

· 论著 · 二次研究 ·

# 非瓣膜性心房颤动患者服用新型口服抗凝药后出血风险预测模型的系统评价

张惠朝<sup>1</sup>, 严盛桦<sup>1</sup>, 田 蓓<sup>1, 2</sup>

1. 上海中医药大学研究生院 (上海 201203)
2. 上海健康医学院附属周浦医院护理部 (上海 201318)

**【摘要】目的** 系统评价非瓣膜性心房颤动患者服用新型口服抗凝药后出血风险的预测模型, 为构建精准度高、实用性强的预测模型提供参考。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Scopus、Web of Science、EBSCO、Embase、CNKI、WanFang Data、VIP 和 SinoMed 数据库, 搜集非瓣膜性心房颤动患者服用新型抗凝药后出血风险预测模型构建或验证的相关研究, 检索时限均为建库至 2025 年 7 月 16 日。由 2 名研究者独立筛选文献, 根据预测模型研究系统评价的关键评估和数据提取清单提取数据, 使用预测模型的偏倚风险评估工具评估偏倚风险及适用性。**结果** 共纳入 13 项研究, 样本量 237~55 903 例, 发生结局事件 18~2 238 例。12 项研究报告了模型区分度, 6 项研究报告了模型校准度。仅有 2 项研究同时进行了内部验证与外部验证。整体偏倚风险方面, 13 项研究均存在高偏倚风险; 适用性偏倚风险方面, 7 项研究存在低偏倚风险, 4 项研究存在高偏倚风险, 2 项研究偏倚风险不清楚。**结论** 现存非瓣膜性心房颤动患者服用新型口服抗凝药后出血风险的预测模型仍有较多不足, 问题主要集中于研究对象、预测因子和统计分析领域。今后可根据指南进行模型的构建, 并尝试基于前瞻性队列研究、随访充分以纳入足够结局事件和采取多元化建模与模型展现方法构建预测性能更好的模型, 为临床决策提供更可靠的支持。

**【关键词】** 非瓣膜性心房颤动; 新型口服抗凝药; 出血; 预测模型; 系统评价

**【中图分类号】** R 973+.2      **【文献标识码】** A

Bleeding risk prediction models for non-valvular atrial fibrillation patients taking new oral anticoagulants: a systematic review

ZHANG Huichao<sup>1</sup>, YAN Shenghua<sup>1</sup>, TIAN Bei<sup>1,2</sup>

1. School of Graduate, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Department of Nursing, Zhoupu Hospital, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China

Corresponding author: TIAN Bei, Email: 18121216302@163.com

**【Abstract】Objective** To systematically review the bleeding risk prediction models for patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) taking new oral anticoagulants, and to provide references for constructing precise and practical prediction models. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, EBSCO, Embase, CNKI, WanFang Data, VIP and SinoMed

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202505001

基金项目: 上海市卫生健康系统重点学科建设项目 (2024ZDXK0019); 上海市浦东新区科技发展基金民生科研专项医疗卫生项目 (PKJ2024-Y48); 上海市浦东新区卫生健康委员会面上项目 (PW2022A-01)

通信作者: 田蓓, 主任护师, 硕士研究生导师, Email: 18121216302@163.com

databases were electronically searched to collect studies on the construction or validation of bleeding risk prediction models for patients with NVAF after taking new oral anticoagulants from inception to July 16, 2025. Two researchers independently screened the literature, extracted data in accordance with the Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies (CHARMS), and assessed the risk of bias and applicability using the Prediction Model Risk of Bias Assessment Tool (PROBAST). **Results** A total of 13 studies were included, with a sample size ranging from 237 to 55,903 cases, and outcome events ranging from 18 to 2,238 cases. Among these cases, 12 studies reported the discrimination, and 5 studies reported the calibration, only 2 studies performed both internal and external validation. In terms of overall risk of bias, all 13 studies were assessed as high risk. Regarding concerns about applicability, 7 studies showed low risk, 4 studies showed high risk, and 2 studies had unclear risk. **Conclusion** There are still many deficiencies in the existing prediction models of bleeding risk in patients with NVAF who are taking new oral anticoagulants. The main issues focus on the study population, predictors, and statistical analysis methodology. Future efforts should focus on developing models in accordance with guidelines; employing prospective cohort designs with sufficient follow-up to include an adequate number of outcome events; and implementing diverse modeling approaches and presentation formats. This will enable the construction of predictive models with better performance, so as to provide a more reliable support for clinical decision-making.

**【Keywords】** Non-valvular atrial fibrillation; New oral anticoagulants; Bleeding; Prediction model; Systematic review

心房颤动（以下简称“房颤”）是最常见的心律失常类型<sup>[1]</sup>。我国目前约有1 200余万例房颤患者，其中非瓣膜性房颤（non-valvular atrial fibrillation, NVAF）最为常见<sup>[2]</sup>。缺血性卒中是NVAF的严重并发症，NVAF患者发生缺血性卒中的风险约为无房颤病史者的5倍，且发病后的症状更严重、死亡率更高<sup>[3]</sup>，给个人及社会带来沉重医疗负担<sup>[4]</sup>。抗凝治疗是预防NVAF患者发生缺血性卒中的关键手段，华法林曾是临床常规用药，但其存在易与其他药物或食物相互作用而降低药效、需反复监测国际标准化比值（international normalized ratio, INR）等不足<sup>[5]</sup>。新型口服抗凝药（novel oral anticoagulants, NOACs）又称直接口服抗凝药，包括达比加群、利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班，不仅弥补了华法林的上述缺陷，还具有起效与代谢更快、卒中预防效果更好的优势<sup>[6]</sup>，已在NVAF患者缺血性卒中预防中逐渐替代华法林。然而，有研究<sup>[7-8]</sup>显示，服用NOACs的患者可能面临更高的消化道、眼底等部位出血风险，很大程度影响了疾病预后、增加了患者治疗负担。因此，医护人员亟需早期识别并评估NVAF患者服用NOACs后的出血危险因素及风险水平。目前，抗凝治疗出血风险评分系统（Hypertension, Abnormal

renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly, HAS-BLED）虽广泛用于出血风险评估，但研究<sup>[9]</sup>表明，其预测NVAF患者服用NOACs后出血风险的效能一般，可能与该评分系统最初针对服用华法林的房颤患者开发有关。近年来，国内外多项研究已基于逻辑回归、机器学习等方法构建了多个针对NVAF患者服用NOACs后出血风险的预测模型，但各模型的预测性能及实用性存在差异。因此，本研究搜集NVAF患者服用NOACs后出血风险预测模型研究，并进行系统评价，旨在为今后构建准确、实用性强的预测模型提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①研究类型为队列研究或病例对照研究；②研究对象为年龄≥18岁，经医疗诊断为NVAF，正服用1种或多种NOACs，且未服用其他种类的抗凝药（如华法林）的患者；③研究内容为NVAF患者服用NOACs后出血风险预测模型的构建或验证。

