

急性 ST 段抬高型心肌梗死直接介入治疗中高血栓负荷处理策略及进展

张旭军¹, 王清平²

1. 天水市卫生学校临床教研室, 甘肃 天水 741000;

2. 天水市第一人民医院神经外科, 甘肃 天水 741000

关键词: 高血栓负荷; 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 急性冠脉综合征; 血栓抽吸; 强化抗栓治疗; 远端保护装置; 延期支架置入

中图分类号: R 542.2⁺2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)08-1094-05

血栓形成在急性冠脉综合征(ACS),特别是急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)的发生、发展中起着重要的作用。当冠状动脉(冠脉)内血栓负荷较重时,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)及支架置入并不能有效清除血栓,且直接 PCI 可能增加血栓脱落及梗死相关动脉远端导致“无复流”或“慢复流”现象发生。如何减轻或去除血栓在 STEMI 介入治疗中显得尤为重要。血栓抽吸术、强化抗栓治疗、远端保护装置及延期支架置入的研究结果给我们提供了新的思路和方法,本文就该方面的研究进展作一综述。

1 STEMI 患者直接 PCI 治疗的高血栓负荷

STEMI 主要发病机制是冠脉内粥样斑块破裂、继发血栓形成,导致冠脉急性闭塞,血流中断。血运重建术已成为目前治疗 STEMI 的重要手段,PCI 为血运重建的最主要的方法之一,是目前降低 STEMI 病死率最有效的措施。实施有效早期持续再灌注治疗,挽救濒死心肌、保护心功能、提高患者存活率,从而改善 STEMI 患者预后,急诊 PCI 是首选方法^[1]。然而,当冠脉内血栓负荷较重时,单纯 PCI 及支架置入并不能有效清除血栓,且直接 PCI 可能增加血栓脱落及梗死相关动脉远端导致“无复流”或“慢复流”现象发生^[2],从而增加病死率和心脏不良事件的发生。PCI 术后慢复流或无复流的机制仍不十分明确,可能与内皮功能紊乱、微血管功能失调、再灌注损伤等有关,但冠脉内血栓碎片在 PCI 中形成远端血管微栓塞是术后无复流和心肌灌注不良的重要原因之一^[3],而高血栓负荷是慢复流或无复流现象和患者预后的独立预测因素^[4]。研究显示,单纯 PCI 治疗可引起 15%~20% 的急性心肌梗死(AMI)患者远端分支的栓塞,导致无复流现象的发生^[5]。血栓负荷较重的患者经 PCI 治疗后 TIMI 0~2 级血流的发生率明显高于血栓负荷较轻者,且肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)的峰值明显增高,提示血栓负荷重导致介入治疗后无复流或慢复流的发生,引起心肌梗死面积扩大,近期病死率增加^[6]。因此,如何改善 PCI 术后患者较重的血栓负荷、探

