

恶性肿瘤相关性心房颤动的研究现状

陈雨卉¹ 王运松¹ 夏云龙¹

[摘要] 流行病学研究表明,恶性肿瘤患者发生心房颤动(房颤)的风险高于一般人群。相对于传统房颤的发病机制,合并恶性肿瘤的房颤存在一些与肿瘤环境及治疗相关的特殊机制。由于恶性肿瘤合并房颤患者的出血与栓塞风险难以平衡,如何处理合并恶性肿瘤的房颤已成为当前肿瘤心脏病学中的热点问题。本文主要就恶性肿瘤相关性房颤的流行病学、发病机制以及治疗等方面进行归纳探讨。

[关键词] 恶性肿瘤;心房颤动;流行病学

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.018

[中图分类号] R730;R541.75 **[文献标志码]** A

Research progress of malignant tumor-associated atrial fibrillation

CHEN Yuhui WANG Yunsong XIA Yunlong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116011, China)

Corresponding author: XIA Yunlong, E-mail: yunlong_xia@126.com

Summary Many epidemiological studies have shown that the risk of atrial fibrillation(AF) in patients with malignant tumor is higher than that in the general population. Compared with the traditional pathogenesis of AF, AF with malignant tumor has some special mechanisms related to tumor environment and treatment. Because malignant tumor will increase the risk of thromboembolism and bleeding, it is difficult to balance the risk of embolism and bleeding in such patients. How to deal with AF patients with malignant tumor has become a hot issue in Oncocardiology. This article mainly discusses the epidemiology, pathogenesis and treatment of malignant tumor associated AF.

Key words neoplasms; atrial fibrillation; epidemiology

心房颤动(房颤)是临床上常见的心律失常之一,其患病率随年龄的增长而升高,流行病学研究

表明,恶性肿瘤患者发生房颤的风险比一般人群高1.08~2.47倍^[1-2]。随着恶性肿瘤筛查技术及抗肿瘤治疗方法的进步,我国恶性肿瘤患者的生存期明显延长。2019年国家癌症中心发布的全国恶性肿瘤统计数据显示,我国恶性肿瘤的5年相对生存

¹大连医科大学附属第一医院心内科(辽宁大连,116011)
通信作者:夏云龙,E-mail:yunlong_xia@126.com

- [30] Vadivel S, Vincent P, Sekaran S, et al. Inflammation in myocardial injury-Stem cells as potential immunomodulators for myocardial regeneration and restoration[J]. Life Sci, 2020, 250:117582.
- [31] Liang YP, Liu Q, Xu GH, et al. The lncRNA ROR/miR-124-3p/TRAF6 axis regulated the ischaemia reperfusion injury-induced inflammatory response in human cardiac myocytes [J]. J Bioenerg Biomembr, 2019, 51(6):381-392.
- [32] Tang X, Yin R, Shi H, et al. LncRNA ZFAS1 confers inflammatory responses and reduces cholesterol efflux in atherosclerosis through regulating miR-654-3p-ADAM10/RAB22A axis[J]. Int J Cardiol, 2020, 315:72-80.
- [33] Hua Z, Ma K, Liu S, et al. LncRNA ZEB1-AS1 facilitates ox-LDL-induced damage of HCtAEC cells and the oxidative stress and inflammatory events of THP-1 cells via miR-942/HMGB1 signaling[J]. Life Sci, 2020, 247:117334.
- [34] Khand A, Fisher M, Jones J, et al. The collateral circulation of the heart in coronary total arterial occlusions in man: systematic review of assessment and pathophysiology[J]. Am Heart J, 2013, 166(6):941-952.
- [35] Xu D, Liu T, He L, et al. LncRNA MEG3 inhibits HMEC-1 cells growth, migration and tube formation via sponging miR-147[J]. Biol Chem, 2020, 401(5):601-615.
- [36] Peng W, Feng J. Long noncoding RNA LUNAR1 associates with cell proliferation and predicts a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 77:65-71.
- [37] Lu W, Sheng Z, Zhang Z, et al. LncRNA-LUNAR1 Levels Are Closely Related to Coronary Collaterals in Patients with Chronic Total Coronary Occlusion[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2020, 13(2):171-180.
- [38] Zhang L, Zhang Q, Lv L, et al. LncRNA SNHG1 regulates vascular endothelial cell proliferation and angiogenesis via miR-196a[J]. J Mol Histol, 2020, 51(2):117-124.