排除标准：①非中英文文献；②重复发表的文献；③无法获取全文的文献；④仅研究出血相

关危险因素但未构建模型的研究。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Scopus、Web of Science、EBSCO、Embase、CNKI、WanFang Data、VIP 和 SinoMed 数据库，搜集 NVAF 患者服用 NOACs 后出血风险预测模型构建或验证的相关研究。检索时限均为建库至 2025 年 7 月 16 日。检索采用主题词与自由词相结合的方式。中文检索词包括：心房颤动、心房纤颤、房颤、新型口服抗凝药、直接口服抗凝药、非维生素 K 抗凝剂、NOAC、DOAC、NVKA、达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班、依度沙班、出血、预测、风险、模型、列线图、评分。英文检索词包括：AF、atrial fibrillation、NOAC、new oral anticoagulant、novel oral anticoagulant、DOAC、direct oral anticoagulant、NVKA、non vitamin K oral anticoagulant、dabigatran、edoxaban、apixaban、rivaroxaban、hemorrhage、bleed、predict\*、prognos\*、risk factor、risk score、risk assessment、nomogram。以 PubMed 数据库为例，具体检索策略详见 **框 1**。

```
#1 "Atrial Fibrillation" [Mesh] OR "Atrial Fibrillation"
[Title/Abstract] OR "AF" [Title/Abstract]
#2 "NOAC" [Title/Abstract] OR "new oral anticoagulant"
[Title/Abstract] OR "novel oral anticoagulant" [Title/Abstract]
OR "DOAC" [Title/Abstract] OR "direct oral anticoagulant"
[Title/Abstract] OR "NVKA" [Title/Abstract] OR "non vitamin K
oral anticoagulant" [Title/Abstract] OR "dabigatran"
[Title/Abstract] OR "edoxaban" [Title/Abstract] OR "apixaban"
[Title/Abstract] OR "rivaroxaban" [Title/Abstract] OR "non
vitamin K oral anticoagulant" [Title/Abstract]
#3 "Hemorrhage" [Mesh] OR "hemorrhage" [Title/Abstract] OR
"bleed" [Title/Abstract]
#4 "predict*" [Title/Abstract] OR "prognos*" [Title/Abstract] OR
"risk factor" [Title/Abstract] OR "risk score" [Title/Abstract] OR
"risk assessment" [Title/Abstract] OR "nomogram"
[Title/Abstract]
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4
```

**框 1 PubMed 检索策略**  
Box 1. Search strategy of PubMed

## 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名经过系统循证研究培训的研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧，则由第 3 名经过培训的研究者协助解决。将检索到的文献导入 EndNoteX9 软件去除重复文献后，仔细阅读文题和摘要后对不符合纳排标准的文章进

行初步剔除。阅读全文后，确定最终纳入的研究。根据预测模型研究系统评价的关键评估和数据提取清单（Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies，CHARMS）<sup>[10]</sup>，提取内容包括：作者、国家、发表年份、研究对象、研究地点、预测结果、随访时间、候选变量、样本量、缺失数据、建模方法、预测因子筛选方法、模型性能、模型验证方法、模型展现形式、预测因子等。

## 1.4 偏倚风险及适用性评价

2 名系统学习过相关知识的研究者对纳入的文献采用预测模型的偏倚风险评估工具（Prediction Model Risk of Bias Assessment Tool，PROBAST）<sup>[11]</sup> 评估其偏倚风险及适用性。如遇分歧，则与第 3 名研究者协商解决。PROBAST 工具包括偏倚风险评价及适用性评价两部分，其中偏倚风险评价包括研究对象、预测因子、结果和统计分析 4 个领域，适用性评价包括研究对象、预测因子和结果 3 个领域。每个领域若所有标志性问题都评价为“是”或“可能是”，则该领域为低偏倚风险；有 ≥ 1 个标志性问题评价为“不是”或“可能不是”，则该领域评价为高偏倚风险；若 ≥ 1 个标志性问题评价为“没有信息”，但其他问题均为“是”或“可能是”，则该领域偏倚风险为不清楚。在偏倚风险评价中，若所有领域评价风险均为低风险，则整体偏倚风险为低；若 ≥ 1 个领域评价为高风险或 4 个领域均为低风险，但模型未进行外部验证，则偏倚风险为高；若 ≥ 1 个领域的评价结果为不清楚且其他领域为低偏倚风险，则偏倚风险不清楚。在适用性评价中，若所有领域适用性评价均为低风险，则整体适用性为低风险；若 ≥ 1 个领域适用性评价为高风险，则整体适用性为高风险；若 ≥ 1 个领域为不清楚且其他领域为低风险，则整体适用性风险不清楚。

## 1.5 统计学分析

对纳入文献的基本情况、构建情况、预测因子等进行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 5 838 篇，经逐层筛选，最终获得 13 篇文献<sup>[12-24]</sup>。文献筛选流程及结果见 **图 1**。

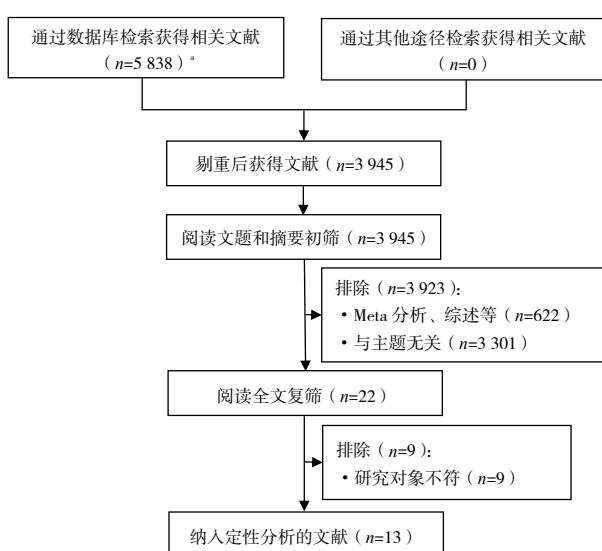


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Literature screening process and results

