



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.001>

· 综述与讲座 ·

# 心房颤动抗凝治疗的研究进展

杨波

[关键词] 心房颤动; 抗凝药物; 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物

心房颤动(简称房颤)是临床管理中最常见的心律失常之一,老年患者高发。最新的调查数据显示,在全球不同的国家及地区,经年龄和性别标化的房颤患病率可相差 12 倍,北美、欧洲、东南亚和中国的患病率较高<sup>[1]</sup>。据统计,成年人房颤的患病率为 2%~4%,房颤患病率随年龄增长不断增高<sup>[2]</sup>。流行病学调查结果显示,我国 35 岁以上成年人群的房颤患病率为 0.71%,75 岁以上高龄人群的患病率高达 2.35%<sup>[3]</sup>。中国即将迈入中度老龄化社会,随着老龄化加剧及房颤诊断、筛查手段的改进,我国房颤发病率可能逐年升高,患者、医生和医疗保健系统均面临沉重负担。房颤患者有较高的血栓栓塞性疾病发生风险,约 1/3 的缺血性卒中归因于房颤导致的血栓栓塞<sup>[4]</sup>。血栓栓塞并发症严重影响房颤患者的健康,是其致死、致残的主要原因。研究显示,房颤患者死于心血管疾病的风险较普通人增加 5 倍,缺血性卒中(7.8%)是房颤最常见的死亡原因<sup>[5]</sup>。此外,房颤与多种形式的痴呆独立相关,对患者的认知功能及生活质量造成严重影响<sup>[6-7]</sup>。

重视房颤患者的血栓栓塞风险,根据卒中风险评估后行抗凝治疗是房颤治疗的重中之重。在欧洲心脏病学会(ESC)与欧洲心胸外科学会(EACTS)共同制定的《2020 ESC 房颤管理指南》中,提倡使用“ABC”整体管理路径实施对患者的管理,该路径简化了跨医疗级别和不同专业间房颤的综合管理,从而有助于降低房颤患者的死亡率、节约健康相关支出<sup>[8]</sup>。“ABC”整体管理路径中的 A 即为抗凝/预防卒中,除低风险患者外,其余患者均应口服抗凝药物。虽然我国房颤患者出院处方中抗凝药物的比例有小幅提升(2018 年 56.7% 比 2017 年 53.9%, $P<0.05$ ),但总体比例仍远低于美国等发达国家<sup>[9]</sup>。本文就近年来房颤抗凝治疗中的血栓栓塞风险及出血风险评估、常用抗凝药物、

特殊人群、合并用药及用药监测、抗凝出血处理等问题进行综述,以期帮助临床医生更全面地认识房颤抗凝治疗中的相关知识。

## 一、血栓栓塞风险及出血风险评估

基于卒中危险因素 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分系统常用于房颤患者血栓栓塞的风险评估<sup>[10]</sup>。《2020 ESC 房颤管理指南》更新了 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分指标,其中 C 为充血性心力衰竭/左心室功能障碍/肥厚性心肌病(2020 年新增);H 为高血压;A 为年龄 $\geq 75$  岁(2 分);D 为糖尿病;S 为脑卒中/短暂性脑缺血发作/血栓栓塞病史(2 分);V 为经冠状动脉造影确诊的冠心病(2020 年新增)/既往心肌梗死/外周血管病/主动脉斑块;A 为年龄 65~74 岁;Sc 为女性。对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 $\geq 2$  分的男性及 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 $\geq 3$  分的女性房颤患者推荐使用口服抗凝药物(OAC)预防卒中(I A 级推荐),对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分为 1 分的男性及 2 分的女性房颤患者可考虑使用 OAC 预防卒中(II a 级推荐)<sup>[8]</sup>。简化的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA 评分可指导房颤患者使用口服抗凝药物的初步决策,但不考虑性别因素可能会低估女性房颤患者的卒中风险<sup>[11]</sup>。

抗凝治疗虽有助于预防血栓栓塞事件的发生,但客观上仍存在一定的出血风险,治疗前应评估患者的潜在出血风险。HAS-BLED 评分[高血压、肝肾功能损害、卒中、出血史、国际标准化比值(INR)波动、年龄 $> 65$  岁、药物/过量饮酒]有助于预防房颤患者可干预的出血风险因素<sup>[12]</sup>。因出血风险处于动态变化中,关注出血风险曲线变化更有助于预测重大出血事件。《2020 ESC 房颤管理指南》指出,在没有 OAC 绝对禁忌证的情况下,估计的出血风险本身不能指导 OAC 预防卒中的治疗决策<sup>[8]</sup>。

