

· 临床研究 ·

应用双联抗血小板治疗评分指导冠状动脉慢性闭塞病变患者抗血小板药物治疗

彭育红*, 李浩亮, 汝磊生, 赵玉英, 王刚, 郭晓影, 刘项, 程龙, 马彦卓
(白求恩国际和平医院心血管内科, 石家庄 050082)

【摘要】 目的 探讨双联抗血小板治疗(DAPT)评分是否可用于指导冠状动脉慢性闭塞病变(CTO)患者经皮冠状动脉介入(PCI)术后的双联抗血小板药物治疗。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2017 年 6 月于白求恩国际和平医院心血管内科接受 PCI 治疗的 CTO 患者 497 例,应用 DAPT 评分工具评估,分别观察 ≥ 2 分及 < 2 分的患者采用标准双联抗血小板治疗(12 个月)或延长治疗(12~58 个月)的主要心脑血管事件(MACCE)发生率及出血情况。采用 SPSS 22.0 软件进行数据统计分析。**结果** 共入组患者 405 例,随访时间 34(28,44)个月。(1)在 DAPT 评分 ≥ 2 分的患者中,延长双抗治疗组较标准双抗治疗组 MACCE 的发生率低,差异有统计学意义(5.5%和 14.0%, $P=0.040$)。延长双抗治疗组心源性死亡、靶血管血运重建的发生率低于标准双抗治疗组,分别为(1.8%和 8.6%,1.8%和 8.6%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。Kaplan-Meier 分析显示,延长双抗治疗组与标准双抗治疗组 MACCE 生存率比较,差异有统计学意义($P=0.046$)。(2)在 DAPT 评分 < 2 分的患者中,2 组 MACCE 的比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。标准双抗治疗组的 BARC 2,3,5 型出血事件显著低于延长双抗治疗组(3.4%和 12.8%, $P=0.018$)。Kaplan-Meier 分析显示,标准双抗治疗组较延长双抗治疗组无出血事件生存率高($P=0.034$)。**结论** DAPT 评分可用于指导 CTO 患者 PCI 术后双抗治疗的时程, ≥ 2 分的 CTO 患者 PCI 术后给予延长的双联抗血小板治疗获益更多, < 2 分的患者给予标准时程的双联抗血小板治疗出血风险更低。

【关键词】 双联抗血小板治疗评分;经皮冠状动脉介入;慢性闭塞病变;主要不良心脑血管事件

【中图分类号】 R543.3⁺1 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.01.003

Dual antiplatelet therapy score-guided antiplatelet treatment in patients with coronary chronic total occlusion

PENG Yu-Hong*, LI Hao-Liang, RU Lei-Sheng, ZHAO Yu-Ying, WANG Gang, GUO Xiao-Ying, LIU Xiang, CHENG Long, MA Yan-Zhuo
(Department of Cardiology, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, China)

【Abstract】 Objective To validate the application of dual antiplatelet therapy (DAPT) score for the antiplatelet treatment in patients with coronary chronic total occlusion (CTO) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 497 patients with the consecutive CTO who underwent PCI in Bethune International Peace Hospital from January 2014 to June 2017 and then treated with DAPT for 12 months (the standard group) or prolonged to 12–58 months (the prolonged group) were enrolled in this study. The incidences of bleeding and major cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) were observed and compared between the patients with DAPT score ≥ 2 points and < 2 points, and between those from the standard and prolonged groups. SPSS statistics 22.0 was used for data analysis. **Results** A total of 405 patients were enrolled in the final analysis, with follow-up period of 34 (28–44) months. (1) In the patients with DAPT score ≥ 2 points, the incidence of MACCE was significantly lower in the prolonged group than in the standard group (5.5% vs 14.0%, $P=0.040$). The prolonged group had obviously lower rate of cardiac death (1.8% vs 8.6%, $P=0.046$) and incidence of target vessel revascularization (1.8% vs 8.6%, $P=0.046$) when compared with the standard group. Kaplan-Meier analysis showed that there was statistical difference in the MACCE-free survival rate between the prolonged and standard groups ($P=0.046$). (2) In the patients with a DAPT score < 2 points, there was no significant difference in the incidence of MACCE between the 2 groups. But the occurrence of Bleeding Academic Research Consortium (BARC) type 2,3,5 bleeding was significantly lower in the standard group than in the prolonged group (3.4% vs 12.8%, $P=0.018$). Kaplan-Meier analysis that

