

血小板糖蛋白 $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 受体拮抗剂在急性冠状动脉综合征中的应用

徐琦 综述, 苏国海 审校

(山东大学附属济南市中心医院心内科, 山东省济南市 250013)

[关键词] 血小板糖蛋白 $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 受体拮抗剂; 急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗

[摘要] 血小板糖蛋白 $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 受体拮抗剂阻断血小板凝集的最后共同通路, 能够有效地抑制血小板功能, 可减少急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后无复流的发生。本文就急性冠状动脉综合征患者应用血小板糖蛋白 $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 受体拮抗剂作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Utilization of Platelet Glycoprotein $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ Receptor Antagonist in Acute Coronary Syndrome

XU Qi; SU Guo-Hai

(Department of Cardiology, Jinan Central Hospital, Shandong University, Jinan 250013)

[KEY WORDS] Platelet Glycoprotein $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ Receptor Antagonist Acute Coronary Syndrome Percutaneous Coronary Intervention

[ABSTRACT] Platelet glycoprotein $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ receptor antagonists could block the final common pathway of platelet aggregation and effectively inhibit platelet function, thereby they reduce no-reflow phenomenon in patients treated with percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. This review summarizes platelet glycoprotein $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ receptor antagonist therapy in patients with acute coronary syndrome.

对急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome ACS) 患者, 急诊经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 迅速实现心外膜和心肌正常血流的再灌注, 可明显改善患者近期和远期预后, 降低死亡率^[1,2]。血小板糖蛋白 (glycoprotein GP) $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 受体拮抗剂阻断血小板凝集的最后通路, 是最有效的血小板功能抑制剂^[3]。血小板 $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 受体拮抗剂应用于 PCI 可以减少主要负性心血管事件 (major adverse cardiac event MACE) 的发生来提高接受 PCI 术患者的预后。国内外已有研究^[4,5]证实, 急诊 PCI 术时, 与直接静脉给药相比, 冠状动脉内局部应用血小板 $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 受体拮抗剂可显著逆转术后无复流现象 (no-reflow phenomenon, NRP), 明显改善微循环的再灌注。本文就急性冠状动脉综合征患者应用血小板 $\text{GP}\text{Ib/IIa}$

$\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 受体拮抗剂作一综述。

1 血小板糖蛋白 $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 受体拮抗剂的分类和作用

1.1 血小板糖蛋白 $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 单克隆抗体 阿昔单抗

阿昔单抗 (abciximab) 是人鼠结合单克隆抗体片段, 虽然血浆半衰期短, 但与 $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 受体有高效的结合力, 且解离速率慢, 生物半衰期长, 所以其对血小板的抑制能力可一直持续至停止给予阿昔单抗 48 h 后^[6,7]。 $\text{GP}\text{Ib/IIa}$ 和可溶性玻连蛋白受体 (soluble vitronectin receptor sVNR) 拥有共同的 β 亚单位, 来自同一个整合素亚家族, 所以阿昔单抗与血小板和平滑肌细胞的玻连蛋白 $\alpha\text{v}\beta_3$ 受体结合^[8]。

[收稿日期] 2010-11-26

[作者简介] 徐琦, 硕士研究生, 研究方向为冠心病, E-mail为 xuqi1985@sohu.com。通讯作者苏国海, 博士, 主任医师, 研究方向为冠心病的介入治疗和起搏器的安置, E-mail为 guohaist@medmail.com.cn

1.2 人工合成的小分子糖蛋白 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体拮抗剂

1.2.1 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列小分子非肽类酪氨酸衍生物-替罗非班 替罗非班 (tirofiban) 是含有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列 (RGD) 的小分子非肽类酪氨酸衍生物, 可阻断血小板膜 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体与纤维蛋白原的结合, 抑制血小板聚集, 与受体亲和力低, 解离速率快, 血浆半衰期短, 停药后 4 h 内 50% 的血小板功能均可恢复, 故需持续静滴以维持临床疗效^[9]。

