

2013 抗血小板治疗中国专家共识

一、前言

中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会根据近年来抗血小板治疗物相关临床试验结果，综合美国心脏病学会基金会(ACCF)/美国心脏协会(AHA)、欧洲心脏病学会(ESC)、心血管造影和介入治疗学会(SCAI)、欧洲卒中组织等权威机构发布的最新指南，中华医学会心血管病学分会、中华医学会神经科分会等国内学术机构发布的指南和我国心脑血管疾病防治的现状，组织相关专家撰写了本共识，以推进我国抗血小板治疗的规范化。共识制定过程：(1)全面复习各类心脑血管疾病涉及抗血小板治疗的临床研究证据；(2)综合评估心脑血管疾病患者抗血小板治疗临床研究证据，并考虑中国患者的临床特征；(3)讨论现有各类心脑血管疾病治疗指南中涉及抗血小板治疗内容；(4)综合评估证据。

二、抗血小板药物种类及药理作用

动脉粥样硬化血栓形成是影响心、脑血管和外周动脉的全身系统性疾病。血小板在动脉粥样硬化血栓形成和发展中起着重要作用，常用抗血小板药物有以下几种。

1. 血栓素 A₂(TXA₂)抑制剂：阿司匹林或乙酰水杨酸是临床上广泛应用的血栓素抑制剂，40年前发现其抑制血小板的作用，是目前抗血小板治疗的基本药物。阿司匹林通过对环氧酶(COX)-I 的作用直接抑制 TXA₂合成，抑制血小板黏附聚集活性。阿司匹林其他作用包括介导血小板抑制的嗜中性一氧化氮/环磷酸鸟苷以及参与各种凝血级联反应和纤溶过程[1-2]。阿司匹林口服后吸收迅速、完全，服用后 1h 达峰值血药浓度。在胃内开始吸收，在小肠上段吸收大部分。阿司匹林以结合代谢物和游离水杨酸从肾脏排泄。嚼服阿司匹林，起效快。

2. 二磷酸腺苷(ADP)P₂Y₁₂受体拮抗剂：ADP 存在于血小板内的高密度颗粒中，与止血及血栓形成有关。血小板 ADP 受体调控 ADP 浓度，人类血小板有3种不同 ADP 受体：P₂Y₁、P₂Y₁₂和 P₂X₁ 受体。其中 P₂Y₁₂受体在血小板活化中最重要。P₂Y₁₂受体拮抗剂通过抑制 P₂Y₁₂受体，干扰 ADP 介导的血小板活化[3]。P₂Y₁₂受体拮抗剂有噻吩吡啶类和非噻吩吡啶类药物。

噻吩吡啶类药物：噻氯匹定和氯吡格雷均是前体药物，需肝脏细胞色素 P₄₅₀酶代谢形成活

性代谢物，与 P2Y₁₂受体不可逆结合。噻氯匹定虽有较强抗血小板作用，但起效慢且有皮疹、白细胞减低等不良反应[4]。其后研发出的氯吡格雷具有抗血栓强和快速起效的特性，氯吡格雷在 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、不稳定性心绞痛(UA)/非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的患者中广泛应用，但由于受肝脏代谢酶基因多态性影响，部分患者氯吡格雷标准剂量无法获得满意疗效[5-7]。普拉格雷也是噻吩吡啶类前体药物，需在肝脏代谢转变为活性产物发挥抗血小板效应，普拉格雷抗血小板效应强于也快于氯吡格雷，但其出血风险高于氯吡格雷[8]。

非噻吩吡啶类药物：为新研发的 P2Y₁₂受体拮抗剂。替格瑞洛是环戊基五氮杂茛，它对 P2Y₁₂受体的抑制作用是可逆的，由于它独特的药效和药代动力学特性，与氯吡格雷相比，它可提供更快和更完全的抗血小板作用[9]，抗血小板疗效强于氯吡格雷，但出血风险略有升高，还有其他不良反应，如呼吸困难、室性心律失常等[10]。

3. 血小板糖蛋白(GP) II b/IIIa 受体拮抗剂：血小板 GP II b/IIIa 受体拮抗剂可提供最强的抗血小板作用。阿昔单抗是与血小板 GP II b/IIIa 受体非特异性结合的嵌合单克隆抗体，最先用于临床。但鉴于阿昔单抗对血小板 GP II b/IIIa 受体的免疫原性、不可逆性和非特异性等不足，陆续研发出一些小分子类新型血小板 GP II b/IIIa 受体拮抗剂，包括环七肽的依替巴肽，以及非肽类拮抗剂药物替罗非班和拉米非班[11]。

4. 其他抗血小板药物：蛋白酶激活受体(protease-activated receptors, PAR)-1拮抗剂：尚处于研究中的 Vorapaxar 是 PAR-1受体拮抗剂，目前的研究结果未显示 Vorapaxar 改善临床预后，且出血事件明显增加[12]。西洛他唑的药理作用主要是抑制磷酸二酯酶活性使血小板内环磷酸腺苷(cAMP)浓度上升，抑制血小板聚集，并可使血管平滑肌细胞内的 cAMP 浓度上升，使血管扩张，增加末梢动脉血流量[13]。

三、冠心病的抗血小板治疗

(一) 慢性稳定性心绞痛

抗血小板治疗是减少慢性稳定性心绞痛患者再发事件和死亡的重要用药之一。

临床推荐：(1)如无用药禁忌证，慢性稳定性心绞痛患者都应服用阿司匹林，最佳剂量范围 75—150mg/d。(2)不能耐受阿司匹林的患者，氯吡格雷可作为替代治疗。

临床证据：抗栓试验协作组(ATT)荟萃分析显示[14]，抗血小板治疗使严重心血管事件减少 25%，其中非致死性心肌梗死减少 33%，心血管死亡减少 17%。一项荟萃分析[15]发现小剂

量阿司匹林(75-325mg/d)降低21%的心血管事件,包括非致命性心肌梗死、非致命性卒中和心血管死亡。

阿司匹林100mg 抑制血小板聚集作用最明显, ATT 结果表明, 75-150mg 的小剂量更有效, 而500-1500mg/d 大剂量和160-325mg/d 中等剂量有效性降低, 胃肠道不良反应更大, <75mg 时基本无效, 建议阿司匹林75-150mg/d 用于冠心病患者的长期预防[16]。

