

## 经皮冠状动脉介入治疗后短程双联抗血小板治疗的研究进展

肖亚楠 高传玉

(郑州大学人民医院 河南省人民医院心脏中心, 河南 郑州 450003)

**【摘要】** 目前国内外指南大多数推荐经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后采取标准双联抗血小板治疗 (DAPT), 以减少支架内血栓形成、预防缺血事件的发生。但长程 DAPT 方案势必会增加出血风险。新型药物洗脱支架使支架内血栓事件的发生率显著下降, 新型 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 受体抑制剂具有更强的抗血小板作用以及 PCI 术中腔内影像学的应用, 都大大降低了 PCI 术后心血管不良事件的发生率。对此, 国内外开展了许多大型临床研究, 以探求 PCI 术后最佳 DAPT 疗程, 进而改善患者的临床净获益。现依据最新的研究进展, 对短程 DAPT 的循证医学证据进行综述。

**【关键词】** 经皮冠状动脉介入治疗; 短程双联抗血小板治疗; 冠状动脉粥样硬化性心脏病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.008

## Short-Term Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention

XIAO Yanan, GAO Chuanyu

(Heart Center, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, Henan, China)

**【Abstract】** Currently most national and international guidelines recommend standard dual antiplatelet therapy (DAPT) after percutaneous coronary intervention (PCI) to reduce in-stent thrombosis and prevent ischemic events. However, the long-term DAPT program inevitably increases the risk of bleeding. New-generation drug eluting stent significantly reduce the incidence of in-stent thrombosis, new P2Y<sub>12</sub> receptor blockers have stronger antiplatelet effects, and the application of intravascular imaging techniques during PCI have greatly reduced the incidence of adverse cardiovascular events after PCI. Therefore, many large-scale clinical studies have been carried out at home and abroad to explore the optimal duration of DAPT, and to improve the net clinical benefit of patients. This article will review the evidence of evidence-based medicine of short-term DAPT based on the latest research progress.

**【Key words】** Percutaneous coronary intervention; Short-term dual antiplatelet therapy; Coronary atherosclerotic heart disease

冠状动脉不稳定斑块的破裂或侵蚀, 使血小板活化、聚集, 导致急性冠脉综合征 (acute coronary artery, ACS)。支架置入过程会损伤血管内皮细胞, 使胶原纤维暴露激活血小板; 同时, 支架本身属于异物, 也会激活血小板导致血栓形成。因此, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 后抗血小板治疗对预防血栓事件至关重要<sup>[1]</sup>。2001 年 CURE 研究<sup>[2]</sup>证实与单用阿司匹林相比, 阿司匹林 (73~325 mg) 和氯吡格雷 (负荷量: 300 mg, 维持量: 75 mg) 联用可显著降低非 ST 段抬高型 ACS 患者心血管死亡、心肌梗死或卒中的风险 (9.3% vs 11.4%,  $P < 0.001$ ), 开启了双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 的新时代。2002 年来自北美的 CREDO 研究<sup>[3]</sup>表明 PCI 术后使用阿司匹林和氯吡格雷 (1 年) 与阿司匹林联合安慰剂相比可显著降低复合终点 (死

亡、心肌梗死和卒中) 事件, 奠定了长程双联抗血小板治疗的基础。

尽管当前欧洲<sup>[4]</sup>及国内<sup>[5]</sup>指南均建议 ACS 患者接受 DAPT 至少 12 个月, 以减少缺血事件。但先前已有研究表明, 置入药物洗脱支架 (drug eluting stent, DES) 后, 延长氯吡格雷治疗并未降低支架内血栓和晚期临床事件的风险<sup>[6]</sup>。同时, 长程 DAPT 带来的出血风险不容忽视。一项对 PLATO 研究的分析表明<sup>[7]</sup>, 大出血会显著增加 ACS 患者 30 d 内全因死亡风险 ( $HR$  9.28, 95%  $CI$  7.50~11.48); 同时自发性出血会使 30 d 内全因死亡风险明显增加 ( $HR$  14.59, 95%  $CI$  11.14~19.11), 30 d 后全因死亡风险也显著增加 ( $HR$  3.38, 95%  $CI$  2.26~5.05); 一项针对 APPRAISE-2、PLATO、TRACER 和 TRILOGY 的观察性研究<sup>[8]</sup>发现 ACS 后无论是否行 PCI, 出血事件均会显著增加短期和长期的

