

氯吡格雷防治动脉粥样硬化缺血性疾病的研究进展

任宏生 综述 朱兴雷 审校
(山东省立医院心内科, 山东 济南 250021)

Prevention and Therapy of Atherosclerosis Ischemic Disease by Clopidogrel

REN Hong-sheng, ZHU Xing-lei
(Department of Cardiology Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, China)
文章编号:1004-3934(2006)03-0274-08 中图分类号:R542.2 文献标识码:A

摘要: 氯吡格雷防治动脉粥样硬化斑块破裂后血栓形成尤其是冠状动脉疾病及其经皮冠脉介入性治疗有了充足的临床试验证据,对于粥样斑块的形成和发展的相关依据正在进行,现就氯吡格雷全面预防和治疗动脉粥样硬化缺血性疾病的研究进展作一综述。

关键词: 氯吡格雷 动脉粥样硬化缺血性疾病 粥样斑块形成 斑块破裂 血栓

Abstract: There are adequate clinical experiment evidence about preventing atherosclerosis plaque blasting and thrombolysis by clopidogrel particularly in coronary atherosclerosis disease and percutaneous coronary intervention. The related proofs with inhibiting atherosclerosis plaque forming and developing are proceeding. In this article the general preventing and treating atherosclerosis ischemic disease by clopidogrel were reviewed.

Key words: clopidogrel atherosclerosis ischemic disease atherosclerosis plaque forming plaque burst thrombolysis

1 简介

动脉粥样硬化缺血性疾病(atherosclerosis ischemic disease, AID)主要包括不稳定型心绞痛、急性心肌梗死、缺血性脑卒中和周围动脉缺血性疾病等,是目前威胁人类生命的主要病因,特别对具有动脉粥样硬化高危因素的中老年人,其从稳定状态进展为不稳定状态主要包括两个阶段:(1)动脉粥样斑块形成:各种因素引起动脉内皮损伤、脂质浸润、炎性介质参与、大量泡沫细胞形成导致动脉粥样斑块形成和发展;(2)斑块破裂血栓形成:各种因素诱发动脉粥样斑块破裂迅速引起血小板聚集、释放和血栓形成,部分或完全堵塞管腔产生急性动脉缺血事件。在动脉粥样斑块形成和发展、斑块破裂和形成血栓过程中,血小板都发挥必不可少的关键作用,因此抗血小板药物是治疗 AID 的基石。抗血小板药物主要包括:阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定、氯吡格雷(clopidogrel,波立维)。阿司匹林是所有治疗 AID 的基础,但阿司匹林的抗血小板作用较弱,大多数患者对此药的耐受性常较差,由于阿司匹林抵抗现象的存在,并非所有患者均能获益^[1]。双嘧达莫和噻氯匹定因各自的严重不良反应在临床应用受到极大限制。氯吡格雷是一种新型的噻吩吡啶类抗血小板药物。目前国内外研究认为动脉存在的严重狭窄不再是导致急性动脉缺血事件如急性冠状动脉综合征(ACS)和缺血性脑卒中(ischemic stroke)的主要危险因素,血浆炎症因子水平、血小板黏附、聚集和释放以

及动脉粥样硬化血栓形成是关键致病因素,应积极寻求防治动脉粥样斑块的形成和发展、防治易损斑块破裂和血栓形成成为治疗 AID 的热点。

AID 急性缺血性事件(如缺血性脑卒中、心肌梗死和周围动脉缺血性疾病)是临床上动脉粥样硬化血栓形成性疾病患者的主要死亡原因,要改善此类患者的预后,减少病死率,防治粥样斑块产生和破裂后血栓形成显得极为重要。血小板活化在动脉粥样斑块和血栓形成中发挥重要作用,故常用包括抗血小板药在内的综合措施预防缺血性事件的发生。目前临床以阿司匹林和氯吡格雷应用为主。阿司匹林通过抑制环氧化酶-1[阻止血栓素 A₂(TXA₂)血栓途径]和抑制环氧化酶-2(抗炎途径),能显著减少缺血性事件的发生^[2],但因具有严重的不良反应和存在阿司匹林抵抗现象而在临床应用中受到限制。血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂静脉用于介入性方案治疗的患者中已显示减少早期事件发生率的效果,但长期口服治疗并无益处,甚至增加病死率^[3]。新一代血小板腺苷二磷酸(ADP)受体拮抗剂氯吡格雷被多个循证医学实验证实为很有前景的抗血小板药物。本文就氯吡格雷在防治 AID 的研究进展进行评价。

2 AID 发病机制

AID 发病机制主要包括两个阶段:(1)动脉粥样斑块形成和发展阶段:动脉内膜受损后,血液中的氧化低密度脂蛋白胆固醇(oxLDL-C)进入到血管壁中层,

单核细胞黏附在内皮细胞并移入到内膜下成为巨噬细胞,通过表面的清道夫受体大量吞噬 oxLDL-C 转变为泡沫细胞。内皮细胞和黏附的血小板、巨噬细胞通过合成和释放血小板源性生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、转化生长因子- β (TGF- β)刺激血管平滑肌细胞合成纤维细胞增殖和迁移,形成动脉粥样斑块,并且不断发展(2)粥样斑块破裂血栓形成阶段:在血流动力学变化的情况下如高血压、情绪剧烈变化、劳累、寒冷刺激等诱发动脉粥样斑块破裂迅速引发血小板黏附,在粥样斑块破裂处形成血小板血栓需3个过程:血小板黏附、激活和聚集。粥样斑块破裂后,内皮下基质暴露于循环的血小板和其他凝血因子之下。基质含有一些血小板黏附蛋白质,如 von Willebrand 因子和促进血小板黏附于内皮细胞的血小板刺激素(thrombospondin)。血小板黏附于内皮细胞后,一些介质便可激活血小板,如 TXA₂、凝血酶、肾上腺素、胶原纤维、ADP 和 5-羟色胺。血小板激活则产生凝血活性、钙动员和血小板脱颗粒。继之血小板聚集,即循环中的纤维蛋白原与血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体结合,从而血小板和纤维蛋白原之间相互交联,形成血栓,造成管腔部分或完全堵塞引起急性 AID 的各种事件。

