文章编号:1000-5404(2013)08-0737-07

论著

小分子血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂用于急性冠脉综合征的经皮介入治疗Meta分析

尹 晴[1,2],屠伟峰[2],张乃丽[1],梁丽明[3],胡 渤[2] (510515 广州,南方医科大学研究生学院[1];510010 广州,广州军区广州总医院麻醉科[2];510515 广州,南方医科大学图书馆[3])

[摘要] **目的** 系统评价小分子血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂(glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitors,GPI)用于急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)经皮介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)的疗效和安全性。**方法** 计算机检索PubMed、EMBASE、OVID、CBM、CNKI、VIP等数据库,检索2012年7月31日前小分子GPI与安慰剂对ACS患者PCI疗效影响的所有随机对照试验(randomized controlled trials,RCTs),并同时追索纳入研究的参考文献。由2名评价者独立对纳入研究的质量进行评价和资料提取后,采用RevMan5.1软件进行Meta分析。**结果** 共纳入10个RCTs共计9 518例进行PCI治疗的ACS患者。Meta分析结果显示,①与安慰剂相比,小分子GPI能降低7、30 d及6个月的主要不良心脏事件(major adverse cardiovascular event, MACE)发生率[7 d:*RR*=0.71,95% *CI*(0.55,0.94),*P*<0.05;30 d:*RR*=0.85,95% *CI*(0.73,0.98),*P*<0.05;6个月:*RR*=0.73,95% *CI*(0.55,0.99),*P*<0.05];降低30 d血运重建(target vessel revascularization,TVR)发生率[*RR*=0.75,95% *CI*(0.58,0.96),*P*<0.05]及6个月的再次心肌梗死(myocardial infarction,MI)发生率[*RR*=0.67,95% *CI*(0.53,0.83),*P*<0.01]。但对于30 d死亡率、6个月死亡率、30 d MI及6个月血TVR,2组差异无统计学意义[30 d死亡率:*RR*=0.65,95% *CI*(0.41,1.04),*P*>0.05;6个月死亡率:*RR*=0.87,95% *CI*(0.58,1.32),*P*>0.05;30 d MI:*RR*=0.80,95% *CI*(0.65,1.00),*P*=0.05;6个月血TVR:*RR*=0.90,95% *CI*(0.79,1.02),*P*>0.05]。②与安慰剂相比,小分子GPI伴随更多的轻微出血[*RR*=1.60,95% *CI*(1.24,2.07),*P*<0.01]及严重出血事件[*RR*=1.44,95% *CI*(1.09,1.89),*P*<0.05]。但血小板减少症的发生率并没有统计学差异[*RR*=1.16,95% *CI*(0.63,2.14),*P*>0.05]。**结论** 小分子GPI对于降低接受PCI治疗的ACS患者MACE发生率具有一定疗效,但也伴随更多出血事件的发生。

[关键词] 小分子血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂;急性冠脉综合征;经皮介入治疗;Meta分析
[中图法分类号] R181.23;R543.305;R976 [文献标志码] A

Small-molecule glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitors in percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: a Meta-analysis of randomized trials

Yin Qing[1,2], Tu Weifeng[2], Zhang Naili[1], Liang Liming[3], Hu Bo[2] ([1]Graduate School of Southern Medical University, [3]Library of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong Province, 510015; [2]General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou, Guangdong Province, 510010, China)

[**Abstract**] **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of small-molecule glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitors (GPI) in percutaneous coronary intervention (PCI) for acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A search was conducted in PubMed, EMBASE, OVID, CBM, CNKI and VIP for the randomized controlled trials (RCTs) of small-molecule GPI versus placebos in PCI for ACS from the date of their establishment to July 31, 2012, and the bibliographies of the included studies were also searched. According to the criteria of the Cochrane Handbook, two reviewers evaluated the quality of the included RCTs and extracted data independently, and then the extracted data were analyzed by using RevMan 5.1 software. **Results** Ten RCTs involving 9 518 ACS patients treated with PCI were included. The results of Meta-analysis showed that: (1) Compared with placebos, small-molecule GPI decreased major adverse cardiovascular events (MACE) in 7 and 30 d, and 6 months [*RR*=0.71, 95% *CI* (0.55, 0.94), *P*<0.05; *RR*=0.85, 95% *CI* (0.73, 0.98), *P*<0.05; *RR*=0.73, 95% *CI* (0.55, 0.99), *P*<0.05]. The incidences of target vessel revascularization (TVR) in 30 d and re-myocardial infarction (MI) in 6 months also decreased [*RR*=0.75, 95% *CI* (0.58,