全因死亡率,而且出血事件和心肌梗死对全因死亡的风险影响类似( $P=0.696$ )。因此,国内外开展了一系列研究以探索 PCI 术后的最佳 DAPT 疗程,希望在不增加缺血风险的基础上,降低患者的出血风险,以达到最大的临床净获益。

## 1 短程 DAPT 研究初现

考虑到与永久聚合物涂层 DES 相比,生物可降解聚合物涂层 DES 可于术后 6 个月内完全降解,缩短了血管炎症反应时间、加快了支架内皮化速度,同时降低了晚期支架内血栓风险。因此在 2006 年中国开展了 CREATE 研究<sup>[9]</sup>,以探索在使用 DES-EXCEL(生物降解涂层雷帕霉素洗脱支架)的基础上能否缩短双联抗血小板疗程,同时不增加主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率。

CREATE 研究<sup>[9]</sup>是一项多中心、前瞻性的真实世界研究,研究共入组 2 077 例患者,主要为中国人群,入选患者全部应用了 DES-EXCEL 支架。对入组患者均推荐行阿司匹林联合氯吡格雷 6 个月的治疗方案,研究的主要终点是 MACE,其 5 年随访率为 95.4%。在第 5 年,心源性死亡、非致命性心肌梗死、靶病变血管重建和总体 MACE 发生率分别为 3.0%、1.5%、3.7% 和 7.4%。5 年内明确/可能的支架血栓形成率和 1~5 年内明确的支架血栓形成率分别为 1.1% 和 0.3%。在当时国内外指南一致推荐 ACS 患者 DAPT 疗程至少为 12 个月的背景下,CREATE 研究<sup>[9]</sup>证明了在真实世界中无论患者基线特征如何,DES-EXCEL 支架置入术后缩短 DAPT 疗程(6 个月)仍安全、有效。

2018 年公布的 GLOBE LEADERS 研究<sup>[10]</sup>,是一项随机、多中心、开放标签的优效性研究,共纳入 15 968 例因稳定性冠心病(stable coronary artery disease, SCAD)(46.8%)或 ACS 置入 biolimus A9 洗脱支架的患者。受试者以 1:1 随机分入试验组(阿司匹林+替格瑞洛 1 个月,随后 23 个月替格瑞洛单药治疗)和对照组(阿司匹林+氯吡格雷/替格瑞洛 12 个月,随后阿司匹林 12 个月单药治疗)。研究的主要终点为 2 年的全因死亡和非致死性新发 Q 波心肌梗死,关键的次要安全性终点为出血学术联合委员会(Bleeding Academic Research Consortium, BARC)3 或 5 级出血。尽管试验组与对照组主要终点和安全性终点均无统计学差异(3.81% vs 4.37%,  $P=0.073$ ; 2.04% vs 2.12%,  $P=0.77$ ),研究未得出阳性结果;但试验组的主要终点有降低趋势,证明了短程 DAPT 后替格瑞洛单药治疗的可行性,是一个非常有益的尝试。

## 2 新型短程 DAPT 研究涌现

既往有关 PCI 后的短程 DAPT 研究,如

EXCELLENT<sup>[11]</sup>、ISAR-SAFE<sup>[12]</sup>等,多是探索了短程 DAPT 后阿司匹林单药治疗的可行性。自 GLOBE LEADERS 研究<sup>[10]</sup>结果公布后,短程 DAPT 后 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体抑制剂单药治疗的新型抗血小板策略成为了血小板“降阶治疗”的新热点,SMART-CHOICE<sup>[13]</sup>、STOP-DAPT2<sup>[14]</sup>及 TWILIGHT<sup>[15]</sup>等一系列大型研究结果相继公布,使短程 DAPT 策略越来越个体化、精准化。

