·综 述·

一种综合评价有效性和安全性的间接比较方法：净效应的需治疗人数

王若婷[1#]，黎剑锋[2#]，张静怡[1]，黎国威[1*]
（1. 广东省第二人民医院临床流行病与方法学中心，广东广州 510317；2. 广东医科大学公共卫生学院，广东东莞 523808）

摘要：直接比较的随机对照试验目前是公认的用于评估不同干预措施之间疗效对比的金标准。在由于伦理和经济等方面原因致使直接比较的随机对照试验无法实施的情况下，可以利用已发表的临床研究证据与现有的数据对不同的干预措施疗效进行间接比较。然而，目前常用的间接比较方法均是将干预措施的有效性和安全性分开考虑，容易出现因干预的有效性与安全性不一致而导致的决策困难。该文所介绍的净效应的需治疗人数是一种综合考虑干预治疗措施的有效性和安全性的新型间接比较方法，该方法可为卫生专业人员、研究人员和资源管理者在临床实践中的科学决策提供重要的参考及证据支持。

关键词：净效应的需治疗人数；间接比较；随机对照试验；临床研究设计
中图分类号：R91；R4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2022)10-1277-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.10.008

An indirect comparison method combining benefit and harm effects: the number needed to treat for net effect

WANG Ruoting[1#], LI Jianfeng[2#], ZHANG Jingyi[1], LI Guowei[1*]
(*1. Center of Clinical Epidemiology and Methodology, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, Guangdong Province, China; 2. School of Public Health, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, Guangdong Province, China*)

Abstract: Randomized controlled trials (RCT) of direct comparisons are the gold standard for assessing comparative treatment effects between different interventions. When it is not feasible to conduct a direct comparative RCT due to ethical and economic reasons, the published clinical research evidence and available data can be used to indirectly compare different interventions. However, the commonly used indirect comparison methods deal with the effectiveness and safety the efficacy of different interventions separately, potentially leading to difficulty in decision-making caused by the inconsistency between the effectivencess and safety. The number needed to treat for net effect (NNTnet), as a novel indirect comparison method can synthetically assess the comparative treatment effects of different interventions by combining their efficacy and safety simultaneously. The NNTnet can provide important referance and evidence support for health professionals, researchers and resource managers to make scientific decisions in clinical practice.

Key words: the number needed to treat for net effect; indirect comparison; randomized controlled trial

直接比较（direct comparison）的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）是目前公认用于评估不同干预措施之间疗效对比的金标准。然而，由于伦理和经济等现实原因，往往导致直接比较的 RCT 无法实施。在缺乏头对头直接比较的临床证据的情况下，可以利用已发表的临床研究证据和现有数据，对不同干预措施的疗效开展间接比较（indirect comparison）[1-3]。

1 间接比较概述

若需比较两种干预措施 A *vs* B 的疗效，但两者直接比较的 RCT 证据缺失、证据较少或证据强度不

#对本文贡献等同
收稿日期：2022-07-01
作者简介：王若婷，硕士，研究方向：慢性疾病、临床研究方法。
黎剑锋，研究方向：卫生统计学。
通信作者：黎国威，博士，研究方向：心脑血管及内分泌疾病、临床研究方法等。

高，同时两者都有一个共同的对照C（即存在A *vs* C与B *vs* C的RCT）存在时，即可通过C，利用间接比较的方法来探索A *vs* B的疗效差异。

1.1 间接比较的基本假设

间接比较方法有三个水平的基本前提假设，即同质性、相似性和一致性假设（图1）[4]。这些假设的满足对确保结果的有效性和可靠性至关重要，违背任何一个假设都会导致最终结果偏倚，从而影响结果的解读[5]。

1.1.1 同质性假设

同质性指的是每一组试验（A *vs* C或B *vs* C）可用的RCT数量≥2时，每一组试验所纳入的各个研究之间不存在异质性。如图1a所示，A *vs* C试验组中的n个RCT间需满足同质性假设，B *vs* C试验组中的m个RCT间也需满足同质性假设。异质性来源包括临床异质性、方法学异质性和统计学异质性。和传统的meta分析一样，需要进行异质性的探索，一般用Q统计量或I^2统计量进行检验。若检验结果无统计学差异，可认为满足同质性假设，采用固定效应模型对效应量进行合并；否则需要对异质性的来源进行探讨，当无法解释统计学异质性时，可采用随机效应模型对效应量进行合并[6]。

