

血液透析患者冠状动脉介入治疗术后双联抗血小板治疗的进展

张海福 张邢炜

(杭州师范大学附属医院心血管内科 杭州师范大学医学院, 浙江 杭州 310015)

【摘要】 终末期肾脏病血液透析患者冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病率和死亡率均高于一般人群。随着经皮冠脉介入术 (PCI) 技术的进展,越来越多的血液透析患者选择 PCI 干预冠状动脉缺血性疾病,但血液透析患者表现出较高血栓栓塞风险以及出血倾向,使得 PCI 术后双联抗血小板治疗方案无明确的定论。现对血液透析患者 PCI 术后常用双联抗血小板治疗方案以及持续时间进行系统综述。

【关键词】 终末期肾脏病;血液透析;冠状动脉介入治疗;双联抗血小板治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.12.014

Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Intervention in Hemodialysis Patients

ZHANG Haifu, ZHANG Xingwei

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, School of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, Zhejiang, China)

【Abstract】 The morbidity and mortality of coronary atherosclerotic heart disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis were higher than that of the general population. With the development of percutaneous coronary intervention (PCI) technology, more and more hemodialysis patients choose PCI to intervene in coronary artery ischemic disease, but hemodialysis patients show a higher risk of thromboembolism and bleeding tendency, so there is no clear conclusion on dual antiplatelet therapy (DAPT) after PCI. Therefore, this article will systematically review the DAPT schemes and duration of hemodialysis patients after PCI.

【Key words】 End-stage renal disease; Hemodialysis; Coronary intervention; Dual antiplatelet therapy

终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)血液透析患者是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的终末阶段,通常估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR) $< 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 并且需维持性血液透析治疗^[1]。血液透析患者冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerosis heart disease, CHD)的发病率高于一群人 3 倍以上,并且有 45% ~ 50% 的患者因心血管疾病死亡^[2]。随着经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)技术的发展,更多 ESRD 患者愿意接受 PCI 来干预 CHD,而双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)是目前 PCI 术后预防血栓栓塞性事件的标准治疗方法。在欧洲每年约有 200 万患者进行 DAPT,其中约 30% 的患者合并有不同程度的 CKD,而 5.5% 的患者 eGFR $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ^[3]。

血液透析患者是一个存在较高出血风险以及较高

血栓栓塞风险的矛盾体。一方面,血液透析患者血小板膜糖蛋白受体表达受损,以及血小板合成、储存和释放缺陷导致血小板内皮下黏附障碍,造成易出血倾向^[4]。另一方面,血液透析患者血小板反应活性升高,在接受血液透析治疗时,血液与体外透析膜的接触、血泵滚轮产生的压力、血管通路中产生的湍流和微泡均可使血小板激活以及血浆纤维蛋白原增多,进而增强血小板聚集^[5]。

血液透析患者处于易栓塞状态,所以 DOPPS 研究^[6]显示 40% ~ 50% 的透析患者存在使用抗血小板药物的情况,而在 PCI 术后 DAPT 的应用极有可能显著增加出血事件发生的风险。同时 PRECISE-DAPT 评分^[3]在 ESRD 患者中将会变得格外高,以至于建议在 PCI 术后应该避免长时间的 DAPT。所以 2018 ESC/EACTS 指南对于 CHD 合并 ESRD 患者 PCI 术后抗血小板治疗方案只推荐使用阿司匹林,只有在必要

基金项目:浙江省中医药管理局项目(2019ZA093)

通信作者:张邢炜, E-mail: xwzhang@hznu.edu.cn

时联合应用氯吡格雷^[7]。不充足的 DAPT 将导致 ESRD 患者面临残余血小板反应活性增高,增加血栓栓塞的风险^[8]。血液透析患者需长期的血液透析治疗,这可能导致循环中抗血小板药物浓度的不稳定^[9];同时血小板反应活性增加削弱了部分的 DAPT 效益,种种因素最终导致血液透析患者在 PCI 和支架植入术后临床预后较差^[10-11]。

