

低剂量秋水仙碱在动脉粥样硬化性心血管疾病二级预防中的循证进展及临床启示^Δ

王湘宏^{1*}, 张金霞², 李锐², 官格², 龚雪², 章梦森³, 季波⁴, 李健⁵, 姜志辉^{3,4#} (1. 弘康大医汇综合门诊部, 广州 510010; 2. 南部战区总医院心血管内科, 广州 510010; 3. 南方医科大学药学院, 广州 510515; 4. 南部战区总医院药剂科, 广州 510010; 5. 深圳理工大学总医院药学部, 广东深圳 518000)

中图分类号 R972.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)19-2608-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.19.21



摘要 残余炎症风险(RIR)是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)二级预防中亟待解决的关键问题,靶向干预RIR已成为药物研发与临床管理的新靶点。以COLCOT、LoDoCo2、CLEAR SYNERGY研究为代表的高质量随机对照试验(RCT)提供了高级别循证医学证据,证实低剂量秋水仙碱(0.5 mg/d)可显著降低稳定期或急性期后ASCVD患者的心血管事件风险,但不同临床场景下的疗效存在差异。欧洲心脏病学会、美国心脏协会/美国心脏病学会等国际权威组织发布的指南已将低剂量秋水仙碱纳入ASCVD二级预防推荐,我国《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2024)》及《中国慢性冠状动脉综合征患者诊断及指南》也已新增相关推荐内容。然而,鉴于潜在的种族差异、药物相互作用的安全性顾虑以及我国临床证据的相对缺乏,尤其是截至目前尚无针对我国ASCVD患者使用低剂量秋水仙碱进行二级预防的前瞻性RCT,现有临床应用建议仍主要基于国际证据与指南推荐,不宜简单外推。

关键词 秋水仙碱;低剂量;动脉粥样硬化性心血管疾病;二级预防;炎症;残余炎症风险;临床指南;超说明书用药

Evidence-based progress and clinical enlightenment of low-dose colchicine in secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease

WANG Xianghong¹, ZHANG Jinxia², LI Rui², GUAN Ge², GONG Xue², ZHANG Mengmiao³, JI Bo⁴, LI Jian⁵, JIANG Zhihui^{3,4} (1. Hongkang Dayihui General Outpatient Department, Guangzhou 510010, China; 2. Dept. of Cardiovascular Medicine, General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou 510010, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 4. Dept. of Pharmacy, General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou 510010, China; 5. Dept. of Pharmacy, Shenzhen University of Advanced Technology General Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China)

ABSTRACT Residual inflammatory risk (RIR) is a key issue to be urgently addressed in the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Targeted intervention of RIR has become a novel target for drug development and clinical management. A series of high-quality randomized controlled trials (RCTs), including COLCOT, LoDoCo2 and CLEAR SYNERGY, provided high-level evidence and confirmed that low-dose colchicine (0.5 mg/d) significantly reduced the risk of cardiovascular events in ASCVD patients at stable stage or after the acute phase, while its efficacy varied in different clinical scenarios. International authoritative guidelines from the European Society of Cardiology and the American Heart Association/American College of Cardiology include low-dose colchicine in the recommendations for ASCVD secondary prevention. Two domestic guidelines released in 2024, namely the *Guideline for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (2024)* and the *Guideline for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndrome in China*, have also added relevant recommendations. Nevertheless, due to potential racial differences, safety concerns regarding drug-drug interactions, and the relative lack of clinical evidence in China, especially the absence of prospective RCTs using low-dose colchicine for secondary prevention of ASCVD patients, current clinical recommendations still mainly based on international evidence and guidelines, and should not be simply extrapolated.

^Δ 基金项目 国家自然科学基金青年科学基金项目(No.32501218); 广东省基础与应用基础研究基金项目(No.2023A1515110713)

* 第一作者 主治医师。研究方向:心血管药理学。E-mail: 164234314@qq.com

通信作者 主任药师。研究方向:新药研发、临床药学。E-mail: jzhxbox1@163.com

KEYWORDS colchicine; low-dose; atherosclerotic cardiovascular disease; secondary prevention; inflammation; residual inflammatory risk; clinical guidelines; off-label use

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种以血管壁慢性低度炎症为主要病理特征的疾病^[1]。在其发生、发展及斑块失稳过程中,固有免疫与适应性免疫系统持续激活,介导复杂的炎症级联反应,最终促进AS血栓性事件发生^[2]。虽然以他汀类药物为基础的标准化二级预防策略显著改善了动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)患者的预后^[3-5],但仍有较大比例的患者面临较高的残余心血管风险,其中,独立于胆固醇水平的残余炎症风险(residual inflammatory risk, RIR)是导致不良事件持续发生的主要驱动因素之一^[6]。CANTOS研究证实,靶向白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)可降低特定ASCVD人群的心血管事件风险,为炎症作为潜在干预靶点提供了临床证据^[7]。

