

# 吲哚布芬与阿司匹林对急性轻型缺血性脑卒中的 临床疗效对比研究\*

贾丽娇<sup>1</sup> 王雨<sup>1</sup> 孙炎<sup>2</sup> 王刚<sup>2</sup> 翟秀珍<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:对比吲哚布芬与阿司匹林治疗急性轻型缺血性脑卒中的临床疗效。方法:选取 2021 年 1 月—2021 年 9 月期间住院治疗的急性轻型缺血性脑卒中患者 60 例,采用随机数字表法分为 2 组:观察组( $n=30$ )与对照组( $n=30$ )。2 组均接受基础治疗,观察组口服吲哚布芬,对照组口服阿司匹林,前 3 周 2 组均联合氯吡格雷口服,3 周后观察血小板聚集功能,90 d 后观察 2 组患者的美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分变化、Barthel 指数(BI)变化及不良反应发生情况。结果:2 组患者的基线特征具有可比性( $P>0.05$ )。2 组患者治疗前花生四烯酸(AA)诱导的血小板最大聚集率(MAR-AA)和二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板最大聚集率(MAR-ADP)具有可比性( $P>0.05$ );治疗 3 周后均降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),2 组治疗后比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前 2 组 NIHSS 评分具有可比性( $P>0.05$ );治疗 3 个月后均降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗后 2 组 NIHSS 评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前 2 组 BI 指数比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,2 组 BI 指数较用药前均升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且 2 组间 BI 指数评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组发生不良反应情况较对照组低(3.33% vs. 23.33%, $P<0.05$ )。结论:2 组药物方案抗血小板聚集效果相当,且均能改善急性轻型缺血性脑卒中患者的神经功能缺损、日常生活能力,但吲哚布芬不良反应发生率更低,安全性更高。吲哚布芬对急性轻型缺血性脑卒中的治疗作用与阿司匹林相当,且不良反应更小。

**[关键词]** 吲哚布芬;阿司匹林;急性轻型缺血性脑卒中;疗效

**DOI:**10.13201/j.issn.1009-5918.2022.05.007

**[中图分类号]** R971 **[文献标志码]** A

## Comparative study on clinical efficacy of indobufen and aspirin in acute mild ischemic stroke

JIA Lijiao<sup>1</sup> WANG Yu<sup>1</sup> SUN Yan<sup>2</sup> WANG Gang<sup>2</sup> ZHAI Xiuzhen<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University)

Corresponding author: ZHAI Xiuzhen, E-mail: zxz1108yx@163.com

**Abstract Objective:** To compare the clinical efficacy of indobufen and aspirin in the treatment of acute mild ischemic stroke. **Methods:** Sixty patients with acute mild ischemic stroke hospitalized in the Department of Neurology of our hospital from January 2021 to September 2021 were selected and divided into 2 groups by random number table method; observation group( $n=30$ ) and control group( $n=30$ ), both groups received basic treatment, the observation group orally indobufen, the control group orally aspirin, the first 3 weeks of both groups combined with clopidogrel, 3 weeks after observation of platelet aggregation function, 90 days after observation of NIH stroke scale(NIHSS), Barthel index(BI) changes, and the occurrence of adverse reactions in 2 groups. **Results:** The baseline characteristics of the two groups were comparable( $P>0.05$ ). Before treatment, MAR-AA and MAR-ADP were comparable between 2 groups( $P>0.05$ ). There was significant difference before and after treatment( $P<0.05$ ), but there was no significant difference between the two groups after treatment( $P>0.05$ ). NIHSS scores were comparable between 2 groups before treatment( $P>0.05$ ). There was significant difference before and after treatment( $P<0.05$ ), while NIHSS score after treatment between the two groups had no statistical significance( $P>0.05$ ). BI index was comparable between 2 groups before treatment( $P>0.05$ ). After 3 months of treatment, BI index scores of patients in both groups increased( $P<0.05$ ). There was no significant difference in BI index between the two groups after treatment( $P>0.05$ ). After treatment, there were fewer ad-

\*基金项目:河北省张家口市重点研发计划(No:2121146D, No:2021042D);河北省医学科学研究课题(No:20210197, No:20220029)

