

替格瑞洛对比氯吡格雷治疗急性冠状动脉综合征有效性与安全性的Meta分析[△]

姚斌^{1*}, 李国武¹, 刘瑞², 雷鸣^{3#} (1.宁夏回族自治区中宁县中医医院内科, 宁夏中宁 755100; 2.宁夏回族自治区人民医院病理科, 银川 750001; 3.宁夏回族自治区银川市中医医院内科, 银川 750001)

中图分类号 R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)12-1707-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.12.24

摘要 目的:系统评价替格瑞洛对比氯吡格雷治疗急性冠状动脉综合征(ACS)的有效性和安全性,旨在为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国生物医学文献光盘数据库、中国期刊全文数据库等,收集替格瑞洛(试验组)对比氯吡格雷(对照组)治疗ACS的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料并采用改良Jadad量表评价质量后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入26项RCT,合计8 560例患者。Meta分析结果显示,试验组患者主要不良心脏事件发生率[RR=0.47, 95%CI(0.38, 0.57), $P<0.000\ 01$]、卒中发生率[RR=0.24, 95%CI(0.08, 0.69), $P=0.008$]、血小板聚集率[SMD=-3.16, 95%CI(-4.16, -2.16), $P<0.000\ 01$]、C反应蛋白水平[SMD=-1.02, 95%CI(-1.76, -0.29), $P=0.006$]均显著低于对照组,尿酸水平[SMD=0.64, 95%CI(0.39, 0.88), $P<0.000\ 01$]显著高于对照组;两组患者主要出血事件发生率[RR=0.96, 95%CI(0.66, 1.40), $P=0.85$]、呼吸困难发生率[RR=1.19, 95%CI(0.78, 1.80), $P=0.42$]比较,差异均无统计学意义。结论:替格瑞洛治疗ACS的疗效和安全性均优于氯吡格雷,但可引起尿酸升高。

关键词 替格瑞洛;氯吡格雷;急性冠脉综合征;疗效;安全性;Meta分析

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Ticagrelor versus Clopidogrel in the Treatment of Acute Coronary Syndrome

YAO Bin¹, LI Guowu¹, LIU Rui², LEI Ming³ (1. Dept. of Internal Medicine, Ningxia Hui Autonomous Region Zhongning County Hospital of TCM, Ningxia Zhongning 755100, China; 2. Dept. of Pathology, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital, Yinchuan 750001, China; 3. Ningxia Hui Autonomous Region Yinchuan Hospital of TCM, Yinchuan 750001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in the treatment of acute coronary syndrome (ACS). METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Cochrane Library, CBM and CNKI, randomized controlled trials (RCTs) about ticagrelor (trial group) and clopidogrel (control group) in the treatment of ACS were included. After literature screening, data extraction and quality evaluation with modified Jadad scale, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software. RESULTS: 26 RCTs were included, involving 8 560 patients. Meta-analysis showed that the incidence of main adverse cardiac event [RR=0.47, 95%CI(0.38, 0.57), $P<0.000\ 01$] and stroke [RR=0.24, 95%CI(0.08, 0.69), $P=0.008$], platelet aggregation rate [SMD=-3.16, 95%CI(-4.16, -2.16), $P<0.000\ 01$] and C-reactive protein level [SMD=-1.02, 95%CI(-1.76, -0.29), $P=0.006$] in trial group were significantly lower than control group; uric acid level [SMD=0.64, 95%CI(0.39, 0.88), $P<0.000\ 01$] of trial group was significantly higher than control group. There was no statistical significance in the incidence of main bleeding event [RR=0.96, 95%CI(0.66, 1.40), $P=0.85$] or dyspnea [RR=1.19, 95%CI(0.78, 1.80), $P=0.42$] between 2 groups. CONCLUSIONS: The efficacy and safety of ticagrelor is superior to those of clopidogrel in treatment of ACS, but ticagrelor can cause the elevation of uric acid.

