

糖尿病合并多支血管病变的处理策略

桑震池 金惠根 刘宗军

【摘要】 糖尿病患者往往合并冠状动脉多支血管病变,由于病变弥漫,损害严重,预后较差。常用的治疗方案包括优化药物治疗和血运重建,但是关于经皮冠状动脉介入术(PCI)与冠状动脉旁路移植术(CABG)孰优孰劣一直存有争议。针对不同的人群应采用不同的治疗策略,特别对于高危患者有效血运重建加强强化药物治疗可有效改善预后。

【关键词】 糖尿病;多支血管;血运重建;抗血小板

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.02.013

统计资料显示,糖尿病患者发生冠心病概率增加 20%~40%。既往的大规模随机、对照经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗临床研究发现,约 25%~30% 为糖尿病患者,这些患者冠状动脉损害严重,往往存在冠状动脉左主干、多支血管和弥漫性小血管病变,且侧支循环较差,死亡率更高^[1]。即使行介入治疗也难以完全血运重建,预后差^[2]。美国心脏学院-国家心血管注册登记的 10 万余例 PCI 资料显示,糖尿病患者的冠状动脉病变复杂、并发症较多,PCI 期间和术后并发症增多,住院期间死亡率升高。对于糖尿病合并冠状动脉多支血管病变这一特殊的高危群体,必须加强综合管理,冠状动脉血运重建结合强化药物治疗。

1 PCI 与冠状动脉旁路移植术(CABG)

1.1 PCI 与 CABG 的药物治疗

2006 年公布的 MASS II 试验首次明确了冠状动脉血运重建(包括 PCI 和 CABG)较药物治疗的长期生存优势^[3],在此研究中 190 例糖尿病合并稳定型多支血管病变冠心病患者随机分为药物治疗组、PCI 组、CABG 组,自 1 年起冠状动脉血运重建组即显示出生存率的优势;至 5 年时,CABG、PCI 和药物治疗组死亡率分别为 8.5%、10.7% 和 22.7% ($P=0.039$),但是在此试验中药物治疗组患者并没有给予强化药物治疗。

相同的结果在 BARI 2D 研究中得到进一步证实,试验随机入选 2368 例 2 型糖尿病合并稳定型冠心病患者,比较了优先冠状动脉血运重建+强化药物治疗与单纯药物治疗的效果。5 年随访发现,PCI 组和单纯药物治疗组相比,心肌梗死率(12.3% 对 12.6%, $P=0.42$),全因死亡率及心因性死亡率无

差异;在 763 例接受 CABG 患者中,心肌梗死率(10.0% 对 17.6%, $P=0.003$)、全因死亡率(21.1% 对 29.2%, $P=0.01$)及心因性死亡率(15.8% 对 21.9%, $P=0.03$)都显著低于单纯药物治疗组;患者主要不良心血管事件(MACE)明显更低(22.4%),接受单纯药物治疗的患者为 30.5% ($P=0.01$),进一步分析发现,CABG 组比 PCI 组冠状动脉病变更重^[4]。另外,对 2364 例患者随机分为 1173 例接受优先冠状动脉血运重建+强化药物治疗策略(REV)组,1191 例接受优先强化药物治疗+选择性延迟冠状动脉血运重建策略(MED)组。3 年的随访发现,REV 组在恶化型心绞痛(8% 对 13%, $P<0.001$)、新发心绞痛(37% 对 51%, $P=0.001$)以及随后冠状动脉血运重建(18% 对 33%, $P<0.001$)比 MED 组更低,心绞痛症状控制率更高(66% 对 58%, $P=0.003$)^[5]。之后的 COURAGE 研究进一步得出结论,强化药物治疗更适合于低危的稳定型冠心病患者作为起始治疗策略,对于高危的冠心病患者(如三支血管病变等)优先冠状动脉血运重建+强化药物治疗可有效改善预后^[6]。

