

若入院或 24h 内有 ST 段变化或肌钙蛋白 (I、T) 阳性病人, 目前主张有条件单位应早期采取介入治疗策略。其他高危病人如有反复缺血、充血性心衰、心源性休克应取早期介入治疗。此外, 在 PCI 或 CABG 6 个月内发生 UA/NSTEMI 亦为早期介入指征。但应强调介入治疗患者上述药物治疗仍属基础治疗, 不过介入治疗前后抗血小板、抗凝药物使用上应有所区别。

【参考文献】

- [1] Canon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction in Braunwald's HEART DISEASE. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. U.S.A.: ELSEVIER-SAUNDERS, 2005: 1243~1279
- [2] Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina-Revised. Circulation, 2000, 102:118
- [3] Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic Coronary Artery Disease, in Braunwald's HEART DISEASE. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. U.S.A.: ELSEVIER-SAUNDERS, 2005: 1281~1354
- [4] Konkle BA, Schafer AI. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis, and Cardiovascular Medicine. 7th ed. U.S.A.: ELSEVIER-SAUNDERS, 2005: 2067~2092
- [5] The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein II b/III a receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: The GUSTO IV-ACS randomized trial. Lancet, 2001, 357: 1919

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0009-05

急性心肌梗死溶栓药物新药选评

【作者】 朱文玲

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R541.4; R97

【文献标识码】 B

通过冠脉造影观察到约 90% 急性心肌梗死 (AMI) 病人的梗死相关冠状动脉为血栓性完全闭塞。不容置疑冠状动脉内血栓形成是心肌梗死的主要病因, 预防血栓形成或者快速溶解血栓并且保持梗死相关血管开通可以改善病人短期和长期的预后。有报告溶栓治疗可以在每 100 例患者中挽救 4 人的生命。自从最早的 GISSI 试验 (1986 年) 对 11 000 例发病 6h 内的 AMI 给予静脉链激酶 (SK) 治疗的结果显示死亡率降低以来, 溶栓治疗已成为 AMI 的常规治疗。溶栓治疗使 AMI 时血栓堵塞的冠状动脉再通, 恢复冠状动脉血流, 缩小梗死面积, 在短期和长期的随访中, 改善心肌功能和存活。溶栓再灌注改善血管再通程度的判断用冠脉造影 TIMI 血流分级的方法。虽然 TIMI 2 和 3 级定为再通指标, 只有 TIMI 3 级才能显著降低病死率

(TIMI 0、1 级的病死率为 9.3%; TIMI 2 级为 6.5%; TIMI 3 级为 3.7%, $P<0.0001$)。FTT (the fibrinolytic therapy Trialists') 汇总了 9 个溶栓试验, 每个试验包含 1000 例以上 AMI 患者, 总共 58 600 例。结果显示与对照组比较, 短期病死率下降 18%。在 45 000 例 ST 段升高或左束支传导阻滞的亚组中, 病死率下降 25%。

意大利静脉溶栓试验 (GISSI) 和其他一些临床试验证实发病 3h 内静脉应用 SK 可以使梗死冠脉再通。短时间静脉应用大剂量 SK 可以使再通率达到 75%^[13]。

GISSI 和 ISIS-2 试验发现 1h 内静脉注射 150 万 U 链激酶作为常规治疗并不昂贵而且不需要使用肝素。

组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA) 与 SK 比较有

许多优越性并且对梗死相关血管的早期开通率也高于 SK^[14]。

ISIS-3 和 GISSI-2 试验超过 6000 例随机病人的结果表明,应用 SK 和 t-PA 早期死亡率无显著差异,并且尽管应用 t-PA 加肝素治疗有轻度增加脑出血发生率的倾向,但是总死亡率或中风的发生率在 ISIS-3 试验中 SK 和 t-PA 组均为 11.1%,二者在“净临床结果”上无差异。但是有必要指出,在这两项试验中,t-PA 并没有按照理想方法使用(静脉输注时间过长,应用肝素时间较晚),而且肝素为皮下给药,实际上应用 t-PA 治疗时应该静脉肝素化。

