

双重抗血小板治疗转换在 PCI 后发生血小板高反应性的急性冠脉综合征患者中的应用效果及其最佳时间研究



王蓉, 胡东南, 王进, 陆蕙, 付坤

【摘要】 目的 分析双重抗血小板治疗 (DAPT) 转换在 PCI 后发生血小板高反应性 (HPR) 的急性冠脉综合征 (ACS) 患者中的应用效果及其最佳时间。方法 选取 2019 年 2 月至 2020 年 11 月北京航天总医院收治的 PCI 后接受 DAPT 的 ACS 患者 270 例, 采用掷骰子法将其分为 A、B、C 组, 各 90 例, 其分别于强化 DAPT 方案 (阿司匹林+替格瑞洛) 治疗 2 周、1 个月、3 个月时进入药物洗脱期 [采用标准 DAPT 方案 (阿司匹林+氯吡格雷) 治疗 1 周], 然后选取发生 HPR 的患者 103 例 (A 组 48 例, B 组 35 例, C 组 20 例) 为研究对象, 再次采用掷骰子法将其分别分为 A 转换亚组 (采用标准 DAPT 方案治疗, 24 例) 和 A 不转换亚组 (继续采用强化 DAPT 方案治疗, 24 例)、B 转换亚组 (采用标准 DAPT 方案治疗, 17 例) 和 B 不转换亚组 (继续采用强化 DAPT 方案治疗, 18 例)、C 转换亚组 (采用标准 DAPT 方案治疗, 10 例) 和 C 不转换亚组 (继续采用强化 DAPT 方案治疗, 10 例)。所有患者连续治疗 1 年。收集患者一般资料, 比较 A 转换亚组与 A 不转换亚组、B 转换亚组与 B 不转换亚组、C 转换亚组与 C 不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率, 比较 A、B、C 转换亚组心脑血管不良事件发生率。结果 A 转换亚组心脑血管不良事件发生率低于 A 不转换亚组 ($P < 0.05$); A 转换亚组与 A 不转换亚组出血事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。B 转换亚组与 B 不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。C 转换亚组与 C 不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。A 转换亚组心脑血管不良事件发生率高于 B 转换亚组 ($P < 0.05$); A 转换亚组与 C 转换亚组心脑血管不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); B 转换亚组与 C 转换亚组心脑血管不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 DAPT 转换策略可能会降低 PCI 后发生 HPR 的 ACS 患者心脑血管不良事件发生风险, 且不会增加出血事件发生风险, 具有较高的临床应用价值; 且 DAPT 转换的最佳时间为强化 DAPT 方案治疗 1 个月。

【关键词】 急性冠脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗; 双重抗血小板治疗; 心脑血管不良事件; 出血事件

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.171

王蓉, 胡东南, 王进, 等. 双重抗血小板治疗转换在 PCI 后发生血小板高反应性的急性冠脉综合征患者中的应用效果及其最佳时间研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (7): 48-53. [www.syxnf.net]

WANG R, HU D N, WANG J, et al. Effect and optimal time of dual antiplatelet therapy conversion in acute coronary syndrome patients with high on-treatment platelet reactivity after PCI [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Penumal and Vascular Disease, 2022, 30 (7): 48-53.

Effect and Optimal Time of Dual Antiplatelet Therapy Conversion in Acute Coronary Syndrome Patients with High on-treatment Platelet Reactivity after PCI

WANG Rong, HU Dongnan, WANG Jin, LU Hui, FU Kun

Department of Cardiovascular Medicine, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100076, China

Corresponding author: WANG Rong, E-mail: mirgl78@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the effect and optimal time of dual antiplatelet therapy (DAPT) conversion in acute coronary syndrome (ACS) patients with high on-treatment platelet reactivity (HPR) after PCI. **Methods** A total of 270 patients with ACS treated with DAPT after PCI in Beijing Aerospace General Hospital from February 2019 to November 2020 were selected, and they were divided into group A, group B and group C according to throwing dice method, with 90 cases in each group. They entered the drug elution period [treated with standard DAPT regimen (aspirin+clopidogrel) for 1 week] after 2 weeks, 1 month and 3 months of intensive DAPT regimen (aspirin+ticagrelor) respectively, then 103 patients with HPR (48 cases in group A, 35 cases in group B and 20 cases in group C) were selected as the research subjects. They were divided into A conversion subgroup

