	0.091
病情分型					
中型/ n (%)	115(45.28)	46(64.79)	69(37.71)		
重型/ n (%)	106(41.73)	22(30.99)	84(45.90)	16.844	<0.001
危重型/ n (%)	33(12.99)	3(4.22)	30(16.39)		
既往病史					
心力衰竭/ n (%)	98(38.58)	26(36.62)	72(39.34)	0.160	0.689
心房颤动/ n (%)	46(18.11)	12(16.90)	34(18.58)	0.097	0.755
肾功能不全/ n (%)	36(14.17)	10(14.08)	26(14.21)	0.001	0.980
COPD/ n (%)	30(11.81)	6(8.45)	24(13.11)	1.068	0.301
肿瘤/ n (%)	32(12.60)	8(11.27)	24(13.11)	0.159	0.691
住院期间治疗					
抗血小板药物/ n (%)	77(30.31)	29(40.85)	48(26.23)	5.173	0.023
非甾体类抗炎药/ n (%)	56(22.05)	16(22.54)	40(21.86)	0.014	0.907
凝血指标					
D-Di/($\mu\text{g/mL}$)	1.26(0.8,2.3)	1.23(0.8,1.6)	1.29(0.9,2.6)	-1.942	0.052
D-Di/($\mu\text{g/mL}$) $\geq 0.8/n$ (%)	195(76.77)	53(74.65)	142(77.60)	0.249	0.618
PT(s) $\geq 14.50/n$ (%)	26(10.24)	2(2.82)	24(13.11)	5.904	0.015
INR $\geq 1.20/n$ (%)	24(9.45)	7(9.86)	17(9.29)	0.019	0.889
APTT(s) $\geq 45.00/n$ (%)	9(3.54)	2(2.82)	7(3.83)	0.152	0.696
TT(s) $\geq 21.00/n$ (%)	10(3.94)	2(2.82)	8(4.37)	0.327	0.567
FIB(g/L) $\geq 4.00/n$ (%)	148(58.27)	39(54.93)	109(59.56)	0.452	0.502
炎症指标					
IL-6/(pg/mL)	15.40(3.7,42.6)	15.85(3.4,33.9)	15.20(4.0,55.3)	-0.959	0.337
PCT/(ng/mL)	0.11(0.1,0.2)	0.12(0.1,0.2)	0.10(0.1,0.2)	-0.668	0.504
WBC/($\times 10^9/\text{L}$)	6.88(4.7,9.2)	6.01(4.4,8.5)	7.15(4.9,9.5)	-2.164	0.030
NEU/($\times 10^9/\text{L}$)	5.28(3.4,7.7)	4.46(2.7,6.3)	5.85(3.6,8.3)	-2.840	0.005
血常规					
PLT/($\times 10^9/\text{L}$)	187.00(143.8,242.3)	180.00(139.0,251.0)	190.00(144.0,242.0)	-0.780	0.435
HGB/(g/L)	121.37 \pm 18.83	118.03 \pm 16.98	122.69 \pm 19.39	-1.885	0.061
HCT/%	35.55(31.9,38.8)	34.50(32.1,37.2)	35.70(31.8,39.6)	-1.296	0.195
肝功能					
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	11.25(8.3,15.0)	10.40(7.9,15.1)	11.70(8.4,15.0)	-0.553	0.580
ALT/(U/L)	20.00(13.0,30.0)	16.00(12.0,23.0)	21.00(14.0,32.0)	-3.425	0.001

续表

项目	总计($n=254$)	非抗凝组($n=71$)	抗凝组($n=183$)	$\chi^2/z/t$	P
肾功能					
Cr($\mu\text{mol/L}$) $\geq 100/n(\%)$	45(17.72)	14(19.72)	31(16.94)	0.271	0.603
心肌损害					
NT-proBNP(pg/mL) $\geq 1800/n(\%)$	58(22.83)	13(18.31)	45(24.59)	1.145	0.285
CTNI(ng/L) $\geq 17.5/n(\%)$	103(40.55)	27(38.03)	76(41.53)	0.260	0.610
研究终点					
出血事件/ $n(\%)$	82(32.28)	6(8.45)	76(41.53)	25.604	<0.001
中型/ $n(\%)$	29(11.42)	1(1.41)	28(15.30)	21.587	<0.001
重型/危重型/ $n(\%)$	53(20.86)	5(7.04)	48(26.23)	4.247	0.039
全因死亡/ $n(\%)$	33(12.99)	3(4.22)	30(16.39)	6.700	0.010
中型/ $n(\%)$	0	0	0	—	—
重型/危重型/ $n(\%)$	33(12.99)	3(4.22)	30(16.39)	2.321	0.128

注:符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采取独立样本 t 检验。非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 法进行检验。计数资料以例(%)表示,采取 χ^2 检验。不满足 χ^2 检验条件的采用 Fisher 精确检验。