注: \*所检索的数据库及检出文献数具体如下, PubMed (n=469)、Embase (n=362)、Cochrane Library (n=510)、EBSCO (n=655)、Scopus (n=432)、Web of Science (n=1 562)、SinoMed (n=555)、VIP (n=47)、WanFang Data (n=689)、CNKI (n=557)。

## 2.2 纳入研究基本特征

共纳入 13 项研究 [12-24], 包括 8 篇英文文章和 5 篇中文文章。文章作者来自中国、挪威、沙特阿拉伯、美国、以色列等国家, 发表年份介于 2018—2025 年。其中 7 项研究 [12-13, 15, 17, 20-21, 24] 针对出血; 4 项研究 [14, 16, 18-19] 针对大出血; 2 项研究 [22-23] 针对消化道出血。纳入研究的基本特征见表 1。

## 2.3 预测模型构建情况

纳入的研究中候选变量数范围 12~46 个, 总样本量范围 237~55 903 例, 结局事件发生例数为 18~2 238 例。仅 4 项研究 [12-13, 16, 18] 报道建模时缺失数据, 为 186~392 例, 且处理时均选择直接剔除缺失数据。在模型构建方法上, 6 项研究 [14-15, 17, 20-24] 仅采用逻辑回归建模, 1 项研究 [13] 结合随机森林和极限梯度提升法建模, 2 项研究 [12, 18] 采用 COX 回归建模, 1 项研究 [16] 采用 Fine-Gray 回归建模, 1 项研究 [19] 结合 7 种

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic characteristics of included studies

纳入研究	国家	研究对象 (服用药物名称)	研究地点	预测结果	随访时间
Rutherford 2018 <sup>[12]</sup>	挪威	NVAF (APX、RIV、DAB)	挪威患者登记系统、挪威处方登记处	出血	在 2 个数据库中检索后 91~358 d, 中位 183 d
Huang 2022 <sup>[13]</sup>	中国	NVAF (DAB)	RE-LY研究	出血	-
Chen 2023 <sup>[14]</sup>	中国	NVAF (DAB、RIV)	我国 14 个省份的 19 所医院	大出血	中位随访期 10 个月
Cao 2024 <sup>[15]</sup>	中国	NVAF (RIV)	我国 2 所三级甲等医院	出血	患者出院后 12 个月, 中位 283 d
Barnett-Griness 2022 <sup>[16]</sup>	以色列	NVAF (APX)	以色列 Clalit 医疗服务机构数据库	大出血	-
AlAmmari 2021 <sup>[17]</sup>	沙特阿拉伯	NVAF (APX、RIV、DAB)	沙特阿拉伯 3 所医疗中心	出血	共随访 12 个月, 具体时间不明
Aggarwal 2023 <sup>[18]</sup>	美国	NVAF (APX、RIV、DAB、EDO)	RE-LY 研究、GARFIELD-AF 研究、COMBINE-AF 研究、RAMQ 数据库	大出血	随访 0.01~3.06 年, 中位随访期 1.74 年
Chaudhary 2025 <sup>[19]</sup>	美国	NVAF (-)	匹兹堡大学医学中心	大出血	随访 1.8~4.5 年, 中位随访期 3.2 年
朱子云 2024 <sup>[20]</sup>	中国	NVAF (DAB)	江西省九江市第一人民医院	出血	-
覃润 2023 <sup>[21]</sup>	中国	NVAF (RIV)	贵州医科大学附属医院	出血	患者住院后随访 12 个月, 具体时间不明
葛友婷 2023 <sup>[22]</sup>	中国	NVAF (DAB、RIV)	上海交通大学医学院附属第一人民医院	消化道出血	-
仲璟 2025 <sup>[23]</sup>	中国	NVAF (DAB)	常州市第四人民医院	消化道出血	患者出院后随访 12 个月
张晨 2025 <sup>[24]</sup>	中国	NVAF (RIV)	石河子大学第一附属医院	出血	随访 12 个月

注: - 未报道; APX. 阿哌沙班 (apixaban); RIV. 利伐沙班 (rivaroxaban); EDO. 艾多沙班 (edoxaban); DAB. 达比加群 (dabigatran)。

机器学习方法建模。预测因子筛选方面，7项研究<sup>[14-15, 20-24]</sup>仅采用单因素结合多因素分析的方法，其他研究使用的方法包括采用向后消除结合预测因子可靠性与便捷性<sup>[12]</sup>、随机森林与极限梯度提升法<sup>[13]</sup>、向前选择和向后选择结合<sup>[16]</sup>等方式。模型构建具体情况见表2。

## 2.4 模型性能与预测因子

12项研究<sup>[12-22, 24]</sup>报告了模型区分度，主要通过受试者工作特征曲线下面积（area under the curve, AUC）或C指数（C-index, Ci）进行评价，纳入研究的AUC/Ci为0.470~0.888。仅6项研究<sup>[14, 16-20]</sup>报告了模型校准度，主要采用Hosmer-Lemeshow检验、校准图、Brier得分和修正的Nam-D'Agostino检验进行评价。模型验证方面，4项研究<sup>[21-24]</sup>未进行模型验证，6项研究<sup>[12-13, 5-17, 19]</sup>仅进行内部验证，主要方法为Bootstrap法和交叉验证法。1项研究<sup>[14]</sup>仅进行外部验证，方法为空间验证。仅2项研究<sup>[18, 20]</sup>同时进行了内部验证与

外部验证。3项研究<sup>[12, 16, 18]</sup>模型形式为评分，5项研究<sup>[20-24]</sup>为公式，2项研究<sup>[14-15]</sup>为列线图，1项研究<sup>[17]</sup>为电子网页计算器。最终模型共包括2~11项预测因子，在针对出血的预测模型中，出现次数最多的预测因子为年龄和出血史；在针对大出血的预测模型中，出现次数最多的预测因子为年龄、出血史和服用抗血小板药物；由于针对消化道出血的预测模型仅有2项，未发现出现频率较高的预测因子。各模型性能和预测因子见表3。

