

急性冠状动脉综合征非血运重建患者 抗血小板治疗中国专家共识(2018)



扫一扫下载指南原文

中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会 中华医学会心血管病学分会
冠心病与动脉粥样硬化化学组 中华心血管病杂志编辑委员会

通信作者:韩雅玲,Email:hanyaling@263.net;高炜,Email:weigao@bjmu.edu.cn

【摘要】 非血运重建是急性冠状动脉综合征(ACS)患者的治疗选择之一,与接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者相比,非血运重建 ACS 患者不良心血管事件风险更高、预后更差。自 2009 年我国《急性冠状动脉综合征非血运重建患者抗血小板治疗的中国专家共识》发布以来,近年在该疾病领域积累了较多新的临床证据。该共识结合我国国情及实践,对 ACS(包括特殊类型 ACS)非血运重建患者抗血小板治疗提出建议,以期推进我国 ACS 非血运重建患者抗血小板治疗的规范化管理。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 血小板聚集抑制剂; 非血运重建

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.06.003

Chinese experts consensus on antiplatelet therapy for medically managed acute coronary syndromes (2018)

Specialty Committee on Prevention and Treatment of Thrombosis of Chinese College of Cardiovascular Physicians, Section of Interventional Cardiology of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology

Corresponding author: Han Yaling, Email: hanyaling@263.net; Gao Wei, Email: weigao@bjmu.edu.cn

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是全球致死和致残的主要病因之一。近年来随着经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的不断普及,我国 ACS 患者接受血运重建的比例明显增加,但非血运重建仍是部分 ACS 患者的治疗选择,常见于缺血低危患者、既往已行血运重建患者、伴并发症或血运重建禁忌证(如复杂冠状动脉病变、合并糖尿病、慢性肾脏疾病或高龄和身体虚弱)的高危患者等^[1]。相较于血运重建,非血运重建 ACS 患者不良心血管事件风险更高、预后更差^[2]。自 2009 年我国《急性冠状动脉综合征非血运重建患者抗血小板治疗的中国专家共识》发布以来,近年在该疾病领域积累了较多新的临床证据。故由中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会、中华医学会心血管病分会冠心病与动脉粥样硬化化学组和中华心血管病杂志编辑委员会发起,在结合我国国情及实践的基础上,对 ACS 非血运重建患者抗血小板治疗领域的现状和热点问题进行了全面回顾

并形成共识文件,以期推进我国 ACS 非血运重建患者抗血小板治疗的规范化管理。

我国非血运重建 ACS 患者治疗现状及预后

非血运重建 ACS 患者指本次发病以来未行 PCI 或冠状动脉旁路移植术,仅接受药物治疗(即保守治疗)的 ACS 患者^[2-3],欧美指南称之为药物管理 ACS 患者。2008 年发表的中国 CPACS 研究结果显示,二、三级医院的住院 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者在 12 h 内接受 PCI 的比率分别为 6.6%、16.3%^[4]。2015 年发表的 China PEACE 研究中我国住院 STEMI 患者直接 PCI 率为 27.6%,未接受再灌注治疗率高达 45%^[5]。2017 年中国心血管疾病医疗质量改善项目(CCC 项目)公布的数据显示,9 953 例非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)患者中,接受 PCI 治疗者约为 58.2%^[6]。

对亚洲 ACS 患者抗血栓治疗管理模式长期随访研究 (EPICOR-Asia) 数据分析显示,我国住院 NSTEMI-ACS 患者接受血运重建(包括延迟或择期 PCI)的比例为 66.1%^[3]。从上述数据可见,我国住院 ACS 患者接受 PCI 的比例有明显增长,但相对于庞大的 ACS 患者群,2018 年全国 PCI 总量仅为 91.5 万余例,因此,非血运重建仍是大多数 ACS 患者的治疗选择。

以往大量临床研究证实,无论是否接受血运重建,长期口服抗血小板治疗均可显著降低 ACS 患者全身动脉粥样硬化血栓风险,是最为重要的二级预防措施之一。在临床实践中,接受 PCI 的 ACS 患者受重视程度高于未接受 PCI 者,抗血小板治疗的处方率和依从性均显著高于非血运重建患者。来自丹麦的一项全国性调查显示,2012 年全国住院 STEMI 患者中,接受和未接受 PCI 的患者双联抗血小板治疗(dual anti-platelet therapy, DAPT)的处方率分别为 91% 和 52%^[7]。一项关于非血运重建 ACS 患者抗血小板治疗依从性的问卷调查显示,我国非血运重建 ACS 患者治疗依从性良好的仅为 15%^[8],遵循指南规范服药的患者仅为 10.26%,且随时间延长,服用抗血小板药物患者的比例逐渐下降^[9]。

总体而言,相较于血运重建 ACS 患者,非血运重建患者不良心血管事件风险更高、预后更差^[2]。EPICOR-Asia 研究证实,非血运重建 NSTEMI-ACS 患者出院后 2 年内全因死亡率显著高于血运重建患者(8.7% 比 3.0%, $P < 0.001$)^[3]。有研究显示,我国非血运重建 ACS 患者药物治疗不理想的依从性与其不良临床结局相关^[10]。而规范的抗血小板治疗,有望改善非血运重建 ACS 患者的临床预后。

非血运重建 ACS 患者抗血小板治疗的建议

一、缺血和出血风险评估

非血运重建 ACS 患者接受抗血小板治疗前应充分权衡缺血和出血风险,以利于正确选择治疗策略,使患者获益最大化。

既往文献报道临床常见的高缺血风险因素包括:既往心肌梗死或卒中史、心电图 ST 段压低、高龄、肾功能不全、糖尿病、贫血、左心室功能障碍、冠状动脉多支病变、复杂冠状动脉 PCI(如左主干、分叉、弥漫长病变)等;高出血风险因素包括:高龄、女性、肾功能不全、慢性心力衰竭、血小板减少或抗血

小板治疗后抑制过度、贫血、低体重指数、合用非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)等,可供临床初步判断缺血和出血风险^[11]。

此外,目前有多个评分模型可用于 ACS 患者的缺血和出血风险分层。除经典的 GRACE 评分^[12]外,由中国冠心病患者大型登记注册研究数据库推导生成的 OPT-CAD 评分也可用于长期缺血风险分层^[13]。最常用的出血风险评估工具则包括 CRUSADE 评分^[14]等。

OPT-CAD 评分系统包括年龄、心率、高血压、心肌梗死史、缺血性卒中史、肾功能不全、贫血、低左心室射血分数、肌钙蛋白升高、心电图 ST 段改变等 10 个临床常用指标(表 1)。低、中、高危风险评分分别为 0~90、91~150 和 ≥ 151 分。相较于 GRACE 评分,OPT-CAD 评分在预测 ACS 患者缺血事件及全因死亡方面有更好的敏感性和准确率^[13]。

CRUSADE 评分可用于出血风险评估,依据患者基线特征(女性、糖尿病史、周围血管疾病史或卒中史)、入院时临床参数(心率、收缩压和心力衰竭

表 1 OPT-CAD 评分^[13]

项目	评分	项目	评分
病史		初步信息	
1. 年龄(岁)		5. 心率(次/min)	
<30	0	<50	24
30~39	6	50~79	0
40~49	19	80~99	12
50~59	32	100~119	22
60~69	45	≥ 120	36
70~79	58	6. 心电图 ST 段改变	
≥ 80	71	否	0
2. 心肌梗死史		是	13
否	0	住院信息	
是	16	7. eGFR($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	
3. 卒中史		<60	21
否	0	≥ 60	0
是	16	8. 贫血	
4. 高血压		否	0
否	0	是	19
1 级	0	9. 心肌肌钙蛋白升高	
2 级	11	否	0
3 级	20	是	23
		10. LVEF(%)	
		<50	22
		≥ 50	0