KEYWORDS Ticagrelor; Clopidogrel; Acute coronary syndrome; Efficacy; Safety; Meta-analysis

急性冠状动脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)是中老年常见的一组临床综合征,包括急性非ST段抬高性心肌梗死(NSTEMI)、急性ST段抬高性心肌梗

死(STEMI)和不稳定型心绞痛(UA);其病理基础为冠状动脉内不稳定的动脉粥样斑块破裂或糜烂引起血栓形成,从而造成心脏急性缺血^[1]。ACS多发生于中老年,其原因可能与抽烟、体形肥胖、嗜食肥甘厚腻的不良饮食习惯、伴有血脂异常或糖尿病等相关疾病有关,其主要治疗药物为替格瑞洛和氯吡格雷^[1]。氯吡格雷是一种需要经肝脏代谢后转化为活性代谢产物才能发挥作用的前体药物,该活性代谢产物可与血小板表面P2Y₁₂受

△基金项目:宁夏青年科技人才托举工程

*主治医师,硕士。研究方向:中医内科学。电话:0951-5034753。E-mail:yinchuanlm@163.com

#通信作者:副主任医师,博士。研究方向:中医学。电话:0951-5034753。E-mail:leiming1137@163.com

体结合,通过阻断二磷酸腺苷而发挥抑制血小板聚集作用^[2]。替格瑞洛是环戊基三唑嘧啶类抗血小板药物^[1]。目前,关于替格瑞洛与氯吡格雷治疗 ACS 的研究较多,但结果存在争议。为此,本研究采用 Meta 分析的方法系统评价替格瑞洛对比氯吡格雷治疗中老年 ACS 的有效性和安全性,旨在为临床合理用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。

1.1.2 研究对象 均确诊为 ACS 患者;患者性别、年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予替格瑞洛;对照组患者给予氯吡格雷,剂量不限。

1.1.4 结局指标 ①主要不良心脏事件(MACE)发生率;②脑卒中发生率;③主要出血事件发生率;④呼吸困难发生率;⑤血小板聚集率(PAR);⑥C反应蛋白(CRP)水平;⑦尿酸(UA)水平。

1.1.5 排除标准 ①采用其他疗效评价指标的文献;②未公开发表文献的原始数据;③未设对照组或对照组用药不明的文献;④试验设计不科学的文献;⑤重复发表的文献;⑦不符合纳入标准的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献光盘数据库、中国期刊全文数据库等。中文检索词为“替格瑞洛”“氯吡格雷”“急性冠状动脉综合征”“临床观察”“随机”;英文检索词为“Ticagrelor”“Clopidogrel”“Acute coronary syndrome”“Clinical observation”“Random”。检索时限为 2013 年 1 月—2018 年 6 月。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位评价者独立按照纳入与排除标准筛选文献,并交叉核对,如遇分歧则进行讨论,或由第三位评价者协助裁定。提取资料包括第一作者、发表年份、患者例数、性别、年龄、干预措施、结局指标、是否随访等。

1.4 文献质量评价

采用改良 Jadad 量表对纳入研究的质量进行评价,1~3 分为低质量,4~7 分为高质量^[3]。Jadad 评分标准见表 1。

表 1 Jadad 评分标准

Tab 1 Jadad scoring criteria

分	随机序列的产生	分配隐藏	盲法	撤出与退出
0	不恰当	不恰当	未实施	未描述
1	不清楚	不清楚	不清楚	描述
2	恰当	恰当	实施	

1.5 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。计量资料以

标准化均数差(SMD)及其 95% 置信区间(CI)表示;计数资料以相对危险度(RR)及其 95% CI 表示。各研究间的异质性采用 χ^2 检验。若各研究间无统计学异质性($P > 0.10, I^2 < 50%$),则采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。采用倒漏斗图评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获得相关文献 102 篇,剔除不符合纳入标准的文献,最终纳入 26 篇文献^[4-29],共计 8 560 例患者,其中试验组 4 241 例、对照组 4 319 例。文献筛选流程见图 1,纳入研究基本信息见表 2。

