

# 血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药替罗非班的抗血小板以外作用<sup>Δ</sup>

罗亚玮\*, 陈方, 潘昱, 任学军, 张维东\*(首都医科大学附属北京安贞医院/北京市心肺血管疾病研究所, 北京 100029)

中图分类号 R541.4;R973.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0278-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.47

**摘要** 目的:综述血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂替罗非班抗血小板以外的作用。方法:查阅近年来关于血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂替罗非班抗血小板以外作用的文献。结果与结论:替罗非班不仅是一种强效抗血小板聚集抑制剂,同时还具有一定的抗炎性反应和保护内皮功能的功效,在稳定冠心病患者斑块和改善临床急性事件中起到辅助作用。

**关键词** 血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药;替罗非班;炎症因子;内皮

正常血管内皮下存在黏附血小板糖蛋白(GP),完整的内皮系统将其与循环中的血小板分隔开来。血小板膜上的 GP 不仅对维持血小板的形态及完整性十分重要,并且构成了血小板的各种受体,使血小板发挥止血及有关功能。GP II b/III a 受体拮抗药(GPI)竞争性抑制纤维蛋白原、纤维黏连蛋白或血管假性血友病(vWF)因子介导的血小板聚集,阻断血小板聚集的最后共同通路,能彻底、强效抑制血小板聚集<sup>[1]</sup>。替罗非班是以肽基或苯胺基替换精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)序列中的精氨酸,克服了 RGD 肽稳定性差、半衰期短的缺点,是一种高度特异性 GPI。替罗非班具有强效抗血小板作用,现已广泛应用于急性冠脉综合征(ACS)和高危经皮冠状动脉介入术(PCI)中<sup>[2-4]</sup>。经长期的临床应用和研究还发现,替罗非班还存在一些抗血小板外的作用,本文主要阐述替罗非班在抗炎性反应和内皮功能保护方面的作用。

## 1 替罗非班的抗炎性反应作用

动脉粥样硬化(As)是慢性炎症性反应过程,从早期的脂质条纹形成到晚期粥样斑块破裂各种炎症细胞和大量的炎症介质始终参与其中。炎症因子高敏蛋白 C 反应蛋白(hsCRP)水平反映冠状动脉病变炎症反应活跃度和心肌组织损伤程度,与冠状动脉受损的严重程度成正比<sup>[5]</sup>,是冠心病患者远期心血管事件及死亡的独立预测指标<sup>[6-7]</sup>。hsCRP 是易损斑块炎症反应的标志,在 ACS 时明显升高,其可诱导纤维蛋白溶解和凝血系统失衡,激活补体系统,刺激其他炎症因子的产生,内皮细胞功能紊乱和细胞凋亡。升高的 hsCRP 反映了破裂斑块内巨噬细胞渗透的严重程度<sup>[8]</sup>,表明炎症反应在这些区域不停地进行着,与斑块破裂直接相关。替罗非班可明显抑制急性心肌梗死患者 C 反应蛋白(CRP)升高的水平,降低炎症反应、削弱趋化因子的作用和黏附分子的表达<sup>[9]</sup>,这种作用可能主要体现在高危冠心病患者中。对于伴有罪犯血管 TIMI 2 级以下血流的急性 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)患者,替罗非班可明显抑制

志,2012,11(2):105.

[2] Dhand R, Dolovich M, Chipps B, et al. The role of nebulized therapy in the management of COPD: evidence and recommendations[J]. *COPD*, 2012, 9(1): 58.

[3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2013年修订版[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255.

[4] 杨丽莉, 许建英, 吴世满, 等. 布地奈德、特布他林溶液联合吸入对哮喘呼气流速改善的观察[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 21(3): 166.

[5] 乔慧, 宋文娟, 杨晶, 等. 氧气雾化吸入中不同氧流量对老年 COPD 患者舒适度及 1 h 咯痰量的影响[J]. 护士进修杂志, 2010, 25(3): 201.

[6] 孟海艳, 吴娟, 许惠芬. 不同雾化方式对 COPD 患者舒适

度的影响[J]. 南通大学学报: 医学版, 2013, 33(4): 267.

