

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.004161

直接口服抗凝药在肝硬化合并房颤中的研究进展

陶玲玲¹, 刘玥鑫¹, 泽塔多吉², 赵红云¹

(1.重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆 400010; 2.西藏昌都市人民医院消化内科, 昌都 854000)

【摘 要】近年来研究提示,肝硬化患者合并心房颤动的发病率明显升高。此类患者需长期抗凝治疗,但肝硬化本身常伴有凝血功能异常与门静脉高压,使其同时面临血栓与出血的双重风险,抗凝策略的选择长期存在争议。现有研究表明,抗凝治疗对代偿期肝硬化合并房颤患者可能安全有效;但对失代偿期肝硬化患者,尤其是 Child-Pugh B/C 级患者,抗凝治疗的获益与风险尚缺乏充分临床证据支持。传统维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)是房颤患者卒中预防的经典抗凝药物,但因治疗窗窄、需频繁监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR),且易受遗传、药物、食物等多种因素影响,临床应用存在诸多局限。直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)因服用便捷、无需常规 INR 监测、出血风险更低,在代偿期肝硬化合并房颤患者中可能是替代 VKAs 的选择之一,但对失代偿期肝硬化患者的安全性和有效性尚需进一步验证。本文对 DOACs 在肝硬化合并房颤患者中应用的现有证据进行总结,重点分析其药代动力学与药效学特征、临床研究及当前指南建议,旨在为制定个体化抗凝策略提供参考。

【关键词】肝硬化;心房颤动;抗凝治疗;直接口服抗凝药

【中图分类号】R657.3

【文献标志码】A

Research advances in the application of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in patients with liver cirrhosis

Tao Lingling¹, Liu Yuexin¹, Zeta Duoji², Zhao Hongyun¹

(1.Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2.Department of Gastroenterology, Changdu People's Hospital)

【Abstract】Recent studies have shown that there is a significant increase in the incidence rate of atrial fibrillation (AF) in patients with liver cirrhosis. These patients require long-term anticoagulation therapy; however, liver cirrhosis itself is often accompanied by coagulation disorders and portal hypertension, leading to the dual risks of thrombosis and bleeding, and therefore, there are still controversies over anticoagulation strategies. Current research has shown that anticoagulation therapy may be safe and effective in patients comorbid with compensated cirrhosis and AF; however, for patients with decompensated cirrhosis, especially those with Child-Pugh class B and C liver cirrhosis, there is a lack of sufficient clinical evidence for the benefits and risks of anticoagulation. Traditional vitamin K antagonists (VKAs) are classic anticoagulant drugs for stroke prevention in AF patients, but their clinical application is limited by their narrow therapeutic window, the need for frequent monitoring of international normalized ratio (INR), and susceptibility to multiple factors such as genetics, drugs, and diet. Direct oral anticoagulants (DOACs) have the advantages of convenient oral administration, no need for routine INR monitoring, and a lower risk of bleeding, and thus they may be used as an alternative to VKAs in patients comorbid with compensated cirrhosis and AF, while more studies are needed to further confirm their safety and efficacy in patients with decompensated cirrhosis. This article summarizes the current evidence for the use of DOACs in patients with cirrhosis and AF, with a focus on

作者介绍:陶玲玲, Email: taolingling2002@163.com,

研究方向:抗凝治疗对肝硬化患者预后的影响。

通信作者:赵红云, Email: zhychina@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(编号:81801714);

西藏自治区自然科学基金组团式援藏医学资助项目[编号: XZ2023ZR-ZY75(Z)]。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260811.1142.002>

(2026-08-11)

their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, clinical studies, and contemporary guideline recommendations, in order to provide a reference for developing individualized anticoagulation strategies.

【Key words】 liver cirrhosis; atrial fibrillation; anticoagulation therapy; direct oral anticoagulants

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是全球最常见的心律失常之一,患病人数已超过 5 000 万^[1]。肝硬化作为慢性肝病的终末阶段,其房颤的发病率高于普通人群(3.48/1 000 人年 vs. 2.16/1 000 人年),校正后风险增加 46%[风险比(hazard ratio, HR)=1.46, 95% 置信区间(confidence interval, CI)=1.18~1.80, $P<0.001$]^[2]。研究证实肝硬化是房颤发生的独立危险因素,且房颤发病率与肝脏疾病严重程度(如终末期肝病模型评分或 Child-Pugh 分级)呈正相关^[2-3]。合并房颤的肝硬化患者预后更差,其卒中、急性肾损伤及死亡风险均显著增加($P<0.001$)^[4]。因此,制定合理的抗凝策略对改善该类患者预后具有重要临床意义。

回顾性研究及荟萃分析表明,肝硬化合并房颤患者接受抗凝治疗可有效降低缺血性卒中风险,且不额外增加出血风险^[5-7]。然而,该类患者的抗凝处方率仅为 8%~22%,远低于非肝硬化房颤患者的 50%~60%^[8]。导致这一现象的原因主要有 2 点:一是临床实践中,普遍顾虑肝硬化患者的出血风险及肝失代偿风险,导致抗凝策略趋于保守;二是该类患者往往被排除在抗凝治疗的临床试验之外,导致临床指南缺乏高等级证据^[9-10]。

传统维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)是房颤患者卒中预防的经典抗凝药物,但在肝硬化患者中的应用存在诸多局限。华法林主要依赖肝脏代谢,半衰期长、起效慢,治疗窗狭窄,且易受遗传、药物、食物等多种因素影响;同时需频繁监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR),而肝硬化患者基线 INR 常已异常升高,导致剂量调整困难并增加出血风险^[8, 11-12]。相比之下,直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)服用便捷,半衰期短、起效快,与食物及药物的相互作用较小,无需常规 INR 监测,且出血风险更低^[13]。1 项纳入 32 487 例肝硬化合并房颤患者的美国队列研究显示,在抗凝治疗组中,DOACs 的使用比例从 2012 年的 20% 上升至 2019 年的 77%,反映出其在该人群中的临床应用快速增长^[14]。现有研究进一步证实,在代偿期肝硬化合并房颤患者中,DOACs 可能是 VKAs 的替代选择之一;而对失代偿期肝硬化患者,尤其是 Child-Pugh B/C 级患者,其安全性和有效性尚需进一步验证^[15]。

基于上述背景,本文首先阐述肝硬化合并房颤的病理生理机制,然后系统综述 DOACs 在肝硬化合并房颤患者中的药代动力学与药效学特征、临床研究及不同 Child-Pugh 分级下的指南建议,从而为制定个体化抗凝策略提供循证依据。

1 病理生理基础

1.1 肝硬化心肌病与房颤易感性

肝硬化患者房颤的发生风险明显升高($P<0.001$),可能与肝-心跨器官相互作用有关^[2]。肝硬化心肌病是这一过程的结构基础,主要表现为 QT 间期延长、收缩及舒张功能障碍^[16]。这一过程涉及从门静脉高压到心房重构的病理生理