## 二、常用抗凝药物

维生素 K 拮抗剂(VKA)是房颤抗凝治疗中常用

的传统抗凝药物。近年来,利伐沙班等非维生素 K 拮抗剂新型口服抗凝药(NOAC)相继出现,其凭借良好的疗效及更少的不良反应为房颤患者提供了更多的选择。

### 1. VKA

VKA 的代表药物为华法林,能够抑制维生素 K 依赖的凝血因子 II a、VII a、IX a、X a 在肝脏合成。与安慰剂组相比,华法林能够将房颤患者的卒中风险降低 64%,对于中重度二尖瓣狭窄/机械心脏瓣膜植入的房颤患者,VKA 仍是目前唯一被推荐的 OAC<sup>[8]</sup>。但因不同个体的有效剂量相差较大、药效易受多种食物及药物影响及治疗窗较窄等问题,VKA 的实际临床应用受到诸多限制。在使用过程中,需频繁监测 INR 进而对 VKA 的剂量进行调整,患者依从性较差<sup>[13]</sup>。在我国,部分房颤患者因对监测 INR 依从性不良或不具有规律检测 INR 的条件而拒绝服用华法林<sup>[9]</sup>。

### 2. NOAC

NOAC 主要包括直接凝血酶抑制剂(达比加群酯)及利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班等直接 X a 因子抑制剂。NOAC 克服了传统口服抗凝药物的弊端,具有安全性及特异性高、起效快、与其他药物及食物的相互作用较小、无需监测 INR 等优点。近年来随着临床证据的积累,NOAC 在国内外房颤治疗指南中的地位不断提升<sup>[8,14-15]</sup>。

近期发表的一项 Meta 分析比较了 NOAC 与华法林在亚洲房颤患者中的疗效差异,基于随机对照研究数据的研究结果显示,NOAC 组患者的卒中/全身性栓塞风险( $RR = 0.73, 95\% CI 0.59 \sim 0.90$ )、全因死亡风险( $RR = 0.83, 95\% CI 0.73 \sim 0.95$ )、大出血风险( $RR = 0.59, 95\% CI 0.48 \sim 0.72$ )及颅内出血风险( $RR = 0.36, 95\% CI 0.26 \sim 0.49$ )较华法林组均显著降低;基于真实世界研究数据的研究结果还显示,与华法林比较,NOAC 的胃肠道出血风险更低( $RR = 0.65, 95\% CI 0.51 \sim 0.84$ )<sup>[16]</sup>。Chan 等<sup>[17]</sup>的 Meta 分析结果与其一致,在亚洲非瓣膜性房颤患者的卒中预防中,NOAC 较华法林具有更好的疗效及安全性。一项针对 NOAC 长期抗凝治疗心血管安全性的 Meta 分析共纳入 28 项随机对照研究,包括 196 761 例非瓣膜性房颤、静脉血栓栓塞或冠心病高风险患者,结果显示,利伐沙班、阿哌沙班和 VKA 分别较达比加群酯降低 31%、24%、19% 的心肌梗死发生风险。在长期抗凝治疗中将心肌梗死发生风险作为考虑因素时,利伐沙班作为首选治疗的概率(61.8%)最高<sup>[18]</sup>。