3 氯吡格雷的性能特点

3.1 氯吡格雷的作用机制

氯吡格雷为口服抗血小板药物,其作用并非氯吡格雷原形所致,而是它在肝内经过细胞色素 P 450 生物转化产生的活性代谢产物的作用。该产物能选择性地不可逆地阻断血小板膜表面的 ADP P2Y₁₂ 受体,使与此受体相耦联的血小板糖蛋白 II b/III a 受体的纤维蛋白原结合位点不能暴露,从而间接地抑制了纤维蛋白原与糖蛋白 II b/III a 受体的结合,使血小板不能进一步相互聚集^[4]。氯吡格雷是一种新型噻吩吡啶类药物,主要通过直接抑制 ADP 与 ADP 受体的结合,选择性抑制 ADP 诱导的血小板聚集,从而抑制 ADP 依赖性糖蛋白 II b/III a 受体复合物的激活。氯吡格雷还可阻断血小板激活后的级联放大反应,抑制非 ADP 激动剂诱导的血小板聚集。氯吡格雷不可逆性抑制 ADP 受体,因此与血小板结合后,抑制作用直至血小板死亡。

3.2 药代动力学和药效学

氯吡格雷口服后迅速吸收,服用 75 mg 约在 1h 后达到峰值浓度。半衰期约为 8h,一半经肾脏排泄,另一半经粪便排出。氯吡格雷经肝脏 P 450 1A 和 3A 酶系统代谢后,才具有生物活性。其生物利用度不受食物影响,氯吡格雷进入血液后,蛋白结合率为 98%。

氯吡格雷的活性代谢产物能迅速与血小板结合,并不可逆性抑制血小板。服用氯吡格雷 2h 后可抑制血小板聚集,其效果呈剂量依赖性,服药 5h 内对血小板的抑制作用最强,并持续 24h。每日服用 75 mg,服用 3~7d 后,血药浓度达到抗血小板聚集的稳定状态(即 40%~60%的血小板被抑制),出血时间延长(为服药前的 1.5~2 倍)。服用氯吡格雷 375 mg 30min 后 50%的血小板被抑制,5h 后抑制作用达到最大。停用氯吡格雷后,大约 5d 后血小板功能恢复正常,与血小板的更新速率一致^[5]。

4 氯吡格雷的临床应用及效果评价

4.1 动脉粥样硬化病

大型临床试验 CAPRIE(clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events, CAPRIE)旨在观察氯吡格雷与阿司匹林对减少有动脉粥样硬化患者发生缺血性脑卒中、心肌梗死或血管性死亡的相对疗效及安全性^[6,7],共有 19 185 例患者参加。新近发生过缺血性脑卒中($\geq 7d \sim \leq 6$ 个月)、近期心肌梗死($\leq 35d$)、有症状的外周动脉疾病的患者服用氯吡格雷(75 mg/d)预防再发动脉缺血性事件的效果优于阿司匹林(325 mg/d)。在经历 1~3 年(平均 1.91 年)的跟踪治疗后分析,缺血性事件总体危险终点的发生率氯吡格雷组为 5.32%,阿司匹林组为 5.83%,氯吡格雷与阿司匹林相比,总体危险降低 8.7%($P < 0.05$)。缺血性脑卒中、心肌梗死、血管性死亡的相对危险降低分别为 5.2%、19.2% 和 7.6%。每年每诊治 1 000 例患者,阿司匹林能预防 19 次缺血性事件,氯吡格雷能预防 24 次,比阿司匹林多预防 26% 的缺血性事件。该试验亦比较了氯吡格雷与阿司匹林的不良反应,结果显示氯吡格雷的安全性至少与中等剂量的阿司匹林相当,严重中性粒细胞减少、严重出血的发生率很低。研究表明对于近期有过动脉粥样硬化血栓事件形成的患者服用氯吡格雷比阿司匹林更能有效降低缺血性脑卒中、心肌梗死或血管性死亡的复合终点发生率,且安全性相当。有研究表明对于动脉粥样硬化疾病,氯吡格雷可以通过降低炎症因子如 C-反应蛋白(CRP)和 P-选择素(P-selectin)减少急性动脉粥样硬化缺血性事件的发生^[8]。血小板 P-选择素和 CRP 有助于动脉粥样斑块过程和血栓形成在动脉粥样硬化缺血事件中发挥重要作用。该研究显示应用氯吡格雷降低血小板 P-选择素表达和血浆 CRP 浓度防治急性动脉缺血脑卒中的发生率。通过急性缺血性脑卒中 24 h 内应用氯吡格雷和阿司匹林组($n = 24$)、应用肝素和阿司匹林组($n = 28$),共 7 d,测定 CRP、P-选择素。结果表明联合应用氯吡格雷和阿司匹林显著降低 P-选择素表达

[(115.5 ± 20.7) (93.6 ± 16.6) , $P < 0.01$] 和血浆 CRP 浓度 [(25 ± 8) mg/L (12 ± 5) mg/L , $P < 0.01$]。在应用 7 d 后 , 表明联合应用氯吡格雷和阿司匹林调节血小板激活和炎症反应对于急性动脉粥样硬化缺血性卒中具有防治作用。也有研究表明外周动脉疾病与血小板过度激活有关 , 阿司匹林和氯吡格雷是两种不同的血小板抑制剂 , 阿司匹林抑制环氧酶阻止 TXA₂ 合成 , 氯吡格雷作用血小板 ADP 受体 P2Y₁₂ 部位。评估氯吡格雷 (75 mg/d)、阿司匹林 (75 mg/d) 和两药联合作用血小板功能对 20 例外周动脉疾病患者。通过联合用药血浆可溶性 P-选择素降低 [从 (32 ± 24) 降到 (25 ± 17) ng/ml , $P = 0.04$]。同时表明氯吡格雷是一个比阿司匹林更强的与血小板相关的 ADP 抑制剂 , 联合用药比单独用药效果好^[9]。对于更早期的亚临床动脉粥样硬化疾病 , 氯吡格雷也能降低缺血事件的发生率^[10]。

