

冠心病介入治疗术后早期 P₂Y₁₂ 抑制剂单药治疗的进展

高斯德 俞梦越

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院心内科, 北京 100037)

【摘要】 双联抗血小板治疗是冠心病患者经皮冠脉介入术后的标准抗栓方案,对预防血栓并发症和改善心血管结局具有重要作用。近年来,多项研究证实经皮冠脉介入术后短程双联抗血小板治疗安全有效,而阿司匹林引发的出血风险及其危害日益受到重视。基于此,研究者们提出了经皮冠脉介入术后早期 P₂Y₁₂ 抑制剂单药治疗的新策略,并证实该方案具有良好的抗栓疗效及安全性。现对该领域的研究进展及其临床意义进行综述。

【关键词】 冠心病;经皮冠脉介入术;双联抗血小板治疗;P₂Y₁₂ 抑制剂单药抗血小板治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.003

Mono-antiplatelet Therapy with P₂Y₁₂ Inhibitor Alone in Patients with Coronary Artery Heart Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

GAO Side, YU Mengyue

(Department of Cardiology, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Dual antiplatelet therapy (DAPT) is the standard antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention (PCI) and plays a pivotal role in preventing thromboembolic events and improving prognosis. The efficacy of the short duration of DAPT after PCI has been confirmed, while the risk of aspirin-related bleeding is getting more and more attention. Recently, a novel single antiplatelet strategy after short DAPT with P₂Y₁₂ inhibitor alone has been proposed and proved to be effective and safe after PCI. This article reviews the progress and clinical implication of the single antiplatelet therapy with P₂Y₁₂ inhibitor.

【Key words】 Coronary artery heart disease; Percutaneous coronary intervention; Dual antiplatelet therapy; Single antiplatelet therapy with P₂Y₁₂ inhibitor

冠心病的本质在于冠状动脉粥样硬化斑块形成而使管腔狭窄或阻塞,进而导致心肌缺血和缺氧。不稳定斑块一旦破裂,血小板随即活化、聚集并诱使急性血栓形成,最终引起急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 发生^[1]。经皮冠脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是冠心病治疗的重要手段,随着新一代药物洗脱支架 (drug-eluting stents, DES) 的问世与发展,PCI 的疗效及安全性不断提升,使得冠心病高危患者的远期预后及生活质量均得以显著改善^[2]。抗血小板治疗是各种类型冠心病治疗与管理的基石,对减少心血管事件发生及改善预后有着重要意义^[3]。

随着新药的问世以及临床研究的积累,冠心病抗栓策略在不断演变:双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet

therapy, DAPT) 成为 PCI 术后标准抗血小板治疗方案;替格瑞洛及普拉格雷等新型 P₂Y₁₂ 抑制剂的出现;高危患者应用多靶点联合抗栓 (如在 DAPT 基础上联用小剂量利伐沙班) 等,这些方案的初衷均旨在强化抗栓,从而降低缺血事件风险,部分方案已写入指南,在临床实践中发挥着重要作用^[4]。然而,近年来,随着血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂的推荐力度下降,短程 DAPT 安全有效,阿司匹林引起的出血风险饱受质疑等,冠心病抗血小板的降阶治疗似乎已成为一种新潮流,并受到越来越多的关注。研究者们也由此提出一种抗血小板治疗的新策略,即 PCI 术后短期使用 DAPT 后停用阿司匹林而长期保留 P₂Y₁₂ 抑制剂。近期发表的一系列随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 进一步探讨了

基金项目:国家自然科学基金 (81670415)

通信作者:俞梦越, E-mail: yumy73@163.com

该方案的抗栓疗效及出血风险。现从冠心病抗血小板降阶治疗的新理念出发,对早期 P₂Y₁₂抑制剂单药治疗的有效性及安全性进行综述。

1 冠心病抗血小板降阶治疗的新理念

平衡缺血与出血风险始终是冠心病患者抗血小板治疗策略演变的核心驱动力。随着新一代 DES 支架的改良、新术式的改进以及冠心病二级预防措施的进步,PCI 术后血栓事件的发生风险已大幅降低,而强化抗栓治疗引起的出血风险会显著增加,这是降阶治疗得以实施的重要依据。PCI 术后的患者在早期接受 DAPT 一段时间后,若病情稳定,且无新的缺血事件发生,临床医师可以随着血栓风险的降低,适时、适度地降低抗血小板治疗强度,从而减少出血事件的发生,为患者带来更多净获益。近期,北部战区总医院韩雅玲院士^[5]总结了抗血小板降阶治疗的 4 种主要形式,分别为:将强效的 P₂Y₁₂抑制剂转换为氯吡格雷,减少 P₂Y₁₂抑制剂剂量,缩短 DAPT 时程以及早期 P₂Y₁₂抑制剂单药治疗。目前,前两种降阶方案的适用人群及循证依据有限,其临床价值仍有待进一步研究,而后两种降阶方案的主要区别在于短期 DAPT 后继续使用阿司匹林抑或 P₂Y₁₂抑制剂进行单药治疗,其疗效及安全性均已得到一系列大样本、多中心的 RCT 证实,对于优化抗血小板治疗有着重要意义。

