

艾沙康唑治疗侵袭性真菌感染的疗效和安全性的 Meta 分析^Δ

张坤*, 邓燕, 欧阳冰, 刘丽, 姜力宁, 蔡永青, 刘耀[#](陆军特色医学中心药剂科, 重庆 400042)

中图分类号 R978.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)03-0322-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.016



摘要 目的:评价艾沙康唑(ISA)治疗侵袭性真菌感染(IFI)的疗效和安全性,为临床治疗策略的选择提供循证依据。方法:检索 Embase、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、维普数据库、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献服务系统等,检索时限均为建库至2023年5月,获取ISA治疗IFI的随机对照试验(RCT)、队列研究和病例对照研究(观察组患者使用ISA单药治疗,对照组患者使用伏立康唑或两性霉素B单药治疗)。对纳入的文献进行质量评价、资料提取,应用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。结果:共纳入3项RCT、3项队列研究和1项病例对照研究,包括914例患者。Meta分析结果表明,观察组与对照组患者总有效率($RR=1.00, 95\%CI=0.84\sim 1.17, P=0.96$)、全因死亡率($RR=0.95, 95\%CI=0.76\sim 1.18, P=0.62$)的差异均无统计学意义。安全性方面,观察组患者的总体不良反应发生率低于对照组($RR=0.76, 95\%CI=0.58\sim 0.99, P=0.05$);其中视觉异常($RR=0.47, 95\%CI=0.34\sim 0.67, P<0.0001$)、肝功能损伤($RR=0.56, 95\%CI=0.38\sim 0.83, P=0.004$)的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义;但两组患者神经系统不良反应发生率的差异无统计学意义($RR=1.04, 95\%CI=0.83\sim 1.31, P=0.71$)。结论:ISA治疗IFI的疗效与伏立康唑相近,整体安全性优于伏立康唑,尤其是肝功能损伤、视觉异常的发生率低于伏立康唑,但临床应用中仍需关注其神经系统不良反应。

关键词 侵袭性真菌感染;艾沙康唑;疗效;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Isavuconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infection: Meta-Analysis^Δ

ZHANG Kun, DENG Yan, OUYANG Bing, LIU Li, JIANG Lining, CAI Yongqing, LIU Yao (Dept. of Pharmacy, Army Medical Center of PLA, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of isavuconazole (ISA) in the treatment of invasive fungal infection (IFI), so as to provide evidence-based basis for the selection of clinical treatment strategies. **METHODS:** Embase, PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, VIP, CNKI, Wanfang Data and SinoMed were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT), cohort studies and case-control studies of ISA in the treatment of IFI (the observation group was treated with ISA alone, while the control group received voriconazole or amphotericin B alone) up to May 2023. Quality evaluation and data extraction were performed for the included literature, and Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4.1 software. **RESULTS:** A total of 3 RCT, 3 cohort studies and 1 case-control studies were enrolled, including 914 patients. Meta-analysis showed that there were no significant differences in the total effective rate ($RR=1.00, 95\%CI=0.84\sim 1.17, P=0.96$) and all-cause mortality ($RR=0.95, 95\%CI=0.76\sim 1.18, P=0.62$) between the observation group and control group. In terms of safety, the overall incidence of adverse drug reactions in the observation group was lower than that in control group ($RR=0.76, 95\%CI=0.58\sim 0.99, P=0.05$). The incidences of visual abnormality ($RR=0.47, 95\%CI=0.34\sim 0.67, P<0.0001$) and liver function injury ($RR=0.56, 95\%CI=0.38\sim 0.83, P=0.004$) in the observation group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant. However, there was no statistically significant difference in the incidence of neurological adverse reactions between two groups ($RR=1.04, 95\%CI=0.83\sim 1.31, P=0.71$). **CONCLUSIONS:** The efficacy of ISA in the treatment of IFI is similar to that of voriconazole, and the overall safety is better than voriconazole, especially the incidences of liver function injury and visual abnormality are lower than voriconazole. However, it is still necessary to pay attention to the adverse drug reactions of the nervous system during clinical application.