CHARISMA 研究在总体受试人群中未观察到氯吡格雷联合阿司匹林获益, 但对于心血管疾病二级预防, 双联治疗组全因死亡率略低于单用阿司匹林组($P=0.046$), 中度出血(需输血治疗)发生率显著增高($P<0.001$), 提示双联抗血小板治疗在病情稳定的心血管病患者获益有限[17]。

(二) 急性冠状动脉综合征(ACS)

1. UA/NSTEMI: 尽早、充分、持久的抗血小板治疗对于 UA/NSTEMI 患者的疾病进展及预后具有重要意义。

临床推荐: (1)所有患者立即口服阿司匹林300mg, 75~100mg/d 长期维持。在禁忌应用阿司匹林的患者, 可用氯吡格雷替代。(2)使用阿司匹林的基础上, 尽早给予氯吡格雷负荷量300mg (保守治疗患者)或600 mg (PCI 患者), 然后75mg/d, 至少12个月。(3)需用血小板 GIIb/IIIa 受体拮抗剂的情况有: ①冠状动脉造影示有大量血栓, 慢血流或无复流和新的血栓并发症; ②拟行 PCI 的高危而出血风险较低的患者。(4)计划行冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者, 至少停用氯吡格雷 5d, 除非需紧急手术。

临床证据: 与单用阿司匹林相比, 阿司匹林联合氯吡格雷治疗9-12个月可使心血管死亡、非致死性心肌梗死和卒中主要复合终点事件相对危险降低20%, 严重出血虽明显增加, 但威胁生命或致死性出血事件并未增加, 大出血发生率的增加呈阿司匹林剂量依赖性[18]。氯吡格雷与阿司匹林双联抗血小板治疗9-12个月可使心血管死亡、非致死性心肌梗死或术后30d 内靶血管再次血运重建主要复合终点事件相对风险降低28%, 总体心血管死亡率、非致死性心肌梗死发生率降低31%, 未增加严重出血发生率[19]。对已使用阿司匹林的患者, 无论是否行 PCI, 联合长期使用氯吡格雷有益于减少严重心血管事件[18-19]。

CURRENT-OASIS 7研究[20]结果显示, 无论患者是否接受 PCI, 高剂量与低剂量阿司匹林组在心血管死亡、心肌梗死、卒中复合终点或者支架内血栓的发生率无显著性差异, 但高剂量阿司匹林组胃肠道出血风险较高。总体研究人群中双倍剂量和标准剂量氯吡格雷组在主要复合终点事件率未见明显差异, 但 PCI 组的氯吡格雷双倍剂量亚组较标准剂量亚组复合终

点事件风险降低15%，这种风险下降主要体现在非致死性心肌梗死事件减少。双倍剂量组发生 CURRENT 定义的主要或严重出血的风险显著增高，但两组间 TIMI 定义的大出血、颅内出血或者致命性出血的风险无明显差异。对于接受早期介入治疗的高危患者，双倍剂量氯吡格雷维持1周后减为常规维持剂量的方案显著减少30d 内心肌梗死和支架内血栓发生率，虽然出血风险可能性高，但不增加颅内或致命性出血。一项国内研究也表明高剂量氯吡格雷的显著临床获益[21]。

2. STEMI: 无论是否接受早期再灌注治疗，尽早和充分使用抗血小板药物均可改善预后。
临床推荐：(1)立即嚼服阿司匹林300mg，长期维持剂量75-100mg/d。禁忌应用阿司匹林的患者，可用氯吡格雷替代。没有证据表明应用肠溶片获益。(2)使用阿司匹林的基础上：①接受溶栓治疗的患者，尽快口服氯吡格雷负荷量150mg（年龄≤75岁）或75mg（年龄>75岁），维持量75mg/d；接受直接 PCI 患者，口服氯吡格雷负荷量300-600mg，维持量75mg/d，至少12个月；②发病12h 后接受 PCI 的患者，参照直接 PCI 用药；③接受溶栓的 PCI 患者，溶栓后24h 内口服300mg 负荷量，24h 后口服300-600mg 负荷量，维持量75mg/d，至少12个月；④未接受再灌注治疗的患者，口服氯吡格雷75mg/d，至少12个月。(3)需用血小板 GP II b/IIIa 受体拮抗剂的情况有：①冠状动脉造影示有大量血栓，慢血流或无复流和血栓形成的并发症；②高危险或转运 PCI 患者。(4)对计划行 CABG 的患者，建议至少停用氯吡格雷5d，除非需紧急手术。

临床证据：单用阿司匹林(160mg/d)1个月降低急性心肌梗死患者35d 血管性死亡绝对危险2.4%，与链激酶合用降低血管性死亡绝对危险5.2%，同时不增加颅内出血风险[22]。使用阿司匹林患者的血管性死亡和全因死亡显著获益至少有15个月。阿司匹林显著减少链激酶或阿替普酶溶栓后冠状动脉再闭塞率和复发缺血事件[14]。

长期口服阿司匹林剂量超过150mg/d，尤其与氯吡格雷联合应用时，不仅未能更好预防心血管事件，反而增加消化道出血风险[6，23-25]。

与单用阿司匹林比较，双联抗血小板组死亡、再梗死和卒中的主要复合终点和全因死亡率均明显降低。COMMIT/CCS2研究表明接受保守治疗的患者，阿司匹林与氯吡格雷双联抗血小板治疗使心血管不良事件率降低9%，死亡风险降低7%，颅内出血和其他严重出血发生率两组间无显著性差异[26]。CLARITY 研究表明氯吡格雷组主要疗效复合终点（梗死相关动脉闭塞、死亡和再梗死）发生率显著降低，主要因梗死相关动脉闭塞率下降[27]。并且，氯吡格雷使30d 心血管死亡、再梗死和因复发缺血需紧急血运重建的联合终点降低20%。两组30d 的 TIMI 定义的严重出血和颅内出血发生率相似。

使用阿司匹林基础上，提前给予氯吡格雷负荷量可使 PCI 术后至30d 的主要终点（心血管死亡、再梗死和卒中）发生率下降41%，而 TIMI 严重出血和轻微出血没有增加（2.0%比1.9%），也减少 PCI 术后再梗死和卒中的联合终点事件[28]。卫生经济学分析[29]显示，术前给予氯吡格雷负荷量及1年维持量的策略具有良好的成本/效益比。

与300mg 氯吡格雷负荷量相比，600mg 负荷量使主要不良心脏事件发生率下降34%，而不增加严重出血风险。900mg 负荷量显示更强的血小板聚集抑制作用，未增加出血事件，但也未增加临床获益[30]。