1 血液透析患者植入物选择

CKD 患者特殊的内环境介导的慢性炎症可导致血管内皮细胞功能障碍,所以 ESRD 患者在接受 PCI 支架植入术后主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率很高^[12]。PCI 时不同的植入物不仅影响支架内皮化速度,同时决定术后 DAPT 持续时间。Chang 等^[13]研究显示在美国 ESRD 血液透析合并 CHD 患者人群中应用药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES),与裸金属支架(bare metal stents, BMS)相比,DES 显著降低 13% 的死亡风险、心肌梗死或靶血管血运重建风险。虽然 DES 植入后 1 年时能显著降低 MACE 的发生率(DES vs BMS: 33.2% vs 51.8%, $P < 0.05$),但这优势在第 7 年将会消失(DES vs BMS: 66.0% vs 70.0%, $P = 0.42$)^[14]。生物可吸收聚合物涂层药物洗脱支架(bioabsorbable polymer-coated drug-eluting stents, BP-DES)植入后可随着聚合物的降解最终残余 BMS,可避免耐用聚合物涂层药物洗脱支架(durable polymer-coated drug-eluting stents, DP-DES)因永久聚合物残留造成的血管损伤和炎症反应,促进支架再内皮化,并且可使 DAPT 时间变得更短^[15]。国内研究显示 BP-DES 植入后联合 6 个月的 DAPT 对比 DP-DES 植入后联合 12 个月的 DAPT,可在不增加 MACE 发生率的前提下显著减少出血事件的发生^[16],进一步支持其有效性。

作为新一代 DES, BP-DES 在提供短期抗增殖药物后,随着可吸收聚合物的降解使血管内支架更好地再内皮化,避免晚期支架内血栓栓塞事件,同时相对较短的 DAPT 可降低出血事件发生的风险^[17],对于血液透析患者也许是一个合适的选择。

2 DAPT 持续时间

CKD 患者因为内皮功能障碍和血小板高反应性,存在较高的血栓栓塞风险;同时因为肾性贫血、血小板功能障碍和凝血功能异常,存在较高的出血风险^[18],所以对于 DAPT 持续时间也充满诸多矛盾。Asami 等^[14]研究显示:在血液透析患者中,DAPT 延长超过 1 年组相较未超过 1 年组不仅未降低支架内血栓形成风险,反而在一定程度上增加了出血事件发生率(16.4% vs 3.2%, $P = 0.06$),并显著增加了 MACE 发生率(51.3% vs

18.5%, $P < 0.05$)。Chen 等^[19]研究显示在 ESRD 血液透析患者中 DES 植入 6 个月后,DAPT 带来的效益将得到缓和,DAPT 持续 1 年与 6 个月在心肌梗死、缺血性卒中和靶病变血运重建发生率上均无显著性差异。虽然血液透析患者存在较高血栓栓塞风险,但随着 DAPT 时间的延长,治疗所带来的优势将逐渐减少,延长的 DAPT 反而带来更高的死亡以及出血风险。

在 TIGRIS 研究^[20]中 ESRD、透析患者均属于高出血风险患者。2018 ESC/EACTS 指南^[7]建议高出血风险患者 DES 植入后需 6 个月的 DAPT(II a);2020 JCS 指南^[21]则建议高出血风险患者 DES/药物球囊介入治疗后进行 1~3 个月 DAPT(II a)。而 ESRD 患者是高栓塞以及高出血风险的矛盾体,若仅仅考虑存在的高出血风险因素,则可能会因为不完全的 DAPT 带来更高的血栓栓塞风险。

3 DAPT 方式

PCI 术后最常见的 DAPT 方案为血栓素 A₂ 抑制剂(阿司匹林)联合一种 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂,美国大型回顾性研究^[22]显示氯吡格雷是血液透析患者中最常使用的 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂,普拉格雷和替格瑞洛应用相对较少。

3.1 阿司匹林联合氯吡格雷

氯吡格雷为第二代噻吩吡啶类抗血小板药物,需通过肝脏代谢转化为活性代谢物,能不可逆地与血小板 P₂Y₁₂ 受体结合,是目前使用最频繁的 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂。血液透析患者胃肠道功能障碍、代谢功能障碍导致氯吡格雷的生物利用度下降,同时血液透析可导致血小板反应性增高,最终导致氯吡格雷对血小板抑制率降低^[23]。所以,有 50%~80% 的 ESRD 患者在使用氯吡格雷时存在高的治疗后残余血小板反应活性,导致 PCI 术后糟糕的临床结局^[24]。

由于阿司匹林和氯吡格雷均通过肾脏清除,血液透析患者肾功能下降并且需长期血液透析治疗,对药物的有效性和安全性很难进行评估。Htun 等^[25]研究认为血液透析将会削弱氯吡格雷的效能,使得氯吡格雷低反应效能发生率增加 6.5%,导致更多患者治疗后出现高血小板反应性。Chen 等^[26]研究认为阿司匹林对透析患者可提供安全有效的预防血栓栓塞治疗,氯吡格雷却未必能提供有效的保护作用。国内数据显示血液透析不会显著影响阿司匹林或氯吡格雷的抗血小板聚集作用,血液透析前后阿司匹林对血小板聚集的抑制率为 82.56% ± 2.79% 和 86.42% ± 3.32% ($P = 0.213$),氯吡格雷为 67.87% ± 5.10% 和 61.94% ± 5.90% ($P = 0.167$),血液透析前后差异并不显著^[9]。

