

## · 综述 ·

# 急性冠脉综合征合并高出血风险患者双联抗血小板治疗研究进展

吕易非 李紫凡 邵祺睿 韩江莉

(北京大学第三医院心内科, 北京 100191)

**【摘要】** 阿司匹林联合一种 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂双联抗血小板治疗是急性冠脉综合征患者的重要治疗措施之一。急性冠脉综合征合并高出血风险患者在临床上属于特殊风险人群,常被相关临床研究排除在外,因而双联抗血小板治疗策略选择缺乏充分的循证医学证据。现综述急性冠脉综合征合并高出血风险患者抗血小板治疗研究进展,以期为临床医生面对此类患者时选择合适的抗血小板治疗方案提供借鉴。

**【关键词】** 急性冠脉综合征;高出血风险;抗血小板治疗

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.07.001

## Dual Antiplatelet Therapy for Patients with Acute Coronary Syndrome and High Bleeding Risk

LYU Yifei, LI Zifan, SHAO Qirui, HAN Jiangli

(Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

**【Abstract】** Dual antiplatelet therapy (aspirin combined with a P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> receptor inhibitor) is one of the important treatments for patients with acute coronary syndrome (ACS). ACS patients with high bleeding risk belong to a special risk group clinically, and they are often excluded from relevant clinical studies. Therefore, the choice of dual antiplatelet therapy strategy lacks sufficient evidence-based medicine for these patients. This article reviews the research progress of antiplatelet therapy in patients with ACS complicated with high bleeding risk, in order to provide reference for clinicians to choose appropriate antiplatelet therapy for such patients.

**【Key words】** Acute coronary syndrome; High bleeding risk; Antiplatelet therapy

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是临床急症, 尽快开通病变血管对于改善患者预后具有重要意义。经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是 ACS 的主要治疗方法。阿司匹林联合一种 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 是 PCI 围手术期及术后常规方案。大量研究已证实与阿司匹林单药相比, DAPT 可显著减少缺血事件, 如心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中和支架血栓等。然而, 临床上有一部分 PCI 的 ACS 患者属于高出血风险患者。常规的 DAPT 策略可能导致这类患者出血事件增加, 影响其预后。因此, 临床工作中应积极识别高出血风险患者群体, 并采取合理的策略调整以减少出血事件带来的不良预后。现综述 ACS 合并高出血风险患者抗血小板治疗研究进展, 以期为此类患者的抗血小板治疗提供临床借鉴。

### 1 高出血风险 ACS 患者的临床现状

对于接受 PCI 的高出血风险 ACS 患者进行识别和管理是非常重要的, 但如何定义高出血风险人群尚缺乏统一标准。基于对现有证据的回顾, 由高出血风险学术研究联合会 (ARC-HBR) 制定的共识文件提出了接受 PCI 患者高出血风险的定义, 共有 20 项标准, 包括 14 项主要标准和 6 项次要标准<sup>[1]</sup>。14 项主要标准包括需长期应用口服抗凝药物、严重或终末期慢性肾脏病 [估算的肾小球滤过率 < 30 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)]、贫血 (血红蛋白 < 110 g/L)、6 个月内发生需住院或输血的自发性出血 (或反复发作) 等。6 项次要标准包括年龄 ≥ 75 岁、中度慢性肾脏病 [估算的肾小球滤过率 30 ~ 59 mL/(min · 1.73 m<sup>2</sup>)]、血红蛋白 (男性 110 ~ 129 g/L, 女性 110 ~ 119 g/L)、长期应用口服非甾体抗炎药或类固醇类药物等。如果满足至少 1 项主要标准或者 2 项次要标准, 可认为该患者属于高出血风险, 需要警惕。ARC-HBR 高出血风险标准在临床实际及研

究中获得了广泛应用,有利于未来临床研究入排标准的进一步规范。

对于接受 PCI 的 ACS 患者,高出血风险与较高的净临床不良事件发生率相关<sup>[1]</sup>。其中既包括 PCI 后 3~12 个月的大出血,也包括主要不良心脑血管事件。常规 DAPT 方案最大的副作用为出血风险的增加,这对于本身出血风险高的患者来说可能是严重甚至致命的。因此,进行 PCI 后抗血小板治疗之前,应充分权衡出血和缺血风险,以正确选择治疗策略,保证治疗的安全性和有效性。

