

· 标准与讨论 ·

替罗非班在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识

替罗非班治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病专家共识组

血小板活化和聚集在动脉粥样硬化血栓形成的发病机制中起着关键作用,也是导致急性冠状动脉(冠脉)综合征(ACS)的直接原因。因此,抗血小板治疗贯穿冠心病治疗始终。目前,临床常用口服抗血小板药物均是在上游抑制血小板活化,而血小板膜蛋白(GP) II b/III a 抑制剂(GPI)作用在血小板聚集的最后环节,是最强的抗血小板药物。作为一种非肽类小分子 GPI,替罗非班在 ACS 及经皮冠脉介入治疗(PCI)的患者中积累了大量临床研究证据,并在我国临床中广泛应用^[1-3]。从 20 世纪 90 年代进入临床,冠心病治疗历经了很大变化,替罗非班在不同临床情况下的使用具有不同特点。目前,随着 ACS 发病率及 PCI 数量的增加,需要抗血小板治疗的患者越来越多,合理使用抗血小板药物具有重要意义。我们采用以下描述(建议、可用、不建议)对推荐治疗进行分级。

一、作用机制

血小板膜分布有很多受体参与调节血小板的功能。GP II b/III a 受体由 α (GP II b) 和 β (GP III a) 两个亚基以非共价键结合而成,70% 随机分布在血小板膜表面,30% 分布在与细胞膜相连的小管系统和胞浆 α 颗粒膜上。当血小板活化后,所有 GP II b/III a 受体都分布到细胞膜上。血小板受到激动剂(腺苷二磷酸、肾上腺素和胶原等)的刺激而活化后其受体构象发生改变,与纤维蛋白原及其他配体的亲和力增加,通过纤维蛋白原与 GP II b/III a 受体结合,使相邻血小板桥结在一起,这是血小板聚集的最后共同通路^[4]。

GPI 通过占据 GP II b/III a 受体的结合位点,阻碍纤维蛋白原与其结合,进而抑制血小板聚集。GPI 必须占据 80% 以上受体才能有效抑制血小板聚集。替罗非班是 GP II b/III a 受体的非肽类拮抗剂,不具有抗原性。因半衰期短,这类药物均需持续静脉注射,但停药后抗血小板作用数小时内即消失。此外,替罗非班还具有抗炎症等抗血小板以外的作用(图 1)。

二、药理学特性

替罗非班是小分子非肽类酪氨酸衍生物,剂量依赖性地抑制 GP II b/III a 受体介导的血小板聚集。替罗非班静脉给

药后达峰时间 < 30 min,在人体血浆结合率约为 65%。半衰期为 1.5 ~ 2.0 h,通过肾脏(40% ~ 70%)和胆道清除。尿液和粪便中的替罗非班主要是原形药物^[5]。停药后 4 h 血小板功能恢复 50%。肾功能不全的患者需调整剂量,肌酐清除率 < 30 ml/min 的患者,替罗非班的半衰期延长 3 倍,此类患者出血风险明显增加,剂量应减半。

三、给药途径与剂量

替罗非班常规为静脉内给药,也可以冠脉内给药,推荐使用方法如下:

1. 静脉内给药:根据患者的出血风险和血栓负荷选择剂量。

PCI 患者:建议起始推注剂量 10 ~ 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (3 min 内),维持滴注速率 0.075 ~ 0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,通常维持 36 h,可适当延长。

非 PCI 患者:起始 30 min 滴注速度 0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,维持滴注速率 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,维持 48 ~ 108 h。

肾功能不全患者需调整剂量,肌酐清除率 < 30 ml/min 的患者剂量减半。

2. 冠脉内给药:通常在造影后置入支架前给药,在导丝通过病变后或球囊扩张前,可通过指引导管或造影导管给药。研究提示替罗非班联合血栓抽吸治疗优于单用血栓抽吸,冠脉血流改善和心电图 ST 段降低更显著,尽管 6 个月终点事件差异无统计学意义。有限的研究证据提示血栓抽吸与替罗非班可联合应用^[6-8]。