1.1.2 相似性假设

相似性指的是A *vs* C和B *vs* C的两组试验中所纳入的RCT是否具有相似性和可比性。如图1b所示，A *vs* C和B *vs* C两组试验中的（n + m）RCT间需满足相似性假设。间接比较的相似性假设一般从临床相似性和方法学相似性两个方面考虑。临床相似性指两组试验中研究对象特征、干预措施、对照、结局选择与测量、干预与随访时间以及试验设计类型等的相似性。方法学相似性指两组试验的质量相似性。研究表明，若两个试验集足够相似，间接比较可以平衡两个试验集的偏倚，且相比直接比较偏倚更小[7]。目前尚无公认的统计学方法检验相似性假设，往往通过比较试验特征对该假设进行主观判断。另外，可以通过敏感性分析、亚组分析或meta回归来识别和调整可能影响研究效应的特征[8-9]。

1.1.3 一致性假设

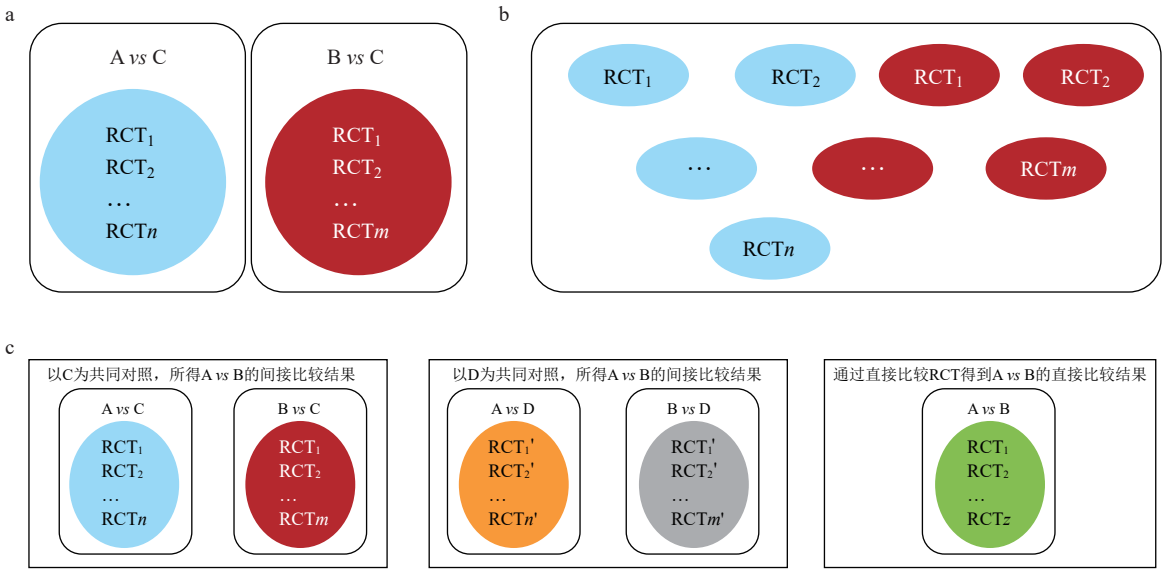
一致性指的是当存在间接比较（A *vs* C和B *vs* C）与直接比较证据（A *vs* B）时，间接比较的结果与直接比较的结果是否保持一致、或者多个间接比较结果（如A *vs* C和B *vs* C得到的A *vs* B以及A *vs* D和B *vs* D得到的A *vs* B）之间是否保持一致。在图1c中，通过共同的对照组C或D得到A *vs* B的间接比较结果与通过直接比较RCT得到A *vs* B的直接比较结果之间应保持一致。目前主要通过Bucher法[10]或Lumley法[11]进行一致性检验。如果各比较结果之间差异小，则认为满足一致性假设，可以对结果进行合并；否则提示直接比较或间接比较证据存在方法学缺陷，需探讨可能的原因并考虑是否能对证据进行合并。

1.2 间接比较的具体方法

表1列举了几种间接比较方法。这些方法均是将干预措施的有效性和安全性分开考虑。若不同干预之间的疗效具有明确的优劣，但其伴随的安全性问题也十分突出，这样导致不同干预之间的有效性与安全性不一致，容易出现决策困难的窘境。因此，可以通过探索同时综合考虑干预之间的有效性和安全性，协助解决有效性与安全性不一致时的决策困境。