在高危患者，增加氯吡格雷维持量可能获得更高程度血小板抑制。两项研究[31-32]显示，口服双倍氯吡格雷维持量(150mg)1 个月显著增加血小板抑制率，高剂量（负荷量600mg，维持量150mg/d，使用6d）与传统剂量（负荷量300mg，维持量75mg/d）两组间30d 主要终点事件率相似，显著减少 PCI 患者支架内血栓形成。国内一项研究未发现高剂量组大出血或小出血风险升高[32]。

直接 PCI 患者接受阿昔单抗治疗较安慰剂组显著降低30d 及长期死亡风险，但溶栓治疗的患者未获益[33]。与在导管室给药相比，直接 PCI 前常规给予阿昔单抗无临床获益，反增加出血风险，院前应用可能不带来临床获益[34]。事后亚组分析表明症状起始4h 内从首诊非 Pa 中心转院治疗的患者，阿昔单抗治疗降低死亡风险[34]。直接 PCI 前应用血小板 GP II b/IIIa 受体拮抗剂获益尚待进一步确定。

HRIZON-AMI 试验显示，与单用比伐卢定组相比，30d 普通肝素+血小板 GP II b/IIIa 受体拮抗剂组的严重出血和总不良事件发生率增加，比伐卢定降低 STEMI 患者30d 全因死亡和心血管死亡风险，并且获益持续3 年[35-36]。

（三）冠状动脉血运重建术后抗血小板治疗

1. PCI 后抗血小板治疗：双联抗血小板治疗（阿司匹林与氯吡格雷）是预防支架围手术期及术后血栓事件的常规方法。

临床推荐：(1)如无禁忌证，PCI 后阿司匹林75-150mg/d 长期维持。(2)接受 BMS 置入的非 ACS 患者术后合用氯吡格雷75mg/d 双联抗血小板治疗，至少1个月，最好持续12个月；接受 DES 置入的患者术后双联抗血小板治疗12个月，ACS 患者应用氯吡格雷持续12个月。(3)无出血高风险的 ACS 接受 PCI 患者氯吡格雷600mg 负荷量后，150mg/d，维持6d，之后75mg/d 维持。

临床证据：PCI 后抗血小板药物的联合应用：与单独使用阿司匹林相比，联合应用氯吡格雷与阿司匹林进一步降低冠心病及支架置入后患者的血栓事件风险[37]。CURF 试验及其亚组分析 PCI-CURE 研究奠定了 PCI 后氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗的证据基础[18-19]。PCI 后抗血小板药物的应用时间：BASKET-LATE 研究显示6个月时无事件发生患者停用氯吡格雷后，DES 组患者在第7~18个月的严重心脏事件发生率较 BMS 组增加2-3倍[38]。

Eisenstein 等[39]报道持续12个月以上使用氯吡格雷患者的死亡和心肌梗死风险明显低于使用少于12个月的患者。如患者无出血高危风险，DES 置入后患者双联抗血小板治疗至少12个月，更长时间使用的临床证据尚不充分。两项回顾性研究结果均表明，ACS 置入 DES 的患者，氯吡格雷与阿司匹林双联抗血小板治疗12个月以上，心血管死亡和心肌梗死再发风险显著低于双联抗血小板疗程不足12个月者[40-41]。前瞻性设计的 DAPT 研究比较 PCI 后双联抗血小板12和30个月疗程患者的临床预后，预计2014年结束[42]。现有证据多基于早期 DES 类型，新型 DES 可能缩短双联抗血小板应用时间，但尚需更多临床证据。支架血栓发生者应用双联抗血小板治疗基础上加西洛他唑，可能有效[43]。

2. CABG 后抗血小板治疗：抗血小板治疗与 CABG 围手术期二级预防的效果密切相关，合理应用抗血小板治疗可提高术后移植血管通畅率和患者生存率，但出血增加以及动脉桥血管和静脉桥血管的解剖和移植过程不同等因素也决定抗血小板治疗的不同。

临床推荐：(1)CABG 前抗血小板治疗：①术前阿司匹林100-300mg/d，正在服用阿司匹林的患者，术前不需停药；②使用血小板 GP II b/IIIa 受体拮抗剂增加出血，应短时间静脉内注射，并术前2-4h 停用。(2) CABG 后抗血小板治疗：①术前未服用阿司匹林，术后6h 内开始口服，75-150mg/d；②对阿司匹林有禁忌证者，用氯吡格雷75mg/d；③阿司匹林联合氯吡格雷常规用于 CABG 后缺乏证据；④PCI 后的 CABG 患者，按照 PCI 患者的建议行双联抗血小板治疗。

临床证据：几乎所有不稳定性心绞痛或新近心肌梗死患者接受 CABG 时使用阿司匹林，术前使用阿司匹林可有效降低手术病死率[44]，仅轻度增加手术出血风险。停用氯吡格雷少于24h 行 CABG 出血风险明显增加[45-46]，停用>5d 后出血风险显著下降[47-48]。1-4d 致命性出血风险无显著增加，但输血风险增加[49]。

CABG 围术期使用血小板 GP II b/IIIa 受体拮抗剂安全有效。其中，依替巴肽和替罗非班半衰期较短。阿昔单抗半衰期较长，术前需停用更长时间。

CABG 后桥血管闭塞与是否服用抗血小板药物有关。荟萃分析显示低剂量阿司匹林（约

100mg/d) 和中等剂量的阿司匹林 (约325mg/d) 与高剂量的阿司匹林(约975mg/d)比较, 更有效预防大隐静脉血管桥(SVG)闭塞, 且胃肠道反应更少[50]。前瞻性对照试验已证明移植术后1、7或24h 内阿司匹林对 SVG 闭塞有预防作用[51], 术后48h 后使用无预防作用[52]。CABG 后48h 内, 阿司匹林可减少后续死亡率、心肌梗死、卒中、肾功能不全和肠梗死发生率[53]。

CASCADE 研究[54]结果提示, CABG 后双联抗血小板治疗不能抑制桥血管内膜增生和增加血管通畅率。国内一项单中心随机对照试验显示阿司匹林联合氯吡格雷治疗增加 SVG 通畅率[55], 双联抗血小板在 CABG 后可能有益。

(四) ACS 的新型 P2Y₁₂受体抑制剂抗血小板治疗新型 P2Y₁₂受体抑制剂普拉格雷和替格瑞洛在 ACS 有良好应用前景, 需进一步积累中国患者的证据。临床建议如下。

