

## • 述评 •

## 急性冠脉综合征抗栓治疗进展

沈卫峰

## 1 急性冠脉综合征与血栓形成

从稳定性冠心病转变为危及生命的急性冠脉综合征(ACS)的病理基础,主要是动脉粥样硬化斑块破裂,引起血小板黏附、聚集,凝血因子激活和血栓形成,导致冠脉完全或不完全阻塞<sup>[1]</sup>。这些濒临破裂、进而发生血栓的斑块,被称为易损斑块(vulnerable plaque),其病理学特征为:脂核较大;巨噬细胞吞噬过氧化脂质,引起基质金属蛋白酶表达增高,该酶抑制物减低,促使平滑肌细胞凋亡,影响其合成细胞外基质和组织修复,纤维帽变薄( $<25\ \mu\text{m}$ )。易损斑块中含大量中性粒细胞和炎性细胞,部分斑块内还可能存在出血。在斑块破裂过程中,内皮细胞失去抗血栓形成的屏障作用,并通过细胞黏附分子的过度表达,使淋巴细胞在斑块内积聚,参与炎症反应<sup>[2]</sup>。ACS 患者的血小板激活和凝血因子活性增强、纤维蛋白形成、血清中 C 反应蛋白和淀粉样物质 A 等细胞因子增高,导致易损血液状态(vulnerable blood)。动脉粥样硬化斑块病变处 NO 形成障碍,使其抗凝和抗痉挛的保护作用减低。这些情况再加上吸烟、高血压、糖尿病、肺炎衣原体或巨细胞病毒感染、同型半胱氨酸水平增高等,均可促进易损斑块破裂和血栓形成,使患者处于引起 ACS 和心脏性猝死的高危状态即易损患者(vulnerable patient)<sup>[2,3]</sup>。血管内超声显像发现,约 75% ACS 患者有多处斑块破裂,提示存在局部和总体炎症过程之间的相互作用。约 5% 冠脉血栓形成与斑块钙化有关。

经皮冠脉介入治疗(PCI)时,由于斑块挤压、内皮损伤使血小板黏附、聚集、激活,触发凝血系统,导致血栓形成。后者增加 PCI 的风险,包括

冠脉急性闭塞、慢血流或无再流等,增加围手术期心肌梗死或死亡。同样,PCI(尤其是药物洗脱支架)后可发生晚期支架内血栓,使心肌梗死和死亡率增高<sup>[4,5]</sup>。支架血栓形成涉及患者(如肾功能减退)及病变特征(如血栓性病变)、药物治疗、支架工艺、操作技术等多个因素的相互作用,如抗栓治疗剂量不足或术后过早停用抗血小板药物、病变覆盖不全、支架扩张不满意、贴壁不良、使用多个支架、小支架或长支架等<sup>[6-9]</sup>。

## 2 ACS 抗栓治疗

近年来,美国、欧洲和中国的冠心病和 PCI 指南提出了规范化抗栓治疗措施<sup>[10,11]</sup>。

## 2.1 抗血小板治疗

2.1.1 阿司匹林 阿司匹林是抗血小板药物治疗的基础,但单独应用不足以充分抗栓。目前主张急诊 PCI 前给予 300 mg 负荷剂量,长期维持治疗 100 mg/d 即可。阿司匹林的常见不良反应包括胃肠道出血、皮疹。阿司匹林抵抗发生率为 19.2%,其评估方法有待进一步完善。

2.1.2 氯吡格雷 氯吡格雷为 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂,除明显抑制血小板聚集外,也降低心血管事件相关的炎症标志物表达。PCI-CURE 和 CREDO 研究证明,氯吡格雷使 PCI 后 1 年死亡、心肌梗死和卒中发生率降低,且其长期疗效在各临床亚组中均较明显<sup>[10]</sup>。

氯吡格雷的临床疗效可能与剂量有关,并呈时间依赖性。ARMYDA-2 研究发现,PCI 前使用负荷剂量氯吡格雷 600 mg 较 300 mg 更明显抑制血小板聚集,显著降低复合一级终点和围术期心肌梗死发生率。服用氯吡格雷 600 mg 后,2 h 达到充分抗血小板。PCI 术后长期阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗可显著降低主要心血管事件、再次 PCI 和急诊冠脉旁路术。氯吡格

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

雷抵抗发生率为 4.8%~11.4%<sup>[11]</sup>。关于 ACS 患者 PCI 后接受双联抗血小板治疗氯吡格雷与奥美拉唑相互反应的 COGENT 研究显示,奥美拉唑组胃肠道出血、症状性溃疡、阻塞或穿孔的发生率均较安慰剂组显著降低(HR = 0.55, 95% CI: 0.36~0.85,  $P = 0.007$ )。