英文全称:慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)。

2.1.2 抗凝药物使用情况

据《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)》、《那屈肝素临床应用药专家意见》、《老年心房颤动诊治中国专家共识指南》及《磺达肝癸钠药

学实践专家共识》的指导意见,我们对抗凝药物使用情况进行了统计^[23-26]。如表2所示,抗凝组患者主要接受低分子肝素抗凝,共155例(84.70%)的患者接受了预防剂量的抗凝治疗。

表2 抗凝药物使用情况

Table 2 Details of anticoagulant drugs used

项目	总计($n=183$)	中型($n=69$)	重型($n=84$)	危重型($n=30$)
抗凝药物类型				
低分子肝素/ $n(\%)$	179(97.81)	68(98.55)	82(97.62)	29(96.67)
利伐沙班/ $n(\%)$	2(1.09)	0	2(2.38)	0
达比加群酯/ $n(\%)$	1(0.55)	1(1.45)	0	0
磺达肝癸钠/ $n(\%)$	1(0.55)	0	0	1(3.33)
抗凝策略				
治疗剂量/ $n(\%)$	28(15.30)	6(8.70)	14(16.67)	8(26.67)
预防剂量/ $n(\%)$	155(84.70)	63(91.30)	70(83.33)	22(73.33)
抗凝治疗总天数/ d	9.00(6.0,12.0)	9.00(6.0,12.0)	10.00(7.0,12.0)	7.00(3.0,13.0)

注:非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料以例(%)表示。

2.2 出血事件及危险因素分析

2.2.1 出血事件分析

共82例(32.28%)患者出现出血事件,其中大出血事件46例(18.11%)、非大出血事件36例

(14.17%)。在大出血事件中,发生血红蛋白进行性下降 $\geq 20\text{g/L}$ 的患者为28例(11.02%);非大出血事件中,发生消化道出血的患者为27例(10.63%)。详见表3。

表3 抗凝组与非抗凝组出血事件对比

Table 3 Comparison of bleeding events between anticoagulant group and non-anticoagulant group

项目	总计($n=254$)	非抗凝组($n=71$)	抗凝组($n=183$)	$\chi^2/z/t$	p
出血事件/ $n(\%)$	82(32.28)	6(8.45)	76(41.53)	25.604	<0.001
大出血事件/ $n(\%)$	46(18.11)	5(7.04)	41(22.40)		
致命性出血/ $n(\%)$	7(2.76)	1(1.41)	6(3.28)		
血红蛋白(g/L)下降 $\geq 20/n(\%)$	28(11.02)	1(1.41)	27(14.75)		
需要输红细胞(U) $\geq 2/n(\%)$	11(4.33)	3(4.22)	8(4.37)		
非大出血事件/ $n(\%)$	36(14.17)	1(1.41)	35(19.13)		
消化道出血/ $n(\%)$	27(10.63)	1(1.41)	26(14.21)		
泌尿系出血/ $n(\%)$	9(3.54)	0	9(4.92)		

注:符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采取独立样本 t 检验。非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 法进行检验。计数资料以例(%)表示,采取 χ^2 检验。不满足 χ^2 检验条件的采用 Fisher 精确检验。

2.2.2 住院期间内发生出血事件危险因素分析

对患者出血事件进行单因素分析显示:病情分型、合并心力衰竭、肾功能不全、应用非甾体类抗炎

药、抗凝治疗, D-Di、PCT、WBC、NEU、PLT、Cr、CTNI 的水平差异具有统计学意义($P<0.05$), 详见表 4。

表 4 老年 COVID-19 患者住院期间发生出血事件的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of bleeding events in elderly COVID-19 patients during hospitalisation

