

支架置入非ST段抬高急性冠脉综合征患者血小板功能及替罗非班的干预*

梁海峰¹, 杨明¹, 崔建英², 韩凌¹, 高亢¹, 赵燕¹, 陈萍¹

Platelet function and tirofiban treatment in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes following stenting

Liang Hai-feng¹, Yang Ming¹, Cui Jian-ying², Han Ling¹, Gao Kang¹, Zhao Yan¹, Chen Ping¹

Abstract

BACKGROUND: Individualized anti platelet therapy remains controversial in perioperative period of percutaneous coronary intervention (PCI). Moreover, the combination administration for anti platelet, administration time and duration are poorly understood.

OBJECTIVE: To test the influence of stent planting on the platelet activation in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS) and the effects of tirofiban.

METHODS: A total of 125 patients were randomly assigned to two groups: tirofiban ($n=62$): clopidogrel + aspirin + tirofiban; control group ($n=63$): clopidogrel + aspirin. Both groups were treated with PCI. The maximum platelet aggregation rates (mPAR) induced by arachidonic acid (AA), platelet activation marker CD62p were measured before and 6, 24, hours and 7 days post-stenting. Moreover, clinical endpoint cases were monitored within 30 days after PCI.

RESULTS AND CONCLUSION: After PCI 6 hours, mPAR and CD62p were reduced significantly in tirofiban group compared with pre-PCI operation and control group ($P < 0.01$) and that in control group were significantly higher than pre-PCI ($P < 0.01$). No significant differences were observed in the mPAR and the CD62p in two groups at post-PCI 24 hours ($P > 0.05$). After PCI 7 days, mPAR was reduced in tirofiban group compared with pre-PCI operation ($P < 0.05$). The incidence of clinical ischemic event in tirofiban group was significantly lower than the control group after PCI 30 days ($P < 0.05$), but no significant differences were detected in clinical bleeding event ($P > 0.05$). After PCI 6 hours, the platelet function is activated. On the basis of double anti-platelet treatment (clopidogrel + aspirin), the platelet function is further inhibited by tirofiban in patients with NSTEMI-ACS after PCI.

Liang HF, Yang M, Cui JY, Han L, Gao K, Zhao Y, Chen P. Platelet function and tirofiban treatment in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes following stenting. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(39): 7285-7290. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 目前, 经皮冠状动脉介入围手术期如何给予个体化的抗血小板治疗国内外尚没有达成共识; 在抗血小板的联合用药、用药时机和应用时间方面也存在着较多的争议。

目的: 观察非ST段抬高急性冠脉综合征患者支架置入前后血小板活性的变化及替罗非班的干预作用。

方法: 125例患者随机分为2组: 替罗非班组($n=62$): 阿司匹林+氯吡格雷+替罗非班; 对照组($n=63$): 阿司匹林+氯吡格雷; 两组均行经皮冠状动脉介入治疗, 观察支架置入前及置入后6, 24 h及7 d, 经花生四烯酸诱导的血小板最大聚集率、血小板活化标志物CD62p变化; 两组患者经皮冠状动脉介入治疗后30 d临床事件及出血事件的发生率。

结果与结论: 支架置入后6 h, 对照组血小板最大聚集率及CD62p水平较置入前显著升高($P < 0.01$); 替罗非班组则显著低于置入前及对照组($P < 0.01$); 置入后24 h, 两组之间及与置入前相比, 血小板最大聚集率及CD62p差异无显著性意义($P > 0.05$); 置入后7 d, 替罗非班组血小板最大聚集率较置入前降低($P < 0.05$)。替罗非班组经皮冠状动脉介入治疗后30 d临床缺血事件的发生率低于对照组($P < 0.05$); 两组患者出血事件发生率差异无显著性意义($P > 0.05$)。提示支架置入后6 h, 非ST段抬高急性冠脉综合征患者血小板功能被进一步激活。在双重抗血小板(阿司匹林+氯吡格雷)治疗的基础上, 替罗非班对接受支架置入非ST段抬高急性冠脉综合征患者的血小板功能有进一步的抑制作用。

关键词: 急性冠脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗; 药物洗脱支架; 替罗非班; 血小板最大聚集率

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.39.016

梁海峰, 杨明, 崔建英, 韩凌, 高亢, 赵燕, 陈萍. 支架置入非ST段抬高急性冠脉综合征患者血小板功能及替罗非班的干预[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(39):7285-7290. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是目前急性冠脉综合征患者血运重建最常用的方式, 以直观、快速、疗效确切、住院时间短等优点被越来越多的患者所接受。然而PCI过程中, 球囊扩张和支架置入都将不可避免的加重粥样硬化斑块破裂

