

·综述·

非维生素K拮抗剂口服抗凝药实验室监测及特殊人群使用

应华波, 黄 晓

(南昌大学第二附属医院心血管内科, 江西 南昌 330006)

摘 要:在过去的数十年中,肝素和华法林是用于治疗 and 预防静脉血栓栓塞的主要抗凝药物。然而,随着非维生素K拮抗剂口服抗凝药(NOACs)的出现,国内外均有研究表明NOACs在预防和治疗静脉血栓栓塞以及非瓣膜心房颤动方面具有相似或更好的疗效和安全性。NOACs在固定剂量使用时不需要常规凝血监测,但在特殊人群或特定场景(急诊手术等)中,相对超剂量或剂量不足的药物使用及异常的代谢能力可能会降低药物疗效及安全性,监测和评估NOACs的抗凝血作用更有助于患者的预后。本文将从NOACs的常用实验室监测方法及特殊人群使用等两个方面做简要综述,旨在说明适合不同NOACs药物的监测方法及NOACs在相对特殊人群里的适用性,希望可以为临床规范监测及使用NOACs提供借鉴。

关键词:非维生素K拮抗剂口服抗凝药;实验室监测;血栓栓塞;临床应用

中图分类号:R54 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2023)05-0728-07

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0502

Laboratory Monitoring of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Their Use in Special Populations

YING Hua-bo, HUANG Xiao

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Correspondence to: HUANG Xiao; E-mail: drxiaohuang@163.com

Abstract: In the past few decades, heparin and warfarin have been the main anticoagulants used to treat and prevent venous thromboembolism. Recent studies at home and abroad have shown that non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have similar or better efficacy and safety in the prevention and treatment of venous thromboembolism and non-valvular atrial fibrillation. NOACs do not require routine coagulation monitoring when used at a fixed dose. However, in special populations or specific scenarios such as emergency surgery, etc., an overdose or underdose and abnormal metabolism of NOACs may reduce the drug efficacy and safety, so monitoring and evaluating the anticoagulant effect of NOACs is more conducive to the prognosis of patients. This paper briefly reviewed the common laboratory monitoring methods of NOACs and their use in special populations, aiming to explain different monitoring methods for different NOACs and the applicability of NOACs in special populations, and hoping to provide reference for clinical standard monitoring and use of NOACs.

Key words: non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs); laboratory monitoring; thromboembolism; clinical application

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(5): 728-734]

收稿日期: 2023-04-22

基金项目: 国家自然科学基金(81960074); 江西省重点研发项目(20203BBGL73173); 江西省卫生健康委员会(202130440)

作者简介: 应华波, 第一作者, 医师, E-mail: yinghb996@163.com; 黄晓, 通信作者, 副教授, 副主任医师, E-mail: drxiaohuang@163.com