2 PCI 术后短期 DAPT 安全有效

既往指南推荐 ACS 或置入 DES 的患者接受 DAPT 至少 12 个月^[6-7],部分研究则探讨了长程 DAPT 的疗效。DAPT 研究^[8]发现延长 DAPT 至 30 个月可降低主要心脑血管不良事件的风险,但出血风险显著增加。PEGASUS-TIMI 54 研究^[9]证实既往心肌梗死 1 年以上的患者,在阿司匹林基础上加用替格瑞洛 60 mg 2 次/d 长期治疗能进一步降低心血管死亡、心肌梗死或卒中的发生率,但同时可使大出血风险增加 1.65 倍。DES-LATE^[10]及 ARC TIC-Interruption 研究^[11]证实,延长 DAPT 并不降低主要缺血终点的发生风险。一项荟萃分析^[12]指出长程 DAPT 不会降低患者的全因死亡及心源性死亡的风险,反而会增加出血风险。由此可见,长期使用 DAPT 的净获益并不显著,延长 DAPT 还会大幅增加医疗支出,致使其临床应用受限。因此,综合评估获益风险比,进而个体化缩短 DAPT 疗程尤为必要。

后续进行的多个 RCT 均证实短程 DAPT 安全有效。EXCELLENT、SECURITY、ISAR-SAFE、I-LOVE-IT 2 及 SMART-DATE 研究^[13-17]证实,DES 置入后 6 个月 DAPT 的临床净获益与 12 个月 DAPT 相近,两组患者主要缺血或大出血事件的发生风险均无显著性差异。

ITALIC^[18]和 PRODIGY 研究^[19]证实与 24 个月 DAPT 相比,6 个月 DAPT 不增加缺血事件风险,出血风险则显著降低。OPTIMIZE^[20]及 RESET 研究^[21]进一步将 DAPT 疗程缩短至 3 个月,结果表明,3 个月 DAPT 的净临床不良事件的发生率与 12 个月 DAPT 相近,达到非劣效标准,各项缺血或出血事件的发生风险亦无显著性差异。Palmerini 等^[22]对 11 473 例置入 DES 的患者进行荟萃分析,结果显示,6 个月 DAPT 不增加 ACS 及稳定性冠心病(stable coronary artery disease, SCAD)患者全因死亡、心肌梗死或支架内血栓的风险。在安全性终点方面,短程 DAPT 可显著降低大出血的风险。基于上述结果,国内外指南均推荐 SCAD 患者在新一代 DES 术后 DAPT 时程 6 个月即可,而对于缺血中低危而出血高危的 ACS 患者,可以考虑将常规 12 个月 DAPT 疗程降阶至 6 个月^[6-7],但是否能进一步缩短至 3 个月甚至 1 个月还需要更多的研究证据。

3 阿司匹林导致出血风险增加

阿司匹林是冠心病患者抗血小板治疗的基石,国内外指南均推荐 DAPT 向单一抗血小板治疗转换时停用 P₂Y₁₂抑制剂,并长期服用阿司匹林,除非存在阿司匹林不耐受^[23]。阿司匹林会显著增加上消化道黏膜损伤的风险,是导致胃肠道出血的独立危险因素。阿司匹林在动脉粥样硬化性心血管疾病一级预防中的作用备受争议,2018 年重磅发表的 3 项 RCT 更使阿司匹林的经典地位受到了严重挑战,曾经的阿司匹林信仰也因此走下神坛。其中,ARRIVE 研究^[24]发现阿司匹林相比于安慰剂并不减少非糖尿病人群主要心血管缺血事件的发生,且阿司匹林与消化道出血明显相关。ASPREE 研究^[25]证实 70 岁以上的高龄社区人群使用阿司匹林的心血管事件无显著下降,但主要出血事件明显增加。ASCEND 研究^[26]进一步证实,阿司匹林虽然降低糖尿病患者 12% 的严重血管事件风险,但同时增加了 29% 的出血风险,且阿司匹林并无肿瘤方面的获益。一项最新发表的荟萃分析^[27]显示,阿司匹林用于一级预防能够降低非致命性缺血事件的发生,但出血风险显著增加,致使其临床净获益并不显著。基于此,研究者们提出了短期 DAPT 后停用阿司匹林而使用 P₂Y₁₂抑制剂单一抗血小板治疗的新策略,以期该方案能够在保持抗栓疗效的同时,降低出血风险。

