

急性冠状动脉综合征后双联抗血小板疗程的研究进展

苏昱润¹, 彭瑜², 白明², 张钲²

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃省兰州市 730000; 2. 兰州大学第一医院心脏中心, 甘肃省兰州市 730000)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 心肌梗死; 双联抗血小板治疗

[摘要] 急性冠状动脉综合征(ACS)发生后, 无论是否进行血运重建治疗, 国内外指南均建议患者接受阿司匹林联合 P2Y₁₂ 抑制剂的双联抗血小板治疗策略(DAPT)至少 12 个月以降低复发性动脉粥样硬化血栓风险。然而, 现有证据表明 ACS 患者的残余缺血风险将持续超过 12 个月, 在合并高危出血风险等特殊类型的 ACS 患者中延长 DAPT 疗程的获益存在争论。通过回顾近年国内外指南及文献, 文章旨在提出以 ACS 病理生理机制为导向, 结合新型药物支架技术及危险分层体系评估 DAPT 的出血风险与抗缺血事件获益, 最大化获益/风险比, 最终给予患者个体化、精准化的治疗方案。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Advances in duration of dual anti-platelet therapy after acute coronary syndrome

SU Yurun¹, PENG Yu², BAI Ming², ZHANG Zheng²

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Cardiology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[KEY WORDS] acute coronary syndrome; myocardial infarction; dual antiplatelet therapy

[ABSTRACT] In order to reduce the risk of recurrent atherothrombotic thrombus, domestic and international guidelines recommend that patients receive aspirin combined with P2Y₁₂ inhibitor dual antiplatelet therapy (DAPT) for at least 12 months after the occurrence of acute coronary syndrome (ACS). However, the existing evidence suggests that the risk of residual ischemia in ACS patients will last for more than 12 months, and the benefits of prolonging DAPT treatment in patients with special ACS (with high risk of bleeding) are still controversial. The purpose of this review is to provide an individualized and accurate treatment plan for the patients based on the pathophysiological mechanism of ACS, combined with stent type and risk stratification system to fully evaluate the bleeding risk and anti-ischemic event benefit of DAPT, and maximize the benefit/risk ratio.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵蚀后由血小板及炎症反应驱动的闭塞性血栓形成事件, 是冠心病中致死、致残的主要原因^[1]。中国 ACS 患者发病率逐年增高, 接受紧急血运重建治疗后的“幸存者”增多, 如何优化改进 ACS 的二级预防策略, 进一步改善这一人群的远期预后已成为重要的公共卫生问题^[2]。近期, 国际多中心前瞻性试验结构表明 33 个月的替格瑞洛(60 mg Bid)联合阿司匹林的双联抗血小板治疗策略(dual antiplatelet therapy, DAPT)显著降低了心肌梗死患者主要缺血终点事

件发生率^[3]。而一项大型荟萃分析结果显示 ACS 患者接受支架植入后 DAPT 疗程短于 6 个月与 12 个月标准疗程的疗效和安全性一致^[4]。国内外指南虽确立了 12 个月 DAPT 疗程对于预防支架内血栓以及复发性心血管不良事件风险的重要价值^[5-6], 由于多项关于 DAPT 疗程的前瞻性试验结果不尽一致, DAPT 最佳疗程目前尚存在争议。

1 ACS 的经典机制及残余风险

ACS 经典的发病机制是薄纤维帽、厚脂质池或

[收稿日期] 2019-09-22

[修回日期] 2020-01-06

[基金项目] 甘肃省自然科学基金资助项目(17JR5RA268)

[作者简介] 苏昱润, 硕士研究生。通信作者张钲, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为复杂冠心病介入诊疗及心脏电生理机制, E-mail 为 zhangzhengccu11@126.com。

