

· 药物评价 · 论著 ·

## 替格瑞洛联合阿司匹林用于治疗中国急性冠脉综合征患者有效性及安全性的Meta分析

赵妍<sup>1</sup>, 郑丽<sup>1</sup>, 刘德平<sup>2\*</sup>

(1. 中国航天科工集团七三一医院 药剂科, 北京 100074; 2. 北京医院 心内科 国家老年医学中心, 北京 100730)

**【摘要】目的:** 系统评价中国急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者应用替格瑞洛联合阿司匹林与氯吡格雷联合阿司匹林治疗的疗效和安全性。**方法:** 系统检索 Embase、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库及万方数据库检索, 搜集有关中国 ACS 患者应用替格瑞洛联合阿司匹林与氯吡格雷联合阿司匹林治疗的疗效和安全性比较的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCT), 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:** 纳入 18 项 RCT 共 2925 例患者。Meta 分析结果显示: 与氯吡格雷组相比, 替格瑞洛组在随访期间主要心血管不良事件 ( $OR=0.23$ , 95%  $CI$ :  $0.15 \sim 0.36$ ,  $P<0.05$ )、心肌梗死 ( $OR=0.29$ , 95%  $CI$ :  $0.16 \sim 0.53$ ,  $P<0.05$ )、脑卒中的发生率 ( $OR=0.26$ , 95%  $CI$ :  $0.13 \sim 0.54$ ,  $P<0.05$ )、临床效果 ( $OR=3.86$ , 95%  $CI$ :  $2.04 \sim 7.31$ ,  $P<0.05$ ) 均显著降低, 但呼吸困难发生率 ( $OR=4.42$ , 95%  $CI$ :  $2.61 \sim 7.51$ ,  $P<0.05$ ) 较氯吡格雷组高。**结论:** 中国 ACS 患者应用替格瑞洛联合阿司匹林可显著降低主要心血管不良事件、心肌梗死和卒中的发生率, 但须警惕呼吸困难事件的发生。

**【关键词】** 替格瑞洛; 氯吡格雷; 阿司匹林; 急性冠脉综合征; Meta 分析

**【中图分类号】** R973.2

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)06-0025-07

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.006

### A Meta-analysis of the efficacy and safety of ticagrelor combined with aspirin in the treatment of patients with acute coronary syndrome in China

ZHAO Yan<sup>1</sup>, ZHENG Li<sup>1</sup>, LIU De-ping<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, 731 Hospital of China Aerospace Science and Industry Corporation, Beijing 100074, China; 2. Department of Cardiovascular, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

**【Abstract】 Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of ticagrelor plus aspirin and clopidogrel in combination with aspirin in Chinese patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** The data of Embase, PubMed, CNKI, CBM and Wanfang database were searched systematically to collect data about the treatment of ACS patients treated with ticagrelor combined with aspirin plus clopidogrel in combination with aspirin efficacy and safety comparison of randomized controlled trials (RCT), using RevMan 5.3 software for Meta-analysis. **Results:** A total of 2925 patients were enrolled in 18 RCTs. Meta-analysis showed that major adverse cardiac events (MACE) ( $OR=0.23$ , 95%  $CI$ :  $0.15 \sim 0.36$ ,  $P<0.05$ ), myocardial infarction ( $OR=0.29$ , 95%  $CI$ :  $0.16 \sim 0.53$ ,  $P<0.05$ ). The incidence of stroke ( $OR=0.26$ , 95%  $CI$ :  $0.13 \sim 0.54$ ,  $P<0.05$ ), Clinical effect ( $OR=3.86$ , 95%  $CI$ :  $2.04 \sim 7.31$ ,  $P<0.05$ ), but the incidence of dyspnea ( $OR=4.42$ , 95%  $CI$ :  $2.61 \sim 7.51$ ,  $P<0.05$ ) was higher than that of the clopidogrel group. **Conclusion:** The use of ticagrelor plus aspirin in ACS patients in China can significantly reduce the incidence of major cardiovascular adverse events, myocardial infarctions and strokes, but beware of the occurrence of dyspnea events.

