

替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗前应用的 Meta 分析

张林叶, 方五旺, 柏 战, 王宗方, 杨 洋
(芜湖市第二人民医院心内科, 安徽省芜湖市 241000)

[关键词] 替罗非班; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入; Meta 分析

[摘 要] **目的** 系统评价替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)经皮冠状动脉介入(PCI)治疗前使用的有效性和安全性。**方法** 系统搜索数据库中关于替罗非班在 STEMI 患者中的随机对照试验,其中每位 STEMI 患者均接受阿司匹林和氯吡格雷二重抗血小板治疗以及随后的 PCI 治疗。应用 RevMan 5.0 软件进行数据的统计学处理。**结果** 筛选出 4 个随机对照试验为合格试验,其中 811 例入选替罗非班组和 813 例入选对照组。在应用 PCI 治疗 STEMI 之前常规使用替罗非班组 30 天主要不良心血管事件(MACE)下降($RR=0.63, 95\% CI$ 为 $0.44 \sim 0.90, P=0.001$),未显著降低非致死性再次心肌梗死发生率($RR=0.67, 95\% CI$ 为 $0.34 \sim 1.31, P=0.24$),全因死亡率下降($RR=0.61, 95\% CI$ 为 $0.35 \sim 1.05, P=0.007$),且没有显著增加严重出血发生率($RR=1.21, 95\% CI$ 为 $0.67 \sim 2.16, P=0.53$)。**结论** 在急性 STEMI 患者接受直接 PCI 时,常规早期应用替罗非班联合阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗可减少 30 天 MACE 发生率,而并不增加严重出血发生率。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Meta-analysis of the Application of Tirofiban Before Percutaneous Coronary Intervention Treatment in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction

ZHANG Lin-Ye, FANG Wu-Wang, BO Zhan, WANG Zong-Fang, and YANG Yang
(Department of Cardiology, Wuhu Second People's Hospital, Wuhu, Anhui 241000, China)

[KEY WORDS] Tirofiban; Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction; Percutaneous Coronary Intervention; Meta-analysis

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the efficacy and safety of the application of tirofiban in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients before percutaneous coronary intervention (PCI) treatment. **Methods** We performed systematic searches of MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL databases for randomized controlled trials (RCT) of tirofiban use in STEMI patients treated with aspirin and clopidogrel which reported clinical outcomes after primary PCI. Statistical analysis was conducted with RevMan 5.0. **Results** Four randomized controlled trials were eligible for the inclusion, involving 811 patients in tirofiban group and 813 control subjects. The application of PCI, prior to the treatment of STEMI, the routine use of tirofiban major adverse cardiovascular events (MACE) within 30 days decreased ($RR=0.63, 95\% CI$ was $0.44 \sim 0.90, P=0.001$); all-cause mortality incidences declined ($RR=0.61, 95\% CI$ was $0.35 \sim 1.05, P=0.007$); re-myocardial infarction incidences were not significantly different between the two groups ($RR=0.67, 95\% CI$ was $0.34 \sim 1.31, P=0.24$); there were no significant differences in the incidences of serious bleeding ($RR=1.21, 95\% CI$ was $0.67 \sim 2.16, P=0.53$). **Conclusions** Current analysis of available studies suggests that routine and early tirofiban use before primary PCI may decrease the major cardiovascular events within 30 days in STEMI patients treated with aspirin and clopidogrel without any significant increase in major bleeding.

[收稿日期] 2012-09-05

[作者简介] 张林叶, 硕士, 副主任医师, 研究方向为高血压病防治及冠状动脉介入治疗, E-mail 为 zhanglinyeli791@163.com。方五旺, 博士, 主任医师, 研究方向为干细胞移植治疗以及冠状动脉介入、射频消融、心脏起搏器植入术。柏战, 副主任医师, 研究方向为冠状动脉介入治疗。

ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是临床上常见的心血管急危症,急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗是最有效的治疗措施,紧急开通梗死相关动脉能显著提高存活率^[1],对于 PCI 术治疗 STEMI 相比溶栓治疗更能快速改善心肌灌注^[2], STEMI 心肌灌注分级与罪犯血管后期处理有显著相关^[3]。然而相当一部分急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者行 PCI 术后,相当一部分心肌灌注不是很成功^[4],可能的原因是由于无复流或者远端血栓形成。如何应用药物协同 PCI 提高心肌灌注,降低死亡率需进一步研究。

