

抗凝药物在肥胖患者中的应用进展^Δ

受国徽^{1*},刘声野²,陈国华²,李波霞^{3#}(1.天水市第二人民医院药剂科,甘肃 天水 741020;2.兰州大学第一医院介入医学科,兰州 730030;3.兰州大学第一医院药剂科,兰州 730030)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)24-3137-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.24.21



摘要 肥胖是静脉血栓栓塞症等血栓事件的明确危险因素。肥胖导致的药代动力学改变,为抗凝管理带来了挑战。本文系统综述了各类抗凝药物在肥胖患者中应用进展,发现低分子肝素在重度肥胖患者中需根据预防或治疗目标调整剂量,预防剂量可增至40 mg,q12 h或0.5 mg/(kg·d),治疗剂量则建议减至0.8 mg/kg,q12 h;直接口服抗凝药物对一般肥胖患者安全有效,重度肥胖患者可谨慎使用标准剂量的利伐沙班或阿哌沙班,并考虑进行治疗药物监测;肥胖合并创伤、妊娠、老年或减重手术等特殊临床情况时,应个体化制定抗凝策略,并注意监测。未来研究应聚焦特殊人群抗凝方案的优化以及肥胖合并其他栓塞性疾病的抗凝管理。

关键词 肥胖;抗凝药物;静脉血栓栓塞;心房颤动;特殊人群;剂量优化

Advances in the application of anticoagulants in obese patients

SHOU Guohui¹, LIU Shengye², CHEN Guohua², LI Boxia³ (1. Dept. of Pharmacy, Tianshui Second People's Hospital, Gansu Tianshui 741020, China; 2. Dept. of Interventional Medicine, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China)

ABSTRACT Obesity is a well-established risk factor for thrombotic events such as venous thromboembolism, and the alterations in pharmacokinetics induced by obesity pose challenges for anticoagulation management. This article systematically reviews the advances of the use of various anticoagulants in obese patients, and finds that the dosage of low-molecular-weight heparin needs to be adjusted according to preventive or therapeutic goals in severely obese patients, the preventive dose may be increased to 40 mg, q12 h or 0.5 mg/(kg·d), while the therapeutic dose is recommended to be reduced to 0.8 mg/(kg·d), q12 h. Direct oral anticoagulant drugs are safe and effective for general obese patients; in severely obese patients, standard doses of rivaroxaban or apixaban may be used, warranting cautious application and consideration for therapeutic drug monitoring. In special clinical scenarios such as obesity combined with trauma, pregnancy, advanced age, or bariatric surgery, anticoagulation strategies should be individualized, with close attention to monitoring. Future research should focus on optimizing anticoagulant regimens for special populations and addressing anticoagulation management in obese patients with other embolic diseases.

KEYWORDS obesity; anticoagulants; venous thromboembolism; atrial fibrillation; special populations; dose optimization

肥胖[体重指数(body mass index, BMI)≥30 kg/m²]与血栓性疾病风险显著相关,这一关联也体现在静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)领域。肥胖人群中VTE的发病率可达正常体重人群的2倍,而BMI>35 kg/m²者的血栓栓塞风险甚至可增至正常体重人群的6倍^[1]。随着全球肥胖患病率的持续上升,我国成人肥胖率已超过14%^[2],这使得肥胖患者的抗凝管理已成为临床关注的焦点。在肥胖人群中,抗凝药物的药代动力学(pharmacokinetics, PK)特征常发生改变,如分布容积增大、清除率降低,这可能导致常规剂量方案的疗效不足

或出血风险增加^[3]。当前关于肥胖患者抗凝治疗的循证证据主要集中于VTE防治和心房颤动(atrial fibrillation, AF)卒中预防两个领域。本文基于现有循证证据,系统综述了胃肠外抗凝药物和口服抗凝药物(oral anticoagulant drug, OAC)在肥胖患者中的剂量策略、疗效及安全性,并进一步探讨了肥胖合并特殊临床情况(如妊娠、老年、儿童、危重症、减重手术等)时的抗凝治疗要点,旨在为肥胖患者的抗凝治疗提供参考。

1 胃肠外抗凝药物在肥胖患者中的应用

1.1 低分子肝素

低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)是临床最常用的胃肠外抗凝药物,其预防剂量通常为固定剂量,治疗剂量需基于体重进行调整,但研究发现其常规的给药方案可能并不适用于肥胖患者^[3]。为此,大量学者展开了研究,且主要集中于其在肥胖患者VTE的