率较 10 年前提高了约 10.0%。与此同时,恶性肿瘤患者生存期的延长也对其远期并发症的预防及治疗提出了更多要求。研究表明,恶性肿瘤患者心血管疾病的发病率正逐年增加,心血管疾病成为许多带瘤幸存者的健康隐患,全面了解房颤及其进一步导致的心力衰竭、血栓栓塞等并发症对于提高恶性肿瘤患者的生活质量和远期预后具有重要意义^[3]。

1 流行病学研究

既往诸多流行病学研究指出,恶性肿瘤与房颤存在密切联系。恶性肿瘤患者合并房颤的比例显著高于非肿瘤患者。例如,一项病例对照研究中,肿瘤确诊患者的房颤发生率为 7.4%,高于非肿瘤组的 6.8% ($P < 0.01$)^[1]。另一项长达 16.3 年的大型前瞻性研究表明,恶性肿瘤患者的房颤风险增加,且 HR 为 2.47 (95% CI 1.57 ~ 3.88)^[2]。同样,一项 5 889 234 例患者的大型 Meta 分析也证实了恶性肿瘤患者发生房颤的高风险性,该分析报告同时显示,与非恶性肿瘤患者相比,恶性肿瘤患者在确诊的 90 d 内发生房颤的风险升高 47.0% ($P < 0.01$),有趣的是,在 90 d 后风险没有再显著升高^[4]。而这与以色列的一项研究结论一致,在该研究中,新发乳腺癌和结直肠癌患者在确诊后的前 90 d 内房颤发生风险升高 (HR 3.4, 95% CI 2.1 ~ 5.6)^[5]。

反之,房颤患者恶性肿瘤的罹患率亦增加。一些研究表明,房颤可以作为隐匿性恶性肿瘤的标志。Conen 等^[6]指出,房颤是诊断恶性肿瘤的重要危险因素,房颤确诊患者罹患恶性肿瘤的相对风险较高 (HR 3.54, 95% CI 2.05 ~ 6.10),且该风险长期存在 (HR 1.42, 95% CI 1.18 ~ 1.71)。另一项研究同样报告了房颤确诊后患者罹患恶性肿瘤的风险增加,332 555 例房颤患者中有 22 911 例 (1.65%/年) 随后被诊断为恶性肿瘤, SIR = 1.37 (95% CI 1.36 ~ 1.39)^[7]。此外还有众多相关研究得出类似结论^[8-9]。基于以上研究,恶性肿瘤与房颤在流行病学上存在明显的相关性。

2 发病机制与危险因素

肿瘤与心血管疾病已经成为全球发病率最高的两种疾病。尽管现在普遍认为这是两种独立的疾病,但事实上已有很多研究显示,恶性肿瘤与房颤之间存在双向关系,这两种疾病存在相关的发病机制及共有的危险因素。

2.1 恶性肿瘤相关性房颤的发病机制

恶性肿瘤患者发生房颤的主要潜在机制包括:全身炎症反应、自主神经系统失衡,以及恶性肿瘤相关治疗等。

2.1.1 全身炎症反应 有研究指出,恶性肿瘤相关的全身炎症可能有助于心房重构,增加患者发生房颤的易感性^[10]。相关研究显示,炎症与恶性肿

瘤呈现明显的相关性。炎症通过促进血管生长、肿瘤细胞增殖和肿瘤侵袭性,负性调节免疫反应,改变某些抗肿瘤药物的疗效,从而促进恶性肿瘤的发生和发展^[11]。同时,炎症与房颤的发生也呈独立相关性,在房颤的发展进程中可发现有多种炎症细胞因子如 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素和巨噬细胞迁移抑制因子水平升高^[12]。由此可以推断全身炎症反应在恶性肿瘤与房颤的共存中起重要作用。

2.1.2 自主神经系统失衡 恶性肿瘤患者发生房颤的第 2 个潜在机制是由于疼痛、情绪和(或)身体造成的自主神经系统失衡。自主神经活动在房颤的发生和维持中起重要作用,异常的自主神经支配与房颤发生有关。对于恶性肿瘤患者,肿瘤原发病灶的压迫、异位机械牵拉、肿瘤细胞对周围组织的侵犯、肿瘤细胞分泌的物质(5-羟色胺、抗利尿激素等)等均可影响自主神经系统的正常功能,特别是交感神经的兴奋,引起心房电生理改变,诱发房颤^[13]。