在使用阿司匹林的基础上, 除氯吡格雷外, 可根据出血风险选择联合应用下述一种 P2Y₁₂受体抑制剂。

UA/NSTEMI: (1)对所有缺血事件中、高危(例如肌钙蛋白水平升高)而无出血高风险的患者, 替格瑞洛180mg 负荷剂量后, 90mg、2次/d 维持; (2)在年龄≤75岁且无卒中或短暂性脑缺血发作(Tn)病史等高出血风险的患者, 普拉格雷60mg 负荷剂量后, 10mg/d 维持。

STEMI: (1)对拟行直接 PCI 而无出血高风险的患者, 替格瑞洛180mg 负荷剂量后, 90mg、2次/d 维持; (2)在年龄≤75岁、无卒中或 T 队病史等高出血风险且拟行直接 PCI 的患者, 用普拉格雷60mg 负荷剂量后, 10mg/d 维持。

无论置入 BMS 或是 DES, 普拉格雷、替格瑞洛与阿司匹林联合抗血小板治疗时间最好持续12个月。

CABG: 急诊 CABG, 术前至少停替格瑞洛24h; 计划行 CABG 的患者, 术前至少停替格瑞洛5d, 或停普拉格雷7d。

临床证据: TRITON-TIMI 38 研究显示, 普拉格雷组复合终点事件发生率显著低于氯吡格雷组; 普拉格雷组心肌梗死发生率、紧急靶血管重建率以及支架内血栓发生率均显著低于氯吡格雷组, 但普拉格雷组与 CABG 不相关的 TIMI 定义的主要出血发生率显著高于氯吡格雷组, 危及生命的出血发生率亦显著升高。普拉格雷在显著降低支架内血栓同时, 出血风险升高, 但临床净获益优于氯吡格雷。TRITON-TIMI38亚组分析显示: 普拉格雷对年龄>75岁和体质量<60kg 的患者临床获益不明显, 而出血风险升高, 除非为高危患者(如合并糖尿病或心肌

梗死)，净获益可能大于出血风险[8]。PLATO 研究[56]结果表明，接受 PCI 的 UA/NSTEMI 患者，替格瑞洛组主要终点发生率和总死亡率显著降低，总出血发生率相似。亚组分析显示在最初采取保守治疗策略的患者，无论最终采取何种治疗策略，替格瑞洛与氯吡格雷相比均获益。

TRITON-TIMI 38 和 PLATO 试验的 STEMI 患者亚组临床获益与总体受试人群结果一致[8,56]。

PLATO 研究提示，替格瑞洛与阿司匹林联合治疗，后者剂量应为75-100mg/d，高剂量阿司匹林(>100mg/d)无临床获益。

TRITON-TIMI 38 研究中，普拉格雷组与 CABG 相关的大出血发生率高于氯吡格雷组(P<0.001)。建议普拉格雷停用>7d 后再行择期 CABG[8]。PLATO 研究中，尽管研究方案规定停用氯吡格雷≥5d，替格瑞洛停用24-72h 后行 CABG，但基于安全性考虑仍建议 CABG 术前停替格瑞洛5d。

(五) 冠心病特殊人群的抗血小板治疗

1. 高龄患者：年龄≥75岁的 ACS 患者临床表现常不典型，死亡率显著增加。

临床推荐：(1)阿司匹林和氯吡格雷长期治疗剂量无需改变；双联抗血小板治疗时，阿司匹林剂量不超过100mg/d。(2)急性期使用氯吡格雷75mg/d，酌情降低或不使用负荷剂量。(3)使用血小板 GP II b/IIIa 抑制剂需严格评估出血风险。(4)使用双联抗血小板治疗合并消化道出血危险因素时，联合质子泵抑制剂(PPI)。

临床证据：抗血小板研究显示，与65岁以下人群比较，65岁以上患者从阿司匹林和氯吡格雷的绝对和相对获益更显著。CURE 研究亚组分析中，年龄>60岁的 NSTEMI-ACS 患者使用阿司匹林联合氯吡格雷(300mg 负荷后，75mg/d 维持9-12个月)，与单用阿司匹林比较，降低心血管死亡、非致死性心肌梗死和卒中的联合终点事件率(P=0.001)，且心血管死亡和卒中发生率有降低趋势[18]。COMMIT 研究中年龄>75岁患者小于1000例，随机分入氯吡格雷75mg 组或安慰剂组，氯吡格雷显著降低复合终点死亡率、心肌梗死或卒中风险[26]。对>75岁的患者，因颅内出血风险明显增加，不建议使用血小板 GP II b/IIIa 受体拮抗剂。研究不建议在出血风险增加或非高危患者，如基线肌钙蛋白水平正常、不合并糖尿病和非高龄患者(<75岁)使用阿司匹林、氯吡格雷和血小板 GP II b/IIIa 受体拮抗剂的三联抗血小板治疗[57]。

2. 非心脏外科手术围术期抗血小板药物治疗: 临床决策包括 ACS 患者, 缺血可采用 GRACE 或 TIMI 风险评分系统, 出血可采用 CRUSADE 出血风险评分系统。

临床推荐: (1)择期手术尽可能推迟至置入 BMS 6周或 DES 12个月后。(2)围手术期需中断抗血小板药物者, 术前7-10d 停药, 在缺血风险高的人群用低分子肝素替代。(3)根据手术出血风险分级调整抗血小板药物, 酌情减量或停药。单用阿司匹林者, 风险低可继续使用, 风险高应停用; 双联抗血小板治疗患者, 风险低仅停氯吡格雷, 风险高均停用。(4)根据手术出血严重程度, 必要时输注血小板和采用特殊止血方法。

临床证据: 根据手术出血风险不同, 将各种有创操作和外科手术分为很高危、高危、中危、低危和很低危等5类。围手术期更改抗血小板药物方案时需参考手术出血风险级别, 评估外科手术出血风险, 酌情减用或停用抗血小板药物(表1)。

表1 各种手术的出血风险分级表^[58]

