

# Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease after PCI

Yueqing Liu<sup>1</sup> Lusha E<sup>2\*</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

2. People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

## Abstract

Antiplatelet therapy is indispensable after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary artery disease (CAD). Studies have shown that the treatment protocol of antiplatelet drugs is closely related to the prognosis of their, and reasonable medication regimen often can significantly improve the survival rate and quality of life of patients. The author summarized the current progress of antiplatelet drugs commonly used in clinical treatment of CAD after PCI, and focused on the application of gene detection of clopidogrel in antiplatelet drug therapy, so as to provide a more scientific and reasonable idea for the antiplatelet drug therapy of CAD patients after PCI, so as to better improve the prognosis of patients with CAD.

## Keywords

coronary heart disease; PCI; antiplatelet therapy; genetic testing

# 冠心病患者 PCI 后的抗血小板药物治疗

刘月清<sup>1</sup> 鄂璐莎<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

## 摘要

抗血小板药物治疗在冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary artery disease, CAD) 简称冠心病患者的经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 后不可或缺。研究显示, 抗血小板药物的治疗方案与冠心病患者 PCI 后的预后密切相关, 合理的用药方案往往能显著提高患者的生存率和生活质量。笔者总结了目前冠心病 PCI 后临床常用抗血小板药物的治疗进展, 并着重对有关氯吡格雷的基因检测在抗血小板药物治疗中的应用现状进行综述, 为冠心病患者 PCI 后的抗血小板药物治疗提供更加科学、合理的思路, 从而更好地改善冠心病患者的预后。

## 关键词

冠心病; PCI; 抗血小板治疗; 基因检测

## 1 引言

目前, 冠心病在全球的发病率及死亡率仍然居高不下, 这不仅严重威胁着人民的生命健康安全, 而且也给社会造成了巨大的经济负担。目前, 临床中冠心病以药物治疗和机械血运重建为主, 而 PCI 这一恢复快、疗效好的微创手术更是冠心病机械血运重建的首选治疗策略。近年来, 研究显示 PCI 后抗血小板药物治疗方案的差异一定程度上影响了患者

的预后, 低剂量或单药抗血小板的降阶疗法研究也在进行中。以药物基因组学为工具评估患者用药风险, 进一步优化药物品种选择以及调整药物使用剂量, 旨在为患者制定个体化用药方案更是未来抗血小板药物治疗发展的方向。笔者就冠心病患者 PCI 后临床常见抗血小板药物治疗的研究进展和类别以及氯吡格雷的基因检测在抗血小板药物治疗中的应用现状进行综述。

## 2 冠心病概述

冠心病是一种高发于中老年人心的血管疾病, 而随着昼夜节律紊乱及高糖高脂饮食等不良习惯在青年人群体中的普遍存在, 近年来, 冠心病呈现出年轻化趋势。2023 年, 世界卫生组织根据病理解剖和病理生理变化的不同将冠心病分为五型。其中无明显症状, 只是在体检或其他情况下偶

【作者简介】刘月清 (1998-), 女, 中国内蒙古乌兰察布人, 在读硕士, 从事心血管内科研究。

【通讯作者】鄂璐莎 (1979-), 女, 达斡尔族, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事心血管内科及介入研究。

然发现,心电图呈 ST-T 异常改变的提示为无症状型即隐匿型冠心病;心绞痛型表现为阵发性胸痛或胸部不适,主要是由于冠状动脉供血不足导致;发生冠状动脉粥样硬化斑块或斑块破裂形成血栓,使冠脉血流急剧减少或中断,发生严重而持久的缺血导致心肌坏死即为心肌梗死型冠心病;缺血性心脏病则是因为长期缺血导致心肌局部或弥漫性纤维化,进而影响心脏的收缩和/或舒张功能;而在冠状动脉粥样硬化的基础上发生心肌急性缺血,引起严重心律失常导致突然死亡的为猝死型冠心病。目前临床中应对冠心病以药物治疗和 PCI 以及冠状动脉旁路移植术进行机械血运重建为主,而 PCI 更是急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的首选治疗策略。

### 3 PCI 后抗血小板药物治疗

支架内血栓形成 (stent thrombosis, ST) 是 PCI 后危及生命的并发症, PCI 后预防 ST 的关键因素在于双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT), 即阿司匹林联合 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂。除了降低 ST 风险外, DAPT 已被证明可减少 ACS 患者的复发性主要缺血事件, 然而长时间 DAPT 与更高的出血率和可能的致命结果相关。欧洲心脏病学会 (ESC) 和美国心脏病学会 / 美国心脏协会 (ACC/AHA) 建议 PCI 后进行 DAPT 6~12 个月, 并且此后无限期维持单一抗血小板治疗进行动脉粥样硬化性心血管事件的临床前期预防; 对于稳定型心绞痛患者建议 PCI 后 DAPT 6 个月, 如果患者存在危及生命的出血高风险, 考虑到 1~3 个月后发生 ST 的风险较低, 可以短期 DAPT; 对于 ACS 患者建议 DAPT 12 个月, 如果存在出血高风险, 那么可以进行 6 个月的短期用药。

