

利伐沙班与华法林在高危非瓣膜型房颤合并重度颅内动脉狭窄脑梗死患者中的应用效果比较

刘红所^{1*}, 姜长春^{2#}

¹包头医学院中心临床医学院, 内蒙古 包头

²包头市中心医院神经内科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2026年5月27日; 录用日期: 2026年6月21日; 发布日期: 2026年6月29日

摘要

目的: 探讨利伐沙班与华法林在高危非瓣膜型房颤(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)合并症状性重度颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)脑梗死患者中的治疗效果及安全性差异。方法: 选取2021年1月至2023年12月在我院神经内科住院治疗的高危NVAF合并重度ICAS脑梗死患者100例, 根据抗凝方案不同分为利伐沙班组(n = 50)和华法林组(n = 50)。两组患者均接受规范化卒中二级预防治疗, 在此基础上分别给予利伐沙班或华法林抗凝治疗。比较两组患者抗凝治疗前及治疗后1个月的凝血功能指标[纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、心肌缺血相关标志物[肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)]、血液流变学指标[全血高切黏度、低切黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数(EAI)]及血管内皮功能指标[血管性血友病因子(vWF)、血管紧张素II (Ang II)、内皮素1 (ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)]的变化, 并随访至少12个月, 记录出血事件及栓塞事件发生情况。同时, 详细评估华法林组的抗凝治疗质量, 包括治疗窗内时间(TTR)均值、TTR分布及INR值稳定性。结果: 治疗后, 利伐沙班组FIB水平低于华法林组, TT、APTT适度延长(P < 0.05); 利伐沙班组cTnI、CK-MB及LDH水平均低于华法林组(P < 0.05)。同时, 利伐沙班组全血高切黏度、低切黏度、血浆黏度及EAI均较华法林组降低(P < 0.05), vWF、Ang II及ET-1水平低于华法林组, VEGF水平高于华法林组(P < 0.05)。华法林组平均TTR为(62.3 ± 11.5)%, 其中TTR ≥ 65%的患者占42.0%, TTR < 50%的患者占24.0%; INR值波动范围为1.2~4.8, 超出治疗窗的次数占总监测次数的37.7%。随访期间, 利伐沙班组出血事件及复发缺血性脑卒中发生率低于华法林组(P < 0.05)。结论: 在高危NVAF合并症状性重度ICAS脑梗死患者中, 利伐沙班较华法林能够在有效抗凝的同时改善血液流变学状态和血管内皮功能, 减轻心肌损伤相关指标水平, 并在临床应用中表现出更好的安全性, 为该类复杂患者的个体化抗凝治疗提供了可行选择。

关键词

非瓣膜型心房颤动, 颅内动脉粥样硬化性狭窄, 利伐沙班, 华法林, 抗凝治疗, 安全性

*第一作者。

#通讯作者。

Comparison of Application Efficacy of Rivaroxaban and Warfarin in Patients with High-Risk Non-Valvular Atrial Fibrillation Complicated by Severe Intracranial Artery Stenosis and Cerebral Infarction

