

# 血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗药替罗非班在急性冠状动脉综合征患者血运重建中的应用<sup>△</sup>

罗亚玮\*, 潘 昱, 张晓玲, 陈 方\*(北京市心肺血管疾病研究所/首都医科大学附属北京安贞医院, 北京 100029)

中图分类号 R972;R9541.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)42-4003-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.42.26

**摘要** 目的:为替罗非班在急性冠状动脉综合征患者血运重建中的应用提供参考。方法:本文重点阐述替罗非班的药理特点及其在急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗中的应用现状。结果与结论:替罗非班通过阻断血小板聚集的最终共同通路(GPⅡb/Ⅲa受体),彻底地抑制血小板聚集。适时应用替罗非班不但可以使经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者在围术期获益,而且能够改善其远期临床预后。

**关键词** 血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗药;替罗非班;经皮冠状动脉介入术

血小板激活和聚集在冠状动脉急性血栓形成的发生和发展中起着至关重要的作用。血小板糖蛋白(Glycoprotein, GP)Ⅱb/Ⅲa受体活化是血小板与纤维蛋白原交联成网形成血栓的最终途径。血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗药(Glycoprotein Ⅱ

b/Ⅲa receptor antagonists, GPI)竞争性抑制纤维蛋白原、纤维黏连蛋白或血管性血友病因子(vWF)介导的血小板聚集,阻断血小板聚集的最后共同通路<sup>[1]</sup>。激活的血小板还释放促凝的磷脂微粒作为凝血蛋白聚集的基础。凝血终产物纤维蛋白

药途径。目前我国注射液的使用比较普遍,有调查显示在农村有些地区75.6%的处方中含有注射剂,北京地区10家三甲等级医院的注射剂使用率在10%左右,而某些发达地区国家注射液的使用率仅在4%以下<sup>[4]</sup>。静脉输液引起的ADR有多种因素,这一方面是注射给药时药物直接进入人体,无肝脏首关效应,血药浓度高,故治疗作用与ADR较口服给药迅速而强烈;另一方面与患者自身过敏体质和生理病理状态有关;另外,使用过程中药物配伍不当、药品配制浓度过高、配制后放置时间过长、滴注速度过快等都可能引发ADR<sup>[5]</sup>。因此,临床应根据患者病情选择合适的给药途径,能够口服、肌注给药的,原则上不要静脉给药,以减少ADR发生。

### 3.4 ADR涉及药品种类

从引起ADR的药品种类来看,抗感染药发生ADR的品种数和例数均居首位,这与抗感染药临床使用广泛有关;无指征用药、过度治疗等不合理使用情况,也加剧了ADR的发生。本组299例抗感染药引起的ADR中多数以预防感染为目的,而且多为广谱抗菌药,说明我院的抗菌药物预防使用还存在一些不合理之处。预防用药应遵循抗菌药物的使用原则。应继续加强对抗菌药物的分级管理,要有针对性,充分权衡利弊。因此药师应分析、研究抗感染药致ADR的规律,以减少或避免ADR的发生,进一步促进临床合理用药<sup>[6]</sup>。

近年来,由于我国中药制剂品种的不断增多,中药制剂引起的ADR报告也在不断增多<sup>[7]</sup>。本组67例中成药ADR报告中,中药注射剂引起的ADR高达58例,涉及的主要药品包括灯盏花素注射液、灯盏细辛注射液及刺五加注射液等。由于厂家制备工艺不同、杂质控制水平不一,有些中药注射剂活性

成分结构复杂、相对分子质量大、稳定性差,加之不溶性微粒难以控制,极易引起血栓、热原反应及过敏性休克等<sup>[8]</sup>。中医强调辨证论治,如果辨证不准或大剂量超疗程使用的话,也会引起ADR的发生。我院应加强中药注射剂临床使用的管理,严格按照中药注射剂临床使用基本原则,辨证施药。

总之,ADR监测是一项长期复杂的工作,任重而道远。我院的ADR报告仍然存在漏报、迟报、不报的现象,如何最大限度地减少ADR的漏报、不报现象,是需要进一步探讨的话题。我们要更加积极地开展ADR的收集和报告工作,加强ADR知识的培训与宣传,提高医务人员对ADR的正确认识和防范意识,使医院ADR监测规范化和制度化;同时还要充分发挥药师在临床用药中的桥梁作用,尽量减少ADR的发生。只有医、药、护共同携手,才能切实保障患者用药安全、有效。