及冠状动脉内膜、中膜损伤, 激发更为强烈的血小板活化和炎症反应, 进一步促进血栓的形成, 从而成为影响患者预后的重要因素。因此有效的抗血小板是急性冠脉综合征患者PCI围手术期治疗的关键^[1-2]。目前, 国内外并没有就PCI围手术期如何针对不同人群给予个体化的抗血小板治疗达成共识; 在抗血小板的联合用药、用药时机和应用时间方面也存在着较多的争议。

¹Cardiology Center, ²Laboratory of Internal Medicine, Fuxing Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China

Liang Hai-feng★, Master, Associate chief physician, Cardiology Center, Fuxing Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China Lianghaifeng_dty@126.com

Correspondence to: Yang Ming, Doctor, Professor, Chief physician, Cardiology Center, Fuxing Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China

Received: 2010-05-09 Accepted: 2010-07-30

首都医科大学附属复兴医院, ¹心脏中心, ²内科实验室, 北京市100038

梁海峰★, 男, 1975年生, 河北省万全县人, 汉族, 首都医科大学毕业, 硕士, 副主任医师, 主要从事急性冠脉综合征的研究。Lianghaifeng_dty@126.com

通讯作者: 杨明, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 首都医科大学附属复兴医院心脏中心, 北京市100038

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)39-07285-06

收稿日期: 2010-05-09
修回日期: 2010-07-30
(20091009014/M·A)

实验旨在通过检测支架置入前后非ST段抬高急性冠脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndromes, NSTEMI-ACS)患者不同时间点的血小板活化水平来揭示支架置入对患者血小板功能状态的影响规律, 评判抗血小板药物替罗非班在NSTEMI-ACS患者PCI围手术期用药的有效性和合理性; 揭示其与临床缺血和血栓事件的相关性, 以指导此类患者的治疗。

1 对象和方法

设计: 前瞻性随机对照研究。

时间及地点: 实验于2007-05/2009-03在首都医科大学附属复兴医院心脏中心完成。

对象: 选择首都医科大学附属复兴医院择期PCI的高危NSTEMI-ACS患者, 包括: 不稳定型心绞痛、非ST段抬高心肌梗死患者125例, 男72例, 女53例; 平均年龄(68.7±9.6)岁。

诊断标准: 急性冠脉综合征定义及危险分层参照2007年中华医学会心血管病学分会不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南^[3]。应用替罗非班24 h内, 血小板计数 $<100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 或 $\geq 25\%$ 的下降为血小板减少。血小板计数 $(50 \sim 100) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 为轻度; $< 50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 为重度^[4]。出血并发症采用TIMI标准: ①TIMI重度出血: 血红蛋白下降 $>50 \text{ g/L}$ 或红细胞压积下降 >0.15 ; 颅内出血; 心包填塞。②TIMI轻度出血: 已知部位出血: $30 \text{ g/L} < \text{血红蛋白下降} < 50 \text{ g/L}$ 或红细胞压积下降 >0.1 ; 未知部位出血: $40 \text{ g/L} < \text{血红蛋白下降} < 50 \text{ g/L}$ 或 $0.12 < \text{红细胞压积下降} < 0.15$, 不知出血部位; 自发性肉眼血尿、呕血或咯血、血红蛋白下降 $< 30 \text{ g/L}$ 。③无显著意义出血并发症: 未达到上述标准的出血并发症^[5]。

排除标准: ①阿司匹林过敏, 哮喘, 各种出血性疾病或出血倾向患者。②血小板计数 $>300 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 或 $<100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。③肌酐 $>2.0 \text{ g/L}$ 或肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL/min}$ 。④近4周内使用非类固醇抗炎药和应用华法令治疗者。⑤消化性溃疡患者和急性感染患者(在采血前2周内有明显感染)。⑥严重心力衰竭患者(killip分级Ⅲ级以上)。⑦1年内脑卒中史。⑧PCI禁忌证及PCI失败患者。⑨收缩压持续 $>180 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg}=0.133 \text{ kPa}$), 舒张压持续 $>110 \text{ mm Hg}$ 。⑩应用主动脉球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)治疗患者。⑪ST段抬高急性心肌梗死患者。

125例患者随机分为2组: 替罗非班组($n=62$): 阿司匹林+氯吡格雷+替罗非班; 对照组($n=63$): 阿司匹林+氯吡格雷; 入选患者均行介入治疗并签署知情同意书。

技术路线:

治疗方法: 两组患者均于入院后即顿服氯吡格雷300 mg、阿司匹林300 mg, 此后给予氯吡格雷75 mg,

1次/d, 阿司匹林100 mg, 1次/d, 3 d以上。替罗非班组患者在PCI前直接冠脉内弹丸式注射替罗非班 $10 \mu\text{g/kg}$, 时间不少于3 min。随后以 $0.15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 从静脉持续泵点并维持8 h, 两组术中推注普通肝素 100 U/kg 。均进行心电图、超声心动图、血常规、生化、血脂四项、心肌酶谱、c-TNT等常规检查。并于支架置入前、置入后6, 24 h及7 d采血测定各项检测指标。

血小板最大聚集率(maximum platelet aggregation rates, mPAR)测定: 采用含3.18%枸橼酸钠0.3 mL的真空采血管肘静脉取血2.7 mL(1:9抗凝)轻柔混匀; 以1 000 r/min离心10 min, 提取富血小板血浆, 剩余血液再以3 000 r/min离心30 min取出上层贫血小板血浆; 贫血小板血浆血小板计数为 $(10 \sim 20) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 用贫血小板血浆调整富血小板血浆至 $(200 \sim 300) \times 10^9 \text{ L}^{-1}$; 将富血小板血浆及贫血小板血浆各200 μL 分别加入到2支比浊管内, 应用SC-2000四通道全血小板聚集仪将富血小板血浆及贫血小板血浆的透光度调节为90和10; 在富血小板血浆中加搅拌棒, 比浊管置 37°C 温育3 min; 搅拌10~20 s后, 将1/10体积花生四烯酸(终质量浓度为 0.5 g/L)诱导剂加入富血小板血浆中(花生四烯酸由CAYMAN、SIGMA公司提供, 北京化学试剂公司代理), 记录聚集时间不少于3 min, 采用比浊法测定。

CD62p测定: 用真空采血针穿刺肘静脉, 枸橼酸钠抗凝管(美国BD公司)取第二管血2 mL, 轻轻混匀; 分别将5 μL 全血加入装有10 μL 白细胞分化抗原62p藻红蛋白(cluster of differentiation 62p phycoerythrin, CD62p-PE)和白细胞分化抗原61异硫氰酸荧光素(cluster of differentiation CD61 fluorescein isothiocyanate, CD61-FICT)的塑料实验管和装有CD61-FICT, IgG1鼠抗体的塑料对照管中(抗体购至BD公司); 轻轻混匀立即闭光室温反应20 min; 每管反应时间充足后加入1 mL含10 g/L多聚甲醛的PBS固定液固定20 min, 置 4°C 冰箱保存, 24 h内经流式细胞仪(BD, FASCCalibur)测定CD62p表达百分率。

观察终点: 随访时间为30 d, 以下述指标作为出现临床事件: ①血小板减少。②有意义出血(TIMI轻度及以上出血)。③新发心肌梗死。④死亡。⑤心肌缺血(包括与PCI相关的心肌缺血; 心绞痛需经皮介入治疗; 心绞痛需行冠状动脉旁路移植术)。有计划的分次行PCI为本研究的排除标准, 不作为观察终点指标。

其中①、②为出血事件, ③~⑤为缺血事件。

主要观察指标: 血小板最大聚集率、CD62p水平、临床终点事件发生率。

设计、实施、评估者: 实验设计为第一作者, 干预实施为第一、三、四、五、六、七作者, 评估为第二作者。采用盲法评估, 所以参加者均经过正规培训。

统计学分析: 由第一作者采用SPSS 16.0软件完成

统计处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用百分比表示, 组间比较采用 t 检验; 组内比较采用随机区组设计的方差分析。率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 参与者数量分析 纳入患者125例, 因失访及行主动动脉球囊反搏等原因退出7例, 最终完成试验患者118例。

2.2 两组患者临床资料

两组患者临床特征比较: 两组患者年龄、性别、相关疾病、临床用药情况差异均无显著性意义($P > 0.05$), 见表1。

表1 替罗非班组与对照组患者临床特征
Table 1 Clinical characters of tirofiban group and control group