血栓形成是心肌梗死、缺血性脑卒中、外周血管栓塞等心血管疾病发生发展的常见致病因素,及时有效的抗凝/抗血小板药物使用是血栓栓塞性疾病治疗和改善预后的重要措施。其中,华法林在过去很长一段时间里一直作为唯一有效口服抗凝剂在临床上被广泛使用。作为一种维生素K拮抗剂(vitamin k antagonists, VKA),华法林可以阻碍维生素K依赖性凝血因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X)的 γ 羧化,从而达到抗凝的目的。但其半衰期较长,且易受食物和药物的影响。因此使用这类药物时,通常需要在临床实验室中进行频繁的药物水平监测以达到安全及目标疗效^[1]。Ⅱa因子和Xa因子是凝血级联反应中至关重要的两种凝血因子,内源性和外源性凝血的共同途径通过激活X因子从而激活Ⅱ因子来达到凝血目的,抑制Ⅱa因子或Xa因子活性可以有效阻断内源性和外源性凝血途径。2010年美国食品和药物管理局(FDA)批准首类非维生素K拮抗剂口服抗凝药(new oral anticoagulants, NOAC)-Ⅱa因子抑制剂达比加群上市,之后利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班等Xa因子抑制剂也相继问世,这些药物具有可预测的药代动力学和药效学特征,常规剂量下不需要像华法林一样频繁监测凝血功能,因此更容易为患者接受并提高服药依从性^[2]。随着越来越多的临床证据证实NOACs抗凝治疗的有效性和安全性,NOACs在临床指南和专家共识中的推荐等级也在不断提高。发表在柳叶刀的一项荟萃分析表明NOACs与传统抗凝剂华法林相比,具有良好的风险-获益特征,NOACs虽然增加消化道出血风险(RR=1.25, 95%CI: 1.01-1.55),但减少卒中(特别是出血性卒中, RR=0.49, 95%CI: 0.38-0.64)及全身性栓塞的风险(RR=0.81, 95%CI: 0.73-0.91)。同时NOACs还降低全因死亡率(RR=0.90, 95%CI: 0.85-0.95)和颅内出血风险(RR=0.48, 95%CI: 0.39-0.59)^[3]。2016年美国胸科医师协会指南建议对于静脉血栓栓塞患者(无论伴或不伴癌症)NOACs优先于VKA治疗(Ⅱb类推荐)^[4]。2016年欧洲心脏病学会的房颤管理指南亦指出对于非瓣膜性房颤患者的抗凝治疗,NOACs不仅作为一级推荐,而且在没有禁忌症的情况下相比于华法林作为优先选择的抗凝治疗药物(Ⅰa类推荐),且2020年更新的指南延续了这一理念^[5-6]。2009年以来,英国NOACs的应用率大幅提升,到2017年以后这些药物的使用比例已超过VKA,成为首选的抗凝

剂^[7]。目前我国的NOACs应用亦越来越广泛,中国2017房颤患者卒中预防规范和心房颤动认识和治疗建议指南同样肯定了NOACs在预防非瓣膜性房颤患者的脑卒中和体循环栓塞中的作用^[8-9]。NOACs给药方便,半衰期短,治疗窗口广,药物间的相互作用较少,一般情况下不需要进行常规凝血监测以调整剂量。然而,应用NOACs仍可能发生严重的出血事件及其他紧急情况。因此,NOACs特异性逆转剂对于抗凝患者紧急情况下处理至关重要。依达赛珠单抗是一种人源化单克隆抗体片段,是达比加群的特异性逆转剂,可强效、快速、持续地逆转达比加群的抗凝活性。目前已相继在美国、欧洲及中国获批并应用于临床^[10]。但其价格昂贵且目前尚不普及,尤其是在基层医院。而Xa因子抑制剂的拮抗剂目前尚未在我国批准使用。因此特殊条件如严重肾功能不全(肌酐清除率 <30 mL/min)、中度或重度肝损伤、合并P-糖蛋白抑制剂或诱导剂或细胞色素P450酶强抑制剂或诱导剂的使用、重度肥胖(BMI >40 kg/m²)、急性卒中、创伤和即将进行手术的患者监测血浆NOACs水平可能更有助于其预后^[11-12]。NOACs的实验室检查包括定性测定以及定量测定。其中定性测定主要用于筛查是否存在临床相关的NOACs水平(例如,在给予溶栓药物或急诊手术之前);而定量测定可以监测血浆中具体的NOACs浓度,用于准确检测其吸收及代谢情况(例如极端体型、肾功能不全、药物相互作用等)^[13]。本文将就目前常见NOACs的相关实验室检测方法以及特殊人群使用进行综述。按照NOACs的种类批判性的评价各监测方法的优劣之处。

1 Ⅱa因子抑制剂

达比加群酯是一种口服前体药物,通过肠道、血液和肝脏中的酯酶转化为达比加群(活性部分)。达比加群通过与凝血酶活性位点结合,直接、可逆和特异地抑制凝血酶^[14]。

1.1 液相色谱与质谱串联法

液相色谱与质谱串联法(liquid chromatography tandem-mass spectrometry, LC-MS/MS)是一种通过检测预处理的血浆样品中的药物分子来测量NOACs血浆浓度的复杂方法。LC-MS/MS一直以来都被认为是用于定量监测达比加群的金标准,其可以直接量化药物浓度而不需要通过已知浓度的NO-