全球应用 SK 和 t-PA 治疗闭塞冠状动脉研究(GUSTO)入选了 41 021 例急性心肌梗死病人,结果发现与 SK 相比,t-PA 可以使死亡率降低 14%。该试验中采用快速给药方法,在 90min 内经静脉给 t-PA 100mg,加速梗死相关血管的开通率,进一步降低心梗患者死亡率。对于症状出现 6h 以内的病人,再灌注的速度非常重要,因此应该选择 t-PA 加速给药方案,特别是对于那些高危病人,包括前壁心肌梗死、左束支传导阻滞(LBBB)、糖尿病以及充血性心力衰竭(CHF)患者。高龄病人属于高危人群但是其脑出血的发生率也较高,选择 t-PA 还是链激酶应该遵循个体化原则。

1 新一代溶栓剂

第一代的溶栓剂有尿激酶(UK)和 SK;第二代有 t-PA、乙酰化纤溶酶原-链激酶激活剂复合物(APSAC)和尿激酶原(Pro-UK);第三代为 t-PA 的变异体 r-PA (reteplase)、n-PA (lanoteplase)和 TNK-tPA 以及重组葡激酶(r-SaK)。第三代溶栓剂特点:①纤维蛋白特异性高;②半衰期长;③弹丸式静脉注射;④对 PAI-1 敏感性降低。临床试验发现 r-PA、n-PA、TNK-tPA 分别与 t-PA 比较,30d 病死率无差异。

新一代纤溶酶原激活剂包括天然 t-PA 的变异体 r-PA, n-PA, TNK 及重组葡激酶(r-SaK)。这些新的溶栓剂特点为半衰期长,可一次弹丸式注

射,有显著的纤维蛋白特异性。TNK 及葡激酶几乎无纤维蛋白原溶解作用,故理论上能高效溶解冠状动脉内血栓。r-PA 于 1996 年在美国应用,与 t-PA 比较,起效速度快,但临床试验发现 r-PA 并不比 SK 或 t-PA 优越,INJECT 试验 6000 例 AMI 治疗结果 r-PA 与 SK 比较,无显著差异。GUSTO-III 试验 15 072 例 AMI 比较 r-PA 和 t-PA 加速给药的 30d 死亡率分别为 7.47%和 7.24%,二者无显著差异。n-PA 经 INTIME 试验,发现大剂量 n-PA 用于 AMI 溶栓治疗,冠脉造影梗死相关血管的开通率有潜在的优势。在 TIMI-10 试验中发现 TNK 增大剂量,冠造血管开通率至少和 t-PA 加速给药一样。将进行更大规模的耐受性和比较死亡率的临床试验。重组葡激酶(r-SaK)对抗纤溶酶原激活剂抑制物(PAI-1),纤维蛋白特异性强,血管开通率高,出血并发症少。我国已成功研制 r-SaK,正进入临床试验阶段。新的纤溶酶原激活剂应具备半衰期长,弹丸式注射给药,具有高度纤维蛋白特异性,而纤维蛋白原降解少,溶栓快速、安全、有效,并且价格低。

2 第三代溶栓剂介绍

2.1 r-PA (reteplase) 重组纤溶酶原激活剂

为 t-PA 单链去糖基缺失变异体,其溶栓作用比 t-PA 强 5.3 倍。血浆清除较 t-PA 慢 4.3 倍,导致半衰期延长至 18min。90min 冠状动脉造影梗死相关血管开通率(85.2%)高于 t-PA (77.2%)。推荐剂量为每次 1000 万 U,2 次静脉注射相隔 30min。临床试验结果表明其疗效可与 SK 媲美,低血压和过敏反应显著低于 SK。与 t-PA 比较血管开通快,90min 血管开通率高于 t-PA,而并发症并未增加。

r-PA 的临床试验有 3 个:INJECT, RAPID 及 RAPID-2。INJECT (international joint efficacy comparison of thrombolytics) 试验比较 r-PA 和 SK 对 AMI 的溶栓效果。6010 例发病 12h 内的 AMI 患者入选,随机分为 r-PA 组和 SK 组,随诊 6 个月。r-PA 剂量为 10MU,间隔 30min 2 次静脉注射;SK 剂量为 1.5MU,1h 内静脉注入。r-PA 组和 SK 组 35d