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(863计划,2011ZX092011-006)
[通信作者] 屠伟峰,电话:(020)36653345,E-mail:wftuyx02@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130131.1709.014.html(2013-01-31)

0.96), $P<0.05$; $RR=0.67$, 95% CI(0.53, 0.83), $P<0.01$]. But for the mortality in 30 d and 6 months, the re-MI in 30 d and the TVR in 6 months showed no significant differences between the 2 groups [$RR=0.65$, 95% CI (0.41, 1.04), $P>0.05$; $RR=0.87$, 95% CI (0.58, 1.32), $P>0.05$; $RR=0.80$, 95% CI (0.65, 1.00), $P=0.05$; $RR=0.90$, 95% CI (0.79, 1.02), $P>0.05$]. (2) Compared with placebos, small-molecule GPI were associated with high risk of minor and major bleeding complications [$RR=1.60$, 95% CI (1.24, 2.07), $P<0.01$; $RR=1.44$, 95% CI (1.09, 1.89), $P<0.05$]. However, the incidence of thrombocytopenia was not significantly different between the 2 groups [$RR=1.16$, 95% CI (0.63, 2.14), $P>0.05$]. **Conclusion** Small-molecule GPI have positive effect in PCI for ACS, but they are associated with high risk of bleeding complications.

[**Key words**] small-molecule glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitors; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; Meta-analysis

Supported by the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program, 2011ZX092011-006). Corresponding author: Tu Weifeng, Tel: 86-20-36653345, E-mail: wftuyx02@163.com

急性冠脉综合征(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]。研究报道,早期PCI可以明显改善患者6个月及12个月的预后,但ACS发病过程及行PCI的术中、术后都有冠脉内皮的破坏,容易发生附壁血栓或血栓,甚至导致冠脉血管栓塞甚至心肌梗死等严重心血管事件[2]。有研究显示,PCI心血管事件主要是血小板依赖性的[3]。因此,将血小板糖蛋白(glycoprotein, GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂用于ACS及PCI治疗,阻止血小板聚集的最后共同通路,能起到临床保护作用。美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)和欧洲心脏病学会(ESC)指南中,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,推荐使用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂(glycoprotein Ⅱb/Ⅲa inhibitors, GPI)治疗(Ⅰ类建议)[4-7]。

目前获FDA批准用于临床的GPI有阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽以及拉米非班,其作用机理都是通过与血小板膜上GPⅡb/Ⅲa受体结合,占据其上的结合位点,使GPⅡb/Ⅲa受体不能与纤维蛋白原结合,从而抑制血小板聚集。与单克隆抗体Fab片段的阿昔单抗比较,替罗非班、依替巴肽、拉米非班等小分子GPI与GPⅡb/Ⅲa的结合特异性更高、作用更强,且其结合是可逆的,一旦出现不良反应,立即停药后不良反应很快减轻,并且作为合成多肽,其本身几乎无抗原性,不会引起过敏反应。但目前在进行PCI的ACS患者中的临床研究以阿昔单抗居多,而有关小分子GPI在此方面应用的研究并不多见,且研究结果存在差异。因此,本研究采用Cochrane系统评价方法,对公开发表的以安慰剂为对照的小分子GPI在ACS患者的PCI治疗中应用的随机对照试验进行Meta分析,以期对其疗效及安全性获得更好的客观评价。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型及研究对象 本研究仅纳入随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs),无论其是否采用分配隐藏或采用盲法进行处理,不限制语种及发表时间。研究对象为进行PCI治疗的ACS患者。

1.1.2 排除标准 ①用药期间两药互换的研究;②ACS仅静脉推注小分子GPI,而未进行PCI手术的患者;③行PCI治疗的非ACS患者。

1.1.3 干预措施 在2组均同时使用阿司匹林和肝素等之治疗的基础上,试验组在PCI手术前后或期间使用小分子GPI,对照组使用安慰剂。

1.1.4 结局指标 ①主要疗效指标:开始给药后7、30 d及6个月内,主要不良心脏事件(major adverse cardiovascular event, MACE)[出现的死亡、再次心肌梗死(myocardial infarction, MI)和再次血运重建(target vessel revascularization, TVR)]以及任何以上MACE因素的发生率;②安全性指标:给药后出现轻微出血事件,严重出血事件以及血小板减少症的发生率。

1.2 文献检索

通过计算机检索PubMed、OVID、EMBASE、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)和中文科技期刊全文数据库(VIP)。检索时间均从建库至2012年7月31日。全面收集关于小分子GPI与安慰剂比较在ACS的PCI治疗中应用的RCT。追查已纳入文献的参考文献,并用Google等搜索引擎在互联网上查找相关文献。