### 参考文献

- [1] Brvar M, Fokter N, Bunc M, et al. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty[J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2009, 9(1):8.
- [2] 王美红, 陈苏伟, 朱建丽. 221例药品不良反应分析[J]. *海峡药学*, 2009, 21(11):236.
- [3] 孙定人, 齐平, 靳颖华. 药物不良反应[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2003:9.
- [4] 翟所迪, 毛璐, 刘芳, 等. 多中心合理使用注射剂的对照干预研究[J]. *中国药理学杂志*, 2005, 40(2):155.
- [5] 李勇, 熊学文. 我院95例药品不良反应报告分析[J]. *海峡药学*, 2010, 22(1):176.
- [6] 杨垒, 闫振国, 黄宝. 我院270例药品不良反应报告分析[J]. *中国药房*, 2008, 19(29):2298.
- [7] 樊华, 周盈. 272例药品不良反应报告分析[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(3):147.
- [8] 李宁. 关注中药注射剂临床应用[J]. *中国医药导报*, 2008, 5(11):165.

(收稿日期:2013-07-18 修回日期:2013-08-18)

△ 基金项目:北京市卫生局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:冠心病介入、高血压、高脂血症、心力衰竭。电话:010-64456503。E-mail:luoyawei@163.com

# 通信作者:主任医师, 硕士。研究方向:冠心病介入、高血压。电话:010-64456925

是凝集血小板的网状支持物。因此抑制GPI既能抗血小板,又有一定抗凝作用。替罗非班(Tirofiban)是目前国内临床唯一应用的GPI。本综述重点阐述替罗非班的药理特点及其在急性冠状动脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)中的应用现状。

## 1 替罗非班的药理特点

### 1.1 替罗非班的药理结构及药动学基础

替罗非班分子式为 $C_{22}H_{36}N_2O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$ ,相对分子质量为495.08,高度特异性竞争性抑制纤维蛋白原、vWF、花生四烯酸和凝血酶等多途径介导的血小板聚集介导<sup>[2-3]</sup>。替罗非班对由二磷酸腺苷(ADP)介导的血小板聚集抑制作用呈剂量依赖性,半衰期约为2 h,对3.4  $\mu\text{mol/L}$  ADP诱发的血小板聚集的半数抑制浓度( $IC_{50}$ )为10 nmol/L。给药5 min后对血小板聚集抑制率达93%~96%,达稳态血浓度时间为1 h,停药后4 h内作用消失,血小板功能恢复。在0.01~25  $\mu\text{g}/(\text{mg} \cdot \text{ml})$ 的浓度范围内,替罗非班与血浆蛋白结合率不高,且与药物浓度无关。人体血浆中不结合部分为35%,替罗非班的稳态分布容积范围为22~24 L。以推荐剂量静脉滴注给药,30 min后可达高于90%的抑制率。停止使用替罗非班,血小板的聚集功能恢复。体内替罗非班的代谢非常有限,大部分以原型(81%)经肾脏由尿排泄,少量原型经粪便排泄;在肾功能不全时也可通过血液透析清除<sup>[4]</sup>。肾功能严重减退者(肌酐清除率 $<30 \text{ ml}/\text{min}$ )和老年人应用时剂量要减至全量的50%。肝功能、性别、种族对药物清除率无影响。替罗非班耐受性好,有效剂量下仅中等程度延长出血时间,有较理想的安全度<sup>[5]</sup>。