ACs 进行校准^[15]。该技术不受凝血因子水平变化及狼疮抗凝物存在的影响。据报道,用于NOAC检测的LC-MS/MS的检测限(limit of detection, LOD)和定量限(limit of quantitation, LOQ)为0.025~3 ng/mL。但是它的可用性有限,耗时、昂贵,并且需要高水平的专业技术知识。LC-MS/MS广泛用于科学研究,但不适合用于常规条件下的实验室快速检测^[16]。因此,对于大多数实验室及临床来说,LC-MS/MS并不是一个十分便捷实用的选择。

1.2 特异性凝血试验

目前定量测量达比加群浓度的特异性方法主要包括蛇静脉酶凝血实验(ecarin clotting time, ECT)和蛇静脉酶发色底物法测定(ecarin chromogenic assay, ECA),显色抗FIIa测定和稀释凝血酶时间(dilute thrombin time, dTT)。所有这些方法都必须用适当的标准进行校准,以便能够量化达比加群。

ECT与达比加群间具有良好的线性剂量-反应关系,凝血时间与达比加群浓度直接相关。研究显示,ECT可用于测量常规剂量治疗范围内的达比加群浓度。除了信号检测之外,ECT和ECA的组成配方是相似的;前者基于形成凝块所需的时间,纤维蛋白原和凝血酶原缺乏会影响测试的真实性。而后者依赖于颜色生成,故纤维蛋白原水平不会影响其测定。当使用商业标准校准时,ECT和ECA与LC-MS/MS间显示出良好的相关性^[16-18]。对于接受维生素K拮抗剂(VKA)治疗的患者,与基于实验室的检测相比,监测国际标准化比(INR)的市售床旁(point-of-care testing, POCT)检测系统已经证明其可靠性,且能够缩短入院和有效治疗之间的时间间隔^[19]。但目前的POCT检测系统并不适用于接受NOACs治疗患者的凝血检测。最近一项前瞻性研究发现Helena实验室(美国得克萨斯州)有一种用于抗IIa特异性POC监测的直接凝血酶监测卡,其POC-ecarin凝血时间(POC-ECT)可以较准确的反映达比加群血浆浓度。并且测试产生的POC-ECT值与超高效LC-MS/MS确定的实际达比加群血浆浓度密切相关。这种凝血酶监测卡在达比加群浓度>30和>50 ng/mL(根据指南推荐的进行溶栓、手术和逆转治疗的安全阈值^[20])时具有高敏感性/特异性,或许可以作为急性卒中、出血和紧急手术的合适诊断工具^[21]。但该研究纳入的样本量较小(仅为40例),所以仍需要进一步的研究来确定其可行

性及临床实用性。

显色抗FIIa测定亦可用于定量达比加群,一些试剂盒中含有肝素中和剂,可用于术后肝素-达比加群的桥接治疗^[22]。有研究显示,显色性抗FIIa测定显示出与LC-MS/MS的良好相关性(对于含有<150 ng/mL达比加群的样品, $R^2=0.96$),测量间的误差小于5%,其LOD约为15 ng/mL,并且可通过试验修改进一步降低^[23-24]。

dTT是基于凝血酶时间的凝血测定,其对达比加群具有高敏感性。并且可定量监测的范围涵盖常规剂量下的治疗浓度。dTT与达比加群间具有线性剂量-反应关系,凝血时间与达比加群浓度成反比。商业检测报告LoD范围约为2~8 ng/mL,LoQ范围约为20~30 ng/mL^[23,25-26]。