1.2 PCI 与 CABG

有关 PCI 与 CABG 的比较一直是冠状动脉血运重建领域的热点,也是争论的焦点,特别是对于糖尿病合并冠心病患者的疗效比较更是争论至今。

1.2.1 经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA) 对多支血管病变行 PCI 或 CABG 治疗的疗效差异的关注始于 1990 年,在 CABG 对照单纯 PTCA 的研究中,除 BARI 研究发现糖尿病亚组中行 PTCA 治疗的患者生存率下降 35.5%,CABG 下降 19.4% ($P=0.003$),其他研究在生存率方面并没有发现显著差异。2003 年的荟萃分析,评价了 13 项共 8000 例患者的临床试验中 PTCA 与 CABG 的效果,最长随访 8 年,总死亡率并没有差异,但在三支血管病变

的高危患者中 CABG 的死亡率更低,且 PTCA 的再次血运重建率高达 24%~38%^[7]。

1.2.2 金属裸支架(BMS) 在多项使用 BMS 的 PCI 与 CABG 之间的对照研究发现,SoS 试验是唯一证实 CABG 对糖尿病患者减少死亡率优势的临床研究^[8]。SoS 试验共入选了 988 例多支血管病变患者,PCI 患者全部应用 BMS,93% 的 CABG 患者移植内乳动脉。5 年随访结果显示,糖尿病患者中 PCI 组死亡率为 17.6%,CABG 组为 5.4%,其他几项研究未显示出两者在死亡率上的差异。Bravata 等^[9]对 23 个临床试验共 9963 例患者行荟萃分析,最长随访 10 年,结果显示 PCI 组与 CABG 组相比围术期死亡率无显著差异(1.1%对 1.8%, $P>$

0.05),CABG 患者卒中发生率更高(1.2%对 0.6%, $P<0.002$),糖尿病患者死亡率相近(20.8%对 17.8%, $P>0.05$),但是心绞痛缓解率和再次血运重建率 CABG 组改善更明显。

1.2.3 药物洗脱支架(DES) DES 的出现意味着 PCI 技术上的一次革新,有效降低糖尿病患者 PCI 后再狭窄率、减少再次血运重建。近 5 年内有 8 项(ARTS II、ERACI III、Ruijin Hospital、Lee、Briguori、Hannan、Yang、SYNTAX)临床研究对 PCI 与 CABG 治疗进行对照,其中有 3 项(Lee、Hannan、Yang)研究显示,CABG 在减少 MACE 事件上的优势,仅有 1 项(Hannan)显示出在降低死亡率上获益更大(见表 1)。

表 1 DES 之 PCI 与 CABG 对冠心病合并糖尿病患者的生存结果影响

研究/作者.年	糖尿病					
	人数		死亡率(%)		MACE 事件(%)	
	PCI	CABG	PCI	CABG	PCI	CABG
ARTS II. 2005	158	96	—	—	28	18
ERACI III. 2007	47	39	—	—	36.2	30.8
Ruijin Hospital. 2007	75	64	—	—	—	—
Lee, et al. 2007	102	103	10	8	27 ⁽¹⁾	12 ⁽¹⁾
Briguori, et al. 2007	69	149	6	5	29	21
Hannan, et al. 2008	344	257	14 ⁽¹⁾	2 ⁽¹⁾	31 ⁽¹⁾	9 ⁽¹⁾
Yang, et al. 2008	163	189	4	4	18 ⁽¹⁾	5 ⁽¹⁾
SYNTAX. 2009	316	314	—	—	10.3	10.1

