

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.045

低分子肝素与普通肝素在介入手术中安全性与疗效的比较*

刘璟璐 李学奇[△] 董玉梅 李京秀 李 阳

(哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:肝素已经普遍用于冠状动脉介入术中,但是由于在应用过程中抗凝效果个体差异大、出血风险相对较高、并发症等问题的日益显现,已经引起了医生们的注意。相对而言,低分子肝素具有抗凝作用强、出血风险低、并发症发生率相对较低、无需实验室监测等优点,进而越来越广泛的在冠状动脉介入术中担当重要角色。普通肝素与低分子肝素在冠状动脉介入术中的有效性与安全性的比较是值得我们探讨的,知道普通肝素与低分子肝素的优缺点后,可使我们在冠状动脉介入术中更好的选择抗凝药物,使手术的成功率大大提高,降低术后并发症的发生,减轻患者的痛苦。本文结合普通肝素与低分子肝素的药理作用及相关临床研究的结果,分析比较了普通肝素与低分子肝素在冠状动脉介入术中的有效性与安全性。

关键词:普通肝素;低分子肝素;冠状动脉介入术;安全性;有效性

中图分类号:R541 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)12-2378-04

Low Molecular Weight Heparin and Unfractionated Heparin in Percutaneous Coronary Intervention in the Comparative Safety and Efficacy*

LIU Jing-lu, LI Xue-qi[△], DONG Yu-mei, LI Jing-xiu, LI Yang

(Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Heparin has been widely used in coronary intervention, but because of the anticoagulant effect in the application process large individual differences, the relatively high risk of bleeding complications and other issues become more prominent, which has attracted the attention of doctors. In contrast, low molecular weight heparin anticoagulant effect, and bleeding risk is low, the relatively low incidence of complications, without laboratory monitoring, etc., tends to play an important role in the coronary intervention. Unfractionated heparin and low molecular weight heparin in percutaneous coronary intervention in the comparative efficacy and safety is worth to explore. Knowing the advantages and disadvantages of unfractionated heparin and low molecular weight heparin, allows us to make better choice of anticoagulant drugs in coronary intervention, thus greatly improve the success rate of surgery to reduce the incidence of postoperative complications and to relieve the suffering of patients. In this paper, based on the pharmacological effects of unfractionated heparin and low molecular weight heparin and clinical results of the study, unfractionated heparin and low molecular weight heparin in percutaneous coronary intervention in efficacy and safety were analyzed and compared.

Key words: Unfractionated heparin; Low molecular weight heparin; Coronary intervention; Security; Effectiveness

Chinese Library Classification(CLC): R541 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)12-2378-04

前言

在经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)中,抗凝是至关重要的环节,这既关系着支架植入过程中的顺利与成功,又关系着术后治疗的延续。普通肝素(unfractionated heparin, UFH)应用于冠脉介入术以来,UFH不仅作为PCI术中的规范用药,而且是2001年美国心脏病学会/美国心脏病协会(ACC/AHA)在PCI指南中唯一建议使用的抗凝药物,所以UFH常规的使用在PCI术中^[1]。UFH可以在冠脉介入术中起到显而易见的抗凝作用,并且已经沿用至今。然而,普通肝素在治疗过程中也存在自身局限性^[2],如生物利用率低、抗凝

效果差异大、使用剂量的不确定、使用时需实验室监测活化凝血酶原时间(APTT)、肝素诱导的血小板减少症发病率高和易被血小板因子4中和等缺点,这些问题已经引起了医生们的高度重视。随着研究的深入以及进一步的推广,临床上逐渐出现了低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH),其不仅保持了UFH的抗凝作用也减少了UFH的上述缺点,所以LMWH广泛应用在冠状动脉介入术中,并且已经取得了肯定的效果,LMWH现在已经逐步的推广到临床的各个方面。但是两者之间仍然存在着各自优势,低分子肝素究竟可否完全取代普通肝素,此结论是否可以做出还是有待商榷的。

1 低分子肝素与普通肝素的药理作用

* 基金项目:黑龙江省青年科学技术专项资金(QC2012C129)

作者简介:刘璟璐(1987-),女,硕士,主要研究方向:低分子肝素与普通肝素在PCI术中的安全性与有效性的比较,

电话:13895780298, E-mail:lj1870822@126.com

△ 通讯作者:李学奇, E-mail:lixueqi@medmail.com.cn

(收稿日期:2014-08-08 接受日期:2014-08-30)

