

· 药物与临床 ·

植入药物洗脱支架后短期与长期双联抗血小板疗效比较的 Meta 分析

费舒扬¹, 赵力², 孙琳², 张蓉², 李晶², 葛长江¹(1. 首都医科大学附属北京安贞医院, 北京 100048; 2. 解放军总医院第六医学中心, 北京 100048)

【摘要】 目的 评价短期(3~6个月)与长期(12个月)双联抗血小板治疗对冠状动脉药物洗脱支架植入后的临床效果。方法 研究病例包括稳定性心绞痛、急性冠脉综合征、无症状心肌缺血,均为原位血管病变。临床观察终点为:全因死亡、心源性死亡、心肌梗死、卒中、支架内血栓形成、靶病变再血管化治疗、严重出血、净不良临床事件(net adverse clinical event)。通过检索 Pubmed、中国生物医学文献等中、英文数据库及手工检索,对符合条件的随机对照研究经质量评估、数据提取,进行 Meta 分析。结果 共计纳入 12 项随机对照研究。Detsky 评分均大于 5 分。共计 25 949 个病例,随访率 97.9%。两组在全因死亡(OR=0.86, 95%CI 0.71~1.05, $P=0.14$)、心源性死亡(OR=0.94, 95% CI 0.70~1.25, $P=0.67$)、支架血栓形成(OR=1.36, 95%CI 0.94~1.98, $P=0.11$)、卒中(OR=1.01, 95%CI 0.71~1.42, $P=0.98$)、靶病变再血管化(OR=0.121, 95%CI 0.94~1.55, $P=0.14$)及净不良临床事件(OR=0.98, 95%CI 0.83~1.14, $P=0.75$)均无明显差别;短期组随访期间心肌梗死发生率高于长期组(OR=1.27, 95%CI 1.02~1.59, $P=0.04$),长期组严重出血的比例明显增加(OR=0.69, 95%CI 0.50~0.95, $P=0.02$)。亚洲人群研究结果:长期治疗组全因死亡高于短期组(OR=0.72, 95%CI 0.53~0.97, $P=0.03$),两组严重出血无明显差别。结论 依据限定的临床观察终点,短期双联抗血小板疗效不劣于长期组;7 项亚组人群研究,长期组全因死亡率高,不排除与样本量偏少产生的偏移及(或)人群的个体差异有关,结果还有待进一步验证。此结果可作为临床工作警示,依据患者出血风险及冠状动脉病变结果个体化调整双联抗血小板周期。

【关键词】 双联抗血小板治疗;药物洗脱支架;急性冠脉综合征;稳定性心绞痛;随机对照研究;Meta 分析

【中图分类号】 R96 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2020)01-0081-07

【DOI】 10.3969/j.issn.1006-0111.201907135

Comparison of short-term and long-term dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents—Meta analysis

FEI Shuyang¹, ZHAO Li², SUN Lin², ZHANG Rong², LI Jing², GE Changjiang¹(1. Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100048, China; 2. Sixth Medical Center of General Hospital of PLA, Beijing 100048, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effects of short-term (3-6 months) and long-term (12 months) dual antiplatelet therapy (DAPT) after the implantation of coronary drug-eluting stents (DES). **Methods** The eligibilities of the patients included stable angina, acute coronary syndrome and silent ischemia. The lesions were in a native coronary vessel. The clinical observation endpoints were all-cause death, cardiogenic death, myocardial infarction, stroke, stent thrombosis, target lesion revascularization, severe bleeding, and true adverse clinical events. The clinical observation endpoints were all-cause death, cardiogenic death, myocardial infarction, stroke, stent thrombosis, target lesion revascularization, severe bleeding, and true adverse clinical events. By searching Pubmed, Chinese biomedical literature and other Chinese and English databases and manual search, qualified randomized controlled studies were evaluated and data were extracted for meta-analysis. **Results** A total of 12 randomized controlled studies were conducted. Detsky scores were all greater than 5 points. There were a total of 25949 patients in the study with a follow-up rate of 97.9%. There were no significantly different in all cause death (OR = 0.86, 95%CI 0.71-1.05, $P=0.14$), cardiac death (OR = 0.94, 95% CI 0.70-1.25, $P=0.67$), stent thrombosis (OR = 1.36, 95%CI 0.94-1.98, $P=0.11$), stroke (OR = 1.01, 95%CI 0.71-1.42, $P=0.98$), target lesion revascularization (OR = 0.121, 95%CI 0.94-1.55, $P=0.14$), and true adverse clinical events (OR = 0.98, 95%CI 0.83-1.14, $P=0.75$). The incident rate of myocardial infarction during the follow-up period was higher in the short-term group than in the long-term group (OR = 1.27, 95% CI 1.02-1.59, $P=0.04$). The proportion of severe bleeding in the long-term group increased significantly (OR = 0.69, 95% CI 0.50-0.95, $P=0.02$). Asian population studies showed that all-cause mortality was higher in the long-term treatment group than in the short-term group (OR = 0.72, 95% CI 0.53-0.97, $P=$