## 2.5 模型偏倚风险和适用性评价

### 2.5.1 偏倚风险评价

纳入的13项研究<sup>[12-24]</sup>偏倚风险评价结果均为高。在研究对象领域，7项研究为回顾性队列<sup>[14-15, 17, 19-22]</sup>，被评为高风险。在预测因子领域，5项研究<sup>[12, 14-17]</sup>存在高偏倚风险，均基于多中心调查，但预测因子评估与定义方法可能不同。在结果领域，2项研究<sup>[20, 23]</sup>由于未定

表2 预测模型构建情况  
Table 2. Construction of prediction model

纳入研究	候选变量数	样本量（例）		缺失数据		建模方法	预测因子筛选方法
		总体	结局	例数	处理方法		
Rutherford 2018 <sup>[12]</sup>	-	21 248	1 257	186	剔除	COX	向后消除、预测因子可靠性与便捷性
Huang 2022 <sup>[13]</sup>	18	12 091	2 238	289	剔除	RF、XG Boost	RF、XG Boost
Chen 2023 <sup>[14]</sup>	30	建模 4 209 验模 1 800	建模 98 验模 37	-	-	LR	单因素分析、多因素分析
Cao 2024 <sup>[15]</sup>	46	509	38	-	-	LR	单因素分析、多因素分析
Barnett-Griness 2022 <sup>[16]</sup>	20	28 055	662	226	剔除	Fine-Gray	向前选择、向后选择
AlAmmari 2021 <sup>[17]</sup>	15	1 722	192	-	-	LR	向后消除
Aggarwal 2023 <sup>[18]</sup>	15	建模 6 076 修正 12 296 验模 <sub>1</sub> 25 586 验模 <sub>2</sub> 11 945	建模 386 修正 131 验模 <sub>1</sub> 692 验模 <sub>2</sub> 49	建模 392 修正 - 验模 <sub>1</sub> - 验模 <sub>2</sub> -	建模：剔除 修正：插补 验模 <sub>1</sub> - 验模 <sub>2</sub> -	COX	单因素分析、逐步选择、临床经验
Chaudhary 2025 <sup>[19]</sup>	46	24 468	553	-	缺失值≥60%： 剔除	LR-LASSO、 LR-Ridge、CT、	递归特征消除、多重线性评估、专业知识
朱子云 2024 <sup>[20]</sup>	17	建模 187 验模 50	建模 50 验模 -	-	-	LR	单因素分析、多因素分析
覃润 2023 <sup>[21]</sup>	28	272	49	-	-	LR	单因素分析、多因素分析
葛友婷 2023 <sup>[22]</sup>	24	267	18	-	-	LR	单因素分析、多因素分析
仲璟 2025 <sup>[23]</sup>	12	383	28	-	-	LR	单因素分析、多因素分析
张晨 2025 <sup>[24]</sup>	44	268	47	-	-	LR	单因素分析、多因素分析

注：-，未报道；LR，逻辑回归（logistic regression）；RF，随机森林（random forest）；XG Boost，极限梯度提升（extreme gradient boosting）；CT，分类树（classification trees）；KNN，K近邻（k-nearest neighbor）；NB，朴素贝叶斯（naive Bayes）。

表3 预测模型性能与预测因子  
Table 3. Prediction model performance and prediction factors

纳入研究	模型性能		模型验证方法	模型展现形式	预测因子
	区分度	校准度			
Rutherford 2018 <sup>[12]</sup>	建模 $G_i=0.66$	-	内部验证(Bootstrap)	评分	3项：年龄、出血史、过去12个月内非出血相关住院史
Huang 2022 <sup>[13]</sup>	建模 $AUC_{\text{RF}}=0.684$	-	内部验证(交叉验证)	-	10项：年龄、肾功能、吸烟、出血史、同时使用特殊药物、达比加群剂量、身体质量指数、心肌梗死史、慢性肾衰竭史、种族
Chen 2023 <sup>[14]</sup>	建模 $AUC_{\text{XG Boost}}=0.618$	Hosmer-Lemeshow检验、 校准图	外部验证(空间验证)	列线图	7项：年龄、出血史、贫血、血管疾病、抗血小板治疗或服用非甾体类抗炎药、服用利伐沙班、胃黏膜保护剂
Cao 2024 <sup>[15]</sup>	外部验证 $AUC=0.743$	-	内部验证(交叉验证)	列线图	4项：年龄、高凝血酶原时间值、心力衰竭史、卒中史
Barnett-Grimes 2022 <sup>[16]</sup>	建模 $AUC=0.787$	校准图	内部验证(Bootstrap)	评分	9项：男性、贫血、血小板减少症、同时进行抗血小板治疗、高血压、卒中史、跌倒风险、低胆固醇、低肾小球滤过率
AlAmnari 2021 <sup>[17]</sup>	内部验证 $AUC=0.652$	Brier评分	内部验证(交叉验证)	网页 计算器	11项：年龄、性别、正在使用的NOACs、有无其他NOACs用药史、慢性肾脏病分期、有无肝脏疾病(若有，是否有肝硬化、是否有肝炎)、中枢神经系统疾病(若有，是否有卒中史)、有无心脏疾病(是否为冠心病)、有无其他并发症、有无接受抗血小板药物治疗、有无接受阿司匹林治疗
Aggarwal 2023 <sup>[18]</sup>	建模 $G_i=0.75$	修正的Nam-D'Agostino检验 内部验证(Bootstrap) 经验、校准图	内部验证(空间验证)	评分系统	10项：年龄、肌酐清除率/肾小球滤过率、身体质量指数、卒中短暂性脑缺血发作史/栓塞史、糖尿病、高血压、抗血小板药物、非甾体类抗炎药、肝病、出血史
Chaudhary 2025 <sup>[19]</sup>	内部验证 $AUC_{\text{LR Lasso}}=0.62$ 、 $0.67$ 外部验证 $G_i=0.73$ 、 $0.65$	校准图、Brier评分	内部验证(交叉验证)	-	-
朱子云 2024 <sup>[20]</sup>	内部验证 $AUC_{\text{LR Ridge}}=0.69$ 、 $0.73$ 内部验证 $AUC_{\text{CIT}}=0.50$ 、 $0.63$ 内部验证 $AUC_{\text{RF}}=0.66$ 、 $0.76$ 内部验证 $AUC_{\text{XG Boost}}=0.69$ 、 $0.73$ 内部验证 $AUC_{\text{KNN}}=0.47$ 、 $0.55$ 内部验证 $AUC_{\text{GB}}=0.66$ 、 $0.70$	Hosmer-Lemeshow检验 外部验证(时段验证)	内部验证(表现验证) 外部验证(时段验证)	公式	5项：达比加群酯高剂量、HAS-BLED评分、活化部分凝血活酶时间、D-二聚体、肌酐清除率
覃润 2023 <sup>[21]</sup>	内部验证 $AUC=0.811$ 外部验证 $AUC=0.888$	-	-	公式	5项：年龄、糖尿病、血红蛋白值、凝血酶原活动度值、服用抗血小板药
葛友婷 2023 <sup>[22]</sup>	建模 $AUC=0.732$	-	-	公式	2项：脑梗死史、低蛋白血症
仲璟 2025 <sup>[23]</sup>	-	-	-	公式	5项：年龄、体重、基因型C/C、基因型A/C、基因型C/C
张晨 2025 <sup>[24]</sup>	建模 $AUC=0.827$	-	-	公式	11项：年龄、肌酐、 <i>ABCB1</i> 基因rs1128503位点GG、GA、AA基因、 <i>ABCB1</i> 基因rs4148738位点CC、CT、TT基因、 <i>CYP2C9</i> 基因rs1057910位点AA、AC、CC基因

