

文章编号 :1672-3384(2005)-04-0013-04

对 ESC 最新抗血小板制剂专家共识的思考

【作者】 徐成斌

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R969.4

【文献标识码】 B

2004 年公布的抗血小板制剂应用专家共识报告指出,长期抗血小板治疗能够使严重血管事件的联合终点发生率降低约 25%,并推荐将阿司匹林预防性抗血小板治疗用于所有效益风险比良好的临床情况,确保阿司匹林在那些已知会获益的人群中得到广泛、适宜的应用。但共识同时指出,近期的调查发现,许多可能会获益的患者并没有接受阿司匹林治疗。在此次 ESC 年会上公布的数据显示,50% 稳定型心绞痛患者、75% 有血管性疾病史的外周动脉疾病患者和 80% 有血管性疾病史的糖尿病患者未接受阿司匹林治疗。为纠正这种状况,我们需要付出相当大的努力。

心血管疾病位居全球死亡原因的首位,每年导致 1 700 万人死亡,而其中的 80% 来自发展中国家。亚洲历史上规模最大、历时 10 年的心脏病调查于 2004 年 9 月 6 日公布了调查结果,调查表明,心血管病的大规模流行,正开始对中国及其他亚洲国家造成严重影响。有数据显示,自 1958 年以来,我国心脑血管疾病发病率上升了 4 倍,是致残的首位原因,死于心脑血管疾病的人数占全国每年死亡人口的 1/3,每 15 秒就有一位中国公民被心脑血管病夺去生命,每 22 秒就有一位中国公民因此失去工作能力。

若想遏制心脑血管病的高发,最根本的措施在于预防。循证医学已证实的有效预防药物包括阿司匹林、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和他汀类药物等,其中阿司匹林在心血管疾病预防中的作用已经在一系列大型临床研究中得到证实,服用阿司匹林患者的全因死亡率、心血管

死亡率、非致死性心肌梗死和非致死性卒中的发生率均显著下降。美国 5 项临床研究荟萃分析了 555 805 例患者,其中女性 11 466 例,阿司匹林一级预防心脏病发作、卒中、血管死亡下降 15%。二级预防二次心脏病发作下降 20%。多项指南极力推荐阿司匹林长期用于冠心病的二级预防。目前,阿司匹林已成为抗血小板治疗的基石。

尽管如此,在世界各地进行的调查却显示,仍有相当一部分能从阿司匹林治疗中获益的心血管病高危患者未服用阿司匹林。

1 现状

1.1 冠心病患者阿司匹林应用不足

既往的研究曾显示,服用阿司匹林虽然是有效、价廉的冠心病二级预防手段,能够改善冠心病病程,但在临床上的使用率却较低,许多没有阿司匹林禁忌证的患者并未使用阿司匹林或使用剂量不足。近年来,随着指南的不断制定和推广,医生们也越来越多意识到阿司匹林在心血管疾病防治中的重要性,但近期的研究显示,阿司匹林的使用情况仍不容乐观。

1.1.1 心肌梗死后患者阿司匹林应用不足 心梗后接受阿司匹林进行二级预防,可显著降低死亡率,但遗憾的是,很多患者在心梗后并没有接受阿司匹林治疗。为探讨阿司匹林在急性心肌梗死后患者二级预防中的应用现状,德国学者 Frilling 等人对 MITRA(在德国进行的一项前瞻性、多中心、心肌梗死注册登记研究)中的数据进行了分析。对 4 902 例患者的随访(平均随访 17 个月)结果显示,509 例(10%)患者在出院时没有使用阿司匹

林。由于绝对禁忌而不能使用阿司匹林者的比率非常低,仅为2.2%。这一结果提示,急性心肌梗死后心血管事件高危患者通常没有常规服用阿司匹林进行二级预防。

研究还显示,出院时没有使用阿司匹林的患者

发生血管事件的危险增高,1年死亡率大约是使用者的2倍(16.5%对8.3%)(见图1)。在校正了主要混杂因素(如年龄和性别)后,出院时不用阿司匹林的患者远期死亡率仍显著高于应用阿司匹林的患者。