注:LVEF 为左心室射血分数,eGFR 为估算的肾小球滤过率

体征)以及入院时实验室检查(血细胞比容、校正后的肌酐清除率),将出血风险分为很低危(≤ 20 分)、低危(21~30分)、中危(31~40分)、高危(41~50分)和很高危(> 50 分)^[14],目前欧洲NSTE-ACS指南主要推荐其用于PCI后出血风险预测(Ⅱb,B)^[15],但将其用于长期DAPT疗程决策是否有效仍有争议。2017年ESC/EACTS冠心病DAPT指南推荐PRECISE-DAPT评分用于单纯药物治疗ACS患者出血风险评估(Ⅱb,A)^[16],然而该评分系统是否适用于评估中国非血运重建ACS患者的出血风险,尚待验证。来自中国人群的出血评分系统目前尚未见报道。

建议:(1)在进行抗血小板治疗前应充分权衡缺血和出血的风险。(2)可使用OPT-CAD或GRACE评分进行缺血危险分层,如使用GRACE评分建议入院和出院时分别评估1次。(3)在进行缺血风险评估的同时应进行出血风险评估,可使用CRUSADE评分进行危险分层。

二、抗血小板药物及治疗建议

(一)环氧酶(COX)-1抑制剂

阿司匹林不可逆抑制COX-1,从而干扰花生四烯酸生成血栓素₂,发挥抑制血小板的作用。大量研究结果表明长期服用阿司匹林可显著降低ACS患者心肌梗死或死亡率^[17],但消化道及颅内出血明显增加^[18]。CURE研究及PLATO研究表明,阿司匹林与P2Y₁₂抑制剂联用时,出血风险随阿司匹林剂量增加而升高^[19-20]。抗栓试验协作组对不同剂量的阿司匹林进行了比较,发现阿司匹林75~150 mg/d的疗效和安全性最佳^[21]。

吲哚布芬通过可逆性抑制COX-1发挥作用,还兼有抑制凝血因子Ⅱ和X的作用。与阿司匹林相比,吲哚布芬对前列腺素抑制率较低,胃肠道反应小、出血风险较低,可作为阿司匹林过敏、不耐受或胃肠道反应较大患者的替代治疗^[22-23]。负荷剂量200 mg,维持剂量100 mg,2次/d。

建议:如无禁忌证,所有非血运重建ACS患者均应口服阿司匹林,首剂负荷量150~300 mg(仅适合于未服用过阿司匹林的患者),并以75~100 mg/d长期服用。

(二)P2Y₁₂受体抑制剂

1.P2Y₁₂受体抑制剂的选择:目前国内常用的口服P2Y₁₂受体抑制剂包括氯吡格雷和替格瑞洛。

氯吡格雷属噻吩吡啶类衍生物,为前体药物,本身不具有抗血小板活性,需经肝脏酶系统细胞色

素P450氧化,其活性代谢产物与血小板表面二磷酸腺苷(ADP)受体P2Y₁₂不可逆结合,阻断ADP对腺苷环化酶的抑制作用,进而影响和阻碍ADP介导的糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa复合物的活化,产生较强的抗血小板聚集作用。早期CURE研究提示,在阿司匹林基础上加用氯吡格雷的双联抗血小板治疗(DAPT)3~12个月,与阿司匹林单药治疗相比可显著降低NSTE-ACS患者12个月缺血事件(心血管死亡,非致死性心肌梗死或卒中),无论是否进行血运重建治疗均可获益^[24]。COMMIT研究纳入了中国45 852例未行血运重建的疑似急性心肌梗死患者,在阿司匹林治疗基础上随机给予氯吡格雷或安慰剂治疗4周,研究结果显示,相较于安慰剂,氯吡格雷显著降低患者28 d缺血事件(死亡、再梗死或卒中)风险(10.1%比9.2%, $P=0.002$),且不增加严重出血风险($P=0.59$)^[25]。CLARITY-TIMI 28研究结果显示,与安慰剂比较,氯吡格雷在阿司匹林基础上显著降低静脉溶栓后STEMI患者2~8 d主要终点(梗死相关动脉闭塞、死亡和再梗死)发生率(21.7%比15.0%, $P<0.001$),并降低30 d复合终点(心血管死亡、再梗死和因复发缺血需紧急血运重建)相对风险20%,且未增加严重出血和颅内出血发生率^[26]。

替格瑞洛是环戊烷三唑嘧啶类抗血小板药物,为非前体类药物,与P2Y₁₂受体可逆性结合,具有起效快、变异率低的特点,可引起腺苷样作用(如扩张血管、导致呼吸困难等)。PLATO研究纳入的非血运重建ACS患者中,替格瑞洛组主要终点事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死或卒中)发生率低于氯吡格雷组(12.0%比14.3%, $P=0.04$)^[27]。PLATO研究的NSTE-ACS亚组分析表明,替格瑞洛与氯吡格雷相比可降低非血运重建患者12个月主要缺血终点事件风险(9.63%比11.6%, $HR=0.85$,95%CI 0.72~1.01),且风险降低程度与接受血运重建患者一致(交互作用 $P=0.93$),各类出血事件发生率的差异均无统计学意义^[28]。

建议:非血运重建ACS患者在阿司匹林基础上应尽早联合应用1种P2Y₁₂抑制剂。P2Y₁₂抑制剂选择应权衡缺血和出血风险,可首选替格瑞洛(180 mg负荷剂量,90 mg,2次/d维持),当临床判断出血风险较高(如合并出血高危因素或CRUSADE评分 > 40)或替格瑞洛不适用/不耐受/不可获得时,氯吡格雷(300 mg负荷剂量,75 mg/d维持)是合理的选择。

2. P2Y₁₂受体抑制剂治疗时程:关于 ACS 患者 DAPT 时程,既往已有大量研究对其进行了探讨,但大多集中在 PCI 后的患者,对于非血运重建 ACS 患者,相关的随机对照研究证据并不多。CURE、PLATO 等关键性临床研究结果表明,ACS 患者无论是否接受血运重建,其接受长期 DAPT 的获益是一致的^[28-29],因此,非血运重建 ACS 患者的 P2Y₁₂抑制剂治疗时程可以参考接受 PCI 治疗者,推荐至少 12 个月的 DAPT。

由于非血运重建 ACS 患者的长期缺血风险高于接受血运重建治疗者,因此,这类患者给予超过 1 年的 P2Y₁₂抑制剂治疗是合理的。CHARISMA 研究发现在确诊发生心血管事件的患者中,氯吡格雷联合阿司匹林平均治疗 28 个月可显著降低心血管死亡、心肌梗死和卒中事件发生率(8.8%比 7.3%, $P=0.01$),且与阿司匹林单药治疗组严重出血发生风险相当^[30]。PEGASUS TIMI 54 研究表明,对于心肌梗死后 1~3 年、50 岁以上且合并至少 1 个血栓高危因素(年龄 ≥ 65 岁、糖尿病、2 次心肌梗死、多支病变、肌酐清除率 <60 ml/min)的患者,在阿司匹林基础上采用替格瑞洛 60 mg, 2 次/d 长期治疗(中位数时间 33 个月)较阿司匹林单药治疗可显著降低缺血主要终点(心血管死亡、心肌梗死或卒中)风险(7.77%比 9.04%, $P=0.004$),虽然颅内或致死性出血没有差别,但替格瑞洛 60 mg 组大出血风险显著增加(2.30%比 1.06%, $P<0.001$)^[31]。TRILOGY-ACS 研究入选 7 243 例非血运重建 NSTEMI-ACS 患者,在阿司匹林基础上随机接受普拉格雷或氯吡格雷 DAPT 最长至 30 个月,中位数随访时间 17 个月,结果表明,两组总体缺血事件无差异(18.7%比 20.3%, $P=0.45$),但普拉格雷组 75 岁以下老年患者发生多个缺血事件的风险较低($HR=0.85$, 95% CI 0.72~1.00, $P=0.04$),12 个月后继续接受 DAPT 者,普拉格雷与氯吡格雷相比可降低更多的缺血事件风险($HR=0.64$, 95% CI 0.48~0.86, 交互作用 $P=0.02$)^[32]。GLOBAL LEADERS 研究比较了 PCI 术后 DAPT 1 个月+替格瑞洛单药治疗至 2 年与 DAPT 1 年+阿司匹林单药治疗至 2 年的效果,虽然两组死亡和心肌梗死风险的差异很少(3.81%比 4.37%, $P=0.073$),但提示长期 P2Y₁₂抑制剂单药治疗也是一种可选的方案^[33]。