平均血小板容积、血小板活性标记包括其表面糖蛋白受体的表达,是急性 STEMI 受损心肌缺血再灌注和死亡率的独立预测因子^[5],因此,应用糖蛋白 II b/III a 抑制剂(glycoprotein II b/III a inhibitor, GPI),加上术前氯吡格雷负荷剂量治疗,实现显著的血小板抑制,可以改善临床结果^[6]。对非 STEMI 患者行 PCI 治疗时, GPI 联合阿司匹林与氯吡格雷治疗是被 ACC/AHA 2007 推荐的^[7],但其在 STEMI 患者中的作用还不太清楚。在 ACC/AHA 2009 指南中,不建议对 STEMI 患者 PCI 术前常规早期使用 GPI^[8]。对 STEMI 患者 PCI 术前常规使用阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗,再应用 GPI 是否获益尚不清楚。最近的一项荟萃分析发现 PCI 术中阿昔单抗临床获益不明显^[9]。然而最近关于替罗非班的几项随机试验证明对 STEMI 患者 PCI 术前常规早期使用替罗非班可显著降低主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE),相对于阿昔单抗有较少出血率及较好的疗效^[10]。本研究对近期随机对照试验(接受直接 PCI 的 STEMI 患者,除了应用二联抗血小板外,常规早期应用替罗非班)进行荟萃分析,以观察相关的获益或出血的危险性。

1 资料和方法

1.1 检索策略

医学文献分析和检索系统在线搜索 PUBMED、EMBASE 和 CENTRAL(Cochrane 中心注册对照试验)数据库中研究报告替罗非班对 STEMI 患者急诊 PCI 后的结果。PUBMED 和 EMBASE 数据库使用“tirofiban”和“ST-segment elevation myocardial infarction”或“STEMI”关键词搜索, CENTRAL 数据库使用“tirofiban”和“randomized”关键词搜索。文献于

2011 年 10 月 1 日前,包括文献获得的有关研究采取两位评价者进行审查。入选标准:①随机对照试验;②两组急性 STEMI 直接行 PCI,均使用阿司匹林和氯吡格雷治疗。研究终点:30 天 MACE、全因死亡率、严重出血发生率、非致死性再次心肌梗死。排除标准:包括研究与后续数据低于 90% 的患者,失败或补救 PCI,或不以英文出版。目前探索性审查的目的是检测替罗非班任何可能的获益及/或不利影响。因此,如果超倍剂量替罗非班分别与对照组相比,高剂量的同组被纳入分析。如果上游和下游与对照组均在相比,仅选择上游研究数据。

1.2 资料的提取与评价

电子数据库 MEDLINE、EMBASE 和 CENTRAL 独立搜索使用预定义的调查检索策略。从抽象的相关数据选定的研究和独立审查后才能列入分析中。没有研究或显著分歧数据纳入。数据有关的临床结果包括 MACE、全因死亡率、再梗死、血运重建、任何出血相关数据。

1.3 统计学分析

数据分析采用国际 Cochrane 协作中心提供的系统评价软件 RevMan 5.0 软件。分类变量采用比值比(OR)及其 95% 可信区间(CI)作为效应量。首先分析各纳入研究的临床异质性,然后采用 χ^2 分析其统计学异质性,定义 $P < 0.10$ 及 $I^2 > 0.5$ 为存在明显异质性。不存在异质性时采用固定效应模型,存在异质性则采用随机效应模型。

2 结果

2.1 研究筛选情况

共 485 项研究纳入 Meta 分析,按照入选标准筛选,除去重复研究文献、非英文文献及非随机研究文献,其中只有 4 个随机试验符合纳入标准。共纳入 1624 例 STEMI 患者,其中对照组 811 例,替罗非班组 813 例。两组患者均衡的分列在所有的研究中。一项研究^[11]最长随访时间为 30 天,另二项^[12,13]为 6 个月,还有一项^[14]最长随访为一年,为了取得研究的一致性,我们选取 30 天作为硬临床终点(表 1)。

2.2 MACE 发生率

30 天 MACE 发生率,包括致死性、非致死性心肌梗死及急性血运重建;替罗非班组 795 例患者中 46 例遭遇 MACE,对照组 795 例患者中 73 例遭遇 MACE。异质性研究显示 $P = 0.19$, $I^2 = 38\%$,提示不存在异质性,故采用固定效应模型进行分析。荟

