

引用本文:林海,许青青,林孔万,等.心房颤动采用三联疗法和双重抗血小板疗法抗血栓治疗策略对卒中、主要不良心脑血管事件、出血事件、全因病死率影响的Meta分析[J].安徽医药,2022,26(5):849-854.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.05.001.



◇综述◇

心房颤动采用三联疗法和双重抗血小板疗法抗血栓治疗策略对卒中、主要不良心脑血管事件、出血事件、全因病死率影响的Meta分析

林海^a,许青青^a,林孔万^a,顾勇^b

作者单位:海南省中医院,^a急诊科,^b临床实验室,海南 海口 570203

摘要: **目的** 综合评价三联疗法(TT)和双重抗血小板治疗(DAPT)的策略在心房颤动(AF)病人接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后对卒中、主要不良心脑血管事件(MCAE)、出血事件、全因病死率的影响。**方法** 检索PubMed, Embase, Web of Science数据库中2000—2018年的文章。根据纳入和排除标准进行筛选。提取AF病人TT组和DAPT组卒中、MCAE、出血事件、全因病死率等临床结果数据,采用ReVman 5.3进行合并效应分析。**结果** TT组总出血事件发生率($RR=1.0$, $95\%CI:0.82\sim1.22$, $P=0.99$, $I^2=38\%$)和次要出血事件发生率($RR=1.12$, $95\%CI:0.71\sim1.75$, $P=0.63$, $I^2=27\%$)与DAPT组之间差异无统计学意义,而TT组主要出血事件发生率($RR=3.55$, $95\%CI:2.17\sim5.81$, $P<0.05$, $I^2=0\%$)则高于DAPT组,差异有统计学意义;DAPT组病人相比TT组具有较高卒中发生率($RR=0.71$, $95\%CI:0.56\sim0.91$, $P<0.05$, $I^2=0\%$),差异有统计学意义;而DAPT组与TT组主要心脑血管事件发生率($RR=0.98$, $95\%CI:0.91\sim1.06$, $P=0.68$, $I^2=0\%$)以及全因病死率($RR=0.98$, $95\%CI:0.91\sim1.06$, $P=0.68$, $I^2=0\%$)差异无统计学意义。**结论** 与DAPT相比,TT增加了出血发生率,且对于降低MACE以及全因病死率并无影响。与此同时,DAPT具有较高的卒中风险。临床医生应仔细评估病人的栓塞、缺血和出血风险,选择用药策略。

关键词: 心房颤动; 抗栓治疗; 经皮冠状动脉介入治疗; 双重抗血小板治疗; 三联疗法

A meta-analysis of antithrombotic strategies on stroke, major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, bleeding events, and all-cause mortality for triple therapy and dual antiplatelet therapy for atrial fibrillation

LIN Hai^a, XU Qingqing^a, LIN Kongwan^a, GU Yong^b

Author Affiliation:^aDepartment of Emergency, ^bDepartment of Clinical Laboratory, Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, Hainan 570203, China

Abstract: **Objective** To comprehensively evaluate the impact of triple therapy (TT) and dual antiplatelet therapy (DAPT) strategies in atrial fibrillation (AF) patients after percutaneous coronary intervention (PCI) is controversial on stroke, major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCEs), bleeding events, and all-cause mortality. **Methods** We searched the PubMed, Embase, and Web of Science databases for articles published from 2000 to 2018. Screening according to inclusion and exclusion criteria. The clinical outcome data such as stroke, MACCEs, bleeding events, and all-cause mortality in the TT group and DAPT group of AF patients were extracted, and ReVman 5.3 was used for combined effect analysis. **Results** There was no significant difference in the incidence of total bleeding events ($RR=1.0$, $95\%CI:0.82\sim1.22$, $P=0.99$, $I^2=38\%$) or secondary bleeding events ($RR=1.12$, $95\%CI:0.71\sim1.75$, $P=0.63$, $I^2=27\%$) between the two groups, while the incidence of major bleeding events in TT group ($RR=3.55$, $95\%CI:2.17\sim5.81$, $P<0.05$, $I^2=0\%$) was higher than that in the DAPT group. Compared with the TT group, the DAPT group had a significantly higher incidence of stroke ($RR=0.71$, $95\%CI:0.56\sim0.91$, $P<0.05$, $I^2=0\%$). There was no significant difference in the incidence of MACCEs ($RR=0.98$, $95\%CI:0.91\sim1.06$, $P=0.68$, $I^2=0\%$) or all-cause mortality ($RR=0.98$, $95\%CI:0.91\sim1.06$, $P=0.68$, $I^2=0\%$) between the two groups. **Conclusions** Compared with DAPT, TT increased the incidence of bleeding and had no effect on reducing MACCEs or all-cause mortality. Meanwhile, DAPT has a higher risk of stroke. Clinicians should carefully assess the patient's risk of thromboembolism, ischemia, and bleeding and choose a medication strategy.

