

非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征抗栓治疗的研究进展

韦 晓(综述), 尹瑞兴(审校)

作者单位: 546400 广西, 罗城仫佬族自治县人民医院心内科(韦 晓); 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院心血管内科(尹瑞兴)

作者简介: 韦 晓(1965-), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 心血管内科疾病诊治。E-mail: ywkweixiao@sina.com

通讯作者: 尹瑞兴(1962-), 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 冠心病的介入治疗。E-mail: yinruixing@126.com

[摘要] 该文综述近年来非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征抗栓治疗的研究进展。抗栓药物包括抗血小板药和抗凝药, 其中抗血小板药有阿司匹林、磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂和血小板膜糖蛋白(GP II b/III a)受体拮抗剂等; 抗凝药有普通肝素和低分子肝素、抗 Xa 因子抑制药和直接凝血酶抑制剂等。

[关键词] 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征; 不稳定型心绞痛; 抗栓治疗

[中图分类号] R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)05-0475-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.05.31

Antithrombotic treatment advance of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome WEI Xiao, YIN Rui-xing. Department of Cardiology, the People's Hospital of Luocheng Mulao Autonomous County, Guangxi 546400, China

[Abstract] The antithrombotic treatment advance on non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in recent several years was reviewed in this paper. There are two kinds of antithrombotic drugs, antiplatelet and anticoagulant drugs. The antiplatelet agents include aspirin, adenosine monophosphate(ADP) receptor antagonist and platelet membrane glycoprotein(GP II b/III a) antibody antagonist. The anticoagulant drugs consist of heparin, low molecular weight heparin, anti factor Xa inhibitors and the direct thrombin inhibitor etc.

[Key words] Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes; Unstable angina pectoris; Antithrombotic treatment

随着我国人口老龄化进程的加快, 急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的发病率逐年上升。非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)在临床上也越来越常见, 极易发生猝死^[1]。其病理生理是由于不稳定的冠状动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂, 伴或不伴有血管收缩, 随后继血小板血栓附着于血管壁, 引起冠脉血流量突然严重下降, 导致一系列的临床后果^[2,3]。目前对 NSTE-ACS 的治疗主要是抗血小板和抗凝治疗, 现就 NSTE-ACS 抗栓治疗的研究进展综述如下。

1 抗血小板药物治疗

1.1 阿司匹林 阿司匹林的作用机理是不可逆抑制血小板的环氧化酶-1(COX-1), 使血栓素 A₂(TXA₂)的合成下降, 而达到抗血小板聚集和抗血栓形成作用。还可能通过阻断中性粒细胞介导的血小板激活而发挥抗血栓作用。据一些临床资料显示^[4], 每天

服用阿司匹林 75~150 mg 可降低 70% 的不良反发生率。欧洲心脏病学会 2007(ESC2007)最新的 NSTE-ACS 治疗指南仍推荐对无禁忌证患者使用阿司匹林, 负荷剂量 160 mg, 维持量 75~100 mg, 要坚持长期服用^[5]。

1.2 磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂

1.2.1 氯吡格雷 氯吡格雷为第二代抗血小板聚集的药物, 通过选择性地与血小板表面腺苷酸环化酶偶联的 ADP 受体拮抗剂结合而不可逆地抵御血小板的聚集, 且不影响阿司匹林阻滞的环氧化酶通道, 与抗凝剂合用可明显增加抗凝效果, 对阿司匹林过敏者可单独使用。欧洲 ESC2011 最新的 NSTE-ACS 治疗指南^[6]仍推荐所有无禁忌证患者使用氯吡格雷, 负荷剂量为 300 mg, 每日维持剂量为 75 mg。

1.2.2 替格瑞洛 替格瑞洛是新的 ADP 受体拮抗剂, 与 ADP 受体可逆结合, 从而抑制 ADP 诱导的血小

板聚集。有研究推荐^[5]替格瑞洛负荷剂量为 180 mg, 维持剂量为 90 mg, 2 次/d, 用于所有中高危 ACS 患者。替格瑞洛与氯吡格雷治疗急性冠状动脉综合症的疗效比较 (PLATO) 随机试验是一项有 18 624 例 ACS 患者参加的研究项目^[7], 研究发现与氯吡格雷 300 mg 负荷剂量及 75 mg 维持剂量治疗相比, 替格瑞洛负荷剂量为 180 mg, 维持剂量为 90 mg, 2 次/d 治疗可降低初级复合终点, 包括心源性死亡、心肌梗死和休克 (9.8% vs 11.7%, HR = 0.84, P < 0.001), 并且在治疗血管性死亡和心肌梗死方面也有统计学的差异。