出血风险	手术类型
很高危	神经外科手术(颅内或脊柱外科手术), 肝脏外科大手术(肝切除术、肝移植术、门静脉高压分流或断流术)
高危	血管外科和大外科(腹主动脉瘤修复术及主动脉-股动脉旁路移植术), 腹部外科大手术(胰十二指肠切除术、胆道肿瘤切除术、前列腺切除术), 下肢关节外科大手术(髋、膝关节置换术), 口腔外科手术, 肺叶切除术, 外科肠道吻合手术, 肾脏穿刺活检或结肠多部位活检
中危	其他腹腔、胸腔及关节外科手术, 永久心脏起搏器或除颤仪置入术
低危	腹腔镜胆囊切除、腹股沟疝修复术, 皮肤或眼外科手术, 胃镜或肠镜检查, 骨髓或淋巴结活检, 心包腔、胸腔、腹腔、关节腔穿刺
很低危	单个拔牙、洗牙, 皮肤活检及小肿瘤切除, 白内障手术, 冠状动脉造影术

各种有创操作或小手术(如消化道内镜、支气管镜、小型牙科手术、小型皮肤科操作和白内障摘除术)时, 酌情使用阿司匹林[59-61]。

荟萃分析发现, 非心脏外科手术患者术前继用阿司匹林增加出血风险, 但需药物或其他干预的出血风险并不增加[62]。术前停用阿司匹林增加心血管不良事件率, 围手术期继续使用阿司匹林可获益, 但术中存在潜在出血风险[63]。风险-获益评估认为阿司匹林获益限于患心血管疾病的患者。接受双联抗血小板治疗的患者方案调整取决于外科手术的紧急程度和患者发生血栓和出血的风险[64-65], 需要多学科(心脏专科医师、麻醉师、血液科和外科医师)会诊选择优化治疗策略。

3. 慢性肾脏疾病(CKD): CKD 指多种病因导致的肾脏结构或功能改变, 伴或不伴肾小球滤过率(GFR)下降, 可表现为肾脏损伤指标异常或病理检查异常。肾功能不全会影响患者血小板聚集能力和凝血功能, 同时肾脏排泄能力减低又会影响抗血小板药物代谢, 因此, 肾功能不全是出血高危因素, 在应用抗血小板药物前必须进行肾功能评估和出血风险评估。

临床推荐: (1)应将抗血小板药物用于心血管病的二级预防。(2)予双联抗血小板药物时充分考虑出血风险。(3)对严重肾功能不全 ($GFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 患者, 血小板 GP II b/IIIa 受体拮抗剂需减量。

临床证据: 小剂量阿司匹林可改善合并 CKD 的冠心病患者预后。McCullough 等[66]研究显示, 肾功能不同损害级别患者中, 阿司匹林联合 B 受体阻滞剂显著降低院内死亡风险 64.3%~80.0%。入院时未服用阿司匹林的患者更可能发生心力衰竭或心源性休克。两项队列研究[67-68]显示, 对 $GFR < 60 \sim 80 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 或 $30 \cdot 59 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的轻中度 CKD 患者, 阿司匹林不显著减少病死率, 而显著降低 $GFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的 ACS 或心肌梗死患者的病死率。

CURFJ 研究亚组分析表明, 阿司匹林联合氯吡格雷双联治疗合并 CKD 的 NSTEMI-ACS 患者, 较安慰剂显著降低主要终点事件, 轻度增加出血风险[69]。另一研究表明 CKD 患者接受 P2Y₁₂ 受体拮抗剂后, 联合应用阿司匹林、氯吡格雷和 GP II b/IIIa 受体拮抗剂, 随肾功能不全分级增高, 出血增加[70]。一项替罗非班治疗 ACS 合并 CKD 患者的研究显示, 替罗非班减少住院期间病死率, 但显著增加大出血风险[71]。而 PRISM-PLUS 研究亚组分析显示, TIMI 大出血并未由于肾功能不全或应用替罗非班显著增加。但随肾功能恶化, 出血事件增加[72]。

4. 心力衰竭: 心力衰竭患者的血栓栓塞事件危险可能较高。

临床推荐: (1)伴明确动脉粥样硬化疾病的患者可用低剂量阿司匹林 75-150mg/d 或氯吡格雷 75mg/d。(2)不合并 ACS 的患者, 不建议抗血小板和抗凝联合治疗。(3)扩张型心肌病患者, 如无其他适应证, 不建议抗血小板治疗。

临床证据: 一些大规模临床试验[73-74]表明, 慢性心力衰竭患者即使左心室射血分数严重下降或超声心动图证明心腔内有血栓, 其血栓栓塞事件发生率也很低(每年 1%~3%) [75-76]。

荟萃分析[77]显示, 有严重血管事件风险的患者中, 阿司匹林显著减少全因死亡率、非致死性心肌梗死和非致死性卒中, 预防的血管事件和总死亡数远超过阿司匹林造成的出血事件, ACCP-9 建议心力衰竭伴明确动脉粥样硬化疾病如冠心病、**糖尿病**和卒中的患者长期用低剂量阿司匹林(75~150mg/d)或氯吡格雷(75mg/d)。

四、缺血性卒中和 TIA 的抗血小板治疗

缺血性脑血管病包括缺血性卒中和 TIA，病理生理学机制相同，推荐的预防策略相同。

（一）非心源性卒中

临床推荐：(1)抗血小板药物优于口服抗凝药物。可选氯吡格雷(75mg/d)或阿司匹林(75~150mg/d)。对于高危患者，氯吡格雷优于阿司匹林。(2)考虑出血风险，不推荐常规使用阿司匹林联合氯吡格雷；但对于 ACS 或1年内冠状动脉内支架置入患者，应联合氯吡格雷(75mg/d)和阿司匹林(100~300mg/d)。

临床证据：建议阿司匹林剂量75~325mg/d，增加剂量并不增加疗效反而增加出血风险[78]。CAPRIE 试验发现，在近期有心肌梗死、卒中和确诊外周动脉疾病的患者，服用氯吡格雷75mg/d 比阿司匹林325mg/d 有稍高的临床获益，氯吡格雷比阿司匹林的缺血性事件相对风险降低8.7%($P=0.043$)，总体安全性至少与中等剂量阿司匹林相当[79]。CAPRIE 研究亚组分析4496例有严重缺血事件的患者后发现，与阿司匹林比较，氯吡格雷在随访3年内使缺血复合终点事件率降低14.9u/o($P=0.045$)，显示在有更高危心脑血管病复发风险患者氯吡格雷有明显优势[80]。此外，合并糖尿病的患者，氯吡格雷较阿司匹林显著降低缺血事件率($P=0.042$)[81]。对比氯吡格雷和阿司匹林双联与阿司匹林单药的二级预防研究(CHARISMA 和 MATCH)，均证实双联抗血小板治疗并未更多获益，但出血风险明显增加，提示氯吡格雷与阿司匹林双联抗血小板治疗不常规用于卒中和 TIA 的二级预防[82-83]。

