

# 心房颤动患者抗凝治疗对相关认知功能影响的最新进展

郑声伟<sup>1</sup> 庄梅<sup>2</sup>

(1. 贵州医科大学研究生院, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学附属医院心内科, 贵州 贵阳 550025)

**【摘要】** 心房颤动通过多种途径影响认知功能, 尤其是心房颤动相关卒中所致认知障碍的不良后果, 严重影响患者的生活质量, 目前尚缺乏可靠的预防和治疗策略。抗凝治疗是心房颤动患者预防卒中治疗的基石, 华法林和新型口服抗凝药物在房颤患者中对认知障碍终点作用的比较在近年备受关注, 部分潜在益处和风险的证据在研究中展现出来。现就抗凝治疗对心房颤动相关认知功能影响的最新进展进行综述。

**【关键词】** 心房颤动; 抗凝药物; 认知障碍; 痴呆

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.007

## Influence of Anticoagulation Therapy on Related Cognitive Function in Patients with Atrial Fibrillation

ZHENG Shengwei<sup>1</sup>, ZHUANG Mei<sup>2</sup>

(1. Guizhou Medical University Graduate School, Guiyang 550025, Guizhou, China; 2. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China)

**【Abstract】** Atrial fibrillation affects cognitive function through multiple pathways, especially the adverse consequences of cognitive disorder caused by atrial fibrillation-related stroke, which severely affecting patients' quality of life, but there is still a lack of reliable prevention and treatment strategies. Anticoagulation is the cornerstone of stroke prevention in atrial fibrillation patients. The comparison of the effects of warfarin and new oral anticoagulants on cognitive disorder endpoints in patients with atrial fibrillation has attracted much attention in recent years, and some evidence of potential benefits and risks has been shown in the research. This paper reviews the latest progress of anticoagulant therapy on cognitive function related to atrial fibrillation.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Anticoagulant drug; Cognitive disorder; Dementia

心房颤动(房颤)目前发病率为2%~4%<sup>[1]</sup>, 是临床最常见的心律失常之一。与窦性心律人群相比, 房颤患者卒中风险增加约5倍, 抗凝治疗是预防卒中的主要手段。认知障碍(cognitive disorder, CD)指脑结构和功能改变导致的学习、记忆及感知等异常, 其程度包括轻度CD到痴呆。在中国, CD是导致老年人生活质量降低等不良健康结局的主要原因<sup>[2]</sup>。尽管诸多证据表明房颤发生CD的风险升高<sup>[3,4]</sup>, 临床上仍常依据卒中及出血风险决定房颤患者是否启动抗凝治疗, 却较少关注极大影响生活质量的痴呆事件。目前对房颤相关CD尚缺乏有效干预手段, 抗凝治疗是否或多大程度上对认知发挥相应作用仍不明确, 现就房颤抗凝治疗对相关认知影响的机制及不同药物作用的研究进展进行综述, 以强化房颤患者抗凝治疗对认知保护作用的认识。

### 1 房颤导管消融及左心耳封堵治疗对认知功能的影响

导管消融是非瓣膜性房颤节律控制的有效治疗办法。有报道<sup>[5]</sup>显示房颤患者在接受导管消融术后12个月内, 其认知功能可获不同程度的改善。但导管作为医源性栓塞来源, 术中会刺激心房和血管内皮引起炎症, 诱发血液高凝状态, 有利于血栓形成, 导致认知减退。另有研究<sup>[6]</sup>发现, 在消融术后进行左心耳封堵的房颤患者, 其认知能力在术后1年优于消融后抗凝组。但目前未得到其他研究证实, 左心耳封堵对改善认知表现的长期效果仍是未知。因此, 寻找循证基础的干预手段以减少房颤相关认知功能损伤带来的健康负担是当前的迫切任务。