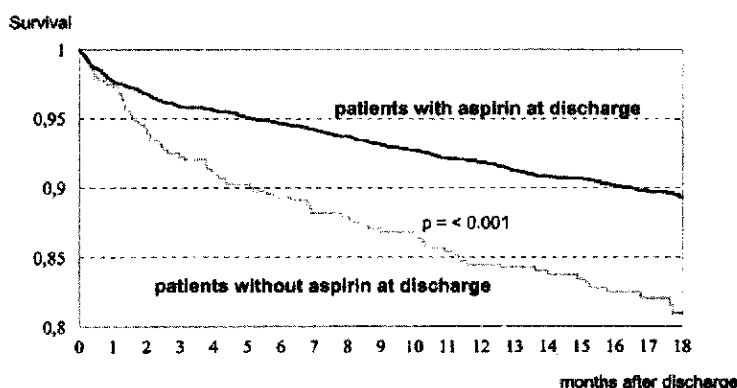


图1 MITRA中服用阿司匹林与未服用阿司匹林的患者出院后生存率比较

其他学者所进行的研究亦证实了 Frilling 等人的观点。在美国,因心肌梗死而住院的患者中,仅有67%~68%接受阿司匹林治疗。Rojas - Fernandez 等人在加拿大进行的调查显示,在既往有心梗病史的患者中,仅有55%的患者应用阿司匹林;在既往有卒中或缺血性心脏病的患者中,阿司匹林的使用率分别仅为49%和54%。即使排除了对阿司匹林有禁忌证的患者,阿司匹林的使用率也未显著提高。

1.1.2 门诊冠心病患者的阿司匹林使用率更低 门诊患者与住院或刚出院的患者相比,阿司匹林的使用率更低。在斯堪的纳维亚辛伐他汀生存率研究(4S研究)中,只有37%的患者接受了阿司匹林治疗。在伦敦,仅48%的门诊冠心病患者服用阿司匹林。在苏格兰,63%就诊于全科医生的冠心病患者使用了阿司匹林。

在美国,阿司匹林在门诊的应用情况更糟。美国学者 Randall 等人对1980~1996年美国门诊医疗调查(NAMCSs)中的数据资料进行分析,结果显示,在无阿司匹林禁忌证的患者中,阿司匹林的使用率从1980年的5.0%上升至1996年的26.2%,上升最快的阶段是在20世纪90年代早期。这一结果提示,相当多的冠心病患者仍处于心血管疾病的高发危险之中。

与住院患者相比,门诊患者的这种低使用率可能源自医生相对较低的重视程度。然而,这一情况可能更真实地反映了心血管疾病二级预防的现状,毕竟住院患者仅占有心血管疾病患者中的一小部分。

2 原因

2.1 对指南认识不足,产生多种错误观念

为改变阿司匹林应用不足的现状,需要分析此现象的深层次原因,有针对性地予以纠正。

2.1.1 注意阿司匹林的使用剂量 在中国,阿司匹林服用剂量过低是阿司匹林应用不足最重要的原因,很多医院还在给患者处方25mg/d或50mg/d的阿司匹林。但剂量过低的阿司匹林却不能让患者远离心血管事件的发生。抗栓临床试验协作组的荟萃分析早已显示,每日剂量小于75mg时疗效不确定,现有证据支持75~150mg/d的阿司匹林用于高危患者严重血管事件的长期预防。在急性心肌梗死、急性缺血性卒中、不稳定型心绞痛急性发作期,应给予一个大约150~300mg的负荷剂量,以足以产生快速而完全的抗血小板聚集作用。目前,现有的指南均推荐75~150mg/d的阿司匹林用于冠心病二级预防。2004年7月,美国心血管疾病学会/美国心脏协会对于ST段抬高型心肌梗死(STEMI)治疗的

指南,强调ST段抬高型心肌梗死患者急性期和慢性期阿司匹林治疗的重要性。当患者表现为ST段抬高型心肌梗死时,I级建议是给予162~325mg/d阿司匹林即时的初期治疗,另外一个I级建议是给予75~162mg/d的阿司匹林的长期治疗。我国冠心病二级预防中建议阿司匹林服用剂量50~150mg/d,50mg剂量过小,应该修改。

