

## 阿司匹林与氯吡格雷预防或治疗缺血性脑卒中致出血并发症的系统评价

许风雷<sup>1</sup>, 殷振江<sup>1</sup>, 王国团<sup>2</sup>, 张卫东<sup>2</sup>, 刘关键<sup>3</sup>

(克拉玛依市中心医院 1.神经内科, 2.药剂科, 新疆克拉玛依市 834000;

3.四川大学华西医院循证医学中心, 四川省成都市 610041)

[关键词] 缺血性脑卒中; 出血并发症; 阿司匹林; 氯吡格雷; Meta 分析

[摘要] **目的** 对阿司匹林与氯吡格雷预防或治疗缺血性脑卒中(IS)导致出血并发症风险进行评价。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP 和 Wang Fang Data 等数据库。检索自建库截止至 2016 年 9 月。搜集阿司匹林与氯吡格雷预防或治疗 IS 且产生出血并发症的随机对照试验(RCT)。由 2 位研究人员独立进行文献筛选、数据提取和质量评价后,采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 13 个 RCT, 包括 5204 例患者。Meta 分析结果显示:(1)预防 IS 时,阿司匹林相比氯吡格雷不增加皮肤黏膜、牙龈出血风险,但增加消化道出血风险;阿司匹林和氯吡格雷联用相比阿司匹林单用增加胃肠道反应。(2)治疗 IS 时,阿司匹林相比氯吡格雷不增加皮肤黏膜、牙龈、消化道出血风险,不增加胃肠道反应;阿司匹林和氯吡格雷联用相比阿司匹林单用亦不增加皮肤黏膜、牙龈、消化道、颅脑出血风险,不增加胃肠道反应。**结论** 预防 IS 时,阿司匹林相比氯吡格雷会增加消化道出血风险,阿司匹林和氯吡格雷联用相比阿司匹林单用会增加胃肠道反应。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

## Bleeding complications caused by preventing or treating of aspirin and clopidogrel for ischemic stroke: a systematic review

XU Feng-Lei<sup>1</sup>, YIN Zhen-Jiang<sup>1</sup>, WANG Guo-Tuan<sup>2</sup>, ZHANG Wei-Dong<sup>2</sup>, LIU Guan-Jian<sup>3</sup>

(1. Department of Neurology, 2. Department of Pharmacy, Karamay Central Hospital, Karamay, Xinjiang 834000, China; 3. Evidence-based Medicine Center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[KEY WORDS] Ischemic stroke; Bleeding complication; Aspirin; Clopidogrel; Meta analysis

[ABSTRACT] **Aim** To assess the bleeding complications caused by preventing or treating of aspirin and clopidogrel for ischemic stroke (IS). **Methods** The databases including PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and Wang Fang Data were retrieved by using computer, and retrieval was from the database building until September 2016. The randomized controlled trials (RCT) were collected on aspirin and clopidogrel to prevent or treat IS and causing bleeding complications. The Meta analysis was carried out by RevMan 5.2 software after 2 researchers independently conducted literature screening, data extraction and quality evaluation. **Results** A total of 13 RCTs, including 5204 patients, were enrolled. Meta analysis showed: (1) In the prevention of IS, compared with clopidogrel, aspirin did not increase the risks of mucocutaneous and gingival bleeding, but increased the risk of gastrointestinal bleeding; Compared with aspirin alone, aspirin and clopidogrel combination increased gastrointestinal response. (2) In the treatment of IS, compared with clopidogrel, aspirin did not increase the risks of mucocutaneous, gingival bleeding and gastrointestinal bleeding, without increasing gastrointestinal response; Compared with aspirin alone, the combination of aspirin and clopidogrel did not increase the risks of skin, mucous membranes, gums, digestive tract and brain hemorrhage, and did not increase the gastrointestinal response. **Conclusion** In the prevention of IS, aspirin can increase the risk of gastrointestinal bleeding when compared with clopidogrel, and the combination of aspirin and clopidogrel can increase gastrointestinal response when compared with aspirin alone.