2 净效应的需治疗人数（the number needed to treat for net effect，NNTnet）

1988年所提出的需治疗人数（the number needed to treat，NNT）概念已在理解RCT的治疗结果上得到广泛应用[18]。NNT可分为获益NNT（NNT for benefit，NNTB）或危害NNT（NNT for harm，NNTH），即每增加1例获益或受害的患者所需治疗的患者数；NNTB与NNTH的计算为绝对危险度降低（absolute risk reduction，ARR）或绝对危险度增加（absolute risk increase，ARI）的倒数。在大多数情况下，干预措施在改善患者预后的同时还会导致不良反应的发生。因此就单独的NNT（NNTB或NNTH）而言，其在临床实践中的可接受性和适用性可能会



a：同质性假设；b：相似性假设；c：一致性假设

a: homogeneity assumption; b: similarity assumption; c: consistency assumption

图 1　三个基本前提假设

Figure 1　Three basic assumptions

表 1　几种间接比较方法

Table 1　Several indirect comparison methods

间接比较方法	描述	优点	缺点
未调整的间接比较	直接从 RCT 中提取两组的数据进行比较	简单	破坏随机性，产生较大偏倚，从而高估或低估不同干预的疗效对比
Bucher 法[10]	对干预因素之间的效应关系进行估计	简单易懂、易操作	当相似性假设没法满足，或者直接和间接证据同在的情况下，不能使用该方法
网状 meta 分析[5]	将传统的直接比较和间接比较结果同时合并起来的 meta 分析[12]	可充分利用证据，可以结合 meta 回归、广义线性模型和贝叶斯方法，并探索试验修正效果	分析和解释较为复杂，直接比较和间接比较的不一致会影响结果的可靠性[5]
匹配调整间接比较	通过对不同研究人群的纳排标准和基线特征进行校准，使得不同人群具有可比性，需获得研究干预的全部个体病例数据（individual patient data，IPD）和对照干预的汇总性数据（aggregated data，AgD）[13-15]	有效降低混杂因素和效应修正因子对研究结局比较的影响	结论仅适用于 AgD 的对应人群；匹配会减少纳入分析的人数，导致研究结果外推受限[16-17]

受限。相比之下，从有益效果（即干预措施的有效性）中减去有害影响（干预措施导致的不良反应）的净效益或净获益（net benefit）方法，有助于理解干预措施的综合疗效[19]。而将 NNT 与净获益结合的 NNTnet，即在综合利弊结果（有效性和安全性）上每获得一个额外的净效应所需治疗的患者数，是一种新型的基于 NNT 概念且同时结合有效性和安全性的间接比较方法[20]。

2.1　NNTnet 的计算

首先事件发生率（event rate，ER）可以分为对照组事件发生率（control event rate，CER）和干预组事件发生率（experimental event rate，EER）。这里事件包括两种，一种是干预治疗措施所治疗或预防的疾病事件，另一种是干预措施导致的不良反应事件。对于干预治疗措施所治疗或预防的疾病事件，若 CER ＞ EER，则相对于对照组，干预组的疾病

事件发生的绝对危险度降低，即：ARR = CER − EER（公式①）。对于干预措施导致的不良反应事件若 EER > CER，则相对于对照组，干预组的不良反应事件发生的绝对危险度增加，即：ARI = EER − CER（公式②）。净效应的绝对危险度降低（absolute risk reduction for net effect，ARRnet）可以定义为：ARR 和 ARI 的绝对差值，即：ARRnet = ARR − ARI（公式③）。将 NNTnet 计算为 ARRnet 的倒数，即：NNTnet = 1/ARRnet = 1/（ARR − ARI）= 1/（1/NNTB − 1/NNTH）（公式④）。

2.2 NNTnet 的临床解释

NNTnet 的临床解释与 NNT 相似，即相对于对照，平均需要多少患者接受特定干预治疗措施才能在综合利弊结果（有效性和安全性）上获得一个额外的净效应。NNTnet 也可以解释为在干预措施中获得有益效果的患者人数比受到有害影响的患者人数每多出一名时所需要治疗患者的平均数量；或者更极端而言，假如干预并不会出现安全性问题，那么 NNTnet 的解释可简化为每得到一例获益的时候，所需要治疗的患者数量。与 NNTH 相类似，NNTnet 可能出现负值的情况，负 NNTnet 适用于因治疗所产生的不良事件或不良反应的患者人数多于从干预措施中获得有益效果的患者人数。

NNTnet 同时综合考虑了干预的有效性与安全性，因此可用于不同干预措施之间的间接比较：即在缺乏直接比较 RCT 证据的情况下，通过计算各个干预的 NNTnet，评价不同干预之间的疗效差异。