Hongsuo Liu^{1*}, Changchun Jiang^{2#}

¹Central Clinical College of Baotou Medical College, Baotou Inner Mongolia

²Department of Neurology, Baotou Central Hospital, Baotou Inner Mongolia

Received: May 27, 2026; accepted: June 21, 2026; published: June 29, 2026

Abstract

Objective: To explore the differences in therapeutic efficacy and safety between rivaroxaban and warfarin in patients with high-risk non-valvular atrial fibrillation (NVAf) complicated by symptomatic severe intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) and cerebral infarction. **Methods:** A total of 100 patients with high-risk NVAf combined with severe ICAS and cerebral infarction hospitalized in the Department of Neurology of our hospital from January 2021 to December 2023 were enrolled and divided into rivaroxaban group (n = 50) and warfarin group (n = 50) according to different anticoagulation regimens. Both groups received standardized secondary prevention of stroke, on the basis of which rivaroxaban or warfarin was administered for anticoagulant therapy, respectively. The changes of coagulation function indicators including fibrinogen (FIB), thrombin time (TT), prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT), myocardial ischemia-related markers including cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH), hemorheological parameters including whole blood high shear viscosity, low shear viscosity, plasma viscosity and erythrocyte aggregation index (EAI), as well as vascular endothelial function indicators including von Willebrand factor (vWF), angiotensin II (Ang II), endothelin-1 (ET-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were compared between the two groups before anticoagulation and at 1 month after treatment. All patients were followed up for at least 12 months, and the incidence of bleeding events and thromboembolic events was recorded. Meanwhile, the quality of anticoagulation in the warfarin group was evaluated in detail, including the mean time in therapeutic range (TTR), TTR distribution and the stability of INR values. **Results:** After treatment, the level of FIB in the rivaroxaban group was lower than that in the warfarin group, while TT and APTT were moderately prolonged ($P < 0.05$). The levels of cTnI, CK-MB and LDH in the rivaroxaban group were significantly lower than those in the warfarin group ($P < 0.05$). Moreover, the whole blood high shear viscosity, low shear viscosity, plasma viscosity and EAI in the rivaroxaban group were all decreased compared with the warfarin group ($P < 0.05$). The levels of vWF, Ang II and ET-1 were lower, while VEGF level was higher in the rivaroxaban group ($P < 0.05$). In the warfarin group, the average TTR was $(62.3 \pm 11.5)\%$, 42.0% of patients had $TTR \geq 65\%$, and 24.0% had $TTR < 50\%$. The INR value fluctuated from 1.2 to 4.8, and the frequency of INR beyond the therapeutic window accounted for 37.7% of the total monitoring times. During the follow-up period, the incidence of bleeding events and recurrent ischemic stroke in the rivaroxaban group was lower than that in the warfarin group

($P < 0.05$). **Conclusion: For patients with high-risk NVAf complicated by symptomatic severe ICAS and cerebral infarction, compared with warfarin, rivaroxaban can effectively exert anticoagulant effect, improve hemorheological status and vascular endothelial function, reduce the levels of myocardial injury-related indicators, and present better clinical safety. It provides a feasible option for individualized anticoagulation therapy in such complex patients.**

Keywords

Non-Valvular Atrial Fibrillation, Intracranial Atherosclerotic Stenosis, Rivaroxaban, Warfarin, Anticoagulant Therapy, Safety

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非瓣膜型房颤(non-valvular atrial fibrillation, NVAf)是缺血性脑卒中的重要病因之一,其卒中风险显著高于无房颤人群,而颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)同样是亚洲人群卒中及复发的主要病理基础。研究显示,当NVAf与症状性重度ICAS并存时,患者既面临心源性栓塞高风险,又受到局部动脉粥样硬化血栓形成及低灌注机制的共同影响,卒中复发率和致残率显著升高[1]。抗凝治疗是NVAf卒中二级预防的核心策略,而对于重度ICAS患者,现行指南更多推荐以抗血小板治疗为基础的综合管理方案[2]。当两种高危状态共存时,如何在有效预防栓塞的同时避免颅内出血,成为当前临床决策中的突出难题。直接口服抗凝药在房颤卒中预防中已被证实具有较华法林更低的颅内出血风险和更稳定的抗凝效应[3],但既往随机对照研究鲜有针对合并症状性重度ICAS患者的专门分析,其适用性仍缺乏直接证据支持。除临床终点事件外,凝血功能失衡、血液流变学异常及血管内皮功能障碍被认为是心源性栓塞与动脉粥样硬化血栓形成的共同病理基础,并可能影响抗栓治疗效果及安全性[4][5]。然而,不同抗凝药物对上述病理环节的影响差异,在该类复杂患者中尚未得到系统阐明。基于此,本研究通过前瞻性队列设计,比较利伐沙班与华法林在高危NVAf合并重度ICAS脑梗死患者中的作用差异,从多维度实验室指标及临床结局进行综合评估,以期为该特殊人群的个体化抗凝策略提供更具针对性的循证依据。方法报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取2021年1月至2023年12月在我院神经内科住院治疗的高危非瓣膜型房颤(NVAf)合并重度颅内动脉狭窄(sICAS)脑梗死患者共100例,根据抗凝治疗方案不同分为利伐沙班组($n = 50$)和华法林组($n = 50$)。利伐沙班组中男性28例,女性22例;年龄58~82岁,平均年龄(68.5 ± 8.2)岁;房颤病程6个月~15年,中位病程(5.2 ± 3.1)年;脑梗死至入组时间3~18 d,平均(9.6 ± 4.2)d;合并高血压38例、糖尿病18例。华法林组中男性26例,女性24例;年龄60~84岁,平均年龄(69.8 ± 7.9)岁;房颤病程8个月~16年,中位病程(5.6 ± 3.4)年;脑梗死至入组时间4~20 d,平均(10.1 ± 4.5)d;合并高血压40例、糖尿病20例。两组患者一般资料方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:

① 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》诊断标准, 经头颅 MRI 或 CT 证实为急性缺血性脑梗死;

② 经动态心电图或心电图检查明确诊断为非瓣膜型房颤;

③ 经头颈部 CTA 或 MRA 证实与本次卒中症状相关的颅内主要动脉存在 70%~99% 的重度粥样硬化性狭窄;

④ CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 分(男性)或 ≥ 3 分(女性), 具备抗凝治疗指征;

⑤ 年龄 18~85 岁;

⑥ 患者病情相对稳定, 能够配合完成至少 1 年随访及相关检查;

⑦ 患者及家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

排除标准:

① 存在风湿性心脏病、机械或生物瓣膜置换史等瓣膜性房颤;

② 既往有颅内出血史或入组前存在活动性出血;

③ 合并严重肝肾功能不全(Child-Pugh C 级或肌酐清除率 < 30 mL/min);

④ 血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 或合并其他明确的出血性疾病;

⑤ 需长期双联抗血小板治疗或近期接受冠脉、外周血管介入治疗;

⑥ 合并严重精神障碍、恶性肿瘤或预期生存期 < 1 年;

⑦ 无法完成 1 年随访或资料不完整者。

2.2. 方法

利伐沙班组: 在常规二级预防(阿托伐他汀钙片 20 mg qn、控制血压血糖等)的基础上, 于卒中急性期后(通常为发病后 3~14 天, 根据梗死大小及出血转化风险个体化决定)启动利伐沙班(拜瑞妥, 德国拜耳公司)抗凝治疗。剂量根据肾功能调整: 肌酐清除率(CrCl) ≥ 50 mL/min 者, 20 mg 每日一次; CrCl 30~49 mL/min 者, 15 mg 每日一次。

华法林组: 在常规二级预防的基础上, 同期启动华法林(上海信谊九福药业有限公司)治疗。起始剂量一般为 2.5 mg 每日一次, 采用标准化的 INR 监测和剂量调整方案: 初始每周监测 2~3 次 INR, 待 INR 稳定在 2.0~3.0 目标范围后, 逐渐延长至每 4 周监测一次; 若 INR 低于目标范围, 每次增加 0.625 mg 华法林; 若 INR 高于目标范围但 < 3.5 , 每次减少 0.625 mg 华法林; 若 INR ≥ 3.5 , 暂停华法林 1 次后减量重新开始。由专科门诊或临床药师进行规范化抗凝管理, 记录 INR 值及在治疗窗内时间(TTR)。所有患者在启动抗凝前, 若处于超急性期或高危期, 允许短期(≤ 21 天)联合应用阿司匹林(100 mg qd)和氯吡格雷(75 mg qd)双联抗血小板治疗, 此后停用抗血小板药, 转为单一抗凝治疗。

