

- NEOD001 in patients with light chain amyloidosis and persistent organ dysfunction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10):1097-1103.
- [31] Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1):22-31.
- [32] Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(11):1007-1016.
- [33] Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, et al. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis [J]. *Ann Med*, 2015, 47(8):625-638.
- [34] Cappelli F, Martone R, Taborchi G, et al. Epigallocatechin-3-gallate tolerability and impact on survival in a cohort of patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis. A single-center retrospective study [J]. *Intern Emerg Med*, 2018, 13(6):873-880.
- [35] Kamal ZF, Bhat R. Resveratrol interferes with an early step in the fibrillization pathway of human lysozyme and modulates it towards Less-toxic, off-pathway aggregates [J]. *Chembiochem*, 2018, 19(2):159-170.
- [36] Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? [J]. *Blood*, 2016, 128(2):159-168.
- [37] Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, et al. Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(10):984-988.
- [38] Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, et al. Cause of death analysis and temporal trends in survival after liver transplantation for transthyretin familial amyloid polyneuropathy [J]. *Amyloid*, 2018, 25(4):253-260.
- [39] Careddu L, Zanfi C, Pantaleo A, et al. Combined heart-liver transplantation: a single-center experience [J]. *Transpl Int*, 2015, 28(7):828-834.

收稿日期:2019-05-09

## 老老年患者抗血小板治疗的循证临床实践

徐俊波 黄刚 蔡琳 刘汉雄 张廷杰

(成都市心血管研究所 成都市第三人民医院心血管内科, 四川 成都 610031)

**【摘要】**抗血小板治疗是冠心病二级预防重要内容之一。随着社会的老龄化,老年及老老年患者不断增多,而目前抗血小板治疗在这一年龄段人群中证据相对缺乏,现结合已有研究,就老老年患者的抗血小板治疗做一简要介绍。

**【关键词】**抗血小板治疗;老老年;冠心病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.013

## Evidence-based Antiplatelet Treatment in Very Elderly Patients in Clinical Practice

XU Junbo, HUANG Gang, CAI Lin, LIU Hanxiong, ZHANG Tingjie

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu Cardiovascular Diseases Research Institute, Chengdu 610031, Sichuan, China)

**【Abstract】**Antiplatelet therapy plays an important role in the second prevention of coronary heart disease. With the aging of society, the number of elderly and very elderly people is increasing. While the current antiplatelet therapy is relatively lack of evidence in this age group. Based on existing researches, this review gives a brief introduction of the antiplatelet therapy in very elderly patients.

**【Key words】**Antiplatelet therapy; Very elderly; Coronary heart disease

随着经济社会的发展,预期寿命的延长,心血管疾病老年患者逐渐增多,但得益于介入技术和基础性药物治疗的进展,心血管疾病病死率逐渐下降。而老年人随着年龄增加,血管硬化、动脉粥样硬化以及淀粉样变和缺血性心血管事件风险增加,同时肝肾血流灌注下降,细胞色素 P450 活性下降,肾小球滤过率下

降,肝肾功能减退,药物代谢、排泄均下降,药物不良反应风险增加。在接受抗血小板治疗过程中,出血事件风险较青年人也就更大。

老老年患者抗血小板治疗,目前存在直接的研究证据相对缺乏,尤其缺乏中国人群的研究数据。多数重要的研究纳入年龄 $\geq 75$ 岁的人群比例相对低,因此

诸多研究对该年龄段人群的代表性存在一定不足,临床治疗实践中常存在着抗血小板方案的决策以及缺血性事件和出血风险之间的平衡。本文着重对临床实践中老老年患者( $\geq 75$ 岁)抗血小板治疗做一探讨。

## 1 单抗血小板治疗

系统分析发现虽然阿司匹林(ASS)的一级预防能降低约 12% 的缺血性事件,但其抵消出血风险的净获益却不明确<sup>[1]</sup>。ASPREE 研究纳入健康的年龄 $\geq 65$ 岁的人群(年龄 $\geq 75$ 岁人群占 44%,约 8 000 例),每日服用 ASS 100 mg,随访 4.7 年,发现显著增加出血风险,而并未降低主要心血管不良事件<sup>[2]</sup>。因此原则上,年龄 $\geq 75$ 岁患者无明确的动脉粥样硬化不应常规使用 ASS 来一级预防心血管疾病<sup>[3-4]</sup>。