[收稿日期] 2016-11-22

[修回日期] 2016-12-21

[基金项目] 克拉玛依市科委立项项目(JK2014-18)

[作者简介] 许风雷, 硕士, 副主任医师, 副教授, 研究方向为脑血管疾病及运动障碍, E-mail 为 xuf2004@hotmail.com。通讯作者刘关键, 硕士, 副教授, 研究方向为临床流行病与循证医学统计方法, E-mail 为 ceuliu@hotmail.com。

2010 年全球疾病负担研究结果显示,脑卒中已成为居民死亡的主要原因<sup>[1]</sup>,据世界卫生组织统计,其致死率居全球第 2 位,我国第 1 位<sup>[2-4]</sup>。伴随着人们生活节奏的加快,我国每年新发卒中病例约有 200 万人,约有 150 万人死于脑血管病<sup>[5]</sup>。在中国,缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)即脑梗死占所有脑卒中约 80%<sup>[6]</sup>,其致残率、致死率较高<sup>[7]</sup>,给患者本身带来严重的生理和心理危害,给患者家庭及社会造成沉重负担。因此,加强 IS 的预防和治疗显得尤为重要。

目前阿司匹林(aspirin)为 IS 患者预防和治疗中最常用药物<sup>[8]</sup>。然而,该药物为非甾体类抗炎药,在应用过程中会增加患者出血风险。近年来,氯吡格雷(clopidogrel)在 IS 预防和治疗中也得到广泛应用。虽已有研究证明了这 2 种药物预防或治疗 IS 的疗效,但是临床上对于 2 种药物应用过程中所导致的出血性风险尚缺乏足够证据。因此,本文拟采用 Meta 分析方法,对已经发表的阿司匹林与氯吡格雷预防或治疗 IS 并导致出血并发症的研究进行分析,以期对这 2 种药物在临床上应用的安全性提供更可靠的依据和参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 纳入与排除标准

研究类型纳入随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种限制为中文和英文。研究对象为经临床明确诊断的 IS 患者,年龄、性别不限。IS 诊断标准均符合 2014 年中国急性 IS 诊治指南<sup>[9]</sup>,并经 CT 和/或 MRI 排除脑出血患者。

干预措施:(1)试验组患者口服氯吡格雷,对照组口服阿司匹林(两组其他治疗一致);(2)试验组患者口服氯吡格雷和阿司匹林,对照组口服阿司匹林(两组其他治疗一致)。其他治疗定义为除氯吡格雷、阿司匹林以外的其他药物和非药物治疗,试验组和对照组其他治疗应该一致。氯吡格雷、阿司匹林治疗开始的时间、疗程和剂量不限。

主要结局指标:药物在治疗过程中导致的出血并发症,包括颅内出血、消化道出血和皮肤黏膜、牙龈出血。次要结局指标:其他安全性指标,如胃肠道反应。

排除标准:(1)专家述评、书信及会议摘要;(2)重复发表,英文研究的中文翻译;(3)没有出血并发症的研究;(4)试验组或对照组病例少于 50 例,因其不太可能监测到出血等不良反应。

### 1.2 文献检索、筛选及资料提取

以“ischemic stroke”“aspirin”“clopidogrel”为检索词,计算机检索 The Cochrane Library(2016 年第 9 期)、PubMed、EMBase,包括主题词检索和自由词检索;以“IS”“阿司匹林”“氯吡格雷”为检索词,检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普网(VIP)和万方数据库(Wang Fang Data),检索时限截止至 2016 年 9 月。同时手工检索纳入文献的参考文献。

采用文献管理软件(EndNote)合并检索结果并剔除重复的文献,剩余文献获取全文后进一步判读。由 2 位研究人员按照纳入与排除标准独立进行文献筛选和资料提取,然后交叉核对结果,如果存在分歧,通过协商或请求第 3 名研究人员辅助解决。若数据缺失则通过与原文作者联系获取更详细信息。

文献数据提取内容包括:研究的基本信息、IS 患者基线信息、研究方法学质量信息、干预措施信息、例数(试验组/对照组)、出血并发症等。

### 1.3 纳入研究偏倚风险评估

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 对纳入的 RCT 的偏倚风险进行评估,内容包括以下 7 个方面:随机序列产生是否正确、是否做到分配隐藏、是否实施盲法、致盲结果评估、是否存在不完整资料、是否存在选择性报道以及是否存在其他偏倚风险。

### 1.4 数据分析

采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。通过  $\chi^2$  检验评估纳入研究的统计异质性,显著性水平设置为  $\alpha=0.10$ ,同时通过  $I^2$  对异质性进行定量分析,如  $P<0.1$ ,  $I^2 \geq 50\%$ ,则各研究结果之间存在明显异质性,采用随机效应模型分析;反之采用固定效应模型分析。对结果测定的度量衡单位相同的数值变量采用均数差(mean difference, MD),分类变量采用相对危险度优势比(odds ratio, OR)表示效应量,区间估计采用 95%可信区间(95%CI)。明显的临床异质性通过亚组分析或敏感性分析进行处理,或只行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索和筛选结果

