

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.21.013

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210820.1319.003.html>(2021-08-20)

替格瑞洛联合吲哚布芬对急性 ST 抬高型心肌梗死患者临床疗效及预后的影响^{*}

涂植涛¹,裴芳^{1,2△},于长青¹,张司兰¹,周波¹,郭婷³,阎庆凯¹,刘大伟¹,李丹¹,徐立群¹

(1.重庆市璧山区人民医院心血管内科 402760;2.桂林医学院第二附属医院心血管内科,广西桂林 541199;3.重庆市璧山区人民医院药剂科 402760)

[摘要] **目的** 观察替格瑞洛联合吲哚布芬对急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者临床疗效及预后的影响。**方法** 选取 2019 年 9 月至 2020 年 6 月重庆市璧山区人民医院心血管内科收治的 STEMI 患者 106 例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组(替格瑞洛联合阿司匹林)和观察组(替格瑞洛联合吲哚布芬),每组 53 例。观察两组患者冠状动脉血流灌注、血小板功能、心功能、主要不良心血管事件(MACE)及不良反应发生率等。**结果** 与对照组比较,观察组患者经皮冠状动脉介入治疗后心肌梗死溶栓治疗和心肌灌注分级血流 3 级发生率明显增加,服药 1 周后血小板聚集率、P2Y12 反应单位均明显降低,服药后 6 个月左心室射血分数明显升高,左心室舒张末期内径、脑钠肽明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,观察组住院期间、出院 6 个月内 MACE 发生率明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者次要出血、轻微出血事件发生率稍低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 替格瑞洛联合吲哚布芬可明显降低 STEMI 患者血小板聚集率,改善冠状动脉血流,提高患者心功能水平,改善患者预后。

[关键词] 替格瑞洛;吲哚布芬;急性 ST 段抬高型心肌梗死;血小板聚集率

[中图法分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)21-3660-04

Effect of ticagrelor combined with indobufen on clinical efficacy and prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction^{*}

TU Zhitao¹,PEI Fang^{1,2△},YU Changqing¹,ZHANG Silan¹,ZHOU Bo¹,GUO Ting³,
YAN Qingkai¹,LIU Dawei¹,LI Dan¹,XU Liquan¹

(1. Department of Cardiology, Bishan District People's Hospital, Chongqing 402760, China; 2. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541199, China; 3. Department of Pharmacy, Bishan District People's Hospital, Chongqing 402760, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of ticagrelor combined with indobufen on the clinical efficacy and prognosis of the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 106 cases of STEMI treated in the cardiology department of this hospital from September 2019 to June 2020 were selected as the research subjects and divided into the control group (ticagrelor+aspirin) and observation group (ticagrelor+indobufen) according to the random number table method, 53 cases in each group. The coronary blood perfusion, platelet function, heart function, major adverse cardiovascular events (MACE) and incidence rate of adverse reactions were observed in the two groups. **Results** Compared with the control group, the level 3 ratio of TIMI and TMPG blood flow after PCI in the observation group was increased significantly, the platelet aggregation rate and P2Y12 reaction unit after 1-week medication in the observation group were significantly reduced, the left ventricular ejection fraction (LVEF) after 6-month medication in the observation group was significantly increased, while the left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and brain natriuretic peptide (BNP) were significantly decreased, the incidence rate of MACE during hospitalization and within 6 months of discharge was significantly decreased, and the differences were statistically significant

^{*} **基金项目:**国家自然科学基金项目(81960089);重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM096);重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX1031)。**作者简介:**涂植涛(1987—),主治医师,硕士,主要从事冠心病的临床诊治研究。△ 通信作者,E-mail:lxlcq2006@163.com。

($P<0.05$). The incidence rate of minor bleeding and mild bleeding events in the observation group was slightly lower than that in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Ticagrelor combined with indobufen can significantly reduce the platelet aggregation rate, improve the coronary blood flow, increase the cardiac function level and improve the prognosis of the patients with STEMI.