2.1.3 恶性肿瘤相关治疗 此外,越来越多的学者意识到与恶性肿瘤相关的治疗也是诱发房颤的一大潜在因素。接受手术治疗的恶性肿瘤患者通常会表现出更高的房颤发生率,有数据显示,恶性肿瘤患者接受开胸手术治疗后的房颤发生率为 11.4% ~ 46.0%,而保守治疗的房颤发生率为 0.4% ~ 12.0%^[14],可见恶性肿瘤患者接受开胸手术治疗后房颤风险增高。手术诱发的心肌离子通道相互作用、过度氧化应激、纤维化、高炎症递质水平以及术后低氧血症都是引发术后房颤的潜在机制^[15]。除手术外,抗肿瘤药物在为患者带来疗效的同时也无法避免产生不良反应,该不良反应与化疗药物的种类无关^[1]。离子稳态异常、溶酶体和线粒体损伤、心包疾病、炎症和细胞凋亡都是肿瘤治疗中可能引发心脏毒性的因素。例如,实验研究表明,葱环类药物(如阿霉素)通过增加肌浆网的钙渗漏来破坏心肌细胞的钙稳态;同时会影响线粒体活性氧的产生,导致线粒体功能障碍。值得一提的是,肌浆网钙渗漏增加不仅是房颤发生的潜在机制,同时也是治疗的靶点。相关研究显示,接受布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂伊布替尼治疗的患者,房颤发生率为 10.0% ~ 16.0%^[16]。此外,干扰核酸合成类药物(5-氟尿嘧啶)、细胞毒类药物(环磷酰胺)、单克隆抗体(曲妥珠单抗)以及大剂量激素均可导致心肌损害,引起炎症反应及氧化应激,诱发房颤^[9]。基于以上研究,可以推断抗肿瘤治疗是触发房颤的一大关键因素。

除此之外,肿瘤患者发生房颤的其他潜在因素还包括患者自身的心血管基础疾病、代谢和电解质异常、体液失衡(例如在化疗期间)和感染。再者,

部分恶性肿瘤还可以通过侵犯心脏及其邻近组织来诱发房颤^[17]。

2.2 危险因素

恶性肿瘤与房颤具有一些共有的危险因素。美国心脏协会(American Heart Association, AHA)提出的心血管健康理想衡量指标包括是否吸烟、体力活动、饮食和体重4种行为指标,以及胆固醇、血压和空腹血糖3项检测指标^[18]。研究显示,符合7项理想心血管指标健康标准的人罹患恶性肿瘤的风险显著降低^[19]。此外,恶性肿瘤与房颤还具有年龄>65岁、男性、饮酒史、肝硬化、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病等共有危险因素。与无危险因素人群相比,携带一个危险因素的患者恶性肿瘤风险比从1.40增加到5.14^[7]。所以对于携带多种危险因素的房颤患者,临床上应考虑进行及时详尽的检查,以早期发现隐匿性恶性肿瘤。

综上所述,全身炎症反应、自主神经系统失衡、恶性肿瘤相关治疗,以及患者的基础状态等因素共同促进了恶性肿瘤患者房颤的发生和发展。

3 合并肿瘤的房颤治疗

肿瘤患者的房颤治疗与非肿瘤房颤患者相似,最终目标均为改善症状、控制心律失常、预防卒中与全身性栓塞。但由于肿瘤患者病情复杂多变,出血及血栓栓塞风险较高,此类患者的房颤治疗更应重视多学科合作,注重其远期生活质量及远期获益。

3.1 抗凝治疗

对于传统房颤患者,指南推荐应用CHA₂DS₂-VASc或CHADS₂评分系统来判断患者预期的血栓栓塞风险,但上述两种评分标准均未纳入“恶性肿瘤”这一因素,低评分的肿瘤患者可能也需要抗凝,故若直接应用于合并恶性肿瘤的房颤患者,其有效性尚有争议^[20]。而近期一篇比较CHA₂DS₂-VASc、CHADS₂和HATCH评分预测恶性肿瘤患者发生房颤风险的文章指出,HATCH评分更适用于评估肿瘤合并房颤患者的血栓栓塞风险^[21]。