### 三、特殊人群的抗凝治疗

年龄是房颤发生的独立危险因素,老年患者房颤

高发<sup>[19]</sup>。老年患者通常因糖尿病、高血压、肝肾功能不全等伴随疾病,需多重用药,抗凝治疗策略更为复杂。同时,与年轻患者比较,老年患者发生缺血和出血事件的风险更高,在临床制订治疗决策时更应充分平衡缺血与出血风险,以实现临床净获益。在老年房颤患者抗凝治疗药物选择方面,NOAC 优于华法林<sup>[15]</sup>。Meta 分析结果显示,在年龄 $\geq 75$  岁的老年房颤患者的房颤治疗中,NOAC 的抗凝效果优于华法林( $RR = 0.83, P = 0.04$ ),NOAC 组老年患者的全因死亡风险较华法林组显著降低( $RR = 0.93, P = 0.04$ ),在中度肾功能受损的老年患者中,低剂量的 NOAC 大出血风险与华法林相当<sup>[20]</sup>。与华法林比较,NOAC 显示出更好的疗效和同等的安全性。对 995 例年龄 $\geq 80$  岁使用利伐沙班的非瓣膜房颤患者随访 1 年的结果显示,与来自同中心接受 VKA 治疗的老年房颤患者比较,利伐沙班组患者的大出血( $HR = 0.54, 95\% CI 0.38 \sim 0.78$ )和颅内出血( $HR = 0.36, 95\% CI 0.17 \sim 0.76$ )的发生率显著降低,缺血性卒中和死亡风险与 VKA 相当<sup>[21]</sup>。

慢性肾脏病(CKD)与房颤的风险增加相关,房颤与 CKD 通常并存<sup>[22]</sup>。对于大多数合并 CKD 的房颤患者,常需接受华法林或 NOAC 终身抗凝治疗。Yao 等<sup>[23]</sup>的研究结果显示,与华法林比较,使用 NOAC(如利伐沙班)的房颤患者肾小球滤过率下降 $\geq 30\%$ 、血清肌酐水平加倍及急性肾损伤的风险更低。对于轻中度 CKD[肌酐清除率为 30~49 ml/min]的患者,NOAC 与华法林的安全性和疗效与无 CKD 的患者相似。对于严重 CKD 患者,Coleman 等<sup>[24]</sup>的研究结果显示,在 4~5 期 CKD 或接受血液透析的房颤患者中,利伐沙班的大出血风险较华法林低 32%。另外,不同 NOAC 的肾脏清除率不同,房颤合并 CKD 的患者应结合肌酐清除率选择合适的药物和剂量。

既往有卒中史的房颤患者发生缺血事件的风险增加。Meta 分析结果显示,低剂量的 NOAC 与华法林的抗凝疗效相似,但 NOAC 的大出血风险( $RR = 0.58, 95\% CI 0.48 \sim 0.71$ )及全因死亡风险( $RR = 0.76, 95\% CI 0.66 \sim 0.88$ )较华法林显著降低<sup>[25]</sup>。对于 ROCKET AF 卒中亚组研究的分析结果显示,在既往有卒中/短暂性脑缺血发作史的非瓣膜性房颤患者中,利伐沙班与华法林在卒中/全身性栓塞及临床相关出血方面的事件数量相近<sup>[26]</sup>。

在房颤合并冠心病的患者中,NOAC 联合 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂可减少房颤合并急性冠脉综合征和(或)经皮冠状动脉介入治疗患者大出血和颅内出血的风险;对于房颤合并稳定性冠心病的患者,指南推荐应用卒中预防剂量的 OAC 单药治疗,对于适合 NOAC 的患者,

与 VKA 相比更推荐 NOAC。

房颤患者尽早开始抗凝治疗可能对维持其认知功能具有重要意义。既往的回顾性研究结果显示,接受抗凝治疗房颤患者的痴呆患病风险较基线时未接受抗凝治疗的患者降低 29% ( $HR = 0.71, 95\% CI 0.68 \sim 0.74$ )<sup>[27]</sup>。Kim 等<sup>[28]</sup>的研究结果显示,在接受不同 OAC 治疗的房颤患者中,与华法林比较,接受 NOAC 治疗的患者发生卒中/痴呆的风险更低 ( $HR = 0.78, 95\% CI 0.68 \sim 0.90$ )。该研究结果还显示,相较于达比加群酯,利伐沙班与痴呆风险降低相关 ( $HR = 0.83, 95\% CI 0.74 \sim 0.92$ )。

