

# 替罗非班对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征疗效与安全性的 Meta 分析

赵立志<sup>1</sup> 苟冬梅<sup>1</sup>

**【摘要】 目的:**评价替罗非班治疗非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的疗效与安全性。**方法:**计算机检索 PubMed 及 Ovid 数据库,检索时间截止至 2016 年 03 月,收集关于替罗非班治疗非 ST 段抬高型急性冠脉综合征的研究,由 2 名评价者按照纳入和排除标准独立选择文献、提取资料、评价质量、交叉核对并进行方法学质量评估,采用 Stata11.0 统计软件进行 Meta 分析。**结果:**最终纳入 19 篇文献,包括 8 582 例非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者。主要终点指标显示,替罗非班对患者总死亡率无明显影响( $RR=0.80, 95\% CI: 0.64 \sim 1.01, P=0.066$ )。次要终点指标显示,替罗非班可以减少患者主要心血管不良事件的发生率,不管是在院内随访期间( $RR=0.76, 95\% CI: 0.61 \sim 0.96, P=0.018$ ),30 d 随访期间( $RR=0.71, 95\% CI: 0.59 \sim 0.85, P=0.000$ ),还是 3 个月及以上的随访期间( $RR=0.65, 95\% CI: 0.48 \sim 0.86, P=0.003$ )。安全性终点指标显示,与对照组比较,替罗非班可增加患者的出血风险( $RR=1.31, 95\% CI: 0.13 \sim 1.51, P=0.000$ )。**结论:**替罗非班并不能降低非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者的总死亡率,但可以减少主要心血管不良事件的发生率,同时可增加出血风险,但在纳入文献中并未观察到致命性出血的发生。

**【关键词】** 替罗非班;急性冠脉综合征,非 ST 段抬高型;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.008

**【中图分类号】** R542.2 **【文献标志码】** A

## Efficacy and safety of tirofiban in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a Meta-analysis

ZHAO Lizhi GOU Dongmei

(Department of Cardiology, The Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, 646000, China)

Corresponding author: GOU Dongmei, E-mail: 493277527@qq.com

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy and safety of tirofiban in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes (NSTE ACS). **Method:** The randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies were searched from PubMed and Ovid until Mar 2016. According to the inclusion and exclusion criteria, 2 reviewers independently selected and extracted data, then evaluated the quality, cross-checked and evaluated the quality of the methodology. Stata 11.0 was used to perform Meta-analysis. **Result:** A total of 19 documents with 8 582 patients were finally enrolled. The primary endpoint showed that, there was no difference in all-cause mortality between NSTE ACS patients treated with tirofiban compared with those treated with placebo or others ( $RR=0.80, 95\% CI: 0.64 - 1.01, P=0.066$ ). The second endpoint showed that tirofiban reduced the occurrence of the composite of major adverse cardiovascular events (MACE) both in-hospital follow-up ( $RR=0.76, 95\% CI: 0.61 - 0.96, P=0.018$ ), 30-day follow-up ( $RR=0.71, 95\% CI: 0.59 - 0.85, P=0.000$ ) and 3-month follow-up ( $RR=0.65, 95\% CI: 0.48 - 0.86, P=0.003$ ). The safety endpoint showed tirofiban was associated with higher bleeding risk ( $RR=1.31, 95\% CI: 0.13 - 1.51, P=0.000$ ), but no fatal bleeding was observed. **Conclusion:** Tirofiban provide no significant benefit on all-cause mortality in NSTE ACS patients, but it can reduce the incidence of MACE, and can increase the risk of non fatal bleeding. Tirofiban can effectively and safely improve the prognosis of NSTE ACS patients.

**Key words** tirofiban; acute coronary syndromes, non-ST segment elevation; Meta-analysis

非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE ACS)在临床上包括不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTE MI)。替罗非班作为 NSTE ACS 的

辅助治疗手段,已经在临床上广泛应用。近期一些实验研究结果显示,糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂改善了 NSTE ACS 患者的预后,并减少了血管重建的需要,并且无论患者是否行 PCI,均能获益<sup>[1-3]</sup>。但也有一些研究认为,与对照组相比较,替罗非班作为辅助治疗没有任何临床获益<sup>[4-7]</sup>。因此,替罗

<sup>1</sup>西南医科大学附属中医院心病科(四川泸州,646000)  
通信作者:苟冬梅,E-mail:493277527@qq.com

非班治疗 NSTEMI ACS 的临床有效性仍存在争议。本文拟利用 Meta 分析系统性地评价替罗非班治疗 NSTEMI ACS 的疗效与安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索 PubMed 及 Ovid 数据库,检索时间截止至 2016 年 3 月,查找关于替罗非班治疗 NSTEMI ACS 的随机对照研究和队列研究。文献语言仅限于英语。英文检索词为:Acute coronary artery syndrome (ACS), Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI), Unstable Angina Pectoris (UAP), Percutaneous Coronary Intervention (PCI), Coronary Revascularization, Coronary Angiography (CAG), Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) 和 tirofiban。同时仔细查看相关文献的参考文献以获得更全面的文献。由两个人独立阅读文献标题和摘要进行初步筛选,排除与研究目的无关的文献,对可能符合要求的文献查找全文。纳入标准:随机对照研究或队列研究;试验样本限于替罗非班治疗的 NSTEMI ACS 患者;至少设置一组为安慰剂或其他药物治疗组作为对照组;提供完整的终点指标数据资料以供进行 Meta 分析;结果数据可靠真实,统计方法科学。排除标准:试验样本为其他类型的急性冠脉综合征,如 ST 段抬高型急性心肌梗死;缺少随访结果数据;重复发表的文献。