1.3 资料筛选和质量评价

按照Cochrane Reviewer's Handbook 5.0系统评价员手册推荐的质量评价标准评价纳入研究的质量,包括随机方法是否正确,分配隐藏是否充分,是否采用盲法,有无退出失访,基线是否一致及是否采用意向治疗分析。由2名研究者采用盲法

对文献质量进行评价,如遇分歧,通过讨论解决。

1.4 统计学分析

Meta分析采用Cochrane协作网提供的RevMan5.1软件进行。首先采用固定效应模型,若$P \geqslant 0.1$且$I^2 \leqslant 50\%$,说明研究间具有同质性,模型不变;若$P < 0.1$且$I^2 < 50\%$,说明研究间具有异质性,但在可接受的范围内,采用固定效应模型进行合并;若$P < 0.1$且$I^2 > 50\%$,说明研究间具有异质性,对其异质性来源进行分析,若无明显临床异质性,可以谨慎采用随机效应模型进行合并分析,若异质性过大则放弃Meta分析,改为描述性分析。必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。计数资料采用相对危险度(*RR*)作为分析统计量,并计算95% *CI*。同时采用漏斗图判断发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究的一般特征

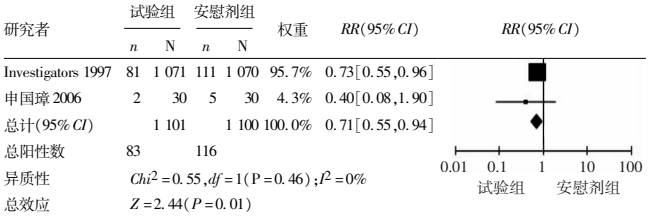
初检出有关文献576篇,通过阅读题目、摘要以及查阅全文,按照纳入与排除标准,最终纳入10个RCTs[8-17],包括9 518例患者,其中小分子GPI组(试验组)4 744例,安慰剂组4 774例。10个RCTs中,应用替罗非班的文献7篇,应用依替巴肽的文献2篇,应用拉米非班的文献1篇。纳入研究的基本特征见表1。

2.2 纳入研究的质量评价

根据Cochrane协作网推荐的质量评价方法:纳入的10个研究基线具有可比性。纳入研究均提及"随机",但只有1个研究[9]明确为采用连续随机数字法;1个研究[17]为"按就诊顺序",此为不恰当随机方法;其余均未对使用的随机方法进行详细描述。所有研究均使用了双盲法。除1个研究[11]未做描述外,其余研究均对退出及失访情况作了报道;除2个研究[8,14]外,其余研究均对试验结果采用了ITT分析。所有研究均未描述分配隐藏的情况。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 7 d MACE发生率 2个研究比较了2组7 d MACE发生率,共2 201例患者。研究间无异质性($P = 0.46$, $I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示2组差异有统计学意义[$RR = 0.71$, 95% $CI(0.55, 0.94)$, $P = 0.01$]。小分子GPI能显著减少7 d MACE发生率(图1)。