Key words: Atrial fibrillation; Antithrombotic therapy; Percutaneous coronary intervention; Dual antiplatelet therapy; Triple therapy

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是最常见的持续性心律失常,并且具有相当大的血栓栓塞和死亡风险^[1]。中风和其他血栓栓塞事件的预防是AF病人治疗的核心^[2]。口服抗凝(oral anticoagulants, OAC)能够有效预防AF中风和其他血栓栓塞事件^[3]。由于新药物、新适应证和竞争性临床试验的不断涌现,抗栓治疗已变得越来越复杂。CHADS₂ (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes, and stroke/transient ischemic attack)评分在临床实践中被广泛用于评估AF病人的血栓栓塞风险^[4-6],但目前ACC/AHA和ESC指南中的OAC建议是基于新的CHA₂DS₂-VASc评分,其中包含其他危险因素(血管疾病,年龄65~74岁,女性),从而扩大了OAC适应证病人的范围,包括栓塞风险较低的病人。例如,CHA₂DS₂-VASc=1病人的1年栓塞风险为1.3%,而CHA₂DS₂-VASc=2病人的栓塞风险为2.2%^[1-2]。ESC/AHA/ACC/HRS指南^[3,7-9]建议CHA₂DS₂-VASc ≥ 2病人采用三联疗法(triple therapy, TT),而CHA₂DS₂-VASc=1病人也是推荐或优选TT的。TT通常是指口服抗凝血剂加两种抗血小板药物,由维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)华法林,加乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid, ASA) 75~100 mg,每天1次,加P2Y₁₂抑制剂,大多数是氯吡格雷75 mg,每天1次。在患有AF的病人中,已知5%~15%的病人在其整个寿命期间接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),并且大约5%~10%的接受PCI的病人伴有AF^[10]。双重抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)对于预防经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)病人支架内血栓形成或心肌缺血事件的风险至关重要^[11-13]。传统上,DAPT是ASA,也称阿司匹林(aspirin) 75~100 mg/d,加P2Y₁₂抑制剂[氯吡格雷(clopidogrel) 75 mg,每天1次,或替卡格雷(ticagrel) 90 mg,每天2次,或普拉格雷(prasugrel) 10 mg,每天1次]的组合。

TT和DAPT的策略在AF临床应用中存在较大争议。接受PCI的AF病人的治疗指南建议采用DAPT治疗,以降低主要心脏不良事件(major adverse cardiac events, MACE)和支架内血栓形成的风险^[14],但具有较高的卒中风险,而TT由于具有较高出血风险,临床医生可能不愿意采用^[15]。然而,一些数据还表明,相对于DAPT,TT治疗病人的MACE风险较低^[16-17]。在老年病人中选择治疗方案尤其具有挑战性,因为它们不仅具有显著的更高的血栓栓塞事件风险,而且抗血栓治疗还具有更高的出血风险^[18-19]。因此,本研究对AF病人接受PCI后DAPT

和DT治疗的临床试验进行荟萃分析,旨在综合评价这两种治疗策略对中风、MCAE、出血事件、全因病死率的影响,为临床决策的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略和筛选标准 我们检索了PubMed, Embase, Web of Science数据库中从2000年至2018年文章。检索的关键词,包括:“atrial fibrillation” “AF” “percutaneous coronary intervention” “PCI” “antiplatelet drugs” “clopidogrel” “aspirin” “oral anticoagulants” “vitamin K antagonist” “VKA” “warfarin” “new oral anticoagulants” “NOAC” “dual antiplatelet therapy” “DAPT” “triple antithrombotic therapy” “TT”。