大多数关于 PCI 后出血事件的数据来自 DAPT 研究或 PCI 注册登记研究,而高出血风险患者通常被排除在这些研究之外。在实际临床工作中,ACS 伴高出血风险的患者也往往面临艰难的医疗抉择。常有为了避免术后使用抗血小板药导致严重出血而延误甚至放弃手术的病例,对患者的预后有着重大的不利影响。此外,多项研究数据显示,东亚和高加索患者缺血/出血阈值存在种族差异。东亚患者的血栓事件较少,出血事件较多,这个概念被称为“亚洲悖论”<sup>[2]</sup>。这个现象可能与东亚人群较低的体重指数<sup>[3]</sup>和血栓相关因子的遗传多态性<sup>[4]</sup>等因素有关。鉴于中国 ACS 患者基数巨大,为高出血风险人群设计合理的抗血小板策略有重大的流行病学意义。综上所述,东亚高出血风险患者群体的 PCI 后抗血小板治疗策略尚缺乏足够的循证医学证据,需更多的关注与研究。

## 2 高出血风险患者的抗血小板治疗策略

高出血风险患者 PCI 后往往需使用不同于低出血风险患者的抗血小板治疗策略。常用的治疗策略包括更换抗血小板药、缩短 DAPT 疗程、使用抑制效果较弱的 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的降阶 DAPT、使用单药抗血小板治疗(single antiplatelet therapy, SAPT)等。

### 2.1 抗血小板药的选择

阿司匹林是一种血小板环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-1 的不可逆抑制剂,通过抑制 COX-1 阻止血栓素 A<sub>2</sub> 的合成和释放,进而抑制血小板聚集,是抗血小板治疗的基础药物。吲哚布芬是 COX-1 的可逆性抑制剂,与阿司匹林相比,吲哚布芬对前列腺素抑制率低、胃肠道反应较小、出血风险较低,目前临床上多用于出血风险高、阿司匹林不耐受等情况的患者<sup>[5]</sup>。

腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)是血小板活化与聚集过程中的重要激动剂。P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂能阻断 ADP 与血小板表面受体结合,有效地减弱 ADP 的级联反应,降低血小板的聚集效应。目前国内

常用的 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂有氯吡格雷和替格瑞洛,国外常用的药物还包括普拉格雷。

氯吡格雷是临床常用的 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂,经肝脏细胞色素 P450 酶代谢活化后,与 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体不可逆结合,抑制血小板的激活和聚集。传统的 DAPT 多使用阿司匹林和氯吡格雷联合,但氯吡格雷抗血小板的疗效存在较大的个体差异,与细胞色素 P450 酶基因(CYP2C19)的多态性有关。该基因的部分形式可导致个体对氯吡格雷反应性低,即氯吡格雷抵抗,这种现象在东亚人群中尤其高发。有研究<sup>[4]</sup>表明,约 60% 的东亚人具有 CYP2C19 功能丧失等位基因,有 30% 的高加索人具有这些等位基因。

替格瑞洛是一种 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体可逆性抑制剂,对 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体的抑制效果较氯吡格雷更快、更显著、持续时间更长<sup>[6]</sup>。替格瑞洛是目前国内除氯吡格雷外唯一常用的 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂。关于替格瑞洛和氯吡格雷的疗效和安全性对比有较多的临床研究证据。PLATO 研究<sup>[7]</sup>表明,在接受 DAPT 的全人群中,与氯吡格雷相比,替格瑞洛治疗 ACS 患者可显著降低因血管性原因、心肌梗死或卒中的死亡率,并且不显著增加大出血发生率。这表明在真实世界的高危患者中,替格瑞洛具有潜在的净临床益处。欧洲一项针对接受 DAPT 全人群的多中心头对头研究<sup>[8]</sup>佐证了上述结果。然而,CHANGE DAPT 针对高出血风险患者的亚组分析<sup>[9]</sup>显示,在连续使用基于氯吡格雷和替格瑞洛的 DAPT 的高出血风险患者中,替格瑞洛治疗期间的大出血发生率显著较高(5.0% vs 1.7%;调整后  $HR=3.70, P=0.03$ ),而缺血性事件发生率无显著差异(6.6% vs 8.0%;调整后  $HR=1.23, P=0.54$ )。使用替格瑞洛的大出血风险只限于高出血风险患者,非高出血风险患者中两种药物的出血和缺血性结局无显著差异。START-ANTIPLATELET 研究<sup>[10]</sup>的亚组分析显示,在真实世界的高出血风险 ACS 患者中,以氯吡格雷为基础的 DAPT 通常优于以替格瑞洛为基础者。但校正潜在混杂因素后,替格瑞洛和氯吡格雷在出血或缺血事件方面未观察到差异。

