

· 综 述 ·

GP II b/III a 受体拮抗剂在急性冠状动脉综合征经皮介入治疗中的应用*

尹 晴¹, 马亚平², 聂 涛²综述, 屠伟峰^{1△}审校

(1. 广州军区广州总医院麻醉科 510010; 2. 深圳瀚宇药业股份有限公司, 广东深圳 518057)

关键词:急性冠状动脉综合征; 血小板糖蛋白 GP II b/III a 复合物; 拮抗剂和抑制剂; 治疗应用

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.34.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)34-4206-03

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 包括急性心肌梗死和不稳定心绞痛, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是治疗 ACS 的最有效、最常用的方法之一^[1]。有报道称, 早期 PCI 可明显改善患者 6 个月及 12 个月的预后, 但 ACS 发病过程及行 PCI 的术中、术后都有冠状动脉内皮的破坏, 容易发生附壁血栓或血栓, 以至导致冠状动脉血管栓塞以至心肌梗死^[2]。因此, 将血小板糖蛋白 II b/III a (glycoprotein II b/III a, GP II b/III a) 受体拮抗剂用于 ACS 及其 PCI 治疗, 能起到临床保护作用。美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 和欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 指南中推荐, 对非 ST 段抬高 ACS 的高危患者, 准备接受导管介入和 PCI 手术的, 应该使用 GP II b/III a 受体拮抗剂治疗 (I 类建议)^[3-7]。指南同时认为, 在选择性 PCI 和支架植入术中使用 GP II b/III a 受体拮抗剂 (阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班) 是合理的 (II a 类建议)^[8]。

本文对 GP II b/III a 受体拮抗剂在 ACS 患者的 PCI 治疗中的应用作一综述, 对其疗效和安全性进行评估, 为其在 ACS 的 PCI 治疗中的应用提供参考。

1 GP II b/III a 受体拮抗剂用于 ACS 的 PCI 原理

冠状动脉内粥样斑块破裂及血栓形成是 ACS 发生的主要病理机制。冠状动脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂及行 PCI 的术中、术后对冠状动脉内皮的破坏, 使血管内膜下层暴露, 血小板黏附、活化、脱颗粒并释放各种血管活性物质如二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)、5-羟色胺等, 诱导血小板进一步聚集活化, GP II b/III a 受体构象发生改变, 暴露出纤维蛋白原结合位点, 活化的血小板通过构象发生改变的 II b/III a 受体与纤维蛋白原相互交联, 最终大量血小板聚集形成血栓, 引起 ACS 缺血性并发症的发生^[9]。由以上过程可见, 在 ACS 的病理发生机制上, 血小板聚集扮演了重要的角色, GP II b/III a 受体是血小板血栓形成的最终共同路径, 而 GP II b/III a 受体拮抗剂能有效阻断这一过程。多个大规模的临床试验发现, 对 ACS 患者应用 GP II b/III a 受体拮抗剂, 能改善心肌缺血, 降低病死率及心肌梗死发生率^[1-10]。

2 GP II b/III a 受体拮抗剂临床应用的剂量及辅助用药

目前, 临床上使用的 GP II b/III a 受体拮抗剂有 3 类, (1) 单克隆抗体类拮抗剂: 包括阿昔单抗等。阿昔单抗与受体的结合是非特异性的, 可以与 GP II b/III a 受体及其他整合蛋白受体相结合, 它与 GP II b/III a 受体结合而覆盖受体并占据纤维蛋白原的结合位点, 具有很强的抗栓活性。其临床应用剂量为

首剂 0.25 mg/kg 快速推注并继以 0.125 μg/(kg·min) 连续静脉滴注 12 h 以上。(2) 合成肽类拮抗剂: 包括依替巴肽等。依替巴肽是 1 种合成的环状七肽, 由于存在 1 个单独的保守氨基酸替换: 赖氨酸替换精氨酸, 对 GP II b/III a 的结合更强、更具有定向性和特异性。其临床应用剂量为首剂 180 g/kg 快速推注 2 次 (间隔 10 min), 并继以 2 μg/(kg·min) 连续静脉滴注 18~24 h。(3) 非肽仿生物类拮抗剂: 包括替罗非班、拉米非班等。为可逆非肽类小分子 GP II b/III a 受体拮抗剂, 与 GP II b/III a 受体高度特异性结合, 阻止纤维蛋白原与 GP II b/III a 受体结合, 阻断血小板聚集体的形成, 抑制血栓形成。其临床应用剂量为首剂 10 g/kg 快速推注, 并以 0.15 μg/(kg·min) 连续静脉滴注 24 h 以上。治疗医生根据患者的情况进行阿司匹林治疗 (80~325 mg/d), 对阿司匹林过敏或不能耐受的患者给予噻氯匹啶。推荐使用静脉或皮下肝素治疗。静脉肝素的剂量为 5 000 U 静脉推注, 随后以 1 000 U/h 的速率输注, 使活化部分组织凝血活酶时间维持在 50~70 s 的范围内。