注：-，未报道。

义明确的结局诊断标准被判定为高偏倚风险。在统计分析领域，13 项研究均有高偏倚风险，8 项研究<sup>[12–13, 15, 20–24]</sup>仅采用 Hosmer–Lemeshow 检验衡量校准度或未报告校准度测量方法，9 项研究<sup>[14–15, 17, 19–24]</sup>各自变量事件数 < 20，8 项研究<sup>[14–15, 18, 20–24]</sup>基于单因素分析筛选变量，4 项研究<sup>[12–13, 16, 18]</sup>对建模时存在的缺失数据采用直接剔除的方法进行处理，5 项研究<sup>[14, 21–24]</sup>未进行内部验证。见表 4。

## 2.5.2 适用性评价

4 项研究<sup>[16–17, 20, 23]</sup>适用性偏倚风险为高，2 项研究<sup>[13, 22]</sup>适用性风险不清楚。研究对象领域，1 项研究<sup>[16]</sup>限定于年龄 > 40 岁的 NVAF 患者，1 项研究<sup>[17]</sup>纳入存在 1 种或多种疾病的患者，因此被判定存在高偏倚风险。结果领域，2 项研究<sup>[20, 23]</sup>未定义出血的诊断标准被判定为高偏倚风险，3 项研究<sup>[13, 16, 22]</sup>未报道随访时间偏倚风险被判定为不清楚。见表 4。

表4 预测模型偏倚风险及适用性评价  
Table 4. Evaluation of bias risk and applicability of prediction models

纳入研究	偏倚风险				适用性				整体	
	研究对象	预测因子	结果	分析	研究对象	预测因子	结果	偏倚风险	适用性	
Rutherford 2018 <sup>[12]</sup>	低	高	低	高	低	低	低	高	低	
Huang 2022 <sup>[13]</sup>	低	低	低	高	低	低	不清楚	高	不清楚	
Chen 2023 <sup>[14]</sup>	高	高	低	高	低	低	低	高	低	
Cao 2024 <sup>[15]</sup>	高	高	低	高	低	低	低	高	低	
Barnett–Griness 2022 <sup>[16]</sup>	低	高	低	高	高	低	不清楚	高	高	
AlAmmari 2021 <sup>[17]</sup>	高	高	低	高	高	低	低	高	高	
Aggarwal 2023 <sup>[18]</sup>	低	低	低	高	低	低	低	高	低	
Chaudhary 2025 <sup>[19]</sup>	高	低	低	高	低	低	低	高	低	
朱子云 2024 <sup>[20]</sup>	高	不清楚	高	高	低	低	高	高	高	
覃润 2023 <sup>[21]</sup>	高	低	低	高	低	低	低	高	低	
葛友婷 2023 <sup>[22]</sup>	高	低	低	高	低	低	不清楚	高	不清楚	
仲璟 2025 <sup>[23]</sup>	低	低	高	高	低	低	高	高	高	
张晨 2025 <sup>[24]</sup>	低	低	低	高	低	低	低	高	低	

## 3 讨论

### 3.1 预测模型预测性能较好，但偏倚风险均高

本文纳入的 13 项研究<sup>[12–24]</sup>中，9 项研究<sup>[12–16, 18, 21–22, 24]</sup>报告了建模 AUC/Ci，其中 6 项研究<sup>[14–15, 18, 21–22, 24]</sup>建模 AUC/Ci > 0.7。6 项<sup>[15–20]</sup>报告了内部验证结果的研究中，4 项研究<sup>[15, 17–18, 20]</sup>构建的预测模型建模 AUC/Ci > 0.7，3 项<sup>[14, 18, 20]</sup>报告了外部验证结果的研究中 2 项研究<sup>[14, 20]</sup>建模 AUC/Ci > 0.7。可见本文纳入的预测模型大多预测性能较好<sup>[25]</sup>。然而，13 项研究<sup>[12–24]</sup>偏倚风险评价结果均为高风险，分析其原因，问题主要集中于研究对象、预测因子和统计分析方面。原因主要包括：①研究数据基于回顾性研究或数据库；②多中心研究无法确定或未报告预测因子评估方法是否相同；③仅采用 Hosmer–Lemeshow 检验校准度或未进行校准度的评价；④各自变量事件数 < 20；⑤缺失数据处理方法不恰当。本文纳入