[7] 张伟. 两种雾化吸入方法治疗慢性阻塞性肺病患者临床效果的对比研究[J]. 护理学杂志, 2005, 20(13): 8.

[8] Tashkin DP, Klein GL, Colman SS, et al. Comparing COPD treatment: nebulizer, metered dose inhaler, and concomitant therapy[J]. *Am J Med*, 2007, 120(5): 435.

[9] 徐红青, 王卓, 蔡和平. 临床药师对慢性阻塞性肺病患者进行药学监护的切入点[J]. 中国药房, 2010, 21(6): 568.

[10] 郑妮, 杜延琪, 林敬明. 临床药师对哮喘和慢性阻塞性肺病患者的药学监护实践[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(12): 980.

[11] 蓝冬梅, 黎秀芬, 刘娟. 老年病人拒绝雾化吸入原因分析和护理对策[J]. 全科护理, 2011, 9(5): 1 365.

[12] 刘毅. 慢性阻塞性肺疾病雾化吸入后呼吸困难加重 24 例分析[J]. 医药论坛杂志, 2004, 25(7): 66.

[13] Tay ET, Needleman JP, Avner JR. Nebulizer and spacer device maintenance in children with asthma[J]. *J Asthma*, 2009, 46(2): 153.

(收稿日期:2014-03-30 修回日期:2014-04-26)

(编辑:刘艺)

Δ 基金项目:首都医学发展科研基金资助项目(No.2009-2074)

\* 副主任医师, 博士。研究方向:冠心病的临床诊断与治疗及介入治疗。电话:010-64456015。E-mail: luoyawei2013@163.com

# 通信作者: 主任医师, 硕士。研究方向:冠心病的临床诊断与治疗及介入治疗。电话:010-64456503。E-mail: zwd0001@163.com

急诊PCI术后血清B型钠尿肽(BNP)和hsCRP的升高幅度<sup>[10]</sup>,与术前未见差异( $P>0.05$ );未接受替罗非班治疗的患者即使接受了急诊PCI治疗,血清BNP和hsCRP水平仍然明显高于治疗前( $P<0.05$ ),而在罪犯血管TIMI 3级血流的STEMI患者中未见到这种差异,说明患者越高危替罗非班的抗炎效应可能越明显。另外,使用高负荷剂量(首剂25 mg/kg)的替罗非班未削弱PCI本身对低危冠心病患者炎症因子[CRP、可溶CD40L (Soluble CD40L)sCD40L和白介素6(IL-6)]活性的刺激,但是可明显抑制合并2型糖尿病的冠心病患者PCI术后CRP水平的上升幅度,这也提示替罗非班的抗炎作用可能主要发挥在高危的冠心病患者中<sup>[11]</sup>。早期的临床研究并未发现,接受PCI治疗的冠心病患者手术前后应用替罗非班对肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-6和CRP等血清炎症因子水平有影响<sup>[12]</sup>,究其原因可能与所使用的剂量不高、接受手术的人群并非高危患者有关。除了CRP,替罗非班还可以降低ACS患者血清丙二醇、IL-6、可溶性细胞间黏附因子(sICAM-1)和可溶性血管细胞黏附因子(sVCAM-1)水平<sup>[13]</sup>,提示替罗非班对ACS患者炎症反应过度、氧化应激反应异常和血管内皮功能障碍有一定的调节作用。另外,替罗非班的抗炎作用与剂量高度相关,充足剂量的替罗非班在体外有抑制血小板活化和炎症反应的双重效应。研究显示,替罗非班浓度在IC<sub>50</sub>以上(大于156.25  $\mu\text{mol/L}$ )时,可抑制凝血酶诱导的P-选择素和炎症因子(IL-6/IL-1 $\beta$ )<sup>[14]</sup>,但低浓度的替罗非班未见有类似效应。