来自韩国的 SMART-CHOICE<sup>[13]</sup>是一项前瞻性、多中心、开放标签的非劣效性研究,共纳入 2 993 例研究对象(ACS 占 58%, SCAD 占 62%),将其 1:1 随机分入试验组(阿司匹林+1 种 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂 3 个月,随后 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体抑制剂单药治疗)和标准治疗组(阿司匹林+1 种 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体抑制剂至少 12 个月),研究的主要终点是 1 年内主要不良心脑血管事件(包括全因死亡、心肌梗死或卒中);次要终点是全因死亡、心肌梗死、卒中和 BARC 2 或 5 级出血组成的复合终点。结果表明,单药治疗组主要终点事件发生率虽高于 DAPT 组(2.9% vs 2.5%,  $P=0.46$ ),但差异无统计学意义,同时达到了非劣效性检验标准( $P=0.007$ );同时单药治疗组的出血事件发生率明显低于 DAPT 组(2.0% vs 3.4%,  $P=0.02$ );事后分析表明两组患者的净不良临床事件无显著差异(4.5% vs 5.6%,  $P=0.20$ )。SMART-CHOICE 研究<sup>[13]</sup>是第一个指出短程 DAPT 后 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体抑制剂单药治疗,可降低出血风险同时不增加缺血事件的大型随机对照试验,使短程 DAPT 后 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体抑制剂单药治疗的新型抗血小板策略得到了高度关注。

与 SMART-CHOICE 研究<sup>[13]</sup>几乎同时公布的 STOP-DAPT2 研究<sup>[14]</sup>则更为大胆,探索了 1 个月 DAPT 后氯吡格雷单药治疗的可行性与安全性。STOP-DAPT2 研究<sup>[14]</sup>是一项非劣性、多中心研究,研究对象是置入 CoCr-EES 支架的 ACS 或 SCAD 患者。研究共入组 3 045 例患者,在 PCI 术后即将其随机(1:1)分入试验组(阿司匹林+氯吡格雷/普拉格雷 1 个月,随后氯吡格雷单药治疗 5 年)和标准治疗组(阿司匹林+氯吡格雷 12 个月,随后阿司匹林单药治疗 5 年),研究的主要终点为心血管及出血事件[心血管死亡、心肌梗死、确定的支架内血栓、缺血或出血性卒中及心肌梗死溶栓试验(Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI)大出血或小出血]组成的复合终点。主要的次级缺血性终点是心血管死亡、心肌梗死、确定的支架内血栓、缺血或出血性卒中;主要的次级出血性终点是 TIMI 大出血或小出血。结果表明,试验组和标准治疗组主要终点事件发生率为 2.4% vs 3.7%,非劣效性及优效性  $P$  值均有统计学意义;氯吡格雷单药治

疗组主要的次级缺血性终点发生率不劣于标准治疗组;主要的次级出血性终点发生率显著下降(1.96% vs 2.51%,  $P=0.004$ ),同时 BARC 3 或 5 级出血及全球梗死相关动脉开通策略中/重度出血也显著减少。表明,对置入 CoCr-EES 支架的患者,与标准 DAPT 相比,给予短程 DAPT(1 个月)后氯吡格雷单药治疗,可达到临床净获益,且这种获益是由于出血事件减少而缺血事件未增加所驱动,为出血及缺血风险低危患者的抗血小板治疗提供了新思路。

但需注意的是 SMART-CHOICE<sup>[13]</sup> 和 STOP-DAPT2<sup>[14]</sup> 研究规模有限,同时仅针对低风险人群,因此氯吡格雷单药治疗对缺血性终点的影响并非结论性推断。TWILIGHT 研究<sup>[15]</sup> 则克服了 SMART-CHOICE<sup>[13]</sup> 和 STOP-DAPT2<sup>[14]</sup> 研究的局限性,进一步扩大了研究规模,招募有高危缺血或出血风险的人群,同时使用了更为强效的 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 受体抑制剂。