STEMI 患者 PCI 过程中血栓处理最佳策略已成为 AMI 介入治疗中亟需攻克的一个重要课题。

2 血栓抽吸术

血栓形成在 ACS,特别是 STEMI 的发生、发展中起着重要的作用。由此,针对如何减轻或去除血栓在 STEMI 介入治疗中显得尤为重要。尽管血栓抽吸术已应用多年,但一直存在争议^[7-8]。随着早期和近期的各种大型、多中心、随机研究报道后,争议变得愈加激烈。较为早期的研究表明,与单纯 PCI 比较,急诊 PCI 联合血栓抽吸能够改善 AMI 患者 PCI 术后心肌灌注状况,降低“慢复流”或“无复流”发生率,并在一定程度上改善患者预后^[9]。两项关于血栓抽吸的重要研究,2008 年 Lancet 发表的一项纳入 1 071 例 STEMI 患者的单中心、前瞻性、随机对照研究^[10]和 2009 年欧洲心脏病学会公布的包括 11 项实验的大规模 Meta 分析^[11]均表明,PCI 联合血栓抽吸术与单纯 PCI 相比能使患者的全因病死率降低($P=0.04$)。2010 年的美国 TCT 会议建议,根据 TIMI 血栓分级选择血栓抽吸措施:1 级以下不用抽吸;2~3 级及 4~5 级分别采用手动和机械抽吸;凡是冠脉内血栓负荷较重状态均应给予抽吸。然而,近期的研究似乎得出不同于较早期的研究结论。2012 年美国心脏病学院心血管介入杂志发表的一项入选 452 例 STEMI 患者的多中心、前瞻性研究^[12],随访 30 d 至 1 年结果表明,与单纯血栓抽吸组比较,血栓抽吸联合 PCI 并未在降低病死率方面获益。2013 年 ESC 公布的一项迄今规模最大的关于血栓抽吸的随机对照注册研究^[13],共纳入 7 244 例 STEMI 患者(分为单纯 PCI 组和血栓抽吸联合 PCI 组),结果显示,两组 30 d 全因死亡、血栓抽吸组支架内血栓减少、卒中及心力衰竭等比较差异无统计学意义。该研究提示,相对于单纯 PCI,以 30 d 全因死亡为主要终点,STEMI 患者从血栓抽吸联合 PCI 中并未获益。值得关注的是英国的一项纳入 2 567 例 STEMI 患者的单中心、前瞻性研究^[14],在对患者的年龄、性别及基础疾病标准化后分为直接 PCI 组与血栓抽吸联合直接 PCI 组,结果显示联合组在全因病死率下降方面显著受益($P=0.026$);同时该研究显示,血栓抽吸组在心肌缺血时间超过 180 min 时并不能显著降低全因病死率($P=0.540$),但在

缺血时间较短 (≤ 180 min) 时患者能获得较满意的血流灌注。2014 年发表的 EXAMINATION 研究^[15] 结果则显示, 与不采用血栓抽吸(522 例) 比较, 直接 PCI 时使用血栓抽吸(976 例), 可提高直接支架置入率、降低后扩张率及支架置入数量, 但不能改善 2 年的临床随访结果(全因死亡、再发心肌梗死等)。基于上述, STEMI 患者如果血栓负荷较重、罪犯血管管腔较大、缺血时间较短, 可进行抽吸; 而缺血时间较长, 血栓负荷低者, 采用血栓抽吸获益有限。近期的一项纳入 30 例大量血栓负荷(TIMI 分级 III 级或 IV 级) 而血栓抽吸失败的研究^[16] 显示, 患者在 PCI 前冠状动脉内使用小剂量替奈普酶(27%) 和阿替普酶(73%), 97% 的患者 TIMI 分级提高至 II 级以上, 仅有 1 例血栓负荷分级仍然为 IV ~ V 级, 82% 的患者 ST 段回落率大于 50%, 未发生严重出血时间。随访 14.4 个月, 仅 1 例发生不良临床事件。说明血栓抽吸后仍有血栓负荷的患者, 冠脉内使用低剂量的溶栓药物安全有效。

3 抗栓治疗

3.1 抗血小板药物 血小板糖蛋白 GP II b/III a 受体拮抗剂(GPI) 可有效拮抗血小板粘附、聚集, 抑制血小板激活过程中缩血管和炎症物质释放, 减少 PCI 过程中微血栓的脱落和微栓塞的发生, 从而减少 PCI 术后无复流的发生率。GPI 是迄今最强的抗血小板药物^[17], 在当前双重抗血小板及有效抗凝治疗的情况下尽管 GPI 不推荐常规使用, 但可选择性用于血栓负荷过重的患者, 获益可能更多。研究发现, 直接 PCI 过程中应用 GPI(如阿昔单抗) 可有效改善心肌灌注^[18]。荟萃分析结果也表明, 对直接 PCI 的患者应用 GPI 不仅能降低非致死性再梗死、靶血管再次血运重建等复合事件的发生率, 而且能显著降低 30 d 病死率^[19]。2009 年 ACC/AHA 的 STEMI 治疗指南将围手术期静脉应用 GPI 列为 II a 推荐, 但静脉用药发生较严重出血率高达 4%^[20]。小规模随机临床试验证实, 冠脉局部用药与静脉给药相比, GPI 可以有效改善心肌灌注水平, 减少梗死面积, 且不会增加出血发生率^[21]。张奇等^[22] 纳入 707 例 STEMI 接受直接 PCI 患者的回顾性分析显示, 与早期静脉应用替罗非班相比, 直接 PCI 联合冠脉内注射替罗非班对患者 30 d 临床预后作用相似, 但院内出血事件更少($P = 0.030$)。冠脉内局部用药显示出相似或优于静脉应用的效果, 尽管尚需大规模、多中心、随机对照试验提供有力的证据。小分子 GPI(如替罗非班等) 为可逆性非肽类 GPI, 与 GP II b/III a 受体的结合率更高, 更彻底地抑制血小板聚集, 发挥抗血小板作用, 减轻病变部位的血栓负荷, 冠脉内应用试验显示出相似或优于静脉应用的结果^[23]。荟萃分析显示, 直接 PCI 联合替罗非班能显著减少 PCI 术后 30 d 不良心血管事件的发生率, 改善预后, 不增加出血风险, 同时亦显示冠脉内给予替罗非班相比静脉内使用能更有效增加冠脉血流和微血管灌注^[24]。尽管目前尚无关于替罗非班静脉内应用起效时间的研究, 术前或术后使用替罗非班的收益更大亦无定论, 但对拟行 PCI 的 AMI 患者, 无论术前还是术后使用替罗非班都能使心肌灌注有一定的改善, 且提示替罗非班越早使用, 起到的作用就越强^[16]。国内张立博^[25] 纳入 153 例 STEMI 患者行直接