4.2 急性冠状动脉综合征

ACS 的发病机制为动脉粥样硬化斑块破裂引起的急性血栓形成。根据心电图分为非 ST 段抬高和 ST 段抬高的 ACS。

4.2.1 非 ST 段抬高的 ACS 血栓形成以富含血小板的白血栓或灰血栓为主 , 不宜溶栓治疗 , 但其病死率和心肌梗死发生率高。因血小板及凝血因子的激活是其血栓形成的机制 , 故抗血小板药物是其治疗措施之一 , 虽然接受目前拥有的治疗手段 , 严重心血管事件的发生率仍然很高。CURE 研究旨在比较非 ST 段抬高型 ACS 患者早期和长期应用氯吡格雷加阿司匹林和单用阿司匹林的疗效和安全性^[11]。CURE 试验将出现症状后 24h 内就诊的 12 562 例不稳定型心绞痛和无 ST 段抬高的急性心肌梗死患者随机分成两组 , 在服用阿司匹林 (75 ~ 325 mg/d) 的基础上接受氯吡格雷 (6 259 例 , 即刻 300 mg , 随后 75 mg/d) 或安慰剂 (6 309 例) 治疗 , 持续 3 ~ 12 个月 (平均 9 个月) , 结果 : 第一主要终点 (综合心血管原因死亡、非致死性心肌梗死或脑卒中的指标) 氯吡格雷组发生率为 9.3% , 安慰剂组为 11.4% (氯吡格雷与安慰剂比较相对危险度为 0.80 , $P < 0.001$)。第二主要终点 (综合第一主要终点或难治性缺血的指标) 的发生率氯吡格雷组为 16.5% , 安慰剂组为 18.8% (相对危险度为 0.86 , $P < 0.01$)。次要终点 (住院时发生严重缺血、心力衰竭和需要血运重建) 的发生率氯吡格雷组显著降低。氯吡格雷组发生严重出血的患者显著多于安慰剂组 (3.7% : 2.7% , 相对危险度 1.38 , $P < 0.01$) , 但危及生命的出血 (2.2% : 1.8% , $P > 0.05$) 和出血性脑卒中患者无显著增多 , 研究表明氯吡格雷加阿司匹林较单用阿司匹林

更有利于降低非 ST 段抬高型 ACS 患者发生心血管死亡、非致命性心肌梗死或脑卒中的长期风险 , 没有增加威胁生命的出血 , 严重出血略有增加但仍属可以接受的范围。Budaj 等^[12]将 CURE 试验中的患者分成低、中、高危组 , 结果显示 : 氯吡格雷加阿司匹林较单用阿司匹林可显著降低各危险组第一主要终点的发生率 (均 $P < 0.05$)。经皮冠脉介入治疗 (PCI) 后在斑块破裂处易形成血栓 , 冠状动脉远端出现血小板栓塞 , 导致 PCI 后的急性缺血事件。PCI-CURE 旨在明确 PCI 患者在阿司匹林的基础上加用氯吡格雷预处理和长期治疗是否优于无预处理和短期治疗^[13]。PCI-CURE 共纳入 CURE 中的 2 658 例非 ST 段抬高 ACS 拟行 PCI 的患者 , 随即分为两组 , 给予氯吡格雷 300 mg 口服或等量安慰剂 , 同时给予阿司匹林 75 ~ 325 mg , PCI 后给予氯吡格雷联合阿司匹林 , 治疗 3 ~ 12 月。结果 PCI 术后 30 d 氯吡格雷组 4.5% 出现主要终点事件 , 安慰剂组 6.4% , $P = 0.03$, PCI 研究结束时 , 氯吡格雷可以明显减少心血管死亡、心肌梗死、靶血管血运重建为限 ($P = 0.03$) , 两组出现危及生命的出血率无显著性差异 , 结论表明 ACS 患者行 PCI 时 , 在阿司匹林的基础上给予氯吡格雷预处理、长期治疗有利于减少严重缺血事件 , 且严重出血率并未增加。对于 PCI 后联合应用阿司匹林和氯吡格雷的理想开始时机和持续时间 , CREDO 研究旨在评价阿司匹林基础上给予氯吡格雷负荷剂量和长期应用 12 个月的益处和安全性^[14]。CREDO 共入选 2 116 例拟行 PCI 的患者 , 随机分组 , 术前 3 ~ 24 h 接受氯吡格雷负荷剂量 300 mg ($n = 1 053$) 或等量安慰剂 ($n = 1 063$) , 两组均给予阿司匹林 325 mg。术后两组均接受氯吡格雷 75 mg/d , 阿司匹林 325 mg/d , 观察 28 d , 此后安慰剂组服用安慰剂 , 观察 12 个月。结果 PCI 后长期服用 1 年氯吡格雷可减少心肌梗死、心血管死亡和脑卒中复合终点相对危险性达 26.9% , $P = 0.02$, 术前氯吡格雷负荷剂量预处理减少术后 28 d 内心肌梗死、心血管死亡或紧急靶血管血运重建复合终点相对危险性达 18.5% , $P = 0.03$, 1 年中严重出血的危险性略增加 , 但无统计学意义。结果表明 PCI 后在阿司匹林的基础上服用氯吡格雷 1 年与单用阿司匹林相比可减少缺血事件的危险性 , 负荷剂量氯吡格雷与 PCI 的间隔时间延长 ≥ 6 h , 有助于减少缺血事件的发生。新近研究氯吡格雷预先给予可以降低 PCI 术后升高的 CRP , 可以降低 ACS 介入治疗的近期和远期并发症 , 该研究表明氯吡格雷降低 CRP 65% , 单独应用可降低血浆 CRP 升高 , 用一个多变量模型证实^[15]。血小板在炎症反应中起重要作用 , 在一个非随机对照研究中^[16] , 观察氯吡格雷预先给予对血

小板炎症标志物在 PCI 病人。血小板炎症标志物 CD40L、CD62(P-选择素) 和血清白介素-6(IL-6)。血样采集在 PCI 术前、术后 18h、24h。CD40L 和 IL-6 应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。血清 CD40L 水平基线(4.77 ± 1.86)ng/ml 降到(2.13 ± 0.37)ng/ml 在术后 18h、24h($P < 0.0001$)。同样,血清 IL-6 术前(25.5 ± 16.0)pg/ml 降到(14.8 ± 9.0)pg/ml 术后 18h、24h($P < 0.0001$);氯吡格雷可降低 PCI 的血浆 CD40L 和 IL-6。表明氯吡格雷在经历 PCI 的病人可以降低血小板炎症标志物表达。对于 PCI 术前合并 CRP 升高的 ACS 患者,通过降低 CRP 来减少相应的并发症^[17]。