indicated the standard group obtained notably higher bleeding-free survival rate than the other group ($P=0.034$). **Conclusion** DAPT score can be used to guide DAPT in CTO patients after PCI. The patients with the score ≥ 2 points might benefit from prolonged DAPT, while for those with the score < 2 points, standard treatment should be carried out to decrease the risk of bleeding events.

【Key words】 dual antiplatelet therapy score; percutaneous coronary intervention; chronic total occlusion; major cardiovascular and cerebrovascular events

This work was supported by the Key Scientific and Technological Research Plan of Hebei Provincial Health Committee (20191198) and the Self-Financing Project of Hebei Science and Technology Plan (162777269).

Corresponding author: PENG Yu-Hong, E-mail: 1360247947@qq.com

冠状动脉慢性闭塞病变 (chronic total occlusion, CTO) 患者多存在陈旧性心肌梗死病史, 支架植入后容易发生药物洗脱支架覆盖延迟, 晚期支架贴壁不良, 血栓发生可能性较一般病变高^[1], 延长双抗治疗可以降低血栓形成概率, 但会增加术后的出血风险^[2], 关于如何做出个体化选择的相关研究目前较少。CTO 患者抗血小板治疗的时长、药物的选择及联合用药等问题均亟待解决。双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) 评分系统可用于识别经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗术后持续双抗治疗 12 个月无事件后继续长期双抗治疗可能获益的人群, 改善对延长双抗治疗获益的预测^[3]。DAPT 评分 ≥ 2 分提示延长双抗治疗 (12~30 个月) 具有潜在的获益; DAPT 评分 < 2 分提示延长双抗治疗具有潜在的损害^[3]。但是这种风险评分是否适用于风险相对高危的 CTO 患者, 能否用于指导 CTO 患者支架植入术后初始抗血小板药物的选择, 都有待于进一步研究。故本研究通过分析真实世界冠状动脉 CTO 患者行 PCI 诊疗术后抗血小板药物的使用情况, 观察 DAPT 评分用于改善 CTO 患者 PCI 术后延长双抗治疗获益/损害的预测能力, 为制定个体化用药方案提供更多证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集 2014 年 1 月至 2017 年 6 月于白求恩国际和平医院影像扫描和通信系统 (picture archiving and communication systems, PACS) 数据库中接受 PCI 治疗的 CTO 患者 497 例。应用 DAPT 评分工具评估, 分别观察 ≥ 2 分和 < 2 分的患者采用标准双联抗血小板治疗 (阿司匹林联合硫酸氢氯吡格雷或替格瑞洛服药时间 12 个月) 或延长双抗治疗 (服药超过 12 个月) 后主要不良心脑血管事件 (major cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE) 发生率及出血发生率。

入选经冠状动脉造影证实为 CTO 的患者。经

冠状动脉造影证实左主干、左前降支、回旋支、右冠状动脉至少有 1 支血管完全闭塞, 且闭塞时间 > 3 个月。多支病变: 符合 CTO 诊断标准, 且冠状动脉造影显示至少 3 支主要血管或者其主要分支血管管腔直径狭窄 $\geq 50\%$, 左主干管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 等同于 3 支病变; 非多支病变: 符合 CTO 诊断标准, 且冠状动脉狭窄病变支数 < 3 支。排除标准: 因房颤或瓣膜置换术后需长期抗凝; PCI 术中死亡; 因外科手术需要预期不能口服双抗; 其他可能引起抗血小板药物使用禁忌的情况。