【作者简介】 费舒扬, 硕士研究生, 研究方向: 临床药学, Email: ftw13691318602ff@163.com

【通讯作者】 葛长江, 硕士生导师, 研究方向: 冠心病、急性冠脉综合征、冠脉介入治疗, Email: cjge1116@163.com

0.03), and there was no significant difference in severe bleeding between the two groups. **Conclusion** According to the defined clinical observation endpoints, the short-term dual antiplatelet effect is not inferior to the long-term group. Seven asian group studies have shown that the long-term group has high all-cause mortality. It can not rule out the deviation and/or population caused by the small sample size or individual variation. The results need to be further verified. This result can be used as a clinical warning to adjust the dual antiplatelet cycle based on the individualized risk of bleeding and coronary lesions.

[Key words] dual antiplatelet therapy; drug eluting stents; acute coronary syndrome; stable angina; randomized controlled trial; Meta analysis

阿司匹林与 P2Y₁₂ 受体拮抗剂的联合抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)是冠状动脉支架植入后的常规措施。与裸金属支架比较,药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)可以明显降低植入支架再狭窄的发生率,其血栓形成导致的临床事件备受关注。为降低 DES 植入后血栓形成,需要较长时间使用 DAPT^[1-3]。长时间 DAPT 可能伴随出血风险的增加,尽管已有多种评估出血风险的方法^[4-8]用于筛查高危人群,但是,确定适当的 DAPT 周期仍是平衡预防血栓形成与避免出血风险的关键。

近几年,已有多项评价 DES 支架植入后 DAPT 效果的临床研究发表,由于受到单项研究样本量的限制,其结果可能存在一定的误差而受到质疑。笔者选取短期(3~6 个月)与长期(12 个月以上) DAPT 的随机对照研究(RCTs),通过系统回顾及 Meta 分析,探讨 DAPT 不同治疗周期在 DES 支架植入后的临床效果。

1 资料和方法

1.1 研究设计

本文纳入自 2002 年 1 月至 2019 年 4 月公开发表的 DES 植入后 DAPT 短期与长期疗效的随机对照试验,排除无法获取全文的文献,语种规定为英文及中文。

1.2 纳入对象

纳入标准:年龄 ≥ 18 岁,诊断包括稳定型心绞痛、急性冠脉综合征、无症状心肌缺血;病变均为原位血管、直径 2.25~4.25 mm。排除标准:既往曾行冠状动脉支架植入,左主干狭窄 $>50\%$,慢性闭塞病变,需要植入 2 个支架的分叉病变,严重心功能不全(LVEF $<30\%$);血红蛋白 <10 g/dl,血小板计数 $<100\times 10^9/L$,血肌酐 >30 mg/L(265.2 $\mu\text{mol/L}$),严重肝病;3 个月内大出血病史,2 个月内曾行外科手术,患者拟于 1 年内行外科手术治疗疾病;对抗血小板药物、肝素、DES 成分及对比剂过敏;预期寿命小于 1 年。所有入选病例均签署知情同意书。

按常规操作行冠状动脉造影及支架植入。

1.3 干预措施及观察终点

各项研究入选病例随机分为短期 DAPT 和长期 DAPT 两组,短期 DAPT 使用双联药物(阿司匹林+氯吡格雷,3~6 个月后单独使用阿司匹林);长期组使用 DAPT 不少于 12 个月。随访截至时间为 PCI 术后不少于 12 个月。

观察终点包括:全因死亡、心源性死亡、心肌梗死、卒中、支架内血栓形成(依据美国学术研究联合会定义)、靶病变再血管化治疗、严重出血(依据出血学术研究联合会,bleeding academic research consortium, BARC3-5 型出血)、净不良临床事件。