作为传统抗炎药,秋水仙碱在心血管疾病防治中的应用逐渐受到关注。其抗炎作用与抑制核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体活化密切相关^[8-10]。近年来,以COLCOT试验^[11]、LoDoCo2试验^[12]及CLEAR SYNERGY试验^[13]为代表的多项高质量随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),为低剂量秋水仙碱(0.5 mg, 每日1次,口服)在ASCVD二级预防中的应用奠定了坚实的循证基础,并推动了国内外相关指南的快速更新。本文旨在系统梳理该疗法的循证基础与指南/推荐演进,并结合我国国情,探讨其临床转化的可行路径与未来方向。

1 秋水仙碱在ASCVD二级预防中的作用机制

秋水仙碱的心血管保护作用主要与其抗炎效应有关。NLRP3炎症小体是秋水仙碱介导抗炎、抗AS的关键作用靶点。秋水仙碱可通过结合微管蛋白、抑制微管聚合,阻断NLRP3炎症小体的组装与活化,进而抑制下游IL-1 β 、IL-18等促炎因子的成熟与释放,阻滞血管局部炎症级联放大反应,稳定血管微炎症环境^[14-15]。除影响NLRP3炎症小体外,秋水仙碱还能够抑制中性粒细胞趋化、迁移、黏附和活化,并减少相关颗粒成分的释放以及抑制中性粒细胞与血小板之间的相互作用;同时,秋水仙碱亦可通过影响黏附分子的表达,减少中性粒细胞与活化内皮细胞的黏附,并对巨噬细胞和内皮细胞的肿瘤坏死因子相关炎症反应产生影响^[16]。这些作用可协同减轻血管壁炎症,进而抑制AS斑块的发生、发展,为秋水仙碱用于ASCVD二级预防提供相应的机制基础。

此外,秋水仙碱对血小板功能及AS斑块稳定性也有一定影响。研究发现,秋水仙碱可干预血小板胶原受体相关信号,抑制血小板活化和聚集,从而降低血栓形成风险^[17]。在AS斑块方面,实验研究显示,秋水仙碱可减少斑块面积、脂质沉积及坏死核心,并增加纤维帽厚度,这些改变提示其可能有助于提高斑块稳定性^[18]。动物研究发现,秋水仙碱可抑制大鼠心肌成纤维细胞增殖及相关炎症信号表达,减轻心肌梗死后的心肌纤维化和心室重构,改善心室舒张功能^[19-20]。一项基于LoDoCo2试验的人体蛋白质组学研究表明,秋水仙碱可降低37种炎症蛋白水平,其抗炎作用超越了单纯的NLRP3炎症小体抑制,为秋水仙碱在ASCVD中的心血管保护效应提供了更全面的机制支持^[21]。

2 低剂量秋水仙碱在ASCVD二级预防中的关键循证医学证据

ASCVD是一组由AS引起的临床疾病的总称,主要包括冠状动脉疾病[如慢性冠脉综合征(chronic coronary syndrome, CCS)、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)]、脑血管疾病[如缺血性卒中、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)]以及外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)。在上述疾病背景下,低剂量秋水仙碱作为一种传统抗炎药物,已在ASCVD人群中开展了多项重要临床研究,以下对其主要的循证医学证据进行梳理。

2.1 低剂量秋水仙碱在冠状动脉疾病中的效果

2.1.1 CCS

LoDoCo2研究^[12]是一项针对CCS患者开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验,共纳入5 522例CCS患者,经中位随访28.6个月后,结果显示,低剂量秋水仙碱组主要结局(心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中或缺血导致的冠状动脉血运重建)风险较安慰剂组降低31%[风险比(hazard ratio, HR)=0.69, 95%置信区间(confidence interval, CI)0.57~0.83, $P<0.001$]。该研究结果证实,低剂量秋水仙碱可显著降低CCS患者的心血管事件发生风险,将抗炎治疗的获益人群从ACS患者拓展至CCS患者,进一步明确了长期抗炎治疗在ASCVD二级预防中的重要地位。该研究的事后亚组分析进一步评估了既往ACS病史及距ACS发生的时间对治疗效应的影响。结果显示,在入组时均处于稳定期的CCS患者,无论既往是否有ACS病史,也不管ACS的发生时间为近期(6~24个月)、中期(2~7年)或远期(>7年),低剂量秋水仙碱都能显著降低主要不良心血管事件(ma-

for adverse cardiovascular events, MACE) 发生风险^[22]。

2024 年《中国慢性冠脉综合征患者诊断及治疗指南》明确推荐,对于经最优标准化药物治疗后仍存在心血管事件发生风险的患者,可考虑使用低剂量秋水仙碱进行二级预防(Ⅱb类推荐,B级证据)^[23]。这一推荐也为低剂量秋水仙碱在我国 CCS 患者中的应用提供了循证依据。