2.3. 评价与观察指标

(1) 凝血功能指标。于抗凝治疗前(基线)及治疗后 1 个月, 采集患者空腹静脉血 3 mL, 30 min 内置于离心机中, 以 3000 r/min 速度离心 10 min, 分离血浆用于检测。采用全自动凝血分析仪, 检测纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)及活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。

(2) 心肌缺血相关标志物。于与凝血指标相同时间点采集患者空腹静脉血 3 mL, 置于促凝管中, 3000 r/min 离心 10 min 后分离血清, 立即检测或置于 -80°C 条件下保存待检。采用罗氏 Cobas e 602 电化学发光免疫分析仪检测肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平; 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)采用日立 7600 全自动生化分析仪比色法检测。

(3) 血液流变学指标。于抗凝治疗前及治疗后 1 个月清晨, 采集患者空腹静脉血 5 mL, 采用 EDTA 抗凝, 轻柔混匀后立即检测。使用 LBY-N7500A 型全自动血液流变仪(北京普利生公司)测定全血高切黏度(high shear viscosity, 200 s^{-1})、全血低切黏度(low shear viscosity, 1 s^{-1})、血浆黏度(plasma viscosity, PV)及红细胞聚集指数(erythrocyte aggregation index, EAI)。

(4) 血管内皮功能指标。于抗凝治疗前及治疗后 1 个月采集空腹静脉血 4 mL, 置于 EDTA 抗凝管中, 3000 r/min 离心 10 min, 分离血浆后置于 -80°C 冰箱中保存待统一检测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)、血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平, 所用试剂盒分别购自上海酶联生物科技有限公司。

(5) 华法林抗凝治疗质量指标。计算华法林组患者随访期间的治疗窗内时间(TTR), 采用线性插值法进行计算; 记录 TTR 的均值、标准差及分布情况($\text{TTR} \geq 65\%$, $50\% \leq \text{TTR} < 65\%$, $\text{TTR} < 50\%$); 统计 INR 值的波动范围及超出治疗窗($\text{INR} < 2.0$ 或 $\text{INR} > 3.0$)的次数占总监测次数的比例。

(6) 安全性结局指标。通过住院观察、门诊复查及电话随访相结合的方式, 对所有患者进行至少 6 个月随访, 记录抗凝治疗期间出血事件和栓塞事件的发生情况。包括大出血、临床相关非大出血及轻微出血。栓塞事件包括影像学证实的新发或复发性缺血性脑卒中及发生于外周器官的系统性栓塞事件。比较两组患者出血事件发生率及栓塞事件发生率。

2.4. 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验。计数资料以[n(%)]表示, 采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。本研究样本量基于临床可行性确定, 未进行预先的样本量计算, 可能存在统计学效能不足的限制性。

3. 结果

3.1. 两组患者凝血功能指标比较(FIB, TT, PT, APTT)

治疗 1 个月后, 利伐沙班组 TT 和 APTT 较基线适度延长, 但延长幅度低于华法林组, 差异具有统计学意义(P < 0.05), 见表 1。

Table 1. Comparison of coagulation function indicators between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 两组患者凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标及时间点	利伐沙班组(n = 50)	华法林组(n = 50)	t 值	P 值
FIB (g/L)治疗前	3.61 \pm 0.74	3.58 \pm 0.71	0.207	0.836
FIB (g/L)治疗后 1 个月	2.98 \pm 0.62	3.32 \pm 0.68	-2.607	0.011
TT (s)治疗前	16.21 \pm 1.93	16.35 \pm 1.88	-0.364	0.717
TT (s)治疗后 1 个月	20.84 \pm 2.31	18.73 \pm 2.09	4.781	<0.001
PT (s)治疗前	12.06 \pm 1.08	12.12 \pm 1.05	-0.281	0.779
PT (s)治疗后 1 个月	14.85 \pm 1.27	22.41 \pm 2.65	-18.188	<0.001
APTT (s)治疗前	31.84 \pm 3.56	31.62 \pm 3.41	0.315	0.754
APTT (s)治疗后 1 个月	38.96 \pm 4.12	42.83 \pm 4.58	-4.411	<0.001