注:两组相比 ⁽¹⁾ $P<0.01$

CARDia 研究是一项随机、对照临床研究,在 24 个中心入选糖尿病合并多支血管病变或复杂单支血管病变(开口病变或者前降支近端病变)患者 510 例^[10]。PCI 组 65% 患者存在 3 支血管病变,他们中 88% 接受了完全血运重建,仅有 2.6% 接受了分期血运重建术,71% 使用 DES。CABG 组 60% 患者存在 3 支血管病变,其中 90% 接受了完全血运重建术,94% 接受了左乳内动脉移植。BMS 患者服用氯吡格雷 1~3 个月,DES 患者服用氯吡格雷 12 个月。研究主要终点为 1 年时的死亡、非致死心肌梗死和卒中,次要终点为 1 年时的再次血运重建,结果显示主要终点发生率在 CABG 组为 10.2%,PCI 组为 11.6%,无显著差异($P=0.63$),在死亡、非致死心肌梗死中均未发现差异,非致死卒中 PCI 倾向于更低(0.4%对 2.5%, $P=0.09$),再次血运重建率 CABG 更低(2.0%对 9.9%, $P<0.001$)。进一步亚组分析显示,BMS 在与 CABG 的主要终点比较中处于明显劣势($HR=2.99$,95% CI:0.97~9.16),DES 与 CABG 的主要终点比较结果相似($HR=0.93$,95% CI: 0.51~1.71),但是 DES 的血运重建率仍显著高于 CABG(6.0%对

0.6%, $P=0.004$)。尽管 CARDia 研究支持糖尿病合并多支血管病变的患者接受 DES 治疗是可行的,但是该研究随访时限仅为 1 年。

SYNTAX 研究直接比较了 CABG 与 PCI 对严重冠状动脉病变的预后,随访 2 年^[11]。糖尿病亚组分析显示,CABG 与 DES 组的主要不良心血管事件(MACCE)无显著差异,其中死亡(6.4%对 8.2%, $P=0.43$)、心肌梗死(4.4%对 4.8%, $P=0.83$)。与 CARDia 研究结果相似,SYNTAX 研究糖尿病亚组分析也显示 PCI 组再次血运重建率高于 CABG 组(20.3%对 6.4%, $P=0.001$)。此外,在 高危患者中 CABG 的这种优势更为明显,当 SYNTAX 积分 ≤ 22 时,CABG 患者的 MACCE 发生率为 18.3%,PCI 患者为 20.3%($P=0.78$),死亡率(8.3%对 5.4%, $P=0.51$);在 SYNTAX 积分 > 33 的患者中,CABG 组的 MACCE 发生率明显降低(12.2%对 32.4%, $P=0.003$),死亡率降低(4.1%对 13.5%, $P=0.04$)。对于糖尿病合并多支血管病变的患者 CABG 优于 PCI 的可能原因是能够实现完全血运重建^[12]。BARI 研究是目前仅有的证实

CABG 生存率优势的试验之一,在这个研究中行 CABG 的患者平均移植 3.1 根血管,而 PTCA 的患者仅对 2 处病变成功治疗。在 COURAGE 研究中 PCI 并没有显示出比药物治疗在降低死亡率和心肌梗死中的优势,可能是其中 31% 的患者为单支血管病变,59% 的患者仅植入 1 枚支架。综合各项研究显示,对于糖尿病合并冠心病患者行血运重建,DES 治疗是可行的,但是对高危患者,特别是糖尿病合并多支血管病变血运重建策略可能更倾向于 CABG。目前对该类的大型临床研究结果尚不足,且存在一定争议。

2 强化药物

2.1 抗血小板治疗

阿司匹林现已被美国糖尿病协会推荐作为糖尿病患者预防心血管疾病(CVD)的一级预防药物,可以预防 19% 的动脉血栓疾病,但也有荟萃分析表明阿司匹林在糖尿病患者中的获益受限,甚至有研究在糖尿病合并急性冠脉综合征(ACS)患者中并没有观察到明显获益^[13]。噻吩吡啶类药物包括噻氯吡啶、氯吡格雷、普拉格雷,目前氯吡格雷主要应用于行 PCI 的患者,以及在 ACS 患者中与阿司匹林联用双联抗血小板治疗。有研究显示,在非糖尿病患者中双联抗血小板治疗比在糖尿病患者中获益更大^[14]。因此,新一代药物普拉格雷的问世被寄予厚望,目前的研究证实了在糖尿病患者中普拉格雷获益更大,同时并不增加出血风险^[15]。替卡格雷是可逆性的二磷酸腺苷(ADP)受体抑制剂,不属于噻吩吡啶类药物,在 ACS 患者中与氯吡格雷相比对硬性终点,如心肌梗死、死亡率获益更明显。由于其可逆性及半衰期短的特性,围术期出血风险明显降低,但因其与氯吡格雷相比严重出血危险增加,安全性需进一步观察,特别在糖尿病患者中的作用尚不清楚。