1.2.2 赖氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列环状多肽-依替巴肽 依替巴肽 (eptifibatid) 是含有赖氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列 (KGD) 的环状多肽, 是 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体竞争性拮抗剂, 具有高度特异性, 起效快, 生物半衰期短, 与 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体的结合是可逆性的, 停药后 4 h 依替巴肽的作用减弱一半^[10-11]。

1.3 血小板糖蛋白 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体拮抗剂的抗炎作用

炎症反应会激活一系列病理生理反应包括免疫细胞增殖、血小板活化、斑块破裂和间断性的动脉闭塞, 最终导致 ACS。Ercan 等^[12] 研究发现, 一项包含 35 例不稳定型心绞痛 (unstable angina UA) 患者的替罗非班试验中, 替罗非班能显著降低 UA 患者血清可溶性细胞间黏附分子 1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) 和可溶性血管细胞黏附分子 1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1) 水平, 推测 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体拮抗剂可以通过抑制血小板功能来减轻血小板相关性炎症, 因为血小板在血管炎症时释放促炎介质和作用于相关细胞 (内皮细胞、白细胞和平滑肌细胞), 而 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体拮抗剂通过抑制血小板的聚集, 间接抑制炎症分子和黏附分子的表达, 进而减轻血小板相关性炎症反应。Derer 等^[18] 研究结果发现, 阿昔单抗可以与血小板和平滑肌细胞的玻连蛋白 $\alpha\text{V}\beta 3$ 受体结合, 从而发挥其抗炎作用。Gubel^[13] 研究接受 PCI 术的患者, 随机分为氯吡格雷组和氯吡格雷、依替巴肽联合应用组, 结果发现联合应用组的炎症因子 CRP 和肿瘤坏死因子 TNF 显著降低 ($P \leq 0.001$)。

2 血小板糖蛋白 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体拮抗剂在经皮冠状动脉介入治疗术中的应用

2.1 经皮冠状动脉介入治疗术中常规静脉应用血小板糖蛋白 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体拮抗剂

急诊 PCI 术中急性血栓的发生几率比较大, 急性血栓的形成可导致急诊 PCI 术中的慢复流和无复

流现象, 可能危及术中患者生命, 血小板 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体拮抗剂常规静脉或冠状动脉内直接注入可缓解急性血栓事件的发生^[6]。

Huber 等^[14] 研究发现, 5 707 例急性 ST 段抬高性心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者参与的 APEX-AMI 试验中, PCI 术之前应用 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体拮抗剂, 尤其是阿昔单抗, 能显著降低 90 天临床事件的发生率, 并且严重出血事件与其无关。Rakowski 等^[15] 研究发现, 1 650 例急性 STEMI 患者接受 PCI 术时, 早期应用阿昔单抗可以降低患者 1 年死亡率, 这仅适用于 TMI 血流危险度分级 ≥ 3 的高危患者。Galasso 等^[16] 研究 $\text{GP}\text{Ib}/\text{IIa}$ 受体拮抗剂阿昔单抗用于非 ST 段抬高性 ACS (NSTEMI-ACS) 的老年患者接受 PCI 术时的作用, 结果发现试验组和对照组的住院率和死亡率相似 (3.2% 比 4.6%), 主要 (1.6% 比 1.1%) 和轻微 (4% 比 3%) 出血事件发生率也无太大差别, 但长期随访试验组死亡率 (4.5% 比 12.3%; $P = 0.002$) 和急性心肌梗死率 (2.8% 比 11.1%; $P = 0.0001$) 都明显降低。ISAR-REACT 2 试验^[17] 研究 2 022 名接受 PCI 术的 NSTEMI-ACS 高危患者, 随机分到阿昔单抗组和安慰剂组, 结果发现随访 1 年时试验组死亡率或心肌梗死率低于对照组 (11.6% 比 15.3%; $P = 0.015$)。Iijima 等^[18] 研究阿昔单抗对 NSTEMI-ACS 患者 PCI 术后血管再狭窄的作用, 从 ISAR-REACT 2 试验中入选 1 544 名患者随机分到阿昔单抗组和安慰剂组, 结果发现试验组造影血管段再狭窄率低于对照组 (21.9% 比 24.5%; $P = 0.29$), 重建血管再狭窄率试验组低于对照组 (13.6% 比 16.8%; $P = 0.08$)。