PCI 后 DAPT 的最佳持续时间仍然是一个有争议的话题。此外, DAPT 增加的出血风险可能抵消对缺血事件的预期益处。GLOBAL LEADERS 研究是首个探索 PCI 后患者长期单用替格瑞洛进行抗血小板治疗的大规模随机临床试验, 其针对患者基线诊断的亚组分析提示, 随访 2 年时单用替格瑞洛降低 ACS 和稳定性冠心病 (stable coronary artery disease, SCAD) 患者的缺血事件风险效果一致, 且降低了 ACS 患者的出血风险, 但是 SCAD 患者的出血风险有增加趋势, 这提示替格瑞洛单药治疗是否可以作为 PCI 后抗血小板药物治疗的首选策略十分值得在未来的研究发展中进一步证实。TWILIGHT 研究表明, PCI 后短期 DAPT 继以长期替格瑞洛单药的优化抗血小板治疗是一种安全有效的策略, 且不会增加缺血事件的发生, 包括死亡、心肌梗死和卒中。相较于长期 DAPT, 其在维持有效抗缺血效果的同时减少了出血风险, 更好地体现了“权衡利弊”的原则, 评估短期 DAPT 继以 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂单药治疗的非劣效性试验<sup>[1]</sup>验证了这一观点。值得注意的是, 中国 27 个中心涵盖 1028 例患者参与了 TWILIGHT 研究入组, 占全球病例总数的

14.4%, 因此 TWILIGHT 研究对指导我国 PCI 患者的抗血小板策略具有重要意义。

### 4 临床常见抗血小板聚集药物

在现代医学中, 种类丰富的抗血小板药物与迥然有异的抗血小板机制为控制和预防心血管事件的发生提供了坚实的保障。在我国, 尤其是在心血管疾病患者的日常诊疗中, 口服药物仍然占据主导地位, 而在此之中, 阿司匹林、氯吡格雷和替格瑞洛尤为突出。

#### 4.1 环氧化酶 -1 抑制剂

血小板中存在的环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) -1 和血栓烷合成酶能够将花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 代谢生成血栓烷 A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>) 并分泌, TXA<sub>2</sub> 是活化血小板血栓形成过程中的重要因素。

阿司匹林通过对 COX-1 的不可逆抑制作用, 降低体内 TXA<sub>2</sub> 的合成和释放, 进而发挥抗血小板聚集作用, 是目前临床最广泛使用的抗血小板聚集药物, 被推荐作为 PCI 后患者的标准治疗。在心血管疾病风险的情况下, 小剂量阿司匹林 (≤ 100mg) 也可用于一级预防<sup>[2]</sup>。

#### 4.2 血小板二磷酸腺苷 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂

氯吡格雷是一种前体药物, 其与血小板 P2Y<sub>12</sub> 受体不可逆结合之前, 必须经过肝细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 酶系作用转换成活性代谢物后才能产生药效, 进而阻止 ADP 与血小板表面 P2Y<sub>12</sub> 受体结合, 最终达到抑制血小板的活化和聚集。相较于阿司匹林, 氯吡格雷抑制血小板聚集的作用更强<sup>[3]</sup>。然而, 药效学显示 CYP2C19 基因的多态性, 可显著降低氯吡格雷的抗血小板疗效。此外, 氯吡格雷起效慢也是其一大缺点。

作为一种氯吡格雷的替代抗血小板药物, 替格瑞洛不依赖于 CYP2C19 激活, 而是通过将 ADP 上的 P2Y<sub>12</sub> 受体锁定在非活化状态, 直接可逆地作用于 P2Y<sub>12</sub> 受体, 抑制 ADP 的结构异变, 从而减少其对血小板聚集的诱导效应, 改善患者的临床症状。除抗血小板聚集外, 替格瑞洛还具有改善冠状动脉血流、减少缺血后心肌坏死和抗炎作用<sup>[4]</sup>。此外, 起效迅速、清除速度慢也是替格瑞洛的作用特点。然而, 替格瑞洛的不良反应, 包括出血、呼吸困难等较多, 这使其临床应用受到限制。值得注意的是, 替格瑞洛有更强效的抗血小板聚集作用, 可以减少心血管死亡、非致命性心肌梗死和中风<sup>[5]</sup>, 且替格瑞洛较氯吡格雷并不增加主要出血发生率<sup>[6]</sup>。目前欧洲心脏病学会 (ESC) 指南推荐替格瑞洛 90 mg BID。但相较于欧美人群, 亚洲人群体质普遍低于欧美, 因而低剂量替格瑞洛可能是亚洲患者抗血小板最佳选择<sup>[7]</sup>, 并且这种获益可能不存在性别差异<sup>[8]</sup>。

### 5 基因检测

部分患者在服用抗血小板药物后, 会出现药物抵抗或出血等不良反应, 从而更容易导致发生新的心血管事件, 基

因检测即通过寻求针对活性受损个体的替代抗血小板药物来促进个性化抗血小板治疗。目前, 氯吡格雷的基因组学研究较为充分, 而其他抗血小板药物的基因组学研究都尚不足以支持临床个体化用药指导。

