

# 从机制到实践： 东亚人群P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂的应用

厦门大学附属心血管病医院 王焱

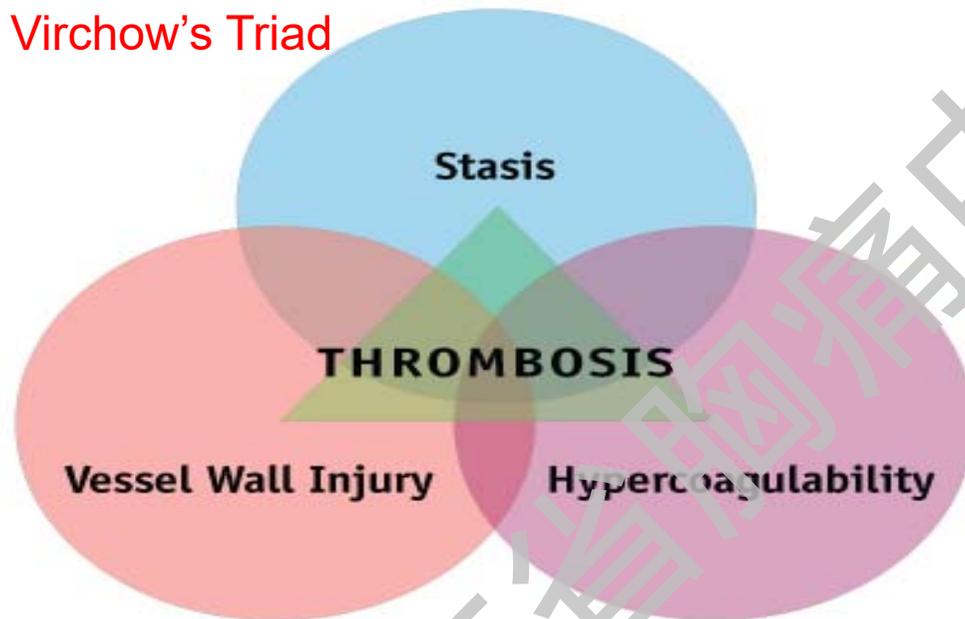


## 内容提纲

- **东西方人群血栓形成的特点差异**
  - 动脉粥样硬化血栓形成的机制
  - 东西方人群血栓形成的特点比较
- **“东亚悖论”的提出和循证证据**
  - 东亚人群具有不同于欧美人群的自身特点：“东亚悖论”
  - “东亚悖论”提示东亚人群抗血小板治疗窗需调整
  - 世界心脏联盟(WHF)制定《东亚ACS/PCI患者抗血小板治疗的专家共识》
- **“东亚悖论”新证据指导抗血小板治疗**
  - 新证据进一步支持“东亚悖论”
  - 东亚人群抗血小板治疗方案的优化

# 血栓形成的基本机制

## Virchow's Triad

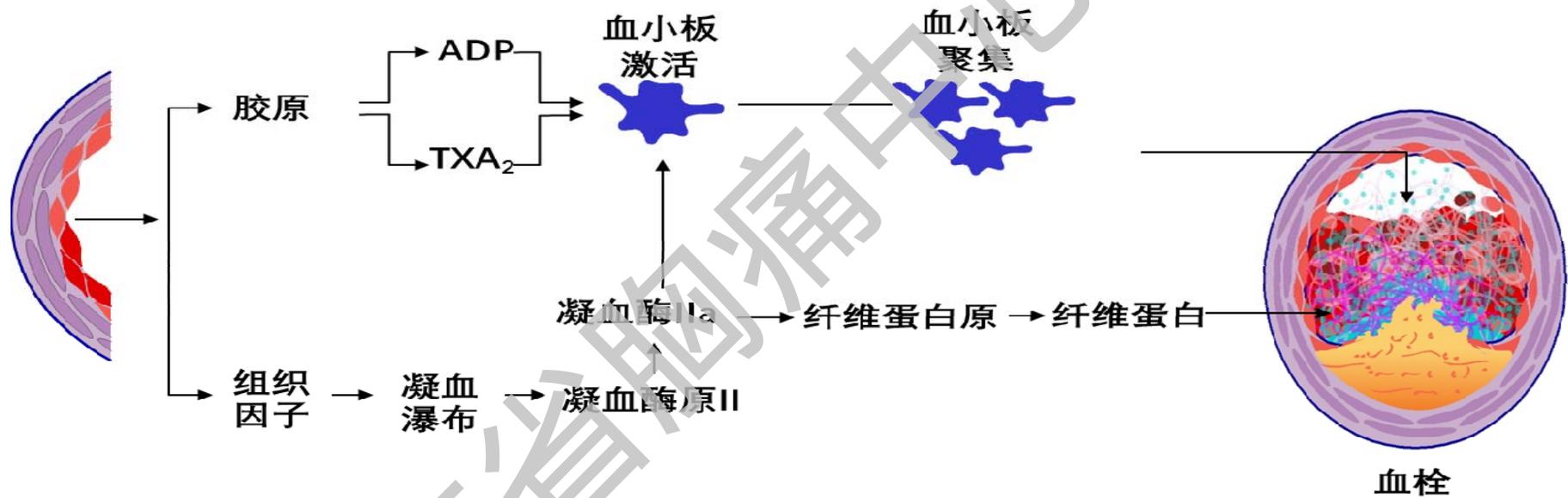


Virchow's Triad显示了动脉粥样硬化血栓形成的机制：

样硬化血栓形成的机制：

- 循环停滞
- 内皮功能损伤
- 高凝状态

## 除血小板激活外，凝血机制、纤维蛋白激活促进血栓形成



## 东亚人群血栓形成影响因素具自身特点



种族



环境



血栓形成  
影响因素

- 血小板反应
- 凝血功能
- 炎症

- 东亚地区是全球人口最多的地区，占世界总人口的约五分之一
- 东亚人群的血栓形成影响因素具有其**自身特点**

# 血小板反应：东亚人群血小板反应切点右移

## 东亚人群研究

研究	切点
ACCEL-LOADING-ACS (随机化研究) <sup>1</sup>	PRU >288 % inh < 12%
Jin 等 (注册人群) <sup>2</sup>	PRU ≥ 282
Ahn 等 (注册人群) <sup>3</sup>	Non-AMI 无 cutoff AMI PRU ≥ 272
CROSS-VERIFY (注册人群) <sup>4</sup>	PRU ≥ 275