**【Key words】** ticagrelor; clopidogrel; aspirin; acute coronary syndromes; Meta-analysis

[收稿日期] 2018-12-12

[作者简介] 赵妍, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)68190710; E-mail: zhengli1270755@163.com

[通信作者] \*刘德平, 硕士, 主任医师; 研究方向: 心血管疾病; E-mail: lliudeping@263.net

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 包括急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)、急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (acute non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 和不稳定性心绞痛 (unstable angina, UA) 3 类。氯吡格雷 (clopidogrel) 联合阿司匹林是当前治疗 ACS 中双联抗血小板的“金标准”<sup>[1]</sup>。但由于氯吡格雷是一种前体药, 需要通过肝细胞色素 P450 同工酶的转化才能发挥抗血小板活化和聚集的作用, 所以氯吡格雷存在起效缓慢、个体疗效差异较大等缺点<sup>[2]</sup>。替格瑞洛 (ticagrelor) 是一种无需经肝细胞色素 P450 同工酶转化的非噻吩吡啶类的 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂, 与氯吡格雷相比, ACS 患者使用替格瑞洛能显著降低主要复合终点事件以及复合缺血事件的发生率<sup>[3]</sup>。替格瑞洛于 2012 年引入我国, 临床使用时间尚短, 在我国患者中的应用还处于初级阶段, 我国患者对于替格瑞洛的反应性缺乏循证医学证据。因此, 本文拟采用 Meta 分析的方法, 对国内 ACS 患者应用替格瑞洛联合阿司匹林与氯吡格雷联合阿司匹林治疗的临床疗效和安全性进行系统性评价, 为临床合理用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

系统检索 Embase、PubMed、中国期刊全文数据库 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、中国生物医学文献数据库 (Chinese Biomedical Literature Database, CBM) 及万方数据库检索。检索年限从建库到 2017 年 1 月。英文检索词: ticagrelor、clopidogrel、aspirin、China/Chinese。中文检索关键词: 替格瑞洛、氯吡格雷、阿司匹林。

### 1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准: ①研究文献为前瞻性随机对照临床研究, 资料完整, 仅限中文和英文; ②临床诊断为 ACS (包括 UA、NSTEMI、STEMI) 的中国患者; ③替格瑞洛联合阿司匹林与氯吡格雷联合阿司匹林的干预措施比较; ④结局指标为主要心血管不良事件 (major adverse cardiac events, MACE) 发生率、心肌梗死 (myocardial infarction, MI)、卒中发生率, 安全性指标为出血发生率、呼吸困难发生率。排除标准: ①非随机对照研究; ②重复发表及数据

不详的文献; ③试验设计不严谨或动物实验; ④特殊人群。

### 1.3 纳入文献的质量评价

采用 Cochrane Reviewer's Handbook 中推荐的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 质量评价标准评价纳入文献的潜在偏倚。包括: ①基线是否一致; ②随机方法是否正确; ③是否采用盲法; ④是否分配隐藏; ⑤是否失访或退出; ⑥是否采用意向治疗分析。所有的质量标准均满足者, 发生偏倚的可能性最低, 评为 A 级; 部分满足上述质量标准, 则该研究存在相应偏倚的可能性为中等, 评为 B 级; 几乎全不满足上述标准, 则该研究存在高度偏倚的可能性, 评为 C 级。

### 1.4 统计分析

应用 Revman 5.3 软件进行文献荟萃 (Meta) 分析, 主要统计过程包括异质性检验、Meta 分析、漏斗图分析。首先通过  $\chi^2$  检验对研究进行异质性检验, 当  $P > 0.1$  或  $I^2 < 50\%$ , 说明多个研究具有同质性, 可选择固定效应模型进行分析; 当  $P \leq 0.1$  或  $I^2 > 50\%$ , 说明多个研究不具有同质性, 首先进行异质性分析和处理, 若仍无法消除异质性的资料, 可选择随机效应模型。计算资料采用比值比 (OR) 及其 95% CI 为分析统计量。采用漏斗图观察分析结果是否存在发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果及质量评价

检索到相关文献 526 篇, 依据纳入和排除标准, 最终纳入文献 20 篇 RCT<sup>[4-23]</sup>, 共 3306 例患者, 其中观察组 1661 例, 对照组 1645 例; 观察组干预措施为替格瑞洛 90 mg·次<sup>-1</sup>、每日 2 次和阿司匹林 100 mg·d<sup>-1</sup>; 对照组干预措施为氯吡格雷 75 mg·d<sup>-1</sup>和阿司匹林 100 mg·d<sup>-1</sup>; 结果见表 1。

### 2.2 Meta 分析结果

2.2.1 主要心血管不良事件发生率 19 项研究<sup>[4,21,23]</sup>报道了 MACE 发生率, 共计 3107 例患者, 各研究间无统计学异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P > 0.05$ ), 故采用固定效应模型分析, Meta 分析结果显示观察组患者 MACE 发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $OR = 0.27$ , 95% CI: 0.19 ~ 0.38,  $P < 0.05$ ; 图 1)。