Clinical character	Tirofiban group (n=58)	Control group (n=60)	P
Age ($\bar{x} \pm s$, yr)	69.5 $\pm$ 9.0	68.0 $\pm$ 8.5	> 0.05
Gender (f/m)	26/32	25/35	> 0.05
Smoking (n/%)	26/45	29/48	> 0.05
Hypertension (n/%)	39/67	42/70	> 0.05
Abnormal blood fat (n/%)	25/43	28/47	> 0.05
Peripheral vascular disease (n/%)	4/7	5/8	> 0.05
Cerebral infarction (n/%)	5/9	7/12	> 0.05
Diabetes (n/%)	23/40	21/35	> 0.05
Previous PCI (n/%)	3/5	3/5	> 0.05
Previous CABG (n/%)	2/3	0/0	> 0.05
UAP (n/%)	22/38	21/35	> 0.05
NSTEMI (n/%)	36/62	39/65	> 0.05
Clinical administration			
β -blocker (n/%)	54/93	56/93	> 0.05
ACE-I or ARB (n/%)	58/100	59/98	> 0.05
Statins (n/%)	56/97	60/100	> 0.05
Aspirin (n/%)	58/100	60/100	> 0.05
Clopidogrel (n/%)	58/100	60/100	> 0.05
Low molecular heparin (n/%)	55/95	58/97	> 0.05

CABG: coronary artery bypass graft

两组患者冠状动脉造影结果比较: 两组之间冠状动脉病变数及支架置入数所占比例差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表2。

表2 替罗非班组与对照组患者PCI特征
Table 2 Characters of PCI in tirofiban group and control group

Clinical character	Tirofiban group	Control group	P
Disease condition (n/%)			
Single	15/26	20/33	> 0.05
Two branches	24/41	23/38	> 0.05
Three branches	19/33	17/28	> 0.05
Number of stents (n)			
1	23/40	25/42	> 0.05
2	27/47	24/40	> 0.05
3	7/12	9/15	> 0.05
> 3	1/2	2/3	> 0.05

2.3 替罗非班对NSTEMI-ACS患者mPAR表达的影响 见表3。

表3 替罗非班对NSTEMI-ACS患者花生四烯酸诱导的mPAR表达的影响
Table 3 Influence of tirofiban on the maximum platelet aggregation rates induced by arachidonic acid in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes ($\bar{x} \pm s$, %)

Group	n	24 h post-stenting	7 d post-stenting
Tirofiban	58	14.27 $\pm$ 5.24	13.57 $\pm$ 6.01 ^b
Control	60	15.88 $\pm$ 5.46	14.36 $\pm$ 5.17

Group	n	Pre-stenting	6 h post-stenting
Tirofiban	58	14.98 $\pm$ 5.39	6.22 $\pm$ 3.62 ^{ac}
Control	60	15.19 $\pm$ 6.11	19.01 $\pm$ 6.37 ^c

^a $P < 0.01$, vs. control group; ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$, vs. pre-stenting

支架置入前替罗非班组与对照组mPAR表达差异无显著性意义($P > 0.05$)。置入后6 h, 替罗非班组mPAR表达显著低于置入前及对照组($P < 0.01$)。置入后6 h, 对照组mPAR表达较置入前显著升高($P < 0.01$)。置入后24 h, 两组之间及与置入前相比, mPAR表达差异无显著性意义($P > 0.05$)。置入后7 d, 替罗非班组与对照组mPAR表达差异无显著性意义($P > 0.05$)。置入后7 d, 替罗非班组mPAR表达较置入前降低, 差异有显著性意义($P < 0.05$); 对照组与置入前相比, mPAR表达差异无显著性意义($P > 0.05$)。