## 西方人群研究

研究	切点
GRAVITAS研究 (多中心、随机化研究) <sup>5</sup>	59.1%受试者 <230 PRU, 10.1%受试者 <208 PRU
Garbin 等 (前瞻性研究) <sup>6</sup>	受试者基线 190 ± 97 PRU; 1个月 147 ± 85 PRU; 6个月 146 ± 85 PRU
STEEPLE研究 (随机化研究) <sup>7</sup>	常规治疗组全部 <235 PRU
POPULAR研究 (观察性研究) <sup>8</sup>	大于60%的受试者 <236 PRU

CYP2C19等位基因失效 (~65% vs ~30%)

<sup>1</sup>Jeong YH, et al. *TCTAP 2012 LBCT*; <sup>2</sup>Jin HY, et al. *Int J Cardiol* 2012;E-pub; <sup>3</sup>Ahn SG, et al. *JACC Cardio Interv* 2012;5:259.; <sup>4</sup>Park KW, et al. *Am J Cardiol.* 2011;108:1556. <sup>5</sup> *Circulation* 2011;124:1132-7. <sup>6</sup> *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun 21;57(25):2474-83. <sup>7</sup> *N Engl J Med* 2012;367:2100-9.

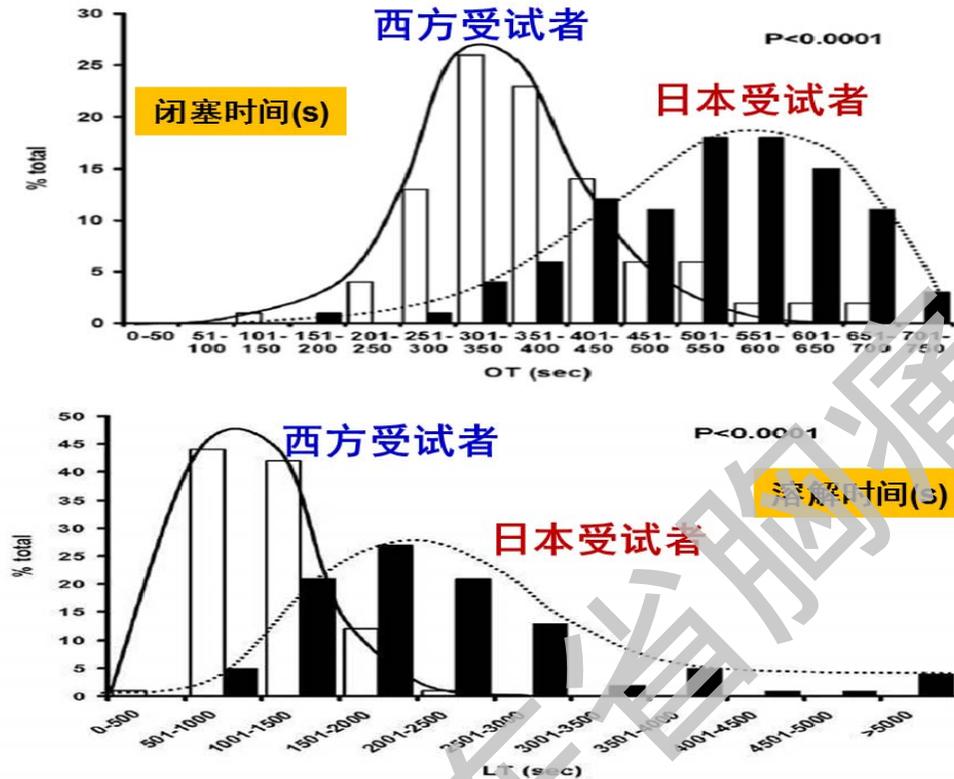
## 凝血功能：东亚人群内在促凝活性较低

	中间表型 主要影响	基因的染 色体定位	基因长 度(kb)	外显子 数量	多态性 的位置	多态性的 rs编码	中间表型 多态性的 影响	罕见等位基因 的大约发生频 率
Coagulation Factor V	凝血酶转化的 共因子	1q23	72-31	25	Exon 10	G1691A (Arg506Gln or R506Q)/rs6025	增加激活蛋 白C抵抗	白人/亚洲人/非裔美国人 3% /0.2% / ?
Prothrombin (factor II)	凝血酶前体	11p11-q12	11-51	14	3' untranslated region	G20210A/NA	增加血浆凝 血酶原水平 20%	白人/亚洲人/非裔美国人 1% /0.5% / ?

- ◆ 凝血因子和Prothrombin单核苷酸多态性（SNP）突变后增加凝血酶生成，血液促凝活性增加；
- ◆ SNP汇总分析显示，与白种人相比，东亚人群凝血因子V和Prothrombin的SNPs发生率较低，可能导致较低的血液促凝活性

Meta-analysis. Ye et al. Lancet 2006;367:651-8.

