



(扫描二维码查看原文)

· 医学循证 ·

替罗非班与依替巴肽在急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗中应用效果比较的 Meta 分析

强明敏¹, 刘会会¹, 尹佳¹, 郝霁萍², 高宇勤³

【摘要】 背景 糖蛋白 II b/III a 受体抑制 (GPIs) 已被证实经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 中可有效抑制血小板聚集、防止血栓并发症、增强心肌早期再灌注, 但目前尚缺乏相关研究明确替罗非班与依替巴肽治疗急性冠脉综合征 (ACS) 的差异。目的 比较替罗非班与依替巴肽在 ACS 患者 PCI 中应用的有效性 & 安全性。方法 计算机检索 PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、Ovid、中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库, 检索时限为建库至 2020 年 3 月。筛选替罗非班与依替巴肽在 ACS 患者 PCI 中应用的随机对照试验 (RCT) 文献, 干预措施为试验组给予替罗非班、对照组给予依替巴肽。采用 RevMan 5.3 统计学软件进行 Meta 分析, 比较两组患者 PCI 后心肌梗死溶栓试验 (TIMI) 血流分级、校正的 TIMI 帧数 (CTFC)、TIMI 心肌灌注 (TMPG) 分级、左心室射血分数 (LVEF)、血小板聚集抑制率、出血、血小板减少症、主要不良心血管事件 (MACE) 发生情况。结果 最终纳入 10 篇文献, 包含 1 327 例患者。Meta 分析结果显示, 试验组患者 PCI 后 TIMI 血流分级 0~2 级发生率 [RR=1.08, 95%CI (1.01, 1.16)]、CTFC [MD=-1.08, 95%CI (-2.14, -0.02)] 及 PCI 后 18~24 h 血小板聚集抑制率 [MD=-2.78, 95%CI (-3.94, -1.63)] 低于对照组, TIMI 血流分级 3 级发生率 [RR=0.57, 95%CI (0.34, 0.94)] 高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者 PCI 后 TMPG 分级 [TMPG 0~2 级: RR=1.15, 95%CI (0.95, 1.39); TMPG 3 级: RR=0.64, 95%CI (0.37, 1.11)]、LVEF [MD=0.60, 95%CI (-0.86, 2.06)]、PCI 后 1 h 内血小板聚集抑制率 [MD=-0.31, 95%CI (-5.07, 4.45)]、PCI 后 6~8 h 血小板聚集抑制率 [MD=-2.26, 95%CI (-20.35, 15.82)]、出血发生率 [轻度出血: RR=0.97, 95%CI (0.93, 1.02); 大出血: RR=1.00, 95%CI (0.98, 1.01)]、血小板减少症发生率 [轻度: RR=1.00, 95%CI (0.97, 1.03); 重度: RR=1.01, 95%CI (0.98, 1.03)]、MACE 发生率 [RR=0.99, 95%CI (0.95, 1.03)] 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。绘制报道出血文献发表偏倚的倒漏斗图发现, 分布于直线两侧的散点不对称, 提示可能存在发表偏倚。结论 与依替巴肽相比, 替罗非班可使 ACS 患者 PCI 后获得较好的冠状动脉充盈, 在改善心肌微循环灌注、心功能、术后 8 h 内血小板聚集抑制率及安全性方面并无差异。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 经皮冠状动脉介入治疗; 替罗非班; 依替巴肽; 随机对照试验; Meta 分析

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.01.012

强明敏, 刘会会, 尹佳, 等. 替罗非班与依替巴肽在急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗中应用效果比较的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (1): 57-64. [www.syxnf.net]

QIANG M M, LIU H H, YIN J, et al. Comparative effectiveness of tirofiban and eptifibatide in the treatment of patients with acute coronary syndrome underwent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneu and Vascular Disease, 2021, 29 (1): 57-64.

Comparative Effectiveness of Tirofiban and Eptifibatide in the Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome Underwent Percutaneous Coronary Intervention: a Meta-analysis QIANG Mingmin¹, LIU Huihui¹, YIN Jia¹, HAO Jiping², GAO Yuqin³

1. Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, China

2. Department of Ultrasound Medicine, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an 710054, China

3. Department of Cardiology, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an 710054, China

Corresponding author: GAO Yuqin, E-mail: gaoyuqin1234567@aliyun.com

【Abstract】 **Background** Glycoprotein II b/III a inhibitors (GPIs) have been shown to be effective in inhibiting platelet aggregation, preventing thrombotic complications, and improving myocardial early reperfusion during percutaneous

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673787); 西安市科技计划项目 [2019114613YX001SF036 (3)]