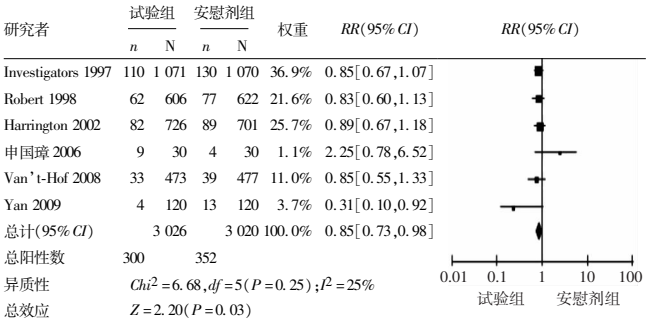
n:发生MACE例数;N:总例数

图1 试验组与安慰剂组对接受PCI的ACS患者7 d MACE发生率疗效比较Meta分析

表1 纳入研究的基本特征

研究	患者人数		给药剂量和时间	辅助治疗	结局指标
	试验组	安慰剂组			
Harrington 2002[8]	726	701	拉米非班500 μg+输注72 h/安慰剂	阿司匹林(150~325) mg+肝素(5 000 U+1 000 U/h)	30 d MACE、死亡率、再次MI
Van't-Hof 2008[9]	473	477	替罗非班25 μg/kg+0.15 μg/(kg·min)输注18 h/安慰剂	阿司匹林500 mg+肝素5 000 U+氯吡格雷600 mg	30 d MACE、死亡率、再次MI、TVR、轻微出血事件、严重出血事件、血小板减少症
Investigators 1998[10]	606	622	依替巴肽180 μg/kg+1.3 μg或2.0 μg/(kg·min)输注96 h/安慰剂	阿司匹林(80~325)mg/d+肝素(5 000 U+1 000 U/h)	96 h、7、30 d MACE
Fu 2008[11]	72	78	替罗非班10 μg/kg+0.15 μg/(kg·min)输注24 h/安慰剂	阿司匹林300 mg+肝素70 U/kg+氯吡格雷300 mg	6个月MACE、再次MI、TVR、死亡、轻微出血事件、严重出血事件、血小板减少症
Yan 2009[12]	120	120	替罗非班10 μg/kg+0.15 μg/(kg·min)输注24 h/安慰剂	阿司匹林300 mg+肝素(5 000 U+1 000 U/h)+氯吡格雷300 mg	30 d及6个月MACE、再次MI、TVR、死亡、轻微出血事件、严重出血事件、血小板减少症
Investigators 1997[13]	1 071	1 070	替罗非班10 μg/kg+0.15 μg/(kg·min)输注36 h/安慰剂	阿司匹林325 mg+肝素150 U/kg	2、7、30 d及6个月MACE、再次MI、TVR、死亡
申国璋2006[14]	30	30	替罗非班10 μg/kg+0.15 μg/(kg·min)输注36 h/安慰剂	阿司匹林(100 mg术前+100 mg/d术后)+肝素(2 500 U+50~70 U/kg)+氯吡格雷(300 mg+75 mg/d术后)	7 d及30 d MACE、轻微出血事件、严重出血事件、血小板减少症
Labinaz 2004[15]	555	596	依替巴肽180 μg/kg+2.0 μg/(kg·min)输注96 h/安慰剂	乙酰水杨酸/噻氯匹定+肝素	30 d及6个月MACE
Gibson 1998[16]	1 070	1 069	替罗非班10 μg/kg+0.15 μg/(kg·min)输注36 h/安慰剂	阿司匹林(300~325) mg+肝素150 U/kg	6个月MACE、再次MI、死亡
马依彤2007[17]	21	11	替罗非班0.4 μg/(kg·min)输注30 min+0.1 μg/(kg·min)输注48 h/安慰剂	阿司匹林100 mg/d+肝素(133~167 U术中+6.7 U/h术后12 h)+氯吡格雷(300 mg术前+75 mg/d术后)	5 d MACE、轻微出血事件、严重出血事件

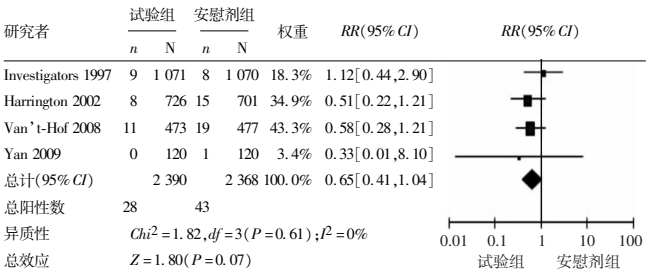
2.3.2 30 d MACE发生率 6个研究比较了2组30 d MACE发生率,共6 046例患者。研究间无异质性($P=0.25$, $I^2=25\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示2组差异有统计学意义[$RR=0.85$,95% CI(0.73,0.98),$P=0.03$]。小分子GPI能显著减少30 d MACE发生率(图2)。



n:发生MACE例数; N:总例数

图2 试验组与安慰剂组对接受PCI的ACS患者30 d MACE发生率疗效比较Meta分析

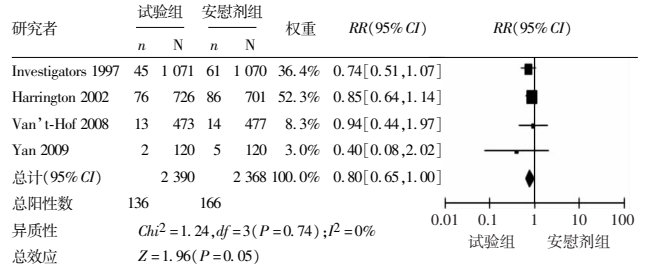
2.3.3 30 d死亡率 4个研究比较了2组30 d死亡率,共4 758例患者。研究间无异质性($P=0.61$,$I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示2组差异无统计学意义[$RR=0.65$,95% CI(0.41,1.04),$P=0.07$]。小分子GPI对30 d死亡率无明显降低效果(图3)。