基金项目: 北京航天总医院创新基金项目 (2018-509)

100076北京市, 北京航天总医院心血管内科

通信作者: 王蓉, E-mail: mirgl78@126.com

(treated with standard DAPT regimen, $n=24$) and A non conversion subgroup (continued to be treated with intensive DAPT regimen, $n=24$), B conversion subgroup (treated with standard DAPT regimen, $n=17$) and B non conversion subgroup (continued to be treated with intensive DAPT regimen, $n=18$), C conversion subgroup (treated with standard DAPT regimen, $n=10$) and C non conversion subgroup (continued to be treated with intensive DAPT regimen, $n=10$) according to throwing dice method. All patients were treated continuously for 1 year. The general data of patients were collected, and the incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events and bleeding events between A conversion subgroup and A non conversion subgroup, B conversion subgroup and B non conversion subgroup, C conversion subgroup and C non conversion subgroup were compared. The incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events was compared in A, B, and C conversion subgroups. **Results** The incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events in A conversion subgroup was lower than that in A non conversion subgroup ($P < 0.05$); there was no statistical significant difference in the incidence of bleeding events between A conversion subgroup and A non conversion subgroup ($P > 0.05$). There was no statistical significant difference in the incidence of adverse cardiovascular and cerebrovascular events and bleeding events between B conversion subgroup and B non conversion subgroup ($P > 0.05$). There was no statistical significant difference in the incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events and bleeding events between C conversion subgroup and C non conversion subgroup ($P > 0.05$). The incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events in A conversion subgroup was higher than that in B conversion subgroup ($P < 0.05$); there was no statistical significant difference in the incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events between A conversion subgroup and C conversion subgroup ($P > 0.05$); there was no statistical significant difference in the incidence of cardiovascular and cerebrovascular adverse events between B conversion subgroup and C conversion subgroup ($P > 0.05$). **Conclusion** DAPT conversion strategy may reduce the risk of cardiovascular and cerebrovascular adverse events in ACS patients with HPR after PCI, and will not increase the risk of bleeding events, which has high clinical application value; and the best time of DAPT conversion is at 1 month of intensive DAPT regimen treatment.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; Dual anti-platelet therapy; Cardiovascular and cerebrovascular adverse events; Bleeding events

双重抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 是PCI后重要的治疗方案, 可明显降低急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者PCI后血栓发生风险及病死率^[1]。标准的DAPT药物为阿司匹林与氯吡格雷, 其可通过花生四烯酸与二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 途径发挥抗血小板作用^[2]。但研究发现, 部分ACS患者经标准DAPT后会出现血小板高反应性 (high on-treatment platelet reactivity, HPR), 即对阿司匹林或氯吡格雷的反应降低或无反应, 从而增加PCI后心脑血管不良事件发生风险^[3]。因此寻找有效的抗血小板治疗方案尤为重要。

替格瑞洛口服后无需经肝脏代谢酶激活即可结合P2Y₁₂受体, 从而发挥抗血小板作用^[4]。研究显示, 阿司匹林联合替格瑞洛的强化DAPT方案可明显提高血小板抑制效果, 降低ACS患者PCI后心血管疾病死亡风险^[5]。但刘东庭等^[6]研究发现, 与氯吡格雷相比, 替格瑞洛易增加ACS患者的出血风险。DAPT转换为采用强化DAPT方案治疗一段时间后将替格瑞洛调整为氯吡格雷的抗血小板降阶治疗策略, 这可降低ACS患者PCI后出血风险^[7]。但对于DAPT转换的最佳时间、其对PCI后ACS患者的治疗有效性与安全性目前未见相关报道。鉴于此, 本研究旨在分析DAPT转换在PCI后发生HPR的ACS患者中的应用效果及其最佳时间。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2019年2月至2020年11月北京航天总医院收治的PCI后接受DAPT的ACS患者270例。纳入标准: 符合《内科学》^[8]中ACS的诊断标准。排除标准: (1) 合并出血性疾病; (2) 合并恶性肿瘤或急性感染性疾病; (3) 白细胞计数、血小板计数异常; (4) 合并严重肝肾功能不全; (5) 治疗前服用其他抗血小板药物; (6) 目前正在服用克林霉素、阿扎那韦奈法唑酮等强效CYP3A4抑制剂; (7) 对本研究所用药物过敏。采用掷骰子法将患者分为A、B、C组, 各90例, 其分别于强化DAPT方案治疗2周、1个月、3个月时进入药物洗脱期 (采用标准DAPT方案治疗1周), 然后选取发生HPR的患者103例 (A组48例, B组35例, C组20例) 为研究对象, 再次采用掷骰子法将其分别分为A转换亚组 (采用标准DAPT方案治疗, 24例) 和A不转换亚组 (继续采用强化DAPT方案治疗, 24例)、B转换亚组 (采用标准DAPT方案治疗, 17例) 和B不转换亚组 (继续采用强化DAPT方案治疗, 18例)、C转换亚组 (采用标准DAPT方案治疗, 10例) 和C不转换亚组 (继续采用强化DAPT方案治疗, 10例)。HPR判定方法: 采集患者空腹静脉血5 ml, 加入3.2%枸橼酸钠抗凝, 以ADP为诱导剂, 使用AG810型血小板聚集仪 (山东泰利信医疗科技有限公司生产) 检测血小板聚集率; 血小板