1.716000 陕西省延安市, 延安大学医学院 2.710054 陕西省西安市第九医院超声医学科 3.710054 陕西省西安市第九医院心血管内科

通信作者: 高宇勤, E-mail: gaoyuqin1234567@aliyun.com

coronary intervention (PCI). However, there is no definitive conclusion to indicate the difference between tirofiban and eptifibatide in the treatment of acute coronary syndrome (ACS). **Objective** To compare the efficacy and safety of tirofiban and eptifibatide on patients with ACS underwent PCI. **Methods** PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, Ovid, CNKI, Wanfang Data, and China Biomedical Literature Database (CBM) were searched online for randomized controlled trials (RCTs) comparing tirofiban and eptifibatide in patients with ACS undergoing PCI, the retrieval period is from the establishment of the databases to March 2020. The intervention measures were tirofiban in the experimental group and eptifibatide in the control group. The meta-analysis was performed using Rev Man 5.3 statistical software. The outcomes included thrombolysis in myocardial infarction (TIMI), corrected TIMI Frame Count (CTFC), TIMI myocardial perfusion grade (TMPG), left ventricular ejection fraction (LVEF), inhibition of platelet aggregation, bleeding complications, incidence of thrombocytopenia and major adverse cardiac events (MACE) after PCI. **Results** A total of 10 studies involving 1 327 patients were included. The results of Meta-analysis showed that compared with those in control group, patients in experimental group had lower incidence of TIMI flow grade 0-2 [$RR=1.08$, 95% CI (1.01, 1.16)], CTFC [$MD=-1.08$, 95% CI (-2.14, -0.02)] after PCI or inhibition of platelet aggregation at 18-24 hour after PCI [$MD=-2.78$, 95% CI (-3.94, -1.63)], higher incidence of TIMI flow grade 3 [$RR=0.57$, 95% CI (0.34, 0.94)] after PCI ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in TMPG [TMPG 0-2: $RR=1.15$, 95% CI (0.95, 1.39); TMPG 3: $RR=0.64$, 95% CI (0.37, 1.11)], LVEF [$MD=0.60$, 95% CI (-0.86, 2.06)], inhibition of platelet aggregation 1 h after PCI [$MD=-0.31$, 95% CI (-5.07, 4.45)], inhibition of platelet aggregation 6-8 h after PCI [$MD=-2.26$, 95% CI (-20.35, 15.82)], bleeding incidence [minor bleeding: $RR=0.97$, 95% CI (0.93, 1.02), haemorrhage: $RR=1.00$, 95% CI (0.98, 1.01)], incidence of thrombocytopenia [mild: $RR=1.00$, 95% CI (0.97, 1.03); severe: $RR=1.01$, 95% CI (0.98, 1.03)] or MACE [$RR=0.99$, 95% CI (0.95, 1.03)] between the two groups after PCI ($P > 0.05$). Funnel plots were drawn based on the literatures reporting bleeding complications, which showed asymmetric scattered points on both sides of the line, suggesting the possibility of publication bias. **Conclusion** Compared with eptifibatide, tirofiban can achieve better coronary artery reperfusion in ACS patients after PCI, and there is no significant difference in improving myocardial microcirculation perfusion, cardiac function, inhibition of platelet aggregation within 8 hour after PCI and the safety.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Percutaneous coronary intervention; Tirofiban; Eptifibatide; Randomized controlled trial; Meta-analysis

动脉粥样硬化斑块破裂及血管内皮微损伤后血小板黏附、活化和聚集是导致血栓形成和微栓塞的重要基础,早期抗血小板聚集是一种重要的治疗策略^[1-2]。目前早期抗血小板常用药物除阿司匹林、氯吡格雷外,主要采用糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂(glycoprotein Ⅱb/Ⅲa receptor antagonist, GPIs),因此在经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)过程中常静脉滴注替罗非班、依替巴肽。大量研究证实,在稳定性冠心病(coronary heart disease, CHD)、非ST段抬高型急性冠脉综合征(non-ST segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)或ST段抬高型心肌梗死(ST segment elevation acute coronary syndrome, STEMI)患者行PCI的过程中应用GPIs可有效减少主要不良心血管事件(major adverse cardiac events, MACE),并可减少30%~50%的短期并发症发生风险^[3-4]。目前针对替罗非班、依替巴肽治疗急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的疗效已有大量的研究及总结^[5-7],但内容基本限于其与安慰剂/空白对照、肝素、比伐卢定等其他抗凝药的对比,尚未发现关于替罗非班与依替巴肽治疗ACS的差异分析。因此,本研究采用Meta分析方法,比较替罗非班与依替巴肽在ACS患者PCI中应用的有效性及安全性,以期为临床治疗提供更多证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机检索PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、Ovid、中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库,检索时限为建库至2020年3月。中文检索词:急性冠脉综合征,ST段抬高型心肌梗死,非ST段抬高型心肌梗死,经皮冠状动脉介入治疗,替罗非班,依替巴肽;英文检索词:ACS, STEMI, NSTEMI, NSTEMI-ACS, PCI, tirofiban, eptifibatide。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 文献纳入标准 (1)研究类型:公开发表的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。(2)研究对象:符合ACS的诊断标准〔①STEMI:肌钙蛋白(cTn) > 99th正常参考值上限(upper limit of normal reference value, ULN)或肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzymes-MB, CK-MB) > 99th ULN;心电图表现为ST段弓背向上抬高,并伴有下列1种及以上情况:持续缺血性胸痛;超声心动图显示节段性室壁活动异常;冠状动脉造影异常。②NSTEMI: cTn > 99th ULN或CK-MB > 99th ULN,并同时伴有下列情况之一或以上者:持续缺血性胸痛;心电图表现为新发的ST段压低或T波低平、倒置;超声心动图显示节段性室壁活动异常;冠状动脉造影异常。③不稳定性心绞痛(unstable angina, UA): cTn阴性,缺血性胸痛,心电图表现为一过性ST段压低或T

波低平、倒置], 且行 PCI 者, 年龄、性别、种族不限。(3) 干预措施: 试验组给予替罗非班, 对照组给予依替巴肽。(4) 结局指标: PCI 后心肌梗死溶栓试验 (myocardial infarction, TIMI) 血流分级、校正的 TIMI 帧数 (TIMI frame count, CTFC)、TIMI 心肌灌注 (TIMI myocardial perfusion grades, TMPG) 分级、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、血小板聚集抑制率、出血 (TIMI 法计算)、血小板减少症、MACE (包括心源性死亡、心绞痛、非致死性心肌梗死、心力衰竭、靶血管血运重建、恶性心律失常等)。

1.2.2 文献排除标准 (1) 非 RCT 文献; (2) 会议论文或重复发表文献; (3) 无法提取完整数据文献; (4) 动物或体外细胞实验文献。

1.3 数据提取与文献质量评价

1.3.1 数据提取 由两名研究者按照文献纳入与排除标准独立筛选文献和提取信息, 并交叉核对, 意见有分歧时则讨论、协商解决。文献筛选时首先阅读摘要和文题, 排除相关性不大的文献后进一步阅读全文, 确定最终纳入文献。遇原始数据不全时, 则联系原始研究作者以获取完整信息。资料提取内容包括第一作者、发表年份、样本量、患者疾病类型、PCI 前用药、给药途径、用药剂量及时间、随访时间、结局指标。