KEYWORDS Invasive fungal infection; Isavuconazole; Efficacy; Safety; Meta-analysis

^Δ 基金项目:重庆市首批临床药学重点专科建设项目(No.渝卫办发[2020]68号);重庆市技术创新与应用发展专项项目(No. CSTC2021jxsc-gksb-N0013);2021年重庆市中青年医学高端人才项目

* 主管药师。研究方向:药剂学、循证药学。E-mail:591605662@qq.com

[#] 通信作者:副主任药师。研究方向:药事管理、合理用药。E-mail:swhliuyao@163.com

侵袭性真菌感染(invasive fungal infection,IFI)在免疫功能低下人群中具有极高的发病率和致死率,且IFI每年的发病率正在不断升高,其中最主要原因是免疫功能降低的患者数不断增多^[1]。尽管抗真菌治疗在过去20年中取得了极大进展,但IFI还是给患者造成了很大的威胁,尤其当抗真菌治疗药物使用不当时,IFI的致死率更高^[2]。侵袭性曲霉病和毛霉病都是在免疫功能低下患者中最常见的霉菌感染^[3]。艾沙康唑(ISA)是2015年获得美国食品药品监督管理局许可上市的第2代三唑类抗真菌药,获批剂型为ISA硫酸酯,该药进入体循环后通过血浆酯酶迅速转化为活性ISA发挥作用,主要用于侵袭性曲霉病和毛霉病的治疗^[4-5]。目前,尚未见全面评估ISA治疗IFI的临床疗效及安全性的系统评价。为了解ISA与其他抗真菌药比较治疗IFI的优势与劣势,本研究拟对ISA治疗IFI的临床疗效及安全性进行全面系统评价,以期为临床决策提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:队列研究、病例对照研究和随机对照试验(RCT),检索语言为中文或英文。(2)研究对象:①年龄 ≥ 18 岁,依据《欧洲癌症研究和治疗组织/真菌研究组教育和研究共同体侵袭性真菌病指南》确诊为侵袭性曲霉菌或毛霉菌感染;②血清半乳糖甘露聚糖试验阳性(单次光密度指数 ≥ 0.7 ;连续2次光密度指数 ≥ 0.5);③细胞学或直接显微镜检查显示真菌成分;④真菌培养阳性。(3)干预措施:观察组患者给予ISA单药治疗,对照组患者给予伏立康唑或两性霉素B单药治疗。(4)结局指标:①全因死亡率;②治疗总体有效率,如果全部或部分临床症状和体征得到缓解,并且影像学上病变有缓解或明显改善,则认为治疗有效;③不良反应,与药物相关的不良事件被判定为药品不良反应。(5)排除标准:动物实验、病例报道、单臂试验、重复发表的文献、综述及开放性研究。

1.2 检索策略

在Embase、PubMed、the Cochrane Library、Web of science、维普数据库、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献服务系统中进行文献检索。检索时段为建库至2023年5月。中文检索词为“艾沙康唑”“侵袭性真菌感染”“真菌感染”和“播散性真菌感染”;英文检索词为“Isavuconazole”“Cresemba”“BAL 8557”“BAL8557-002”“AK 1820”“BAL 4815”“Invasive Fungal Infections”“Fungal Infection”“Disseminated Fungal Infection”和“Invasive Mycoses”。运用主题词和自由词相结合的方式检索。

1.3 文献筛选和资料提取

2名培训合格的研究人员通过阅读标题、摘要和全文,并参考纳入与排除标准,独立选择合格的文献;如果存在较大分歧,则通过讨论并由第3名研究者判断是否纳入。提取的相关信息包括发表年份、作者、两组患者的基线情况(病例数、年龄、性别)、干预措施等。

1.4 文献质量评价

按照Cochrane系统评价员手册5.1.0对纳入的RCT进行

偏倚分析,对各评价项目做出“高风险”“低风险”和“未知风险”判断;纳入的观察性研究使用纽卡斯尔-渥太华质量评估表(NOS)评价偏倚风险。以上评价内容均由2名评价者独立进行评价,若有不同意见则讨论解决。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4.1软件进行Meta分析。采用 χ^2 检验对纳入的各研究进行异质性检验,检验水准为 $\alpha=0.1$,同时结合 I^2 进行判断,若各研究间无异质性($P \geq 0.1, I^2 \leq 50\%$),选择固定效应模型分析;若存在高度异质性($P < 0.1, I^2 > 50\%$),采用随机效应模型,同时分析异质性来源。疗效和安全性效应量采用区间估计和假设检验,计数资料采用风险比(RR)表示,计算95%CI。采用漏斗图进行发表偏倚风险分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究的基本情况