血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂(GPIs),目前主要应用于 ACS 高危患者中与阿司匹林、氯吡格雷或普拉格雷联用,临床常用的包括阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽。Roffi 等^[16]分析了 6 个 ACS 合并糖尿病患者中使用 GPIs 的临床试验显示,使用 GPIs 获益更明显,30 d 死亡率明显降低(OR = 0.74, 95% CI: 0.59~0.92, $P=0.001$)。在稳定型冠心病合并糖尿病患者行择期 PCI 的临床观察中,与安慰剂相比,并没有观察到使用阿昔单抗降低死亡率的获益。当术前氯吡格雷负荷剂量 600 mg,在使用 BMS 的患者观察到阿昔单抗在降低再狭窄的获益。因此,对糖尿病合并 ACS 行 PCI 治疗的患者倾向于使用 GPIs^[17]。

2.2 抗凝

临床使用的主要包括普通肝素(UFH)、低分子肝素(LWMH)、磺达肝葵钠、比伐卢定,其他包括还处于临床实验阶段的直接 Xa 因子抑制剂阿哌沙班、利伐沙班、奥米沙班和直接凝血酶抑制剂达比加群(见图 1)。

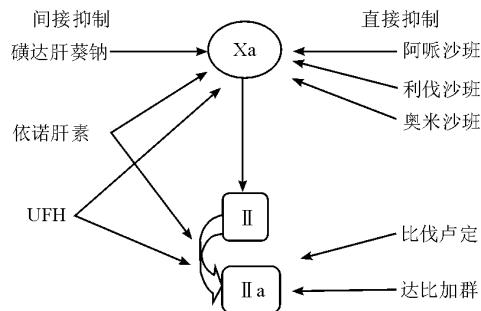


图 1 临床常用抗凝药物及其机制

UFH 目前是 ACS 标准抗凝药物,虽然在非 ST 抬高急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者中 LWMH 优于 UFH,但是在糖尿病亚群患者中依诺肝素与 UFH 相比获益减少 19%~28%^[18]。特别在糖尿病合并 NSTE-ACS 高危患者中(年龄>60 岁、心肌酶谱升高、心电图异常),依诺肝素与 UFH 相比没有优势^[19]。在 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)行溶栓治疗的患者中,依诺肝素与 UFH 相比获益更明显,这一点在糖尿病患者中尤其明显^[20]。

与肝素相比,比伐卢定具有直接抑制凝血酶的作用,血浆半衰期只有 25 min,经肾代谢,对于肾衰患者蓄积及出血风险低。REPLACE-2 研究中,比伐卢定对照 UFH 联合 GPIs,PCI 患者 30 d 时主要终点(包括死亡,心肌梗死,紧急血运重建和大出血)均明显降低,而且出血率明显降低,这一点在糖尿病患者中同样明显^[21]。在 ACUTY 研究中患者随机分为比伐卢定组,依诺肝素/UFH 联合 GPIs 组和比伐卢定联合 GPIs 组,1 年随访结果显示,应用比伐卢定组缺血事件相近,出血风险更低^[22]。根据 OASIS-5 的试验结果,ESC 指南中将磺达肝葵钠在 NSTE-ACS 行 PCI 的患者中作为 Ia 类证据推荐。在这个试验中磺达肝葵钠与依诺肝素相比,主要终点包括死亡、心肌梗死、再发缺血事件相近,严重出血风险更低,这一点在糖尿病患者中同样明显,但是磺达肝葵钠在 STEMI 合并糖尿病患者中的作用尚不明确^[23]。

