氯吡格雷和替格瑞洛对急性冠脉综合征支架术后患者血小板抑制效果、疗效及安全性比较

王　潜[1]，陈　颖[2]，左君丽[1]，钱　漪[2*]
（1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院老年科，上海 201801；2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院心血管内科，上海 201801）

摘要：目的 比较抗血小板药物氯吡格雷和替格瑞洛在急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）支架术后患者中抑制血小板的有效性，评估两种药物的临床获益与风险。**方法** 取 2016 年 6 月至 2019 年 12 月在上海交通大学医学院附属瑞金医院诊断为 ACS 且接受支架治疗的患者 200 例随机分为氯吡格雷组和替格瑞洛组，每组 100 例。采用血栓弹力图（thromboelastogram，TEG）比较两组支架术后 3 d 内血小板二磷酸腺苷（adenosine diphosphate，ADP）抑制率、二磷酸腺苷诱导的血小板 - 纤维蛋白凝块强度（maximum amplitude adenosine diphosphate，MAADP）和花生四烯酸（arachidonic acid，AA）抑制率，记录并比较术后 1 年内心血管不良事件和出血事件发生情况。**结果** 替格瑞洛组较氯吡格雷组 ADP 抑制率更高（$P < 0.05$），MAADP 值更低（$P < 0.05$），AA 抑制率差异无统计学意义（$P > 0.05$）。两组心血管不良事件及出血事件发生差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 替格瑞洛血小板抑制作用较氯吡格雷更显著，两者临床获益及安全性相似。

关键词：氯吡格雷；替格瑞洛；急性冠脉综合征；血栓弹力图；二磷酸腺苷抑制率；二磷酸腺苷诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度；花生四烯酸抑制率；心血管不良事件；出血事件
中图分类号：R973+.2；R543.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）03-0253-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.008

Comparison of platelet inhibitory effect, clinical efficacy and safety of clopidogrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome undergoing stent implantation

WANG Qian[1], CHEN Ying[2], ZUO Junli[1], QIAN Yi[2*]
(*1. Department of Geriatrics, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201801, China;*
2. Department of Vascular and Cardiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201801, China)

Abstract: ***Objective*** In order to compare the effectiveness of clopidogrel and ticagrelor in platelet ihibition in patients with acute coronary syndrome（ACS）undergoing stent implantation, and to evaluate the clinical benefits and risks. ***Methods*** Two hundred patients with ACS undergoing stent implantation from June 2016 to December 2019 were enrolled and randomly divided into clopidogrel group and ticagrelor group in Ruijin Hospital, and 100 cases in each group. Adenosine diphosphate（ADP）inhibition ratio, maximum amplitude adenosine diphosphate（MAADP）and arachidonic acid（AA）inhibition ratio were tested with thromboelastogram（TEG）within three days after stent implantation, as well as adverse cardiovascular events and bleeding complications were followed up and observed within one year after stent implantation. ***Results*** ADP inhibition ratio in ticagrelor group was higher than that in clopidogrel group（$P<0.05$）, MAADP in ticagrelor group was lower than that in clopidogrel group（$P<0.05$）.There was no significant difference of AA inhibition ratio, adverse cardiovascular events and bleeding events between two groups（$P>0.05$）. ***Conclusion*** Ticagrelor was more effective than clopidogrel on platelet inhibition, but their clinical efficacy and safty were similar.

Key words: clopidogrel; ticagrelor; acute coronary syndrome; thromboelastogram; adenosine diphosphate inhibition ratio; maximum amplitude adenosine diphosphate; arachidonic acid inhibition ratio; adverse cardiovascular event; bleeding event

收稿日期：2021-06-24；**修回日期：**2022-02-08
作者简介：王潜，主治医师，研究方向：高血压和血管硬化。
通信作者：钱漪，副主任医师，研究方向：冠状动脉粥样硬化性心脏病的基础和临床研究。