n:死亡例数; N:总例数

图3 试验组与安慰剂组对接受PCI的ACS患者30 d死亡率疗效比较Meta分析

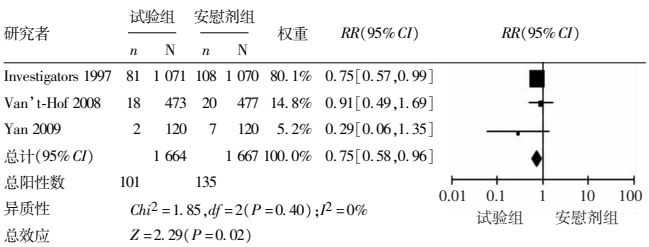
2.3.4 30 d再次MI发生率 4个研究比较了2组30 d再次MI发生率,共4 758例患者。研究间无异质性($P=0.74$,$I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示2组差异无统计学意义[$RR=0.80$,95% CI(0.65,1.00),$P=0.05$]。小分子GPI对30 d再次MI发生率无明显降低效果(图4)。



n:再次MI发生例数; N:总例数

图4 试验组与安慰剂组对接受PCI的ACS患者30 d再次MI发生率疗效比较Meta分析

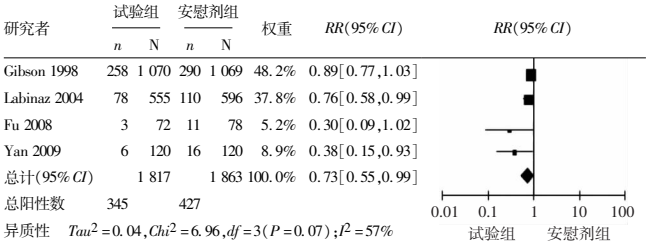
2.3.5 30 d TVR发生率 3个研究比较了2组30 d TVR发生率,共3 331例患者。研究间无异质性($P=0.40$,$I^2=0\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示2组差异有统计学意义[$RR=0.75$,95% CI(0.58,0.96),$P=0.02$]。小分子GPI能显著减少30 d TVR发生率(图5)。



n:TVR发生例数; N:总例数

图5 试验组与安慰剂组对接受PCI的ACS患者30 d TVR发生率疗效比较Meta分析

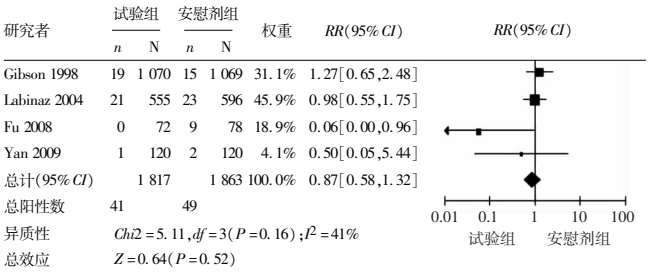
2.3.6 6个月MACE发生率 4个研究比较了2组6个月MACE发生率,共3 680例患者。研究间有统计学异质性($P=0.07$,$I^2=57\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示2组差异有统计学意义[$RR=0.73$,95% CI(0.55,0.99),$P=0.04$]。小分子GPI能显著减少30 d 6个月MACE发生率(图6)。



n: MACE发生例数; N:总例数

图6 试验组与安慰剂组对接受PCI的ACS患者6个月MACE发生率疗效比较Meta分析

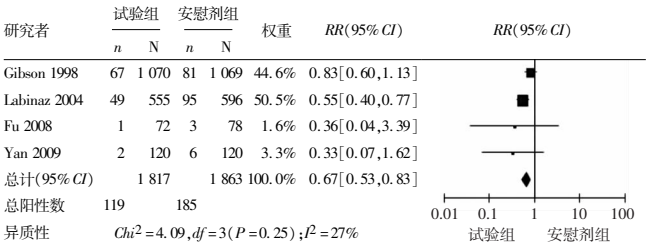
2.3.7 6个月死亡率 4个研究比较了2组6个月死亡率,共3 680例患者。研究间无异质性($P=0.16$,$I^2=41\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示2组差异无统计学意义[$RR=0.87$,95% CI(0.58,1.32),$P=0.52$]。小分子GPI对6个月死亡率无明显降低效果(图7)。