2.4 替罗非班对NSTEMI-ACS患者CD62p水平的影响 见表4, 图1。

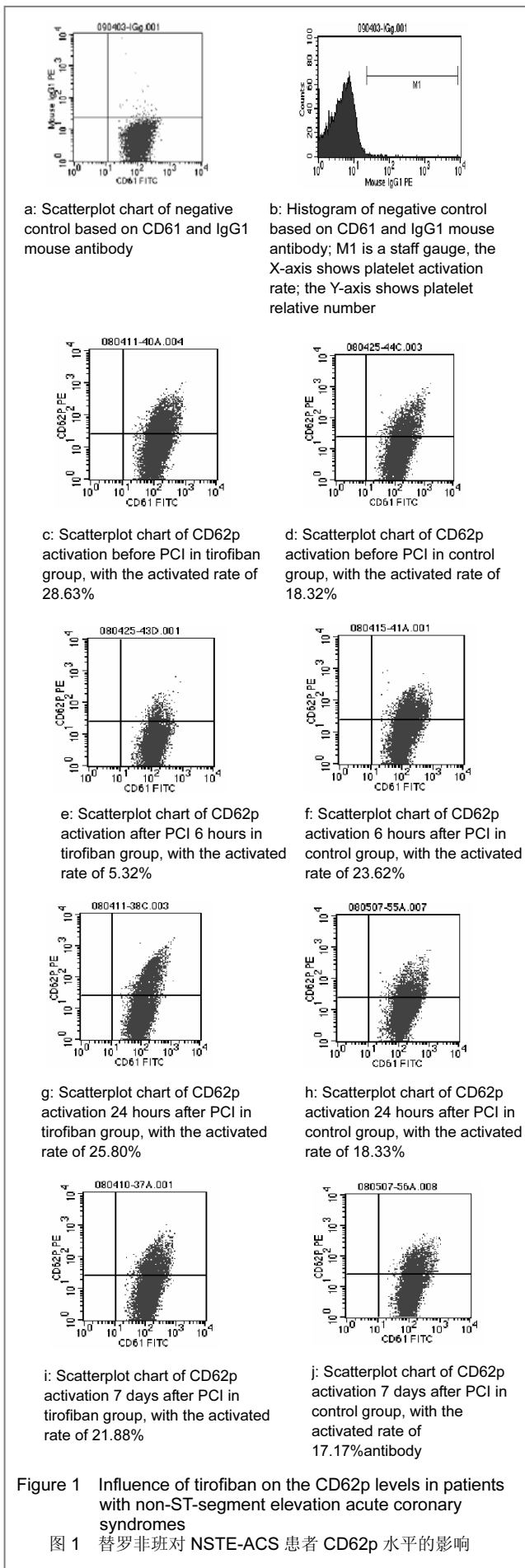
表4 替罗非班对NSTEMI-ACS患者CD62p水平的影响
Table 4 Influence of tirofiban on the CD62p in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes ($\bar{x} \pm s$, %)

Group	n	Pre-stenting	6 h post-stenting
Tirofiban	58	17.08 $\pm$ 6.87	5.05 $\pm$ 3.59 ^{ab}
Control	60	16.95 $\pm$ 7.54	21.30 $\pm$ 9.37 ^b

Group	n	24 h post-stenting	7 d post-stenting
Tirofiban	58	15.53 $\pm$ 7.75	15.36 $\pm$ 7.47
Control	60	17.77 $\pm$ 7.78	16.21 $\pm$ 7.60

^a $P < 0.01$, vs. control group; ^b $P < 0.01$, vs. pre-stenting

由表4可见, 支架置入前替罗非班组与对照组CD62p水平差异无显著性意义($P > 0.05$)。置入后6 h, 替罗非班组CD62p水平明显低于置入前及对照组($P < 0.01$)。置入后6 h, 对照组CD62p水平显著高于置入前($P < 0.01$)。置入后24 h及置入后7 d, 两组患者之间及与置入前相比CD62P水平差异无显著性意义($P > 0.05$)。



2.5 替罗非班对NSTE-ACS患临床终点事件发生率的影响 PCI后30 d, 替罗非班组临床缺血事件发生率低于对照组, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。两组间出血事件发生率差异无显著性意义($P > 0.05$), 见表5。

表 5 替罗非班对 NSTE-ACS 患临床终点事件发生率的影响					
Table 5 Influence of tirofiban on clinical endpoint cases in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (%)					
Group	n	Thrombo-cytopenia (n)	Meaningful hemorrhage (n)	Myocardial infarction (n)	Death (n)
Tirofiban	58	1	1	2	0
Control	60	0	2	8	0

Group	n	Myocardial Ischemia (n)	Rate of ischemia incidence (%)	Rate of hemorrhage incidence(%)
Tirofiban	58	1	5.2	3.4
Control	60	2	16.7	3.3

3 讨论

急性冠脉综合征是指冠状动脉内皮受损, 不稳定的动脉粥样斑块破裂和血栓形成所导致的心脏急性缺血综合征。包括ST段抬高型心肌梗死、非ST段抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛。血小板激活和一系列炎症反应贯穿于其发病的整个过程^[6-7], 构成发病的主要机制。随着对该病认识的不断深入和心脏介入治疗技术的逐渐成熟, 支架置入成为急性冠脉综合征患者解除冠脉狭窄和血运重建的主要治疗手段。然而在支架置入过程中, 不可避免会加重粥样硬化斑块破裂及冠脉内膜、中膜损伤, 激发更为强烈的血小板活化, 进一步促进血栓的形成。长期以来, 阿司匹林联合氯吡格雷的双重抗血小板治疗被认为是急性冠脉综合征抗血小板治疗的金标准^[8]。然而阿司匹林及氯吡格雷只是分别阻断了血小板聚集的两个不同的途径, 众多临床资料表明, 在上述双重抗血小板治疗的前提下仍有近20%接受PCI的患者会发生再发缺血或血栓事件^[9]。因此可以认为, 上述双重抗血小板治疗对急性冠脉综合征PCI围手术期是不够的, 或者说至少对某部分患者或某一时间段是不够的。如何进一步加强PCI围手术期的抗血小板治疗, 减少缺血或血栓事件的发生, 成为人们所面临的重要课题。