PCI 术中冠脉内推注替罗非班的推荐剂量:10 ~ 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 推注,可分次推注,此后静脉滴注 0.075 ~ 0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,维持 36 h 或适当延长。

四、禁忌证与慎用

是否使用 GPI 应该平衡患者的血栓和出血风险,对于出血风险极高的患者应该避免使用(表 1)。

五、辅助治疗

需使用 GPI 的患者往往同时需抗凝治疗,包括 PCI 中和 PCI 后。目前,常用抗凝药物有普通肝素(UFH)、低分子肝素(LWMH)、比伐卢定和磺达肝癸钠。几项临床研究提示替罗非班联合 LWMH 与 UFH 比较,缺血事件没有明显差异,但出血事件有增加趋势。ATOLL 研究^[9]将直接 PCI 患者术中随机给予依诺肝素或普通肝素,其中 80% 的患者同时给予 GPI,结果证实依诺肝素可与 GPI 联合应用。在中国,多数 PCI 术中抗凝选择 UFH。

1. PCI 术中抗凝治疗:建议联合 UFH 剂量为 50 ~

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.05.020

基金项目:国家科技支撑计划(2011BA11B07)

通信作者:胡大一,北京大学人民医院心脏中心 100044, Email: dayi.hu@medmail.com.cn; 韩雅玲,沈阳军区总医院,110015, Email: hanyl@medmail.com.cn; 孙艺红,北京大学人民医院心脏中心 100044, Email: yihongsun72@163.com

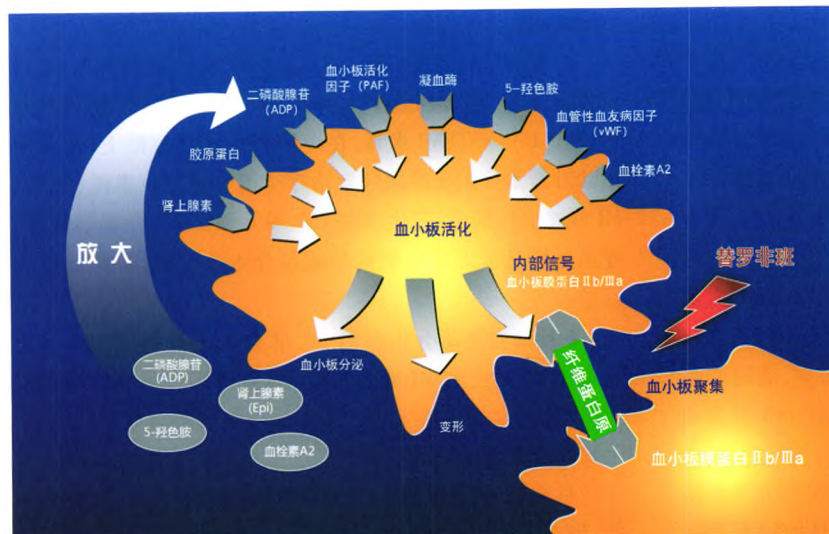


图 1 替罗非班的作用机制与血小板活化聚集

表 1 血小板膜蛋白 II b/III a 抑制剂应用风险表

绝对禁忌证	合并下列情况下谨慎使用
过敏	近期(1年内)具有临床意义的出血(胃肠道、泌尿生殖道)
活动性内脏出血	已知的凝血障碍、血小板异常或血小板减少病史
颅内出血史(30 d 内)	血小板计数 $< 100 \times 10^9 / \text{mm}^3$
颅内肿瘤	卒中病史(1年内)
颅内动静脉畸形及动脉瘤	1个月内大型外科手术或严重外伤史
血小板减少症	近期硬膜外手术
	主动脉夹层
	严重未控制的高血压[收缩压 ≥ 180 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 110 mm Hg]
	急性心包炎(不包括 ST 段抬高心肌梗死的反应性心包炎)
	出血性视网膜病
	长期血液透析