TNF受体(TNFR)家族是一组反映炎症反应严重程度的因子,其典型代表CD40L可刺激T淋巴细胞产生与动脉粥样硬化有关的生物活性物质,同时增加内皮细胞氧自由基反应性<sup>[15]</sup>,内皮细胞功能障碍,诱导中性粒细胞的黏附和移行<sup>[16]</sup>,使斑块由稳定向不稳定方向发展,促发斑块的破裂和血栓形成。sCD40L是由CD40L水解释放而成<sup>[17]</sup>,来自激活的淋巴细胞和活化的血小板细胞,是炎症反应和促凝机制的共同标记物质。循环中sCD40L 95%以上来自于血小板,可间接反映血小板、CD40-CD40L系统的激活程度。ACS患者外周血sCD40L水平明显升高,sCD40L是ACS患者远期死亡发生率和心肌梗死率强预测因子,并独立于血浆肌钙蛋白I和CRP存在<sup>[18]</sup>。常规治疗中阿司匹林及氯吡格雷仅阻断血小板聚集的部分途径,对血清中sCD40L的影响较小<sup>[19]</sup>。与hsCRP一样,替罗非班对高危冠心病患者血清sCD40L影响较大,而对低危冠心病患者无效<sup>[11]</sup>。接受PCI的高危ACS患者术前使用高起始负荷剂量替罗非班(首剂25 mg/kg),血小板膜上sCD40L的表达在术后明显降低,且术后hsCRP和vWF因子明显低于对照组<sup>[20]</sup>。有研究表明,替罗非班可明显减轻稳定性心绞痛高危人群sCD40L的上升幅度<sup>[21]</sup>。替罗非班通过阻断血小板聚集的最后途径、减少血小板的活化,同时调控血小板膜上sCD40L的释放<sup>[22]</sup>,使循环中sCD40L减少,减轻炎症反应激发的易损斑块破裂,从而达到改善高危冠心病患者的预后。可溶性OX40L(sOX40L)和sCD40L一样,也是TNFR家族成员之一,为I型跨膜糖蛋白,OX40L的表达谱局限于活化的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞表面,以CD4<sup>+</sup>T细胞为主。sOX40L与斑块内新生滋养血管的形成密切相关<sup>[23]</sup>,可降低IL-4和IL-5等炎症

因子的表达<sup>[24]</sup>,在动脉粥样硬化斑块形成中起着重要作用<sup>[25]</sup>。国内一项新近研究提示,ACS患者血浆sOX40L水平显著上升,且与冠状动脉粥样硬化病变的严重程度相关;病变支数越多,血清sOX40L水平越高;替罗非班可降低ACS患者PCI术后血浆sOX40L水平<sup>[26]</sup>,进一步佐证了替罗非班通过抑制TNFR家族炎症因子,改善易损斑块的炎症反应。

P-选择素是血小板激活的重要分子标志物,当血小板受到刺激后,P-选择素迅速分布到血小板的表面,即为跨膜P-选择素,开始介导炎症早期过程。跨膜P-选择素部分脱落进入血液,成为血浆中可检测到的可溶性P-选择素。可溶性P-选择素是血小板激活的重要分子标志物,在血栓形成中起着重要作用<sup>[27]</sup>。有研究显示,血小板激活使血浆可溶性P-选择素水平升高,替罗非班可抑制此作用<sup>[14,28]</sup>。替罗非班强力拮抗血小板GP II b/III a受体,通过抑制血小板聚集,减少了血小板跨膜P-选择素的表达和释放,其抑制炎症因子的作用与降低血小板活性的趋势一致,并与浓度有关,这也是替罗非班抗炎反应的一个侧面反映。