4 PCI 术后早期 P₂Y₁₂抑制剂单药治疗的新潮流

近两年,GLOBAL LEADERS、GLASSY、STOPDAPT-2、SMART-CHOICE 及 THILIGHT 等一系列大规模、多中心的 RCT^[28-32]相继探讨了新一代 DES 置入术后的患者早期停用阿司匹林而保留 P₂Y₁₂抑制剂的抗栓策略的有效性及安全性(表 1 和表 2),研究结果为抗血小板降阶

治疗提供了强有力的证据支持,也为优化抗栓方案领域的研究开拓了一片新天地。

表 1 PCI 术后早期 P₂Y₁₂抑制剂单药治疗研究的基本情况

注册研究	国家	时间	随访 (月)	试验组			对照组		
				治疗方案	例数(n)	ACS(%)	治疗方案	例数(n)	ACS(%)
GLOBAL LEADERS ^[28]	国际多中心	2018	24	1 个月 DAPT 后替格瑞洛单药	7 890	47.0	12 个月 DAPT 后阿司匹林单药	7 988	46.8
GLASSY ^[29]	国际多中心	2019	24	1 个月 DAPT 后替格瑞洛单药	3 794	51.1	12 个月 DAPT 后阿司匹林单药	3 791	50.1
STOPDAPT-2 ^[30]	日本	2019	12	1 个月 DAPT 后氯吡格雷单药	1 523	37.7	1 个月 DAPT 后氯吡格雷+阿司匹林	1 522	38.6
SMART-CHOICE ^[31]	韩国	2019	12	3 个月 DAPT 后 P ₂ Y ₁₂ 抑制剂单药	1 495	58.2	3 个月 DAPT 后 P ₂ Y ₁₂ 抑制剂+阿司匹林	1 498	58.2
TWILIGHT ^[32]	国际多中心	2019	12	3 个月 DAPT 后替格瑞洛+安慰剂	3 555	63.9	3 个月 DAPT 后替格瑞洛+阿司匹林	3 564	65.7

表 2 PCI 术后早期 P₂Y₁₂抑制剂单药治疗研究的临床结局

注册研究	主要缺血终点			主要出血终点		
	事件率(试验组 vs 对照组)	RR 或 HR (95% CI)	P 值	事件率(试验组 vs 对照组)	RR 或 HR (95% CI)	P 值
GLOBAL LEADERS ^[28]	3.8% vs 4.3%	0.87(0.75~1.01)	0.073	2.0% vs 2.1%	0.97(0.78~1.20)	0.770
GLASSY ^[29]	7.1% vs 8.4%	0.85(0.72~0.99)	0.047	2.4% vs 2.4%	1.00(0.75~1.33)	0.986
STOPDAPT-2 ^[30]	1.9% vs 2.5%	0.79(0.49~1.29)	0.340	0.4% vs 1.5%	0.26(0.11~0.64)	0.004
SMART-CHOICE ^[31]	2.9% vs 2.5%	1.19(0.76~1.85)	0.460	2.0% vs 3.4%	0.58(0.36~0.92)	0.020
TWILIGHT ^[32]	3.9% vs 3.9%	0.99(0.78~1.25)	>0.050	4.0% vs 7.1%	0.56(0.45~0.68)	<0.001

注:GLOBAL LEADERS 及 GLASSY 研究的结局效应值为率比(RR),后三项研究的结局效应值为风险比(HR)。以上 5 项研究中,试验组与对照组全因死亡、心肌梗死、支架内血栓及卒中的发生风险均无显著差异。

GLOBAL LEADERS 研究^[28]大胆地颠覆了传统的 PCI 术后 12 个月 DAPT 方案,术后早期即停用阿司匹林,并从平衡缺血和出血的角度创造性地提出替格瑞洛单药治疗方案,虽然未得到预期的优效性结论,但对临床实践仍有着重要的参考价值。该研究共纳入 15 968 例在比伐卢定支持下置入 Biolimus 洗脱可降解涂层支架的患者,在使用阿司匹林和替格瑞洛 1 个月后,随机分为替格瑞洛单药治疗组(单用替格瑞洛至术