机制^[11, 17]:门静脉高压导致肠道通透性增加,细菌移位和内毒素入血引发全身性炎症反应,释放肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等促炎细胞因子;上述炎症介质直接损伤心房心肌细胞,诱导成纤维细胞活化与细胞外基质沉积,并通过氧化应激干扰离子通道功能,进而引起细胞内钙超载及电传导异常;此外,肝硬化患者常伴肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,血管紧张素 II 可通过促进转化生长因子- $\beta 1$ 表达,进一步加重心房纤维化重构。

近期研究表明,高凝状态可通过活化蛋白酶激活受体-1,诱导心房成纤维细胞向肌成纤维细胞转化并促进胶原合成,而达比加群在体外实验中能阻断该效应^[18]。该研究提示高凝状态不仅是血栓风险的标志物,还可能参与心房重构,为肝硬化合并房颤患者的抗凝治疗提供了新的机制依据。

除肝硬化心肌病所致心肌损害外,肝硬化患者常合并房颤的多种危险因素,如非酒精性脂肪性肝炎相关代谢紊乱(包括致动脉粥样硬化性血脂异常、高同型半胱氨酸血症)、酗酒、肥胖、糖尿病、高血压及阻塞性睡眠呼吸暂停^[11, 19],均可加重心房重构。

1.2 凝血再平衡理论

肝硬化患者凝血系统处于一种脆弱的“再平衡”状态^[20-21],具体而言:①肝脏合成功能减退导致除凝血因子 VIII 外的大多数促凝因子与天然抗凝因子(如蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶)水平同步下降;②尽管存在血小板减少和功能缺陷,但血管性血友病因子水平升高及含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 13 活性下降可部分代偿血小板减少所致的黏附缺陷;③纤溶系统同样呈现双向改变——组织型纤溶酶原激活物升高、凝血酶激活的纤溶抑制物水平下降促进纤溶,而纤溶酶原降低、纤溶酶原激活物抑制剂-1 升高又抑制纤溶。这种平衡极易被感染、肾功能衰竭或门静脉高压相关血流动力学紊乱打破,从而导致凝血平衡向出血或血栓方向倾斜^[20-21]。

1.3 血栓、出血风险及现有评分系统

由于凝血功能异常及门静脉高压等因素,肝硬化合并房颤患者常常面临血栓与出血的双重风险。就血栓风险而言,房颤本身为缺血性卒中的独立危险因素^[22-23];既往观察性研究提示,肝硬化患者发生缺血性卒中的风险可能高于普通人群,但该关联可能受到吸烟、饮酒等混杂因素的影响^[24-25]。在此基础上,肝硬化合并房颤患者可能面临更高的卒中风险,但目前相关证据主要来源于观察性研究,其确切的风险水平仍有待进一步明确。此外,除上述动脉血栓事件外,肝硬化患者发生静脉血栓栓塞风险比普通人群高 1.7~2 倍^[26-29];其中门静脉血栓是肝硬化患者最常见的血栓事件,在失代偿期肝硬化中患病率高达 8%~25%^[30-32]。出血风险方面,门静脉高压导致的食管胃底静脉曲张破裂是肝硬化患者最常见的出血原因^[8]。约 50% 的肝硬化患者出现食管胃底静脉曲张,患病率与肝功能损害的严重程度密切相关,其

患病率在 Child-Pugh C 级患者中高达 85%;一旦曲张的静脉破裂出血,病死率较高,是抗凝治疗的主要障碍之一^[33]。

然而,用于评估房颤患者血栓与出血风险的传统评分系统在肝硬化患者中价值有限:CHA₂DS₂-VASc 评分系统未纳入晚期肝硬化相关的高凝状态,可能导致血栓风险被低估;而 HAS-BLED 评分将肝硬化患者 INR 的异常升高视为高出血风险的危险因素,且忽视了门静脉高压(尤其是食管胃底静脉曲张)这一肝硬化患者的主要出血病因^[17]。未来有必要开发专门针对肝硬化患者的血栓-出血风险评分,以期为抗凝治疗提供临床决策依据。

2 DOACs 在肝硬化中的药代动力学与药效学特征

尽管 DOACs 具备上述优势,但在肝硬化患者中,其血浆蛋白结合率、肝脏/胆道清除率、细胞色素 P450 代谢 (cytochrome P450, CYP450) 等药代动力学特征都可能受到影响,且不同药物之间存在较大差异^[34]。下文将讨论 4 种 DOACs 在

肝硬化患者中的药代动力学与药效学特征,见表 1^[30,35-45]。

达比加群酯是一种口服前体药物,经胃肠道吸收后迅速被酯酶水解转化为具有抗凝活性的达比加群^[44]。达比加群为直接凝血酶抑制剂,约 80% 以原形经肾脏排泄,肝脏清除仅占 20%,无需 CYP450 参与代谢^[30,44-45]。因此,达比加群酯在合并轻度肝损伤且肾功能正常患者中的应用具有一定理论优势。在 Child-Pugh B 级患者中,达比加群的药-时曲线下面积 (area under the curve, AUC) 较健康对照组下降约 6%^[44]。体外研究发现,达比加群可抑制凝血酶生成 (thrombin generation, TG),且抗凝效果随肝硬化严重程度增加而增强;在慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 的患者中,该药甚至可完全抑制 TG,因此在严重肝功能不全患者中应用时需高度警惕出血风险^[42-43]。

利伐沙班为 Xa 因子抑制剂,约 66% 经肾脏排泄、33% 经肝脏/胆道清除,血浆蛋白结合率高达 95%,由多种 CYP450 酶代谢^[38-39]。在 Child-Pugh A 级患者中,AUC 较健康对照组增加约 15%;在 Child-Pugh B 级患者中,AUC 较健

表 1 DOACs 在肝硬化患者中的药代动力学与药效学特征

参数	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	艾多沙班
作用靶点	凝血酶 (IIa)	Xa 因子	Xa 因子	Xa 因子
前体药物	是,在血浆和肝脏中转化为活性形式	否	否	否
生物利用度 (%)	6~7	66(空腹)/80~100(餐后)	50	62
达峰时间 (h)	0.5~2	2~4	3~4	1~2
半衰期 (h)	12~14	5~9	12	10~14
分布容积 (L)	60~70	50	21	107
血浆蛋白结合率 (%)	35	92~95	87	55
CYP450 代谢 (%)	不依赖 CYP450	66(CYP3A4, CYP2J2)	30(CYP3A4/5, CYP1A2 等)	<10(CYP3A4/5)
P-gp 底物	是	是	是	是
肝胆/粪便清除率 (%)	20	33	75	50
肾脏清除率 (%)	80	66	25	50
逆转剂	依达赛珠单抗	Andexanet alfa	Andexanet alfa	Andexanet alfa
治疗剂量				
标准剂量	150 mg bid	20 mg qd	5 mg bid	60 mg qd
减量剂量	110 mg bid	15 mg qd	2.5 mg bid	30 mg qd
肾功能调整 (CrCl, mL/min)				
CrCl>50	标准剂量	标准剂量	标准剂量	标准剂量
30≤CrCl<50	减量剂量	减量剂量	标准剂量	减量剂量
15≤CrCl<30	避免	减量剂量	减量剂量	减量剂量
CrCl<15	避免	避免	减量剂量或避免	避免
AUC 变化				
Child-Pugh A 级	-	+15%	+3%	-4.2%
Child-Pugh B 级	-6%	+227%	+9%	-4.8%
Child-Pugh C 级	-	-	-	-
体内/体外药效学	增强	减弱	减弱	减弱

