

病理生物学导向是抗血小板治疗的未来方向

吴秀银

宜春职业技术学院 336000

【摘要】TALOS-AMI的临床试验，在病理生理指导下，是一种个性化的抗血小板疗法。在临床上，对病人进行综合的病理生理评估，以决定是否采取降级的治疗方案，并在适当情况下进行动态的调整。从根本上说，单一的抗血小板治疗是一种降级的治疗方法，它的执行也应该遵守降级的治疗策略。现有的证据不能支持用来指导抗血小板药物的基因类型。

【关键词】抗血小板治疗；病理生物学导向

【DOI】10.12252/j.issn.2096-6288.2021.12.291

长时间使用P2Y抑制剂（tigrel, prasgrel, clopidogrel）进行双重抗血小板治疗，是急性冠状动脉综合征（ACS）的标准疗法，其病理依据是由于斑块破裂而形成的血栓，让炎症导致胶原结构弱化，进而导致薄帽纤维粥样硬化的破裂。ACS患者的特点是：高发炎状态（延迟抗血小板药物的吸收），高度血栓形成（需要增强抗血栓治疗），百分之六十的患者患有多发性冠状动脉疾病（住院死亡率增加百分之五十），百分之三十患有糖尿病、肾功能不全和/或心房颤动（缺血和出血风险增加）[1]。ACS的病理生理特点是以斑块断裂为主要特征，在很长一段时间内都会对临床产生一定的影响。

从目前医学研究来看，ACS主要由斑块破裂引起，斑块侵蚀占31%，无血栓形成斑块占20%。

斑块的破裂有全身性和非全身性两种，两者的发病机理是不一样的。很明显，当前的临床实践与了解ACS的病理生理机理存在着很大差距。ACS的病理生理机制主要包括冠状动脉斑块的种类及患者的炎症状况，早期评价其病理生理机制，对ACS病人的治疗时机、强度、时间等都有一定的参考价值。

美国心脏病协会在2021年会议上公布了三个关于降级策略、单药疗法和基因引导疗法的关于抗血小板治疗的三个临床试验。本文的研究背景、研究设计、研究结果、研究意义、研究中的问题，为当前的临床应用提供参考。

1、病因表现症状

1.1 伴全身炎症性斑块破裂

炎症机理是影响纤维帽损伤及脂核致凝的重要因素。此外，自适应免疫还能改善冠心病的不稳定性。所以，替格瑞洛是一类多效性P2Y抑制剂，可用于治疗全身炎症性斑块破裂。

1.2 不伴全身炎症性斑块破裂

在没有全身炎症反应的情况下，精神压力和激烈的身体运动也会引起斑块的断裂。亚临床炎症在罪犯的病变微环境中可能是引起冠脉不稳的因素之一。但是，由于局部炎症的诱发和影响，与一般的炎症性疾病病人有所不同，因此，如何选择合适的抗血小板药物，尚需进一步的临床试验。

1.3 斑块侵蚀

不像斑块断裂，斑块的腐蚀没有明显的变化。侵蚀斑块的形态不规则，内皮细胞间断，无纤维帽破裂，经常缺少坏死的核。斑块腐蚀主要是由于“白色”的血栓，而这些血栓中含有丰富的血小板。目前尚需进一步的临床试验来确定针对斑块侵蚀病人的最优抗血小板治疗方案。

1.4 无血栓斑块

ACS病人无血栓形成时，由于冠脉功能的变化，会使冠状动脉微循环或心肌缺血，50%的病人因冠状动脉血管痉挛而出现。目前还无法为此类病人提供最好的抗血小板药物。

早期评价脑卒中后脑缺血和出血危险分层的病理生理机制也是很有价值的。目前，血管内成像技术是评价斑块类型的重要手段。但是，由于血管内成像技术的复杂性、费用、设备和技术的限制，使得其在临床上的应用并不多。因此，在评价斑块的特异性和敏感性的基础上，结合当前抗血小板治疗中常见的缺血性和出血危险分层，评价斑块的种类和生物状态（炎症和血栓），并在一定的时间、强度和强度上，都有很大的价值。近年来，尽管有降级治疗方案来治疗ACS的DAPT，但仍是“归类”治疗，而非精确治疗。

2、TALOS-AMI研究

Talos - ami研究是一项前瞻性、多中心、开放标签、随机对照研究，用于评估急性心肌梗死（ami）患者经皮冠状动脉介入治疗（PCI）一个月后，使用氯吡格雷加阿司匹林代替Glenn le加阿司匹林双重抗血小板治疗（dapt）是一个不错的策略。