2.1.2 ACS

COLCOT 研究^[11]是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验,共纳入 4 745 例近期(≤ 30 d)发生 ACS 并表现为心肌梗死的患者,经中位随访 22.6 个月后,结果显示,与安慰剂相比,低剂量秋水仙碱可使主要结局(心血管死亡、心脏骤停、心肌梗死、卒中或因心绞痛行紧急血运重建)风险降低 23%($HR=0.77$, 95%CI 0.61~0.96, $P=0.02$),提示低剂量秋水仙碱用于近期心肌梗死患者二级预防具有一定的临床获益。事后分析发现,心肌梗死后 72 h 内使用低剂量秋水仙碱治疗的患者,其主要终点事件风险下降更为明显($HR=0.52$, 95%CI 0.32~0.84),提示治疗时机可能与其获益程度有关^[24]。

CLEAR SYNERGY 研究^[13]作为目前规模最大的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验,采用 2×2 析因设计,探讨低剂量秋水仙碱在 ACS 患者中的疗效。该研究共纳入 7 062 例 ACS 患者,均为接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的心肌梗死患者,将其随机分组后,初始采用体重分层给药(体重 ≥ 70 kg 的患者,使用剂量为每次 0.5 mg,每日 2 次;体重 < 70 kg 的患者,使用剂量为每次 0.5 mg,每日 1 次),90 d 后统一调整剂量为每次 0.5 mg,每日 1 次。中位随访 36 个月后,秋水仙碱组与安慰剂组的主要终点事件(心血管死亡、心肌梗死、卒中或缺血驱动的血运重建)风险差异无统计学意义($HR=0.99$, 95%CI 0.85~1.16, $P=0.93$),亚组分析结果也未发现获益人群。值得注意的是,该研究中 70% 以上的患者是在新冠疫情期间入组,可能存在事件报告偏倚,且治疗中断率(26%)高于 COLCOT 研究(18%),这些原因可能影响试验结果^[13,25]。此外, CLEAR SYNERGY 研究的亚组分析发现,疫情前入组患者接受秋水仙碱治疗后的主要终点事件风险相对较低($HR=0.78$, 95%CI 0.60~1.02);采用较高初始剂量(每次 0.5 mg,每日 2 次)的患者也观察到类似结果($HR=0.78$, 95%CI 0.61~1.00)^[25]。CLEAR SYNERGY 与 COLCOT 研究结果存在一定差异,这可能与两项研究的患者特征及药物治疗方案不同有关——CLEAR SYNERGY 研究纳入的患者均接受 PCI,同时抗血小板药物和他汀类药物的使用比例较高,在较为充分的血运重建和药物治疗基础上,进一步加用低剂量秋水仙碱所

能带来的额外获益可能相对有限;相比之下, COLCOT 研究并未要求所有患者在急性期接受 PCI。两项研究在患者选择、基础治疗及残余心血管风险等方面均存在差异,因此,现阶段尚难以将两项研究的结果差异归因于单一因素。对于已接受充分血运重建与规范化二级预防的 ACS 人群,低剂量秋水仙碱能否进一步改善临床结局,仍需结合患者的 RIR 进行综合评估。后续研究可重点纳入超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C reactive protein, hs-CRP)持续升高、反复出现缺血事件等 RIR 较高的人群,筛选能够从抗炎治疗中获得更大临床获益的目标患者。

COPS 研究^[26]是一项在澳大利亚开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验,共纳入 795 例 ACS 患者。患者住院后第 1 个月给予秋水仙碱初始强化方案(每次 0.5 mg,每日 2 次),此后调整为低剂量秋水仙碱方案(每次 0.5 mg,每日 1 次),总治疗周期为 12 个月。1 年随访结果显示,秋水仙碱组与安慰剂组的主要终点事件(全因死亡、ACS 复发、缺血驱动的紧急血运重建及非心源性缺血性卒中)风险差异无统计学意义($HR=0.65$, 95%CI 0.38~1.09, $P=0.10$)。事后分析发现,在治疗时间超过 400 d 的患者中,秋水仙碱组的主要终点事件风险显著低于安慰剂组($HR=0.47$, 95%CI 0.27~0.82, $P=0.008$),该获益在 24 个月随访时持续存在^[27]。