1.3.2 文献质量评价 纳入的文献采用 Cochrane 系统评价网提供的偏倚风险评价工具进行文献质量评价, 主要评价内容包括随机方法、分配隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果及其他偏倚来源。

1.4 统计学方法 采用 RevMan 5.3 统计学软件进行 Meta 分析。计量资料以均数差 (MD) 及其 95%CI 表示, 计数资料以 RR 及其 95%CI 表示。各文献间统计学异质性分析采用 I^2 检验, 以 $P > 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$ 为各文献无统计学异质性, 采用固定效应模型或随机效应模型进行 Meta 分析; 以 $P \leq 0.1$ 且 $I^2 \geq 50\%$ 为各文献间有统计学异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。绘制漏斗图分析文献发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索文献 1 606 篇, 根据文献纳入与排除标准最终纳入 10 篇文献^[8-17]进行合并分析, 包含 1 327 例患者, 文献筛选流程图见图 1, 文献特征见表 1。

2.2 文献质量评价结果 5 篇文献^[8, 10, 13-14, 16]提及了具体的随机方法, 4 篇文献^[8-10, 16]提及了分配隐藏方法, 3 篇文献^[9, 12, 16]中提及了盲法, 3 篇文献^[8-9, 12]有数据缺失, 所有文献未发现选择性报告研究结果及其他偏倚来源。纳入研究的质量评价结果见表 2、图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 TIMI 血流分级 4 篇文献^[11, 14-15, 17]报道了两组患者 PCI 后 TIMI 血流分级为 0~2 级的比较, 5 篇文献^[8, 11, 14-15, 17]报道了两组患者 PCI 后 TIMI 血流分级为 3 级的比较, 各文献间均无统计学异质性 (I^2 值均 $< 50\%$, P 值均 > 0.1), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组患者 PCI 后 TIMI 血流分级为 0~2 级发生率低于对照组, 差异有统计学意义 [$RR=1.08$, 95%CI (1.01, 1.16), $P=0.02$]; 试验组

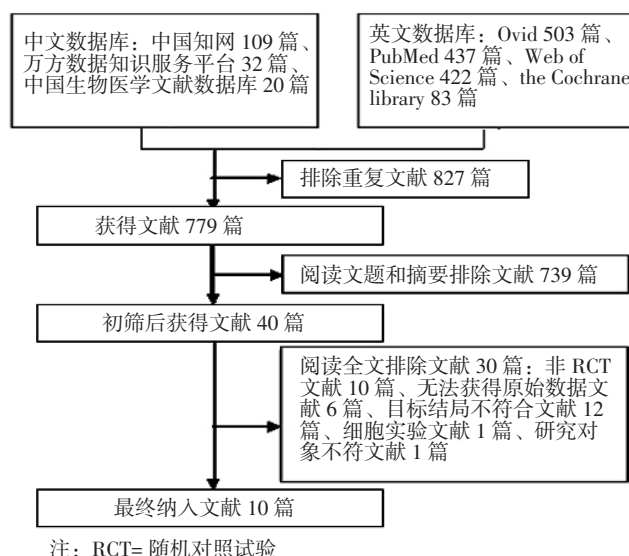


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening process

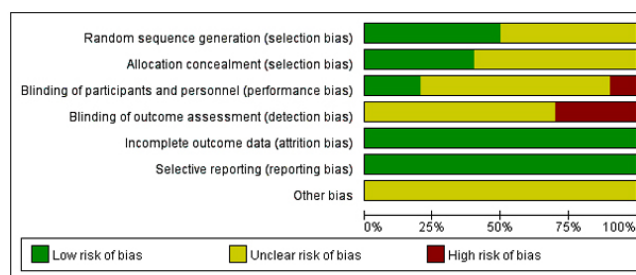


图 2 纳入文献的质量评价结果

Figure 2 Quality assessment results of the involved literatures

PCI 后 TIMI 血流分级为 3 级发生率高于对照组, 差异有统计学意义 [$RR=0.57$, 95%CI (0.34, 0.94), $P=0.03$], 见图 3。