#### 四、合并用药及用药监测

VKA 因治疗窗窄、易受食物及药物的影响,常需监测抗凝强度。在抗凝强度为 INR 2.0 ~ 3.0 时, VKA 预防卒中的效果最佳。使用 VKA 时,应根据 INR 调整剂量,在合并较多用药时,可适当增加监测频率。NOAC 的药物相互作用较少,有较宽的治疗窗,通常无需常规监测凝血功能。房颤患者因合并症通常需同时使用 OAC 和抗血小板聚集药物。有研究结果显示, NOAC + 抗血小板聚集药物合并用药与 VKA + 抗血小板聚集药物合并用药的胃肠道出血风险相似,但 NOAC + 抗血小板聚集药物合并用药的颅内出血风险 ( $HR = 0.46, 95\% CI 0.24 \sim 0.91$ ) 和其他大出血风险 ( $HR = 0.68, 95\% CI 0.51 \sim 0.91$ ) 显著降低<sup>[29]</sup>。NOAC 应避免与 CYP3A4 和 P-糖蛋白 (P-gp) 抑制剂 (如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、利托那韦) 合用,以免增加出血风险。与 CYP3A4 及 P-gp 强诱导剂 (如利福平、苯妥英、苯巴比妥或圣约翰草) 合用时,可使 NOAC 暴露量降低,应谨慎使用。

#### 五、抗凝治疗期间出血的处理

对于服用 OAC 引起的出血,应评估患者的出血部位、出血严重程度及最后一次 OAC 使用时间,同时应注意患者是否同时使用其他抗栓药物及其他影响出血风险 (如摄入酒精、肾功能) 的因素<sup>[8]</sup>。对于轻微出血事件可采用机械压迫止血或小手术等支持治疗。中度出血事件的治疗可能需要输血和补液,中度以上出血应停用抗凝药物。严重或危及生命的出血需立即逆转 OAC 的抗凝作用。服用 VKA 的患者首选推荐输注凝血酶原复合物 (PCC) 进行治疗,其次可选择输注新鲜冰冻血浆。服用 NOAC 的患者应给予特异性拮抗剂,依达赛珠单抗能够快速逆转达比加群酯的抗凝作用,改良重组人 Xa Andexanet  $\alpha$  则能够逆转利伐沙班等直接 Xa 因子抑制剂的抗凝作用<sup>[30]</sup>。在特异性拮抗

剂无法获取的情况下,可考虑 PCC 或活化凝血酶原复合物 (aPCC)。

#### 六、小结

《2020 ESC 房颤管理指南》指出,有房颤和卒中危险因素的患者需使用 OAC 进行预防,对于符合 NOAC 适应证的患者中,NOAC 优于 VKA。与 VKA 比较, NOAC 用药过程中具有无需常规监测凝血功能及出血风险低等优势,患者依从性更好。对于接受 VKA 治疗且 INR 达标时间短 ( $< 70\%$ ) 的患者,在确保依从性和持久性的情况下建议改用 NOAC。随着 NOAC 抗凝时代的到来,在未来房颤患者的抗凝治疗中,应充分考量患者卒中及出血风险,结合患者偏好,使抗凝治疗获益最大化。

#### 参 考 文 献

- [1] Joseph PG, Healey JS, Raina P, et al. Global variations in the prevalence, treatment, and impact of atrial fibrillation in a multi-national cohort of 153,152 middle-aged individuals [J]. Cardiovasc Res, 2020. [Online ahead of print]
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association [J]. Circulation, 2019, 139 (10): e56-e528.
- [3] Wang Z, Chen Z, Wang X, et al. The Disease Burden of Atrial Fibrillation in China from a National Cross-sectional Survey [J]. Am J Cardiol, 2018, 122 (5): 793-798.
- [4] Schnabel RB, Haessler KG, Healey JS, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration [J]. Circulation, 2019, 140 (22): 1834-1850.
- [5] Lee E, Choi EK, Han KD, et al. Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based study [J]. PLoS One, 2018, 13 (12): e0209687.
- [6] Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73 (5): 612-619.
- [7] Bunch TJ. Atrial Fibrillation and Dementia [J]. Circulation, 2020, 142 (7): 618-620.
- [8] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. Eur Heart J, 2020. [Online ahead of print]
- [9] 胡志成, 蒋超, 郑黎晖, 等. 2019 年中国心房颤动医疗质量控制报告 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35 (5): 427-437.
- [10] Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation [J]. Chest, 2010, 137 (2): 263-272.
- [11] Nielsen PB, Overvad TF. Female Sex as a Risk Modifier for Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Using CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc versus CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA for Stroke Risk Stratification in Atrial Fibrillation: A Note of Caution [J]. Thromb Haemost, 2020, 120 (6): 894-898.
- [12] Proietti M, Rivera-Caravaca JM, Esteve-Pastor MA, et al. Predicting Bleeding Events in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Comparison Between the HAS-BLED and GARFIELD-AF Bleeding Scores [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7 (18): e009766.
- [13] Reilly RF, Jain N. Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation-Time for a change? [J]. Semin Dial, 2019, 32 (6): 520-526.
- [14] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons [J]. Circulation, 2019, 140 (2): e125-e151.