普拉格雷是一种噻吩吡啶前药,与氯吡格雷相比,对血小板的抑制作用更显著,起效更快,导致心肌梗死和支架内血栓形成的风险较低,但与更高的大出血风险相关<sup>[11]</sup>。ISAR-REACT 5 试验<sup>[12]</sup>中直接比较了替格瑞洛和普拉格雷,参加试验的 4 018 例 ACS 患者中,普拉格雷组的死亡、心肌梗死或卒中发生率显著低于替格瑞洛组,大出血发生率两组之间无显著差异。这些发现与其他研究获得的真实世界数据一致。

综上所述,替格瑞洛和普拉格雷抗血小板的效果强于氯吡格雷,有助于降低缺血事件发生的风险。对于普通人群,使用替格瑞洛和普拉格雷替代氯吡格雷不会增加出血风险,带来临床获益;但对于高出血风险患者,这两种药物可能导致更高的大出血发生率,降低了抗血小板治疗的安全性,应慎重选用。

## 2.2 DAPT 疗程调整与单药治疗

对于 ACS 接受 PCI 植入支架的患者,目前国内指南推荐的常规术后抗血小板治疗策略为阿司匹林合并替格瑞洛或氯吡格雷治疗 12 个月,对于高出血风险人群推荐调整为阿司匹林合并氯吡格雷或替格瑞洛至少 3 个月,之后使用单药治疗 12~24 个月。众多临床研究显示,长期的 DAPT(12 个月及以上)增加了出血事件发生风险,不是高出血风险患者的最优抗血小板治疗方案,但具体的推荐 DAPT 时长仍有争议。I LOVE IT 2 研究的亚组分析<sup>[13]</sup>显示,6 个月和 12 个月的 DAPT 在出血和缺血事件的发生率上均无显著差异。目前,多数研究聚焦于短期 DAPT(3 个月)后转为单药治疗。TICO 研究<sup>[14]</sup>表明,3 个月阿司匹林+替格瑞洛 DAPT 后替格瑞洛单药治疗与 12 个月相同 DAPT 相比,出血事件及主要不良心脑血管事件发生率较低,缺血事件的风险不增加。TWILIGHT-HBR 研究<sup>[15]</sup>得出了相似的结论。PRECISE-DAPT 研究<sup>[16]</sup>认为 3~6 个月 DAPT 后阿司匹林单药治疗的出血风险低于长期 DAPT(12~24 个月),且抗缺血效果不劣于长期 DAPT。总之,临床证据表明 3 个月的 DAPT 序贯阿司匹林或 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的单药治疗对于高出血风险患者兼具安全和有效的优势。

许多临床研究也为超短期 DAPT(1 个月)提供了支持性证据。MASTER DAPT 研究<sup>[17]</sup>表明,对于高出血风险患者,1 个月 DAPT 后 11 个月 SAPT 的出血及缺血风险均低于至少 6 个月的 DAPT 后 SAPT。Onyx ONE US 研究<sup>[18]</sup>也得到了相似的结论。XIENCE 28 及 XIENCE 90 研究<sup>[19]</sup>显示,DAPT 1 个月或 3 个月继以阿司匹林单药治疗患者缺血性结局风险不高于接受 12 个月的标准 DAPT 缺血事件的历史队列患者,并且支架内血栓形成的发生率及大出血风险均降低。其亚组分析<sup>[20]</sup>显示与 3 个月的 DAPT 相比,1 个月的 DAPT 继以阿司匹林单药治疗组缺血事件发生率相似,而根据 2011 年出血学术研究会(Bleeding Academic Research Consortium, BARC)制定的出血分型标准,BARC 2~5 型和 BARC 3~5 型出血均减少。MASTER DAPT 研究的亚组分析<sup>[21]</sup>也显示,1 个月 DAPT 对出血和缺血事