近期多项大剂量应用替罗非班的试验^[19] 结果表明, 急性 STEMI 患者持续症状 2 h 之内, 大剂量应用替罗非班 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 能减少 MACE, 且没有显著的出血并发症。早期入院前应用大剂量替罗非班 ST 段回落率显著增高, 总死亡率显著降低^[20]。最新公布的一项 MULTISTRATEGY 试验^[21] 结果表明, 接受阿昔单抗治疗者和大剂量替罗非班治疗者相比, 阿昔单抗治疗组血小板减少症发生率较高。李伟章等^[22] 研究入选 98 例 STEMI 的老年患者, 随机分为术前静脉应用替罗非班组和对照组, 结果发现术后 1 个月 ($P = 0.039$) 和 6 个月 ($P = 0.046$) 替罗非班组 MACE 发生明显低于对照组, 并且不增加出血事件。

EVA-AMI 试验^[23] 研究发现, 427 例 STEMI < 12 h 的患者, 急诊 PCI 术后 60 min ST 段回落率, 应

用依替巴肽组明显高于阿昔单抗组。多项大规模随机试验^[24]结果表明给予依替巴肽辅助治疗 NSTE-ACS患者能明显降低死亡率或心肌梗死率,依替巴肽的主要副作用是出血,但大多发生在血管穿刺部位,主要的颅内出血、中风和血小板减少症的发生率都很低。

以上几项临床试验提示经常规静脉给予血小板 GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂可以显著降低 ACS 患者 MACE 发生率、心肌梗死率和总死亡率,并且不增加出血风险;而人工合成的小分子 GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂替罗非班和依替巴肽疗效优于阿昔单抗,且出血和血小板减少症发生率更低。

2.2 经皮冠状动脉介入治疗术中冠状动脉应用血小板糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂

经冠状动脉局部给予血小板 GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂,与以往经静脉全身给药相比,经冠状动脉给药不需要经过体循环和肝脏代谢,可以将冠状动脉微循环内的药物浓度提高数百倍。对于急性 STEM I 患者,GPⅡb/Ⅲa受体结合率高,提示冠状动脉血流恢复率和 ST 段完全回落率高,心肌灌注情况好。

Bertrand 等^[25]对 EASY 试验进行亚组分析,从 EASY 试验中入选 1 005 名患者,208 例给予冠状动脉内 (intracoronary, IC) 阿昔单抗,余者静脉内 (intravenous, IV) 给药,结果发现 IC 组患者发生 ACS (75% 比 64%; $P = 0.004$) 和 MI (53% 比 42%; $P = 0.005$) 比率更高,且随访 12 个月时 IC 组 MACE 发生率相比 IV 组无统计学差异 ($P = 0.62$)。Bertrand 等^[26]研究发现,一项 2×2 析因实验设计中,105 例急性 STEM I 患者在症状持续 6 h 之内接受急诊 PCI 术,被随机分为 IC 组和 IV 给药组,给与标准剂量 (0.25 mg/kg) 和大剂量 (≥ 0.3 mg/kg) 的阿昔单抗,给药后 10 min 抑制血小板凝集率 $\geq 95\%$ 的患者在 IC 和 IV 组没有差异 (53% 比 54%; $P = 1.00$),且标准剂量和大剂量组也没有差异 (56% 比 51%; $P = 0.70$)。次要终点事件包括 6 个月后的冠状动脉造影参数指标、心肌的生物标志物、心血管磁共振成像和临床终末事件,对此 IC 组和 IV 组,标准剂量和大剂量组也没有差异。Thiele 等^[27]研究阿昔单抗经 IC 和 IV 途径给予接受 PCI 的患者,结果发现 IC 组主要终点事件梗死面积大小 ($P = 0.01$) 和微血管阻塞范围 ($P = 0.01$) 低于 IV 组,且 IC 组用于测定心肌灌注的 ST 段回落率优于 IV 组 (77.8% 比 70.0%; $P = 0.006$),主要不良心血管事件在 IC 组较 IV 组有降低趋势 (5.2% 比 15.6%; $P = 0.06$),提示 PCI 术时冠状动脉内应用阿昔单抗较之静脉内应