n:死亡例数; N:总例数

图7 试验组与安慰剂组对接受PCI的ACS患者6个月死亡率疗效比较Meta分析

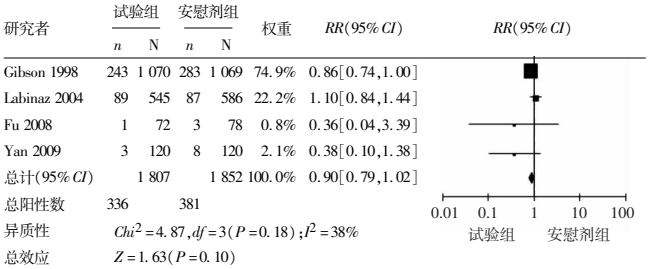
2.3.8　6 个月再次 MI 发生率　　4 个研究比较了 2 组 6 个月再次 MI 发生率，共 3 680 例患者。研究间无异质性（$P=0.25$，$I^2=27\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示 2 组差异有统计学意义［$RR=0.67$，95% CI（0.53，0.83），$P=0.000\ 3$］。小分子 GPI 能显著减少 6 个月再次 MI 发生率（图 8）。



n：再次 MI 发生例数；N：总例数

图 8　试验组与安慰剂组对接受 PCI 的 ACS 患者 6 个月再次 MI 发生率疗效比较 Meta 分析

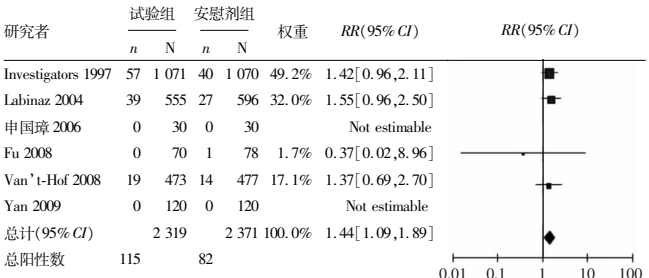
2.3.9　6 个月 TVR 发生率　　4 个研究比较了 2 组 6 个月 TVR 发生率，共 3 660 例患者。研究间无异质性（$P=0.18$，$I^2=38\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示 2 组差异无统计学意义［$RR=0.90$，95% CI（0.79，1.02），$P=0.10$］。小分子 GPI 对 6 个月 TVR 发生率无明显降低效果（图 9）。



n：TVR 发生例数；N：总例数

图 9　试验组与安慰剂组对接受 PCI 的 ACS 患者 6 个月 TVR 发生率疗效比较 Meta 分析

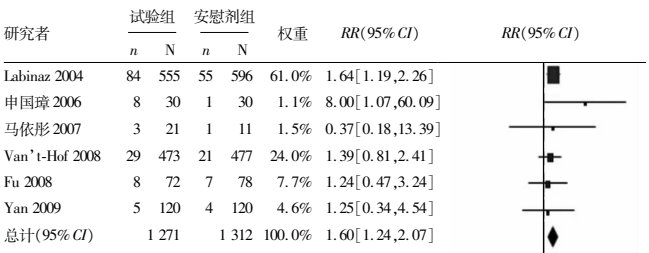
2.3.10　轻微出血事件发生率　　6 个研究比较了 2 组轻微出血事件发生率，共 2 583 例患者。研究间无异质性（$P=0.68$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示 2 组差异有统计学意义［$RR=1.60$，95% CI（1.24，2.07），$P=0.000\ 3$］。小分子 GPI 的使用伴随轻微出血事件发生率的增加（图 10）。



n：轻微出血事件发生例数；N：总例数

图 10　试验组与安慰剂组对接受 PCI 的 ACS 患者轻微出血事件发生率影响的 Meta 分析

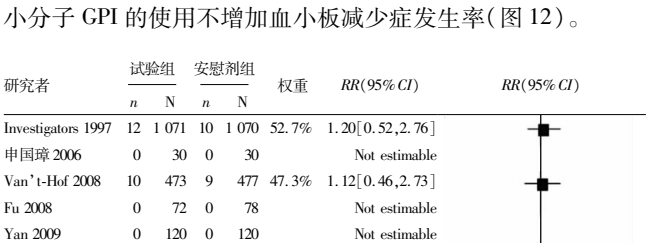
2.3.11　严重出血事件发生率　　6 个研究比较了 2 组严重出血事件发生率，共 4 690 例患者。研究间无异质性（$P=0.85$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示 2 组差异有统计学意义［$RR=1.44$，95% CI（1.09，1.89），$P=0.01$］。小分子 GPI 的使用伴随严重出血事件发生率的增加（图 11）。



n：严重出血事件发生例数；N：总例数

图 11　试验组与安慰剂组对接受 PCI 的 ACS 患者严重出血事件发生率影响的 Meta 分析

2.3.12　血小板减少症发生率　　5 个研究比较了 2 组血小板减少症发生率，共 3 541 例患者。研究间无异质性（$P=0.91$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示 2 组差异无统计学意义［$RR=1.16$，95% CI（0.63，2.14），$P=0.63$］。小分子 GPI 的使用不增加血小板减少症发生率（图 12）。