表 1 纳入文献的基本特征
Table 1 Basic characteristics of involved literature

第一作者	发表年份 (年)	样本量 (T/C)	患者疾病类型	PCI 前用药	给药途径	用药剂量及时间		随访时间	结局指标
						T	C		
HOLMES ^[8]	2016	33/24	ACS	肝素 70 U/kg、阿司匹林 ≥ 300 mg	静脉	起始 25.00 μg/kg, 后 0.15 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 12 h	起始 180.00 μg/kg, 2 次, 间隔 10 min 后 2.00 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 12 h	30 d	①⑥⑧
KINI ^[9]	2002	56/61	ACS	肝素 50 U/kg、阿司匹林 325 mg、氯吡格雷 300 mg	静脉	起始 10.00 μg/kg, 后 0.15 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 12 h	起始 180.00 μg/kg, 后 2.00 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 12 h	30 d	⑥⑦
MARDIKAR ^[10]	2007	30/30	ACS	肝素 50 U/kg、阿司匹林、氯吡格雷标准剂量	静脉	起始 25.00 μg/kg, 后 0.15 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 6~8 h	起始 180.00 μg/kg, 后 2.00 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 6~8 h	30 d	⑤⑥⑧
NASSAR ^[11]	2014	23/23	STEMI	阿司匹林 300 mg、氯吡格雷 600 mg	静脉	起始 25.00 μg/kg, 3 min 后 0.15 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	起始 180.00 μg/kg, 2 次, 间隔 10 min 后 2.00 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	30 d	①④⑤⑥⑧
SCHIARITI ^[12]	2011	519/147	ACS	口服抗血小板药物标准剂量、肝素 70 U/kg	静脉	起始 25.00 μg/kg, 3 min 后 0.15 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ , 维持 18 h	起始 180.00 μg/kg, 2 次, 间隔 10 min 后 2.00 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ , 维持 18 h	1 年	⑥⑧
纪军 ^[13]	2015	35/35	STEMI	氯吡格雷 600 mg、阿司匹林 300 mg	静脉 + 冠状动脉	冠状动脉 15.00 μg/kg, 2~3 min 后静脉 0.50 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ , 维持 36 h	冠状动脉 180.00 μg/kg, 2~3 min 后静脉 2.00 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ , 维持 18 h	6 个月	③④⑥⑧
孔令才 ^[14]	2017	40/40	STEMI	肝素 100 U/kg	静脉 + 冠状动脉	冠状动脉 10.00 μg/kg, 3 min 后静脉 0.15 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ , 维持 36 h	冠状动脉 180.00 μg/kg, 2~3 min 后静脉 2.00 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ , 维持 36 h	30 d	①②③④⑥⑧
潘军 ^[15]	2015	62/63	NSTEMI	肝素 100 U/kg	静脉 + 冠状动脉	起始 10.00 μg/kg, 后 0.15 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 24 h	起始 180.00 μg/kg, 后 2.00 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 24 h	30 d	①②③④⑤⑥⑦⑧
唐建金 ^[16]	2008	14/14	ACS	低分子依诺肝素 0.75~1.00 mg/kg	静脉	起始 10.00 μg/kg, 3 min 后 0.15 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 36 h	起始 180.00 μg/kg, 2 次, 间隔 10 min 后 2.00 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 18 h	30 d	⑥⑦⑧
赵纯华 ^[17]	2017	39/39	STEMI	阿司匹林、氢氯吡格雷各 300 mg, 低分子肝素 4 000 mU	静脉	起始 10.00 μg/kg, 3 min 后 0.15 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 36 h	起始 180.00 μg/kg, 2 次, 间隔 10 min 后 2.00 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 维持 18 h	30 d	①②③④⑤⑥⑦

注: T 为试验组, C 为对照组; PCI= 经皮冠状动脉介入治疗, ACS= 急性冠脉综合征, STEMI=ST 段抬高型心肌梗死, NSTEM= 非 ST 段抬高型心肌梗死; ①为 PCI 后心肌梗死溶栓试验血流分级, ②为 PCI 后校正的心肌梗死溶栓试验帧数, ③为 PCI 后心肌梗死溶栓试验心腔灌注分级, ④为 PCI 后左心室射血分数, ⑤为 PCI 后血小板聚集抑制率, ⑥为 PCI 后出血 (TIMI 法计算), ⑦为 PCI 后血小板减少症, ⑧为 PCI 后主要不良心血管事件

2.3.2 CTFC 3 篇文献^[14-15, 17]报道了两组患者 PCI 后 CTFC 的比较, 各文献间无统计学异质性 ($I^2=0$, $P=0.75$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组患者 PCI 后 CTFC 低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-1.08$, 95%CI (-2.14, -0.02), $P=0.05$], 见图 4。

2.3.3 TMPG 分级 根据 TMPG 分级将文献分为 TMPG 0~2 级、TMPG 3 级两个亚组, 4 篇文献^[13-15, 17]均报道了各亚组的比较, 各文献在报道 PCI 后 TMPG 0~2 级上有统计学异质性 ($I^2=59\%$, $P=0.06$); 各文献在报道 PCI 后 TMPG 3 级上无统计学异质性 ($I^2=47\%$, $P=0.13$), 均采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 两组患者 PCI 后 TMPG 分级比较, 差异无统计学意义 [TMPG 0~2 级: $RR=1.15$, 95%CI (0.95, 1.39), $P=0.16$; TMPG 3 级: $RR=0.64$, 95%CI (0.37, 1.11), $P=0.11$], 见图 5。

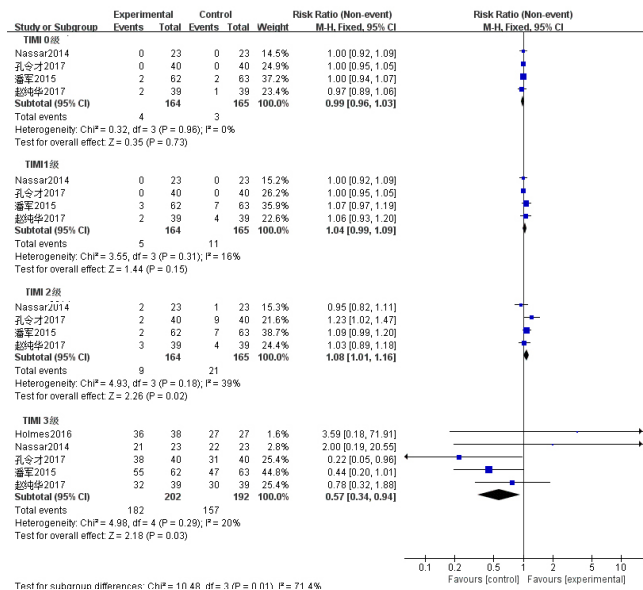
2.3.4 LVEF 5 篇文献^[11, 13-15, 17]报道了两组患者 PCI 后 LVEF 的比较, 各文献间无统计学异质性 ($I^2=45\%$, $P=0.12$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 两组患者 PCI 后 LVEF 比较, 差异无统计学意义 [$MD=0.60$, 95%CI (-0.86, 2.06), $P=0.42$], 见图 6。