具有坏死核心的易损斑块发生侵蚀或破裂后由血小板驱动血栓及炎症反应参与的血栓形成事件^[7]。因此,抗血小板治疗对于 ACS 后支架内血栓及复发性心血管不良事件的预防具有重要意义。关于选择合适的 DAPT 疗程,DAPT 研究作为一项里程碑研究,其结果提示冠心病患者植入药物洗脱支架 (drug eluting stent, DES) 后,即使积极控制危险因素,如戒烟、运动处方、合理膳食及控制血压、血脂等,并给予指南指导下的药物方案,如 12 个月疗程的阿司匹林联合噻吩吡啶类药物,平均随访 33 个月内主要不良心脑血管事件 (major adverse cardiovascular and cerebrovascular event, MACCE) 复发率仍然接近 5.9%^[8]。因此,冠心病患者即使接受指南推荐的二级预防措施,仍存在持续的复发性缺血风险。

1.1 易损斑块的破裂/愈合机制

ACS 作为一种多因素疾病,斑块进展是 ACS 发病的关键因素。血管内超声虚拟组织学、红外光谱和光学相干断层扫描等技术与病理组织学研究的不断进步,ACS 发病机制被再次认识,愈合斑块作为易损斑块新特征,提示冠状动脉粥样硬化进展过程中斑块的核心作用和发展模式,为优化血运重建术/非血运重建术后的抗血小板策略提供了新的病理生理学依据。

Kubo 等^[9]早期发现 75% 的易损斑块在 12 个月时演变为稳定性斑块,指出斑块处于破裂和愈合的循环周期,易损斑块可以逐渐过渡转换为稳定性斑块。一项人冠状动脉体外病理组织实验观察到愈合斑块在光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT) 下表现为具有多层不同光学密度的纤维分层斑块,OCT 对愈合斑块有较高识别价值 (敏感度 81%、特异度 98%)^[10]。Fracassi 等^[11]通过腔内影像学检查进一步证实在罪犯病变中,接近 25% 的斑块呈现愈合斑块的特征,这是先前斑块不稳定的标志,当 ACS 患者合并一种高危因素,如糖尿病、血脂异常或既往心肌梗死,愈合斑块的发病率显著增加 ($P < 0.01$),提示愈合斑块与患者整体风险增加相关。随后,Wang 等^[12]研究表明 58.3% 的罪犯病变具有愈合斑块的形态学特征,其发病率与病变严重程度显著相关,愈合斑块病变狭窄程度加剧 ($P = 0.006$),病变长度增加 ($P = 0.025$),病变复杂程度升高 ($P < 0.001$),斑块负荷更重 ($P = 0.07$)。因此,愈合斑块与病变进展具有一定相关性。

因此,ACS 病理生理机制推测如下,斑块破裂时引起平滑肌细胞增殖、细胞外基质分化以及局部凝血酶、血小板产物(血小板源生长因子、转化生长

因子 β 等) 释放,激活斑块愈合机制(胶原蛋白沉积、纤维骨架强化及纤维帽增厚)与斑块破裂引起的局部高炎性、高凝状态等促血栓形成效应相对抗^[13]。而当血栓形成效应、局部炎症及全身炎症反应相互作用最终达到斑块修复的阈值,血栓形成效应超过了抗血栓效应,引起冠状动脉血流阻塞的血栓形成,ACS 发生^[11]。在斑块破裂/不稳定之前,这一进程持续数月至数年,血小板是凝血效应及炎症反应的关键基质。因此,长期有效的抗血小板治疗对于预防血栓事件至关重要。