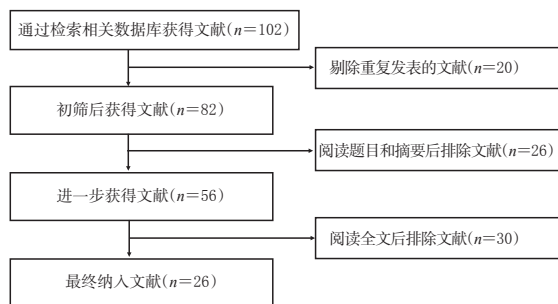


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 MACE 发生率 21 项研究^[4-7,9-10,12-15,17-20,22-25,27-29]报道了 MACE 发生率,各研究间无统计学异质性($P = 0.64, I^2 = 0$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,详见图 2。Meta 分析结果显示,试验组患者 MACE 发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.47, 95% CI (0.38, 0.57), $P < 0.000 01$]。

2.2.2 脑卒中发生率 5 项研究^[7,19,22,24,29]报道了脑卒中发生率,各研究间无统计学异质性($P = 0.91, I^2 = 0$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,详见图 3。Meta 分析结果显示,试验组患者脑卒中发生率显著低于对照组,差异有统计学意义[RR=0.24, 95% CI (0.08, 0.69), $P = 0.008$]。

2.2.3 主要出血事件发生率 17 项研究^[4-7,9-10,12,14-15,17-19,21-22,27-29]报道了主要出血事件发生率,各研究间有统计学异质性($P = 0.003, I^2 = 55%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,详见图 4。Meta 分析结果显示,两组患者主要出血事件发生率比较差异无统计学意义[RR=0.96, 95% CI (0.66, 1.40), $P = 0.85$]。

2.2.4 呼吸困难发生率 10 项研究^[4,7,9,14,18-19,22,27-29]报道了呼吸困难发生率,各研究间无统计学异质性($P = 0.09, I^2 = 40%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,详见图 5。Meta 分析结果显示,两组患者呼吸困难发生率比较差异无统计学意义[RR=1.19, 95% CI (0.78, 1.80), $P = 0.42$]。

表2 纳入研究基本信息

Tab 2 General characteristics of included studies

第一作者及发表年份	例数		男性/女性, 例	年龄, 岁	干预措施		结局指标	随访	Jadad评分
	试验组	对照组			试验组	对照组			
王宇航 ^[4]	39	41	49/31	72.19 ± 6.10	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①③④⑤	是	4
王群 ^[5]	150	150	168/132	72.68 ± 7.50	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①③	是	4
刘然 ^[6]	2 167	2 234	3 398/1 003	57.60 ± 9.57	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①③	是	5
林伟 ^[7]	54	56	47/63	64.25 ± 4.12	替格瑞洛 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 75 mg, 口服, qd	①②③④⑤⑦	是	5
任艳琴 ^[8]	20	20	25/15	38~80	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	⑥	是	5
付冰 ^[9]	40	40	61/19	58.65 ± 9.34	替格瑞洛 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 75 mg, 口服, qd	①③④	是	6
卫海松 ^[10]	45	45	68/22	57.7 ± 10.0	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①③⑤	是	5
李晶晶 ^[11]	85	170	195/60	61.83 ± 9.71	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	⑤	是	5
高鹏 ^[12]	42	42	52/32	60.48 ± 8.96	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①③⑤⑥	是	5
李兵 ^[13]	31	31	43/19	53.3 ± 5.2	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①	是	5
李振莲 ^[14]	30	30	40/20	78.4 ± 2.2	替格瑞洛 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 75 mg, 口服, qd	①③④	是	5
温亮 ^[15]	312	253	402/163	58.7 ± 9.9	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 75 mg, 口服, qd	①③	是	5
曹莉 ^[16]	81	81	88/74	47.46 ± 18.33	替格瑞洛 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 75 mg, 口服, qd	⑥⑦	是	5
孔祥永 ^[17]	30	30	31/29	59.18 ± 6.32	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①③	是	5
刘奕 ^[18]	50	50	50/50	65~78	替格瑞洛 150 mg, 口服, qd	氯吡格雷 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 70 mg, 口服, qd	①③④⑤	是	5
刘杰 ^[19]	134	129	132/131	48.41 ± 10.26	替格瑞洛 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 150 mg, 口服, qd	①②③④	是	5
焦延景 ^[20]	34	34	38/30	65.8 ± 7.2	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①	是	5
孙喜文 ^[21]	56	56	60/52	56.42 ± 4.12	替格瑞洛 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 75 mg, 口服, qd	③⑤	是	5
陈明星 ^[22]	58	58	63/53	65.7 ± 11.0	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 600 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①②③④	是	5
李金伟 ^[23]	65	65	69/61	62.5 ± 13.2	替格瑞洛 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 75 mg, 口服, qd	①⑤	是	5
贾国伟 ^[24]	74	70	96/48	62.4 ± 13.2	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 75 mg, 口服, qd	①②⑤	是	5
张建华 ^[25]	49	49	56/42	54.7 ± 3.2	替格瑞洛 180 mg, 术前口服 1 次	氯吡格雷 300 mg, 术前口服 1 次	①⑤	是	5
姚兰 ^[26]	69	69	79/59	67.59 ± 4.95	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 600 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	⑤⑥	是	4
张颖 ^[27]	35	31	36/30	53.8 ± 7.0	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①③④⑥	是	5
任琦 ^[28]	298	302	416/184	55.5 ± 8.1	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①③④	是	5
周登峰 ^[29]	193	183	204/172	66 ± 11	替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 维持剂量 90 mg, 口服, bid	氯吡格雷 600 mg 负荷剂量, 维持剂量 75 mg, 口服, qd	①②③④	是	5