表 2 纳入文献的质量评价结果

Table 2 Results of quality assessment of the involved literatures

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
HOLMES ^[8]	信封法	不透明信封	不清楚	3 例中断	无	不清楚
KINI ^[9]	不清楚	中心分配	双盲	3 例中断	无	不清楚
MARDIKAR ^[10]	计算机随机法	不透明信封	不清楚	无失访/退出	无	不清楚
NASSAR ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	无失访/退出	无	不清楚
SCHIARITI ^[12]	不清楚	不清楚	非盲	9 例失访	无	不清楚
纪军 ^[13]	随机数字表法	不清楚	不清楚	无失访/退出	无	不清楚
孔令才 ^[14]	随机数字表法	不清楚	不清楚	无失访/退出	无	不清楚
潘军 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	无失访/退出	无	不清楚
唐建金 ^[16]	入院顺序	中心分配	单盲	无失访/退出	无	不清楚
赵纯华 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	无失访/退出	无	不清楚

2.3.5 血小板聚集抑制率 根据 PCI 后测量时间的不同将获得文献分为 3 个亚组, 其中 PCI 后 1 h 内亚组纳入 3 篇文献^[10-11, 15], PCI 后 6~8 h 亚组纳入 2 篇文献^[10-11], PCI 后 18~24 h 亚组纳入 3 篇文献^[10, 15, 17], PCI 后 1 h 内亚组、PCI



注: TIMI= 心肌梗死溶栓试验

图3 两组患者PCI后TIMI血流分级比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of TIMI flow grade after PCI between the two groups

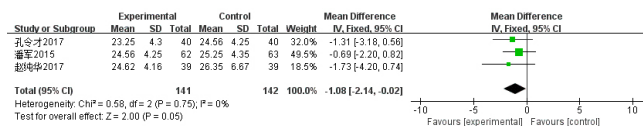
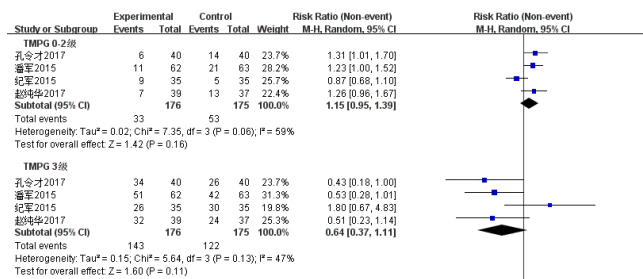


图4 两组患者PCI后CTFC比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of CTFC after PCI between the two groups



注: TIMPG=TIMI 心肌灌注

图5 两组患者PCI后TIMPG分级比较的森林图

Figure 5 Forest plot for comparison of TIMPG grade after PCI between the two groups

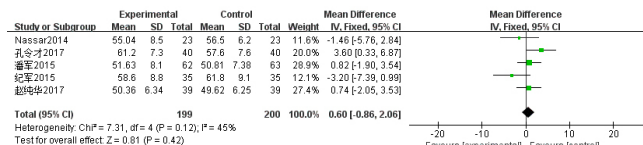


图6 两组患者PCI后LVEF比较的森林图

Figure 6 Forest plot for comparison of LVEF after PCI between the two groups

后6~8 h亚组文献间有统计学异质性 (I^2 值均 $\geq 50\%$, P 值均 ≤ 0.1); PCI后6~8 h亚组各文献间无统计学异质性 ($I^2=0$, $P > 0.1$), 均采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 两组患者 PCI 后 1 h 内血小板聚集抑制率 [$MD=-0.31$, $95\%CI (-5.07, 4.45)$]、PCI 后 6~8 h 血小板聚集抑制率 [$MD=-2.26$, $95\%CI (-20.35, 15.82)$] 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 试验组患者 PCI 后 18~24 h 血小板聚集抑制率低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-2.78$, $95\%CI (-3.94, -1.63)$], $P < 0.05$], 见图 7。

2.3.6 出血发生率 根据 TIMI 法将获得文献分为轻度出血亚组和大出血亚组, 轻度出血亚组纳入 9 篇文献^[8-11, 13-17], 大出血亚组纳入文献 10 篇^[8-17], 各文献间无统计学异质性 (I^2 值均 $< 50\%$, P 值均 > 0.1), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 两组患者 PCI 后出血发生率比较, 差异无统计学意义 [轻度出血: $RR=0.97$, $95\%CI (0.93, 1.02)$, $P=0.23$; 大出血: $RR=1.00$, $95\%CI (0.98, 1.01)$, $P=0.78$], 见图 8。

2.3.7 血小板减少症发生率 根据血小板计数分为轻度亚组和重度亚组, 均纳入 4 篇文献^[9, 15-17], 各文献间无统计学异质性 (I^2 值均 $< 50\%$, P 值均 > 0.1), 故采用固定效应模型

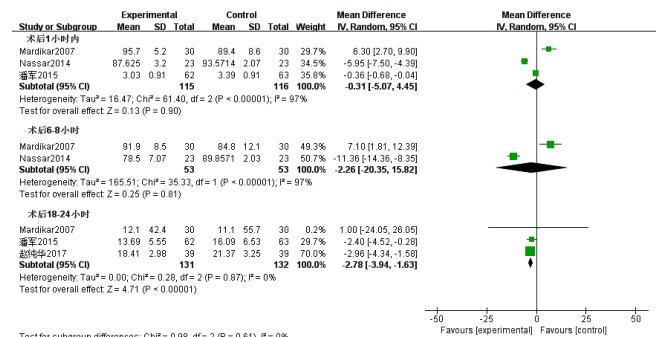


图7 两组患者PCI后血小板聚集抑制率比较的森林图

Figure 7 Forest plot for comparison of inhibition of platelet aggregation rate after PCI between the two groups