项目	总计($n=254$)	是否发生出血事件		$\chi^2/z/t$	P
		否($n=172$)	是($n=82$)		
人口学特征					
性别/ n (%)					
男	165(64.96)	108(62.79)	57(69.51)	1.102	0.294
年龄/岁	85.00(82.0,88.0)	85.00(82.0,87.0)	85.50(83.0,89.0)	-1.566	0.117
住院天数/d	11.00(8.0,15.0)	11.00(8.0,14.0)	14.00(9.0,19.0)	-4.039	<0.001
病情分型					
中型/ n (%)	115(45.28)	86(50.00)	29(35.37)		
重型/ n (%)	106(41.73)	72(41.86)	34(41.46)	12.285	0.002
危重型/ n (%)	33(12.99)	14(8.14)	19(23.17)		
既往病史					
心力衰竭/ n (%)	98(38.58)	58(33.72)	40(48.78)	5.314	0.021
心房颤动/ n (%)	46(18.11)	27(15.70)	19(23.17)	2.091	0.148
肾功能不全/ n (%)	36(14.17)	18(10.47)	18(21.95)	6.022	0.014
COPD/ n (%)	30(11.81)	20(11.63)	10(12.20)	0.017	0.896
肿瘤/ n (%)	32(12.60)	20(11.63)	12(14.63)	0.433	0.510
住院期间治疗					
抗血小板药物/ n (%)	77(30.31)	55(31.98)	22(26.83)	0.696	0.404
非甾体类抗炎药/ n (%)	56(22.05)	27(15.70)	29(35.37)	12.498	<0.001
抗凝/ n (%)	183(72.05)	107(62.21)	76(92.68)	25.604	<0.001
凝血指标					
D-Di/($\mu\text{g/mL}$)	1.26(0.8,2.3)	1.19(0.8,2.0)	1.44(0.9,3.0)	-2.190	0.029
D-Di($\mu\text{g/mL}$) ≥ 0.8 / n (%)	195(76.77)	130(75.58)	65(79.27)	0.423	0.515
PT(s) ≥ 14.50 / n (%)	26(10.24)	15(8.72)	11(13.41)	1.331	0.249
INR ≥ 1.20 / n (%)	24(9.45)	16(9.30)	8(9.76)	0.013	0.908
APTT(s) ≥ 45.00 / n (%)	9(3.54)	7(4.07)	2(2.44)	0.432	0.511
TT(s) ≥ 21.00 / n (%)	10(3.94)	6(3.49)	4(4.88)	0.284	0.594
FIB(g/L) ≥ 4.00 / n (%)	148(58.27)	101(58.72)	47(57.32)	0.045	0.832
炎症指标					
IL-6/(pg/mL)	15.40(3.7,42.6)	12.64(3.4,36.7)	22.28(8.3,55.8)	-1.857	0.063
PCT/(ng/mL)	0.11(0.1,0.2)	0.09(0.1,0.2)	0.14(0.1,0.3)	-3.402	0.001
WBC/($\times 10^9/\text{L}$)	6.88(4.7,9.2)	6.52(4.6,9.0)	7.57(4.8,9.7)	-1.973	0.049
NEU/($\times 10^9/\text{L}$)	5.28(3.4,7.7)	4.88(3.3,7.5)	6.17(3.8,8.6)	-2.281	0.023
血常规					
PLT/($\times 10^9/\text{L}$)	187.00(143.8,242.3)	193.50(153.5,256.5)	171.00(134.5,223.0)	-1.980	0.048
HGB/(g/L)	121.37 \pm 18.83	121.91 \pm 18.59	120.29 \pm 19.39	0.638	0.524
HCT/(%)	35.55(31.9,38.8)	35.55(32.2,39.0)	35.35(31.3,38.3)	-0.786	0.432
肝功能					
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	11.25(8.3,15.0)	11.05(8.0,15.1)	11.60(8.4,15.2)	-0.305	0.760
ALT/(U/L)	20.00(13.0,30.0)	19.00(13.0,28.0)	21.00(14.0,32.0)	-1.282	0.200
肾功能					
Cr($\mu\text{mol/L}$) ≥ 100 / n (%)	45(17.72)	23(13.37)	22(26.83)	6.898	0.009
心肌损害					
NT-proBNP(pg/mL) ≥ 1800 / n (%)	58(22.83)	35(20.35)	23(28.05)	1.868	0.172
CTNI(ng/L) ≥ 17.5 / n (%)	103(40.55)	60(34.88)	43(52.44)	7.099	0.008

注:符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采取独立样本 t 检验。非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 法进行检验。计数资料以例(%)表示,采取 χ^2 检验。不满足 χ^2 检验条件的采用 Fisher 精确检验。

对以上因素进行共线性分析后,将病情分型、心力衰竭、肾功能不全、应用非甾体类抗炎药、抗凝、D-Di、PCT、NEU、PLT 纳入二元 Logistic 分析,结果显示抗凝治疗($OR=9.224$, $95\%CI: 3.435\sim 24.769$)、

应用非甾体类抗炎药($OR=3.619$, $95\%CI: 1.696\sim 7.723$)是高龄老年新型冠状病毒肺炎患者住院期间发生出血事件的独立危险因素,详见表5。

表5 老年 COVID-19 患者住院期间发生出血事件二元 Logistic 分析

Table 5 Binary Logistic analysis of bleeding events in elderly COVID-19 patients during hospitalisation

项目	回归系数	P	OR	95%CI
病情分型	0.066	0.794	1.069	0.649~1.760
心力衰竭	0.421	0.222	1.524	0.776~2.994
肾功能不全	0.483	0.278	1.621	0.677~3.881
非甾体类抗炎药	1.286	0.001	3.619	1.696~7.723
抗凝	2.222	<0.001	9.224	3.435~24.769
D-Di	-0.026	0.283	0.975	0.930~1.021
PCT	-0.024	0.824	0.977	0.794~1.202
NEU	0.091	0.101	1.095	0.982~1.221
PLT	-0.004	0.071	0.997	0.993~1.000

2.3 住院期间发生死亡事件危险因素分析

对患者死亡事件进行单因素分析显示:病情分型、合并心力衰竭、心房颤动、肾功能不全、应用非甾体类抗炎药、抗凝治疗,PT、INR、D-Di、IL-6、PCT、WBC、NEU、NT-proBNP 的水平差异具有统计学意义($P<0.05$),详见表6。值得注意的是,33例危重