TWILIGHT 研究<sup>[15]</sup> 共入组 9 006 例置入 DES 且至少合并 1 项临床高危因素和 1 项血管造影特征高危因素的患者(临床高缺血风险包括:年龄 $\geq 65$  岁、女性、肌钙蛋白阳性的 ACS、确诊的血管性疾病、接受药物治疗或胰岛素治疗的糖尿病和慢性肾脏病;造影高缺血风险包括:多支血管病变冠心病、靶病变总支架长度 $>30$  mm、血栓性靶病变、分叉病变所需支架数量 $\geq 2$ 、阻塞性左主干或左前降支近端病变和需行旋切术治疗的钙化靶病变)。若患者在 3 个月 DAPT(阿司匹林+替格瑞洛)后无大出血或缺血事件发生,则以双盲方式 1:1 随机进入试验组(替格瑞洛单药治疗)和对照组(阿司匹林+替格瑞洛)观察 12 个月。研究的主要终点是随机分组后 12 个月内的 BARC 2、3 或 5 级出血事件;关键的次要终点由全因死亡、非致死性心肌梗死和非致死性卒中组成。结果表明替格瑞洛单药治疗可使 BARC 2、3 或 5 级出血风险下降 44% ( $P<0.001$ );两组关键次要终点事件发生率均为 3.9% ( $P_{\text{非劣效性}}<0.001$ ),表明 3 个月 DAPT 方案后替格瑞洛单药治疗可显著降低高危患者的出血风险,同时不增加缺血风险。替格瑞洛单药治疗组确定或可能的支架内血栓事件虽低于对照组,但在研究中仅发生 24 个此类事件,因此对替格瑞洛单药治疗在减少支架内血栓事件方面疗效是否不劣于对照组仍无法得出结论。TWILIGHT 研究<sup>[15]</sup> 的结果仅表明在 3 个月 DAPT 后未发生出血或缺血事件的人群中,替格瑞洛单药治疗可能带来临床获益。随后公布的几项 TWILIGHT 亚组分析,如 TWILIGHT-ACS<sup>[16]</sup>、TWILIGHT-COMPLEX<sup>[17]</sup> 和 TWILIGHT-DM<sup>[18]</sup> 研究结果均与 TWILIGHT 主研

究<sup>[15]</sup> 结果一致,进一步证明了在不同研究对象中短程 DAPT 后替格瑞洛单药治疗的可行性。

TWILIGHT<sup>[15]</sup> 和 GLOBE LEADERS<sup>[10]</sup> 研究均探索了短程 DAPT 后替格瑞洛单药治疗的可行性,但有关替格瑞洛单药治疗在接受新一代 DES 的 ACS 患者中的临床试验仍为空白,TICO 研究<sup>[19]</sup> 则着眼于此,将研究对象聚焦于 ACS 患者。TICO 研究<sup>[19]</sup> 探索了置入超薄生物可吸收聚合物西罗莫司洗脱支架的 ACS 患者 3 个月 DAPT 后替格瑞洛单药治疗的可行性,需要注意的是此研究排除了高出血风险人群。研究共入组 3 056 例 PCI 患者,并在入组后即进行 1:1 随机化分组。试验组为阿司匹林和替格瑞洛联合应用 3 个月后替格瑞洛单药治疗 9 个月;对照组为阿司匹林联合替格瑞洛治疗 12 个月。研究主要终点是净不良临床事件,定义为 PCI 术后 12 个月的大出血和不良心脑血管事件。主要的次级终点为大出血和主要不良心脑血管事件。结果表明,与对照组相比,试验组的净不良临床事件降低了 44% ( $P=0.01$ ),对主要终点进行亚组分析发现无论性别、有无合并症(高血压、糖尿病和慢性肾脏病)、体重指数( $\geq 25$  或 $<25$ )、年龄( $\geq 65$  岁或 $<65$  岁)、临床表现(ST 段抬高心肌梗死、非 ST 段抬高心肌梗死或不稳定性心绞痛)以及是否为多支病变,替格瑞洛单药治疗组临床获益均一致。试验组 TIMI 大、小出血的风险明显下降,而心源性死亡、急性心肌梗死、卒中、支架内血栓、靶血管血运重建及主要不良心脑血管事件的发生率与对照组无明显统计学差异,表明患者的临床获益源自 TIMI 出血事件的减少。