1.2 DAPT 评分的计算

使用计算 DAPT 积分的网页 (www. Daptstudy.org) 或网上 APP 工具对所有 CTO 患者进行 DAPT 评分。DAPT 评分标准如下^[3]: ≥ 75 岁, 2 分; 65~74 岁, 1 分; < 65 岁, 0 分; 糖尿病, 1 分; 吸烟, 1 分; 既往心肌梗死或 PCI 史及植入紫杉醇支架, 1 分; 充血性心力衰竭或左室射血分数 $< 30\%$, 2 分; 心肌梗死, 1 分; 静脉移植 PCI, 2 分; 支架直径 < 3 mm, 1 分。

1.3 临床随访及研究终点

以电话、门诊或微信等方式进行随访。主要终点: 全因死亡、心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶血管血运重建 (target vessel revascularization, TVR)、非致死性脑血管意外 (包括缺血性或出血性脑卒中) 及 MACCE (全因死亡、非致死性心肌梗死、TVR、非致死性脑血管意外的总和) 的发生率。TVR 定义为再次住院行血运重建 (PCI 或冠状动脉搭桥术), 狭窄病变限于支架内或支架相邻的上下 5 mm, 原支架内血管直径狭窄 $> 50\%$ 定义为支架内再狭窄。1 次住院期间分 2 次行 PCI 不定义为 TVR。次要终点: 随访期间发生出血学术研究会 (Bleeding Academic Research Consortium, BARC) 定义的 2, 3, 5 型出血事件^[4]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行数据统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差或中位数 (四分位间距) 表示。2 组间比较采用 t 检验 (正态分布) 或 Mann-Whitney U 检验 (非正态分布)。计数资料以频数 (率) 表示。

两分类变量的组间比较采用四格表卡方(χ^2)检验,理论频数 <5 时使用 Fisher 确切概率法。Kaplan-Meier 生存曲线评估随时间累积无 BARC 2,3,5 型出血事件及 MACCE 生存率,Log-rank 检验生存率差异有无统计学意义。所有统计学分析采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者情况

共收集 CTO 患者 497 例,排除单纯行球囊扩张血管成形术 16 例、PCI 手术失败 18 例、未处理 CTO 血管 30 例、随访前 12 个月内死亡 2 例、患者服用双联抗血小板药物时程未达到 12 个月 5 例、失访 21 例,最终入组 405 例。根据患者 PCI 术后 12 个月的用药情况分成 2 组。(1)延长双抗治疗组 224 例:双联抗血小板治疗,阿司匹林(100 mg, 1 次/d)+硫酸氢氯吡格雷(75 mg, 1 次/d)或替格瑞洛(90 mg, 2 次/d)超过 12 个月;(2)标准双抗治疗组 181 例:双联抗血小板治疗 12 个月后改为单药治疗。同时计算所有患者的 DAPT 评分:DAPT 评分 ≥ 2 分 202 例, <2 分 203 例。在 DAPT 评分 ≥ 2 的患者中,延长双抗治疗组 109 例(54%),标准双抗治疗组 93 例(46%)。在 DAPT 评分 <2 的患者中,延长双抗治疗组 115 例,标准双抗治疗组 88 例。随访时间 34(28,44)个月。

2.2 2 组患者临床基线资料比较

延长双抗治疗组男性、糖尿病、高血压、高脂血症、既往心肌梗死病史、既往 PCI 病史患者的比例高于标准双抗治疗组,有吸烟史的患者比例低于标准双抗治疗组,但差异均无统计学意义($P>0.05$;表 1)。延长双抗治疗组 213 例(95.1%)使用氯吡格雷,11 例(4.9%)使用替格瑞洛;标准双抗治疗组 148 例(81.8%)使用氯吡格雷,33 例(18.2%)使用替格瑞洛,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.3 2 组患者冠状动脉病变特征及 PCI 手术情况比较

在延长双抗治疗组中左前降支、左回旋支、近中段 CTO 病变及多支 CTO 病变的比例高于标准双抗治疗组,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。延长双抗治疗组和标准双抗治疗组患者在植入支架数量、支架总长度及支架最小直径方面,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 2)。