最近,包括 14 000 例患者的 CURRENT-OASIS 7 研究结果显示,氯吡格雷双倍剂量(负荷量 600 mg 后,然后 150 mg/d × 6 d,维持量 75 mg/d)较标准剂量(负荷量 300 mg,然后 75 mg/d 维持)显著降低一级终点,其中心血管死亡、心肌梗死和卒中降低 15%,明确的支架血栓形成下降 42%。所有接受 PCI 治疗的 ST 段抬高或非 ST 段抬高 ACS 患者以及应用裸金属或药物洗脱支架时,氯吡格雷双倍剂量均有效。在未行 PCI 的患者中,双倍剂量也优于标准剂量。双倍剂量与标准剂量两种疗法的 TIMI 大出血、颅内出血、致死性出血或冠脉旁路术相关的出血并发症无显著差异。

**2.1.3 普拉格雷(prasugrel)** 普拉格雷为新的 thienopyridine P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂,其迅速和持久的小血小板抑制作用已在冠心病患者(包括 PCI)中得到验证,负荷剂量(60 mg)4 h 后的小血小板聚集抑制作用强于 300 mg 氯吡格雷。普拉格雷 10~20 mg/d, 2 d 后抑制血小板聚集达 60%~70%; 5 mg/d, 10 d 后抑制血小板聚集优于 75 mg 氯吡格雷<sup>[12]</sup>。TRITON-TIMI 38 研究包括 13 608 例中重度 ACS 和 PCI 患者,比较应用普拉格雷与氯吡格雷的 6~15 个月的临床有效性和安全性。结果表明普拉格雷的有效终点较氯吡格雷显著增高(12.1%对 9.9%,  $P < 0.001$ ),心肌梗死(7.4%对 9.7%,  $P < 0.001$ )、紧急靶血管再次血运重建率(2.5%对 3.7%,  $P < 0.001$ )以及支架血栓形成发生率(1.1%对 2.4%,  $P < 0.001$ )显著降低。但严重出血并发症增高(2.4%对 1.8%,  $P = 0.03$ ),危及生命的出血也增高(1.4%对 0.9%,  $P = 0.01$ ),包括非致死性出血(1.1%对 0.9%,  $P = 0.23$ )和致死性出血(0.4%对 0.1%,  $P = 0.002$ )<sup>[13,14]</sup>。

**2.1.4 Ticagrelor** Ticagrelor 是 P2Y<sub>12</sub> 受体可

逆性抑制剂,其对抗血小板的抑制作用强于氯吡格雷。最近完成的 PLATO 研究包括 18 624 例 ACS 患者,随机接受 ticagrelor 负荷剂量 180 mg,然后 90 mg 每日 2 次,共 12 个月;或氯吡格雷负荷剂量 300~600 mg,然后每日 75 mg,共 12 个月(各例同时接受阿司匹林 100 mg/d)。结果显示,12 个月后 ticagrelor 治疗组心血管死亡、心肌梗死、卒中复合终点(HR = 0.84,  $P < 0.0001$ )和死亡(4.5%对 5.9%,  $P < 0.001$ )发生率较氯吡格雷显著减低,但出血并发症相似(11.6%对 11.2%,  $P = 0.43$ )。其中 13 408 例接受 PCI 的 ACS 患者(ticagrelor 治疗 6 732 例,氯吡格雷治疗 6 676 例),主要终点为 6 个月至 1 年心血管死亡、心肌梗死、卒中。Ticagrelor 使一级终点下降 16%,全因死亡下降 19%(3.94%对 5.08%,  $P = 0.01$ )。Ticagrelor 治疗的支架血栓形成发生率减低(1.0%对 1.6%,  $P = 0.003$ ),两组的出血并发症无明显差异<sup>[15]</sup>。

**2.1.5 血小板 II b/III a 受体阻滞剂** 对中、高危非 ST 段抬高 ACS 患者应用阿司匹林联合氯吡格雷治疗下行早期 PCI 时,血小板 II b/III a 受体阻滞剂上游(急诊室)给药较下游(导管室)治疗,PCI 前和后心肌组织灌注改善,肌钙蛋白减低明显。我们对急性心肌梗死急诊 PCI 治疗研究的结果也证明,在患者到达急诊室后立即静脉应用 tirofiban 较导管操作开始时用药,能获得梗死相关动脉更高的开通率和更好的心肌组织再灌注,近期临床预后改善<sup>[16]</sup>。