1.3 常规凝血试验

凝血酶原时间(prothrombin time, PT)是最常用的外源性凝血试验,长期以来一直被用作监测华法林疗效和安全性的指标。PT凝血时间的延长可能是由于外源性凝血系统途径中的一种或多种凝血因子缺陷,或表明存在针对这些因子的抑制剂。PT会随着达比加群血浆(抑制IIa因子)浓度的增加而延长,但在常规的治疗浓度范围内,其延长时间并不明显^[27]。这使得PT不适合用于检测达比加群。

活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)是临床上最常用的反映内源性凝血途径的凝血试验。APTT的延长可能是由于内源性凝血途径中的一种或多种凝血因子缺乏,或表明存在这些因子的抑制剂。有研究表明在常规剂量的治疗浓度范围内APTT试剂的达比加群剂量-反应关系为曲线型,并且曲线在较高水平后(约200 ng/mL时)趋于平稳^[28]。而且不同实验室APTT试剂对达比加群的敏感性各不相同,这可能与试剂组成的差异有关。研究还观察到试剂灵敏度的变化,可能是由预分析处理或仪器的差异引起的^[29]。APTT可以用来定性估计达比加群的药物水平。根据试剂的敏感性,正常的结果表示达比加群不存在或浓度较低,而APTT延长则表明药物水平趋近或高于通常的药物浓度。然而,APTT对达比加群的分析没有特异性,并且也可能因凝血因子缺乏而延长。

凝血酶时间(thrombin time, TT)是一种临床常用且简单方便的测试,用于测量凝血酶介导的纤维

蛋白原到纤维蛋白的转化,TT对达比加群极度敏感。在血浆中,达比加群浓度高于25 ng/mL时即会导致TT显著延长^[27]。TT对达比加群过于敏感而不适合用于准确定量,但正常的TT则可以提示达比加群存在极少或不存在。

2 直接Xa因子抑制剂

直接Xa因子抑制剂包括利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班和贝曲沙班。如上文所述,LC-MS/MS同样是定量测量直接Xa因子抑制剂的金标准,但由于监测条件的高要求,限制了它在基层医疗机构的应用。

2.1 特异性凝血试验

从几十年前开始,显色抗FXa测定就在临床实验室中用作评估肝素浓度的方法。该方法同样适用于测量直接Xa因子抑制剂的药物浓度。有体外研究表明,对于利伐沙班,由于LOQ有限,显色抗FXa测定可能无法充分评估水平低于30 ng/mL的血浆样品^[30],而对于阿哌沙班和依度沙班,一些研究报告的阈值较低(分别为15 ng/mL和10 ng/mL)^[31-32]。因此使用药物校准的抗FXa显色测定作为NOAC的定量方法似乎是合理的,但其同样较复杂且耗时较长,并不是广泛可用的。

2.2 常规凝血试验

利伐沙班以浓度依赖性方式延长PT,有对利伐沙班的研究显示在PT试剂中,凝血时间延长一倍所对应的浓度为66~258 ng/mL,这表明试剂之间的差异性很大。且PT与临床样品中质谱法测量浓度之间的相关性较弱($R^2=0.3178$)^[33]。另外,PT对阿哌沙班和依度沙班的敏感性比利伐沙班更低,阿哌沙班浓度高达200 ng/mL时PT仍可能在正常范围内^[34]。虽然从目前的标准化角度来看,INR被广泛用于临床凝血监测,但该系统主要是建立在VKA敏感基础上用于华法林监测的,并不适用于NOACs的监测。因此,PT不能用于排除NOACs的存在,但使用敏感试剂时正常PT可排除利伐沙班和依度沙班的药物水平是否过量。

APTT对利伐沙班的剂量-反应关系是非线性的,这种非线性关系随着抗Xa类NOAC浓度的升高而显著增强^[35]。与其他二者相比,利伐沙班对APTT的敏感性较高^[36]。然而,其敏感性取决于所用试剂,APTT通常不足以监测一般治疗浓度。因