PCI 时发现, 血栓抽吸前或抽吸后冠脉内注射替罗非班心肌均可得到较好的再灌注, 冠脉内 TIMI 3 级血流、ST 段回落率等在两组间差异无统计意义, 但 PCI 术前先行冠脉内替罗非班注射然后抽吸可获更好的心肌灌注, 且对左心室射血分数(LVEF) 的改善有益。依诺格雷为第一个既可口服又可静脉给药的可逆性血小板 ADP P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 其特点为不经过肝脏转化, 起效迅速, 远远快于其他口服的 ADP 受体拮抗剂, 这对于行直接 PCI 的 ACS 患者非常有益。652 例行非急诊 PCI 的冠心病患者, 比较依诺格雷与氯吡格雷临床应用的安全性及有效性的 IMNOVATE-PCI II 期临床研究结果显示, 随访 48 h 和 120 d 出血发生率及临床相关出血发生率两者比较差异无统计学意义^[26]。

3.2 直接凝血酶抑制剂的应用 普通肝素是 PCI 中抗凝的首选药物, 但直接凝血酶抑制剂比伐卢定可直接、特异、可逆地与凝血酶结合, 迅速而短暂地抑制凝血酶活性达到抗凝活性。首个评价比伐卢定在 STEMI 患者直接 PCI 中安全性和有效性的临床试验 HORIZONS-AMI 随访 1 年结果, 与 GPI 联合肝素比较, 比伐卢定在心源性病死率($P = 0.005$) 和全因病死率($P = 0.037$) 均明显降低^[27]; 3 年随访结果显示, 比伐卢定相对于 GPI 联合肝素优势更加明显: 再次心梗($P = 0.040$)、心源性病死($P = 0.001$)、全因病死($P = 0.030$) 及大出血发生率($P = 0.0001$) 明显降低, 预后也明显改善^[28]。EUROMAX 亚组^[29] 分析显示, 无论是否联用 GPI, 比伐卢定都优于普通肝素, 比伐卢定组的获益在于病死率的降低及严重出血的减少, 但支架内血栓发生率有增加趋势(比伐卢定组 1.6%; 单用肝素组 0.6%; 肝素联合 GPI 组 0.4%, $P = 0.090$)。小分子直接凝血酶抑制剂阿加曲班与肝素相比具有起效快、半衰期短、分子量小、无肾毒性和免疫原性的特点, 国外有应用阿加曲班代替普通肝素的实验^[30]。田峰等^[31] 在冠心病患者择期 PCI 术中应用国产阿加曲班抗凝治疗, 安全、有效, 且其抗凝效果不劣于普通肝素, 出血发生率相似。