聚集率≥50%为HRP。本研究经北京航天总医院医学伦理委员会批准（编号：BJHT20180124），患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 强化DAPT方案（阿司匹林+替格瑞洛）为：口服阿司匹林（河北瑞森药业有限公司生产，生产批号：20181216，规格：100 mg/片）100 mg/次，1次/d；口服替格瑞洛（南京正大天晴制药有限公司生产，生产批号：20180726，规格：90 mg/片）90 mg/次，2次/d。标准DAPT方案（阿司匹林+氯吡格雷）为：阿司匹林用法用量同强化DAPT方案，口服氯吡格雷（南京正大天晴制药有限公司生产，生产批号：20181125，规格：75 mg/片）首次剂量为300 mg，随后以75 mg/次、1次/d维持治疗。所有患者连续治疗1年。若治疗过程中发生心脑血管不良事件、出血事件，及时采取相应的治疗措施。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 收集患者一般资料，包括性别、年龄、体质指数、基础疾病（糖尿病、高脂血症、心力衰竭、高血压）、CYP2C19基因型。其中CYP2C19基因型检测方法为：采集患者空腹静脉血5 ml，使用血液抗凝剂抗凝后，室温保存；提取基因组DNA，取200 μl血液进行活化吸附，采用聚合酶链式反应扩增后，进行杂交显色，最后扫描、使用计算机ArrayDoctor软件进行CYP2C19基因型检测。试剂盒购自上海百傲科技股份有限公司；CYP2C19基因型包括超强代谢基因型（*1/*7、*17/*17），强代谢基因型（*1/*1），中间代谢基因型（*1/*2、*1/*3、*2/*17），弱代谢基因型（*2/*2、*2/*3、*3/*3）。

1.3.2 心脑血管不良事件、出血事件发生率 统计患者

治疗期间心脑血管不良事件（包括心肌梗死^[9]、脑卒中^[10]、不稳定型心绞痛^[11]、心力衰竭^[12]、再次血运重建）、出血事件〔包括牙龈出血、胃肠道出血（表现为呕血、黑便，经电子胃镜检查确诊）、尿道出血（表现为尿液颜色改变，尿常规提示尿隐血阳性）、颅内出血（经颅脑影像学检查确诊）〕发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件处理数据。计量资料经Shapiro-Wilk正态分布检验证实均符合正态分布，以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用成组t检验，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法。双侧检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 A转换亚组与A不转换亚组一般资料比较 A转换亚组与A不转换亚组性别、年龄、体质指数和糖尿病、高脂血症、心力衰竭、高血压发生率及CYP2C19基因型比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表1。

2.2 A转换亚组与A不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率比较 A转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率分别为41.7%（10/24）、0，A不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率分别为79.2%（19/24）、4.2%（1/24）。A转换亚组心脑血管不良事件发生率低于A不转换亚组，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 7.056, P = 0.008$ ）；A转换亚组与A不转换亚组出血事件发生率比较，差异无统计学意义（ $P = 1.000$ ），见表2。

2.3 B转换亚组与B不转换亚组一般资料比较 B转换亚组与B不转换亚组性别、年龄、体质指数和糖尿病、高脂血症、心力衰竭、高血压发生率及CYP2C19基因型比

表1 A转换亚组与A不转换亚组一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between conversion subgroup A and non-conversion subgroup A