（二）心源性卒中

1. 心脏瓣膜病

临床推荐：(1)合并风湿性二尖瓣病变的患者，无论是否合并心房颤动，不建议在抗凝基础上加抗血小板药物。(2)对已规范口服抗凝的风湿性二尖瓣病变的缺血性卒中和 TIA 患者，仍出现复发性栓塞事件时，可加用抗血小板治疗。(3)对有缺血性卒中和 TIA 病史的二尖瓣脱垂或二尖瓣钙化患者，可单用抗血小板治疗。

临床证据：SzekelyE[84]研究发现华法林较安慰剂显著降低风湿性瓣膜病患者的缺血风险。二尖瓣脱垂在瓣膜病变中较常见，Framingham Heart 研究证实二尖瓣脱垂增加卒中风险；一项美国印第安人队列研究证实二尖瓣钙化为卒中高危因素[85]，对这两类患者，尚缺乏抗凝证据，考虑抗凝的出血风险，建议用抗血小板药物[86]。

2. 人工瓣膜置换后

临床推荐：应用抗凝药物仍发生卒中而无出血高风险的患者，在华法林基础上可加阿司匹林100mg/d，保持国际标准化比值(INR)2.0~3.0。

临床证据：一项随机对照研究将患者分别服用6个月不同剂量华法林与包括阿司匹林在内的2种不同的血小板抑制剂。与抗血小板治疗组比较，抗凝组血栓栓塞事件明显减少，但出血发生率更高[87]。另一个临床试验表明，阿司匹林(100mg/d)联合华法林(INR2.0~3.0)的抗栓治疗效力明显优于单独用华法林。低剂量阿司匹林加华法林显著降低全因死亡率、心血管死亡率和卒中，但增加次要出血事件风险[88]。

3. 卵圆孔未闭(PFO)

临床推荐：(1)既往有缺血性卒中或TIA的PFO患者，可用抗血小板治疗。(2)在隐源性卒中和PFO或房间隔膜部瘤的患者，给予阿司匹林50~100mg/d。

临床证据：PFO患者卒中风险是非PFO患者的2倍，CODICIA研究发现PFO患者卒中再发风险较低(5.8010)[89]。荟萃分析显示PFO伴房间隔膜部瘤显著增加年龄<55>55岁的PFO患者的风险尚不明确[90]。PICSS研究表明，无论是PFO还是房间隔膜部瘤均增高患者再卒中风险。2002年欧洲PFO-ASA研究发现PFO合并房间隔膜部瘤患者再发卒中风险高[91]。Mas等[92]报道给予阿司匹林300mg/d可降低卒中复发率。PFO最佳抗血小板治疗方案及合并房间隔膜部瘤对卒中的影响尚不清楚。

(三) 卒中急性期

临床推荐：(1)未溶栓治疗且无阿司匹林禁忌证的患者发病后尽早服用阿司匹林150~300mg/d，急性期后阿司匹林75~150mg/d。(2)溶栓治疗者，阿司匹林等抗血小板药物应在溶栓后24h开始使用。(3)对不能耐受阿司匹林者，用氯吡格雷等其他抗血小板药物。(4)对缺血性卒中再发的高危患者如无高出血风险，缺血性卒中或TIA后的第1个月内，阿司匹林75mg/d联合氯吡格雷75mg/d优于单用阿司匹林。

临床证据：急性期开始二级预防的主要临床研究来源于国际卒中试验(IST)[93]和中国急性卒中试验(CAST)[94]，两项试验汇总分析表明，治疗1000例患者，非致死性缺血性卒中减少7例，死亡减少4例，但同时出血增加2例，净获益约1%。FASTER试验发现，90d内氯吡格雷75mg/d和阿司匹林组81mg/d卒中率无明显差异，但阿司匹林联合氯吡格雷增加相关出血风险[95]。

五、心房颤动

血栓栓塞并发症（如缺血性卒中）是心房颤动患者致残和致死的主要原因，仍建议根据心房颤动患者血栓风险(CHADS₂)评分（表2）进行卒中危险分层，选用华法林或新抗凝药物，抗血小板治疗作用有限。

表2 心房颤动患者血栓风险评分(CHADS₂评分)^[96]

危险因素	评分
充血性心力衰竭	1
高血压	1
年龄 > 75 岁	1
糖尿病	1
既往卒中或短暂性脑缺血	2
总分	6

注：CHADS₂ 为充血性心力衰竭 (congestive heart failure)、高血压 (hypertension)、年龄 (age)、糖尿病 (diabetes mellitus)、卒中或短暂性脑缺血 (stroke/TIA) 的英文词首字母缩写

临床推荐：(1) 卒中高危患者 (C II AIDS₂积分≥2)，不推荐双联抗血小板或单用阿司匹林替代口服抗凝药；中低危患者 (CI[-]IADS₂积分=1) 建议服用口服抗凝药或阿司匹林；低危患者 (CI-IAJDS₂积分=0) 可不服用抗血栓药物。(2) 发生卒中的中、高危心房颤动合并 ACS 患者，可口服抗凝药联合一种抗血小板药物(如氯吡格雷)。对于卒中低危心房颤动合并 ACS 患者，可仅用双联抗血小板药物。(3) 卒中高危的心房颤动患者 PCI 后，短期联合应用阿司匹林、氯吡格雷及口服抗凝药。置入 BMS 者三药联用1个月，DES 者至少联用3-6个月。此后口服抗凝药联合一种抗血小板药物治疗至1年。1年以后若无冠状动脉事件可长期单用口服抗凝药。(4) 出血高危患者，可选择华法林联合氯吡格雷，置入 BMS 者二药联用1个月，DES 者1年。

临床证据：ACTIVE-W 研究[97]显示，与华法林比较，双联抗血小板治疗严重出血发生率相似，但后者总出血并发症发生率高于华法林。ACTIVE-A 试验[98]表明，氯吡格雷联合阿司匹林治疗较阿司匹林单药治疗降低卒中相对风险28%。但前者严重出血事件发生率显著增加，净获益有限。新近一项非瓣膜性心房颤动患者大型队列研究提示，应用阿司匹林不带来临床净获益，且增加出血风险[99]，故阿司匹林在预防心房颤动患者血栓事件中的作用还存在争议。