### 1.2 结局指标

主要终点指标是总死亡率;次要终点指标是主要不良心血管事件(MACE),包括死亡、心肌梗死、难治性缺血等;安全性终点指标是出血风险,如血小板减少症和出血并发症等。

### 1.3 资料提取

由 2 人根据纳入和排除标准独立评价,初步筛选出文献,而后交叉核对,对有争议的文献进行讨论,必要时可由第 3 人进行评价后通过讨论求得统一。资料提取包括:第一作者姓名、发表年份、国家、年龄、性别、对照组信息、实验设计方法、替罗非班的使用方法、随访时间、实验组和对照组总例数、终点指标、是否进行 PCI 等。如有必要,通过邮件联系通讯作者以获得更多信息。

### 1.4 质量评价

对于 RCTs,使用修正的 Jadad 评分量表进行质量评价,包括随机序列的产生(2分)、随机化隐藏(2分)、盲法(2分)和失访(1分)。总分为 7 分,1~3 分为低质量文献,4~7 分为高质量文献。对于队列研究,依据纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)<sup>[8-10]</sup>对文献质量进行评价。该量表通过 3 大块共 8 个条目的方法评价队列研究,具体包括研究人群选择、可比性、暴露评价或结果

评价。NOS 对文献质量的评价采用了星级系统的半量化原则,满分为 9 颗星。由 2 人独立地对纳入研究进行质量评价,对有争议的文献通过讨论求得统一。

### 1.5 统计学处理

采用 Stata11.0 统计软件进行 Meta 分析。对原始计数资料采用危险系数(RR)为疗效分析统计量,效应量以 95%可信区间(CI)表示。采用  $\chi^2$  检验对纳入研究进行异质性分析,不同文献间的异质性程度由统计量  $I^2$  表示。当  $I^2 < 30\%$  时,认为异质性低;当  $I^2 = 30\% \sim 50\%$ ,认为存在中等程度的异质性;当  $I^2 > 50\%$  时,则认为异质性高<sup>[11]</sup>。当没有明显异质性时,选择固定效应模型,反之选择随机效应模型。如果异质性明显,则进行亚组分析探索异质性的来源。结果用 RR 值和 95%CI 表示, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。统计检验用双侧检验,异质性检验水准设为  $\alpha = 0.05$ 。采用漏斗图、Begg 检验和 Egger 检验分析是否存在发表偏倚。采用图表形式进行敏感性分析。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献概况

最初检索到 617 篇相关文章,通过阅读题目、摘要和正文,排除不符合纳入标准的文献,最终共纳入 19 项研究。纳入文献的基线数据和结果数据见表 1、2。总共纳入了 8 582 例 NSTEMI ACS 患者,其中 4 118 例(48%)在替罗非班治疗组,4 464 例(52%)在对照组。16 篇纳入文献<sup>[12-18,20-21,23-24,26-30]</sup>是随机对照试验(RCT),2 篇<sup>[19,25]</sup>是回顾性队列研究(RC),仅有 1 篇<sup>[22]</sup>是前瞻性队列研究(PC)。纳入的 19 篇文献分别来自韩国<sup>[12,24]</sup>、中国<sup>[13,17,20]</sup>、法国<sup>[14]</sup>、印度<sup>[15]</sup>、意大利<sup>[16,18,21-22]</sup>、美国<sup>[19]</sup>、荷兰<sup>[23,27]</sup>、西班牙<sup>[25]</sup>、土耳其<sup>[26,28]</sup>、加拿大<sup>[29]</sup> 和新西兰<sup>[30]</sup>。平均随访时间从院内到 4.1 年不等。

### 2.2 总死亡率

16 篇文献包括 8 396 例患者提供了死亡率数据。主要终点指标显示,与对照组相比,替罗非班对总死亡率无明显影响( $RR = 0.80, 95\% CI: 0.64 \sim 1.01, P = 0.066$ ) (图 1)。异质性分析提示, $P = 0.85, I^2 = 0\%$ 。显然,该分析中无异质性的存在。

### 2.3 MACE 发生率

替罗非班可以减少患者 MACE 的发生率,不管是在院内随访期间( $RR = 0.76, 95\% CI: 0.61 \sim 0.96, P = 0.018$ ),30 d 随访期间( $RR = 0.71, 95\% CI: 0.59 \sim 0.85, P = 0.000$ ),还是 3 个月及以上随访期间( $RR = 0.65, 95\% CI: 0.48 \sim 0.86, P = 0.003$ )。见图 2。 $\chi^2$  检验结果提示存在明显的异质性( $P = 0.001, I^2 = 52\%$ ),因此采用随机效应模型和亚组分析。