1.4 检索方法

检索文献分为计算机检索及人工检索。计算机检索:以英文关键词“aspirin, P2Y₁₂ receptor inhibitor, clopidogrel, Plavix, prasugrel, ticagrelor, dual antiplatelet therapy, drug eluting stents, DES, death, mortality, stent thrombosis, stroke, myocardial infarction, randomized controlled trials, clinical randomized trial, double-blind, single-blind”检索 Medline, PubMed database, Cochrane Central Register of controlled trial, Ovid, EMBASE。中文以关键词“阿司匹林、P2Y₁₂ 受体拮抗剂、氯吡格雷、波力维、普拉格雷、替格瑞洛、双联抗血小板治疗、药物洗脱支架、死亡率、支架血栓形成、卒中、心肌梗死、随机对照研究、临床随机对照研究、双盲、单盲”检索中国生物医学文献数据库、中文期刊文献数据库、万方数据库。人工检索已纳入相关的参考文献,google scholar 搜索引擎于互联网查找相关文献。

1.5 处理资料 and 评价质量

对纳入文献提取内容包括:入选病例标准、排除病例标准、研究对象的基本特征、样本量、随机分组方法、治疗药物及周期,随访时间、临床终点指标、统计样本量。排除重复文献。所有纳入文献经 2 位作者独立审阅及数据提取,经第 3 位作者独立复核。

质量评价由2名评价者依据Detsky法独立交叉进行,如存在分歧则讨论决定。Detsky法评价方法:随机分组为1分,描述恰当随机方法2分;盲法1分;准确描述结果1分,对结果恰当评价2分;明确纳入和排除标准2分;记录排除数量及原因2分;明确干预措施及对照方法4分;记分超过5分方可纳入研究^[9]。

1.6 统计学方法

将所有文献数据录入Rev Man5.3软件中,对各组监测指标相关文献进行异质性检验,各研究间有统计同质性($P>0.1, I^2<50%$),则认为多个同类研究间具有同质性,采用固定效应模型对各研究进行Meta分析;如研究间具有异质性采用随机效应模型进行分析。计数资料采用比值比(OR)作为统计分析量,计算95%可信区间(CI)。

2 结果

2.1 纳入研究的情况

根据研究设计及检索策略共检索出相关文献210篇(来自Pubmed 96篇、Embase 10篇、Cochrane Library 119篇),均为英文文献;通过阅读文献标题、摘要,排除重复性研究、尚无研究结果及综述类文献等188篇,初步筛选获得文献22篇;阅读全文,排除干预措施及观察终点指标不符10篇,最终纳入12项符合标准的RCTs研究,均为英文文献^[10-21]。纳入病例总数为25 949例,其中短期DAPT为12 946例,长期DAPT为13 003例;12个月随访结束时,纳入统计分析的病例数分别为12 670和12 715

例,随访率为97.8%。两组病例的基本特征(年龄、性别、体重指数)无明显差别;伴随的危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟状况及脑血管病)比例也无明显差别。双联抗血小板药物为阿司匹林81~200 mg/d和氯吡格雷75 mg/d。纳入文献一般情况详见表1。

2.2 文献质量评价

依据Detsky法对12项RCTs研究进行质量评价,Detsky评分均大于5分,符合纳入Meta分析标准。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 对全因死亡的影响

12项研究中,短期DAPT组全因死亡率为1.47%,长期DAPT组为1.71%;统计结果,组间异质性检验无差异($P=0.82, I^2=0%$);两组间全因死亡率无明显差别($OR=0.86, 95%CI 0.71 \sim 1.05, P=0.14$)。结果见图1。

亚洲人群共计7项研究^[10-11,16-20]。短期DAPT组7 083例,长期DAPT组7 092例;全因死亡率分别为1.02%和1.41%;组间无异质性($P=0.84, I^2=0%$),长期DAPT死亡率高于短期组($OR=0.72, 95%CI 0.53 \sim 0.97, P=0.03$),见图2。

2.3.2 对心源性死亡的影响

12项研究观察心源性死亡。两组纳入分析的病例分别为10 673和10 712例,死亡率为0.85%和0.91%;统计结果显示,组间异质性检验无差异($P=0.65, I^2=0%$);两组间全因死亡率无明显差异($OR=0.94, 95%CI 0.70 \sim 1.25, P=0.67$)。