<sup>1</sup>河北北方学院研究生学院(河北张家口, 075000)

<sup>2</sup>河北北方学院附属第一医院神经内科

通信作者:翟秀珍, E-mail: zxz1108yx@163.com

verse reactions in the observation group than the control group (3.33% vs. 23.33%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The anti-platelet aggregation effect of the two groups of drug regimen is similar, and both can improve the neurological deficit and daily living ability of patients with acute mild ischemic stroke, but the incidence of adverse reactions of indocycufen is lower, and the safety is higher. In conclusion, indocycufen has the same therapeutic effect as aspirin in the treatment of acute mild ischemic stroke with fewer side effects.

**Key words** indobufen; aspirin; acute mild ischemic stroke; efficacy

缺血性脑卒中占我国脑卒中的 69.6% ~ 70.8%<sup>[1]</sup>,资料显示住院急性缺血性卒中患者发病后 3 个月的病死率、致死率、致残率分别高达 9.5% 左右,35% 左右<sup>[2]</sup>。有研究显示,中国每年约有 100 多万新发急性轻型缺血性脑卒中患者<sup>[3]</sup>,虽然症状轻且多数可以完全缓解,但其复发风险高。潘岳松<sup>[4]</sup>的一项实验分析认为,在所有卒中复发中,约 2/3 为致残性或致死性卒中。因此加强轻型卒中患者的治疗与管理至关重要。阿司匹林是当前治疗急性缺血性卒中循证医学证据最多且最常用的药物,但长期使用会增加出血风险,严重者可引起脑出血。吲哚布芬兼具抗血小板聚集药物、抗凝作用,已受到多项研究肯定<sup>[5-6]</sup>,目前广泛应用于心血管疾病,但在缺血性脑卒中方面的报道甚少。本文主要侧重于研究吲哚布芬应用于急性轻型缺血性卒中的安全性及有效性,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2021 年 1 月—2021 年 9 月期间在河北北方学院附属第一医院神经内科住院治疗的 110 例急性轻型缺血性脑卒中患者为研究对象。有 42 例被排除在外,其中 10 例不符合入选标准,32 例拒绝参加本研究;同时因 8 例未能完成随访,故最终共有 60 例患者完成本研究。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合中国急性缺血性脑卒中诊断(2018 版诊断标准),均在发病 48 h 之内入院且为首次发病,美国国立卫生研究院神经功能缺损(NIH stroke scale,NIHSS)评分 < 4 分;②年龄 45 ~ 75 岁,可以有效交流;③由河北北方学院附属第一医院伦理委员会批准,患者均签署书面知情书;④治疗依从性好。

排除标准:①既往有脑卒中病史;②发病后进行了静脉溶栓或送诊前已服用抗血小板药物;③有血液系统疾病;④有重要器官功能障碍;⑤有认知障碍。

采用随机数字表法分为 2 个组:观察组( $n = 30$ )与对照组( $n = 30$ )。2 组患者基线特征相似,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

### 1.3 方法

观察组口服吲哚布芬 100 mg,2 次/d。对照组口服拜阿司匹林 100 mg,1 次/d。2 组患者均给予降脂、降糖、降压等相同基础治疗,前 3 周均联合硫

酸氢氯吡格雷(75 mg/次,1 次/d)。

### 1.4 观察项目

**1.4.1 神经功能缺损** 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上下肢运动能力、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视症方面的判定,得分越高者神经功能缺损越重。

**1.4.2 日常生活能力** 采用 Barthel 指数(Barthel index,BI),评分表中包括大小便控制情况、修饰、用厕、进食、移动、活动、穿衣、上楼梯、洗澡方面的判定,评分越高代表日常生活独立能力越好。

**1.4.3 血小板聚集功能** 采用国产 PL-12 血小板功能分析仪检测 2 组的花生四烯酸(AA)诱导的血小板最大聚集率(MAR-AA)和二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板最大聚集率(MAR-ADP)。