### 2 房颤与CD的相关性及机制

房颤与CD之间存在显著关联。在随访20年的

ARIC-NCS 研究<sup>[3]</sup>中,房颤与痴呆风险增加 23% 相关。且在调整心血管危险因素后,这种关联仍具有统计学意义。此外,SAGE-AF 研究<sup>[7]</sup>显示,年龄 $\geq 65$  岁的非瓣膜性房颤患者 CD 的发生率为 42%,高龄、抑郁、焦虑、受教育程度低、卒中及出血风险高等均是其重要危险因素。在 CD 的类型上,有研究<sup>[8]</sup>表明房颤患者血管性和混合性痴呆的发生风险尤为明显。关于房颤导致 CD 的机制,先前的研究提示可能有以下几方面:(1)卒中,房颤的高卒中风险是其认知损害的重要原因。据报道,中国卒中人群 CD 总体患病率为 80.97%,而房颤是其中重要的独立危险因素<sup>[9]</sup>。(2)脑低灌注,房颤降低心输出量可能导致慢性脑灌注不足和缺氧,会减少脑血管中  $\beta$  淀粉样蛋白的清除并促进其累积,导致脑淀粉样血管病并引发认知能力下降。(3)炎症,房颤产生并维持一种促炎状态,在炎症环境下,患者更易受到血脑屏障的损伤和脑微观结构改变的影响。另有研究<sup>[10]</sup>表明,脑小血管病变和脑萎缩等也可能在房颤相关认知影响中扮演重要角色。

### 3 房颤患者抗凝治疗保护认知功能的可能机制

#### 3.1 减少 $\beta$ 淀粉样蛋白沉积和保护血脑屏障

$\beta$  淀粉样蛋白和纤维蛋白沉积在脑血管和组织间隙内引起血管收缩、闭塞及微出血,导致血脑屏障功能受损,引发脑血流量下降,这是包括阿尔茨海默病在内的痴呆症早期的病理特征。通过抗凝治疗,可减少脑血管和实质中进行性的  $\beta$  淀粉样蛋白-纤维蛋白凝块沉积,减轻凝血酶和纤维蛋白介导的炎症,并延缓随后衍生的神经退行性病变的发展,这些都对神经功能保护起重要作用。尤其是新型口服抗凝药物(new oral anticoagulants, NOACs),因其抑制脑淀粉样血管病中神经炎症形成的关键因素作用较为突出,近期在神经病学领域被视为保护阿尔茨海默病患者认知功能的新途径<sup>[11]</sup>。在特定的 NOACs 中,近期研究<sup>[12]</sup>表明,利伐沙班可抑制凝血因子 Xa 诱导的蛋白酶激活受体-1 和蛋白酶激活受体-2 的表达,进而降低基质金属蛋白酶-9 的活性以改变微血管的通透性,最终减少  $\beta$  淀粉样蛋白介导的神经炎症。Cortes-Canteli 等<sup>[13]</sup>指出,长期服用达比加群可有效维持 TgCRND8 小鼠的脑灌注量并保护认知功能,可能与其抑制纤维蛋白异常沉积、减轻  $\beta$  淀粉样蛋白负荷及维持血脑屏障的完整性有关。

#### 3.2 减少卒中后认知功能损伤

房颤患者血液处于高凝状态,易形成左心房附壁血栓,是缺血性卒中患者栓塞的主要来源。临床研究<sup>[14]</sup>显示,房颤患者卒中后 5 年的痴呆风险增加 5~6 倍。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分与痴呆风险成正比,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-

VASc 评分 6~7 分的房颤患者每年痴呆症发病率为 9.6%<sup>[8]</sup>。大面积皮质或非皮质区脑梗死是 CD 的强预测因子<sup>[14]</sup>。过去认为,卒中通过缺血缺氧导致脑结构损伤及功能障碍,如脑白质纤维物理连接的断裂。而新的证据提示亚急性期卒中导致的皮质胆碱能通路损伤,也是引发 CD 的重要原因<sup>[15]</sup>。抗凝治疗改变了凝血功能的水平,降低了脑栓塞的发生风险,由此可延缓 CD 进展。在 WATCH-AF 研究<sup>[16]</sup>中,长期接受口服抗凝治疗的患者,其认知水平优于对照组,很大程度上归因于卒中事件的减少。因此,尽管预防 CD 并非房颤患者抗凝治疗的主要目的,但可通过减少缺血性卒中风险而避免认知损害。

### 4 脑微出血是抗凝治疗引发 CD 的潜在因素

脑微出血的存在是导致 CD 的独立危险因素。有研究<sup>[17]</sup>表明,脑微出血的数量、面积和位置(尤其在颞叶)与认知功能的减退有密切联系。在认知领域上,随着脑微出血数量的增加,患者的执行能力与处理速度的降幅更大<sup>[18]</sup>。其机制有两方面:(1)脑微出血直接导致周围脑组织损伤,进而引起皮层与其下神经纤维束的连接断裂;(2)脑微出血会扰乱邻近神经元和星形胶质细胞的功能,并通过小胶质细胞的增殖和迁移引发神经炎症反应,最终导致认知减退<sup>[19]</sup>。当抗凝治疗导致止血机制受损时,红细胞更易从受损血管外渗,促进新的脑微出血形成,这在纳入 47 项研究的荟萃分析中得到证实<sup>[20]</sup>。因此,抗凝治疗会提高脑微出血的发生风险,是导致认知恶化的潜在因素。对于房颤合并冠心病的群体更是如此<sup>[21]</sup>,因为其往往需联合抗血小板药治疗。同时也提示在治疗期间监测脑微出血的进展,可能有助于早期识别 CD 高风险个体并指导口服抗凝药物的正确使用。