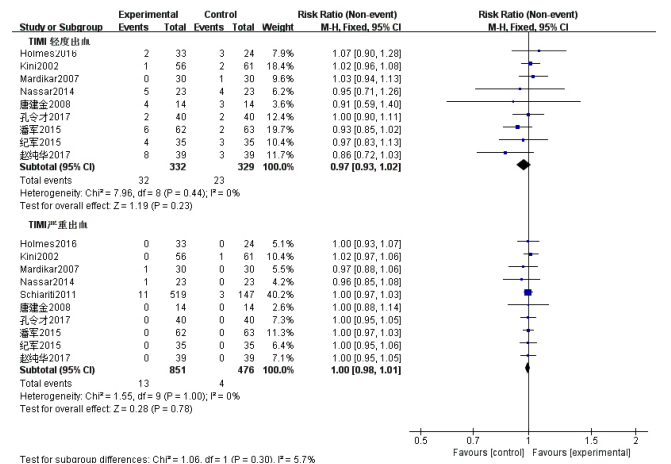


图8 两组患者PCI后出血发生率比较的森林图

Figure 8 Forest plot for comparison of bleeding rate after PCI between the two groups

进行 Meta 分析, 结果显示, 两组患者 PCI 后血小板减少症发生率比较, 差异无统计学意义〔轻度: $RR=1.00$, $95\%CI(0.97, 1.03)$, $P=0.97$; 重度: $RR=1.01$, $95\%CI(0.98, 1.03)$, $P=0.68$ 〕, 见图 9。

2.3.8 MACE 8 篇文献^[8, 10-16]报道了两组患者 PCI 后 MACE 发生率的比较, 各文献间无统计学异质性 ($I^2=31\%$, $P=0.18$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 两组患者 PCI 后 MACE 发生率比较, 差异无统计学意义〔 $RR=0.99$, $95\%CI(0.95, 1.03)$, $P=0.54$ 〕, 见图 10。

2.4 发表偏倚 绘制报道出血文献发表偏倚的倒漏斗图发现, 分布于直线两侧的散点不对称, 提示可能存在发表偏倚, 见图 11。

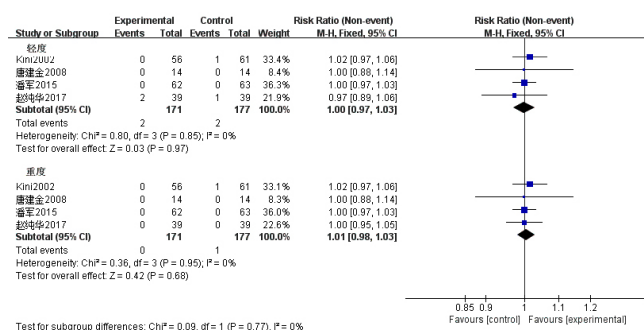


图9 两组患者 PCI 后血小板减少症发生率比较的森林图

Figure 9 Forest plot for comparison of thrombocytopenia rate after PCI between the two groups

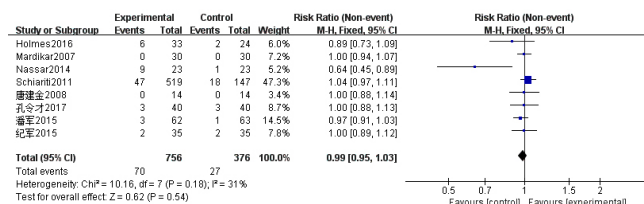


图10 两组患者 PCI 后 MACE 发生率比较的森林图

Figure 10 Forest plot for comparison of incidence of MACE after PCI between the two groups

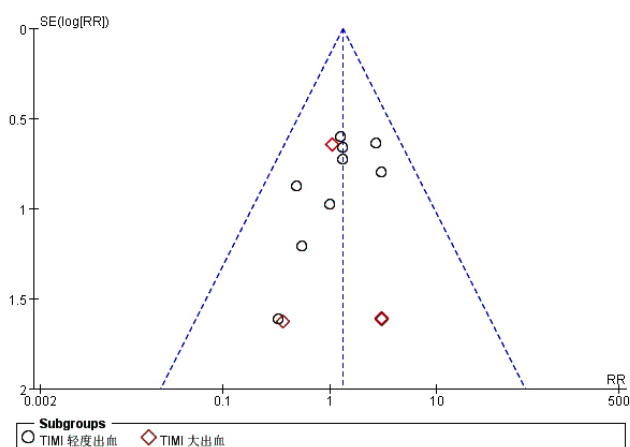


图11 报道出血文献发表偏倚的倒漏斗图

Figure 11 Inverted funnel plot for publication bias of literatures reported bleeding

3 讨论

关于 GPIs 在直接 PCI 中的应用情况国内外报道存在一定差异, 所占比例为 10%~90%^[18]。多项指南和共识肯定了 GPIs 在高危患者中的应用价值^[19-21], 2014 年美国心脏协会 (American Heart Association, AHA)/美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC) 指南将在术前未充分接受氯吡格雷或替格瑞洛治疗的高危患者 PCI 中使用 GPIs 纳为 I A 类证据^[22]。

TIMI 3 级血流是血管再通的重要指标。本 Meta 分析结果显示, 试验组患者 PCI 后 TIMI 血流分级为 0~2 级发生率低于对照组, TIMI 血流分级为 3 级发生率高于对照组, 且试验组患者 PCI 后 CTFC 低于对照组, 可见在 ACS 患者 PCI 中, 替罗非班较依替巴肽具有更大的优势。TIMI 血流分级与 CTFC 仅可反映心外膜下冠状动脉充盈情况, 为进一步反映心肌微循环灌注情况, 本研究纳入了 TMPG 分级, 结果显示, 两组患者 PCI 后 TMPG 分级比较差异无统计学意义, 提示替罗非班与依替巴肽在改善 ACS 患者 PCI 后心肌微循环灌注方面可能无差异, 由于本研究纳入的 RCT 文献较少, 仍需更多的临床试验支持。相关研究表明, 使用 GPIs 治疗时, 血小板功能的抑制程度与 PCI 患者 MACE 发生风险相关^[23]。本 Meta 分析结果显示, 两组患者术后 1 h 内、术后 6~8 h PCI 后血小板聚集抑制率比较差异无统计学意义; 试验组患者术后 18~24 h PCI 后血小板聚集抑制率低于对照组, 分析原因可能与替罗非班 $t_{1/2}$ 较短有关^[24]。此外, 两组患者 PCI 后 LVEF 比较差异无统计学意义, 提示替罗非班与依替巴肽在改善 ACS 患者 PCI 后心功能上并无差异。