通过数据库检索获得相关文献 1374 篇,其中 PubMed 221 篇,EMBase 326 篇,Cochrane Library 59 篇,CBM 233 篇,CNKI 232 篇,VIP 160 篇,万方数据

库 143 篇;通过其他资源补充获得相关文献 2 篇。初检剔除重复文献后获得文献 1148 篇,阅读文题和摘要后剩 1113 篇,阅读全文后复筛剩 35 篇。根据纳入和排除标准,最终纳入符合标准的定性定量分析文献 13 篇。

2.2 纳入研究基本特征

纳入的 13 个<sup>[8,10-21]</sup>研究中,7 个研究<sup>[10,12-13,18-21]</sup>

是阿司匹林与氯吡格雷对 IS 进行治疗,6 个研究<sup>[8,11,14-17]</sup>是阿司匹林与氯吡格雷对 IS 进行预防;6 个研究<sup>[10,12,15,18,20-21]</sup>为阿司匹林与氯吡格雷联合应用,7 个研究<sup>[8,11,13-14,16-17,19]</sup>为阿司匹林与氯吡格雷单用。给药方式均为口服。纳入研究的基本特征见表 1。纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

表 1. 纳入研究基本信息

Table 1. Basic information of included studies

纳入研究	例数(T/C)	男(%)	年龄(岁)	脑梗死类型	干预措施		出血并发症
					T	C	
李钰 2009 <sup>[10]</sup>	57/57	60.5	49~78	进展性 IS	氯吡格雷(75 mg) + 阿司匹林(150 mg)	阿司匹林(150 mg)	③
肖卫民 2009 <sup>[11]</sup>	112/112	58.0	50~80	非心源性 IS	氯吡格雷(75 mg)	阿司匹林(100 mg)	①
张善朋 2009 <sup>[12]</sup>	60/60	64.2	NA	急性 IS	氯吡格雷(75 mg) + 阿司匹林(100 mg)	阿司匹林(100 mg)	①
史宝柱 2010 <sup>[13]</sup>	60/60	65.0	55~80	急性 IS	氯吡格雷(50 mg)	阿司匹林(100 mg)	①
毕伟 2011 <sup>[14]</sup>	55/55	49.1	NA	非心源性 IS	氯吡格雷(50 mg)	阿司匹林(75 mg)	②
Benavente OR 2012 <sup>[15]</sup>	1517/1503	63.0	63±11	腔隙性 IS	氯吡格雷(75 mg) + 阿司匹林(325 mg)	阿司匹林(325 mg) + 安慰剂	③
李彩林 2012 <sup>[8]</sup>	68/68	50.7	41~75	IS	氯吡格雷(75 mg)	阿司匹林(100 mg)	②
张雁 2012 <sup>[16]</sup>	110/110	NA	NA	IS	氯吡格雷(75 mg)	阿司匹林(100 mg)	①
郝冬琳 2013 <sup>[17]</sup>	50/50	59.0	36~92	急性 IS	氯吡格雷(75 mg)	阿司匹林(100 mg)	②
Yi X 2014 <sup>[18]</sup>	284/286	54.9	69.4±10.3	急性 IS	氯吡格雷(75 mg) + 阿司匹林(200 mg)	阿司匹林(200 mg)	③
傅辛存 2014 <sup>[19]</sup>	60/60	54.2	44~77	IS	氯吡格雷(50 mg)	阿司匹林(100 mg)	①
黄剑 2015 <sup>[20]</sup>	60/60	NA	NA	进展性 IS	氯吡格雷(75 mg) + 阿司匹林(200 mg)	阿司匹林(200 mg)	①
李锐玲 2015 <sup>[21]</sup>	115/115	50.9	52~79	IS	氯吡格雷(75 mg) + 阿司匹林(100 mg)	阿司匹林(100 mg)	①