共检索到相关文献1141篇,剔除重复文献后剩余820篇;经过阅读标题和摘要,排除不符合纳入标准的文献801篇;对剩余19篇文献进行全文评估,排除数据不全和无相关结局指标的文献,最终纳入7篇文献,见图1。7篇文献共纳入914例患者,其中观察组患者469例,对照组患者445例。纳入研究的基本情况见表1。

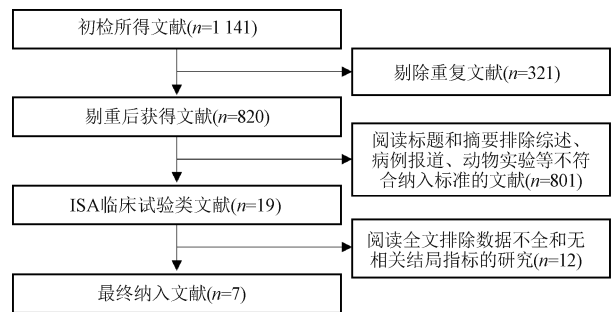


图1 文献检索流程及结果

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的7项研究中,3项为RCT^[6-8],3项为队列研究^[9-11],1项为病例对照研究^[12]。3项RCT^[6-8]均采用交互式响应计算机系统随机分组;2项RCT^[7-8]为双盲试验,1项^[6]为开放标签试验;2项RCT^[7-8]报告了分配隐藏方案;3项RCT^[6-8]的数据报告均完整且结果无选择性报道;4项观察性研究^[9-12]的NOS评价结果大于或等于6颗星,均为高质量研究,见表2、图2。

2.3 Meta分析结果

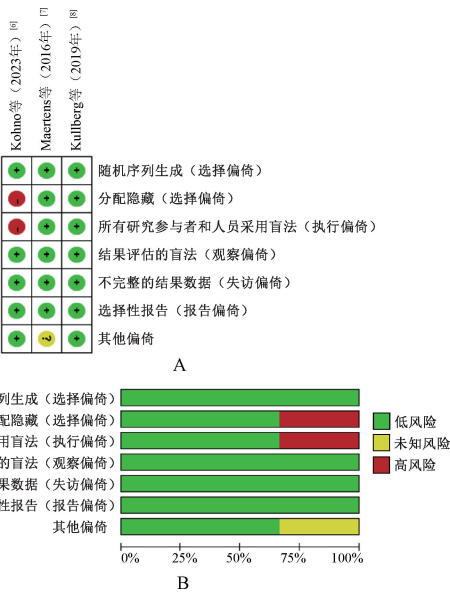
2.3.1 临床疗效:(1)5项研究^[6-9,11]报告了总有效率,异质性检验显示,各研究间存在明显的异质性($P=0.09, I^2=51\%$),由于各研究间无明显临床异质性,故采用随机效应模型。Meta分析结果显示,两组患者总有效率的差异无统计学意义($RR=1.00, 95\%CI=0.84 \sim 1.17, P=0.96$),见图3(A)。(2)6项研究^[6-9,11-12]报告了全因死亡率,异质性检验显示,各研究间无异质性($P=0.93, I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,两组患者全因死亡率的差异无统计学意义($RR=0.95, 95\%CI=0.76 \sim 1.18, P=0.62$),见图3(B)。