Δ 基金项目 国家自然科学基金地区基金项目(No.82260729)

* 第一作者 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: 549813436@qq.com

通信作者 副主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: 543880874@qq.com

预防和治疗策略的优化方面。

1.1.1 LMWH在肥胖患者VTE预防中的应用

Abildgaard等^[4]的系统评价指出,对于BMI<40 kg/m²的患者,使用常规预防剂量,如依诺肝素 40 mg, qd, 即可保证安全有效;然而,对于BMI≥40 kg/m²的患者,则需要增加剂量才能达到理想效果。关于增加剂量的具体方案,目前存在按体重调整剂量[如0.5 mg/(kg·d)]或采用固定高剂量(如40 mg, q12 h)两种主要观点。Gibson等^[5]在一项前瞻性队列研究(纳入80例BMI≥40 kg/m²的患者)中比较了上述两种方案,结果显示,在住院期间两者均能实现预期抗凝效果,且未观察到出血或血栓事件。但该研究样本量较小,仍需大规模研究以明确最佳预防方案。

1.1.2 LMWH在肥胖患者VTE治疗中的应用

Abildgaard等^[4]的系统评价建议,对于BMI<40 kg/m²的患者,可采用说明书推荐的治疗剂量(1 mg/kg, q12 h);而对于BMI≥40 kg/m²的患者,则建议减量至0.8 mg/kg, q12 h。此外,Mirza等^[6]基于大型注册数据库(RIETE登记处)的分析比较了剂量封顶策略(每日上限18 000 IU)与无限制策略在肥胖患者VTE治疗中的效果,结果显示接受剂量封顶的患者复合结局风险较低。该研究提示,肥胖患者治疗VTE时,无论采用何种基于体重的调节方案,设定一个治疗剂量上限是必要的,但具体的最佳上限值仍有待进一步研究确认。

1.1.3 LMWH在肥胖合并其他适应证患者中的应用与监测争议

除VTE外,LMWH也常短期用于AF、急性冠脉综合征等其他适应证的抗凝治疗。然而,专门探讨肥胖对这些适应证剂量影响的循证证据极为有限,导致当前临床实践在很大程度上仍需参考VTE的剂量调整策略。需要指出的是,不同适应证在病理生理与抗凝目标上存在差异,此种剂量外推的合理性及最佳方案亟待针对性的研究予以证实。

LMWH在肥胖患者中也可考虑通过监测抗Xa因子活性调整剂量,但常规监测的必要性及其临床净效益存在争议。Jaspers等^[7]的系统评价显示,抗Xa因子活性水平与出血或血栓事件之间缺乏具有统计学意义的关联。此外,肥胖患者的目标抗Xa因子活性范围目前尚未统一^[8],加之常规监测面临检测条件与医疗成本等现实问题。因此,现有证据不支持在无高危出血风险的肥胖患者中常规进行抗Xa因子活性监测,其最佳适用场景与目标范围仍需进一步研究明确。

1.2 普通肝素

作为一种传统的胃肠外抗凝药物,普通肝素(unfractionated heparin, UFH)的优势在于可通过活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)或激活全血凝血时间(activated coagulation time, ACT)进行实时监测和剂量调整,使其临床应用广泛。UFH

对肥胖患者的起始剂量需基于实际体重计算:通常给予负荷剂量(60~80 U/kg),随后以维持剂量[12~18 U/(kg·h)]输注,并根据APTT(目标范围为基线值的1.5~2.5倍)动态调整^[9];但研究也显示,使用常规给药方案后肥胖患者抗Xa因子活性超出治疗范围的比例显著高于非肥胖患者,提示肥胖患者可能需要更低的UFH剂量。为优化给药方案,有研究尝试采用调整体重法给药^[10],但其应用价值需进一步验证。

1.3 磺达肝癸钠

磺达肝癸钠是一种合成的高选择性Xa因子抑制剂,其主要适用于肝素诱导性血小板减少症或存在LMWH禁忌证的患者。鉴于其在肥胖患者体内的PK特征可能发生改变,我国专家共识建议,在治疗VTE时,对于体重超过100 kg的患者,磺达肝癸钠的每日剂量应从7.5 mg增至10 mg,以确保达到有效的抗凝强度^[11]。