表1 纳入文献的基线数据

Table 1 Baseline data

作者	设计	国家	对比	替罗非班的用法	年龄/岁	女性/例
Kim(2015)	RCT	韩国	替罗非班/替格瑞洛	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持24 h	62.0 $\pm$ 10.6/ 59.7 $\pm$ 11.0	13/12
Liu(2015)	RCT	中国	替罗非班/安慰剂	前3 min以10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持24 h	57.8 $\pm$ 5.1/ 57.3 $\pm$ 4.8	15/14
Reuter(2015)	RCT	法国	替罗非班/安慰剂	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持48 h	63.9/66.5	25/23
Bhattacharya(2010)	RCT	印度	替罗非班/安慰剂	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持48 h	62.6 $\pm$ 8.3/ 62.7 $\pm$ 8.0	62/76
Valgimigli(2009)	RCT	意大利	替罗非班/安慰剂	前3 min以25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉给药,继以0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持14~24 h	68.6/69.2	34/36
Yan(2009)	RCT	中国	替罗非班/安慰剂	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持24 h	62.8 $\pm$ 7.6/ 64.1 $\pm$ 5.4	30/36
Solinas(2009)	RCT	意大利	替罗非班/氯吡格雷	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持24 h	66.1 $\pm$ 10.1/ 64.3 $\pm$ 10.3	6/6
Marmur(2008)	RC	美国	替罗非班/埃替非巴肽	单量25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉给药,继以0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持	62.2 $\pm$ 10.2/ 61.9 $\pm$ 11	135/294
Song(2007)	RCT	中国	替罗非班/安慰剂	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持2~5 d	/	/
Leoncini(2005)	RCT	意大利	替罗非班/安慰剂	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持	65 $\pm$ 11/ 67 $\pm$ 11	29/29
Danzi(2006)	PC	意大利	替罗非班/阿昔单抗	单量25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉给药,继以0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持18 h	66 $\pm$ 10/ 65 $\pm$ 10	49/44
Rasoul(2006)	RCT	荷兰	替罗非班/安慰剂	前3 min以10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持24 h	62 $\pm$ 11/ 65 $\pm$ 10	49/46
Kim(2005)	RCT	韩国	替罗非班/安慰剂	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持	59/62.8	27/29
Corominas(2004)	RC	西班牙	替罗非班/埃替非巴肽	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持	66 $\pm$ 2	19
Bayturan(2004)	RCT	土耳其	替罗非班/安慰剂	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持72 h	59.77 $\pm$ 11.6/ 59.11 $\pm$ 6.3	10/6
van't Hof(2003)	RCT	荷兰	替罗非班/安慰剂	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持24 h	65 $\pm$ 11/ 63 $\pm$ 11	35/30
Okmen(2003)	RCT	土耳其	替罗非班/安慰剂	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持48 h	57 $\pm$ 12/ 55 $\pm$ 14	8/13
Th�eroux(1998)	RCT	加拿大	替罗非班/安慰剂	前30 min以0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.1~0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持	6312/6312	255/255
White(1998)	RCT	新西兰	替罗非班/肝素	前30 min以0.6 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉给药,继以0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持47.5 h	62.511.2/ 62.411.1	528/504

## 2.4 出血风险

17篇文献包括8485例患者记录了出血风险的数据。与对照组比较,替罗非班可增加患者的出血风险( $RR = 1.31, 95\% CI: 0.13 \sim 1.51, P = 0.000$ ),但纳入研究并未提及致命性出血事件。异质性分析提示不存在明显的异质性( $P = 0.997, I^2 = 0\%$ )。见图3。

## 2.5 敏感性分析

敏感性分析结果分别见图4~6。由图可见各篇文献所代表的点与中间垂直线之间的离散度较小,说明依次排除1篇文献后对结果的影响较小,提示敏感性低,即没有一篇文章影响了任何一个终点指标的结果,说明该Meta分析的结果较为稳健可信。

## 2.6 发表性偏倚

由图7~9可知,漏斗图未见显著不对称,提示存在发表偏倚的可能性较小。各终点指标的Begg检验结果分别是 $P = 0.373, 0.353, 0.079$ , Egger检验结果分别是 $P = 0.764, 0.063, 0.585$ ,均未提示存在具有统计学意义的发表性偏倚。

## 3 讨论

血栓形成主要依赖于纤维蛋白原和血小板膜糖蛋白IIb/IIIa受体的结合。Schwenkglens等<sup>[31]</sup>认为,阻止血栓形成的关键就是抑制血小板膜糖蛋白IIb/IIIa受体。目前使用的具有代表性的血小板膜糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂有阿昔单抗、埃替非巴肽、替罗非班。替罗非班是一种高选择性、短效的血小板膜糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂,通过阻断