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	基础疾病 [n (%)]				CYP2C19基因型 [n (%)]		
					糖尿病	高脂血症	心力衰竭	高血压	强代谢基因型	中间代谢基因型	弱代谢基因型
A转换亚组	24	15/9	68.2 ± 3.3	19.6 ± 0.7	5 (20.8)	14 (58.3)	3 (12.5)	10 (41.7)	11 (45.8)	10 (41.7)	3 (12.5)
A不转换亚组	24	17/7	68.7 ± 3.5	19.9 ± 0.9	7 (29.2)	11 (45.8)	5 (20.8)	7 (29.2)	12 (50.0)	10 (41.7)	2 (8.3)
t (χ^2) 值		0.375 ^a	0.509	1.289	0.444 ^a	0.751 ^a	0.150 ^a	0.820 ^a		0.243 ^a	
P值		0.540	0.613	0.204	0.505	0.386	0.699	0.365		0.885	

注：^a表示 χ^2 值

表2 A转换亚组与A不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生情况 [n (%)]
Table 2 Adverse cardiovascular and cerebrovascular events and bleeding events in conversion subgroup A and non-conversion subgroup A

组别	例数	心脑血管不良事件					出血事件			
		心肌梗死	脑卒中	不稳定型心绞痛	心力衰竭	再次血运重建	牙龈出血	胃肠道出血	尿道出血	颅内出血
A转换亚组	24	0	0	5 (20.8)	1 (4.2)	4 (16.7)	0	0	0	0
A不转换亚组	24	2 (8.3)	1 (4.2)	9 (37.5)	6 (25.0)	6 (25.0)	0	1 (4.2)	0	0

注：A不转换亚组有3例患者同时发生了心力衰竭和再次血运重建，2例患者同时发生了不稳定型心绞痛和再次血运重

较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表3。

2.4 B转换亚组与B不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率比较 B转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率分别为5.9% (1/17)、0, B不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率分别为33.3% (6/18)、16.7% (3/18)。B转换亚组与B不转换亚组心脑血管不良事件 ($\chi^2=2.581, P=0.108$)、出血事件 ($\chi^2=1.337, P=0.248$) 发生率比较, 差异无统计学意义, 见表4。

2.5 C转换亚组与C不转换亚组一般资料比较 C转换亚组与C不转换亚组性别、年龄、体质指数和糖尿病、高血脂血症、心力衰竭、高血压发生率及CYP2C19基因型比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表5。

2.6 C转换亚组与C不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率比较 C转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率分别为10.0% (1/10)、0, C不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率分别为30.0% (3/10)、40.0% (4/10)。C转换亚组与C不转换亚组心脑血管不良事件 ($\chi^2=0.313, P=0.576$)、出血事件 ($\chi^2=2.813, P=0.094$) 发生率比较, 差异无统计学意义, 见表6。

2.7 A、B、C转换亚组心脑血管不良事件发生率比较 A、B、C转换亚组心脑血管不良事件发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.347, P=0.015$)。A转换亚组心脑血管不良事件发生率高于B转化亚组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.491, P=0.011$); A转换亚组与C转

表3 B转换亚组与B不转换亚组一般资料比较
Table 3 Comparison of general data between conversion subgroup B and non-conversion subgroup B

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	基础疾病 (n/N)				CYP2C19基因型 (n/N)		
					糖尿病	高血脂血症	心力衰竭	高血压	强代谢基因型	中间代谢基因型	弱代谢基因型
B转换亚组	17	11/6	68.4 ± 3.6	19.5 ± 1.1	4/17	8/17	2/17	7/17	7/17	8/17	2/17
B不转换亚组	18	14/4	68.1 ± 3.0	19.2 ± 0.8	6/18	11/18	3/18	9/18	9/18	6/18	3/18
$t(\chi^2)$ 值		-	0.268	0.927	-	-	-	-		0.708 ^a	
P值		0.471	0.790	0.361	0.711	0.505	1.000	0.738		0.702	

注: ^a表示 χ^2 值; -表示采用Fisher's确切概率法

表4 B转换亚组与B不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生情况 (n/N)
Table 4 Adverse cardiovascular and cerebrovascular events and bleeding events in conversion subgroup B and non-conversion subgroup B