7项亚洲人群亚组分析。短期DAPT组纳入

表1 纳入研究的基本特征

项目	研究设计	短期治疗			长期治疗			随访时间(月)
		例数	年龄	性别(男/女)	例数	年龄	性别(男/女)	
Gwon ^[10]	随机对照	722	63.0±9.6	470/252	721	62.4±10.4	461/260	12
Kim ^[11]	随机对照	1 059	62.4±9.4	682/377	1 058	62.4±9.8	665/393	12
Feres ^[12]	随机对照	1 563	61.3±10.4	992/571	1 556	61.9±10.6	982/574	12
Colombo ^[13]	随机对照	682	64.9±10.2	529/153	717	65.5±10.1	538/179	12
Gilard ^[14]	随机对照	912	61.7±10.9	737/175	910	61.5±11.1	721/189	24
Schulz-S ^[15]	随机双盲对照	1 997	67.2	1 611/386	2 003	67.2	1 612/391	12
Hong ^[16]	随机对照	699	63.0±9.0	470/229	701	64.0±9.0	494/207	12
Han ^[17]	随机设盲对照	909	60.4±10.2	611/298	920	60.0±10.0	632/288	12
Nakamura ^[18]	随机对照	1 654	67.4±9.6	1 304/350	1 653	67.2±9.9	1 312/341	18
Lee ^[19]	随机对照	683	62.8±10.8	478/205	684	64.4±10.3	464/220	12
Hahn ^[20]	随机对照	1 357	62.0±11.5	1 016/341	1 355	62.2±11.9	1 028/327	12
Kedhi ^[21]	随机对照	433	59.8±10.7	337/96	437	60.2±10.3	332/105	24

