急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期的胃肠外抗凝治疗进展

陈威锟[1] 刘远辉[1] 甄慈恩[1,2] 张业燊[1] 范华林[1,2] 何鹏程[1] 谭宁[1] 吴君[1]
(1. 广东省心血管病研究所 广东省人民医院心内科,广东 广州 510080; 2. 华南理工大学医学院,广东 广州 510080)

【摘要】经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是急性冠脉综合征的主要治疗方式。PCI 围手术期抗血小板治疗联合抗凝治疗减少了急性冠脉综合征患者血栓事件的发生,同时也使出血风险随之增加,近年来有研究提示围手术期胃肠外抗凝治疗收益与风险需重新评估。现综述 PCI 围手术期胃肠外抗凝治疗常用药物及其优缺点,并阐述围手术期胃肠外抗凝治疗新研究进展。

【关键词】急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗;胃肠外抗凝治疗
【DOI】10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2023. 01. 009

Perioperative Parenteral Anticoagulant Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome During Percutaneous Coronary Intervention

CHEN Weikun[1], LIU Yuanhui[1], ZHEN Cien[1,2], ZHANG Yeshen[1], FAN Hualin[1,2], HE Pengcheng[1], TAN Ning[1], WU Jun[1]
(1. *Department of Cardiology*, *Guangdong Cardiovascular Institute*, *Guangdong Provincial People's Hospital*, *Guangzhou* 510080, *Guangdong*, *China*; 2. *School of Medicine of South China University of Technology*, *Guangzhou* 510080, *Guangdong*, *China*)

【**Abstract**】Percutaneous coronary intervention(PCI) is the main treatment for acute coronary syndrome. PCI perioperative antiplatelet combined anticoagulant therapy reduces the occurrence of thrombotic events in patients with acute coronary syndrome and increases the risk of bleeding. In recent years, studies have suggested that the benefits and risks of perioperative parenteral anticoagulant therapy need to be re-evaluated. In this paper, we will review the advantages and disadvantages of commonly used perioperative parenteral anticoagulants for PCI, and describe the new research progress of perioperative parenteral anticoagulants.

【**Key words**】Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; Parenteral anticoagulation therapy

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉内粥样斑块发生破裂或糜烂,引起血小板激活,最终形成血栓,导致心肌缺血的临床综合征。临床上的主要治疗方式为经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)。ACS 患者凝血系统被激活,血液处于高凝状态[1],PCI 操作可诱发内/外源性凝血系统激活,促使血栓形成,故 PCI 围手术期均为血栓事件的高发期,尽早启动抗凝治疗有益于减少血栓事件。随着抗凝药物的发展,抗血小板治疗联合胃肠外抗凝治疗(parenteral anticoagulation therapy, PACT)在减少了 ACS 患者血栓事件的同时也使得出血风险随之增加,近年来有研究提示 PCI 围手术期 PACT 的收益与风险在双联抗血小板治疗(dual antiplatelet therapy, DAPT)及 PCI 时代需重新评估。现综述 PCI 围手术期 PACT 常用药物及其优缺点,并阐述围手术期 PACT 的最新研究进展。

1 PCI 围手术期 PACT 的理论基础

对于 ACS 患者,有效的抗栓治疗措施可预防冠状动脉内血栓的进一步形成,减少冠状动脉狭窄程度。PCI 可有效改善 ACS 患者预后,但支架作为异物会诱导慢性炎症、血小板黏附血栓形成和延迟愈合[2]。药物洗脱支架中的细胞毒性药物减少了平滑肌细胞的增殖,但也抑制了内皮化,使支架暴露于血流的时间更长,增加了血栓发生的风险。将药物装载到支架上的聚合物也会促进炎症反应,从而激活外源性凝血途径。这与冠状动脉血流缓慢、血小板活性抑制不足以及全身血栓前状态相结合,导致支架内血栓形成风险上升,而支架内血栓患者 30 d 死亡率为 10% ~

基金项目:广东省人民医院"双青人才计划——优秀青年人才"项目(KJ012019095)
通信作者:吴君,E-mail:793059907@qq.com

25%[3]。因此,预防血栓形成和降低缺血风险已成为介入治疗的重要环节。凝血酶激活是血栓形成的关键环节,对凝血酶进行有效抑制对预防血栓形成至关重要。积极的 PACT 对于提高手术成功率、预防早期血栓形成、改善患者预后有重要作用。