需长期抗凝的心房颤动患者，发生 ACS 时或接受 PCI 后，三联抗栓治疗，即华法林联合氯吡格雷及阿司匹林并没有临床研究的证据。与仅应用双联抗血小板药物治疗者相比，短期(如4周)加用华法林并不显著增加出血事件风险，获益/风险比可接受，但长期应用三联抗栓药物的安全性尚有待论证。因此，对所有的患者首先进行出血危险的评估，对于 HAS-BLED

评分 ≥ 3 分且需要进行口服华法林的患者（CHADS₂ ≥ 2 分）应该更多选择 BMS，以减少对三联抗栓治疗的需求。DES 仅限于在某些临床和（或）解剖学情况下，预期比 BMS 具有显著优势时（如长病变、小血管、**糖尿病**）选用。

PCI 后是否应继续抗凝应权衡以下风险：①心房颤动卒中、体循环栓塞和死亡风险；②支架内血栓导致心肌梗死和死亡风险；③抗栓的出血风险。荟萃分析发现，三联抗栓为卒中高危患者带来显著获益[100]。由于 BMS 置入30d 后，DES 置入后3~6个月后支架内血栓形成风险明显降低，加之应用三联抗栓出血风险较高，强化抗栓方案仅需短期（BMS:30d，DES:3-6个月）用于卒中高危人群。2012年 WOEST 研究结果表明需长期口服抗凝治疗的患者接受 PCI 治疗后，二联抗栓（华法林+氯吡格雷75mg/d）较三联抗栓（华法林+氯吡格雷75mg/d+阿司匹林80mg/d）显著降低12个月的 TIMI 大出血风险，且血栓事件发生率不升高，全因死亡风险在二联抗栓组显著下降[101-102]。长期联合应用抗凝和抗血小板治疗的患者必要时可联用 PPI 或 H₂受体拮抗剂以减少消化道不良反应。

六、周围动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)

PAD 最常受累的周围动脉依次为腠动脉、胫动脉、腹主动脉、髂动脉、颈动脉、椎动脉、肠系膜动脉、肾动脉及头臂动脉，下肢动脉粥样硬化性疾病 (lower extremity atherosclerotic disease, LEAD) 最常见。在有症状的 PAD 患者，抗血小板药物治疗降低 MACE，某些抗血小板药物还可改善 LEAD 患者的间歇性跛行症状。

临床推荐：(1)对有症状的 PAD 已行血管重建术的患者，抗血小板治疗降低心肌梗死、卒中以及心血管死亡的风险。推荐长期用阿司匹林75~100mg/d 或氯吡格雷75mg/d。(2)踝肱指数(ABI)减低(≤ 0.90)或有颈动脉粥样斑块狭窄的无症状 PAD 患者，可用上述抗血小板药物。(3)除心血管事件发生风险高且出血风险低的有症状的 PAD 患者外，一般不推荐联合应用阿司匹林和氯吡格雷。(4)在合并间歇性跛行症状而无心力衰竭的 PAD 患者，西洛他唑(100mg、2次/d) 可改善临床症状并增加步行距离。

临床证据：早期 ATC 荟萃分析提示[14]，阿司匹林(75 • 100mg/d)与安慰剂相比可使有症状的 PAD 患者(ABI ≤ 0.90)心血管事件发生风险降低32%。CLIPS 研究[103]表明，与安慰剂比较，阿司匹林使有症状的 PAD 患者血管事件降低640/0(P=0.022)，心肌梗死下降82%，而出血无明显差异(P=0.99)。2009年 ATC 荟萃分析[104]再次表明，小剂量阿司匹林可使上述患者的 MACE 降低23%。最近两项针对无症状 PAD 患者的临床研究[105-106]，其中 AAA 研究纳入 ABI ≤ 0.95 的无症状受试者，而 POPADAD 研究纳入 ABI ≤ 0.99 的**糖尿病**患者，结果均表明小剂量阿司匹林与安慰剂相比并未显著降低患者的心血管事件风险。

CAPRIE 研究[79]的 PAD 亚组分析提示氯吡格雷较阿司匹林更有效预防症状性 PAD 患者心血管不良事件。CHARISMA 研究[82,107]针对 PAD 患者的分析显示,联合应用氯吡格雷和小剂量阿司匹林较单用阿司匹林虽可进一步降低 PAD 患者心肌梗死风险($P=0.029$)和因缺血事件入院的风险($P=0.011$),但 MACE 下降不显著($P=0.18$),出血风险明显增加($P<0.001$),对于 pad 患者不常规推荐双联抗血小板治疗。

早期研究[108]表明西洛他唑50mg、2次/d 和100mg、2次/d 两组最大步行距离均明显改善,常见不良反应与安慰剂组无明显差异。回顾性荟萃分析[10]表明服用西洛他唑50mg、2次/d 或100mg~d,与安慰剂组比较,增加最大步行距离和速度提高率($P<0.0001$),对于 PAD 间歇性跛行患者,西洛他唑疗效明显。

七、心脑血管疾病的一级预防

一级预防的总体原则应根据患者的危险分层,选择中高危患者给予阿司匹林。而下列患者不应使用阿司匹林一级预防:无任何危险因素年龄 ≤ 65 岁的女性,高血压患者既没有心血管病也没有肾功能不全或心血管高危因素,糖尿病患者不伴动脉粥样硬化性疾病。

临床推荐:(1)合并下述3项及以上危险因素者,建议服用阿司匹林75-100mg/d:男性 ≥ 50 岁或女性绝经期后、高血压[血压控制到 $<150/90$ mm Hg($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)]、糖尿病、高胆固醇血症、肥胖(体质指数 $\geq 28\text{kg}/\text{m}^2$)、早发心脑血管疾病家族史(男 <55 岁、女 <65 岁发病史)、吸烟。(2)合并 CKD 的高血压患者建议使用阿司匹林。(3)不符合上述标准的心血管低危人群或出血高风险人群不建议使用阿司匹林;30岁以下或80岁以上人群缺乏阿司匹林一级预防获益的证据,须个体化评估。(4)所有患者使用阿司匹林前应权衡获益/出血风险比。(5)对阿司匹林禁忌或不能耐受者,可以氯吡格雷75mg/d 口服替代。

临床证据:早期对前6项研究的荟萃分析表明[109],阿司匹林用于一级预防使 MACE 减少15%,心肌梗死相对风险降低30%,出血并发症相对危险增加69%,主要来自于胃肠道出血和颅外出血危险增加,出血性卒中风险有所增加。未来10年心血管事件风险 $>8\%$ 的个体服用阿司匹林获益大于风险。