急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭，继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征，包括急性ST段抬高性心肌梗死（ST-segment elevation myocardial infarction，STEMI）、急性非ST段抬高性心肌梗死（non-ST-segment elevation myocardial infarction，NSTEMI）及不稳定型心绞痛（unstable angina，UA）[1]。近十余年，我国ACS尤其是急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）住院率和病死率均呈上升趋势[2]，而抗血小板药物是治疗ACS及预防心血管不良事件的基石。血小板二磷酸腺苷（adenosine diphosphate，ADP）受体P2Y12拮抗剂——氯吡格雷可联合阿司匹林用于抗血小板的药物，而目前作为新型P2Y12受体拮抗剂之一的替格瑞洛应用也越来越广泛。这两种药物均有抑制血小板聚集的作用，但也存在引发出血不良事件的风险。本研究旨在应用血栓弹力图（thromboelastogram，TEG）测量氯吡格雷与替格瑞洛对药物洗脱支架术后的ACS患者血小板抑制程度，并观察临床心血管不良事件和出血事件的发生情况，评估两种药物的临床有效性和安全性，以此来探讨高风险冠状动脉粥样硬化性心脏病患者抗血小板治疗的优化策略。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取我院心内科2016年6月至2019年12月诊断为ACS且接受雷帕霉素药物洗脱支架治疗的患者200例，采用随机对照表分为氯吡格雷组和替格瑞洛组，每组100例。诊断标准[3]：①STEMI，剧烈胸痛持续时间＞30 min，心电图有ST段弓背向上抬高，心肌损伤标志物肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzyme，CK-MB）升高超过参考值上限2倍以上，心肌肌钙蛋白（cardiac troponin，cTn）T或cTnI阳性。②NSTEMI，持续的胸痛，心电图无ST段的抬高，表现为一过性或新发的ST段压低或T波低平、倒置，CK-MB升高超过参考值上限2倍以上，cTnT或cTnI阳性。③UA，胸痛，心电图无ST段抬高，表现为ST段压低或T波低平、倒置，CK-MB可升高，但不超过参考值上限的2倍，cTnT和cTnI阴性。

纳入标准：①年龄30～75岁，诊断为急性冠脉综合征。②置入雷帕霉素药物洗脱支架。③依从性良好，接受双联抗血小板治疗，其中之一为拜阿司匹林一日100 mg。排除标准：①血小板计数＞450×10^9/L或＜100×10^9/L。②同时使用除拜阿司匹林、氯吡格雷或替格瑞洛以外抗栓药物者。③既往有消化性溃疡、脑出血、脑卒中、血液系统疾病及其他出血倾向患者。④合并严重肝肾功能损害以及呼吸系统疾病患者。⑤肿瘤患者。⑥服用强效细胞色素（cytochrome，CY）P3A4酶抑制剂患者。

1.2 治疗方法

氯吡格雷组入院予拜阿司匹林300 mg、氯吡格雷600 mg口服，后维持拜阿司匹林、氯吡格雷（一日1次，每次75 mg口服）至少1年；替格瑞洛组入院予拜阿司匹林300 mg、替格瑞洛180 mg口服，后维持拜阿司匹林（一日1次，每次100 mg口服）、替格瑞洛（一日2次，每次90 mg口服）至少1年。所有患者均植入雷帕霉素药物洗脱支架。

1.3 观察指标

冠状动脉支架术后1～3 d内，采集1次清晨空腹肘静脉血，应用TEG 5000型凝血分析仪（美国Haemoscope公司）测量ADP抑制率，ADP诱导的血小板-纤维蛋白凝块强度（maximum amplitude adenosine diphosphate，MAADP）和花生四烯酸（arachidonic acid，AA）抑制率。

1.4 临床疗效及风险评价

临床随访评估临床疗效和风险，术后1年门诊随访，随访内容包括心血管不良事件（再发心绞痛、心肌梗死、靶血管血运重建、心血管死亡）和出血事件［应用心肌梗死溶栓治疗临床试验出血分级标准判定[4]，包括：①严重出血，临床可见出血，血红蛋白（hemoglobin，Hb）水平下降≥5 g/dl。②小出血，临床可见出血，Hb水平下降3～5 g/dl。③