表 1 纳入文献基本情况及质量偏倚风险评价

第一作者	观察组 (例)	对照组 (例)	随访时间 (月)	结局指标	质量方法学评价				文献 等级
					随机方法	盲法	分配隐藏	结果数据完整性	
Tang 等 2016 <sup>[4]</sup>	200	200	6	①②③④	R. A	单盲	是	完整	A
LU 等 2016 <sup>[5]</sup>	95	108	12	①②④⑤	R. A	单盲	是	完整	A
马威等 2018 <sup>[6]</sup>	60	61	6	①④⑤	R. A	单盲	不清楚	完整	B
赵晨宇等 2018 <sup>[7]</sup>	129	131	12	①④⑤	R. A	单盲	不清楚	完整	B
金春等 2017 <sup>[8]</sup>	48	48	6	①②③④	R. B	不清楚	不清楚	完整	B
钟玉宇 2017 <sup>[9]</sup>	50	50	12	①②③④⑤	R. A	不清楚	不清楚	完整	B
赵庆霞等 2017 <sup>[10]</sup>	48	48	3	①②④⑥	R. A	不清楚	不清楚	完整	B
魏洪杰等 2017 <sup>[11]</sup>	67	67	12	①②③④⑤	R. B	不清楚	不清楚	完整	B
姚雷 2017 <sup>[12]</sup>	84	78	12	①②③④⑤⑥	R. B	不清楚	不清楚	完整	B
赖则存 2016 <sup>[13]</sup>	90	90	6	①②③④⑤	R. B	不清楚	不清楚	完整	B
温亮等 2016 <sup>[14]</sup>	312	253	12	①④	R. B	不清楚	不清楚	完整	B
侯国锐等 2016 <sup>[15]</sup>	40	40	6	①②④⑥	R. A	不清楚	不清楚	完整	B
周学敏等 2016 <sup>[16]</sup>	38	35	12	①②③④⑤	R. A	不清楚	不清楚	完整	B
朱华强 2016 <sup>[17]</sup>	45	45	1	①④⑥	R. A	不清楚	不清楚	完整	B
蔡毅 2016 <sup>[18]</sup>	45	45	3	①②④	R. A	不清楚	不清楚	完整	B
张鞠蕾等 2015 <sup>[19]</sup>	41	41	6	①②③	R. A	不清楚	不清楚	完整	B
许维忠等 2015 <sup>[20]</sup>	53	48	3	①②④⑤	R. B	不清楚	不清楚	完整	B
鲁艳娇等 2015 <sup>[21]</sup>	72	108	6	①④⑤	R. B	不清楚	不清楚	完整	B
杨玉辉等 2015 <sup>[22]</sup>	96	103	12	②③④⑤	R. B	不清楚	不清楚	完整	B
周维凤 2014 <sup>[23]</sup>	48	46	6	①②③	R. B	不清楚	不清楚	完整	B

注: R: 随机; A: 描述随机方法; B 未描述随机方法; ① MACE 发生率; ② 心肌梗死发生率; ③ 卒中发生率; ④ 出血发生率; ⑤ 呼吸困难发生率; ⑥ 临床疗效

