·老年人血栓与出血专栏·

利伐沙班对高龄老年急性静脉血栓治疗的有效性和安全性研究

徐 昆[1],丁 宇[2],司全金[3*]

([1]解放军94259部队,蓬莱 265600;[2]解放军总医院南楼心血管内科,北京 100853;[3]解放军总医院海南分院保健二科,三亚 572000)

【摘 要】 **目的** 对比利伐沙班和华法林对高龄老年急性静脉血栓治疗的有效性和安全性,为利伐沙班用于治疗高龄老年急性静脉血栓提供理论和临床依据。**方法** 入选2012年3月至2014年3月期间解放军总医院经超声检查确诊为急性下肢静脉血栓形成的高龄老年患者82例,年龄(81.5±5.6)岁。随机分为利伐沙班组和华法林组,利伐沙班组39例,先低分子肝素联合利伐沙班,低分子肝素(依诺肝素)1 mg/kg皮下注射,1次/12 h,利伐沙班,10 mg,口服,1次/d,治疗3 d,之后单独口服利伐沙班,10 mg,1次/d;华法林组43例,给予华法林联合低分子肝素治疗,低分子肝素(依诺肝素)1 mg/kg皮下注射,1次/12 h,国际标准化比值(international normalized ratio,INR)稳定在1.6~2.5时停用低分子肝素,继续口服华法林,并监测INR。随访观察12个月,定期在解放军总医院行血管超声(上肢动、静脉超声和下肢动、静脉超声)、心脏超声、心电图、胸部CT、脑CT、血常规、血生化等检查,监测治疗前及治疗1,3,6,12个月时血红蛋白、血小板、凝血功能、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和血清肌酐(SCr),同时记录试验中发生的主要疗效终点和安全终点。**结果** 两组患者急性血栓均消失,且均未出现新发或再发静脉血栓、肺栓塞和死亡。利伐沙班组在治疗1,3,6,12个月时平均INR分别为2.01±0.51、2.02±0.48、2.05±0.52和2.03±0.55,华法林组在治疗1,3,6,12个月时平均INR分别为1.98±0.44、2.04±0.53、2.03±0.49和2.01±0.46。随访观察期间,两组间治疗有效性和安全性差异无统计学意义;血红蛋白、血小板、凝血功能、ALT和SCr在利伐沙班组无显著变化,利伐沙班组和华法林组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 利伐沙班口服是治疗高龄老年静脉血栓的有效方法,每天口服10 mg是安全有效剂量。利伐沙班疗效与华法林相当,但治疗更简便、依从性更好、安全性更高。

【关键词】 利伐沙班;华法林;静脉血栓形成;防治

【中图分类号】 R973.2;R445.1 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.10.174

Efficiency and safety of rivaroxaban in treatment of acute venous thrombosis in very old patients

XU Kun[1], DING Yu[2], SI Quan-Jin[3*]

([1]No. 94259 troop of PLA, Penglai, 265600, China; [2]Department of Geriatric Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [3]the Second Department of Health Care, Hainan Branch of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572000, China)

【**Abstract**】 **Objective** To compare the efficiency and safety of rivaroxaban with those of warfarin in the treatment of acute venous thrombosis in the very old patients, in order to provide theoretical and clinical basis for the former's application. **Methods** Eighty-two patients (81.5±5.6 years old) with ultrasonography-identified acute venous thrombosis in lower extremity treated in Chinese PLA General Hospital from March 2012 to March 2014 were enrolled in the study. They were randomized into rivaroxaban group ($n=39$) and warfarin group ($n=43$). The rivaroxaban group was given low molecular weight heparin (enoxaparin, 1 mg/kg, subcutaneous injection, once per 12 h) and oral taking of 10 mg rivaroxaban, once per day for the first 3 days, and then followed by rivaroxaban alone at the same dose. The warfarin group was given warfarin plus above dose of low molecular weight heparin for the first several days until international normalized ratio (INR) stably ranged from 1.6 to 2.5, and then followed by oral warfarin with INR monitoring. All enrolled patients were followed up for 12 months. During that period, intravascular ultrasound examination (arteries and veins in upper and lower extremities), echocardiography, electrocardiography, chest and brain CT scanning, blood routine test, and blood biochemistry were carried out regularly, and hemoglobin, platelets, coagulation function, alanine aminotransferase (ALT) and serum creatinine (SCr) were measured at baseline, and 1, 3, 6 and 12 months respectively after treatment. Primary efficacy endpoint and safety endpoints