2.4 不同 DAPT 评分患者随访 MACCE 及出血事件发生情况

在 DAPT 评分 ≥ 2 的患者中,延长双抗治疗组

表 1 2 组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between two groups

Item	Prolonged group (<i>n</i> = 224)	Standard group (<i>n</i> = 181)	χ^2/t	<i>P</i> value
Male[<i>n</i> (%)]	177(79.0)	132(72.9)	2.053	0.152
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	60.5 $\pm$ 10.8	60.6 $\pm$ 9.6	-0.179	0.858
CKD[<i>n</i> (%)]	8(3.6)	8(4.4)	0.190	0.663
LVEF(% , $\bar{x}\pm s$)	59.5 $\pm$ 9.8	59.7 $\pm$ 8.4	-0.246	0.806
Smoking[<i>n</i> (%)]	25(11.2)	31(17.1)	2.991	0.084
Diabetes mellitus [<i>n</i> (%)]	70(31.3)	59(60.8)	0.084	0.772
Hypertension[<i>n</i> (%)]	142(63.4)	110(54.8)	0.221	0.638
Hypercholesterolemia [<i>n</i> (%)]	86(38.4)	58(30.2)	1.761	0.185
Previous stroke [<i>n</i> (%)]	33(14.7)	27(14.9)	0.003	0.958
Previous PCI[<i>n</i> (%)]	47(21.0)	30(16.6)	1.263	0.261
Previous MI[<i>n</i> (%)]	60(26.8)	42(23.2)	0.681	0.409
Coronary artery disease [<i>n</i> (%)]				
UA	93(41.5)	77(42.5)	0.043	0.836
AMI	26(11.6)	23(12.7)	0.114	0.736
Current medication [<i>n</i> (%)]				
ACEI	81(36.2)	79(43.6)	2.347	0.126
ARB	22(9.8)	18(9.9)	0.002	0.967
Beta blocker	177(79.0)	145(80.1)	0.073	0.787
Statin	219(97.8)	176(97.2)	0.117	0.732
Clopidogrel	213(95.1)	148(81.8)	18.345	<0.001
Ticagrelor	11(4.9)	33(18.2)	18.345	<0.001

CKD; chronic kidney disease; LVEF; left ventricular ejection fraction; UA; unstable angina; AMI; acute myocardial infarction; ACEI; angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB; angiotensin receptor antagonist.

表 2 2 组患者患者冠状动脉病变及 PCI 情况比较

Table 2 Comparison of vessel lesions and PCI characteristics between two groups

Item	Prolonged group (<i>n</i> = 224)	Standard group (<i>n</i> = 181)	χ^2/t	<i>P</i> value
Target vessel[<i>n</i> (%)]				
Left main	3(1.3)	1(0.6)	0.634	0.426*
Left anterior descending artery	102(45.5)	73(40.3)	1.105	0.293
Left circumflex artery	56(25.0)	34(18.8)	2.238	0.135
Right coronary artery	109(48.7)	99(54.7)	1.460	0.227
Multivessel disease [<i>n</i> (%)]	185(82.6)	147(81.2)	0.128	0.721
CTO at proximal to middle[<i>n</i> (%)]	183(81.7)	143(79.0)	0.462	0.497
Multiple CTO[<i>n</i> (%)]	45(20.1)	25(13.8)	2.759	0.097
Number of implanted stents[$\bar{x}\pm s$]	2.4 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 1.0	-0.632	0.528
Total length of implanted stents(mm, $\bar{x}\pm s$)	79.0 $\pm$ 32.8	71.8 $\pm$ 32.3	-0.255	0.799
Minimum stent diameter (mm, $\bar{x}\pm s$)	2.7 $\pm$ 0.3	3.0 $\pm$ 4.6	-1.111	0.267
PCI after CABG[<i>n</i> (%)]	0(0.0)	0(0.0)	-	-

PCI; percutaneous coronary intervention; CTO; chronic total occlusion; CABG; coronary artery bypass grafting. * Fisher's exact test.