3.2. 两组患者心肌缺血相关标志物比较(cTnI、CK-MB、LDH)

治疗后 1 个月, 利伐沙班组上述指标水平均低于华法林组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

Table 2. Comparison of myocardial ischemia-related markers between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 两组患者心肌缺血相关标志物比较($\bar{x} \pm s$)

指标及时间点	利伐沙班组(n = 50)	华法林组(n = 50)	t 值	P 值
cTnI (ng/mL)治疗前	0.041 ± 0.018	0.039 ± 0.017	0.566	0.573
cTnI (ng/mL)治疗后 1 个月	0.028 ± 0.014	0.036 ± 0.016	-2.571	0.012
CK-MB (U/L)治疗前	18.46 ± 4.21	18.92 ± 4.37	-0.543	0.588
CK-MB (U/L)治疗后 1 个月	14.83 ± 3.76	17.25 ± 4.08	-3.042	0.003
LDH (U/L)治疗前	214.62 ± 36.84	218.15 ± 38.27	-0.475	0.636
LDH (U/L)治疗后 1 个月	186.47 ± 32.59	204.88 ± 35.41	-2.686	0.009

3.3. 两组患者血液流变学指标比较

治疗 1 个月后, 利伐沙班组上述指标均显著低于华法林组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

Table 3. Comparison of hemorheological parameters between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

表 3. 两组患者血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标及时间点	利伐沙班组(n = 50)	华法林组(n = 50)	t 值	P 值
高切黏度(mPa·s)治疗前	4.87 ± 0.58	4.82 ± 0.61	0.421	0.675
高切黏度(mPa·s)治疗后 1 个月	4.21 ± 0.49	4.56 ± 0.54	-3.404	0.001
低切黏度(mPa·s)治疗前	12.96 ± 2.11	13.08 ± 2.24	-0.278	0.782
低切黏度(mPa·s)治疗后 1 个月	10.74 ± 1.83	12.21 ± 2.04	-3.748	<0.001
血浆黏度(mPa·s)治疗前	1.62 ± 0.18	1.64 ± 0.19	-0.541	0.590
血浆黏度(mPa·s)治疗后 1 个月	1.43 ± 0.15	1.55 ± 0.17	-3.725	<0.001
EAI 治疗前	2.91 ± 0.46	2.88 ± 0.44	0.333	0.740
EAI 治疗后 1 个月	2.41 ± 0.38	2.68 ± 0.41	-3.420	0.001

3.4. 两组患者血管内皮功能指标比较

治疗 1 个月后, 利伐沙班组 vWF、Ang II、ET-1 水平低于华法林组, VEGF 水平高于华法林组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

Table 4. Comparison of vascular endothelial function parameters between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

表 4. 两组患者血管内皮功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标及时间点	利伐沙班组(n = 50)	华法林组(n = 50)	t 值	P 值
vWF (%)治疗前	168.42 ± 29.36	171.08 ± 31.14	-0.446	0.657
vWF (%)治疗后 1 个月	142.67 ± 26.51	158.94 ± 28.73	-2.939	0.004
Ang II (pg/mL)治疗前	94.83 ± 18.27	96.14 ± 17.95	-0.360	0.720

续表

Ang II (pg/mL)治疗后 1 个月	78.56 ± 15.84	89.72 ± 16.61	-3.440	0.001
ET-1 (pg/mL)治疗前	2.41 ± 0.52	2.46 ± 0.55	-0.477	0.635
ET-1 (pg/mL)治疗后 1 个月	1.86 ± 0.43	2.17 ± 0.48	-3.357	0.001
VEGF (pg/mL)治疗前	216.84 ± 38.91	219.37 ± 40.25	-0.318	0.751
VEGF (pg/mL)治疗后 1 个月	252.36 ± 42.18	228.91 ± 39.74	2.878	0.005