2.1 研究依据

大部分经PCI治疗的ACS患者，在ACS发病后30天内，大部分出现了心肌缺血的危险，随后出血的风险。与氯吡格雷+阿司匹林相比，P2Y12抑制剂联合普拉格雷、替格瑞洛对血小板活化的抑制效果更好。但是出血的危险也会增大。根据以上的了解，ACS患者先给予强效P2Y12抑制剂+阿司匹林（主要是抗缺血）治疗，然后降为氯吡格雷+阿司匹林11个月（主要是降低出血风险）。

TALOS-AMI的临床试验是在以往的基础上进行的。TOPIC的研究发表于4年之前，是一项开放式，单中心随机对照的临床试验。PCI后1个月，646例 ACS病人分别服用普拉格雷（57%）、替格瑞洛（43%）+阿司匹林（43%）+阿司匹林（323例），并将其分为普拉格雷+替格瑞洛+阿司匹林（323例）。随访1年，降级治疗组的主要终点（死亡、急诊血管重建、卒中和出血）风险降低一（13.4%，26.3%， $P<0.01$ ）。降级治疗组与标准组相比，BARC及2型出血率明显低于标准组（4.0%对14.9%， $P<0.01$ ）。研究发现，ACS术后1个月，联合使用替格瑞洛、普拉格雷联合阿司匹林和氯吡格雷联合阿司匹林能减少出血，但不会增加一年的缺血性事件。本研究为这些患者的降级处理提供了临床经验。

TOPIC亚组试验（TOPIC-VASP）对降低治疗效果进行了评估。

PCI后一个月，根据血小板的作用，将病人分成305名和340名血小板正常的病人，其中心血管死亡，急诊冠脉重建意外住院，卒中和 BARC 2级及以上。

随访结果表明，在常规治疗组（普拉格雷+替格瑞洛+阿司匹林）中，与正常血小板反应组相比，血小板低反应者的主要终点（包括出血和缺血性事件）发生率均显著高于对照

组(33.1%对20.1%, $P < 0.01$)。但是,在降级治疗(氯吡格雷+阿司匹林)中,基线的血小板功能状况对主要终点无影响。在低血小板反应性组中,降级治疗组的主要终点(11.9%对33.1%, $P < 0.01$),出血事件(5.3%对18.2%, $P < 0.01$),缺血事件(6.6%, 14.9%, $P < 0.02$),与对照组比较,差异有统计学意义。本研究为降低血小板的功能水平提供了理论基础。

2.2 研究设计、结果和意义

按照设计,在PCI成功的情况下,所有的病人都被替格瑞洛联合阿司匹林(30±7)天的时间。未发生不良反应的患者,按照1:1的开放性标记随机分配DAPT,每天服用75 mg的氯吡格雷,1349 mg的阿司匹林,90 mg的替格瑞洛,1348例。降级组没有使用加载氯吡格雷的药物。

最后纳入2697名病人,经12个月的追踪。本试验的主要终点为PCI后1~12月心血管死亡,心肌梗死,卒中,BARC2, 3, 5。结果表明,降级和标准治疗组的主要终点为4.6%和8.2%(无劣效性 $P < 0.001$, 优效性 $P < 0.001$),次要终点(心血管死亡、心肌梗死和卒中)2.1%($P = 0.15$),BARC2、3、5类出血率分别为3.0%和5.6%($P = 0.001$)。

与TOPIC的研究相比,本研究存在以下三个方面的差异:

①本研究为多中心的非劣效性战略评价;(2)研究对象为AMI病人,其样本数为4倍或更多;(3)以氯吡格雷、替格瑞洛为评估P2Y₁₂抑制剂。

TALOS-AML研究表明,与继续使用阿司匹林+替格列醇的患者相比,接受PCI并成功完成阿司匹林+替格列醇治疗一个月的AMI患者在随后11个月中,使用阿司匹林+氯吡格雷,达到了非劣效和良好效果的标准。这主要是因为降低了重度失血和降低了治疗后的缺血事件。毋庸置疑,该研究的结果将会改变AMI病人的抗血小板治疗方案。