表 2 纳入文献的结局指标数据

Table 2 The primary endpoint

作者	总例数	随访时间	死亡/例	MACE 发生例数	出血风险	PCI	评分
Kim(2015)	48/47	院内	0/0	0/0	2/0	是	5 分
Liu(2015)	45/45	院内	/	3/21	7/10	否	3 分
Reuter(2015)	83/86	4.1 年	13/14	30 d:2/21	2/1	是	6 分
Bhattacharya(2010)	136/165	3 个月	4/5	30 d:47/94;3 个月:77/138	32/28	否	7 分
Valgimigli(2009)	132/131	30 d	0/1	27/46	3/2	是	7 分
Yan(2009)	120/120	6 个月	1/3	30 d:4/13;6 个月:10/29	5/4	是	7 分
Solinas(2009)	20/20	院内	/	16/15	/	是	5 分
Marmur(2008)	292/584	院内	0/0	10/22	9/12	是	9 星
Song(2007)	101/99	30 d	1/3	院内:6/13;30 d:14/29	13/7	否	5 分
Leoncini(2005)	150/150	30 d	2/3	院内:12/11;30 d:14/15	3/2	是	7 分
Danzi(2006)	140/162	30 d	0/0	院内:4/6;30 d:9/14	5/4	是	9 星
Rasoul(2006)	162/166	30 d	1/1	74/92	20/16	是	7 分
Kim(2005)	80/80	6 个月	1/1	院内:1/3;30 d:2/5;6 个月:8/19	8/5	是	5 分
Corominas(2004)	37/19	院内	/	17/8	4/1	是	9 星
Bayturan(2004)	31/26	院内	0/2	1/2	/	否	3 分
van't Hof(2003)	111/109	30 d	5/3	11/10	15/9	是	5 分
Okmen(2003)	41/42	院内	0/0	24/32	3/3	是	3 分
Thérout(1998)	773/797	6 个月	53/56	院内:44/62;30 d:143/178;6 个月:214/256	97/77	是	7 分
White(1998)	1 616/1 616	30 d	37/58	院内:61/90;30 d:257/276	137/111	是	7 分

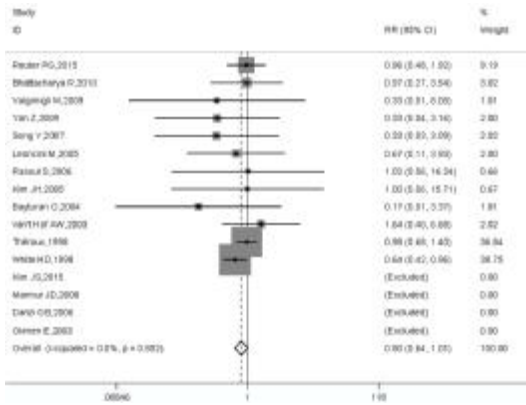


图 1 替罗非班对患者死亡率的影响  
 Figure 1 Effects of tirofiban on mortality

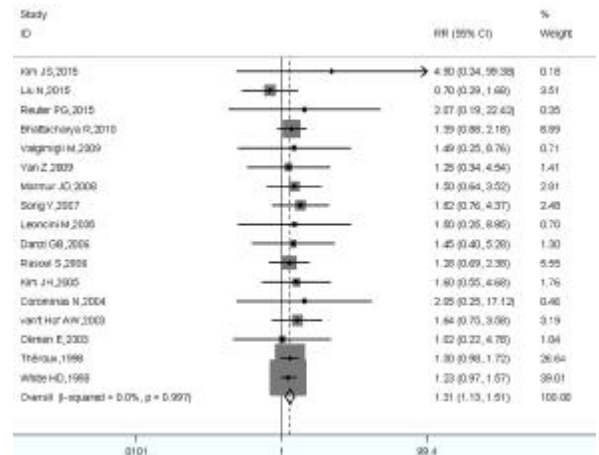


图 3 替罗非班对出血风险的影响  
 Figure 3 Effects of tirofiban on bleeding risk

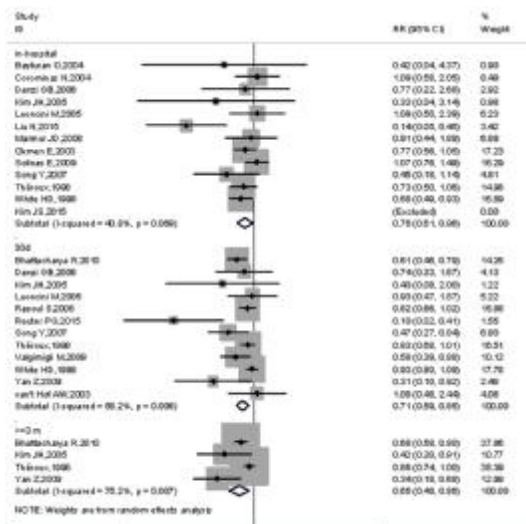


图 2 替罗非班对 MACE 发生率的影响  
 Figure 2 Effects of tirofiban on MACE incidence

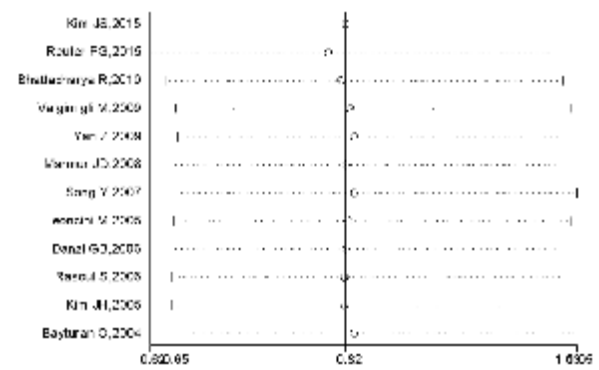


图 4 替罗非班对死亡率影响的敏感性分析  
 Figure 4 Sensitive analysis of effects of tirofiban on mortality

