

文章编号: 1672-3384 (2006) - 01-0001-05

急性冠脉综合征与阿司匹林

【作者】 孙忠实

国家食品药品监督管理局药品评价中心 (北京 100061)

【中图分类号】 R541.4; R973.2

【文献标识码】 B

1 急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的挑战

2004年9月13日在北京举行的亚太群组协作研究组织 (APCSC) 大会上, 卫生部高强部长在报告中说: “我国正面临心血管病成为健康头号杀手的危险, 从1998年至今, 高血压患病率增加了3倍, 心脑血管病增加了4倍, 占我国总死亡率的36%, 每年耗资近3000亿元人民币; 每15秒就有1人死于心脑血管病, 每22秒就有1人因此而致残并失去工作。”

WHO的统计数据显示, 2002年全球冠心病 (CHD) 死亡率占全部死亡的12.6%, 每10万人中就有115人死于CHD, 目前该病引起的经济负担位居所有疾病的第5位, 预计到2020年将增至第1位。

心血管疾病研究方面的一个重大进展, 就是经过半个世纪的艰苦努力, 终于在上世纪80年代初阐明了心绞痛与急性心肌梗死具有相同的病理组织学特点和发病机制, 即90%的冠状动脉血管内存有血栓 (粥样斑块破裂后继发血栓形成), 从而形成了急性冠脉综合征的概念和较完整的理论体系。其中血小板的激活和聚集、各种血小板因子的释放是触发ACS的核心环节, 故从不同水平和通路全面强化抗血小板措施, 是ACS现代治疗的基础^[1,2]。

ACS包括不稳定型心绞痛 (UA)、非ST段抬高心肌梗死 (NSTEMI) 和ST段抬高心肌梗死 (STEMI)。血管造影证实, 约90%以上的STEMI患者、35%~75%UA和NSTEMI患者有冠脉血栓形成, 而稳定型心绞痛患者中仅为1%。以有无ST段抬高

作为分类标准, 体现了对ACS早期积极干预的意识, 干预对策也有很大区别。STEMI的治疗对策是早期、充分和持续开通梗死相关血管, 挽救心肌和生命。方法是及早施行静脉溶栓, 直接经皮冠状动脉腔内成形术 (PTCA) 或放置支架; 而ST段不抬高的ACS的治疗对策, 则是抗栓不溶栓, 溶栓可能增加心肌梗死和死亡风险, 抗栓包括给予抗血小板药和抗凝血酶药物。

现代认为ACS是全身性、系统性、连续性的临床病谱, 应从易损斑块、易损血液、易损血管、易损心肌到易损病人, 全面、整体地考虑防治方法。CHD死亡率高的主要原因, 除动脉粥样斑块破裂和血栓形成外, 炎症对斑块的是否稳定具有关键作用。由此可见, 全身炎症、栓塞以及血流动力学等因素与ACS的预后密切相关, 细胞因子介导的炎症失衡为防治ACS开辟了新途径。

此外, 血栓形成不是一个独立的临床疾病, 它是多种疾病的病因或并发症, 如动脉粥样硬化、CHD、脑血管病、手术、外伤、深部静脉血栓以及肺栓塞等。因此, 抑制血栓形成已成为预防各种心血管疾病的重要靶目标, 药物治疗也不局限于抗血小板药, 还需调脂药、ACEI、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂 (CCB)、抗氧化剂以及抗生素等的配合治疗。

现已明确, 引致ACS的危险因素有很多, 诸如男性、糖尿病、吸烟、高血压、增龄、高胆固醇血症、高脂血症、脑血管意外、遗传代谢紊乱、服用甲苯丙胺、占位性应激以及结缔组织病等等。可见, 欲防治ACS并降低死亡率, 就必须从早期干预