注:1 mm Hg = 0.133 kPa

70 U/kg(约 2000 ~ 5000 U),将活化凝血时间(ACT)调整到 200 ~ 250 s。可考虑静脉给予 LWMH,如依诺肝素 0.5 ml/kg。不建议替罗非班与比伐卢定联合应用。

2. PCI 术后抗凝治疗:建议给予 LWMH。

采用股动脉穿刺的患者可考虑拔出鞘管前 2 h 停用普通肝素,拔出鞘管后给予治疗剂量 LWMH。

采用桡动脉穿刺的患者,可直接于术后 2 h 给予 LWMH。

可考虑持续静脉给予普通肝素,剂量通常略低于常规治疗剂量($12 \sim 18 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$),监测活化部分凝血活酶时间(APTT)(50 ~ 70 s)。

六、不良反应

主要不良反应是出血和血小板减少,还可能出现的非出血性不良反应有恶心、发热、头痛、过敏反应等。临床中需严密监测血小板计数。

1. 出血:替罗非班导致的出血多为轻微出血,发生率约为 10%,严重出血罕见(1% ~ 2%),例如颅内出血、腹膜后

出血、心包积血、肺出血和脊柱硬膜外出血等。GUSTO V 研究中 GPI 并未增加颅内出血发生率,RESTORE 研究报道的颅内出血发生率为 0.1%。当患者面临外科手术时,替罗非班停药后血小板功能很快恢复,不会增加围手术期出血发生率。对所有使用替罗非班的患者应评估出血风险,建议使用 CRUSADE 评分。对评分为高危的患者谨慎选择适应证和药物剂量,规范治疗可更大程度降低出血风险。

2. 血小板减少症:血小板减少症的定义为:血小板计数 $< 100 \times 10^9 / \text{mm}^3$ 或较用药前下降 50% 以上。可能的机制为免疫反应,替罗非班诱导 GP II b/III a 受体变形后针对新的暴露位点形成抗体。GPI 类药物导致血小板减少的发生率为

0.5% ~ 5.6%^[10]。替罗非班临床研究报道的血小板减少症发生率为 0.5% ~ 2%,明显低于阿昔单抗。一般停药后,平均 2.1 d 血小板计数可恢复。

3. 预防和处理建议:充分评估患者的出血风险,建议采用 CRUSADE 评分。所有患者在给药前、负荷剂量后 6 h 常规检测血常规,包括血小板计数、血红蛋白和红细胞压积。此后每天复查。

如果发生轻微出血,可不必停药,临床严密观察并处理原发疾病和对症治疗,如出血学术研究会(BARC)2 型以下的出血。发生消化道出血时积极给予质子泵抑制剂(PPI)。一旦发生严重出血或血栓性血小板减少症,首先停用 GPI。如血小板计数 $< 10 \times 10^9 / \text{mm}^3$ 或发生严重出血时,输注血小板,补充纤维蛋白原,可选择输注新鲜血浆和凝血酶原复合物。对于严重血小板减少症患者,停药后血小板计数持续不恢复时可输注免疫球蛋白。停药后仍需每天监测,直至血小板计数恢复正常范围。

七、替罗非班的临床研究证据

研究提示 GPI 能降低 ACS 和 PCI 患者的缺血事件。近期研究还评价了 PCI 前给予替罗非班治疗的价值。

(一) ST 段抬高心肌梗死(STEMI)

1. 与安慰剂比较的研究:在常规应用双联抗血小板治疗前,多项研究证实 GPI(早期主要是阿昔单抗)在直接 PCI 的临床获益,近年国内外研究均证实替罗非班有益^[11-12]。

在 ON-TIME-2 研究^[11]中,与安慰剂比较,直接 PCI 前接受高剂量替罗非班的患者 PCI 前 1 h ST 段下降更加明显($P = 0.003$),但是 TIMI 血流分级 3 级、严重出血、轻微出血差异无统计学意义。此外,30 d 的死亡、心肌梗死(MI)再发和紧急血运重建也无差异。溶栓后早期常规进行 PCI 的患者是否可使用 GPI 还不明确。GRACIA-3 研究^[13]有 436 例患者在替耐普酶和依诺肝素、阿司匹林为基础治疗下,随机替罗非班与安慰剂比较,未发现替罗非班能改善心外膜的心