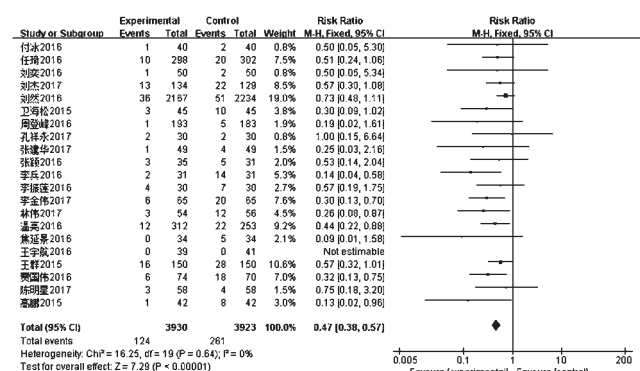


图2 两组患者MACE发生率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of MACE in 2 groups

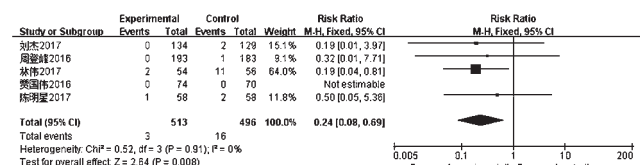


图3 两组患者脑卒中发生率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of stroke in 2 groups

2.2.5 PAR 11项研究^[4, 7, 10-12, 18, 21, 23-26]报道了PAR, 各研究间有统计学异质性($P < 0.000 01$, $I^2 = 98%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 详见图6。Meta分析结果显示, 试验组患者PAR显著低于对照组, 差异有统计学意义

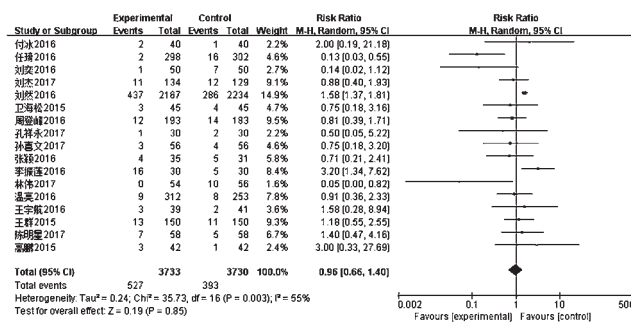


图4 两组患者主要出血事件发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of main bleeding events in 2 groups