4.2.2 ST 段抬高型 ACS 在伴有 ST 段抬高的心肌梗死接受溶栓治疗的患者中,许多在梗死相关动脉可能发生在灌注不充分和再梗死,对 ST 段抬高的心肌梗死采用氯吡格雷联合阿司匹林和纤溶治疗(CLARITY)和(CLARITY-TIMI28)^[18,19],319 个研究中心的 3 419 例年龄 18 ~ 75 岁患者,在发生 ST 段抬高的 ACS 12 h 内,随机服用氯吡格雷首剂 300 mg 后 75 mg/d 或安慰剂,患者接受溶栓、阿司匹林、肝素治疗,治疗开始后 48 ~ 192 h 常规接受冠状动脉造影,结果显示氯吡格雷组存在梗死相关动脉闭塞、死亡、再发心肌梗死的危险比较对照组降低 36% ($P < 0.001$)。氯吡格雷与安慰剂相比,达到 TIMI 3 级血流的比例增加了 36% ($P < 0.001$),达到最佳心肌再灌注增加了 21% ($P = 0.008$),冠脉内血栓形成的危险比降低了 27% ($P < 0.001$),严重出血或需要输血发生率两组无显著性差异。结论表明氯吡格雷改善 ST 段抬高型 ACS 梗死相关动脉的畅通性,减少急性缺血的并发症。

目前氯吡格雷治疗冠心病已有充足临床实验证据,主要包括慢性稳定性心绞痛(1996 年 CAPRIE)、非 ST 段抬高型 ACS(2001 年 CURE、2001 年 PCI-CURE)、择期 PCI(2002 年 CREDO)、ST 段抬高型 ACS(2005 年 CLARITY、CLARITY-TIMI28),因此氯吡格雷是治疗动脉粥样硬化血栓形成性疾病的里程碑。目前国际上在进行多项氯吡格雷治疗不同类型动脉粥样硬化缺血性疾病的研究,主要包括:CHARISMA(氯吡格雷 + 阿司匹林治疗缺血性卒中、心肌梗死、外周动脉疾病患者以及只有高危因素的患者)、PROFESS(双嘧达莫 + 阿司匹林比氯吡格雷 + 阿司匹林患者卒中或一过性脑缺血发作)、CLAIR(氯吡格雷 + 阿司匹林比阿司匹林减少颈动脉狭窄患者脑卒中的发生率)、ARCH(阿司匹林 + 氯吡格雷比华法林对于存在主动脉粥样斑块减少卒中、心肌梗死、栓塞和血管性死亡的发生率)、ACTIVE(氯吡格雷和华法林对高危心

房颤动患者的研究比较)。

4.3 PCI 时应用氯吡格雷防治急性并发症

抗血小板治疗可降低亚急性支架内血栓形成^[20],因此在 PCI 中发挥着重要作用。PCI 早期应用的是噻氯匹定和阿司匹林。由于噻氯匹定不良反应较多,并需监测,因此许多医院在置入支架后用氯吡格雷替代了噻氯匹定。甚至在支架置入后应用氯吡格雷的试验结果发表前就已经发生了这种变化。最新的 AHA/ACC 指南建议,置入支架的患者,术后阿司匹林与氯吡格雷合用 1 个月,出血风险不高的患者可合用 9 个月。Muller 等^[21]研究显示,氯吡格雷减少因不良事件而导致的药物中断发生率(2.0% vs 5.8% , $P = 0.01$)。噻氯匹定组支架内血栓性闭塞发生率有增加趋势(2.0% vs 0.6% , $P = 1.0$),但无统计学意义。CLASSICS 试验显示^[22],氯吡格雷组的一级终点(复合终点,包括出血、血液性不良事件或非心脏不良事件引起的药物中断发生率)约降低 50%(4.6% vs 9.1% , $P = 0.005$)。氯吡格雷负荷量组的一级终点最低(负荷量组为 2.9% ,非负荷量组 6.3% , $P = 0.043$)。两组的主要不良心脏事件发生率相似(噻氯匹定组 0.9% ,75 mg/d,氯吡格雷组 1.5% ,氯吡格雷负荷量组 1.2% ;无统计学差异)。最近的一项荟萃分析发现^[23],氯吡格雷组的主要不良心脏事件发生率为 2.1% ,噻氯匹定组为 4.04% ($P = 0.001$)。氯吡格雷组病死率低于噻氯匹定组(0.48% vs 1.09% , $P = 0.003$)。氯吡格雷的疗效优于噻氯匹定,可能是氯吡格雷负荷量给药后迅速发挥抗血小板作用所致。基于以上结果,在置入支架后氯吡格雷与阿司匹林替代了噻氯匹定与阿司匹林。CREDO 试验^[24]显示,服用氯吡格雷 1 年者复合终点(死亡、MI 或脑卒中)发生率的相对风险降低 26.9%。PCI 前 3 ~ 24h 给予氯吡格雷 300 mg 负荷量并未明显降低 28d 时的复合终点(死亡、MI 或急诊靶血管重建)。

4.4 防治 PCI 术后再狭窄

冠状动脉支架术后血管内支架的再狭窄和支架血栓形成是冠状动脉支架术影响预后的常见并发症,血小板在该并发症的形成中具有重要作用。新近一项研究^[25]包括 78 例典型心绞痛、心肌缺血、一支冠脉造影病变,经历成功支架置入没有预扩张,术后 72 h CRP 水平 ≤ 5 mg/L,所有患者服用 75mg 氯吡格雷和 300mg 阿司匹林,持续 4 周。应用冠脉造影和冠脉血管内超声显示,随访结束时氯吡格雷组造影直径狭窄率和再狭窄率均低于对照组(23.3% vs 35.6% , $P = 0.04$ 和 5.12% vs 10.25% , $P = 0.03$),血管内超声显示狭窄血管横截面积氯吡格雷组小于对照组(3.6 ± 2.7)