虽然 TWILIGHT<sup>[15]</sup> 和 TICO<sup>[19]</sup> 研究设计方案、入组标准等存在差异,但均证明了与传统的 DAPT 方案相比,短程 DAPT 后替格瑞洛单药治疗的新型抗血小板策略给患者带来了更大获益。

### 3 短程 DAPT 进入指南

2017 年欧洲指南<sup>[4]</sup> 推荐置入 DES/金属裸支架或药物涂层球囊的 ACS 患者,若为高出血风险人群(PRECISE-DAPT $\geq 25$  分),可行 6 个月的 DAPT(阿司匹林+氯吡格雷/替格瑞洛),II a B 类推荐;置入 DES/金属裸支架或药物涂层球囊的 SCAD 患者,若为高出血风险人群,可行 1 个月(II b C 类)或 3 个月(II a C 类推荐)的 DAPT(阿司匹林+氯吡格雷/阿司匹林+替格瑞洛)。这是短程 DAPT 方案首次进入指南,尽管推荐级别不高,仍具有重要意义。2020 ESC NSTEMI-ACS 指南<sup>[20]</sup> 推荐综合评估缺血和出血风险后,PCI 后接受 DAPT 的患者应当考虑在 3~6 个月停用阿司匹林(II a A);支架置入后有高出血风险(PRECISE-DAPT $\geq 25$  分或符合 ARC-HBR 标准),应考虑 3 个月后停用

P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体抑制剂(Ⅱa/B)。指南也指出抗栓治疗中药物的选择、剂量和抗栓疗程的决定性因素是患者的缺血-出血风险,如患者自身因素(年龄、性别和既往的缺血和出血事件)、临床表现(慢性冠脉综合征或ACS)、有无合并症、合并用药及手术因素(PCI vs 冠状动脉旁路移植术、股动脉路径 vs 桡动脉路径)

ACS 后患者的血栓风险逐渐下降,在治疗过程中也应适当“降阶”,不能一味追求高强度抗栓治疗;同时抗栓治疗应当个体化用药,平衡好患者的缺血-出血风险,将关注点从治疗病变转至治疗患者。近期指南的变更也体现出了这一观点。上述研究表明,与标准 DAPT(12 个月)疗程相比,短程 DAPT(1~3 个月)后继以单药抗血小板治疗,在保证有效抗缺血的前提下,可减少严重出血事件,从而增加临床获益。应当注意,目前普拉格雷并未纳入短程 DAPT 方案中;同时至今仍未有研究能解答短程 DAPT 的具体方案,是阿司匹林+氯吡格雷、替格瑞洛或普拉格雷,以及短程 DAPT 后单药治疗的最优选择是阿司匹林还是新型 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体抑制剂;短程 DAPT 的最佳时间是 1 个月、3 个月还是 6 个月;以及短程 DAPT 后单药治疗的具体适应症;上述问题仍需更多的大型研究来解答。毫无疑问,PCI 后 DAPT 的最佳疗程将始终存在争议!

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(19):2411-2420.
- [4] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3):213-260.
- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 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.
- [6] Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(22):2714-2721.
- [7] Ducrocq G, Schulte PJ, Becker RC, et al. Association of spontaneous and procedure-related bleeds with short- and long-term mortality after acute coronary syndromes: an analysis from the PLATO trial[J]. *EuroIntervention*, 2015, 11(7):737-745.
- [8] Marquis-Gravel G, Dalgaard F, Jones AD, et al. Post-discharge bleeding and mortality following acute coronary syndromes with or without PCI[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 14, 76(2):162-171.
- [9] Han YL, Zhang L, Yang LX, et al. A new generation of biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents for the treatment of coronary artery disease: final 5-year clinical outcomes from the CREATE study[J]. *EuroIntervention*, 2012, 22, 8(7):815-822.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Schulz-Schüpke 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.
- [13] Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(37):3533-3545.
- [17] Dangas G, Baber U, Sharma S, et al. Ticagrelor with or without aspirin after complex PCI[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(19):2414-2424.
- [18] Angiolillo DJ, Baber U, Sartori S, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(19):2403-2413.
- [19] Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(23):2407-2416.
- [20] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14):1289-1367.

收稿日期:2020-10-31