## 2 双联抗血小板治疗

### 2.1 老年稳定性冠心病患者经皮冠脉介入术后

对于老老年患者的双抗血小板治疗,延长疗程明确增加出血风险,同时却不带来实质性的缺血性心血管事件的减少<sup>[5]</sup>。而氯吡格雷是目前选择性经皮冠脉介入术(PCI)后,基于 ASS 的双抗血小板治疗的唯一一个 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂。年龄 $\geq 75$ 岁患者选择性 PCI(植入现代药物洗脱支架)后的标准双抗血小板疗程为 6 个月,出血风险高者可缩短至 3 个月甚至 1 个月。而 ESC 也建议,对于需接受紧急外科手术或有极高出血风险的药物洗脱支架 PCI 术后的老老年患者,1 个月的双抗血小板治疗是标准疗程<sup>[6]</sup>。

### 2.2 老年急性冠脉综合征患者

目前基于 ASS 的双抗血小板治疗的 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂有三个:氯吡格雷、普拉格雷和替格瑞洛。原则上急性冠脉综合征(ACS)患者 PCI 术后的双抗血小板推荐疗程为 12 个月,在老老年患者需尤其注意出血风险。

ACS 患者中对于普拉格雷和替格瑞洛的推荐主要分别依据于 TRITON<sup>[7]</sup> 和 PLATO<sup>[8]</sup> 研究。其中,分别纳入约 1 800 例和 2 900 例年龄 $\geq 75$ 岁患者,与氯吡格雷相比,这两种药物带来的临床净获益分别增加了 1% 和 2%。而却有与此相当的出血风险(图 1)。因此,这两种药物没有或缺乏足够的临床获益,不推荐它们用于年龄 $\geq 75$ 岁的 ACS 患者。

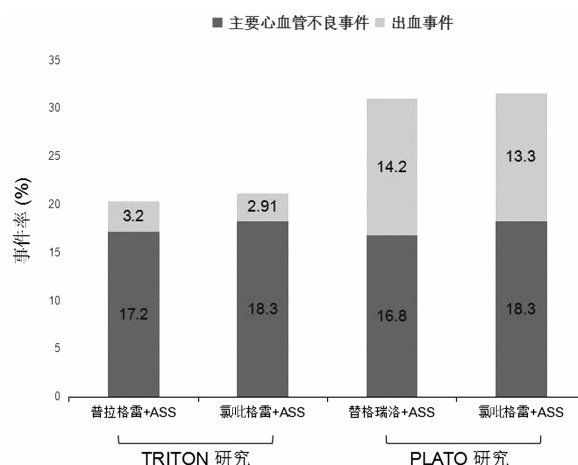


图 1 年龄 $\geq 75$ 岁人群双抗血小板主要不良心血管事件和出血事件

中国 2016 年专家共识未对替格瑞洛做出明确的推荐<sup>[9]</sup>,而 2017 年专家共识<sup>[10]</sup>推荐患者在无禁忌证前提下可使用替格瑞洛,但现有的研究<sup>[11]</sup>并未纳入 75 岁以上人群。鉴于目前缺乏替格瑞洛在年龄 $\geq 75$ 岁 ACS 中国患者的研究数据,对年龄 $\geq 75$ 岁 ACS 中国患者,首选 ASS 联合氯吡格雷的联合方案比较合理。

## 3 平衡缺血与出血事件风险

### 3.1 抗血小板治疗的疗程

ESC 推荐年龄 $\geq 75$ 岁稳定性冠心病和 ACS 患者,双抗血小板治疗能很好耐受,无明显出血并发症,而个体化评估又有较高缺血性事件风险,可继续延长 ASS 联合氯吡格雷双抗时间至 6 个月或 30 个月<sup>[6]</sup>。

### 3.2 动态评估双抗血小板时间

原则上,接受双抗血小板治疗的患者,均需在用药期间动态评估双抗血小板治疗的必要性、缺血和出血事件的风险,以及用药的疗程等,尤其是老老年患者。评估出血风险,PCI 术后可采用 PRECISE-DAPT score(表 1),如果评分 25 分及以上,双抗血小板治疗应缩短至 3 个月内,若 3 个月的双抗血小板疗程内出血风险仍高,治疗可缩短至 1 个月。