轻微出血，临床可见出血，Hb 水平下降≤ 3 g/dl]。

1.5 统计学方法

应用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理。计数资料采用 n(%) 表示，分析采用 χ^2 检验；计量资料均符合正态分布，以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，采用独立样本 t 检验（双侧检验）；校正心血管危险因素，采用协方差统计学方法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

氯吡格雷组中男性 79 例，女性 21 例，替格瑞洛组中男性 82 例，女性 18 例，两组患者性别、年龄、体质量指数 (body mass index，BMI)、高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟例数，血压、心率、血小板计数、空腹血糖、糖化血红蛋白及肝肾功能无统计学差异 ($P > 0.05$)，氯吡格雷组总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平低于替格瑞洛组 ($P < 0.05$)。两组术中支架直径及长度、复杂病变病例、串联支架病例数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，详见表 1。

2.2 MAADP 及 ADP、AA 抑制率比较

经过协方差校正两组差异有统计学意义的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇，结果显示，术后 1 ～ 3 d 替格瑞洛组 ADP 抑制率高于氯吡格雷组，MAADP 低于氯吡格雷组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组 AA 抑制率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，详见表 2。

2.3 两组心血管不良事件和出血事件比较

随访 1 年内心血管不良事件：氯吡格雷组再发心绞痛 4 例，其中进行靶血管血运重建 2 例；替格瑞洛组靶血管血运重建 2 例。出血事件：氯吡格雷组轻微出血（皮肤黏膜出血）1 例，小出血 2 例（消

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

指标	氯吡格雷组 ($n = 100$)	替格瑞洛组 ($n = 100$)	统计值	P 值
性别（男 / 女）/n(%)	79(79.00)/21(21.00)	82(82.00)/18(18.00)	0.70	0.72
年龄 / 岁	64.84±11.29	61.70±10.34	1.89	0.06
BMI/kg·m^{-2}	24.77±2.91	25.31±4.11	−0.79	0.43
高血压 /n(%)	79(39.50)	72(36.00)	1.33	0.25
高脂血症 /n(%)	89(44.50)	91(45.50)	0.22	0.64
糖尿病 /n(%)	71(35.50)	68(34.00)	0.21	0.65
吸烟 /n(%)	59(29.50)	50(25.00)	1.63	0.20
收缩压 /mmHg	138.13±20.26	135.12±22.65	0.99	0.32
舒张压 /mmHg	76.82±14.53	79.36±14.76	−1.23	0.22
心率 / 次·min^{-1}	76.53±32.25	78.00±14.03	−0.42	0.68
血小板 /×10^9/L	187.62±41.77	196.09±59.45	−1.161	0.25
空腹血糖 /mmol·L^{-1}	6.38±2.38	7.07±2.59	−1.94	0.05
糖化血红蛋白 /%	6.44±1.15	6.66±1.62	−1.07	0.29
谷丙转氨酶 /U·L^{-1}	33.33±45.59	35.60±22.39	−0.45	0.66
血清肌酐/μmol·L^{-1}	92.81±47.72	87.54±15.96	1.05	0.30
总胆固醇 /mmol·L^{-1}	4.25±1.10	4.69±1.35	−2.49	0.01
低密度脂蛋白胆固醇 /mmol·L^{-1}	2.73±0.85	3.13±0.99	−3.04	0.00
支架直径 /mm	2.99±0.47	3.03±0.52	−0.49	0.49
支架长度 /mm	28.39±7.49	28.00±6.92	1.08	0.65
复杂病变 /n(%)	56(28.00)	68(34.00)	3.06	0.08
串联支架 /n(%)	26(13.00)	20(10.00)	1.02	0.31

表 2 两组 ADP 抑制率、MAADP 及 AA 抑制率比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of ADP inhibition ratio, MAADP and AA inhibition ratio between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

指标	氯吡格雷组（$n=100$）	替格瑞洛组（$n=100$）	统计值	P 值
ADP 抑制 /%	68.67±20.22	86.80±13.35	47.24	0.00
MAADP/mm	32.71±11.53	22.62±12.10	33.19	0.00
AA 抑制率 /%	87.84±12.71	90.95±12.34	3.463	0.06