对于高出血风险的患者,LEADERS FREE 研究已经证实,新型药物洗脱支架后应用 1 个月的短程 DAPT 安全、有效^[34]。非血运重建患者无需考虑

支架血栓的风险,在高出血风险情况下停用 P2Y₁₂抑制剂的策略更为灵活。

建议:(1)非血运重建 ACS 患者,推荐 DAPT (替格瑞洛或氯吡格雷联合阿司匹林)至少持续 12 个月,除非存在高出血风险或发生出血等其他禁忌证。(2)非血运重建 ACS 患者,如出血风险较低或治疗期间无出血并发症,可考虑 DAPT 超过 12 个月,最长至 30 个月。(3)心肌梗死后 1~3 年且伴有至少 1 项缺血高危因素(≥ 65 岁、糖尿病、2 次心肌梗死、多支病变、肌酐清除率 <60 ml/min)者,可考虑采用阿司匹林联合替格瑞洛(60 mg, 2 次/d)长期治疗,最长可至 36 个月,治疗期间严密监测有无出血情况。(4)出血风险较高的非血运重建 ACS 患者,应考虑至少 1~3 个月的氯吡格雷联合阿司匹林治疗,随后长期阿司匹林或氯吡格雷单药治疗,且需密切注意出血发生情况。

3. 口服 P2Y₁₂受体抑制剂之间的转换:既往关于 P2Y₁₂受体抑制剂之间转换的临床研究大多数集中于血运重建患者,然而,临床实践中非血运重建患者也常常面临不同 P2Y₁₂受体抑制剂间的转换。口服 P2Y₁₂抑制剂之间的转换包括两种类型,即升阶治疗(由氯吡格雷转换至替格瑞洛)和降阶治疗(由替格瑞洛转换至氯吡格雷,或替格瑞洛 90 mg 转换至 60 mg)。按照转换的时机可分为 4 个阶段,即急性期(发病 <24 h)、早期(24 h~30 d)、晚期(30 d~1 年)和极晚期(>1 年)^[35]。

任何时间采用升阶转换一般是由于患者处于缺血风险增高的状况,因此无需考虑原有抗血小板治疗方案,可即刻给予替格瑞洛负荷量 180 mg,继以 90 mg, 2 次/d 维持量治疗。PLATO 研究中约 50%的患者在随机前正在接受氯吡格雷治疗,结果显示,此部分患者给予替格瑞洛负荷量 180 mg 治疗是安全的^[36]。

由替格瑞洛转换为氯吡格雷的降阶治疗一般出于依从性、不能耐受的不良反应或出血风险增高/出血等原因。CAPITAL OPTI-CROSS 研究表明,降阶治疗后 12 h 给或不给氯吡格雷 600 mg 负荷量治疗,对 72 h 时的 P2Y₁₂反应单位(P2Y₁₂ reaction units, PRU)无明显影响,但在 48 h 时,接受氯吡格雷负荷量治疗者 PRU 值更低,血小板高反应性的发生率也明显低于直接给予维持量治疗者^[37]。考虑到氯吡格雷和替格瑞洛是两类不同的药物,可能存在药物相互作用,并且氯吡格雷起效时间较长,因此,从替格瑞洛转换为氯吡格雷时,应给予

600 mg 负荷量氯吡格雷,除非患者是因为出血而接受降阶治疗。

PEGASUS TIMI 54 研究入选心肌梗死后 1~3 年且存在缺血高危因素的患者,随机分组前约 1/3 患者正在服用 P2Y₁₂ 抑制剂,转换为替格瑞洛 60 mg、2 次/d,未给予负荷剂量治疗^[31],提示 ACS 患者在极晚期(>1 年)P2Y₁₂ 抑制剂转换过程中不加用负荷剂量是安全的。

建议:(1)非血运重建 ACS 患者因替格瑞洛不耐受(出血或呼吸困难)而需停药时,转换为氯吡格雷治疗是合理的选择。**(2)**由氯吡格雷转换为替格瑞洛时,直接给予替格瑞洛负荷剂量(180 mg),无需考虑氯吡格雷的剂量和服药时间。**(3)**由替格瑞洛转换为氯吡格雷时,需在替格瑞洛最后一剂 24 h 后给予氯吡格雷负荷剂量(300~600 mg),若因出血或担心出血而选择降阶治疗的患者,在替格瑞洛最后一剂 24 h 后给予氯吡格雷维持剂量(75 mg/d)。**(4)**ACS 患者在极晚期(>1 年)由氯吡格雷 75 mg/d 或替格瑞洛 90 mg、2 次/d 转换为替格瑞洛 60 mg、2 次/d 时,无需给予替格瑞洛负荷剂量。

(三)糖蛋白(GP) II b/III a 受体拮抗剂(替罗非班)

替罗非班作为最早应用于临床的 GP II b/III a 受体拮抗剂之一,通过阻止纤维蛋白原与血小板 GP II b/III a 受体结合,从而阻断血小板的交联和聚集,此途径是血小板血栓形成的最后共同通路。对 EROSION 研究中因斑块侵蚀导致的 49 例 ACS 患者(均接受阿司匹林+替格瑞洛+普通肝素治疗)的回顾性分析发现,治疗 1 个月时,替罗非班组(25 μg/kg 推注,继以 0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 持续静脉点滴 12~24 h)较非替罗非班组血栓负担更小($P=0.024$),而这种优势持续长达 1 年,且住院期间无患者发生主要出血事件,但两组 1 年主要心血管事件发生率差异无统计学意义($P=0.336$)^[38]。我国学者对 1 783 例未行急诊 PCI 术的高危 NSTE-ACS 患者进行了回顾性分析,结果发现三联抗栓(阿司匹林+氯吡格雷+低分子肝素)治疗联用替罗非班,较未联用替罗非班组主要心血管不良事件发生率明显降低($P=0.02$),但出血事件较高($P=0.04$)^[39]。PRISM 研究非血运重建 ACS 患者亚组中,肌钙蛋白 I 阳性患者经阿司匹林+替罗非班治疗后较肌钙蛋白 I 阴性患者的死亡和心肌梗死风险更低($P=0.004$)^[40]。PRISM-PLUS 研究伴糖尿病的 NSTE-ACS 患者亚组

中,阿司匹林联合肝素和替罗非班较阿司匹林联合肝素组第 2、7、30、180 天复合终点事件(死亡、心肌梗死或难治性缺血)均降低^[41]。

建议:(1)高危 NSTE-ACS 患者,尤其伴肌钙蛋白升高或糖尿病者,在口服抗血小板药物并接受肝素或低分子肝素治疗的基础上,如缺血症状仍难以控制,在充分评估出血风险的情况下,可考虑加用 GP II b/III a 受体拮抗剂短期治疗(不超过 36 h)。**(2)**出血风险较高者慎用或禁用 GP II b/III a 受体拮抗剂,用药期间实时监测血红蛋白及血小板计数,密切观察临床出血情况。

(四)磷酸二酯酶抑制剂(西洛他唑)

西洛他唑通过抑制磷酸二酯酶 III 的活性及腺苷的再摄取,增加胞内环磷酸腺苷浓度从而发挥其抗血小板聚集、扩张血管、抑制血管内膜病理性增殖等作用,目前主要用于外周动脉闭塞性疾病的治疗。西洛他唑在血运重建 ACS 患者抗血小板治疗的证据较为丰富,但在非血运重建 ACS 人群应用的证据相对较少。来自中国台湾的一项研究表明,在常规阿司匹林和氯吡格雷 DAPT 基础上加用西洛他唑,其抗血小板作用强度介于氯吡格雷+阿司匹林和替格瑞洛+阿司匹林之间,出血风险低于替格瑞洛^[42]。来自东亚的数个临床研究表明,加用西洛他唑的三联抗血小板治疗可改善高危 ACS 患者(如糖尿病、复杂病变 PCI、氯吡格雷治疗后血小板高反应性)的临床预后,特别是减少靶病变和靶血管重建率^[43-46]。