## 凝血功能：东亚人群血栓形成和自身纤溶时间延迟

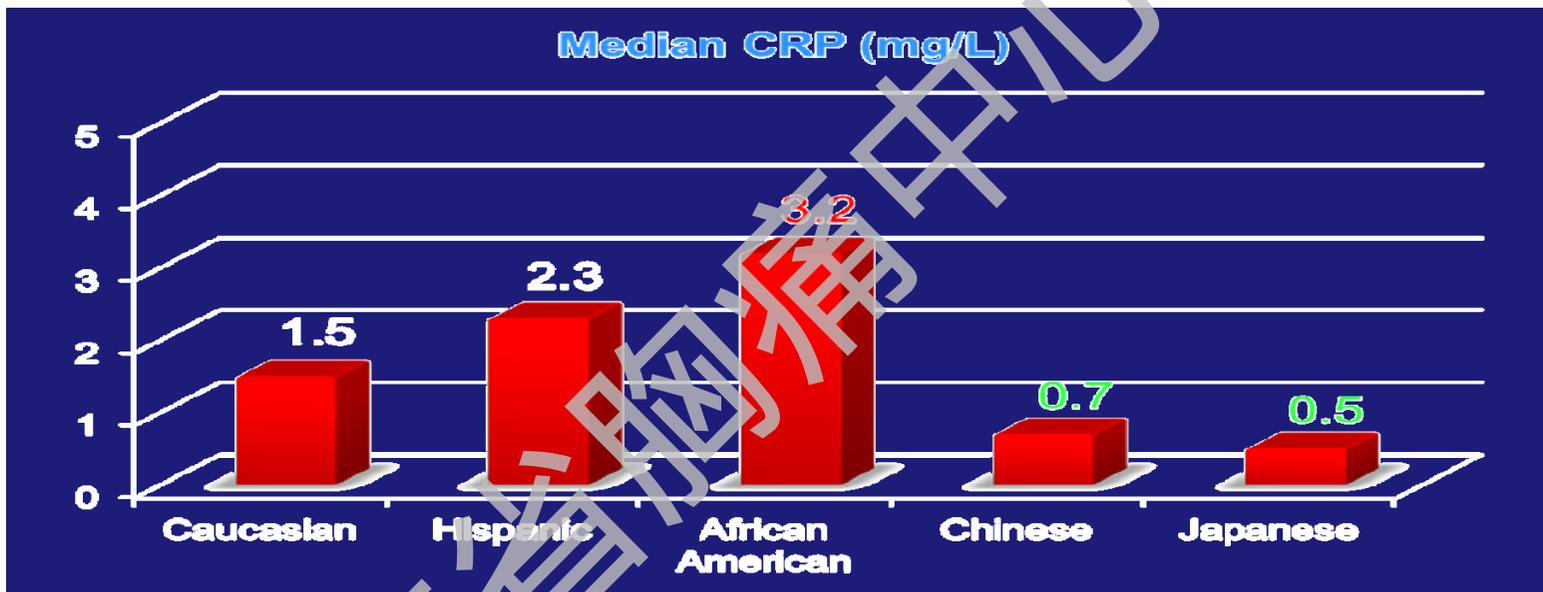


Gorog DA et al. Int J Cardiol. 2011;152:43-8.

研究者采用整体血栓形成试验(GTT)测试了100例日本受试者及100例西方受试者，GTT使用未加抗凝剂的血样，在高剪切力的情况下产生富含血小板的血栓（闭塞时间，OT），随后测定由于自发血栓溶解使血流再通所需时间（血栓溶解时间，LT）。

日本人群的血栓形成和溶解状态较之西方人群有显著差异，日本人群的促血栓形成作用较弱（OT更长），同时内源性溶栓作用也弱（LT更长）

## 炎症：东亚人群炎症标志物水平较低



- ◆ SWAN 研究 (3154 例女性受试者) 显示，东亚人群有较低的炎症标志物（C-反应蛋白）水平

## 小结和思考



广东省脑血管病中心协办

## 内容提纲

- **东西方人群血栓形成的特点差异**

  - 动脉粥样硬化血栓形成的机制

  - 东西方人群血栓形成的特点比较

- **“东亚悖论”的提出和循证证据**

  - 东亚人群具有不同于欧美人群的自身特点：“东亚悖论”

  - “东亚悖论”提示东亚人群抗血小板治疗窗需调整

  - 世界心脏联盟(WHF)制定《东亚ACS/PCI患者抗血小板治疗的专家共识》

- **“东亚悖论”新证据指导抗血小板治疗**

  - 新证据进一步支持“东亚悖论”