的研究数据多基于回顾性研究或来源于数据库，回顾性研究存在偏倚风险的可能性较大，数据库中提取的数据可能存在缺失重要预测因子的情况。理想情况下，预测模型的构建应基于前瞻性队列研究<sup>[26]</sup>，以降低偏倚风险，但前瞻性队列研究由于随访时间长，常出现失访导致研究样本量不足，因此今后的研究可考虑制定详细的随访计划以降低失访率，或开展多中心研究。PROBAST 工具<sup>[11]</sup>指出对预测因子定义不同或纳入涉及主观判断的预测因子可能引入较高的偏倚风险，今后的多中心研究应对纳入的预测因子进行统一界定以降低偏倚；该工具也指出模型校准度是模型预测事件发生率与实际发生率的一致性程度，预测模型构建均应进行校准度检验，但若只使用 Hosmer–Lemeshow 检验，以 P > 0.05 为判别指标无法代表该模型没有校准误差也不能衡量校准误差的大小，因此今后开发的预测模型应结合多种方式检验校准度。文中 9 项研究<sup>[14–15, 17, 19–24]</sup>各自变量事件数 < 20，由于预测模型构建时会纳入较

多候选变量，今后的研究应有充足的样本量与结局事件例数。4项研究<sup>[12-13, 16, 18]</sup>对于建模时存在的缺失数据选择直接剔除，虽然缺失数据占比较少，但仍导致资源浪费，有可能影响模型质量、遗失存在价值的预测因子<sup>[27]</sup>，今后的研究可采用多重插补等方法弥补这一缺陷。此外，本文纳入的大部分研究均未进行外部验证，由于内部验证时模型区分度通常优于外部验证<sup>[28-29]</sup>，因此，本文纳入的预测模型可能虽偏倚风险较高，但仍具有较好的区分度。

### 3.2 模型纳入的共性预测因子

本文纳入的研究最终共有2~11项预测因子。现对出现次数最多的年龄、出血史、服用抗血小板药物等预测因子进行讨论。一项Meta分析显示<sup>[30]</sup>，年龄与房颤患者服用抗凝药后的出血风险有关，相较年轻患者，老年患者服用NOACs后出血风险更高，且年龄越大的患者出血风险越高<sup>[31]</sup>。可能原因为药物在老年患者体内清除率降低，易导致药物半衰期延长，在体内堆积过多，从而增加出血风险<sup>[15]</sup>。其次，老年患者合并症较多，NOACs与其他药物合用可能增加患者出血倾向<sup>[32]</sup>。但本文纳入的预测模型对年龄的界定仍有争议，可能与各研究中年龄的构成比不同有关，今后可针对年龄这一因素进行深入探讨。对于有出血史的患者，抗凝治疗的风险与益处仍存在争议<sup>[33]</sup>，是由于既往出血史会导致抗凝期间存在更高的出血风险<sup>[34]</sup>。分析其原因，服用抗凝药时相较其他部位的血管，既往出血部位的血管已受到不同程度的损伤，更易发生出血风险<sup>[35]</sup>。一项随机对照试验也显示，既往发生胃肠道出血的患者服用抗凝药后出血风险较无胃肠道出血史的患者高出3%~6%<sup>[36]</sup>，可见既往出血史是服用NOACs后出血风险的独立预测因子。同时使用抗凝药物和抗血小板药物是预防卒中形成的有效途径之一，但联合用药后药物作用于血管内皮，使血管内皮活性增强，激活抗凝机制<sup>[37]</sup>，也会导致患者存在高出血风险。因此，今后应关注口服NOACs的NVAF患者的年龄，适度调整药物剂量，并关注患者是否存在出血史或同时服用抗血小板药物，以降低出血事件的发生风险。

### 3.3 构建模型需关注外部验证、多元化建模和模型展现方式

本文纳入的研究中，仅有3项研究<sup>[14, 18, 20]</sup>进

行外部验证并报告了结果，外部验证是模型开发过程中的重要环节之一，可反映模型的外推性和可泛化性。由于外部验证结果一般不如内部验证，所以，若不进行外部验证，可能会根据实际预测能力较差甚至是不正确的预测模型进行临床决策，从而给患者带来不利影响<sup>[38]</sup>。此外，朱子云等<sup>[20]</sup>的研究在进行外部验证时仅有50例样本，PROBAST工具<sup>[11]</sup>指出，预测模型验证时样本量不可少于100例，若纳入样本过少，则无法精确估计模型性能<sup>[28]</sup>，可能会导致偏倚，影响模型预测的准确性。预测模型的构建应包含完整、规范的内外部验证，虽然构建了较多临床预测模型，但少有模型进行外部验证，各模型适用性与准确性无法得到准确估计，导致临床应用出现困难。因此，今后的研究应充分关注此类问题。机器学习是近年来新兴的预测模型算法之一，与传统模型相比，基于机器学习的预测模型可提高预测的准确性<sup>[39]</sup>，具有较好的推广价值。仅2项研究<sup>[13, 19]</sup>使用基于集成算法的机器学习构建预测模型，较其他单个的预测模型提高了通用性与准确性。今后的研究可尝试采用更多其他类型的机器学习算法构建预测模型，但机器学习的不透明性也在一定程度上限制了其应用<sup>[40]</sup>。在模型展现方式上，列线图、需要计算的公式等较难理解，而电子网页计算器可以自动快速计算，易于操作，便于临床使用<sup>[28]</sup>，可能有更宽阔的应用前景，今后研究者们在构建模型时可考虑以网页计算器的形式呈现模型。

本研究仍存在一定局限性：①仅纳入中文和英文文献，可能存在发表偏倚；②由于纳入的研究异质性较大，未进行定量整合，仅进行了定性描述，存在一定研究局限；③受不同研究国家文化及人口学差异，本研究的临床适用性存在一定差异性。

综上，本文对纳入的13项NVAF患者口服NOACs后出血风险预测模型的研究进行了系统评价，13项研究均存在高偏倚风险，问题主要集中于研究对象、预测因子和统计分析领域。今后可根据PROBAST指南进行模型的构建，并尝试采取多元化的建模与模型展现方法，或改进现有模型，得出预测性能良好、适用性高的预测模型，为临床决策提供更可靠的支持。