新型抗血小板药物替罗非班属于非肽类IIb/IIIa受体拮抗剂, 它通过阻断GP IIb/IIIa受体与vwF因子或纤维蛋白原 α 链上的RGD序列的结合, 竞争性抑制急性血栓的形成, 从而阻断血小板聚集的最终共同通路^[10-11], 有着强大的抗血小板作用^[12]。一些重要试验(RESTORE、PRISM-PLUS)结果显示, 替罗非班可以有效减少急性冠

脉综合征患者PCI后缺血事件的发生^[13-14]。本实验通过测定NSTEMI-ACS患者PCI围手术期不同时间点最大血小板聚集率及血小板活化标志物CD62p表达发现,对照组患者支架置入后6 h,血小板被进一步激活。这一现象可能与球囊扩张及支架置入造成冠状动脉血管内膜损伤,粥样硬化斑块破裂激活炎症反应和造成血小板进一步激活有关^[15]。本实验结果显示,PCI后6 h,血小板处于高度活化状态,是最易于发生血小板聚集和血栓形成的时间段。而在同一时间点,替罗非班组患者血小板活化受到有效的抑制。与之相对应,替罗非班组PCI后30 d,缺血事件的发生率较对照组明显降低。这在一定程度上说明术后一定时期内,在双重抗血小板治疗的基础上,应用替罗非班加强抗血小板治疗是必要的,也是有效的。目前替罗非班的推荐用法是冠状动脉介入中给予替罗非班10 µg/kg的负荷量,然后以0.15 µg/(kg·min)静脉滴注维持24~36 h^[16-17]。本实验尝试于PCI围手术期短时间应用替罗非班(PCI术中给予替罗非班10 µg/kg的负荷量,然后以0.15 µg/(kg·min)静脉滴注维持8 h)抗血小板治疗。实验结果显示,短时间应用替罗非班对30 d缺血事件的影响与替罗非班推荐用法的相关报道接近^[18]。可能NSTEMI-ACS患者PCI围手术期短时间替罗非班是同样有效的。此外两组患者血小板减少和TIMI轻度及以上出血事件的发生率差异无显著性意义,说明NSTEMI-ACS患者PCI围手术期短时间应用替罗非班是安全的。本实验中,在无显著意义出血事件的发生率方面,替罗非班组较对照组也无增多。这可能是NSTEMI-ACS行择期PCI多行桡动脉穿刺和本实验应用替罗非班较推荐用法时间短的缘故。

血小板活化标志物CD62p是一种血小板质膜的表面糖蛋白,属选择素家族黏附分子,表达于血小板α颗粒膜表面,正常情况下CD62p并不暴露,当血小板活化时CD62p可随着胞浆内的α颗粒中内容物的释放而与质膜融合^[19-21],并持久存在于活化血小板质膜的表面,成为血小板活化的特异标志^[22-23],被认为是血小板功能监测的金标准。有研究显示,CD62P不仅仅是反应血小板功能状态的指标,而且参与冠脉炎症反应,与动脉粥样斑块的形成及进展相关^[24-25],而且CD62p的水平对冠状动脉病变的严重程度和临床预后有一定的预测作用^[26-29]。

本实验应用CD61FITC荧光标记将血小板从血细胞中筛选出来,通过CD62p标记的抗原属性变化,应用流式细胞技术检测血小板循环过程中的活化程度。结果显示,对照组PCI后6 h,CD62p较置入前明显增高,这一结果与血小板聚集率的测定结果相一致,而且与国内相关研究结果吻合^[30]。可见,应用流式细胞技术测定CD62p精确度高,不需要人为诱导,受外界影响较小,有良好的临床应用价值。