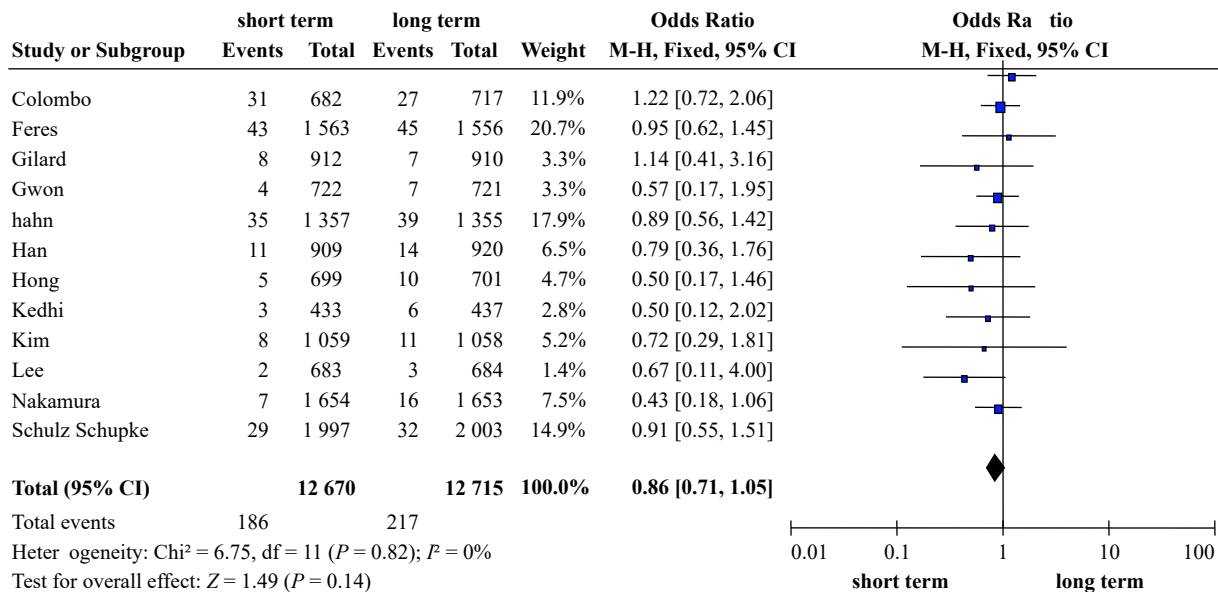


图1 双联抗血小板治疗对冠状动脉药物洗脱支架植入后的全因死亡率比较

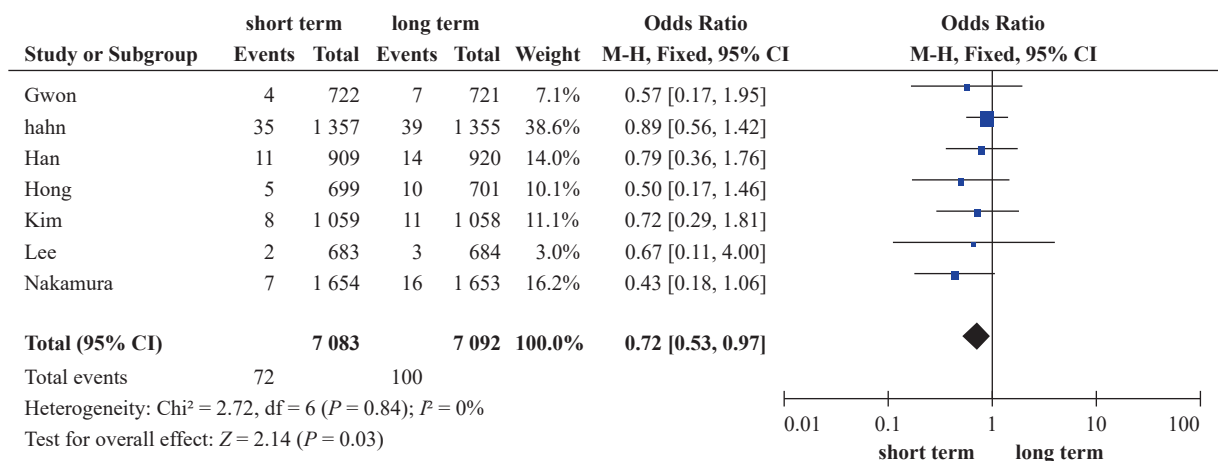


图2 双联抗血小板治疗对冠状动脉药物洗脱支架植入后亚洲人亚组全因死亡率比较

分析 7 083 例, 长期 DAPT 组 7 092 例; 死亡率分别为 0.71% 和 0.78%; 组间无异质性 ($P=0.45$, $I^2=0\%$), 两组间无明显差异 ($P=0.63$)。

2.3.3 对心肌梗死的影响

12 项两组随访截至时, 心肌梗死发生率分别为 1.40% 和 1.12%, 异质性检验组间无差异 ($P=0.76$, $I^2=0\%$); 长期治疗组心肌梗死的发生率低于短期 DAPT 组 ($\text{OR}=1.27$, 95% CI 1.02 ~ 1.59, $P=0.04$)。

7 项亚洲人群研究结果; 心肌梗死发生率分别为 1.21% 和 0.84%; 组间比较无异质性 ($P=0.46$, $I^2=0\%$); 长期 DAPT 心肌梗死发生率较低 ($P=0.02$)。

2.3.4 对支架血栓形成的影响

12 项两组支架血栓形成的发生率分别为 0.51% 和 0.37%, 异质性检验无统计学差异 ($P=0.85$, $I^2=0\%$); 两组支架内血栓形成无明显差异 ($\text{OR}=1.36$, 95% CI 0.94 ~ 1.98, $P=0.11$)。

7 项亚洲人群亚组分析。两组发生率分别为 0.54% 和 0.35%; 异质性检验无统计学意义 ($P=0.74$, $I^2=0\%$), 两组间血栓形成的发生率无明显差别 ($\text{OR}=1.52$, 95% CI 0.92 ~ 2.51, $P=0.10$)。

2.3.5 对靶病变血管重建的影响

6 项研究观察^[10,12,16-17,21] 记录靶病变血管重建, 两组比例分别为 2.76% 和 2.29%, 统计显示组间无异质性 ($P=0.73$, $I^2=0\%$), 两组靶病变血管重建率无明显差别 ($\text{OR}=0.121$, 95% CI 0.94 ~ 1.55, $P=0.14$)。

2.3.6 对卒中的影响

12 项研究中, 两组随访结束后各组均记录 65 例卒中, 组间异质性检验无差异 ($P=0.81$, $I^2=0\%$); 两组卒中发生率无明显差异 ($\text{OR}=1.01$, 95% CI 0.71 ~ 1.42, $P=0.98$)。

7 项亚洲人群研究分析, 两组也未见明显差异 ($P=0.76$)。

2.3.7 净不良事件比较

5项研究中^[10-11,17-18,20],两组净不良临床事件发生率分别为5.40%和5.53%,统计显示组间无异质性($P=0.68, I^2=0\%$),其净不良临床事件发生率无明显差别($OR=0.98, 95\% CI 0.83 \sim 1.14, P=0.75$)。

2.3.8 严重出血的比较

12项研究均记录严重出血事件,发生率分别为0.51%和0.73%;统计显示组间无异质性($P=0.81, I^2=0\%$),长期DAPT组严重出血的发生率明显增加($OR=0.69, 95\% CI 0.50 \sim 0.95, P=0.02$)。