萃分析结果显示 RR = 0.63, 95% CI 为 0.44 ~ 0.90, 组间比较差异有统计学意义(图 1)。P = 0.001, 显示替罗非班使用降低 MACE 发生率在

表 1. 纳入研究特点

Table 1. Features of included studies

| 研究 | 患者数 | | 替罗非班用法 | 主要终点 | MACE 定义 |
|------------------------------------|-----|-------|----------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|
| | 对照组 | 替罗非班组 | | | |
| Martínez-Ríos MA 等 ^[11] | 36 | 36 | 0.4 μg/(kg · min) over 30 min then 0.1 μg/(kg · min) for 36 h | MACE (30 天) 出血 | 死亡、再梗死、心衰、急性血运重建 |
| Shen J 等 ^[12] | 58 | 57 | 10 μg/(kg · min) bolus then 0.15 μg/(kg · min) for 36 h | MACE (30 天 ~ 6 月) 出血 | 死亡、再次心肌梗死、靶血管血运重建 |
| Zhu TQ 等 ^[13] | 224 | 229 | 10 μg/(kg · min) bolus then 0.15 μg/(kg · min) for 24 h ~ 36 h | MACE (30 天 ~ 6 月) 出血 | 死亡、非致死性心肌梗死、急性血运重建 |
| ten Berg JM 等 ^[14] | 493 | 491 | 25 μg/(kg · min) bolus then 0.15 μg/(kg · min) for 36 h | MACE (30 天 ~ 1 年) | 死亡、再发心肌梗死、急性血运重建 |

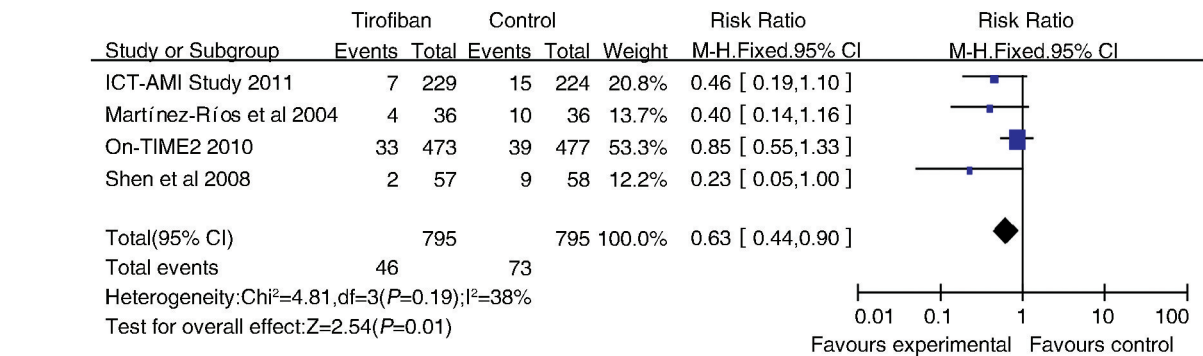


图 1. 森林图显示替罗非班组与对照组 30 天 MACE 发生率比较

Figure 1. Comparison of 30 d MACE incidence in the tirofiban group and control group through the forest plots

2.3 非致死性再次心肌梗死发生率

非致死性再次心肌梗死发生率指两个独立的血液样品肌酸激酶同工酶升高达 3 倍或更多,并伴有胸痛或心电图变化。有三项研究^[12-14]有报道,其中 Martínez-Ríos 等^[11]研究未单独列出再次心肌梗死具体人数而未入列。替罗非班组 30 天再次心肌

梗死发生率为 1.7% (13/759), 对照组为 2.6% (20/759)。异质性检验结果显示 P = 0.24, I² = 30%, 故采用固定效应模型进行数据合并, 荟萃分析结果显示 RR = 0.67, 95% CI 为 0.34 ~ 1.31, P = 0.24, 显示替罗非班使用降低 30 天再次心肌梗死发生率在组间比较差异无统计学意义(图 2)。