**1.4.4 不良反应** 观察 2 组患者有无胃肠道反应、出血等不良反应。

表 1 2 组患者基本资料的比较 例,  $\bar{X} \pm S$

基本资料	实验组( $n = 30$ )	对照组( $n = 30$ )	$P$
性别			
男	19	22	0.405
女	11	8	
年龄/岁	60.57 ± 7.68	62.70 ± 6.98	0.682
高血压病史			
有	12	19	0.070
无	18	11	
高脂血症病史			
有	4	3	0.688
无	26	27	
糖尿病史			
有	9	8	0.774
无	21	22	
吸烟史			
有	16	15	0.796
无	14	15	
饮酒史			
有	8	13	0.176
无	22	17	

### 1.5 统计学方法

数据收集整理后,采用 SPSS 25.0 软件进行处理,正态分布计量资料数据以  $\bar{X} \pm S$  表示,组内比较用配对样本  $t$  检验,组间对比用独立样本  $t$  检

验;不符合正态分布的计量资料用  $M(Q_1, Q_3)$  表示,用非参数秩和检验。计数资料用  $\chi^2$  检验,不满足  $\chi^2$  检验的计数资料用 Fisher 确切概率法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后血小板聚集功能的比较

2 组患者治疗前 MAR-AA、MAR-ADP 比较差异无统计学意义;治疗 3 周后均较治疗前降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );2 组治疗后比较差异无统计学意义。见表 2、3 及图 1、图 2。

表 2 2 组患者治疗前后 MAR-AA 的比较

组别	MAR-AA		P
	治疗前	治疗后	
观察组	50.786 7 ± 19.165 5	34.683 3 ± 11.876 9	0.015
对照组	44.946 7 ± 19.658 9	31.630 0 ± 10.355 4	<0.001
P	0.249	0.293	

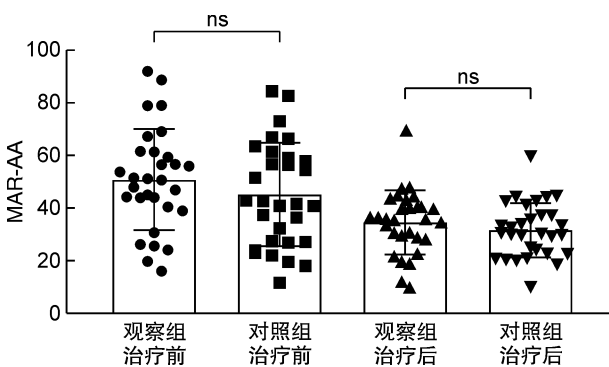


图 1 2 组患者治疗前后 MAR-AA 的比较

表 3 2 组患者治疗前后 MAR-ADP 的比较

组别	MAR-ADP		P
	治疗前	治疗后	
观察组	45.683 3 ± 14.950 5	32.456 7 ± 11.292 8	0.024
对照组	43.573 3 ± 14.673 4	29.496 7 ± 8.226 1	0.001
P	0.583	0.251	

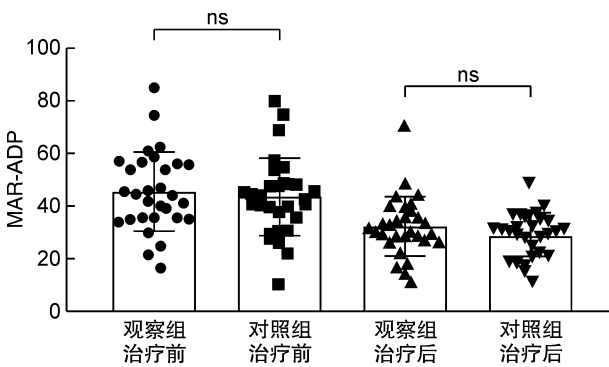


图 2 2 组患者治疗前后 MAR-ADP 的比较

2.2 2 组患者治疗前后神经功能缺损改善情况的比较

2 组患者治疗前 NIHSS 评分具有可比性 ( $P > 0.05$ );治疗 3 个月后均降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),2 组间 NIHSS 评分变化差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后 NIHSS 评分的比较

组别	NIHSS 评分		P
	治疗前	治疗后	
观察组	2.00(1.00,2.25)	1.00(1.00,1.00)	<0.001
对照组	2.00(1.00,2.00)	1.00(0.75,1.00)	0.001
P	0.873	0.692	