3.5. 华法林组抗凝治疗质量分析

华法林组 50 例患者共完成 INR 监测 427 次, 人均监测 8.54 次。采用线性插值法计算的平均 TTR 为 (62.3 ± 11.5)%, 中位数为 64.1%。其中, TTR ≥ 65% 的患者 21 例(42.0%), 50% ≤ TTR < 65% 的患者 17 例 (34.0%), TTR < 50% 的患者 12 例(24.0%)。INR 值波动范围为 1.2~4.8, 其中 INR < 2.0 的次数 102 次 (23.9%), INR > 3.0 的次数 59 次(13.8%), 总超出治疗窗次数 161 次(37.7%)。

3.6. 两组患者安全性结局比较(随访 1 年)

随访期间, 利伐沙班组大出血及总出血事件发生率低于华法林组, 差异具有统计学意义(P < 0.05); 两组栓塞事件发生率比较, 差异具有统计学意义(P < 0.05), 见表 5。

Table 5. Comparison of safety outcomes between two groups of patients [n (%)]

表 5. 两组患者安全性结局比较[n (%)]

结局指标	利伐沙班组(n = 50)	华法林组(n = 50)	χ ² 值	P 值
大出血	2 (4.00)	7 (14.00)	2.965	0.085
临床相关非大出血	5 (10.00)	11 (22.00)	2.667	0.102
任何出血事件	7 (14.00)	18 (36.00)	6.444	0.011
复发缺血性脑卒中	3 (6.00)	9 (18.00)	3.840	0.050
系统性栓塞	1 (2.00)	4 (8.00)	1.889	0.169

4. 讨论

非瓣膜型心房颤动(NVAF)与症状性重度颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)是缺血性卒中两大重要病因。当二者共存于同一患者时, 临床上面临着心源性栓塞与大动脉粥样硬化性血栓/低灌注双重风险叠加的复杂局面。现行指南对单一病情的抗栓策略已有明确推荐, 但对于这种“双重高危”状态, 如何平衡抗凝强度以最大化净获益, 仍缺乏高级别循证医学证据, 成为临床决策的难点[6][7]。传统口服抗凝药华法林虽有效, 但其治疗窗窄、需频繁监测、出血风险较高, 在已存在严重脑血管病变的患者中应用尤其令人担忧[8]。直接口服抗凝药如利伐沙班, 以其稳定的药代动力学和更优的安全性特征, 在房颤卒中预防中已确立地位[9], 然而其在合并重度 ICAS 这一特定高危亚组中的综合效应, 尤其是对血管稳态及血液流变学的潜在影响, 尚未被充分阐明。本研究通过一项前瞻性队列观察, 从多维度实验室指标及 1 年短期临床结局入手, 初步探讨了利伐沙班与华法林在此类患者中的应用差异, 为个体化治疗提供了新的数据视角。

本研究结果显示, 治疗后, 利伐沙班组在实现纤维蛋白原(FIB)水平显著降低的同时, 其凝血酶原时间(PT)的延长幅度远小于华法林组, 而活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT)则适度延长。这一特征与两者的药理机制高度吻合: 利伐沙班通过选择性抑制 Xa 因子, 精准阻断了凝血酶生成的关键步

骤, 从而在不广泛干扰其他凝血因子功能的前提下, 有效抑制血栓形成[10]。相反, 华法林通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶, 影响多种凝血因子的合成, 其抗凝效应波动较大, 表现为 PT 的剧烈变化, 这可能反映了更不稳定的抗凝状态。FIB 不仅是凝血底物, 亦是急性期炎症标志物, 其水平降低可能与利伐沙班减少凝血酶介导的炎症激活有关[11]。这种相对“生理化”的抗凝模式, 可能是后续观察到利伐沙班组出血风险较低的重要病理生理基础。