  - 东亚人群抗血小板治疗方案的优化

## 东亚ACS/PCI患者具有不同于欧美人群的自身特点

出血风险高

高血小板反应性更多

缺血风险低

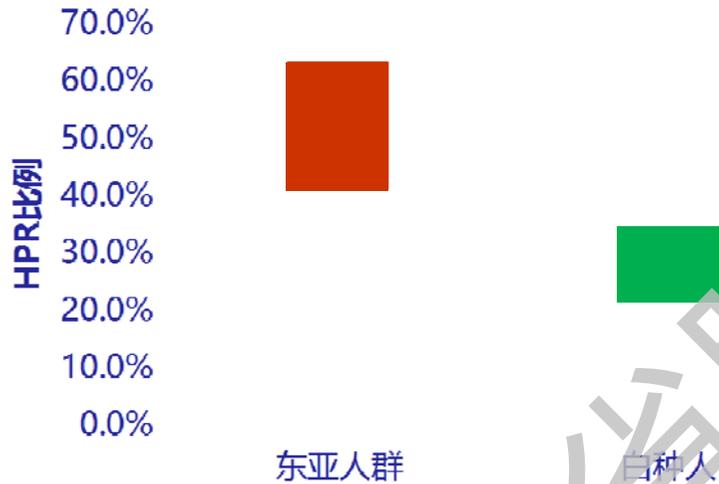
## CHARISMA研究显示

亚洲ACS患者抗血小板治疗中出血风险显著高于白种人

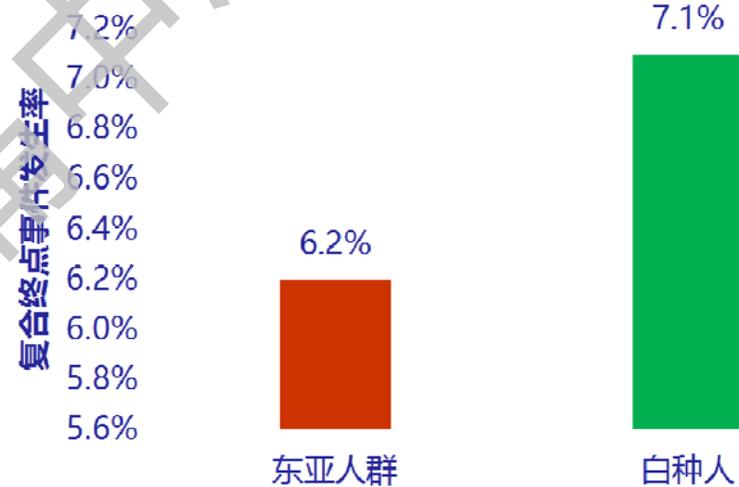


## 东亚人群HPR比例高而缺血事件风险低：“东亚悖论”

ACS患者抗血小板治疗时HPR比例



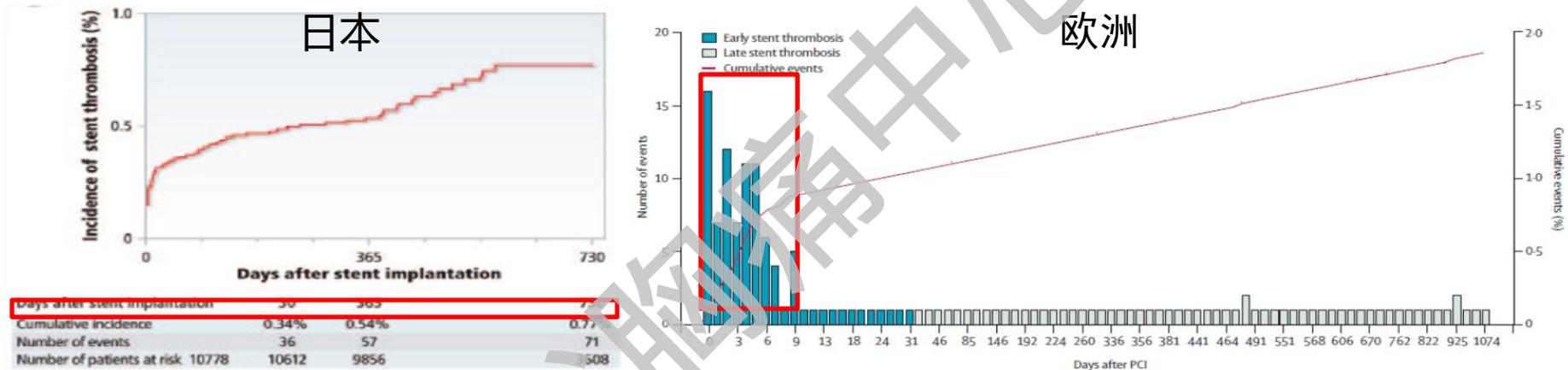
ACS患者PCI术后缺血风险



- ◆ 东亚ACS患者抗血小板治疗时，高血小板反应性(HPR)比例显著高于白种人，但是缺血风险较低

## 日本数据库观察研究 vs. 欧洲注册观察研究

东西方人群PCI术后缺血风险比较：东亚人群支架内血栓风险**较低**



- ◆ 日本一项观察性研究共入选10 778 例PCI术后患者，结果表明术后30天、1年和2年的支架内血栓发生率仅为0.34%、0.54%和0.77%
- ◆ 欧洲多中心注册研究（8146例PCI术后患者）显示，随访3年患者累计支架内血栓发生率高达2.9%，尤其早期支架内血栓风险更高

Circulation. 2009;119:987-995  
 Lancet. 2007;369(9562):667-78

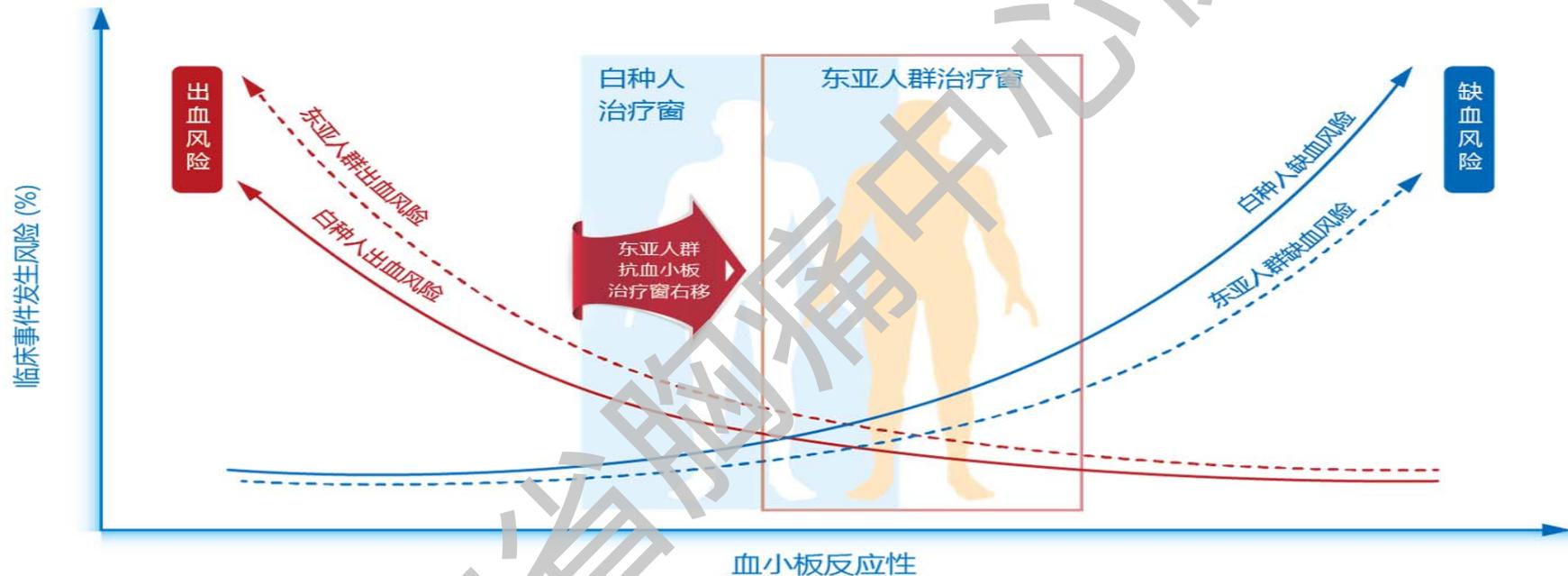
## 即：东亚ACS患者存在高血小板反应性（HPR）和低缺血风险的“东亚悖论”现象

*“This finding of a higher prevalence of high on-treatment platelet reactivity, but a thrombotic event rate after PCI that is similar or lower in East Asian patients than in white patients, has been called the ‘East Asian paradox’ .”*

研究发现，东亚患者在PCI术后双联抗血小板治疗时，虽然具有高血小板反应性，但是缺血事件发生风险与白人相似甚至更低。——这就是“东亚悖论”现象。

- 通常，ACS患者进行抗血小板治疗时，如果出现应答不佳或高血小板反应性（HPR），则PCI术后缺血事件发生风险高，但东亚患者虽然具有高血小板反应性，但缺血风险反而相似或者更低。