建议:(1)对于缺血风险较高的非血运重建 ACS 患者(如合并糖尿病、外周血管疾病)以及氯吡格雷治疗后血小板高反应性的特殊 ACS 患者,如替格瑞洛禁忌或不可获得,可考虑在氯吡格雷和阿司匹林基础上加用西洛他唑的三联抗血小板治疗。**(2)**对阿司匹林抵抗或不耐受患者,可选择西洛他唑联合 P2Y₁₂ 受体抑制剂的 DAPT。

三、特殊类型非血运重建 ACS 患者抗血小板治疗

(一)≥75 岁患者

高龄是抗血小板治疗出血的主要风险因素之一。COMMIT 研究结果显示,相较于安慰剂,在阿司匹林基础上联用氯吡格雷显著降低了患者 28 d 缺血事件(死亡、再梗死或卒中)风险(10.1% 比 9.2%, $P=0.002$),且不增加严重出血风险($P=0.59$),这一获益在 <60、60~69、≥70 岁各年龄段中均存在,且总出血发生率的差异无统计学意义^[25]。

CCC-ACS 注册中,来自中国 145 家医院的数据表明,75 岁以上高龄 ACS 患者在住院期使用 P2Y₁₂ 抑制剂和阿司匹林双药负荷剂量治疗,与不使用负荷剂量治疗相比,显著增加住院期出血事件风险,但不降低主要不良心血管事件风险,提示高龄 ACS 患者使用负荷剂量抗血小板治疗应谨慎^[47]。

PLATO 研究的高龄亚组(≥ 75 岁)分析显示,替格瑞洛减少缺血终点事件的获益并非年龄依赖性,无论 ≥ 75 岁(共 2 878 例)还是 < 75 岁患者(15 744 例),其获益和出血风险与总体人群一致,提示替格瑞洛可以用于 75 岁以上高龄患者^[48]。基于东亚人群的 KAMIR-NIH 的研究显示,531 例 ≥ 75 岁患者应用替格瑞洛,住院期 TIMI 大出血风险明显高于氯吡格雷($HR=5.352$, $95\%CI$ 1.412~20.288)^[49]。鉴于存在矛盾的证据且样本效力均不足,目前对于 ≥ 75 岁患者替格瑞洛不作为首选推荐,在应用时必须警惕出血风险。

建议: ≥ 75 岁非血运重建 ACS 患者,建议在阿司匹林基础上首选联合氯吡格雷治疗,疗程为 12 个月,可根据患者缺血与出血风险个体化延长或缩短。出血风险低的患者,阿司匹林联用替格瑞洛可作为治疗选择,但应警惕出血的风险。

(二)合并缺血性卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)患者

有缺血性卒中/TIA 病史的患者,其心脑血管缺血事件风险和颅内出血风险均显著增高,从缺血性卒中的二级预防角度,长期 DAPT 并不增加获益,反而增加颅内出血风险,这与 ACS 患者需要长期 DAPT 存在矛盾之处,因此治疗决策时需充分权衡利弊。对于卒中急性期患者,CHANCE 研究表明,轻型卒中(NIHSS 评分 ≤ 3 分)或高危 TIA(ABCD2 评分 ≥ 4 分)患者于发病 24 h 内给予阿司匹林和氯吡格雷 DAPT 21 d,然后予氯吡格雷 75 mg/d 治疗至 90 d,与阿司匹林相比可显著减少缺血性卒中复发或出血^[50]。SOCRATES 研究对比替格瑞洛与阿司匹林在治疗急性卒中和 TIA 中的疗效与安全性,虽然在整体人群中替格瑞洛未显示优势,但基于 3 858 例亚洲患者的亚组分组结果表明,替格瑞洛组缺血事件显著降低(9.6% 比 11.6%, $P<0.05$),可能与亚洲人群缺血事件风险总体发生率较高有关^[51]。对于既往存在缺血性卒中/TIA 病史的患者,长期阿司匹林+氯吡格雷或替格瑞洛的 DAPT 在减少再发卒中方面的获益并不肯定^[52],但可减少 ACS 长期缺血事件风险。CHARISMA 研究亚组分析结

果显示,氯吡格雷加阿司匹林双联抗血小板较阿司匹林单药治疗显著降低既往有卒中病史的 ACS 患者的心血管死亡、心肌梗死或卒中发生率($P=0.01$)以及因缺血而住院治疗的比例($P=0.008$)^[30]。PLATO 研究中 1 152 例卒中或 TIA 病史 ACS 患者的亚组分析结果显示,分别给予替格瑞洛(其中血运重建的患者为 337 例)或氯吡格雷(其中血运重建的患者为 345 例)治疗,替格瑞洛组主要缺血事件获益与总体人群一致且减少死亡的获益明显高于氯吡格雷组,两组出血发生率无差别^[53]。

建议:(1)合并急性轻型缺血性卒中或 TIA 的非血运重建 ACS 患者,推荐发病早期(24 h 内)开始阿司匹林联合氯吡格雷治疗,阿司匹林禁忌者可采用氯吡格雷单药治疗,21 d 后权衡缺血和出血风险决定 DAPT 或氯吡格雷单药长期治疗。(2)合并中重度缺血性卒中的非血运重建 ACS 患者,推荐发病早期(24 h 内)开始阿司匹林或氯吡格雷单药治疗,2 周后权衡缺血和出血风险决定是否恢复 DAPT。(3)既往合并缺血性卒中或 TIA 史的非血运重建 ACS 患者,推荐阿司匹林联合氯吡格雷或替格瑞洛持续治疗 12 个月。

(三)合并肾功能不全患者

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)是 ACS 预后不良的危险因素。TRILOGY ACS 研究表明,随着 CKD 的进展,非血运重建 ACS 患者缺血、出血风险均显著增加,且受损的肾脏还可能导致抗血小板治疗药物低反应^[54]。对 CURE 研究结果进行分析显示,氯吡格雷治疗可使肾功能不全患者有不同程度的获益,相较于阿司匹林单药治疗,阿司匹林联合氯吡格雷可显著降低心血管死亡风险,且不增加大出血及非致命性大出血发生率^[55]。PLATO 研究中 3 237 例(非血运重建 1 306 例)合并 CKD 的 ACS 亚组患者中,接受替格瑞洛治疗的患者在减少主要缺血终点(17.3% 比 22.0%, $HR=0.77$, $95\%CI$ 0.65~0.90)和全因死亡(10.0% 比 14.0%, $HR=0.72$, $95\%CI$ 0.58~0.89)方面的获益均优于氯吡格雷组,但血肌酐水平升高的比例高于氯吡格雷组(6.4% 比 0, $P=0.022 5$),且呼吸困难的发生比率也更高^[56]。OPT-CKD 研究对经替格瑞洛或氯吡格雷治疗的合并轻中度肾功能不全的 NSTEMI-ACS 患者进行了药代动力学研究,结果显示替格瑞洛较氯吡格雷对血小板的抑制作用更强,但是否可使临床获益有待验证^[57]。由于 PLATO 研究排除了需要透析的重度肾功能不全患者,替格瑞洛

对此类患者是否有益并无证据。此外,根据美国 FDA 对 PLATO 研究数据的二次审查,发现替格瑞洛与血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)可能存在相互作用,替格瑞洛与 ARB 合用时肾性不良事件及呼吸困难的发病率显著增高,临床应用中应予警惕;此外,在 $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者中,替格瑞洛组的肾性不良事件发生率显著高于氯吡格雷组^[58]。

建议: (1) 轻中度肾功能不全 ($30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} < eGFR < 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 患者,推荐阿司匹林 (100 mg/d) 联合替格瑞洛 (负荷剂量 180 mg, 维持剂量 90 mg, 2 次/d) 或氯吡格雷 (负荷剂量 300 mg, 维持剂量 75 mg/d)。(2) 重度肾功能不全 ($eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 的患者,首选阿司匹林 (100 mg/d) 联合氯吡格雷 (75 mg/d)。