### 5 不同抗凝药物对相关认知影响的临床研究

#### 5.1 维生素 K 拮抗剂对房颤相关认知的影响

维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)以华法林为代表。VKA 理论上对认知功能存在负面影响:维生素 K 是强大的抗炎和抗氧化剂,其浓度不足或被抑制经证实与大脑加速衰老和认知功能下降有关,有关机制包括氧化应激、炎症和鞘脂代谢异常等。然而,研究表明 VKA 有减少脑栓塞的作用或对认知功能获益更大。一项随访(6.0 $\pm$ 3.6)年的队列研究<sup>[21]</sup>显示,与不使用口服抗凝药物( $n=49\ 276$ )相比,VKA 治疗( $n=30\ 587$ )可显著减少脑梗死或痴呆风险( $HR=0.90$ ,95%  $CI$  0.85~0.95)。另据报道,VKA 整体上使痴呆风险降低约 20%,且在高卒中风险人群中该效应尤为明显<sup>[22]</sup>。因此,基于目前证据,仍可推荐使用 VKA 干预房颤患者 CD 的发生及进展。

VKA 治疗窗狭窄,需定期评估抗凝的治疗效果以调整用药,以稳定国际标准化比值(international normalized ratio, INR)在 2~3。不充分的抗凝治疗( $\text{INR} < 2$ )会导致血栓风险增加;相反,过度抗凝治疗( $\text{INR} > 3$ )将增加脑微出血风险。回顾房颤引发 CD 的机制可知,血栓及脑微出血均会恶化认知功能。所以,VKA 治疗期间进行 INR 监测是预测 CD 风险的途径。口服 VKA 期间达目标 INR(2~3)时间的百分比以治疗窗内时间(time in therapeutic range, TTR)表示,用来评价抗凝治疗效果的达标情况。Petroni 等<sup>[23]</sup>研究发现,TTR > 60.00% 的患者 CD 发生率为 13%,远低于 TTR < 60.00% 者(60%)及单用抗血小板治疗人群(64%)。此外,在 Madhavan 等<sup>[22]</sup>的研究中,TTR < 59.50% (中位数)的患者痴呆发生率( $HR = 0.99$ )与未使用 VKA 的患者相似( $HR = 1.00$ ),当 TTR > 59.50% 时痴呆风险趋势下降( $HR = 0.60, 95\% CI 0.44 \sim 0.81$ ),而 TTR > 71.94% 时痴呆风险显著降低( $HR = 0.30, 95\% CI 0.20 \sim 0.44$ )。在这些研究中,有效干预 CD 的 TTR 临界值为 59.50%~60.00%。而在《2020 年 ESC/EACTS 心房颤动诊断与管理指南》<sup>[1]</sup>中,这一标准为 TTR  $\geq 70.00\%$  时才可有效预防卒中的发生(推荐等级 I A)。由此不难看出,遵循目前指南的推荐方案,尽可能保持较高的 TTR 水平(至少  $\geq 70.00\%$ ),不仅可有效减少卒中的发生,也能最大程度地降低 CD 风险。对于长期处于较低 TTR 水平(INR 控制不佳)的患者,应尽早推荐其改为 NOACs 治疗。

临床实践中,用药依从性差是导致低水平 TTR 的首要原因。有研究<sup>[24]</sup>使用 MMAS-8 用药依从性问卷评估患者口服抗凝药物的依从性与认知功能的关联情况,结果显示近半数患者(46.9%)依从性低下,其中 48.1% 的患者存在 CD;而在高依从性组中,这一比例为 10.8%。抗凝治疗中,较差的依从性可能导致用药剂量不足或滥用,使发生脑栓塞或微出血的风险增加,进而恶化认知功能。并且,认知减退或出血事件又会进一步降低患者的依从性及意愿,最终形成恶性循环。

综上所述,使用 VKA 情况下,“抗凝不足”或“过度抗凝”都可能增加 CD 风险。除了抗凝治疗强度的控制,还应提高治疗依从性,并了解是否达到足够的 TTR,以调整下一步口服抗凝治疗方案,这些都对减少 CD 的发生具有重要意义。