## 2 替罗非班的内皮保护作用

激活的血小板通过分泌sCD40L和IL-1 $\beta$ 等促炎介质,改变内皮细胞趋化方向,并增强其黏附性,使白细胞聚集黏附并迁移至靶细胞。同时,活化的血小板通过分泌IL-1 $\beta$ ,使内皮细胞分泌IL-6和IL-8增加,内皮细胞表面细胞间黏附分子和 $\alpha\text{V}\beta3$ 整合素表达上调,内皮细胞出现异常迁移和凋亡。在活体状态下,GP II b不仅可介导血小板聚集,而且可使血小板黏附于受损的内皮,从而介导内皮细胞功能失调<sup>[29]</sup>。替罗非班除了直接的抗血小板作用外,还可能通过抑制血小板释放的血栓素A<sub>2</sub>、血清素及过量的氧自由基,直接抑制缩血管效应,保持远端冠状动脉血管的舒张反应(阿司匹林无此作用)。Heitzer T等<sup>[30]</sup>的研究证实,替罗非班可改善冠心病患者支架术后微血管功能,增强乙酰胆碱刺激介导的内皮依赖性舒张功能。替罗非班可使内皮一氧化氮(NO)生成增加,改善内皮依赖性舒张功能。Yang YJ等<sup>[31]</sup>通过研究急性心肌梗死(AMI)后再灌注小型猪模型比较心肌正常区、再流区和无再流区的一氧化氮合成酶(NOS)同工酶及其mRNA的变化,初步表明内皮细胞受损可能是无再流发生的重要机制,推测替罗非班可能通过保护内皮细胞起到减少无再流现象的作用,从而减少梗死面积;而氯比格雷与阿司匹林合用并不能保护内皮功能,仅能减少再灌注后的炎症反应。内皮源性NO是介导内皮依赖性舒张功能的主要介质。NO由NOS催化L-精氨酸生成。心肌组织内的NOS主要有两种亚型:eNOS和iNOS。eNOS主要存在于血管内皮细胞,可舒张所有类型的血管;iNOS在受到刺激后由炎症细胞大量表达。刘玲梅等<sup>[32]</sup>设计了非血栓性冠状动脉堵塞的大鼠模型,证实替罗非班可缩小大鼠心肌缺血再灌注后梗死面积和无复流面积,表明抑制微栓塞并不是GPI减少无复流的唯一作用机制。替罗非班通过抑制血小板的活化和聚集,减少血小板分泌的活性氧释放,从而改善eNOS的活性;并通过抑制中性粒细胞的激活,降低iNOS活性,使iNOS源性NO生成减少,从而对大鼠缺血再灌注后血管内皮功能起到保护作用<sup>[32]</sup>。临床研究也证实,替罗非班对血管内皮细胞有明显的保护作用

用,在ACS患者急性期能明显改善内皮功能障碍<sup>[33-34]</sup>。ACS患者用药24 h后,替罗非班组血流介导的肱动脉血管舒张功能(FMD)明显优于安慰剂组,而两组在硝酸甘油介导的血管舒张功能(NMD)上无明显差异,同时替罗非班组血浆NO水平显著升高,ET水平显著降低,提示替罗非班有明显的内皮保护功能<sup>[33]</sup>。接受急诊PCI的STEMI患者经替罗非班治疗后血清NO水平显著升高,vWF、黏附因子sICAM-1和sVCAM-1水平显著降低<sup>[34]</sup>,从而减少内皮细胞的凋亡,改善内皮功能。同时,替罗非班还能够减轻PCI术中冠状动脉局部器械损伤诱发的血管内皮功能障碍<sup>[35]</sup>。

血浆中vWF因子主要由内皮细胞产生,可间接反映内皮细胞损伤或功能紊乱,在血栓形成中发挥关键作用。vWF来源于血浆或血小板颗粒,正常情况下并不能与血小板结合。当vWF与暴露的血管内皮下胶原结合后可导致其构型发生改变,使其能够与循环中未活化血小板上的GP II b受体结合而介导血小板对损伤血管壁的黏附过程,在血栓形成中起到始动的作用。这个反应不仅提高了血小板和内皮下组织的结合性,而且使之成为血小板的激动剂,并在通过暴露血小板GP II b/III a受体、vWF因子与纤维蛋白原结合,从而在血栓形成的过程中发挥了一定的作用。另外,血浆中vWF与VIII因子作为非共同作用复合体维持了VIII因子的活性,并将其输送到血管损伤部位。有报道,替罗非班能更好地改善急性非ST段抬高ACS患者的预后,部分是其能够降低血浆vWF、hsCRP、D-二聚体水平<sup>[22]</sup>,提示替罗非班可能存在一定的内皮保护作用。接受急诊PCI的STEMI患者术前给予替罗非班10 μg/kg,3 min之内静脉注射完,之后以0.15 μg/(kg·min)持续静脉泵入36 h,在PCI术前及术后1、6、24 h,治疗组血清NO水平较对照均组显著升高( $P < 0.05$ ),vWF因子水平较对照均组显著降低( $P < 0.01$ );术后24、72 h,治疗组黏附因子sICAM-1、sVCAM-1水平较对照均组显著降低( $P < 0.05$ )<sup>[34]</sup>,提示替罗非班在急性冠状动脉事件中对内皮有保护作用。国内一项临床随机对照研究发现<sup>[36]</sup>,与尿激酶组(弹丸式冠脉内注射250 kU/20 ml)比较,替罗非班组(弹丸式冠脉内注射10 μg/kg)STEMI患者接受急诊PCI术后罪犯血管血流TIMI帧数少,左心室射血分数高,6个月后主要心脑血管事件少。替罗非班使冠状动脉窦内P-选择素、vWF因子、CD 40 L水平明显减低,反映了其在一定程度上减轻了局部的血小板聚集,弱化了炎症反应和内皮功能受损。