1.4 直接凝血酶抑制剂

比伐卢定是一种直接凝血酶抑制剂,主要用于经皮冠状动脉介入治疗中的抗凝。其在肥胖患者中的推荐给药方案为:负荷剂量按理想体重计算(0.75 mg/kg 静脉推注),初始维持剂量则按实际体重计算[1.75 mg/(kg·h)],用药期间需监测ACT;对于BMI≥50 kg/m²的患者建议监测凝血酶时间,目标值为正常上限的1.5倍^[12]。

2 OAC在肥胖患者中的应用

OAC在肥胖患者中的应用已成为当前抗凝治疗领域研究的重点。根据作用机制,OAC可分为直接OAC(direct OAC, DOAC)和维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)。尽管VKA因其出血风险高、治疗窗窄、需要频繁监测等局限性,在多数临床情况下已被DOAC取代,但在肥胖患者中,其仍有重要的应用价值。现有指南推荐一般肥胖患者(30 kg/m²≤BMI<40 kg/m²)可自由选择DOAC或VKA,但对于重度肥胖患者(BMI≥40 kg/m²或体重>120 kg),部分指南更倾向于推荐VKA^[13]。然而,随着研究证据的积累,DOAC在重度肥胖患者中的应用价值正被重新评估。

2.1 DOAC在重度肥胖合并AF患者中的应用

AF作为肥胖患者常见的心血管并发症,其卒中预防策略的制定尤为重要。近年来,多项研究对DOAC在重度肥胖合并AF患者中的应用进行了系统评估。对ARISTOTLE试验(阿哌沙班)和ENGAGE AF-TIMI 48试验(艾多沙班)的联合分析显示,在重度肥胖患者中,DOAC在预防卒中/全身性栓塞方面的疗效不劣于VKA,且大出血风险相似^[14]。然而需要指出的是,上述关键性随机对照试验(randomized control trial, RCT)中重度肥胖患者的代表性可能不足,两项试验中的重度肥胖患者分别仅占2.4%、6.1%,限制了其结论的外推性。为弥补RCT的局限性,多项大规模真实世界研究提供了重要补充证据。例如,Elad等^[15]开展的回顾性队列研究(纳入5 183例使用DOAC治疗的肥胖合并AF患者)发

现,不同BMI分层(≤ 30 、 $30\sim 40$ 、 $\geq 40\text{ kg/m}^2$)患者的缺血事件和大出血事件发生率无显著差异,提示DOAC在不同程度肥胖患者中具有稳定的治疗效果。这一发现在Peterson等^[16]基于医保数据的分析中得到进一步验证——该研究通过倾向评分匹配,纳入3 563例患者,证实利伐沙班与VKA在重度肥胖合并AF患者中的疗效和安全性相当,且利伐沙班更具经济性。然而,Patel等^[17]的Meta分析观察到一个值得关注的问题:尽管DOAC总体上能将卒中/栓塞风险降低约20%,但随着BMI的升高,该优势呈现减弱态势,其潜在机制仍有待阐明。

2.2 DOAC在重度肥胖合并VTE患者中的应用

2.2.1 在VTE预防中的应用

目前直接支持DOAC用于重度肥胖患者VTE预防的证据十分有限。现有资料大多来源于对一般肥胖患者的研究。例如,一项基于利伐沙班的回顾性研究^[18]以及针对阿哌沙班与达比加群的系统评价^[19]均显示,肥胖与非肥胖患者在使用DOAC预防VTE时,其有效性与安全性无显著差异。但这些研究均未专门聚焦或充分纳入重度肥胖个体,因此其结论在重度肥胖群体中的应用价值尚不明确,有待进一步研究证实。

2.2.2 在VTE治疗中的应用

在VTE治疗方面,Coons等^[19]的回顾性队列研究显示,在重度肥胖亚组中,DOAC与VKA的疗效和安全性相当。更大规模的回顾性多中心队列研究($n=5\,626$)进一步证实,在重度肥胖患者中,DOAC不仅保持与VKA相当的疗效,还能显著降低大出血风险^[20]。武媛杰等^[21]的Meta分析结果表明,与VKA相比,DOAC能显著降低VTE复发风险和大出血风险。然而,该结论的可靠性受到一些复杂因素的限制,例如,未能充分控制非甾体抗炎药的使用以及存在肾功能评估偏倚。