## 5.2 NOACs 对房颤相关认知的影响

比较 NOACs 与 VKA 对认知功能影响的差异是近年的研究热点。有队列研究<sup>[25]</sup>发现,相比 VKA,处方

NOACs 使全因痴呆风险降低 16%,轻度 CD 风险下降 26%。在性别方面,对非瓣膜性房颤资料研究<sup>[26]</sup>发现,女性使用利伐沙班的痴呆风险低于男性。此外,为了解不同剂量 NOACs 对认知功能的影响,有报道与 VKA 相比,标准和减少剂量的 NOACs 均显示出痴呆风险的降低趋势,但该趋势在标准剂量(达比加群 150 mg,2 次/d;利伐沙班 20 mg,1 次/d;阿哌沙班 5 mg,2 次/d)中更为突出,表明存在剂量-反应关系。值得注意的是,减少剂量的利伐沙班(15 mg,1 次/d)其痴呆风险仍低于 VKA 组<sup>[27]</sup>。年龄方面,高龄可能是使用 NOACs 导致认知功能减退的危险因素。丹麦一项全国性队列研究<sup>[28]</sup>显示,年龄  $\geq 80$  岁患者使用 NOACs 较 VKA 与痴呆率增加相关(加权  $HR = 1.31, 95\% CI 1.07 \sim 1.59$ )。Chen 等<sup>[26]</sup>的研究在年龄  $\geq 75$  岁患者中也观察到相似结果。尽管受限于研究规模,但较多证据显示 NOACs 具有降低房颤相关 CD 风险的作用,且效果优于 VKA。然而对高龄人群使用 NOACs 是否对认知产生益处还有待证实。此外,与 VKA 相对波动的抗凝治疗效果相比,NOACs 可提供稳定的治疗强度,且出血概率低,进而减少出血对认知功能的影响。因此,NOACs 或是降低房颤患者 CD 风险较有前途的治疗选择。

为了探究不同 NOACs 之间对认知功能影响的差异,Chen 等<sup>[26]</sup>对研究中 NOACs 组间数据两两对比后发现,不同 NOACs 的痴呆风险相当[达比加群与利伐沙班( $HR = 1.02, 95\% CI 0.79 \sim 1.32$ );达比加群与阿哌沙班( $HR = 0.92, 95\% CI 0.63 \sim 1.36$ );阿哌沙班与利伐沙班( $HR = 1.01, 95\% CI 0.86 \sim 1.19$ )],表明不同 NOACs 使用者的痴呆风险未表现出差异。Kim 等<sup>[27]</sup>对 NOACs 组间数据进行加权处理后发现,利伐沙班使用者的痴呆发病率最低,年发生率为 3.5%;在达比加群中显示出最高痴呆风险,年发生率为 4.18%。总体上,利伐沙班较达比加群的痴呆风险低约 17% (加权  $HR = 0.83, 95\% CI 0.74 \sim 0.92$ )。对于该结果的解释,可能与利伐沙班较为突出的抗炎、抗氧化应激和保护血管内皮作用有关<sup>[29]</sup>。目前阶段,不同 NOACs 对认知功能影响的差异仍存在争议,利伐沙班是否在 NOACs 中具有整体优势需更多大规模纵向研究验证。

## 6 总结与展望

综上,房颤与 CD 的发生独立相关,并导致生活质量下降。目前对房颤相关 CD 的研究趋势已向防治转变,因此除了减少血栓,明确抗凝治疗是否可带来包括预防或延缓认知功能衰退的临床获益是非常必要的。基于目前证据,抗凝治疗通过保护血脑屏障和减

少卒中风险避免认知损害,但需警惕脑微出血导致的认知功能恶化。现有研究有一定的局限性,但整体上抗凝治疗与较低的 CD 发生率相关,且 NOACs 比 VKA 更能成为可靠的治疗选择。然而,抗凝治疗对不同房颤及远期的认知功能影响仍有待继续研究。由于房颤通过多因素与 CD 关联,仅依据卒中风险判断是否启动抗凝治疗远不能满足目前临床需求,未来开发针对 CD 风险的个体化抗凝治疗决策工具至关重要。总之,临床实践中除了需对房颤抗凝治疗的风险获益比进行衡量,还应配合严格的管理以掌握好抗凝治疗的选择、使用和疗效,才可能带来相应的认知功能保护作用。