死亡率分别为 9.02% 和 9.53%；6 个月死亡率分别为 11.02% 和 12.05%；卒中分别为 1.23% 和 1.0%；出血分别为 15% 和 15.3%；需要输血的大出血分别为 0.7% 和 1.0%，以上各项两组之间均无显著差异。不良反应中低血压 r-PA (15.5%) 低于 SK (17.6%) ($P<0.05$)，过敏反应 r-PA (1.8%) 也低于 SK (1.1%) ($P<0.05$)。说明 r-PA 是安全有效的溶栓剂。RAPID (reteplase vs alteplase infusion in acute myocardial infarction) 比较 AMI 患者 r-PA 弹丸式给药和 t-PA 标准剂量给药，90min 的血管开通率。606 例发病 6h 内的 AMI 患者入选。溶栓 30、60、90min 和 5~14d 行冠脉造影。随机分组：①r-PA 15MU，iv；②r-PA 10MU，iv，30min 后 5MU，iv；③r-PA 10MU，iv，30min 后 10MU，iv；④t-PA 第 1 小时 60mg，第 2 小时 40mg。结果：60min 梗死相关血管开通率 (TIMI 2 级或 3 级)，4 组分别为 67%、72.1%、77.6% 和 66.3% (3 组和 4 组比较， $P=0.079$)；90min 血管开通率 4 组分别为 62.8%、66.7%、85.2% 和 77.2% (3 组和 4 组比较 $P=0.084$)；晚期血管开通率 4 组分别为 85.5%、80.5%、95.1% 和 87.7% (3 组和 4 组比较 $P=0.04$)。60min 达 TIMI 3 级者，r-PA (10MU+10MU) 多于 t-PA (分别为 51% 和 32.7%， $P=0.009$)；90min 分别为 62.7% 和 49% ($P=0.019$)；出院时分别为 87.8% 和 70.7% ($P<0.001$)。出院时左室射血分数 (EF) r-PA 组 > t-PA 组 (分别为 $(53\pm 1.3)\%$ 和 $(49\pm 1.3)\%$ ， $P=0.034$)，左室局部室壁运动改善也明显。30d 死亡率、再梗、心衰发生率及颅内出血两组均无显著差异。说明与标准剂量 t-PA 比较，r-PA 间隔 30min 2 次弹丸式注射给药血管开通快且完全，出院时改善左室整体和局部功能更为明显。RAPID-2 试验入选 324 例发病 12h 以内的 AMI 患者，随机分为 r-PA 组和 t-PA 组，30、60、90min 和 5~14d 行冠脉造影。随诊 35d。r-PA 用法及剂量：10MU，间隔 30min 注射 2 次；t-PA 加速给药法，即首剂 15mg，iv，随后 0.75mg/kg，30min 注入，随之，0.5mg/kg，60min 注入。结果：TIMI 2 级或 3 级血管开通率，90min r-PA 组和 t-PA

组分别为 83.4% 和 73.3% ($P=0.031$)；60min 分别为 81.8% 和 66.1% ($P=0.032$)。90min 达 TIMI 3 级分别为 59.9% 和 45.2% ($P=0.011$)；60min 分别为 51.2% 和 37.4% ($P=0.006$)。30d 死亡率和卒中两组无差异；联合终点 (死亡/再梗/心衰/LVEF $<40\%$) 以及需输血的两组均无显著差异。整体及局部收缩功能两组一样。结论：r-PA 60 及 90min 血管开通率高于 t-PA，而并发症并未增加。

2.2 TNK-tPA

为 TNK 组织型纤溶酶原激活剂，是 t-PA 的 3 个部位替换几个氨基酸得到的突变体。血浆清除较 t-PA 慢 4 倍，半衰期延长 5 倍，允许单剂静脉冲击给药。该药纤维蛋白选择性强，使之靶向性作用于梗死相关的血栓，而减少系统性纤溶酶原激活，还有抗纤溶酶原激活剂抑制物 PAI-1 的作用，在富含血小板的动脉血栓中作用增强。临床试验表明应用 TNK-tPA 50mg，90min TIMI 3 级血管开通率达 64%，血浆纤维蛋白原及纤溶酶原水平只下降 3% 和 13%。推荐剂量为一次静脉注射 0.5mg/kg。