普通肝素多从猪肠黏膜和猪、牛肺脏中提取,具有强酸性,肝素的抗凝作用主要依赖于抗凝血酶 III (AT-III),AT-III 可以形成 AT-III 凝血酶复合物而使酶灭活,普通肝素存在时与 AT-III 结合后可使 AT-III 构型改变,活性部位充分暴露,并迅速与某些因子和纤溶酶结合并抑制这些因子。低分子肝素是普通肝素经化学方法或酶解的方法得到的相对低分子量的肝素片段,因其制备的方法很多所以可以形成不同种类的低分子肝素,但是各种低分子肝素的药代动力学及抗凝效果不同所以相互之间在治疗上不可以相互转换^[3]。LMWH 与 UFH 都可以抑制 FXa(活化 X 因子),起到抗凝作用,但是 LMWH 更具有选择性,对凝血酶及其他凝血因子干预影响较小。LMWH 因其分子链较短,不会像 UFH 那样在与凝血因子 Xa 结合的同时会与凝血酶和其他的一些凝血因子结合。LMWH 抗凝血因子 Xa 活性/抗凝血活性比值为 2.0-4.0,而 UFH 为 1.0 左右。在 LMWH 中,分子量越低,抗凝血因子 Xa 活性就会越强,这样就使 LMWH 在药理作用上把抗凝作用与出血并发症分开,使其不仅保有了抗凝血作用又可以大大地减少了出血的风险,在使用时更加的安全。

不仅如此,已经有报道指出 LMWH 的抗血栓作用比 UFH 强,曹鉴平等^[4]报道 LMWH 通过细胞调作用发挥其抗血栓作用,皮下注射时通过血管内皮细胞的介导作用以及促使纤溶酶原释放和优球蛋白溶解时间缩短,促进组织型纤溶酶原激活剂和前列环素样物质释放,进而作用于纤溶系统。不仅如此,LMWH 通过使纤维蛋白浓度和血液黏滞度降低而起到延迟性抗血栓作用,延迟作用超过 24 h,所以相比于 UFH,LMWH 的抗血栓作用大大增强。此外,LMWH 还可以降低暂时性血小板凝块转变为永久性血小板纤维蛋白凝块的发生率,抑制血小板聚集,降低血液黏度,使 LMWH 的抗血栓作用强于 UFH^[5]。

2 低分子肝素与普通肝素的药代动力学特点

使用 UFH 其生物利用度为 30 %-50 %,大部分经肝脏分解代谢,降解产物或原形经肾脏排出。而小剂量使用 LMWH 后其生物利用度为 100 %,峰值出现在使用后的 3-5 小时,半衰期为 3-6 小时,主要由经肾脏代谢,故患有严重肾功能不全者半衰期会延长,所以此类患者在使用 LMWH 时应该按体重计算后再行使用 LMWH,或者减量使用 LMWH,否则以免过多的 LMWH 在体内蓄积以增加出血的风险。此外,由于 LMWH 高选择性抗 Xa,使其在临床应用出血风险大大减少,一般而言,大多数患者不需要时时的监测 APTT。除此之外,LMWH 对血小板功能影响小,不引起血小板的减少,与血小板第四因子亲和力较低不发生中和反应,其作用不受血小板影响。相比之下,LMWH 更具有使用利用率高,使用剂量易掌握,个体差异小,不需要实验室监测抗凝活性,出血风险小,作用时间长等特点。

3 LMWH 与 UFH 的优缺点的比较

UFH 是传统的抗凝药物,其在冠状动脉介入术中发挥着重要作用,在预防动脉损伤部位、介入器械上以及冠脉损伤局部的血栓形成都具有显著的成效。已经成为冠脉介入术中抗凝的常规用药。并且已被广大的医生们认可。但是,传统的 UFH 抗凝的方法大多来自于非随机性的研究结果,缺乏有力的科学

证据。在使用上出现的生物利用率低、抗凝效果差异大、使用剂量的不确定、使用时需实验室监测活化凝血酶原时间(APTT)、肝素诱导的血小板减少症发病率高和易被血小板因子 4 中和等缺点。加之使用后患者易出现出血、血肿,肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)及患者骨质的疏松流失的不良反应。