2.3 DOAC在重度肥胖患者中应用的争议与考量

在重度肥胖患者中,DOAC的临床应用尚存诸多争议,核心争议集中于是否需进一步依据BMI进行分层以指导药物选择,以及在不同适应证(如AF或VTE)中如何选择DOAC。究其根源,此类争议主要源于该人群相关研究数据的匮乏,在更高BMI范围(如 $\geq 50\text{ kg/m}^2$)内的证据尤为欠缺;且VTE防治与AF卒中预防在病理生理机制与治疗目标方面存在差异,抗凝强度需求也不同(如VTE急性期常需更强的抗凝治疗);此外,不同DOAC因其PK特征存在差异,且用于不同适应证的作用机制也不同,故临床疗效各异,这都增加了临床决策的复杂性。

2.3.1 BMI分层标准与DOAC适用性争议

Abildgaard等^[4]的系统评价支持在 $\text{BMI}\geq 40\text{ kg/m}^2$ 患者中使用标准剂量利伐沙班和阿哌沙班,认为现有证据表明其疗效和安全性不劣于VKA。Wang等^[22]的系统性回顾分析则持保守观点,建议在 $\text{BMI}\,40\sim 49\text{ kg/m}^2$ 患者中使用标准剂量艾多沙班或阿哌沙班。这种差异可能与纳入研究的证据来源不同有关。另外,DOAC在

$\text{BMI}\geq 50\text{ kg/m}^2$ 的肥胖患者中的应用推荐也存在争议。Wang等^[22]认为,DOAC在 $\text{BMI}\geq 50\text{ kg/m}^2$ 的肥胖患者中的应用数据有限,建议谨慎使用或监测血药浓度;但O' Kane等^[23]的回顾性队列研究($n=595$)显示,标准剂量的利伐沙班和阿哌沙班在 $\text{BMI}\geq 50\text{ kg/m}^2$ 的肥胖患者与正常体重患者中,安全性和有效性均无显著差异。需要指出的是,虽然O' Kane的研究样本量较大,但其回顾性设计可能存在选择偏倚。因此,针对该类特殊人群尚需开展更多前瞻性研究以明确最佳抗凝策略。

2.3.2 不同DOAC在重度肥胖患者中的差异化表现

Zhao等^[24]的PK/药效学(pharmacodynamics, PD)分析揭示了不同DOAC在重度肥胖患者中的表现差异:利伐沙班和阿哌沙班在VTE和AF患者中均表现良好;艾多沙班适用于AF,但缺乏VTE数据;而达比加群则因消化道出血风险较高,可能不适用于AF患者。这些差异主要源于各药物独特的PK特征。例如,达比加群因其水溶性及高肾脏清除比例,更易受肥胖所致肾小球高滤过的影响,导致出血风险增加^[25];艾多沙班在VTE患者中证据不足则限制了其应用。

总之,对于重度肥胖合并AF或VTE的患者,现有证据更支持使用标准剂量的利伐沙班和阿哌沙班;达比加群和艾多沙班的证据则相对有限,仍需更多高质量研究予以明确。

3 抗凝药物在肥胖合并特殊临床情况中的应用

肥胖本身可增加血栓形成风险,而当合并特殊临床情况(如创伤、妊娠、老年、儿童、减重手术等)时可能面临更大的挑战。这些挑战主要体现在:(1)血栓与出血风险的精细平衡难度加剧;(2)针对特定人群(如孕妇、老年、儿童)的循证证据相对匮乏;(3)特殊临床情况下的PK/PD变异性更为显著。

3.1 抗凝药物在肥胖合并创伤的重症患者VTE预防中的应用

创伤会触发组织因子释放,该效应与肥胖相关的高凝状态叠加,可使VTE风险提升3~5倍。与此同时,创伤本身亦常伴随活动性出血风险(发生率达27%),因此,VTE的预防需特别注意平衡血栓与出血风险^[26]。临床实践中预防药物一般选择LMWH。根据2021年《美国创伤危重症学会专家共识:创伤重症医学病房患者VTE预防》^[26]的建议,应依据体重分层选择预防剂量,并区分普通创伤重症患者和妊娠创伤重症患者。对于普通创伤重症患者的预防剂量,推荐 $50\sim 60\text{ kg}$ 的患者使用依诺肝素 30 mg, qd ; $61\sim 99\text{ kg}$ 的患者使用 40 mg, qd ; $\geq 100\text{ kg}$ 的患者使用 50 mg, qd 。对于妊娠创伤重症患者,建议以 90 kg 为界: $\leq 90\text{ kg}$ 的患者使用依诺肝素 30 mg, bid ; $> 90\text{ kg}$ 的患者则给予 40 mg, bid 。