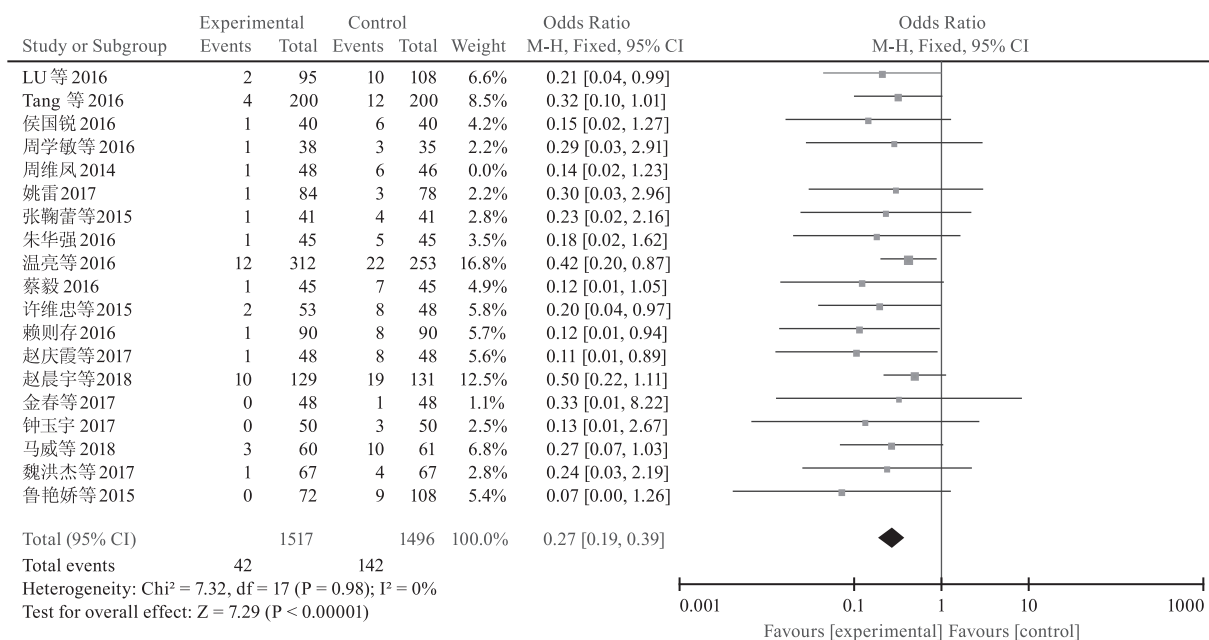


图 1 2 组患者心血管不良事件发生率比较森林图

**2.2.2 心肌梗死发生率** 15 项研究<sup>[4-5,8-13,15-16,18-20,22-23]</sup>报道了心肌梗死发生率, 共计 2090 例患者, 各研究间无统计学异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P > 0.05$ ), 故采用固定效应模型分析, Meta 分析结果显示观察组患者心

肌梗死 MACE 发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $OR = 0.29$ , 95%  $CI$ :  $0.16 \sim 0.53$ ,  $P < 0.05$ ; 图 2)。

**2.2.3 脑卒中发生率** 10项研究<sup>[4-5,8,9,11-13,16,19,22-23]</sup>报道了脑卒中发生率, 共计1520例患者, 各研究间无统计学异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P > 0.05$ ), 故采用固定效应模型分析, Meta分析结果显示观察组患者脑卒中发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $OR = 0.26$ ,  $95\% CI: 0.13 \sim 0.54$ ,  $P < 0.05$ ; 图3)。

**2.2.4 出血发生率** 18项研究<sup>[4-18,20-22]</sup>报道了出血发生率, 共计3130例患者, 各研究间无统计学异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P > 0.05$ ), 故采用固定效应模型分析,

Meta分析结果显示观察组患者与对照组患者之间出血发生率的差异无统计学意义 ( $OR = 0.90$ ,  $95\% CI: 0.67 \sim 1.22$ ,  $P > 0.05$ ; 图4)。

**2.2.5 呼吸困难发生率** 11项研究<sup>[5-7,9,11-13,16,20-22]</sup>报道了出血发生率, 共计1713例患者, 各研究间无统计学异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P > 0.05$ ), 故采用固定效应模型分析, Meta分析结果显示观察组患者呼吸困难发生率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $OR = 3.59$ ,  $95\% CI: 2.36 \sim 5.44$ ,  $P < 0.05$ ; 图5)。

