

## ·综述 General review·

## 血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂在神经介入治疗中的应用

王奎重, 黄清海, 刘建民

【摘要】 血小板糖蛋白(GP) II b/III a 受体拮抗剂可以有效抑制血小板聚集。作为抗血小板新药, II b/III a 受体拮抗剂在作用机制、用法、用量等方面都不同于阿司匹林、氯吡格雷等传统药物。认识 II b/III a 受体拮抗剂的药理作用和临床应用状况,对血管内介入放射学,尤其是对于抗血小板要求比较严格的神经血管内支架成形术围手术期的应用具有重要意义。

【关键词】 II b/III a 受体拮抗剂;介入治疗;脑血管病

中图分类号:R743.4 文献标识码:C 文章编号:1008-794X(2007)-08-0572-05

**Platelet GP II b/III a inhibitors in neurointervention therapeutics** WANG Qui-zhong, HUANG Qing-hai, LIU Jian-min. Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 The platelet glucoprotein (GP) II b/III a inhibitors possess inhibiting platelet aggregation effectly. As new drugs of antiplatelet, they are different in mechanism with action, application and dosage between the II b/III a inhibitors and other traditional antiplatelet drugs such as aspirin or clopidogrel. In familiar with the pharmacologic action and clinical application of II b/III a inhibitors is important for endovascular interventional radiology, especially with important significance for obtaining high quality neuro-endovascular stenting in the perioperative period.(J Intervent Radiol, 2007, 16: 572-576)

【Key words】 II b/III a inhibitors;Interventional therapy;Cerebrovascular disease

血小板对周围环境具有很强的反应能力,受刺激时,血小板被多种激动剂活化形成多种不同的细胞内信号通路,这些信号通路最终汇聚,导致血小板表面糖蛋白(GP) II b/III a 受体构象变化,使 II b/III a 受体从静止的低亲和力状态转化成活化的对纤维蛋白原和血管性假血友病因子(vWF)的高亲和力状态。这是所有血小板激动剂引起血小板聚集的最后共同通路。GP II b/III a 受体拮抗剂通过阻断纤维蛋白原及其他黏附分子(如 vWF)与血小板 II b/III a 受体的结合来抑制血小板聚集。本文就血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂在神经介入治疗中的应用作一综述。

## 1 常用血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂

常用 GP II b/III a 受体拮抗剂分为两类:1. 不可逆拮抗剂(如阿昔单抗);2.可逆性拮抗剂(如依替巴肽和替罗非班)。

### 1.1 阿昔单抗(abciximab)

阿昔单抗是鼠源性单克隆抗体,不可逆的与 II b/III a 受体的整合素  $\beta$  链结合,阻滞血小板交联和聚集<sup>[1]</sup>。除对 II b/III a 受体有作用,阿昔单抗也结合玻璃体黏蛋白受体(在血管平滑肌和内皮细胞上)和整合素 Mac-1(在活化的中性粒细胞和单核细胞上),这些受体结合后的相互作用仍不清楚。一些学者认为这些受体的结合发挥抑制内膜增生的作用,从而减轻血管成形术或支架术后的炎性反应。

阿昔单抗通常先按照 0.25 mg/kg 剂量团注给药,然后以  $0.125 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (最大速度  $10 \mu\text{g}/\text{min}$ )连续静脉注射 12 h。如果单用一次团注给药方式,12 h 后出血时间可恢复到正常,几乎所有患者 24 ~ 48 h 血小板聚集度将恢复至正常水平的 50% 以上。如果加用静脉缓慢给药方式,在整个注射过程中血小板都处于灭活状态<sup>[2]</sup>。

阿昔单抗在血液中能很快结合到血小板 GP II b/III a 受体,药物的血浆半衰期只有 10 min,未结合受体的阿昔单抗在血中很快被清除。药物一旦与血小板结合,再解脱的时间很长,且结合在血小板表

面的药物 12 ~ 14 h 内仍具有生物活性。这一特点决定了给药后快速起效,停药后血小板功能恢复则比较慢。按照常规剂量团注和持续静脉注射阿昔单抗后 10 min,86%的Ⅱb/Ⅲa受体被拮抗,8 d 时仍有 28%的受体被拮抗,15 d 时下降到 13%<sup>[2]</sup>。