恶性肿瘤患者血液中存在高浓度和(或)高活性的凝血酶原因子,这种长期的高凝状态增加了血栓形成的风险,但与此同时,由于某些化疗药以及恶性肿瘤患者本身的异常代谢,临床发现患者抗凝治疗中的出血事件增加,这使得该类人群抗凝治疗的效益与风险难以预测,因此合并恶性肿瘤房颤患者的抗凝治疗一直是难点。欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)最新发布的恶性肿瘤治疗与心血管毒性立场声明指出,CHA₂DS₂-VASc评分≥2分的患者如果血小板计数>0.5×10¹¹·L⁻¹,则考虑开始抗凝治疗。抗凝治疗药物包括维生素K拮抗剂(Vitamin K Antagonist, VKA)、非维生素K拮抗剂口服抗凝药

(Non-VitaminK Antagonist Oral Anticoagulants, NOACs)和低分子肝素(Low Molecular Weight Heparin, LMWH)。

3.1.1 VKA VKA(如华法林)对血栓栓塞的疗效明确,使用华法林可以有效减少无症状深静脉血栓形成^[22]。但该药的局限性也不可忽视:有效治疗窗窄、需要频繁的监测凝血功能及INR、与多种药物及食物之间存在相互作用等。而对于合并恶性肿瘤的房颤患者,有研究指出口服华法林1年并没有降低其主要心血管事件和严重出血事件的发生率^[23]。再者,只有12.0%的恶性肿瘤患者能够达到并维持稳定的INR,并且恶性肿瘤患者经常需要进行侵入性手术,所以华法林不是一个理想的选择^[24]。

3.1.2 NOACs NOACs包括直接凝血酶抑制剂(如达比加群)和Xa因子抑制剂(如利伐沙班)。在疗效性方面,NOACs与华法林相差无几,但在安全性方面,目前普遍认为NOACs较华法林更能有效降低出血风险^[25]。为比较NOACs与华法林治疗恶性肿瘤合并房颤的疗效性与安全性,Casula等^[24]进行了随机对照试验,结果表明与华法林相比,NOACs显著降低了恶性肿瘤人群大出血的发生率(RR0.79)。另一项研究结果也支持NOACs具有较高的安全性,其中NOACs组卒中、大出血和全因死亡的比例明显低于华法林组($P < 0.05$)^[26]。总之,NOACs的安全性优于华法林这一结论得到了大多学者的肯定^[27],而值得注意的是,也有少部分研究显示接受NOACs治疗的恶性肿瘤患者卒中和出血的发生率与华法林相差无几^[28]。但相比于华法林的众多局限性,NOACs受药物食物影响小、治疗窗广、无需实验室监测,且剂量固定、起效迅速,是抗凝用药的安全选择^[29]。但值得一提的是,NOACs是P糖蛋白(P-gp)的底物,且部分NOACs是由细胞色素P450(CYP)3A4代谢^[30],因此,影响P-gp和(或)细胞色素P450(CYP)3A4的化疗药物会影响NOACs的血药浓度,影响抗凝效果。

3.1.3 LMWH 调查发现,临床上1/3患有恶性肿瘤合并房颤的患者在预防性使用非治疗剂量的LMWH^[31]。ESC指出,LMWH可以显著降低恶性肿瘤患者血栓栓塞的远期复发率、减少有症状的深静脉血栓形成;基于个体效益-风险评估,可使用LMWH预防血栓形成。对于转移性疾病和高出血风险的恶性肿瘤患者,推荐以LMWH替代华法林进行预防性抗凝,但值得注意的是,与华法林相比,LMWH导致血小板减少和无症状深静脉血栓形成的风险更高。而单就LMWH而言,其同样存在诸多弊端:长期使用的高成本、每天皮下注射两次导致的低依从性,以及长期静脉治疗相关的并发症

等。NOACs 与 LMWH 治疗恶性肿瘤合并房颤患者的疗效性和安全性仍存在争议,但选择 NOACs 替代 LMWH 的证据越来越多。相关研究指出,与 LMWH 相比,接受 NOACs 治疗的恶性肿瘤患者静脉血栓复发率明显降低($RR 0.63$),且大出血风险没有显著增加,NOACs 有望成为恶性肿瘤患者长期抗凝治疗的替代选择^[32]。综上,目前在合并恶性肿瘤房颤患者的抗凝用药中,可酌情优先考虑 NOACs,但治疗方案应个体化;如果 NOACs 与抗肿瘤用药之间存在严重的相互作用或 NOACs 的耐受性较差时,建议使用 LMWH 或华法林。