表1 纳入研究的基本情况

文献	国家	研究类型	病例数		性别(男性)/例		平均年龄/岁		干预措施	
			观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组
Kohno等 (2023年) ^[6]	日本	多中心RCT	52	27	46	23	65.9	68.3	ISA:前2 d,200 mg,口服,每8 h给药1次;后续200 mg,口服,1日1次	伏立康唑:前2 d,6 mg/kg,静脉滴注,或300 mg,口服,每12 h给药1次;后续4 mg/kg,静脉滴注,或200 mg,口服
Maertens等 (2016年) ^[7]	全球	多中心RCT	123	108	145	163	51.1	51.2	ISA:前2 d,200 mg,口服,每8 h给药1次;后续200 mg,口服,1日1次	伏立康唑:前2 d,6 mg/kg,口服,每12 h给药1次;后续4 mg/kg,静脉滴注,或200 mg,口服
Kullberg等 (2019年) ^[8]	全球	多中心RCT	199	201	143	126	58	57.9	ISA:前2 d,200 mg,静脉滴注,每8 h给药1次;后续200 mg,静脉滴注,1日1次	伏立康唑:第1日,400 mg,口服,每12 h给药1次;后续200 mg,口服,每12 h给药1次
Batista等 (2023年) ^[9]	巴西、西班牙、瑞士	多中心队列研究	34	35	22	19	60	44	ISA:前2 d,200 mg,口服,每8 h给药1次;后续200 mg,口服,1日1次	伏立康唑:第1日,6 mg/kg,静脉滴注,每12 h给药1次;后续4 mg/kg,静脉滴注,每12 h给药1次
Bongomin等 (2019年) ^[10]	英国	单中心队列研究	20	21	14	12	65	66	ISA:200 mg,口服,1日1次	伏立康唑:300~500 mg,口服,1日1次
Cheng等 (2020年) ^[11]	美国	多中心队列研究	20	20	11	20	59	64	ISA:200 mg,口服,1日1次	伏立康唑:400~680 mg,口服,1日1次
Marty等 (2016年) ^[12]	全球	多中心病例对照研究	21	33	17	22	51	57	ISA:前2 d,200 mg,口服,每8 h给药1次;后续200 mg,口服,1日1次	两性霉素B:350 mg,静脉滴注,1日1次

表2 4项观察性研究的方法学质量评价结果(NOS量表)

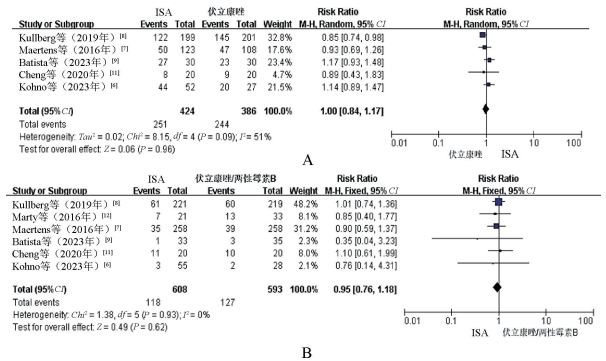
文献	研究对象选择	组间可比性	结果测量	总分	文献质量
Batista等(2023年) ^[9]	★★★★	★	★★	7颗星	高质量
Bongomin等(2019年) ^[10]	★★★★	★	★★	7颗星	高质量
Cheng等(2020年) ^[11]	★★★★	★	★★	7颗星	高质量
Marty等(2016年) ^[12]	★★★	★	★★	6颗星	高质量



A. 偏倚风险总结; B. 偏倚风险图。

图2 3项RCT研究的方法学质量评价结果

2.3.2 安全性:(1)5项研究^[6-10]报告了总体药品不良反应发生率,异质性检验显示,各研究间具有明显异质性($P=0.009, I^2=70%$),由于各研究间无明显临床异质性,故采用随机效应模型。Meta分析结果显示,观察组患者的总体药品不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义($RR=0.76, 95%CI=0.58\sim0.99, P=0.05$),见图4(A)。(2)3项研究^[6-7,10]报告了视觉异常发生率,异质性检验显示,各研究间无明显异质性($P=0.11, I^2=55%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,观察组患者的视觉异常发生率低于对照



A. 总有效率; B. 全因死亡率。

图3 临床疗效比较的Meta分析森林图

组,差异有统计学意义($RR=0.47, 95%CI=0.34\sim0.67, P<0.0001$),见图4(B)。(3)4项研究^[6-7,9-10]报告了肝功能损伤发生率,异质性检验显示,各研究间无明显异质性($P=0.13, I^2=46%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,观察组患者的肝功能损伤发生率低于对照组,差异有统计学意义($RR=0.56, 95%CI=0.38\sim0.83, P=0.004$),见图4(C)。(4)4项研究^[6-7,9-10]报告了神经系统不良反应发生率,异质性检验显示,各研究间无异质性($P=0.64, I^2=0%$),采用固定效应模型。Meta分析结果显示,两组患者神经系统不良反应发生率的差异无统计学意义($RR=1.04, 95%CI=0.83\sim1.31, P=0.71$),见图4(D)。