1995 年后 TNK 用于临床 AMI 的溶栓治疗，由于 TNK 半衰期长，单剂弹丸式注射，选择性作用于纤维蛋白以及抵抗 PAI-1 的作用，特别是用药方便，便于院前溶栓，受到临床青睐。ASSENT II 试验 (assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic agent) 由 29 个国家 1000 个中心参加的随机、双盲对照研究。16 949 例发病 6h 以内的 AMI 入选，随机分为 TNK 组 (8461 例) 和 t-PA 组 (8488 例)。TNK 30~50mg 于 5~10s 内静脉注射；t-PA 加速给药法，首剂 15mg，iv，随后 0.75mg/kg，30min 内注入，0.50mg/kg，60min 内注入。主要终点：30d 死亡率。结果：TNK 和 t-PA 组 30d 死亡率分别为 6.18% 和 6.15%，卒中为 1.78% 和 1.66%，颅内出血分别为 0.93% 和 0.94%，以上各项两组均无显著差异。出血分别为 26.4% 和 28.9% ($P=0.0003$)，大出血分别为 4.66% 和 5.94% ($P=0.0002$)。结论：TNK 溶栓治疗，30d 死亡率与 t-PA 一致，但出血减少，投药方便。与其他溶栓剂不同，TNK 的剂

量按体重计算,一般为0.5mg/kg。

2.3 n-PA (alteplase)

为t-PA的缺失突变体,半衰期延长至37min,可单剂静脉注射给药。推荐剂量为一次静脉注射12万U/kg。

2.4 重组葡萄球菌激酶 (r-SaK)

葡激酶(staphylokinase, SaK)是由金黄色葡萄球菌分泌的一种胞外蛋白质,具有溶血栓的特性。重组葡激酶系采用基因工程方法,将克隆的葡激酶基因在大肠杆菌实现高表达。其溶栓作用机制为重组葡激酶与血浆中纤溶酶原形成复合物后,激活纤溶系统,促使纤溶酶原转化为纤溶酶,降解纤维蛋白,因具有高度的纤维蛋白选择性,溶栓效果更强。在有纤维蛋白存在时, SaK在血栓表面高度抵抗 α_2 抗纤溶酶的中和作用,从而使纤维蛋白降解发生在血栓局部,而限制系统性纤溶酶原激活。在STAR试验中给予r-SaK 10mg或20mg于30min内静脉滴注,给药后90min达到TIMI 3级血流者10mg组为50%, 20mg组为74%,对照组(t-PA组)为58%。又有研究应用静脉冲击量给药方法, 15mg在5min内注入, 30min后再重复静注15mg, 90min TIMI 3级达68%,对照组(t-PA组)为57%。r-SaK作为异性蛋白,用药后可激发免疫反应,大多数患者在用药后2周内产生抗体,持续至少7个月,但抗体是否会产生变态反应尚不清楚。我们在重组葡激酶II期临床试验中,发现重组葡激酶溶栓效果好,溶栓作用快,无过敏和低血压反应,并比较了15mg和10mg 30min内静脉滴注的疗效和安全性。129例接受15mg, 55例接受10mg,梗死相关血管临床开通率分别为79.8%和80%,冠状动脉造影血管开通率分别为78.9%和87.5%,TIMI 3级分别为68.4%和87.5%,均无显著性差异。出血发生率分别为41.1%和27.3%。r-SaK 10mg的疗效与15mg相同,而出血发生率有减少趋势。因此我们认为r-SaK是一种较为安全和有效的静脉溶栓剂。r-SaK剂量从15mg减为10mg,血管开通率并不降低,而出血并发症却有减少倾向。

3 溶栓剂的选择

在如何选择溶栓剂的问题上,应衡量死亡高危因素(如老年、女性、前壁MI、左束支传导阻滞、ST段普遍抬高、糖尿病、心率>100次/min、SBP<100mmHg等)和颅内出血高危因素。对发病4h内的AMI患者,梗死相关血管(IRA)开通十分重要,可选择t-PA加速给药法;对死亡低危病人(如下壁MI)和颅内出血高危病人(如高血压)SK和t-PA加速给药法可同等选择;对发病4~12h伴低危死亡和颅内出血高危病人(如老年下壁MI,血压不低,心率<100次/min)可选择SK。溶栓效果更取决于溶栓时间,应尽可能早溶栓。如能在发病1~2h溶栓,可获得极好的效果。为了达到尽早开通血管的目的,AMI治疗指南要求到达医院后在30min内给予溶栓治疗或1h内直接经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。新一代溶栓剂弹丸式静脉注射给药方便,而且具有纤维蛋白特异性高,半衰期长,对PAI-1敏感性降低等特点,AMI溶栓治疗已经应用第三代溶栓剂取代老的溶栓剂,如美国已经普遍应用TNK-tPA,国内已经完成r-PA和r-SaK的AMI溶栓治疗的临床试验。新一代溶栓剂弹丸式静脉注射的给药方法更适于基层医院院前溶栓治疗的开展。总之,溶栓治疗可使AMI 30d病死率下降30%,特别适于基层医院的AMI再灌注治疗,然而,溶栓成功的关键是“早”,主张院前溶栓,而且要求血管开通达TIMI 3级血流才可真正获益。