mm² vs (5.2 ± 2.5)mm², *P* = 0.03) ,在 PCI 术后对那些没有发展高危系统炎症反应的病人 ,长期应用氯吡格雷显著降低内膜形成在支架部位以及降低主要临床事件。既往将噻氯匹定与阿司匹林联合作为冠状动脉支架术后的标准治疗方案 ,但新的临床试验证明氯吡格雷与阿司匹林联合将取代之。大型双盲 CLASSICS 试验^[26]将 1 020 例成功支架置入术后患者随机分成 3 组 (1)氯吡格雷 300 mg 负荷量后 75 mg/d 维持量加阿司匹林 325 mg/d 组 (2)氯吡格雷 75 mg/d 加阿司匹林 325 mg/d 组 (3)噻氯匹定 250 mg(bid)加阿司匹林 325 mg/d 组 ,治疗 28d 后 ,主要终点(严重外周血管或出血并发症 ,中性粒细胞下降 ,血栓性血小板减少性紫癜 ,非心脏事件造成的早期停药)的发生率 (3)组为 9.1% (1),(2)组为 4.6% ,*P* < 0.01。主要不良心脏事件(心脏性死亡、心肌梗死、靶血管血运重建)发生率各组均低 (3)组为 0.9% (2)组为 1.5% (1)组为 1.2% ,各组间差异无统计学意义。即氯吡格雷加阿司匹林的安全性或耐受性优于噻氯匹定加阿司匹林 ,两者疗效同样好。另外该试验表明氯吡格雷 300 mg 负荷量给药法具有很好的耐受性 ,不会增加出血的危险。临床试验^[27-29]均显示氯吡格雷加阿司匹林与噻氯匹定的 30 d 主要不良心脏事件和支架血栓形成的发生率无差别。其中 Muller 等^[28]则发现氯吡格雷 (非负荷量)加阿司匹林的非心脏事件发生率减少 ,但心脏不良事件和血栓形成性支架闭塞的发生率稍高 (但无统计学意义)。Bhatt 等^[30]将氯吡格雷与噻氯匹定用于支架术后效果的资料进行汇总分析 ,共 13 955 例 ,结果 30d 后主要心脏事件的发生率 ,氯吡格雷组为 2.1% ,噻氯匹定组为 4.04% ,*P* < 0.01 ;死亡率氯吡格雷组为 0.48% ,噻氯匹定组 1.09% ,*P* < 0.01。即氯吡格雷取代噻氯匹定用于支架术后具有更好的效果。该分析认为出现此结果的可能原因是大多数临床试验采用氯吡格雷负荷量给药法所导致的更快的抗血小板效果或者是患者服用氯吡格雷后更好的依从性。

4.5 血管内放射治疗中应用氯吡格雷

支架内再狭窄是介入心脏病学所面临的严峻问题^[31]。一些研究显示 ,血管内放射治疗可降低再狭窄 ,靶病变血运重建和靶血管血运重建发生率^[32,33] ,现已成为支架内再狭窄的标准治疗。然而 ,放射治疗的早期研究显示 6 ~ 9 个月时主要心脏事件总发生率依然 > 20%。这些事件包括晚期血管完全闭塞 (在 PCI 和放射治疗 30d 后发生)和再次靶血管血运重建。以上两种事件的发生率分别为 6% ~ 15% 和 20% ~ 30%。现认为以上事件是晚期支架内血栓形成所致 ,故延长二联抗血小板治疗时间和在放射治疗时避免置

入新支架可减少以上事件。WRIST-PLUS 研究^[34]旨在评价延长抗血小板治疗时间以预防晚期血栓形成 ,在 PCI 后进行放射治疗 ,并服用氯吡格雷和阿司匹林 6 个月。抗血小板治疗延长组的主要不良心脏事件发生率有降低趋势(6 个月治疗组为 23.3% ,1 个月治疗组为 32.0% ,*P* = 0.13)。

5 治疗 AID 时应用氯吡格雷的现代观点

尽管 AID 患者应用阿司匹林疗效肯定 ,但有许多局限性。阿司匹林抗血小板作用相对较弱 ,且不能抑制非血栓素 A₂ 依赖性血小板聚集(如经 ADP 或胶原纤维刺激)和凝血酶 ,而凝血酶在 ACS 血小板激活过程中发挥主要作用。部分患者对阿司匹林过敏不能耐受。建议这些患者服用氯吡格雷代替阿司匹林。对于早期非介入治疗的非 ST 段抬高型 ACS 患者 ,氯吡格雷至少与阿司匹林合用 1 个月 ,甚至可合用 9 个月。该建议是基于 CAPPIE^[6,7]和 CURE^[11]试验。CAPPIE 试验显示 ,氯吡格雷可降低一级终点(首次新发的致命性或非致命性缺血性卒中、致死性或非致死性 MI 和其他血管性死亡)的发生率。氯吡格雷组的总风险降低 8.7%(9.78% vs 10.64% ,*P* = 0.045)。亚组研究显示 ,氯吡格雷组和阿司匹林组每年的一级终点发生率相似(5.03% vs 4.84% ,*P* = 0.66)。这表明不能长期服用阿司匹林者可替之于长期服用氯吡格雷。CURE 试验显示 ,氯吡格雷与阿司匹林合用时 ,可降低一级终点(心血管性死亡、非致死性 MI 或脑卒中)的发生率。而且 ,氯吡格雷组获益明显高于阿司匹林单用组 ,并独立于其他的急性或长期治疗(如血管紧张素转化酶抑制剂、降脂药物、血小板膜糖蛋白 II b/ III a 受体抑制剂)和冠状动脉介入治疗。服用氯吡格雷的获益早期即可出现(服用数小时后) ,并持续至随访结束。然而 ,接受氯吡格雷和阿司匹林合用者大出血 (3.7% vs 2.7% ,*P* = 0.001)和轻度出血的风险增加 (5.1% vs 2.4% ,*P* < 0.001) ,但致命性出血或出血性脑卒中的发生率没有增加(2.1% vs 1.8% ,*P* = 0.13)。大出血与阿司匹林剂量有关。氯吡格雷和阿司匹林合用时 ,当阿司匹林每日剂量 < 100 mg/d 时大出血发生率为 2.6% ,每日剂量 100 ~ 200 mg 时为 3.5% ,每日剂量 > 200 mg 时为 4.9%。接受氯吡格雷治疗的患者若在 5d 内进行冠状动脉搭桥术(CABG) ,则术后出血风险有增加的趋势(氯吡格雷组 9.6% ,安慰剂组 6.3% ,*P* = 0.06) ;若术前停用氯吡格雷至少 5d 则消失。基于 CURE 试验的结果 ,发现合用者可获益 ,但以出血风险增加为代价 ,特别是服用大剂量阿司匹林剂量时。PCI-CURE 亚组研究显示^[35] ,氯吡格雷可降低一级终点[PCI 30d 时死亡、MI 或急诊靶血管血