## “东亚悖论”提示我们：东亚人群抗血小板治疗窗右移



- ◆ 应关注出血风险和缺血风险的平衡

相同的治疗窗不仅无益于减少缺血事件，反而可能导致出血风险增加

## “东亚悖论”现象 对东亚ACS患者的抗血小板治疗提出挑战

- 有专家指出：ACS患者抗血小板治疗应从“一个指南适用所有患者”向“种族特异性治疗”转变

Curr Cardiol Rep (2014) 16:485  
DOI 10.1007/s11886-014-0485-4

GLOBAL CARDIOVASCULAR HEALTH (SC SMITH, SECTION EDITOR)

### “East Asian Paradox”: Challenge for the Current Antiplatelet Strategy of “One-Guideline-Fits-All Races” in Acute Coronary Syndrome

Young-Hoon Jeong

P2Y<sub>12</sub> inhibitors in East Asian population. It is a time to consider the paradigm shift from “one-guideline-fits-all races” to “race-tailored antiplatelet therapy” in treating ACS patients.

Jeong YH. Curr Cardiol Rep. 2014 May;16(5):485.

# 2014年，世界心脏联盟(WHF)制定了 《东亚ACS/PCI患者抗血小板治疗的专家共识》

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

## World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI

Glenn N. Levine, Young-Hoon Jeong, Shinya Goto, Jeffrey L. Anderson, Yong Huo, Jessica L. Mega, Kathryn Taubert and Sidney C. Smith Jr

*“This finding of a higher prevalence of high on-treatment platelet reactivity, but a thrombotic event rate after PCI that is similar or lower in East Asian patients than in white patients, has been called the ‘East Asian paradox’ .”*

- 研究发现，东亚患者在PCI术后双联抗血小板治疗时，虽然具有高血小板反应性，但是缺血事件发生风险与白人相似甚至更低，即“东亚悖论”现象

Levine GN, Glob Heart. 2014;9(4):457-67.

## 东亚共识指出：氯吡格雷+ASA是东亚ACS/PCI患者双联抗血小板治疗合理的首选方案

1

- 目前**尚无确凿证据**支持新型P2Y12受体抑制剂在东亚ACS/PCI患者中临床获益优于氯吡格雷；

2

- 抗血小板药物，尤其替格瑞洛和普拉格雷等新型P2Y12受体抑制剂在东亚ACS/PCI患者中的有效性和安全性**仍须进一步的评估**。

3

- 氯吡格雷+ASA是东亚ACS/PCI患者双联抗血小板治疗**合理的方案**。

## 内容提纲

- **东西方人群血栓形成的特点差异**

  - 动脉粥样硬化血栓形成的机制

  - 东西方人群血栓形成的特点比较

- **“东亚悖论”的提出和循证证据**

  - 东亚人群具有不同于欧美人群的自身特点：“东亚悖论”

  - “东亚悖论”提示东亚人群抗血小板治疗窗需调整

  - 世界心脏联盟(WHF)制定《东亚ACS/PCI患者抗血小板治疗的专家共识》

- **“东亚悖论”新证据指导抗血小板治疗**

  - 新证据进一步支持“东亚悖论”

  - 东亚人群抗血小板治疗方案的优化

## 最新循证证据验证“东亚悖论”

### 亚洲STEMI人群与输血治疗率的相关性研究-2017

- 研究目的：评估STEMI患者中，亚洲族群与输血治疗率的相关性

### KAMIR-NIH注册研究-2016

- 研究目的：对比新型P2Y12抑制剂与氯吡格雷的有效性和安全性

### ESTATE 研究-2016

- 研究目的：评价台湾ACS患者中替格瑞洛vs氯吡格雷的疗效和安全性

### PHILO研究-2015

- 研究目的：评估东亚人群ACS患者中氯吡格雷和替格瑞洛的疗效和安全性对比

## “东亚悖论”最新证据：

### 亚洲STEMI人群与输血治疗率的相关性研究

- ◆ 既往证据表明，与西方人群相比，东亚人群接受抗栓治疗后的出血风险较高
- ◆ 该研究旨在评估STEMI患者中，亚洲族群与输血治疗率的相关性
- ◆ 研究在全球范围STEMI患者数据库中纳入亚洲STEMI患者13688例（1.9%），白种STEMI患者570939例（80.7%）
- ◆ 应用多因素回归分析评估，输血和院内死亡率与种族的相关性

## 研究结果：亚洲STEMI人群的输血率显著高于白种人

	Asian (13,688)	White (570,959)	P-value
Age	64.2	65.9	<0.001
Male	69.9%	63.5%	<0.001
Hypertension	60.1%	52.9%	<0.001
Diabetes	35.9%	24.9%	<0.001
Dyslipidemia	49.1%	48.6%	0.43
Obesity	4.5%	9.7%	<0.001
Smoking	25.3%	35.5%	<0.001
Chronic kidney disease	7.4%	4.2%	<0.001
Anemia	12.9%	9.0%	<0.001
Procedures			
In-hospital PCI	46.9%	48.5%	<0.001
In-hospital CABG	9.1%	8.7%	0.11
Outcomes			
All-cause death	10.8%	10.1%	0.01
Blood transfusion	9.3%	5.2%	<0.001
Hemorrhagic stroke	0.4%	0.3%	0.003

- ◆ 多因素回归分析显示，亚洲族群是输血的独立预测因子 ( OR1.71 , P<0.001 )