组别	例数	心脑血管不良事件					出血事件			
		心肌梗死	脑卒中	不稳定型心绞痛	心力衰竭	再次血运重建	牙龈出血	胃肠道出血	尿道出血	颅内出血
B转换亚组	17	0	0	1/17	0	0	0	0	0	0
B不转换亚组	18	1/18	0	3/18	2/18	2/18	1/18	1/18	1/18	0

注: B不转换亚组有1例患者同时发生了心肌梗死和再次血运重建, 1例患者同时发生了心力衰竭和再次血运重建

表5 C转换亚组与C不转换亚组一般资料比较
Table 5 Comparison of general data between conversion subgroup C and non-conversion subgroup C

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	基础疾病 (n/N)				CYP2C19基因型 (n/N)		
					糖尿病	高血脂血症	心力衰竭	高血压	强代谢基因型	中间代谢基因型	弱代谢基因型
C转换亚组	10	7/3	69.1 ± 3.9	20.2 ± 1.2	2/10	5/10	1/10	4/10	5/10	4/10	1/10
C不转换亚组	10	6/4	68.8 ± 3.5	19.8 ± 0.8	3/10	4/10	0	4/10	6/10	2/10	2/10
$t(\chi^2)$ 值		-	0.181	0.877	-	-	-	-		1.091 ^a	
P值		1.000	0.858	0.392	1.000	1.000	1.000	1.000		0.580	

注: ^a表示 χ^2 值; -表示采用Fisher's确切概率法

表6 C转换亚组与C不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生情况 (n/N)
Table 6 Adverse cardiovascular and cerebrovascular events and bleeding events in conversion subgroup C and non-conversion subgroup C

组别	例数	心脑血管不良事件					出血事件			
		心肌梗死	脑卒中	不稳定型心绞痛	心力衰竭	再次血运重建	牙龈出血	胃肠道出血	尿道出血	颅内出血
C转换亚组	10	0	0	1/10	0	0	0	0	0	0
C不转换亚组	10	0	0	2/10	1/10	1/10	1/10	1/10	3/10	0

注: C不转换亚组有1例患者同时发生了心力衰竭和再次血运重建, 1例患者同时发生了牙龈出血与尿道出血

化亚组心脑血管不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.234, P=0.072$); B转换亚组与C转化亚组心脑血管不良事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.156, P=0.693$)。

3 讨论

标准DAPT方案是ACS患者PCI后的重要治疗措施, 其中阿司匹林通过对环氧化酶1催化血栓素A₂产生不可逆的抑制作用, 发挥抗血小板作用; 氯吡格雷经肝内细胞色素酶P450 (cytochrome P450 enzyme system, CYP450) 氧化后不可逆地结合血小板膜P2Y₁₂受体, 从而抑制血小板聚集^[13]。但基因多态性、CYP450系统代谢药物的相互作用、其他旁路激活等多种因素可导致部分患者发生HRP, 降低标准DAPT方案的治疗效果^[14]。因此需要通过强化DAPT方案来增强抗血小板治疗效果, 以降低ACS患者PCI后缺血阶段血栓形成风险。王子乾等^[15]通过真实世界研究发现, DAPT降阶治疗可降低ACS患者或PCI后患者靶血管重建、非致死性心肌梗死、全因死亡等风险。亦有研究指出, 强化DAPT方案虽然能降低血栓形成风险, 但仍需要适当地降低抗血小板治疗强度, 以减少药物不良反应及降低出血事件发生风险^[16]。但目前国内关于ACS患者PCI后DAPT转换策略的研究较少, 尤其是转换时间窗尚无统一标准, 这也是目前抗血小板治疗领域的研究热点。为此, 本研究分析DAPT转换在PCI后发生HRP的ACS患者中的应用效果及其最佳时间。