2.4 发表偏倚分析

通过漏斗图对报告了全因死亡率的6篇文献进行发表偏倚分析,结果显示,散点基本对称分布,提示存在发表偏倚的可能性较小,见图5。

3 讨论

唑类抗真菌药是重要的抗感染药物之一,其对酵母和丝状真菌具备广谱活性,通过抑制羊毛甾醇14- α -去甲基酶,从而阻止真菌细胞膜麦角甾醇的生物合成,发挥抗真菌作用^[13]。近年来,服用免疫抑制剂的患者数不断增加,IFI的发病率也呈升高趋势,且常伴随患者的高死亡率和临床预后不佳,ISA是可

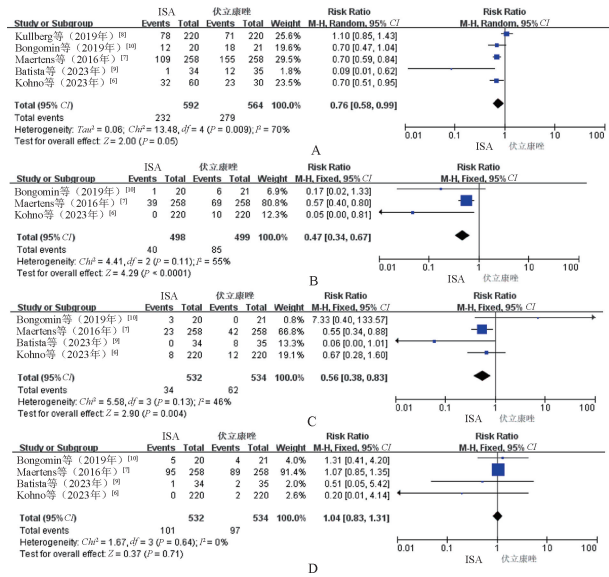


图4 药品不良反应发生率比较的Meta分析森林图

统损害^[21]。值得注意的是,本研究表明,ISA造成视觉异常和肝功能损伤的发生率显著低于伏立康唑,与Samanta等^[22]的临床研究结果一致。法国药物警戒数据库资料显示,伏立康唑最常见的不良反应为精神异常,临床常表现为幻视、幻听、谵妄、亢奋等,该不良反应常在用药后3d左右出现,停药后可迅速缓解^[19]。本研究发现,ISA与伏立康唑的神经系统不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,临床应用ISA的过程中仍需要重点关注神经系统症状。

综上所述,ISA治疗IFI的疗效与伏立康唑相当,整体安全性优于伏立康唑,尤其是肝功能损伤、视觉异常的发生率低于伏立康唑,具有良好的应用前景,但临床应用过程中仍需关注其神经系统不良反应。本研究存在的局限性:纳入的文献包含一些病例对照研究和队列研究,且纳入的文献数量较少;ISA治疗侵袭性毛霉病仅纳入了1篇病例对照研究,且纳入研究的病例数较少,尚无法准确判断ISA对侵袭性毛霉病的疗效。尚需开展更多设计良好、多中心、大规模的RCT研究,对ISA治疗IFI的疗效进行全面、准确地评价。