4 GPI 联合血栓抽吸

急诊 PCI 常发生冠脉内无复流、急性或亚急性血栓形成及栓塞等心血管事件。原因之一是 STEMI 的罪犯血管血栓负荷较重, 在急诊 PCI 过程中造成血栓碎屑流向冠脉远端, 阻塞远端血管^[2]; 支架置入部位血管弹力板断裂, 内膜撕裂, 内皮受损, 内膜下胶原暴露触发血小板粘附并继发血栓形成。荟萃分析亦表明, 直接 PCI 术中扩张次数越多, 压力越大, “慢复流”或“无复流”发生的几率越高。因此, 推测在球囊扩张前清除血栓和积极抗栓治疗, 可能会进一步提高直接 PCI 的疗效。国内多项研究发现, 直接 PCI 过程中血栓抽吸联合应用替罗非班有助于改善 PCI 术后的冠脉血流, 明显降低了 AMI 患者的病死率及再梗死率等不良心血管事件, 且不增加出血风险。简立国等^[32] 将 105 例行直接 PCI 的 STEMI 患者随机分为血栓抽吸联合 GPI 组和单纯 GPI 组, 结果联合组 TIMI 3 级血流显著高于单独 GPI 组($P < 0.01$); 术后 6 个月 LVEF 联合组大于单独 GPI 组($P < 0.01$), 联合组心绞痛发生率及靶血管重建率低于单独 GPI 组($P < 0.01$); 6 个月随访, 心梗、左心衰竭、

心源性死亡等发生率均以联合组稍低,但无统计学意义。王立新等^[33]纳入 372 例行直接 PCI 的 STEMI 患者为研究对象,结果显示,TIMI 3 级者联合组高于单独 GPI 组;30 d 联合组 LVEF 高于对照组;联合组 30 d 不良心血管事件发生率(5.5%)低于对照组(11.6%, $P < 0.05$);而两组的出血发生率(观察组 36 例,对照组 26 例)比较无统计学意义。

5 扩血管药物

与 GPI 相比,支持血管扩张剂能够提高心肌灌注的研究较少。一项回顾性研究显示,AMI 患者行 PCI 的同时冠脉内给予硝普钠可以显著提高 TIMI 血流分级^[34]。较早期的 REOPEN-AMI 研究提示,急性 STEMI 患者行急诊 PCI 后冠脉内应用硝普钠可以显著提高术后心电图 ST 段回落率及降低靶血管“无复流”或“慢复流”的发生,并有助于 PCI 术后的心功能改善^[35]。国内张大鹏等^[36]纳入 90 例重度血栓负荷的前壁 AMI 患者随机分组,研究发现,血栓抽吸联合 GPI 和硝普钠冠脉内注射组与单纯抽吸组及血栓抽吸联合 GPI 组相比,可获更好的心肌灌注,且不增加出血及其他不良心血管事件发生率。实验研究显示腺苷具有强大的扩张血管作用,并能够抑制血小板聚集、炎症细胞活化、氧自由基产生和细胞内钙超载,减少再灌注损伤,改善心肌灌注^[37]。一项随机对照试验表明,在完全血管开通前冠脉内注射腺苷可减少无复流发生率,ATTACC 试验 1 年的随访结果表明腺苷具有明显提高生存率的趋势^[38]。亦有研究显示直接 PCI 中冠脉内应用高剂量腺苷是安全的,并能够改善心肌灌注,减少无复流的发生,促进 ST 段回落,缩小梗死面积^[39]。佟子川等^[40]入选 258 例直接 PCI 的 STEMI 患者结果显示,血栓抽吸后与单独冠脉内应用替罗非班相比,腺苷联合替罗非班可进一步改善心肌灌注,但不良心脏事件差异无统计学意义。一项老年 STEMI 患者冠脉内腺苷联合替罗非班的研究显示,再灌注后冠脉内注射腺苷安全有效,且冠脉内腺苷联合替罗非班注射可进一步提高微循环灌注,减少再灌注损伤,改善心功能。然而,有些随机对照试验中,冠脉内应用腺苷患者并未获益^[41]。尽管对所有 STEMI 患者,直接 PCI 术中均预防性冠脉内应用腺苷存在争议,但是针对无复流高危患者预防性应用、或在术后心肌灌注不良患者治疗性应用是值得尝试的^[42]。