较标准双抗治疗组 MACCE 的发生率低,差异有统计学意义($P=0.040$)。延长双抗治疗组心源性死亡、TVR 的发生率低于标准双抗治疗组,差异均有统计学意义($P=0.046$)。延长双抗治疗组缺血性脑卒中、非致死性心肌梗死及全因死亡率低于标准双抗组治疗,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。在次要终点方面,延长双抗治疗组和标准双抗治疗组相比,BARC 2,3,5 型出血事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$;表 3)。Kaplan-Meier 分析显示,延长双抗治疗组与标准双抗治疗组相比,无 MACCE 生存率更高,差异有统计学意义($\chi^2=3.986, P=0.046$;图 1);延长双抗治疗组和标准双抗治疗组相比,无 BARC 2,3,5 型出血事件生存率差异无统计学意义($\chi^2=0.307, P=0.580$)。

表 3 2 组 DAPT 评分≥2 分患者 MACCE 发生情况比较
Table 3 Comparison of clinical outcomes in patients with DAPT ≥2 points between two groups [n(%)]

Item	Prolonged group (n=109)	Standard group (n=93)	P value
MACCE	6(5.5)	13(14.0)	0.040
All cause death	3(2.8)	8(8.6)	0.117*
Nonfatal AMI	3(2.8)	6(6.5)	0.307*
TVR	2(1.8)	8(8.6)	0.046*
Stroke	2(1.8)	5(5.4)	0.252*
Cardiac death	2(1.8)	8(8.6)	0.046*
BARC 2,3,5	4(3.7)	2(2.2)	0.827*

MACCE:major adverse cardiovascular and cerebrovascular events; AMI: acute myocardial infarction; TVR: target vessel revascularization; BARC: Bleeding Academic Research Consortium. * Fisher's exact test.

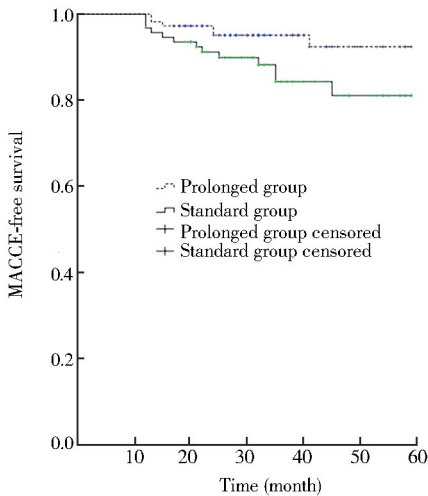


图 1 2 组 DAPT 评分≥2 分患者累积无 MACCE 的 Kaplan-Meier 曲线比较
Figure 1 Comparison of cumulative major adverse cardiovascular event-free Kaplan-Meier survival curves in patients with DAPT ≥2 points between two groups

在 DAPT 评分<2 分的患者中,延长双抗治疗组和标准双抗治疗组 MACCE 的发生率相似,差异无统计学意义($P>0.05$)。在心源性死亡、非致死性心肌梗死、缺血性脑卒中、TVR 及全因死亡的发生率方面比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。在次要终点方面,与标准双抗治疗组相比,延长双抗治疗组的 BARC 2,3,5 型出血事件显著增加,差异有统计学意义($P=0.018$;表 4)。Kaplan-Meier 分析显示,标准双抗治疗组无 BARC2,3,5 型出血事件生存率高,差异有统计学意义($\chi^2=4.665, P=0.031$;图 2);延长双抗治疗组和标准双抗治疗组累积无 MACCE 生存率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.075, P=0.784$)。

3 讨论

本研究通过分析冠状动脉 CTO 患者行 PCI 诊疗术后抗血小板药物的使用情况,观察 DAPT 评分能否用于指导 CTO 患者 PCI 术后延长双抗治疗,结

表 4 2 组 DAPT 评分<2 分患者 MACCE 发生情况比较
Table 4 Comparison of clinical outcomes in patients with DAPT <2 points between two groups [n(%)]

Item	Prolonged group (n=115)	Standard group (n=88)	P value
MACCE	5(4.3)	6(6.8)	0.441
All cause death	2(1.7)	3(3.4)	0.654*
Nonfatal AMI	3(2.6)	5(5.7)	0.297*
Stroke	1(0.9)	3(3.4)	0.318*
TVR	3(2.6)	4(4.5)	0.470*
Cardiac death	2(1.7)	3(3.4)	0.654*
BARC 2,3,5	15(13.0)	3(3.4)	0.023*