1.2 ACS 后长期的残余缺血风险

早期研究^[14]表明 ACS 发生后 30 天内心肌梗死的复发率接近 5%,发病第 1 年内心肌梗死复发率仍高达 5%~7%。近期的注册研究数据观察到真实世界的 ACS 患者不仅短期内复发缺血风险显著增加,远期主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular event, MACE) 风险同样显著增加。一项大规模注册研究数据 ($n = 55\,747$) 证实 ACS 发病后 1 年内 MACE (心肌梗死、卒中及心源性死亡) 累积发生率约 20%,平均随访 4 年的累积事件发生率仍高达 21.0%^[15]。对于合并高危缺血因素,如年龄 > 65 岁的患者,Rapsomaniki 等^[16]研究表明即使心肌梗死后 1 年内无任何事件发生,中位数随访时间为 3 年,MACE 发生率仍接近 1/4。大型随机临床试验中对照组患者即使接受了成功的经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 以及指南推荐的药物治疗方案,心血管事件年发生率为 4.1%^[17]。通过观察真实世界及随机临床试验对照组的数据,可以发现长期持续的缺血风险是 ACS 特殊的病理生理特征。

2 非罪犯病变

ACS 患者的治疗原则为尽早开通罪犯血管,挽救濒死心肌。部分 ACS 患者在接受急诊 PCI 时未能进行完全性血运重建,非梗死相关冠状动脉狭窄持续存在,引起残余血栓风险增加,临床预后较差^[18]。以往的证据表明,50%~70% 的复发性缺血事件源于非罪犯血管的斑块进展,而不是接受支架植入的靶病变^[17,19-20]。

2.1 主要危险因素

Cutlip 等^[21]早期研究观察到复发性缺血风险主要来自非罪犯病变,糖尿病是非罪犯斑块进展的独立危险因素。近期的 EXAMINATION 研究通过长

期随访发现 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者 PCI 术后非罪犯病变相关的血运重建、心肌梗死等事件占总不良事件的 47.1%, 而糖尿病、不完全血运重建及肾功能不全与 MACE 独立相关^[22]。这是由于当 ACS 合并高龄、糖尿病、外周动脉疾病及慢性肾脏病等高危缺血因素, 血小板活化增加、血小板反应性和聚集增强, 血栓形成风险进一步增加^[23]。另有研究指出糖尿病与冠心病并存, MACE 风险增加 2~4 倍, 且预后较差^[24]。因而, ACS 患者应重视长期控制危险因素, 如血糖、血脂、血压、戒烟以及控制体质量等, 更应接受长期有效的抗血小板治疗。国内外指南均推荐 ACS 患者若无禁忌证, 应长期服用低剂量阿司匹林^[5-6]。

2.2 非罪犯病变的病理组织学特征

冠状动脉腔内影像学技术有助于非罪犯病变的形态学特征及病理生理机制被进一步认识。Stone 等^[19]早期研究显示非罪犯病变具有斑块负荷 (plaque burden, PB) 增重 (PB \geq 70%)、最小血管腔面积 (minimum lumen area, MLA) (MLA 指的是 IVUS 下血管腔狭窄最重处的横截面积) 缩小 (MLA \leq 4.0 mm²) 的特征, 在冠状动脉造影下往往呈轻度狭窄。Schuurman 等^[25]研究结果进一步揭示上述特征为引起非罪犯病变缺血风险增加的独立危险因素。一项病理组织学研究^[26]观察到薄帽型纤维粥样斑块、内膜新生小血管以及巨噬细胞浸润是非罪犯斑块破裂的独立危险因素, 患者合并急性心肌梗死、慢性肾脏疾病使不良事件发生率显著增加。Yamamoto 等^[27]研究了斑块进展模式, 其研究结果表明 19% 的非罪犯斑块表现为分层纤维斑块的特征, 与愈合斑块一致, 处于愈合与破裂的循环周期, 并且存在亚临床破裂现象。综上, 非罪犯病变进展的独立危险因素既包括愈合斑块、薄帽型纤维粥样斑块、内膜新生小血管以及巨噬细胞浸润等形态学特征, 还包括高龄、糖尿病、既往心肌梗死史及慢性肾脏病等临床特征。