6 血栓远端保护装置

远端栓塞一般是在 PCI 时斑块内血栓、脂质碎片脱落或易损斑块的自发破裂所致,支架置入比单纯经皮冠脉腔内血管成形术(PTCA)更易形成远端栓塞,一旦远端栓塞形成,无论冠脉内应用药物,还是直接清除术都不能显著改善患者近期或远期临床预后^[43]。远端血栓保护装置为防治栓塞提供了一种有效的方法,然而其长期效果仍在争论中。较早期的研究显示,STEMI 患者 PCI 术中应用 PercuSurge 远端保护装置可改善患者术后远端心肌灌注,减少梗死面积,改善心功能,降低了 AMI 患者的病死率。冯旭阳等^[44]发现,78 例使用 PercuSurge 远端保护装置组与 96 例未使用组比较,TIMI ≥ 2 级者明显高于对照组($P < 0.05$);而对照组 PCI 术后无复流、远端

血栓栓塞现象及 30 d 不良心血管事件发生率均明显高于观察组($P < 0.05$)。因此可认为在 AMI 患者冠脉内存在大量血栓的情况下应用远端保护装置行 PCI 是安全有效的。EMERALD 实验显示使用远端保护装置并没有减少梗死面积,改善预后^[45],或许与该研究纳入的研究对象标准与上述研究不同有关,EMERALD 研究纳入的患者发病时间较短(< 6 h),且 80% 以上使用了 GPI。而有研究显示,远端保护装置获得受益的患者距发病时间为 24 h,且使用 GPI 者减少了从远端保护装置中获益的时机^[46]。因此,存在明显血栓的 AMI 患者使用远端保护装置安全有效。

7 延期支架置入

即使使用血栓抽吸和强化抗栓治疗,STEMI 患者接受急诊支架术后仅有 50% 达到正常的心肌再灌注水平^[10]。有研究显示,在高血栓负荷的病变中置入支架可导致远端血管栓塞及无复流,可能导致心梗范围扩大、LVEF 降低及病死率的升高^[2]。近年来,延期支架术这一新型策略对 STEMI 高血栓负荷患者行 PCI 取得初步疗效。Cafri 等^[47]率先回顾性分析了延期支架的疗效(82 例急诊支架,24 例延期支架),结果显示,延期支架组冠脉远端栓塞、无复流、急性闭塞等血栓相关事件显著降低($P = 0.030$),两组住院期间再次心梗、死亡及出血事件发生率差异无统计学意义。Di Pasquale 等^[48]公布的迄今关于延期支架例数最多的随机临床试验,451 例 STEMI 患者均使用半量 rPA 及 GPI 溶栓再通后接受双联抗血小板治疗,结果显示,延期支架组(再灌注后 12 ~ 72 h 置入支架)相对于急诊支架组(再灌注后 2 h 内置入支架),PCI 术中不良事件发生率显著降低,随访 6 个月病死率、非致死性心肌梗死及支架内再狭窄发生率更低($P = 0.010$)。2013 年 ACC 公布的随机、单中心 DEFER-STEMI 临床研究^[49]入选 101 例 STEMI 经 PCI 治疗患者,延期支架组(再灌注后 6 ~ 12 h)无复流或慢复流($P = 0.052$)及远端血栓事件($P = 0.010$)显著降低;心肌挽救指数在 6 个月显著增高($P = 0.031$)。国内罗新林等^[50]纳入 129 例高血栓负荷(血栓积分 ≥ 2)的 STEMI 患者随机临床研究结果表明,高血栓负荷的 STEMI 患者经 PTCA、血栓抽吸及强化抗栓治疗后延期支架置入,可更好地改善心肌灌注、减少心力衰竭的发生,但住院天数及住院费用相应增加。

8 结 语

高血栓负荷的 STEMI 患者的血栓处理虽然在临床工作中是一个难点,但无论理论上还是实践中均在不断创新和发展。血栓抽吸术、强化抗栓治疗、远端保护装置及延期支架置入的研究结果给我们提供了新的思路和方法。尽管最佳的血栓抽吸方法、血栓保护装置、最合适的抗栓时间及最佳支架延迟时机等仍需要进一步探讨,但综合上述,提示联合应用多种手段消除或减轻冠脉内血栓是改善和保护冠脉微循环的关键。

参 考 文 献

- [1] 韩雅玲. 对急性 ST 段抬高型心肌梗死早期再灌注策略的再认识 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(4): 268 - 270.