Kenneth 等<sup>[3]</sup>研究 PCI 术后 7 d 内主要心血管事件,包括急性心肌梗死、急性靶血管重建发生率与血小板功能抑制程度有关。结果显示按照常规剂量应用Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂后 10 min,大约 25%的患者不能达到血小板 95%或更高的抑制程度,这些患者血栓并发症发生率高。这些药物治疗后 8 h 血小板抑制程度对于心血管治疗并发症有很好预测价值。用药后 8 h,血小板抑制小于 70%的患者(约占 6%)发生血栓的危险性比那些抑制 70%以上患者高 3 倍。

## 1.2 依替巴肽(eptifibatide)和替罗非班(tirofiban)

依替巴肽和替罗非班分别是人工合成的小分子肽类和非肽类。他们模拟精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)序列,对Ⅱb/Ⅲa受体具有高度亲和力。该(RGD)结合点介导了 vWF、玻璃体结合蛋白、纤维结合素和纤维蛋白原与血小板的结合。依替巴肽和替罗非班与上述因子竞争结合 RGD 位点,是Ⅱb/Ⅲa受体的可逆性竞争拮抗剂。与阿昔单抗单克隆抗体比较,其优越性在于抗原性较小,作用消失较快。

依替巴肽作为合成肽类,类似蛇毒解聚多肽结构。替罗非班是非肽类酪氨酸,也由解聚多肽衍生而来。这两类药物作为Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂其亲和力比阿昔单抗弱,并且其结合点可逆。尤其依替巴肽是Ⅱb/Ⅲa受体低亲和拮抗剂。两种药物的复合物都可以在数秒内快速从受体上分离,停止给药后,血小板功能很快恢复正常。

根据应用依替巴肽血小板聚集和受体抑制动态评价(PRIDE)研究,依替巴肽按 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量静脉团注,再以 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  静脉输注 12 h,给药后 5 min 可使 90%的血小板抑制。然而该作用在 1 h 后有所下降,不能达到治疗水平,并且 8 ~ 24 h 后才能达到治疗稳态。因此,近来主张第一次团注(180  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )后 10 min 再次按照原剂量团注,再以 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  输注 12 h 可以达到更稳定的治疗效果<sup>[4]</sup>,且对于颈动脉支架植入患者安全有效<sup>[5]</sup>。也有人建议上述维持剂量应持续输注 19 h<sup>[5]</sup>。停药后出血时间在 15 min 后逐渐恢复正常,4 h 后血小板聚集反应将达到正常水平的 50%以上。替罗非班按照

10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量团注,再以 0.15  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  速度输注 12 h。这种方法在给药 5 min 血小板聚集(ADP, 5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )平均抑制 96%,2 h 达 100%,输注结束后达 95%<sup>[6]</sup>。停药后出血时间在 4 h 恢复正常,此时血小板聚集受拮抗程度亦接近正常水平的 50%。最近 Danzi 等<sup>[7]</sup>报道,PCI 治疗患者使用不同的血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,替罗非班能够早期达到最佳的血小板抑制作用。

## 2 血小板 GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂在神经介入治疗中的临床应用

### 2.1 临床应用及安全性

阿昔单抗首次用于基底动脉成形术后预防血栓的发生<sup>[8]</sup>。EPIC 试验证明阿昔单抗能降低 PTCA 术后并发症,与对照组比较,阿昔单抗静脉团注加静脉滴注维持组患者 30 d 缺血并发症减少 35%,但应用阿昔单抗后出血率有所增高,以穿刺点出血多见,且有 5.2%的患者出现血小板减少<sup>[9]</sup>。