2.3 延长 DAPT 时程的疗效

鉴于非罪犯病变的病理生理机制及特征, ACS 发生后的治疗策略应从预防支架内血栓转换为预防非罪犯病变及整个冠状动脉系统的复发性缺血风险, 具体策略包括强化抗血小板治疗、延长 DAPT 疗程、联合使用新型口服抗凝药物等。在延长 DAPT 疗程方面, CHARISMA 亚组研究^[28]纳入了既往心肌梗死、卒中以及症状性外周动脉疾病的冠心病患者, 与安慰剂组对比, 延长 DAPT (阿司匹林+氯

吡格雷) 疗程使心源性死亡、心肌梗死及卒中发生风险显著降低 (7.3% 比 8.8%, HR 0.83, 95% CI 0.72~0.96, $P=0.01$), 而长疗程策略并未引起严重出血事件风险增加 (2.0% 比 1.3%, $P=0.50$)。DAPT 亚组试验显示急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者置入支架后, DAPT 疗程延长至 30 个月使 MACCE 风险显著降低 (2.2% 比 5.2%, $P=0.03$), 临床净获益支持 30 个月的 DAPT 时程^[17]。PEGASUS-TIMI 54 研究^[3]进一步证实了 1 至 3 年内发生心肌梗死的患者合并至少一项高危缺血因素, 如年龄 \geq 65 岁、糖尿病、既往 2 次心肌梗死病史、冠状动脉多支病变或肾功能不全, 使用阿司匹林联合替格瑞洛 60 mg Bid 的策略, 中位随访时间 33 个月内主要疗效性终点风险显著降低 (7.77% 比 9.04%, $P=0.004$), 其治疗获益随着疗程的延长增加, 但严重出血事件发生率增加了 1.24%。因此, 欧洲心脏病学会发布的 2017 年抗血小板指南建议若 STEMI 患者能够耐受 DAPT 而无出血并发症, 阿司匹林联合替格瑞洛的 DAPT 方案可最多维持 3 年。当 ACS 患者初始服用氯吡格雷, 入院后应尽早转换为替格瑞洛^[6]。近期, 一项纳入 33 435 例患者的大型荟萃分析评估了心肌梗死患者延长 DAPT 疗程的疗效和安全性, 其结论提示延长 DAPT 超过 1 年使 MACE 风险显著下降 (6.4% 比 7.5%, RR 0.78, 95% CI 0.67~0.90, $P=0.001$)^[29]。总体证据表明 ACS 患者接受超过 12 个月疗程的 DAPT 策略使晚期、极晚期支架内血栓风险和非罪犯血管缺血风险同时降低, 超过了出血风险, 临床净获益增加。在合并高危缺血风险的 ACS 患者中, 长期双抗治疗进一步改善远期预后。

3 新型支架技术与 DAPT 疗程的关系

ACS 患者接受 PCI 治疗比例逐年增加, 根据《中国心血管病报告 2018》, 2017 年中国大陆地区接受 PCI 治疗共计 753 142 例, 而 STEMI 患者接受直接 PCI 的比例上升至 42.2%^[30]。基于个体患者的差异、经济因素及远期预后等, 选择适合的植入器械及恰当的 DAPT 疗程, 仍是 ACS 治疗领域的难题。越来越多证据证实新一代药物洗脱支架 (drug eluting stent, DES) 在 ACS 患者的 PCI 治疗中疗效更好, 新一代 DES 以钴铬合金等支架平台作为框架, 以百奥莫司、依维莫司等新型抗增殖药物以及生物可降解材料作为药物涂层, 生物相容性提升, 可以促使支架早期内皮化, 与第一代 DES 和金属裸支架

(bare metal stent, BMS)相比,显著降低支架再狭窄率、晚期和极晚期支架内血栓风险^[31-33]。因此,《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》^[5]推荐 NSTEMI-ACS、STEMI 接受直接 PCI 患者优先选择植入新一代 DES (I, A);2018 年 ESC/EACTS 心肌血运重建指南^[34]建议 ACS 患者选择植入 DES,尤其新一代 DES (I)。