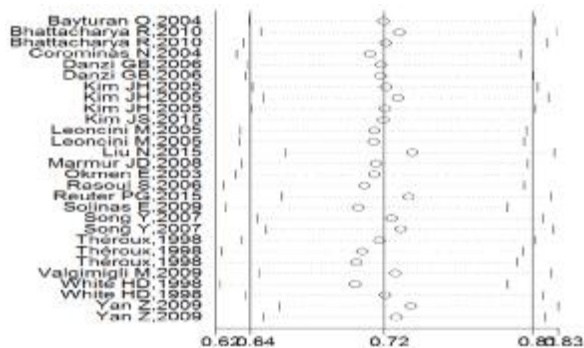


图 5 替罗非班对 MACE 影响的敏感性分析

Figure 5 Sensitive analysis of effects of tirofiban on MACE

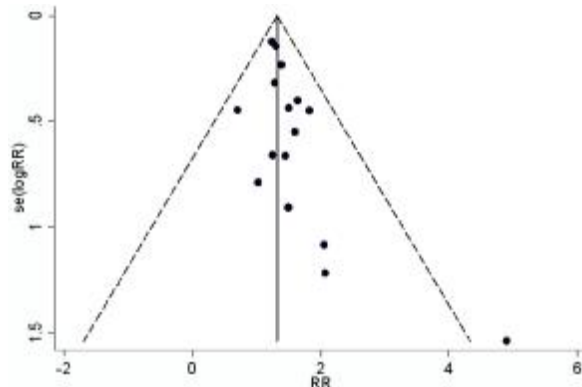


图 9 替罗非班对出血影响的漏斗图

Figure 9 Funnel plot of effects of tirofiban on bleeding

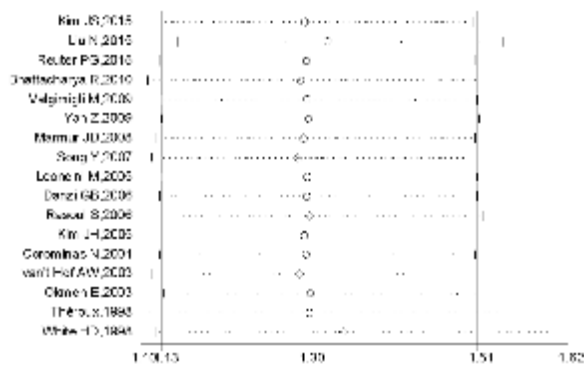


图 6 替罗非班对出血影响的敏感性分析

Figure 6 Sensitive analysis of effects of tirofiban on bleeding

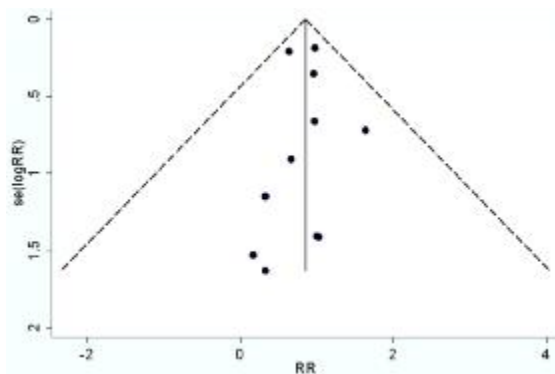


图 7 替罗非班对死亡率影响的漏斗图

Figure 7 Funnel plot of effects of tirofiban on mortality

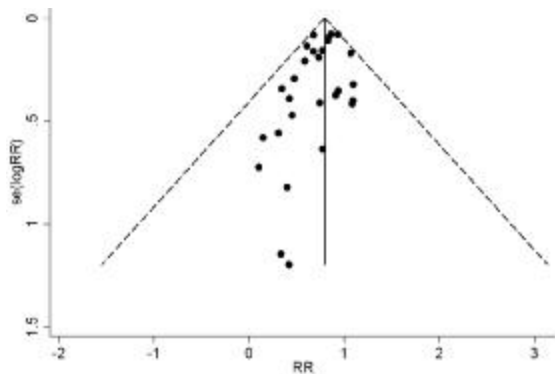


图 8 替罗非班对 MACE 影响的漏斗图

Figure 8 Funnel plot of effects of tirofiban on MACE

血小板聚集的最后通路发挥抗血小板作用,从而预防冠脉血栓导致的急性心血管事件<sup>[32-34]</sup>。阿昔单抗几乎不可逆地与受体结合,从而产生长期效应。替罗非班的效应在数小时内就会消退,且不会抑制其他的  $\beta_3$  整合蛋白<sup>[35-36]</sup>。 $\beta_3$  整合蛋白在传统上被视为解释阿昔单抗对微循环影响的重要靶点<sup>[37]</sup>。不同于埃替非巴肽,替罗非班具有与 II b/III a 受体高亲和的性质。不同于阿昔单抗和埃替非巴肽这些广泛用于发达国家的药物,替罗非班由于价格低廉,在亚洲地区的临床应用更加广泛。