注:细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450);P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp);肌酐清除率 (creatinine clearance, CrCl);每日 2 次 (twice daily, bid);每日 1 次 (once daily, qd);药-时曲线下面积 (area under the curve, AUC)。AUC 变化数据均来源于单次给药后的药代动力学研究;“-”表示无数据或不适用。达比加群酯为口服前体药物,在体内转化生成活性成分达比加群发挥抗凝作用。因此,表中涉及作用靶点、药效学及部分药代动力学参数主要反映活性成分达比加群的相关药理学特征

康对照组显著增加(+227%),蓄积风险极高,应避免使用^[38]。体外研究表明,利伐沙班在肝硬化患者血浆中的抗凝效果减弱,且减弱程度与肝硬化的严重程度呈正相关^[39,42-43]。这提示利伐沙班在肝硬化患者中存在“暴露-效应”分离现象,因此不能仅凭血药浓度指标(如AUC)预测其实际抗凝效果。

阿哌沙班为Xa因子抑制剂,主要通过肝脏/胆道/粪便途径清除(约75%),部分通过CYP450代谢^[30,40-41]。在Child-Pugh A级患者中,AUC较健康对照组增加约3%;在Child-Pugh B级患者中,AUC较健康对照组增加约9%^[40]。Potze W等^[39]发现,在Child-Pugh B/C级患者血浆中,阿哌沙班抑制TG的能力弱于健康对照组,提示其抗凝效果减弱。

艾多沙班为Xa因子抑制剂,肾脏与肾外清除各占50%,CYP450代谢作用极小^[36-37]。在Child-Pugh A级患者中,AUC较健康对照组下降约4.2%;在Child-Pugh B级患者中,AUC较健康对照组下降约4.8%^[36]。然而,随着肝硬化严重程度的增加,其抗凝效果可能降低^[30]。Bos S等^[35]的前瞻性干预研究显示,在Child-Pugh A级患者中,尽管血药浓度与健康对照组相似,但其抑制TG和降低D-二聚体的能力较弱,提示常规剂量可能疗效不佳。

因此,上述药代动力学与药效学特征的差异,为肝硬化患者DOACs的个体化选择提供了依据。此外,1项正在进行的CIRROAC研究(NCT05869591)采用前瞻性、随机对照设计,旨在比较阿哌沙班和艾多沙班在肝硬化患者中的药代动力学及药效学特征,该研究结果有望为临床药物选择提供更多循证依据。

3 DOACs在肝硬化合并房颤中的临床证据

3.1 DOACs的安全性及有效性

肝硬化合并房颤患者是否启动抗凝治疗以及如何选择药物,长期存在争议。目前,临床决策主要基于小样本随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、观察性研究及荟萃分析,现有证据表明DOACs在安全性与有效性方面优于或至少不劣于VKAs,见表2^[5,46-47,51,56,60]。此外,肝纤维化程度可能影响不同抗凝药物的安全性。Pastori D等^[15]的前瞻性队列研究表明,随着肝纤维化的进展,VKAs组患者出血风险显著增加($HR=3.075$, 95%CI=1.626~5.818, $P=0.001$),而在DOACs组中无此关联,间接提示DOACs在该人群中可能具有更好的安全性。

Baylo A等^[46]的前瞻性研究纳入56例Child-Pugh A/B级肝硬化合并房颤患者,研究者随访3个月发现,达比加群酯组总出血发生率显著低于华法林组(17%vs.46%, $P=0.038$),大出血发生率差异无统计学意义,2组均未发生血栓栓塞事件。该研究受限于样本量小、随访时间短、未纳入Child-Pugh C级患者,在现有证据体系中证据等级较低,属于探索性研究,结论需谨慎解读。尽管如此,该研究为DOACs在此类患者中的安全性提供了重要的前瞻性研究证据,其结果与

后续回顾性研究及荟萃分析的发现相符,为开展更高质量的确证研究提供了依据。

由于缺乏大样本前瞻性研究,回顾性研究成为主要证据来源。Serper M等^[5]纳入2 694例肝硬化合并新发房颤患者,中位随访时间为4.6年,采用倾向评分匹配及边际结构模型以控制混杂偏倚。研究发现,与未接受抗凝治疗相比,抗凝治疗(DOACs或华法林)可降低缺血性卒中风险、全因死亡率及肝功能失代偿风险。安全性方面,华法林组的出血风险高于未抗凝组,而DOACs组与未抗凝组之间未观察到差异;探索性分析显示DOACs组的出血风险低于华法林组。值得注意的是,该研究人群以男性退伍军人为主,可能存在选择偏倚。Lawal OD等^[47]研究发现,在10 209例房颤合并慢性肝病患者中,与华法林相比,DOACs可显著降低缺血性卒中/系统性栓塞、全因死亡、大出血及因严重胃肠道出血而住院的风险;其中对2 940例肝硬化亚组患者分析显示,与华法林相比,DOACs的全因死亡和大出血风险更低,而卒中发生风险差异无统计学意义。此外,多项回顾性研究^[48-50]也支持上述发现。

多项荟萃分析进一步证实了上述结论^[6,48,51-55]。例如, Miranda MCR等^[51]于2025年发表的荟萃分析(纳入11项研究,19 617例房颤合并肝硬化患者)显示,与VKAs相比,DOACs的大出血、全因死亡风险及胃肠道出血风险更低,而系统性栓塞风险未见显著差异。但需注意,该研究中全因死亡风险分析结果存在较高异质性($I^2=41\%$),剔除异常值后差异不再显著($P=0.066$),故应谨慎解读。

上述临床研究发现,抗凝治疗与肝硬化合并房颤患者的全因死亡率及肝功能失代偿风险降低相关,但其结论主要来自回顾性研究,可能存在“适应证偏倚”^[5,47]。例如, Serper M等^[5]的研究显示,经倾向评分匹配后,抗凝组患者基线肝功能失代偿比例仍低于未抗凝组(8.0% vs. 13.3%),且Child-Pugh C级患者几乎未被纳入抗凝组。因此,抗凝治疗对肝硬化合并房颤患者是否存在超越卒中预防的“肝病获益”,仍有待前瞻性研究证实。