高危因素着手。

2 阿司匹林的基石作用

1899年阿司匹林上市用于患者以来,迄今已有1个世纪,作为抗血小板药而成为防治心血管疾病的基石也有40年的历史,包括中国在内的多国抗栓治疗指南中,均推荐阿司匹林作为冠状动脉疾病抗栓治疗的首选药。

2.1 急性治疗^[3]

2.1.1 NSTEMI的ACS紧急处置 著名的ISIS-2研究证实,17 187例怀疑AMI发作24h内的患者,随机每日分别接受链激酶1.5MU或阿司匹林162.5mg,共30d,结果阿司匹林组血管性死亡率降低23%,非致死再心梗率和非致死卒中的危险性降低约50%,这些疗效与是否用过肝素无关。换言之,用阿司匹林治疗30d,每治疗1000人,可避免约25人死亡,避免10~15人发生非致死再心梗和非致死脑卒中,且出血并发症包括脑出血并未增加,此效益可维持到随访10年后。

2.1.2 UA和急性NSTEMI的处置 已有4个研究证实阿司匹林对UA有良好疗效,所用剂量为75mg~1300mg, <8d间隔<24h,均可显著降低死亡率和非致死心梗^[3](见表1)。

2.2 二级预防

2.2.1 心肌梗死后 2002年发表的抗血栓试验协作组(antithrombotic trialists' collaboration)报告,对287个随机试验、共135 000例高危患者与77 000例对照组,采用以阿司匹林为主的不同方案的抗血小板长期治疗结果进行Meta分析^[4]。数据分析表

明,对心血管高危患者抗血小板治疗均能获益:使任何严重血管事件的联合终点减低1/4;非致死性心肌梗死的危险降低1/3;非致死性脑卒中的危险降低1/4;血管事件死亡率减低1/6。也就是说,其危险性绝对降低:每1000例原有心肌梗死患者治疗2年,可减少36例发生严重血管事件;每1000例急性心肌梗死患者治疗1个月可减少38例发生严重血管事件;每1000例原有脑卒中或一过性脑缺血患者治疗2年,可减少36例发生严重血管事件;每1000例急性脑卒中患者治疗3周,可减少9例发生严重血管事件,上述四组 $P<0.001\sim0.009$;此外,每1000例其他心血管高危患者(包括稳定型心绞痛、周围血管病和房颤)治疗2年,可减少22例发生严重血管事件。3组 $P<0.0005\sim0.01$ 。上述高危病例均应用的是阿司匹林,其剂量在75~150mg/d时,至少与高剂量等效,低于75mg则疗效不定。

2.2.2 血管重建后^[3] 经皮血管重建并气囊血管成形术或冠脉内支架术,均可致血管内血栓形成,发生率为3.5%~8.6%,单用阿司匹林或与双嘧达莫、华法林、氯吡格雷合用均可显著获益,合用优于单用,如冠脉内支架术给予阿司匹林325mg/d加氯吡格雷500mg/d,30d。结果与单用相比,栓塞或梗塞的RR为0.15。

冠状动脉架桥术中,移植的大隐静脉在术后第1个月发生梗塞率为5%~15%,若术后立即给予阿司匹林,可减少早期梗塞约50%,若持续服用1年,疗效还可提高。

表1 阿司匹林对UA的获益

试验	病例数	用法用量 (mg)	疗程	死亡或非致死心梗 (%)			死亡率 (%)		
				阿司匹林	对照组	降低率 (P)	阿司匹林	对照组	降低率 (P)
VA 协作研究	1266	325 qd	12 周	5.0	10.1	51 (0.0005)	1.6	3.3	51 (0.054)
加拿大多中心试验	555	325 qid	24 月	8.6	17.0	51 (0.008)	3.0	11.7	71 (0.004)
Theroux et al	4479	325 bid	6	3.3	12.0	72 (0.01)	0.0	1.7	-
RISC	796	75 qd	5d	2.5	5.8	57 (0.033)	0.25	0.25	0 (NS)
			6 个月	8.9	19.0	53 (<0.0001)	2.0	3.8	47 (NS)
			12 个月	11.0	21.4	49 (0.0001)	2.0	3.8	38 (NS)