[Key words] ticagrelor; indobufen; acute ST-segment elevation myocardial infarction; platelet aggregation rate

根据最新中国心血管病研究报告显示,目前,我国心血管疾病患病率和病死率仍居首位,其中一半以上死因与急性心肌梗死有关^[1]。急性心肌梗死是在冠状动脉(冠脉)粥样硬化病变基础上发生冠脉血供急剧减少或中断,使相应心肌持续性缺血导致的心肌坏死,其中血小板激活在急性心肌梗死的发生、发展中发挥着核心作用,因此,抗血小板药物是治疗的基石^[2]。近年来,替格瑞洛联合阿司匹林已被各大指南推荐为急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者抗血小板治疗的一线方案,但仍无法克服“阿司匹林抵抗”和应用阿司匹林后导致的胃肠道严重不良反应及出血现象^[3]。吲哚布芬是新一代抗血小板聚集药物,作用与阿司匹林类似,但由于其多靶点和对环氧化酶-1 等酶的抑制作用而具有可逆性的特点,故与阿司匹林比

较,其抗血小板效果好,胃肠反应少,出血风险低,安全性高^[4]。但迄今国内外尚缺乏吲哚布芬用于 STEMI 患者的相关研究。本研究以 STEMI 患者作为研究对象,观察了替格瑞洛联合吲哚布芬对 STEMI 患者的临床疗效及预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 9 月至 2020 年 6 月重庆市璧山区人民医院心血管内科收治的 STEMI 患者 106 例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组(替格瑞洛联合阿司匹林)和观察组(替格瑞洛联合吲哚布芬),每组 53 例。两组患者性别、年龄、体重指数、发病时间、基础疾病等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经重庆璧山区人民医院伦理委员会批准。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体重指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	发病时间 ($\bar{x}\pm s$,h)	基础疾病[n(%)]		
		男	女				高血压	糖尿病	高脂血症
对照组	53	31	22	64.8±10.2	24.4±3.4	13.8±7.0	26(49.06)	28(52.83)	25(47.17)
观察组	53	30	23	65.3±9.8	25.5±3.5	14.1±8.1	24(45.28)	25(47.17)	27(50.94)
P		0.844		0.797	0.104	0.839	0.697	0.560	0.697

1.2 纳入标准

(1)符合 WHO 和世界心脏联盟关于 STEMI 的相关诊断标准^[5-6];(2)签署本研究知情同意书。

1.3 排除标准

(1)心功能 Killip 分级为Ⅳ级;(2)伴二尖瓣乳头肌功能不全、室间隔穿孔、心脏游离壁破裂等心肌梗死机械并发症;(3)就诊前近期使用阿司匹林、替格瑞洛、吲哚布芬之外的其他抗血小板药物治疗;(4)凝血功能障碍、哮喘、慢性阻塞性肺病或肝、肾功能不全;(5)血小板功能异常;(6)就诊前长期或近期使用过细胞色素 P450 3A4 酶(CYP3A4)抑制剂(如酮康唑、奈法唑酮等);(7)就诊前长期或近期连续接受过大剂量华法林、双香豆素等抗凝药物治疗;(8)具有替格瑞洛、阿司匹林、吲哚布芬过敏或禁忌证;(9)就诊前 3 个月内发生脑缺血性卒中或活动性出血、重大手术病史、严重肺部感染、恶性肿瘤、精神疾病。

1.4 治疗方法

对照组经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous

coronary intervention, PCI)前给予阿司匹林肠溶片 300 mg、替格瑞洛 180 mg 顿服,PCI 后给予阿司匹林肠溶片(100 mg,口服,每天 1 次)和替格瑞洛(90 mg,口服,每天 2 次)连续治疗 1 年。观察组 PCI 前给予吲哚布芬 400 mg、替格瑞洛 180 mg 顿服,PCI 后给予吲哚布芬(100 mg,口服,每天 2 次)和替格瑞洛(90 mg,口服,每天 2 次)连续治疗 1 年。两组患者行 PCI 后均依据指南常规给予血管紧张素转换酶抑制剂、β-受体阻滞剂、阿托伐他汀等治疗。

1.5 观察指标

1.5.1 冠脉血流灌注情况

采用飞利浦平板数字血管造影系统观察两组患者 PCI 前后梗死相关动脉的血流灌注情况,并进行心肌梗死溶栓治疗(thrombectomy in myocardial infarction, TIMI),血流分级和 TIMI 心肌灌注分级(Myocardial perfusion grading, TMPG)相关分级标准参照文献^[7-8]。

1.5.2 血小板功能

服药前、服药后 1 周采集两组患者静脉血 3 mL,检测二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率和 P2Y12 反应单位。

1.5.3 心功能指标

采用心脏超声检测两组患者术前、术后 6 个月左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)和左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension,LVEDD);采用放射免疫法检测两组患者术前、术后 6 个月脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)水平。

1.5.4 主要不良心血管事件(major adverse cardiac events,MACE)