- [2] Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2006, 3 (9): 499 – 506.
- [3] Sakuma T, Leong-Poi H, Fisher NG, et al. Further insights into the no-reflow phenomenon after primary angioplasty in acute myocardial infarction: the role of microthromboemboli [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003, 16 (1): 15 – 21.
- [4] Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50 (7): 573 – 583.
- [5] Salinas P, Jenez-Valero S, Moreno R, et al. Update in pharmacological management of coronary no-reflow phenomenon [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2012, 10 (3): 256 – 264.
- [6] 李东宝, 华琦, 刘志, 等. 血栓负荷重对老年急性心肌梗死患者急诊介入治疗预后的影响 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2009, 17 (3): 157 – 159.
- [7] Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29 (24): 2989 – 3001.
- [8] Mongeon FP, Bélisle P, Joseph L, et al. Adjunctive thrombectomy for acute myocardial infarction: a Bayesian meta-analysis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3 (1): 6 – 16.
- [9] Galiuto L, Garramone B, Burzotta F, et al. Thrombus aspiration reduces microvascular obstruction after primary coronary intervention: myocardial contrast echocardiography substudy of the REMEDIA Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48 (7): 1355 – 1360.
- [10] Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study [J]. *Lancet*, 371 (9628): 1915 – 1920.
- [11] Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (18): 2193 – 2203.
- [12] 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 [J]. *JAMA*, 2012, 307 (17): 1817 – 1826.
- [13] Fröber O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (17): 1587 – 1597.
- [14] Noman A, Egred M, Bagnall A, et al. Impact of thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (24): 3054 – 3061.
- [15] Fernández-Rodríguez D, Regueiro A, Brugaletta S, et al. Optimization in stent implantation manual thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the EXAMINATION trial [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7 (3): 294 – 300.
- [16] Bosarelli D, Vaquerizo B, Miranda-Guardiola F, et al. Intracoronary thrombolysis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction presenting with massive intraluminal thrombus and failed aspiration [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014, 3 (3): 229 – 236.
- [17] Bledzka K, Smyth SS, Plow EF. Integrin alpha II b beta 3: from discovery to efficacious therapeutic target [J]. *Circ Res*, 2013, 112 (8): 1189 – 1200.
- [18] Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28 (4): 443 – 449.
- [19] Montalescot G, Borentain M, Payot I, et al. Early vs late administration of glycoprotein II b/III a inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2004, 292 (3): 362 – 366.
- [20] Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaans 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 [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9638): 537 – 546.
- [21] 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 段抬高心肌梗死急诊介入治疗后心肌灌注和临床预后的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35 (6): 517 – 522.
- [22] 张奇, 张瑞岩, 胡健, 等. 急性 ST 段抬高心肌梗死患者急诊介入治疗单纯冠状动脉内注射替罗非班的疗效及安全性 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22 (8): 483 – 487.
- [23] Deibele AJ, Jennings LK, Tchong JE, et al. Intracoronary eptifibatid bolus administration during percutaneous coronary revascularization for acute coronary syndromes with evaluation of platelet glycoprotein II b/III a receptor occupancy and platelet function: the Intracoronary Eptifibatid (ICE) Trial [J]. *Circulation*, 2010, 121 (6): 784 – 791.
- [24] 钱翠平, 彭稳, 张予, 等. Meta 分析: 冠状动脉内应用替罗非班用于急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入治疗的疗效 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22 (4): 237 – 245.
- [25] 张立博. 血栓抽吸前后冠状动脉内注射替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的应用 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2012, 20 (1): 38 – 42.
- [26] Leonardi S, Rao SV, Harrington RA, et al. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing Intravenous and Oral administration of elinregil, a selective and reversible P2Y (12)-receptor inhibitor, versus clopidogrel to evaluate Tolerability and Efficacy in monurgent Percutaneous Coronary Interventions patients (INNOVATE-PCI) [J]. *Am Heart J*, 2010, 160 (1): 65 – 72.
- [27] Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9696): 1149 – 1159.
- [28] Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein II b/III a inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2011, 377 (9784): 2193 – 2204.