件的预防作用均优于 3 个月 DAPT。综上,1 个月的超短期 DAPT 的安全性和有效性均有临床证据支持,具有潜在的临床价值。

## 3 其他降低出血风险的方式

### 3.1 手术入路

尽管股动脉入路是 PCI 的经典路径,但由于股动脉位置较深,血流速度较快,尤其对于高出血风险患者,发生股动脉出血并发症的风险相对较高<sup>[22]</sup>。随着技术的进步,桡动脉入路已成为目前的首要推荐<sup>[23-24]</sup>。对于 ST 段抬高型心肌梗死患者,桡动脉入路已作为 I 类推荐用于直接 PCI<sup>[25]</sup>。与股动脉入路相比,桡动脉入路在减少患者血管并发症及主要不良心血管事件发生的同时,可减少患者大出血的发生。一项荟萃分析<sup>[26]</sup>纳入 29 352 例接受了冠状动脉造影和/或 PCI 的患者。其中 14 819 例患者接受桡动脉入路,14 533 例接受股动脉入路。结果发现与股动脉入路相比,桡动脉入路显著降低患者全因死亡率( $RR = 0.74, 95\% CI 0.61 \sim 0.88, P = 0.001$ )、大出血发生率( $RR = 0.53, 95\% CI 0.43 \sim 0.65, P < 0.000 01$ )、主要不良心血管事件发生率( $RR = 0.82, 95\% CI 0.74 \sim 0.91, P = 0.000 2$ )和血管并发症发生率( $RR = 0.37, 95\% CI 0.29 \sim 0.48, P < 0.000 01$ )。2016 年发表的一项荟萃分析<sup>[27]</sup>与此类似,同样证明与股动脉入路相比,桡动脉入路可降低死亡率和主要不良心血管事件发生率并提高安全性,减少大出血和血管并发症的发生。此外,2015 年发表在 *Lancet* 杂志上的一项随机试验<sup>[28]</sup>纳入 8 404 例 ACS 患者,并将患者随机分配至桡动脉( $n = 4 197$ )或股动脉( $n = 4 207$ )入路进行冠状动脉造影和 PCI。该研究发现与股动脉入路相比,桡动脉入路可通过减少大出血和降低全因死亡率来减少净临床不良事件的发生。尽管如此,由于桡动脉相对于股动脉,血管更细小且更易痉挛,手术难度增大,导致手术时间延长,进而导致辐射暴露水平升高<sup>[29]</sup>。因此,在进行桡动脉入路手术时,应尽可能加快手术速度,完善预防措施,使辐射暴露水平最低化。

### 3.2 质子泵抑制剂的应用

PCI 后患者长期 DAPT 过程中最常见的非穿刺部位出血为消化道出血<sup>[30]</sup>。主要原因如下:阿司匹林一方面直接破坏胃黏膜的疏水保护屏障;另一方面通过抑制胃黏膜 COX-1 和 COX-2,削弱前列腺素 E<sub>2</sub> 带来的黏膜保护作用;通过这两个方面,造成消化道黏膜损伤,并可能引起消化道出血<sup>[31]</sup>。氯吡格雷通过非竞争性抑制 ADP 受体,导致新生血管形成减少,使消化道黏膜受损后的修复减慢,增加出血风险<sup>[31]</sup>。质子泵

抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 通过阻断胃壁细胞上的  $H^+ - K^+ - ATP$  酶抑制胃酸分泌, 从而起到治疗溃疡、抑制出血的作用<sup>[31]</sup>。2020 年 ESC 非持续性 ST 段抬高型 ACS 管理指南<sup>[32]</sup> 推荐, 具有消化道出血高风险的非持续性 ST 段抬高型 ACS 患者在长期 DAPT 期间应联合使用 PPI。但由于 PPI 的代谢主要由 CYP2C19 介导, 可能导致氯吡格雷疗效降低<sup>[33]</sup>。故临床应用时, 应优先使用受 CYP2C19 影响小的 PPI, 如泮托拉唑和雷贝拉唑等<sup>[24]</sup>。