4 参考文献

- [1] Liang HF, Yang M. Shandong Yiyao. 2010;50(20): 107-108. 梁海峰,杨明. 血小板活化与冠心病[J]. 山东医药,2010,50(20): 107-108.
- [2] Liang HF, Yang M. Hebei Beifang Xueyuan Xuebao. 2009;26(1): 71-73. 梁海峰,杨明. 替罗非班在急性冠脉综合征PCI围手术期的应用[J]. 河北北方学院学报:医学版,2009,26(1):71-73.
- [3] 2007年中华医学会心血管病学分会. 不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
- [4] Steinhilber SR, Talley JD, Braden GA, et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. Circulation. 2001;103(21):2572-2578.
- [5] Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial—phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. J Am Coll Cardiol. 1988;11(1):1-11.
- [6] van der Zee PM, Biró E, Ko Y, et al. P-selectin- and CD63-expressing platelet microparticles reflect platelet activation in peripheral arterial disease and myocardial infarction. Clin Chem. 2006;52(4):657-664.
- [7] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105(9):1135-1143.
- [8] Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. J Am Coll Cardiol. 2005;46(10): 1820-1826.
- [9] Zhong RK, He ZY, Lu DF. Guangxi Yixue. 2009;22(7): 970-971. 钟榕宽,何志裕,陆东风. 氯吡格雷联合阿司匹林治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 广西医学, 2009, 22(7): 970-971.
- [10] Wu HZ, Li J, Lv QZ. Zhongguo Yaofang. 2008;19(8): 627-630. 吴惠珍,李静,吕迁洲. 血小板IIb/IIIa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): 627-630.
- [11] Haas TA, Plow EF. The cytoplasmic domain of alphaIIb beta3. A ternary complex of the integrin alpha and beta subunits and a divalent cation. J Biol Chem. 1996;271(11):6017-6026.
- [12] Liang HF, Yang M, Han L, et al. Zhongguo Weixunhuan. 2009;13(6): 528-531. 梁海峰,杨明,韩凌,等. 替罗非班对急性冠脉综合征患者围手术期血小板和C反应蛋白的影响[J]. 中国微循环, 2009, 13(6): 528-531.
- [13] 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(5):1445-1453.
- [14] International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. Circulation. 1998;97(24):2386-2395.
- [15] Kabbani SS, Watkins MW, Ashikaga T, et al. Platelet reactivity characterized prospectively: a determinant of outcome 90 days after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2001;104(2): 181-186.
- [16] Hu DY. Beijing: People's Medical Publishing House. 2006:144-156. 胡大一. 心血管疾病防治中国专家共识[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 144-156.
- [17] Walters DL, Ray MJ, Wood P, et al. High-dose tirofiban with enoxaparin and inflammatory markers in high-risk percutaneous intervention. Eur J Clin Invest. 2010;40(2):139-147.
- [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 Am Coll Cardiol. 2004;44(1):14-19.
- [19] Macey MG, Wolf SI, Lawson C. Microparticle formation after exposure of blood to activated endothelium under flow. Cytometry A. 2010;77(8):761-768.
- [20] Peerschke EI, Yin W, Ghebrehewet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. Mol Immunol. 2010;47(13):2170-2175.
- [21] Derhaschnig U, Schweeger-Exeli I, Marsik C, et al. Effects of aspirin and NO-aspirin (NCX 4016) on platelet function and coagulation in human endotoxemia. Platelets. 2010;21(5): 320-328.
- [22] Sedlmayr P, Grosshaupt B, Muntean W. Flow cytometric detection of intracellular platelet antigens. Cytometry. 1996;23(4):284-289.
- [23] Vladimirova-Kitova L, Deneva T, Marinov B. Predictors of the intima-media thickness of carotid artery in asymptomatic newly detected severe hypercholesterolemic patients. Clin Physiol Funct Imaging. 2010;30(4):250-259.

- [24] Yip HK, Sun CK, Chang LT, et al. Strong correlation between serum levels of inflammatory mediators and their distribution in infarct-related coronary artery. *Circ J.* 2006;70(7):838-845.
- [25] Bigalke B, Stellos K, Geisler T, et al. High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease. *Platelets.* 2010;21(1):11-19.
- [26] Stellos K, Bigalke B, Stakos D, et al. Platelet-bound P-selectin expression in patients with coronary artery disease: impact on clinical presentation and myocardial necrosis, and effect of diabetes mellitus and anti-platelet medication. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):205-207.
- [27] Ray MJ, Juneja M, Bett N, et al. A comparison of anticoagulation with bivalirudin and provisional GPIIb/IIIa inhibition with unfractionated heparin and mandatory GPIIb/IIIa inhibition during percutaneous coronary intervention in relation to platelet activation and the inhibition of coagulation. *EuroIntervention.* 2009;5(3):330-335.
- [28] Abu el-Makrem MA, Mahmoud YZ, Sayed D, et al. The role of platelets CD40 ligand (CD154) in acute coronary syndromes. *Thromb Res.* 2009;124(6):683-688.
- [29] Wang F, Fan CL. Xinnao Xueguanbingxue Jinzhan. 2005;26(3):257-259.
王峰, 范存亮. 血浆可溶性选择素与急性冠脉综合征的关系[J]. 心血管病学进展, 2005, 26(3):257-259.
- [30] Han YL. Zhongguo Shiyong Neike Zazhi. 2005;25(1):21-23.
韩雅玲. 抗血小板药物在冠心病介入治疗中的应用[J]. 中国实用内科杂志, 2005, 25(1):21-23.