3 特殊人群的治疗

3.1 糖尿病合并肾功能不全

流行病学调查显示,超过 60% 的心内科介入患

者中存在不同程度的肾功能不全。美国胸科医师协会建议当抗凝药物经过肾脏代谢时,应考虑肾功能受损情况,特别在老年人和出血高风险患者。慢性肾病患者抗凝治疗是增加出血的独立危险因素,需要对常规负荷剂量和维持剂量作出调整,起始剂量需要酌减,甚至有些药物需要延长给药间隔时间,减少给药剂量。依诺肝素被批准用于严重肾功能损害患者(肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$)。一项纳入 803 例 ACS 患者的研究显示,抗 Xa 因子水平 $<0.5\text{ U/ml}$ 时与抗 Xa 因子水平在 $0.5\sim1.2\text{ U/ml}$ 的靶目标范围患者相比,30 d 死亡率增加 3 倍。因此基于药代动力学参数,许多专家推荐 LWMH 的抗 Xa 因子活性的靶治疗范围为 $0.5\sim1.1\text{ U/ml}$ 。磺达肝素用于严重肾功能损伤的数据有限,由于磺达肝素主要从肾脏排泄,严重肾功能不全患者(肌酐清除率 $<20\text{ ml/min}$)应避免使用。比伐卢定被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于严重肾功能损害患者,但在严重肾功能损害患者应用比伐卢定时需加强抗凝监测并减少剂量。比伐卢定推注时不需要减量,对肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$ 的患者,建议滴注速率为 $1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$;透析患者应减至 $0.25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,同时监测抗凝药物活化部分凝血活酶时间(APTT)。对接受血管造影的慢性肾脏疾病的患者,应首选等渗性造影剂。

3.2 糖尿病合并心肌梗死

20%以上 STEMI 患者合并糖尿病,这些患者症状不典型,常合并心力衰竭,病死率是非糖尿病患者的 2 倍。溶栓、他汀类、 β 受体阻滞剂和 ACEI 等药物治疗至少与非糖尿病患者一样安全有效。STEMI 急性期,血糖常应激性增高。无论有无并发症均建议应用胰岛素为基础的治疗方案,使血糖达到并维持在 $10\text{ mmol/L}(180\text{ mg/dl})$ 以下,同时避免低血糖。

根据美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)公布的指南,伴有糖尿病的 NSTEMI-ACS 患者应根据美国糖尿病协会/美国内分泌协会(ADA/ACE)发布的最新糖尿病指南建议控制血糖。血糖控制的目标值餐前血糖 $<110\text{ mg/dl}$ 和每日血糖峰值 $<180\text{ mg/dl}$,入院后最初 3 d 强化注射胰岛素使血糖低于 150 mg/dl 是合理的,只要可能,尽量控制血糖在 $80\sim110\text{ mg/dl}$ 。患有糖尿病同时伴有单支血管病变和可诱导性心肌缺血的 NSTEMI-ACS 患者行 PCI 是合理的,对已治疗糖尿病同时伴有多支血管病变的 NSTEMI-ACS 患者行使用内乳动脉的

CABG 较 PCI 患者获益更大。同时推荐对所有 NSTEMI-ACS 伴糖尿病的患者建议静脉使用血小板 GP II b/III a 抑制剂。

4 总结

基于目前的临床研究结果,对于糖尿病合并冠心病患者,特别是低危患者标准化药物治疗可以作为一线治疗策略。对于糖尿病合并低危患者,包括单支或双支病变,不累及左前降支(LAD)近段,左室功能正常的情况下,介入治疗对预后的获益与标准化药物治疗相比并不明显,但当药物治疗无法完全控制症状或心肌梗死、死亡等风险增加时,需要考虑血运重建治疗。对于这一类患者,PCI 与 CABG 在改善生存率上并没有显著的差异,虽然 PCI 在再次血运重建上风险更高,但是对于这一类患者选择行 PCI 也是可行。但是 CABG 对于糖尿病合并多支血管病变,特别是累及 LAD 近段或左主干狭窄 $\geq 50\%$ 的患者可能优势更为明显(见图 2)。期待诸如 FREEDOM、CARDia、ARTS II 等更长期的随访结果来给我们更多的证据和思考。