型患者死亡32例,死亡率达96.97%,远高于重型(3.03%)和中型(0%),占到总死亡人数的96.97%。为均衡病情分型带来的研究偏倚,我们对基线特征进行了倾向性匹配进一步研究抗凝治疗和死亡的相关性。

表6 老年 COVID-19 患者住院期间发生死亡的单因素分析

Table 6 Univariate analysis of death in elderly COVID-19 patients during hospitalisation

项目	总计($n=254$)	是否发生死亡		$\chi^2/z/t$	P
		否($n=221$)	是($n=33$)		
人口学特征					
性别/ $n(\%)$					
男	165(64.96)	139(62.90)	26(78.79)	3.186	0.074
年龄/岁	85.00(82.0,88.0)	85.00(82.0,88.0)	86.00(81.5,90.5)	-0.569	0.570
住院天数/(d)	11.00(8.0,15.0)	12.00(8.0,15.0)	10.00(6.0,14.5)	-2.023	0.043
病情分型					
中型/ $n(\%)$	115(45.28)	115(52.04)	0(0.00)		
重型/ $n(\%)$	106(41.73)	105(47.51)	1(3.03)	236.659	<0.001
危重型/ $n(\%)$	33(12.99)	1(0.45)	32(96.97)		
既往病史					
心力衰竭/ $n(\%)$	98(38.58)	71(32.13)	27(81.82)	29.919	<0.001
心房颤动/ $n(\%)$	46(18.11)	30(13.57)	16(48.48)	23.595	<0.001
肾功能不全/ $n(\%)$	36(14.17)	23(10.41)	13(39.39)	19.833	<0.001
COPD/ $n(\%)$	30(11.81)	23(10.41)	7(21.21)	3.218	0.073
肿瘤/ $n(\%)$	32(12.60)	28(12.67)	4(12.12)	0.008	0.929
住院期间治疗					
抗血小板药物/ $n(\%)$	77(30.31)	68(30.77)	9(27.27)	0.166	0.684
非甾体类抗炎药/ $n(\%)$	56(22.05)	40(18.10)	16(48.48)	15.425	<0.001
抗凝/ $n(\%)$	183(72.05)	153(69.23)	30(90.91)	6.700	0.010
凝血指标					
D-Di/ $(\mu\text{g/mL})$	1.26(0.8,2.3)	1.20(0.8,2.0)	1.89(1.1,5.8)	-2.812	0.005
D-Di($\mu\text{g/mL}$) $\geq 0.8/n(\%)$	195(76.77)	167(75.57)	28(84.85)	1.387	0.239
PT(s) $\geq 14.50/n(\%)$	26(10.24)	18(8.14)	8(24.24)	8.098	0.004
INR $\geq 1.20/n(\%)$	24(9.45)	16(7.24)	8(24.24)	9.701	0.002

续表

项目	总计($n=254$)	是否发生死亡		$\chi^2/z/t$	P
		否($n=221$)	是($n=33$)		
APTT(s) $\geq 45.00/n(\%)$	9(3.54)	8(3.62)	1(3.03)	0.029	0.864
TT(s) $\geq 21.00/n(\%)$	10(3.94)	9(4.07)	1(3.03)	0.082	0.774
FIB(g/L) $\geq 4.00/n(\%)$	148(58.27)	21(63.64)	127(57.47)	0.450	0.503
炎症指标					
IL-6/(pg/mL)	15.40(3.7,42.6)	13.86(2.9,37.2)	36.85(11.8,68.3)	-2.638	0.008
PCT/(ng/mL)	0.11(0.1,0.2)	0.10(0.1,0.2)	0.15(0.1,0.3)	-3.212	0.001
WBC/($\times 10^9/L$)	6.88(4.7,9.2)	6.60(4.6,9.0)	8.62(5.5,11.8)	-2.072	0.038
NEU/($\times 10^9/L$)	5.28(3.4,7.7)	5.00(3.3,7.6)	7.47(4.5,10.7)	-2.909	0.004
血常规					
PLT/($\times 10^9/L$)	187.00(143.8,242.3)	191.00(145.5,247.5)	179.00(127.5,229.5)	-1.176	0.240
HGB/(g/L)	121.37 \pm 18.83	121.60 \pm 18.47	119.94 \pm 21.31	0.472	0.637
HCT/%	35.55(31.9,38.8)	35.50(32.2,38.8)	34.70(29.5,39.8)	-0.748	0.454
肝功能					
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	11.25(8.3,15.0)	11.10(8.0,15.0)	12.00(9.2,15.9)	-1.148	0.251
ALT/(U/L)	20.00(13.0,30.0)	20.00(13.0,30.0)	20.00(13.0,31.0)	-0.263	0.792
肾功能					
Cr($\mu\text{mol/L}$) $\geq 100/n(\%)$	45(17.72)	36(16.29)	9(27.27)	2.376	0.123
心肌损害					
NT-proBNP(pg/mL) $\geq 1800/n(\%)$	58(22.83)	42(19.00)	16(48.48)	14.162	<0.001
CTNI(ng/L) $\geq 17.5/n(\%)$	103(40.55)	86(38.91)	17(51.52)	1.891	0.169