3 GP II b/III a 受体拮抗剂用于 ACS PCI 治疗 I 的临床研究结果

临床研究表明, GP II b/III a 受体拮抗剂能减少行 PCI 的 ACS 患者的缺血并发症的发生, 降低主要心脏不良事件 (major adverse cardiac events, MACE) 发生率, 但出血风险增加。

3.1 GP II b/III a 受体拮抗剂用于 ACS 的 PCI 疗效 1 项对欧洲患者长期随访数据的系统分析^[11] 发现, 在高风险 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者的 PCI 术中, 阿昔单抗能显著减少 MACE 发生。Sethi 等^[12] 所做的 1 项 Meta 分析显示, 在进行 PCI 的 STEMI 患者中, 替罗非班联合氯吡格雷及阿司匹林治疗能减少 MACE 发生率, 但病死率与对照组之间没有差异。使用依替巴肽进行受体抑制治疗 (platelet glycoprotein II b/III a in unstable angina; receptor suppression using integrilin therapy, PURSUIT) 研究中, 共 1 288 名患者在随机分组 72 h 内进行了经皮血运重建, 研究药物的输注时间为 96 h, 依替巴肽能够降低术前及术后的联合终点发生率^[13-15]。

各研究疗效联合终点发生率的差别可能与选择的患者病情严重程度有关, 并且各研究中对于梗死的确定存在差异。另外, 也可能与不同 GP II b/III a 拮抗剂的给药剂量及输注时间有关, 研究证明, 存在竞争性药效学的因子依替巴肽最有效的剂量是双倍静脉推注 (2 次 180 g/kg, 间隔 10 min) 和高浓度的静脉持续滴注 2 g/(kg·min); 相反, 低解离常数的药物阿昔单抗, 为达到预防不良事件的最大疗效, 需要的输注时间较短。

* 基金项目: 国家高技术研究发展计划 863 计划项目 (2011ZX092011-006)。 作者简介: 尹晴 (1983~), 博士, 初级, 主要从事围术期心肌保护的研究。 △ 通讯作者, Tel: (020)36653345; E-mail: wftuyx02@163.com。

即使对于同一种 GP II b/III a 拮抗剂,在不同时期的试验中,给药方式、给药时间和药物输注持续时间也存在变化。30 d 不良事件的 Kaplan-Meier 生存曲线显示,大多数事件发生于治疗的 6 h 内,而在这个时间里,静脉推注是血药浓度的主要决定因素。因此,近年有研究提出,以冠状动脉快速推注起始剂量再继以持续静脉输注,能够使冠状动脉血栓局部药物浓度高于静脉快速推注,从而更好地溶解已有血栓,并进一步抑制血栓形成,最终降低死亡、再次心肌梗死(myocardial infarction, MI)、再次血运重建(target vessel revascularization, TVR)等不良心脏事件的发生^[15-17]。关于 GP II b/III a 拮抗剂在 STEMI 患者的 PCI 治疗中的给药时间,Dong 等^[19]所做的 1 项系统分析结果显示,相比在导管实验室给予 GP II b/III a 拮抗剂,在急诊室甚至在入院前急救车上就立即给药,能显著改善 PCI 术前心肌梗死溶栓 2 级(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI2)或 TIMI3 通畅率。然而,PCI 术后 TIMI3 通畅率及 30 d 病死率在两组之间均无差异。