T 为试验组,C 为对照组,NA 为无法获取。①为皮肤黏膜、牙龈出血;②为消化道出血;③为颅脑出血。

表 2. 纳入研究的偏倚风险评价结果

Table 2. Bias risk assessment results of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		结果数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
			患者与研究者	结局测量者			
李钰 2009 <sup>[10]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
肖卫民 2009 <sup>[11]</sup>	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	失访	无	不清楚
张善朋 2009 <sup>[12]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
史宝柱 2010 <sup>[13]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
毕伟 2011 <sup>[14]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	失访	无	不清楚
Benavente OR 2012 <sup>[15]</sup>	计算机随机	描述	双盲	双盲	完整	无	不清楚
李彩林 2012 <sup>[8]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
张雁 2012 <sup>[16]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	失访	无	不清楚
郝冬琳 2013 <sup>[17]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	失访	无	不清楚
Yi X 2014 <sup>[18]</sup>	计算机随机	描述	双盲	双盲	完整	无	不清楚
傅辛存 2014 <sup>[19]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
黄剑 2015 <sup>[20]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
李锐玲 2015 <sup>[21]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 出血并发症 (1)皮肤黏膜、牙龈出血:氯吡格雷、阿司匹林预防 IS 复发共纳入 2 个研究<sup>[11,16]</sup>,固定效应模型 Meta 分析结果显示,氯吡格雷组与阿司匹林组差异无统计学意义(OR 0.42, 95%CI 0.11~1.65,  $P=0.21$ ;图 1)。氯吡格雷联合阿司匹林、阿司匹林治疗 IS 共纳入 3 个研究<sup>[12,20-21]</sup>,

Meta 分析结果显示,氯吡格雷和阿司匹林联用组与阿司匹林组差异无统计学意义(OR 1.28, 95%CI 0.48~3.39,  $P=0.62$ ;图 2)。氯吡格雷、阿司匹林治疗 IS 共纳入 2 个研究<sup>[13,19]</sup>,Meta 分析结果显示,氯吡格雷组与阿司匹林组差异无统计学意义(OR 0.62, 95%CI 0.16~2.46,  $P=0.50$ ;图 2)。

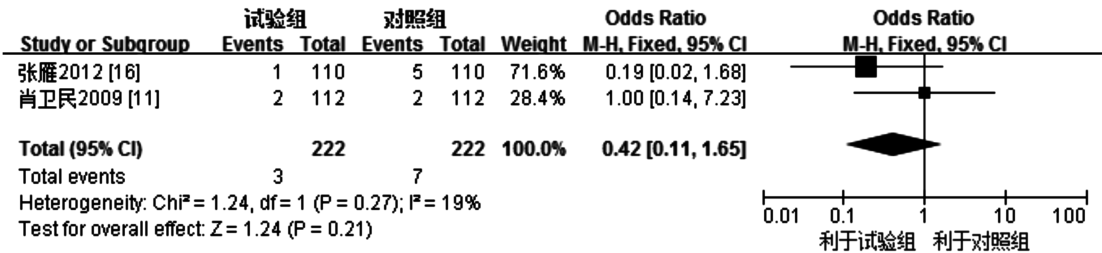


图 1. 两组预防 IS 致皮肤黏膜、牙龈出血的 Meta 分析

Figure 1. Meta analysis of mucocutaneous and gingival bleeding induced by IS prevention in the two groups

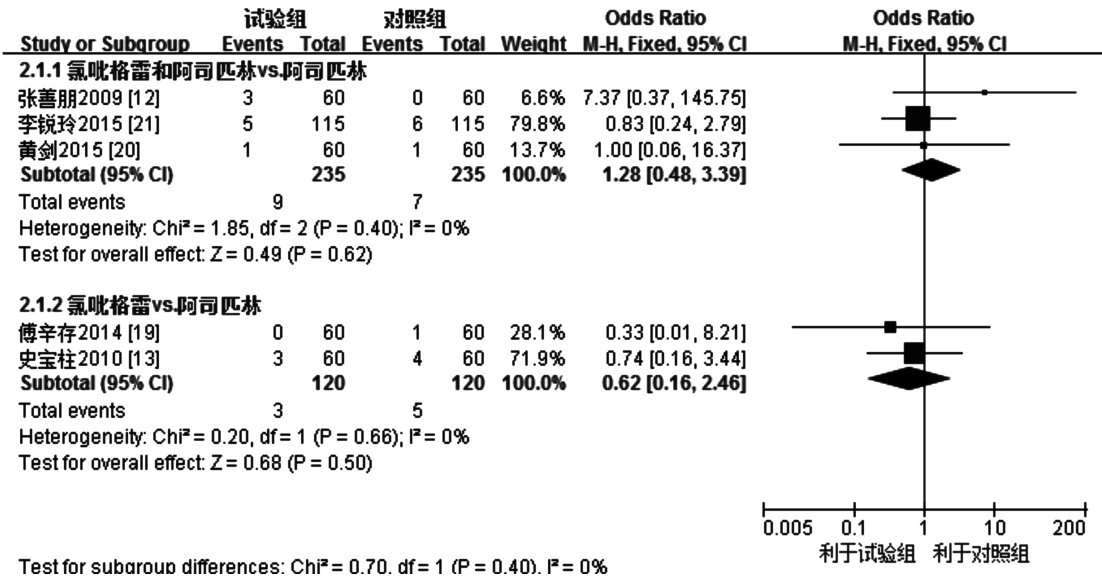


图 2. 两组治疗 IS 致皮肤黏膜、牙龈出血的 Meta 分析

Figure 2. Meta analysis of mucocutaneous and gingival bleeding induced by IS treatment in the two groups