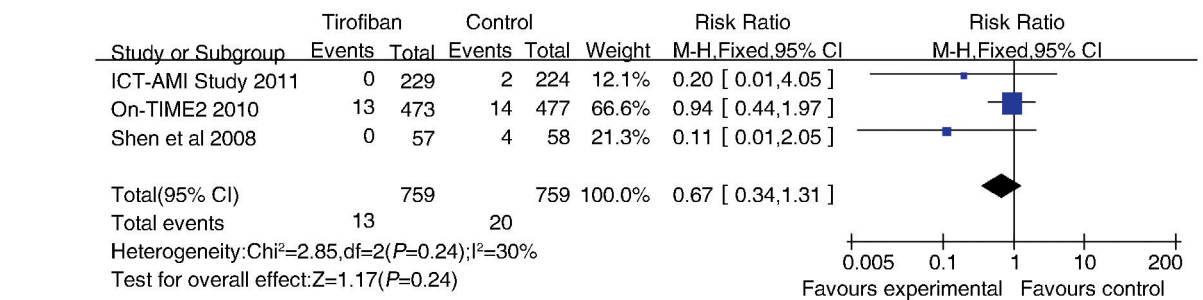


图 2. 森林图显示替罗非班组与对照组 30 天非致死性再次心肌梗死发生率比较

Figure 2. Comparison of 30 d nonfatal re-myocardial infarction incidence in the tirofiban group and control group through the forest plots

2.4 全因死亡率

全因死亡率指任何原因导致的死亡率,有三项研究^[12-14]有此报道,其中 Martínez-Ríos 等^[11]研究未单独列出具体死亡人数而未入列。替罗非班组 30 天全因死亡率为 2.6% (20/759),对照组为 4.3%

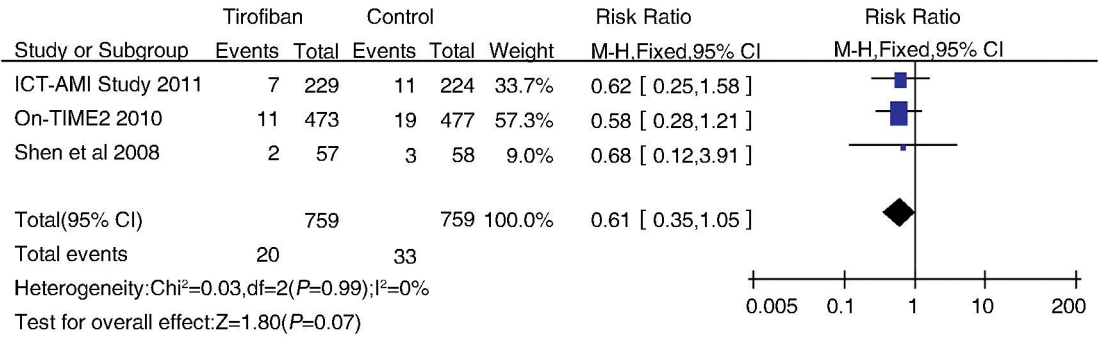


图 3. 森林图显示替罗非班组与对照组 30 天全因死亡率比较

Figure 3. Comparison of 30 d all-cause mortality incidence in the tirofiban group and control group through the forest plots

2.5 严重出血发生率

严重出血根据 TIMI 标准^[15]定义,指血红蛋白下降超过 50 g/L,或红细胞容积下降达 15%。四项研究报告均有报道严重出血,替罗非班组 30 天严重出血发生率为 1.76% (24/795),对照组为 2.52%

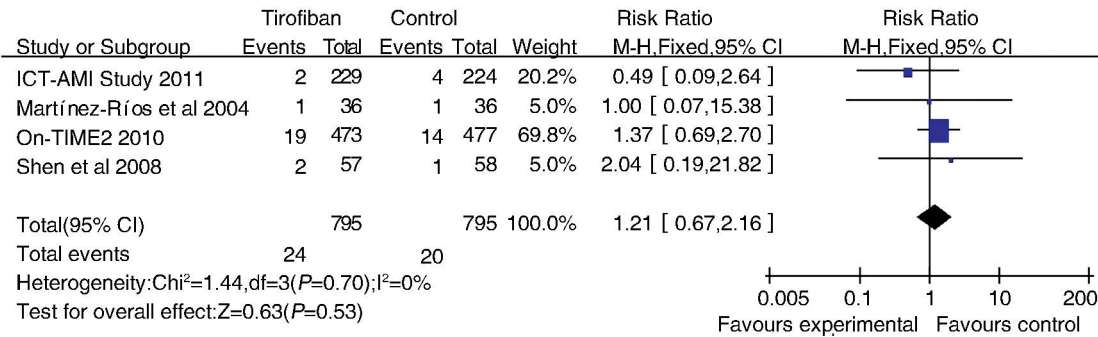


图 4. 森林图显示替罗非班组与对照组 30 天严重出血发生率比较

Figure 4. Comparison of 30 d serious bleeding incidence in the tirofiban group and control group through the forest plots