在血液透析患者中,氯吡格雷仍是多数指南唯一

推荐可在必要时应用的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂,国内外小样本量临床研究表现出一定的异质性,可能与入种差异以及纳入人群 CYP2C19 基因型差异性有关。

3.2 阿司匹林联合普拉格雷

普拉格雷是第三代噻吩吡啶类抗血小板药物,与氯吡格雷相比,它具有更强的血小板抑制作用,不受 CYP2C19 基因多态性影响,个体间差异更小,并且在轻中度 CKD 患者中拥有比氯吡格雷更强的血小板抑制作用^[27]。

对于 PCI 术后存在血小板高反应性的患者,通常建议将标准维持剂量的氯吡格雷(75 mg, 1 次/d)加倍,但在糖尿病患者或 CYP2C19 基因功能缺失的患者中无效。对于标准维持剂量氯吡格雷治疗后出现血小板高反应性的 ESRD 血液透析患者,若使用普拉格雷(10 mg, 1 次/d)替换,在第 1 天就出现比双倍维持剂量的氯吡格雷更有效的血小板抑制作用^[28]。通过检测血液透析前后血小板反应单元(P_2Y_{12} reaction units, PRU)评估对血小板聚集的抑制作用,小样本量数据显示^[23],在日本患者中 3.75 mg/d 的普拉格雷在血液透析前后的效果均优于 75 mg/d 的氯吡格雷[透析前:氯吡格雷 vs 普拉格雷为(226±80)PRU vs (175±82)PRU, $P<0.01$;透析后:氯吡格雷 vs 普拉格雷为(256±67)PRU vs (210±63)PRU, $P<0.01$]。Ohno 等^[29]指出,虽然从氯吡格雷(75 mg, 1 次/d)更换到普拉格雷(3.75 mg, 1 次/d)后降低了 PRU 水平[(238.2±68.0)PRU vs (219.1±62.3)PRU, $P<0.05$],但血小板高反应性的患病率并未显著降低(75.7% vs 57.6%, $P=0.13$)。

在亚洲人群中普拉格雷的负荷和维持剂量远远低于西方患者(约为 1/3),小样本量的研究显示,在血液透析合并 CHD 患者中低剂量的普拉格雷表现出更强的血小板抑制作用,且受血液透析的影响更小,仍需大型随机对照试验进行证据支持。

3.3 阿司匹林联合替格瑞洛

替格瑞洛是非噻吩吡啶类抗血小板药物,可逆地拮抗血小板 P_2Y_{12} 受体,与氯吡格雷相比具有起效更快、抑制作用更强且疗效更一致等优点。ESRD 血液透析患者在接受标准维持剂量替格瑞洛(90 mg, 2 次/d)5 h 后就比标准维持剂量氯吡格雷实现更大比例的抑制血小板聚集作用,达到 50% 血小板抑制作用的患者比例为 75% vs 12% ($P<0.05$),达到 75% 血小板抑制作用的患者比例为 44% vs 0% ($P<0.05$),并且用药后替格瑞洛组的 PRU 值始终更低^[30]。不仅如此,低剂量替格瑞洛(90 mg, 1 次/d)也比标准维持剂量的氯吡格雷具有更强的血小板抑制作用,同时对比标准维持剂量替格瑞洛不增加 MACE 的发生率^[31],但对于 ESRD 合并急性心

肌梗死患者 1 年的随访显示,替格瑞洛对比氯吡格雷在主要终点(无复合心血管死亡、心肌梗死和新发卒中)(72.16% vs 66.06%, $P=0.424$)、心血管疾病死亡(83.62% vs 77.20%, $P=0.372$)和全因死亡(70.24% vs 64.85%, $P=0.446$)方面均无显著优势^[32]。

PLATO 研究^[33]显示在急性冠脉综合征合并 CKD 的患者中,替格瑞洛与氯吡格雷相比,可显著降低缺血性事件发生率和死亡率,并且不会显著增加大出血事件的发生,但不包括透析患者。在血液透析患者中,替格瑞洛对比氯吡格雷具有更快且更强的血小板抑制作用,但在长期随访临床终点并无优势,这可能与样本量较少存在选择偏倚有关,仍需更多大样本随机对照试验进行验证。