肌灌注。

2. 不同 GPI 比较的研究: Multistrategy 研究^[14]是在 STEMI 进行直接 PCI 的患者比较高剂量替罗非班与阿昔单抗。主要终点 PCI 后 90 min ST 段下降 50% 两组相似, 8 个月时主要心脏事件也相似。但是严重和中度血小板减少症在替罗非班组明显低于阿昔单抗组 (4.0% 比 0.8%, $P = 0.004$)。2 项荟萃分析比较 STEMI 患者接受直接 PCI 时低分子量 GPI 与阿昔单抗的疗效, 结果显示术后 TIMI 血流 3 级和 ST 段下降, 以及 30 d 和 8 个月的病死率、再梗死和严重出血的发生率无明显差异^[15]。基于这些研究, 美国心脏病学会 (ACC) 指南认为总体上不同 GPI 在直接 PCI 患者的疗效相似。

3. 给药时间的研究: FINESSE 研究^[16]发现在 PCI 前给予 GPI 与常规在导管室给药比较没有获益, 且增加出血风险。但该研究后续分析显示, 在症状发作 4 h 内到达不能开展 PCI 的医院并需转运的患者, 使用阿昔单抗可能降低病死率^[17]。

ON-TIME 研究显示 PCI 前早期治疗组 (入院前) TIMI 2~3 级的比率高于晚期治疗组 (导管室应用)。早期治疗组造影提示血栓或新鲜阻塞征象的比率低于晚期治疗组。但两组术后的 TIMI 3 级比率、30 d 联合事件和 1 年死亡/MI 联合事件差异均无统计学意义。ON-TIME-2 研究^[11]显示高剂量替罗非班能够降低再灌注治疗的替代指标: PCI 前和 PCI 后 1 h ST 段的变化, 并使复合临床终点事件下降。但是, CRUSADE 评分为出血高危的患者需谨慎^[18]。

TIGER-PA 研究^[19]造影结果显示, 早期治疗组 (急诊室给药) 干预前血流 TIMI 3 级比率, 明显优于晚期治疗组 (导管室给药)。但两组术后 TIMI 血流 3 级比率均为 92%。两组 30 d 心血管事件发生率差异亦无统计学意义。徐立等^[20]研究发现在急诊室给药与冠脉造影后给药比较, 梗死相关血管 TIMI 2~3 级的比例明显增加, 但主要心血管病事件无差异。

4. 直接 PCI 患者的治疗建议: 尽管没有临时给药方法 (bail-out) 的研究证据, 但如果患者在术前没有给予负荷剂量的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂或在造影中发现大块血栓、血流慢或无复流以及其他血栓并发症时建议使用 GPI。但如果术中给予比伐卢定抗凝, 不建议常规给予 GPI。

治疗建议:

STEMI 接受直接 PCI 的患者无论是否置入支架, 出现下列情况建议给予替罗非班: 血栓负荷重、血流慢、无复流或未接受足量有效双联抗血小板治疗。

如无禁忌证, 拟行直接 PCI 的 STEMI 患者可常规给予替罗非班。

高危 STEMI 患者可在转运行直接 PCI 前给予替罗非班。

对已给予双联抗血小板治疗并使用比伐卢定抗凝的患者不建议常规给予 GPI。

(二) 不稳定性心绞痛 (UA) 和非 ST 段抬高心肌梗死

(NSTEMI)

1. 保守治疗患者: 研究证实在保守治疗的 ACS 患者, 与安慰剂比较, 使用 GPI 有益。PRISM-PLUS 研究^[21] 随机选取 1915 例 UA/NSTEMI 患者, 在单用阿司匹林基础上, 替罗非班加肝素治疗组比单用肝素治疗组的主要终点事件 (死亡、MI 或难治性缺血) 发生率在 7 d、30 d 和 6 个月均显著降低, 亚组分析显示无论药物治疗或是介入治疗组, 替罗非班均获益。

6 项研究荟萃分析显示^[27], 非介入治疗患者 GPI 与安慰剂比较, 死亡和 MI 减少 9%。但肌钙蛋白阴性的患者没有获益。

治疗建议:

早期保守治疗的 UA/NSTEMI 患者, 尽管给予氯吡格雷、阿司匹林和抗凝治疗仍然有缺血症状复发, 可在诊断性造影前给予替罗非班。

2. 早期 PCI 治疗的患者: GPI 在 UA/NSTEMI 早期介入治疗尤其是高危且出血危险不高的患者获益毋庸置疑, 判断高危的因素包括: 肌钙蛋白阳性、糖尿病、ST 段动态变化、再发心绞痛等。在双联抗血小板治疗前进行的研究提示, 高危和 PCI 患者应该选择 GPI。PRISM-PLUS 研究^[21] 证实了在阿司匹林联合 UFH 治疗基础上, 替罗非班可降低 PCI 患者的主要终点。ADVANCE 研究^[22] 在 PCI 患者比较高剂量替罗非班与安慰剂, 主要终点为死亡、MI 和目标血管血运重建及临时使用 GPI, 结果替罗非班组主要终点相对危险下降 42%, 出血并未增加。RESTORE 研究^[23] 在阿司匹林和肝素治疗基础上, 标准剂量替罗非班使 ACS 发病 72 h 内行 PCI 的患者, 2 d 的复合终点降低, 但 30 d 的复合终点未下降。国内周玉杰等^[24] 研究也证实与安慰剂比较替罗非班降低心肌标志物水平以及 30 d 和 6 个月的主要心血管病事件。

一项包括 31 402 例 UA/NSTEMI 患者的荟萃分析^[25] 显示 30 d 时, GPI 治疗组比对照组的死亡或 MI 发生率相对降低 9%。亚组分析发现, 30 d 内行冠脉血运重建 [PCI 或冠脉旁路移植术 (CABG)] 的患者中, 治疗组较对照组的死亡或 MI 发生率相对降低 11%; 而未行血运重建治疗的患者, 治疗组事件仅下降 5%。因而 GPI 在拟行 PCI 治疗的 UA/NSTEMI 患者获益最大。Labinaz 等^[26] 对 21 项临床研究的荟萃分析显示, PCI 患者接受 GPI 治疗显著降低 30 d 死亡、MI 和再次血运重建发生率; 而 6 个月时, GPI 治疗组的病死率与对照组差异无统计学意义, 但 MI 和再次血运重建发生率均较对照组降低。

治疗建议:

早期介入治疗的 UA/NSTEMI 患者, 如仅给予阿司匹林和抗凝治疗, 建议在 PCI 前或 PCI 中选择替罗非班作为联合治疗。

如果患者已接受双联抗血小板治疗, 但存在下列高危因素, 如肌钙蛋白阳性、糖尿病以及明显 ST 段下降, 并且出血危险不高, 可给予替罗非班。

对于血栓低危而出血高危的患者, 且已服用双联抗血小板

板治疗,不建议早期给予替罗非班。

如果患者在 PCI 术前已给予氯吡格雷 300 mg 负荷,并且 PCI 术中选择不使用抗凝,不建议常规使用替罗非班。

3. 给药时间的研究:在 UA/NSTEMI 患者何时开始给予 GPI 尚无定论,例如造影或 PCI 时给药还是之前治疗,是常规使用还是选择性或是临时给药。ACUITY 研究发现早期使用 GPI 与造影时给药比较并没有更多获益。

Tricoci 等^[28]观察 30 830 例接受 PCI 的 UA/NSTEMI 患者,其中 43% 为术前治疗(PCI 前 < 1 h 用药),57% 患者在围 PCI 期给药。结果术前治疗组的院内死亡或再梗死率低于对照组(3.8% 比 4.3%, $P = 0.046$);但对患者及医院等因素校正后,差异无统计学意义。因而术前治疗的疗效还需更多前瞻性研究证实。Everest 研究^[29] 随机选取 93 例高危 ACS 接受 PCI 治疗的患者,比较 PCI 前替罗非班术前治疗,高剂量替罗非班和阿昔单抗术后治疗,替罗非班术前治疗心肌组织水平灌注和 TNI 水平更优。EARLY ACS 研究^[30] 也证实早期常规给予 GPI 优于延迟临时用药,高危患者的缺血事件明显下降。尽管目前研究证据还不充分,对于血栓高危而出血风险低的患者仍可早期给药^[31]。