3.2 抗凝药物在肥胖合并妊娠患者中的应用

妊娠本身会诱发生理性高凝状态,而肥胖会进一步增加孕妇VTE发生率和相关死亡率。对于肥胖孕妇的

VTE 预防和治疗, 目前认为 LMWH 较为安全, 其他抗凝药物因证据有限, 不推荐常规使用。Malinowski 等^[27]建议肥胖孕妇根据体重使用 LMWH (依诺肝素或达肝素), 具体预防和治疗方案见表 1。目前研究多支持上述观点, 关于治疗剂量是否需要调整尚无针对性研究。

表 1 抗凝药物在肥胖孕妇 VTE 防治中的应用推荐				
预防/治疗	体重/kg	依诺肝素	达肝素	那屈肝素
预防	50~90	40 mg/d	5 000 IU/d	2 850 IU/d(≤70 kg); 3 800 IU/d(>70~90 kg)
	91~130	60 mg/d	7 500 IU/d	38 IU/(kg·d)
	131~170	80 mg/d	10 000 IU/d	38 IU/(kg·d)
	>170	0.6 mg/kg	75 IU/(kg·d)	38 IU/(kg·d)
治疗		1 mg/kg, bid 或 1.5 mg/kg, qd	200 IU/(kg·d) 或 100 IU/kg, bid	86 IU/kg, bid

若肥胖合并妊娠患者同时并发 AF, 其抗凝管理将更为复杂。目前较为稳妥的方案是: 在抗 X a 因子活性监测下使用 LMWH, 或在 APTT 监测下使用 UFH; 对于孕中期患者, 在充分权衡利弊后, 可考虑在国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 监测下使用 VKA^[28]。

3.3 抗凝药物在老年肥胖患者中的应用

年龄增长与肥胖不仅是 VTE 的独立危险因素, 还会协同促进 AF 的发生发展。此外, 老年患者普遍存在的共病状态与多重用药问题, 会进一步导致其抗凝治疗过程中血栓与出血风险并存, 致使治疗决策更为复杂^[29]。

3.3.1 抗凝药物在老年肥胖患者 VTE 防治中的应用

在老年肥胖患者 VTE 预防方面, LMWH 是主要选择药物。尽管非老年肥胖患者常以 BMI 40 kg/m² 为界调整剂量, 但此策略对老年患者的适用性有待验证。一项纳入了 91 例老年肥胖患者 [平均年龄 (70.4 ± 10.7) 岁] 的 RCT 表明, 与依诺肝素 40 mg/d 剂量组相比, 60 mg/d 剂量组的抗 X a 因子活性达标率显著升高 (69% vs. 31%, *P* = 0.007), 但两组均未见 VTE 发生^[30]。这表明, 适当增加剂量可改善生物标志物水平, 但其临床净获益仍需更多高质量研究证实。

在老年肥胖患者 VTE 治疗方面, DOAC 与 LMWH 是首选药物, 选择原则与一般肥胖患者相同。对于不宜使用上述药物者, 可选用 UFH (应监测 APTT/ACT) 或 VKA (应监测 INR)。

3.3.2 抗凝药物在老年肥胖合并 AF 患者中的应用

对于老年肥胖合并 AF 的患者, 其卒中预防通常首选 DOAC, 具体药物类别的选择原则与一般肥胖患者一致。剂量确定需综合年龄、肾功能等个体因素, 并全面评估血栓栓塞与出血风险, 同时审慎考量合并用药情况及跌倒风险^[29]。针对高龄 (≥80 岁) 且无法接受标准推荐剂量的患者, ELDERCARE-AF 试验显示, 与安慰剂相比, 超低剂量艾多沙班 (15 mg/d) 可显著降低卒中或体循环栓塞风险, 且未显著增加大出血发生率^[31]。该剂量仅为推荐低剂量 (30 mg) 的 50%, 为此类特殊人群提供了新的治疗选择。若患者因禁忌证无法使用 DOAC 时, 可

考虑在监测 INR 的情况下使用 VKA^[29]。

3.4 抗凝药物在肥胖儿童中的应用

儿童 VTE 总体发病率较低, 但肥胖使其发生风险增至正常体重儿童的 2.1 倍^[32]。在 VTE 预防方面, 高危肥胖儿童可采用基于体重与月龄调整的 LMWH^[33], 推荐预防剂量见表 2。在 VTE 治疗方面, VKA (应监测 INR) 与 LMWH 仍是肥胖儿童的基础方案, 其中 LMWH 主要推荐依诺肝素, 但其在肥胖儿童中的最佳剂量尚待确认。有研究显示, 其预防剂量需增加 27.3%, 而治疗剂量则需减少 12.9%~37.3%^[34]。