### 1.2 替罗非班的抗血小板聚集作用

替罗非班强有力的抗血小板聚集作用已被大量临床研究验证。PCI术中高剂量替罗非班(25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )弹丸式注射后3~15 min内血小板聚集率达到94%,之后2~3 h内仍保持在74%,出血事件未见明显增加,因此这种在PCI术中一次性应用是安全有效的,与依替巴肽类似<sup>[6-7]</sup>。持续静脉输注替罗非班和阿昔单抗对ADP(20  $\mu\text{mol/L}$ )和凝血酶受体激动剂(25 mmol/L)诱发的血小板聚集的抑制作用一致,并且均可以减少P选择素的表达<sup>[8]</sup>。在接受PCI治疗的急性冠状动脉综合征患者中,先分别给予阿昔单抗0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射,随后0.125  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉滴注12 h;依替巴肽180  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉滴注10 min,后以2  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉滴注24 h;替罗非班25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射,后以0.15  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉滴注18 h,然后实施PCI。替罗非班应用10 min后血小板抑制率可以达到(95 $\pm$ 5)%,而阿昔单抗和依替巴肽分别仅有(86 $\pm$ 9)%和(92 $\pm$ 6)%( $P<0.001$ );血小板抑制率达到95%的患者比例分别是68%、29%和44%,前者明显高于后两者( $P=0.02$ )<sup>[9]</sup>,提示高起始剂量的替罗非班可能对血小板聚集和黏附的抑制作用更强。

## 2 替罗非班在经PCI治疗的ACS患者中的应用

### 2.1 替罗非班治疗急性冠状动脉综合征的作用机制

PCI已被广泛应用于ACS患者的血运重建<sup>[10]</sup>,心肌梗死急性期行PCI介入治疗可使死亡率由30%降至4%。近几年的早期研究已经证实,替罗非班在ACS患者PCI围术期使用可以起到良好的临床效果。心肌声学造影发现即使在非血栓性冠状动脉阻断的犬模型中,替罗非班仍可明显减少无复流范围和梗死面积<sup>[11]</sup>。替罗非班使经PCI术治疗的ACS患者获益的机制可能为:抑制血小板激活和聚集,减轻病变部位的血栓负荷,减少PCI术后急性及亚急性血栓形成;改善球囊扩张和

支架置入导致的内皮细胞功能紊乱,显著改善PCI术后梗死相关动脉(Infarct-related artery, IRA)的血流;抑制血管活性物质释放,减少氧自由基介导的血管内皮损伤;减少急性心肌梗死(Myocardial infarction, MI)患者急诊PCI术后慢血流及无复流出现,恢复IRA血流和梗死相关区域心肌再灌注;减少术中血管远端微栓塞的发生,改善微循环,减少边支损害带来的有活性心肌缺血甚至PCI围术期MI;抑制血小板释放血管活性介质,减轻微血管痉挛。

### 2.2 替罗非班在经PCI术治疗的ACS患者应用的相关循证医学证据

在前双联抗血小板时代,PRISM研究(The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management trial)分析了在阿司匹林加肝素治疗基础上48 h静脉输注替罗非班对接受PCI的ACS患者的临床效果。替罗非班组48 h内复合终点(死亡、MI和难治性缺血性胸痛)较对照组减少32%( $P=0.01$ ),30 d MI和死亡联合终点与对照组类似( $P=0.11$ ),而死亡率明显降低( $P=0.02$ )。替罗非班耐受性良好,两组主要出血事件比例相似,都为0.4%;可逆性血小板减少替罗非班组多于对照组<sup>[12]</sup>。RESTORE(Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis)研究对2 139例接受经皮冠状动脉腔内血管成形术(PTCA)的不稳定心绞痛患者观察发现,术中使用替罗非班组[10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , ivgtt, 后以0.15  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ , ivgtt, 36 h]5 min ADP为5  $\mu\text{mol/L}$ ;7 d内死亡、MI、再次PTCA或植入支架和冠状动脉搭桥术的复合终点事件发生率明显低于安慰剂组( $P<0.01$ ),主要归功于非致命性MI和靶血管再次血运重建(Target vessel revascularization, TVR)的降低;到了30 d仍然具有这种优势的趋势( $P=0.052$ ),相对危险减少24%<sup>[13]</sup>。