治疗建议:

某些高危患者行择期 PCI 可临时给予替罗非班,例如未经充分双联抗血小板治疗或造影中发现血栓。

(三)择期 PCI 患者

早期研究(多为阿昔单抗)提示在低危择期 PCI 患者中,给予负荷剂量氯吡格雷,GPI 不降低 30 d 复合终点事件,同时出血危险增加。3T/2R 研究^[32] 显示与安慰剂比较,替罗非班组主要终点肌钙蛋白升高 3 倍以上的比率下降 42%。30 d 主要不良心血管病事件也明显降低,而出血风险没有增加。

22 项研究 10 123 例择期 PCI 患者的荟萃结果分析显示,GPI 与对照比较,非致死性 MI 的发生率下降 34%,严重出血的差异无统计学意义,轻微出血增加 1.7 倍,病死率没有明显差异^[33]。

(四)冠脉内给药的研究证据

国内外几项小规模研究评价了冠脉内注射 GPI 与静脉给药比较的获益^[34-35]。INFUSE-AMI 研究随机入选 452 例 PCI 患者,给予比伐卢定联合冠脉阿昔单抗或单用比伐卢定。冠脉注射阿昔单抗组主要终点 30 d 梗死面积减少,但是室壁运动积分、ST 段下降、PCI 后血流或心肌再灌注均没有改善^[36]。AIDA-4 研究^[37] 随机 2065 例患者中冠脉内使用 GPI 与静脉给药比较临床终点(包括死亡、再梗死和心力衰竭)没有获益,但心力衰竭轻微减少。

Friedland 等^[38] 的荟萃分析纳入 10 项 GPI 研究,其中 2 项为替罗非班研究,结果提示冠脉内给药能提高 PCI 术后血流再灌注,减少短期目标血运重建和病死率。但是对中长期预后没有影响,出血发生率相似。

治疗建议:

建议常规静脉给药,也可冠脉内给药。

(五)与新型口服抗血小板药物的联合应用

TRITON 和 PLATO 研究中,分别有 55% 和 27% 的患者同时使用 GPI。TRITON 研究中使用 GPI 的患者 TIMI 严重出血和非 CABG 相关的轻微出血增加,但在氯吡格雷组和普拉格雷组并没有差异。替罗非班与新型口服抗血小板治疗联合应用的疗效和安全性还需更多研究证据。

(六)抗血小板治疗的“桥接”

在接受双联抗血小板治疗的患者,如面临外科手术或有创操作,为避免严重出血并发症,可能需术前停用抗血小板治疗。原则上,治疗策略需综合考虑患者的血栓风险、出血危险、手术的部位和性质等,由多学科共同协商决定。

在极高危患者,尤其是置入支架数周内的患者,外科手术前停用双联抗血小板治疗具有一定风险。通常可采取桥接治疗,即停用口服抗血小板药物后给予短效抗栓药物,例如 LWMH,其中替罗非班可作为选择之一,尽管没有临床研究证据^[39]。对于等待 CABG 的高危冠心病患者,通常在术前需停用口服抗血小板药物,此时建议可给予替罗非班作为桥接治疗。替罗非班应在术前 4 h 前停用,严重肾功能不全的患者应术前 8 h 停用。

替罗非班抑制血小板聚集的最后共同通路,是一类较强的抗血小板药物。大规模临床试验证实替罗非班在高危冠心病患者中对改善近期病死率和缺血性并发症发生率有益,尤其是 STEMI 行直接 PCI 患者和 NSTEMI 行介入治疗的患者。对这些患者首先应充分评估出血风险,给予恰当剂量,保证抗栓疗效的同时避免严重出血并发症。关于替罗非班的使用还有很多临床问题,如在择期 PCI 患者的使用和用药最佳时机等没有完全解决。此外,新型抗血小板药物即将在中国上市,GPI 的地位还需进一步探讨。