4 小结

心血管疾病是导致血液透析患者死亡的最主要原因,同时血液透析患者的冠状动脉病变复杂,常表现为多支病变、左主干病变、钙化性病变、弥漫性血管病变和小血管病变,给 PCI 带来巨大挑战,但随着切割球囊、旋磨和激光消融等 PCI 技术以及新型植入物的发展,越来越多的血液透析合并 CHD 患者选择微创 PCI。在血液透析合并 CHD 患者中,虽然冠状动脉病变多且复杂,但 PCI-DES 对比冠状动脉搭桥术,在全因死亡率、MACE 发生率上均无显著差异,并且避免了冠状动脉搭桥术后较高的短期死亡风险^[34]。血液透析患者合并急性冠脉综合征时,采取 PCI 对比保守治疗可更明显地改善患者胸闷胸痛的症状,防止心功能恶化,降低心血管事件再住院率,显著提高患者的生存质量^[35]。血液透析患者应用抗血小板药物的比例较高,且血液透析时使用抗凝药物,出血风险较高,所以 BOREAS-HD2 研究^[36]认为 ESRD 血液透析患者使用双联或三联抗血小板治疗可显著增加心血管疾病的死亡率($HR 2.48$, 95% $CI 1.24 \sim 4.76$, $P<0.05$),同时增加 2 倍的出血风险。

目前,多数指南对于血液透析患者 PCI 术后 DAPT 方案无明确的推荐,氯吡格雷仍是推荐最多的可在预防血栓栓塞事件时使用的 P_2Y_{12} 受体拮抗剂,但因为血小板反应活性增高以及血液透析的影响,其表现并不令人满意。普拉格雷以及替格瑞洛个体差异性较小,在小样本的临床试验中对比氯吡格雷均表现出更强的血小板抑制作用,并且受血液透析影响较小。对于血液透析患者,在 PCI 术后或许可选择阿司匹林加上标准维持剂量的普拉格雷或替格瑞洛作为术后 DAPT 方案。同时,对于使用氯吡格雷出现低血小板抑制率的患者,或许可尝试使用普拉格雷或替格瑞洛来抑制血小板高反应性。目前抗血小板药物的大型随