多项前瞻性试验探索了植入新一代支架的 ACS 患者 PCI 术后接受短期 DAPT 疗程的可行性。近期公布的 SMART-DATE 研究结果表明 6 个月疗程的 DAPT 方案在主要疗效性终点方面不劣于超过 12 个月疗程的 DAPT^[35]。一项大型荟萃分析($n = 11\,473$)数据提示 ACS 患者植入新一代 DES 后,短于 6 个月疗程的 DAPT 与心肌梗死、支架内血栓风险上升显著相关(HR 1.48, 95% CI 0.98 ~ 2.22, $P = 0.059$),通过网状 Meta 分析表明 3 个月的 DAPT 疗程与 ACS 的心肌梗死或支架内血栓发生率增加相关^[36]。缺血风险增加使过度缩短 ACS 患者 DAPT 疗程仍需谨慎,这是由于支架内血栓形成往往比支架内再狭窄更容易,支架设计的改进延迟了前者的发生,延长 DAPT 可能有一定帮助,并且对于未充分扩张的严重钙化支架、分叉病变、多支病变及植入长效药物洗脱支架的患者,适当延长 DAPT 将作为主要选择^[37]。

近期, Yin 等^[4]对共计 46 864 例植入新一代 DES 的冠心病患者进行荟萃分析,结论指出 ACS 患者植入新一代 DES 后缩短 DAPT 疗程与 12 个月疗程疗效和安全性一致,并且减少了 73% 的出血事件发生率($P < 0.001$)。因此,目前总体证据提示缩短 DAPT 持续时间与标准疗程相比,缺血事件发生率轻度升高,而严重出血事件发生率显著降低;而延长 DAPT 疗程(12 ~ 24 个月)使复发性缺血风险显著减少,然而非致命性出血增加。

近期公布的 SMART-CHOICE 研究^[38]与 STOP-DAPT-2 研究^[39]表明植入新一代支架的患者分别在 PCI 术后接受 1 个月、3 个月的 DAPT 方案,随后替换为一种 P2Y₁₂ 受体抑制剂(氯吡格雷、替格瑞洛、普拉格雷)的长期治疗策略在主要疗效终点不劣于 12 个月疗程的标准 DAPT 方案,并进一步降低了出血风险,为长期抗血小板策略提供了新的见地。

4 个体化治疗

针对冠心病患者的双抗疗程,国内外指南均推荐应用 DAPT 评分、PRECISE-DAPT 评分等危险分

层工具对 PCI 支架术后的 ACS 患者进行风险分层(II, B),综合评估缺血/出血风险,制定个体化抗血小板策略。

4.1 评估出血风险的必要性

ACS 患者长期服用抗血小板药物导致出血风险显著增加,心血管医师在选择 DAPT 疗程时更应谨慎。Iakovou 等^[40]研究表明出血事件的发生导致 ACS 患者死亡风险显著升高。而 Budaj 等^[41]研究提示 PCI 后过早终止 DAPT 治疗,支架内血栓风险将增加 90 倍。因此,缺乏 DAPT 的保护引起支架相关的缺血风险显著增高,延长疗程引起出血增加仍能使预后不良。因此,早期评估缺血/出血风险尤为重要,心血管医师应借助危险分层工具等床旁快速评估整体风险,慎重选择介入器械,合理优化步骤,对于出血风险较高的人群,可考虑选择药物扩张球囊、BMS 以及无聚合物洗脱支架^[42]等。