在大样本随机双盲的 EPIC 研究中,PCI 患者应用阿昔单抗治疗组颅内出血发生率 0.57%,与对照组比较无差别。Akkerhuis 等<sup>[10]</sup>报道 PCI 患者应用阿昔单抗治疗组颅内出血发生率 0.15%,与对照组 0.10%比较无差别。Qureshi 等<sup>[11]</sup>报道 37 例进行颈动脉成形和支架植入术的高危患者使用阿昔单抗后有 1 例(2.7%)发生脑实质出血,1 例(2.7%)发生出血性脑梗死。Qureshi 等<sup>[12]</sup>对 7 例高危患者在颈动脉支架植入术中辅助使用阿昔单抗,结果都观察到有颅内出血。也有报道对 33 例低危颈动脉狭窄患者使用阿昔单抗治疗,结果未发现颅内出血。Morrish 等<sup>[13]</sup>报道 90 例颈动脉狭窄患者使用Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂介入治疗后有 4 例(4.4%)发生颅内出血。虽然这些研究中有些缺乏可比性,阿昔单抗对颅内出血的确切作用有待进一步研究,应用阿昔单抗后可显著降低缺血并发症,但对于高危患者无论是否使用Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,出血的危险性比低危患者大。在后来的一项研究中发现依替巴肽在颈动脉支架植入术中是安全的<sup>[14]</sup>。最近 Kastrati 等<sup>[15]</sup>研究冠脉支架数据分析认为,如果在术前应用阿司匹林和氯吡格雷已经使血小板足够抑制,没有必要再应用Ⅱb/Ⅲa拮抗剂。总之,在先前常规联合抗血小板药物有效的前提下,再加用Ⅱb/Ⅲa拮抗剂并不能带来更大益处,反而会引起明显的出血危险。

与阿司匹林和氯吡格雷可以标准量化给药相比,Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂引起血小板功能水平变化

太大,血小板功能抑制水平也成为引起 PCI 手术后并发症的独立危险因素。血小板 II b/III a 受体拮抗剂的治疗窗很窄,因为只有 80%的 II b/III a 受体被抑制才能满足临床抗血小板聚集的需要,但 90%以上的受体抑制可导致严重出血的并发症<sup>[16]</sup>。实际工作中,可结合的血小板受体随着血小板活化状态而变化,并且每例患者的实际血小板数量和受体数量都不同<sup>[17]</sup>。因此,患者使用血小板 II b/III a 受体拮抗剂统一剂量受到挑战。统计分析支持阿昔单抗治疗后 8 h 血小板抑制程度应不小于 70%才算抗血小板有效,因为当血小板抑制程度小于 70%时不良事件概率会直线上升<sup>[3]</sup>。因此临床上使用阿昔单抗和其他 GP II b/III a 受体拮抗剂应该根据个体血小板聚集的抑制程度给药。

## 2.2 作为补救治疗措施

一般在支架植入术中不常规使用 II b/III a 拮抗剂辅助阿司匹林和氯吡格雷抗血小板,只将其作为备用药。对于介入术中发现影像上的血栓栓塞事件或预先没有使用阿司匹林和氯吡格雷而需要支架植入的患者应该使用该药。其常作为紧急或补救措施或在紧急情况下对于危险血管恢复血流。以前对于术中遇到急性血栓形成,Cronqvist 等<sup>[18]</sup>报道 19 例 GDC 栓塞患者术中或术后发生的血栓并发症后使用尿激酶溶栓处理,虽然所有患者均达到了部分或全部血管再通,但有 6 例在治疗过程中发生急性动脉瘤破裂,且 3 例患者在溶栓后发生明显的出血并发症。数据表明溶栓剂尽管能有效溶解治疗过程中的血栓,但在急性破裂动脉瘤治疗中有约 50%的并发症和致命性颅内出血发生率。这种术中发生的超急性血栓只有活化的血小板聚集而没有纤维蛋白交联固定。因此,作为阻滞血小板聚集最后通路的 GP II b/III a 拮抗剂在预防超急性血栓增大方面有独特作用,且不影响其他由于纤维蛋白原固定的血栓,而这些纤维蛋白原固定血栓正好稳定了急性或亚急性出血损伤(如动脉瘤破裂后破口局部血栓)。有学者统计使用 GP II b/III a 拮抗剂处理术中血栓事件被文献报道过的 54 例患者(其中 52 例患者存在出血或潜在出血的血管病变),应用 GP II b/III a 拮抗剂后 52 例部分或完全血栓溶解,未发生新的或原发血管病变引起颅内出血增多<sup>[2]</sup>。遇到这类术中血栓急性形成事件也有考虑超选择动脉给药途径,且动脉给药有两大好处:首先,可以立即达到高的局部血药浓度使药物迅速发挥作用;其次,在给药总量较低的情况下可以达到充足的血栓溶解。临