本分析结果显示,替罗非班并不能明显降低 NSTEMI ACS 患者的总死亡率,但有降低总死亡率的倾向。PRISM-PLUS 实验<sup>[29]</sup>显示,替罗非班加上肝素与单独使用肝素比较,两组总死亡率在随访院内、30 d 和 6 个月期间均无统计学差异,这与本研究结论相似。曾有 Meta 分析<sup>[38]</sup>显示,NSTEMI ACS 患者静脉用小分子血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂并不会影响随访 30 d 时的总死亡率。但也有一些研究持相反意见。一项包含了 66 689 例行 PCI 患者的 Meta 分析指出,糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂降低了随访 30 d 时的总死亡率<sup>[39]</sup>。

本项 Meta 分析结果显示,替罗非班可以减少 NSTEMI ACS 患者 MACE 的发生率。PRISM 试验<sup>[30]</sup>在 3 232 例行保守治疗和 PCI 患者中比较了替罗非班和肝素,结果发现替罗非班组的 MACE 明显降低。在 PRISM-PLUS 试验<sup>[29]</sup>中,随访 7、14、30 d 和 6 个月时,替罗非班治疗组的复合终点指标(死亡、MI 和难治性缺血)也得到了有效减少 ( $P < 0.05$ )。Boersma 等<sup>[40]</sup>总结了包含 31 402 例 ACS 患者的 6 个大型随机实验,发现与对照组相比,在使用血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂 30 d 后,患者死亡或 MI 的发生率明显降低。但也有一些相反的结论。RESTORE 试验<sup>[4]</sup>发现,与单独使用普通肝素相比,加用替罗非班虽然能减少随访 2 d ( $P = 0.005$ ) 和 7 d ( $P = 0.02$ ) 时的 MACE 发生

率,但并不能减少用药30 d和6个月之后的复合终点发生率。TARGET试验<sup>[5]</sup>结果也显示,替罗非班减少主要心血管缺血事件的能力弱于阿昔单抗。ELISA-2试验<sup>[23]</sup>比较了双重抗血小板治疗(阿司匹林和氯吡格雷)和三重抗血小板治疗(阿司匹林、氯吡格雷和替罗非班)的效果,发现用药后30 d的MI发生率无明显差异(57% : 40%,  $P=0.052$ )。尽管关于替罗非班的有效性仍存在争议,但本研究结论进一步证实了替罗非班的疗效。

使用血小板膜糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂后出现的血小板减少症和出血并发症会增加患者的不利预后,如死亡、MI、脑出血和住院时间延长等,其机制尚未完全明确,可能的机制包括预先存在的抗体或GPI暴露依赖性抗体增加了血小板的破坏、表达GP IIb/IIIa受体的巨核细胞受到了抑制、炎症系统的激活促进了血小板微聚集等<sup>[41]</sup>。在关于替罗非班安全性的Meta分析中,与对照组比较,替罗非班可增加NSTEMI ACS患者的出血风险。PRISM实验<sup>[30]</sup>中,尽管替罗非班组和肝素组主要出血事件发生率都是0.4%,但替罗非班组的可逆性血小板减少症发生得更频繁(1.1% : 0.4%,  $P=0.04$ )。在PRISM-PLUS实验<sup>[29]</sup>中,与单独应用肝素相比较,加用替罗非班前后,主要出血事件发生率是相似的(3% : 4%,  $P=0.34$ )。在RESTORE实验<sup>[4]</sup>中,与安慰剂组相比较,替罗非班组并没有增加患者血小板减少症和主要出血并发症的发生率。同样,在ELISA-2实验<sup>[23]</sup>中,双重抗血小板聚集治疗组和三重抗血小板聚集治疗组之间出血事件发生率无统计学差异。这些有关替罗非班出血并发症的不同结果也许与对照组治疗不统一以及替罗非班组联合使用的抗血小板聚集药物不同有关。本篇Meta分析认为,使用替罗非班可增加出血风险,但是在纳入文献中并未观察到致命性出血的发生。因此,可以认为替罗非班是一种安全的抗血小板聚集药物,但临床应用时仍需注意可能存在的出血并发症。

本篇Meta分析有几点不足之处需要注意。第一,由于替罗非班相较于阿昔单抗、埃替非巴肽的廉价,其使用在近几年来主要集中于亚洲地区,因此该分析在亚洲更有价值;第二,在关于替罗非班治疗NSTEMI ACS有效性的Meta分析中存在明显的异质性,尽管进行了亚组分析探索异质性来源,并采用了随机效应模型以减少异质性对结果的影响,但仍不排除存在影响的可能;第三,用于对照组的药物并不一致(安慰剂或替格瑞洛、氯吡格雷、埃替非巴肽),有可能对结果产生影响;第四,这篇文章没有对研究对象进行危险分层;最后,纳入文献中最长的随访时间是6个月,且仅有3篇文献提供了随访终点的结局指标数据。因此将来的研究应