(四) 糖尿病患者

合并糖尿病的 ACS 患者缺血及出血风险均增高,而且糖尿病还可能导致抗血小板治疗药物低反应。ELEVATE-TIMI 56 研究发现合并糖尿病的 ACS 亚组患者倍增氯吡格雷维持剂量 (150 mg/d) 才能达到有效的血小板聚集抑制^[59]。PEGASUS-TIMI 54 研究中的心肌梗死伴糖尿病患者亚组分析显示,相较于阿司匹林单药治疗,替格瑞洛联合阿司匹林显著降低主要不良心血管事件 (心血管死亡、心肌梗死、卒中) 风险 ($HR = 0.84$, $95\%CI 0.72 \sim 0.99$, $P = 0.035$), 但 TIMI 大出血发生率显著升高 (2.56% 比 0.98%, $P = 0.0004$)^[60]。PLATO 亚组分析结果与之类似,ACS 合并糖尿病患者经替格瑞洛治疗可降低主要复合终点风险,且其疗效不受糖尿病状态及血糖水平的影响^[61]。

建议: 合并糖尿病的非血运重建 ACS 患者,可在阿司匹林基础上联用 1 种 P2Y₁₂ 受体抑制剂 (替格瑞洛 180 mg 负荷剂量, 90 mg, 2 次/d 维持; 或氯吡格雷 300 mg 负荷剂量, 75 mg/d 维持), 并持续至少 12 个月。

(五) 合用口服抗凝药患者

需长期口服抗凝药物 (oral anticoagulant, OAC) 治疗的患者多见于 ACS 合并非瓣膜病心房颤动 (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) 及静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 患者, 该类患者一方面需 OAC 治疗及预防静脉血栓, 另一方面还需口服抗血小板药物以预防冠状动脉栓塞事件, 高强度的抗栓治疗会增加出血风险。因此合用 OAC 的 ACS 患者的抗血小板治疗较为复杂, 应在

预防动静脉血栓形成的同时平衡出血风险。目前尚缺乏合用 OAC 的非血运重建 ACS 患者抗血小板治疗的相关临床研究证据, 治疗意见更多是来自医生的临床经验, 或参考 PCI 术后合用 OAC 患者的临床证据^[62]。

建议: (1) 合并 VTE 的非血运重建 ACS 患者可选择阿司匹林 (100 mg/d) 和氯吡格雷 (负荷剂量 300 mg, 维持剂量 75 mg/d) 及 NOAC 或华法林三联抗栓治疗至少 3 个月; 出血风险较高者, 可起始给予 NOAC 或华法林加氯吡格雷的双联抗栓治疗。3 个月后根据病情决定是否停用 NOAC 或华法林。(2) 高缺血风险 ACS 合并 NVAF 患者, 应用 NOAC 或华法林加阿司匹林及氯吡格雷的三联抗栓治疗至少 1 个月, 权衡缺血和出血风险后可持续三联抗栓治疗最长至 6 个月, 之后继续 NOAC 或华法林加氯吡格雷两联抗栓治疗至 12 个月, 其后予 OAC 单药长期治疗。(3) 高出血风险 (HAS-BLED 评分 ≥ 3 分) ACS 合并 NVAF 患者, 可起始给予 NOAC 或华法林加氯吡格雷的双联抗栓治疗 3~12 个月, 其后予 OAC 单药长期治疗。

(六) 痛风/高尿酸血症患者

痛风是一种由单钠尿酸盐沉积所致的晶体相关性关节病, 与嘌呤代谢紊乱及/或尿酸排泄减少所致的高尿酸血症直接相关。大型调查研究表明, 相较于非痛风者, 痛风患者非致命性心肌梗死风险更高^[63]。小剂量阿司匹林 (75~325 mg/d) 可引起血清尿酸水平增高和痛风复发^[64-65]。PLATO 研究中, 替格瑞洛组患者血清尿酸浓度升高的比例和幅度明显高于氯吡格雷^[36]。PEGASUS-TIMI 54 研究结果显示, 相较于安慰剂, 心肌梗死患者经替格瑞洛治疗显著增加痛风风险 ($HR = 1.77$, $95\%CI 1.32 \sim 2.37$, $P < 0.001$)^[31]。因此, 对于既往高尿酸血症或痛风性关节炎的患者应慎用替格瑞洛, 不建议尿酸性肾病患者使用替格瑞洛。

建议: (1) 合并痛风急性发作的非血运重建 ACS 患者, 急性期可选用西洛他唑联合氯吡格雷 (75 mg/d) 治疗。(2) 合并高尿酸血症的非血运重建 ACS 患者, 首选阿司匹林 (75~100 mg/d) 联合氯吡格雷 (75 mg/d) 治疗 12 个月。

(七) 血小板减少患者

合并血小板减少症的 ACS 患者其病死率较高, 且大出血、再梗死或卒中更为多见^[66]。当 ACS 患者出现血小板计数减低的情况时, 继续抗血小板治疗可能增加出血风险, 但 ACS 又需强化抗血小板治

疗,因此临床处理较为棘手。在积极查明和治疗原发病的基础上,可根据血小板计数调整抗血小板治疗方案。

建议:非血运重建 ACS 患者若血小板计数范围为 $60 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$,可考虑氯吡格雷联合阿司匹林治疗;血小板计数 $30 \times 10^9/L \sim 60 \times 10^9/L$ 时,建议慎用抗血小板药物,可考虑单药(氯吡格雷或阿司匹林)维持治疗,避免使用替格瑞洛;血小板计数低于 $30 \times 10^9/L$ 时,建议停用所有抗血小板药物^[67]。

(八)抗血小板药物治疗反应多样性及处理

抗血小板药物治疗反应多样性通常指同一种抗血小板药物对不同患者所产生的不同抗血小板效应,治疗后血小板反应性仍较高者(即血小板功能检测提示血小板活性抑制不足),则血栓事件发生风险可能较高;反之(血小板活性抑制过多)则可能与高出血风险相关。主要检测方法包括血小板功能测定和药物基因组学测定。常规抗血小板治疗过程中,一般无需进行血小板功能测定,对特殊高危患者在 P2Y₁₂ 抑制剂转换之前可进行血小板功能测定。例如 TROPICAL-ACS、TOPIC 研究均在 PCI 后患者中证实了血小板功能检测指导下更换 P2Y₁₂ 受体抑制剂的可行性^[67-68]。

氯吡格雷是一种前体药,需经肝细胞 CYP 代谢成为活性药物,尤其是 CYP2C19。携带 CYP2C19 功能缺失性等位基因(主要为 CYP2C19*2)患者可能因体内氯吡格雷活化代谢率下降,不能充分抑制血小板聚集而发生缺血事件。TRILOGY ACS 研究纳入 9 236 例非血运重建 ACS 患者,依据 CYP2C19 基因型将患者分为快代谢型(extensive metabolizer, EM)或慢代谢型(reduced metabolizer, RM)并评估缺血结局,结果显示经氯吡格雷治疗的 EM 和 RM 患者的主要终点发生率相似($HR=0.91, 95\%CI 0.73 \sim 1.14, P=0.495$), CYP2C19 代谢状态(EM 与 RM)与主要研究终点(心血管死亡、心肌梗死或卒中)无关联($HR=0.86, 95\%CI 0.74 \sim 1.02, P=0.076$),该研究结果不支持非血运重建 ACS 患者行常规 CYP2C19 基因检测^[69]。对 TRILOGY ACS 研究中非血运重建 ACS 患者抗血小板长期治疗期间血小板反应性与出血结局的相关性研究结果显示,PRU 与主要出血事件的长期风险无显著相关性,即低血小板反应性不能独立预测非血运重建 ACS 患者严重出血风险^[70]。

建议:(1)基因多态性相关的抗血小板药物反应性差异对个体临床结果的影响尚不确定,不推荐

常规进行 CYP2C19 基因型检测。(2)血小板功能检测不能独立预测非血运重建 ACS 患者的长期出血风险,不推荐常规监测;但对需要更改 P2Y₁₂ 抑制剂的患者,可检测血小板功能以指导 P2Y₁₂ 抑制剂的转换。