观察两组患者住院期间、出院后 6 个月内 MACE 发生情况,包括心源性猝死、再发心肌梗死、靶血管再次血运重建、恶性心律失常等。

1.5.5 出血事件

观察两组患者住院期间、出院后 6 个月内出血事件发生情况,采用 PLATO 研究中定义的出血标准:(1)严重出血(血红蛋白下降大于 50 g/L),需要手术治疗并联用升压药物,包括低血容量性休克、致命性颅内出血等;(2)次要出血(血红蛋白下降 30~50 g/L),需输血 1~3 U 联用药物干预治疗;(3)轻微出血(血红蛋白下降小于 30 g/L)。

1.5.6 不良反应

观察两组患者住院期间、出院后 6 个月内药物不良反应发生情况,包括胃肠道反应、呼吸困难、精神异常、皮疹等。

1.6 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者冠脉血流灌注情况比较

两组患者 PCI 术前 TIMI、TMPG 分级情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,观察组患者 PCI 术后 TIMI、TMPG 分级中 3 级血流发生率均明显增加,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组患者血小板功能比较

两组患者服药前血小板聚集率、P2Y12 反应单位比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,观察组患者服药 1 周后血小板聚集率、P2Y12 反应单位均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组患者心功能指标比较

两组患者服药前心功能指标 LVEF、LVEDD、BNP 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,观察组服药后 6 个月 LVEF 明显升高,LVEDD、BNP 明显降低,差异均有统计学意义($P<$

0.05),见表 4。

表 2 两组患者冠脉血流灌注情况比较[$n(\%)$]

组别	n	TIMI 分级(级)		TMPG 分级(级)	
		<3	3	<3	3
对照组	53				
PCI 前		48(90.56)	5(9.44)	48(90.56)	5(9.44)
PCI 后		15(28.30)	38(71.70)	16(30.19)	37(69.81)
观察组	53				
PCI 前		49(76.25)	4(23.75)	50(77.50)	3(22.50)
PCI 后		6(11.32)	47(88.68) ^a	7(13.21)	46(86.79) ^a

^a: $P<0.05$,与对照组 PCI 后比较。

表 3 两组患者血小板功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	血小板聚集率(%)		P2Y12 反应单位(U)	
		服药前	服药 1 周后	服药前	服药 1 周后
对照组	53	68.9±7.4	46.5±6.2	226.5±31.4	169.4±26.2
观察组	53	68.4±6.7	41.2±5.7 ^a	228.9±32.5	148.7±25.8 ^a

^a: $P<0.05$,与对照组服药 1 周后比较。

表 4 两组患者心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVEF(%)	LVEDD(mm)	BNP(pg/mL)
对照组	53			
服药前		45.6±5.2	57.5±4.1	359.5±34.2
服药 6 个月后		51.8±4.7	54.1±3.5	209.3±30.6
观察组	53			
服药前		45.9±5.0	58.0±4.2	352.8±40.7
服药 6 个月后		56.0±4.3 ^a	50.6±4.0 ^a	175.3±32.9 ^a

^a: $P<0.05$,与对照组服药 6 个月后比较。

2.4 两组患者 MACE 发生情况比较

与对照组比较,观察组患者住院期间、出院 6 个月内 MACE 发生率明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者 MACE 发生情况比较[$n(\%)$]

组别	n	心源性猝死	再发心肌梗死	靶血管再次血运重建	恶性心律失常	合计
对照组	53	0	5(9.43)	4(7.55)	5(9.43)	14(26.41)
观察组	53	0	3(5.66)	2(3.77)	1(1.89)	6(11.32) ^a

^a: $P<0.05$,与对照组比较。

2.5 两组患者出血事件发生情况比较

两组患者住院期间、出院 6 个月内均未发生严重出血事件,观察组患者次要出血、轻微出血事件发生率稍低于对照组,但差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者中住院期间、出院后 6 个月内出现胃肠道反应 1 例,呼吸困难 3 例,精神异常 1 例;对照组患者中住院期间、出院后 6 个月内出现胃肠道反应 4

例,呼吸困难 3 例,精神异常 1 例,皮疹 1 例。与对照组比较,观察组患者不良反应发生率稍低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 6 两组患者出血事件发生情况比较[n(%)]					
组别	n	严重出血	次要出血	轻微出血	合计
对照组	53	0	4(7.55)	6(11.32)	10(18.87)
观察组	53	0	2(3.77)	5(9.43)	7(13.20)