1.2.3 普拉格雷 普拉格雷是一种噻吩吡啶类前体药物, 其活性是通过选择性和可逆性抑制血小板 ADP 受体 (P2Y12)。普拉格雷也是通过细胞色素 P450 (CYP450) 代谢的, 它的代谢率更有效, 代谢产物能更快更有效抑制血小板的功能^[8,9]。有研究推荐^[5]普拉格雷负荷剂量为 60 mg, 1 次/d, 维持剂量为 10 mg, 1 次/d。

1.2.4 坎格雷洛 坎格雷洛是非噻吩吡类 P2Y12 受体拮抗剂, 可作为静脉注射用速效抗血栓药物, 可迅速抑制血小板的聚集, 且在体内不经代谢就能产生活性。临床试验显示^[10], 坎格雷洛和半剂量坎格雷洛在终点事件上明显优于氯吡格雷, 且出血的几率基本没有增加。

1.3 糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂

1.3.1 阿昔单抗 阿昔单抗是血小板糖蛋白 II b/III a 受体的人-嵌合单克隆抗体, 可以与糖蛋白 II b/III a 受体非特异性结合, 使纤维蛋白原不能与糖蛋白 II b/III a 受体结合, 从而发挥抑制血小板聚集作用。推荐用量 0.25 mg/kg 静脉负荷, 而后 0.125 μg/(kg · min) 维持量持续 12 ~ 24 h^[11]。

1.3.2 依替非巴肽 依替非巴肽是肽类糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂, 通过与血小板膜上糖蛋白 II b/III a 受体竞争而占据其结合位点, 使血小板膜上糖蛋白 II b/III a 受体与纤维蛋白原不能结合而抑制血小板聚集。静脉负荷量为 180 μg/kg, 而后静脉持续 2.0 μg/(kg · min), 维持 72 ~ 96 h^[11]。

1.3.3 替罗非班 替罗非班是非肽类 GP II b/III a 受体拮抗剂, 不具有抗原性, 可与 GP II b/III a 受体可逆性结合, 选择性抑制 GP II b/III a, 进一步阻断纤维蛋白原与 GP II b/III a 结合, 抑制血小板聚集。其价格低廉, 半衰期短, 停药后血小板功能恢复快, 血小板减少症发生率低^[11]。推荐剂量为 30 min 内 0.4 μg/(kg · min) 静脉负荷, 后以 0.1 μg/(kg · min)

静脉维持 48 ~ 96 h^[12]。

2 抗凝治疗

2.1 普通肝素 普通肝素是常用的抗凝药, 其与抗凝血酶 III 结合, 增加 AT-III 活性, 从而灭活 II a 和 Xa 等凝血因子。通过激活抗凝血酶而发挥抗栓作用, 静脉滴注肝素会迅速产生抗凝作用, 但个体差异大, 使用时要监测部分凝血活酶时间 (APTT)。具体用法为 75 U/kg 静脉滴注维持, 使 APTT 维持在正常的 1.5 ~ 2 倍^[13]。

2.2 低分子肝素 低分子肝素是由普通肝素裂解制成的小分子复合物, 分子量 2 500 ~ 7 000。其与血浆蛋白非特异性结合力较低, 因而生物利用度高, 半衰期较长, 抗凝效果呈明显的剂效关系, 皮下注射吸收良好, 几乎 100%。其抗 Xa 因子的作用和凝血酶的作用更加均衡, 具有明显溶解血栓的作用。皮下注射, 给药方便且不用检测部分凝血活酶时间。国内有研究^[14]显示低分子肝素比普通肝素具有更好的抗凝效果, 可明显降低急性冠脉综合征 30 d 内的病死率和减少复合性心脏事件的发生。低分子肝素因生产厂家不同而规格各异, 一般推荐量按不同厂家产品以千克体重计算皮下注射, 连用 1 周或更长。

2.3 抗 Xa 因子抑制药治疗

2.3.1 磺达肝癸钠 磺达肝癸钠是人工合成的 Xa 因子选择性抑制剂, 其抗血栓活性是通过抗凝血酶 III 介导的对 X 因子选择性抑制的结果。不与血小板因子 4 结合, 亦不与来自 II 型肝素诱导血小板减少症患者血清发生交叉反应, 从而减少了因肝素诱导的血小板减少症的发生, 且出血风险较低^[15-17]。它同时可减少 NSTE-ACS 患者血栓事件的发生。临床效果优于低分子肝素及普通肝素, 一般推荐用量 2.5 mg/d, 皮下注射, 1 次/d, 连用 7 d^[15,18,19]。