2.1.2 担心阿司匹林的不良反应 Frilling 等人的研究显示,未使用阿司匹林的主要原因是担心阿司匹林的不良反应。具有阿司匹林相对禁忌证的患者较少使用阿司匹林,其中,有消化性溃疡史是最常见的相对禁忌证,在院内出血原因中位居第二。

阿司匹林治疗的确会增加患者出血的危险性,但与阿司匹林治疗所带来的巨大益处相比,不足以导致停用阿司匹林。研究发现,每5000例接受阿司匹林治疗的患者中,会出现1例呕血病例,但每用阿司匹林治疗1000例患者,每年就会阻止19例严重血管事件的发生。

2.1.3 顾虑阿司匹林抵抗 临床上一小部分患者应用标准剂量的阿司匹林后无明显效果,称为阿司匹林抵抗。但本届ESC会议明确指出,抗血小板药物的抵抗广泛存在,包括新药氯吡格雷,而且各种药物抵抗的发生率可能是相近的,因此,不应仅以可能的药物抵抗为理由而放弃抗血小板药物治疗。

2.1.4 指南的推广亟待加强 几项研究都发现,与全科医生相比,心血管专家更倾向应用已证实具有显著益处的药物。例如,德国学者Gottwik发现,与无心内科的医院相比,设立心内科的医院在治疗急性心肌梗死时,更多地使用了指南推荐的治疗方案,而且院内死亡率较低。Gottwik比较了9020例就诊于91所设立心内科医院的患者和15794例就诊于无心内科医院的患者在急性心肌梗死治疗和预后方面的差异。结果显示,阿司匹林、 β 受体阻滞剂和ACEI的使用在心内科更广泛($P < 0.001$),患者的死亡率也更低(14.2%对15.4%,OR=0.91)。

这一现象提示,指南的推广还不够普及,可能仅局限于少数心血管专家,而广大的全科医生对指

南的内容不很了解,或由于对指南理解不够,未将指南的内容落实到临床之中。因此,有必要加强对医生的继续教育,加大推广指南的力度,进一步促进循证医学证据向临床实践的转化。

2.1.5 强化患者教育 担心阿司匹林的不良反应以及缺乏对阿司匹林长期治疗有益的信心,是患者未长期坚持阿司匹林治疗的主要原因,但药物治疗的不充分将导致这些心血管高危患者的死亡率升高。比如老年患者因更多地担心阿司匹林的不良反应而放弃阿司匹林治疗,但实际上这一人群从阿司匹林治疗中获得的绝对益处是最大的。因此,需要强化对患者心血管二级预防的教育,包括控制危险因素,如戒烟、运动教育、饮食教育等,以及坚持服用循证医学已证实具有明显临床益处的药物等。

3 结语

虽然近年来阿司匹林的使用率有所上升,但并未达到令人满意的程度,而且未接受阿司匹林治疗的患者死亡率较高,预后较差。如何扩大指南的认知度,消除对阿司匹林的错误观念,切实在临床实践中落实指南中的各项规定,是改善阿司匹林应用现状的关键,也是每一位心血管医师的职责。应加强对指南的宣传,呼吁更加广泛、合理地使用阿司匹林,从源头上有效遏制心脑血管事件的发生。

【参考文献】

- [1] Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert Consensus Document On the Use Of Antiplatelet Agents. The Task Force On the Use Of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Disease of the European Society of Cardiology European Heart Journal 2004 25, 166~181
- [2] Birgit Frilling, et al. 急性心肌梗死最大化个体治疗研究组. 在心血管事件高危患者急性心肌梗死后的二级预防中阿司匹林的使用太少:来自MITRA研究的结果. 路德维希港,德国 2004, ESC Munich
- [3] 中华心血管病学会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南. 中华心血管病杂志 2001 29(12): 710~725
- [4] Susan Mayor. London, Primary prevention with low dose aspirin cuts cardiovascular deaths. BMJ, 2001, 322: 128 [Full] (20 January)

