

• 临床论著 •

磺达肝癸钠抗凝治疗老老年急性心肌梗死的临床研究

何 华 韩福生 柯兵兵 王 蕙 曾玉杰

【摘要】 目的: 通过临床对照研究探讨磺达肝癸钠抗凝治疗我国老老年急性心肌梗死(AMI)患者的疗效和安全性。方法: 入选 80 岁以上老年 AMI 患者 147 例, 所有患者均未行经皮冠状动脉介入术(PCI)或溶栓治疗, 入院后随机分为观察组($n=73$)和对照组($n=74$)。在常规药物治疗基础上, 观察组患者给予磺达肝癸钠 2.5 mg, 1 次/日, 对照组患者给予依诺肝素钠 0.75 mg/kg, 每 12h/次, 根据体质量及肾功能调整剂量。两组患者均连用 7d。从入院分组后即刻开始随访至出院后 1 个月, 记录血、尿常规、生化、超声心动图参数及主要不良心脏事件(MACE)和不良反应事件。结果: 观察组 2 例心源性死亡, 6 例发生反复不稳定性心绞痛(UAP), 对照组 2 例死亡, 5 例反复 UAP, 两组均无非致死性心肌梗死发生, 两组的 MACE 事件差异无统计学意义(11.0% vs. 9.5% $P>0.05$)。随访期间, 两组血常规、尿常规、生化参数及超声心动图指标间无统计学意义。观察组总的小出血发生率(5.5%)略低于对照组(8.1%), 但差异无统计学意义。两组均无大出血及皮疹发生。结论: 对于 80 岁以上老老年 AMI 患者, 应用磺达肝癸钠抗凝治疗是有效和安全的, 与依诺肝素相比, 磺达肝癸钠抗凝治疗的小出血事件较少, 在出血风险方面具有潜在优势。

【关键词】 磺达肝癸钠; 急性心肌梗死; 抗凝治疗

【中图分类号】 R54 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1007-5062(2017)04-251-05

Clinical study on anticoagulation therapy with Fondaparinux in the elder elder patients with acute myocardial infarction HE Hua, HAN Fusheng, KE Bingbing, WANG Rui, TIAN Xue, ZENG Yujie. Department of Emergency Intensive Cardiac Unit, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China

【Abstract】 Objective: To explore the efficiency and safety of anticoagulation therapy with Fondaparinux in the elder elder patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods:** All 147 cases with AMI (≥ 80 years) were included into the study, and percutaneous coronary intervention (PCI) or thrombolysis therapy wasn't performed on all the included patients. All 147 cases were randomly divided into observation group (73 cases) and control group (74 cases) shortly after hospitalization. With routine drug therapy for AMI, the patients in observation group were given Fondaparinux subcutaneously, 2.5 mg, once a day, and the patients in control group were given enoxaparin subcutaneously, 0.75 mg/kg, 12h each time. and anticoagulation therapy was performed on all cases for seven days. The follow-up were performed until one month after discharge and the parameters of blood routine, urine routine, biochemical analysis, electrocardiography, echocardiography, and major adverse cardiovascular events (MACE) and adverse effects in both groups were recorded. **Results:** There were two cardiogenic death events in each group, and there were 6 cases and 5 cases with unstable angina pectoris (UAP) respectively in observation group and control group, and there was no non-fatal infarction in both groups, and there was no difference in MACE between the both groups ($P>0.05$). There was no difference in blood routine, urine routine, biochemical analysis, electrocardiography, echocardiography between both

基金项目: 北京市卫生系统高层次人才培养计划(2014-3-042)

作者单位: 100029 首都医科大学附属北京安贞医院-北京市心肺血管疾病研究所 EICU 心脏病房

通信作者: 何华, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 心血管疾病的临床和基础研究。E-mail: hehua430@163.com

groups. Incidence of minor bleeding events in observation group was a little lower than that in control group, but there was no significant difference (5.5% vs. 8.1%, $P > 0.05$). **Conclusion:** Anticoagulation therapy with Fondaparinux in the elder patients with acute AMI is effective and safe, and Fondaparinux has potential advantage on hemorrhage risk compared with enoxaparin.

[Keywords] Fondaparinux; Acute myocardial infarction; Anticoagulation therapy

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是常见的心血管急危重症,发病后如果不能得到及时诊断治疗,会导致心律失常、心力衰竭等异常,严重者甚至出现心源性休克、死亡等后果。急性心肌梗死的治疗主要包括抗凝、抗血小板、再灌注治疗等。根据国际定义 80 岁以上老年人定义为老老年。老老年人群由于非常高龄,出血和栓塞风险都较高,尤其亚裔人群抗凝治疗的颅内出血风险又高于欧美人群^[1-4],因此,我国老老年 AMI 患者需要更加合理、谨慎地进行抗凝抗血小板治疗。