机对照试验中, ESRD 以及血液透析属于排除标准, 未来仍需更多临床试验的证据进行支持。

参考文献

- [1] Schmidli J, Widmer MK, Basile C, et al. Editor's choice-vascular access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018, 55(6): 757-818.
- [2] Li H, Feng SJ, Su LL, et al. Serum hepcidin predicts uremic accelerated atherosclerosis in chronic hemodialysis patients with diabetic nephropathy [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(10): 1351-1357.
- [3] Covic A, Genovesi S, Rossignol P, et al. Practical issues in clinical scenarios involving CKD patients requiring antithrombotic therapy in light of the 2017 ESC guideline recommendations [J]. *BMC Med*, 2018, 16(1): 158.
- [4] Summaria F, Giannico MB, Talarico GP, et al. Antiplatelet therapy in hemodialysis patients undergoing percutaneous coronary interventions [J]. *Nephrourol Mon*, 2015, 7(4): e28099.
- [5] Rios DRA, Carvalho MDG, Lwaleed BA, et al. Hemostatic changes in patients with end stage renal disease undergoing hemodialysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(3-4): 135-139.
- [6] Sood MM, Larkina M, Thumma JR, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 600-608.
- [7] 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.
- [8] Guo LZ, Kim MH, Shim CH, et al. Impact of renal impairment on platelet reactivity and clinical outcomes during chronic dual antiplatelet therapy following coronary stenting [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(3): 145-151.
- [9] Fu DL, Zhao TT, Peng WH, et al. Effect of dialysis on antiplatelet drug efficacy in uremic patients with coronary heart disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(16): 1914-1918.
- [10] Guo LZ, Kim MH, Kim TH, et al. Comparison of three tests to distinguish platelet reactivity in patients with renal impairment during dual antiplatelet therapy [J]. *Nephron*, 2016, 132(3): 191-197.
- [11] Gremmel T, Müller M, Steiner S, et al. Chronic kidney disease is associated with increased platelet activation and poor response to antiplatelet therapy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(8): 2116-2122.
- [12] Amador-Martínez I, Pérez-Villalva R, Uribe N, et al. Reduced endothelial nitric oxide synthase activation contributes to cardiovascular injury during chronic kidney disease progression [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(2): F275-F285.
- [13] Chang TI, Montez-Rath ME, Tsai TT, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents during PCI in patients with end-stage renal disease on dialysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(12): 1459-1469.
- [14] Asami M, Aoki J, Sato T, et al. Impact of stent type and prolonged dual antiplatelet therapy on long-term clinical outcomes in hemodialysis patients with coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2018, 33(1): 84-94.
- [15] Gasior P, Gierlotka M, Szczurek-Katanski K, et al. Biodegradable polymer-coated thin strut sirolimus-eluting stent vs. durable polymer-coated everolimus-eluting stent in the diabetic population [J]. *Cardiol J*, 2020. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0111.
- [16] 王耿, 马蕊, 韩雅玲, 等. 聚合物可降解支架对维持性血液透析合并急性冠状动脉综合征患者的疗效 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22(10): 613-616.
- [17] Zhang L, Li Y, Jing QM, et al. Dual antiplatelet therapy over 6 months increases the risk of bleeding after biodegradable polymer-coated sirolimus eluting stents implantation: insights from the CREATE study [J]. *J Interv Cardiol*, 2014, 27(2): 119-126.
- [18] 沈鑫, 敖强国, 程庆砾, 等. 慢性肾脏病 5 期高龄男性患者出血危险因素及预后分析 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(18): 1420-1424.
- [19] Chen YT, Chen HT, Hsu CY, et al. Dual antiplatelet therapy and clinical outcomes after coronary drug-eluting stent implantation in patients on hemodialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(2): 262-271.
- [20] Brieger D, Pocock SJ, Blankenberg S, et al. Two-year outcomes among stable high-risk patients following acute MI. Insights from a global registry in 25 countries [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 311: 7-14.
- [21] Nakamura M, Kimura K, Kimura T, et al. JCS 2020 guideline focused update on antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease [J]. *Circ J*, 2020, 84(5): 831-865.
- [22] Jain N, Hunt SL, Cui H, et al. Trends for and clinical factors associated with choice of oral P₂Y₁₂ inhibitors for patients on chronic dialysis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(5): 511-521.
- [23] Kamada T, Iwasaki M, Konishi A, et al. A pharmacodynamics comparison of prasugrel and clopidogrel in patients undergoing hemodialysis [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(6): 883-887.
- [24] Tanios BY, Itani HS, Zimmerman DL. Clopidogrel use in end-stage kidney disease [J]. *Semin Dial*, 2015, 28(3): 276-281.
- [25] Htun P, Kan T, Mueller E, et al. Haemodialysis impairs clopidogrel but not aspirin responsiveness in patients with end-stage renal disease. Results of a pilot study [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(4): 662-669.
- [26] Chen CY, Lee KT, Lee CT, et al. Effectiveness and safety of antiplatelet in stroke patients with end-stage renal disease undergoing dialysis [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(5): 580-590.
- [27] Nishi T, Ariyoshi N, Nakayama T, et al. Impact of chronic kidney disease on platelet inhibition of clopidogrel and prasugrel in Japanese patients [J]. *J Cardiol*, 2017, 69(5): 752-755.
- [28] Alexopoulos D, Panagiotou A, Xanthopoulou I, et al. Antiplatelet effects of prasugrel vs. double clopidogrel in patients on hemodialysis and with high on-treatment platelet reactivity [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(12): 2379-2385.
- [29] Ohno Y, Kitahara H, Fujii K, et al. High residual platelet reactivity after switching from clopidogrel to low-dose prasugrel in Japanese patients with end-stage renal disease on hemodialysis [J]. *J Cardiol*, 2019, 73(1): 51-57.
- [30] Jeong KH, Cho JH, Woo JS, et al. Platelet reactivity after receiving clopidogrel compared with ticagrelor in patients with kidney failure treated with hemodialysis: a randomized crossover study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(6): 916-924.
- [31] Kim JS, Woo JS, Kim JB, et al. The pharmacodynamics of low and standard doses of ticagrelor in patients with end stage renal disease on hemodialysis [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 238: 110-116.
- [32] Lee CH, Tsai TH, Lin CJ, et al. Efficacy and safety of ticagrelor compared with clopidogrel in patients with end-stage renal disease with acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19(3): 325-334.
- [33] James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial [J]. *Circulation*, 2010, 122(11): 1056-1067.
- [34] Wang Z, Gong Y, Fan F, et al. Coronary artery bypass grafting vs. drug-eluting stent implantation in patients with end-stage renal disease requiring dialysis [J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 107-112.
- [35] 葛香妍, 王耿, 曹宁, 等. 经皮冠状动脉介入治疗维持性血液透析合并急性冠脉综合征疗效观察 [J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(5): 488-491.
- [36] Tanaka M, Moniwa N, Ohnishi H, et al. Impact of the number of anti-thrombotic agents in hemodialysis patients: BOREAS-HD2 Study [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(3): 553-564.

收稿日期: 2020-04-15