【参考文献】

- [1] ASSENT-2 Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. *Lancet*, 1999, 354: 716~722
- [2] Sinnaeve PR, Alexander JH, Bogaerts K, et al. Efficacy of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: One-year follow-up results of the Assessment of the Safety of a New Thrombolytic-3 (ASSENT-3) randomized trial in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2004, 147: 993~998

- [3] Armstrong PW, burton J, Pakola S, et al. Collaborative Angiographic Patency Trial of Recombinant Staphylokinase (CAPTORS II). Am Heart J, 2003, 146: 484-488
- [4] Armstrong PW, Burton JR, Palisaitis D, et al. Collaborative Angiographic Patency Trial of Recombinant Staphylokinase (CAPTORS). Am Heart J, 2000, 139: 820-823
- [5] INJECT Study Group. Randomized double-blind comparison of

reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. Lancet, 1995, 346: 329-336

- [6] the RAPID Investigators. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double bolus reteplase (r-PA) and front-loaded "accelerated" alteplase (Rt-PA) in patients with acute myocardial infarction. Circulation, 1996, 94: 891-898

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0013-07

急性冠脉综合征非介入期抗血小板治疗

【作者】 许俊堂

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R541.4; R45

【文献标识码】 B

1 急性冠状动脉综合征与抗栓治疗

冠心病 (CHD) 是冠状动脉粥样硬化性心脏病, 包括稳定的冠状动脉疾病和急性冠状动脉综合征 (ACS)。稳定的冠状动脉疾病或者临床完全无症状或者表现为稳定性心绞痛, 病理生理特点是冠状动脉硬化斑块导致血管腔固定狭窄, 没有斑块破裂和血栓形成, 但并不意味着斑块是稳定的, 仍有发生破裂导致心肌梗死的可能性。急性冠状动脉综合征是不稳定的斑块破裂基础上血栓形成的结果, 根据冠状动脉是否闭塞表现为 ST 段抬高 (STE-ACS) 或者非 ST 段抬高的急性冠状动脉综合征 (NSTEMI-ACS)。

STE-ACS 多表现为 ST 段抬高的心肌梗死 (STEMI), 是冠状动脉粥样硬化斑块破裂后, 以纤维蛋白为主要成分闭塞性血栓形成的结果。NSTEMI-ACS 病理特点是非闭塞性的以血小板成分为主的附壁血栓, 如果附壁的血小板血栓脱落堵塞远端小的冠状动脉, 导致小面积心肌梗死 (微梗死), 临床肌钙蛋白测定升高, 这种情况称为非 ST 段抬高的心肌梗死 (NSTEMI); 如不存在微栓塞导致的微梗死, 则为不稳定型心绞痛 (UA) (图 1)。临床根据心电图 ST 段是否抬高和肌钙蛋白水平, 对 ACS 患者进

行治疗决策 (表 1)^[1]。

冠心病是一种血栓相关的疾病, 单纯斑块破裂没有血栓形成, 一般不会发生心肌梗死。对于已经发生血管事件的患者, 应开通和维持血管开通, 此后应长期或者终身抗栓, 防止再发生血管事件; 对于已经存在冠状动脉疾病没有发生事件的患者, 也应常规抗栓治疗, 防止将来可能的斑块破裂基础上血栓形成和导致血管事件; 对于未发现血管疾病, 但存在高危因素的患者, 也应该按照循证医学的原则开始抗栓治疗, 预防血管事件的发生。

ACS 是斑块溃疡或者破裂基础上血栓形成的结果。斑块破裂暴露出内皮下的胶原纤维和脂核, 是强烈的致栓物质, 诱发血小板聚集。血小板丰富的血栓不易被溶栓药物溶解, 针对凝血酶的抗栓药物也难以起作用。此外溶栓疗法激活血小板, 伴随溶栓过程形成或者释放的凝血酶进一步激活血小板^[2]。

经皮冠状动脉腔内成形术 (PTCA) 引起斑块破裂和内膜撕裂, 引起血小板聚集和不同程度的血栓形成, 血小板血栓参与围术期和术后血管再闭塞的发生, 参与 PTCA 后再狭窄过程。支架置入可以预防经皮冠脉介入治疗 (PCI) 术后的再狭窄过程,