表 2 LMWH 在儿童中的预防剂量推荐			
药物	体重/月龄	剂量	频次
依诺肝素	<5 kg 或 <2 月龄	0.75 mg/kg	q12 h
	5~45 kg 或 >2 月龄	0.5 mg/kg	q12 h
	>45 kg	40 mg	qd
亭扎肝素	>1 月龄	50 IU/kg	qd

DOAC 在儿童中的应用研究显示出良好前景。达比加群 (DIVERSITY 试验) 与利伐沙班 (EINSTEIN-Jr 试验) 均被证实其疗效与安全性不劣于标准抗凝药物, 其基于年龄与体重的给药模型理论上适用于肥胖儿童^[35-36]。此外, PREVAPIX-ALL 试验亚组分析显示, 阿哌沙班 (2.5 mg, bid) 可显著降低肥胖白血病儿童的 VTE 风险 (VTE 发生率 2.4% vs. 25%, *P* = 0.007) 且未增加出血风险^[37], 提示低剂量阿哌沙班可能成为这类肥胖儿童 VTE 预防的新选择。然而, 其是否适用于其他类型的肥胖儿童及内在作用机制仍需进一步研究。

儿童 AF 极为罕见, 多与先天性心脏病术后等基础疾病相关^[38]。目前针对该人群的抗凝治疗证据较为匮乏, 临床主要选择 VKA 与 LMWH, 而 DOAC 尚需更多证据支持。因此, 建议其治疗方案应由多学科团队共同制定。

3.5 抗凝药物在接受减重手术的肥胖患者 VTE 防治中的应用

减重手术可有效治疗病态肥胖, 但术后消化道结构改变会影响口服药物的吸收与生物利用度, 从而增加抗凝治疗的复杂性。国际血栓与止血学会指南建议: 减重术后早期应启动胃肠外抗凝药物 (如 LMWH、磺达肝癸钠) 进行 VTE 预防, 4 周后可考虑过渡至 VKA 或 DOAC; 急性 VTE 患者初始治疗应首选胃肠外抗凝药物, 后续可在血药浓度监测下换用 DOAC^[39]。近年来多项研究评估了 DOAC 在该人群中的表现: 在 VTE 预防方面, Surve 等^[40] 和 Kröll 等^[41] 的研究分别显示, 阿哌沙班 (2.5 mg, bid) 与利伐沙班 (10 mg, qd) 在减重术后早期 VTE 预防中具有良好的安全性。然而, 常规治疗剂量的 DOAC 可能存在暴露不足的风险: Leven 等^[42] 研究发现, 减重术后肥胖患者使用全剂量利伐沙班 (20 mg, qd) 时, 其药-时曲线下面积较非手术患者降低约 15%, 提示其疗效存在不确定性。为优化治疗, Leong 等^[43] 建议在启动 DOAC 后 3~5 d 监测血药峰浓度, 若结果处于预期范围内, 可于术后 4~6 个月再次监测; 若连续 2 次监测提示暴露量

偏低,则应考虑换用VKA。总体而言,DOAC用于减重术后VTE治疗的最佳策略仍需进一步研究。

4 结语

肥胖能显著增加血栓风险,由于肥胖患者独特的PK特征,抗凝治疗需进行个体化调整。在胃肠外抗凝药物中,LMWH用于重度肥胖患者时需调整剂量:预防剂量可增至40 mg,q12 h或0.5 mg/(kg·d),治疗剂量则建议减至0.8 mg/kg,q12 h;磺达肝癸钠在体重>100 kg的患者中建议增至10 mg/d。在OAC中,DOAC用于一般肥胖患者时疗效与安全性良好,重度肥胖患者可谨慎使用标准剂量的利伐沙班或阿哌沙班(如BMI≥50 kg/m²者建议进行治疗药物监测),而VKA仍是重度肥胖或存在DOAC禁忌患者的重要选择。特殊人群的管理需特别注意:减重术后患者初始4周推荐使用胃肠外抗凝药物,若过渡至DOAC需监测血药浓度;肥胖合并妊娠及创伤重症等患者应使用根据体重调整剂量的LMWH;肥胖儿童除可选择LMWH和VKA外,也可考虑使用DOAC。

未来研究应重点关注以下方面: BMI≥50 kg/m²的肥胖患者使用DOAC的PK/PD特征、特殊人群的最佳抗凝策略,以及DOAC在肥胖儿童中的扩展应用。此外,现有研究对肥胖患者在其他栓塞性疾病(如动脉血栓)中的抗凝管理关注不足,这也值得未来学者重点探索。

参考文献

[1] GARCÍA-DÍAZ H C, SÁNCHEZ-SANCHO P, LALUEZA-BROTO P, et al. Drug dosing in obese critically ill patients, a literature review[J]. *Farmacia Hosp*, 2025, 49(3): T169-T178.