四、出血并发症的处理

出血是 ACS 患者抗血小板治疗中较为常见的并发症之一,严重影响患者预后。消化道是最常见的出血部位,且其出血风险随阿司匹林剂量增加而升高。对 PLATO 研究 FDA 验证数据中的出血事件进行分析发现,相较于氯吡格雷,替格瑞洛显著增加 ACS 患者消化道出血风险(1.3% 比 1.0%, $P=0.048$)^[71]。虽然质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)对预防及治疗抗血小板药物相关的消化道出血有重要作用,但 PPI 代谢酶主要为 CYP2C19 和 CYP3A4,其中 CYP2C19 在奥美拉唑、埃索美拉唑整体代谢中所占比例较大,故氯吡格雷等主要经 CYP2C19 代谢的药物可能与上述 PPI 发生相互作用。美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局曾在 2010 年发出警告,不建议氯吡格雷与奥美拉唑或埃索美拉唑同时使用。对于具有高危消化道出血风险的 ACS 患者(包括老年人、服用华法林、糖皮质激素或者 NSAIDs 等),推荐在氯吡格雷和阿司匹林 DAPT 基础上服用 PPI 1~3 个月。对于既往有消化道出血史及抗血小板治疗过程中发生消化道出血的 ACS 患者,应联合应用 PPI 3~6 个月,其后可考虑继续或间断服用 PPI^[72]。

轻微出血者可在严密监测下继续服用抗血小板药物。严重出血者应平衡缺血和出血风险,首先考虑停药,并针对出血进行处理,包括支持治疗和外科治疗等。支持治疗包括血管活性药物维持血压,输注血液制品等。输血的适应证为出血导致血液动力学异常(低血压)或严重贫血,而血液动力学稳定、红细胞压积 $>25\%$ 或血红蛋白 $>80 g/L$,可暂不输血。抗血小板药物没有特异性拮抗剂,只有补充新鲜血小板后才能缓慢逆转,严重出血经过支持治疗无效时可考虑,建议补充 1~2 个单位血小板[机采血小板每个单位(200 ml)含 2.5×10^{11} 血小板]。如病情稳定且患者血小板计数低于 $30 \times 10^9/L$,不建议继续抗血小板治疗,应该积极纠正原发疾病后再评估抗血小板治疗的疗效和安全性(表 2)。

建议:(1)DAPT 期间发生消化道出血的患者,在尽快明确出血原因并积极治疗原发病的基础上,应权衡出血和缺血风险,决定是否停用抗血小板治

表 2 接受 DAPT 伴或不伴有口服抗凝药治疗的患者出血推荐处理措施^[16]

出血情况	出血处理措施		
	DAPT	OAC	其他
微小出血(如皮肤破损擦伤或瘀斑、可自愈的鼻衄、微小结膜出血),无需药物治疗或进一步的出血评估	继续 DAPT	考虑是否继续 OAC 治疗或暂停服药 1 次	重新评估患者 与患者沟通讨论可行的止血措施 告知患者坚持服药的重要性
轻度出血(如无法自愈的鼻衄、中度结膜出血,泌尿系统或上/下消化道无明显失血的出血,轻度咯血),需药物治疗,但不需住院治疗	继续 DAPT 考虑缩短 DAPT 持续时间或降阶治疗(如从替格瑞洛更换为氯吡格雷),尤其再次出血时	考虑将三联药物更换为双联药物,倾向于氯吡格雷联用 OAC	确诊并治疗可能导致出血的相关疾病(如消化道溃疡、痔疮、肿瘤) 联用 PPI 告知患者坚持服药的重要性
中度出血(如泌尿系统、呼吸系统或上/下消化道有明显失血或需要输血),有明显的失血(血红蛋白降低>30 g/L)和/或需要住院。引起血液动力学不稳定,但并非紧急发生的出血	考虑停用 DAPT,改为 SAPT,更倾向于保留 P2Y ₁₂ 抑制剂,尤其是上消化道出血时 出血纠正后重新开始 DAPT,病情稳定后,在确保安全的情况下尽快恢复抗血小板治疗,一般 3~5 d 后恢复氯吡格雷,5~7 d 后恢复阿司匹林,或改用西洛他唑或吲哚布芬 考虑缩短 DAPT 持续时间或降阶治疗(如从替格瑞洛更换为氯吡格雷),尤其再次出血时	考虑停用 OAC,除非患者存在高栓塞风险(如二尖瓣位置机械性心脏瓣膜,或其他心脏辅助装置) 如有临床指征,则 1 周内开始再次服药。对于维生素 K 拮抗剂,目标 INR 值考虑设为 2.0~2.5,除非有其他需强效抗凝的指征,否则 NOAC 考虑应用最低有效剂量 如果患者正在进行三联治疗,考虑换为由氯吡格雷和 OAC 组成的双联治疗 如果患者正在进行双联治疗,则在安全的情况下停止抗血小板治疗	若发生消化道出血,考虑静脉输注 PPI 诊断并治疗可能导致出血的相关疾病(如消化道溃疡、痔疮、肿瘤) 告知患者坚持服药的重要性
严重出血(如严重的泌尿系统、呼吸系统、或上/下消化道出血),需要住院、与非紧急发生的影响血液动力学稳定性(血红蛋白降低>50 g/L)有关的各种出血	考虑停用 DAPT,改为 SAPT,更倾向于保留 P2Y ₁₂ 抑制剂,尤其是上消化道出血时 如经上述治疗后或无法进行治疗仍有持续性出血,则考虑停用所有抗栓药物 一旦出血停止,则重新对是否需要 DAPT 或 SAPT 进行评估,更倾向于保留 P2Y ₁₂ 抑制剂,尤其是上消化道出血时 若再次开始 DAPT,考虑缩短 DAPT 持续时间或降阶治疗(如从替格瑞洛更换为氯吡格雷),尤其再次出血时	考虑停用 OAC,并用口服抗凝药逆转剂,直至出血被控制,除非有过高的栓塞风险(如,二尖瓣位置机械性心脏瓣膜,或其他心脏辅助装置) 如有临床指征,则 1 周内开始再次服药。对于维生素 K 拮抗剂,目标 INR 值考虑设为 2.0~2.5,除非有其他需强效抗凝的指征,否则 NOAC 考虑使用最低有效剂量 如果患者正在进行三联治疗,考虑换为由氯吡格雷和 OAC 组成的双联治疗 如果患者正在进行双联治疗,则在安全的情况下停止抗血小板治疗	如有消化道出血,考虑静脉输注 PPI 如血红蛋白<70~80 g/L,考虑输入红细胞 考虑输入血小板 如果可行,对出血部位进行外科手术或内镜治疗
危及生命的出血(如大量明显的泌尿系统、呼吸系统、或上/下消化道出血、活动性颅内出血、脊柱内出血、眼内出血,或任何引起血液动力学不稳定的出血)	立即停用所有的抗栓药物 一旦出血停止,则重新对是否需要 DAPT 或 SAPT 进行评估,更倾向于保留 P2Y ₁₂ 抑制剂,尤其是上消化道出血时	停用 OAC 药物,并用 OAC 逆转剂	如低血压,行液体替代疗法考虑输入红细胞,无需考虑血红蛋白值 考虑输入血小板 如果可行,对出血部位进行外科手术或内镜治疗

注: DAPT 为双联抗血小板治疗, OAC 为口服抗凝药, SAPT 为单药抗血小板治疗, NOAC 为非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药, INR 为国际标准化比值, PPI 为质子泵抑制剂

疗及何时恢复治疗。轻度出血无需停用 DAPT, 如有明显出血(血红蛋白下降>3 g/L 或需要住院治疗, 但未引起血液动力学紊乱), 可考虑首先停用阿司匹林, 如出现危及生命的活动性出血, 可停用所有抗血小板药物。病情稳定后, 在确保安全的情况下尽快恢复抗血小板治疗, 一般 3~5 d 后恢复氯吡

格雷, 5~7 d 后恢复阿司匹林或改用西洛他唑或吲哚布芬。(2) 服用替格瑞洛发生消化道出血的患者, 建议停用替格瑞洛, 如轻、中度出血可考虑直接换用氯吡格雷, 重度出血者需停用 P2Y₁₂ 受体抑制剂, 待出血停止后换用氯吡格雷。