替格瑞洛为新型P2Y₁₂受体拮抗剂, 可抑制血小板激动剂通过P2Y₁₂受体引起的小血小板活化, 从而抑制血小板聚集、血栓形成^[17]。结合替格瑞洛的作用特点, 本研究组考虑将氯吡格雷替代替格瑞洛, 应用于PCI后发生HRP的ACS患者, 或可进一步提高治疗效果。本研究结果显示, 经强化DAPT方案治疗后发生HRP的103例患者中, A组占比最高 (46.6%, 48/103), 其次为B组 (34.0%, 35/103), C组最低 (19.4%, 20/103), 提示强化DAPT方案治疗时间越长, 抗血小板聚集效果可能更好。分析原因, 替格瑞洛能可逆性地结合P2Y₁₂受体, 对腺苷的摄取发挥双重抑制作用, 且替格瑞洛本身为活性药物, 不易受CYP2C19基因型的影响, 且抗血小板作用更强、更持久^[18]。因此强化DAPT方案治疗时间越长, 抗血小板聚集的作用更明显, ACS患者HRP发生率相对更低。但ZHANG等^[19]研究发现, 在急性心肌梗死患者维持抗血小板治疗阶段, 替格瑞洛更容易引起大出血风险, 不利于患者预后。因此寻找合理的抗血小板治疗措施, 在不影响抗血小板治疗效果的同时, 降低PCI后ACS患者出血事件的发生风险尤为重要。

DAPT转换是针对PCI后抗血小板治疗的重要策略, 如何在保证降低ACS患者缺血事件发生率的同时, 降低

抗血小板治疗引起的出血风险, 是目前临床研究的重点。本研究结果显示, A转换亚组心脑血管不良事件发生率低于A不转换亚组; A转换亚组与A不转换亚组出血事件发生率比较差异无统计学意义; B转换亚组与B不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率比较差异无统计学意义; C转换亚组与C不转换亚组心脑血管不良事件、出血事件发生率比较差异无统计学意义; 说明DAPT转换策略可能会降低PCI后发生HRP的ACS患者心脑血管不良事件发生风险, 且不会增加出血事件发生风险。分析原因, DAPT转换属于抗血小板药物的降阶治疗, 在ACS患者缺血阶段采用强效的抗血小板药物治疗, 如替格瑞洛、普拉格雷, 可降低再发血栓形成的风险; 在出血阶段, 出血事件的发生风险明显高于缺血事件, 此时进行降阶治疗, 可较好地平衡出血与缺血风险^[20]。

目前对于DAPT转换的最佳时间并无统一标准。SIBBING等^[21]研究发现, 强化DAPT方案治疗2周是DAPT转换的最佳时间。而CUISET等^[22]指出, 强化DAPT方案治疗1个月是DAPT转换的最佳时间。本研究结果显示, A转换亚组心脑血管不良事件发生率高于B转化亚组, A转换亚组与C转化亚组心脑血管不良事件发生率比较差异无统计学意义, B转换亚组与C转化亚组心脑血管不良事件发生率比较差异无统计学意义, 提示DAPT转换的最佳时间为强化DAPT方案治疗1个月。但由于P2Y₁₂受体拮抗剂的结合位点、起效速度、 $t_{1/2}$ 等方面的相互作用, 可能会引起药物之间的作用抵消或增强, 导致抗血小板效果不足或叠加, 影响抗血小板治疗效果。因此, 在进行DAPT转换时, 应充分考虑P2Y₁₂受体拮抗剂的药理学改变, 避免血小板功能抑制不足或过度。

综上所述, DAPT转换策略可能会降低PCI后发生HRP的ACS患者心脑血管不良事件发生风险, 且不会增加出血事件发生风险, 具有较高的临床应用价值; 且DAPT转换的最佳时间为强化DAPT方案治疗1个月。但本研究尚存在一定局限性: 首先, 未分析纳入患者的心功能、病变血管、支架植入部位等因素, 可能导致研究结果存在一定偏倚; 其次, 本研究为单中心研究, 未结合其他地区、医院的ACS患者进行综合分析; 另外, 本研究并未记录患者用药依从性, 而用药依从性是影响患者长期预后的重要因素; 最后, 本研究未分析纳入患者的种族、民族等因素, 其可能会影响基因多态性, 导致研究结果存在一定偏倚。因此, 未来仍需综合多因素进行大样本量的随机对照、多中心试验进一步证实本研究结论。

作者贡献: 王蓉进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析、统计学处理、结果的分析与解释, 撰

