

非ST段抬高型急性冠脉综合征药物治疗进展

韩拓 蒋伟

【摘要】 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTE-ACS) 包括非 ST 段抬高型心肌梗死与不稳定型心绞痛,其诊治流程相似,疾病群体差异较大。中国最新《非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南》为 NSTE-ACS 患者提供了规范有效的临床诊治路径。该文介绍指南中 P2Y₁₂ 受体抑制剂选择与基因分型检测、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂启用时机以及抗炎治疗的最新进展,以期助力临床实践。

【关键词】 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征; P2Y₁₂ 受体抑制剂; 基因多态性; 秋水仙碱
doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2025.01.010

中国冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 患病人数达 1 139 万, 年住院患者逾 600 万人次, 急性心肌梗死年住院超过 100 万人次^[1]。不稳定型心绞痛 (UAP) 是冠心病患者就诊的主要原因, 而非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 则占急性心肌梗死住院患者的近半数^[1]。2024 年 6 月中华医学会心血管病学分会组织专家撰写《非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南》(以下简称《指南》)^[2], 针对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTE-ACS) 患者, 包括 NSTEMI 与 UAP 的综合诊治进行了全面阐述, 旨在规范与提高中国急性冠脉综合征 (ACS) 的临床诊治水平。

1 NSTE-ACS 患者中 P2Y₁₂ 受体抑制剂选择

P2Y₁₂ 受体抑制剂通过抑制血小板表面的 P2Y₁₂ 受体以减少二磷酸腺苷诱导的血小板聚集与血栓形成。《指南》中推荐 NSTE-ACS 患者在确诊后应尽早使用阿司匹林基础上使用 1 种 P2Y₁₂ 受体抑制剂 (I 类推荐, A 级证据), 建议首选抗血小板强度更强的替格瑞洛 (I 类推荐, B 级证据), 除非存在较高出血风险或禁忌证^[2]。该推荐的主要依据来自 PLATO 研究^[3] 结果。该研究共纳入 18 624 例 ST 段抬高或 NSTE-ACS 患者, 随机分组后给予替格瑞洛 90 mg、2 次/d 或氯吡格雷 75 mg、1 次/d 治疗。随访 12 个月后发现, 与氯吡格雷相比, 替格瑞洛可显著降低心血管死亡、心肌梗死或卒中的

复合终点事件发生风险, 且总体大出血事件并未增加, 但非冠状动脉旁路移植手术相关的出血风险有所增加。替格瑞洛作为新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂, 可直接与 P2Y₁₂ 受体进行可逆性结合, 相比氯吡格雷, 其起效更快速、抑制血小板作用更强效, 且疗效不受 CYP2C19 基因多态性的影响^[4]。然而, PLATO 研究发表于 2009 年, 且九成以上受试者为白人, 亚裔人群仅占 6%, 阿司匹林联合替格瑞洛作为双联抗血小板治疗方案在中国 NSTE-ACS 患者群体中的有效性与安全性仍需进一步研究。东亚人群在接受抗栓治疗时存在“东亚悖论”, 即缺血风险较低, 而出血风险增加, 建议东亚患者原则上应采取低剂量抗栓方案^[5]。在抗血小板治疗方面, 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后最好采取短程 (1~3 个月) 双联抗血小板治疗, 然后单用 P2Y₁₂ 受体抑制剂或阿司匹林; 强效 P2Y₁₂ 受体抑制剂应减量; 急性期后可将强效 P2Y₁₂ 受体抑制剂换成氯吡格雷。中国 1 项大型真实世界研究纳入近 2 万例行 PCI 的 ACS 患者, 其中 2/3 患者使用氯吡格雷, 1/3 患者使用替格瑞洛进行双联抗血小板治疗。该研究发现在全球急性冠状动脉事件注册 (GRACE) 评分低危的 ACS 患者中, 使用替格瑞洛并未能降低缺血事件风险, 反而增加出血学术研究会 (BARC) 3~5 型大出血风险^[6]。此外, 1 项开放标签、随机对照临床试验结果也显示, 在 70 岁及以上的 NSTE-ACS 患者中, 使用氯吡格雷能够减少出血事件, 而不增加全因死亡、心肌梗死、卒中和出血的复合终点^[7]。上述研究结果也反映出国内医生普遍对于使用替格瑞洛后出血风险的担