7项亚洲人群研究分析,两组严重出血发生率无明显差异($P=0.39$)。

2.4 发表偏移及敏感性分析

Meta分析的漏斗图(图3)显示无明显发表偏倚。在各项观察指标的Meta分析中,逐一排除某项研究重新进行Meta分析,结果与综合结果结论一致,提示本Meta分析结果可靠。

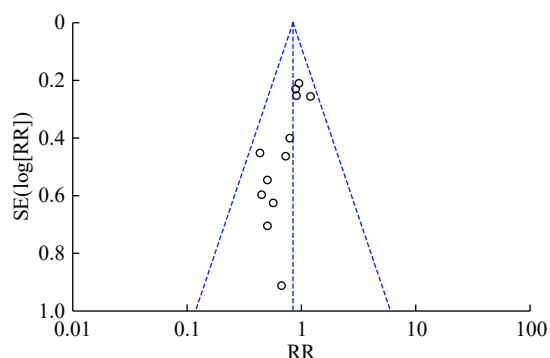


图3 双联抗血小板治疗对冠状动脉药物洗脱支架植入后全因死亡率的发表偏倚

3 讨论

3.1 纳入研究的特征及质量

本研究纳入的12项文献均为RCTs(两组按1:1比例分配)临床研究,各项研究间统计分析无明显异质性,Detsky评分均超过5分,随访周期为12个月至24个月不等,提示均为高质量研究。在12项研究中,2项研究短期DAPT设定为3个月^[11-12],其余均为6个月;1项研究长期DAPT设定为24个月^[14],1项研究长期DAPT设定为18个月^[18],其余均为12个月;除此2项研究外,本文临床终点判定均以12个月随访记录为准。

随访期间DAPT中,阿司匹林均为81~200 mg/d;12项研究P2Y12受体抑制剂为氯吡格雷75 mg/d,仅一项研究测定阿司匹林和氯吡格雷抵抗^[14],存在抵抗者使用普拉格雷或替格瑞洛,无阿司匹林、氯

吡格雷抵抗者纳入终点分析。在综合各项研究所确定的临床终点基础上,本文以全因死亡、心源性死亡、心肌梗死、卒中、支架血栓形成、靶病变再血管化治疗、严重出血和净不良临床事件作为疗效观察指标,比较两种治疗周期DAPT的疗效。

3.2 临床意义

冠状动脉DES支架植入后DAPT中出血与缺血风险并存,随着不同时期抗血小板治疗相关临床研究结果的发表,抗血小板治疗方案也不断更新,包括治疗药物种类、剂量及治疗周期的选择等。DAPT降低支架血栓形成和减少出血的平衡点为适当的治疗周期。目前,DES植入后DAPT的周期尚无明确结论,已发表的不同周期DAPT临床研究结果优劣不一。12个月与30个月DAPT周期比较,长时间DAPT的临床终点并未显示出明显的优势^[22-24]。比较DAPT12个月治疗后,单独使用阿司匹林与继续DAPT治疗,24个月随访结果,其心源性死亡、心肌梗死及卒中的发生率并未减少^[25]。超过1年的DAPT出血率增加,其死亡率也随之增加^[23-24]。由于各项研究样本量有限,确定短期与长期DAPT的临床疗效及安全性需要更多的临床研究证实^[26-28]。

笔者汇总12项短期与长期DAPT非劣性RCTs研究,共计纳入25385病例,其中短期DAPT12670例,长期DAPT12715例。统计分析结果显示两组全因死亡、心源性死亡、支架血栓形成、卒中、靶病变再血管化及净不良临床事件均无明显差异。短期DAPT组中,虽靶病变血管重建率无明显区别,但心肌梗死发生率比长期DAPT组高,究其原因或许由于非干预部位血管的血栓事件增加有关;长期DAPT组严重出血的比例增加,由于入选病例已排除出血高危人群(肝肾功能障碍及近期活动性出血疾患),长期DAPT引发的出血并发症应引起高度关注;两者均未影响全因死亡率及心源性死亡率。提示短期DAPT总体疗效不劣于长期DAPT。亚组人群分析结果显示除长期DAPT组全因死亡率高于短期组外,出血发生率两组无明显区别;业已确定的观察指标无法解释此现象,推测可能与样本量偏少产生的偏移或人群的个体差异有关,结果还有待进一步验证。此研究数据可以作为临床实际工作的警示,依据患者出血风险评估及冠状动脉病变结果个体化调整DAPT周期。对高出血风险者,缩短DAPT时间,降低出血风险;对多支及(或)弥漫性病变者,适当延长DAPT时间,减少心肌梗死的发生率。