患者教育

尽管现行指南和共识均大力推荐 ACS 患者(包括血运重建和非血运重建患者)接受长期抗血小板治疗,但在非血运重建 ACS 患者中,抗血小板治疗依从性差仍是非常突出的问题。大量研究证实,实施患者教育,不仅可提高患者抗血小板治疗依从性,而且还能改善 ACS 患者的预后^[73-74]。因此,广泛宣传 ACS 病理基础及血栓事件防治知识非常重要。对 ACS 患者及家属进行疾病教育应强调以下内容:(1)ACS 血栓形成及其不同的临床特征;(2)血小板在 ACS 事件中的关键作用;(3)持续抑制血小板活性的重要性;(4)抗血小板药物长期使用的必要性;(5)抗血小板药物应用指导(药物用法、剂量、药物不良反应及用药注意事项等);(6)心理指导以及积极坚持治疗的重要性。教育形式可以为门诊教育,于候诊时采取口头讲解、宣传册、广播、电子显示屏等方式进行;或者在患者住院期及康复中心进行较系统的、循序渐进的教育。患者及家属教育应贯穿整个治疗过程,可以是定期的、或根据需要而进行个体化的安排,有针对性的解决问题。提倡患者及家属共同参与治疗,以便提高患者治疗的依从性。

建议:鼓励对患者及家属定期开展教育培训,主要包括 ACS 患者血栓抑制的重要性及长期抗血小板治疗的必要性。

(执笔:韩雅玲、李毅)

专家组成员(按姓氏拼音排序):曹蘅(皖南医学院弋矶山医院),常荣(青海省人民医院),陈纪言(广东省人民医院),丛洪良(天津市胸科医院),崔鸣(北京大学第三医院),戴翠莲(厦门大学附属心血管病医院),丁世芳(中部战区总医院),杜志民(中山大学附属第一医院),冯颖青(广东省人民医院),傅国胜(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),傅向华(河北医科大学第二医院),高润霖(中国医学科学院阜外医院),高炜(北京大学第三医院),郭延松(福建省立医院),韩雅玲(北部战区总医院),侯静波(哈尔滨医科大学附属第二医院),侯玉清(南方医科大学南方医院),华琦(首都医科大学宣武医院),黄岚(陆军军医大学第二附属医院),惠永明(北京丰台医院),霍勇(北京大学第一医院),贾大林(中国医科大学附属第一医院),贾绍斌(宁夏大学总医院),江洪(武汉大学人民医院),江力勤(嘉兴学院附属第二医院),荆全民(北部战区总医院),黎辉(大庆油田总医院),李春坚(江苏省人民医院),李潞(沈阳医学院附属沈洲医院),李攀(海军军医大学附属长海医院),李晓东(中国医科大学附属盛京医院),李晓燕(解放军联勤保障部队第九六〇医

院),李妍(空军军医大学附属西京医院),李毅(北部战区总医院),李勇(复旦大学附属华山医院),梁春(海军军医大学附属长征医院),廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院),刘朝中(空军特色医学中心),刘健(北京大学人民医院),刘梅林(北京大学第一医院),吕树铮(首都医科大学附属北京安贞医院),马丽萍(海军军医大学附属长海医院),牛丽丽(解放军总医院第七医学中心),史旭波(北京同仁医院),苏国海(济南市中心医院),孙艺红(北京中日友好医院),陶剑虹(四川省人民医院),田军(武警特色医学中心),王刚(鞍山市中心医院),王建昌(空军特色医学中心),王守力(战略支援部队特色医学中心),王效增(北部战区总医院),吴翔(南通大学附属医院),徐亚伟(上海市第十人民医院),许锋(北京医院),许俊堂(北京大学人民医院),杨丽霞(解放军联勤保障部队第九二〇医院),杨跃进(中国医学科学院阜外医院),于波(哈尔滨医科大学附属第二医院),袁晋青(中国医学科学院阜外医院),曾秋棠(华中科技大学同济医学院附属协和医院),张俊杰(南京市第一医院),张明(东北国际医院),张奇(同济大学附属东方医院),张抒扬(中国医学科学院北京协和医院),张文琪(吉林大学中日联谊医院),张育民(长沙市第三医院),钟诗龙(广东省人民医院),周玉杰(首都医科大学附属安贞医院),朱建华(浙江大学附属第一医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Boden WE, Lansky A, Angiolillo DJ. Refining the role of antiplatelet therapy in medically managed patients with acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(3): 439-444. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.018.
- [2] Menozzi A, De Servi S, Rossini R, et al. Patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes managed without coronary revascularization: A population needing treatment improvement[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 245:35-42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.066.
- [3] Chin CT, Ong TK, Krittayaphong R, et al. Characteristics and outcomes of medically managed patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the multinational EPICOR Asia study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243: 15-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.059.
- [4] Gao R, Patel A, Gao W, et al. Prospective observational study of acute coronary syndromes in China: practice patterns and outcomes[J]. *Heart*, 2008, 94(5): 554-560. DOI: 10.1136/hrt.2007.119750.
- [5] Li J, Li X, Wang Q, et al. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-retrospective acute myocardial infarction study): a retrospective analysis of hospital data[J]. *Lancet*, 2015, 385(9966):441-451. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60921-1.
- [6] Yang Q, Wang Y, Liu J, et al. Invasive management strategies and antithrombotic treatments in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome in China: findings from the improving CCC project (care for cardiovascular disease in China)[J]. *Circ Cardiovasc Interv*,

- 2017, 10(6). DOI: 10.1161 / CIRCINTERVENTIONS. 116.004750.
- [7] Green A, Pottegård A, Broe A, et al. Initiation and persistence with dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction: a Danish nationwide population-based cohort study [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(5): e010880. DOI: 10.1136 / bmjopen-2015-010880.
- [8] 冯玲. ACS非血运重建患者抗血小板治疗依从性及其影响因素分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(30): 2832-2834. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.30.18.
- [9] 张勋, 齐大屯, 程倩, 等. 急性冠脉综合征非血运重建患者双联抗血小板现状调查[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(4): 445-447. DOI: 10.3969 / j. issn. 1674-4055.2016.04.18.
- [10] 李京芳, 杨秀赏. 非血运重建急性冠状动脉综合征患者抗血小板治疗依从性影响因素分析[J]. *临床误诊误治*, 2015, 31(6):89-92. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2015.06.034.
- [11] Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(24): 2261-2273. DOI: 10.1016 / j. jacc.2013.07.101.
- [12] Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry [J]. *JAMA*, 2004, 291(22):2727-2733. DOI: 10.1001/jama.291.22.2727.
- [13] Han Y, Chen J, Qiu M, et al. Predicting long-term ischemic events using routine clinical parameters in patients with coronary artery disease: the OPT-CAD risk score[J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(5): e12441. DOI: 10.1111 / 1755-5922. 12441.
- [14] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score[J]. *Circulation*, 2009, 119(14):1873-1882. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
- [15] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3):267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- [16] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 53(1):34-78. DOI: 10.1093/ejcts/ezx334.
- [17] Wallentin LC. Aspirin (75 mg / day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 18(7):1587-1593.
- [18] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1849-1860. DOI: 10.1016 / S0140-6736(09)60503-1.
- [19] Becker RC, Bassand JP, Budaj A, et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23):2933-2944. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr422.
- [20] Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study[J]. *Circulation*, 2003, 108(14):1682-1687. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091201.39590.CB.
- [21] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. *BMJ*, 2002, 324(7329):71-86.
- [22] Liu J, Xu D, Xia N, et al. Anticoagulant activities of indobufen, an antiplatelet drug[J]. *Molecules*, 2018, 23(6)DOI: 10.3390/molecules23061452.
- [23] Barilà F, Pulcinelli FM, Mangieri E, et al. Clopidogrel plus indobufen in acute coronary syndrome patients with hypersensitivity to aspirin undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Platelets*, 2013, 24(3):183-188. DOI: 10.3109/09537104.2012.686072.
- [24] Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial[J]. *Circulation*, 2004, 110(10): 1202-1208. DOI: 10.1161 / 01. CIR. 0000140675. 85342. 1B.
- [25] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9497):1607-1621. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X.
- [26] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12):1179-1189. DOI: 10.1056/NEJMoa050522.
- [27] James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial[J]. *BMJ*, 2011, 342: d3527. DOI: 10.1136/bmj.d3527.
- [28] Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(31):2083-2093. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu160.
- [29] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(7): 494-502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746.
- [30] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19):1982-1988. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
- [31] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791-1800. DOI: 10.1056 /