相比之下 LMWH 具有以下优点:(1)与血浆蛋白的结合更少,使得抗凝作用的量效关系更明显,故可根据体重计算用量,除特殊患者(肥胖及严重肾功能不全者)外,无须实验室监测,安全可靠,出血的副作用小;(2)与巨噬细胞及内皮细胞的结合更少,增加了在血浆中的半衰期,故可皮下注射,更加方便;(3)与血小板及血小板因子 4(platelet factor 4, PF4)的结合更少,降低了肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)的发生率;(4)与成骨细胞的结合降低,减少了破骨细胞的激活,从而减少了骨质流失及骨质疏松的发生^[2,6,7]。(5)、抗凝作用具有易控性,组织因子旁路抑制剂(tissue factor path-way inhibitor, TFPI)是肝素类药物抑制血栓形成的主要机制,有研究证明,在连续使用 UFH 5d 后可以测得 UFH 促进 TFPI 释放的作用消失,而 LMWH 却仍然可以稳定的促进 TFPI 的释放^[8,9],使得在使用 LMWH 时更容易调节使用剂量,掌控抗凝效果。

LMWH 也同样存在着出血、血肿,发生血小板减少症和骨质疏松症的缺点,不过只是发生率低,程度亦轻。

4 LMWH 与 UFH 在冠状动脉介入术中的用量及用法

多年来,在 PCI 术中 UFH 根据经验使用固定剂量,一般为 10000 U 左右,可使用静脉给药和皮下注射的方法,同时需根据个体差异及实验室监测结果进行调整。

使用 LMWH 时也多采用经验用药,但是可以大致总结如下:(1)、在 PCI 术前从未使用 LMWH 的患者,建议术中静脉注射依诺肝素 1.0 mg/kg,而对于拟使用糖蛋白 II b/IIIa 受体抑制剂的患者,建议静脉注射 0.75 mg/kg^[10-13]。但是在 Choussat 等^[14]研究结果提示:在 PCI 中静注 0.5 mg/kg 的依诺肝素,在大多数患者中可以到达要求的抗凝效果而且同时还保有了安全性。(2)、高危不稳定性心绞痛/非 Q 波心肌梗死的患者,在经过皮下注射依诺肝素治疗 48 h 后不必再增加其他抗凝治疗,同时无需进行实验室抗凝效果监测,就能完成 PCI 治疗。(3)、PCI 术前已皮下使用依诺肝素的,若在最后一次用药的 8 小时以内进行 PCI 术,不需追加抗凝剂(包括 LMWH 或 UFH)^[15]。(4)、若在最后一次皮下注射依诺肝素后 8-12 小时行 PCI,应静脉追加 0.3 mg/kg^[16],无论是否给予糖蛋白 II b/IIIa 受体抑制剂。(5)、若在最后一次皮下注射依诺肝素 12 小时以后进行 PCI 术,此时可以静脉注射常规剂量的依诺肝素。

5 LMWH 在冠状动脉介入术中临床研究的研究

随着 LMWH 的药理作用被人们越来越多的熟知,LMWH 也越来越广泛的应用在 PCI 术中,并且已经有研究表明,在 ACS 患者当中,使用 LMWH 可以作为首选抗凝药,LMWH 可以在此类患者行 PCI 术时取代 UFH,但是在 PCI 术中完全取代 UFH 的结论还未作出,但是已有资料表明,在 PCI 术中静脉给予 LMWH 后可迅速起效并且抗凝作用持续稳定,可用于稳

定型心绞痛患者的择期 PCI,也可用于 ACS 患者的直接 PCI^[15,16]。

(1) 皮下注射 LMWH 在 PCI 术中的应用研究

Collet^[15]等的首先报道 451 例 UA/STEMI 患者在行 PCI 术前,至少已经应用 LMWH48 h,并且在距最后 1 次皮下注射 LMWH 的 8 h 内完成 PCI 术,术中不再追加 UFH 或 LMWH。从结果显示,LMWH 的抗凝作用是稳定持续的,PCI 术后未发生院内急性闭塞或急性血运重建事件,研究显示,LMWH 应用于 PCI 术时相对于 UFH 来说是更加安全有效的。

NICE-3 试验^[13]共入选 628 例非 ST 段抬高 ACS 患者,给予患者使用依诺肝素(1 mg/kg 皮下注射 q 12h)和 GPIIb/IIIa 抑制剂。其中 283 例患者接受 PCI,术不停用依诺肝素。结果发现,依诺肝素和 GPIIb/IIIa 抑制剂联合使用时,可以使患者安全的完成 PCI 术,并且术后不增加出血风险,在手术时不用再增加抗凝药物。在 PCI 中,相比于 UFH,LMWH 联合 GPIIb/IIIa 抑制剂时可以在取得相同的抗凝效果的同时保证了患者的安全性。