3.2 DOACs间的安全性差异

多项研究探讨了不同DOACs的安全性差异^[9,56]。Simon TG等^[56]的全国性队列研究发现,在肝硬化合并非瓣膜性房颤患者中,利伐沙班的大出血风险高于阿哌沙班,而缺血性事件风险与死亡率风险无差异。Huang ZC等^[9]的荟萃分析也提示,在肝病(含肝硬化)合并房颤患者中,阿哌沙班与达比加群酯的出血风险可能更低。因此,对于肝硬化合并房颤的患者,阿哌沙班与达比加群酯在出血风险方面可能更具优势。然而,目前DOACs间的比较大多基于观察性研究或荟萃分析,缺乏直接比较的RCT,不同DOACs在肝硬化患者中的相对安全性仍有待直接验证。

3.3 失代偿期肝硬化的特殊考量

失代偿期肝硬化患者,尤其是Child-Pugh B/C级患者,因凝血功能异常与门静脉高压,多被排除在抗凝临床试验之

表 2 DOACs 在肝硬化合并房颤患者中的临床证据

研究者 (年份)	研究 类型	样本量(例)	Child-Pugh 分级	安全性	有效性	文献
Baylo A 等 (2023)	前瞻性 研究	达比加群酯组 vs. 华法林组 (30 vs. 26)	A/B 级	达比加群酯组 vs. 华法林组 (总出血: 2 组均无血栓事件 17% vs.46%, <i>P</i> =0.038)		[46]
Serper M 等 (2021)	回顾性 研究	总样本量 2 694;匹配后 比较样本量:华法林组 vs. 未抗凝组 (614 vs. 1 080);DOACs 组 vs. 未 抗凝组 (201 vs. 503);	多为 A/B 级 ^a	华法林组 vs. 未抗凝组 (出血: <i>HR</i> = 1.50, 95%CI=1.10~2.06); DOACs 组 vs. 未抗凝组 (出血: <i>HR</i> =0.77, 95%CI= 0.40~1.48); 探索性分析: DOACs 组 vs. 华法林组 (出血: <i>HR</i> =0.49, 95%CI=0.26~0.94)	华法林组 vs. 未抗凝组 (全因死亡: <i>HR</i> =0.65, 95%CI=0.55~0.76; 缺血 性卒中: <i>HR</i> =0.29, 95%CI=0.09~0.90; 肝功能失代偿: <i>HR</i> =0.53, 95%CI= 0.37~0.98); DOACs 组 vs. 未抗凝组 (全因死亡: <i>HR</i> =0.68, 95%CI=0.50~ 0.93;缺血性卒中: <i>HR</i> =0.23, 95%CI= 0.07~0.79;肝功能失代偿: <i>HR</i> =0.44, 95%CI=0.26~0.72)	[5]
Lawal OD 等(2023)	回顾性 研究	DOACs 组 vs. 华法林组 (5 788 vs. 4 421)	—	DOACs 组 vs. 华法林组 (大出血: <i>HR</i> = 0.69, 95%CI=0.58~0.82; GI 出血: <i>HR</i> = 0.73, 95%CI=0.59~0.91); 肝硬化亚组: DOACs 组 vs. 华法林组 (大出血: <i>HR</i> =0.70, 95%CI=0.53~0.93)	DOACs 组 vs. 华法林组 (缺血性卒 中/SE: <i>HR</i> =0.64, 95%CI=0.46~0.90; 全因死亡: <i>HR</i> =0.76, 95%CI=0.67~ 0.87); 肝硬化亚组: DOACs 组 vs. 华法林 组(缺血性卒中/SE: <i>HR</i> =0.90, 95%CI= 0.51~1.57;全因死亡: <i>HR</i> =0.75, 95%CI =0.62~0.91)	[47]
Simon TG 等(2024)	回顾性 研究	利伐沙班组 vs. 阿哌沙 班组 (2 785 vs. 2 785); 华法林组 vs. 阿哌沙班 组 (2 852 vs. 2 852)	—	利伐沙班组 vs. 阿哌沙班组 (主要出 血: <i>HR</i> =1.47, 95%CI=1.11~1.94); 华 法林组 vs. 阿哌沙班组 (主要出血: <i>HR</i> =1.38, 95%CI=1.03~1.84; 出血性卒 中: <i>HR</i> =2.85, 95%CI=1.24~6.59)	各比较组间缺血性卒中及死亡率 均无差异	[56]
Ayoub M 等 (2024)	回顾性 研究	总样本量 16 029;匹配 后比较样本量:抗凝组 vs. 未抗凝组 (5 092 vs. 5 092);DOACs 组 vs. 未 抗凝组 (2 625 vs. 2 625); DOACs 组 vs. 华法林组 (2 696 vs. 2 696)	C 级	抗凝组 vs. 未抗凝组 (颅内出血:3% vs. 2.7%, <i>P</i> =0.19; GI 出血: 18.8% vs. 47.4% vs. 71.2%, <i>P</i> <0.001); DOACs 19.5%, <i>P</i> =0.3) DOACs 组 vs. 未抗凝组 (3 年死亡率:40.1% (颅内出血: 6.2% vs.4.9%, <i>P</i> =0.03); vs. 72.4%, <i>P</i> <0.001); DOACs 组 vs. DOACs 组 vs. 华法林组 (颅内出血: 华法林组 (3 年死亡率: 42% vs. 6.6% vs. 8.7%, <i>P</i> =0.004; GI 出血: 2% 43.7%, <i>P</i> =0.2) vs. 2.4%, <i>P</i> <0.001)	抗凝组 vs. 未抗凝组 (3 年死亡率: [60]	
Miranda MCR 等 (2025)	荟萃 分析	DOACs 组 vs. VKAs 组 (9 379 vs. 10 238)	多为 A/B 级 ^a	DOACs 组 vs. VKAs 组 (大出血: <i>HR</i> = 0.70, 95%CI=0.61~0.81; GI 出血: <i>HR</i> = 0.75, 95%CI=0.67~0.84); 晚期肝硬化亚组: DOACs 组 vs. VKAs 组 (大出血: <i>HR</i> =0.68, 95%CI=0.53~ 0.89; GI 出血: <i>HR</i> =0.78, 95%CI=0.70~ 0.87)	DOACs 组 vs. VKAs 组 (全因死亡: [51] <i>HR</i> =0.87, 95%CI=0.78~0.98; 血栓 栓塞: <i>HR</i> =0.86, 95%CI=0.69~1.06)	

注: HR, hazard ratio, 风险比; CI, confidence interval, 置信区间; SE, systemic embolism, 系统性栓塞; GI 出血, gastrointestinal bleeding, 胃肠道出血; —, 未报道; a, Child-Pugh 分级依据原文报告比例

外^[9-10]。Semmler G 等^[57]发现,接受 DOACs 治疗 12 个月
后,Child-Pugh B/C 级肝硬化患者大出血发生率为 22%,而
Child-Pugh A 级患者仅为 5% (*P*<0.001),提示 Child-Pugh 分
级越高的患者,出血风险可能越高。尽管该研究为非随机、
回顾性研究且样本量有限,上述发现仍为评估失代偿期肝硬
化患者抗凝安全性提供了重要线索,但其确切的临床指导价
值仍需在更大样本量的前瞻性研究中进一步证实。