2　PCI 围手术期 PACT 常用药物

PCI 围手术期 PACT 的可用药物有普通肝素、低分子肝素、直接凝血酶抑制剂和凝血因子 X 抑制剂。临床上常使用药物有普通肝素、依诺肝素、比伐卢定和磺达肝癸钠。本节将讨论临床常用 PACT 药物的作用机制。

2.1　普通肝素

普通肝素可与抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, ATⅢ)赖氨酸残基结合形成肝素-ATⅢ复合物,可使ATⅢ抑制活性提高 1 000 倍;也可灭活凝血因子Ⅱa、Ⅸa、Ⅹa、Ⅺa、Ⅻa,抑制纤维蛋白原转变为纤维蛋白,起到抗凝作用,是一种间接凝血酶抑制剂,半衰期为 90 min。普通肝素一直是 PCI 患者 PACT 最常用药物之一,但其局限性在于[4]:(1)依赖与抗凝血酶的结合;(2)不能灭活凝血酶原复合物中的Ⅹa 因子及纤维蛋白或内皮表面结合的Ⅱa 因子;(3)不能与已和凝血块结合的凝血酶结合;(4)抗凝作用与血小板因子关系密切,个体差异大。过去普遍认为普通肝素使用中需密切监测活化凝血时间(activated clotting time, ACT),但 2017 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)ST 段抬高心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)指南[5]指出,目前缺乏可靠证据表明 ACT 可用于监测肝素使用或指导肝素剂量。一项纳入了 TAO 试验中 3 275 例使用肝素抗凝患者的分析[6]也显示 ACT 与缺血或出血事件均无关联。

2.2　依诺肝素

依诺肝素是母代肝素通过苯甲酯 β 消除化学键制成的低分子肝素,半衰期为 275 min。依诺肝素的优势在于[7]:(1)抗凝作用稳定,无需监测 ACT;(2)有效降低肝素诱导的血小板减少症的发生率;(3)对于血小板激活为主的血栓具有更佳的抗凝效果。

2.3　比伐卢定

比伐卢定是人工合成的可逆性直接凝血酶抑制剂,可与凝血酶催化位点和底物识别位点发生特异性结合,直接抑制凝血酶活性。比伐卢定的优势在于[8]:(1)可灭活已与纤维蛋白结合的游离凝血酶,避免肝素抵抗;(2)半衰期短(25 min),不会与血浆蛋白结合;(3)抑制作用可逆,使用时无需进行实验室监测。

2.4　磺达肝癸钠

磺达肝癸钠是人工合成的高选择性游离 Xa 因子抑制剂,与凝血酶亲和力较高,对Ⅱa 因子无作用,半衰期为 17 h。磺达肝癸钠的优势在于[9]:(1)个体差异小;(2)能抑制血小板聚集,不与血小板因子 4 相互作用,临床少见肝素诱导的血小板减少症;(3)使用时无需实验室监测。

3　PCI 围手术期各阶段 PACT 进展

PCI 围手术期各阶段 PACT 选择不尽相同。本节将叙述围手术期各阶段药物选择及研究进展。

3.1　PCI 术前 PACT

无论是 STEMI 患者还是非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(non-ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTE-ACS)患者,各指南均推荐拟行 PCI 且未接受 PACT 者使用普通肝素 70 ~ 100 U/kg 静脉注射(合用血小板糖蛋白受体拮抗剂时,使用 50 ~ 70 U/kg 静脉注射);在选择依诺肝素作为术前抗凝药物时,1 mg/kg皮下注射,2 次/d 至 PCI 术前;由于证据不足,不建议选择比伐卢定作为 PCI 术前抗凝药物;选用磺达肝癸钠时,2.5 mg 皮下注射,1 次/d 至 PCI 术前,需注意导管内血栓风险。OASIS-5 研究[10]纳入了20 078 例 NSTE-ACS 患者,随机分为磺达肝癸钠组和依诺肝素组,结果显示磺达肝癸钠组的 9 d 严重出血率显著降低(2.2% vs 4.1%, *HR* = 0.52, 95% *CI* 0.44 ~ 0.61, $P < 0.001$);30 d 时磺达肝癸钠组的死亡、心肌梗死或难治性缺血发生率低于依诺肝素组(8.0% vs 8.6%, *HR* = 0.93, 95% *CI* 0.84 ~ 1.02),但磺达肝癸钠组导管内血栓发生率高于依诺肝素组(0.9% vs 0.3%)。后续研究[11]显示相较常规治疗,磺达肝癸钠能降低 STEMI 患者的死亡和再梗死风险,但会导致导管内血栓和急性血栓并发症的增加。