(2)消化道出血:氯吡格雷、阿司匹林预防 IS 复发共纳入 5 个研究<sup>[8,11,14,16-17]</sup>,固定效应模型 Meta 分析结果显示,氯吡格雷组与阿司匹林组差异有统计学意义(OR 0.24, 95%CI 0.10~0.59,  $P=0.002$ ;图 3),应用氯吡格雷发生消化道出血风险要低于阿司匹林。氯吡格雷联合阿司匹林、阿司匹林治疗 IS 共纳入 3 个研究<sup>[15,18,20]</sup>,1 个研究<sup>[15]</sup>显示试验组消化道出血风险高于对照组;2 个研究<sup>[18,20]</sup> Meta 分析结果显示,阿司匹林和氯吡格雷联用组与阿司匹林组差异无统计学意义(OR 1.88, 95%CI 0.51~6.97,  $P=$

0.34;图 4)。氯吡格雷、阿司匹林治疗 IS 共纳入 2 个研究<sup>[13,19]</sup>,Meta 分析结果显示,氯吡格雷组与阿司匹林组差异无统计学意义(OR 0.49, 95%CI 0.09~2.74,  $P=0.42$ ;图 4)。

(3)颅内出血:氯吡格雷联合阿司匹林、阿司匹林预防 IS 复发仅 1 个研究<sup>[15]</sup>,结果显示两药联用相比单用阿司匹林在预防过程中不增加颅内出血风险。氯吡格雷联合阿司匹林、阿司匹林治疗 IS 共纳入 2 个研究<sup>[10,18]</sup>,固定效应模型 Meta 分析结果显示,阿司匹林和氯吡格雷联用组与阿司匹林组差异



无统计学意义 (OR 2.36, 95% CI 0.35 ~ 16.15,  $P = 0.38$ ; 图 5)。

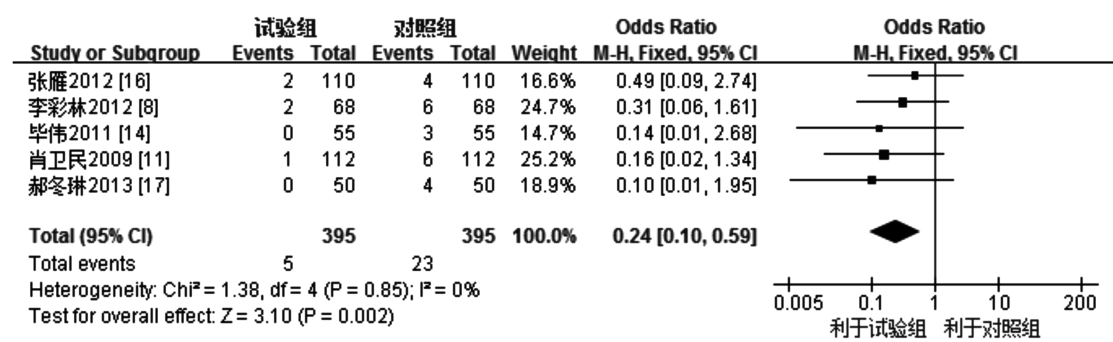


图 3. 两组预防 IS 致消化道出血的 Meta 分析

Figure 3. Meta analysis of gastrointestinal hemorrhage induced by IS prevention in the two groups