运重建(4.5% vs 6.4% $P=0.03$)。这一获益在 PCI 2d 后即可出现,并持续至 30d。术后早期获益可能主要是由于术前服用了氯吡格雷。氯吡格雷组需再次血运重建的发生率低于安慰剂组(14.2% vs 17.1% $P<0.05$)。尽管 CURE 试验的结果令人振奋,但这些发现仍不能推广至所有 ACS 患者。近期进行的一项药物经济学分析发现,常规应用氯吡格雷(无论是单用还是与阿司匹林合用)时费用、效益比增加,因此该治疗仅限于那些对阿司匹林过敏或不能耐受的患者^[36,37]。限制 CURE 试验的结果用于临床的另一重要因素是在进行外科血运重建前,氯吡格雷至少需停用 5d,以预防手术过多出血。当 ACS 患者就诊时,在冠状动脉造影前通常不可能判断是否需要继之进行 CABG。若判断需行 CABG,则在急诊室应用氯吡格雷将带来不必要的风险,并可能延迟手术。尚不清楚在应用糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂时,服用氯吡格雷后获益是否相同。

6 药物支架应用氯吡格雷

氯吡格雷较阿司匹林耐受性良好,晚期血栓形成率低于氯吡格雷和阿司匹林 1 个月治疗组。WRIST-12 研究甚至在放射治疗后应用了 12 个月阿司匹林和氯吡格雷^[38]。15 个月时,在 WRIST-12 研究中,25 例(21%)发生主要心脏事件,而对照组 WRIST-PLUS 研究 43 例(36% $P=0.01$)。在 WRIST-12 研究中,12 个月时靶病变血运重建和靶血管血运重建发生率降低(23% vs 39% $P=0.005$)。虽然抗血小板治疗时间延长,但 WRIST-12 研究的输血发生率(2.5% vs 3.3% $P=0.70$)和需处理的股动脉处血肿发生率(2.5% vs 1.7% $P=0.65$)与 WRIST-PLUS^[34]研究相似。该研究显示,服用 12 个月氯吡格雷的疗效优于 6 个月,因此建议支架内再狭窄患者放射治疗后至少应服用 12 个月氯吡格雷。药物释放支架是治疗再狭窄的最新进展^[39],其通过抑制新生内膜增生而明显降低再狭窄^[40]。由于药物释放支架可抑制内膜增生,因此需考虑应用后急性、亚急性或晚期血栓形成。基于上述情况,大多数临床研究采用二联抗血小板药物,至少使用 2 月。可能由于抗血小板药的使用时间延长或再内皮化,支架内血栓形成发生率并没有增加。WRIST-PLUS、WRIST-12 和 PCI-CURE 研究显示,阿司匹林和氯吡格雷合用 1 个月以上时可预防晚期支架内再狭窄和心血管事件。随着支架设计的发展,药物辅助治疗的提高以及放射治疗的普遍使用,因此应确定 PCI 后阿司匹林和氯吡格雷合用的理想时间和剂量。基于 CREDO 试验的结果研究了术前应用负荷剂量氯吡格雷 300 mg 的最佳时间^[24]。该研究显示,术前应用氯

吡格雷的时间与一级终点(死亡、心肌梗死和急诊靶血管血运重建)的风险呈显著的反比关系。与对照组相比,仅氯吡格雷组患者获益,而且仅术前应用时间 > 15h 的患者才能获益。术前应用氯吡格雷的时间越长,减少血栓栓塞事件的获益越明显,安慰剂组为 8.3%,应用时间 < 15h 的为 7.8%,> 15h 的患者为 3.5%。与未接受负荷剂量的患者相比,非急诊 PCI 患者若不在 PCI 至少 15h 前给予负荷剂量氯吡格雷,则获益并不增加。

7 氯吡格雷在临床应用中存在的问题

7.1 用于非 ST 段抬高的 ACS 中

氯吡格雷虽有效降低第一主要终点总的发生率,但死亡、脑卒中的发生在两组间(氯吡格雷加阿司匹林组与阿司匹林组)并无统计学差异,也就是氯吡格雷不能减少死亡率。氯吡格雷增加出血危险,严重出血增加 1%,近半数威胁生命的出血^[41]。对无 ST 段抬高的 ACS 高危患者,应早期考虑介入治疗或冠状动脉旁路移植术。但在冠状动脉旁路移植术前 7d 内使用氯吡格雷术后出血并发症明显增加^[42]。

7.2 在冠状动脉支架术前的给药剂量

从理论上讲,大多数支架血栓在术后短期内形成,术前氯吡格雷负荷量能取得更快的抑制血小板效果,减少术后血栓形成。但术前给药剂量存在分歧。Berglund 等^[43]认为氯吡格雷(300 mg)负荷量加阿司匹林(325 mg)优于单用阿司匹林(325 mg),能有效减少住院期间心脏不良事件的发生率。Claeys 等^[44]则发现氯吡格雷(450 mg)负荷量加阿司匹林(160 mg)效果优于氯吡格雷(375 mg)加阿司匹林(160 mg)。Pache 等^[45]则在术前给予高负荷氯吡格雷(600 mg),并认为这种给药法是安全的,较传统的噻氯匹定术前给药法早期不良事件的发生率低。因此,对于国人急性 PCI 和择期 PCI 术前多大的负荷剂量为佳,仍须进一步研究。

7.3 氯吡格雷与他汀类药物可能互相干扰

他汀类药物被细胞 P4503A4(CYP3A4)代谢而降低氯吡格雷的代谢激活,削弱抗血小板效应,最近 Lau 等^[46]的研究提示,阿托伐他汀与氯吡格雷合用可以降低氯吡格雷抑制血小板聚集的能力,他汀类药物是治疗急性冠脉综合征的必备药物。也有另一研究评价氯吡格雷合用阿托伐他汀的相互影响^[47],共计 2 116 例病人参加,氯吡格雷合用或不合用阿托伐他汀,临床结果一致,合用他汀类不影响出血和血小板聚集率。