2.3 需要解决的问题

在临床上,有两个问题需要明确。一种是降低等级治疗的含义。降级的方法应该是服用强力抗血小板药物一段时间后,再改为服用传统的抗血小板治疗。根据这种认识,目前国内至少有4种治疗方案:由替格瑞洛+阿司匹林+氯吡格雷+阿司匹林;从替格瑞洛+阿司匹林转到单一替格瑞洛;从替格瑞洛+阿司匹林到单一的氯吡格雷;从替格瑞洛+阿司匹林降为单一阿司匹林。由于替格瑞洛和氯吡格雷的药理机制不同,因此通常被视为不适宜,而应该称之为降级疗法。第二个是时间来降低治疗水平。本试验与TOPIC的降级治疗方案均在ACS发生后一个月内进行,这是基于ACS后30天内出现的主要的心肌缺血危险,之后会有大量的失血。但ACS的发生机理是:60%~75%的斑块断裂,30%~35%的斑块,2%~7%的钙化,以及全身的炎症,两者的发病机理各不相同。在某些病人中,上述机制可以相互重叠,并同时存在。ACS病人的共同特点是:高发炎症状态(会延迟抗血小板药物的吸收)、高致凝性血栓(需要加强抗栓)、多个冠状动脉病变(明显增加住院死亡率)、相当比例的糖尿病和/或肾功能不全和房颤(缺血和出血的危险都增加)。但是,在ACS病人中,病理生物危险并不相同,所以不能把ACS事件后1个月作为所有病人的降级方案,而是要对病人的病理学危险进行动态的评价,对降级的治疗方案进行个性化的选择。

3、HOST-EXAM研究

HOST-EXAM是首项大型多中心随机对照试验,比较了氯吡

格雷和阿司匹林单用PCI的情况。

3.1 研究依据

根据数十年前的临床研究荟萃分析,在接受PCI治疗后6~12个月内,仅使用阿司匹林作为一种单用抗血小板药物,可用于治疗动脉粥样硬化心血管事件,在无法耐受阿司匹林时,可选择氯吡格雷。但如果持续使用阿司匹林,则会加大出血风险,所以是否可以常规地用氯吡格雷代替阿司匹林,这是一个值得注意的问题。

3.2 研究设计、结果

HOST-EXAM研究将5530名经PCI成功地进行了6~18个月的DAPT,并将其随机分成每日1次氯吡格雷和100mg每日一次的对照组,以比较两者在长期维持期间的疗效和安全性。主要终点为各种原因的死亡、无致命的心肌梗塞、中风、急性冠状动脉综合征、BARC或3级以上的大出血。其次是发生凝血事件的风险(如:心源性猝死、非致命性心肌梗塞、中风、ACS再入院、支架内凝血)和出血风险。两年后,试验组与对照组相比,其主要复合终点的发生率显著降低(5.7%, 7.7%, $P = 0.0035$);结果显示:实验组的血栓事件和出血危险(BARC或2级以上)的发生率明显低于对照组($P = 0.0007$);2.3%对3.3%, $P = 0.036$)。事前和事后的亚组分析也显示,氯吡格雷在各个亚组中的疗效是相同的,没有显著的交互作用。结果显示,在PCI后,DAPT成功的患者中,单独使用氯吡格雷可以更好地防止将来的不良临床事件。

结语

总之,长久以来,单纯地将注意力集中在斑块断裂上,使得人们对ACS的理解变得简单,忽略了ACS的其它作用,从而忽略了其它的治疗方法。今后,ACS的抗血小板治疗必然会根据其病理生理机制对其进行分类,为临床的优化、分层和治疗提供个性化、精准的治疗。

也可以看出TAILOR-PCI的长期研究将会使当前关于PCI后抗血小板药物的基因型指导策略的价值产生争议。但是,在基因类型之外,有必要通过临床试验来预测有风险的病人。

参考文献

- [1] 颜红兵, 余小平, 霍勇. 迈向病理生物学导向下抗血小板治疗——解读美国心脏病学会2021年冠心病抗血小板治疗临床研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2021, 29(7): 411-415.
- [2] 申卫东. 血小板膜糖蛋白分子生物学特性及其抗血栓研究进展[J]. 内科, 2011, 6(4): 357-360.
- [3] 张鑫, 袁晓军, 杨默. 血小板极性运动的生物学意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(6): 1963-1966.
- [4] 钱方毅. 抗血小板疗法在老年急性冠脉综合征的临床应用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(7): 556-560.
- [5] 赵茂胜. 富含血小板血浆(PRP)修复低氧环境下兔跟腱病的实验研究[D]. 甘肃中医药大学, 2020.

作者简介:

吴秀银, 出生年月: 1991.11, 性别: 男, 民族: 汉, 籍贯: 江西省抚州市. 单位: 宜春职业技术学院, 邮编: 336000, 学历: 硕士研究生, 职称: 助教, 研究方向: 病理学与病理生理学。