[ DOI ] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.002

· 综述与讲座 ·

# 左心耳封堵治疗的现状与展望

王光记 刘育 黄鹤

[关键词] 心房颤动; 左心耳封堵; 血栓栓塞

心房颤动(简称房颤)是临床上一种常见的心律失常。卒中是房颤常见且最严重的并发症,未行抗凝治疗的患者卒中的年发生率约为 5%<sup>[1]</sup>。与非房颤相关卒中比较,房颤相关卒中通常具有更高的致死率和致残率<sup>[2]</sup>。影像学检查结果证实左心耳是房颤患者血栓栓塞最常见的发生部位,经皮左心耳封堵治疗目前已成为非瓣膜性房颤患者预防卒中的一种重要策略。现对左心耳封堵的现状和展望作一综述。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070330)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院心血管内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:黄鹤,E-mail:huanghe1977@whu.edu.cn

## 一、左心耳封堵预防血栓栓塞事件的临床证据

目前临床上使用的左心耳封堵装置主要包括 Watchman、Amplatzer Cardiac Plug (ACP) 和 LAMPRE。PROTECT AF 和 PREVAIL 研究的 5 年长期随访结果证实 Watchman 左心耳封堵预防卒中效果与华法林相当,但左心耳封堵在降低大出血事件,尤其是出血性卒中/致死性卒中方面更有优势,可使此类事件的发生率降低 55%<sup>[3]</sup>。此外,PROTECT AF 和 PREVAIL 研究 5 年随访的临床净获益分析结果显示,早期华法林临床净获益优于左心耳封堵,但 1~2 年后左心耳封堵的临床净获益优于华法林<sup>[4]</sup>。Watchman 上市后的首个真实世界临床研究结果证实即使由无手术经验的新手操

- [15] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 心房颤动基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志,2020,19(6):465-473.
- [16] Xue Z, Zhang H. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Asians With Atrial Fibrillation; Meta-Analysis of Randomized Trials and Real-World Studies[J]. Stroke, 2019, 50(10):2819-2828.
- [17] Chan YH, Lee HF, Chao TF, et al. Real-world Comparisons of Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Asian Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation; a Systematic Review and Meta-analysis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(6):701-710.
- [18] Kupó P, Szakács Z, Solymár M, et al. Direct Anticoagulants and Risk of Myocardial Infarction, a Multiple Treatment Network Meta-Analysis[J]. Angiology, 2020, 71(1):27-37.
- [19] Kim TH, Yang PS, Yu HT, et al. Age Threshold for Ischemic Stroke Risk in Atrial Fibrillation[J]. Stroke, 2018, 49(8):1872-1879.
- [20] Kim IS, Kim HJ, Kim TH, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiol, 2018, 72(2):105-112.
- [21] Hanon O, Vidal J, Chaussade E, et al. Direct oral anticoagulant rivaroxaban in very old and frail patients: A one-year prospective follow-up of a large-scale cohort (SAFIR-AC)[J]. Eur Heart J, 2019, 40(Suppl 1):180.
- [22] Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation; JACC Review Topic of the Week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(17):2204-2215.
- [23] Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(21):2621-2632.

- [24] Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis[J]. Am J Med, 2019, 132(9):1078-1083.
- [25] Kim IS, Kim HJ, Kim TH, et al. Appropriate doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in high-risk subgroups with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiol, 2018, 72(4):284-291.
- [26] Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(4):315-322.
- [27] Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2018, 39(6):453-460.
- [28] Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation[J]. Europace, 2020. [Online ahead of print]
- [29] Douros A, Renoux C, Yin H, et al. Concomitant Use of Direct Oral Anticoagulants with Antiplatelet Agents and the Risk of Major Bleeding in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation[J]. Am J Med, 2019, 132(2):191-199, e112.
- [30] Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(5):273-281.

(收稿日期:2020-11-09)

(本文编辑:周三凤)