忧,同时也强调了基于 GRACE 等风险评分对 NSTEMI-ACS 患者采取个体化抗栓治疗策略的必要性。

鉴于《指南》针对 NSTEMI-ACS 起始治疗推荐阿司匹林联合替格瑞洛,因此不推荐常规进行血小板功能或基因分型检测指导 P2Y₁₂ 受体抑制剂的选择,但当考虑 P2Y₁₂ 受体抑制剂药物种类的降阶治疗(Ⅲ类推荐, A 级证据)(从强效 P2Y₁₂ 受体抑制剂转换为氯吡格雷)之前,可行血小板功能或基因分型检测以评估治疗的可行性和风险(Ⅱb 类推荐, A 级证据)^[2]。美国心脏协会(AHA)最新声明推荐 ACS 或接受 PCI 的患者使用 P2Y₁₂ 受体抑制剂前常规行 *CYP2C19* 基因分型检测^[8]。存在基因缺失突变者推荐替格瑞洛或普拉格雷等新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂。研究显示,在携带 *CYP2C19* 功能缺失等位基因的轻型缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)患者中,替格瑞洛治疗组 90 d 内卒中复发风险略低于氯吡格雷(HR=0.77, 95% CI:0.64~0.94),但总出血事件风险增加(5.3%对 2.5%)^[9]。考虑到国内针对 ACS 患者更多采用氯吡格雷而非替格瑞洛进行抗栓治疗^[6],对某些特殊患者进行 *CYP2C19* 基因多态性检测可带来远期获益。因此,对于 NSTEMI-ACS 患者,建议综合基因分型检测与 GRACE 评分结果,制定个体化抗栓策略。

2 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂在 NSTEMI-ACS 患者中启用时机

NSTEMI-ACS 患者的治疗目标是降低心血管事件的风险,其中血脂管理尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的控制至关重要。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)抑制剂通过抑制 PCSK9 蛋白活性,增加肝细胞表面低密度脂蛋白受体的循环和再利用,从而降低血浆 LDL-C 水平^[10-11]。FOURIER 研究^[12]和 ODYSSEY Outcomes 研究^[13]已经证实 PCSK9 抑制剂在降低 LDL-C 水平和减少心血管事件方面的有效性。然而,目前关于在 NSTEMI-ACS 患者中启用 PCSK9 抑制剂的时机仍存在一定争议。目前《指南》推荐在患者接受最大耐受剂量的他汀类药物治疗后,如果 LDL-C 水平仍未达到目标值,即将 LDL-C 降至<1.4 mmol/L 且较基线降低幅度>50%,应考虑联合使用 PCSK9 抑制剂(Ⅰ类推荐, A 级证据)^[1,14]。2020 年欧洲心脏病学会指南推荐,对于极高危患者,LDL-C 应降至 1.4 mmol/L 以下,如果 2 年内再发心血管不良事件,则 LDL-C 应降至 1.0 mmol/L