- NEJMoa1500857.
- [32] Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization[J]. *N Engl J Med*, 2012,367(14):1297-1309. DOI: 10.1056/NEJMoa1205512.
- [33] Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 940-949. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31858-0.
- [34] Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk [J]. *N Engl J Med*, 2015,373(21):2038-2047. DOI: 10.1056/NEJMoa1503943.
- [35] Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies[J]. *Circulation*, 2017, 136(20): 1955-1975. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164.
- [36] 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. DOI: 10.1056 / NEJMoa0904327.
- [37] Pourdjabbar A, Hibbert B, Chong AY, et al. A randomised study for optimising crossover from ticagrelor to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. The CAPITAL OPTI-CROSS study[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(2): 303-310. DOI: 10.1160/TH16-04-0340.
- [38] Sugiyama T, Xing L, Yamamoto E, et al. Thrombus resolution with tirofiban in the conservative management of patients presenting with plaque erosion[J]. *Coron Artery Dis*, 2018,29 (4):301-308. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000614.
- [39] 李岚,葛振嵘,张登科,等.低剂量抗栓治疗非PCI术高危非ST段抬高型急性冠脉综合征的临床研究[J].*临床心血管病杂志*, 2017(7):634-638. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2017.07.006.
- [40] Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM study investigators. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management[J]. *Lancet*, 1999,354(9192): 1757-1762.
- [41] Théroux P, Alexander J Jr, Pharand C, et al. Glycoprotein II b/ III a receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: results from the platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study[J]. *Circulation*, 2000,102(20):2466-2472.
- [42] Chen YC, Lin FY, Lin YW, et al. DAPT plus cilostazol is better than traditional DAPT or aspirin plus ticagrelor as elective PCI for intermediate-to-highly complex cases: prospective, randomized, PRU-based study in Taiwan[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, 19(1): 75-86. DOI: 10.1007 / s40256-018-0302-3.
- [43] Han Y, Li Y, Wang S, et al. Cilostazol in addition to aspirin and clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: a randomized, controlled study[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(4): 733-739. DOI: 10.1016 / j. ahj.2009.01.006.
- [44] Tang YD, Wang W, Yang M, et al. Randomized comparisons of double-dose clopidogrel or adjunctive cilostazol versus standard dual antiplatelet in patients with high posttreatment platelet reactivity: results of the CREATIVE trial[J]. *Circulation*, 2018, 137(21): 2231-2245. DOI: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.117.030190.
- [45] Li Y, Han Y, Guan S, et al. Optimal- vs. standard-antiplatelet therapy on platelet function and long-term clinical outcomes in patients with high on-treatment platelet reactivity: 2-year outcomes of the multicentre, randomized optimal-antiplatelet therapy (OPT) trial[J]. *Eur Heart J*, 2015, 17(Suppl B): B23-B31. DOI:org/10.1093/eurheartj/suv024.
- [46] Zhu HC, Li Y, Guan SY, et al. Efficacy and safety of individually tailored antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after coronary stenting: a single center, randomized, feasibility study[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015,12(1): 23-29. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.01.003.
- [47] Zhao G, Zhou M, Ma C, et al. In-hospital outcomes of dual loading antiplatelet therapy in patients 75 years and older with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: findings from the CCC-ACS (improving care for cardiovascular disease in china-acute coronary syndrome) project[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(7): e008100. DOI: 10.1161/JAHA.117.008100.
- [48] Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5(5): 680-688. DOI: 10.1161 / CIRCOUTCOMES.111.964395.
- [49] Park KH, Jeong MH, Ahn Y, et al. Comparison of short-term clinical outcomes between ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute myocardial infarction undergoing successful revascularization; from Korea acute myocardial infarction registry-national institute of health[J]. *Int J Cardiol*, 2016,215:193-200. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.044.
- [50] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2013,369(1):11-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
- [51] Wang Y, Minematsu K, Wong KS, et al. Ticagrelor in acute stroke or transient ischemic attack in asian patients: from the SOCRATES trial (acute stroke or transient ischemic attack treated with aspirin or ticagrelor and patient outcomes) [J]. *Stroke*, 2017, 48(1): 167-173. DOI: 10.1161 / STROKEAHA.116.014891.
- [52] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236. DOI: 10.1161 / STR.0000000000000024.
- [53] James SK, Storey RF, Khurmi NS, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack[J]. *Circulation*, 2012, 125(23): 2914-2921. DOI: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.111.082727.
- [54] Melloni C, Cornel JH, Hafley G, et al. Impact of chronic kidney disease on long-term ischemic and bleeding outcomes in medically managed patients with acute coronary syndromes: insights from the TRILOGY ACS trial[J]. *Eur Heart J Acute*

- Cardiovasc Care, 2016, 5(6): 443-454. DOI: 10.1177 / 2048872615598631.
- [55] Keltai M, Tonelli M, Mann JF, et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007,14(2):312-318. DOI: 10.1097/01.hjr.0000220582.19516.a6.
- [56] James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial[J]. *Circulation*, 2010, 122(11): 1056-1067. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796.
- [57] Wang H, Qi J, Li Y, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018,84(1):88-96. DOI: 10.1111/bcp.13436.
- [58] DiNicolantonio JJ, Serebruany VL. Angiotensin receptor blockers worsen renal function and dyspnea on ticagrelor: a potential ticagrelor-angiotensin receptor blocker interaction? [J]. *Clin Cardiol*, 2012, 35(11): 647-648. DOI: 10.1002 / clc. 22063.
- [59] Carreras ET, Hochholzer W, Frelinger AL 3rd, et al. Diabetes mellitus, CYP2C19 genotype, and response to escalating doses of clopidogrel. Insights from the ELEVATE-TIMI 56 trial[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(1): 69-77. DOI: 10.1160 / TH15-12-0981.
- [60] Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016,67(23):2732-2740. DOI: 10.1016 / j. jacc. 2016. 03.529.
- [61] James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(24): 3006-3016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq325.
- [62] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2018,39(3):213-260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- [63] Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease[J]. *Circulation*, 2007,116 (8):894-900. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389.
- [64] Caspi D, Lubart E, Graff E, et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(1): 103-108. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<103::AID-ANR13>3.0.CO; 2-C.
- [65] Zhang Y, Neogi T, Chen C, et al. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(2): 385-390. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202589.
- [66] Gore JM, Spencer FA, Gurfinkel EP, et al. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]) [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(2): 175-180. DOI: 10.1016 / j. amjcard.2008.08.055.
- [67] 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.
- [68] Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome according to on-treatment platelet reactivity: the TOPIC-VASP pre-specified analysis of the TOPIC randomized study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(24): 2560-2570. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.08.044.
- [69] Doll JA, Neely ML, Roe MT, et al. Impact of CYP2C19 metabolizer status on patients with ACS treated with prasugrel versus clopidogrel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016,67(8):936-947. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.036.
- [70] Cornel JH, Ohman EM, Neely B, et al. Relationship of platelet reactivity with bleeding outcomes during long-term treatment with dual antiplatelet therapy for medically managed patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(11). DOI: 10.1161 / JAHA. 116. 003977.
- [71] DiNicolantonio JJ, D'Ascenzo F, Tomek A, et al. Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeds: a closer look at the PLATO trial[J]. *Int J Cardiol*, 2013,168(3):1739-1744. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.06.135.
- [72] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性冠状动脉综合征特殊人群抗血小板治疗中国专家建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2018,46(4): 255-266. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.04.003.
- [73] Liu XL, Wu CJ, Willis K, et al. The impact of inpatient education on self-management for patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in China[J]. *Health Educ Res*, 2018, 33(5): 389-401. DOI: 10.1093/her/cyy023.
- [74] Shim JL, Hwang SY. Long-term effects of nurse-led individualized education on middle-aged patients with acute coronary syndrome: a quasi-experimental study[J]. *BMC Nurs*, 2017,16:59. DOI: 10.1186/s12912-017-0254-y.

(收稿日期:2019-02-22)

(本文编辑:干岭)