表 1 冠状动脉支架术后 PRECISE-DAPT score

危险因素	评分标准		
	0 分	最大分	评分赋值(1 分)
血红蛋白	$\geq 120$ g/L	$\leq 100$ g/L	每下降 1.3 g/L
白细胞总数	$\leq 5 \times 10^9$ /L	$\geq 20 \times 10^9$ /L	每升高 $1 \times 10^9$ /L
年龄	$\leq 50$ 岁	$\geq 90$ 岁	每增加 2.35 岁
肌酐清除率	$\geq 100$ mL/min	0 mL/min	每下降 4 mL/min
需医疗处置的自发出血史	无出血史	有出血史	若有,评 26 分
评分 $\geq 25$ 分: 短期双抗		评分 $< 25$ 分: 标准或延长双抗	
评分网址: <a href="http://precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html">http://precisedaptscore.com/predapt/webcalculator.html</a>			

### 3.3 抗血小板和抗凝治疗

ESC 于 2017 年对口服抗凝剂需接受 PCI 患者的策略为: (1) 采用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc、ABC 和 HAS-BLED 评分, 仔细评估缺血与出血风险; (2) 尽可能缩短三联治疗时间, PCI 术后考虑口服抗凝药物 + 氯吡格雷替代三联治疗; (3) 无禁忌证时优先考虑新型口服抗凝剂; (4) 使用维生素 K 拮抗剂时, 目标国际标准化比值接近靶目标和最大治疗时间窗底线即可; (5) 常规使用质子泵抑制剂(PPI)。

COMPASS 研究(14% 研究对象为年龄 ≥75 岁)利伐沙班(rivaroxaban)联合 ASS<sup>[12]</sup>, TRA-2P 研究(11% 研究对象为年龄 ≥75 岁)比较了 ASS 联合沃拉帕沙(vorapaxar)<sup>[13]</sup>, PEGASUS 研究(14% 研究对象为年龄 ≥75 岁)比较替格瑞洛联合 ASS<sup>[14]</sup>, 均发现虽然主要心血管不良事件率有所下降, 但出血事件均明显升高; 而 PIONEER-AF<sup>[15]</sup> 和 RE-DUAL PCI 研究<sup>[16]</sup> 中分别有 26% 患者年龄 ≥75 岁、17% 患者年龄 ≥89 岁, 两个研究均发现, 三联治疗降低主要心血管不良事件的同时, 出血事件明显升高, 缺血性事件减少的获益似乎并不能抵消出血事件的风险(图 2)。

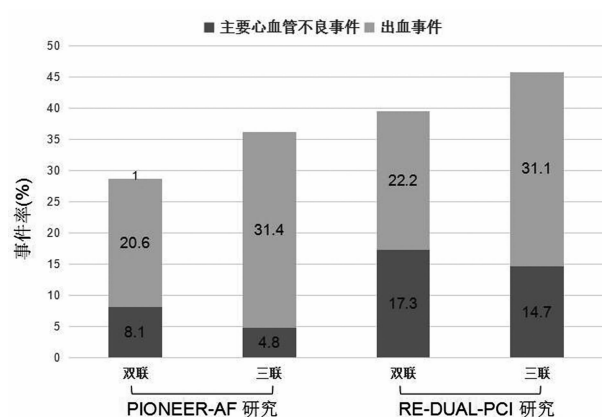


图2 年龄 ≥75 岁心房颤动患者 PCI 术后主要心血管不良事件和出血事件

上述研究结果显示, 心房颤动患者 PCI 术后使用 ASS 1 个月, 继续氯吡格雷 + 口服抗凝剂的治疗似乎已足够。

### 4 避免出血事件

OXVASC 研究<sup>[17]</sup> 纳入 3 166 例(年龄 ≥75 岁占 50%) ASS 二级预防治疗而未使用 PPI 的研究对象, 发现与年龄 <75 岁人群相比, 年龄 ≥75 岁人群的主要出血事件显著增加(风险比 3.1), 尤其是致死性出血(风险比 5.5)和上消化道出血(风险比 4.1), 且持续整个 10 年随访期。此外, 该研究还发现 85 岁以上人群严重出血的年化率约 4.1%。因此, 该研究建议年

龄 ≥75 岁患者, 基于 ASS 抗血小板的二级预防治疗, 应常规联用 PPI。但同时也需考虑到药物之间的相互作用, 比如奥美拉唑、埃索美拉唑与氯吡格雷易发生相互作用。