2.2 低剂量秋水仙碱在脑血管疾病中的效果

CHANCE-3 研究^[28]是一项在我国开展的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验,共纳入 8 343 例急性轻中度缺血性卒中或高危 TIA 患者,患者入组时 hs-CRP ≥ 2 mg/L。在患者症状出现 24 h 内开始治疗,前 3 d 给予秋水仙碱 1.0 mg/d,此后调整为 0.5 mg/d,治疗持续 90 d。3 个月随访结果显示,秋水仙碱组与安慰剂组的主要终点事件(复发性卒中或其他脑血管事件)风险差异无统计学意义($HR=0.98$, 95%CI 0.83~1.16, $P=0.79$),提示在该研究设定的人群、治疗方案及随访时间内,低剂量秋水仙碱无法降低脑血管事件风险。该阴性结果可从治疗时间与研究人群异质性两方面进行解释: CHANCE-3 研究中秋水仙碱的干预周期仅为 90 d,而既往在 CCS 患者中观察到心血管获益的 LoDoCo2 研究,其中位随访时间为 28.6 个月,两项研究在观察时间、疾病阶段和受试人群方面均存在明显差异,因此其结果不能直接类比。此外,缺血性卒中的病因较为复杂,包括大动脉粥样硬化、小血管病变及心源性栓塞等类型,不同病因所涉及的炎症机制并不完全相同,而秋水仙碱的作用是否随卒中亚型变化,目前仍需进一步研究。综上, CHANCE-3 研究的阴性结果更适合解释为低剂量秋水仙碱在该急性卒中特定人群及 90 d 治疗时间下未显

示明确获益,而不能据此否定其与其他脑血管疾病人群或更长时间治疗中的潜在价值。

CONVINCE 研究^[29]是一项国际多中心、随机、开放标签、终点设盲临床试验,共纳入 3 144 例非严重缺血性卒中或高危 TIA 患者。患者于发病后 72 h 至 28 d 内随机接受低剂量秋水仙碱联合标准治疗或单纯标准治疗,中位随访 33.6 个月。意向性治疗分析显示,两组的主要终点事件(非致死性缺血性卒中、心肌梗死、心脏骤停、不稳定型心绞痛住院或血管性死亡)风险差异无统计学意义($HR=0.84$, 95%CI 0.68~1.05, $P=0.12$)。在预先设定的治疗分析中,秋水仙碱组的主要终点事件风险更低($HR=0.796$, 95%CI 0.63~0.99, $P=0.04$)。该研究因新冠导致的预算限制而提前终止,此因素可能降低研究的统计检验效能,对结果解读造成一定限制。

2.3 低剂量秋水仙碱在 PAD 中的效果

目前尚无针对 PAD 的 RCT,但多项观察性研究可为该领域提供初步证据^[30-32]。Lin 等^[31]开展的研究纳入了中国台湾地区 60 219 例痛风合并 PAD 患者,经倾向评分匹配后发现,低剂量秋水仙碱(累积用药 ≥ 90 d)可显著降低主要不良肢体事件(major adverse limb events, MALE)风险($HR=0.75$, 95%CI 0.71~0.80, $P<0.001$),包括下肢截肢($HR=0.79$, 95%CI 0.72~0.86, $P<0.001$)和肢体缺血血运重建($HR=0.76$, 95%CI 0.71~0.80, $P<0.001$),同时还可显著降低 MACE 风险($HR=0.84$, 95%CI 0.82~0.86, $P<0.001$)。Tramujas 等^[32]基于 Tri-NetX 全球数据库的研究同样显示,低剂量秋水仙碱治疗与 PAD 患者 MACE($HR=0.93$, 95%CI 0.91~0.95, $P<0.001$)、MALE($HR=0.80$, 95%CI 0.82~0.88, $P<0.001$)及全因死亡($HR=0.90$, 95%CI 0.87~0.92, $P<0.001$)风险降低相关;其肢体获益具体表现为下肢截肢风险($HR=0.84$, 95%CI 0.75~0.94)和下肢缺血血运重建风险($HR=0.85$, 95%CI 0.82~0.88)降低。当前首个针对 PAD 患者的 RCT——LEADER-PAD(NCT04774159)正在进行中,计划纳入 6 150 例有症状的下肢 PAD 患者,随访 36~60 个月,其结果将为低剂量秋水仙碱在 PAD 中的应用提供高级别证据^[33]。