致力于进一步证实替罗非班的长期疗效。

#### 参考文献

- [1] SIMOONS M L, DE BOER M J, VAN DEN BRAND MJ, et al. Randomized trial of a GPIIb/IIIa platelet receptor blocker in refractory unstable angina. European Cooperative Study Group [J]. *Circulation*, 1994, 89:596-603.
- [2] THÉROUX P, KOUZ S, ROY L, et al. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina. The Canadian Lamifiban Study [J]. *Circulation*, 1996, 94:899-905.
- [3] The EPIC Investigation. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330:956-961.
- [4] The RESTORE Investigators. 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 [J]. *Circulation*, 1997, 96:1445-1453.
- [5] TOPOL E J, MOLITERNO D J, HERRMANN H C, et al. Comparison of two glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344:1888-1894.
- [6] SCHNEIDER D J, HERRMANN H C, LAKKIS N, et al. Enhanced early inhibition of platelet aggregation with an increased bolus of tirofiban [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90:1421-1423.
- [7] SCHNEIDER D J, HERRMANN H C, LAKKIS N, et al. Increased concentrations of tirofiban in blood and their correlation with inhibition of platelet aggregation after greater bolus dose of tirofiban [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91:334-336.
- [8] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta analysis [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25:603-605.
- [9] WELLS G A, SHEA B, O'CONNELL D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta analysis. [EB/OL]. [2012-06-15].
- [10] WELLS G, SHEA B, O'CONNELL D, et al. Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale - Cohort Studies. [EB/OL]. [2012-06-15].
- [11] HIGGINS J P, GREEN S. *Cochran handbook for systematic review of interventions: Assessing Risk of Bias in Included Studies*. 500th edition. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2008.
- [12] KIM J S, HAN D C, JEONG Y H, et al. Antiplatelet effect of ticagrelor compared to tirofiban in non-ST-segment elevation ACS patients undergoing PCI. The result of the TE-CLOT trial [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 115:213-221.

- [13] LIU N, HOU M, REN W, et al. Clinical research of treatment with tirofiban for high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome during peri-operative intervention operation period [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015,71:43—47.
- [14] REUTER P G, ROUCHY C, CATTAN S, et al. Early invasive strategy in high-risk acute coronary syndrome without ST-segment elevation. The Sisca randomized trial [J]. *Int J Cardiol*, 2015,182:414—418.
- [15] BHATTACHARYA R, PANI A, DUTTA D, et al. Randomised controlled trial evaluating the role of tirofiban in high-risk non-ST elevation acute coronary syndromes: an East Indian perspective [J]. *Singapore Med J*, 2010,51:558—564.
- [16] VALGIMIGLI M, CAMPO G, DE CESARE N, et al. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized Tailoring Treatment with Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel study [J]. *Circulation*, 2009,119:3215—3222.
- [17] YAN Z, ZHOU Y, ZHAO Y, et al. Efficacy and safety of tirofiban in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J]. *Clin Cardiol*, 2009,32:E40—44.
- [18] SOLINAS E, GOBBI G, DANGAS G, et al. Comparison of the effects of pretreatment with tirofiban, clopidogrel or both on the inhibition of platelet aggregation and activation in patients with acute coronary syndromes [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009,27:36—43.
- [19] MARMUR J D, POLUDASU S, AGARWAL A, et al. High-dose tirofiban administered as bolus-only during percutaneous coronary intervention [J]. *J Invasive Cardiol*, 2008,20:53—58.
- [20] SONG Y. Evaluation on the safety and efficacy of tirofiban in the treatment of acute coronary syndrome [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2007,27:142—144.
- [21] LEONCINI M, TOSO A, MAIOLI M, et al. Effects of tirofiban plus clopidogrel versus clopidogrel plus provisional abciximab on biomarkers of myocardial necrosis in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes treated with early aggressive approach. Results of the CLOpidogrel, upstream TIrofiban, in cath Lab Downstream Abciximab (CLOTILDA) study [J]. *Am Heart J*, 2005,150:401.
- [22] DANZI G B, 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*, 2006,107:241—246.
- [23] RASOUL S, OTTERVANGER J P, DE BOER M J, et al. A comparison of dual vs. triple antiplatelet therapy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results of the ELISA-2 trial [J]. *Eur Heart J*, 2006,27:1401—1407.
- [24] KIM JH, JEONG M H, RHEW J Y, et al. Long-term clinical outcomes of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor combined with low molecular weight heparin in patients with acute coronary syndrome [L]. *Circ J*, 2005,69:159—164.
- [25] COROMINAS N, PEREZ J, ORTIZ J, et al. Tirofiban and eptifibatid treatment of patients presenting with acute coronary syndrome with non-ST segment elevation [J]. *Pharm World Sci*, 2004,26:38—43.
- [26] BAYTURAN O, BILGE A R, SEKÜRI C, et al. The effect of tirofiban on ST segment resolution in patients with non-ST elevated myocardial infarction [J]. *Jpn Heart J*, 2004,45:913—920.
- [27] VAN'T HOF A W, DE VRIES S T, DAMBRINK J H, et al. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in Unstable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2003,24:1401—1405.
- [28] OKMEN E, CAKMAK M, TARTAN Z, et al. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on clinical stabilization parameters in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction [J]. *Heart Vessels*, 2003,18:117—122.
- [29] The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 1998,338:1488—1497.
- [30] The PRISM Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina [J]. *N Engl J Med*, 1998,338:1498—1505.
- [31] SCHWENKLENKS M, BRAZIER J E, SZUCS T D, et al. Cost-effectiveness of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes [J]. *Value Health*, 2011,14:24—33.
- [32] HARTMAN G D. Tirofiban hydrochloride: platelet antiaggregatory GP IIb/IIIa receptor antagonist [J]. *Drugs Future*, 1995,20:897—901.
- [33] MADAN M, BERKAWITZ S D, TCHENG J E. Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade [J]. *Circulation*, 1998,98:2629—2635.