2.3 2 组患者治疗前后日常生活能力改善情况的比较

2 组患者治疗前 BI 指数具有可比性 ( $P > 0.05$ );治疗 3 个月后,2 组患者 BI 指数均升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且 2 组间 BI 指数评分比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 5。

表 5 2 组患者治疗前后 BI 指数的比较

组别	BI 指数		P
	治疗前	治疗后	
实验组	85.500 0 ± 8.024 7	91.500 0 ± 7.673 3	0.004
对照组	87.000 0 ± 8.051 6	91.500 0 ± 6.966 7	0.001
P	0.860	0.607	

2.4 2 组患者不良反应发生情况的比较

观察组仅 1 例患者有头痛不适出现;对照组治疗中 2 例患者出现腹泻,2 例出现上腹不适,1 例出现头痛,2 例出现牙龈出血;2 组不良反应发生率 (3.33% vs. 23.33%) 比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.192 3, P = 0.022 7$ )。

3 讨论

中国是脑血管病终身风险最高的国家,60%~80%为缺血性卒中,而其中约 65%为急性轻型缺血性卒中和短暂性脑缺血发作。该类事件患者早期复发率高达 10%~20%,抗血小板聚集对预防复发主要作用<sup>[7]</sup>。有研究认为阿司匹林联合氯吡格雷对于急性缺血性卒中早期治疗较单独用药预后更好,吴燕子等<sup>[8]</sup>的 meta 分析也符合这一观点。但 Moussouttas 等<sup>[9]</sup>认为,对于轻度缺血性脑卒中,早期使用阿司匹林联合氯吡格雷治疗优越性的研究大多未考虑到微出血的后果,而微出血作为用药临床并发症同样需予以重视。长期口服阿司匹林会对消化道产生强烈的刺激作用,其消化道出

血风险甚至抵消了临床获益<sup>[10]</sup>。随着阿司匹林的广泛使用,有研究表明5%~60%的患者由于存在阿司匹林抵抗,服药5年内的血栓复发率增高<sup>[11]</sup>。对于不良反应发生的高危群体如抗血小板药物联用者、消化道溃疡患者、老年人、女性、有出血性疾病者等,均应谨慎用药<sup>[12]</sup>。在临床中对于上述情况,吲哚布芬则是更好的选择。与意大利急性缺血性卒中二级预防指南一致:吲哚布芬200~400 mg/d是可行的(B级证据)<sup>[13]</sup>。

有研究显示,在有效性方面,吲哚布芬与阿司匹林相比差异无统计学意义;在安全性方面,吲哚布芬优于阿司匹林<sup>[14]</sup>。吲哚布芬作为一种有效的环氧化酶抑制剂,在生化、药理作用及临床患者疗效方面均与标准剂量的阿司匹林具有可比性<sup>[15]</sup>。Lee等<sup>[16]</sup>通过血小板聚集抑制率(IPA)评估健康群体,发现吲哚布芬对血小板聚集的抑制作用与阿司匹林作用相当。现临床中吲哚布芬多用于心血管系统疾病中,而本文则针对研究其对急性缺血性卒中的效果。

NIHSS评分量表对于急性缺血性卒中患者病情变化具有预测作用<sup>[17]</sup>。本研究显示2组患者用药3个月后NIHSS评分较治疗前均降低( $P < 0.05$ ),提示2组药物方案对于患者神经功能缺损都具有改善作用,且2组患者治疗后的NIHSS评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示2组患者神经功能缺损改善作用相当。ADL量表是卒中后康复患者主要指标,对于急性缺血性卒中具有预测价值<sup>[18]</sup>。本研究显示,2组患者用药3个月后BI指数评分均升高,差异有统计学意义,且2组患者间BI指数评分比较差异无统计学意义,提示用药对于2组患者日常生活能力的改善均有意义,且改善作用相当。