共识组专家名单(按姓氏拼音顺序):陈玉国(山东大学齐鲁医院);陈韵岱(解放军总医院);崔连群(山东省立医院);丁世芳(广州军区武汉总医院);傅向华(河北医科大学第二医院);高传玉(河南省人民医院);郭小梅(华中科技大学附属同济医院);韩雅玲(沈阳军区总医院);何奔(上海交通大学医学院附属仁济医院);胡大一(北京大学人民医院);李学奇(哈尔滨医科大学附属第四医院);刘斌(吉林大学附属第二医院);马长生(首都医科大学附属安贞医院);彭建军(北京世纪坛医院);孙艺红(北京大学人民医院);万征(天津医科大学总医院);王勇(卫生部中日友好医院);魏毅东(同济大学附属第十人民医院);颜红兵(中国医学科学院阜外心血管病医院);杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院);杨跃进(中国医学科学院阜外心血管病医院);张建军(首都医科大学附属北京朝阳医院京西院区);张抒扬(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院);赵兴山(北京积水潭医院);郑强弼(第四军医大学附属唐都医院);朱建华(浙江大学医学院附属第一医院)

参 考 文 献

- [1] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本). 中华心血管病杂志,2012,40:1-7.
- [2] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the

- management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012, 33:2569-2619.
- [3] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61:e78-e140.
 - [4] Shattil SJ. Signaling through platelet integrin alpha IIb beta 3: inside-out, outside-in, and sideways. *Thromb Haemost*, 1999, 82:318-325.
 - [5] Kleiman NS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Am Heart J*, 199, 138(4 Pt 2): 263-275.
 - [6] De Luca G, Dudek D, Sardella G, et al. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2008, 29:3002-3010.
 - [7] Liu CP, Lin MS, Chiu YW, et al. Additive benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition and adjunctive thrombus aspiration during primary coronary intervention; results of the Initial Thrombusocution and Tirofiban Infusion (ITTI) trial. *Int J Cardiol*, 2012, 156:174-179.
 - [8] 李世英, 颜红兵, 王键, 等. 直接经皮冠状动脉介入治疗血栓抽吸联合梗死相关动脉内应用替罗非班的有效性和安全性. *中华心血管病杂志*, 2010, 38:880-885.
 - [9] Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*, 2011, 378:693-703.
 - [10] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011, 32:2999-3054.
 - [11] Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, 372:537-546.
 - [12] 沈杰, 张奇, 张瑞岩, 等. 急诊冠状动脉支架术联合国产替罗非班治疗急性 ST 段抬高性心肌梗死的临床疗效和安全性. *中华心血管病杂志*, 2007, 35:1005-1009.
 - [13] Sánchez PL, Gimeno F, Ancillo P, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 297-307.
 - [14] 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. *JAMA*, 2008, 299:1788-1799.
 - [15] 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 Am Coll Cardiol*, 2009, 53:1668-1673.
 - [16] Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008, 358:2205-2217.
 - [17] Herrmann HC, Lu J, Brodie BR, et al. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2:917-924.
 - [18] Hermanides RS, Ottervanger JP, ten Berg JM, et al. Net clinical benefit of prehospital glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with ST-elevation myocardial infarction and high risk of bleeding: effect of tirofiban in patients at high risk of bleeding using CRUSADE bleeding score. *J Invasive Cardiol*, 2012, 24:84-89.
 - [19] Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation*, 2003, 107: 1497-1501.
 - [20] 徐立, 杨新春, 王乐丰, 等. 提前应用替罗非班对急性 ST 段抬高心肌梗死患者急诊介入治疗疗效的影响. *中华心血管病杂志*, 2006, 34:983-986.
 - [21] Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med*, 1998, 338:1488-1497.
 - [22] Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44:14-19.
 - [23] Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation*, 1997, 96:1445-1453.
 - [24] Yan Z, Zhou Y, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of tirofiban in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Clin Cardiol*, 2009, 32:E40-44.
 - [25] Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*, 2002, 359:189-198.
 - [26] Labinaz M, Ho C, Banerjee S, et al. Meta-analysis of clinical efficacy and bleeding risk with intravenous glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol*, 2007, 23:963-970.
 - [27] Montalescot G, Borentain M, Payot L, et al. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA*, 2004, 292: 362-366.
 - [28] Tricoci P, Newby LK, Hasselblad V, et al. Upstream use of small-molecule glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2011, 4:448-458.
 - [29] Bolognese L, Falsini G, Liistro F, et al. Randomized comparison of upstream tirofiban versus downstream high bolus dose tirofiban or abciximab on tissue-level perfusion and troponin release in high-risk acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions: the EVEREST trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47: 522-528.
 - [30] Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 360:2176-2190.
 - [31] Liu T, Xie Y, Zhou YJ, et al. Effects of upstream tirofiban versus downstream tirofiban on myocardial damage and 180-day clinical outcomes in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Chin Med J*