此,APTT可能无法可靠地检测到直接Xa因子抑制剂的浓度。

TT虽然对达比加群高度敏感,但其并不受直接因子Xa抑制剂的影响。

3 新型介电微传感器

有学者开发了一种称为ClotChip的新型介电微传感器,它可以对微量的全血进行介电凝固测定,其达到峰值介电常数的时间(T 峰)是凝血功能的敏感参数。一项涉及到154名受试者的临床研究显示在接受利伐沙班、阿哌沙班和达比加群常规剂量治疗的患者中,与常规凝血试验相比,ClotChip在所有三种NOACs试剂中都表现出始终如一的高灵敏度和特异性(所有NOACs的特异性为88%;灵敏度范围从72%到100%),结果在30 min内即可获得,并且不需要样品预处理或专用试剂^[37-38]。然而,该实验的参与者均为男性,且服用达比加群队列的患者较少(仅为8例),所以可能并不具有很强的代表性。但ClotChip代表了一种灵敏的全血测定,且可以在床旁进行,经济高效,周转时间短,显示出其在NOACs监测中的应用潜力。

4 特殊人群的使用

4.1 儿童患者的使用

静脉血栓栓塞在健康儿童中很少见,但在患有基础疾病的儿童中是一个日益严重的问题。NOACs在成人中已显示出其优势,但缺乏儿童治疗应用的安全性和有效性证据,无论是药品说明书还是现有临床指南中,均不推荐用于18岁以下患者^[39]。目前在儿童抗凝治疗实践中,肝素类和华法林仍为最主要的抗凝治疗手段。

4.2 肥胖患者的使用

肥胖是心房颤动(简称房颤)的独立危险因素,其可通过影响心房结构重塑加快房颤进展^[40]。目前研究推荐,任何NOACs都可用于BMI < 40 kg/m²的肥胖患者。在BMI为40~50 kg/m²的患者中,应优先使用华法林,但可考虑使用阿哌沙班或依度沙班。在BMI > 50 kg/m²的肥胖患者中,应使用华法林^[41]。且目前批准的NOACs的产品中,并没有对肥胖类别中的高体质量或BMI进行剂量调整。

4.3 高龄及肾功能不全患者的使用

根据2014年美国心脏协会/美国心脏病学会/美国心律学会(AHA/ACC/HRS)发布的房颤患者管理指南建议,达比加群酯在年龄 ≥ 75 岁且出血风险较高的患者中,建议服用标准低剂量110 mg,每日2次^[42]。有研究表明,110 mg达比加群酯的疗效非劣效于华法林,且大出血事件和颅内出血风险均较华法林显著降低^[43]。而利伐沙班仅对肌酐清除率为30~49 mL/min的患者建议减量至15 mg/d服用,对于高龄(≥ 75 岁)和低体质量(≤ 60 kg)的患者均未建议减量服用^[44]。对于阿哌沙班,当存在高龄(≥ 80 岁)、低体质量(≤ 60 kg)及肾功能严重减退(肌酐清除率 < 30 mL/min)的两项或两项以上需要调整剂量的因素时,阿哌沙班才建议在该类患者中减量至2.5 mg每日2次服用,否则应继续使用5 mg的常规剂量^[45]。总之,对于轻中度肾功能不全(肌酐清除率 > 30 mL/min)的非瓣膜性房颤患者,首选NOACs;对于重度肾功能不全或透析的非瓣膜性房颤患者,应根据病情慎重考虑使用华法林或小剂量的阿哌沙班,禁用达比加群酯、利伐沙班和依度沙班。

4.4 瓣膜性心脏病患者的使用

既往研究显示:与华法林相比,在机械心脏瓣膜患者中使用直接口服抗凝药达比加群会使血栓栓塞和出血的发生率增加,没有任何益处且风险过高。因此多年来瓣膜性房颤一直是NOACs难以逾越的禁区。但近年一项队列研究表明,新使用NOACs的瓣膜性心房颤动患者发生缺血性卒中或全身性栓塞和大出血的风险低于新使用华法林的患者。这或许能有助于指导瓣膜性心房颤动患者抗