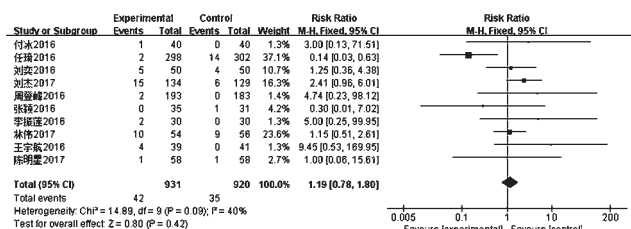


图5 两组患者呼吸困难发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of dyspnea in 2 groups

[SMD = -3.16, 95% CI (-4.16, -2.16), $P < 0.000 01$].

2.2.6 CRP水平 5项研究^[8, 12, 16, 26-27]报道了CRP水平, 各研究间有统计学异质性($P < 0.000 01$, $I^2 = 92%$), 采

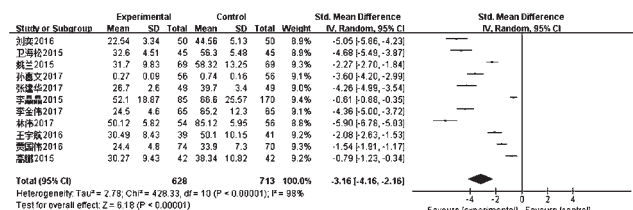


图6 两组患者PAR的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of PAR in 2 groups
用随机效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,试验组患者CRP水平显著低于对照组,差异有统计学意义[SMD = -1.02, 95% CI (-1.76, -0.29), P = 0.006]。

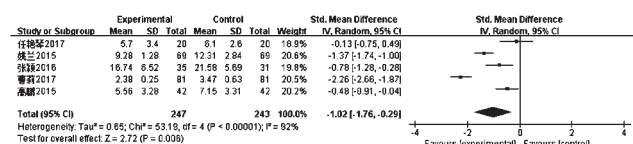


图7 两组患者CRP水平的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of CRP level in 2 groups

2.2.7 UA水平 2项研究^[7,16]报道了UA水平,各研究间无统计学异质性(P = 0.97, I² = 0),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图8。Meta分析结果显示,试验组患者UA水平显著高于对照组,差异有统计学意义[SMD = 0.64, 95% CI (0.39, 0.88), P < 0.000 01]。

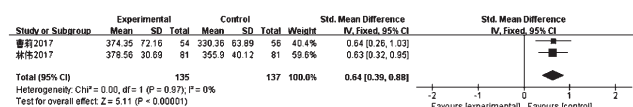


图8 两组患者UA水平的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of UA level in 2 groups

2.3 发表偏倚分析

以MACE发生率、呼吸困难发生率为指标绘制倒漏斗图,详见图9、图10。由图9、图10可知,各研究散点基本在倒漏斗图范围内,图形基本对称,提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。