- (Engl), 2009, 122: 1732-1737.
- [32] Valgimigli M, Campo G, de Cesare N, et al. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study. *Circulation*, 2009, 119: 3215-3222.
- [33] Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2010, 31: 35-49.
- [34] 杨新春, 张大鹏, 王乐丰, 等. 冠状动脉内应用国产替罗非班对急性 ST 段抬高心肌梗死急性介入治疗后心肌灌注和临床预后的影响. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 517-522.
- [35] 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/OL]. *Int J Cardiol*, 2011, [2013-04-05]. [http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(11\)00938-7/a](http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(11)00938-7/a). [published online ahead of print sep 20, 2011].
- [36] Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction; the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA*, 2012, 307: 1817-1826.
- [37] Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction; a randomised trial. *Lancet*, 2012, 379: 923-931.
- [38] Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2011, 108: 1244-1251.
- [39] Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*, 2010, 104: 285-291.

(收稿日期: 2013-03-05)

(本文编辑: 丁云秋)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

“做”与“作”的推荐用法

1. 首字是 zuo 的动宾词组, 全用“做”: 做准备/做广告/做生意/做贡献/做事情/做手术/做检查/做父母/做文章/做实验/做朋友/做斗争/做游戏/做动作/做试验/做报告/做研究/做调查/做处理/做运动/做努力/做调整/做后盾/做表率/做模范/做分析/做实事/做决定/做活动/做解释/做比较/做买卖/做设计/做衣服/做保证/做交易/做演员/做服务/做表演/做好事/做报道/做医生/做顾问/做介绍/做项目/做保障/做抵押/做美容/做企业/做担保/做示范/做事业/做临时工/做市场。

2. 首字是 zuo 的双音节词, 按习惯用法: 做爱/做伴/做东/做法/做工/做功/做鬼/做活儿/做媒/做梦/做派/做亲/做人/做事/做寿/做戏/做作; 作案/作罢/作弊/作别/作成/作答/作对/作恶/作伐/作法/作废/作风/作梗/作古/作怪/作家/作假/作价/作践/作乐/作脸/作料/作乱/作美/作难/作孽/作弄/作呕/作陪/作品/作色/作势/作数/作死/作祟/作态/作痛/作为/作伪/作文/作物/作息/作兴/作业/作揖/作俑/作用/作战/作者/作准。

3. 末字是 zuo 的双音节词或三音节词, 全用“作”: 比作/变作/当作/读作/分作/改作/化作/换作/记作/叫作/看作/拼作/评作/认作/算作/听作/写作/选作/用作/装作/称作/释作/视作/分析作/化装作/解释作/理解作。

4. 成语或四字格等固定结构中, 有“做”或“作”的, 按习惯用法: 白日做梦/敢做敢当/假戏真做/小题大做/做贼心虚/好吃懒做/亲上做亲/一不做, 二不休; 逢场作戏/胡作非为/认贼作父/始作俑者/述而不作/天作之合/为非作歹/为虎作伥/为人作嫁/无恶不作/兴风作浪/一鼓作气/以身作则/装聋作哑/装模作样/装腔作势/自作聪明/自作多情/自作自受。

5. 在用“做”或“作”两可的情况下, 要做到局部一致: 用作—用做/作客—做客/作诗—做诗/作秀—做秀。

[摘编自《中国科技术语》2011(2): 60]