化道出血）；替格瑞洛组轻微出血（皮肤黏膜出血）3 例，小出血 2 例（消化道出血）。两组心血管不良事件和出血事件比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），详见表 3。

表 3 两组心血管不良事件和出血事件比较

Table 3 Comparison of adverse cardiovascular events and bleeding events between the two groups［n(%)］

指标	氯吡格雷组	替格瑞洛组	统计值	P值
心血管不良事件事件	4(4.00)	2(2.00)	0.17	0.68
出血事件	3(3.00)	5(5.00)	0.13	0.72

3 讨论

与金属裸支架高再狭窄率相比，药物洗脱支架能抑制新生内膜增生，从而有效减少再狭窄发生，目前已在临床得到广泛应用。但其除了抑制平滑肌细胞增殖和迁移，也同时抑制内皮细胞，而延迟内皮化是增加血栓形成的潜在因素。支架内血栓的产生机制涉及很多方面，过早停用抗血小板药物或者抗血小板药物使用不充分是导致支架内血栓形成的主要原因之一，因此对于药物洗脱支架，抗血小板治疗尤为重要。

ADP 在诱发血小板聚集、形成血栓过程中起重要作用。氯吡格雷是一种噻吩吡啶类衍生物，经过肝脏代谢后不可逆地抑制 ADP 与血小板受体 P2Y12 结合[5]，阻断 ADP 诱导的血小板聚集与活化，从而发挥抗血小板作用。氯吡格雷联合阿司匹林是冠状动脉粥样硬化性心脏病双联抗血小板治疗的经典方案，可减少缺血事件的发生[6]。然而部分患者仍会发生缺血事件，实验室检测显示血小板聚集未被有效抑制，该现象称为“氯吡格雷抵抗”。人群中氯吡格雷抵抗发生率约为 29%[7]。氯吡格雷抵抗的机制复杂。研究表明，*CYP* 基因多态性影响活性代谢产物的转换，其中低功能 CYP2C19 等位基因携带者活性代谢产物水平较低、血小板抑制率低，并且心血管事件发生率较高[8]。其他药物抵抗影响因素包括患者性别、BMI、血三酰甘油水平及药物间相互作用等[9]。

替格瑞洛是首个新型非噻吩吡啶类 ADP 受体 P2Y12 拮抗剂，无需经过生物转化，能可逆地结合到 P2Y12 受体上，且口服后吸收迅速[5]。与氯吡格雷相比，替格瑞洛与受体有更强的结合力，起效更迅速[10]。受体在替格瑞洛分子离开后依然具有功能，ADP 仍然能结合至原来的结合点上，受体受抑制的程度取决于替格瑞洛的浓度。亦有研究显示，从凝血指标来看，替格瑞洛治疗后活化部分凝血活酶时间及凝血酶时间延长，表明替格瑞洛可引起内源性凝血途径的改变，故可能协同血小板加强抗凝作用[11]。

因此，理论上替格瑞洛较氯吡格雷主要优势在于：一是直接发挥作用，不需要经代谢活化对 P2Y12 受体快速产生抑制效应，且更强效抑制血小板聚集；二是可逆性结合，抑制程度反映药物血浆浓度，且在停药后循环中所有血小板均可恢复功能。

血小板抑制与患者预后研究（the study of platelet inhibition and patient outcomes，PLATO）是一项基于欧美人群的研究，该研究纳入了 43 个国家共 18 624 例 ACS 患者，结果显示，替格瑞洛治疗可显著降低主要复合终点发生率，同时不增加主要出血事件发生率，但非手术相关的出血发生率有所增加[12]。PLATO Ⅲ期临床研究显示，与氯吡格雷相比，阿司匹林联合替格瑞洛可更显著减少高加索人群 ACS 患者的心血管不良事件发生率（心源性死亡、心肌梗死和卒中）。但随后 KAMIR-NIH 和 PHILO 两项在东亚人群中开展的研究，以及在中国人群中开展的 COSTIC 研究结果却显示，替格瑞洛具有较高的出血