目前针对失代偿期肝硬化患者的循证医学证据仍较有
限。早期 2 项观察性研究(各自纳入不足 20 例 Child-Pugh C

级肝硬化患者)未发现 DOACs 与传统抗凝药的安全性有
效性差异,但其样本量过小,导致检验效能不足^[58-59]。随后,
Ayoub M 等^[60]开展的回顾性队列研究纳入 16 029 例 Child-
Pugh C 级肝硬化合并房颤患者,发现接受抗凝治疗(DOACs
或华法林)的患者 3 年生存率高于未接受抗凝治疗的患者,
且 DOACs 的颅内和胃肠道出血发生率均低于华法林。然
而,与未抗凝治疗相比,DOACs 的颅内出血发生率更高
(6.2% vs. 4.9%,*P*=0.03),而胃肠道出血发生率差异无统计
学意义。此外,该研究未纳入达比加群酯和艾多沙班。近

期, Miranda MCR 等^[51]的荟萃分析也显示, 在晚期肝硬化亚组中, 与 VKAs 相比, DOACs 的大出血和胃肠道出血风险更低。需要强调的是, 尽管部分研究显示 DOACs 较 VKAs 具有更低的相对出血风险, 但失代偿期肝硬化患者的固有出血风险不容忽视, 因此相关研究结果仍应谨慎解读。综上, 目前失代偿期肝硬化患者的抗凝证据主要来自回顾性研究, 整体证据等级较低, 研究结果仍存在一定不确定性, 亟需开展针对不同 Child-Pugh 分级的前瞻性研究以明确其风险获益比。

4 指南推荐与 DOACs 的使用管理

4.1 指南推荐

基于药代动力学及临床证据, 多个指南已将 Child-Pugh 分级作为肝硬化合并房颤患者制定抗凝治疗策略的核心依据, 具体推荐方案见表 3^[12-13, 21, 45, 61]。

国际血栓与止血学会 (International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH) 指南指出, 对于 Child-Pugh A/B 级肝硬化合并房颤患者, 若男性 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 、女性评分 ≥ 3 , 可参照非肝硬化患者的指南推荐进行抗凝治疗, 建议选用标准剂量的 DOACs 而非 VKAs; 然而, 关于 Child-Pugh C 级肝硬化患者的获益与风险的证据尚不充分^[61]。美国胃肠病协会 (American Gastroenterological Association, AGA) 建议, 对于代偿期肝硬化患者且卒中风险较高者, 建议启动抗凝治疗, 而对于 Child-Pugh C 级或 CHA₂DS₂-VASc 评分较低的患者不建议启动抗凝治疗^[21]。欧洲心律协会 (European Heart Rhythm Association, EHRA)、欧洲肝脏研究学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 及中国房颤指南建议: 对于 Child-Pugh A 级患者, 可使用标准剂量的 DOACs; 对于 Child-Pugh B 级患者, 应谨慎使用达比加群酯、阿哌沙班及艾多沙班, 而利伐沙班应禁用, 因其药物暴露量可增加 2 倍以上; 对于 Child-Pugh C 级患者, 不推荐使用任何 DOACs^[12-13, 45]。此外, 无论是否合并肝硬化, 对于接受心脏机械瓣膜置换术或合并中重度二尖瓣狭窄的房颤患者, 指南仍推荐使用华法林而非 DOACs^[13]。

上述不同指南在 Child-Pugh B 级患者的推荐上存在微妙差异。这种差异除了源于证据质量评估标准的不同, 还与证据侧重点有关: EHRA、EASL 及中国房颤指南侧重药代动力学证据, 利伐沙班在 Child-Pugh B 级患者中暴露量显著增

加 (+227%), 故建议避免使用^[12-13, 45]; ISTH 侧重临床证据, 认为现有研究不足以据此推荐或反对在肝硬化房颤患者中使用特定的 DOACs, 故不建议在 Child-Pugh B 级患者中避免使用利伐沙班^[61]; AGA 采用推荐分级的评估、制定与评价体系, 因证据多源于观察性研究、等级较低, 仅作出条件性推荐, 并未涉及具体 DOACs 的推荐^[21]。此外, 各指南的制定专家的专业背景差异 (如心血管、胃肠、肝病、血液等) 也在一定程度上影响了推荐倾向。

临床医生在面对上述指南推荐差异时, 建议综合考量指南制定背景、推荐依据与证据质量等级。EHRA、EASL 及中国房颤指南作为官方临床指南, 权威性较高, 明确强调利伐沙班在 Child-Pugh B 级患者中暴露量显著增加 (AUC + 227%), 存在药物蓄积风险, 不推荐使用。ISTH 指南为国际专家共识, 其推荐主要基于观察性研究, 证据等级有限, 但提供的真实世界研究证据仍具有重要参考价值, 且目前尚无高级别临床证据能够推翻上述药代动力学风险。因此, 对于 Child-Pugh B 级患者, 建议优先考虑药代动力学证据, 并结合临床研究证据及患者特征进行个体化决策。

4.2 肝硬化患者 DOACs 的个体化使用管理

4.2.1 启动前评估

DOACs 在肝硬化患者中的应用高度个体化, 启动治疗前应进行综合的风险-获益评估, 包括确定 Child-Pugh 分级, 评估出血风险 (食管胃底静脉曲张、血小板计数)、肾功能及药物相互作用。

对于有静脉曲张出血风险的患者, 建议先进行内镜检查并采取预防性止血措施 (如内镜下静脉曲张套扎术或非选择性 β 受体阻滞剂), 待出血风险控制后再启动抗凝治疗^[12, 62-63]。目前关于内镜治疗后首次启动 DOACs 治疗的最佳时机证据有限。已有研究和指南主要针对长期接受 DOACs 治疗患者因出血暂时停药后的抗凝恢复时机。PAUSE 研究 (1 项多中心前瞻性研究) 显示, 低出血风险的操作可于术后 24 h 恢复 DOACs 治疗, 高出血风险操作则建议 48~72 h 恢复 DOACs 治疗^[64]。采用该标准化围手术期管理策略后, 患者的血栓及出血事件发生率均较低。英国胃肠病学会和欧洲胃肠内镜学会指南将静脉曲张的内镜治疗归为高出血风险操作, 并建议对因急性出血暂停抗凝治疗且具有长期抗凝适应证的患者, 在确认充分止血后, 高血栓风险者可于术后 3 d 内恢复抗凝治疗, 低血栓风险者可延迟至 7 d 后恢复抗凝^[65]。因此, 对于肝硬化合并房颤患者, 在充分止血的前提下, 术后 48~72 h