## 经皮肾动脉去交感神经术在慢性收缩性心力衰竭患者中的应用研究\*

部俊清<sup>1</sup> 杨伟<sup>1</sup> 刘宗军<sup>1</sup>

**【摘要】** **目的:**研究经皮肾动脉去交感神经术(RDN)对慢性收缩性心力衰竭患者心功能改善的作用。**方法:**将60例慢性收缩性心力衰竭患者分为2组,其中RDN组接受双侧肾动脉去神经治疗,对照组仅接受药物治疗。对所有的患者进行6个月的随访,观察N末端脑钠肽前体(NT-pro BNP)、6 min步行距离、心功能、血压及生化指标的变化。**结果:**6个月随访时,与对照组比较,RDN组左室射血分数(LVEF)显著提高[(39.1±7.3)%:(35.6±3.3)%, $P<0.05$ ],NT-proBNP显著下降[(440.1±226.5)pg/ml:(790.8±287.0)pg/ml, $P<0.05$ ],6 min步行距离显著提高[(301.2±139.5)m:(227.2±65.0)m, $P<0.05$ ],血压显著下降[(123.3±68.5)mmHg:(139.8±80.2)mmHg, $P<0.05$ ]。**结论:**RDN可能是一种有效的治疗慢性心力衰竭的新技术,可有效提高患者LVEF,改善心功能,提高运动耐量。

**【关键词】** 肾去神经化;交感神经系统;心力衰竭;血压

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2016.10.009

**【中图分类号】** R541.6 **【文献标志码】** A

### Application of percutaneous renal artery denervation in patients with chronic systolic heart failure

GAO Junqing YANG Wei LIU Zongjun

(Department of Cardiology, Central Hospital of Shanghai Putuo District, Shanghai, 200333, China)

Corresponding author: LIU Zongjun, E-mail: 95885209@qq.com

\* 基金项目:国家自然科学基金青年项目资助(No:81303145),上海市卫计委重点项目(No:20134003),上海市卫计委面上项目(No:201440492),上海市卫计委医学重点专科建设项目(No:ZK2015A17)

<sup>1</sup>上海市普陀区中心医院心内科(上海,200333)

通信作者:刘宗军,E-mail:95885209@qq.com

- [34] LYNCH J J, COOK J J, SITKO G R, et al. Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Antithrombotic effects of MK-0383 [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1995, 272: 20-32.
- [35] SCARBOROUGH R M, KLEIMAN N S, PHILLIPS D R. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use [J]. Circulation, 1999, 100: 437-444.
- [36] BATCHELOR W B, TOLLESON T R, HUANG Y, et al. Randomized comparison of platelet inhibition with abciximab, tirofiban and eptifibatid during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE trial. Comparison of Measurements of Platelet aggregation with Aggrastat, Reproand Eptifibatid [J]. Circulation, 2002, 106: 1470-1476.
- [37] LELE M, SAJID M, WAJIH N, et al. Eptifibatid and 7E3, but not tirofiban, inhibit alpha(v)beta3 integrin-mediated binding of smooth muscle cells to throthrombospondin and prothrombin [J]. Circulation, 2001, 104: 582-587.
- [38] TRICOCI P, NEWBY L K, HASSELBLAD V, et al. Upstream Use of Small-Molecule Glycoprotein IIb/II-Ia Inhibitors in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. A Systematic Overview of Randomized Clinical Trials [J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2011, 4: 448-458.
- [39] BOSCH X, MARRUGAT J, SANCHIS J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 11: CD002130.
- [40] BOERSMA E, HARRINGTON R A, MOLITERNO D J, et al. Platelet glycoprotein II b/III a inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials [J]. Lancet, 2002, 359: 189-198.
- [41] POUILLIS M, MALIK I. Thrombocytopenia and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: causation or association? [J]. Circulation, 2000, 101: E241.

(收稿日期:2016-04-07)