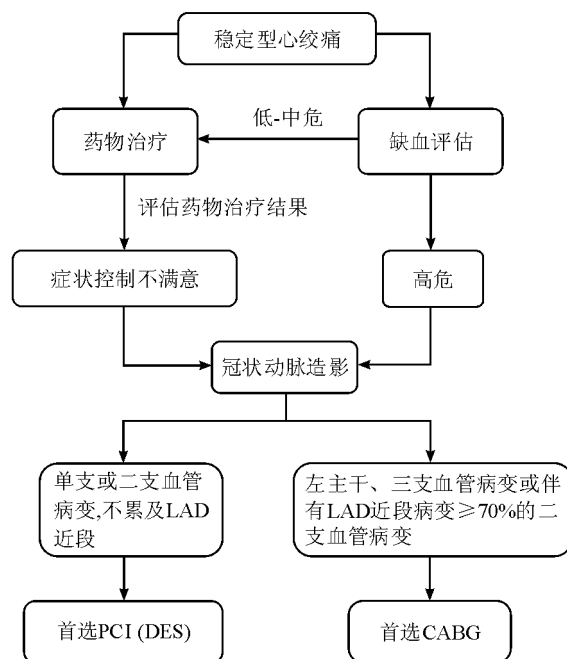


图 2 糖尿病合并稳定型冠心病的血运重建策略

参 考 文 献

- [1] Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry[J]. Circulation, 2000, 102(9): 1014-1019.
- [2] Onuma Y, Kukreja N, Ramcharitar S, et al. Interventional treatment in diabetics in the era of drug-eluting stents and

- compliance to the ESC guidelines: Lessons learned from the Euro Heart Survey Programme[J]. *EuroIntervention*, 2009, 4(5):578-587.
- [3] Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II)[J]. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl): I420-I424.
- [4] BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(24):2503-2515.
- [5] Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease[J]. *Circulation*, 2011, 123(14):1492-1500.
- [6] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(15):1503-1516.
- [7] Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: One-to eight-year outcomes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(8):1293-1304.
- [8] Booth J, Clayton T, Pepper J, et al. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS)[J]. *Circulation*, 2008, 118(4):381-388.
- [9] Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(10):703-716.
- [10] Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(5):432-440.
- [11] Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. SYNTAX investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease[J]. *New Engl J Med*, 2009, 360(10): 961-972.
- [12] Singh M, Arora R, Kodumuri V, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: Current state of evidence[J]. *Exp Clin Cardiol*, 2011, 16(1):16-22.
- [13] Cubbon RM, Gale CP, Rajwani A, et al. Aspirin and mortality in patients with diabetes sustaining acute coronary syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(2): 363-365.
- [14] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(19):2411-2420.
- [15] Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9665): 723-731.
- [16] Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein II b/III a inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2001, 104(23): 2767-2771.
- [17] Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel [J]. *Circulation*, 2004, 110(24): 3627-3635.
- [18] Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial [J]. *JAMA*, 2004, 292 (1): 45-54.
- [19] Mahaffey KW, Cohen M, Garg J, et al. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin: outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial[J]. *JAMA*, 2005, 294(20): 2594-2600.
- [20] Morrow DA, Antman EM, Murphy SA, et al. Effect of enoxaparin versus unfractionated heparin in diabetic patients with ST-elevation myocardial infarction in the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis in Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25) trial[J]. *Am Heart J*, 2007, 154(6): 1078-1084.
- [21] Gurm HS, Sarembock IJ, Kereiakes DJ, et al. Use of bivalirudin during percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus: an analysis from the randomized evaluation in percutaneous coronary intervention linking angiomaX to reduced clinical events (REPLACE)-2 trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(12): 1932-1938.
- [22] White HD, Ohman EM, Lincoff AM, et al. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein II b/III a inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(10): 807-814.
- [23] Peters R, Mehta SR. Mortality benefit of fondaparinux versus enoxaparin in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): a subanalysis of OASIS-5 [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (Suppl 2): 683.

(收稿:2011-09-28 修回:2012-02-03)

(本文编辑:朱 映)