2.4 低剂量秋水仙碱在 ASCVD 二级预防中的荟萃分析证据

荟萃分析为低剂量秋水仙碱用于 ASCVD 二级预防提供了进一步循证证据。Fiolet 等^[34]对 5 项 RCT 合计 11 816 例 ASCVD 患者进行分析,结果显示,在标准治疗基础上加用低剂量秋水仙碱,可降低 MACE、心肌梗死、缺血性卒中及冠状动脉血运重建的发生风险。

D'Entremont 等^[35]对 9 项 RCT 合计 30 659 例 ASCVD 患者进行分析,结果显示,低剂量秋水仙碱可使 MACE 风险降低 12%(相对危险度 $=0.88$, 95%CI 0.81~0.95, $P=0.002$);进一步亚组分析显示,CCS 患者的风险降低较为明确,而在 ACS 及脑血管疾病患者中未观察到一致获益;安全性分析显示,低剂量秋水仙碱可小幅提高胃肠道不良事件发生风险,其绝对风险增加 0.55%,而对于严重感染、恶性肿瘤及重度肌毒性等不良事件,现有汇总结果未提示风险明显增加。

3 低剂量秋水仙碱在 ASCVD 二级预防中的国内外指南及相关推荐演进

随着相关临床研究证据的积累,低剂量秋水仙碱逐渐被纳入国内外心血管疾病防治指南及相关推荐。2021 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)心血管疾病预防指南提出,对于接受标准治疗后仍处于高或极高心血管风险,或心血管事件反复发生的患者,可考虑使用低剂量秋水仙碱(Ⅱb 类推荐, A 级证据)^[36]。同年,加拿大卫生部批准低剂量秋水仙碱用于降低冠状动脉疾病患者 AS 血栓事件风险^[37]。2022 年,拉丁美洲血脂和心脏代谢风险研究学会提出,可考虑将低剂量秋水仙碱用于心肌梗死早期及稳定型冠心病患者的抗炎治疗^[38]。

2023 年,多项欧美指南和监管文件更新了低剂量秋水仙碱的相关推荐。美国心脏协会/美国心脏病学会等学术组织联合发布的 CCS 管理指南指出,对于部分高风险患者,在标准治疗基础上加用低剂量秋水仙碱可降低心血管事件风险(Ⅱb 类推荐, B~R 级证据)^[39]。同年 ESC 发布的 ACS 管理指南提出,对于符合条件的 ACS 患者,可考虑长期使用低剂量秋水仙碱以降低心血管风险(Ⅱb 类推荐, A 级证据)^[40]。此外,美国 FDA 批准低剂量秋水仙碱用于降低成人 ASCVD 患者心肌梗死、卒中、冠状动脉血运重建及心血管死亡风险^[41]。2024 年,ESC 发布的 CCS 管理指南进一步将低剂量秋水仙碱用于动脉粥样硬化性 CCS 患者的心血管事件预防,列为Ⅱa 类推荐(A 级证据)^[42]。

我国近年来发布的相关指南也开始涉及低剂量秋水仙碱。《非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南(2024)》提出,对于其他危险因素控制不充分,或经优化治疗后仍反复发生 MACE 的患者,可考虑使用低剂量秋水仙碱进行抗炎治疗(Ⅱb 类推荐, B 级证据)^[43]。2024 年的《中国慢性冠脉综合征患者诊断及管理指南》同样指出,对于接受最佳治疗后仍发生心血管事件的患者,可考虑使用低剂量秋水仙碱进行二级预防(Ⅱb 类推荐, B 级证据)^[23]。由此可见,低剂量秋水仙碱已开始进入我