氯吡格雷的有效性取决于其转化的活性代谢物, 这一转化过程由多种 CYP 酶所介导, 其中 CYP2C19 被认为是最具影响力的<sup>[9]</sup>。CYP2C19 基因具有高度多态性, 个体之间氯吡格雷代谢和治疗结果的可变性部分由 CYP2C19 基因的变异等位基因决定, 分为 CYP2C19 正常代谢型 (NM)、中间代谢型 (IM)、代谢不良型 (PM)、快速代谢型 (RM)、超快速代谢型 (UM)、“可能 IM”“可能 PM”“不确定”表型<sup>[10]</sup>。与 CYP2C19 基因 NM 相比, CYP2C19 基因 IM 或 PM 的 PCI 后的 ACS 患者的不良心血管事件增加, 发生支架血栓或主要不良心脑血管事件的风险也更高<sup>[11]</sup>, 这些个体可能需要更高剂量的氯吡格雷或替代药物。与其他 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂相比, 氯吡格雷治疗的 CYP2C19 功能丧失等位基因携带者与较差的预后之间存在显著关联。对于正在接受 PCI 治疗的 ACS 或非 ACS 适应症患者、正在接受 PAD 治疗的患者、心肌梗死后稳定的冠状动脉疾病患者, 如果没有禁忌症, CYP2C19 基因 PM 应考虑替代抗血小板治疗, 而 CYP2C19 基因 IM 的 ACS 或 PCI 患者应避免使用氯吡格雷治疗, 但未建议用于其他心血管适应症。大约 85% 的氯吡格雷被羧酸酯酶 1 (CES 1) 代谢成为无活性产物, 因此当 CES 1 发生变异时, 无活性产物减少, 活性产物增加, 从而增强了氯吡格雷的抗血小板活性, 但此观点目前尚存有争议。CES 1 基因的 TT/CT 型建议降低剂量或者换其他抗血小板药物。

## 6 展望

个体化用药是在个人基因组检测的基础上, 结合患者具体情况, 医生对病人实施“私人定制式”的合理用药。如今, 药物基因组学的快速发展, 药物代谢酶的系统性研究, 以及基因多态性的关联分析, 为个体化用药予以了新的内涵和机遇。优化抗血小板药物品种选择, 精准确定用药剂量使得今天的临床个体化用药意义更加深远。然而, 基于抗血小板药物基因组学的个体化用药指导, 目前我国尚缺乏足够的研究支持, 而 TAILOR PCI 延长期研究结果提示的 PCI 后抗血小板药物的基因型指导策略不会导致长期缺血事件的改善也可能会导致 PCI 后抗血小板药物的基因型指导策略价值的相关研究进入低谷。此外, 医生在临床上也面临是否进行抗血小板药物基因检测及如何判断检测时机的问题, 且基因型与表型矛盾的存在对于进行药物基因检测从而制定个体化给药方案也是一个问题, 这些都使得以抗血小板药物基因组学来指导的个体化用药在临床上的前景不容乐观。目前, 基因型指导的抗血小板治疗策略对患者的远期效益仍有待进一步评估。

## 参考文献

[1] HAHN J Y, SONG Y B, OH J H, et al. Effect of P2Y<sub>12</sub> Inhibitor

Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial[J]. *Jama*, 2019, 321(24):2428-37.

[2] 李明艳, 史威力, 段红艳, 阿司匹林用于成年人心血管疾病的一级预防: 美国预防临床服务指南工作组推荐声明解读[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(11):1277-1282.

[3] 徐利明, 王子华. 氯吡格雷对冠心病心力衰竭患者血小板、凝血功能、心功能指标的影响[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(3):592-593.

[4] TAO L, REN S, ZHANG L, et al. A Review of the Role of the Antiplatelet Drug Ticagrelor in the Management of Acute Coronary Syndrome, Acute Thrombotic Disease, and Other Diseases[J]. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 2022.

[5] JAMES S K, ROE M T, CANNON C P, 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 (Clinical research ed)*, 2011.

[6] JAMES S, AKERBLOM A, CANNON C P, et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial[J]. *American heart journal*, 2009, 157(4): 599-605.

[7] WANG Y, JIANG Y, ZHI W, et al. Safety and feasibility of low-dose ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Clinical cardiology*, 2021, 44(1):123-128.

[8] 王悦, 刘倍倍, 陈蕾蕾, 等. 急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后接受小剂量替格瑞洛疗效的性别差异研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2021, 29(6):337-341.

[9] BISWAS M, SUKASEM C, KHATUN KALI M S, et al. Effects of the CYP2C19 LoF allele on major adverse cardiovascular events associated with clopidogrel in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. *Pharmacogenomics*, 2022, 23(3):207-220.

[10] LEE C R, LUZUM J A, SANGKUH K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update[J]. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2022, 112(5):959-967.

[11] CHEN Y W, LIAO Y J, CHANG W C, et al. CYP2C19 loss-of-function alleles predicts clinical outcomes in East Asian patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention and stenting receiving clopidogrel[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022.