MACCE: major adverse cardiovascular and cerebrovascular events; AMI: acute myocardial infarction; TVR: target vessel revascularization; BARC: Bleeding Academic Research Consortium. * Fisher's exact test

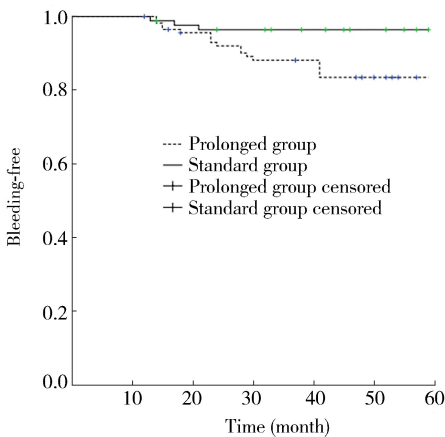


图 2 DAPT 评分<2 分患者的累积无 BARC 2,3,5 型出血事件 Kaplan-Meier 曲线
Figure 2 Comparison of cumulative BARC 2,3,5 bleeding event-free Kaplan-Meier survival curves in patients with DAPT < 2 points between two groups

果显示 ≥ 2 分的CTO患者PCI术后采用延长的双抗治疗时程缺血事件发生率较低, <2 分的患者采用标准时程的双抗治疗中重度出血发生率较低。表明新型抗血小板药物及新型支架使用时程可以参考DAPT评分决定CTO患者PCI术后双抗治疗的时程。对于缺血高危的患者可适当延长双抗的时间,而对于无缺血高危的患者可适当缩短时程以降低出血风险。复杂PCI术后的双抗治疗时程必须权衡出血相关风险与抗栓治疗的获益^[5],特别是CTO患者需要综合考虑多个因素,如临床表现、双重抗血小板治疗药物类型、冠状动脉病变复杂性、支架类型和患者依从性等。既往的研究支持延长DAPT可以降低复杂PCI的心脏死亡率和MACCE^[5,6],接受复杂PCI的患者发生缺血事件的风险更高,但是只有在不存在高出血风险的情况下,才能从长期DAPT中获益。在同等情况下,相较于缺血风险,出血风险更应为DAPT持续时间的决策提供依据^[2]。但其中纳入CTO患者的比例较少,而且在这些试验中也未单独对CTO患者延长双联抗血小板治疗的临床预后进行研究。

CTO患者多为陈旧性心肌梗死患者,常合并高血压、糖尿病等血栓高危疾病,PCI操作复杂,容易造成内膜撕裂、支架贴壁不良、边缘夹层等机械并发症,最终导致支架内再狭窄或者支架内血栓形成的发生率增加。光学断层扫描观察到CTO-PCI后药物洗脱支架的贴壁不良率及支架覆盖不完全率增加^[7]。考虑到CTO-PCI后支架血栓与支架覆盖延迟之间的已知关联,光学断层扫描可能有助于确定CTO-PCI后双重抗血小板治疗的最佳持续时间^[8]。一项韩国CTO双抗时程的研究结果认为对于接受PCI治疗的CTO患者而言, <12 个月的双联抗血小板药物治疗与 >12 个月治疗相比,2组在MACCE和严重出血事件发生率方面相似,患者未从延长双抗治疗中获益^[9]。该研究认为虽然CTO患者本身存在冠状动脉病变复杂程度高、靶血管病变长等高危因素,但在日常生活中常常仅为稳定性冠心病的表现,并不是急性冠状动脉综合征的表现。因此,2组患者发生心源性死亡、支架内血栓等缺血事件的概率可能无差异。但该研究中入选的患者例数较少,并且排除了近期急性ST段抬高型心肌梗死的患者,而我们的研究发现现实中CTO病例12%在慢性闭塞的基础上合并急性心肌梗死,四分之一曾发生心肌梗死,大约一半的患者以急性冠脉综合征就诊时发现存在CTO病变。Kereiakes等^[10]在2016年3月发布的DAPT研究队列分析显示,既往或当前心