**利益冲突声明：**作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

## 参考文献

- 1 Brod C, Groth N, Rudeck M, et al. Oral anticoagulation use in non-valvular atrial fibrillation patients in rural setting[J]. Am J Med Open, 2023, 9: 100026. DOI: [10.1016/j.ajmo.2022.100026](https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2022.100026).
- 2 Ma C, Wu S, Liu S, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2024, 47(6): 714–770. DOI: [10.1111/pace.14920](https://doi.org/10.1111/pace.14920).
- 3 张献文, 郑燎源, 经煜, 等. 非瓣膜性房颤所致轻中型卒中复发危险因素分析 [J]. 四川医学, 2024, 45(3): 225–229. [Zhang XW, Zheng LY, Jing Y, et al. Analysis of risk factors for recurrence of mild and moderate stroke caused by non-valvular atrial fibrillation[J]. Sichuan Medical Journal, 2024, 45(3): 225–229.] DOI: [10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2024.03.001](https://doi.org/10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2024.03.001).
- 4 Liu X, Feng G, Marler SV, et al. Real world time trends in antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation in China: reports from the GLORIA-AF Phase III registry: trends in antithrombotic therapy use in China[J]. Thromb J, 2023, 21(1): 83. DOI: [10.1186/s12959-023-00527-x](https://doi.org/10.1186/s12959-023-00527-x).
- 5 Rao S, Aggarwal S, Mani S, et al. Uncovering the role of direct oral anticoagulants in stroke prevention for atrial fibrillation: a review of the literature[J]. Cureus, 2024, 16(7): e63675. DOI: [10.7759/cureus.63675](https://doi.org/10.7759/cureus.63675).
- 6 Kato Y, Tsutsui K, Nakano S, et al. Cardioembolic stroke: past advancements, current challenges, and future directions[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 5777. DOI: [10.3390/ijms25115777](https://doi.org/10.3390/ijms25115777).
- 7 Campello E, Spiezia L, Simion C, et al. Direct oral anticoagulants in patients with inherited thrombophilia and venous thromboembolism: a prospective cohort study[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(23): e018917. DOI: [10.1161/JAHA.120.018917](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018917).
- 8 Lyu M, Jiang S, Wu T, et al. A new model to predict the risk of major gastrointestinal bleeding in patients on direct oral anticoagulants (dabigatran and rivaroxaban)[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(1): 253–260. DOI: [10.1111/bcpt.15491](https://doi.org/10.1111/bcpt.15491).
- 9 Gao X, Cai X, Yang Y, et al. Diagnostic accuracy of the HAS-BLED bleeding score in VKA- or DOAC-treated patients with atrial fibrillation: a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 757087. DOI: [10.3389/fcvm.2021.757087](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.757087).
- 10 Moons KGM, De Groot JAH, Bouwmeester W, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist[J]. PLoS Med, 2014, 11(10): e1001744. DOI: [10.1371/journal.pmed.1001744](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001744).
- 11 Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, et al. PROBAST: a tool to assess risk of bias and applicability of prediction model studies: explanation and elaboration[J]. Annal Intern Med, 2019, 170(1): W1–W33. DOI: [10.7326/M18-1377](https://doi.org/10.7326/M18-1377).
- 12 Rutherford OCW, Jonasson C, Ghanima W, et al. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs[J]. Open Heart, 2018, 5(2): e000931. DOI: [10.1136/openhrt-2018-000931](https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000931).
- 13 Huang YC, Cheng YC, Jhou MJ, et al. Important risk factors in patients with nonvalvular atrial fibrillation taking dabigatran using integrated machine learning scheme—a post hoc analysis[J]. J Pers Med, 2022, 12(5): 756. DOI: [10.3390/jpm12050756](https://doi.org/10.3390/jpm12050756).
- 14 Chen J, Lyu M, Xu W, et al. New score for predicting major bleeding in patients with atrial fibrillation using direct oral anticoagulants[J]. Inter J Cardiol, 2023, 376: 56–61. DOI: [10.1016/j.ijcard.2023.02.017](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.02.017).
- 15 Cao C, Xu Y, Jiang W, et al. Nomogram for predicting bleeding events in nonvalvular atrial fibrillation patients receiving rivaroxaban: a retrospective study[J]. Health Sci Rep, 2024, 7(1): e1792. DOI: [10.1002/hsr2.1792](https://doi.org/10.1002/hsr2.1792).
- 16 Barnett-Griness O, Stein N, Kotler A, et al. Novel bleeding prediction model in atrial fibrillation patients on new oral anticoagulants[J]. Heart, 2022, 108(4): 266–273. DOI: [10.1136/heartjnl-2021-319702](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319702).
- 17 AlAmmari M, Sultana K, Alturaiki A, et al. The development and validation of a multivariable model to predict the bleeding risk score for patients with non-valvular atrial fibrillation using direct oral anticoagulants in the arab population[J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0250502. DOI: [10.1371/journal.pone.0250502](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250502).
- 18 Aggarwal R, Ruff CT, Virdone S, et al. Development and validation of the DOAC score: a novel bleeding risk prediction tool for patients with atrial fibrillation on direct-acting oral anticoagulants[J]. Circulation, 2023, 148(12): 936–946. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064556](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064556).
- 19 Chaudhary R, Nourelahi M, Thoma FW, et al. Machine learning predicts bleeding risk in atrial fibrillation patients on direct oral anticoagulant[J]. Am J Cardiol, 2025, 244: 58–66. DOI: [10.1016/j.amjcard.2025.02.030](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2025.02.030).
- 20 朱子云, 张莲红, 刘宇桓. 非瓣膜性房颤患者服用达比加群酯后出血风险预测模型构建 [J]. 药品评价, 2024, 21(3): 348–352. [Zhu ZY, Zhang LH, Liu YH. Construction of bleeding risk prediction model for patients with non-valvular atrial fibrillation after taking dabigatran etexilate[J]. Drug Eval, 2024, 21(3): 348–352.] DOI: [10.19939/j.cnki.1672-2809.2024.03.23](https://doi.org/10.19939/j.cnki.1672-2809.2024.03.23).
- 21 覃润. 非瓣膜性房颤患者使用利伐沙班发生出血的危险因素分析 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2023. DOI: [10.27045/d.cnki.ggyce.2023.000484](https://doi.org/10.27045/d.cnki.ggyce.2023.000484).
- 22 葛友婷, 宋伟华, 高岸, 等. 非瓣膜性房颤患者服用新型口服抗凝药致消化道出血的影响因素分析及预测模型建立 [J]. 上海医药, 2023, 44(19): 79–82, 87. [Ge YT, Song WH, Gao A, et al. Analysis of influencing factors and establishment of prediction model for gastrointestinal bleeding caused by new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2023, 44(19): 79–82, 87.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-1533.2023.19.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1533.2023.19.016).
- 23 仲璟, 王泽旭, 王宏军, 等. 基于 CES1 基因多态性建立非瓣膜性房颤患者达比加群酯相关消化道出血风险模型[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(5): 1046–1049. DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2025.05.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2025.05.007).
- 24 张晨, 席小青, 高银凤, 等. 基于基因多态性构建的老年心