来自本文课题的更多信息--

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

课题的意义: 通过检测两组患者经皮冠状动脉介入治疗后不同时间点最大血小板聚集率(mPAR-AA)、血小板活化标志物CD62P 水平, 比较不同时间点的血小板功能状态, 为非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期抗血小板治疗提供了有力的试验依据。经皮冠状动脉介入围手术期短时间应用替罗非班(8 h), 为替罗非班的临床应用进行了大胆的尝试。

课题评估的“金标准”: 冠状动脉造影是目前冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断

的金标准, 本课题所有入选患者均行冠状动脉造影检查, 对其冠状动脉情况及病变程度进行了准确的评价, 并对经皮冠状动脉介入效果进行了评估, 证实了两组患者的可比性, 增强了本实验结果的科学性和说服力。

设计或课题的偏倚与不足: ①样本量较小, 在临床事件的对比分析中, 这一不足尤为明显。②监测血小板功能状态的时间点未能细化, 经皮冠状动脉介入术后 6 h 到 24 h 之间未能增加监测点, 未能详细显示替罗非班停药前后血小板功能变化特点。③课题应用替罗非班为 8 h, 较指南中推荐时间短, 虽然本结果与既往推荐用法报道结果相当, 但没有设立替罗非班不同应用时间对临床预后及并发症影响的对比。④试验为体外血小板功能状态指标的检测, 与体内血小板功

能状态机制有一定的差异, 故本结果不能完全代替体内血小板功能状态, 仅作为临床诊疗的参考。

提供临床借鉴的价值: 课题紧密结合临床实际, 对非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入围手术期血小板功能状态进行了深入研究, 通过研究短时间应用替罗非班对该类患者临床预后的影响, 为替罗非班的个体化应用提供了有力的实验依据。试验采用流式细胞技术作为血小板功能的检测方法, 避免了标本离心及人工诱导等操作影响, 提高了结果的准确性, 为该项技术的临床应用进行了探索。

SCI 收录的植入物相关期刊介绍: 本刊国际部

英文刊名: The Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume

中文刊名: 骨与关节外科(英国卷)

ISSN: 0301-620X

出版周期: 月刊

出版地: 英国伦敦

影响因子: 2.655 (2009)

期刊网址: <http://www.jbjs.org.uk/>

投稿邮箱: subs@jbjs.org.uk

中文简介:

《骨与关节外科杂志》(JBJS)在过去 100 年中一直是骨科医生和研究人员最为推崇的信息源, 也是骨科领域同行评议类科研信息的金标准, 它是供全世界的普通骨科医生及骨科专家阅读的一份核心杂志和必需读物。本杂志发表循证研究报告, 以改进骨科病人的医疗质量。

JBJS 分美国卷与英国卷, 由相互独立的组织负责编辑出版。两卷的编辑方式和风格在一定程度上有所区别, 其内容绝不雷同。英国卷每年免费提供 3—4 期整形外科会议录补编。

出版关键词:

髋; 膝; 创伤; 上肢; 足踝; 儿科; 肿瘤学; 脊柱; 关节成形术

发稿体例:

○ 创新研究 ○ 病例报告 ○ 综述 ○ 书评

英文简介:

The Journal of Bone and Joint Surgery is a peer reviewed medical journal in the field of orthopaedic surgery. First published in 1887 (as Transactions of the American Orthopedic Association), it acquired its current title in 1922 and is published by The Journal of Bone and Joint Surgery, Inc. in Needham, Massachusetts, USA.

In 1948 The Journal of Bone and Joint Surgery, Inc. licensed the name of their journal to The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery. The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery has been publishing a British Volume of The Journal of Bone and Joint Surgery (JBJS) ever since.

The American and British Volumes of JBJS are independent organizations. The two volumes do work together with regard to advertising and subscription sales as well as subscription processing, but the published contents of the two journals are completely different.

The Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume: ISSN 0301-620X, 12 issues per year, published in London by The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery, a registered charity. Three or four free issues of the Orthopaedic Proceedings Supplement are included each year.