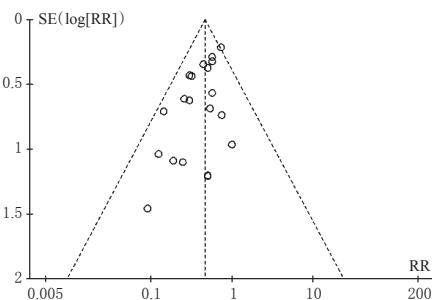


图9 MACE发生率的倒漏斗图

Fig 9 Funnel plot of the incidence of MACE

3 讨论

目前,有学者认为ACS发病的关键是血小板的活化,故抗血小板药物是治疗该病的首选^[1],其机制可能是

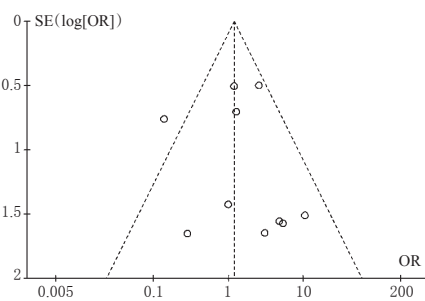


图10 呼吸困难发生率的倒漏斗图

Fig 10 Funnel plot of the incidence of dyspnea

通过抑制损伤的血管内膜部位血小板的聚集与黏附,从而减轻因血小板聚集而引起的心肌细胞和血管内皮损伤,来发挥对心肌和血管的保护和修复作用^[30]。

氯吡格雷需经生物转化后才能发挥抗血小板的作用,而其与血小板受体结合的过程是不可逆的,这可造成氯吡格雷抵抗,影响临床疗效^[16]。已有研究证实,对ACS患者的治疗需加大氯吡格雷的用药剂量,这给患者的健康与经济均造成了严重的压力^[29]。替格瑞洛为一种新型环戊基三唑啉类药物,近年来受到了临床的高度重视,该药不需经肝脏代谢激活,可与血小板P2Y₁₂受体直接结合发挥疗效,且该过程高度可逆^[30]。

本研究结果显示,试验组患者MACE发生率、脑卒中发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。主要原因可能与氯吡格雷抵抗有关,其作为一个独立的危险因素存在,预示了心脑血管事件的发生与复发。该结果与一项纳入了43个国家862个中心的18 624例ACS患者,比较替格瑞洛与氯吡格雷对主要复合终点事件为心血管死亡/心肌梗死/中风的多中心、双盲、随机研究结果^[31]一致。一项关于替格瑞洛治疗动脉粥样硬化的随机、双盲、双哑研究发现,替格瑞洛最常见的不良反应为出血,包括主要出血事件(颅内出血和眼部出血)和次要出血事件(消化道出血、口腔出血、鼻出血等)^[32]。而本研究中,两组患者主要出血事件发生率、呼吸困难发生率比较差异均无统计学意义。本研究结果还显示,试验组患者PAR显著低于对照组,差异有统计学意义。有研究认为,替格瑞洛可抑制红细胞上的平衡核苷转运体1,对腺苷进行再摄取,使人体的腺苷反应再次加强,从而抑制血小板的聚集及活化,该药还可以减少上述过程对心肌细胞造成的损害^[33],这与本研究结果一致。试验组患者CRP水平显著低于对照组,UA水平显著高于对照组,差异均有统计学意义,提示替格瑞洛可显著减轻患者体内炎症反应,但可引起UA水平升高,其机制可能与腺苷浓度升高、嘌呤代谢物有效蓄积以及对UA运输通道的抑制作用等有关^[16]。

综上所述,替格瑞洛治疗ACS的疗效和安全性均优于氯吡格雷,但可引起尿酸升高。本研究的局限性为纳入的研究虽然均为RCT,但均为中文文献,且缺乏灰色文献,部分文献质量不高。故此结论有待更多大样本、