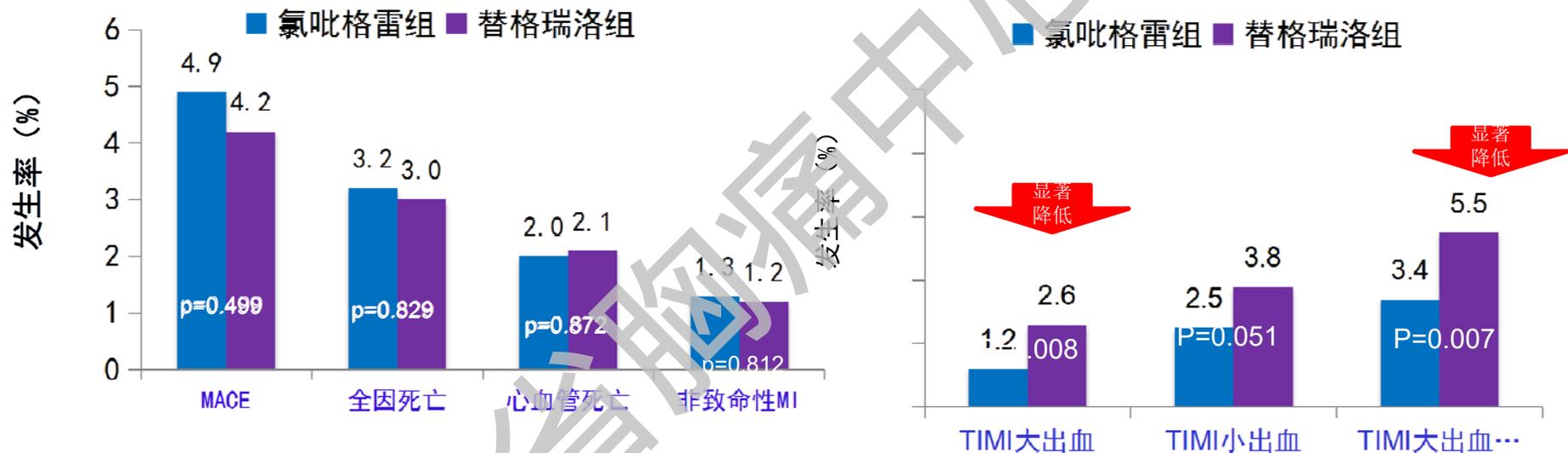
2017POSTER Association Between Asian Ethnicity and a Higher Rate of Blood Transfusion in ST-Elevation Myocardial Infarction

## KAMIR-NIH注册研究

- ◆ 韩国多中心、注册研究
- ◆ 纳入韩国成功接受血运重建治疗的急性心肌梗死患者11732例，其中7568例接受氯吡格雷治疗，2469例接受新型P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂替格瑞洛治疗
- ◆ 研究旨在对比新型P2Y<sub>12</sub>抑制剂与氯吡格雷的有效性和安全性

# KAMIR-NIH注册研究：

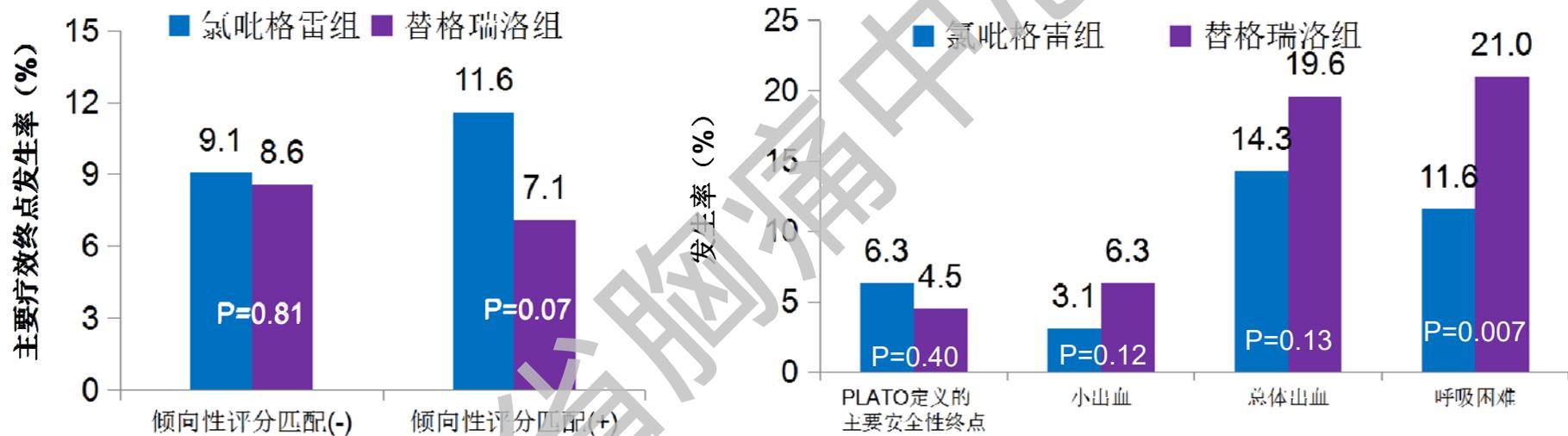
## 韩国PCI患者应用氯吡格雷的安全性优于替格瑞洛



- ◆ 前期结果（8010例成功行PCI治疗的AMI患者）显示，在行PCI的AMI患者中，氯吡格雷组与替格瑞洛组6个月内的疗效相当，但院内TIMI大出血风险显著更低

## ESTATE研究：

氯吡格雷组与替格瑞洛组疗效相当，小出血和总体出血低于替格瑞洛组，呼吸困难风险显著低于替格瑞洛组



- ◆ 与氯吡格雷组相比，替格瑞洛组小出血和总体出血风险增加，更多的患者使用替格瑞洛治疗后发生了呼吸困难（21.0% vs 11.6%，P=0.007），且因此中断了P2Y12受体抑制剂的治疗