3.2 GP II b/III a 受体拮抗剂在植入支架与单纯球囊扩张术中疗效比较 由于 ACS 不稳定病变较稳定病变更易进行冠状动脉积极重塑,因此一些病灶可能不需要支架来防止冠状动脉内再狭窄,仅用球囊血管成形术即可成功治疗。虽然目前对再狭窄的病理生理机制还未完全了解,但可以明确血小板在其中可能起到举足轻重的作用^[9,19]。然而,在临床试验中,GP II b/III a 受体拮抗剂对再狭窄的疗效并不一致。在 EPIC 试验中^[20],阿昔单抗可降低再次血运重建的发生率。而在其他临床试验中,阿昔单抗却对球囊血管成形术的患者没有明显疗效。替罗非班治疗患者预后和再狭窄(randomized efficacy study of tirofiban for outcomes and RE stenosis, RESTORE)试验中也未能降低再狭窄发生率^[21]。PURSUIT 研究在进行无支架植入的单纯球囊血管成形术中,依替巴肽组 6 个月时的再次血运重建发生率并没有比安慰剂组显著减少。由此可见,GP II b/III a 受体拮抗剂在单纯球囊血管成形术中无法持续性降低患者再次血运重建发生率。

3.3 介入时机选择对疗效的影响 在 PURSUIT 研究中,共有 2 430 名患者在发病后 30 d 内进行了 PCI 治疗。根据患者接受 PCI 治疗的时间可以分为 4 个组:分别在第 1、2~3、4~7、8~30 d 接受 PCI 治疗。安慰剂治疗的 4 个组在 30 d 事件总发生率分别为:15.9%、17.7%、15.0%和 18.2%。PCI 进行得越迟,则伴随有越多的术前事件,而操作相关事件则呈现减少趋势,两者相平衡,使 4 组之间总 30 d 事件发生率相似。而在依替巴肽治疗的患者中,第 1 天进行 PCI 的患者 30 d 事件发生率最低,术前风险仅为 0.3%,且伴随低操作风险(7.2%);在 2~3、4~7、8~30 d 进行 PCI 的总 30 d 事件发生率分别为 14.0%、15.0%、17.4%^[14]。

基于 ESC 的指南,评估 ACS 患者个体风险后,决定进行血运重建时,对血运重建进行的最佳时间的选择应考虑 3 个因素:术前并发症的风险、围术期风险、术后风险。PURSUIT 研究观察到,接受药物疗法的 ACS 患者死亡或非致死性心肌梗死的风险在入院后早期最高,随时间推移呈减小趋势。接受 GP II b/III a 受体拮抗剂和 PCI 治疗能明显减少术前并发症风险。如同其他研究结果所显示的,在接受早期 PCI 的患者中,围术期并发症最常见的是非致死性心肌梗死,而 GP II b/III a 受体拮抗剂的使用可显著减少此类风险,尤其是在第 1 天就进行 PCI 的患者中。GP II b/III a 受体拮抗剂可减少进行 PCI 的 ACS 患者围术期缺血性并发症的发生。在大多数研究中,对

于进行介入时间的选择主要取决于当地损伤习惯,一般而言,不考虑患者其他特征的情况下,美国进行 PCI 的时间较早,而在欧洲则较晚。

3.4 GP II b/III a 受体拮抗剂用于急性冠状动脉综合征经皮介入治疗的安全性 一般而言,GP II b/III a 受体拮抗剂的使用伴随有出血风险增加。大多数出血发生于股穿刺点。出血风险可以通过减少肝素用量来降低。对于出血风险的增加,应在权衡减少患者死亡或心肌坏死风险一致的基础上,慎重考虑接受的治疗。

4 展 望

目前已有多个大型临床试验在接受 PCI 的患者或 ACS 患者中进行 GP II b/III a 受体拮抗剂与标准治疗的比较。在这些试验中尽管受益大小各不相同,但 GP II b/III a 受体拮抗剂均可一致地减少死亡、心肌梗死的发生率以及再次进行血运重建。但迄今为止还没有试验对依替巴肽或拉米非班在此类试验中应用的疗效及安全性研究。为更好地评估小分子 GP II b/III a 受体拮抗剂在 ACS 患者的 PCI 治疗中作为辅助疗法的疗效和安全性,还有待更多样本量的充足且进行长期随访的随机对照试验研究。

参考文献:

- [1] Dery JP, Campbell ME, Mathias J, et al. Complementary effects of thienopyridine pretreatment and platelet glycoprotein II b/III a integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention; results from the ESPRIT trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 70(1): 43-50.
- [2] Langer HF, Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(3): 480-486.
- [3] Altay H, Pehlivanoglu S. Editorial: Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; What has changed in the new European Society of Cardiology guideline? [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2012, 40(1): 1-8.
- [4] 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) [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2012, 13(3): 171-228.
- [5] Grupo de Trabajo de SEC para Guía ESC 2011 de SCAS-EST, Fernandez-Ortiz A, Pan M, et al. Comments on the ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. A report of the task force of the clinical practice guidelines committee of the Spanish Society of Cardiology [J]. *Rev Esp Cardiol (Eng/Eol)*, 2012, 65(2): 125-130.
- [6] 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) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32 (23): 2999-3054.
- [7] Muller C. New ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142; w13514
- [8] Schneider DJ. Anti-platelet therapy: glycoprotein II b/III a antagonists [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72 (4): 672-682.
- [9] Morel O, Morel N, Freyssinet JM, et al. Platelet microparticles and vascular cells interactions; a checkpoint between the haemostatic and thrombotic responses [J]. *Platelets*, 2008, 19(1): 9-23.
- [10] Pannu R, Andraws R. Effects of glycoprotein II b/III a inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2008, 7(1): 5-10.
- [11] 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.
- [12] Sethi A, Bahekar A, Doshi H, et al. Tirofiban use with clopidogrel and aspirin decreases adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27(5): 548-554.
- [13] Kristensen SD, Würtz M, Grove EL, et al. Contemporary use of glycoprotein II b/III a inhibitors [J]. *Schattauer*, 2012, 107(2): 215-224.
- [14] Hook KM, Bennett JS. Glycoprotein II b/III a Antagonists [J]. *Antiplatelet Agents*, 2012(210): 199-223.
- [15] Iversen A, Abildgaard U, Galloe A, et al. Intracoronary compared to intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients reduces 30-day mortality and target vessel revascularization; a randomized trial [J]. *J Interv Cardiol*, 2011, 24(2): 105-111.
- [16] 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 [J]. *Lancet*, 2012, 379(9819): 923-931.
- [17] Eitel I, Friedenberger J, Fuernau G, et al. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: 6-month effects on infarct size and left ventricular function. The randomised Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Abciximab i. v. versus i. c. in ST-Elevation Myocardial Infarction Trial (LIPSIAbciximab-STEMI) [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(5): 425-432.
- [18] Dong L, Zhang F, Shu X. Upstream vs deferred administration of small-molecule glycoprotein II b/III a inhibitors in primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: insights from randomized clinical trials [J]. *Circ J*, 2010, 74 (8): 1617-1624.
- [19] Jaster M, Horstkotte D, Willich T, et al. The amount of fibrinogen-positive platelets predicts the occurrence of in-stent restenosis [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197 (1): 190-196.
- [20] Iannetta L, Puddu PE, Cuturello D, et al. Is There Still a Role for Glycoprotein II b/III a Antagonists in Acute Coronary Syndromes? [J]. *Cardiol Res*, 2013, 4(1): 1-7.
- [21] Elcioglu OC, Ozkok A, Akpınar TS, et al. Severe thrombocytopenia and alveolar hemorrhage represent two types of bleeding tendency during tirofiban treatment; case report and literature review [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(3): 370-375.

(收稿日期: 2013-09-15 修回日期: 2013-10-16)

• 综 述 •

骨膜牵张成骨的研究及其应用前景*

林海运 综述, 周 诺[△] 审校

(广西医科大学附属口腔医院口腔颌面外科, 南宁 530021)

关键词: 骨膜; 骨生成; 牵张; 牙槽骨质丢失; 腭裂

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.34.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)34-4208-04

骨膜牵张成骨(perioosteal distraction osteogenesis, PDO)技术是近年兴起的一种新技术,有可能成为治疗颌面部缺损及畸形的一种重要手段。大量研究证明,骨膜在牵张成骨过程中

具有重要的意义。目前,国内外学者在研究骨膜的成骨活性中,发现单独对骨膜进行牵引而不需骨皮质切开即能在骨膜下形成一定量的骨组织。因此,产生了 PDO 这一概念。PDO 是

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160132,30960421);广西壮族自治区自然科学基金资助项目(0991013Z)。作者简介:林海运(1988~),硕士,住院医师,主要从事颌骨牵张成骨的基础与临床研究。△ 通讯作者, Tel: (0771)5358645; E-mail: nuozhou@hotmail.com。