既往临床试验研究表明 PACT 能降低 ACS 患者不良心血管事件风险,改善患者预后。Cohen 等[12] 1994 年的一项纳入 ATACS 试验的 214 例患者的分析显示,阿司匹林联合肝素治疗相比单用阿司匹林显著减少缺血事件。Gurfinkel 等[13]在 1995 年的一项试验入选了 219 例不稳定型心绞痛患者,结果表明阿司匹林联合低分子肝素(那曲肝素)相比单用阿司匹林显著减少了缺血事件的发生。但这些研究由于发布年份过早,均未涉及 PCI 和 DAPT,而目前指南推荐对于 ACS 患者,除有禁忌证外均应接受 12 个月以上 DAPT。因此,这些研究结论的有效性需重新评估。PACT 的优势在于减少缺血终点,在及时的血运重建被广泛推荐和执行以降低缺血风险的时代,以往的缺血终点可能并不合适。一些队列研究也提示在 DAPT

和 PCI 成为标准治疗策略的时代,PACT 对于 ACS 患者的收益可能并不理想。

近期国内一项纳入了 6 804 例 NSTE-ACS 患者的回顾性队列研究[14]显示,在接受和未接受 PCI 术前 PACT 患者之间,住院期间全因死亡率或心肌梗死发生率无显著差异,但 PACT 组有较高的大出血发生率(2.5% vs 1.0%, $P<0.001$);出院后随访 3 年结果相似,全因死亡率无明显区别,而抗凝组大出血发生率较高(调整 $HR=1.43$, 95% CI 1.01 ~ 2.02, $P=0.04$)。另一项纳入了 2014—2017 年 8 845 例来自中国心血管疾病医疗质量改善项目的 NSTE-ACS 患者的回顾性队列研究[15]发现,对于接受非侵入性治疗的患者,PACT 与较低的住院全因死亡风险无关。同时,PACT 也未增加大出血或小出血的发生率。该研究亚组分析则显示在接受 DAPT 治疗患者亚组中,PACT 与住院期间全因死亡率的相关性更显著(交互作用 $P=0.036$)。这些研究提示在 DAPT 及 PCI 时代,PACT 的收益有必要进行进一步的随机临床试验以重新评估。

3.2 PCI 术中 PACT

术前已使用普通肝素患者若需术中继续应用普通肝素应检测 ACT,使其维持在 250 ~ 300 s。术前应用依诺肝素的患者在术中也应使用依诺肝素:(1)PCI 术前使用依诺肝素的时间 > 12 h 或初始未接受任何 PACT 者,术中依诺肝素 0.5 mg/kg 静脉注射,预计手术时间长者予 0.75 mg/kg 静脉注射;(2)PCI 术前 8 ~ 12 h 接受过标准剂量依诺肝素或皮下注射少于 2 次的,于 PCI 前静脉追加 0.3 mg/kg 的依诺肝素;(3)PCI 前 8 h 内接受过标准剂量依诺肝素则术中无需追加。指南不建议依诺肝素与普通肝素交叉使用,但韩国的一项研究[16]显示在术中予低剂量普通肝素(50 ~ 70 U/kg)并未增加在 PCI 术前接受依诺肝素治疗患者的出血事件风险。比伐卢定(一次性静脉注射 0.75 mg/kg,随后 1.75 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 静脉滴注)可作为普通肝素合用血小板糖蛋白受体拮抗剂的术中替代;若初次静脉注射后 5 min 内 ACT < 225 s,则追加 0.3 mg/kg 静脉注射。由于较高的导管内血栓风险,磺达肝癸钠并不建议单独作为直接或溶栓后 PCI 的术中抗凝选择;术前应用磺达肝癸钠的患者术中可一次性予普通肝素 85 U/kg 静脉注射(联合应用糖蛋白受体拮抗剂时静脉注射 60 U/kg)或比伐卢定。

对于溶栓治疗后的 PCI 术中抗凝策略,尚无有说服力证据支持的最佳方案。近年仅有 2017 年的一篇回顾性队列研究[17]纳入了 2005—2014 年共 695 例于溶栓治疗后 24 h 内行 PCI 的患者,根据 PCI 期间抗凝策略将患者分为比伐卢定组、单纯肝素组或肝素加糖蛋白受体拮抗剂组,在简化的逻辑回归模型中,与比伐卢定组相比,单独使用肝素组或使用肝素加糖蛋白受体拮抗剂组的净不良临床事件概率显著更高。