n：血小板减少症发生例数；N：总例数

图 12　试验组与安慰剂组对接受 PCI 的 ACS 患者血小板减少症发生率影响的 Meta 分析

3　讨论

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。冠脉内不稳定的粥样硬化斑块破裂及行 PCI 的术中、术后对冠脉内皮的破坏，使血管内膜下层暴露，血小板粘附、活化、脱颗粒并释放各种血管活性物质如 ADP、5- 羟色胺等，诱导血小板进一步聚集活化，GPⅡb/Ⅲa 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Ⅱb/Ⅲa 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[18]。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，GPⅡb/Ⅲa 受体是血小板血

栓形成的最终共同路径,而GPⅡb/Ⅲa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GPⅡb/Ⅲa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[19]。本Meta分析显示,小分子GPI能降低7 d MACE发生率,并且到30 d及6个月疗效也没有出现衰减,说明小分子GPI疗效持续时间长,不存在反弹现象。

虽然目前对再狭窄的病理生理机制还不是完全了解,但血小板在其中可能起到举足轻重的作用[19-20]。在临床试验中,GPI对再狭窄的疗效并不一致。在EPIC试验中,阿昔单抗可降低TVR的发生率;而在其他临床试验中,阿昔单抗并没有显著疗效。本Meta分析中,小分子GPI能降低30 d TVR发生率,但对6个月TVR发生率无显著疗效,与多数临床试验的研究结果一致。由此可见,小分子GPI可能没有持续性降低再次TVR发生率的疗效。

多个临床研究结果显示,在接受早期PCI的ACS患者中,最常见的围术期并发症是非致死性MI,GPI的使用可显著减少此类风险。但其疗效与PCI进行的时间具有相关性。不同的临床试验中,进行介入时间的选择主要取决于当地习惯做法。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。为校正患者基线特征的差异,曾有研究者进行了一个多因素分析,在这个分析中,介入时间对结果的效应仍有统计学差异(*OR* 0.0 ~ 0.7, *P* = 0.002)。本Meta分析中,小分子GPI能降低6个月再次MI发生率,但对30 d再次MI发生率无明显疗效。可能与纳入研究进行PCI的时间不一致有关。多个研究结果支持一旦决定对ACS患者进行PCI,应及早(24 h内,或至少在72 h内)进行,而不应等待到稳定期。

关于GPI对死亡率的疗效,目前在临床试验及荟萃分析结果中仍存在差异,可能与用药时间及剂量等有关。本Meta分析结果显示,小分子GPI对30 d及6个月的死亡率均无明显疗效,与多数研究结果一致,但其对MACE发生率的降低具有一定疗效,可能是由于关注MACE发生率时,*OR*值的减少主要受再次MI和TVR的减少所致。

本Meta分析结果显示,小分子GPI的使用伴随轻微出血事件及严重出血事件发生率的增加,但并不会引起血小板减少症发生率的增加。多数研究结果显示出血多发生于股穿刺点,出血风险可以通过减少肝素用量来降低。目前研究者对于出血风险的增加,意见较一致,认为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。

综上所述,本Meta分析结果显示,小分子GPI用于ACS患者的PCI治疗,疗效和安全性均较好。但迄今为止,关于小分子GPI在ACS患者的PCI治疗中应用的随机安慰剂对照试验为数不多。因此,本Meta分析中,对于多数观察指标,仅有较少试验进入Meta分析。另外,本研究纳入的试验对于分配隐藏的情况未提及,这些都可能对分析结果造成一定影响。随着药物支架时代的来临,血栓并发症可能增加,抗血小板治疗显得更加重要,想要进一步确认小分子GPI在ACS患者PCI治疗中应用的效果,需要开展更多大样本、多中心、长期随访、方法科学和规范的高质量RCT。

参考文献:

[1] 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.

[2] Langer H F, Gawaz M. Platelet-vessel wall interactions in atherosclerotic disease[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(3): 480-486.

[3] Schneider D J. Anti-platelet therapy: glycoprotein IIb-IIIa antagonists [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(4): 672-682.

[4] Hamm C W, Bassand J P, 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]. G Ital Cardiol (Rome), 2012, 13(3): 171-228.

[5] Fernandez-Ortiz A, Pan M, Alfonso F, *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 (Engl Ed), 2012, 65(2): 125-130.