筛选纳入标准:①接受PCI支架植入术的房颤病人;②研究具有两个亚组[三联疗法(DAPT+OAC)与双重抗血小板疗法(氯吡格雷+阿司匹林)];③研究包括出血事件、中风、支架内血栓形成、主要心血管事件(MACE)和全因病死率等结果;④平均或中位随访时间不少于12个月。排除标准:①它们仅以摘要或非英语语言形式发表,则排除研究;②PCI术后抗血栓治疗的方式不同。两名研究员独立筛选文章,检索引文的标题和摘要,以确定可能相关的研究。如果无法根据标题和摘要做出决定,则评估完整的文章。如果出现分歧,则通过小组讨论达成共识。

1.2 数据提取和质量评价 相关数据由相同的两位研究员使用标准化提取表格提取。提取的数据主要包括研究第一名研究者姓名,出版年份,国家,研究设计,样本量(所有的和比较组的),随访时间,PCI术后抗血栓治疗策略,疗效和安全性结果,病人的基线特征,包括平均年龄,男性百分比,最重要的是每个组的MACE数量和百分比以及主要出血结果,全因病死率,中风风险等的评估。所有提取的数据进行交叉检查,任何差异均以协商一致方式解决。

1.3 结局 主要效应结局指标是随访期内全因病死率,主要的安全性结果则为出血事件发生率,包括主要出血事件和次要出血事件。主要出血事件定义为内出血或血红蛋白>5 g/dL;次要出血定义为血红蛋白3~5 g/dL,也有研究按照HAS-BLE评分进行划分,其中HAS-BLED评分为3~9分为主要出血,0~2分为次要出血。中风和MACCE则为次要效应结局。AF病人中风风险不均匀。因此,开始OAC治疗的决定必须通过病人的个体风险评估和平衡中风减少对抗严重出血的净临床效益来证明。CHA₂DS₂-VASc评分用于AF治疗中管理中风的风险评估工具,CHA₂DS₂-VASc ≥ 2表示高风险,而

CHA₂DS₂-VASc=0 或 1 则为低风险。HAS-BLED 评分和CHA₂DS₂-VASc 评分细则见表 1。

表 1 CHA₂DS₂-VASc 评分和 HAS-BLED 评分细则

CHA ₂ DS ₂ -VASc	评分	HAS-BLED	评分
充血性心力衰竭	1	高血压	1
高血压	1	肾/肝功能异常	1 或 2
年龄 75 岁或以上	2	中风	1
糖尿病	1	出血倾向	1
中风或短暂性脑缺血发作	2	不稳定的国际标准化比率	1
血管疾病	1	老年(≥65 岁)	1
年龄 65~74 岁	1	药物(如抗血小板药物	
女性	1	或非甾体类抗炎药)或酒精滥用	1 或 2
总评分	9		9

1.4 统计学方法 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(下、上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示;计数资料以例(%)表示。结局数据总结为二分类数据,通过逆方差法加权随机效应荟萃分析将 DT 与 TT 进行比较,采用 Review Manager 5.3 对结局指标进行分析,估算合并的 RR 和 $95\%CI$ 。因为我们汇总了具有不同设计和病人特征的研究结果,所以我们使用随机效应模型。通过 I^2 检验评估各研究间的异质性。分别采用 $I^2 \geq 75\%$, 表示差异有统计学意义; $75\% > I^2 \geq 50\%$, 表示具有中等异质性; $50\% > I^2 \geq 25\%$ 则具有较低的异质性; $I^2 < 25\%$ 则表示存在不显著异质性。研究组和对照组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义,反之,差异无统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入研究特性 在各数据库中检索到 196 篇文章,通过纳入和排除标准最终纳入研究 15 篇,具体筛选过程见图 1。