国 ASCVD 二级预防的指南推荐范围,但目前推荐强度仍相对有限。

4 我国面临的挑战与临床实践规范化流程

4.1 指南应用现状与核心挑战

当前我国 ASCVD 二级预防的指南虽已纳入低剂量秋水仙碱,但临床应用仍不广泛。其原因首先是关键 RCT 中的我国人群数据占比低,如 COLCOT、LoDoCo2 等研究中的亚洲人群样本量有限,疗效与安全性的种族差异仍未明确^[23];其次是秋水仙碱治疗窗较窄^[44],且与他汀类、强效细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A4/P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 抑制剂等心血管常用药物存在潜在相互作用^[45],安全性顾虑制约了其临床使用;此外,目前缺乏基于我国数据的卫生经济学评估,影响其医保准入与临床决策。秋水仙碱在 ASCVD 领域属于超说明书的“老药新用”,部分心血管医师对其在 ASCVD 中的应用时机、禁忌证、监测要点等尚不熟悉,存在用药顾虑。值得注意的是,低剂量秋水仙碱在不同临床场景下的疗效差异(如 CCS 获益明确,而 ACS 和脑血管疾病获益不显著)增加了临床决策的复杂性。实际上,其疗效差异的可能机制有:(1)慢性期获益最显著。原因是慢性期斑块处于低度炎症状态,低剂量秋水仙碱足以长期抑制 NLRP3 炎症小体,维持斑块稳定(与 LoDoCo2 试验结果^[9]一致)。(2)急性期更可能涉及细胞因子风暴,单一的低剂量秋水仙碱抗炎治疗可能不足以充分抑制急性期复杂且强烈的炎症反应^[8],或者需要更早或更精准的治疗时机(如 COLCOT 试验亚组^[11]所示)。(3)颅内动脉与冠状动脉的炎症表型可能存在差异,且药物通过血脑屏障的效率及脑血管特有的免疫环境可能影响低剂量秋水仙碱的疗效。需要特别指出的是,截至目前尚无专门针对我国 ASCVD 患者长期使用低剂量秋水仙碱进行二级预防的前瞻性 RCT。现有低剂量秋水仙碱在 ASCVD 二级预防的临床应用建议主要基于 COLCOT、LoDoCo2、CLEAR SYNERGY 等国际研究、国内外指南及药物安全性资料的综合外推,仍需结合我国患者的体重、肝肾功能、合并用药模式、遗传多态性及医疗可及性进行审慎评估。

4.2 临床应用要点与管理建议

整合最新国内外相关指南、关键 RCT 证据、药品说明书及药物相互作用资料,可归纳形成低剂量秋水仙碱用于 ASCVD 二级预防的临床应用要点与管理建议(表 1),但临床应用时仍需结合患者具体情况,在患者充分知情的基础上谨慎用药并加强监测。需要说明的是,本文未经过规范的专家共识制定流程,表 1 内容不宜作为临床路径或强制性诊疗推荐。

表 1 低剂量秋水仙碱用于 ASCVD 二级预防的临床应用要点与管理建议

环节	核心要点	管理建议
适用人群	以 CCS 患者或经治疗后仍存在反复缺血事件、RIR 的 ASCVD 患者为主要考虑对象	ACS 患者 PCI 术后应结合 CLEAR SYNERGY 阴性结果谨慎评估;脑血管疾病和 PAD 患者证据相对不足,原则上不宜简单外推
禁忌证与慎用	严重肝肾功能不全、正在联用强效 CYP3A4/P-gp 抑制剂、既往有严重血液系统疾病或对秋水仙碱明确过敏者应避免使用	eGFR<15 mL/(min·1.73 m ²) 或透析患者禁用;15≤eGFR≤30 mL/(min·1.73 m ²) 患者每次 0.5 mg,隔日 1 次;eGFR>30 mL/(min·1.73 m ²) 患者每次 0.5 mg,每日 1 次;Child-Pugh C 级患者建议避免使用;肝肾功能不全者禁止与克拉霉素、环孢素等强效 CYP3A4/P-gp 抑制剂联用;避免与维拉帕米、地尔硫革、胺碘酮等中效 CYP3A4 抑制剂联用,如必须联用,须将秋水仙碱剂量调整为每次 0.5 mg,隔日 1 次
剂量原则	通常采用 0.5 mg,每日 1 次,口服;不建议自行加量或常规使用负荷剂量	低体重或不耐受患者可考虑隔日给药,并根据不良反应和肾功能变化调整
用药前评估	评估 ASCVD 类型、近期事件、肾功能 and 血液系统	建议记录血常规、肝肾功能、肌酸激酶、hs-CRP 及主要合并血运重建情况、RIR、合并用药、用药,作为后续安全性监测基线
监测重点	重点关注胃肠道反应、肌痛/乏力、肌酸激酶升高、白细胞或血小板减少、肝功能异常	起始治疗后早期复查,病情稳定后根据风险分层定期随访;出现腹泻、肌痛或感染等临床症状时应及时复评
合并用药管理	避免与强效 CYP3A4/P-gp 抑制剂联用;与他汀类药物联用时关注肌毒性风险	如必须短期联用有相互作用的药物,应暂停或调整秋水仙碱剂量,并加强不良反应监测
停药或调整	出现严重胃肠道反应、疑似肌毒性、血液系统异常、肝功能明显恶化或新发禁忌证时,应停药并评估	长期使用应结合临床获益、炎症指标变化、依从性和安全性进行动态再评估

eGFR:估算肾小球滤过率。

5 总结与展望

低剂量秋水仙碱作为 ASCVD 二级预防的新兴策略,其疗效与安全性已获得国际高级别循证医学证据支持,我国最新指南也明确了其在 CCS 及反复缺血事件患者中的应用价值。但在临床应用中,应避免将其作为适用于所有 ASCVD 患者的通用治疗方案,而应在充分评估适用人群、禁忌证、药物相互作用和个体获益风险比的基础上审慎用药。