2.3 基线风险、相对治疗效果、多种结果和结果权重

一般来说，患者的基线风险在真实世界中很难从已发表的试验中获得，可以使用临床判断或经过验证的预测模型来估计相对于 RCT 患者的个体基线风险。另外，如果相对治疗效果（RR = EER/CER）指标可用，可以通过“基线风险 ×（1 − RR）”和“基线风险 ×（RR − 1）”来计算 ARR 和 ARI，然后通过公式④得到 NNTnet。

当关注的结果有多个且所有结果相互独立时，可以使用不同的 ARR 和对应于不同结果的 ARI 进行 NNTnet 计算。此时，公式④可改为：NNTnet = 1/ARRnet = $1/(\sum ARR_i - \sum ARI_j) = 1/[\sum(1/NNTB_i) - \sum(1/NNTH_j)]$（公式⑤）。

另外，面临多个结果时，应该选择与所关注的干预最直接相关的临床结果；而一些与临床不显著相关的结果不应该用于 NNTnet。

要注意的是，可能所有结果并不同等重要，此时需要赋予各个结果不同的权重。当使用结果权重时，公式⑤可进一步发展为：$NNTnet = 1/(\sum wt_i \times ARR_i - \sum wt_j \times ARI_j) = 1/[\sum wt_i \times (1/NNTB_i) - \sum wt_j \times (1/NNTH_j)]$（公式⑥）。

由于 NNTnet 遵循 ARRnet 的简单倒数函数，因此在第一和第三象限各有一条渐近线，分别适用于 NNTnet 为正和为负的情形。NNTnet 的置信区间可以取 ARRnet 置信区间的倒数，而 ARRnet 的置信区间可以计算为：ARRnet±[1.96×SE（ARRnet）]，其中 SE（ARRnet）指标准误差。

3 案例分析

以下通过 2 个案例与表 2 的展示，探索基于 NNTnet 用于不同干预之间的疗效对比。

3.1 案例 1

在一个评估 4 种新型口服抗凝药物［（阿哌沙班（apixaban）、达比加群（dabigatran）、利伐沙班（rivarxaban）和依度沙班（edoxaban）］用于非瓣膜性心房颤动（以下简称“房颤”）患者预防脑卒中的有效性和安全性的案例中[21]，Zhang 等[22]纳入了 7 项 RCT：其中有 1 项试验是对阿哌沙班和华法林（warfarin）进行头对头的直接比较，2 项试验评估达比加群和华法林[23-24]，3 项试验评估利伐沙班和华法林[25-27]，还有 1 项试验评估依度沙班和华法林[28]。因此这 4 种药物都是以华法林作为共同对照，可进行间接比较。通过计算这 4 种新型口服抗凝药物与华法林相比所降低的脑卒中或系统性栓塞风险（ARR）和增加的大出血风险（ARI），同时对大出血风险进行加权处理（权重分别为 0.5、1.0 和 1.5）后

得到 ARRnet。随后基于公式④，通过 ARRnet 计算出每一种新型口服抗凝药物所对应的 NNTnet。

在大出血风险权重为 1 时，与华法林相比，阿哌沙班、达比加群、利伐沙班和依度沙班的 NNTnet 分别为 48、66、68 和 49。因此，相对于对照华法林，阿哌沙班的 NNTnet 最小，即用阿哌沙班治疗非瓣膜性房颤患者时，平均每治疗 48 例房颤患者，可保证 1 例患者在预防脑卒中 / 系统性栓塞的同时不发生大出血（或每治疗 48 例患者，预防的脑卒中 / 系统性栓塞事件可比大出血事件多 1 例）。可见，综合有效性和安全性考虑，阿哌沙班用于非瓣膜性房颤患者预防脑卒中要优于其他 3 种抗凝药物。

3.2 案例 2

在另一项实例中，Ding 等 [29] 评估了真实世界研究和 AMADEUS 临床试验中新型口服抗凝药物在非瓣膜性房颤患者中的脑卒中预防作用。真实世界和 AMADEUS 临床试验均是以基线未服用口服抗凝药物时的风险作为参照，观察口服抗凝药物的疗效。研究者通过计算，分别得到口服抗凝药物在真实世界和 AMADEUS 临床试验中所降低的缺血性脑卒中风险（ARR）和引起的大出血风险增加（ARI）。最终 NNTnet 分别为 34 和 46，相对于基线时未使用口服抗凝药物，平均需要 34 例（真实世界研究）和 46 例（临床试验）非瓣膜性房颤患者服用口服抗凝药物，方可保证 1 例患者在预防缺血性脑卒中的同时不发生大出血。在综合有效性和安全性的信息后，口服抗凝药物在真实世界和临床试验中均有疗效，并且真实世界研究得到抗凝药物的综合疗效要优于临床试验得到的综合疗效。