# PHILO研究：

## 东亚人群ACS患者中氯吡格雷和替格瑞洛的疗效和安全性对比

### 以欧美人群为主的PLATO研究

纳入包括中国在内的全球43个国家、  
862个中心，症状发作24小时内拟行  
PCI治疗的ACS患者，1:1随机分组  
N=18 624

**替格瑞洛**  
180mg 负荷剂量，  
90mg bid维持剂量  
+阿司匹林(75-150mg/d)  
(n=9333)

**氯吡格雷**  
300mg 负荷剂量，  
75mg qd 维持剂量  
+阿司匹林(75-150mg/d)  
(n=9291)

双盲治疗持续6-12个月

**主要有效性终点：**  
心血管死亡/心肌梗死（除外无症状心梗）/卒中组成的复合终点

**主要安全性终点：**  
PLATO研究定义的主要出血事件

### 全部为东亚人群的PHILO研究

来自日本、韩国、台湾等东亚国家和地区，  
发病24小时内拟行PCI治疗的ACS  
患者，1:1随机分组  
N=801

**替格瑞洛**  
180mg 负荷剂量，  
90mg bid维持剂量  
+阿司匹林(75-150mg/d)  
(n=401)

**氯吡格雷**  
300mg 负荷剂量，  
75mg qd 维持剂量  
+阿司匹林(75-150mg/d)  
(n=400)

双盲治疗持续6-12个月

**主要有效性终点：**  
心血管死亡/心肌梗死（除外无症状心梗）/卒中组成的复合终点

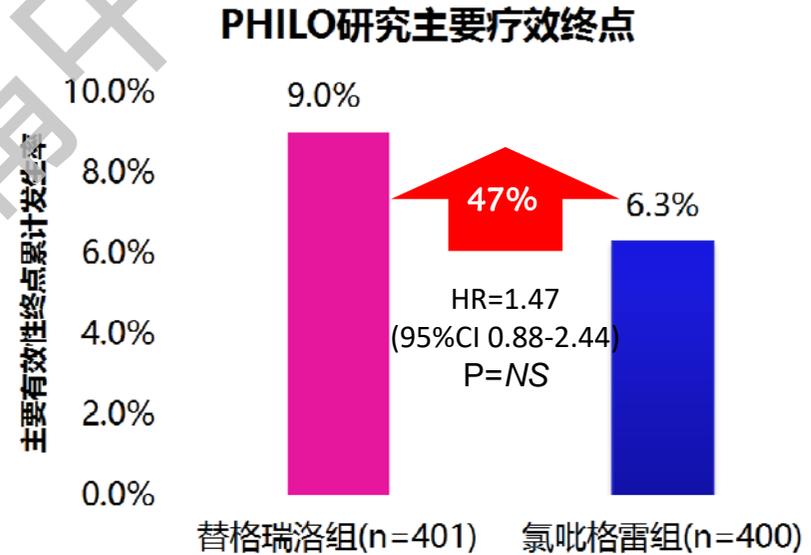
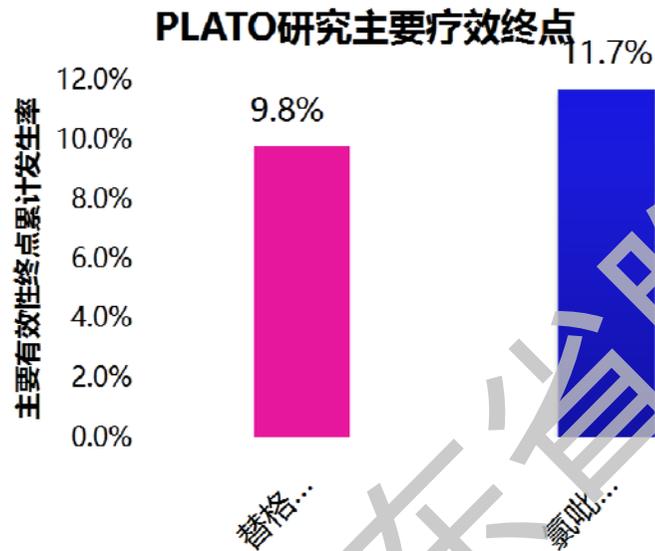
**主要安全性终点：**  
PLATO研究定义的主要出血事件

- PHILO研究和PLATO研究的设计类似，但全部为东亚患者：其中日本721例，台湾35例，韩国44例，国籍不明1例

## PHILO研究显示：

### 替格瑞洛复合终点事件相对发生风险高于氯吡格雷

- 欧美人群为主的PLATO研究显示：替格瑞洛组较氯吡格雷组降低心血管死亡、心肌梗死、卒中的复合终点
- 全部为东亚人群的PHILO研究提示：替格瑞洛组复合终点事件相对发生风险高于氯吡格雷组

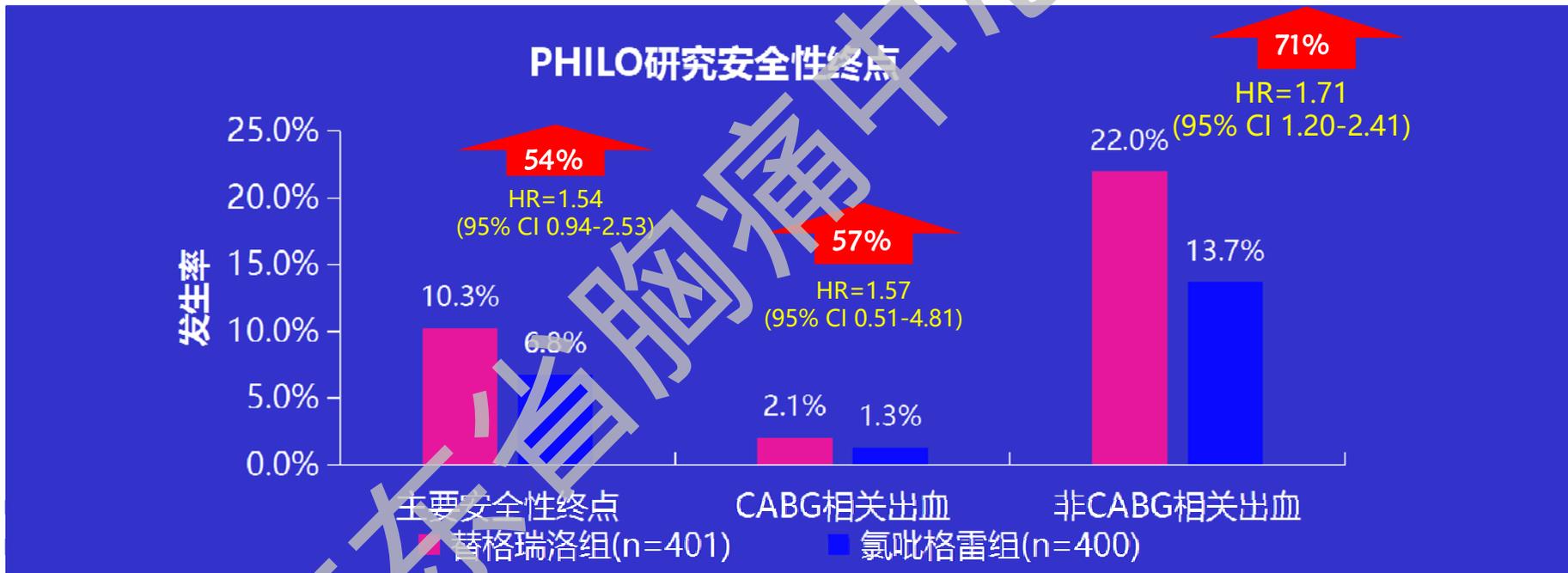


Goto S, et al. Circ J. 2015 ;79(11):2452-60.  
 Wallentin L, et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045-57.