- [5] Antiplatelet Trialists 'Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I :Prevention of death ,myocardial infarction ,and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J ,1994 ,308 :81 ~ 106
- [6] www. womensheartadvantage. org :New. Report. Shows Aspirin

Lowers Risk of A Heart Attack by One Third——Katie Cline
2003 New Report Shows Aspirin Lowers Risk Of A First Heart Attack By One - Third——Women 's Heart Advantage and Bayer®
Aspirin Join Forces to Raise Awareness of Cardiovascular Risk ,
Factors and Risk - Reduction Strategies

文章编号 :1672 - 3384(2005) - 04 - 0016 - 06

肿瘤细胞免疫治疗研究的现状与对策

【作 者】 王恩忠 徐永华

中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所 (上海 200031)

【中图分类号】 R730.51

【文献标识码】 B

在过去的十几年中,随着抗原递呈机制与 T 细胞对特异性抗原识别机制的揭示、众多重要的人细胞因子及其功能的发现和分子克隆与细胞克隆技术的发展,使肿瘤抗原的鉴定与应用成为现实,促使体外定向诱导和扩增免疫细胞成为可能,所有这些进步推动肿瘤细胞免疫学研究及其临床应用成为肿瘤治疗研究中开展最广泛、最深入的领域之一。现将近年有关肿瘤的细胞免疫治疗临床应用研究状况、问题和对策作一综述。

1 以树突状细胞 (DC) 为基础的肿瘤疫苗治疗

产生抗肿瘤免疫应答的关键步骤,包括体内或体外抗原递呈细胞的抗原加载和在适当的免疫刺激环境中进行抗原递呈,细胞毒淋巴细胞的激活和机体调节性 T 细胞功能的抑制。以 DC 为基础的肿瘤疫苗的制备便是其中关键的第一步。DC 是所有专业抗原递呈细胞中抗原加工递呈能力最强大的免疫辅佐细胞。现在,联合应用巨噬细胞集落刺激因子 GM - CSF 和 IL - 4 等细胞因子可在体外从肿瘤患者外周血单核细胞 (monocytes) 中诱导和扩增 DC ,然后用肿瘤细胞裂解物或人工合成的肿瘤相关抗原冲击 DC ,或用 DC - 瘤细胞杂交、基因转染等方法让 DC 加载抗原而成为 DC 疫苗。体内和体外研究中均观察到 DC 疫苗诱导的抗原特异性 T 细胞免疫

应答。临床前动物实验表明,若用 IL - 7、IL - 12、GM - CSF 等免疫刺激细胞因子或次级淋巴组织趋化因子 (SLC) 对 DC 先作基因修饰,则可加强 DC 激活 T 细胞和抗原递呈以及向淋巴组织迁移的能力^[1]。由于受广泛的传染性病原体疫苗成功经验的鼓舞,抗肿瘤 DC 疫苗研究取得很大进展,因为 DC 疫苗制备和投药方法相对简易,且不会产生严重副作用,也易于门诊病人使用,因而 DC 疫苗得以较多应用于肿瘤临床。

Cranmer 等^[2]对近年发表的各种治疗性 DC 疫苗治疗各类肿瘤的临床研究报告进行了总结。这里列出其中病例数较多的几类肿瘤对 DC 疫苗的反应率 (包括完全反应和部分反应): 黑色素瘤 198 例,反应率为 18% ; 肾细胞癌 47 例,反应率为 9% ; 前列腺癌 152 例,反应率为 18% ; 结肠癌 37 例,反应率为 5% ; 白血病 24 例,反应率为 8% ; 非何杰金淋巴瘤 35 例,反应率为 1% ; 胰腺癌和髓样甲状腺癌共 27 例,反应率为 15% ; 总反应率 18%。Cranmer 等认为,所有这些报告均能表明 DC 疫苗确实能在体内诱导出抗原特异性 T 细胞免疫应答,肿瘤生长受到不同程度抑制。但皆因缺少严格对照而无一具有统计学意义。而且所用免疫学评价方法和临床疗效评价标准不严格,不能正确反映肿瘤对