4 讨论

NNTnet 方法是一种新型的间接比较方法，即在综合考虑干预治疗措施所治疗或预防的疾病事件（有效性）和干预措施导致的不良反应事件（安全性）的情况下每获得一个额外的净效应所需治疗的患者数。其优点包括：①通过 NNT 概念与净获益的结合将有效性和安全性整合成一个指标进行综合评价。②理论上可以考虑患者的基线风险、相对治疗效果、多种结果和结果权重等信息。③基于 RCT 的数据，NNTnet 方法有望帮助医生在临床实践中解决因有效性与安全性不一致而导致的决策困境。

但是，NNTnet 方法也存在一些局限性。第一，ARRnet 是严格基于 ARR 和 ARI 的相加计算的，当 ARR 和 ARI 所对应的结局之间互相重叠时，将限制 NNTnet 的应用。第二，与 NNT 类似，NNTnet 在不同时间段和不同比较中外推的信息较少。一项基于随访 1 年数据得到的 NNTnet 不能用来准确估计超过 1 年随访的 NNTnet。同样 A *vs* B 得到的 NNTnet 无法用于推断 A *vs* C 的 NNTnet。第三，在对于多种结果进行权重时会存在选择主观性。第四，NNTnet 一般用于基于人口水平的辅助决策，从患者个体水平理论上可行，但现实操作耗时繁重、较难实现。

5 结语

NNTnet 是一种基于 NNT 与净获益来综合考虑干预治疗措施的有效性和安全性的新型间接比较方

表 2 NNTnet 方法的应用案例

Table 2 Application case of NNTnet method

	案例1				案例2	
	阿哌沙班	达比加群	利伐沙班	依度沙班	真实世界	临床试验
ARR	0.005 9	0.011 0	0.012 3	0.005 1	0.004 0	0.003 8
ARI	－0.015 1	－0.004 2	－0.002 4	－0.015 1	0.001 0	0.001 6
大出血风险的权重	1				1	
Rnet	0.021 0	0.015 2	0.013 3	0.020 2	0.003 0	0.002 2
NNTnet	48	66	68	49	34	46

法。NNTnet 可以利用已发表的临床研究证据和现有的数据对不同的干预措施进行间接比较，通过综合评价不同干预的有效性与安全性，解决因干预的有效性与安全性不一致而导致的决策困境，可为临床专业人员、研究人员和决策者在卫生实践中提供重要的参考与证据支持。

参考文献：

[1] Privitera M, Richy FF, Schabert VF. Indirect treatment comparison of cenobamate to other ASMs for the treatment of uncontrolled focal seizures[J]. Epilepsy Behav, 2022, 126: 108429.

[2] Phillippo DM, Dias S, Elsada A, *et al*. Population adjustment methods for indirect comparisons: a review of national institute for health and care excellence technology appraisals[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2019, 35(3): 221-228.

[3] Pollock RF, Kalra PA, Kalra PR, *et al*. A systematic review, meta-analysis, and indirect comparison of blindly adjudicated cardiovascular event incidence with ferric derisomaltose, ferric carboxymaltose, and iron sucrose[J]. Adv Ther, 2022, 39(10): 4678-4691.

[4] Song F, Loke YK, Walsh T, *et al*. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews[J]. Br Med J, 2009, 338: b1147.

[5] Yang A, Pechlivanoglou P, Aoyama K. Interpreting and assessing confidence in network meta-analysis results: an introduction for clinicians[J]. J Anesth, 2022, 36(4): 524-531.

[6] Glenny AM, Altman DG, Song F, *et al*. Indirect comparisons of competing interventions[J]. Health Technol Assess, 2005, 9(26): 1-134.

[7] Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions[J]. J Clin Epidemiol, 2008, 61(5): 455-463.

[8] Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 76(2): 279-289.

[9] Boonen S, Lips P, Bouillon R, *et al*. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(4): 1415-1423.

[10] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, *et al*. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Epidemiol, 1997, 50(6): 683-691.

[11] Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons[J]. Stat Med, 2002, 21(16): 2313-2324.

[12] Qi Y, Xia X, Shao L, *et al*. An updated network meta-analysis of EGFR-TKIs and combination therapy in the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 616546.