用能获得更大收益。Hansen 等^[28]对 ACS 患者接受 PCI 术时经 IC 或 IV 给予阿昔单抗的临床获益做 meta 分析,入选 5 项随机试验和 3 项回顾性研究,包括 2 301 例患者 (997 例 STEM I 和 1 304 例 NSTEM I UA),分析结果发现 IC 内给药能明显降低患者死亡率 ($P = 0.028$) 和主要不良事件发生率 ($P = 0.066$)。

张红雨等^[29]研究 95 例 AM I 行 PCI 术且术中出現 NRP 的患者,46 例给予 IC 替罗非班,余者给予维拉帕米,结果发现替罗非班组 TM B 级血流比例 ($P < 0.01$) 和 TM I 心肌组织灌注分级 (TMPG) 3 级血流比例 ($P < 0.05$) 均高于维拉帕米组,替罗非班组术后 7 天左右左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 高于维拉帕米组 ($P < 0.01$),住院期间和 PCI 术后 60 天内 MACE 低于维拉帕米组 ($P < 0.01$),结论提示 IC 给予替罗非班可以增加 AM I 患者行 PCI 术中出现 NRP 后冠状动脉血流和心肌组织灌注,改善预后。王红蕾等^[30]研究 104 例有大量血栓负荷的急性 STEM I 患者,56 例给予替罗非班,48 例对照组,结果发现试验组的梗死相关血管 TIM B 级血流比例增多 ($P < 0.05$),ST 段回落幅度变大 ($P < 0.05$),住院期间和 30 天时 MACE 发生率低 ($P < 0.05$)。

Debele 等^[4]研究表明,43 例 ACS 患者接受急诊 PCI 术时,被随机分为 IC 和 IV 给予依替巴肽,主要终点事件是冠状动脉窦处血小板 GPⅡb/Ⅲa受体结合率,两组间血小板 GPⅡb/Ⅲa受体结合率存在显著差异:第一次 94% \pm 9% 比 51% \pm 15% ($P < 0.001$),第二次 99% \pm 2% 比 91% \pm 4% ($P = 0.001$)。微血管再灌注在两组间表现出显著差异:PCI 术前,中位数是 36 (百分位数 25 和 75, 16 和 64) 比 31 (23 和 45, $P = 0.8$); PCI 术后,中位数是 18 (10 和 22)、25 (22 和 35, $P = 0.007$)。

以上几项试验大多数提示 IC 内给予血小板 GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂相比 IV 给药,ACS 患者 ST 段回落幅度变大,死亡率和 MACE 发生率降低,但仍然需要大规模、随机、对照试验对此治疗提供更有力的证据。

3 血小板糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂应用的安全性评价

在血小板 GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂应用中存在的安全性问题主要有出血和血小板减少症两方面,其中出血是应用 GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂时最常见