4.2 风险评分工具

基于 DAPT 研究队列数据, Yeh 等^[43]提出了 DAPT 风险评分,用于识别 PCI 术后长期 DAPT 能够获益的人群。对于 PCI 术后 1 年内未发生过中重度严重出血或缺血事件的患者, DAPT 评分 ≥ 2 分提示延长 DAPT 疗程有利于提高患者获益风险比, DAPT 评分 < 2 分则显示缩短 DAPT 疗程对于提高患者获益风险比更有利。早期评估出血风险方面,包含 5 项可量化指标(年龄、肌酐清除率、血红蛋白、白细胞计数和既往自发性出血)的 PRECISE-DAPT 评分对远期出血风险有较高预测价值与实用性^[44]。ACS 或 PCI 术后, PRECISE-DAPT 评分低于 25 分,延长 DAPT 疗程(12 ~ 24 个月)抗缺血获益大于出血风险;评分高于 25 分 DAPT 疗程缩短(3 ~ 6 个月)更加安全。来自 PARIS 注册研究的风险预测模型, PARIS 出血评分具有床旁快速评估的优势^[45]。Abu-Assi 等^[46]比较了 PRECISE-DAPT 评分与 PARIS 出血评分的优劣,结果显示 PARIS 评分对长期出血风险具有更好的预测价值。在应用于临床实践之前,上述评分工具仍然需要多中心大规模前瞻性试验来进一步验证^[47]。

4.3 个体化治疗原则

个体化治疗原则成了目前抗血小板治疗领域的关键。近期 Lindholm 等^[48]研究评估了缺血/出血高危因素数目与患者预后的相关性,其结果表明真实世界的 AMI 患者常合并两种以上危险因素,在缺血风险方面,危险因素个数与心源性死亡、心肌梗死和卒中主要疗效性终点风险直接相关;出血方

面,既往出血史是 AMI 患者再次发生出血的独立预测因素。结合上述证据及评分系统,可以推测出 ACS 患者存在 2 个或以上危险因素,如年龄 ≥ 65 岁、慢性肾脏病、糖尿病、多支血管病变、既往出血及既往心肌梗死,若 PRECISE-DAPT 评分 < 25 分或 PARIS 评分为 0 ~ 3 分时,12 ~ 30 个月疗程的 DAPT 产生的临床净获益支持 ACS 患者选择更长的抗血小板治疗;当患者的 PRECISE-DAPT 评分 > 25 分,PARIS 评分 ≥ 8 分时并且存在既往出血史,缩短 DAPT 疗程至 3 ~ 6 个月使出血事件发生率降低。

5 小 结

ACS 患者即使接受成功的血运重建治疗以及指南指导的二级预防策略,仍留存残余缺血风险,该风险同时源于接受 PCI 治疗的罪犯病变与非罪犯病变。通过回顾近年的指南及前瞻性临床试验,不难看出总体净临床获益仍然支持 ACS 患者适当延长 DAPT 疗程至 12 ~ 30 个月,而考虑整体风险,充分权衡获益/风险比,制定个体化的抗血小板治疗策略仍然是临床实践中的理想目标。随着抗血小板药物的升级、药物涂层支架的改进、腔内影像学的进展以及医疗技术的提升,未来 ACS 后的二级预防策略应以病理生物学机制为导向,结合危险分层系统,为患者制定个体化、精准化的抗血小板方案,进一步改善临床预后。

[参考文献]

- [1] Chan MY, Du X, Eccleston D, et al. Acute coronary syndrome in the Asia-Pacific region[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 861-869.
- [2] Atkins ER, Du X, Wu Y, et al. Use of cardiovascular prevention treatments after acute coronary syndrome in China and associated factors[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 241: 444-449.
- [3] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791-1800.
- [4] Yin SH, Xu P, Wang B, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network Meta-analysis[J]. *BMJ*, 2019, 365: 12222.
- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382-400.
- [6] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213-260.
- [7] Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1852-1866.
- [8] Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2155-2166.
- [9] Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(15): 1590-1597.
- [10] Shimokado A, Matsuo Y, Kubo T, et al. In vivo optical coherence tomography imaging and histopathology of healed coronary plaques [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 35-42.
- [11] Fracassi F, Crea F, Sugiyama T, et al. Healed culprit plaques in patients with acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(18): 2253-2263.
- [12] Wang C, Hu S, Wu J, et al. Characteristics and significance of healed plaques in patients with acute coronary syndrome and stable angina: an in vivo OCT and IVUS study [J]. *EuroIntervention*, 2019, 15(9): e771-e778.
- [13] Ain DL, Jang IK. Natural history of coronary atherosclerosis: did contemporary medical therapy change the course? [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(6): 463-465.
- [14] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JR, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 288(19): 2411-2420.
- [15] Ozcan C, Deleskog A, Schjerning OA, et al. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2018, 4(1): 25-35.
- [16] Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E, et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction [J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2016, 2(3): 172-183.
- [17] Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(20): 2211-2221.
- [18] Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(15): 1411-1421.
- [19] Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 226-235.
- [20] Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. DAPT score utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(21): 2492-2502.
- [21] Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials [J]. *Circulation*, 2004, 110(10): 1226-1230.
- [22] Spitaleri G, Moscarella E, Brugaletta S, et al. Correlates of non-