肌梗死的患者在支架置入术后延长双抗治疗时间可得到更多的缺血获益,患有心肌梗死的患者较无心肌梗死病史的患者发生晚期缺血事件的风险更高。DAPT评分提高了对患者延长双抗治疗获益的预测,而不仅仅是评估MI病史^[11]。

DAPT评分用于识别PCI术后持续双抗治疗12个月无事件后继续长期双抗治疗可能获益的人群,DAPT评分 ≥ 2 分提示延长双抗治疗(12~30个月)时的心肌梗死获益是出血风险的8倍,DAPT评分 <2 分提示延长双抗治疗发生出血的风险是预防支架血栓或心肌梗死获益的2.5倍。DAPT评分的独立预测因子,如年龄、病史、PCI史、支架直径等都是临床比较容易获得的因素,方便使用。风险模型应该既精确又能在不同患者人群中产生可重复的结果,又准确地使其预测与真实结果相匹配^[12]。本研究尝试以DAPT评分为基础对CTO患者实际用药情况进行风险评估,观察缺血及出血事件的发生,结果提示 ≥ 2 分的CTO患者PCI术后给予延长的双抗治疗预防缺血事件的获益更多,主要体现在心源性死亡、TVR的发生率上,而标准双抗治疗在低分患者出血风险更低,与DAPT研究的结果是一致的。但是DAPT风险评分也有其局限性:前12个月双抗治疗未设空白对照组,在药物选择上均使用氯吡格雷和普拉格雷,没有包括替格瑞洛;未纳入亚洲人群。本研究标准双抗治疗组18%的患者、延长双抗治疗组5%的患者均使用替格瑞洛;患者均为中国人,更符合我国国情。

《2017年欧洲冠心病双联抗血小板治疗指南》推荐PRECISE-DAPT评分用于评价冠状动脉支架植入后短期/长期疗程的抗血小板治疗,DAPT评分用于PCI术后持续双抗治疗12个月无事件后继续长期双抗^[13]。PRECISE-DAPT评分预测初始PCI后患者院外出血风险^[14]。国内研究认为,PRECISE-DAPT、CRUSADE出血评分对ACS患者近期出血均有良好的预测价值,PARIS风险预测评分对我国患者PCI术后冠状动脉血栓事件预测性有限,而对复合缺血事件和全因死亡事件有一定的区分度^[15]。其中CRUSADE评分对于院内出血事件的预测作用较好,而PRECISE-DAPT评分的预测作用存在局限性。仅在评分较高的患者中有较好的预测作用^[16]。而且PRECISE-DAPT评分依赖血常规及肌酐清除率,一次住院多次化验,变化比较大,只要有出血史就算25分,但又没有对出血做分层,小的出血和大的出血对临床指导意义不同,对支架植入类型没有要求,用于临床指导双抗时程有一定局限性。所以,本研究未采用PRECISE-DAPT评分作为

分组参考。但是否应使用 CRUSADE 出血评分需进一步探讨,或许定期使用不同评分动态评估患者的风险更符合临床实际。

本研究有一定的局限性:第一,该研究为观察性研究,容易受到各种偏倚的影响;第二,本研究纳入患者数量较少,并且我们只针对 PCI 成功的患者;第三,本研究中虽然应用新型抗血小板药物替格瑞洛,但是使用量仍不高,而目前越来越多的高危患者选择替格瑞洛,因此,对于合并 CTO 患者服用新型抗血小板药物是否能够明显获益尚需深入研究;第四,由于目前所用支架均为二代药物涂层支架,本研究未按照紫杉醇支架计分,而在 DAPT 评分中紫杉醇支架单独作为一个评分指标,本组病例也无静脉移植 PCI,造成计分减少,可能会影响一部分缺血结果,是否应将药物洗脱支架纳入评分标准,需要进一步研究。另外,DAPT 评分模型中未纳入既往出血史、入院贫血、口服抗凝药等能增加出血风险的变量,是否应当使用出血和缺血两种评分分别评价,也需进一步探讨。尽管有这些局限性,我们的研究仍提供了长期随访数据,为 CTO 患者制定最佳抗血小板药物治疗计划提供了参考依据,将指导 CTO 患者介入术后抗血小板治疗药物的选择及联合用药等问题,为制定个体化用药方案提供更多证据,协助临床平衡出血相关风险与抗栓治疗的获益,而且优化患者经济效益比,为减少患者及社会无效经济负担做出贡献。