写、修订论文,负责文章的质量控制与审校,对文章整体负责、监督管理;胡东南、王进、陆蕙、付坤进行数据收集、整理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SINNAEVE P R, DESMET W, DESCAMPS O, et al. One-year and longer dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a Belgian position paper [J]. *Acta Cardiol*, 2017, 72 (1): 19–27. DOI: 10.1080/00015385.2017.1281563.
- [2] ZHANG L, LIN Z Y, YIN H J, et al. Clopidogrel versus aspirin for the treatment of acute coronary syndrome after a 12-month dual antiplatelet therapy: a cost-effectiveness analysis from China payer's perspective [J]. *Clin Ther*, 2018, 40 (12): 2125–2137. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.10.018.
- [3] PUURUNEN M K, HWANG S J, LARSON M G, et al. ADP platelet hyperreactivity predicts cardiovascular disease in the FHS (Framingham heart study) [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 (5): e008522. DOI: 10.1161/JAHA.118.008522.
- [4] BASRA S S, WANG T Y, SIMON D N, et al. Ticagrelor use in acute myocardial infarction: insights from the national cardiovascular data registry [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 (12): e008125. DOI: 10.1161/JAHA.117.008125.
- [5] WILLEMSSEN L M, JANSSEN P W A, JOYCE P, et al. Effect of adding ticagrelor to standard aspirin on saphenous vein graft patency in patients undergoing coronary artery bypass grafting (POPular CABG): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Circulation*, 2020, 142 (19): 1799–1807. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050749.
- [6] 刘东庭, 周玉杰, 王志坚, 等. 替格瑞洛用于急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后的出血风险观察 [J]. *中国医药*, 2018, 13 (3): 326–330. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2018.03.002.
- [7] 吴陈莹, 羊镇宇. 低剂量替格瑞洛在双联抗血小板降阶治疗中的循证进展 [J]. *江苏医药*, 2020, 46 (7): 741–744. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2020.07.025.
- [8] 葛均波, 徐永健, 王辰. *内科学* [M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 229–244.
- [9] 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. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38 (8): 675–690. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2010.08.002.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 彭斌, 等. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (9): 666–682.
- [11] 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. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43 (5): 380–393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.05.003.
- [12] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专家委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36 (2): 133–141. DOI: 10.7661/CJIM.2016.02.0133.
- [13] YUAN J, XU G M, DING J W. Aspirin versus clopidogrel monotherapy for the treatment of patients with stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2019, 36 (8): 2062–2071. DOI: 10.1007/s12325-019-01004-6.
- [14] 王悦, 刘倍倍, 陈蕾蕾, 等. 急性冠状动脉综合征患者替格瑞洛治疗后残余血小板高反应性的影响因素研究 [J]. *中国医药*, 2021, 16 (2): 161–165. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.02.001.
- [15] 王子乾, 邹宇婷, 都日娜, 等. 真实世界急性冠状动脉综合征或经皮冠状动脉介入治疗术后患者替格瑞洛抗血小板降阶治疗的临床转归 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20 (12): 946–951. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.12.201.
- [16] 韩雅玲. 冠心病抗血小板治疗的新潮流: 降阶治疗 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47 (10): 759–761. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.001.
- [17] THI THU NGUYEN T, VAN DO D, MELLSTROM C, et al. Cost-effectiveness of ticagrelor compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndrome from Vietnamese healthcare payers' perspective [J]. *Adv Ther*, 2021, 38 (7): 4026–4039.
- [18] WANG Y, YAN B P, LIEW D, et al. Cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19 *2 genotype-guided selection of clopidogrel or ticagrelor in Chinese patients with acute coronary syndrome [J]. *Pharmacogenomics J*, 2018, 18 (1): 113–120. DOI: 10.1038/tpj.2016.94.
- [19] ZHANG F C, SU S H, HOU Y Y, et al. Effects (MACE and bleeding events) of ticagrelor combined with omeprazole on patients with acute myocardial infarction undergoing primary PCI [J]. *Hellenike Kardiologike Epitheorese*, 2020, 61 (5): 306–310. DOI: 10.1016/j.hjc.2019.06.001.
- [20] LIUZZO G, PATRONO C. Does abbreviated dual antiplatelet therapy after PCI provide a clinically meaningful trade-off between bleeding and ischaemic events in patients at high risk for bleeding? [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (43): 4418–4419.
- [21] SIBBING D, ARADI D, JACOBSHAGEN C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10104): 1747–1757. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
- [22] CUISSET T, DEHARO P, QUILICI J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (41): 3070–3078. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx175.

(收稿日期: 2022-01-04; 修回日期: 2022-04-07)

(本文编辑: 崔丽红)