2009年 ATT 结果显示,对于未来10年严重心血管事件风险 $<6\%$ 的个体,阿司匹林使每年心血管事件相对风险降低12%,脑出血、胃肠道和颅外出血发生率升高[104]。老年、男性、糖尿病、高血压患者既为血栓高危人群,同时也是出血高危人群。研究提示,使用阿司匹林对于未来10年 MACE 风险 $<6\%$ 的个体,阿司匹林风险大于获益。2008年以后发表的3项一级预防研究[105-106, 110],阿司匹林与安慰剂相比都未显著降低糖尿病和 <65 岁女性等心血管疾病危险人群的 MACE。2011年发表的3项荟萃分析表明,与安慰剂组相比,阿司匹林

组 MACE 显著降低($P<0.01$), 大出血风险增加($P<0.001$)。阿司匹林组较对照组全因死亡风险下降趋势($P=0.05\sim 0.07$)[111-113]。

八、抗血小板治疗的其他主要问题

(一) 抗血小板治疗出血风险评估和处理

冠心病患者在接受双联或者三联抗血小板药物治疗, 特别是联合抗凝治疗后出血的风险增高。出血是冠心病预后不良的重要影响因素。针对高危患者出血风险的准确评估和出血后有效处理措施建议。

临床推荐: (1)用 CJRUSADE 出血风险预测模型, 对患者出血风险个体化评估。根据评分分为很低危(< 20)、低危(21~30)、中危(31~40)、高危(41~50)、很高危(>50)。(2)采用 TIMI/GUSTO/BAIRC 方法对出血情况定义分类。根据使用药物和出血严重程度, 停用抗血小板药物或输注血小板; 小出血可在充分治疗基础上不停用抗血小板治疗, 严密观察; 大出血患者, 除通过特殊止血方法充分控制的患者, 推荐停用和(或)中和抗凝和抗血小板治疗。(3)胃肠道出血高危患者服用抗血小板药物, 联合应用质子泵抑制剂(PPI)或 H₂受体拮抗剂。溃疡病活动期或幽门螺杆菌阳性者, 先治愈溃疡病并根除幽门螺杆菌。(4)输血对预后可能有害, 只有在充分个体化评估后实施。血液动力学稳定、红细胞压积 $>25\%$ 或血红蛋白水平 $>70\text{g/L}$ 患者不应输血。

临床证据: 出血程度及转归: 根据出血对临床的影响(部位及血液动力学变化)和(或)血红蛋白下降幅度及是否需输血对出血程度分级, 建议用 CRUSADE 评分[114]。由于采用定义方法不同(TIMI[115]、GUSTO[116]和 BARC[117]), 相同界限可能代表不同出血严重性。2011年出血学术研究会(BARC)综合以往数据, 制定了统一的心血管临床研究中出血的标准定义[117]。

出血的预测因素: 出血的风险与抗栓药物(包括抗凝药物、阿司匹林、ADP 受体拮抗剂、血小板 GP II b/IIIa 受体拮抗剂)使用的数量、剂量、频率以及介入治疗入路(股动脉入路出血高于桡动脉)有关[118]。

出血并发症的预防处理: 预防出血包括选择安全的药物、适宜剂量、减少联合抗栓和抗血小板治疗的时间以及选择桡动脉入路等[119]。阿司匹林所致出血部位主要是胃肠道, 占 ACS 患者早期自发出血50%左右, 建议联合应用 PPI 或 H₂受体拮抗剂, 根除幽门螺杆菌[120-121]。有消化道出血和溃疡病史的患者, 奥美拉唑与氯吡格雷的潜在相互作用可能并不影响临床效果[122-124], 但应该尽量选择与氯吡格雷相互作用少的 PPI, 不建议选择奥

美拉唑和埃索美拉唑。活动性大出血，如胃肠道、腹膜后出血、颅内出血或其他严重失血，如出血不能通过有效介入治疗控制，需暂时停抗血小板药物，但需与血栓事件风险权衡，特别是患者置入支架后[125]。目前没有逆转多数抗血小板药物活性的有效方法。输注新鲜的血小板是唯一可行的方法。尽管输血对临床预后有不影响，血液动力学稳定，血红蛋白水平低于70g/L时输血可获益。

（二）血小板反应多样性(variability of platelet response, VPR)

VPR 是指不同个体对抗血小板药物治疗反应存在差异。低反应性可能存在高血栓风险，反正亦然。

临床证据：血小板对氯吡格雷和（或）阿司匹林的低反应性与 PCI 术后的及老年病人的[126]缺血事件可能存在相关性[127]。ARMYDA-PRO 研究显示，血小板反应活性单位升高的 ACS 患者30d 的 MACE 发生率[128]。荟萃分析表明中国汉族人群中 CYP2C19慢代谢型比例总数约10%，这部分患者服用常规剂量抗血小板药物可能疗效不佳[129]。

回顾性研究显示，携带至少1个 CYP2C19功能缺失型等位基因的受试者（CYP2C19*2或*3携带者），PCI 后 MACE 或支架内血栓形成相应增多[130-132]。CHARISMA 研究遗传学亚组结果提示 CYP2C19*2/*2纯合子携带者的慢代谢型患者心血管终点事件的风险显著高于非携带者[133]。而近期两项遗传学分析提示，ACS 携带功能缺失型等位基因的患者终点事件率与非携带者无显著差异[134-135]。目前基因遗传变异与临床预后相关性尚待明确。GRAVITAS 研究以 VerifyNow 检测结果调整个体化治疗，未显著改善患者临床结局[136]；POPULAR 研究[137]显示以传统比浊法 LTA 或 VerifyNow 快速检测血小板活性，与缺血性事件率升高相关，但所有这些检测方法都不能预测 TIMI 大出血和轻微出血事件，提示 VPR 的检测方法尚难统一。

增加剂量可能克服氯吡格雷低反应。2010年一项研究[138]显示，CYP2C19慢代谢型受试者，增加氯吡格雷剂量可获更强抗血小板聚集作用。CURRENT 研究发现双倍剂量氯吡格雷(150mg)治疗组心血管事件或支架内血栓明显降低[20]。对于氯吡格雷低反应性的患者，华法林也可为常用选择。

在氯吡格雷低反应的患者中，其他 P2Y₁₂受体抑制剂也应是一种选择。PLATO 研究证实替格瑞洛在 ACS 患者中使用有效和安全，低反应性患者在择期 PCI 后，给予普拉格雷大幅度降低血小板反应性[8, 56]。