床实践中,动脉途径给药可以快速(小于 5 min)使血块溶解,而静脉给药途径需要时间比较长(大于 10 min),通过动脉途径给阿昔单抗推荐的负荷剂量是 0.25 mg/kg,其中分出 2 ~ 5 mg 通过微导管到达血栓附近,并间歇通过导引导管造影观察血栓溶解情况<sup>[19]</sup>。为了达到充分的血栓溶解作用,药物可以通过动脉途径适当加量,在第一次和第二次部分量给予后有些可以达到满意的血栓溶解。相应地,按照上法经动脉内给予阿昔单抗可以使药物总量比静脉途径减少使用,这一方法可以减轻全身血小板功能过度抑制,在这种情况下,监测外周静脉血中血小板聚集度的意义则不大。因此,动脉途径给药有望降低颅内和颅外出血并发症的风险。

Lempert 等<sup>[20]</sup>曾报道颅内动脉瘤 GDC 栓塞术后载瘤动脉急性血栓形成,应用阿昔单抗作为溶栓剂进行补救治疗,结果载瘤动脉再通。Tong 等<sup>[21]</sup>也报道颈动脉支架术中发生支架内急性血栓形成,应用阿昔单抗作为溶栓剂进行补救治疗后动脉再通。急性血栓中富含血小板,因此选用 II b/III a 受体拮抗剂溶栓的可能机制包括在急性血栓形成处活化血小板的解聚作用,内源性自动溶栓作用以及抑制富含血小板的血栓再生。在神经血管内支架植入术中,如果使用阿昔单抗治疗具有潜在出血危险的患者(如破裂的动脉瘤),应考虑在术后立即给予负荷剂量的阿司匹林(162 ~ 325 mg) + 氯吡格雷(300 ~ 600 mg)代替 12 h 的阿昔单抗持续静注。如果患者没有潜在急性出血风险,术后应给予阿昔单抗持续静注 12 h,并在术后立即给予负荷剂量的阿司匹林和氯吡格雷。

## 3 II b/III a 受体拮抗剂抵抗

目前认为使用 II b/III a 受体拮抗剂后发生药物抵抗不是受体对药物无反应,而是这些患者用药后 GP II b/III a 受体抑制程度没有达到治疗水平。

### 3.1 药物抵抗的发生机制

许多因素影响到血小板对 GP II b/III a 受体拮抗剂的反应。这些因素包括高血压、高胆固醇血症、吸烟、应激和药物使用。这些因素能促进血小板聚集,因此可能使血小板对 GP II b/III a 受体拮抗剂不敏感。此外,几乎所有患者在使用 GP II b/III a 受体拮抗剂前均接受阿司匹林治疗,阿司匹林通过抑制血小板 COX-1 从而抑制 TXA<sub>2</sub> 产生,而 TXA<sub>2</sub> 在血小板补充和血小板聚集放大方面发挥重要作用。可以认为对阿司匹林抵抗的患者与阿司匹林敏感患



者相比血小板产生的 TXA<sub>2</sub> 相对较多, 因此放大了 GP II b/III a 受体活性并需要更大剂量的 II b/III a 受体拮抗剂来消除这些活性<sup>[3]</sup>。

药物反应的遗传多态性也是发生 GP II b/III a 受体拮抗剂抵抗的重要因素。GP II b/III a 受体由 2 个基因产生的复合体—GP II b 和 GP III a 组成。这 2 个基因都呈高度多态性, 在他们的编码区都有复杂的单核苷酸多态性(SNPs)<sup>[22]</sup>, 这就决定其表达蛋白的多态性。据报道一个常见的 GP III a 多态性(Leu 33 pro 或 P1<sup>A1/A2</sup>)与冠脉血栓危险性有关。据报道具有 P1<sup>A2</sup> 多态性(GP III a 33-pro)者心肌梗死的发生率较高<sup>[23]</sup>。体外试验也证明 P1<sup>A2</sup> 血小板对血小板激动剂更容易发生聚集<sup>[24]</sup>。该等位基因也许与 GP II b/III a 受体拮抗剂抵抗有关, 然而值得注意的是单一的单核苷酸多态性(SNPs)像 P1<sup>A1/A2</sup> 看来对编码蛋白功能或水平影响较弱。也许需要检测 GP II b 和 GP III a 多个单核苷酸多态性(SNPs)对血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂的影响更有价值。