## 2.2 抗凝治疗

AHA/ACC 和 ESC 指南对 ACS 的治疗推荐是,在抗血小板治疗的基础上短期使用普通肝素,优于不用肝素;根据体重调整普通肝素剂量。在急性期,低分子肝素治疗优于普通肝素;低分子肝素治疗不需常规监测活化部分凝血活酶时间(aPTT)。应用血小板 II b/III a 阻滞剂者,低分子肝素安全性优于普通肝素。如果冠脉干预需延迟,可考虑延长低分子肝素的治疗,作为血运重建的桥梁<sup>[10,11]</sup>。ExTRACT-TIMI25 研究证明,75 岁以上急性心肌梗死患者应用依诺肝素组较普通肝素组的主要终点(30 d 死亡和再梗死)发生率

降低,次要终点(死亡、心肌梗死和心肌缺血导致紧急血运重建)也明显降低;严重出血和轻微出血的发生率增高,但颅内出血无差异。包括死亡、心肌梗死和致残性卒中的净获益,依诺肝素组较优。如肾功能减退(肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$ ),则低分子肝素用半量。1 mg 依诺肝素约等于 100 U 抗 X 因子。

最近,OASIS-5 和 OASIS-6 研究表明,在应用阿司匹林、氯吡格雷和必要时静脉血小板 II b/III a 受体阻滞剂后,磺达肝癸钠(2.5 mg,每日 1 次)与依诺肝素(1 mg/kg,每日 2 次)比较,尽管两组 9 d 的死亡、心肌梗死和难治性心肌缺血无显著差异,但磺达肝癸钠的严重出血并发症明显减少。30 d 时,磺达肝癸钠组的死亡率显著降低,严重出血并发症减少。6 个月时,磺达肝癸钠组的死亡率和(或)心肌梗死发生率也较依诺肝素组显著降低,出血并发症减少。对 PCI 患者的亚组分析显示,磺达肝癸钠组的血管穿刺部位并发症(假性动脉瘤和大血肿)显著减少,死亡、心肌梗死和严重出血总的发生率也显著低于普通肝素组,即使是在发病 24 h 的 PCI 治疗时;但磺达肝癸钠组 PCI 时导管内血栓形成发生率增加。OASIS-5 研究显示,在治疗 ACS 患者时,磺达肝癸钠是优先选用的抗凝剂<sup>[17]</sup>。目前,直接凝血酶抑制剂的临床应用报告较少。ACUITY 研究表明,单用直接凝血酶抑制剂比伐罗定(bivalirudin)的一级终点与肝素和血小板 II b/III a 阻滞剂联合应用时相似,出血并发症明显降低<sup>[18]</sup>。

### 3 抗栓治疗时的出血问题

ACS 伴复杂冠脉病变患者接受 PCI 时,常需联合应用多种抗栓剂,使术后出血并发症和死亡率增高<sup>[19]</sup>。在 GRACE 研究中,5.5% PCI 患者发生严重出血,且住院期死亡率明显增高,住院时间延长,费用增加<sup>[20]</sup>。与 PCI 后严重出血相关的因素包括年龄、女性、肾功能不全、糖尿病、心力衰竭、应用多种抗栓药物及其剂量、溶栓疗法、介入治疗策略、机械性再灌注或血运重建等。在过去的 5 年中,已明确 ACS 早期出血并发症对预后产生严重不良影响。与无出血患者比较,出血者的 30 d 死亡、心肌梗死和卒中发生率增加 4~

5 倍<sup>[21]</sup>。

出血致使预后不佳的机制是多方面的,包括血流动力学障碍、失血和低血压引起肾上腺素高反应状态所致的心肌缺血加重、炎症反应加剧。出血迫使过早停用抗栓治疗,增加了支架血栓形成的危险。荟萃分析发现,需要输血的 ACS 患者 30 d 死亡危险性较未输血者增加 3~4 倍。这是由于库血缺乏 2,3-二磷酸甘油酸盐(2,3-diphosphoglycerate)和一氧化氮,使组织水平释氧减低,加重心肌缺血。同时,输血可引起全身血管收缩,对预后产生不良作用。出血引起的贫血也能预测缺血的危险性,基础血红蛋白与缺血事件发生率呈 J 型关系。贫血使心肌供氧减低、心率增快(心肌需氧增加),加重病情的发展<sup>[22-24]</sup>。