2.3.2 利伐沙班 利伐沙班是一种新型口服的 Xa 因子抑制剂, 口服生物利用度高, 它对于 Xa 因子的选择性抑制作用强, 与华法林相比, 利伐沙班起效快, 服药后 2.5 ~ 4 h 血药浓度达高峰, 且其与食物和一些常用药物相互作用较小, 服用方便, 起效迅速。每日口服一次即可达到治疗效果, 无需凝血监测, 安全性高。有研究^[16]评价了利伐沙班在新发 ACS 患者中的疗效, 证实利伐沙班 2.5 mg, 每天 2 次在双联抗血小板治疗的基础上进一步降低了心血管事件的发生率。

2.4 直接凝血酶抑制剂治疗

2.4.1 水蛭素 水蛭素是从药用水蛭唾液中分离出来的第一个直接凝血酶抑制剂, 通过重组技术合

成的是重组水蛭素,其优点有无需通过抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)激活凝血酶;不被血浆蛋白中和;能抑制凝血块黏附凝血酶;水蛭素不仅有抗凝血功能,还可抑制血小板的聚集。多数试验证实水蛭素能有效降低病死率和非致死性心肌梗死的发生率,但出血风险有所增加^[17]。

2.4.2 比伐卢定 比伐卢定是一种人工合成的拟水蛭素,其具有20个氨基酸的多肽,分子量为2180,是直接凝血酶抑制剂,能与凝血酶可逆性结合。其有效成分为水蛭素衍生物片段,特异性抑制Ⅱa因子活性,使活化凝血时间明显延长而发挥抗凝效果,作用可逆而短暂,出血事件发生率低。既可抑制血液循环中的凝血酶又可抑制与血栓结合的凝血酶^[20]。

2.4.3 达比加群酯 达比加群酯是凝血酶可逆转的强效抑制剂,其代谢不经过CY450途径,影响因素较少。口服给药方便,抗凝作用时间长。推荐剂量:有高风险出血病人为150 mg/d,肥胖病人为220 mg/d,均1次/d口服。长期抗凝治疗的随机评价(RE-LY)研究是一项前瞻性、随机、开放三期临床试验,通过双盲的方法比较达比加群酯和华法林的抗凝效果,一级终点为卒中和外周血栓。结果发现达比加群酯优于华法林,而主要出血并发症无统计学差异^[21]。

3 抗血栓治疗的联合应用

3.1 阿司匹林加ADP受体拮抗剂 阿司匹林与ADP受体拮抗剂抗血小板作用机制不同,故联合应用可提高疗效。氯吡格雷预防不稳定型心绞痛再次发生缺血事件试验(CURE)表明,与单用阿司匹林相比,氯吡格雷联合使用阿司匹林可使病死率和非致死性心肌梗死发生率降低20%,减少冠状动脉重建和心绞痛复发^[22]。

3.2 阿司匹林加肝素 阿司匹林加肝素治疗急性冠状动脉综合症的疗效(RISC)试验表明,男性非ST段抬高型心肌梗死(NSTE-MI)患者使用阿司匹林明显降低死亡和心肌梗死的危险。单独使用肝素没有受益,阿司匹林加普通肝素联合治疗,最初5d事件发生率最低。普通肝素或低分子肝素与阿司匹林联合使用疗效优于单用阿司匹林;阿司匹林加低分子肝素等同于或优于阿司匹林加普通肝素^[23]。

3.3 肝素加血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂 目前多主张联合使用肝素和血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂。由于两者联使用可延长部分APTT,肝素剂量应小于推荐剂量^[23]。

3.4 阿司匹林加肝素加血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受

体拮抗剂 目前对合并有急性缺血NSTE-ACS冠心病的高危患者主张三联抗血栓治疗^[24]。

4 结语

NSTE-ACS的抗栓治疗是降低患者致残率、致死率和提高生活质量的重要手段之一。抗栓治疗是预防和治疗NSTE-ACS的基石,在减少心血管不良事件的同时,也带来一些出血风险。目前新的疗效确切、不良反应少、出血风险低且方便服用的抗栓药物不断进入临床。对NSTE-ACS的抗栓治疗,临床医师可以针对不同患者和风险情况选择最合适的抗血栓药物。