### 3.2 发生率及影响因素

有一项对高危 PCI 患者使用 II b/III a 受体拮抗剂的直接对比观察显示: 推荐剂量的 II b/III a 受体拮抗剂一次性给药后, 只有 52% 的患者能够达到抑制血小板聚集的治疗水平(替罗非班、依替巴肽和阿昔单抗分别是 41%, 66% 和 49%)。仍有 48% 的患者需要再给予半量药物才能达到治疗水平<sup>[25]</sup>。在另一项研究中<sup>[26]</sup>, 按照推荐剂量的 II b/III a 受体拮抗剂给药, 有 25% 的患者不能达到有效的抗血小板水平, 而且不利心脏事件的发生率明显增高。根据体重计算的参考用药剂量依据的是用药后体外血小板聚集抑制程度。由于条件的限制, 制定该参考数值的样本数目较小, 不能指导药物的广泛应用<sup>[3]</sup>。

## 4 血小板功能逆转

有时严重颅内出血需要紧急开颅手术, 对于应用阿昔单抗的患者, 尽管新鲜血小板的输注可以加快其正常功能的恢复, 但其功能仍受到抑制, 因为在紧急情况下给予阿昔单抗清除时间相对较短, 血浆浓度仍可能较高。通过输注新鲜冰冻血浆冷沉淀物中的纤维蛋白原可为血小板功能逆转提供好的方法。现在越来越注意到纤维蛋白原在 II b/III a 受体竞争方面发挥的重要作用, 它可以中和循环中 II b/III a 受体拮抗剂<sup>[27]</sup>。

依替巴肽和替罗非班是 II b/III a 受体低亲和拮抗剂。两种药物的复合物都可以在数秒内快速从受

体上分离。因此, 停止给药后血小板功能很快恢复到正常。这两种药物都从肾脏清除, 肾功能不全患者药物作用时间会延长。肾功能正常患者这两种药物血浆中半衰期大约 1.5 h。

## 小结

血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂为神经血管内支架的应用后预防血栓并发症提供了重要保证。尤其对于术中急性血栓形成或动脉瘤治疗过程中需要植入支架但没有药物准备患者, 这些药物比其他抗血小板药物有独特的优势。但其出血的危险性以及难以把握的血小板抑制程度限制了此类药物的广泛应用, 在那些已经应用过抗血小板药物的患者身上应用时应更加小心。面对神经血管内介入治疗患者血栓栓塞和颅内出血两大危险并发症, 恰当应用 GP II b/III a 受体拮抗剂可以优化血管内治疗的风险-效益比。

### [参考文献]

- [1] Topol EJ, Califf RM, Lincoff AM, et al. Platelet glycoprotein II b/III a receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators[J]. N Engl J Med, 1997, 336: 1689 - 1696.
- [2] Fiorella D, Thiabolt L, Albuquerque FC, et al. Antiplatelet therapy in neuroendovascular therapeutics [J]. Neurosurg Clin N Am, 2005, 16: 517 - 540.
- [3] Kenneth K, James T. Monitoring platelet function in glycoprotein II b/III a inhibitor therapy[J]. Circulation, 2001, 103: 2528 - 2530.
- [4] Tchong JE, Talley JD, O'Shea JC, et al. Clinical pharmacology of higher dose eptifibatide in percutaneous coronary intervention (the PRIDE study)[J]. Am J Cardiol, 2001, 88: 1097 - 1102.
- [5] Qureshi AI, Siddiqui AM, Hanel RA, et al. Safety of high-dose intravenous eptifibatide as an adjunct to internal carotid artery angioplasty and stent placement: a prospective registry[J]. Neurosurgery, 2004, 54: 307 - 316.
- [6] Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention [J]. Circulation, 2001, 103: 3019 - 3041.
- [7] Danzi GB, Capuano C, Sesana M, et al. Variability in extent of platelet function inhibition after administration of optimal dose of glycoprotein II b/III a receptor blockers in patients undergoing a high-risk percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2006, 97: 489 - 493.
- [8] Wallace RC, Furlan AJ, Moliterno DJ, et al. Basilar artery rethrombosis: successful treatment with platelet glycoprotein II b/III a receptor inhibitor[J]. Am J Neuroradiol, 1997, 18: 1257-