注:符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采取独立样本 t 检验。非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 法进行检验。计数资料以例(%)表示,采取 χ^2 检验。不满足 χ^2 检验条件的采用 Fisher 精确检验。

2.4 PSM 后出血事件及死亡率比较

采用 PSM 均衡两组基线水平,共匹配成功 71 对。匹配后抗凝组患者出血事件的发生率仍显著高

于非抗凝组[29 例(40.85%) vs. 6 例(8.45%), $P < 0.001$];两组患者死亡事件发生率差异无统计学意义[3 例(4.22%) vs. 3 例(4.22%), $P > 0.999$],详见表 7。

表 7 PSM 后抗凝组与非抗凝组临床特征
Table 7 Clinical characteristics after PSM

项目	总计($n=142$)	非抗凝组($n=71$)	抗凝组($n=71$)	$\chi^2/z/t$	p
人口学特征					
性别/ $n(\%)$					
男	94(66.20)	50(70.42)	44(61.97)	1.133	0.287
年龄/岁	85.00(82.0,88.0)	84.00(82.0,89.0)	85.00(82.0,88.0)	-0.197	0.844
住院天数/(d)	11.00(8.0,15.0)	10.00(7.0,15.0)	12.00(8.0,15.0)	-0.918	0.359
病情分型					
中型/ $n(\%)$	92(64.79)	46(64.79)	46(64.79)		
重型/ $n(\%)$	44(30.99)	22(30.99)	22(30.99)	0.000	>0.999
危重型/ $n(\%)$	6(4.22)	3(4.22)	3(4.22)		
既往病史					
心力衰竭/ $n(\%)$	50(35.21)	26(36.62)	24(33.80)	0.123	0.725
心房颤动/ $n(\%)$	22(15.49)	12(16.90)	10(14.08)	0.215	0.643
肾功能不全/ $n(\%)$	19(13.38)	10(14.08)	9(12.68)	0.061	0.805
COPD/ $n(\%)$	18(12.68)	6(8.45)	12(16.90)	2.290	0.130
肿瘤/ $n(\%)$	15(10.56)	8(11.27)	7(9.86)	0.075	0.785
住院期间治疗					
抗血小板药物/ $n(\%)$	45(31.69)	29(40.85)	16(22.54)	5.498	0.019
非甾体类抗炎药/ $n(\%)$	32(22.54)	16(22.54)	16(22.54)	0.000	>0.999

续表

项目	总计(<i>n</i> =142)	非抗凝组(<i>n</i> =71)	抗凝组(<i>n</i> =71)	$\chi^2/z/t$	<i>P</i>
凝血指标					
D-Di/($\mu\text{g/mL}$)	1.17(0.8,1.9)	1.23(0.8,1.6)	1.16(0.8,2.4)	-0.845	0.398
D-Di($\mu\text{g/mL}$) $\geq 0.8/n(\%)$	108(76.06)	53(74.65)	55(77.46)	0.155	0.694
PT(<i>s</i>) $\geq 14.50/n(\%)$	8(5.63)	2(2.82)	6(8.45)	2.119	0.145
INR $\geq 1.20/n(\%)$	11(7.75)	7(9.86)	4(5.63)	0.887	0.346
APTT(<i>s</i>) $\geq 45.00/n(\%)$	6(4.23)	2(2.82)	4(5.63)	0.696	0.404
TT(<i>s</i>) $\geq 21.00/n(\%)$	3(2.11)	2(2.82)	1(1.41)	0.341	0.560
FIB(<i>g/L</i>) $\geq 4.00/n(\%)$	79(55.63)	39(54.93)	40(56.34)	0.029	0.866
炎症指标					
IL-6/(pg/mL)	15.20(3.9,37.4)	15.85(3.4,33.9)	14.81(5.5,50.6)	-0.770	0.441
PCT/(ng/mL)	0.12(0.1,0.2)	0.12(0.1,0.2)	0.11(0.1,0.2)	-0.384	0.701
WBC/($\times 10^9/L$)	6.15(4.4,8.7)	6.01(4.4,8.5)	6.27(4.3,9.1)	-0.426	0.670
NEU/($\times 10^9/L$)	4.48(3.0,6.9)	4.46(2.7,6.3)	4.49(3.0,7.6)	-0.747	0.455
血常规					
PLT/($\times 10^9/L$)	179.50(139.8,239.0)	180.00(139.0,251.0)	173.00(140.0,236.0)	-0.143	0.886
HGB/(g/L)	119.15 \pm 17.19	118.03 \pm 16.98	120.27 \pm 17.44	-0.775	0.439
HCT/%	35.15(31.7,37.6)	34.50(32.1,37.2)	35.40(31.4,37.8)	-0.306	0.760
肝功能					
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	10.85(7.9,15.0)	10.40(7.9,15.1)	11.90(8.0,14.7)	-0.116	0.907
ALT/(<i>U/L</i>)	18.50(12.0,27.0)	16.00(12.0,23.0)	20.00(14.0,31.0)	-2.567	0.010
肾功能					
Cr($\mu\text{mol/L}$) $\geq 100/n(\%)$	29(20.42)	14(19.72)	15(21.13)	0.043	0.835
心肌损害					
NT-proBNP(pg/mL) $\geq 1800/n(\%)$	29(20.42)	13(18.31)	16(22.54)	0.390	0.532
CTNI(ng/L) $\geq 17.5/n(\%)$	56(39.44)	27(38.03)	29(40.85)	0.118	0.731
研究终点					
出血事件/ <i>n</i> (%)	35(24.65)	6(8.45)	29(40.85)	20.058	<0.001
全因死亡/ <i>n</i> (%)	6(4.22)	3(4.22)	3(4.22)	0.000	>0.999