本研究结果显示, 治疗后, 利伐沙班组患者的肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及乳酸脱氢酶(LDH)水平均显著低于华法林组。NVAf 患者常存在亚临床心肌损伤, 这与心房功能障碍、微栓塞及慢性炎症状态相关[12]。利伐沙班通过高效、稳定地抑制 Xa 因子, 可能更有效地减少了心房及冠状动脉微循环中微血栓的形成, 从而改善了心肌细胞的氧供与微环境。凝血酶本身具有强烈的促炎和促凋亡特性, 其生成减少可能间接减轻了心肌细胞的炎性损伤[13]。

在改善血液流变学状态方面, 利伐沙班亦显示出优势。本研究显示, 利伐沙班能更有效地降低全血高、低切黏度、血浆黏度及红细胞聚集指数(EAI)。对于合并重度 ICAS 的患者, 脑血流灌注高度依赖侧支循环和微循环效率, 血液黏滞度的任何增加都可能加剧低灌注风险。利伐沙班通过降低 FIB 水平和抑制凝血酶诱导的血细胞聚集, 直接改善了血液的流动特性[14]。更为重要的是, 其稳定的抗凝效应避免了华法林治疗中可能因国际标准化比值(INR)波动而出现的“高凝 - 低凝”反复切换, 有利于维持微循环灌注的稳态。既往研究表明, 抑制 Xa 因子可改善缺血脑组织的毛细血管灌注[15]。因此, 利伐沙班对血液流变学的积极影响, 可能特别有助于缓解 ICAS 相关的低灌注机制, 为其在此类患者 1 年随访期内的安全性增添了一层保障。

本研究进一步从血管生物学层面揭示了差异: 利伐沙班组在血管内皮功能指标上表现出更有利的变化, 即血管性血友病因子(vWF)、血管紧张素 II (Ang II)和内皮素-1 (ET-1)水平下降更为明显, 而血管内皮生长因子(VEGF)水平相对更高。vWF 是内皮损伤的标志, Ang II 和 ET-1 是强效的血管收缩剂, 它们的下调提示利伐沙班可能在减轻内皮细胞激活和缓解血管痉挛方面具有积极作用。Xa 因子及其生成的凝血酶可通过蛋白酶激活受体(PARs)直接激活内皮细胞, 诱发炎症和血管收缩[16]。利伐沙班从源头上抑制了这一通路。VEGF 的升高可能反映了更活跃的内皮修复与侧支代偿潜能, 而非病理性增殖。这对于内皮功能本就受损的 ICAS 患者至关重要。既往研究提示, 利伐沙班相比华法林能更好地改善内皮功能, 这可能是其颅内出血风险较低的重要原因之一[17]。

上述多维度实验室指标的改善, 最终与观察到的临床结局趋势相一致。在 1 年随访期间, 利伐沙班组任何出血事件及复发缺血性卒中的发生率均呈现出低于华法林组的趋势。这一发现与既往研究结果一致[18]。

综上所述, 在本项单中心、前瞻性队列研究中, 观察到与华法林相比, 利伐沙班用于高危 NVAf 合并症状性重度 ICAS 的脑梗死患者, 可有效改善凝血、血液流变学及血管内皮功能, 降低心肌损伤标志物水平, 且 1 年随访期内出血事件及缺血性卒中复发风险更低, 临床安全性更优。然而, 本研究存在以下局限性: (1) 未基于预设的主要临床终点进行严格的样本量计算, 样本量有限, 可能存在统计学效能不足; (2) 仅为单中心研究, 存在一定选择偏倚; (3) 虽随访时长达到 1 年, 但仍缺乏更长周期的远期疗效与安全性数据; (4) 华法林组平均 TTR 仅 62.3%, 近四分之一患者 TTR < 50%, 一定程度影响华法林真实疗效评价。后续仍需开展大样本、多中心、长期随访的随机对照研究进一步验证。本研究可为该类高危患者临床个体化抗凝治疗提供参考依据。