替罗非班与依替巴肽均被证实可对出血及血小板减少症产生影响^[25-26]。本 Meta 分析结果显示, 两组患者 PCI 后出血、MACE 发生率比较差异无统计学意义。据统计, GPIs 所致的血小板减少症发生率为 0.5%~5.6%^[21]。在本研究纳入的 4 篇文献中, 两组轻度血小板减少症发生率均为 1.17%, 仅对照组发生 1 例重度血小板减少症。另外, 本研究绘制报道出血文献发表偏倚的倒漏斗图发现, 分布于直线两侧的散点不对称, 提示可能存在发表偏倚。

综上所述, 与依替巴肽相比, 替罗非班可使 ACS 患者 PCI 后获得较好的冠状动脉充盈, 在改善心肌微循环灌注、心功能、术后 8 h 内血小板聚集抑制率及安全性方面并无差异。但本研究存在一定局限性: (1) 一项基于亚洲人群的多中心研究显示, 关于 8 757 例行 PCI 的 ACS 患者使用 GPIs 的频率, STEMI 患者高于 NSTEMI、UA 患者^[27], 但本研究纳入的 RCT 文献有限, 未对不同 ACS 类型患者进行亚组分析, 替罗非班与依替巴肽在不同 ACS 类型患者中疗效的对比有待考证; (2) 药物的给药途径、剂量、时间及是否使用肝素均会对结局指标造成一定影响, 但干扰因素较多, 不在本研究范围; (3) 纳入的高质量文献较少, 可能会对结果造成一定影响。

作者贡献: 强明敏、高宇勤进行文章的构思与设计, 并对文章整体负责、监督管理; 强明敏、郝霁萍进行研究的实施与可行性分析; 强明敏、刘会会、尹佳进行数据收集、整理、分析; 强明敏、郝霁萍、高宇勤进行结果分析与解释; 强明

敏撰写论文;高宇勤进行论文的修订,负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ANGIOLILLO D J, UENO M, GOTO S. Basic principles of platelet biology and clinical implications [J]. *Circ J*, 2010, 74 (4): 597-607. DOI: 10.1253/circj.cj-09-0982.
- [2] DASH D. Current status of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2015, 13 (1): 40-49. DOI: 10.2174/187152571301150730114514.
- [3] RUBBOLI A, PATTI G. What is the role for glycoprotein II b/ III a inhibitor use in the catheterization laboratory in the current era? [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, 16 (5): 451-458. DOI: 10.2174/157016116666180117102422.
- [4] GOROG D A, GEISLER T. Platelet inhibition in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: insights from the past and present [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120 (4): 565-578. DOI: 10.1055/s-0040-1702920.
- [5] LIPINSKI M J, LEE R C, GAGLIA M A, et al. Comparison of heparin, bivalirudin, and different glycoprotein II b/ III a inhibitor regimens for anticoagulation during percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2016, 17 (8): 535-545. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.09.011.
- [6] KARATHANOS A, LIN Y, DANNENBERG L, et al. Routine glycoprotein II b/ III a inhibitor therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis [J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35 (11): 1576-1588. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.05.003.
- [7] SUN B, LIU Z, YIN H, et al. Intralesional versus intracoronary administration of glycoprotein II b/ III a inhibitors during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (40): e8223. DOI: 10.1097/md.00000000000008223.
- [8] HOLMES L E, GUPTA R, RAJENDRAN S, et al. A randomized trial assessing the impact of three different glycoprotein II b/ III a antagonists on glycoprotein II b/ III a platelet receptor inhibition and clinical endpoints in patients with acute coronary syndromes [J]. *Cardiovasc Ther*, 2016, 34 (5): 330-336. DOI: 10.1111/1755-5922.12203.
- [9] KINI A S, RICHARD M, SULEMAN J, et al. Effectiveness of tirofiban, eptifibatide, and abciximab in minimizing myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention (TEAM pilot study) [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90 (5): 526-529. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02528-6.
- [10] MARDIKAR H M, HIREMATH M S, MOLITERNO D J, et al. Optimal platelet inhibition in patients undergoing PCI: data from the Multicenter Registry of High-Risk Percutaneous Coronary Intervention and Adequate Platelet Inhibition (MR PCI) study [J]. *Am Heart J*, 2007, 154 (2): 344.e1-344.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.05.007.
- [11] NASSAR Y S, LAIMUD M, AFIFY M, et al. Platelet aggregation inhibition by eptifibatide versus high dose tirofiban during primary percutaneous interventions [J]. *Egypt Heart J*, 2014, 66 (3): 241-250. DOI: 10.1016/j.ehj.2013.04.002.
- [12] SCHIARITI M, SALADINI A, CUTURELLO D, et al. Long-term efficacy of high-dose tirofiban versus double-bolus eptifibatide in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2011, 12 (1): 29-36. DOI: 10.2459/jcm.0b013e32833cdd04.
- [13] 纪军, 何胜虎, 徐日新, 等. 经抽栓导管注射依替巴肽或替罗非班对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊介入治疗疗效的对比研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19 (23): 7-11. DOI: 10.7619/jcmp.201523003.
- JI J, HE S H, XU R X, et al. Effect of intracoronary eptifibatide or tirofiban injection by thrombus aspiration catheter on acute ST segment elevation myocardial infarction patients with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2015, 19 (23): 7-11. DOI: 10.7619/jcmp.201523003.
- [14] 孔令才. 冠脉内注射依替巴肽与替罗非班对 STEMI 急诊介入治疗患者疗效及安全性的对比研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2017.
- [15] 潘军. 依替巴肽与替罗非班在急性非 ST 段抬高型心梗患者介入治疗中的有效性及安全性的对比研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [16] 唐建金, 王连生, 王晖, 等. 依替巴肽与替罗非班在 ACS 介入治疗中有效性和安全性 [J]. *江苏医药*, 2008, 34 (10): 989-992. DOI: 10.3969/j.issn.0253-3685.2008.10.006.
- TANG J J, WANG L S, WANG H, et al. Efficacy and safety of native eptifibatide and tirofiban in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Jiangsu Medical Journal*, 2008, 34 (10): 989-992. DOI: 10.3969/j.issn.0253-3685.2008.10.006.
- [17] 赵纯华. 依替巴肽与替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死病人 PCI 治疗中的疗效及安全性对比研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15 (19): 2434-2437. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.19.021.
- ZHAO C H. Efficacy and safety of eptifibatide and tirofiban in the treatment of acute ST-elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease*, 2017, 15 (19): 2434-2437. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.19.021.
- [18] ORZALKIEWICZ M, HODSON J, KWOK C S, et al. Comparison of routine versus selective glycoprotein II b/ III a inhibitors usage in primary percutaneous coronary intervention (from the British cardiovascular interventional society) [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124 (3): 373-380. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.05.010.
- [19] 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019) [J].