注:符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采取独立样本 *t* 检验。非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 法进行检验。计数资料以例(%)表示,采取 χ^2 检验。不满足 χ^2 检验条件的采用 Fisher 精确检验。

3 讨论

COVID-19 患者的临床表现具有高度异质性,其感染症状从无症状或轻微症状,到重症甚至死亡均有可能^[27]。影响预后的两个关键因素是年龄和血栓事件^[17,28]。

来自中国、意大利的数据显示,80岁及以上 COVID-19 患者的病死率可达 14.8%~20.2%,而同时期 40岁及以下的患者的病死率为 0.4%或更低^[29-30]。由此可知,年龄是 COVID-19 不良预后的重要因素。老年人往往合并慢性心脏疾病、慢性呼吸系统疾病、肥胖,这些与住院期间的死亡率独立相关^[31]。免疫力下降会显著增强 COVID-19 的病情严重程度,使老年人群面临较高的健康风险^[32]。本研究中 80 岁以上患者病死率为 12.99%,这一比率相

较于先前的研究报道有所下降,可能与 COVID-19 治疗经验的积累与抗病毒药物的使用有关。但该死亡率仍远高于其他年龄组的历史研究数据,这也进一步印证了高龄是 COVID-19 致死风险中的一个关键因素。

在因 COVID-19 的住院患者中,动/静脉血栓事件的发生率高达 10%~25%^[28,33]。血栓事件是导致 COVID-19 患者病情恶化和死亡的重要原因^[34]。因此,是否应用抗凝治疗减少动静脉血栓形成引发了广泛探讨。一项队列研究(平均年龄 69 岁)显示,针对 COVID-19 住院患者进行预防性抗凝治疗(抗凝药物包括口服抗凝剂、低分子肝素、静脉应用肝素、华法林)可降低死亡率^[35]。但是针对 COVID-19 患者进行抗凝治疗仍存在一定分歧,也有研究显示抗凝药物未改善患者预后,反而增加了出血风险。一项评估治疗剂量肝素对 COVID-19 患者影响的随机对

照研究发现,抗凝治疗在 COVID-19 患者中存在治疗效果异质性,低体质量指数(body mass index, BMI)、相对轻症的患者有治疗获益,而高 BMI、重症患者未能获益,甚至增加了死亡率^[36]。这些发现提示我们在 COVID-19 患者中应用抗凝治疗需谨慎的评估利弊。

年龄不仅是重症感染的危险因素,同样是抗凝治疗后发生出血事件的危险因素。75 岁及以上的心房颤动患者应用阿哌沙班等新型口服抗凝药(new oral anticoagulants, NOACs)进行治疗时,出血事件发生率是其他年龄组的 2~4 倍^[37]。鉴于上述风险,2023 年发布的《心房颤动中国诊疗指南》特别针对高龄患者(≥ 80 岁)的 NOACs 治疗剂量给出了明确指导,建议年龄 ≥ 80 岁的患者应用达比加群、阿派沙班抗凝时应选用低剂量或更低剂量标准以优化治疗安全性(推荐口服达比加群 110 mg 2 次/d;阿派沙班 2.5 mg 2 次/d)。年龄还是深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)患者在抗凝治疗后发生出血事件的危险因素。80 岁及以上的高龄 DVT 患者无论接受短期(3 个月内)或长期(3 个月以上)抗凝方案,每年的大出血风险均显著增加^[38]。