收稿日期:2016-06-07;**修回日期**:2016-07-02

基金项目:解放军总医院临床科研扶持基金(2012FC-CXYY-1003)

丁 宇,为共同第一作者

通信作者:司全金,E-mail:quanjin2004@sohu.com

were also observed and recorded. **Results** Thrombi all disappeared in both rivaroxaban and warfarin groups, and there were no recurrent or new venous thrombosis, pulmonary embolism and deaths in either group. At the 1st, 3rd, 6th and 12th months, the average INR was 2.01 ± 0.51, 2.02 ± 0.48, 2.05 ± 0.52 and 2.03 ± 0.55, separately in the rivaroxaban group, and was 1.98 ± 0.44, 2.04 ± 0.53, 2.03 ± 0.49 and 2.01 ± 0.46, respectively in the warfarin group. During the follow-up, no significant differences were seen in the efficiency and safety between the 2 groups. Hemoglobin, platelet, coagulation function, ALT and SCr had no significant changes in the 2 groups either. **Conclusion** Oral administration of rivaroxaban is an effective approach in the treatment of acute venous thrombosis in the very old patients. A dose of daily 10 mg is safety and effective for the treatment. Rivaroxaban has similar efficacy as warfarin, but is safer, more convenient to administer, as well as better compliance.

【Key words】 rivaroxaban; warfarin; venous thrombosis; treatment and prevention

This work was supported by the Clinical Research Supporting Foundation of Chinese PLA General Hospital (2012FC-CXYY-1003).

XU Kun and DING Yu are co-first authors who contributed equally to this work.

Corresponding author: *SI Quan-Jin*, *E-mail*:*quanjin2004@sohu.com*

血栓性疾病的预防很重要,但血栓一旦形成,则应及时给予相应的抗凝血血药物。目前常用抗凝血血药物中,华法林(warfarin)、普通肝素(common heparin)、低分子肝素(low molecular weight heparin)最常用,这些药物防治血栓性疾病的效果已得到广泛认可[1],但它们在临床使用中存在缺陷,如华法林安全窗口窄、易受食物影响、出血风险大、肝素不能口服和长期使用等。而高龄老年患者是血栓和出血风险并存的高危人群,迫切需要探讨预防和治疗血栓更加简便、安全、有效的新方法。

利伐沙班(rivaroxaban)是一种高选择性、直接抑制凝血因子Xa的新型口服抗凝血血药物,具有使用方便、剂量固定、起效快速、安全性高、无需监测等优点,其药代动力学稳定,不因体质量增加而变化,且受食物影响小,无需监测药物浓度[2]。目前它已在防治髋、膝关节置换术后深静脉血栓形成方面取得了确切效果[3]。近年,关于利伐沙班防治心房颤动后发生的脑卒中以及冠状动脉介入治疗术后血栓栓塞性疾病的研究越来越多[4,5],但利伐沙班防治高龄老年患者血栓性疾病的有效性和安全性的研究还很少。本研究通过对高龄老年患者应用利伐沙班和华法林防治血栓性疾病的随机对照分析,探讨利伐沙班治疗高龄老年急性下肢静脉血栓形成患者的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2012年3月至2014年3月期间解放军总医院经超声检查确诊为急性下肢静脉血栓形成的高龄老年患者82例,年龄为(81.5 ± 5.6)岁。入选标准:(1)年龄≥75岁;(2)已经明确诊断为急性下肢静脉血栓形成。排除标准:(1)心脑血管事件、严重外伤或重大手术<6个月;(2)消化道大出血<6个月;(3)肾功能异常,肌酐(serum creatinine, SCr)清除率<30 ml/min;(4)肝功能异常,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)>正常值2倍。