- 1260.
- [9] EPLC investigators, use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein II b/III a receptors in high risk coronary angioplasty[J]. N Eng J Med, 1994, 330: 956 - 961.
  - [10] Akkerhuis KM, Deckers JW, Lincoff AM, et al. Risk of stroke associated with abciximab among patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. JAMA, 2001, 286: 78 - 82.
  - [11] Qureshi AI, Suri MF, Ali Z, et al. Carotid angioplasty and stent placement: a prospective analysis of perioperative complications and impact of intravenously administered abciximab [J]. Neurosurgery, 2002, 50: 466 - 475.
  - [12] Qureshi AI, Saad M, Zaidat OO, et al. Intracerebral hemorrhages associated with neurointerventional procedures using a combination of antithrombotic agents including Abciximab [J]. Stroke, 2002, 33: 1916 - 1919.
  - [13] Morrish W, Grahovac S, Douen A, et al. Intracranial hemorrhage after stenting and angioplasty of extracranial carotid stenosis[J]. Am J Neuroradiol, 2000, 21: 1911 - 1916.
  - [14] Qureshi AI, Siddiqui AM, Hanel RA, et al. Safety of high-dose intravenous eptifibatide as an adjunct to internal carotid artery angioplasty and stent placement: a prospective registry [J]. Neurosurgery, 2004, 54: 307 - 317.
  - [15] Kastrati A, Mehilli J, Schuhlen H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel[J]. N Engl J Med, 2004, 350: 232 - 238.
  - [16] Neumann FJ, Hochholzer W, Pogatsa-Murray G, et al. Antiplatelet effects of abciximab, tirofiban and eptifibatide in patients undergoing coronary stenting[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37: 1323 - 1328.
  - [17] Renda G, Rocca B, Crocchiolo R, et al. Effect of fibrinogen concentration and platelet count on the inhibitory effect of abciximab and tirofiban[J]. Thromb Haemost, 2003, 89: 348 - 354.
  - [18] Cronqvist M, Pierot L, Boulin A, et al. Local intraarterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during endovascular treatment of intracerebral aneurysm: a comparison of anatomic results and clinical outcome[J]. Am J Neuroradiol, 1998, 19: 157 - 165.
  - [19] Fiorella D, Albuquerque FC, Han P, et al. Strategies for the management of intraprocedural thromboembolic complications with abciximab (ReoPro) [J]. Neurosurgery, 2004, 54: 1089 - 1098.
  - [20] Lempert TE, Malek AM, Halbach VV, et al. Rescue treatment of acute parent vessel thrombosis with glycoprotein II b/III a inhibitor during GDC coil embolization[J]. Stroke, 1999, 30: 693 - 695.
  - [21] Tong FC, Cloft HJ, Joseph GJ, et al. Abciximab rescue in acute carotid stent thrombosis[J]. Am J Neuroradiol, 2000, 21: 1750 - 1752.
  - [22] Newman PJ, Valentin N. Human platelet alloantigens: recent findings, new perspectives[J]. Thromb Haemost, 1995, 74: 234 - 239.
  - [23] Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis[J]. N Engl J Med, 1996, 334: 1090 - 1094.
  - [24] Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clemon P, et al. Platelet GP III a P1A1 polymorphisms display different sensitivity to agonists[J]. Circulation, 2000, 101: 1013 - 1018.
  - [25] Kini AS, 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: 526 - 529.
  - [26] Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, 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 Utegra) multicenter study[J]. Circulation, 2001, 103: 2572 - 2578.
  - [27] Li YF, Spencer FA, Becker RC. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein II b/III a receptor-directed platelet inhibition[J]. Am Heart J, 2002, 143: 725 - 732.

(收稿日期:2006-11-22)