ESC 2017 年双联抗血小板建议双联抗血小板治疗(DAPT)期间, 不论年龄均联用 PPI, 其中泮托拉唑、雷贝拉唑与其他药物相互作用较少。德国相关指南<sup>[18]</sup>指出: 在单用 ASS、其他血小板抑制剂、新型口服抗凝药物或维生素 K 拮抗剂时, 只要有 ≥1 个下列胃/十二指肠出血的危险因素, 应预防性使用 PPI, 这些因素包括: 年龄 ≥65 岁、溃疡史、幽门螺旋杆菌感染、严重恶化的一般性疾病, 以及使用糖皮质激素、抗凝药物(ASS、其他血小板抑制剂、肝素、磺达肝素、新型口服抗凝药物或维生素 K 拮抗剂), 或选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰和艾司西酞普兰等)。

目前尚有正在进行的针对双抗血小板治疗的 MASTER DAPT、TAILOR PCI、ISAR-REACT 5 等研究, 期待能为老老年人群抗血小板治疗提供更多循证证据。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly[J]. N Engl J Med, 2018, 379(16): 1509-1518.
- [3] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(10): 1376-1414.
- [4] Patrono C, Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(11): 675-686.
- [5] Piccolo R, Magnani G, Ariotti S, et al. Ischaemic and bleeding outcomes in elderly patients undergoing a prolonged versus shortened duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: insights from the PRODIGY randomised trial[J]. EuroIntervention, 2017, 13(1): 78-86.
- [6] 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.
- [7] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2007, 357(20): 2001-2015.
- [8] Wallentin L, James S, Ekman I, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045-1057.

- [9] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 替格瑞洛临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(2): 112-120.
- [10] 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 75 岁以上老年抗栓治疗专家共识[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(3): 161-168.
- [11] 李志华, 张亚臣, 解玉泉, 等. 替格瑞洛在行经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者中的疗效和安全性观察[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(8): 45-49.
- [12] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (14): 1319-1330.
- [13] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (15): 1404-1413.
- [14] 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): 1791-800.
- [15] Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (25): 2423-2434.
- [16] Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (16): 1513-1524.
- [17] Li L, Geraghty OC, Mehta Z, et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10093): 490-499.
- [18] Fischbach W, Malfertheiner P, Jansen PL, et al. S2k-Guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease [J]. *Z Gastroenterol*, 2017, 55 (2): 167-206.

收稿日期: 2019-10-27

## 白介素-8 在冠心病中的研究进展

焦新峰<sup>1,2</sup> 刘正霞<sup>2</sup> 鲁翔<sup>2</sup>

(1. 南京医科大学, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学第二附属医院老年医学实验室, 江苏 南京 210011)

**【摘要】** 冠心病是由动脉粥样硬化引起的最常见的心血管疾病。近年来的研究表明炎症反应参与了动脉粥样硬化的发生和发展过程。白介素-8 是 CXC 亚家族的趋化因子, 其在冠心病的发生、发展以及作为一种潜在的标志物诊断冠心病、预测不同类型冠心病患者的临床结局和远期预后等方面发挥了重要作用。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 冠心病; 炎症; 白介素-8

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.014

## Research Progress of Interleukin-8 in Coronary Heart Disease

JIAO Xinfeng<sup>1,2</sup>, LIU Zhengxia<sup>2</sup>, LU Xiang<sup>2</sup>(1. *Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China*; 2. *Laboratory of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China*)

**【Abstract】** Coronary heart disease (CHD) is the most common cardiovascular disease caused by atherosclerosis. In recent years, studies have shown that inflammatory response is involved in the occurrence and development of atherosclerosis. Interleukin-8 is a chemokine of CXC subfamily, which plays an important role in the occurrence and development of CHD, as a potential marker in the diagnosis of CHD, and in predicting the clinical outcome and long-term prognosis of patients with different types of CHD.

**【Key words】** Atherosclerosis; Coronary heart disease; Inflammation; Interleukin-8

心血管疾病在世界范围内具有很高的发病率和死亡率, 近年来其发病率在中国呈上升趋势。冠心病是由动脉粥样硬化引起的最常见的心血管疾病<sup>[1]</sup>。越来越多的研究表明, 动脉粥样硬化的发生和发展与

炎症密切相关<sup>[2]</sup>。白介素(IL)-8 于 1987 年被发现, 是 CXC 亚家族的典型趋化因子, 随后关于其在白细胞的迁移和激活中的作用得到了广泛的研究。研究表明 IL-8 在动脉粥样硬化发生和发展的炎症反应中发