1.2 方法

82例急性下肢静脉血栓患者随机分为利伐沙班组和华法林组,利伐沙班组39例,先低分子肝素联合利伐沙班,低分子肝素(依诺肝素)1 mg/kg皮下注射,1次/12 h,利伐沙班,10 mg,口服,1次/d,治疗3 d,之后单独口服利伐沙班,10 mg,1次/d;华法林组43例,给予华法林联合低分子肝素治疗,低分子肝素(依诺肝素)1 mg/kg皮下注射,1次/12 h,国际标准化比值(international normalized ratio, INR)稳定在1.6~2.5时停用低分子肝素,继续口服华法林,并监测INR。

1.3 监测指标

入选患者随访观察12个月,定期在解放军总医院行血管超声(上肢动、静脉超声和下肢动、静脉超声)、心脏超声、心电图、胸部CT、脑CT、血常规、血生化等检查,监测治疗前及治疗1,3,6,12个月时血红蛋白、血小板、凝血功能、ALT和SCr,同时记录试验中发生的主要疗效终点和安全终点。主要疗效终点:新发静脉血栓,再发静脉血栓,非致死性肺栓塞。急性脑血管事件包括缺血性脑卒中、出血性脑卒中、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)等。心血管事件包括急性冠脉综合征、心律失常、需要进行冠状动脉搭桥术(coronary artery bypass grafting, CABG)、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)、任何原因的死亡。主要安全终点:大出血或有临床意义的出血,肝肾功能严重恶化。

1.4 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件对数据进行分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用t

检验,多组比较采用单因素方差分析,并用 Newman-Keuls 检验进行组间比较。计数资料用百分比及构成比表示,组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般临床资料比较

利伐沙班组和华法林组患者的年龄、性别、危险因素和既往病史、伴随治疗以及实验室检查方面差异无统计学意义($P>0.05$;表1)。

2.2 两组患者服药的疗效和安全性比较

治疗随访期间,两组患者急性血栓均消失,且均未出现新发或再发静脉血栓、肺栓塞和死亡。利伐沙班组在治疗1,3,6,12个月时平均 INR 分别为2.01±0.51、2.02±0.48、2.05±0.52 和2.03±0.55,华法林组在治疗1,3,6 和12个月时平均 INR 分别为1.98±0.44、2.04±0.53、2.03±0.49 和2.01±0.46。随访观察期间,两组间疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。

随访期间,华法林组6个月时发生急性冠脉综合征1例,发生率为2.33%;利伐沙班组6个月时发生大便潜血阳性3例,发生率为7.69%;华法林组3个月和6个月发生大便潜血阳性各3例,发生率为13.95%,两组用药安全性差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组患者治疗随访期间实验室检查结果比较

治疗随访期间,利伐沙班组和华法林组患者凝血功能、血红蛋白、血小板、ALT 和 SCr 差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

表1 两组患者一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data between two groups

Item	Rivaroxaban($n=39$)	Warfarin($n=43$)	P value
Age(years,$\bar{x}\pm s$)	81.4±5.6	81.5±5.8	0.981
Gender[male,n(%)]	30(76.92)	34(79.07)	0.815
Risk factor and past medical history			
BMI(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	23.3±4.6	23.9±4.4	0.640
Smoking[n(%)]	2(5.13)	3(6.98)	0.910
Diabetes[n(%)]	11(28.21)	11(25.58)	0.789
Hypertension[n(%)]	22(56.41)	28(65.12)	0.420
AF[n(%)]	13(33.33)	14(32.56)	0.941
HF[NYHA Ⅲ or Ⅳ,n(%)]	3(7.69)	3(6.98)	0.764
PA[n(%)]	4(10.26)	4(9.30)	0.820
Concomitant therapy[n(%)]			
ACEI	3(7.69)	5(11.63)	0.820
ARB	13(33.33)	14(32.56)	0.941
β-AB	20(51.28)	20(46.51)	0.423
SLRD	20(51.28)	23(53.49)	0.854
CCB	13(33.33)	17(39.53)	0.560
Diuretics	9(23.08)	10(23.26)	0.985
APDT	15(38.46)	14(32.56)	0.577
CAPDT	2(5.13)	4(9.30)	0.764
Laboratory examination($\bar{x}\pm s$)			
TC(mmol/L)	4.1±0.9	4.1±0.8	0.823
TG(mmol/L)	1.4±0.6	1.5±0.6	0.457
LDL-C(mmol/L)	2.5±0.7	2.6±0.7	0.813
ALT(U/L)	22.2±9.1	20.3±9.7	0.377
SCr(μmol/L)	72.5±24.6	78.1±23.5	0.292
Platelet($\times10^9$/L)	201.3±54.6	200.9±65.9	0.975
Hemoglobin(g/L)	120.1±18.7	120.8±18.2	0.871
PT(s)	14.9±2.8	14.4±2.0	0.372
APTT(s)	38.0±4.4	38.5±4.2	0.797