参考文献

- [1] SANGUINETTI M, POSTERARO B, BEIGELMAN-AUBRY C, et al. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections; looking ahead[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74 (Suppl 2): ii27-ii37.
- [2] NATESAN S K, CHANDRASEKAR P H. Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations [J]. Infect Drug Resist, 2016, 9: 291-300.
- [3] TRIEF D, GRAY S T, JAKOBIEC F A, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and *Aspergillus*[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(2): 184-188.
- [4] LEWIS J S 2nd, WIEDERHOLD N P, HAKKI M, et al. New perspectives on antimicrobial agents: isavuconazole[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(9): e0017722.
- [5] DAGHER H, HACHEM R, CHAFTARI A M, et al. Real-world use of isavuconazole as primary therapy for invasive fungal infections in high-risk patients with hematologic malignancy or stem cell transplant[J]. J Fungi (Basel), 2022, 8(1): 74.
- [6] KOHNO S, IZUMIKAWA K, TAKAZONO T, et al. Efficacy and safety of isavuconazole against deep-seated mycoses: a phase 3, randomized, open-label study in Japan [J]. J Infect Chemother, 2023, 29(2): 163-170.
- [7] MAERTENS J A, RAAD I I, MARR K A, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial [J]. Lancet, 2016, 387(10020): 760-769.
- [8] KULLBERG B J, VISCOLI C, PAPPAS P G, et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive *Candida* infections; the ACTIVE trial [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(12): 1981-1989.
- [9] BATISTA M V, USSETTI M P, JIANG Y, et al. Comparing the real-world use of isavuconazole to other anti-fungal therapy for

A. 总体不良反应; B. 视觉异常; C. 肝功能损伤; D. 神经系统不良反应。

图5 全因死亡率的漏斗图

靠的治疗侵袭性曲霉病和侵袭性毛霉病的一线药物^[14-15]。本研究以治疗总有效率、全因死亡率和药品不良反应发生率作为结局指标,对ISA治疗IFI的临床数据进行了系统评价,纳入的研究中6篇为ISA治疗侵袭性曲霉菌感染,1篇为ISA治疗侵袭性毛霉菌感染的病例对照研究。

2009年,美国感染病学会相关指南推荐伏立康唑可作为治疗侵袭性曲霉病的一线药物^[16]。临床研究结果表明,ISA治疗侵袭性曲霉病可达到与伏立康唑同等疗效,且在耐受性、药动学和药物相互作用等方面具有优势^[17]。本研究结果显示,ISA治疗IFI的总体有效率和全因死亡率与伏立康唑相似。由于本研究纳入的文献多为ISA治疗侵袭性曲霉病的临床研究,因此,文中所述ISA治疗IFI主要为ISA对侵袭性曲霉病的治疗。

据报道,新型抗真菌药的毒性与传统药物相比有所下降,但近年来随着抗真菌药的广泛应用,其不良反应报告呈上升趋势^[18]。伏立康唑体内代谢的药动学特点呈非线性,药物在体内代谢的个体差异较大,因此,目前各国的指南均推荐对伏立康唑进行治疗药物监测^[19-20]。伏立康唑的药品不良反应可对多个器官或系统造成危害,包括神经系统、视觉系统及肝胆系

invasive fungal infections in patients with and without underlying disparities; a multi-center retrospective study [J]. *J Fungi (Basel)*, 2023, 9(2): 166.

[10] BONGOMIN F, MAGUIRE N, MOORE C B, et al. Isavuconazole and voriconazole for the treatment of chronic pulmonary aspergillosis; a retrospective comparison of rates of adverse events [J]. *Mycoses*, 2019, 62(3): 217-222.

[11] CHENG M P, OREJAS J L, ARBONA-HADDAD E, et al. Use of triazoles for the treatment of invasive aspergillosis; a three-year cohort analysis [J]. *Mycoses*, 2020, 63(1): 58-64.

[12] MARTY F M, OSTROSKY-ZEICHNER L, CORNELI O A, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis; a single-arm open-label trial and case-control analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(7): 828-837.

[13] EMAMI S, TAVANGAR P, KEIGHOBADI M. An overview of azoles targeting sterol 14 α -demethylase for antileishmanial therapy [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 135: 241-259.

[14] 中华医学会血液学分会抗感染学组. 艾沙康唑临床应用专家共识(2023版) [J]. *临床血液学杂志*, 2023, 36(5): 295-302.

[15] JENKS J D, MEHTA S R, HOENIGL M. Broad spectrum triazoles for invasive mould infections in adults; which drug and when? [J]. *Med Mycol*, 2019, 57(Supplement_2): S168-S178.

[16] WALSH T J, ANAISSIE E J, DENNING D W, et al. Treatment of

aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(3): 327-360.

[17] ANANDA-RAJAH M R, KONTOYIANNIS D. Isavuconazole; a new extended spectrum triazole for invasive mold diseases [J]. *Future Microbiol*, 2015, 10(5): 693-708.