以下^[15]。国内外指南均认为在这种情况下,单用他汀类药物治疗达标率低,联合 PCSK9 抑制剂治疗可以显著提高血脂达标率、降低心血管事件发生^[16]。此外,《指南》建议基线 LDL-C 水平较高(服用他汀类药物者 LDL-C≥2.6 mmol/L,未服用他汀类药物者 LDL-C≥4.9 mmol/L)且预计他汀类药物联合依折麦布难以达标的 NSTEMI-ACS 患者,应考虑直接启动他汀类药物联合 PCSK9 抑制剂治疗(Ⅱa 类推荐, A 级证据)^[2]。中国患者他汀类药物长期使用依从性不高,尤其是伴发肌肉疼痛、肝功能损害以及新发糖尿病风险^[17-18],早期启动 PCSK9 抑制剂不仅能够尽快实现 LDL-C 治疗目标,更有助于提高患者治疗依从性。此外,研究显示在他汀类药物治疗基础上早期应用 PCSK9 抑制剂能改善 NSTEMI-ACS 患者 PCI 后炎症水平^[19]和微循环功能^[20],减少心肌梗死面积^[21],改善远期预后。对于 NSTEMI-ACS 患者,PCSK9 抑制剂的使用时机应根据患者的血脂水平、心血管风险以及对他汀类药物治疗的反应来决定。在一些高风险或早发年轻冠心病患者中,推荐尽早启用 PCSK9 抑制剂,尤其是在他汀类药物治疗后 LDL-C 水平仍较高或预期难以达标的患者。

3 NSTEMI-ACS 患者抗炎治疗

近年来,慢性低度炎症在心血管残余风险中得到越来越多的关注。COLCOT 研究^[22]和 LoDoCo2 研究^[23]结果证实,低剂量秋水仙碱能够显著降低急性心肌梗死和稳定性冠心病患者中复合心血管不良事件发生风险。《指南》中推荐对于其他危险因素未充分控制或经优化治疗后仍有不良心血管事件复发的患者,可考虑低剂量秋水仙碱抗炎治疗(Ⅱb 类推荐, A 级证据)^[2]。目前,国内外研究多将高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)≥2 mg/L 作为残余炎症风险增高的标准。最新公布的 CHANCE-3 研究^[24]纳入中国 8 343 例 40 岁及以上的轻中度缺血性卒中(美国国立卫生研究院卒中量表评分≤5 分)或高危 TIA(ABCD² 评分≥4 分)患者,且 hs-CRP 均≥2 mg/L,结果发现小剂量秋水仙碱(0.5 mg/d)并未能预防 90 d 内卒中复发。研究者将其归因于炎症对于心脑血管疾病复发的影响机制可能不同。COLCOT 研究^[22]纳入 4 745 例心肌梗死 30 d 内随机接受 0.5 mg/d 的秋水仙碱或安慰剂的患者,中位随访 22.6 个月,与安慰剂组相比,低剂量秋水仙碱组复合终点发生(包括心血

管死亡、抢救成功的心搏骤停、心肌梗死、卒中或因心绞痛急诊入院行冠状动脉血运重建)显著降低 23%。然而进一步分析发现,低剂量秋水仙碱组获益主要来自于卒中(HR=0.26, 95%CI: 0.10~0.70)与因心绞痛急诊入院行冠状动脉血运重建事件(HR=0.50, 95%CI: 0.31~0.81)的降低。而在预防心血管死亡与心肌梗死方面,2 组间差异无统计学意义^[22]。同时,研究者还检测了部分患者治疗前后循环系统中 hs-CRP 水平,发现低剂量秋水仙碱组与安慰剂组患者在心肌梗死后 6 个月时 hs-CRP 水平均显著降低,2 组降幅差异无统计学意义(70.0%对 66.6%)^[22]。此外,低剂量秋水仙碱对于 ACS 患者的预后改善作用尚存在争议,有研究出现阴性结果^[25]。深入探究 ACS 患者体内炎症状态及其在疾病进程中的具体作用,如循环中单核细胞趋化浸润、巨噬细胞极化以及 T 淋巴细胞功能改变,将有助于阐明秋水仙碱在不同疾病状态(冠状动脉/外周血管、脑血管疾病)和不同时期(慢性期、急性期)中的治疗效果差异。