BMI: body mass index; AF: atrial fibrillation; HF: heart failure; NYHA: New York Heart Association; PA: peripheral angiopathy; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor antagonist; β-AB: β-adrenergic blocker; SLRD: statins lipid regulating drug; CCB: calcium channel blocker; APDT: anti-platelet drug therapy; CAPDT: combined anti-platelet drug therapy; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; ALT: alanine aminotransferase; SCr: serum creatinine; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time

表2 两组患者治疗随访期间实验室检查结果比较

Table 2 Comparison of laboratory results during follow-up between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	PT(s)	APTT(s)	Hemoglobin(g/L)	Platelet($\times 10^9$/L)	ALT(u/L)	SCr(μmol/L)
Rivaroxaban(n=39)						
Baseline	14.88±2.78	37.99±4.36	120.10±18.70	201.31±54.64	22.16±9.06	72.48±24.56
1st month	14.74±2.35	36.86±4.47	120.13±16.96	205.79±63.73	21.61±10.36	74.00±27.15
3rd month	13.95±1.64	36.83±4.47	117.84±15.37	198.56±66.92	23.72±10.07	70.61±23.51
6th month	14.36±2.06	37.23±4.33	115.37±14.33	209.07±57.17	23.49±10.69	78.59±28.24
12th month	13.99±1.64	36.34±4.51	114.41±16.88	198.37±58.37	21.11±9.09	69.69±26.32
Warfarin(n=43)						
Baseline	14.40±1.97	37.51±4.21	120.77±18.18	200.88±65.93	20.31±9.74	78.10±23.49
1st month	14.47±1.56	37.54±4.11	116.84±14.19	208.65±60.80	23.26±9.44	81.89±27.12
3rd month	14.66±3.12	36.67±3.65	116.58±15.67	215.36±59.31	22.38±9.67	71.90±27.28
6th month	14.44±2.21	36.86±3.76	115.94±14.67	204.06±62.30	23.04±9.97	72.54±26.54
12th month	14.25±1.62	35.39±5.18	117.26±16.04	221.78±75.04	23.01±9.50	74.80±25.95

PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; ALT: alanine aminotransferase; SCr: serum creatinine

3 讨 论

血栓形成是指在活体血管或心脏中,血液发生凝固或血液中的某些成分互相黏集形成固体质块的过程。如果脱落栓子随血液流动引起急性肺栓塞、脑栓塞,则可导致灾难性后果,甚至死亡。虽然我国目前尚无确切流行病学资料,但在美国,每年约有3万人死于肺栓塞,直接医疗费用达58~78亿美元[6]。

随着医学的不断发展和人们对疾病认识的不断深入,人们逐渐认识到血栓形成的复杂性,并发现越来越多可使血栓发生率增加的因素。伴随年龄的增长,血管壁逐渐老化和血管内膜受损增多,导致血栓性疾病的发生率也明显增高。血栓性疾病在高龄老年人群中发病率增加除与年龄有关外,还和高龄老年患者其他伴发疾病增多密切相关,如恶性肿瘤、高血压、高脂血症、糖尿病、心脑血管疾病等,都与血栓性疾病的形成有密切联系[7]。这些伴发疾病可激活凝血因子[8],损伤血管内皮[9],改变血液流变学以及提高血小板反应性,使其聚集功能增强等,加之高龄老年人血浆纤维蛋白增加,日常活动减少,使得高龄老年人成为血栓栓塞性疾病的高风险人群。