2.3 一级预防

根据5个随机化临床试验(RCT)、包括约25万病人/年,随访时间3.6~6.5年的试验结果表明,阿司匹林作为一级预防用药仍然有良效,故全球已有近30个国家批准阿司匹林用于血管疾病(CVD)的一级预防^[3,5](见表2)。

上述英国男性医师阿司匹林预防研究(UK Physicians研究)表明,使用阿司匹林使非致死性心肌梗死减少了33%;美国男性医师健康研究(US Physicians研究)表明心肌梗死减少了44%;血栓预防研究(TPT研究)表明缺血性心血管事件降低了20%,非致死性心血管事件降低了32%,但死亡率的降低却未达统计学要求。

总之,阿司匹林作为一级预防应用,并不能减少心血管死亡率,但却显著减少非致死性心肌梗死。当然也增加了非致死性出血。经全面衡量仍是利大于弊(见表3)。

表3 阿司匹林治疗获益分级

目的	适应证	获益幅度/1000人	疗程
治疗	AMI	减少24人死亡	5周
	不稳定型心绞痛	减少50次事件	6周
二级预防	心梗后	减少36次事件	2年
一级预防	CVA/TIA后	减少38次事件	2年
	心绞痛	减少57次事件	4年
	高危患者	减少5次事件	1年
	低危患者	减少4次事件	5年

注: CVA: 脑血管意外

但是,美国Brigham、女子医院和哈佛医学院等单位的Ridker等^[7]对小剂量阿司匹林用于妇女心血管疾病的一级预防进行了随机评估,共纳入39 876名年龄≤45岁妇女,其中阿司匹林组(100mg/d)

表2 阿司匹林与安慰剂对照一级预防作用

RCT	病人数/年	阿司匹林剂量	随访时间(年)	安慰剂事件率(%/年)	阿司匹林RR
UK Physicians	19 494	500mg/d	5.7	1.4	1.03
US Physicians	110 355	325mg/2d	5.0	0.7	0.82
TPT	16 510	75mg/d	6.5	1.6	0.83
HOT ^a	71 402	75mg/d	3.8	1.1	0.85
PPP ^a	16 390	100mg/d	3.6	0.8	0.71

注: HOT: 高血压最佳治疗研究; PPP: 阿司匹林一级预防计划

19 934名,安慰剂组19 942名,平均随访10.1年(范围8.2~10.9年)。结果发生主要心血管事件(如非致死性心肌梗死,非致死性脑卒中或其他心血管病引起的死亡)共999例,发生率为253例/(10万人·年);阿司匹林组477例,安慰剂组522例,RR为0.91(95% CI 0.80~1.03; $P=0.13$),两组相比仅降低了9%,无统计学意义;但亚组分析发现,阿司匹林组的脑卒中发生率却降低了17%,RR为0.83(95% CI 0.69~0.99; $P=0.04$);缺血性脑卒中降低了24%,RR为0.76(95% CI 0.63~0.93; $P=0.009$)。值得注意的是,出血性脑卒中略有增加,但无显著意义,RR为1.24(95% CI 0.82~1.87; $P=0.31$)。此外,两组致死性脑卒中发生率无显著差异,RR为1.04(95% CI 0.58~1.86; $P=0.90$);但阿司匹林组的非致死性脑卒中发生率却降低了19%,RR为0.81(95% CI 0.67~0.97; $P=0.02$);与安慰剂组相比,未证明阿司匹林可降低心梗危险性,RR为1.02(95% CI 0.84~1.25; $P=0.83$);致死性心梗,RR为1.16(95% CI 0.54~2.51; $P=0.70$);非致死性心梗,RR为1.01(95% CI 0.83~1.24; $P=0.90$);对冠脉重建的危险性无影响,RR为1.04(95% CI 0.90~1.20; $P=0.61$);对全病因死亡率亦无影响,RR为0.95(95% CI 0.85~1.06; $P=0.32$);或心血管致死RR为0.95(95% CI 0.74~1.22; $P=0.68$);但是,阿司匹林却可减少一过性脑缺血(TIA)22%,RR为0.78(95% CI 0.64~0.94; $P=0.01$)。由上可见,阿司匹林对老年妇女各型卒中中的一级预防效果较好,对其各型心血管疾病的一级预防效果却一般,均未达统计学意义。