[2] WANG L M, ZHOU B, ZHAO Z P, et al. Body-mass index and obesity in urban and rural China: findings from consecutive nationally representative surveys during 2004-18[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 53-63.

[3] 陆芹芹,蒙延海,黄兰芳,等. 肥胖患者体外膜肺氧合支持研究进展[J]. *中国急救医学*, 2024, 44(11): 981-984.

[4] ABILDGAARD A, MADSEN S A, HVAS A M. Dosage of anticoagulants in obesity: recommendations based on a systematic review[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(8): 932-969.

[5] GIBSON C M, HALL C, DAVIS S, et al. Comparison of two escalated enoxaparin dosing regimens for venous thromboembolism prophylaxis in obese hospitalized patients[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 52(2): 577-583.

[6] MIRZA R, NIEUWLAAT R, LÓPEZ-NÚÑEZ J J, et al. Comparing low-molecular-weight heparin dosing for treatment of venous thromboembolism in patients with obesity (RIETE registry)[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(11): 2460-2467.

[7] JASPERS T C C, REMMELZWAAL P C, WEERSINK E P S, et al. A systematic review on anti-Xa monitoring in the therapeutic use of low-molecular-weight heparins[J]. *J Thromb Haemost*, 2025, 23(10): 3033-3055.

[8] 刘星,莫非. 抗Xa活性监测低分子肝素抗凝疗效的应用

及研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(18): 2276-2280.

[9] FLANAGAN T, SHARMA M, CAO U T, et al. Evaluation of unfractionated heparin dosing using an antifactor-Xa: based protocol in non-obese vs. obese patients for acute venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2025, 58(4): 556-565.

[10] ALESSA M, GRAMISH J, ALMODAIMEGH H, et al. Utilization of adjusted body weight for dosing unfractionated heparin in obese patients with venous thromboembolism: a retrospective matched cohort study[J]. *Trop J Pharm Res*, 2021, 20(1): 191-195.

[11] 中华医学会临床药学分会《磺达肝癸钠药学实践专家共识》编写工作组. 磺达肝癸钠药学实践专家共识[J]. *医药导报*, 2022, 41(11): 1571-1581.

[12] MANCHIKANTI L, SANAPATI M R, NAMPIAPARAMPIL D, et al. Perioperative management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients undergoing interventional techniques: 2024 updated guidelines from the American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP)[J]. *Pain Physician*, 2024, 27(Suppl. 6): S1-S94.

[13] STEFFEL J, VERHAMME P, POTPARA T S, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary[J]. *Europace*, 2018, 20(8): 1231-1242.

[14] ZHOU Y, MA J Y, ZHU W G. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation across BMI categories: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(1): 51-60.

[15] ELAD B, MAMAN N, AYALON S, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation patients with extreme obesity[J]. *Am J Cardiol*, 2023, 202: 223-228.

[16] PETERSON E D, ASHTON V, CHEN Y W, et al. Comparative effectiveness, safety, and costs of rivaroxaban and warfarin among morbidly obese patients with atrial fibrillation[J]. *Am Heart J*, 2019, 212: 113-119.

[17] PATEL S M, BRAUNWALD E, STEFFEL J, et al. Efficacy and safety of non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin across the spectrum of body mass index and body weight: an individual patient data meta-analysis of 4 randomized clinical trials of patients with atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2024, 149(12): 932-943.

[18] KRAUSS E S, CRONIN M, DENGLER N, et al. The effect of BMI and gender on bleeding events when rivaroxaban is administered for thromboprophylaxis following total hip and total knee arthroplasty[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(2): 180-186.