3.3 PCI 术后 PACT

有 7% ~ 8% 的 ACS 患者在 PCI 术后 48 h 内出现复发性不良缺血事件[18]。PCI 术后高凝状态甚至能维持 1 年,故很长一段时间以来,临床上习惯对 ACS 患者进行术后常规 PACT 以降低急性血栓风险。在 OASIS-5 试验中,磺达肝癸钠组和依诺肝素组均持续给药至 8 d 或出院,临床上习惯以类似模式进行常规术后 PACT。然而,对于常规术后 PACT 是否可提供额外的临床获益,目前尚存在争议。

现有指南对于术后 PACT 的建议并不一致。2013 年美国心脏病学会基金会和美国心脏协会联合发布的 STEMI 指南[19]对术后 PACT 既未讨论亦未给出建议;2017 年 ESC STEMI 指南[5]和 2020 年 ESC NSTE-ACS 指南[20]建议除非有额外的抗凝适应证或高缺血风险,PCI 术后常规停用 PACT。国内指南及专家意见与 ESC 指南类似,建议 NSTE-ACS 或 STEMI 患者除非有其他抗凝治疗指征,否则 PCI 术后停用抗凝治疗[21-23]。对于有额外抗凝适应证的患者具体应如何选择抗凝策略,指南并未给出明确推荐。

需指出的是,ESC 等指南对于术后停用 PACT 的建议缺乏大型随机对照试验作为证据。一项分析[24]纳入了 HORIZONS-AMI 研究中 2 932 例行直接 PCI 的 STEMI 患者,分析结果提示使用普通肝素、低分子肝素或比伐卢定进行术后 PACT 对减少不良缺血性事件及非冠状动脉搭桥术相关大出血无明显益处,反而与住院时间延长有关。另一项分析纳入 EUROMAX 和 HORIZONS-AMI 研究[25]的 5 239 例行直接 PCI 的 STEMI 患者,结果也显示经基线调整后未抗凝组与术后抗凝组主要不良心血管事件发生率差异无统计学意义,但抗凝组出血事件(无论何种定义)与净临床不良事件($OR=0.79$, 95% CI 0.65 ~ 0.98, $P=0.03$)的发生均有所增加。

2019 年的一项分析则提供了一个相反的观点。Gargiulo 等[26]纳入了 MATRIX 研究中 3 061 例 STEMI 或 NSTE-ACS 患者,这些患者被随机分配接受或不接受术后比伐卢定,比伐卢定方案由医师决定采用全剂量(1.75 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$,最多至 4 h)或低剂量(0.25 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$,最多至 6 h),研究结果显示整体人群中接受或未接受术后比伐卢定的患者的主要复合结局相似;与低剂量方案相比,全剂量方案在多变量($RR=0.21$, 95% CI 0.12 ~ 0.35, $P<0.001$)或倾向评分($RR=0.16$, 95% CI 0.09 ~ 0.26, $P<0.001$)调整

后与主要终点显著降低相关。与未接受比伐卢定组相比,全剂量比伐卢定也与主要终点事件发生率、主要不良心血管事件或净临床不良事件发生率显著降低相关。国内一项分析也得到了类似的结果。2022 年 Yan 等[27]纳入了中国心血管疾病医疗质量改善项目 2014—2019 年 34 826 例 STEMI 患者,经基线校正后分析结果显示 PCI 术后 PACT 与患者院内死亡风险降低相关(0.9% vs 1.8%),而未增加院内大出血风险。但相关评述也指出该分析存在接受术后 PACT 患者比率较高、入选标准宽泛、抗凝药物使用信息收集不足等问题[28],这让该研究结果难以直接应用于临床上。

总之,基于目前已有证据难以对 PCI 术后继续或中断抗凝治疗的风险和获益权衡做出决定性的判断,至少对于是否需在术后立即停用 PACT,缺乏大型随机对照试验作为证据。为了填补这一空缺,Yan 等[29]设计了 RIGHT 试验以检验 STEMI 患者 PCI 术后延长抗凝治疗的疗效和安全性,其结果值得进一步关注。

4　PCI 围手术期 PACT 的现状及未来展望

目前,普通肝素仍是 PCI 中最常用的胃肠外抗凝药物;比伐卢定有望替代肝素成为 ACS 患者 PCI 术中抗凝的理想选择。而磺达肝癸钠不能单独用于直接 PCI,需额外给予具有抗Ⅱa 因子活性的药物。