4 小结

临床中 NSTEMI-ACS 患者的发病可能涉及慢性炎症、氧化应激、血栓与纤溶亢进、冠状动脉微循环障碍等多种病理机制,需要制定更加个体化的治疗方案。抗栓与降脂作为动脉粥样硬化性心血管疾病的治疗基石,其治疗理念和策略正在随着更多临床研究的公布而不断更新与优化。抗炎治疗有望成为心血管残余风险管理的新里程碑,然而如何精准筛查治疗群体、平衡临床获益与风险,仍需要更多特异性临床标志物或模型评分指导临床实践。

参 考 文 献

- [1] 刘明波,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J].中国心血管病研究,2024,22(7):577-593.
- [2] 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.非ST段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南(2024)[J].中华心血管病杂志,2024,52(6):615-646.
- [3] 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.
- [4] Patti G, Micieli G, Cimminiello C, et al. The role of clopidogrel in 2020: a reappraisal[J]. Cardiovasc Ther, 2020, 2020:8703627.
- [5] Kim HK, Tantry US, Smith SCJ, et al. The East Asian paradox: an updated position statement on the challenges to the current antithrombotic strategy in patients with cardiovascular disease[J]. Thromb Haemost, 2021, 121(4):422-432.
- [6] Qiu MH, Na K, Qi ZZ, et al. Contemporary use of ticagrelor vs clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a GRACE risk score stratification-based analysis in a large-scale, real-world study from China[J]. Mayo Clin Proc, 2023, 98(7):1021-1032.
- [7] Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2020, 395(10233):1374-1381.
- [8] Pereira NL, Cresci S, Angiolillo DJ, et al. CYP2C19 genetic testing for oral P2Y12 inhibitor therapy: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2024, 150(6):e129-e150.
- [9] Wang YJ, Meng X, Wang AX, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA[J]. N Engl J Med, 2021, 385(27):2520-2530.
- [10] Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, et al. The evolving future of PCSK9 inhibitors[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(3):314-329.
- [11] Hummelgaard S, Vilstrup JP, Gustafsen C, et al. Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease[J]. Pharmacol Ther, 2023, 249:108480.
- [12] O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Circulation, 2022, 146(15):1109-1119.
- [13] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22):2097-2107.
- [14] Averna M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: a statement from a European Atherosclerosis Society Task Force[J]. Atherosclerosis, 2021, 325:99-109.
- [15] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(14):1289-1367.
- [16] Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: a new lipid-lowering therapy[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 878:173114.
- [17] 王增武,刘静,李建军,等.中国血脂管理指南(2023年)[J].中国循环杂志,2023,38(3):237-271.
- [18] Chung J, Kim HL, Lim WH, et al. New onset diabetes mellitus and cardiovascular outcomes according to statin intensity in patients after drug-eluting stent implantation in Asian patients[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):16061.
- [19] Marfella R, Prattichizzo F, Sardù C, et al. Evidence of an anti-inflammatory effect of PCSK9 inhibitors within the human atherosclerotic plaque[J]. Atherosclerosis, 2023, 378:117180.
- [20] Schremmer J, Busch L, Baasen S, et al. Chronic PCSK9 inhibitor therapy leads to sustained improvements in endothelial function, arterial stiffness, and microvascular function[J]. Microvasc Res, 2023, 148:104513.

(下转第 46 页)

- (上接第38页)

- [21] Qi ZY, Hu L, Zhang JJ, et al. PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) enhances platelet activation, thrombosis, and myocardial infarct expansion by binding to platelet CD36[J]. *Circulation*, 2021, 143(1):45-61.
- [22] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2497-2505.
- [23] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19):1838-1847.
- [24] Li JJ, Meng X, Shi FD, et al. Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3): multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial[J]. *BMJ*, 2024, 385:e079061.
- [25] Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, et al. Colchicine in cardiovascular disease: in-depth review[J]. *Circulation*, 2022, 145(1):61-78.
- (投稿:2024-08-11 修回:2024-12-03)
(本文编辑:王雨婷)