纳入的 15 篇研究总样本量为 11 388,其中 13 篇为回顾性队列研究,2 篇为前瞻性研究,样本来源于亚洲及欧美等 11 个国家。研究人群均为房颤病人,

接受 PCI 治疗,采用 DAPT 和 TT 两种疗法,随访期均在 1 年以上。病人大多为老年病人,年龄 70 岁以上,且男性居多,见表 2。DAPT 和 TT 两治疗组间病人的年龄和性别均差异无统计学意义。各研究间样本量存在较大差异,其中 Hess 等^[27]研究样本量为 4 959 例,而 De Vecchis 等^[31]研究样本量仅 67 例。各研究中 DAPT 和 TT 两治疗组的样本量有较大差异,如 Maegdefessel 等^[20]研究中 DAPT 组 103 例,而 TT 组 14 例,相差 7 倍之多; Rubboli 等^[25]研究中 DAPT 组 162 例,而 TT 组 679 例,是 DAPT 组样本量的 4 倍多。这些都可能造成样本统计学上的差异及多样性,对研究间的异质性产生影响。

2.2 三联疗法具有较高的出血事件发生率 出血事件是研究的主要结果。图 2 比较了三重抗血栓治疗(TT)和双重抗血栓治疗(DAPT)组之间出血事件的发生率。分别对总出血事件、主要出血事件及次要出血事件三个结局指标进行分析,结果显示,与 DAPT 组比较,TT 组总出血事件发生率($RR=1.0$, $95\%CI: 0.82 \sim 1.22$, $P=0.99$, $I^2=38\%$)和次要出血事件发生率($RR=1.12$, $95\%CI: 0.71 \sim 1.75$, $P=0.63$, $I^2=27\%$)差异无统计学意义,研究间具有较低异质性。而 TT 组主要出血事件发生率($RR=3.55$, $95\%CI: 2.17 \sim 5.81$, $P<0.05$, $I^2=0\%$)则显著高于 DAPT 组,各研究之间无异质性。

2.3 房颤病人 PCI 手术后 TT 治疗能够有效降低卒中风险 卒中是大多数研究的次要结果,因此我们分析了 TT 和 DAPT 的 AF 病人卒中发生率。结果显示,与 DAPT 组相比,TT 组病人具有较低卒中发生率($RR=0.71$, $95\%CI: 0.56 \sim 0.91$, $P<0.05$, $I^2=0\%$),差异有统计学意义,各研究之间无异质性,见图 3。

2.4 三联疗法不能有效降低主要不良心脑血管事件发生 对于 AF 病人主要不良心脑血管事件分析显示, DAPT 组与 TT 组主要心脑血管事件发生率($RR=0.98$, $95\%CI: 0.91 \sim 1.06$, $P=0.68$, $I^2=0\%$)差异无统计学意义,各研究之间无异质性,见图 4。因此,三联疗法并不能有效降低主要不良心脑血管事件发生。

2.5 全因病死率 全因病死率作为用药安全性的主要结局指标,我们进行合并效应分析,结果显示两组差异无统计学意义($RR=0.95$, $95\%CI: 0.87 \sim 1.05$, $P=0.33$, $I^2=0\%$),各研究之间无异质性,见图 5。