### 3 结语

尽管目前冠状动脉内替罗非班的使用剂量尚无统一标准,但是替罗非班在冠状动脉窦局部表现出的这种抗炎和内皮修复作用可能是其改善ACS患者PCI术中冠状动脉无复流和慢复流的重要机制之一。

### 参考文献

- [1] Ostrowska M, Adamski P, Koziński M, et al. Off-target effects of glycoprotein II b/III a receptor inhibitors[J]. *Cardiol J*, 2014, 21(5): 458.
- [2] Mrdovic I, Savic L, Lasica R, et al. Efficacy and safety of

tirofiban-supported primary percutaneous coronary intervention in patients pretreated with 600 mg clopidogrel: results of propensity analysis using the Clinical Center of Serbia STEMI Register[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014, 3(1): 56.

- [3] Nazif TM, Mehran R, Lee EA, et al. Comparative effectiveness of upstream glycoprotein II b/III a inhibitors in patients with moderate and high-risk acute coronary syndromes: an Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) substudy[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(1): 43.
- [4] Tas MH, Simsek Z, Ayan A, et al. Effects of tirofiban maintenance duration on myocardial perfusion defect severity in anterior myocardial infarction[J]. *Adv Ther*, 2013, 30(9): 834.
- [5] Habib SS, Al Masri A. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease[J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(6): 1425.
- [6] Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010(9709): 132.
- [7] Ragino YI, Chernyavskiy AM, Tsimbal SY, et al. Relationship of blood levels of inflammatory and destructive biomarkers in coronary atherosclerosis with long-term results of surgical revascularization[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2013, 155(3): 314.
- [8] Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial[J]. *Circulation*, 2006, 114(4): 281.
- [9] Ercan E, Tengiz I, Duman C, et al. Effect of tirofiban on C-reactive protein in non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2004, 147(1): 1.
- [10] Kurt IH, Demirkol S, Ünal I, et al. Changes in BNP, hs-CRP and TIMI risk index with addition of tirofiban during primary percutaneous coronary intervention for acute STEMI: a prospective observational cohort study[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2012, 12(2): 107.
- [11] Azar RR, Badaoui G, Sarkis A, et al. Effect of high bolus dose tirofiban on the inflammatory response following percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33(1): 14.
- [12] Bonz AW, Lengenfelder B, Jacobs M, et al. Cytokine response after percutaneous coronary intervention in stable angina: effect of selective glycoprotein II b/III a receptor antagonism[J]. *Am Heart J*, 2003, 145(4): 693.
- [13] Iliodromitis EK, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S,