预防出血与预防缺血一样重要。出血与缺血的危险因素有明显的重叠,因此对这些患者进行危险分层和治疗选择时应同样慎重考虑(双联或三联抗栓治疗及其剂量),特别是老年或肾功能不全患者<sup>[25]</sup>。有学者提出预后危险积分系统,以总体评价不同危险因素对发生严重出血并发症的作用,并以此将患者分成出血并发症低危、中危和高危组。该系统可用于识别 PCI 后出血的极高危人群,有利于 PCI 术后对其密切和长期地随访观察。但是,现有的积分系统主要依据经股动脉途径的 PCI 操作和特定选择人群,因此,经桡动脉 PCI 和临床“真实世界”患者的情况如何,还有待进一步研究<sup>[26]</sup>。

总之,尽管动脉粥样硬化发展缓慢,但一旦斑块破裂引起血栓形成,可在数分钟内引起冠脉阻塞,导致心肌梗死和心脏性猝死。用药物洗脱支架行 PCI 可提高总体疗效,但我们应关注患者整体的治疗,尤其是抗栓药物的正确使用,对预防支架内血栓形成和出血并发症十分重要。只有这样,才使 ACS 患者的临床预后和 PCI 疗效得到真正的改善。

### 参考文献

- [1] Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis[J]. N Engl J Med, 2007, 357(24):2482-2494.
- [2] Schwartz SM, Galis ZS, Rosenfeld ME, et al. Plaque rupture in humans and mice[J]. Arterioscler Thromb

- Vasc Biol. 2007;27(4):705-713.
- [ 3 ] Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2009,54(16):1544-1555.
  - [ 4 ] Hodgson JM, Stone GW, Lincoff AM, et al. Late stent thrombosis; Considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents; A report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions drug-eluting stent task force[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 69(3):327-333.
  - [ 5 ] Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans; delayed healing and late thrombotic risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(1):193-202.
  - [ 6 ] Katayama T, Yamamoto T, Iwasaki Y, et al. Two cases of very late stent thrombosis after implantation of a sirolimus-eluting stent presenting as AMI[J]. Int Heart J, 2007, 48(3): 393-397.
  - [ 7 ] Bavry AA, Bhatt DL. Drug-Eluting Stents: Dual antiplatelet therapy for every survivor? [J]. Circulation, 2007, 116(7): 696-699.
  - [ 8 ] Awata M, Kotani JJ, Uematsu M, et al. Serial angioscopic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation; Comparison with bare-metal stents[J]. Circulation, 2007, 116(8): 910-916.
  - [ 9 ] Hong MK, Mints GS, Lee DW, et al. Impact of late drug-eluting stent malapposition on 3-year clinical events [J]. J Am Coll Cardiol, 2007,50(15):1515-1516.
  - [10] Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention)[J]. Circulation, 2006,113(7):e166-e286.
  - [11] Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology[J]. Eur Heart J, 2005,26(8):804-847.
  - [12] Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function; magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation[J]. Am Heart J, 2007, 153(1): 66.e9-e16.
  - [13] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe AH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2007,357(20):2001-2015.
  - [14] Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373(9665): 723-731.
  - [15] Bonaca MP, Steg PG, Feldman LJ, et al. Antithrombotics in acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2009,54(11):969-984.
  - [16] Shen J, Zhang Q, Zhang RY, et al. Clinical benefits of tirofiban therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Coron Artery Dis, 2008, 19(4): 271-277.
  - [17] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20078 patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) -5 investigators [J]. N Engl J Med, 2006,354(14):1464-1476.
  - [18] Stone GW, Witzenbichler SD, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2008,358(21):2218-2230.
  - [19] Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al. CRUSADE investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. JAMA, 2005, 294(24): 3108-3116.
  - [20] Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes; the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)[J]. Eur Heart J, 2003,24(20):1815-1823.
  - [21] Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2006,114(8):774-782.
  - [22] Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes[J]. JAMA, 2004, 292(13): 1555-1562.
  - [23] Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2005, 111(16): 2042-2049.
  - [24] Aronson D, Suleiman M, Agmon Y, et al. Changes in hemoglobin levels during hospital course and long-term outcomes after acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2007,28(11):1289-1296.
  - [25] Bassand JP. Impact of anemia, bleeding, and transfusions in acute coronary syndromes; a shift in the paradigm[J]. Eur Heart J, 2007,28(11):1273-1274.
  - [26] Vlaar PJ, de Smet BJ, Zijlstra F. DES or BMS in acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2007, 28(22): 2693-2694.

(收稿:2009-11-02)

(本文编辑:丁媛媛)