的并发症。

大剂量应用替罗非班的试验^[19]结果表明,症状持续 2 h 之内的急性 STEMI 患者,大剂量应用替罗非班 (10 μg/kg) 在减少主要负性心血管事件的同时,并没有增加出血的发生率。王红蕾等^[30]研究 104 例有大量血栓负荷的急性 STEMI 患者,冠状动脉内给予替罗非班组的出血并发症和血小板减少症发生率相比对照组无统计学意义。Gowda 等^[31]研究发现,替罗非班和肝素合用比单用肝素的出血发生率高,但是两者大出血的发生率没有明显差别。MULTISTRATEGY 试验^[21]结果发现,接受阿昔单抗治疗者和大剂量替罗非班治疗者相比,阿昔单抗治疗组血小板减少症发生率较高。在 Restore 研究中,替罗非班组血小板减少症的发生率与安慰剂组相似 (1.17% 比 0.9%; $P = 0.831$)。

4 结 语

血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂通过阻断血小板激活的最后共同通路,从而抑制纤维蛋白原的黏附聚集,防止血栓的形成,最大程度地减少了负性心血管事件的发生。在急性 ACS 患者接受急诊 PCI 术时,应用 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂,可以有效地改善冠状动脉血流,降低近期死亡率,并对患者的远期预后有益,而且大量证据证实 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂的应用并未显著增加出血和血小板减少症的发生率。美国心脏病学会/美国心脏学会 (ACC/AHA) 制定的急性 STEMI 患者治疗指南,将围手术期静脉应用血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂列为 Ⅲa 类指征。但近来有小规模研究结果表明,冠状动脉内直接局部应用 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂相比静脉给药,近期和远期预后更好,且出血发生率并未增加,所以仍然需要大规模的临床试验对此结果予以证实。

[参考文献]

- [1] Van de WF, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J* 2008, 29 (23): 2 909-945.
- [2] Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials [J]. *Lancet* 2003, 361(9 351): 13-20.
- [3] Zeymer U, Zahn R. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists new developments [J]. *Hemostaseologie* 2009, 29(4): 334-337.
- [4] Debele AJ, Jennings LK, Tcheng JE, et al. Intracoronary eptifibatid bolus administration during percutaneous coronary revascularization for acute coronary syndromes with evaluation of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor occupancy and platelet function: The Intracoronary Eptifibatid (ICE) Trial [J]. *Circulation* 2010, 121(6): 784-791.
- [5] 范卫泽, 傅向华, 姜云发, 等. 冠状动脉内联合应用山萘苄碱和替罗非班对急性心肌梗死 PCI 后无再流的逆转作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2007, 4(27): 762-764.
- [6] 姚友杰, 王景峰. 血小板糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂在治疗急性冠状动脉综合征中的应用 [J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(13): 2 355-357.
- [7] Vergara-Jimenez J, Tricoci P. Safety and efficacy of abciximab as an adjunct to percutaneous coronary intervention [J]. *Vascular Health and Risk Management* 2010, 6 39-45.
- [8] Derer W, Bamathan ES, Safak E, et al. Vitronectin concentrations predict risk in patients undergoing coronary stenting [J]. *Circ Cardiovasc Interv* 2009, 2(1): 14-19.
- [9] 刘 弢, 谢 英. 替罗非班应用于急性冠状动脉综合征的研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2007, 32(11): 1 195-197.
- [10] 顾 俊, 马康华. 血小板糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂在急性冠状动脉综合征中的应用 [J]. *心血管病学杂志*, 2009, 30(6): 949-953.
- [11] 黄震华. 血小板糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药依替巴肽 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2008, 27(2): 139-143.
- [12] Ercan E, Bozdemir H, Tengiz I, et al. Decreased soluble cell adhesion molecules after tirofiban infusion in patients with unstable angina pectoris [J]. *Thromb J* 2004, 2(1): 4.
- [13] Gurbel PA, Bliden KP, Tantry US. Effect of clopidogrel with and without eptifibatid on tumor necrosis factor- α and C-reactive protein release after elective stenting: results from the CLEAR PLATELETS 1b study [J]. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48(11): 2 186-191.
- [14] Huber K, Holmes DR, Jr, Vant H of AW, et al. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention: insights from the APEX-AMI trial [J]. *Eur Heart J* 2010, 31(14): 1 708-716.
- [15] Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, et al. Early abciximab administration before transfer for primary percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction reduces 1-year mortality in patients with high-risk profile. Results from EUROTRANSFER Registry [J]. *Am Heart J* 2009, 158(4): 569-575.
- [16] Galasso G, Piscione F, Furbatto F, et al. Abciximab in