凝药物的选择^[46]。但该研究并未严格区分机械瓣或中重度狭窄的二尖瓣患者(通常为风湿性瓣膜病),只是针对瓣膜性房颤的笼统概念。2021年EHRA实践指南指出对于风湿性二尖瓣狭窄的患者,在仔细评估与患者沟通后,可照说明书使用NOACs。但对机械性心脏瓣膜的房颤,特别是二尖瓣置换的患者,除非有新的大型随机对照研究推翻NOACs不如华法林的现有数据,否则不建议使用NOACs^[47]。

5 结语

NOACs具有可预测的药代动力学和药效学特征,但在一些特殊人群及特定场景下,NOACs的浓度监测可能是必要的。除LC-MS/MS外,适用于达比加群的定量试验包括显色抗FIIa测定、dTT、ECT和ECA。然而,这些测定并不广泛可用,在紧急情况下,需要筛查或排除达比加群的使用可以选择监测APTT和TT,正常的TT表示未使用达比加群,正常的APTT则表示达比加群浓度较低。对于Xa抑制剂,适用的定量试验为显色抗FXa测定。而PT可用于利伐沙班和依度沙班的定性筛查,正常的PT说明利伐沙班和依度沙班的药物浓度在治疗范围内(附表1)。另外,实际的临床抗凝治疗必须考虑患者个体因素差异和出血风险的大小,确定患者抗凝治疗的相对风险和临床获益,为特殊人群的个体化治疗提供参考依据,最大限度地降低NOACs的出血风险,不断提高用药的有效性及安全性。



附表
Appendix table

参考文献

- [1] Dorgalaleh A, Falavalo EJ, Bahraini M, et al. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR) [J]. *Int J Lab Hematol*, 2021, 43(1): 21-28.
- [2] Fredenburgh JC, Weitz JL. New anticoagulants: Moving beyond the direct oral anticoagulants [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(1): 20-29.
- [3] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
- [4] 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.
- [5] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Soci-

- ety of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [6] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962.
- [7] Loo SY, Dell'aniello S, Huiart L, et al. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83(9): 2096-2106.
- [8] 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017)[Z]//张澍, 杨艳敏, 黄从新, 等. 中华心律失常学杂志. 2018; 17-30.10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2018.01.006.
Guidelines for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in China(2017).Zhang P, Yang YM, Huang CX, et al. *Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias*. 2018; 17-30.10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2018.01.006
- [9] 心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)[Z]//中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律失常专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 中华心律失常学杂志. 2022; 15-88.10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264.
Atrial fibrillation: current understanding and treatment suggestions (2021). ECG Physiology and Pacing Branch of Chinese Medical Association, Cardiac Rhythm Professional Committee of Chinese Medical Association, Working Committee of Atrial Fibrillation Prevention Experts of China Atrial Fibrillation Center Alliance, *Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias*. 2022; 15-88.10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264
- [10] 达比加群特异性逆转剂依达赛珠单抗的临床应用专家共识[J]. 中华心律失常学杂志, 2020, (2): 113-122.
Expert consensus on clinical application of edasaizumab, a specific reversal agent of dabigatran. *Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias*, 2020, (2): 113-122.
- [11] Kumano O, Akatsuchi K, Amiral J. Updates on anticoagulation and laboratory tools for therapy monitoring of heparin, vitamin k antagonists and direct oral anticoagulants[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(3):264.
- [12] Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association between use of pharmacokinetic-Interacting drugs and effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants: nested case-control study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(6): 1526-1536.
- [13] Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory assessment of the anticoagulant activity of direct oral anticoagulants: a systematic review [J]. *Chest*, 2017, 151 (1) : 127-138.
- [14] Wiene W, Stassen JM, Priepke H, et al. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(1): 155-162.
- [15] Lange U, Nowak G, Bucha E. Ecarin chromogenic assay--a new method for quantitative determination of direct thrombin inhibitors like hirudin [J]. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2003, 33(4): 184-191.
- [16] Schmohl M, Gansser D, Moschetti V, et al. Measurement of dabigatran plasma concentrations by calibrated thrombin clotting time in comparison to LC-MS/MS in human volunteers on dialysis[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(3): 532-536.
- [17] Gosselin R, Hawes E, Moll S, et al. Performance of various laboratory assays in the measurement of dabigatran in patients receiving therapeutic doses: a prospective study based on peak and trough plasma levels [J]. *Am J Clin Pathol*, 2014, 141(2): 262-267.
- [18] Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3): 437-450.
- [19] Walter S, Kostopoulos P, Haass A, et al. Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(3): 581-586.
- [20] Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the american college of cardiology solution set oversight committee [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(5): 594-622.
- [21] Hartig F, Birschmann I, Peter A, et al. Specific point-of-care testing of coagulation in patients treated with dabigatran [J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(6): 782-791.
- [22] Helin TA, Lemponen M, Hjerdahl P, et al. From laboratory to clinical practice: Dabigatran effects on thrombin generation and coagulation in patient samples [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(1): 154-160.
- [23] Douxfils J, Lessire S, Dincq AS, et al. Estimation of dabigatran plasma concentrations in the perioperative setting. An ex vivo study using dedicated coagulation assays [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(4): 862-869.
- [24] Lessire S, Douxfils J, Baudar J, et al. Is Thrombin Time useful for the assessment of dabigatran concentrations? an in vitro and ex vivo study [J]. *Thromb Res*, 2015, 136 (3) : 693-696.
- [25] Amiral J, Dunois C, Amiral C, et al. An update on laboratory measurements of Dabigatran: Smart specific and calibrated dedicated assays for measuring anti-IIa activity in plasma[J]. *Transfus Apher Sci*, 2016, 54(3): 428-437.
- [26] Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation testing in the core laboratory[J]. *Lab Med*, 2017, 48(4): 295-313.
- [27] Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants [J]. *Br J Haematol*, 2016,