3 讨论

这项荟萃分析比较了接受双重抗血栓治疗(DAPT)与三联疗法(TT)的 AF 病人出血事件、卒中、MACE 和全因病死率。研究表明,与 DAPT 相

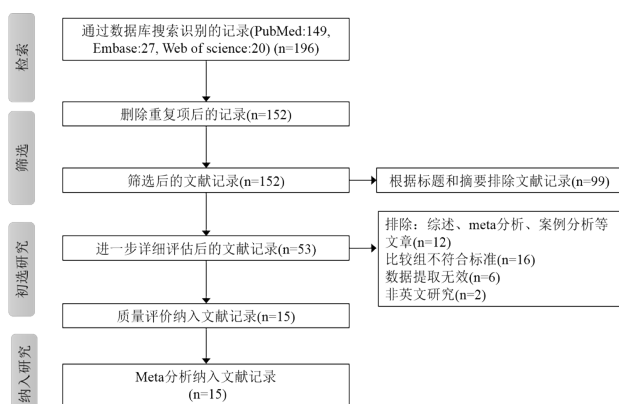


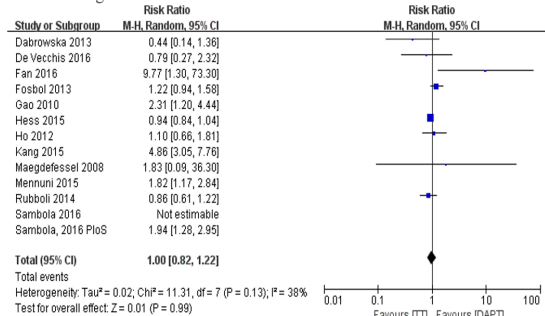
图 1 Meta 分析检索筛选过程

表2 纳入研究基本特性

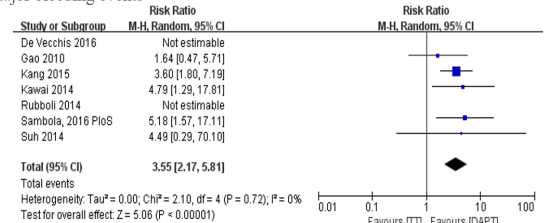
研究名称	国籍	研究类型	样本量/例			随访周期	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)		男性/%	
			总	DAPT	TT		DAPT	TT	DAPT	TT
Maegdefessel 2008 ^[20]	德国	单中心, 回顾性队列研究	117	103	14	1.4年	69.8±9.2	68.5±10.6	73.5	78.6
Gao 2010 ^[21]	中国	单中心, 前瞻性研究	496	355	142	1年	71.70±5.40	70.90±5.56	71.2	72.2
Ho 2012 ^[24]	加拿大	多中心, 回顾性队列研究	602	220	382	2年	70.5±10.7	72.9±9.5	65.9	74.3
Dabrowska 2013 ^[22]	波兰	单中心, 回顾性队列研究	104	60	44	1年	71±9	69±7	53	66
Fosbol 2013 ^[23]	丹麦	多中心, 回顾性队列研究	1 648	1 200	448	1年	75(73~78) ^①	77(72~82) ^①	56.1	64.3
Kawai 2014 ^[29]	日本	多中心, 回顾性队列研究	95	67	28	42±28月	70.5±9.1	71.9±6.9	74.6	71.4
Rubboli 2014 ^[25]	欧洲	多国多中心, 前瞻性研究	841	162	679	1年	73±8	73±8	65	71
Suh 2014 ^[26]	韩国	单中心, 回顾性队列研究	203	166	37	42.0±29.0月	68.9±9.9	65.6±10.6	59.6	75.7
Kang 2015 ^[28]	韩国	两中心, 回顾性队列研究	367	236	131	2年	66.7.52±9.73	69.06±8.20	64.4	66.4
Hess 2015 ^[27]	美国	多中心, 回顾性队列研究	4959	3 589	1370	2年	78.0(72.0~84.0) ^①	77.0(72.8~82.0) ^①	55.4	63.1
Mennuni 2015 ^[30]	美国	多中心, 回顾性队列实验	859	488	371	1年	72±10.0	73±9.0	70	75
Sambola 2016	西班牙	多中心, 回顾性队列研究	289	130	159	1年	79.8±3.6	79.4±3.3	69.2	65.4
PloS ^[34]	西班牙	多中心, 回顾性队列研究	289	130	159	1年	79.8±3.6	79.4±3.3	69.2	65.4
Fan 2016 ^[32]	中国	单中心, 回顾性队列研究	156	70	86	1年	62.30±8.42	64.01±10.30	65.7	59.7
De Vecchis 2016 ^[31]	意大利	单中心, 回顾性队列研究	67	19	48	1年	77±5.0	72±7.5	53	46
Sambola 2016 ^[33]	西班牙	多中心, 回顾性队列研究	585	266	319	1年	73±8	73±8	76.3	74.9