从长远看,亟须在我国人群中开展高质量 RCT 或大规模真实世界研究,建议重点围绕以下问题开展:(1)低剂量秋水仙碱在我国人群中的疗效及安全性是否与西方人群一致,尤其需关注 ABCB1 等药物转运体基因多态性在亚洲人群中的分布差异及其对血药浓度和不良反应的影响^[46]。(2)不同临床亚组(如 hs-CRP>2 mg/L、合并糖尿病、合并慢性肾脏病或高龄患者)的获益风险比尚不明确,有待通过预设亚组分析进一步验证。(3)秋水仙碱与其他抗炎药物、降脂药物联用时的协同效应与药物相互作用仍值得深入探讨。此外,临床医师规范化培训、超说明书用药规范及药物相互作用管理也有待完善。在国际证据向我国实践转化的过程中,不宜直接简单外推结论,应以我国人群的循证数据为基础,逐步推进低剂量秋水仙碱用于 ASCVD 的个体化管理。同时,

可依托前瞻性注册队列研究和真实世界研究积累我国临床数据,推动小样本探索性研究向多中心、大样本验证研究递进,以提高国际证据向我国实践转化的可靠性。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nguyen M, Fernando S, Schwarz N, et al. Inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis[J]. JCM, 2019, 8(8):1109.
- [2] Imbesi A, Greco A, Spagnolo M, et al. Targeting inflammation after acute myocardial infarction[J]. JACC, 2025, 86(15):1146-1169.
- [3] LaRosa J C, Grundy S M, Waters D D, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352(14):1425-1435.
- [4] Baigent C, Kearney P M, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment:prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. Lancet, 2005, 366(9493):1267-1278.
- [5] Rodriguez F, Maron D J, Knowles J W, et al. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(3):206-213.
- [6] Imbesi A, Greco A, Capodanno D. Anti-inflammatory strategies for patients with atherosclerotic coronary disease [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2025, 23(11):703-721.
- [7] Ridker P M, MacFadyen J G, Everett B M, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial[J]. Lancet, 2018, 391(10118):319-328.
- [8] Imazio M, Ballacci F, Giordano F. Colchicine in acute coronary syndromes: the present and the possible future [J]. Nat Rev Cardiol, 2025, 22(4):215-216.
- [9] Nidorf S M, Eikelboom J W, Budgeon C A, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4):404-410.
- [10] Centurion F, Zhang X W, Dai C, et al. Self-assembled metal-polyphenol colchicine nanoparticles targeting oxidative stress and inflammation for treatment of atherosclerosis[J]. Angew Chem Int Ed, 2026, 65(7):e14547.
- [11] Tardif J C, Kouz S, Waters D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2019, 381(26):2497-2505.
- [12] Nidorf S M, Fiolet A T, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease[J]. N Engl J Med, 2020, 383(19):1838-1847.
- [13] Jolly S S, D'Entremont M A, Lee S F, et al. Colchicine in acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2025, 392(7):633-642.
- [14] Siddiqui M U, Junarta J, Sathyanarayanan S, et al. Risk of coronary artery disease in patients with gout on treatment with colchicine: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2023, 45:101191.
- [15] Roubille F, Merlet N, Busseuil D, et al. Colchicine reduces atherosclerotic plaque vulnerability in rabbits[J]. Atheroscler Plus, 2021, 45:1-9.
- [16] Su S T, Lee Y H, Wei J C. Colchicine in cardiovascular disease: mechanisms of action and therapeutic potential [J]. Int J Rheum Dis, 2025, 28:e70081.
- [17] Pennings G J, Reddel C J, Chen V M, et al. Perspective: collagen induced platelet activation via the GPVI receptor as a primary target of colchicine in cardiovascular disease [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:1104744.
- [18] Aldana-Bitar J, Golub I S, Moore J, et al. Colchicine and plaque: a focus on atherosclerosis imaging[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2024, 84:68-75.
- [19] Chen Y, Shi J Y, Zhang Y P, et al. An injectable thermosensitive hydrogel loaded with an ancient natural drug colchicine for myocardial repair after infarction[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(5):980-992.
- [20] 鲁晓娜,陈云云,孟琰,等. 橙皮素和秋水仙碱对心肌梗死大鼠心肌纤维化的影响[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(5):76-80.
- [21] Opstal T S J, Hoogeveen R M, Fiolet A T L, et al. Colchicine attenuates inflammation beyond the inflammasome in chronic coronary artery disease: a LoDoCo2 proteomic substudy[J]. Circulation, 2020, 142(20):1996-1998.
- [22] Opstal T S J, Fiolet A T L, van Broekhoven A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease in relation to prior acute coronary syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(9):859-866.
- [23] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国慢性冠脉综合征患者诊断及治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(6):589-614.
- [24] Bouabdallaoui N, Tardif J C, Waters D D, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT)[J]. Eur Heart J, 2020, 41(42):4092-4099.
- [25] Misra A, Psaltis P J, Mondal A R, et al. Implications and limitations of the CLEAR-SYNERGY trial for the use of low-dose colchicine in cardiovascular disease[J]. Nat Cardiovasc Res, 2025, 4(3):251-253.
- [26] Tong D C, Quinn S, Nasis A, et al. Colchicine in patients