- 中华心血管病杂志, 2019, 10: 766-783.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.
- [20] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.05.003.
- [21] 刘晓丽, 彭萍安, 程宇婧. 血小板糖蛋白 II b/ III a 受体拮抗剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识(2016)[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(12): 923-932.
- [22] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(24): e139-228.DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
- [23] STEINHUBEL S R, TALLEY J D, BRADEN G A, 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[J]. Circulation, 2001, 103(21): 2572-2578.DOI: 10.1161/01.cir.103.21.2572.
- [24] CAPODANNO D, MILLUZZO R P, ANGIOLILLO D J. Intravenous antiplatelet therapies (glycoprotein II b/ III a receptor inhibitors and cangrelor) in percutaneous coronary intervention: from pharmacology to indications for clinical use [J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2019, 13: 175394471989327.DOI: 10.1177/1753944719893274.
- [25] DANNENBERG L, WOLFF G, NAGUIB D, et al. Safety and efficacy of tirofiban in STEMI-patients [J]. Int J Cardiol, 2019, 274: 35-39.DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.052.
- [26] SAAB F, IONESCU C, SCHWEIGER M J. Bleeding risk and safety profile related to the use of eptifibatide: a current review [J]. Expert Opin Drug Saf, 2012, 11(2): 315-324.DOI: 10.1517/14740338.2012.650164.
- [27] ZHANG S, WANG W, SAWHNEY J P S, et al. Antithrombotic management and long-term outcomes following percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome in Asia [J]. Int J Cardiol, 2020, 310: 16-22.DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.01.008.
- (收稿日期: 2020-07-05; 修回日期: 2020-11-28)
(本文编辑: 李越娜)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

中国心血管病一级预防指南(二)

降压药物治疗

1. 在改善生活方式的基础上, 根据高血压患者的总体风险决定给予降压药物, 降低心血管并发症和死亡总风险。(I 类推荐, A 级证据)
2. 血压 $> 140/90$ mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 的心血管病高危患者, 应启动降压药物治疗。(I 类推荐, A 级证据)
3. 血压 $> 140/90$ mm Hg 的心血管病低、中危患者, 应考虑启动降压药物治疗。(II a 类推荐, A 级证据)
4. 血压 $130\sim 139/85\sim 89$ mm Hg 且合并糖尿病和 / 或 CKD 3/4 期的高危患者, 可考虑启动降压药物治疗。(II b 类推荐, C 级证据)
5. 一般高血压患者的最佳血压目标为 $< 130/80$ mm Hg, 基本血压目标值为 $< 140/90$ mm Hg。(I 类推荐, A 级证据)
6. 糖尿病患者的降压目标为 $< 130/80$ mm Hg。(I 类推荐, A 级证据)
7. 老年高血压患者的血压目标可考虑为 $< 140/90$ mm Hg(虚弱老年高血压患者的血压目标需根据患者的耐受性做个体化判断)。(II b 类推荐, B 级证据)
8. 利尿剂、 β -受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂均可作为降压治疗的初始选择。(I 类推荐, A 级证据)

降胆固醇药物的治疗

1. 所有 ASCVD 中高危人群均需生活方式干预。(I 类推荐, B 级证据)
2. 中等强度他汀类药物治疗作为降脂达标的起始治疗。(I 类推荐, A 级证据)
3. 中等强度他汀类药物治疗 LDL-C 不能达标者联合依折麦布治疗。(I 类推荐, B 级证据)
4. LDL-C > 4.9 mmol/L 且合并其他心血管病危险因素(包括高血压、吸烟、早发冠心病家族史和肥胖)的患者, 中等强度他汀类药物治疗联合依折麦布不能达标者, 应考虑联合前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 /kexin9 (PCSK9) 单克隆抗体治疗。(II a 类推荐, B 级证据)
5. 不能耐受他汀类药物治疗的 ASCVD 中高危患者应考虑使用依折麦布进行治疗。(II a 类推荐, C 级证据)
6. 不能耐受他汀类药物的 ASCVD 高危患者可考虑使用 PCSK9 单克隆抗体进行治疗。(II b 类推荐, C 级证据)
7. 非透析 CKD 患者应考虑使用中等强度他汀或他汀类药物联合依折麦布进行治疗。(II a 类推荐, B 级证据)
8. 不建议持续透析的 CKD 患者使用他汀类药物预防 ASCVD。(III 类推荐, A 级证据)

(本文来源: http://csc.cma.org.cn/art/2020/12/25/art_619_36880.html)