注: ①为 $M(P_{25}, P_{75})$ 。

Overall bleeding events



Major bleeding events



Minor bleeding events

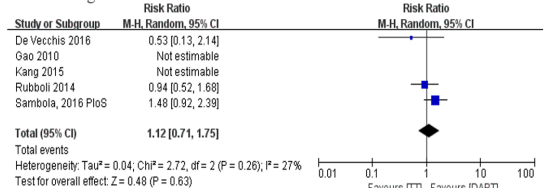


图2 三联疗法与双重治疗对出血事件影响的森林图

比, TT对于降低 MACE 以及全因病死率并无影响。然而, DAPT 具有较高的卒中风险, TT 具有较高的出血风险。

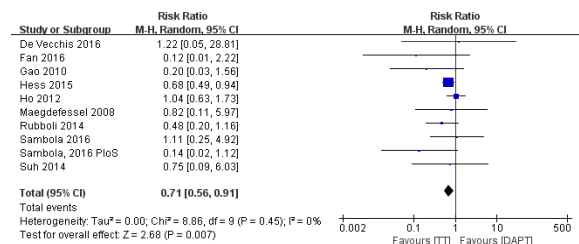


图3 三联疗法与双重治疗对病人卒中发生影响的森林图

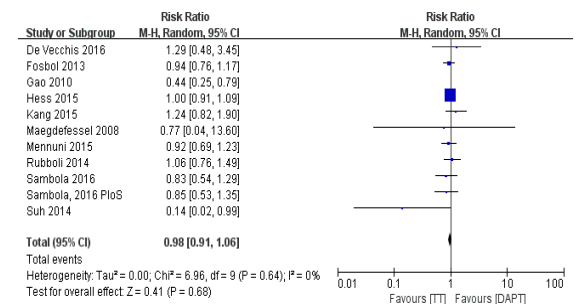


图4 三联疗法与双重治疗对病人主要不良心脑血管事件发生影响的森林图

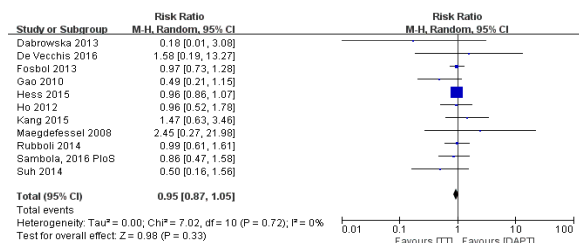


图5 三联疗法与双重治疗对病人全因病死率影响的森林图

以往的研究对接受PCI的AF病人的抗凝治疗和抗血小板治疗缺乏共识^[35-37]。本研究对TT和DATP治疗进行了综合评价,为临床抉择提供参考,临床医生应仔细评估病人的缺血和出血风险。该荟萃分析也有一些局限性。首先,本分析中包括的研究并非所有随机对照试验,且对于中风和出血评估标准不一致,因此存在选择偏倚的可能性。此外,在总出血事件和次要出血事件的分析中具有较高的异质性。最后,需要进一步分析以涉及来自其他NOAC的持续试验,包括阿哌沙班和依多沙班。因此,需要在未来涉及更多高质量的随机对照试验,以解决本研究中提到的缺点。

DAPT一直是抗血栓治疗的基石^[38]。相比之下,在AF病人中,使用维生素K拮抗剂(VKA)(例如华法林)在降低心血管事件风险方面优于DAPT,尽管OAC未必适用于所有AF病人。三联疗法已经被认为是“理论上”必要的,并且“经验性”推荐用于接受PCI的AF病人^[39]。2010年欧洲心脏病学会(ESC)首次推荐三联疗法(VKA联合阿司匹林和氯吡格雷)在AF病人接受PCI后应用时间尽可能缩短^[3]。此后,2014年北美AF指南建议考虑双重抗血栓治疗,包括OAC加氯吡格雷但不含阿司匹林作为三联疗法的替代方案,根据WOEST实验^[37]。2017年ESC重点更新强调建议省略阿司匹林作为三联疗法(即氯吡格雷加OAC)的一部分,特别是对于出血风险超过缺血风险的病人^[37,40]。最近,来自欧洲和北美的关于AF病人接受PCI抗血栓治疗的更新建议均于2018年7月发表^[41-42]。最新的建议与2017年的基本相似。大多数病人被建议仅在PCI期间进行三联疗法,并且在出院后立即转为双重治疗(即OAC加P2Y₁₂抑制剂),高缺血及出血风险低病人除外。此外,推荐的三联疗法持续时间为1个月。