- 172(3): 315-336.
- [28] Skeppholm M, Hjemdahl P, Antovic JP, et al. On the monitoring of dabigatran treatment in "real life" patients with atrial fibrillation[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(4): 783-789.
- [29] Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(5): 985-997.
- [30] Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(1): 133-139.
- [31] 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.
- [32] Testa S, Legnani C, Tripodi A, et al. Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients receiving direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(11): 2194-2201.
- [33] Thom I, Cameron G, Robertson D, et al. Measurement of rivaroxaban concentrations demonstrates lack of clinical utility of a PT, dPT and APTT test in estimating levels [J]. *Int J Lab Hematol*, 2018, 40(4): 493-499.
- [34] Gosselin R, Grant RP, Adcock DM. Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays [J]. *Int J Lab Hematol*, 2016, 38(5): 505-513.
- [35] Kitchen S, Gray E, Mackie I, et al. Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of haemostasis: guidance from the british committee for standards in haematology [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(6): 830-841.
- [36] Barrett YC, Wang Z, Frost C, et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(6): 1263-1271.
- [37] Maji D, Opneja A, Suster MA, et al. Monitoring doacs with a novel dielectric microsensors: a clinical study [J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(1): 58-69.
- [38] Maji D, Suster MA, Kucukal E, et al. ClotChip: A microfluidic dielectric sensor for point-of-care assessment of hemostasis [J]. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2017, 11(6): 1459-1469.
- [39] Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients [J]. *Blood*, 2020, 135(5): 335-343.
- [40] Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(1): 90-100.
- [41] Brar T, Chua D. Direct-acting oral anticoagulant choice for stroke prevention in obese patients with atrial fibrillation [J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(9): 1489-1492.
- [42] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): e1-76.
- [43] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [44] Chao TF, Chiang CE, Chan YH, et al. Oral anticoagulants in extremely-high-risk, very elderly (>90 years) patients with atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2021, 18(6): 871-877.
- [45] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society in collaboration with the society of thoracic surgeons [J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125-e151.
- [46] Dawwas GK, Dietrich E, Cuker A, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(7): 910-919.
- [47] Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1612-1676.

(编辑 孙慧兰)