尽管目前发表的关于 COVID-19 患者抗凝的研究包含了部分 80 岁以上的高龄老人,但其主要研究群体平均年龄为 50~70 岁,没有对研究人群进行进一步年龄分层。80 岁以上 COVID-19 患者重症比例高、出血风险高,是否能从抗凝治疗中获益仍不明确。因此,本研究将 ≥ 80 岁的 COVID-19 患者作为研究对象,根据住院期间是否进行抗凝治疗分为抗凝组和非抗凝组,观察两组出血事件及死亡事件的发生率,以分析抗凝治疗对高龄老年 COVID-19 患者的短期疗效及安全性。据本研究数据显示,因 COVID-19 住院的高龄老人以重型、危重型病例为主,且发生死亡事件的人群均为重型、危重型患者,这显示了高龄人群对 COVID-19 的易感性及病情进展的严峻性^[17]。所以,针对高龄 COVID-19 患者的临床管理,及时且准确地识别出危重症病例显得尤为迫切和重要。有研究报道,入院初期即表现出 D-二聚体高水平的患者,往往面临更高的疾病进展风险^[33]。我们观察到死亡患者的 D-二聚体更高[1.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.8,2.0) vs. 1.89 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1.1,5.8)],在此过程中,D-二聚体水平可能为早期识别危重症 COVID-19 患者提供重要线索^[29]。另一重要发现是,高龄 COVID-19 死亡患者通常伴有多种合并症,其中包括心房颤动、心力衰竭以及肾功能不全。当个体同时罹患 COVID-19 和上述合并症时,其病情

复杂性增加,不仅导致预后显著恶化,还极大地提升了患者遭遇一系列严重并发症的风险^[39]。这提示医疗团队,对于此类多重疾病叠加的患者,必须采取更为积极、全面的诊疗策略。

本研究样本中,出血事件的总发生率为 32.28%。抗凝组患者群体中出血事件的发生比率,相较于未接受抗凝治疗的对照组,展现出显著增高趋势,差异具有统计学意义[76 例(41.53%) vs. 6 例(8.45%), $P < 0.001$]。80 岁及以上患者抗凝治疗出血风险高可能与高龄老人合并多种慢性疾病、联合应用血小板抑制剂和非甾体类抗炎药等药物以及药物之间相互作用有关。本研究结果发现,尽管抗凝组大部分(84.70%)患者使用了预防剂量的抗凝药物,且相较于非抗凝组,该组使用抗血小板药物的患者占比远低于非抗凝组,然而,其出血事件发生频率仍然高于非抗凝组,这进一步证明了高龄老年患者在接受抗凝治疗时面临着高出血风险。

本研究中两组 COVID-19 患者病情严重程度存在显著性差异,抗凝组重症患者的比例更高。既往研究对于重症患者抗凝治疗获益同样存在分歧。为均衡这一干扰因素,我们对基线数据进行了倾向性评分匹配分析,并分别针对不同病情分型进行亚组分析。抗凝组出血事件的发生率仍高于非抗凝组,但两组死亡率差异无统计学意义。基于现有结果,高龄老年 COVID-19 患者在启动抗凝治疗时应充分评估获益及风险,应用 HAS-BLED 评分等出血风险评估量表可能有助于个体化决策,决定是否给予预防性抗凝治疗。高龄 COVID-19 患者接受抗凝治疗后的大出血事件以血红蛋白进行性下降 $\geq 20 \text{ g/L}$ 为主,非大出血事件常见于消化道的出血。这提示我们,当为高龄 COVID-19 患者实施抗凝策略时,需密切检测患者的血红蛋白水平和尿便潜血,以便及时发现并处理可能的出血性并发症。胃肠道出血是老年人群停止抗凝治疗常见的原因,这主要与衰老相关的胃黏膜屏障作用减弱、非甾体类抗炎药应用以及诸多合并症相关^[40]。因此,在治疗高龄 COVID-19 患者时,我们应谨慎使用非甾体类抗炎药及抗血小板药物,以规避潜在风险。为有效减少出血并发症的发生,建议对患者的凝血功能进行定期检测和评估,以便及时调整治疗方案。并对高危人群预防性应用质子泵抑制剂及胃黏膜保护剂,有助于强化胃肠道黏膜防御功能^[41]。

本研究为单中心、回顾性研究,总体样本量较小,可能存在潜在混杂因素的影响。研究结论还需进行大样本、多中心、前瞻对照研究进行验证。受样本量

限制,未能针对抗凝药物种类及其剂量亚组分析。

综上,我们认为接受抗凝治疗未能降低高龄老年新型冠状病毒患者死亡率,但会增加该人群的出血风险。对于高龄老年新型冠状病毒肺炎患者应充分评估抗凝治疗指征和出血风险。

参考文献:

- [1] Knight R, Walker V, Ip S, et al. Association of COVID-19 with major arterial and venous thrombotic diseases: a population-wide cohort study of 48 million adults in England and Wales[J]. *Circulation*, 2022, 146(12): 892-906.
- [2] Cui SP, Chen S, Li XN, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(6): 1421-1424.
- [3] Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, et al. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: results from a population-based case-crossover study[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2017, 2(1): 85-92.
- [4] Bunce PE, High SM, Nadjafi M, et al. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(2): 14-17.
- [5] ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(9): 790-802.
- [6] Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A, et al. Heparin in COVID-19 patients is associated with reduced In-hospital mortality: the multicenter Italian CORIST study [J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(8): 1054-1065.
- [7] Ionescu F, Jaiyesimi I, Petrescu I, et al. Association of anticoagulation dose and survival in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective propensity score-weighted analysis[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(2): 165-174.
- [8] Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, et al. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe coronavirus disease 2019 [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(9): 783-790.
- [9] Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with In-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(1): 122-124.
- [10] Perepu US, Chambers I, Wahab A, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: a multi-center, open-label, randomized controlled trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(9): 2225-2234.
- [11] Investigators I, Sadeghipour P, Talasaz AH, et al. Effect of intermediate-dose vs. standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(16): 1620-1630.
- [12] Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10291): 2253-2263.
- [13] Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolic prevention and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: updated clinical guidance from the anticoagulation forum[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2022, 54(2): 197-210.
- [14] Cuker A, Tseng EK, Schünemann HJ, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: March 2022 update on the use of anticoagulation in critically ill patients[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(17): 4975-4982.
- [15] Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(10): 2214-2225.
- [16] Song JC, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19[J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 19. doi:10.1186/s40779-020-00247-7.
- [17] O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2021, 590(7844): 140-145.
- [18] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708-1720.
- [19] Singh S, Bajorek B. Pharmacotherapy in the ageing patient: the impact of age per se (a review) [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24(Pt B): 99-110.
- [20] 卫生健康委办公厅 中医药局综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [EB/OL]. (2023-01-05) [2024-04-06]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/06/content_5735343.htm.
- [21] Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(11): 2119-2126.
- [22] Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(4): 692-694.
- [23] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形

- 成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(4): 250-257.
- [24] 徐蕾, 张伟霞, 许倍铭, 等. 那屈肝素临床应用药专家意见[J]. 上海医药, 2022, 43(21): 12-17.
- XU Lei, ZHANG Weixia, XU Beiming, et al. Opinions of pharmaceutical experts on clinical application of nadroparin[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2022, 43(21): 12-17.
- [25] 中华医学会临床药学会《磺达肝癸钠药理学实践专家共识》编写工作组. 磺达肝癸钠药理学实践专家共识[J]. 医药导报, 2022, 41(11): 1571-1581.
- [26] Wang YT, Guo YT, Qin MZ, et al. 2024 Chinese expert consensus guidelines on the diagnosis and treatment of atrial fibrillation in the elderly, endorsed by geriatric society of Chinese medical association (cardiovascular group) and Chinese society of geriatric health medicine (cardiovascular branch): executive summary [J]. Thromb Haemost, 2024, 124(10): 897-911. doi:10.1055/a-2325-5923.
- [27] 山东大学齐鲁医院新型冠状病毒肺炎诊治专家组, 薛玉文. 新型冠状病毒肺炎疑似病例诊断及管理专家共识·齐鲁医院标准 [J]. 山东大学学报(医学版), 2020, 58(3): 1-7.
- Consensus Group of Diagnosis and Treatment for Coronavirus Disease 2019, Qilu Hospital of Shandong University, XUE Yuwen. Diagnosis, management, prevention and control for suspected cases of coronavirus disease 2019, Qilu Hospital criteria [J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2020, 58(3): 1-7.
- [28] Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(8): 1995-2002.
- [29] Wu CM, Chen XY, Cai YP, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(7): 934-943.
- [30] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy [J]. JAMA, 2020, 323(18): 1775-1776.
- [31] Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study [J]. BMJ, 2020, 369: m1985. doi:10.1136/bmj.m1985.
- [32] Akbar AN, Gilroy DW. Aging immunity may exacerbate COVID-19 [J]. Science, 2020, 369(6501): 256-257.
- [33] Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 [J]. Lancet Haematol, 2020, 7(6): 438-440.
- [34] Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(6): 1089-1098.
- [35] Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study [J]. BMJ, 2021, 372: n311. doi:10.1136/bmj.n311.
- [36] Goligher EC, Lawler PR, Jensen TP, et al. Heterogeneous treatment effects of therapeutic-dose heparin in patients hospitalized for COVID-19 [J]. JAMA, 2023, 329(13): 1066-1077.
- [37] Rowley CP. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. Yearb Med, 2012, 2012: 297-298. doi:10.1016/s0084-3873(12)00242-8.
- [38] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: chest guideline and expert panel report [J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [39] Raatikainen P, Lassila R. COVID-19: another reason for anticoagulation in patients with atrial fibrillation [J]. Heart, 2022, 108(12): 902-904.
- [40] Ko D, Hylek EM. Anticoagulation in the older adult: optimizing benefit and reducing risk [J]. Semin Thromb Hemost, 2014, 40(6): 688-694.
- [41] Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use; a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents [J]. Circulation, 2008, 118(18): 1894-1909.

(编辑:李伟)