接受PCI的AF病人,其最佳抗血栓治疗策略是心脏病学领域的主要关注点之一。如何降低出血事件以及血栓栓塞事件的风险一直是临床上不断探索的研究点。随着AF病人正在进行的NOAC临床试验取得更多结果,AF病人未来的抗凝血和抗血小板策略将会有新的进展。

参考文献

[1] 陈惠平, 曹克将. 房颤的社区管理[J]. 中华全科医学, 2015, 13(3):344-345.
[2] 刘松涛, 罗潇, 李萍. 心房颤动上游治疗的研究进展[J]. 中华全科医学, 2018, 16(11):1886-1889.
[3] LIP GY, NIEUWLAAT 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.

[4] 于琦, 庄梅. CHADS₂与CHA₂DS₂-VAS_C评分在老年非瓣膜病房颤患者抗凝治疗中的评估价值[J]. 贵州医科大学学报, 2019, 44(1):105-109.
[5] 胡美洲. 急性心肌梗死后心房颤动与CHADS₂评分的关系[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(2):180-182.
[6] 刘员员, 洪浪. CHADS₂评分在不同冠脉病变严重程度的非房颤患者中发生卒中的预防意义[J]. 安徽医药, 2016, 20(5):907-910.
[7] LIP GY, HUBER K, ANDREOTTI F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary: a consensus document of the european society of cardiology working group on thrombosis, endorsed by the european heart rhythm association (ehra) and the european association of percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI) [J]. Eur Heart J, 2010, 31(11):1311-1318.
[8] OKUMURA K, INOUE H, ATARASHI H, et al. Validation of CHA₂DS₂-VAS_C and HAS-BLED scores in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation: an analysis of the J-RHYTHM Registry [J]. Circ J, 2014, 78(7): 1593-1599.
[9] CHOI HI, AHN JM, KANG SH, et al. Prevalence, management, and long-term (6-year) outcomes of atrial fibrillation among patients receiving drug-eluting coronary stents [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2017, 10(11):1075-1085.
[10] JOINT WORKING GROUP JCS. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013): digest version [J]. Circ J, 2014, 78(8): 1997-2021.
[11] 施鸿毓, 梁明亭, 吴义林, 等. 常规双重抗血小板治疗对经皮冠状动脉介入治疗术后患者血小板功能的影响[J]. 上海医学, 2019, 42(1):10-13.
[12] 谷尚武. 经皮冠状动脉介入治疗后双联抗血小板治疗疗程的研究进展[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(17): 4-7. DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2019.17.008.
[13] 朱德志. 经皮冠状动脉介入治疗患者抗血小板治疗研究应用进展[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(3):256-259.
[14] 陈云, 关宏, 皇甫卫忠, 等. 冠状动脉支架植入术后双联抗血小板时间对患者临床预后的影响[J]. 中国临床研究, 2017, 30(4):489-491.
[15] LAMBERTS M, OLESEN JB, RUWALD MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study [J]. Circulation, 2012, 126(10): 1185-1193.
[16] LOPES RD, STARR A, PIEPER CF, et al. Warfarin use and outcomes in patients with atrial fibrillation complicating acute coronary syndromes [J]. Am J Med, 2010, 123(2): 134-140.
[17] RUIZ-NODAR JM, MARÍN F, HURTADO JA, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(8): 818-825.
[18] FITZMAURICE DA, HOBBS FD, JOWETT S, et al. Screening versus routine practice for detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial [J]. BMJ, 2007, 335(7616): 383.