- with acute coronary syndrome; the Australian COPS randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2020, 142 (20) : 1890-1900.
- [27] Tong D C, Bloom J E, Quinn S, et al. Colchicine in patients with acute coronary syndrome; two-year follow-up of the Australian COPS randomized clinical trial[J]. *Circulation*, 2021, 144(19):1584-1586.
- [28] Li J J, Meng X, Shi F D, et al. Colchicine in patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CHANCE-3) : multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial[J]. *BMJ*, 2024, 385:e079061.
- [29] Kelly P, Lemmens R, Weimar C, et al. Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE) : a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2024, 404(10448):125-133.
- [30] Tardif J C, Cuthill S. Colchicine improves clinical outcomes in patients with coronary disease, will it result in similar benefits in peripheral artery disease?[J]. *Eur Heart J Open*, 2024, 4(4):oeae063.
- [31] Lin D S, Huang K C, Lin T T, et al. Effects of colchicine on major adverse limb and cardiovascular events in patients with peripheral artery disease[J]. *Mayo Clin Proc*, 2024, 99(9):1374-1387.
- [32] Tramuja L, Nogueira A, Felix N, et al. Association of colchicine use with cardiovascular and limb events in peripheral artery disease: insights from a retrospective cohort study[J]. *Atherosclerosis*, 2024, 398:118563.
- [33] Jansen S, Chan N, Borst G J D, et al. Low dose colchicine in patients with peripheral artery disease to address residual vascular risk (LEADER-PAD) trial: relevance and importance of a global initiative[J]. *Eur J Vasc Endovasc*, 2025, 70(3):401-402.
- [34] Fiolet A T L, Opstal T S J, Mosterd A, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(28):2765-2775.
- [35] D'Entremont M A, Poorthuis M, Fiolet A T L, et al. Colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis of trials[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46 (26) : 2564-2575.
- [36] Visseren F L J, Mach F, Smulders Y M, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34):3227-3337.
- [37] Institute de Cardiologie de Montreal. Health Canada approval of low-dose colchicine for cardiovascular disease based on the COLCOT study[EB/OL]. (2021-08-27) [2025-09-23]. <https://www.icm-mhi.org/en/pressroom/news/healthcanada-approval-low-dose-colchicine-cardiovascular-disease-based-colcot-study>.
- [38] Ponte-Negretti C, Wyss F, Piskorz D, et al. Latin American consensus on management of residual cardiometabolic risk [J]. *Arch Cardiol Mex*, 2021, 92(1):99-112.
- [39] Virani S S, Newby L K, Arnold S V, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2023, 148(9):e9-e119.
- [40] Byrne R A, Rossello X, Coughlan J J, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(13):1145.
- [41] Nelson K, Fuster V, Ridker P M. Low-dose colchicine for secondary prevention of coronary artery disease: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 82 (7):648-660.
- [42] Vrints C, Andreotti F, Koskinas K C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(36):3415-3537.
- [43] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南: 2024[J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(6):615-646.
- [44] Ashish K, Bandyopadhyay D, Mondal S, et al. Colchicine in coronary artery disease: role of anti-inflammatory medications redefined[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254:51.
- [45] Wessler J D, Grip L T, Mendell J, et al. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(25):2495-2502.
- [46] Ozen F, Silan C, Uludag A, et al. Association between ABCB1 (MDR1) gene 3435 C>T polymorphism and colchicine unresponsiveness of FMF patients[J]. *Ren Fail*, 2011, 33(9):899-903.

(收稿日期:2026-05-12 修回日期:2026-09-17)

(本文责编:邹丽娟)