3.2 节律与频率管理

基于此类患者抗凝管理的困难性,转复及维持窦性心律对于合并恶性肿瘤的房颤患者来说尤为重要。房颤复律方法包括药物转复、电转复及导管消融治疗;但有报道指出,合并恶性肿瘤的房颤患者药物转复效果欠佳,且可能引起新的心律失常^[33]。如Ⅲ类抗心律失常药物胺碘酮会显著延长 QT 间期,而恶性肿瘤患者又可能同时合并其他引起 QT 间期延长的因素,如抗肿瘤药物三氧化二砷及部分酪氨酸激酶抑制剂的应用等。虽然 QT 间期延长会增加危及生命的室性心律失常如尖端扭转性室性心动过速的风险,但在大多数的恶性肿瘤治疗中,这种心律失常的发生是相当罕见的;尽管有 QT 间期延长的可能,但大多数患者可以继续安全地接受这些药物^[34]。一旦患者出现异常应暂停治疗,待 QT 间期正常后以小剂量逐渐恢复,而对于有 QT 间期延长病史的患者,应采用替代疗法。决奈达隆作为胺碘酮的类似物,在保留其有效性的同时可以显著减少不良反应。近期一项回顾性队列研究比较了决奈达隆与其他抗心律失常药物的不良反应风险,结果显示,与其他抗心律失常药物使用者相比(其中 51.5% 为胺碘酮),决奈达隆使用者的不良反应风险明显降低($RR 0.87, 95\% CI 0.79 \sim 0.96$)^[35]。指南指出,对合并恶性肿瘤的房颤患者应采取个体化治疗,频率与节律的控制应以患者为中心,症状为导向,可酌情应用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶钙通道阻滞剂,不耐受者改用洋地黄替代。当恶性肿瘤患者出现房颤伴室性心动过速,血流动力学不稳定时,考虑电转复。导管消融治疗在合并恶性肿瘤的房颤患者中应用的报道尚少。近期一项评估恶性肿瘤患者房颤导管消融治疗安全性的研究表明,恶性肿瘤患者消融术后临床出血的发生率较非肿瘤患者更高($OR 3.60$)^[36],但仍需进一步的研究来证实该结论。虽然目前无明确的循证医学证据指出电转复与导管消融治疗是否适用于合并恶性肿瘤的房颤患者,但不失为一种可供考虑的治疗方案,同时在临床工作中需注意与抗肿瘤治疗相结合,根据患者的特点与致病药物

将方案个体化。

4 小结与展望

本文归纳总结了国内外现有文献中有关恶性肿瘤相关性房颤的流行病学、发病机制及治疗方面的研究资料。恶性肿瘤合并房颤患者的数量在逐年增长,然而指南对恶性肿瘤合并房颤这一特殊群体的治疗策略尚未完善,但目前的治疗管理没有理由和证据偏离现行的房颤管理指南。

对于恶性肿瘤患者,房颤可能只是抗肿瘤治疗引起的心血管并发症之一,除此之外还包括心力衰竭、冠状动脉疾病等。恶性肿瘤对这些心血管并发症治疗和预后的影响尚未完全阐明。因此,亟须组建专业的肿瘤心脏病学团队早期预防、识别和治疗恶性肿瘤幸存者晚期的心血管并发症,提高恶性肿瘤患者的生活质量和远期预后。

参考文献

- [1] Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Fung K, et al. Association of early-stage breast cancer and subsequent chemotherapy with risk of atrial fibrillation[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(9): e1911838.
- [2] Kattelus H, Kesäniemi YA, Huikuri H, et al. Cancer increases the risk of atrial fibrillation during long-term follow-up (OPERA study)[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205454.
- [3] Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(8): 474-502.
- [4] Yuan M, Zhang Z, Tse G, et al. Association of cancer and the risk of developing atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. Cardiol Res Pract, 2019, 2019: 8985273.
- [5] Saliba W, Rennert HS, Gronich N, et al. Association of atrial fibrillation and cancer: Analysis from two large population-based case-control studies[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190324.
- [6] Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(4): 389-396.
- [7] Hung YP, Hu YW, Liu CJ, et al. Risk and predictors of subsequent cancers of patients with newly-diagnosed atrial fibrillation-A nationwide population-based study[J]. Int J Cardiol, 2019, 296: 81-86.
- [8] Cuenca JA, Laserna A, Martin P, et al. Higher mortality in new-onset atrial fibrillation in cancer patients with septic shock[J]. Crit Care Med, 2020, 48: 122.
- [9] Farmakis D, Papingiotis G, Filippatos G, et al. Atrial fibrillation in cancer[J]. Cardiovasc Complic in Cancer Therapy, 2019, 5(5): 113-121.
- [10] Chu G, Versteeg HH, Verschoor AJ, et al. Atrial fibrillation and cancer-An unexplored field in cardiovascular oncology[J]. Blood Rev, 2019, 35: 59-67.
- [11] Qian S, Golubnitschaja O, Zhan X. Chronic inflamma-