在 ACS 患者的 PCI 围手术期 PACT 中,目前普遍认为除有高缺血风险或特殊抗凝指征外,术后无需在 DAPT 的基础上加用 PACT,但这一观点缺少决定性的证据支持。而对于高缺血风险患者应采取何种抗凝策略也缺乏有说服力的证据。同样的,术前 PACT 在 DAPT 及 PCI 时代的收益也需进一步的随机临床试验证实。在临床试验的基础上不断优化 PCI 围手术期的 PACT 方案,平衡抗栓和出血风险,使 ACS 患者临床净收益最大化,是临床研究工作的最终目的。

参 考 文 献

[1] Rao SV, Ohman EM. Anticoagulant therapy for percutaneous coronary intervention[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3(1): 80-88.

[2] Gopalakrishnan M, Lotfi AS. Stent thrombosis[J]. Semin Thromb Hemost, 2018, 44(1): 46-51.

[3] Burzotta F, Parma A, Pristipino C, et al. Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombosed coronary bare metal or drug-eluting stents: the OPTIMIST study[J]. Eur Heart J, 2008, 29(24): 3011-3021.

[4] Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21(7): 1094-1096.

[5] Ibánez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Rev Esp Cardiol(Engl Ed), 2017, 70(12): 1082.

[6] Dillinger JG, Ducrocq G, Elbez Y, et al. Activated clotting time to guide heparin dosing in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with Ⅱb/Ⅲa inhibitors: impact on ischemic and bleeding outcomes: insights from the TAO trial[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2018, 11(6): e006084.

[7] Weitz JI. Low-molecular-weight heparins[J]. N Engl J Med, 1997, 337(10): 688-698.

[8] Arsenault KA, Hirsh J, Whitlock RP, et al. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2012, 9(7): 402-414.

[9] Keam SJ, Goa KL. Fondaparinux sodium[J]. Drugs, 2002, 62(11): 1673-1685.

[10] Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2006, 354(14): 1464-1476.

[11] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial[J]. JAMA, 2006, 295(13): 1519-1530.

[12] Cohen M, Adams PC, Parry G, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group[J]. Circulation, 1994, 89(1): 81-88.

[13] Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejaíl RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia[J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 26(2): 313-318.

[14] Chen JY, He PC, Liu YH, et al. Association of parenteral anticoagulation therapy with outcomes in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome[J]. JAMA Intern Med, 2019, 179(2): 186-194.

[15] Liu YH, Fan HL, Zeng LH, et al. Association of parenteral anticoagulation therapy with outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients without invasive therapy: findings from the improving Care for Cardiovascular Disease in China (CCC) project[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(4): 1119-1126.

[16] Li YJ, Rha SW, Chen KY, et al. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in patients with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents[J]. J Cardiol, 2012, 59(1): 22-29.

[17] Mallidi JR, Robinson P, Visintainer PF, et al. Comparison of antithrombotic agents during urgent percutaneous coronary intervention following thrombolytic therapy: a retrospective cohort study[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 90(6): 898-904.

[18] Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(11): 997-1009.

[19] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): e78-e140.

[20] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367.

[21] 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.

[22] 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. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.

[23] 韩雅玲,傅向华. 经皮冠状动脉介入治疗围手术期非口服抗凝药物临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(6): 428-437.

(下转第 43 页)