### 参考文献

- [1] 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 for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (5): 373-498.
- [2] Yuan L, Zhang X, Guo N, et al. Prevalence of cognitive impairment in Chinese older inpatients and its relationship with 1-year adverse health outcomes: a multicenter cohort study [J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21 (1): 595.
- [3] Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, et al. Association of atrial fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years: the ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study) [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 (6): e007301.
- [4] Zuin M, Roncon L, Passaro A, et al. Risk of dementia in patients with atrial fibrillation: short versus long follow-up. A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36 (10): 1488-1500.
- [5] Wang X, Wang Z, Yan X, et al. Radiofrequency and cryoballoon ablation improve cognitive function in patients with atrial fibrillation [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (32): e26914.
- [6] Mohanty S, Mohanty P, Trivedi C, et al. Impact of oral anticoagulation therapy versus left atrial appendage occlusion on cognitive function and quality of life in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10 (9): e019664.
- [7] Mailhot T, McManus DD, Waring ME, et al. Frailty, cognitive impairment, and anticoagulation among older adults with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2020, 68 (12): 2778-2786.
- [8] Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: a population-based study [J]. *Neurology*, 2018, 91 (19): e1732-e1740.
- [9] Qu Y, Zhuo L, Li N, et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in China: a community-based, cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0122864.
- [10] Moazzami K, Shao IY, Chen LY, et al. Atrial fibrillation, brain volumes, and subclinical cerebrovascular disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study [ARIC-NCS]) [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125 (2): 222-228.
- [11] Grossmann K. Direct oral anticoagulants: a new therapy against Alzheimer's disease? [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16 (8): 1556-1557.
- [12] Bian Z, Liu X, Feng T, et al. Protective effect of rivaroxaban against amyloid pathology and neuroinflammation through inhibiting PAR-1 and PAR-2 in Alzheimer's disease mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 86 (1): 111-123.
- [13] Cortes-Canteli M, Krüyer A, Fernandez-Nueda I, et al. Long-term dabigatran treatment delays Alzheimer's disease pathogenesis in the TgCRND8 mouse model [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74 (15): 1910-1923.
- [14] Conen D, Rodondi N, Müller A, et al. Relationships of overt and silent brain lesions with cognitive function in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (9): 989-999.
- [15] Zhong HH, Qu JF, Xiao WM, et al. Severity of lesions involving the cortical cholinergic pathways may be associated with cognitive impairment in subacute ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 606897.
- [16] Guidoux C, Meseguer E, Ong E, et al. Twelve-month outcome in patients with stroke and atrial fibrillation not suitable to oral anticoagulant strategy: the WATCH-AF registry [J]. *Open Heart*, 2019, 6 (2): e001187.
- [17] Li L, Wu DH, Li HQ, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline: a longitudinal study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 75 (2): 571-579.
- [18] Li X, Yuan J, Qin W, et al. Cerebral microbleeds are associated with impairments in executive function and processing speed [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 81 (1): 255-262.
- [19] Ahn SJ, Anrather J, Nishimura N, et al. Diverse inflammatory response after cerebral microbleeds includes coordinated microglial migration and proliferation [J]. *Stroke*, 2018, 49 (7): 1719-1726.
- [20] Cheng Y, Wang Y, Song Q, et al. Use of anticoagulant therapy and cerebral microbleeds: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol*, 2021, 268 (5): 1666-1679.
- [21] Mongkhon P, Fanning L, Lau WCY, et al. Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17 (5 Pt A): 706-713.
- [22] Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, et al. Efficacy of warfarin anticoagulation and incident dementia in a community-based cohort of atrial fibrillation [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93 (2): 145-154.
- [23] Petroni R, Magnano R, Pezzi L, et al. Analysis of risk factors independently associated with cognitive impairment in patients with permanent atrial fibrillation: a cross-sectional observational study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29 (8): 104895.
- [24] Jankowska-Polańska B, Katarzyna L, Lidia A, et al. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13 (7): 559-565.
- [25] Cadogan SL, Powell E, Wing K, et al. Anticoagulant prescribing for atrial fibrillation and risk of incident dementia [J]. *Heart*, 2021, 107 (23): 1898-1904.
- [26] Chen N, Lutsey PL, MacLehose RF, et al. Association of oral anticoagulant type with risk of dementia among patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 (21): e009561.
- [27] Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2021, 23 (2): 184-195.
- [28] Søgaard M, Skjøth F, Jensen M, et al. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (11): e011358.
- [29] Bauersachs R, Zannad F. Rivaroxaban: a new treatment paradigm in the setting of vascular protection? [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118 (S 01): S12-S22.

收稿日期: 2021-12-26