- target vessel-related adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insights from five-year follow-up of the EXAMINATION trial [J]. *EuroIntervention*, 2018, 13 (16): 1939-1945.
- [23] Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis[J]. *Scientific World Journal*, 2014, 2014: 781857.
- [24] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603.
- [25] Schuurman AS, Vroegindewey MM, Kardys I, et al. Prognostic value of intravascular ultrasound in patients with coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(17): 2003-2011.
- [26] Russo M, Kim HO, Kurihara O, et al. Characteristics of non-culprit plaques in acute coronary syndrome patients with layered culprit plaque[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019. DOI: 10.1093/ehjci/jez308.
- [27] Yamamoto MH, Yamashita K, Matsumura M, et al. Serial 3-vessel optical coherence tomography and intravascular ultrasound analysis of changing morphologies associated with lesion progression in patients with stable angina pectoris[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(9). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006347.
- [28] Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19): 1982-1988.
- [29] Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative Meta-analysis of randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(4): 390-399.
- [30] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3): 209-220.
- [31] Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(11): 1093-1104.
- [32] Kobayashi N, Ito Y, Hirano K, et al. Comparison of first-and second-generation drug-eluting stent efficacies for treating left main and/or three-vessel disease: a propensity matched study[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(12): 1930-1942.
- [33] Piccolo R, Bona KH, Efthimiou O, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data Meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10190): 2503-2510.
- [34] 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.
- [35] Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1274-1284.
- [36] Palmerini T, Della RD, Benedetto U, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network Meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(14): 1034-1043.
- [37] Mollicelli N, Morici N, Ambrogi F, et al. Prolonged double antiplatelet therapy in a cohort of “de novo” diabetic patients treated with drug-eluting stent implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(10): 1395-1401.
- [38] Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(24): 2428-2437.
- [39] Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(24): 2414-2427.
- [40] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents[J]. *JAMA*, 2005, 293(17): 2126-2130.
- [41] Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(6): 655-661.
- [42] Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(21): 2038-2047.
- [43] Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention[J]. *JAMA*, 2016, 315(16): 1735-1749.
- [44] Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials [J]. *Lancet*, 2017, 389(10073): 1025-1034.
- [45] Alfredsson J, Neely B, Neely ML, et al. Predicting the risk of bleeding during dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes[J]. *Heart*, 2017, 103(15): 1168-1176.
- [46] Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Cobas-Paz R, et al. Assessing the performance of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores for predicting one-year out-of-hospital bleeding in acute coronary syndrome patients[J]. *EuroIntervention*, 2018, 13(16): 1914-1922.
- [47] Capodanno D, Angiolillo DJ. Tailoring duration of DAPT with risk scores[J]. *Lancet*, 2017, 389(10073): 987-989.
- [48] Lindholm D, Sarno G, Erlinge D, et al. Combined association of key risk factors on ischaemic outcomes and bleeding in patients with myocardial infarction[J]. *Heart*, 2019, 105(15): 1175-1181.

(此文编辑 许雪梅)