[13] Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, *et al*. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research[J]. Value Health, 2012, 15(6): 940-947.

[14] 刘颖欣, 王若婷, 黎国威. 匹配调整间接比较在医学研究中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(10): 1201-1205.

[15] Alsop JC, Pont LO. Matching-adjusted indirect comparison via a polynomial-based non-linear optimization method[J]. J Comp Eff Res, 2022, 11(8): 551-561.

[16] Phillippo DM, Ades AE, Dias S, *et al*. Methods for population-adjusted indirect comparisons in health technology appraisal[J]. Med Decis Making, 2018, 38(2): 200-211.

[17] Cartron G, Fox CP, Liu FF, *et al*. Matching-adjusted indirect treatment comparison of chimeric antigen receptor T-cell therapies for third-line or later treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma: lisocabtagene maraleucel versus tisagenlecleucel[J]. Exp Hematol Oncol, 2022, 11(1): 17.

[18] Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment[J]. N Engl J Med, 1988, 318(26): 1728-1733.

[19] Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment[J]. Br Med J, 1995, 311(7016): 1356-1359.

[20] Li G, Lip GYH, Marcucci M, *et al*. The number needed to treat for net effect (NNTnet) as a metric for measuring combined benefits and harms[J]. J Clin Epidemiol, 2020, 125: 100-107.

[21] Zhang J, Wang X, Liu X, *et al*. Comparative effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Epidemiol, 2021, 36(8): 793-812.

（下转第 1306 页）

values in decision models[J]. Pharmacoeconomics, 2017, 35(Suppl 1): 77-88.

[27] Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, *et al*. Health state utilities in non-small cell lung cancer: an international study[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(5): e195-e203.

[28] Wu B, Gu X, Zhang Q. Cost-effectiveness of osimertinib for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer after progression following first-line EGFR TKI therapy[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(2): 184-193.

[29] Shimbo T, Hira K, Takemura M, *et al*. Cost-effectiveness analysis of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease in Japan[J]. Pharmacoeconomics, 2001, 19(8): 875-886.

[30] Wailoo AJ, Hernandez-Alava M, Manca A, *et al*. Mapping to estimate health-state utility from non-preference-based outcome measures: an ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report[J]. Value Health, 2017, 20(1): 18-27.

[31] Richardson J, Iezzi A, Khan MA. Why do multi-attribute utility instruments produce different utilities: the relative importance of the descriptive systems, scale and 'micro-utility' effects[J]. Qual Life Res, 2015, 24(8): 2045-2053.

[32] Brazier J, Roberts J, Tsuchiya A, *et al*. A comparison of the EQ-5D and SF-6D across seven patient groups[J]. Health Econ, 2004, 13(9): 873-884.

[33] Hernandez Alava M, Wailoo A, Grimm S, *et al*. EQ-5D-5L versus EQ-5D-3L: the impact on cost effectiveness in the United Kingdom[J]. Value Health, 2018, 21(1): 49-56.

[34] Pennington B, Hernandez-Alava M, Pudney S, *et al*. The impact of moving from EQ-5D-3L to -5L in NICE technology appraisals[J]. Pharmacoeconomics, 2019, 37(1): 75-84.

[35] Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, *et al*. Estimating health-state utility for economic models in clinical studies: an ISPOR Good Research Practices Task Force Report[J]. Value Health, 2016, 19(6): 704-719.

(编辑：刘玲玲)

(上接第1282页)

[22] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al*. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(11): 981-992.

[23] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J].N Engl J Med, 2009, 361(12): 1139-1151.

[24] Durães AR, de Souza Roriz P, de Almeida Nunes B, *et al*. Dabigatran versus warfarin after bioprosthesis valve replacement for the management of atrial fibrillation postoperatively: DAWA pilot study[J]. Drugs RD, 2016, 16(2): 149-154.

[25] Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, *et al*. Rivaroxaban *vs* warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation – the J-ROCKET AF study[J]. Circ J, 2012, 76(9): 2104-2111.

[26] Mao L, Li C, Li T, *et al*. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation[J]. Vascular, 2014, 22(4): 252-258.

[27] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al*. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(10): 883-891.

[28] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al*. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2013, 369(22): 2093-2104.

[29] Ding WY, Rivera-Caravaca JM, Marín F, *et al*. Number needed to treat for net effect of anticoagulation in atrial fibrillation: Real-world *vs*. clinical-trial evidence[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(1): 282-289.

(编辑：刘玲玲)