- et al.*The effects of tirofiban on peripheral markers of oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes[J].*Thromb Res*, 2007, 119(2): 167.
- [14] 谢双锋,尹松梅,聂大年,等.替罗非班在体外对P-选择素、白介素-6、白介素-1 $\beta$ 的影响[J].中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(7):732.
- [15] Hausding M, Jurk K, Daub S, *et al.*CD40L contributes to angiotensin II-induced pro-thrombotic state, vascular inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction [J].*Basic Res Cardiol*, 2013, 108(6):386.
- [16] Jin R, Yu S, Song Z, *et al.*Soluble CD40 ligand stimulates CD40-dependent activation of the  $\beta$ 2 integrin Mac-1 and protein kinase C zeta (PKC $\zeta$ ) in neutrophils: implications for neutrophil-platelet interactions and neutrophil oxidative burst[J].*PLoS One*, 2013, 8(6):64 631.
- [17] Waxman S, Ishibashi F, Muller JE.Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients : novel approaches to prevention of coronary events [J].*Circulation*, 2006, 114(22):2 390.
- [18] Varo N, de Lemaos JA, Libby P, *et al.*Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes[J].*Circulation*, 2003, 108(9):1 049.
- [19] Nannizzi-Alaimo L, Alves VL, Phillips DR.Inhibitory effects of glycoprotein II b/III a antagonists and aspirin on the release of soluble CD40 ligand during platelet stimulation[J].*Circulation*, 2003, 107(8):1 123.
- [20] Walters DL, Ray MJ, Wood P, *et al.*High-dose tirofiban with enoxaparin and inflammatory markers in high-risk percutaneous intervention[J].*Eur J Clin Invest*, 2010, 40(2):139.
- [21] Azar RR, Badaoui G, Sarkis A, *et al.*Effects of tirofiban and statins on high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and soluble CD40 ligand following percutaneous coronary interventions in patients with stable coronary artery disease[J].*Am J Cardiol*, 2005, 95(2):236.
- [22] Furman MI, Krueger LA, Linden MD, *et al.*Release of soluble CD40L from platelets is regulated by glycoprotein II b/III a and actin polymerization[J].*J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12):2 319.
- [23] Nakano M, Fukumoto Y, Satoh K, *et al.*OX40 ligand plays an important role in the development of atherosclerosis through vasa vasorum neovascularization[J].*Cardiovasc Res*, 2010, 88(3):539.
- [24] Foks AC, van Puijvelde GH, Bot I, *et al.*Interruption of the OX40-OX40 ligand pathway in LDL receptor-deficient mice causes regression of atherosclerosis[J].*J Immunol*, 2013, 191(9):4 573.
- [25] Smeets E, Meiler S, Lutgens E.Lymphocytic tumor necrosis factor receptor superfamily co-stimulatory molecules in the pathogenesis of atherosclerosis[J].*Curr Opin Lipidol*, 2013, 24(6):518.
- [26] 陈志刚,黄陆力,岳兵,等.替罗非班对急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后血浆可溶性OX40L的影响[J].中国药房, 2012, 23(18):67.
- [27] Furie B, Furie BC.Role of platelet P-selectin and microparticle PSGL-1 in thrombus formation [J].*Trends Mol Med*, 2004, 10(4):171.
- [28] 谢双锋,尹松梅,聂大年,等.替罗非班在体外对P-选择素、白介素-6、白介素-1B的影响[J].中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(7):18.
- [29] Massberg S, Schürzinger K, Lorenz M, *et al.*Platelet adhesion via glycoprotein II b integrin is critical for atherosclerosis progression and focal cerebral ischemia: an in vivo study in mice lacking glycoprotein II b[J].*Circulation*, 2005, 112(8):1 180.
- [30] 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.
- [31] Yang YJ, Zhao JL, You SJ, *et al.*Different effects of tirofiban and aspirin plus clopidogrel on myocardial no-reflow in a mini-swine model of acute myocardial infarction and reperfusion[J].*Heart*, 2006, 92(8):1 131.
- [32] 刘玲梅,刘艳红,张梅,等.替罗非班对大鼠心肌缺血再灌注后无复流及一氧化氮合酶活性和一氧化氮含量的影响[J].中国心血管杂志, 2008, 13(3):20.
- [33] 姚宏英,严松彪,张宇晨,等.替罗非班对急性冠脉综合征患者血管内皮功能障碍的影响[J].武警医学, 2013, 24(12):14.
- [34] 程旭峰,朱梦,谭刚.替罗非班对急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊介入治疗后血管内皮功能的影响[J].心脑血管病防治, 2011, 11(6):31.
- [35] Badimon L, Vilahur G.Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy[ J ].*Rev Esp Cardiol*, 2008, 61(5):501.
- [36] Zhu TQ, Zhang Q, Ding FH, *et al.*Randomized comparison of intracoronary tirofiban versus urokinase as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: results of the ICTUS-AMI trial[J].*Chin Med J(Engl)*, 2013, 126(16):3 079.

(收稿日期:2014-03-13 修回日期:2014-03-28)

(编辑:刘 艺)