[6] Hamm C W, Bassand J P, 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] Harrington R A. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2002, 105(3): 316-321.

[9] Van't-Hof A W, Ten-Berg J, Heestermans 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.

[10] The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein Ⅱb/Ⅲa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 1998, 339(7): 436-443.

[11] Fu X H, Hao Q Q, Jia X W, *et al*. Effect of tirofiban plus clopidogrel and aspirin on primary percutaneous coronary intervention *via* transradial approach in patients with acute myocardial infarction[J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(6): 522-527.
[12] 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(9): E40-E44.
[13] 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(5): 1445-1453.
[14] 申国璋, 沈向前, 胡信群, 等. 国产替罗非班对急诊经皮冠状动脉介入治疗患者血小板聚集率和临床结果的影响[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2006, 14(6): 361-364.
[15] Labinaz M, Kaul P, Harrington R A, *et al*. Six-month outcomes of percutaneous coronary balloon angioplasty in acute coronary syndromes: Results from the PURSUIT trial[J]. Can J Cardiol, 2004, 20(8): 773-778.
[16] Gibson C M, Goel M, Cohen D J, *et al*. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(1): 28-34.
[17] 马依彤, 陈铀, 杨毅宁, 等. 国产替罗非班治疗急性冠脉综合征行PCI术患者的临床效果[J]. 心脏杂志, 2007, 19(2): 189-191, 196.
[18] Schneider D J. Anti-platelet therapy: glycoprotein Ⅱb-Ⅲa antagonists[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(4): 672-682.
[19] Pannu R, Andraws R. Effects of glycoprotein Ⅱb/Ⅲa 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.
[20] 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.

(**收稿**:2012-10-15;**修回**:2013-01-05)
(编辑 栾 嘉)

文章编号:1000-5404(2013)08-0743-01

个案与短篇

重庆三峡库区健康体检人群的甲状腺结节状况调查

周 文 (400038 重庆,第三军医大学西南医院健康体检中心)

[**关键词**] 甲状腺结节;患病率;流行病学调查
[**中图法分类号**] R581.9 [**文献标志码**] B

重庆三峡库区是传统的碘缺乏地区之一。我国自1995年推行全民食用盐强制加碘政策后,碘缺乏病得到了有效的预防和控制。但近年来,我国甲状腺疾病发病率普遍增加,引起学者们的重视。甲状腺结节是临床上最常见的甲状腺疾病之一,流行病学调查发现,在国内碘缺乏地区可触性甲状腺结节的发病率在2%~6%,而通过超声检查甲状腺结节的发病率可高达20%~67%[1]。其中绝大多数为良性结节,甲状腺结节恶变率约为5%[2]。国内甲状腺恶性肿瘤发病率呈逐渐增加的趋势,因此,早发现、早诊断和早防治甲状腺结节具有重要的临床意义。本调查旨在了解该地区健康体检人群甲状腺结节的患病率和流行病学特点,以早期防治甲状腺结节。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我院2011年1月1日至2012年1月1日行甲状腺彩色B超检查的重庆三峡库区成人健康体检人群,体检人数共19 537例,其中男性9 215例,女性10 322例,平均40.37(20~80)岁。

1.2 方法

甲状腺超声检查由我科专业的超声医师进行彩超检查,采用飞利浦D15彩超仪,探头频率10.0 MHz,采用彩色多普勒技术观察甲状腺内部回声、边界等,发现结节时,同时记录结节周边及内部血流等情况。数据采用SPSS 13.0统计软件,行χ^2检验和Spearman相关分析。

2 结果

2.1 甲状腺结节患病率

共纳入调查19 537例,检出甲状腺结节6 158例,人群总患病率31.52%(6 158/19 537),其中男性患病率22.86%(2 107/9 215),女性的患病率为39.25%(4 051/10 322),女性患病率明显高于男性($P<0.05$)。

2.2 甲状腺结节患病率与性别、年龄关系

男、女性的甲状腺结节患病率均随着年龄的增长而增加($P<0.05$);各年龄阶段女性结节患病率均高于男性($P<0.05$,表1)。

2.3 甲状腺结节患病率与职业的相关性分析

教师、私营业主和离退休人员人群甲状腺结节发病率明显偏高,与其他职业间两两比较有统计学差异($P<0.05$)。进一步分析,离退休人员结节患病率与年龄呈正相关($r=1.000$, $P<0.05$),教师与私营业主人群患病率高可能与这两个行业的职业压力较大有一定的关系。见表2。

[**通信作者**] 周 文,E-mail:yihwang@126.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130308.1536.009.html(2013-03-08)

(下转749页)