- tion; key player and biomarker-set to predict and prevent cancer development and progression based on individualized patient profiles [J]. *EPMA J*, 2019, 10(4):365-381.
- [12] 胡润晖, 胡建平, 洪葵. 自主神经与心房颤动的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1):86-89.
- [13] Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation[J]. *Heart*, 2019, 105(24):1860-1867.
- [14] 刘彤, 夏云龙. 抗肿瘤治疗与心房颤动[J]. *实用心电图学杂志*, 2019, 28(6):397-401, 428.
- [15] 吕海辰, 夏云龙. 发展中的肿瘤心脏病学[J]. *中国医刊*, 2019, 54(8):816-819.
- [16] Rhea IB, Lyon AR, Fradley MG. Anticoagulation of cardiovascular conditions in the cancer patient; review of old and new therapies[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(5):45.
- [17] Akazawa H. Onco-cardiology in the field of hematology[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2019, 60(9):1372-1377.
- [18] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update; a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9):e139-e596.
- [19] Ramos J, Álvarez-Bustos A, Soriano M, et al. Ideal cardiovascular health(ICVH) in patients with a recent diagnosis of colorectal cancer (CRC) [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(5):v563.
- [20] Sanz AP, Gómez J. AF in cancer patients; a different need for anticoagulation? [J]. *Eur Cardiol*, 2019, 14(1):65-67.
- [21] Hu WS, Lin CL. Comparison of CHA2DS2-VASc, CHADS2 and HATCH scores for the prediction of new-onset atrial fibrillation in cancer patients; A nationwide cohort study of 760, 339 study participants with competing risk analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 266:205-211.
- [22] Pamela J B, Joseph H, Matthew K, et al. Warfarin use and mortality, stroke, and bleeding outcomes in a cohort of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Atr Fibrillation*, 2019, 12(1):2155.
- [23] Lee YJ, Park JK, Uhm JS, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203:372-378.
- [24] Casula M, Fortuni F, Fabris F, et al. Direct oral Xa inhibitors versus warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation; a meta-analysis [J]. *J Cardiovasc Med(Hagerstown)*, 2020, 21(8):570-576.
- [25] Acanfora D, Ciccone MM, Scicchitano P, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and high thromboembolic risk. a systematic review[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1048.
- [26] Kim K, Lee YJ, Kim TH, et al. Effect of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with newly diagnosed cancer[J]. *Korean Circ J*, 2018, 48(5):406-417.
- [27] 马长生. 2019年心房颤动治疗新进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(11):967-971.
- [28] Pardo Sanz A, Rincón LM, Guedes Ramallo P, et al. Current status of anticoagulation in patients with breast cancer and atrial fibrillation[J]. *Breast*, 2019, 46:163-169.
- [29] 王晨曦, 杨萍萍, 李忠城, 等. 在癌症和非癌症患者中非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药的相对效益分析: 随机对照试验的 Meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1):65-69.
- [30] Fitzgerald JL, Howes LG. Drug interactions of direct-acting oral anticoagulants[J]. *Drug Saf*, 2016, 39(9):841-845.
- [31] Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, et al. Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants: Under-prescription but no adverse impact on all-cause mortality[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 59:27-33.
- [32] Stepien K, Nowak K, Zalewski J, et al. Extended treatment with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparins in cancer patients following venous thromboembolism. A pilot study[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 120:106567.
- [33] Correction in the Article by Kirchhof et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Rev Esp Cardiol(Engl Ed)*, 2017, 70(11):1031.
- [34] Chandrasekhar S, Fradley MG. QT interval prolongation associated with cytotoxic and targeted cancer therapeutics[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(7):55.
- [35] Goehring EL Jr, Bohn RL, Pezzullo J, et al. Outcomes associated with dronedarone use in patients with atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 135:77-83.
- [36] Giustozzi M, Ali H, Reboldi G, et al. Safety of catheter ablation of atrial fibrillation in cancer survivors[J]. *J Interv Cardiac Electrophysiol*, 2020, DOI:10.1007/s10840-020-00745-7.

(收稿日期:2020-08-27)