后 2 年)及标准治疗组(继续应用 DAPT 至术后 1 年,随后单用阿司匹林),主要缺血终点为全因死亡或新发 Q 波心肌梗死,安全性终点为出血学术研究会(BARC)定义的 3 或 5 级出血事件。在随访 2 年时,试验组与对照组的主要缺血和出血终点均无显著差别。在亚组分析中,替格瑞洛单药治疗不增加 ACS 及 SCAD 患者的缺血风险,但能显著降低 ACS 患者的出血风险。GLASSY 研究^[29]是 GLOBAL LEADERS 研究再次事件判定的子研

究,具有独立的研究假设,并对终点事件进行了再评估。结果显示,替格瑞洛单药治疗组 2 年内的主要疗效终点(死亡、心肌梗死、卒中或紧急靶血管血运重建)与常规治疗组无显著差别,达到非劣效标准。界标分析显示,两组患者在术后 1 年内发生缺血事件的风险相似,但在 1 年后,试验组在减少心肌梗死及支架内血栓上的获益优于标准治疗组。在安全性终点方面,两组患者 BARC 3 或 5 级出血的发生率相同,未达到优效性检验的标准。这些结果首次证实了替格瑞洛单药抗血小板治疗的可行性,但其在降低出血风险方面的潜在优势仍需要更多的研究验证。

此后针对东亚人群开展的两项 RCT 为 PCI 术后早期停用阿司匹林的策略提供了新证据。日本 STOPDAPT-2 研究^[30]纳入 3 045 例使用依维莫司洗脱钴铬合金支架的患者,随机分为试验组(1 个月 DAPT 后单用氯吡格雷)和对照组(12 个月阿司匹林及氯吡格雷),结果显示,试验组 1 年内主要缺血终点(心源性死亡、心肌梗死、卒中或支架内血栓)的发生率与对照组相近,而 TIMI 小出血或大出血的发生率明显下降。韩国 SMART-CHOICE 研究^[31]入选了 2 993 例置入依维莫司或雷帕霉素洗脱支架的患者,按 1:1 随机分为试验组(3 个月 DAPT 后 P_2Y_{12} 抑制剂单药)和标准治疗组,其中 P_2Y_{12} 抑制剂的种类不限。随访 1 年后发现,试验组不增加主要不良心脑血管事件(全因死亡、心肌梗死或卒中)的风险,同时可显著减少 BARC 2~5 级出血事件的发生。这两项研究进一步证实短期 DAPT 后继以 P_2Y_{12} 抑制剂单药治疗的方案安全有效,患者缺血事件未增加,而出血事件明显减少,其临床净获益显著。

上述几项研究均为开放性标签设计,部分研究在入组时没有根据患者的缺血和出血风险进行人群筛选,致使纳入的高风险患者人数有限,事件发生率较低,这可能会产生研究偏移。近期重磅发布的 TWILIGHT 研究^[32]克服了这些局限性,其设计更加严谨,不仅采用了双盲与安慰剂对照,还精选了高危 PCI 人群,并直接以出血作为主要终点,其结果对于优化抗血小板治疗有着里程碑式的意义。该研究共纳入 9 006 例置入 DES 且同时具有高危缺血和出血风险的患者,在接受 3 个月的阿司匹林及替格瑞洛联合治疗后,将无事件的患者随机分配安慰剂或阿司匹林治疗,并继续服用替格瑞洛 12 个月。结果显示,替格瑞洛单药治疗组 BARC 2、3 或 5 级出血事件的发生率显著低于对照组,两组主要缺血事件(全因死亡、心肌梗死或卒中)的发生风险则无显著差异,提示高危 PCI 患者术后早期单用替格瑞洛治疗具有良好的抗栓疗效,而且更加安全。值得一提的是,中

国有 27 个中心参加,入选了 1 100 余例患者,其结果对中国患者的个体化抗血小板治疗有很大启示。

5 临床启示

从目前的循证依据来看,短期 DAPT 后予 P_2Y_{12} 抑制剂单药治疗可以实现与标准 DAPT 同等的抗缺血疗效,同时减少出血并发症,有望成为 PCI 术后抗血小板治疗的新选择。需要指出的是,良好的支架特性、精准的手术操作和完善的围术期抗栓是降阶治疗得以成功的重要前提:新一代 DES 生物相容性良好,血管炎症反应率低,内皮愈合更快,血管内膜增生和支架内血栓的风险更低;介入操作日益规范,良好的预扩张和充分后扩张可以使支架获得满意的贴壁效果,腔内影像学技术也有助于术者更好地评估和处理病变;围术期使用负荷量双抗,高危患者术中及术后强化抗凝治疗进一步减少了血栓性事件的发生。