表 3 不同 Child-Pugh 分级下 DOACs 用于肝硬化合并房颤患者的推荐方案

肝功能分级	达比加群酯	阿哌沙班	艾多沙班	利伐沙班
慢性肝病 (无肝硬化)	标准剂量	标准剂量	标准剂量	标准剂量
Child-Pugh A 级	标准剂量	标准剂量	标准剂量	标准剂量
Child-Pugh B 级	谨慎使用	谨慎使用	谨慎使用	不推荐使用
Child-Pugh C 级	不推荐使用	不推荐使用	不推荐使用	不推荐使用

注: 本表为综合推荐方案, 基于 ISTH 2024^[61]、AGA 2021^[21]、EHRA 2021^[45]、EASL 2022^[12] 及中国房颤指南 2023^[13] 制定, 不同指南对 Child-Pugh B 级患者的利伐沙班推荐存在微妙差异 (详见正文 4.1 节)

恢复抗凝治疗可能较为合理,但仍需结合个体血栓和出血风险调整时机。

血小板减少是影响抗凝决策的重要因素之一。对于严重血小板减少($<50 \times 10^9/L$)的患者,中国房颤指南将其视为口服抗凝治疗的绝对禁忌证,应待血小板水平改善后重新评估抗凝适应证^[13]。《肝硬化血小板减少症临床管理实用指南》建议,对于血小板计数 $20 \times 10^9/L \sim 50 \times 10^9/L$ 者,可根据具体临床情况优先采用促血小板生成药物治疗;对于血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ 者,可考虑促血小板生成药物或血小板输注治疗^[66]。经治疗后复查血小板,若血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9/L$ 且无活动性出血,可考虑启动抗凝;若血小板计数仍低于 $50 \times 10^9/L$,则需充分权衡血栓与出血风险后个体化决策是否抗凝^[61,66]。

4.2.2 剂量调整与监测 剂量调整时应考虑年龄、体质量、肾功能及药物相互作用^[37,45]。老年患者(尤其是 ≥ 80 岁)或低体质量患者(≤ 60 kg)可能出现药物暴露量增加,应根据药物说明书及指南推荐适当减量使用;当使用肾脏清除率较高的DOACs(如达比加群酯)时,应根据肌酐清除率调整剂量^[45]。当与P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)或细胞色素P450 3A4(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)抑制剂联合使用时,首先应评估是否可停用该抑制剂,或者是否可换用无相互作用或相互作用较少的抗凝药;若无法避免同时使用,应适当调整DOACs的剂量,并考虑监测血浆药物浓度^[37,45]。治疗期间应定期监测肝肾功能及血小板计数,可用特异性凝血实验评估抗凝疗效:例如,使用达比加群酯者,可检测稀释凝血酶时间或蝰蛇毒凝血时间;使用直接Xa因子抑制剂者,建议监测抗Xa活性^[13]。

4.2.3 特殊场景管理 出血管理:①轻微出血:以停药和支持性治疗为主,包括局部止血、补液、必要时输血(若在服药2 h内,可给予活性炭以减少药物吸收);②活动性上消化道出血:治疗应以降低门静脉压力(如使用特利加压素或生长抑素)和内镜止血为主,必要时行经颈静脉肝内门体分流术;③严重或危及生命的出血:若一般支持措施无效,应使用特异性逆转剂——达比加群酯用依达赛珠单抗,Xa因子抑制剂用Andexanet alfa;若无逆转剂,应立即输注凝血酶原复合物浓缩物或新鲜冰冻血浆^[33,45]。

围手术期管理:停药时间取决于手术的出血风险及肾功能(低出血风险手术,术前停药24 h即可;高出血风险手术或肾功能不全的患者,术前需停药48~96 h);对于高血栓风险患者,可考虑肝素桥接治疗^[11,45]。

急性失代偿:当出现ACLF、脓毒症或急性肾损伤时,应暂停DOACs治疗,待病情稳定后重新评估^[11]。

因此,应由肝病科、心血管内科、血液科、临床药学部等多学科团队进行抗凝决策及随访,定期评估患者的Child-Pugh分级、肾功能、合并用药、血栓及出血事件,及时调整治疗方案^[45,67]。

5 目前研究的局限性及未来展望

目前关于DOACs用于肝硬化合并房颤患者的证据体系以观察性研究为主,证据质量总体处于低至中等水平。虽然多项大型队列研究及荟萃分析较一致地支持DOACs在卒中预防及出血安全性方面不劣于甚至优于华法林,但相关结论主要来自Child-Pugh A级及部分B级患者,且易受选择偏倚、适应证偏倚及残余混杂因素影响。对于失代偿期肝硬化患者、不同DOACs之间的比较,现有证据仍主要来自回顾性研究,证据等级有限。

在卒中预防获益之外,抗凝治疗是否能够改善肝病相关结局,是近年来肝硬化合并房颤领域关注的重要问题。多项观察性研究提示,抗凝治疗除了减少系统性栓塞/缺血性卒中风险外,还可能降低肝功能失代偿及全因死亡风险^[5,47]。然而,现有证据主要来源于非随机化研究,其结果容易受到适应证偏倚和患者选择偏倚的影响^[5-6,47-55]。在临床实践中,抗凝治疗通常更倾向于选择肝功能较好、出血风险较低的患者,因此抗凝组往往具有更有利的基线特征^[5]。即使采用倾向评分匹配等统计方法,未测量的混杂因素仍难以完全校正^[5]。因此,目前观察到的肝病结局改善究竟是抗凝的直接获益所致,还是由适应证偏倚所致,现有证据尚难以明确区分。

尽管如此,2项在肝硬化患者中开展的RCT为“抗凝改善肝病结局”这一假说提供了间接临床支持。Villa E等^[68]研究显示,预防性依诺肝素可降低Child-Pugh B7-C10级肝硬化患者的门静脉血栓形成、死亡及肝功能失代偿风险。CIRROXABAN研究则表明,在Child-Pugh B7-C10级肝硬化患者中,利伐沙班虽未显著降低主要复合终点(门静脉高压并发症、死亡或肝移植)发生率($P=0.058$),但提高了其1年和2年无事件生存率,且未增加大出血风险^[69]。然而,由于上述研究的样本量有限,纳入对象均为非房颤患者,其抗凝适应证、疾病特征及风险-获益平衡与肝硬化合并房颤患者并不完全一致,其结论尚不能直接推广至肝硬化合并房颤患者。

动物实验也为上述假说提供了机制层面的临床前证据:抗凝药物(如依诺肝素、利伐沙班)可降低门静脉压力、抑制肝星状细胞活化、减少肝内微血栓形成^[70-71]。但这些肝内保护机制在肝硬化合并房颤这一特定患者群体中是否同样成立并转化为临床获益,仍有待进一步研究证实。