血小板聚集是动脉血栓形成的重要机制,血小板聚集功能检测对于血栓性疾病如急性缺血性卒中的治疗和预防具有重要意义。本研究通过对比诱聚剂(AA、ADP)引导的血小板聚集前后全血中血小板数量的改变,从而评估血小板聚集功能<sup>[19]</sup>。本研究显示,2组患者用药后均可降低血小板的最大聚集率,提示治疗均有效且疗效相当,与杨琨等<sup>[20]</sup>的研究结果一致。分析原因:吲哚布芬与阿司匹林均通过抑制COX活性,抑制花生四烯酸转化为TXA<sub>2</sub>。吲哚布芬在用药2 h后发挥最大效应,对于COX的抑制率可达95%以上(与阿司匹林作用相当),最长作用时间为12 h,24 h之后抗血小板聚集效果消失<sup>[21]</sup>。观察组给予吲哚布芬100 mg/次,2次/d,符合药物代谢原理。

氯吡格雷是一种二磷酸腺苷受体拮抗剂,通过高选择性地作用于血小板糖蛋白(glycoprotein platelet, GP) II b/III a受体,隐藏GP受体纤维蛋

白原结合位点,阻碍ADP与ADP受体的结合,抑制ADP诱导的血小板聚集<sup>[22-23]</sup>。所以联合氯吡格雷治疗,可以相互促进提高抗血小板聚集能力<sup>[24]</sup>。

本研究显示,吲哚布芬的不良不良反应发生率明显低于阿司匹林,与Barilla等<sup>[25]</sup>的研究结果一致。分析原因:吲哚布芬可逆性抑制COX,故抑制PG合成作用明显低于阿司匹林<sup>[26-27]</sup>,而PG对胃肠道黏膜具有保护作用,其合成受到抑制可引起胃肠道黏膜刺激<sup>[28]</sup>。虽然本研究结果提示使用吲哚布芬联合氯吡格雷与阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板聚集作用相当,但张成梅等<sup>[29]</sup>通过动物实验证明吲哚布芬注射剂型抑制血小板聚集和血栓形成作用呈现一定的量效关系,且抑制血小板聚集及血栓形成作用优于水杨酸类,与刘怡等<sup>[30]</sup>的观点一致。就当前研究成果来看,可以考虑吲哚布芬对比阿司匹林抗血小板聚集方面具有非劣性。由于本研究样本量及观察时间的限制,对是否改善患者长期预后(1年及以上)尚需进一步研究予以观察和证实。因目前的研究数据仍较少,仍需要大样本量,多中心、深层次的研究进一步证实有效性及安全性。且本研究只讨论了吲哚布芬诊治急性轻型缺血性脑卒中的临床疗效,仍需继续研究非轻型缺血性脑卒中中使用吲哚布芬的临床效果。吲哚布芬作为一种既有抗血小板作用又有抗凝作用的新型药物,探究不同剂量下所发挥的作用也具有临床意义。期待吲哚布芬在急性缺血性脑卒中疾病治疗中充当重要角色。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China Clinical Perspective: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480687 Adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8):759.
- [2] Wang Z, Li J, Wang C, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: Results from the China National Stroke Registry [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56459.
- [3] Wang YJ, Jing JJ, Meng X, et al. The Third China National Stroke Registry (CNSR-III) for patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack: design, rationale and baseline patient characteristics [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(3):158-164.
- [4] 潘岳松. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗对轻型卒中与短暂性脑缺血发作患者功能预后的影响: CHANCE与POINT试验联合分析 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(2):157-162.
- [5] Visonà A, Davanzo S, Bruno R. Antiaggregant effect of indobufen (K3920) measured by the platelet aggregate filtration pressure test (PAFP) [J]. *J Int Med Res*, 1983, 11(1):10-14.