尽管研究证实 P_2Y_{12} 抑制剂单联抗血小板治疗的方案安全可行,但其在临床中的应用仍面临不少问题。第一,患者用药依从性不高。GLOBAL LEADERS 研究中,患者可能出于对阿司匹林固有的认可,或是因为药物副作用(如替格瑞洛引起的呼吸困难)而未按照方案服药,以致试验组 24 个月的依从性为 78%,低于对照组的 93%。在真实世界中,单用替格瑞洛的费用远高于阿司匹林,不少患者或因无法负担其高昂支出而自行停药。鉴于中国国情,目前并不适合推广短期 DAPT 后长期使用替格瑞洛的方案。第二,替格瑞洛在 SCAD 人群中的应用证据不足。虽然 TWILIGHT 等研究纳入了 SCAD 人群,但在临床实践中,替格瑞洛多用于 ACS 患者,指南推荐 SCAD 患者 PCI 术后 P_2Y_{12} 抑制剂应首选氯吡格雷。因此,早期替格瑞洛单药治疗在 SCAD 患者的应用仍有待推敲。第三,个体化抗栓原则。临床医生应充分评估患者的缺血与出血风险,并制定最优化的抗栓方案。对于老年、高血压、糖尿病、慢性肾病、卒中或短暂性脑缺血发作等高出血风险患者,PCI 术后早期 P_2Y_{12} 抑制剂单药治疗或能兼顾抗栓治疗的疗效与安全性,从而为患者带来最大获益。

6 小结与展望

冠心病介入术后的抗栓方案一直在被探索和优化,而无论是单药或多药、强效或弱效、长程或短程治疗,获益始终是其根本目的,短期强化抗栓后的降阶式治疗并不意味着降获益,而是为了增加获益。目前,PCI 术后缩短 DAPT 时程,并将 P_2Y_{12} 抑制剂作为长期抗栓治疗基石的方案已成为该领域的研究热点,其结果亦令人振奋,或将对现行的抗血小板治疗策略产生重要影响,并使阿司匹林的经典地位受到挑战。希望未来能开展更多相关的研究,以期 PCI 术后患者探

索更安全、更有效的抗血小板治疗策略。

参考文献

- [1] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177.
- [2] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(10): 1235-1250.
- [3] 卫训, 汪凤仪. 双重抗血小板治疗稳定型缺血性心脏病[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(6): 1056-1060.
- [4] Miyazaki Y, Suwannasom P, Sotomi Y, et al. Single or dual antiplatelet therapy after PCI [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(5): 294-303.
- [5] 韩雅玲. 冠心病抗血小板治疗的新潮流: 降阶治疗[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 759-761.
- [6] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382-400.
- [8] Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(20): 2211-2221.
- [9] Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and safety of ticagrelor over time in patients with prior MI in PEGASUS-TIMI 54 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(11): 1368-1375.
- [10] Lee CW, Ahn JM, Park DW, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial [J]. *Circulation*, 2014, 129(3): 304-312.
- [11] Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interuption): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2014, 384(9954): 1577-1585.
- [12] Elmariash S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2015, 385(9970): 792-798.
- [13] Gwon HC, Hahn JY, Park KW, 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.
- [14] 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.
- [15] Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. 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(20): 1252-1263.
- [16] Han Y, 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.
- [17] Hahn JY, Song YB, Oh JH, 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.
- [18] Gilard M, Barragan P, Noryani AA, 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.
- [19] Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial [J]. *Circulation*, 2012, 125(16): 2015-2026.
- [20] Feres F, Costa RA, 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.
- [21] Kim BK, Hong MK, Shin DH, 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.
- [22] Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(14): 1034-1043.
- [23] Levine GN, Bates ER, Bittl JA, 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): 1082-115.
- [24] Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10152): 1036-1046.
- [25] McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1519-1528.
- [26] Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(16): 1529-1539.
- [27] Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23): 2915-2929.
- [28] Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 940-949.
- [29] Franzone A, McFadden E, Leonardi S, et al. Ticagrelor alone versus dual antiplatelet therapy from 1 month after drug-eluting coronary stenting [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(18): 2223-2234.
- [30] Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(24): 2414-2427.
- [31] Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(24): 2428-2437.
- [32] Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk Patients after PCI [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2032-2042.

收稿日期: 2020-01-13