一项研究择期PCI前使用GPI的大型非劣效性研究发现,尽管30 d临床复合终点(死亡、MI、TVR)类似,但替罗非班组30 d MI发生率明显高于阿昔单抗组(6.9% vs. 5.4%,  $P=0.04$ )<sup>[14]</sup>。该研究结果似乎提示替罗非班对急性缺血事件的保护作用劣于阿昔单抗。其实这一现象可能与阿昔单抗起效快、抗血小板作用强且持续时间长相关。试验中替罗非班的使用剂量偏小有关;而且该研究是在双联抗血小板治疗策略流行以前进行的。Bilsel T等<sup>[15]</sup>比较高起始负荷剂量(25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )和常规起始剂量替罗非班(10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )在急性ST段抬高心肌梗死(ST elevation myocardial infarction, STEMI)患者急诊PCI中的应用。前者术前梗死相关血管(IRA)的冠状动脉通畅率(TIMI3)级血流率高于后者( $P=0.029$ ),TIMI帧计数则低于后者( $P=0.03$ )。两组术后的TIMI血流率、TIMI帧计数、心电图ST段回落程度和左室射血分数均无差异。高起始负荷剂量组30 d再次MI发生率有低于常规剂量组的趋势(8% vs. 2%),而差异无统计学意义( $P>0.05$ )。高起始负荷剂量替罗非班显示出较强的血小板功能抑制力,可能是临床获益的根源。另有报道,高起始负荷剂量的替罗非班可以明显增加急诊PCI的STEMI患者90 min内抬高的ST段回落(下降幅度至少50%)的比例,改善了IRA的早期再灌注<sup>[15]</sup>,减少MI面积,对左心室功能的保护作用与阿昔单抗相当<sup>[16]</sup>。这种对心电图有益的影响甚至在不稳定心绞痛患者中也得到了证实<sup>[17]</sup>。在高风险的PCI手术中,即使已经服用双联抗血小板药物(阿司匹林+氯吡格雷),高起始负荷剂量的替罗非班仍然可以明显减少患者中远期MI和补救性使用GPI的发生<sup>[18]</sup>,30 d死亡率、MI、TVR的复合终点事件发生率与阿昔单抗效果相当类似,出血未见明显增加<sup>[19]</sup>。新

近发表的一项 Meta 研究综合分析了 20 006 例不同类型冠心病患者使用 GPI 的情况。与安慰剂组比较,替罗非班能明显减少 30 d 死亡率和 MI 发生率;但是这种治疗的优势伴有轻微出血的增加。替罗非班较阿昔单抗 30 d 死亡率和 MI 发生率有所增加,但是未见明显差异<sup>[20]</sup>。事实上,替罗非班已经被列入 ACS 的 PCI 治疗指南中。

### 3 替罗非班的上游应用

有学者认为急性 STEMI 的急性期血小板 GP II b/III a 受体的数量升高 50%<sup>[21]</sup>,所以合适的用药时机、用药剂量尤显重要。ACUIT 时限试验提示早期治疗组没有改善 30 d MI 或死亡率,而中危高危 ACS 患者延迟应用(于 PCI 术后应用)替罗非班可以减少 30 d 出血事件的发生,并且获益与早期治疗组类似<sup>[22]</sup>。这一研究实际上对如何在 ACS 患者中早期应用替罗非班提出了质疑。EVEREST 试验<sup>[23]</sup>显示,与下游(导管室)应用高起始剂量替罗非班或阿昔单抗患者比较,上游(监护室,即 PCI 术前)应用低起始剂量替罗非班的高危非 ST 段抬高 ACS 患者术前术后 TIMI 0/1 级患者明显少,术后心肌钙蛋白的最高值和升高幅度也明显低,提示改善了组织灌注水平并减少了心肌损伤。有报道,上游使用高起始负荷剂量替罗非班较下游组明显减少 STEMI 患者 MI 面积和 30 d 死亡或再发 MI 率,且不增加出血事件<sup>[24]</sup>。同时,上游高起始负荷量替罗非班组对 IRA 血流改善有优于下游使用阿昔单抗的趋势<sup>[25]</sup>。