3 讨 论

目前,STEMI 发病率呈逐年上升趋势,是除恶性肿瘤外造成我国居民死亡的最主要原因之一^[9]。STEMI 患者临床治疗主要包括药物和 PCI,其中药物治疗贯穿于整个治疗全程。抗血小板药物是 STEMI 患者药物治疗的基石,抑制血小板黏附、聚集和释放,进而防止血栓形成和发展,是抗血小板药物的主要作用。

近半个世纪以来,出现许多经典的抗血小板药物,如双嘧达莫、阿司匹林、噻氯匹定、硫酸氢氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛等。在目前的临床实践中,无论是否行 PCI,如无禁忌证,STEMI 患者给予阿司匹林联合替格瑞洛的双联抗血小板治疗 1 年已得到广泛的共识^[10]。但上述治疗方案仍无法克服“阿司匹林抵抗”和服用阿司匹林过程中出现的腹痛、腹胀、过敏、哮喘、出血等不良反应,消化道出血严重者即使应用质子泵抑制剂仍难以改善症状,导致患者不得不停药,不仅增加了治疗的复杂性,且极大地影响了疗效。因此,积极寻找可替代阿司匹林且具有较少不良反应的抗血小板聚集药物对改善 STEMI 患者的预后具有重要意义。

吲哚布芬片是新一代多靶点抗血小板聚集药物,通过抑制血栓素形成、多种血小板因子释放、花生四烯酸代谢等多个环节、多个部位作用,发挥抗血小板聚集的作用,从而具有选择性作用于循环血小板,阻断血栓形成,能防止与血小板高聚集状态有关的缺血性血管疾病^[11]。《美国胸科医师学会循证临床实践指南》指出,吲哚布芬是有效的环氧化酶抑制剂,在生化、药理作用及临床患者疗效方面均与阿司匹林相当,已得到临床研究证实^[12]。由于吲哚布芬是多靶点抗血小板药物,对血小板的抑制具有可逆性,几乎不影响胃肠黏膜前列腺素的合成,也不影响血管内皮前列环素的生成,因此,与阿司匹林比较,吲哚布芬抗血小板效果好,胃肠反应少,出血风险低,安全性高^[13]。但迄今国内外尚缺乏吲哚布芬用于 STEMI 患者的相关研究。本研究观察了替格瑞洛联合吲哚布芬对 STEMI 患者的临床疗效及预后的影响,结果显示,与替格瑞洛联合阿司匹林比较,替格瑞洛联合吲哚布芬可明显降低血小板聚集率,改善冠状动脉血流。

心功能和 MACE 发生率是反映 STEMI 患者临

床疗效及预后的重要指标,STEMI 患者因心肌细胞缺血、缺氧,引起部分心肌细胞过度凋亡或坏死,导致心功能明显受损。替格瑞洛联合吲哚布芬可明显改善 STEMI 患者 6 个月内心功能指标及降低 6 个月内 MACE 发生率,可能与明显抑制血小板聚集、改善冠状动脉血流有关。阿司匹林抗血小板治疗引起的出血事件是制约其疗效、降低 STEMI 患者依从性的重要因素。本研究结果显示,吲哚布芬替代阿司匹林可在一定程度上降低患者半年内出血事件发生率,但因本研究样本量偏少,暂无统计学意义。

综上所述,替格瑞洛联合吲哚布芬可明显降低 STEMI 患者血小板聚集率,改善冠状动脉血流,提高患者心功能水平,改善患者预后。但由于本研究样本量及观察时间的限制,对是否降低出血事件和改善患者长期预后(1 年及以上)尚需进一步研究予以观察和证实。

参考文献

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.

[2] LATIFI A N, AKRAM A, DENGLE S, et al. Use of guideline-directed medical therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Cureus, 2020, 12(7):e9398.

[3] BASH A, AKSOY F, BAGCI A, et al. Incidence of aspirin resistance is higher in patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation than without atrial fibrillation [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2020, 66(6):800-805.

[4] LIU J, XU D, XIA N, et al. Anticoagulant activities of indobufen, an antiplatelet drug[J]. Molecules, 2018, 23(6):1452.

[5] BODY R, MORRIS N, REYNARS C, et al. Comparison of four decision aids for the early diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department [J]. Emerg Med J, 2020, 37(1):8-13.

[6] COTOBAN A G, UDROIU C A, VINEREANU D. The Romanian national registry of non-ST elevation acute coronary syndromes-design and rationale [J]. Maedica (Bucur), 2019, 14(3):191-195.