- [6] De Caterina R, Giannessi D, Bernini W, et al. A prostacyclin-sparing effect of indobufen vs. aspirin[J]. *Thromb Haemost*, 1996, 75(3):510-514.
- [7] 刘娟娟, 洪源源, 汪星辉, 等. 阿司匹林与硫酸氢氯吡格雷治疗脑梗死的效果和对心理状态的改善观察[J]. *心理月刊*, 2021(13):77-78.
- [8] 吴燕子, 叶珊, 刘芳. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性卒中有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2020, 31(2):227-233.
- [9] Moussouttas M, Papamitsakis NI. Critique on the Use of Early Short-Term Dual Antiplatelet Therapy Following Minor Acute Cerebral Ischemic Events[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(3):237-243.
- [10] Lanás A, Polo-Tomás M, Casado-Arroyo R. The Aspirin cardiovascular/gastrointestinal risk calculator—a tool to aid clinicians in practice[J]. *Alimentary Pharmacology Therapeut*, 2013, 37(7):738-748.
- [11] 马兰. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性脑梗死的临床效果及不良反应发生情况分析[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(10):164-166.
- [12] 张明辉, 张红卫, 高云, 等. 阿司匹林抗血小板治疗的药学研究及不良反应[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(26):183-185.
- [13] Inzitari D. The italian guidelines for stroke prevention. The stroke prevention and educational awareness diffusion (SPREAD) collaboration [J]. *Neurol Sci*, 2000, 21(1):5-12.
- [14] 杨霞, 刘维, 陈慧, 等. 吲哚布芬片预防和治疗缺血性心脑血管病变有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(4):359-362.
- [15] Temporelli PL, Zito GB, Pedretti RF, et al. Nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID) and risk of cardiovascular events. Literature review and clinical implications[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2014, 82(3):165-170.
- [16] Lee JY, Sung KC, Choi HI. Comparison of aspirin and indobufen in healthy volunteers[J]. *Platelets*, 2016, 27(2):105-109.
- [17] Balucani C, Levine SR, Khoury JC, et al. Acute Ischemic Stroke with Very Early Clinical Improvement: A National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Trials Exploratory Analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(4):894-901.
- [18] Li QX, ZhaLi QX, Zhao XJ, et al. Value of the Barthel scale in prognostic prediction for patients with cerebral infarction[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):14.
- [19] 陈缙, 张海洋, 吴同果. 血小板聚集功能检测的临床应用[J]. *心脏杂志*, 2015, 27(6):732-735.
- [20] 杨琨, 孙佳凡. 吲哚布芬治疗急性脑梗死的临床疗效观察[J]. *中国医药*, 2012, 7(2):144-145.
- [21] De CR, Giannessi D, Bernini W, et al. A prostacyclin-sparing effect of indobufen vs aspirin[J]. *J Thromb Thrombolys*, 1996, 75(3):510-514.
- [22] 刘想林, 王茹莹, 徐平. 阿司匹林与氯吡格雷对急性脑梗死患者血小板聚集率的影响比较[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(19):1-3.
- [23] 郭义强. 吲哚布芬与拜阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性冠脉综合症的临床比较[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(32):40-42.
- [24] 王阳, 姜玉龙, 杨位霞, 等. 阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷口服治疗脑梗死患者临床疗效及对神经功能缺损评分影响观察[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(13):2057-2060.
- [25] Barillà F, Pulcinelli FM, Mangieri E, et al. Clopidogrel plus indobufen in acute coronary syndrome patients with hypersensitivity to aspirin undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Platelets*, 2013, 24(3):183-188.
- [26] Inzitari D. The italian guidelines for stroke prevention. The stroke prevention and educational awareness diffusion (SPREAD) collaboration [J]. *Neurol Sci*, 2000, 21(1):5-12.
- [27] Sugisaki N, Iwakiri R, Tsuruoka N, et al. A case-control study of the risk of upper gastrointestinal mucosal injuries in patients prescribed concurrent NSAIDs and antithrombotic drugs based on data from the Japanese national claims database of 13million accumulated patients [J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(12):1253-1260.
- [28] 吴冰冰, 梅琼. 阿司匹林不良反应的国内文献分析[J]. *中国药师*, 2008, 11(2):224-225.
- [29] 张成梅, 尹志圣, 武传涛, 等. 吲哚布芬对血小板聚集及血栓形成的影响[J]. *山东大学学报*, 2010, 48(12):37-41.
- [30] 刘怡, 姜红菊. 吲哚布芬与阿司匹林治疗急性冠脉综合症的疗效比较[J]. *实用医药杂志*, 2020, 37(7):616-618.

(收稿日期:2021-12-22)