2.4 推荐剂量

大量循证资料中所用阿司匹林的推荐最小有效剂量^[6](见表4)。

表4 阿司匹林对血管性疾病的最小有效剂量

适应证	最小有效剂量* (mg)
心血管高危性男性	75
高血压	75
稳定心绞痛	75
UA	75
急性心肌梗死	160
TIA和缺血性卒中	50
严重颈动脉狭窄	81
急性缺血性卒中	160

注：*：服用方法为每天1次

我国专家认为，除急性缺血性卒中和TIA一级预防剂量为160mg/d外，其余均可用75mg/d。就阿司匹林而言，加大剂量并不增加疗效而不良反应却明显增加。

2.5 不良反应

大量资料表明，阿司匹林的不良反应主要是胃肠道反应，轻度反应包括恶心、呕吐、烧心以及消化不良，发生率为5.2%~40%，安慰剂组为0.7%~34%；胃溃疡发生率阿司匹林为0.8%~2.6%，安慰剂组为0~1.2%；严重出血率两组均<1%，而轻度出血则明显高于安慰剂组。此外，高剂量（1200mg/d）较低剂量（300mg/d）的不良反应发生率却有着显著的差别（ $2P<0.001$ ）^[3]。

另一24个随机对照试验、共约66 000例服用阿司匹林最少1年的Meta分析表明，胃肠道出血率为2.47%，安慰剂组为1.42%，odds比为1.68；阿司匹林每天低于163mg时，胃肠道出血率为2.30%，安慰剂组为1.45%，两组无显著差异。此外，缓释制剂的odds比为1.93，说明出血率与剂型无关^[8]。总之，从阿司匹林的效益与风险的比值权衡，其利始终大于弊，更何况还可采取某些措施减轻不良反应的发生。

2.6 阿司匹林的耐受性

近年受到广泛关注的是阿司匹林耐受性或称阿

司匹林抵抗（aspirin resistance, AR）问题，即虽然阿司匹林在心脑血管疾病的一、二级预防方面获益不小，但总有一些患者在服用阿司匹林后，仍然会发生心脑血管栓塞事件，发生率为8%~45%^[9]，有人认为这就是AR，并提出了分型、机制以及处理意见，但至今尚未有公认的明确定义，也无准确、可靠的实验室检测指标。更有专家对“阿司匹林抵抗”表示质疑，认为这是一种“治疗反应变异”^[10]，因为“抵抗”通常是发生在药物使用不当或滥用所致，如抗菌药抵抗或抗菌药耐受性以及胰岛素抵抗等。而所谓“阿司匹林抵抗”则是指不同的用药个体，因为各种不同的原因对阿司匹林的反应性出现了差异，因此，采用“治疗反应变异”一词来描述这些个体差异可能更为合适。为此，对于临床应用而言，服用阿司匹林的患者发生心脑血管栓塞事件也是意料之中的事情，因为任何药物都不是百分之百有效，所以，不能因少数患者对阿司匹林反应的变异，临床就放弃使用阿司匹林。不久前，张妍等^[9]报告应用西洛他唑可以减少阿司匹林抵抗，这是一个好苗头。当然，今后应加强对此问题的研究，当务之急是尽快找到一种能简便易行、准确定量的实验室指标，以便及时判定那些人是抵抗或变异者，使治疗更具针对性。