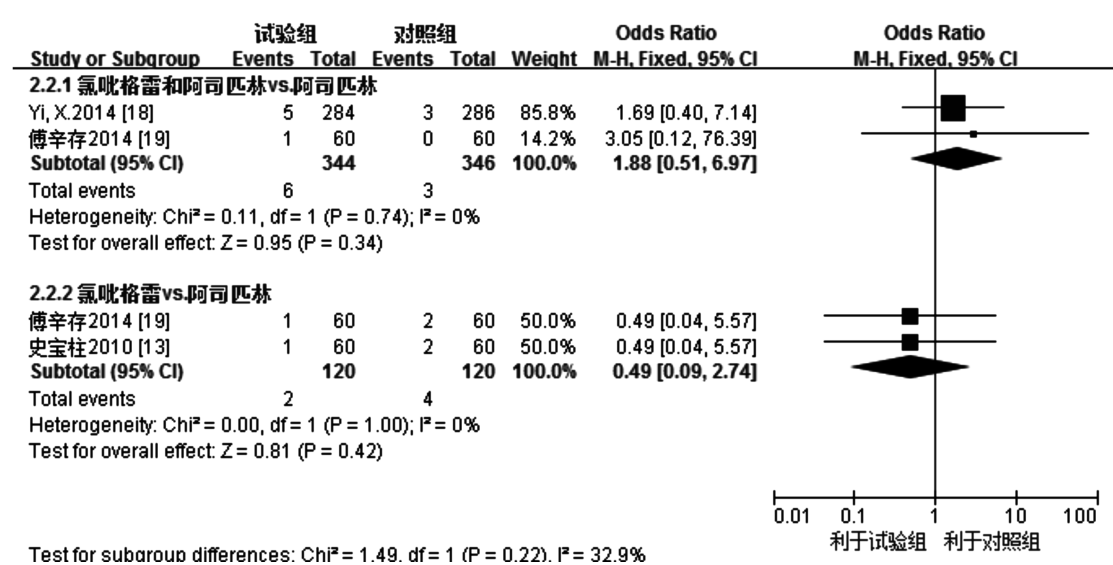


图 4. 两组治疗 IS 致消化道出血的 Meta 分析

Figure 4. Meta analysis of gastrointestinal hemorrhage induced by IS treatment in the two groups

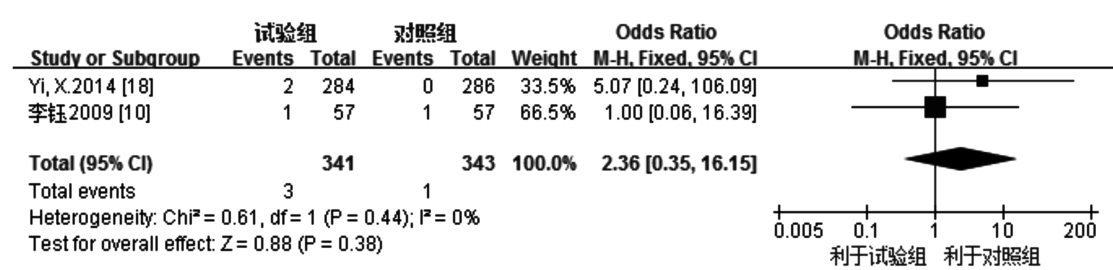


图 5. 两组治疗 IS 致颅内出血的 Meta 分析

Figure 5. Meta analysis of cerebral hemorrhage induced by IS treatment in the two groups

2.3.2 胃肠道反应 氯吡格雷联合阿司匹林、阿司匹林预防 IS 复发共纳入 5 个研究<sup>[8,11,14,16-17]</sup>, 固定效应模型 Meta 分析结果显示,阿司匹林和氯吡格雷联合组与阿司匹林组差异有统计学意义 (OR 0.27, 95% CI 0.16 ~ 0.46,  $P < 0.00001$ ; 图 6)。氯吡格雷联合阿司匹林、阿司匹林治疗 IS 共纳入 2 个研究<sup>[12,20]</sup>, Meta 分析结果显示,阿司匹林和氯吡格雷联合组与阿司匹林组差异无统计学意义 (OR 1.80, 95% CI 0.51 ~ 6.30,  $P = 0.36$ ; 图 7)。氯吡格雷、阿司匹林治疗 IS 共纳入 2 个研究<sup>[13,19]</sup>, Meta 分析结果

显示,氯吡格雷组与阿司匹林组差异无统计学意义 (OR 0.48,95%CI 0.14~1.65, $P=0.25$ ;图 7)。

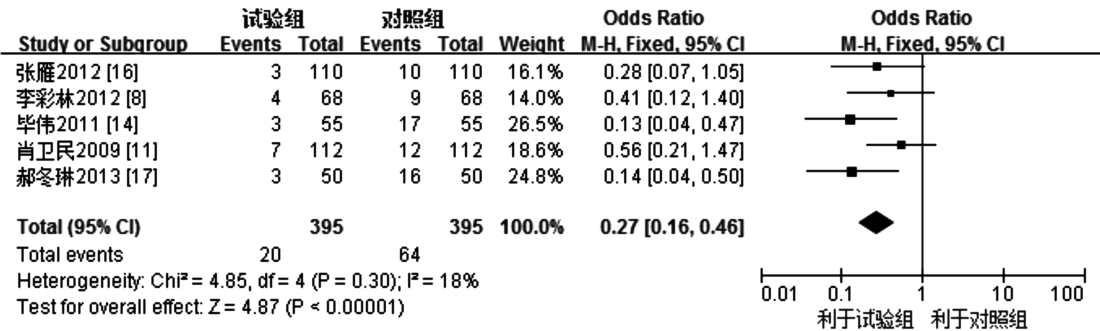


图 6. 两组预防 IS 致胃肠道反应的 Meta 分析  
Figure 6. Meta analysis of gastrointestinal reaction induced by IS prevention in the two groups