[7] 程芳,李军. ST 段抬高型心肌梗死患者单核细胞/高密度脂蛋白比值与 TIMI 危险评分的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(17):2868-2871. (下转第 3668 页)

- [4] MERKEL S I, VOEPEL-LEWIS T, SHAYEV ITZ J R, et al. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children [J]. *Pediatr Nurs*, 1997, 23(3): 293-297.
- [5] 那彦群. 中国泌尿外科疾病诊疗指南[M]. 北京, 人民卫生出版社, 2013: 610.
- [6] PENG Y, LI C, LIN W, et al. Application of a Laparoscopic, Single-port, Double-needle Technique for Pediatric Hydroceles With Multiple Peritoneal Folds: A Trial From a Single center 5-Year Experience [J]. *Urology*, 2015, 85(6): 1466-70.
- [7] 金鑫, 王佚, 刘俊宏, 等. 小儿腹股沟斜疝日间手术与专科住院手术的卫生经济学评价[J]. *中华小儿外科杂志*, 2020, 41(1): 69-74.
- [8] 吕堃, 王语, 金鑫, 等. 小儿隐睾日间手术与专科住院手术卫生经济学评价[J]. *华西医学*, 2020, 35(2): 170-175.
- [9] WILMORE D W, KEHLET H. Recent advances: management of patients in fast track surgery [J]. *BMJ*, 2001, 322(7284): 473.
- [10] LEEDS I L, BOSS E F, GEORGE J A, et al. Preparing enhanced recovery after surgery for implementation in pediatric populations [J]. *Pediatr Surg*, 2016, 51: 2126-2129.
- [11] KESÄNEN J, LEINO-KILPI H, LUND T, et al. Increased preoperative knowledge reduces surgery-related anxiety: a randomised clinical trial in 100 spinal stenosis patients [J]. *Eur Spine J*, 2017, 26(10): 2520-2528.
- [12] KLEMETTI S, SUOMINEN T. Fasting in paediatric ambulatory surgery [J]. *Int J Nurs Pract*, 2008, 14(1): 47-56.
- [13] ROVE K O, EDNEY J C, BROCKEL M A. Enhanced recovery after surgery in children: promising, evidence-based multidisciplinary care [J]. *Paediatr Anaesth*, 2018, 28(6): 482-492.
- [14] WIEGEL M, MORIGGL B, SCHWARZKOPF P, et al. Anterior suprascapular nerve block versus interscalene brachial plexus block for shoulder surgery in the outpatient Setting: A randomized controlled patient-and assessor-blinded trial [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2017, 42: 310-318.
- [15] CASTELINO T, FIORE J F, NICULISEANU P. The effect of early mobilization protocols on postoperative outcomes following abdominal and thoracic surgery: a systematic review [J]. *Surgery*, 2016, 159: 991-1003.
- [16] 吴庭楣, 郭航, 马亚群, 等. 加速康复外科在儿童围手术期的应用发展现状 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2019, 40(7): 668-672.
- [17] CHOU R, GORDON D B, DE LEON-CASASOLA O A, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the american pain society, the american society of regional anesthesia and pain medicine, and the american society of anesthesiologists committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council [J]. *J Pain*, 2016, 17(2): 131-157.
- [18] GAN T J, DIEMUNSCH P, HABIB A S, et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting [J]. *Anesth Analg*, 2014, 118: 85-113.

(收稿日期: 2021-02-13 修回日期: 2021-06-03)

(上接第 3663 页)

- [8] 高艳艳, 王贺, 万冬宇, 等. 不同 P2Y₁₂ 受体拮抗剂对高龄老年急性冠状动脉综合征患者疗效及安全性探讨 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(3): 314-316.
- [9] 刘芳超, 顾东风. 中国心血管病防治的过去、现在和未来 [J]. *心脑血管病防治*, 2020, 20(1): 2-4.
- [10] 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019) [J]. *临床急诊杂志*, 2019, (4): 253-262.
- [11] NOH Y H, HAN S, CHOE S, et al. Prediction of the human in vivo antiplatelet effect of S-and R-indobufen using population pharmacodynamic modeling and simulation based on in vitro platelet aggregation test [J]. *Transl Clin Pharmacol*, 2018, 26(4): 160-165.
- [12] TEMPORELLI P L, ZITO G B, PEDRETTI R F, et al. Nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID) and risk of cardiovascular events. Literature review and clinical implications [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2014, 82(3): 165-170.
- [13] 徐荣彬, 杨俊, 韩晟, 等. 吲哚布芬预防心脑血管事件效果和安全性 meta 分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(5): 532-538.

(收稿日期: 2021-02-28 修回日期: 2021-06-16)