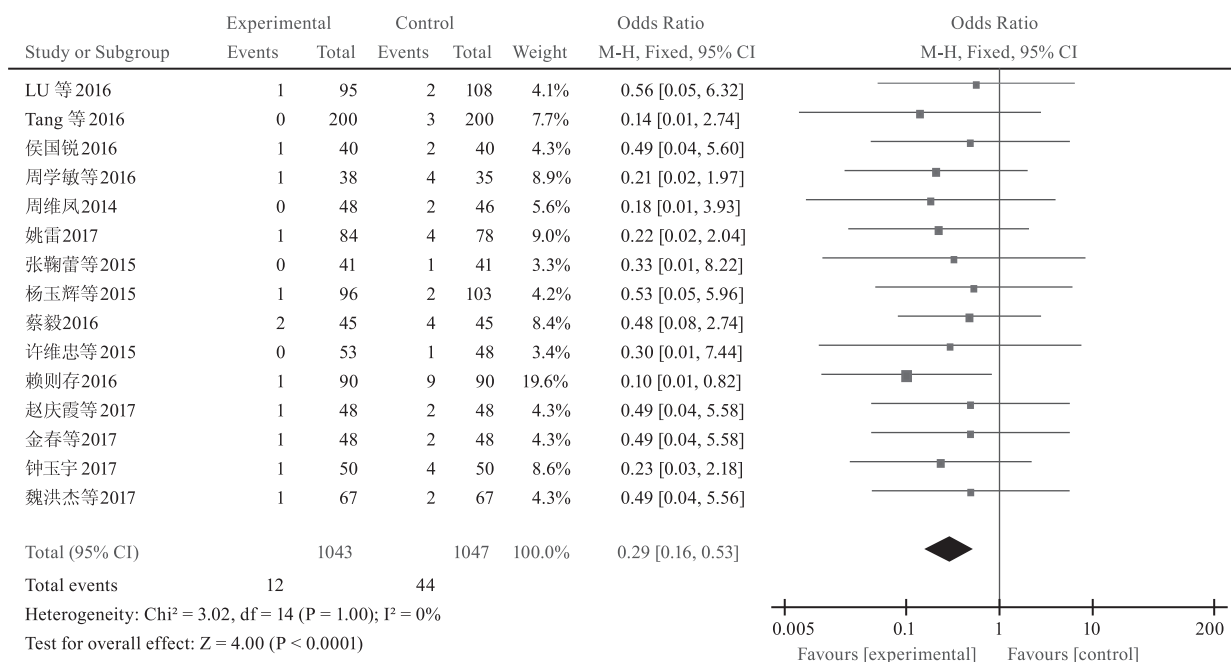


图2 2组患者心肌梗死发生率比较森林图

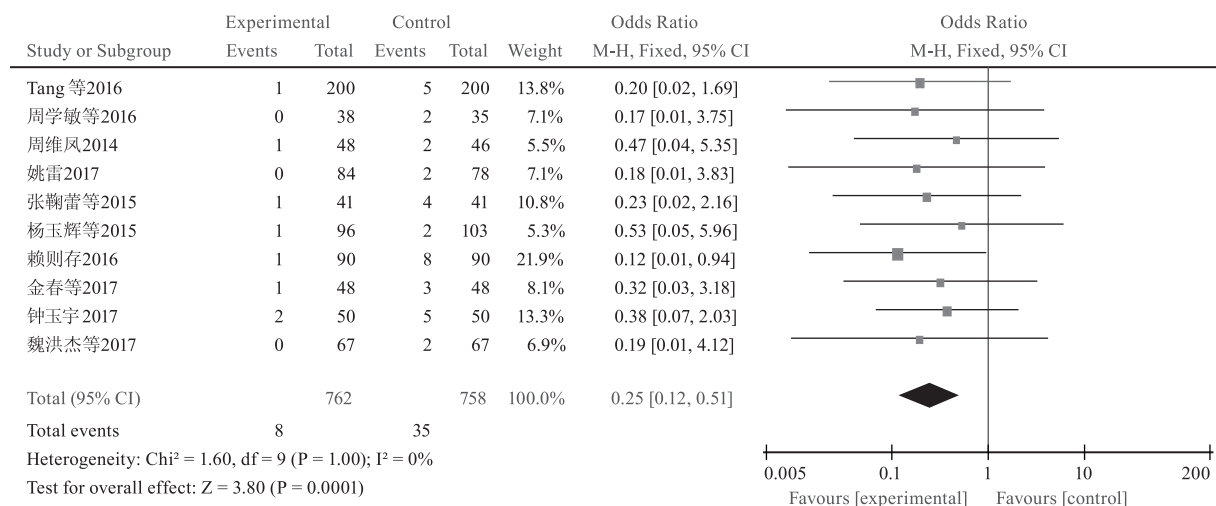


图3 2组患者脑卒中发生率比较森林图

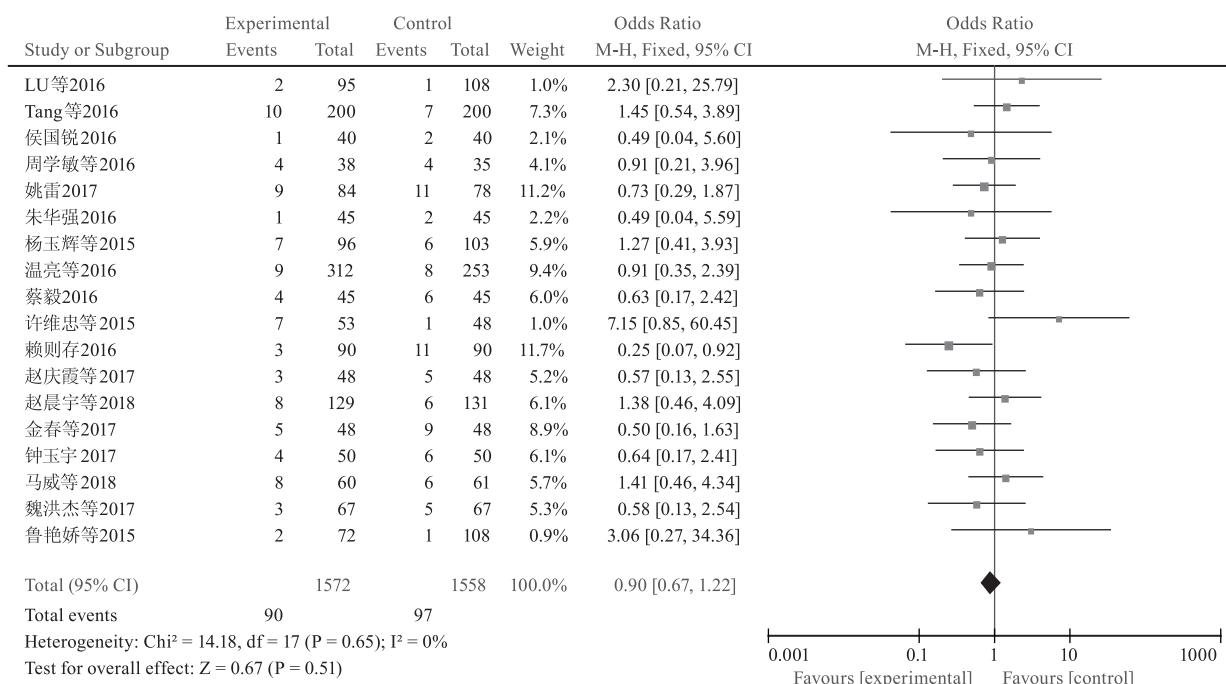


图4 2组患者出血发生率比较森林图

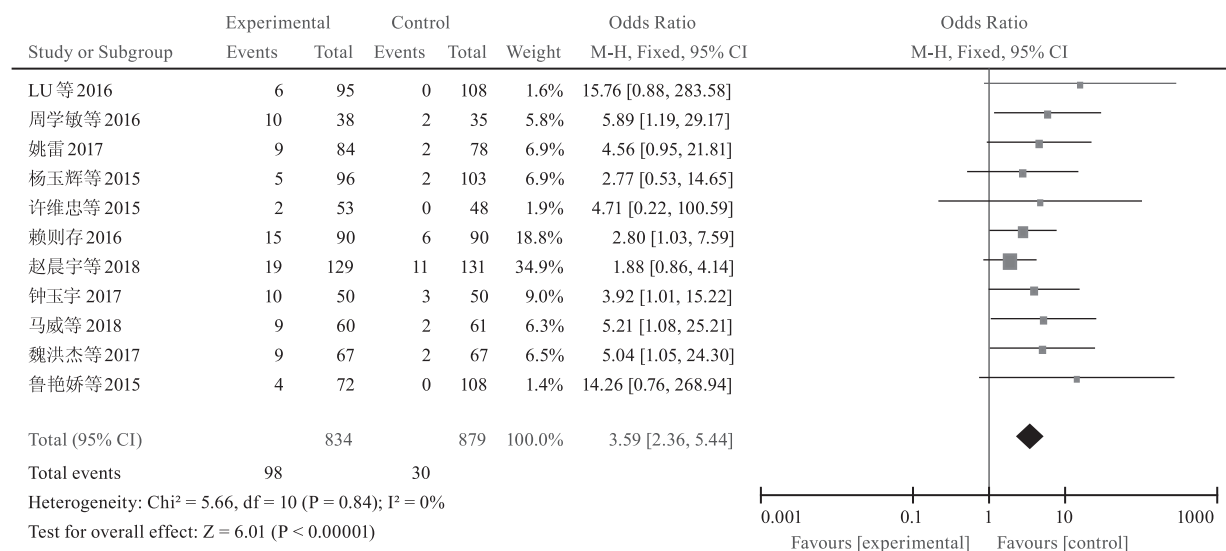


图5 2组患者呼吸困难发生率比较森林图

**2.2.6 临床疗效** 4项研究<sup>[10,12,15,17]</sup>报道了替格瑞洛联合阿司匹林与氯吡格雷联合阿司匹林治疗ACS的临床效果比较,共计428例患者,各研究间无统计学异质性 ( $I^2 = 0\%$ ,  $P > 0.05$ ),故采用固定效应模型分析,Meta分析结果显示观察组的临床效果明显高于对照组,差异有统计学意义 ( $OR = 3.86$ , 95%  $CI$ : 2.04 ~ 7.31,  $P < 0.05$ ;图6)。

### 2.3 发表偏倚及敏感性评价

对MACE发生率进行漏斗图分析,结果呈对称的倒漏斗图(图7),数据比较集中,无文献落在漏斗图外,表明无显著发表偏倚。对各项结果进行敏感性分析,逐一删除每项中的低质量研究,再重新评估合并效应量,与之前的Meta分析比较,结果一致,表明其敏感性低、结果稳定性高。