7.4 氯吡格雷抵抗存在

氯吡格雷抵抗增加急性心肌梗死反复动脉缺血事件的危险性。虽然氯吡格雷显著降低冠心病和支架术

后的心血管事件,但仍有许多不良事件发生。新近又一个研究表明^[48]在 60 例因为 ST 段抬高性心肌梗死 PCI 置入冠脉支架术后来评价氯吡格雷的有效性。结果表明 25% 的 ST 段抬高性心肌梗死置入支架术后存在氯吡格雷抵抗,因此反复发生心血管事件。原因可能为 ADP 诱发的血小板聚集率下降不明显。

7.5 对 AID 的一级预防是否有效

氯吡格雷合用阿司匹林较单用阿司匹林对于高危患者的预防试验(CHARISMA)^[49]对于高危 AS 的一级和二级预防不甚清楚。CHAISMA 试验研究评价氯吡格雷合用阿司匹林较单用阿司匹林的安全性和有效性。对于明确的冠心病、脑血管病、周围动脉疾病或者具有多项因素的 AS 目前尚无缺血事件。这是一个随机、国际、多中心、双盲、安慰剂-对照实验已经完成登记工作,共计 15 603 病人参加,预计 2006 年出结果。预期结论显示对于高危动脉粥样硬化病人氯吡格雷合用小剂量阿司匹林具有预防 AID 事件。

8 结论

AID 的药物治疗非常复杂,而且也不断发展。除了传统的抗缺血治疗外,ACS 的早期治疗现越来越强调治疗斑块破裂,如药物治疗和血运重建。新的抗血小板药物和抗凝药物单用或与 PCI 合用都能有效治疗缺血性心脏病,但仍需要进行一些研究以评价这些药物的最佳风险/获益比。氯吡格雷较贵,二级预防时仅限于不能耐受阿司匹林的患者。未进行 PCI 的 ACS 患者,与单用阿司匹林相比,氯吡格雷和阿司匹林合用也可改善心血管疾病结果,但合用时出血风险增加。置入支架后合用氯吡格雷和阿司匹林 1 个月也可减少心脏不良事件。CREDO 试验强烈支持择期 PCI 患者延长三联抗血小板药物治疗的时间,合用 1 年时可明显改善临床结果。服用氯吡格雷很少发生血小板减少症和血栓性血小板减少性紫癜,但需密切监测血常规。当氯吡格雷和阿司匹林合用时,特别是与大剂量阿司匹林合用时,出血发生率增加。因此,合用氯吡格雷和阿司匹林时须权衡每一患者的风险/获益比。

总之,氯吡格雷在预防缺血性事件中的效果是肯定的,其安全性或耐受性优于噻氯匹定和阿司匹林。氯吡格雷加阿司匹林取代噻氯匹定加阿司匹林用于冠状动脉支架术的患者效果更佳。氯吡格雷较阿司匹林能更有效减少新近缺血性脑卒中、心肌梗死、有症状的外周动脉疾病患者的缺血性事件的发生。氯吡格雷用于无 ST 段抬高的 ACS 患者的辅助治疗疗效肯定。但氯吡格雷有出血危险性,尤其是冠状动脉旁路移植术前给药,术后出血危险性明显增加。作为新一代 ADP 受体拮抗剂,氯吡格雷具有很好的应用前景,也有待以

后的临床实践来进一步验证其临床效果。

[参考文献]

- [1] Sanderson S, Emery J, Baglin T, et al. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications[J]. *Ann Intern Med* 2005, 142(5): 370-380.
- [2] Cyrus T, Sung S, Zhao L, et al. Effect of low dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. *Circulation* 2002, 106(9): 1282-1287.
- [3] Chew DP, Bhatt DL, Sapp S, et al. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multi-center randomized trials[J]. *Circulation* 2001, 103(2): 201-206.
- [4] Herbert JM, Frehel D, Valle E, et al. Biochemical and pharmacological properties of clopidogrel: a new ADP receptor antagonist[J]. *Eur Heart J*, 1999 (suppl A): A21-A40.
- [5] Savci M, Hauer J, Bachmann F, et al. Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 25(suppl 2): 15-19.
- [6] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) [J]. *Lancet*, 1996, 348 (11): 1329-1339.
- [7] Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, et al. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. CAPRIE investigators[J]. *Am Heart J*, 2000, 140(1): 67-73.
- [8] Cha JK, Jeong MH, Lee KM, et al. Changes in platelet P-selectin and in plasma C-reactive protein in acute atherosclerotic ischemic stroke treated with a loading dose of clopidogrel[J]. *J Thromb Thrombolysis* 2002, 14(2): 145-150.
- [9] Jagroop IA, Matsagas MI, Geroulakos G, et al. The effect of clopidogrel, aspirin and both antiplatelet drugs on platelet function in patients with peripheral arterial disease[J]. *Platelets* 2004, 15(2): 117-125.
- [10] Ciuffetti G, Lombardini R, Pirro M, et al. Clopidogrel: hemorheological effects in subjects with subclinical atherosclerosis[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2001, 25(1): 31-39.
- [11] The CURE Trial Investigation. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation[J]. *N Engl J Med* 2001, 345: 494-502.
- [12] Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups[J]. *Circulation* 2002, 106(13): 1622-1626.
- [13] Mehta SR, Yusuf S, Peter RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study[J]. *Lancet* 2001, 358(4): 527-533.
- [14] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. For the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. *JAMA* 2002, 288: 2411-2420.
- [15] Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol* 2004, 94(3): 358-360.
- [16] Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol* 2004, 93(6): 679-684.
- [17] Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein[J]. *Am J Cardiol* 2001, 88(6): 672-674.
- [18] Chua D, Lo C, Babor EM. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(25): 2647-2648.
- [19] Sabatine MS, McCabe CH, Gibson CM, et al. Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 trial[J]. *Am Heart J* 2005, 149(2): 227-233.
- [20] Popam JJ, Ohman ME, Weitz J, et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Chest* 2001, 119(1): 321-336.
- [21] Muller C, Buttner HJ, Peterson J, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after placement of coronary artery stents[J]. *Circulation* 2000, 101(4): 590-593.
- [22] Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, et al. Double blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperatives Study(CLASSICS) [J]. *Circulation* 2000, 102(5): 624-629.
- [23] Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized registry comparison of ticlopidine with clopidogrel after stenting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(1): 9-14.
- [24] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral anti-