陈纪林等^[17]研究了 PCI 中应用低分子肝素取代普通肝素可行性,共入选了 966 例申请一次性行 PCI 的患者,最终完成 PCI 治疗者 455 例(包括 283 例 ACS 患者),分为 LMWH 组和静脉 UFH 组。LMWH 组采用皮下注射依诺肝素 (1 mg/kg,q 12h),保证患者在 PCI 术前至少应用 2 次依诺肝素,在术前准备完善后保证在最后一次应用 LMWH 30 分钟后,8 小时内开始行 PCI 术。静脉 UFH 组的患者于手术前给予普通肝素 25 mg 静脉推注后立即开始手术,如果造影显示病变符合行 PCI 术,术中则再追加 65 mg。LMWH 组和静脉 UFH 组最终完成 PCI 治疗者各为 227 例和 228 例。结果显示,住院期间心脏事件发生率(死亡、急性心肌梗死和再次血管重建)在 LMWH 组为 0.44%,静脉 UFH 组为 0;LMWH 组穿刺局部发生血肿 8 例,静脉 UFH 组为 20 例,LMWH 组血肿发生率远远低于静脉 UFH, $P<0.05$,差异有统计学意义;随访 1 个月 LMWH 组心脏事件发生率为 0,静脉 UFH 组为 0.43%。根据结果不难看出,LMWH 在 PCI 术中可以减少出血、血肿等并发症的发生,同时远期心血管事件的发生也明显少于 UFH。

胡大一,赵秀丽,贾三庆等^[18]进行了关于 ACS 患者在行 PCI 术时应用依诺肝素有效性和安全性的研究。急性冠脉综合征患者入院后给予依诺肝素(1 mg/kg,q 12h),至少应用 LMWH 48 h,并且在最后一次应用 LMWH 8h 内行 PCI 术。结果 507 例患者完成了本研究。176 例患者达到抗凝要求。30 天内随访中,急性心肌梗死 16 例 (3.2%),再发不稳定型心绞痛 34 例(6.7%),1 例(0.2%)进行血运重建,1 例(0.2%)死亡,轻微出血 24 例(4.7%),30 天后随访中 1 例发生非 Q 波心肌梗死,1 例再发不稳定型心绞痛。从研究表明,在 PCI 患者中应用 LMWH 是可以达到所要求的抗凝效果的,并且对于病人来说在 PCI 术中使用 LMWH 是安全的,不会增加出血风险。

(2) 静脉注射 LMWH 在 PCI 术中的应用研究

STEEPLE 试验是一项大规模、随机化研究,该研究入选 3528 例非急诊 PCI 的患者。结果显示,评价安全性上,虽然在轻度出血上来说 LMWH 与 UFH 无明显差异,不过在严重出血事件的发生率上比 UFH 组下降了 57% (1.2% vs 1.8%, $P<0.01$)。评价有效性上,LMWH 组术中抗凝效果远远好于 UFH 组 ($P<0.01$),其中在 0.5 mg/kg 剂量亚组为 78.8%,0.75 mg/kg

剂量亚组为 91.7%,而 UFH 组为 19.7%。不仅如此,LMWH 组 PCI 术后 30 d 内的全因死亡、非致命性心肌梗死以及紧急靶血管血运重建事件的发生率(分别为 7.2%和 7.9%)也低于 UFH 组(8.4%)^[19]。从数据及研究中再一次证明,LMWH 应用在 PCI 术中是安全有效的,而且抗凝效果好于 UFH,相比于 UFH 而言更安全。

ExTRACT-TIMI 25 研究^[20]调查了 20506 例分别接受依诺肝素和普通肝素溶纤维蛋白疗法的 ST 段抬高性心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 的病人,其中 4676 例(22.8%)接受了 PCI 治疗。结果显示,在死亡或再发非致命性 MI 的主要终点事件发生率上,LMWH 明显少于 UFH (9.9%vs12.0%)。由于再发 MI 导致的急性血流重建事件的发生率上,LMWH 组也低于 UFH 组 (2.1%vs2.8%, $P<0.001$)。随访一年后死亡或再发非致命性 MI 的主要终点事件的发生率,LMWH 组也同样低于 UFH 组 (15.8%vs17.0%, $P<0.01$)^[21]。从中不难看出,LMWH 应用于 PCI 术中,相比于 UFH 而言,对于患者的长期预后及治疗来说是更有效的,可以减少不良心血管事件的发生,使 PCI 术成功率大大提高,提高患者的生存质量。