【参考文献】

- [1] Heroux P, Willerson JT, Armstrong PW. Progress in the Treatment of Acute Coronary Syndrome — A 50-Year Perspective (1950–2000). *Circulation*, 2000, 102: IV.2–IV.13
- [2] Ibby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, 2000, 102: 365–372
- [3] Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin *Circulation*, 2000, 101: 1208–1218
- [4] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy of for prevention death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71–86
- [5] 李小鹰. 阿司匹林在心血管疾病一级预防中的作用. *中华医学杂志*, 2005, 85: 889–891
- [6] Patrono C. Aspirin: New Cardiovascular Uses for an Old Drug.

Am J Med, 2001, 110 (Suppl.): S62-S65

- [7] Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. N Engl J Med, 2005, 352: 1293-1304

- [8] Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ, 2000, 1183~

1187

- [9] 张妍, 周玉杰, 马长生, 等. 西洛他唑对阿司匹林抵抗现象干预的研究. 中华医学杂志, 2005, 85: 2850-2851

- [10] Hennekens CH, Schror K, Weismann S et al. Terms and Conditions-Semantic Complexity and Aspirin Resistance. Circulation, 2004, 110: 1706-1708

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0005-05

急性冠脉综合征

——不稳定性心绞痛/非ST段抬高型心肌梗死概述

【作者】 徐成斌

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 B

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是心血管内科常见的危重急症, 及时恰当治疗是降低致死致残挽救生命的关键。

ACS 一般包括 ST 段抬高型急性心肌梗死 (STEMI), 非 ST 段抬高型急性心肌梗死 (NSTEMI) 及不稳定性心绞痛(UA)。据美国统计 ACS 中 STEMI 约占 1/4, 其余 3/4 为 NSTEMI 及 UA。我国一些统计大体类似。前者常因一支主要冠状动脉发生血栓性完全性阻塞所致, 治疗关键为紧急再灌注治疗, 而 UA/NSTEMI 常由于冠状动脉严重阻塞, 但罪犯血管并非完全性阻塞, 其中也有大约 40%~60% 的患者具有反映心肌坏死指标的心肌特异性酶水平升高, 如肌钙蛋白水平升高等^[1]。本文着重讨论 UA/NSTEMI。

1 UA/NSTEMI 的病理生理学

UA/NSTEMI 的病理生理学并非只是一个单纯的缺血性事件, 而是涉及 3 个时相的时间段。ACS 的急性事件通常涉及在斑块破裂或糜烂基础上血栓形成, 为反映疾病进展的表现, 即近来称之为动脉粥样硬化性血栓形成 (atherothrombosis), 既反映粥样斑块的进展亦反映斑块破裂基础上血栓形成。

ACS 急性事件 3 个时相分为 ①易损斑块的发生和破裂; ②急性缺血性事件; ③急性事件后反复冠脉事件的长期危险。

急性事件后反复冠脉事件的长期危险性, 为近年提出的一个重要观点, 高危的反复缺血事件是与患者冠脉系统存在多处病灶有关, 并非急性事件中的罪犯病变。已经被冠脉造影, 冠脉内超声检查及血管镜所证实。所以治疗上对 ACS 急性事件的罪犯病变强调积极介入治疗, 而对日后数月几年可能反复缺血的多处病灶斑块的处理为防止复发的关键。复发亦与炎症有关, 常见血中高敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 水平升高。

2 UA/NSTEMI 的临床分类与危险分层^[2]

目前大多采用 Braunwald 的临床分类 (见表 1)。这种分类亦是危险分层的有用方法。UA/NSTEMI 为多样性群体, 预后差别极大, 如何转危为安至关重要。危险分层对 ACS 患者预后评估及治疗时采用什么措施起到主要导向作用。从临床表现、心电图所见或心脏 (或血管) 标记为预后不良的较高危险病人, 采用更积极的抗血栓或介入疗法或二者兼用, 其得益也大, 处于最高危的 ACS 病人需收入