2.6 发表偏倚评估

使用 RevMan 5.0 软件将 30 天心血管事件发生率的四项研究数据绘制漏斗图,分析图形对称,各指标图形对称,所有点基本集中在漏斗图中部,说明在此次 Meta 分析中,没有明显的文献发表偏倚 (图 5)。

3 讨论

本研究荟萃分析报告了 STEMI 患者 PCI 术前使用替罗非班的相关研究。以前的 GPI 荟萃分析仅

(33/759)。异质性检验结果显示 $P = 0.99$, $I^2 = 0$, 故采用固定效应模型进行数据合并,荟萃分析结果显示 $RR = 0.61$, 95% CI 为 0.35 ~ 1.05, $P = 0.007$, 显示替罗非班使用降低 30 天全因死亡率在组间比较差异有统计学意义(图 3)。

(20/795)。异质性检验结果显示 $P = 0.70$, $I^2 = 0$, 故采用固定效应模型进行数据合并,荟萃分析结果显示 $RR = 1.21$, 95% CI 为 0.67 ~ 2.16, $P = 0.53$, 显示替罗非班使用 30 天严重出血发生率在组间比较差异无统计学意义(图 4)。

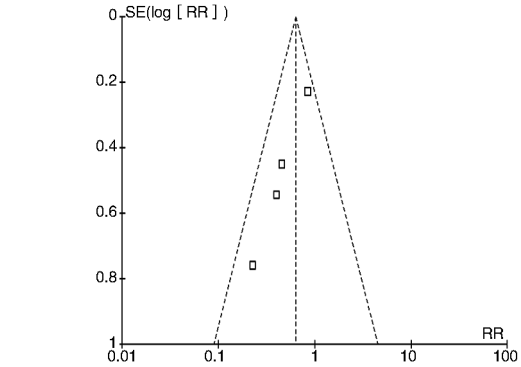


图 5. 30 天 MACE 发生率的入选研究发表偏倚漏斗图

Figure 5. Funnel plot of studies about 30 d MACE incidence

包括 3 个替罗非班^[16], 其中更多的是应用阿昔单抗试验, 应用 GPI 并没有减少 30 天死亡率(2.8% 比 2.9%, $P=0.75$), 或再次心肌梗死发生率(1.5% 比 1.9%, $P=0.22$), 但伴随着更高的出血并发症(4.1% 比 2.7%, $P=0.0004$)。我们的研究表明了积极的三重抑制血小板, 即阿司匹林、氯吡格雷和替罗非班在急性 STEMI 患者 PCI 术前使用可能是有益的。根据 ACC/AHA 2009^[8] 关于这一命题的证据缺乏。本研究通过 4 个小样本试验纳入分析。由于数量原因, 在各组中可信区间差别较大。因此, 准确估计替罗非班真实的临床效果的大小是不可能的, 但本研究分析支持对 STEMI 患者 PCI 术前常规早期使用替罗非班临床获益的存在。

急诊 PCI 术是治疗急性 STEMI 最有效的措施, 对于 STEMI 患者在行急诊 PCI 术前口服阿司匹林和氯吡格雷很难在短时间内发挥抗血小板聚集作用, 因此选择一种能在短时间内发挥抗血小板聚集作用的药物对于防止急诊 PCI 术后心血管事件的发生至关重要。但有一部分患者由于罪犯血管开通后血流缓慢、无复流或急性、亚急性血栓形成等临床事件发生, 血小板活化及聚集性增高是其主要原因^[17], 在 PCI 时抑制血小板聚集不足引起的相关的心血管疾病不良事件的可能性增加^[18,19]。因此围手术期抗血小板治疗成为提高疗效和降低并发症之必要, 急诊 PCI 中应用替罗非班可提供有效的抗血小板作用, 减少血栓负荷和继发的远端栓塞, 有助于真正恢复冠状动脉血流和心肌组织灌注^[15,20]。所以在急性心肌梗死急诊 PCI 时加用替罗非班可以更彻底地抑制血小板聚集, 防止血小板血栓形成, 提高左心室功能^[15], 从而降低 MACE 的发生率。本荟萃分析显示替罗非班使用降低 MACE 发生率在组间比较差异有统计学意义, 其中全因死亡率在组间比较差异有统计学意义, 而再次心肌梗死发生率在组间比较差异无统计学意义。