事件发生风险[13-15]。因此，鉴于人群遗传背景的不同，替格瑞洛与氯吡格雷在中国人群中的有效性和安全性尚待更多研究验证。

本研究通过 TEG 测定替格瑞洛及氯吡格雷两种药物对药物洗脱支架术后 ACS 患者的血小板抑制效果，结果显示，替格瑞洛组 ADP 抑制强度显著优于氯吡格雷组（$P < 0.05$），但临床并未观察到替格瑞洛组有更多严重出血事件发生，且两者临床疗效类似（$P > 0.05$）。可见替格瑞洛有更强的抗血小板作用，且临床安全性与氯吡格雷相当，对于 ACS 支架术后的患者似乎更有优势。然而，因纳入病例数有限，故相关结果，尤其是临床疗效和安全性仍需更多样本量的研究进行验证。

本研究中两组一般资料比较结果显示，氯吡格雷组总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平低于替格瑞洛组（$P < 0.05$），该差异可能与纳入病例数较少有关。总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇是冠状动脉粥样硬化的危险因素，但目前尚无证据表明与血小板活性及抗血小板疗效直接相关，且本研究中 TEG 检测结果是经协方差校正以上因素后进行比较，因此该差异对本研究结果并无明显影响。

临床终点可以直接反映药物的安全性和有效性，可作为评价药物疗效的指标，但直接以临床终点为指标则具有周期长、效率低等缺点。血小板功能检测可以反映药物起效及活性等，对药物的安全性和有效性评价具有重要意义[16]。TEG 可通过检测凝血因子、血小板及纤维蛋白等，对凝血状态进行全面评估[17]，其中最大振幅（maximum amplitude，MA）表示正在形成的血凝块的最大强度，MAADP 表示部分血小板（即未被 ADP 抑制剂抑制的血小板）和全部纤维蛋白原组成的 MA[18]，反映经 ADP 介导的纤维蛋白和活化的血小板形成的血凝块强度。TEG 检查中，当 MAADP < 31 mm 提示高出血风险，MAADP > 47 mm 或 ADP 抑制率 < 30% 考虑为药物低反应[18]。因此，TEG 结果对于一些高风险患者应用双联抗血小板治疗具有一定的指导意义[19]。

4 结论

临床治疗中如何优化抗血小板治疗方案，既能有效减少心血管不良事件的发生，又不增加大出血的发生风险，是心内科医生面临的挑战。替格瑞洛较氯吡格雷具有更强血小板抑制作用，而根据 TEG 结果采取个性化抗血小板治疗方案，对于高风险冠状动脉粥样硬化性心脏病人群可能具有较好的指导意义。

参考文献：

[1] Kimura K, Kimura T, Ishihara M, *et al*. JCS 2018 guideline on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome[J]. Circ J, 2019, 83(5): 1085-1196.

[2] 《中国心血管健康与疾病报告》编委会. 中国心血管健康与疾病报告2019[J]. 心肺血管病杂志, 2020 39(9): 1145-1162.

[3] 中国医师协会急诊医师分会. 2015中国急诊急性冠状动脉综合征临床实践指南(二)——诊断篇[J]. 中国急救医学, 2016, 36(1): 9-11.

[4] Blankenship JC. Bleeding complications of glycoprotein Ⅱb-Ⅲa receptor inhibitors[J]. Amican Heart J, 1999, 138(4 Pt 2): 287-296.

[5] 王添艳, 孙增先. 新型ADP-P2Y12受体拮抗剂研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42(2): 192-197.

[6] 雷轩, 李红, 金泽宁. 替格瑞洛与氯吡格雷对经皮冠状动脉介入术治疗的不稳定型心绞痛患者血小板抑制作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 299(21): 2654-2656.

[7] Dupont AG, Gabriel DA, Cohen MG. Antiplatelet therapies and the role of antiplatelet resistance in acute coronary syndrome[J]. Thromb Res, 2009, 124(1): 6-13.