同时,替罗非班的上游治疗可能改善 ACS 早期血栓负荷,减少 PCI 术中远端血管小栓塞的发生<sup>[26]</sup>,稳定心肌电传导,减少室性心律失常,减轻再灌注心律失常损害。有研究显示,尽管院内死亡率未见明显差异,STEMI 患者在急诊 PCI 前早期使用替罗非班可以明显减少临时起搏器的使用和因室性心律失常导致的电除颤比例,提高了第一个 24 h 内 $\beta$ 受体阻滞药的处方率,增加 IRA 的血流灌注<sup>[27]</sup>。作者认为再灌注心律失常减少不单与介入治疗尽早开放 IRA 有关,也与早期使用替罗非班有效减少血栓负荷有关。我们已知,STEMI 患者 ST 段回落的幅度与 30 d 心功能衰竭和死亡明显相关。院前使用高起始负荷剂量替罗非班可以增加介入干预前抬高的 ST 段已经回落到最高值 30% 的患者比例,而这一比例的升高可以明显降低 STEMI 患者 1 年总死亡率<sup>[28]</sup>。ON-TIME 2 (Ongoing Tirofiban in Myocardial Infarction Evaluation trial 2) 试验发现,STEMI 患者院前 1 h 弹丸式注射高起始负荷剂量替罗非班并接受急诊 PCI 后血小板抑制率明显高于对照组,即使在术后 60 min 之后仍然保持<sup>[29]</sup>;这些患者的获益明显优于对照组,心电图 ST 升高幅度更低,MI 面积更小,并且 1 年死亡率趋向于更少。这种获益在合并 2 型糖尿病的患者中尤为突出<sup>[30]</sup>。替罗非班同样可以改善不稳定性心绞痛(UA)/非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者的 ST 段压低的幅度<sup>[27,31]</sup>。

不过,新近一项对上游使用 GPI(包括替罗非班、阿昔单抗、依替巴肽)的 Meta 分析显示这种应用方式并没有改善行介入手术的 ACS 患者 30 d 死亡率和 MI 率,同时却伴有主要出血事件的风险增加<sup>[32]</sup>。尽管该研究没有对整个 ACS 人群进行细分,依然使我们不得不对替罗非班的使用方式和时机提出新的疑问。因此上游 GPI 治疗是否对 ACS 的治疗更有利还有待于进一步跟踪,临床上对替罗非班的适应人群的甄选和应用时机的确定更显重要。

综上所述,替罗非班通过阻断血小板聚集的最终共同通

路(GP II b/III a 受体),彻底地抑制血小板聚集。适时应用替罗非班不但可以使经 PCI 的 ACS 患者在围术期获益,更能够改善其远期临床预后。

### 参考文献

- [1] Egbertson MS, Chang CT, Duggan ME, et al. Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 2. Optimization of a tyrosine template as a mimic for Arg-Gly-Asp[J]. *J Med Chem*, 1994, 37(16): 2 537.
- [2] Badimon L, Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2008, 61(5): 501.
- [3] Ferguson JJ, Zaqa M. Platelet glycoprotein II b/III a receptor antagonists: current concepts and future directions[J]. *Drugs*, 1999, 58(6): 965.
- [4] 吴惠珍,李静,吕迁洲,等.血小板 II b/III a 受体拮抗药盐酸替罗非班临床研究现状[J]. *中国药房*, 2008, 19(8): 627.
- [5] 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]. *JAMA*, 2008, 299(15): 1 788.
- [6] Marmur JD, Poludasu S, Agarwal A, et al. High-dose tirofiban administered as bolus-only during percutaneous coronary intervention[J]. *J Invasive Cardiol*, 2008, 20(2): 53.
- [7] Batchelor WB, Tolleson TR, Huang Y, et al. Randomized comparison of platelet inhibition with abciximab, tirofiban and eptifibatide during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE trial. Comparison of measurements of platelet aggregation with agrastat, reopro, and eptifibatide[J]. *Circulation*, 2002, 106(12): 1 470.
- [8] Holmes MB, Kabbani SS, Terrien CM, et al. Quantification by flow cytometry of the efficacy of and interindividual variation of platelet inhibition induced by treatment with tirofiban and abciximab. *Coron Artery Dis*[J]. *Coron Artery Dis*, 2001, 12(3): 245.
- [9] Danzi GB, Capuano C, Sesana M, et al. Variability in extent of platelet function inhibition after administration of optimal dose of glycoprotein II b/III a receptor blockers in patients undergoing a high-risk percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(4): 489.
- [10] 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): 1 693.
- [11] Kunichika H, Ben-Yehuda O, Lafitte S, et al. Effects of glycoprotein II b/III a inhibition on microvascular flow after coronary reperfusion. A quantitative myocardial contrast echocardiography study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(2): 276.
- [12] Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of

- aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management (PRISM) study investigators[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(21): 1 498.
- [13] RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein II b/III a 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[J]. *Circulation*, 1997, 96(5): 1 445.
- [14] Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, *et al.* Comparison of two platelet glycoprotein II b/III a inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(25): 1 888.
- [15] Bilsel T, Akbulut T, Yesilcimen K, *et al.* Single high-dose bolus tirofiban with high-loading-dose clopidogrel in primary coronary angioplasty[J]. *Heart Vessels*, 2006, 21(2): 102.
- [16] Danzi GB, Sesana M, Capuano C, *et al.* Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 94(1): 35.
- [17] Danzi GB, Sesana M, Capuano C, *et al.* Downstream administration of a high-dose tirofiban bolus in high-risk patients with unstable angina undergoing early percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 107(2): 241.
- [18] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(1): 14.
- [19] Moliterno DJ, TENACITY Steering Committee and Investigators. A randomized two-by-two comparison of high-dose bolus tirofiban versus abciximab and unfractionated heparin versus bivalirudin during percutaneous coronary revascularization and stent placement: The tirofiban evaluation of novel dosing versus abciximab with clopidogrel and inhibition of thrombin (TENACITY) study trial[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 77(7): 1 001.
- [20] 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[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(1): 35.
- [21] Scarborough RM, Kleiman NS, Phillips DR. Platelet glycoprotein II b/III a antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use? [J]. *Circulation*, 1999, 100(4): 437.
- [22] Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, *et al.* Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein II b/III a inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUTY timing trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(6): 591.
- [23] 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]. *JACC*, 2006, 47(3): 522.
- [24] Heestermans AA, Hermanides RS, Gosselink AT, *et al.* A comparison between upfront high-dose tirofiban versus provisional use in the real-world of non-selected STEMI patients undergoing primary PCI: Insights from the Zwolle acute myocardial infarction registry[J]. *Neth Heart J*, 2010, 18(12): 592.
- [25] Balghith MA. High bolus tirofiban vs abciximab in acute STEMI patients undergoing primary PCI: the tamip study [J]. *Heart Views*, 2012, 13(3): 85.
- [26] Maioli M, Zeymer U, van 't Hof AW, *et al.* Impact of pre-procedural TIMI flow on myocardial perfusion, distal embolization and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty and glycoprotein II b/III a inhibitors[J]. *Invasive Cardiol*, 2012, 24(7): 324.
- [27] Hsin HT, Wu CF, Liao PC, *et al.* Upstream tirofiban reduces reperfusion cardiac arrhythmias in patients of acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 146(2): 292.
- [28] Heestermans T, Suryapranata H, ten Berg JM, *et al.* Facilitated reperfusion with prehospital glycoprotein II b/III a inhibition: predictors of complete ST-segment resolution before primary percutaneous coronary intervention in the On-TIME 2 trial: correlates of reperfusion before primary PCI[J]. *J Electrocardiol*, 2011, 44(1): 42.
- [29] Smit JJ, van Werkum JW, ten Berg J, *et al.* Prehospital triple antiplatelet therapy in patients with acute ST elevation myocardial infarction leads to better platelet aggregation inhibition and clinical outcome than dual antiplatelet therapy[J]. *Heart*, 2010, 96(22): 1 815.
- [30] Timmer JR, ten Berg J, Heestermans AA, *et al.* Pre-hospital administration of tirofiban in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: a sub-analysis of the on-time 2 trial[J]. *Euro-Intervention*, 2010, 6(3): 336.
- [31] Bayturan O, Bilge AR, Seküri C, *et al.* The effect of tirofiban on ST segment resolution in patients with non-ST elevated myocardial infarction[J]. *Jpn Heart J*, 2004, 45(6): 913.
- [32] De Luca G, Navarese EP, Casseti E, *et al.* Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein II b/III a inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(2): 198.

(收稿日期:2013-03-11 修回日期:2013-04-27)