3.3 纳入研究及本文的局限性

①急性冠脉综合征 (ACS) 与稳定性心绞痛自然预后不尽相同, 纳入的 RCTs 研究入选病例对此未作严格限制。②文献报道, 第二代 DES 血栓形成及心肌梗死发生率低于第一代 DES^[29], 由于原始文献未能全部描述, 笔者对此无法区别。③鉴于血小板活化的生理机制复杂及检测方法的差异, 监测结果不能完全反映患者对双联抗血小板的疗效, 多项指南对与血小板功能及基因检测用于评估抗血小板治疗效果的推荐级别均不高^[30], 本研究 P2Y₁₂ 抑制剂为氯吡格雷。④由于原文观察指标限定, 本文对异常结果的解释为推断性的。⑤不能完全排除潜在的发表倚倚。

4 结论

12 项短期与长期 DAPT 的 RCTs 研究分析结果显示: 短期 DAPT 组心肌梗死发生率高、严重出血发生率低; 短、长期 DAPT 对全因死亡、心源性死亡、支架血栓形成、靶病变血管重建及净不良临床事件无明显影响。亚洲人群长期 DAPT 组死亡率高, 出血发生率两组无差异。

【参考文献】

- [1] BYRNE R A, SARAFOFF N, KASTRATI A, et al. Drug-eluting stents in percutaneous coronary intervention: a benefit-risk assessment[J]. *Drug Saf*, 2009, 32(9): 749-770.
- [2] VALGIMIGLI M, BUENO H, BYRNE R A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(1): 34-78.
- [3] LEVINE G N, BATES E R, BITTL J A, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American college of cardiology/ American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(10): 1082-1115.
- [4] BONACA M P, BHATT D L, COHEN M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791-1800.
- [5] YEH R W, SECEMSKY E A, KEREIAKES D J, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention[J]. *JAMA*, 2016, 315(16): 1735-1749.
- [6] BABER U, MEHRAN R, GIUSTINO G, et al. Coronary thrombosis and major bleeding after PCI with drug-eluting stents: risk scores from Paris[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(19): 2224-2234.
- [7] GRANGER C B, GOLDBERG R J, DABBOUS O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(19): 2345-2353.
- [8] MEHRAN R, POCOOCK S J, NIKOLSKY E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(23): 2556-2566.
- [9] DETSKY A S, NAYLOR C D, O'ROURKE K, et al. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis[J]. *J Clin Epidemiol*, 1992, 45(3): 255-265.
- [10] GWON H C, HAHN J Y, PARK K W, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the efficacy of xience/promus versus cypher to reduce late loss after stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study[J]. *Circulation*, 2012, 125(3): 505-513.
- [11] KIM B K, HONG M K, SHIN D H, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (Real safety and efficacy of 3-month dual antiplatelet therapy following endeavor zotarolimus-eluting stent implantation)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(15): 1340-1348.
- [12] FERES F, COSTA R A, ABIZAID A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(23): 2510-2522.
- [13] COLOMBO A, CHIEFFO A, FRASHERI A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6-versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(20): 2086-2097.
- [14] GILARD M, BARRAGAN P, NORAYANI A A L, et al. 6-versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(8): 777-786.
- [15] SCHULZ-SCHUPKE S, BYRNE R A, TEN BERG J M, et al. Intracoronary stenting and antithrombotic regimen: safety and efficacy of 6 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting (ISAR-SAFE) trial investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1252-1263.
- [16] HONG S J, SHIN D H, KIM J S, et al. 6-month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(14): 1438-1446.
- [17] HAN Y L, XU B, XU K, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(2): e003145.
- [18] NAKAMURA M, IIJIMA R, AKO J, et al. Dual antiplatelet therapy for 6 versus 18 months after biodegradable polymer drug-eluting stent implantation[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(12): 1189-1198.
- [19] LEE B K, KIM J S, LEE O H, et al. Safety of six-month dual antiplatelet therapy after second-generation drug-eluting stent implantation: OPTIMA-C Randomised Clinical Trial and OCT Substudy[J]. *EuroIntervention*, 2018, 13(16): 1923-1930.
- [20] HAHN J Y, SONG Y B, OH J H, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome

- (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1274-1284.
- [21] KEDHI E, FABRIS E, VAN DER ENT M, et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial[J]. *BMJ*, 2018; k3793.
- [22] VALGIMIGLI M, CAMPO G, MONTI M, et al. Prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study (PRODIGY) investigators. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial[J]. *Circulation*, 2012, 125: 2015-2026.
- [23] MAURI L, KEREIAKES D J, YEH R W, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2155-2166.
- [24] COLLET J P, SILVAIN J, BARTHÉLÉMY O, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9954): 1577-1585.
- [25] LEE C W, AHN J M, PARK D W, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2014, 129(3): 304-312.
- [26] PARK S J, PARK D W, KIM Y H, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(15): 1374-1382.
- [27] GARRATT K N, WEAVER W D, JENKINS R G, et al. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement[J]. *Circulation*, 2015, 131(1): 62-73.
- [28] COSTA F, VRANCKX P, LEONARDI S, et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging dual-antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia) trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(20): 1242-1251.
- [29] SABATÉ M, RÄBER L, HEG D, et al. Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical evaluation of the xience-V stent in acute myocardial infarction) and COMFORT-ABLE-AMI (comparison of biolimus eluted from an erodible stent coating with bare metal stents in acute ST-elevation myocardial infarction) trials[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(1): 55-63.
- [30] 中华医学会心血管病学. 2013年抗血小板治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 40(3): 183-194.
- [收稿日期] 2019-07-29 [修回日期] 2019-12-25
[本文编辑] 陈盛新

(上接第73页)

- [3] ALLEVA J M, DIEDRICH S P C, HALLIWELL E, et al. More than my RA: A randomized trial investigating body image improvement among women with rheumatoid arthritis using a functionality-focused intervention program[J]. *J Consult Clin Psychol*, 2018, 86(8): 666-676.
- [4] 胡晓敏, 宗英, 余珊珊, 等. 类风湿关节炎治疗药物的研发进展及趋势[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(1): 36-43.
- [5] 钱中华, 孔小阳, 钱唯韵, 等. 舒适护理在老年类风湿关节炎患者中的应用[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(1): 85-86.
- [6] 张挺, 周艳, 李永吉, 等. 托珠单抗与英夫利西单抗在类风湿关节炎治疗中的疗效评价[J]. *全科医学临床与教育*, 2017, 15(3): 255-258.
- [7] TANAKA Y, KAMEDA H, SAITO K, et al. Effect of subcutaneous tocilizumab treatment on work/housework status in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients using inverse probability of treatment weighting: FIRST ACT-SC study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 151.
- [8] ARNETT F C, EDWORTHY S M, BLOCH D A, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3): 315-324.
- [9] 饶莉, 石哲群, 杨静. 痹祺胶囊联合托珠单抗治疗类风湿性关节炎的临床疗效观察[J]. *中药材*, 2015, 38(4): 866-868.
- [10] OTSUKA Y, KIYOHARA C, KASHIWADO Y, et al. Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis: an observational study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0196368.
- [11] 毕东敏, 魏建芬, 张万壮, 等. 麝香乌龙丸对中医不同证型类风湿关节炎血清MIF、ICAM-1、VCAM-1表达的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(4): 129-132.
- [12] CHOY E, CAPORALI R, XAVIER R, et al. Subcutaneous tocilizumab in rheumatoid arthritis: findings from the common-framework phase 4 study programme TOZURA conducted in 22 countries[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(6): 1129.
- [13] 杨洋, 李伟杰, 刘金玉, 等. 托珠单抗单用与联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎疗效和安全性比较的Meta分析[J]. *中国药师*, 2017, 20(5): 854-859.
- [14] 陈乐锋, 马剑达, 韦秀宁, 等. 托珠单抗联合治疗对难治性类风湿关节炎患者病情活动及心理状态的疗效观察[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(2): 115-118.
- [15] 肖雪野. 抗CCP抗体、补体及免疫球蛋白在类风湿性关节炎病理过程中的变化及临床意义[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(4): 514-517.
- [16] 刘军慧, 邹蕾, 罗妍. TCZ联合IMD治疗RRA的疗效和对ESR、CRP、IgG水平的影响[J]. *西南国防医药*, 2018, 28(5): 406-409.
- [17] 罗小红, 周娟, 洪学志, 等. 青蒿治疗难治性类风湿关节炎患者的疗效及对TH17/Treg细胞因子的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(24): 2451-2455.
- [收稿日期] 2019-05-09 [修回日期] 2019-09-16
[本文编辑] 李睿旻