[8] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, *et al*. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel[J]. New Engl J Med, 2009, 360(4): 354-362.

[9] 阮爱兵. 氯吡格雷抵抗机制的研究进展[J]. 河北联合大学学报(医学版), 2015, 17(4): 79-81.

[10] Jr Pollack CV, Davoudi F, Diercks DB, *et al*. Relative efficacy and safety of ticagelor *vs* clopidogrel as a function of time to invasive management in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the PLATO trial[J]. Clin Cardiol, 2017, 40(6): 390-398.

[11] 谭明娟, 潘玉琴. 经皮冠状动脉介入治疗术后服用替格瑞洛

与氯吡格雷的出凝血指标比较[J]. 安徽医药, 2019, 23(12): 2490-2493.
[12] 梁进杰, 陈协辉. 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征的临床应用进展[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2017, 5(3): 171-174.
[13] Ahn JH, Ahn Y, Jeong MH, *et al*. Ticagrelor versus clopidogrel in acute myocardial infarction patients with multivessel disease, from Korea acute myocardial infarction registry-national institute of health[J]. J Cardiol, 2020, 75(5): 478-484.
[14] Goto S, Huang CH, Park SJ, *et al*. Ticagrelor *vs* clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome-randomized, double-blind, phase III PHILO study[J].Circ J, 2015, 79(11): 2452-2460.
[15] Sun Y, Li CZ, Zhang LN, *et al*. Clinical outcomes after ticagrelor and clopidogrel in Chinese post-stented patients[J]. Atherosclerosis, 2019, 290(11): 52-58.
[16] 孙弋, 华尉利, 杨劲. 血小板功能检测指标的研究进展及其在新药研发中的应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(16): 1531-1536.
[17] 钟涛, 许伟, 胡海亮, 等. 应用TEG监测冠心病患者的凝血状态及评价抗血小板聚集效果的临床研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(5): 1484-1491.
[18] 王丽丽, 李群, 康林, 等. 应用血栓弹力图评估ACS患者替格瑞洛与氯吡格雷抗血小板的疗效[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(3): 281-284.
[19] 胡著涛, 刘子龙, 柯福升, 等. 急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后血小板抑制率情况的研究[J]. 北京医学, 2018, 40(9): 818-819.

(编辑：王 佳)

(上接第252页)

[7] 卢晓燕, 甘泉, 甘才斌. 苦丹丸联合阿维A胶囊治疗寻常型银屑病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(10): 2063-2067.
[8] 李欣, 李斌, 李福伦, 等. 寻常型银屑病进行期血热证与方药的相关性研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(10): 843-847.
[9] 邵娟, 陈树民. 寻常型银屑病患者求医行为的调查与分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2008, (2): 93-95.
[10] 龚丽萍, 黄港. 中西医结合治疗重度寻常型银屑病疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(5): 889-890.
[11] 尚俊良, 徐佳, 王莒生, 等. 银屑病中医研究概述[J]. 中医杂志, 2017, 58(22): 1971-1974.
[12] 梁俊明. 阿维A治疗重症银屑病临床疗效分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(4): 179-180.
[13] 付芬, 谌莉媚. 阿维A联合中药药浴治疗脓疱型银屑病临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(1): 156-159.
[14] 宋文娟, 顾伟. 龙葵药理学研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(2): 304-308.
[15] 高燕萍, 吴强, 张亚梅, 等. 凤尾草化学成分及药理活性研究进展[J]. 安徽农业科学, 2017, 45(29): 126-130.
[16] 王一全, 吕鹏. 紫草药理作用及应用现状[J]. 吉林医药学院学报, 2019, 40(05): 373-75.
[17] 王蕊, 刘军, 杨大宇, 等. 白芷化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(2): 123-128.
[18] 陈梦雨, 刘伟, 俞桂新, 等. 山药化学成分与药理活性研究进展[J]. 中医药学报, 2020, 48(2): 62-66.
[19] 林静, 杨学平, 单萍. 阿维A所致不良反应[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(21): 528

(编辑：刘玲玲)