- 房颤动患者利伐沙班相关出血事件风险模型分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志 , 2025, 27(1): 13–17. [Zhang C, Xi XQ, Gao YF, et al. Analysis of a risk model for rivaroxaban-related bleeding events in elderly patients with atrial fibrillation based on gene polymorphism[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2025, 27(1): 13–17.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-0126.2025.01.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-0126.2025.01.004).
- 25 鲁小丹, 卫建华, 沈建通, 等. 预测模型系统评价的制作方法与步骤 [J]. 中国循证医学杂志 , 2023, 23(5): 602–609. [Lu XD, Wei JH, Shen JT, et al. Methods and processes for producing a systematic review of predictive model studies[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2023, 23(5): 602–609.] DOI: [10.7507/1672-2531.202212112](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202212112).
- 26 Efthimiou O, Seo M, Chalkou K, et al. Developing clinical prediction models: a step-by-step guide[J]. BMJ, 2024: e078276. DOI: [10.1136/bmj-2023-078276](https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078276).
- 27 熊中敏, 郭怀宇, 吴月欣. 缺失数据处理方法研究综述 [J]. 计算机工程与应用 , 2021, 57(14): 27–38. [Xiong ZM, Guo HY, Wu XY. Review of missing data processing methods[J]. Comput Eng Appl, 2021, 57(14): 27–38.] DOI: [10.3778/j.issn.1002-8331.2101-0187](https://doi.org/10.3778/j.issn.1002-8331.2101-0187).
- 28 王胜锋, 王俊峰, 谷鸿秋, 等主编. 临床预测模型方法与应用 [M]. 北京 : 北京大学医学出版社 , 2024: 2–450.
- 29 吴艳, 艾芬. 原发性高血压患者并发左心室肥厚的预测模型构建与验证 [J]. 数理医药学杂志 , 2024, 37(3): 190–200. [Wu Y, Ai F. Construction and validation of a prediction model for left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(3): 190–200.] DOI: [10.19960/j.issn.1004-4337.202312067](https://doi.org/10.19960/j.issn.1004-4337.202312067).
- 30 Ren J, Wang N, Zhang X, et al. A systematic review and meta-analysis of the morbidity of efficacy endpoints and bleeding events in elderly and young patients treated with the same dose rivaroxaban[J]. Ann Hematol, 2024, 103(11): 4363–4373. DOI: [10.1007/s00277-024-05767-z](https://doi.org/10.1007/s00277-024-05767-z).
- 31 Wu VCC, Wang CL, Huang YC, et al. Bleeding associated with antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation using direct oral anticoagulants: a nationwide population cohort study[J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(21): e033513. DOI: [10.1161/JAHA.123.033513](https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033513).
- 32 别自东, 许莉莉, 赵庆恒, 等. 山东省不同区域医院华法林引起出血的临床特征及影响因素 [J]. 中华高血压杂志 ( 中英文 ), 2024, 32(10): 985–991. DOI: [10.16439/j.issn.1673-7245.2024.10.014](https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.10.014).
- 33 Zhou Q, Liu X, Yang X, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in atrial fibrillation patients with intracranial hemorrhage: a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1122564. DOI: [10.3389/fphar.2023.1122564](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1122564).
- 34 Spruit JR, de Vries TAC, Hemels MEW, et al. Direct oral anticoagulants in older and frail patients with atrial fibrillation: a decade of experience[J]. Drugs Aging, 2024, 41(9): 725–740. DOI: [10.1007/s40266-024-01138-5](https://doi.org/10.1007/s40266-024-01138-5).
- 35 Kikuchi T, Kono Y, Nakagawa K, et al. Clinical significance of gastrointestinal bleeding history in patients who undergo left atrial appendage closure[J]. JGH Open, 2024, 8(1): e13009. DOI: [10.1002/jgh3.13009](https://doi.org/10.1002/jgh3.13009).
- 36 Garcia DA, Fisher DA, Mulder H, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOLE) trial[J]. Am Heart J, 2020, 221: 1–8. DOI: [10.1016/j.ahj.2019.10.013](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.10.013).
- 37 章少颖, 盛吉莅. 应用抗凝及抗血小板药物后针灸治疗的风险与对策 [J]. 针刺研究 , 2021, 46(8): 707–709, 716. [Zhang SY, Sheng JL. Hemorrhage risk and counter measures of acupuncture treatment in patients undergoing administration of anticoagulants and antiplatelets[J]. Acupuncture Research, 2021, 46(8): 707–709, 716.] DOI: [10.13702/j.1000-0607.20210151](https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.20210151).
- 38 Ramspeck CL, Jager KJ, Dekker FW, et al. External validation of prognostic models: what, why, how, when and where?[J]. Clin Kidney J, 2020, 14(1): 49–58. DOI: [10.1093/ckj/sfaa188](https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa188).
- 39 Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the future—big data, machine learning, and clinical medicine[J]. N Engl J Med, 2016, 375(13): 1216–1219. DOI: [10.1056/NEJMmp1606181](https://doi.org/10.1056/NEJMmp1606181).
- 40 李家宁, 熊睿彬, 兰艳艳, 等. 因果机器学习的前沿进展综述 [J]. 计算机研究与发展 , 2023, 60(1): 59–84. [Li JN, Xiong RB, Lan YY, et al. Overview of the frontier progress of causal machine learning[J]. J Comput Res Dev, 2023, 60(1): 59–84.] DOI: [10.7544/issn1000-1239.202110780](https://doi.org/10.7544/issn1000-1239.202110780).

收稿日期: 2025年05月01日 修回日期: 2025年12月02日  
本文编辑: 杨 燕 洗静怡