最后,在肝硬化患者中观察到DOACs在不同Child-Pugh分级下存在的“暴露-效应”分离现象,可能与肝硬化的凝血再平衡有关。肝硬化并非单纯低凝状态,部分患者可表现为促凝表型,其特征包括凝血因子Ⅷ和血管性血友病因子升高,蛋白C、蛋白S等天然抗凝因子水平下降^[28]。在这一背景下,即使利伐沙班等Xa因子抑制剂暴露量增加,其抗凝效果仍可能被增强的促凝效果部分抵消,因此凝血酶生成试验(thrombin generation assay, TGA)中未表现出相应增强的

抑制作用^[38-39,42-43]。此外,TGA反映的是药物干预后凝血系统产生的净效应,受多种促凝和抗凝因素的共同影响,因此TG的抑制作用与药物暴露量并不一定呈线性对应关系^[72-73]。除凝血再平衡外,肝硬化导致凝血因子X合成减少,也可能影响Xa因子抑制剂的作用靶点,从而参与“暴露-效应”分离现象的形成^[20,43]。相比之下,达比加群直接作用于凝血级联下游的凝血酶,其抗凝效果受上游凝血因子变化的影响相对较小^[30]。已有研究显示,达比加群对肝硬化患者TG的抑制作用总体得以保留,甚至在部分晚期患者中表现出增强趋势,提示药物作用靶点在凝血级联中的位置差异可能是DOACs表现出不同药效学特征的重要原因之一^[42-43]。

综上,当前证据更多支持在代偿期肝硬化合并房颤患者中,DOACs可能是替代VKAs的抗凝选择之一。指南建议依据Child-Pugh分级进行分层管理:Child-Pugh A级肝硬化患者,可安全使用标准剂量DOACs;Child-Pugh B级肝硬化患者,除利伐沙班禁用外,其余DOACs需谨慎使用;Child-Pugh C级肝硬化患者,不推荐使用DOACs。不同DOACs的安全性存在差异,其中阿哌沙班与达比加群酯的出血风险可能更低,但仍需直接比较的RCT进行验证。目前缺乏DOACs在失代偿期肝硬化患者中抗凝治疗的前瞻性研究,且传统血栓-出血风险评分适用性有限,未来应优先开展针对不同Child-Pugh分级的多中心前瞻性研究,进而建立肝硬化患者专用的血栓-出血风险评分,以进一步明确DOACs在代偿期及失代偿期肝硬化患者中的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陶玲玲:论文选题与框架设计、文献检索与筛选、论文撰写与修改;刘明鑫:文献检索与筛选、论文修改;泽塔多吉:文献资料提取、整理;赵红云:论文选题与框架设计、论文审阅与修改

参 考 文 献

- [1] Cheng SY, He JZ, Han YC, et al. Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2021[J]. *Europace*, 2024, 26(7):euae195.
- [2] Lee H, Choi EK, Rhee TM, et al. Cirrhosis is a risk factor for atrial fibrillation: a nationwide, population-based study[J]. *Liver Int*, 2017, 37(11):1660-1667.
- [3] Adejumo AC, Adejumo KL, Akanbi O, et al. Predictors, burden and impact of cardiac arrhythmias among patients hospitalized with end-stage liver disease[J]. *Heart Lung*, 2020, 49(1):73-79.
- [4] Darrat YH, Smer A, Elayi CS, et al. Mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis[J]. *World J Cardiol*, 2020, 12(7):342-350.
- [5] Serper M, Weinberg EM, Cohen JB, et al. Mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis and atrial fibrillation treated with anticoagulation[J]. *Hepatology*, 2021, 73(1):219-232.
- [6] Chokesuwattanakul R, Thongprayoon C, Bathini T, et al. Efficacy and safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(4):489-495.
- [7] Kuo L, Chao TF, Liu CJ, et al. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention?[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6):e005307.
- [8] 任洁雅, 李新婷, 龙敏聪, 等. 肝硬化合并房颤的抗凝治疗进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(5):551-555.
- [9] Ren JY, Li XT, Long MC, et al. Advances in anticoagulant therapy for cirrhosis combined with atrial fibrillation[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(5):551-555.
- [10] Huang ZC, Li CQ, Liu XY, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(6):1205-1215.
- [11] Song JJ, Jackson NJ, Shang H, et al. Assessing safety of anticoagulation for atrial fibrillation in patients with cirrhosis: a real-world outcomes study[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2024, 29:10742484241256271.
- [12] Gîrleanu I, Trifan A, Huiban L, et al. Anticoagulation for atrial fibrillation in patients with decompensated liver cirrhosis: bold and brave? [J]. *Diagnostics*, 2023, 13(6):1160.
- [13] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5):1151-1184.
- [14] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(6):572-618.
- [15] Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on diagnosis and management of atrial fibrillation[J]. *Chin J Cardiol*, 2023, 51(6):572-618.
- [16] Simon TG, Schneeweiss S, Singer DE, et al. Prescribing trends of oral anticoagulants in US patients with cirrhosis and nonvalvular atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(3):e026863.
- [17] Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, et al. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 264:58-63.
- [18] Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(1):179-190.
- [19] Marginean IC, Cazacu SM, Marginean CM, et al. When atrial fibrillation meets alcoholic liver cirrhosis: can direct oral anticoagulants bridge the therapeutic gap?[J]. *Biomedicine*, 2026, 14(3):531.
- [20] Spronk HMH, De Jong AM, Verheule S, et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(1):38-50.
- [21] Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes[J]. *Circ Res*, 2017, 120(9):1501-1517.
- [22] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门

静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2025 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2025, 45(3): 249–256.

Chinese Society of Spleen and Portal Hypertension Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of esophageal and gastric variceal rupture bleeding in cirrhotic portal hypertension(2025 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2025, 45(3): 249–256.

[21] O'Shea RS, Davitkov P, Ko CW, et al. AGA clinical practice guideline on the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1615–1627.

[22] Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention[J]. Circulation, 2003, 108(6): 711–716.

[23] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study[J]. Stroke, 1991, 22(8): 983–988.

[24] Lai HC, Chien WC, Chung CH, et al. Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: a population-based cohort study[J]. Int J Cardiol, 2016, 223: 829–837.

[25] Riahi E, Adelborg K, Pedersen L, et al. Atrial fibrillation, liver cirrhosis, thrombosis, and bleeding: a Danish population-based cohort study[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2022, 6(2): e12668.

[26] Ali M, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis[J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(7): 2152–2159.

[27] Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(1): 139–148.

[28] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2009, 137(6): 2105–2111.

[29] Zermatten MG, Fraga M, Calderara DB, et al. Biomarkers of liver dysfunction correlate with a prothrombotic and not with a prohaemorrhagic profile in patients with cirrhosis[J]. JHEP Rep, 2020, 2(4): 100120.

[30] Pereira Portela C, Gautier LA, Zermatten MG, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis: rationale and current evidence[J]. JHEP Rep, 2024, 6(8): 101116.

[31] Basili S, Pastori D, Raparelli V, et al. Anticoagulant therapy in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: insights for the clinician[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2018, 11: 1756284818793561.