[Internet]. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing: 2022.
[2] Chaturvedula S, Diver D, Vashist A. Antiplatelet therapy in coronary artery disease: a daunting dilemma[J]. J Clin Med, 2018, 7(4): 74.
[3] Saito Y, Kobayashi Y. Update on antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention[J]. Intern Med, 2020, 59(3): 311-321.
[4] Silvain J, Lattuca B, Beygui F, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial[J]. Lancet, 2020, 396(10264): 1737-1744.
[5] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur Heart J, 2019, 40(2): 87-165.
[6] Thiele H, Desch S, de Waha S. Acute myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: ESC guidelines 2017[J]. Herz, 2017, 42(8): 728-738.
[7] Collet JP. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367.
[8] Patti G, Micieli G, Cimminiello C, et al. The role of clopidogrel in 2020: a reappraisal[J]. Cardiovasc Ther, 2020, 2020(10053): 1-12.
[9] Zhou J, Tan Y, Liu C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with late or very late stent thrombosis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(5): 677-684.
[10] Turgeon RD, Koshman SL, Youngson E, et al. Association of ticagrelor vs clopidogrel with major adverse coronary events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(3): 420-428.
[11] Hamilos M, Kanakakis J, Anastasiou I, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with STEMI treated with thrombolysis: the MIRTOS trial [J]. EuroIntervention, 2021, 16(14): 1163-1169.
[12] Fujisaki T, Kuno T, Ando T, et al. Potent P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis[J]. Am Heart J, 2021, 237: 34-44.
[13] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial[J]. JAMA, 2011, 305(11): 1097-1105.
[14] Xu Q, Sun Y, Zhang Y, et al. Effect of a 180 mg ticagrelor loading dose on myocardial necrosis in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: a preliminary study[J]. Cardiol J, 2017, 24(1): 15-24.
[15] Kumari P, Ranwa BL. Comparison of lower loading dose of prasugrel with conventional loading dose of prasugrel in Indian patients undergoing percutaneous coronary interventions[J]. Indian Heart J, 2018, 70(suppl 3): S319-S322.
[16] Dawson LP, Chen D, Dagan M, et al. Assessment of pretreatment with oral P2Y12 inhibitors and cardiovascular and bleeding outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(11): e2134322.
[17] Sharma SK. Oral antiplatelet therapy in PCI patients[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 75 Suppl 1: S7-S14.
[18] Schrör K. Why we should not skip aspirin in cardiovascular prevention[J]. Hamostaseologie, 2016, 36(1): 33-43.
[19] Alexopoulos D, Mpahara A, Kassimis G. Omitting aspirin in PCI patients: myth or reality? [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(6): 711-724.
[20] Faxon DP. Tailored antiplatelet therapy in patients undergoing PCI: is rapid bedside genetic testing the answer? [J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5(5): 429-431.
[21] Liu J, Qin L, Xi S, et al. Genotype-guided personalization of antiplatelet treatment: a meta-analysis of patients with ACS or undergoing PCI[J]. Thromb Res, 2019, 179: 87-94.
[22] Dang W, Wang J, Zhang Q, et al. Analysis of individualized antiplatelet therapy for patients of acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention under the guidance of platelet function: a one-center retrospective cohort study [J]. Medicine(Baltimore), 2021, 100(16): 25601.
[23] Yan XQ, Zhang C, Shi HY, et al. Platelet-fibrin clot strength measured by thromboelastography could predict hypercoagulability and antiplatelet effects in patients after percutaneous coronary intervention[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(3): 2448-2457.
[24] Zheng YY, Wu TT, Yang Y, et al. Personalized antiplatelet therapy guided by a novel detection of platelet aggregation function in stable coronary artery disease patients undergoing percutaneous coronary intervention: a randomized controlled clinical trial[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2020, 6(4): 211-221.
[25] O'Donoghue ML, Sabatine MS. Aspirin or P2Y12 inhibition: establishing the cornerstone of antiplatelet therapy after stenting[J]. Eur Heart J, 2021, 42(4): 320-322.
[26] Valgimigli M, Cao D, Angiolillo DJ, et al. Duration of dual antiplatelet therapy for patients at high bleeding risk undergoing PCI[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(21): 2060-2072.
[27] Bianco M, Bernardi A, D'Ascenzo F, et al. Efficacy and safety of available protocols for aspirin hypersensitivity for patients undergoing percutaneous coronary intervention: a survey and systematic review [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2016, 9(1): e002896.
[28] Barillà 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.
[29] Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014[J]. Eur Heart J, 2015, 36(47): 3320-3331.

收稿日期:2022-01-12

(上接第 38 页)

[24] Madhavan MV, Généreux P, Kirtane AJ, et al. Is routine post-procedural anticoagulation warranted after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction? Insights from the HORIZONS-AMI trial [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2017, 6(7): 650-658.
[25] Ducrocq G, Steg PG, Van't Hof A, et al. Utility of post-procedural anticoagulation after primary PCI for STEMI: insights from a pooled analysis of the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2017, 6(7): 659-665.
[26] Gargiulo G, Carrara G, Frigoli E, et al. Post-procedural bivalirudin infusion at full or low regimen in patients with acute coronary syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(7): 758-774.
[27] Yan Y, Gong W, Ma C, et al. Postprocedure anticoagulation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2022, 15(3): 251-263.
[28] Gragnano F, Calabrò P. Anticoagulation after primary PCI: the land of promises and uncertainty[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2022, 15(3): 264-267.
[29] Yan Y, Wang X, Guo J, et al. Rationale and design of the RIGHT trial: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anticoagulation prolongation versus no anticoagulation after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Am Heart J, 2020, 227: 19-30.

收稿日期:2022-07-20