声 明

本研究经医院医学伦理委员会批准, 批准号: KYLL2026007, 所有患者或其家属均签署知情同意书。

参考文献

- [1] 农媛, 李欣明, 谭衍, 等. 高危非瓣膜型房颤合并重度颅内动脉狭窄脑梗死患者不同抗栓方案比较[J]. 吉林医学, 2025, 46(6): 1321-1324.
- [2] 陈子昂, 刘文波, 郭德华, 等. 应用 Neuroform EZ 支架治疗重度症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的安全性及有效性分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2025, 22(10): 721-730.
- [3] 王超花, 于焕君, 郭瑞臣. 利伐沙班与华法林治疗非瓣膜性心房颤动的临床综合评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(7): 862-865+870.
- [4] 李雅琦, 张林. 通脑益气方治疗风痰阻络型急性缺血性脑卒中的临床疗效及其对凝血功能的影响[J]. 临床与病理杂志, 2025, 45(8): 1007-1014.
- [5] 尉建辉, 高李, 李蒙, 等. 重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓联合丁苯酞对心源性脑卒中的治疗效果、出血事件及内皮功能的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(4): 399-402+411.
- [6] 孟丹琳. 真实世界中 2 型糖尿病对心房颤动伴颅内动脉粥样硬化性狭窄的不明原因卒中患者的影响[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.
- [7] 张曼曼, 孙忠文, 向薇, 等. 利伐沙班联合抗血小板药治疗同时存在心房颤动和颅内动脉狭窄的缺血性卒中患者: 与单用利伐沙班的比较[J]. 国际脑血管病杂志, 2023, 31(1): 17-22.
- [8] 刘慧丽, 万蓉, 张丽君. 华法林与艾多沙班治疗高龄缺血性脑卒中合并心房颤动患者的疗效比较研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2025, 33(7): 124-127+132.
- [9] 张腾飞, 朱利利, 付胜奇, 等. 心房颤动合并脑卒中患者发病 48 h 内给予利伐沙班抗凝治疗的出血风险及疗效评估[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2025, 27(1): 22-26.
- [10] 文贤, 曾显峰, 苏蕊雅. 低剂量利伐沙班应用于老年心房颤动合并急性冠脉综合征患者的有效性和安全性研究[J]. 航空航天医学杂志, 2025, 36(3): 262-264.
- [11] 柳浦青, 王喻, 陈静文, 等. 药师对非瓣膜性心房颤动患者利伐沙班抗凝治疗处方的干预和分析[J]. 医药导报, 2025, 44(11): 1804-1807.
- [12] 朱聃. 利伐沙班在老年非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗中的效果与安全性分析[J]. 中国医学创新, 2025, 22(22): 133-136.
- [13] 兰艳纤, 陆海鹏, 吕聪, 等. 利伐沙班用于高龄心房颤动患者抗凝治疗的有效性和安全性研究[J]. 中国现代医生, 2025, 63(7): 59-62.
- [14] 张洁, 陈勇, 冯金柱, 等. 利伐沙班对脊柱创伤患者脊柱融合术后血液流变学、炎症因子及凝血功能的影响[J]. 分子影像学杂志, 2021, 44(5): 835-839.
- [15] 叶晔, 翟占强, 刘庆宪. Xa 因子水平指导直接口服抗凝药物的急性脑梗死患者静脉溶栓治疗的疗效与安全性[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(2): 203-205.
- [16] 王震, 陶国才. PARs 受体家族与血管内皮屏障功能调节[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(22): 2077-2078.
- [17] 赵宏涛, 王荣环, 王喆, 等. 利伐沙班联合阿司匹林治疗心房颤动合并脑梗死的效果及对神经功能和血管内皮功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(10): 2322-2325.
- [18] 陈东琳. 华法林与利伐沙班对心房颤动患者经导管主动脉瓣置换术后心功能及血管内皮功能影响的对比研究[J]. 中国医药, 2021, 16(1): 24-27.