- platelet therapy following percutaneous coronary intervention a randomized controlled trial [J]. *JAMA* 2002 288 2411-2420.
- [25] Akbulut M , Ozbay Y , Karaca I et al. The effect of long-term clopidogrel use on neointimal formation after percutaneous coronary intervention [J]. *Coron Artery Dis* 2004 15(6) 347-352.
- [26] Bertrand ME , Rupprecht HJ , Urban P et al. Double blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin after coronary stenting : the Clopidogrel Aspirin in Stent Interventional Cooperative Study (CLASSICS) [J]. *Circulation* 2000 102(5) 624-629.
- [27] Berger PB , Beil MT , Rihal CS. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement [J]. *J Am Coll Cardiol* 2001 34 1891-1894.
- [28] Muller C , Buttner HJ , Petersen J et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary artery stents [J]. *Circulation* 2000 101(4) 590-593.
- [29] Dangas G , Mehran R , Abizaid AS et al. Combination therapy with aspirin plus clopidogrel versus aspirin plus ticlopidine for prevention of sub-acute thrombosis after successful native coronary stenting [J]. *Am J Cardiol* 2001 87(4) : 470-472.
- [30] Bhatt DL , Bertrand ME , Berger PB et al. Meta analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting [J]. *J Am Coll Cardiol* 2002 39(1) 9-14.
- [31] Lowe HC , Oesterle SN , Khachigian LM. Coronary in stent restenosis : current status and future strategies [J]. *J Am Coll Cardiol* 2002 39(2) : 183-193.
- [32] Waksman R , White RL , Chan RC et al. Intracoronary γ -radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis [J]. *Circulation* 2000 101 2165-2171.
- [33] Leon MB , Teirstein PS , Moses JW et al. Localized intracoronary γ -radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting [J]. *N Engl J Med* , 2001 344(2) 250-256.
- [34] Waksman R , Ajani AE , White RL , et al. Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary γ -radiation in patients with in-stent restenosis : Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial Plus 6 months of clopidogrel (WRIST-PLUS) [J]. *Circulation* 2001 103(19) 2332-2335.
- [35] Mehta SR , Yusuf S , Peter RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention : the PCI-CURE study [J]. *Lancet* 2001 358(4) 527-533.
- [36] Weintraub WS , Mahoney EM , Lamy A , et al. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation [J]. *J Am Coll Cardiol* 2005 45(6) 838-845.
- [37] Gaspoz JM , Coxson PG , Goldman PA et al. Cost effectiveness of aspirin , clopidogrel or both for secondary prevention of coronary artery disease [J]. *N Engl J Med* 2002 346 1800-1806.
- [38] Waksman R , Ajani AE , Pinnow E et al. Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing γ -radiation therapy for in-stent restenosis : Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRISTPLUS [J]. *Circulation* 2002 106(7) 776-778.
- [39] Schwartz RS , Edelman ET , Crater A , et al. Drug eluting stent in preclinical studies : recommended evaluation from a consensus group [J]. *Circulation* , 2004 106 1867-1873.
- [40] Morice MC , Serruys PW , Sousa J E , et al. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization [J]. *N Engl J Med* 2002 346 1773-1780.
- [41] Knot UN , Nissen SE. Is CURE a cure for acute coronary syndromes ? Statistical versus clinical significance [J]. *J Am Coll Cardiol* 2002 40(3) 218-219.
- [42] Hongo RH , Ley J , Dick SE et al. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting [J]. *J Am Coll Cardiol* 2002 40(2) 231-237.
- [43] Berglund U , Richter A. Clopidogrel treatment before percutaneous coronary intervention reduces adverse cardiac events [J]. *J Invasive Cardiol* 2002 14(2) : 243-246.
- [44] Claeys MJ , Vanderplanken MG , Michiels JJ , et al. Comparison of antiplatelet effect of loading dose of clopidogrel versus abcixiab during coronary intervention [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002 13(2) 283-288.
- [45] Pache J , Kastrati A , Mehilli J et al. Clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting : value of a high loading dose regimen [J]. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002 55(3) 436-441.
- [46] Lau WC , Waskell LA , Watkins PB et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation a new drug-drug interaction [J]. *Circulation* 2003 107(10) 32-37.
- [47] Saw J , Steinhilb SR , Berger PB et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized placebo-controlled clopidogrel trial. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation Investigators [J]. *Circulation* 2003 108(8) 921-924.
- [48] Matetzky S , Shenkman B , Guetta V , et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation* 2004 109(25) 3171-3175.
- [49] Bhatt DL , Topol EJ. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention : rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization , Management , and Avoidance (CHARISMA) trial. Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization , Management , and Avoidance Executive Committee [J]. *Am Heart J* 2004 148(2) 263-268.

收稿日期 2005-08-15
(本文编辑 郭 究)

检测和诊断动脉粥样硬化不稳定斑块的研究进展

董国菊 刘剑刚 综述 史大卓 审校

(中国中医研究院西苑医院心血管科 , 北京 100091)

Detection and Diagnosis of Unstable Atherosclerotic Plaque

DONG Guo-ju , LIU Jian-gang , SHI Da-zhuo

(Cardiovascular Department , Xiyuan Hospital of China Academy of TCM , Beijing 100091 , China)

文章编号 : 1004-3934(2006) 03-0281-05

中图分类号 : R543.5

文献标识码 : A

摘要 : 动脉粥样硬化不稳定斑块是急性心脑血管事件的主要病理基础 , 因此早期对不稳定斑块进行检测和诊断 , 可以指导临床有效地进行防治 , 降低急性心脑血管病的发生率和病死率。现主要介绍目前检测和诊断动脉粥样硬化不稳定斑块的研究进展。

关键词 : 动脉粥样硬化 不稳定斑块 检测和诊断

Abstract : Unstable atherosclerotic plaque is the primary pathological basis of acute cerebral-cardiovascular diseases. Early detection and diagnosis of unstable plaque could efficiently prevent and treat cerebral-cardiovascular diseases and decrease the morbidity and mortality rates of these diseases. This article outlines progress in research into detection and diagnosis of unstable atherosclerotic plaque.

Key words : atherosclerosis unstable plaque diagnosis and detection