总之, 多数临床研究结果支持高出血风险的 ACS 患者应接受规范的抗血小板治疗, 可通过选择作用较弱的  $P_2Y_{12}$  受体拮抗剂, 适当缩短 DAPT 的疗程、选择 SAPT 以保证其安全性和有效性。此外, 合理选择桡动脉入路的介入操作、使用 PPI 等方式也有助于降低高出血风险患者的出血风险。随着更多纳入高出血风险患者的临床研究及专注于高出血风险人群亚组分析的开展, 高出血风险 ACS 患者的 DAPT 及其他降低出血风险的治疗方式将会获得更加充分的循证医学证据。

#### 参 考 文 献

- [1] Lee YJ, Suh Y, Kim JS, et al. Ticagrelor monotherapy after 3-month dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome by high bleeding risk: the subanalysis from the TICO trial[J]. *Korean Circ J*, 2022, 52(4): 324-337.
- [2] Kang J, Kim HS. The evolving concept of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: focus on unique feature of East Asian and "Asian paradox"[J]. *Korean Circ J*, 2018, 48(7): 537-551.
- [3] Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis[J]. *Obes Rev*, 2009, 10(5): 554-563.
- [4] Jeong YH. "East Asian paradox": challenge for the current antiplatelet strategy of "one-guideline-fits-all races" in acute coronary syndrome[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16(5): 485.
- [5] Yang M, Ye Z, Mei L, et al. Pharmacodynamic effects of indobufen compared with aspirin in patients with coronary atherosclerosis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(12): 1815-1823.
- [6] Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral  $P_2Y_{12}$  receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1852-1856.
- [7] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
- [8] de Luca L, Zeymer U, Claeys MJ, et al. Comparison of  $P2Y_{12}$  receptor inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction in clinical practice: a propensity score analysis of five contemporary European registries[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(2): 94-103.
- [9] Zocca P, Kok MM, van der Heijden LC, et al. High bleeding risk patients with acute coronary syndromes treated with contemporary drug-eluting stents and Clopidogrel or Ticagrelor: insights from CHANGE DAPT[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 268: 11-17.
- [10] Gragnano F, Moscarella E, Calabrò P, et al. Clopidogrel versus ticagrelor in high-bleeding risk patients presenting with acute coronary syndromes: insights from the multicenter START-ANTIPLATELET registry[J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(2): 379-387.
- [11] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015.
- [12] Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1524-1534.
- [13] Zhang J, Qiu M, Na K, et al. Impact of 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy on clinical prognosis in patients with high bleeding risk: insights from the 4-year results of the I LOVE IT 2 study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(suppl 2): 1025-1031.
- [14] 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.
- [15] Escaned J, Cao D, Baber U, et al. Ticagrelor monotherapy in patients at high bleeding risk undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-HBR[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(45): 4624-4634.
- [16] Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials[J]. *Lancet*, 2017, 389(10073): 1025-1034.
- [17] Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(18): 1643-1655.
- [18] Kandzari DE, Kirtane AJ, Windecker S, et al. One-month dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention with zotarolimus-eluting stents in high-bleeding-risk patients[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020, 13(11): e009565.
- [19] Mehran R, Cao D, Angiolillo DJ, et al. 3- or 1-Month DAPT in patients at high bleeding risk undergoing everolimus-eluting stent implantation[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(17): 1870-1883.
- [20] Valgimigli M, Cao D, Angiolillo DJ, et al. Duration of dual antiplatelet therapy for patients at high bleeding risk undergoing PCI[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(21): 2060-2072.
- [21] Valgimigli M, Smits PC, Frigoli E, et al. Duration of antiplatelet therapy after complex percutaneous coronary intervention in patients at high bleeding risk: a MASTER DAPT trial sub-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(33): 3100-3114.
- [22] Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, et al. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, 1(2): 202-209.
- [23] 韩雅玲. 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.
- [24] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 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, 等. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2021, 49(5): 432-454.
- [25] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766-783.
- [26] Bajraktari G, Rexhaj Z, Elezi S, et al. Radial access for coronary angiography carries fewer complications compared with femoral access: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(10): 2163.
- [27] Ferrante G, Rao SV, Jüni P, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(14): 1419-1434.