综上,我们认为 DAPT 评分可用于指导 CTO 患者介入术后初始抗血小板治疗风险评估,≥2 分的 CTO 患者建议介入术后给予延长的双联抗血小板治疗,<2 分的患者建议给予标准时程的双联抗血小板治疗。并建议定期使用不同评分动态评估康复期患者的风险。

【参考文献】

- [1] Jia H, Hu S, Liu H, *et al.* Chronic total occlusion is associated with a higher incidence of malapposition and uncovered stent struts: OCT findings at 6 months following DES implantation[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 89(S1):582-591. DOI: 10.1002/ccd.26969.
- [2] Costa F, Van Klaveren D, Feres F, *et al.* Dual antiplatelet therapy duration based on ischemic and bleeding risks after coronary stenting[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(7):741-754. DOI: 10.1136/bmj.l2222.
- [3] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.3775.
- [4] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, *et al.* Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. Circulation, 2011, 123(23):2736-2747. DOI: 10.1161/CIRCULATIONA-

- HA. 110.009449.
- [5] Subhaharan D, Mridha N, Singh K. Clinical benefits of prolonged dual antiplatelet therapy following complex percutaneous coronary intervention[J]. Coron Artery Dis, 2019, 31(3):273-278. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000827.
- [6] Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, *et al.* Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(17):1851-1864. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.760.
- [7] Sherbet DP, Christopoulos G, Karatasakis A, *et al.* Optical coherence tomography findings after chronic total occlusion interventions: insights from the "Angiographi C evaluation of the everolimus-eluting stent in chronic Total occlusions" (ACE-CTO) study(NCT01012869)[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2016, 17(7):444-449. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.04.002.
- [8] Heeger CH, Busjahn A, Hildebrand L, *et al.* Delayed coverage of drug-eluting stents after interventional revascularisation of chronic total occlusions assessed by optical coherence tomography: the ALSTER-OCT-CTO registry[J]. EuroIntervention, 2016, 11(9):1004-1012. DOI: 10.4244/EIJY14M10_01.
- [9] Lee SH, Yang JH, Choi SH, *et al.* Duration of dual antiplatelet therapy in patients treated with percutaneous coronary intervention for coronary chronic total occlusion[J]. PLoS One, 2017, 12(5):e0176737. DOI: 10.1371/journal.pone.0176737.
- [10] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.485.
- [11] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.003.
- [12] Capodanno D, Angiolillo DJ. Tailoring duration of DAPT with risk scores[J]. Lancet, 2017, 389(10073):987-989. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30591-3.
- [13] Ibáñez B, James S, Agewall S, *et al.* 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017, 70(12):1082. DOI: 10.1016/j.rec.2017.11.010.
- [14] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
- [15] 方楚媛,裴森涵,赵惟超,等. PARIS 风险预测评分系统对中国冠心病患者冠状动脉介入术后长期缺血事件预测能力分析[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(5):451-454, 458. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.05.04.
- Fang CA, Qiu MH, Zhao WC, *et al.* The PARIS risk prediction scoring system was used to analyze the predictive ability of long-term ischemic events in Chinese patients with coronary artery disease after coronary intervention[J]. Clin J Med Off, 2019, 47(5):451-454+458. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.05.04.
- [16] 潘丽婷,严鹏勇,胡文瑛,等. 2 种出血评分系统对急性冠脉综合征患者介入治疗后近期出血风险的预测价值比较[J]. 国际心血管病杂志, 2018, 45(3):165-170. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.011.
- Pan LT, Yan PY, Hu WY, *et al.* Comparing the performance of PRECISE-DAPT and CRUSADE scoring system for predicting in-hospital hemorrhage in patients with ACS after PCI[J]. Int J Cardiovasc Dis, 2018, 45(3):165-170. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.011.