[32] Turco L, de Raucourt E, Valla DC, et al. Anticoagulation in the cirrhotic patient[J]. JHEP Rep, 2019, 1(3): 227–239.

[33] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组, 杨连粤, 白雪莉. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2025 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2025, 45(3): 249–256.

Chinese Society of Spleen and Portal Hypertension Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, Yang LY, Bai XL. Expert consensus on the diagnosis and treatment of esophageal and gastric vari-

ceal rupture bleeding in cirrhotic portal hypertension(2025 edition)[J]. Chin J Pract Surg, 2025, 45(3): 249–256.

[34] Herink MC, Zhuo YF, Williams CD, et al. Clinical management of pharmacokinetic drug interactions with direct oral anticoagulants (DOACs)[J]. Drugs, 2019, 79(15): 1625–1634.

[35] Bos S, Schreuder T, Blokzijl H, et al. Anticoagulant activity of edoxaban in patients with cirrhosis[J]. Blood, 2020, 136(13): 1561–1564.

[36] Mendell J, Johnson L, Chen SQ. An open-label, phase 1 study to evaluate the effects of hepatic impairment on edoxaban pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(12): 1395–1405.

[37] Grymonprez M, Carnoy L, Capiou A, et al. Impact of P-glycoprotein and CYP3A4-interacting drugs on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2023, 9(8): 722–730.

[38] Kubitz D, Roth A, Becka M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor[J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 76(1): 89–98.

[39] Potze W, Adelmeijer J, Lisman T. Decreased *in vitro* anticoagulant potency of Rivaroxaban and Apixaban in plasma from patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2015, 61(4): 1435–1436.

[40] Frost CE, Ly V, Garonzik SM. Apixaban pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with mild or moderate hepatic impairment[J]. Drugs RD, 2021, 21(4): 375–384.

[41] Protopapas AA, Savopoulos C, Skoura L, et al. Anticoagulation in patients with liver cirrhosis: friend or foe?[J]. Dig Dis Sci, 2023, 68(6): 2237–2246.

[42] Lisman T, Kleiss S, Patel VC, et al. In vitro efficacy of pro- and anticoagulant strategies in compensated and acutely ill patients with cirrhosis[J]. Liver Int, 2018, 38(11): 1988–1996.

[43] Potze W, Arshad F, Adelmeijer J, et al. Differential *in vitro* inhibition of thrombin generation by anticoagulant drugs in plasma from patients with cirrhosis[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88390.

[44] Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment[J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(12): 1411–1419.

[45] 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.

[46] Baylo A, Cherniavskyi V, Reshotko D. Assessment of the efficiency and safety of anti-coagulation therapy in patients with liver cirrhosis and atrial fibrillation[J]. Clin Exp Hepatol, 2023, 9(3): 265–271.

[47] Lawal OD, Aronow HD, Shobayo F, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and chronic liver disease: a nationwide cohort

study[J]. *Circulation*, 2023, 147(10):782–794.

[48] Lee HF, Chan YH, Chang SH, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant and warfarin in cirrhotic patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(5):e011112.

[49] Yoo SY, Kim E, Nam GB, et al. Safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in cirrhotic patients with atrial fibrillation[J]. *Korean J Intern Med*, 2022, 37(3):555–566.

[50] Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(4):393–397.

[51] Miranda MCR, Santos CKM, Barbosa GA, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists for atrial fibrillation in patients with liver cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2025, 15(4):102534.

[52] Zhou Q, Liu X, Liu SY, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients with liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16:1620394.

[53] Fu YH, Zhu WG, Zhou Y, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and liver disease: a meta-analysis and systematic review[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(2):139–147.

[54] Violi F, Vestri A, Menichelli D, et al. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and advanced liver disease: an exploratory meta-analysis[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(7):1034–1040.

[55] 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 Investig*, 2021, 51(3):e13397.

[56] Simon TG, Singer DE, Zhang YC, et al. Comparative effectiveness and safety of apixaban, rivaroxaban, and warfarin in patients with cirrhosis and atrial fibrillation: a nationwide cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(8):1028–1038.

[57] Semmler G, Pomej K, Bauer DJM, et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with advanced liver disease[J]. *Liver Int*, 2021, 41(9):2159–2170.

[58] Coons EM, Staubes BA, Casey AL, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for treatment of thrombosis or atrial fibrillation in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(5):533–540.

[59] 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.

[60] Ayoub M, Faris C, Chumbe JT, et al. Safety of DOACs in patients with Child-Pugh Class C cirrhosis and atrial fibrillation[J]. *JGH Open*, 2024, 8(5):e13074.

[61] Carlin S, Cuker A, Gatt A, et al. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism

and portal vein thrombosis in cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(9):2653–2669.

[62] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1):310–335.

[63] Elhosseiny S, Al Moussawi H, Chalhoub JM, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhotic patients: current evidence and clinical observations[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 2019:4383269.

[64] Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant[J]. *JAMA Intern Med*, 2019, 179(11):1469–1478.

[65] Veitch AM, Radaelli F, Alikhan R, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update[J]. *Gut*, 2021, 70(9):1611–1628.

[66] 中华医学会肝病学会肝纤维化、肝硬化及门静脉高压学组. 肝硬化血小板减少症临床管理实用指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(10):865–871.

Liver Fibrosis, Cirrhosis and Portal Hypertension Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Concise guidelines for the clinical management of thrombocytopenia in cirrhosis[J]. *Chin J Hepatol*, 2024, 32(10):865–871.

[67] Ballestri S, Capitelli M, Fontana MC, et al. Direct oral anticoagulants in patients with liver disease in the era of non-alcoholic fatty liver disease global epidemic: a narrative review[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(5):1910–1932.

[68] Villa E, Cammà C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5):1253–1260. e4.

[69] Puente Á, Turón F, Martínez J, et al. Rivaroxaban to prevent complications of portal hypertension in cirrhosis: the CIRROXABAN study[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(5):1069–1076.

[70] Cerini F, Vilaseca M, Lafoz E, et al. Enoxaparin reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in cirrhotic rats[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(4):834–842.

[71] Vilaseca M, García-Calderó H, Lafoz E, et al. The anticoagulant rivaroxaban lowers portal hypertension in cirrhotic rats mainly by deactivating hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 2017, 65(6):2031–2044.

[72] Binder NB, Depasse F, Mueller J, et al. Clinical use of thrombin generation assays[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(12):2918–2929.

[73] Salvagno GL, Berntorp E. Thrombin generation assays (TGAs) [M]//Favaloro E J, Lippi G. Hemostasis and thrombosis: methods and protocols. New York: Humana Press, 2017:515–522.

(收稿:2026-05-29;修回:2026-06-10;录用:2026-07-16)

(责任编辑:周一青)

本文引用格式:

陶玲玲,刘明鑫,泽塔多吉,等.直接口服抗凝药在肝硬化合并房颤中的研究进展[J].*重庆医科大学学报*,2026,51(9):1337–1346.