自1914年肝素被发现以来科学家和临床医师们一直在抗凝血疗效和出血风险中寻找平衡点,传统抗凝血药物(肝素、华法林)达到理想治疗效果很难,要么使用不便,不利于长期使用,要么需频繁监测,极易出现抗凝血不足和抗凝血过度,而利伐沙班在很大程度上解决了这一难题。利伐沙班与肝素类抗凝血血药物的本质区别在于利伐沙班不与抗凝血血酶Ⅲ结合而直接抑制Xa因子,可口服给药,使用方便,长期使用不会导致骨质疏松症以及血小板减少等[10]。Xa因子位于凝血瀑布的关键部位,是内源性和外源性凝血途径的交汇点,并且催化凝血酶原转变为凝血酶,在凝血级联过程中,Xa因子是放大效应的基本位点,在Ⅴ因子的共同参与下,其催化效率可提高300 000倍[11]。因此利伐沙班抗凝血效果更好,效率更高,是更加安全、高效的抗凝血血药物。一直以来,华法林都是血栓性疾病一级和二级预防的标准治疗药物,也是长期以来唯一的口服抗凝血药物,但华法林的安全窗口非常窄,需频繁监测INR以调整用量,且抗凝血作用受食物影响较大,易与其他药物发生相互作用,极易出现抗凝血不足或抗凝血过度现象,一般认为,INR>3.0的患者发生严重出血的概率会增加2倍,并且随着INR升高,出血风险会持续增加,甚至可出现危及生命的大出血。而利伐沙班起效迅速,药效和药代动力学稳定,药物作用受食物影响很小,可与其他常用药物同时使用,无需监测,大大提高了患者的依从性。

利伐沙班可高度选择和竞争性地与Xa因子活性位点结合,这种可逆性的结合可以中断凝血瀑布的内源性和外源性途径,抑制凝血酶的产生和血栓形成。利伐沙班既不抑制凝血酶活性,也不影响胶原、二磷酸腺苷等引起的血小板聚集。然而,有研究发现利伐沙班可以通过抑制凝血酶的合成而有效地抑制组织因子引起的血小板聚集,而且这一间接抑制作用同样是剂量依赖性的[12]。利伐沙班在直接抑制Xa因子的同时间接抑制血小板聚集的作用提示利伐沙班不仅可用于防治静脉血栓形成,对防治动脉系统血栓性疾病可能依然有效。目前已有利伐沙班用于急性冠脉综合征治疗的令人鼓舞的研究结果[13,14],但仍缺乏针对国人的大样本临床研究。由于本研究的研究对象为高龄老年患者,而高龄不仅

是血栓性疾病也是出血的重要危险因素，而且肾小球滤过率随着年龄增长而降低，利伐沙班在高龄老年患者体内的半衰期会延长，所以本研究给予利伐沙班10 mg/d来治疗高龄老年急性静脉血栓形成，旨在观察利伐沙班用于高龄老年静脉血栓治疗的有效性和安全性，并与华法林进行了比较。

本研究发现服用利伐沙班并不引起血红蛋白、血小板、凝血功能、ALT和SCr的明显变化，无需监测，患者分别接受利伐沙班和华法林治疗后，两组间血红蛋白、血小板、凝血功能、ALT和SCr变化均无显著差异，表明利伐沙班对高龄老年患者具有很好的安全性。利伐沙班和华法林用于静脉血栓患者均未出现新发或再发静脉血栓、肺栓塞和死亡，华法林组1例6个月时发生急性冠脉综合征，发生率为2.33%；利伐沙班组3例6个月时发生大便潜血阳性，发生率为7.69%；华法林组各3例3个月和6个月发生大便潜血阳性，发生率为13.95%，两组间疗效和安全终点事件发生率差异无统计学意义。

本研究结果表明，利伐沙班对高龄老年患者急性血栓的治疗是可行的。国外学者曾经对非高龄老年患者每天应用15～20 mg来治疗[13,15]，而本研究对高龄老年患者采用每天10 mg的剂量同样达到了良好效果，对高龄老年患者的治疗又积累了宝贵的经验。当前，防治指南均推荐华法林作为血栓性疾病的标准治疗选择，荟萃分析结果亦表明，合理应用华法林的确可大大降低房颤患者脑卒中的发生率，大出血发生率为0.2%。但事实上华法林的使用率却<10%，而且华法林治疗使得INR的达标率更有限。目前，关于利伐沙班用于高龄老年血栓性疾病治疗和预防的有效性和安全性研究，尚无相关文献报道。本研究结果显示利伐沙班在使用中并不引起血红蛋白、血小板、凝血功能、ALT和SCr的明显变化，无需监测。在高龄老年静脉血栓治疗方面，利伐沙班的有效性和安全性与华法林相似；在高龄老年血栓性疾病预防方面，利伐沙班的有效性和使用安全性同样与华法林相近。