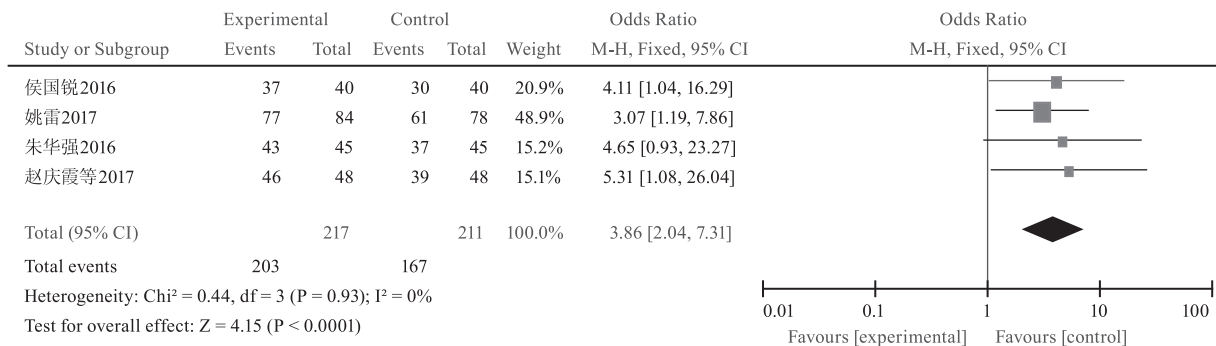


图6 2组患者临床效果比较森林图

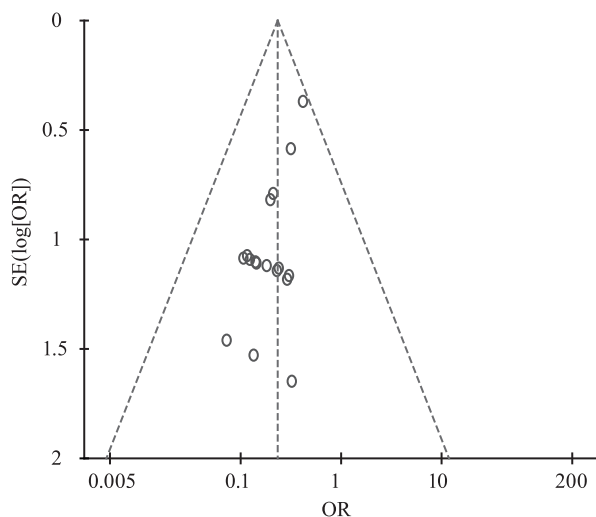


图7 2组患者心血管不良事件发生率比较倒漏斗图

### 3 讨论

ACS是冠心病的一种严重类型，发病急且病情严重，是造成患者心源性死亡的重要原因。近年来，氯吡格雷联合阿司匹林成为治疗ACS的基石，得到国内外临床指南的I级推荐<sup>[24-26]</sup>，但越来越多的研究表明，较高比例患者存在氯吡格雷抵抗从而诱发支架内血栓形成和心肌梗死等严重不良心血管事件的发生<sup>[27]</sup>，不同患者对氯吡格雷反应性有较大差异，因氯吡格雷与P2Y<sub>12</sub>受体不可逆结合，所以停药后血小板功能不能立刻恢复，进而增加患者的出血风险<sup>[28]</sup>。与氯吡格雷相比，替格瑞洛是一种可逆结合P2Y<sub>12</sub>受体的新型口服抗血小板聚集药<sup>[29]</sup>，本身具有生物活性，口服吸收快、起效迅速且血小板抑制作用更加显著<sup>[30]</sup>，PLATO研究结果显示，替格瑞洛相比氯吡格雷能显著降低ACS患者心血管死亡、心肌梗死及脑卒中的发生率和复合缺血事件发生率，只是增加了呼吸困难的发生率<sup>[3]</sup>。

本研究对18项随机对照试验研究进行Meta分析，结果显示：对于ACS患者，应用替格瑞洛联合阿司匹林治疗后，虽然患者呼吸困难发生率高于氯吡格雷联合阿司匹林治疗，但是可明显降低患者MACE、心肌梗死和脑卒中的发生率，并且临床治愈效果显著。目前对于替格瑞洛引起呼吸困难的机制尚不明确，更多的研究报道提示可能与腺苷血浆浓度的变化有关系<sup>[31-32]</sup>，而且，大部分患者可以自行缓解，肺功能也并未受到显著影响，只有约0.9%的患者因呼吸困难停药<sup>[33]</sup>。

本研究纳入的18项研究报道中，病例数不多，文献质量参差不齐，这可能会对本研究结果有一定影响，部分研究未集体描述随机方法及分配隐藏方法，不排除存在选择偏倚和实施偏倚，而且各研究随访时间不一致，这可能也会影响Meta分析结果的准确性。因此本荟萃分析所得出的结论仅供临床医生参考，更准确稳定的结论还有待更多前瞻性、大样本、高质量的随机对照研究加以验证。

### 【参考文献】

- [1] Uhry S, Bessereau J, Camoin-Jau L, et al. Latest evidence in personalized antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Hosp Pract, 2012, 40(2): 104-117.
- [2] Aberger E, Nikolsky E. Ticagrelor: an investigational oral antiplatelet treatment for reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome[J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6: 963-977.
- [3] Kohli P, Wallentin L, Reyes E, et al. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO study[J]. Circulation, 2013, 127(6): 673-680.
- [4] Tang X, Li R, Jing Q, et al. Assessment of ticagrelor versus clopidogrel treatment in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(12): 1251-1259.