高质量、多中心的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 李娟.急性冠脉综合征介入治疗患者应用替格瑞洛的近期临床疗效及安全性研究[D].济南:济南大学,2015.
- [2] 王力,谭虹,于晓峰.替格瑞洛应用于急性冠状动脉综合征患者的临床有效性与安全性评价[J].中国现代药物应用,2016,10(19):37-38.
- [3] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-2.
- [4] 王宇航.替格瑞洛在老年急性冠脉综合征患者择期行经皮冠状动脉介入治疗中的疗效及安全性观察[D].石家庄:河北医科大学,2016.
- [5] 王群,林文华.替格瑞洛在急性冠脉综合征治疗中的应用观察[J].山东医药,2015,55(7):77-79.
- [6] 刘然,郑文,张玉姣,等.替格瑞洛用于急性冠脉综合征行药物洗脱支架植入患者抗血小板治疗有效性及安全性分析[J].临床军医杂志,2016,44(5):454-459.
- [7] 林伟,周瑞,林建锋,等.替格瑞洛对急性冠脉综合征氯吡格雷用药低反应性患者的临床疗效观察[J].中华全科医学,2017,15(6):934-936.
- [8] 任艳琴,郭任维,李建国.替格瑞洛在急性冠脉综合征经皮冠状动脉介入治疗患者中的短期疗效观察[J].临床医药实践,2017,26(4):270-273.
- [9] 付冰.替格瑞洛对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后冠脉微循环的影响[D].石家庄:河北医科大学,2016.
- [10] 卫海松.替格瑞洛在急性冠脉综合征患者介入治疗中的应用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(17):1976-1978.
- [11] 李晶晶,陈逸伦,马永东,等.替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后血小板抑制效果的比较[J].现代生物医学进展,2015,15(18):3462-3465.
- [12] 高鹏,仲宁,畅君毅,等.替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠脉综合征患者PCI术后血小板功能和炎症因子的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2015,7(6):763-766.
- [13] 李兵,夏冬青,刘婷婷.替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的临床疗效观察[J].大家健康,2016,10(17):64-65.
- [14] 李振莲,王连芹,任振芳,等.替格瑞洛对高龄急性冠脉综合征患者的临床疗效[J].热带医学杂志,2016,16(10):1303-1305.
- [15] 温亮,曹建,谢焱,等.替格瑞洛在急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后的应用价值[J].现代生物医学进展,2016,16(30):5861-5867.
- [16] 曹莉,边云飞.替格瑞洛对PCI术后急性冠脉综合征患者尿酸影响及其抗炎效应[J].中国医院药学杂志,2017,37(15):1498-1501.
- [17] 孔祥永.替格瑞洛联合阿司匹林对急性冠脉综合征患者PCI术后血小板活化功能的影响[J].河南医学研究,2017,26(13):2321-2323.
- [18] 刘弈.替格瑞洛在氯吡格雷抵抗的老年女性急性冠脉综合征中的应用[J].现代医学,2016,44(8):1098-1101.
- [19] 刘杰,吕孝欣,孟春,等.替格瑞洛和双倍剂量氯吡格雷治疗氯吡格雷抵抗急性冠脉综合征的疗效及安全性[J].山东医药,2017,57(1):61-63.
- [20] 焦延景.替格瑞洛在急性冠脉综合征及支架术后患者的应用研究[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(85):117-118.
- [21] 孙喜文,张灿,林秋伟.替格瑞洛在急性冠脉综合征患者介入治疗中的应用效果[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(1):102-104.
- [22] 陈明星,赵培,刘萍.替格瑞洛治疗急性冠脉综合征行PCI病人的疗效和安全性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(8):976-979.
- [23] 李金伟.急性冠脉综合征PCI术后应用替格瑞洛与氯吡格雷的效果分析[J].河南医学研究,2017,26(6):1090-1091.
- [24] 贾国伟.急性冠脉综合征PCI术后患者应用替格瑞洛及氯吡格雷治疗的临床效果比较[J].中国医药导刊,2016,18(2):181-185.
- [25] 张建华,李辉.替格瑞洛在急性冠脉综合征介入治疗中的临床价值分析[J].中国社区医师,2017,33(12):30-32.
- [26] 姚兰.替格瑞洛用于急性冠脉综合征老年患者介入术69例临床评价[J].中国药业,2015,24(24):78-79.
- [27] 张颖,汪蔚青,杨伟.替格瑞洛和氯吡格雷治疗伴缺血性脑梗死急性冠脉综合征的疗效比较[J].现代药物与临床,2016,31(4):449-453.
- [28] 任琦.替格瑞洛与氯吡格雷对ACS的临床疗效及安全性对比分析[D].济南:山东大学,2016.
- [29] 周登峰,石焱.氯吡格雷及替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征1年临床疗效对比[J].中国临床医学,2016,23(3):291-294.
- [30] VARENHORST C, ALSTROM U, SCIRICA BM, et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(17):1623-1630.
- [31] WALLENTIN L, BECKER RC, BUDAJ A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11):1045-1046.
- [32] HUSTED S, EMANUELSSON H, HEPTINSTALL S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(9):1038-1047.
- [33] 李慕鹏,熊艳,陈小平,等.抗血小板药物替格瑞洛药代药动力学及遗传药理学研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(2):97-100.

(收稿日期:2018-11-29 修回日期:2019-04-21)

(编辑:陈宏)