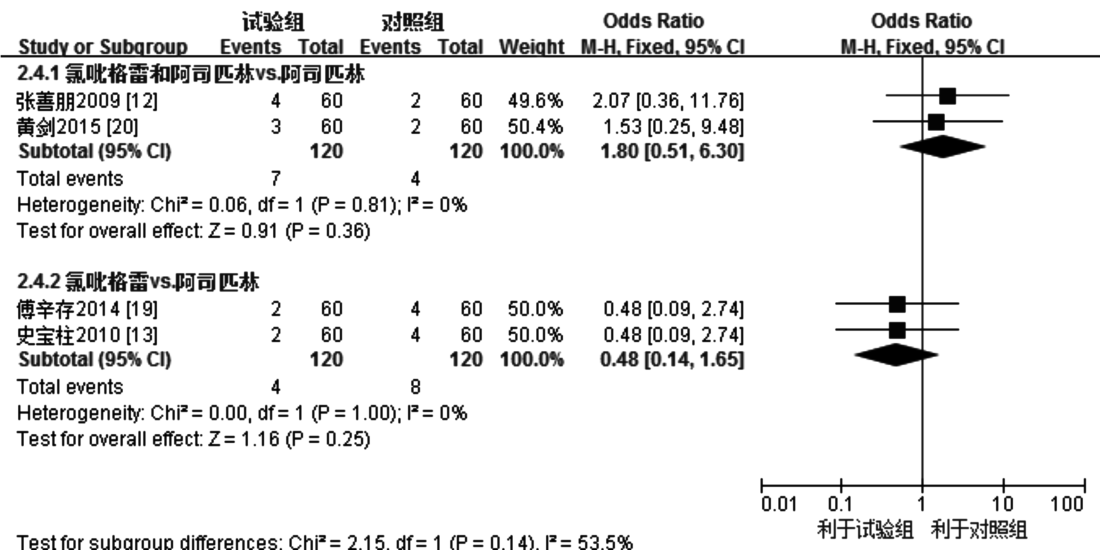


图 7. 两组治疗 IS 致胃肠道反应的 Meta 分析  
Figure 7. Meta analysis of gastrointestinal reaction induced by IS treatment in the two groups

3 讨 论

缺血性脑卒中是一种病因复杂的疾病,其中动脉粥样硬化和血栓形成是其重要的病理生理基础<sup>[22]</sup>。抗血小板聚集是防治 IS 的重要措施之一,其中阿司匹林作为抗血小板的代表药物在临床上得到广泛的应用,但临床上某些患者对阿司匹林不能耐受即出现所谓的“阿司匹林抵抗现象”而疗效欠佳,因此氯吡格雷作为替代药物在临床上逐步开始应用;在一些重要研究中证明<sup>[23-24]</sup>,氯吡格雷减少 IS、心肌梗死等血管死亡风险要优于阿司匹林。目前已经有研究对这 2 种药物治疗 IS<sup>[25]</sup>或预防 IS 复发<sup>[26]</sup>进行系统评价,然而,在 2 种药物联合应用或者单独应用过程导致的出血风险则一直未有相关结论。

基于此,本研究对阿司匹林与氯吡格雷治疗 IS 出现出血事件进行评价分析。我们发现:在出血并发症方面,阿司匹林和氯吡格雷联用或单独使用,无论预防还是治疗 IS 都不会明显增加皮肤黏膜和牙龈出血、颅脑出血,然而阿司匹林相比氯吡格雷用于预防 IS 复发时会增加消化道出血风险;在其他安全性指标方面,阿司匹林用于预防 IS 复发时与氯吡格雷相比会增加胃肠道反应。

本研究的局限性为:(1)检索的语种限定为英文和中文,缺乏灰色文献,可能存在发表偏倚;(2)纳入研究数量较少,部分研究样本量偏少,不排除假阳性结果的可能性;(3)方法学方面,纳入的研究尤其是中文文献,并没有对分配隐藏等的实施进行详细描述,方法学上的局限导致了论证强度降低;(4)缺乏防治疗效、不良反应和成本之间的分析。