抗血小板所引起的严重出血可以抵消任何临床受益。因此, 应仔细考虑由于积极的抗血小板治疗所带来的增加严重出血发生率的可能性。在本研究的荟萃分析中, 所有的研究仅用静脉注射肝素抗凝。替罗非班组和对照组严重出血发生率在两组之间无统计学差异, 提示在初期应用 PCI 术治疗 STEMI 之前常规早期应用替罗非班可以减少心血管事件同时, 并没有显著增加出血发生率。

Sethi 等^[21] 对行急诊 PCI 应用替罗非班进行了 Meta 分析, 不过分析中约 74% 的样本大小是 On-

TIME2 试验^[13]推算出来的, 难免存在偏倚可能。本研究加入稍大样本 ICT-AMI 研究^[15], 选取 30 天硬临床终点作为结果, 并加入非致死性再次心肌梗死发生率作为观察指标。不过我们的分析仍局限在相对较小几个样本研究作为一个整体来分析, RR 值有较大的可信区间, 不能准确的估计实际效果的大小, 但仅作为效应的方向。也有人提出, 高负荷剂量氯吡格雷具有更快地更强地抑制血小板的作用。On-TIME2 试验研究用了 600 mg 负荷剂量, Shen 等用了 450 mg, 其余用了 300 mg 负荷剂量, 所以, 替罗非班的增量获益是否要排除较高氯吡格雷负荷剂量的影响仍有待验证。氯吡格雷使用的时机似乎对于替罗非班使用的获益也很重要。此外, 虽然四项研究中替罗非班用量上有差异, 但均在药理推荐剂量范围内, 总量互相之间无统计学差异, 目前还没有得出关于替罗非班临床受益最佳剂量及持续时间的结论。On-TIME2 试验中对照组应激使用了替罗非班, 这可能削弱了替罗非班临床受益的作用。由于这些限制, 这里的结果应最终作为一个潜在的指标, 需要进一步在随机试验中加以探讨, 特别是存在高风险的 STEMI 患者。

本研究探索性分析发现, 在急性 STEMI 患者接受直接 PCI 时, 常规早期应用替罗非班联合阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗可减少 30 天 MACE 发生率, 而并不增加 TIMI 主要出血率。考虑到目前分析的局限性, 需要一个大型的随机试验, 用足够证据以证实本研究分析结果。

[参考文献]

[1] The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators [J]. N Engl J Med, 1993, 329: 1 615-622.

[2] Stenestrand U, Lindbäck J. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. JAMA, 2006, 296 (14): 1 749-756.

[3] Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade in angiography correlates with myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with stenting or thrombolysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 925-929.

[4] De Luca G, van't Hof AW, Ottervanger JP, et al. Unsuccessful reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty[J]. Am Heart J, 2005, 150: 557-562.

[5] Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in a-

- cute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 284-290.
- [6] Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600 mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention[J]. *Circulation*, 2005, 111: 2 560-564.
- [7] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: e 1-157.
- [8] Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 2 205-241.
- [9] Jeremias A, Vasu S, Gruberg L, et al. Impact of abciximab on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary stenting [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75: 895-902.
- [10] De Luca G, Ucci G, Cassetti E, et al. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53: 1 668-673.
- [11] Martínez-Ríos MA, Rosas M, González H, et al. Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST-elevation acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 280-287.
- [12] Shen J, Zhang Q, Zhang RY, et al. Clinical benefits of adjunctive tirofiban therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Coron Artery Dis*, 2008, 19: 271-277.
- [13] Zhu TQ, Zhang Q, Qiu JP, et al. Beneficial effects of intracoronary tirofiban bolus administration following upstream intravenous treatment in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: The ICT-AMI study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165 (3): 437-443.
- [14] ten Berg JM, van't Hof AW, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55 (22): 2 446-455.
- [15] Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 115: 256-265.
- [16] De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp II b/III a inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30: 2 705-713.
- [17] Napodano M, Ramondo A, Tarantini G, et al. Predictors and time-related impact of distal embolization during primary angioplasty [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30: 305-313.
- [18] Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2004, 109: 3 171-175.
- [19] Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared with 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: 49-57.
- [20] Heitzer T, Ollmann I, Koke K, et al. Platelet glycoprotein II b/III a receptor blockade improves vascular nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2003, 108 (5): 536-541.
- [21] Sethi A, Bahekar A, Doshi, et al. Tirofiban use with clopidogrel and aspirin decreases adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction; a meta-analysis of randomized trials [J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27 (5): 548-554.

(此文编辑 文玉珊)