- [19] COONS J C, ALBERT L, BEJJANI A, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in obese patients with acute venous thromboembolism[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(3): 204-210.
- [20] MARTIN K A, LANCKI N, LI C, et al. DOAC compared with warfarin for VTE in patients with obesity: a retrospective cohort study conducted through the VENUS network[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2023, 55(4): 685-690.
- [21] 武媛杰, 王园园, 王雪霞, 等. 新型口服抗凝药治疗病态肥胖或高体重静脉血栓栓塞患者的有效性及安全性 Meta 分析[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(2): 195-201.
- [22] WANG S Y, GIUGLIANO R P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant for atrial fibrillation in obese patients[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 127: 176-183.
- [23] O' KANE C P, AVALON J C O, LACOSTE J L, et al. Apixaban and rivaroxaban use for atrial fibrillation in patients with obesity and BMI ≥ 50 kg/m²[J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(2): 112-118.
- [24] ZHAO Y, GUO M X, LI D D, et al. Pharmacokinetics and dosing regimens of direct oral anticoagulants in morbidly obese patients: an updated literature review[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2023, 29: 10760296231153638.
- [25] KHALIFE R, BURNETT A E, TRITSCHLER T, et al. Practical prescribing: direct oral anticoagulants[J]. *BMJ*, 2024, 386: e079520.
- [26] RAPPOLD J F, SHEPPARD F R, CARMICHAEL S P, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the trauma intensive care unit: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee clinical consensus document[J]. *Trauma Surg Acute Care Open*, 2021, 6(1): e000643.
- [27] MALINOWSKI A K, BOMBA-OPON D, PARRISH J, et al. Venous thromboembolism in obese pregnant women: approach to diagnosis and management[J]. *Ginekol Pol*, 2017, 88(8): 453-459.
- [28] LUCÀ F, OLIVA F, ABRIGNANI M G, et al. The challenge of managing atrial fibrillation during pregnancy[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2023, 24(10): 279.
- [29] 中华医学会老年医学分会心血管学组, 中国老年保健医学研究会老年心血管病分会, 王玉堂, 等. 老年心房颤动诊治中国专家共识: 2024[J]. *中华心律失常学杂志*, 2024, 28(2): 103-124.
- [30] MIRANDA S, LE CAM-DUCHEZ V, BENICHO J, et al. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: a comparative study of two regimens of enoxaparin: the ITOHENOX study[J]. *Thromb Res*, 2017, 155: 1-5.
- [31] AKASHI S, OGURI M, IKENO E, et al. Outcomes and safety of very-low-dose edoxaban in frail patients with atrial fibrillation in the ELDERCARE-AF randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(8): e2228500.
- [32] STOKES S, BREHENY P, RADULESCU A, et al. Impact of obesity on the risk of venous thromboembolism in an inpatient pediatric population[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 31(5): 475-480.
- [33] MORGAN J, CHECKETTS M, ARANA A, et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APAGBI) [J]. *Pediatr Anesth*, 2018, 28(5): 382-391.
- [34] GARNER M P, ONUOHA C P, FENN N E 3rd. Low-molecular-weight heparin and fondaparinux use in pediatric patients with obesity[J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(5): 666-676.
- [35] BRANDÃO L R, TARTAKOVSKY I, ALBISETTI M, et al. Dabigatran in the treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in children with thrombophilia[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(22): 5908-5923.
- [36] MALE C, LENSING A W A, PALUMBO J S, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(1): e18-e27.
- [37] RODRIGUEZ V, O'BRIEN S H, ORGEL E, et al. Safety and efficacy of apixaban thrombosis prevention in pediatric patients with obesity and acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood Adv*, 2025, 9(18): 4738-4747.
- [38] TAYLOR L E, PFLAUMER A. Review of atrial fibrillation for the general paediatrician[J]. *J Paediatr Child Health*, 2021, 57(10): 1564-1571.
- [39] MARTIN K A, BEYER-WESTENDORF J, DAVIDSON B L, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(8): 1874-1882.
- [40] SURVE A, POTTS J, COTTAM D, et al. The safety and efficacy of apixaban (Eliquis) in 5 017 post-bariatric patients with 95.3% follow-up: a multicenter study[J]. *Obes Surg*, 2022, 32(7): 6051.
- [41] KRÖLL D, NETT P C, ROMMERS N, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban for postoperative thromboprophylaxis in patients after bariatric surgery[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(5): e2315241.
- [42] LEVEN C, DELAVENNE X, ROCHE C, et al. Full-dose rivaroxaban in patients with a history of bariatric surgery: bridging the knowledge gap through a phase 1 study[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(10): 2844-2854.
- [43] LEONG R, CHU D K, CROWTHER M A, et al. Direct oral anticoagulants after bariatric surgery: what is the evidence[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(9): 1988-2000.

(收稿日期: 2025-07-24 修回日期: 2025-10-20)

(编辑: 邹丽娟)