Zeymer 等^[22]对 2655 例 12 h 内发生 STEMI 并行急诊 PCI 的病人进行回顾性分析,其中 374 例(14%)病人给予依诺肝素,其他 2281 例(86%)给予普通肝素。结果发现,在院期间的死亡和心肌再梗死的重点事件发生率上,LMWH 组远远低于 UFH 组,有统计学极显著差异($P<0.001$),同时在出血等并发症上来说,LMWH 并没有增加其发生率 ($P=0.2$)。这说明 LMWH 应用于 PCI 术中不仅保持了安全性的作用,而且相比于 UFH 而言有效性更加明显。

Khoobiar 等^[23]入选 83 例 ST 段抬高的心肌梗死行急诊 PCI 的患者,评价在 PCI 术中使用依诺肝素的有效性和安全性。UFH 组给予 60 IU/kg 后以 12 IU/kg/h 持续静脉滴注,术中根据 ACT 追加剂量,依诺肝素组给予 30 mg/kg 静脉注射后继之以 1 mg/kg 皮下注射(若超过 75 岁,给予 0.75 mg/kg 皮下注射)。结果表明,在 PCI 术中应用 LMWH 无论是静脉给药还是皮下注射都是安全有效的,并且 LMWH 相比于 UFH 可以降低出血率。

朱建华等^[24]进行了 PCI 术中静脉注射 LMWH(那屈肝素)和 UFH 的抗血栓疗效及安全性比较的研究。结果显示:与 UFH 相比,LMWH 不会增加出血事件,术后 30 天的死亡率、心肌梗死、血运重建等不良心血管事件的发生率与 UFH 无统计学差异。可以说明,在 PCI 中使用 LMWH 可以达到理想的抗凝效果,与 UFH 相比,LMWH 不增加出血事件和心血管事件的发生率,在 PCI 术中应用 LMWH 是安全有效的。

6 总结

经国内外的各种研究后已证实,在经皮冠状动脉介入术中使用 LMWH 是安全、有效的。LMWH 不仅可以发挥与 UFH 相同的抗凝效果,还可以增加抗凝性,同时减少了出血的风险,在使用 LMWH 时不需要实验室监测,这样不仅减少了临床工作上的繁琐,也减少了患者的负担。LMWH 在发挥其抗凝作用减少出血风险的同时,也降低了在相同情况下选择使用 UFH 所带来的副作用的发生几率。所以在冠状动脉介入术中使用

LMWH 相比于 UFH 而言更具有安全性与有效性。

7 问题与展望

虽然 LMWH 在 PCI 术中应用时在很多方面上优于 UFH, 但是 LMWH 应用在 PCI 术中同样也存在着某些问题值得我们关注一下, 在使用 LMWH 抗凝时鞘管内易形成血栓的原因, 出血时如何拮抗 LMWH 的抗凝作用, 对于肾功能严重受损的患者是否可以完全使用 UFH 而不是 LMWH, 在 PCI 术中 LMWH 与 UFH 同时使用时是否会增加出血风险及抗凝效果如何等问题上还存在着争论。不过, LMWH 在 PCI 术中以其抗凝作用强、出血等并发症发生率低、不用实验室监测及使用剂量的易控性等特点, 已经占据了 PCI 术中抗凝的主要地位, 成为 PCI 术中使用抗凝剂时的首要选择, 虽然还有一些问题需要我们进一步的研究解决, 但是不可否认的是 LMWH 以其独特的优越性会越来越广泛的应用于 PCI 术中。

参考文献(References)