- tion undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 68(2):115-120.
- [5] Lu Y, Li Y, Yao R, et al. Clinical effect of ticagrelor administered in acute coronary syndrome patients following percutaneous coronary intervention[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(6):2177-2184.
  - [6] 马威, 黄琨, 孙淑娟, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷在非氯吡格雷抵抗 PCI 患者术后的应用效果[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1):1-5.
  - [7] 赵晨宇, 李博, 朴虎林, 等. 替格瑞洛和氯吡格雷在冠状动脉旁路移植术后抗血小板治疗中应用的有效性和安全性比较[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(4):810-814.
  - [8] 金春, 宋颖, 祖武, 李婷婷. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后不良心脏事件的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(5):433-436.
  - [9] 钟玉宇. 氯吡格雷和替格瑞洛分别联合阿司匹林治疗 ACS 并 COPD 的疗效对比[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(6):1040-1042.
  - [10] 赵庆霞, 杨立明, 安浩君, 等. 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(9):41-42.
  - [11] 魏洪杰, 石俊婷, 李星星, 等. 对比分析血栓弹力图指导下的替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性冠脉综合征的临床疗效[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(14):1437-1440.
  - [12] 姚雷. 替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性冠脉综合征疗效观察[J]. 山西职工医学院学报, 2017, 27(3):45-47.
  - [13] 赖则存. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性冠状动脉(冠脉)综合征(ACS)患者的临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(23):4474-4475.
  - [14] 温亮, 曹建, 谢燊, 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):5861-5863, 5867.
  - [15] 侯国锐, 贾红宇. 替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性冠脉综合征疗效分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(22):116-116, 117.
  - [16] 周学敏, 郭莉青, 王燕庆, 等. 氯吡格雷与替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征合并慢性阻塞性肺病的疗效及安全性比较[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(4):211-215.
  - [17] 朱华强. 替格瑞洛和氯吡格雷对急性冠脉综合征患者的临床疗效对比分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(5):5-6.
  - [18] 蔡毅. 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的临床疗效观察[J]. 心血管病防治知识(下半月), 2016(1):59-60.
  - [19] 张鞠蕾, 王宾, 陈华, 等. 替格瑞洛在急诊经皮冠状动脉介入治疗抗栓中有效性及安全性研究[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(10):756-759.
  - [20] 许维忠. 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的疗效和安全性观察[D]. 合肥:安徽医科大学, 2015.
  - [21] 鲁艳娇, 卢艳雨, 李妍仲, 等. 替格瑞洛对经皮冠状动脉支架植入术后患者的临床疗效观察[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(2):148-151.
  - [22] 杨玉辉, 罗助荣, 黄明方, 等. 替格瑞洛在中国急性冠脉综合征患者中的 1 年疗效及安全性观察[J]. 岭南心血管病杂志, 2015, 21(3):285-289.
  - [23] 周维凤. 替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征的临床效果观察[J]. 中国医药指南, 2014, 12(26):106-107.
  - [24] Bassand J P, Hamm C W, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. Rev Port Cardiol, 2008, 27(9):1063-143.
  - [25] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8):675-690.
  - [26] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4):295-304.
  - [27] Kulickowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs; a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2009, 30(4):426-435.
  - [28] Paré G, Mehta S R, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18):1704-1714.
  - [29] Wallentin L, Becker R C, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361(11):1045-1057.
  - [30] Gurbel P A, Bliden K P, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease; the ONSET/OFFSET study[J]. Circulation, 2009, 120(25):2577-2585.
  - [31] Nylander S, Femia E A, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y<sub>12</sub> antagonism[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(10):1867-1876.
  - [32] Alexopoulos D, Moulias A, Koutsogiannis N, et al. Differential effect of ticagrelor versus prasugrel on coronary blood flow velocity in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention; an exploratory study[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2013, 6(3):277-283.
  - [33] Storey R F, Becket R C, Harrington R A, et al. Characterization of dyspnea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes[J]. Eur Heart J, 2011, 32(23):2945-2953.

(本文编辑:刘彤)