肝、肾功能损害患者的利伐沙班血药浓度可显著升高，应用时应谨慎。作为新型抗凝血血药物，出血仍是其最重要的并发症，因此利伐沙班禁用于有明显活动性出血、凝血异常及有出血风险的肝病患者。上市以来，利伐沙班主要用于预防成人髋、膝关节置换术静脉血栓形成。本研究填补了利伐沙班治疗高龄老年急性血栓患者的空白，为拓展利伐沙班的应用领域以及治疗高龄老年急性血栓患者提供了一定临床经验。

【参考文献】

[1] Eikelboom JW, Weitz JI. A replacement for warfarin: the search continues[J]. Circulation, 2007, 116(2): 131-133.

[2] Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, *et al*. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects[J]. J Clin Pharmacol, 2007, 47(2): 218-226.

[3] Li J, Jing JH, Zhou Y, *et al*. Comparison of rivaroxaban and enoxaparin on blood loss after total knee arthroplasty[J]. Chin J Rep Reconstr Surg, 2014, 28(1), 26-29.[李 军，荆珏华，周 云，等. 利伐沙班和依诺肝素钠对人工全膝关节置换术后失血风险的影响比较[J]. 中国修复重建外科杂志，2014，28(1)，26-29.]

[4] Yang JS, Zhao ZY. Comparison of rivaroxaban and warfarin in stroke prevention with atrial fibrillation[J]. Chin J Gerontol, 2013, 33(16): 3988-3989.[杨劲松，赵正焱. 利伐沙班与华法林预防心房颤动脑卒中安全性的对比[J]. 中国老年学杂志，2013，33(16)：3988-3989.]

[5] Peng CS, Hu YC, Li XM, *et al*. Comparison of effect on rivaroxaban and enoxaparin sodium to prevent deep vein thrombosis after percutaneous coronary intervention[J]. Chin J Clin Res, 2014, 27(1): 1-4.[彭长生，胡越成，李曦铭，等. 利伐沙班和依诺肝素钠在行经皮冠状动脉介入治疗后预防深静脉血栓形成的效果比较[J]. 中国临床研究，2014，27(1)：1-4.]

[6] Raskob GE, Silverstein R, Bratzler DW, *et al*. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: recommendations from a national workshop[J]. Am J Pre Med, 2010, 38(4 suppl): S502-S509.

[7] Prandoni P. Acquired risk factors of venous thromboembolism in medical patients[J]. Pathophysiol Haemost Thromb, 2006, 35(1-2): 128-132.

[8] Nordøy A, Svensson B, Hansen JB. Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against activation of the coagulation system in patients with combined hyperlipemia[J]. J Thromb Haemost, 2003, 1(4): 690-697.

[9] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. Nature, 2001, 414(6865): 813-820.

[10] Kubitza D, Becka M, Voith B, *et al*. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78(4): 412-421.

[11] Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, *et al*. *In vitro* and *in vivo* studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 — an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(3): 514-521.

[12] Wong PC, Jiang X. Apixaban, a direct factor Xa inhibitor, inhibits tissue-factor induced human platelet aggregation *in vitro*: comparison with direct inhibitors of factor Ⅶa, Ⅺa and thrombin[J]. Thromb Haemost, 2010, 104(2): 302-310.

[13] Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, *et al*. Rivaroxaban *versus* placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase Ⅱ trial[J]. Lancet, 2009, 374(9683): 29-38.

[14] Reddy P, Giugliano RP. The role of rivaroxaban in atrial fibrillation and acute coronary syndromes[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, 19(6): 526-532.

[15] Rocket AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study[J]. Am Heart J, 2010, 159(3): 340-347.

（编辑：王彩霞）