## PHILO研究提示：

### 替格瑞洛在东亚ACS患者中出血风险显著增高

- 氯吡格雷组在东亚人群的出血事件相对发生风险低于替格瑞洛组 ( 10.3% vs 6.8% )



## COMMIT/CCS-2研究：

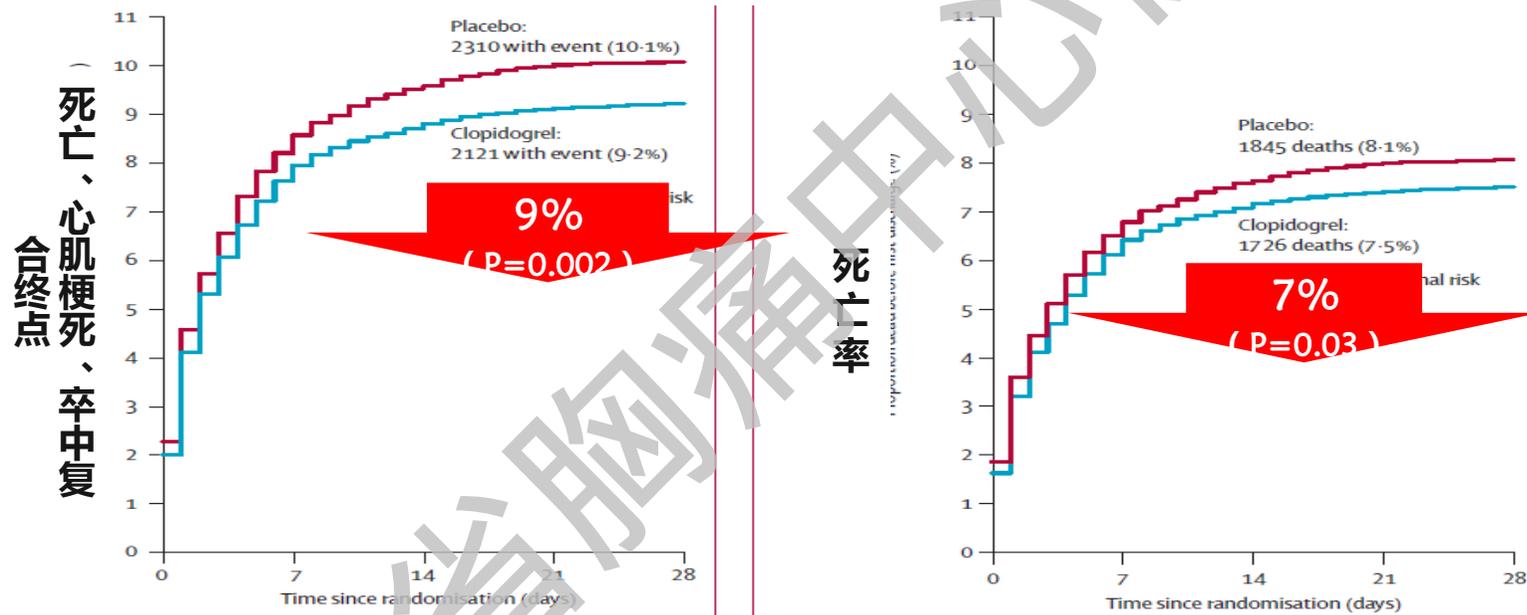
### 奠定氯吡格雷中国ACS患者抗血小板治疗的一线地位

Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial

COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group\*

- COMMIT/CCS-2研究是一项在中国进行的大规模随机对照临床研究，旨在探讨急性心梗患者中阿司匹林+氯吡格雷与阿司匹林的临床获益及安全性
- 研究纳入45852例中国心梗患者，在阿司匹林基础上随机给予氯吡格雷75mg或安慰剂，并随访至出院或院内4周(平均15天)

## 氯吡格雷+阿司匹林降低中国STEMI患者早期缺血和死亡风险



- 在中国STEMI患者中，与单用阿司匹林相比，氯吡格雷+阿司匹林使28天时主要终点（死亡、心梗、卒中）发生率显著降低达9%，28天时死亡率显著降低7%

### 加用氯吡格雷不增加中国STEMI患者出血风险

出血类型	氯吡格雷75mg/d +阿司匹林162mg/d (n=22961)	安慰剂 +阿司匹林162mg/d (n=22891)	P 值
致死性	0.32%	0.32%	0.92
颅内出血	0.17%	0.18%	
非颅内出血	0.16%	0.16%	
非致死性	0.27%	0.22%	0.35
颅内出血	0.07%	0.07%	
输血	0.20%	0.16%	
任意出血	0.58%	0.55%	0.59

在中国STEMI患者中，与单用阿司匹林相比，氯吡格雷+阿司匹林不增加28天时致死或非致死性出血发生率

多数应用氯吡格雷的患者合并使用增加出血风险的其他药物，包括阿司匹林（所有患者）、溶栓药物（54.3%）、抗凝药物（74.1%）

26%患者（n=11934）年龄≥70岁，高龄患者严重出血风险无显著增加

## 总结

- 东亚人群的血栓形成特点包括血小板反应切点高、内在促凝活性低、炎症因子水平低、血脂风险以及其他差异等，共同导致“东亚悖论”现象
- 东亚ACS患者缺血风险低、出血风险高，抗栓治疗窗应进一步调整，权衡缺血/出血风险，以实现最终获益
- 东亚悖论现象对东亚ACS/PCI患者的治疗提出挑战，欧美指南参考价值有限针对东亚ACS/PCI患者的临床研究提示：氯吡格雷疗效与新型P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂相似，出血风险更低，氯吡格雷是东亚ACS/PCI患者抗血小板治疗的合理选择