- [29] Zeymer U, Van't Hof A, Adgey J, et al. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP II b/III a inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(36): 2460 - 2467.
- [30] Hursting MJ, Verme-Giboney CN. Risk factors for major bleeding in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with argatroban: a retrospective study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(6): 561 - 566.
- [31] 田峰, 于虎, 陈韵岱, 等. 国产阿加曲班在择期经皮冠状动脉介入治疗中应用的安全性和有效性 [J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(6): 480 - 483.
- [32] 简立国, 刘士超, 王鹏飞, 等. 血栓抽吸导管联合替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死恢复心肌“再灌注”的近期临床疗效观察 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(7): 501 - 504.
- [33] 王立新, 王建斌, 杨丽, 等. 血栓抽吸联合替罗非班对急性心肌梗死血栓病变患者心功能及预后的影响 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22(9): 574 - 577.
- [34] Hillegass WB, Dean NA, Liao L, et al. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(5): 1335 - 1343.
- [35] Niccoli G, D'amario D, Spaziani C, et al. Randomized evaluation of intracoronary nitroprusside vs. adenosine after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of no-reflow in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study protocol [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009, 10(7): 585 - 592.
- [36] 张大鹏, 王乐丰, 杜锦权, 等. 经血栓抽吸导管注射替罗非班和硝普钠对重度血栓负荷前壁急性心肌梗死患者急诊介入治疗效果的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(1): 25 - 30.
- [37] Prasad A, Stone GW, Holmes DR, et al. Reperfusion injury, microvascular dysfunction and cardioprotection. The "dark side" of reperfusion [J]. *Circulation*, 2009, 120(21): 2105 - 2112.
- [38] Quintana M, Hjemdahl P, Sollevi A, et al. Left ventricular function and cardiovascular events following adjuvant therapy with adenosine in acute myocardial infarction treated with thrombolysis, results of the ATTenuation by Adenosine of Cardiac Complication (ATTACC) study [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003, 59(1): 1 - 9.
- [39] Grygier M, Araszkievicz A, Lesiak M, et al. New method of intracoronary adenosine injection to prevent microvascular reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(8): 1131 - 1135.
- [40] 佟子川, 李强, 陈明, 等. 冠状动脉内联合应用腺苷和替罗非班与单独应用替罗非班在直接冠状动脉介入治疗中的疗效比较 [J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(10): 839 - 844.
- [41] Desmet W, Bogaert J, Dubois C, et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(7): 867 - 877.
- [42] Grygier M, Araszkievicz A, Lesiak M, et al. New method of intracoronary adenosine injection to prevent microvascular reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(8): 1131 - 1135.
- [43] Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy [J]. *Circulation*, 2001, 103(21): 2550 - 2554.
- [44] 冯旭阳, 李成祥, 高延, 等. 急性心肌梗死患者介入治疗中应用 PercuSurge 远端保护装置安全性和疗效的研究 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2009, 17(1): 12 - 16.
- [45] Stone GW, Webb J, Cox DA, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 293(9): 1063 - 1072.
- [46] Nakamura T, Kubo N, Seki Y, et al. Effects of a distal protection device during primary stenting in patients with acute anterior myocardial infarction [J]. *Circ J*, 2004, 68(8): 763 - 768.
- [47] Cafri C, Svirsky R, Zeligher J, et al. Improved procedural results in coronary thrombosis are obtained with delayed percutaneous coronary interventions [J]. *J Invasive Cardiol*, 2004, 16(6): 69 - 71.
- [48] Di Pasquale P, Cannizzaro S, Parrinello G, et al. Is delayed facilitated percutaneous coronary intervention better than immediate in reperfused myocardial infarction? Six months follow up findings [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 21(2): 147 - 157.
- [49] Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no-or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFERSTEMI) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(20): 2088 - 2098.
- [50] 罗新林, 刘强, 王丽丽, 等. 延期支架置入对高血栓负荷 ST 段抬高急性心肌梗死预后的影响 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22(11): 697 - 701.

收稿日期: 2015 - 03 - 12 修回日期: 2015 - 04 - 13 编辑: 石嘉莹

(上接第 1093 页)

- [9] 毕明慧. 老年重症感染患者使用万古霉素的疗效及安全性分析 [J]. *北京医学*, 2011, 33(6): 491 - 493.
- [10] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识 [J]. *中华传染病杂志*, 2012, 30(11): 641 - 646.
- [11] Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, et al. Larger vancomycin doses (at

least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(4): 1330 - 1336.

收稿日期: 2015 - 02 - 14 修回日期: 2015 - 03 - 10 编辑: 王国品