参考文献

- 1 沈洪. 心血管急症早期目标性救治[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(2): 69-70.
- 2 金霞. 急性冠脉综合征患者早期应用不同剂量辛伐他汀的有效性及安全性对比[J]. 中国全科医学, 2009, 12(11): 2034-2036.
- 3 胡大一. 肝素及低分子量肝素在冠心病抗凝中的作用[J]. 临床荟萃, 2004, 19(7): 403-404.
- 4 张丽萍. 急性冠脉综合征的抗栓治疗基础与临床[C]. 第六届全军保健医学学术研讨会论文集, 2009: 42-45.
- 5 崔波, 郭莹, 张翼, 等. 急性冠脉综合征介入治疗前早期应用替罗非班的临床研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2009, 6(4): 33-36.
- 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 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045-1057.
- 8 Kowalczyk M, Banach M, Mikhailidis DP, et al. Ticagrelor—a new platelet aggregation inhibitor in patients with acute coronary syndromes. An improvement of other inhibitors? [J]. Med Sci Monit, 2009, 15(12): MS24-MS30.
- 9 Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease [J]. Eur Heart J, 2006, 27(10): 1166-1173.
- 10 Marczewski MM, Postula M, Kosior D. Novel antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular complications—focus on ticagrelor [J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6: 419-429.
- 11 李春华, 侯瑞田. 血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂在急性冠状动脉综合征中的应用[J]. 临床荟萃, 2011, 26(5): 446-450.
- 12 Gowda RM, Khan IA, Vasavada BC, et al. Therapeutics of platelet glycoprotein Ⅱb/Ⅲa receptor antagonism [J]. Am J Ther, 2004, 11

- (4) :302 - 307.
- 13 石建平, 赵梦华, 田洪森, 等. 普通肝素与低分子肝素治疗非 ST 段抬高 ACS 的疗效比较[J]. 山东医药, 2009, 49(1) :73 - 75.
 - 14 卢晋. 低分子肝素钠治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 实用全科医学, 2006, 4(2) :229 - 230.
 - 15 王琼康, 郭牧, 张云强, 等. 磺达肝癸钠和低分子肝素治疗急性冠综合征疗效比较[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(10) :628 - 631.
 - 16 Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38 [J]. Circulation, 2008, 118(16) :1626 - 1636.
 - 17 王海峰. 水蛭素治疗急性冠状动脉综合征的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(4) :292 - 293.
 - 18 常桂英. 磺达肝癸钠治疗急性冠综合征的临床观察[J]. 中外医学研究, 2013, 11(20) :22 - 23.
 - 19 宋莉, 颜红兵. 磺达肝癸钠在急性冠综合征治疗中的应用[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(5) :472 - 474.
 - 20 Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUTY trial. JAMA, 2007, 298(21) :2497 - 2506.
 - 21 Bellamy L, Rosencher N, Eriksson B. Adherence to a new oral anti-coagulant treatment prescription; dabigatran etexilate [J]. Patient Prefer Adherence, 2009, 3:173 - 177.
 - 22 冉启军. 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]. 临床合理用药杂志, 2009, 2(15) :9 - 10.
 - 23 胡大一. 心血管内科学高级教程[M]. 北京:人民军医出版社, 2009:139 - 140.
 - 24 张辉, 赵旭兰, 王凤飞, 等. 氯吡格雷、低分子肝素和阿司匹林联用治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 临床荟萃, 2004, 19(11) :609 - 611.
- [收稿日期 2014 - 02 - 12][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

新生儿科医院感染预防控制的研究进展

冯建华, 陈祺棠(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 535000 广西, 钦州市第一人民医院新生儿科

作者简介: 冯建华(1961 -), 女, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 新生儿科疾病的诊治。E-mail: fjh0215@163.com

[摘要] 医院感染是指入院时不存在、又不处于潜伏期, 而是在住院过程中获得的感染, 也包括在医院获得感染出院后才出现症状者。新生儿科是医院感染高危区, 新生儿由于器官功能发育不完善、免疫功能低下、对疾病的抵抗力较弱, 很容易在医院内获得感染性疾病。因此, 研究新生儿医院感染的现状及其危险因素, 有针对性提出预防和控制措施, 将有助于进一步降低新生儿的医院感染率。

[关键词] 新生儿; 医院感染; 预防控制

[中图分类号] R 72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2014)05 - 0478 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2014.05.32

Research progress on control and prevention of hospital infection in neonatal department FENG Jian-hua, CHEN Qi-tang, TAN Yi. Department of Pediatrics, the First People's Hospital of Qinzhou City, Guangxi 535000, China

[Abstract] Hospital infection, which neither exists on admission nor in the incubation period, refers to an infection acquired in hospital, including those which is obtained in hospital while its symptoms appear outside the hospital. Neonate department is a high-risk hospital infection area. Because most of neonates organs are immature and their immune function and disease resistance are lower, they are particularly susceptible to hospital infection. Therefore, analyzing the risk factor and providing the strategy for the prevention and control of hospital infection in neonates may be helpful to reduce the hospital infection rate of neonates.

[Key words] Neonates; Hospital infection; Prevention and control