- elderly with acute coronary syndrome invasively treated effect on outcome [J] . *Int J Cardiol* 2008, 130 (3): 380-385.
- [17] Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. One-year clinical outcomes with abciximab vs. placebo in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial [J] . *Eur Heart J* 2008, 29 (4): 455-461.
- [18] Iijima R, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Effect of abciximab on clinical and angiographic restenosis in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J] . *Am J Cardiol* 2008, 101 (9): 1 226-231.
- [19] Auditorium L. Earlier administration of high-dose bolus tirofiban in STEMI increases benefit without increasing bleeding complications [J] . *Cardiovasc J Afr* 2009, 20 (4): 268.
- [20] Van t Hof AW, Ten Berg J, Heesterheerdt T, et al. Pre-hospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME) 2: a multicentre, double-blind, randomized controlled trial [J] . *Lancet* 2008, 372 (9 638): 537-546.
- [21] Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial [J] . *J Am Med Assoc* 2008, 299 (15): 1 788-799.
- [22] 李伟章, 郑若龙, 钱惠东, 等. 急诊 PCI前应用替罗非班联合治疗老年急性 ST段抬高性心肌梗死患者的临床疗效 [J] . *南京医科大学学报*, 2010, 30 (10): 1 432-438.
- [23] Zeymer U, Margenet A, Haude M, et al. Randomized comparison of eptifibatid versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST elevation myocardial infarction. Results of the EVA-AMI trial [J] . *J Am Coll Cardiol* 2010, 56 (6): 463-469.
- [24] Shah I, Khan SO, Malhotra S, et al. Eptifibatid: The evidence for its role in the management of acute coronary syndromes [J] . *Core Evid* 2010, 4: 49-65.
- [25] Bertrand OF, Rodes-Cabau J, Larose E, et al. Effects of intracoronary compared to intravenous abciximab administration in patients undergoing transradial percutaneous coronary intervention: A sub-analysis of the EASY trial [J] . *Int J Cardiol* 2009, 136 (2): 165-170.
- [26] Bertrand OF, Rodes-Cabau J, Larose E, et al. Intracoronary compared to intravenous abciximab and high-dose bolus compared to standard dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing transradial primary percutaneous coronary intervention: a Two-by-Two Factorial Placebo-Controlled Randomized Study [J] . *Am J Cardiol* 2010, 105 (11): 1 520-527.
- [27] Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared to intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial [J] . *Circulation* 2008, 118 (1): 49-57.
- [28] Hansen PR, Iversen A, Abdulla J. Improved clinical outcomes with intracoronary compared to intravenous abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis [J] . *J Invasive Cardiol* 2010, 22 (6): 278-282.
- [29] 张红雨, 王佩显, 曹艳君, 等. 冠状动脉内注射替罗非班对急性心肌梗死患者介入治疗中无复流现象的疗效分析 [J] . *第三军医大学学报*, 2010, 32 (20): 2 253-255.
- [30] 王红蕾, 董平栓, 邢适颖. 冠状动脉内注射替罗非班对大量血栓负荷的急性 ST段抬高型心肌梗死的疗效和安全性研究 [J] . *第四军医大学学报*, 2009, 30 (20): 2 205-208.
- [31] Gowda RM, Khan IA, Vasavada BC, et al. Therapeutics of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism [J] . *Am J Ther* 2004, 11 (4): 302-307.

(此文编辑 李小玲)