- [1] Zed PJ, Tisdale JE, Borzak S. Low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary syndromes[J]. Arch Intern Med, 1999, 159(16): 1849-1857
- [2] Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety [J]. Chest, 1998, 114(5 Suppl): 489S-510S
- [3] Hush J, Guyett G, Albers CW, et al. Guideline Development for the Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest, 2004, 126(suppl): 172-696
- [4] 曹鉴平, 胡志洁. 低分子量肝素的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2003, 18: 35-38
Cao Jian-ping, Hu Zhi-jie. Research progress of low molecular weight heparin[J]. Huaxi Pharmaceutical Journal, 2003, 18: 35-38
- [5] 林平, 林英, 王晓红. 低分子肝素[J]. 临床军医杂志, 2006, 34: 630-632
Lin Ping, Lin Ying, Wang Xiao-hong. Low molecular weight heparin [J]. Clinical Journal of Medical, 2006, 34: 630-632
- [6] John WE, Craeme JH. Low molecular weight heparins and heparinoids [J]. Med J Aust, 2002, 177 (6): 379-383
- [7] 刘泽霖, 贺石林, 李家增. 血栓性疾病的诊断与治疗[M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2006
Liu Ze-lin, He Shi-lin, Li Jia-zeng. Thrombotic disease diagnosis and treatment of benevolence [M]. Second edition, Beijing: People's Health Publishing House, 2006
- [8] Mousa S, Kaiser B. Tissue factor pathway inhibitor in thrombosis and beyond: role of heparin[J]. Drugs of the Future, 2004, 29(7): 751-766
- [9] Tobu M, Ma Q, Lqbal O, et al. Comparative tissue factor pathway inhibitor release potential of heparin [J]. Clin Appl Thromb Haemost, 2005, 11(1): 37-47
- [10] Kereiakes DJ, Grines C, Fry E, et al. Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention[J]. J Invasive Cardiol, 2001 13: 272-278
- [11] Young JJ, Kereiakes DJ, Grines CL, et al. Low molecular-weight heparin in percutaneous coronary intervention: the NICE1 and NICE4 trials[J]. J Invas Cardiol, 2000, 12(E Supply): E14-18
- [12] Galeote G, Hussein M, Sobrino N, et al. Use of a combination of enoxaparin or unfractionated heparin and abciximab during percutaneous coronary interventions: a randomized pilot study[J]. Rev Esp Cardiol, 2002, 55(12): 1261-1266
- [13] Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, et al. IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE- 3) study[J]. Am Heart J, 2003, 146(4): 628-634
- [14] Choussat R, Montalescot G, Collet JP, et al. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(11): 1943-1950
- [15] Collet JP, Montalescot G, Lison L, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris[J]. Circulation, 2001, 103: 658-663
- [16] Dumaine R, Borentain M, Bertel O, et al. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: quantitative review of randomized trials[J]. Arch Intern Med, 2007, 167: 2423-2430
- [17] 陈纪林, 陈珏, 乔树宾, 等. 冠心病介入治疗中应用低分子肝素与普通肝素的随机对照研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2006, 31(2): 127-129
Chen Ji-lin, Chen Jue, Qiao Shu-bin, et al. Percutaneous coronary intervention in low molecular weight heparin and unfractionated heparin randomized controlled study[J]. Journal of Cardiology, 2006, 31(2): 127-129
- [18] 胡大一, 赵秀丽, 贾三庆, 等. 急性冠状动脉综合征介入治疗前应用依诺肝素有效性和安全性研究[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(2): 91-93
Hu Da-yi, Zhao Xiu-li, Gu San-qing, et al. before interventional therapy of acute coronary syndrome enoxaparin efficacy and safety studies[J]. Journal of Internal Medicine, 2003, 42(2): 91-93
- [19] Rdzanek H, Montalescot G, White HD, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention [J]. Cardiol, 2006, 64: 1150-1152
- [20] Antman E M, Morrow D A, McCabe C H, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2006, 354(14): 1477-1478
- [21] Morrow D A, Wallentin L. Enoxaparin versus unfractionated heparin for STEMI: one year results of ExTRACT-TIMI 25 trial [EB/OL]. Program and abstracts of the European Society of Cardiology 2007 World Congress, Vienna, Austria. [2007-09-06]. <http://www.escardio.org/knowledge/congress-Reports/2007/hl-ctu/?hit=quick2007>
- [22] Zeymer U, Gitt A, Zahn R, et al. Efficacy and safety of enoxaparin in combination with and without GPIIb/IIIa inhibitors in unselected patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. EuroIntervention, 2009, 4(4): 524-528
- [23] Khoobiar S, Mejevoi N, Kaid K, et al. Primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction using an intravenous and subcutaneous enoxaparin low molecular weight heparin regimen[J]. J Thromb Thrombolysis, 2008, 26(2): 85-90
- [24] 朱建华, 邱原刚, 陈君柱, 等. 经皮冠状动脉介入治疗中静脉注射那屈肝素的抗血栓疗效及安全性评价 [J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(4): 335-339
Zhu Jian-hua, Qiu Yuan-gang, Chen Jun-zhu, et al. percutaneous coronary intervention intravenous nadroparin antithrombotic efficacy and safety evaluation[J]. Journal of Cardiology, 2005, 33 (4): 335-339