总之,预防 IS 时,阿司匹林相比氯吡格雷会增加消化道出血风险,联合使用阿司匹林和氯吡格雷相比单独使用阿司匹林会增加胃肠道反应。但上述结论仍需更多大样本、高质量的研究予以验证。

#### [参考文献]

- [1] Yang GH, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 381 (9882): 1 987-2 015.
- [2] Liu M, Wu B, Wang WZ, et al. Stroke in China: Epidemiology, prevention, and management strategies [J]. Lancet Neurol, 2007, 6(5): 456-464.
- [3] World Health Organization. World health statistics 2008 [J]. World Health Organ, 2014, 7(1): 1-8.
- [4] Bonita R, Mendis S, Truelsen T, et al. The global stroke initiative [J]. Lancet Neurol, 2004, 3(7): 391-393.
- [5] 国家卫生部. 2009 年中国卫生统计提要 [M]. 北京: 卫生部统计信息中心, 2009; 21-23, 45-47.
- [6] Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world [J]. Lancet, 2005, 365 (9478): 2 160-161.
- [7] 王秀菊. 急性脑梗死治疗进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(8): 1 200-207.
- [8] 李彩林, 周文远. 氯吡格雷在伴有消化性溃疡的缺血性脑卒中二级预防中的作用及安全性 [J]. 海峡药学, 2012, 24(10): 194-195.
- [9] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [10] 李钰, 刘淑英, 顾平, 等. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗进展型脑梗死的临床观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(34): 8 406.
- [11] 肖卫民, 王世芳, 林显仙. 氯吡格雷与阿司匹林预防非心源性脑梗死复发的临床比较 [J]. 广东医学, 2009, 30(2): 288-289.
- [12] 张善鹏, 刘永生. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 河北医学, 2009, 15(7): 832-834.
- [13] 史宝柱. 氯吡格雷与阿司匹林治疗急性脑梗死患者疗效比较 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18(9): 1 224-226.
- [14] 毕伟, 孙元林, 曾志芬, 等. 氯吡格雷在非心源性缺血性卒中二级预防中的疗效观察 [J]. 中国卒中杂志, 2011, 6(4): 297-300.
- [15] Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke [J]. N Engl J Med, 2012, 367(9): 817-825.
- [16] 张雁. 氯吡格雷预防缺血性脑血管病复发的疗效观察 [J]. 菏泽医学专科学校学报, 2012, 24(2): 18-19.
- [17] 郝冬琳, 吴波娜, 毛伦林, 等. 强化抗血小板治疗在缺血性脑卒中复发高危患者二级预防中的临床研究 [J]. 中国临床神经科学, 2013, 21(6): 637-641.
- [18] Yi X, Lin J, Wang C, et al. A comparative study of dual versus monoantiplatelet therapy in patients with acute large-artery atherosclerosis stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(7): 1 975-981.
- [19] 傅辛存, 蒙瑞. 氯吡格雷与阿司匹林治疗急性脑梗死患者疗效比较分析 [J]. 大家健康 (学术版), 2014, 8(13): 98-99.
- [20] 黄剑, 肖春蓉, 詹茜. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性进展性脑梗塞的临床疗效观察 [J]. 世界中医药, 2015, 11(10): 211-212.
- [21] 李锐玲. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗脑梗塞的临床分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(22): 5 150-151.
- [22] 陈忠云, 卫景沛, 张洁, 等. 环氧酶-2 基因-765G/C 位点多态性与缺血性脑卒中相关性的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(1): 48-53.
- [23] Logman JF, Heeg BM, Herlitz J, et al. Costs and consequences of clopidogrel versus aspirin for secondary prevention of ischaemic events in (high-risk) atherosclerotic patients in Sweden: a lifetime model based on the CAPRIE trial and high-risk CAPRIE subpopulations [J]. Appl Health Econ Health Policy, 2010, 8(4): 251-265.
- [24] Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies [J]. Arch Intern Med, 2004, 164(19): 2 106-110.
- [25] 杨成, 钱捷, 唐迅, 等. 阿司匹林单独或与氯吡格雷联合用药治疗缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作疗效和不良反应的 Meta 分析 [J]. 中国流行病学杂志, 2016, 36(12): 1 430-435.
- [26] Zhang Q, Wang C, Zheng M, et al. Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: A systematic review and Meta-analysis [J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 39(1): 13-22.

(此文编辑 曾学清)