- [19] BUIJS JE, UYTENBOOGAART M, BROUNS R, et al. The Effect of age and sex on clinical outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(2): 312-316.
- [20] MAEGDEFESSEL L, SCHLITT A, FAERBER J, et al. Anticoagulant and/or antiplatelet treatment in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. A single-center experience [J]. *Med Klin (Munich)*, 2008, 103(9): 628-632.
- [21] GAO F, ZHOU YJ, WANG ZJ, et al. Comparison of different antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation[J]. *Circ J*, 2010, 74(4): 701-708.
- [22] DĄBROWSKA M1, OCHAŁA A, CYBULSKI W, et al. Balancing between bleeding and thromboembolism after percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation. Could triple anticoagulant therapy be a solution? [J]. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*, 2013, 9(3): 234-240.
- [23] FOSBOL EL, WANG TY, LI S, et al. Warfarin use among older atrial fibrillation patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction managed with coronary stenting and dual antiplatelet therapy [J]. *Am Heart J*, 2013, 166(5): 864-870.
- [24] HO KW, IVANOV J, FREIXA X, et al. Antithrombotic therapy after coronary stenting in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(2): 213-218.
- [25] RUBBOLI A, SCHLITT A, KIVINIEMI T, et al. One-year outcome of patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting: an analysis of the AFCAS registry [J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(6): 357-364.
- [26] SUH SY, KANG WC, OH PC, et al. Efficacy and safety of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary artery stenting in Korean patients with atrial fibrillation [J]. *Heart Vessels*, 2014, 29(5): 578-583.
- [27] HESS CN, PETERSON ED, PENG SA, et al. Use and outcomes of triple therapy among older patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(6): 616-627.
- [28] KANG DO, YU CW, KIM HD, et al. Triple antithrombotic therapy versus dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(5): 372-380.
- [29] KAWAI H, WATANABE E, YAMAMOTO M, et al. Major bleeding complications related to combined antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients 12 months after coronary artery stenting[J]. *J Cardiol*, 2015, 65(3): 197-202.
- [30] MENNUNI MG, HALPERIN JL, BANSILAL S, et al. Balancing the risk of bleeding and stroke in patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention (from the AVIATOR registry) [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(1): 37-42.
- [31] DE VECCHIS R, CANTATRIONE C, MAZZEI D. Clinical relevance of anticoagulation and dual antiplatelet therapy to the outcomes of patients with atrial fibrillation and recent percutaneous coronary intervention with stent[J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(2): 153-161.
- [32] FAN X, ZHANG Y. Comparison of triple antithrombotic therapy and dual antiplatelet therapy for patients with atrial fibrillation after percutaneous coronary stenting [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(5 Suppl): 1769-1773.
- [33] SAMBOLA A, MUTUBERRÍA M, GARCÍA DEL BLANCO B, et al. Effects of triple therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention regarding thromboembolic risk stratification [J]. *Circ J*, 2016, 80(2): 354-362.
- [34] SAMBOLA AI, MUTUBERRÍA MI, GARCÍA DEL BLANCO B, et al. Impact of triple therapy in elderly patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147245. DOI: 10.1371/journal.pone.0147245.
- [35] CANNON CP, BHATT DL, OLDGREN J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation [J]. *New Engl J Med*, 2017, 377(16): 1513-1524.
- [36] GROTHUSEN C, FRIEDRICH C, LOEHR J, et al. Outcome of stable patients with acute myocardial infarction and coronary artery bypass surgery within 48 hours: a single-center, retrospective experience [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): 005498. DOI: 10.1161/JAHA.117.005498.
- [37] GIBSON CM, MEHRAN R, BODE C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(25): 2423-2434.
- [38] YUSUF S, ZHAO F, MEHTA SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(7): 494-502.
- [39] SAITO Y, KOBAYASHI Y. Triple therapy: A review of antithrombotic treatment for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *J Cardiol*, 2019, 73(1): 1-6.
- [40] DEWILDE WJ, OIRBANS T, VERHEUGT FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9872): 1107-1115.
- [41] LIP GYH, COLLET JP, HAUDE M, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA) [J]. *Europace*, 2019, 21(2): 192-193.
- [42] ANGIOLILLO DJ, GOODMAN SG, BHATT DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a north american perspective-2018 update [J]. *Circulation*, 2018, 138(5): 527-536.

(收稿日期:2020-06-23,修回日期:2020-08-08)