[18] ZHOU J X, WEI Z P, XU B H, et al. Pharmacovigilance of triazole antifungal agents; analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) database [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1039867.

[19] EIDEN C, PEYRIÈRE H, COCIGLIO M, et al. Adverse effects of voriconazole; analysis of the French pharmacovigilance database [J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(5): 755-763.

[20] SCHELENZ S, BARNES R A, BARTON R C, et al. British society for medical mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(4): 461-474.

[21] 胡俊俊, 张二锋. 97例伏立康唑不良反应文献分析 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2023, 29(2): 224-227.

[22] SAMANTA P, CLANCY C J, MARINI R V, et al. Isavuconazole is as effective as and better tolerated than voriconazole for antifungal prophylaxis in lung transplant recipients [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(3): 416-426.

(收稿日期:2023-07-10 修回日期:2023-11-21)

(上接第 321 页)

[6] 程晓燕. 吡喹酮在特发性膜性肾病中的抗凝机制 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2020.

[7] 张立苗. 吡喹酮与华法林对房颤合并脑梗死二级预防的疗效对比研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.

[8] 张鑫, 张化勇, 韩立会, 等. 吡喹酮联合氯吡格雷在经皮冠状动脉介入治疗术后非瓣膜性心房颤动中的应用效果 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(6): 3-5.

[9] 李雪岩. 吡喹酮在下肢浅静脉曲张术后预防血栓形成的安全性与有效性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.

[10] 刘月英. 吡喹酮对比华法林用于房颤患者的抗凝治疗效果及护理分析 [J]. *中外医学研究*, 2019, 17(7): 180-182.

[11] 崔波, 王璐. 吡喹酮对比华法林用于房颤患者的抗凝治疗效果及护理分析 [J]. *中外女性健康研究*, 2019(22): 49, 74.

[12] 张立欣. 吡喹酮预防特发性膜性肾病患者血栓形成的有效性及安全性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.

[13] 胡鸿鹏, 刘泽明, 高勇刚, 等. 吡喹酮预防老年髋关节置换术后下肢深静脉血栓的临床研究 [J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2019, 5(1): 19-24.

[14] HUO J, LI M N, LIU B, et al. A comparison of Indobufen and low-molecular-weight heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients after total hip arthroplasty; a prospective randomized controlled study [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2019, 12(3): 2720-2728.

[15] 张鑫, 张化勇, 于仁亮, 等. 吡喹酮治疗冠心病合并非瓣膜性心房颤动的效果及安全性 [J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(20): 22-24.

[16] 王会全. 吡喹酮在非瓣膜性房颤至心源性脑栓塞二级预防中的作用研究 [J]. *中国实用医药*, 2014, 9(16): 170-171.

[17] 曹三勇. 吡喹酮在心源性脑栓塞二级预防中的作用研究 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8(22): 144-145.

[18] MOROCUTTI C, AMABILE G, FATTAPPOSTA F, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators [J]. *Stroke*, 1997, 28(5): 1015-1021.

[19] 孟亚锋, 张亚楠, 秦雷. 吡喹酮治疗不稳定型心绞痛疗效的系统评价 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(19): 3602-3606.

[20] 潘小玉, 张再伟, 李虎. 吡喹酮治疗不稳定型心绞痛的有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *医学信息*, 2020, 33(14): 80-84.

[21] WU H, XU L, ZHAO X, et al. Indobufen or aspirin on top of clopidogrel after coronary drug-eluting stent implantation (OPTION): a randomized, open-label, end point-blinded, noninferiority trial [J]. *Circulation*, 2023, 147(3): 212-222.

[22] 张丽杰. 吡喹酮联合氯吡格雷治疗非 ST 段抬高型急性冠脉综合征临床观察 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8(6): 142-143.

[23] 田夏, 郭婉婕, 郑丽英, 等. 吡喹酮用于心房颤动的网状 Meta 及药物经济学评价 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(10): 1071-1075.

[24] 徐荣彬, 杨俊, 韩晟, 等. 吡喹酮预防心脑血管事件效果和安全性 Meta 分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(5): 532-538.

[25] 杨霞, 刘维, 陈恩, 等. 吡喹酮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.

(收稿日期:2023-02-03 修回日期:2023-10-25)