磺达肝癸钠是一种选择性活化因子 Xa 抑制剂,一种新型抗凝药物。研究表明磺达肝癸钠用于普通人群抗凝治疗是安全有效的^[5-6]。然而,其用于老老年 AMI 患者的抗凝疗效及安全性尚不明确。我们通过对照研究探讨磺达肝癸钠治疗老老年 AMI 的有效性和安全性,为优化国人老老年 AMI 的抗凝治疗提供更多依据。

资料与方法

1. 研究对象:选择 2011 年 1 月至 2015 年 12 月在北京安贞医院就诊,未行经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗、未行溶栓术、年龄 ≥ 80 岁的 AMI 患者 147 例 (包括 ST 抬高型和非 ST 段抬高型心肌梗死),男性 97 例,女性 50 例,年龄 80 ~ 96 岁。所有患者均综合临床症状、心电图表现及心肌标志物变化,根据 2007 年更新的 ACC/AHA STEMI 治疗指南和 NSTEMI/UA 指南^[7] 定义确定 ST 抬高型心肌梗死 (ST segment elevated myocardial infarction, STEMI) 和非 ST 抬高型心肌梗死 (non ST segment elevated myocardial infarction, NSTEMI) 诊断。

排除标准:有慢性肾功能不全且血清肌酐清除率 $\leq 30\text{mL/min}$ 者,近 6 个月内有颅内出血或活动性溃疡者,有恶性肿瘤疾病者,被排除于本研究。本研究方案经我院医学伦理委员会审核批准,入选患者均签署知情同意。

2. 研究方法:所有患者入院后常规给予抗凝、抗血小板、他汀调脂治疗,并根据血压、心率给予 β 阻

滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂控制心率、改善心室重塑,合并糖尿病者给予胰岛素或口服药物降糖治疗,合并心功能不全、心源性休克、心律失常患者给予抗心衰、抗休克、抗心律失常治疗。记录患者基线临床资料,包括年龄、性别、体质指数、吸烟、饮酒史,及有无合并高血压、糖尿病、心律失常、肾功能不全、血脂异常、心功能不全、瓣膜性疾病,有无心源性休克、心肺复苏史,同时记录患者肝肾功、血脂等指标及心电图、超声心动图结果。

入选的 147 例患者于入院后被随机分为观察组 (73 例) 和对照组 (74 例),两组患者分别在常规药物治疗基础上给予不同抗凝处理:观察组给予磺达肝癸钠 (葛兰素史克医药公司生产,商品名:安卓) 2.5 mg 每日 1 次,皮下注射 (体质量 $< 40\text{kg}$ 或肌酐清除率在 $30 \sim 60\text{mL/min}$ 者,减量为 1.5 mg 每日 1 次,皮下注射),连续抗凝治疗 7d;对照组按 0.75mg/kg 剂量给予依诺肝素钠皮下注射,每 12h/次,连续抗凝治疗 7d。

3. 临床指标的判定标准:AMI: 心肌标志物 (肌钙蛋白) 升高或升高后降低,至少有 1 次超过正常上限,并有以下至少 1 项心肌缺血证据:心肌缺血临床症状;心电图出现新的心肌缺血变化,即新的 ST 段改变或左束支传导阻滞 (按心电图是否有 ST 段抬高分为 STEMI 和 NSTEMI);心电图出现病理性 Q 波;影像学证据提示出现新的心肌活力丧失或区域性室壁运动异常。吸烟:每天吸烟 ≥ 5 支,连续或累计 ≥ 6 个月。饮酒:每周饮酒 2 次或以上,平均每日饮酒含酒精 $\geq 50\text{g}$,连续 1 年以上;高血压:未使用降压药情况下收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$) 和/或舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$,或正在降压治疗;糖尿病:任意血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$,或空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$,或糖化血红蛋白 (HbA1c) $\geq 6.5\%$,或正在服用降糖药物;血脂异常:根据《血脂异常防治建议》^[8] 确定。

4. 观察和随访:自入院随机分组后即刻开始观察随访,直至出院后 1 个月。随访指标包括:①随访期间的主要不良心脏事件 (major adverse cardiovascular events, MACE):包括心源性死亡、非致死性心

心肌梗死、反复发作的不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris , UAP); ②随访期间的大出血、小出血事件及皮疹、血小板计数减少等不良反应。大出血事件包括颅内出血、HGB 下降 $>3\text{g}$ 的消化道出血; 小出血包括皮下血肿、牙龈出血、鼻衄、HGB 下降 $<2\text{g}$ 的消化道出血^[9-15]; ③两组患者应用安卓或依诺肝素抗凝治疗后第 1 天、抗凝 7 d 后、出院后 1 个月的血常规、尿常规、肝功、肾功等指标及心电图、超声心动图等参数变化。本地患者在本院门诊复诊及随访; 外地患者在当地复诊并通过电话随访或来本院复诊。

5. 统计学方法: 应用 SPSS 12.0 统计学软件处理数据。计量资料以均数 \pm 标准差表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数及百分比(%) 表示, 两组间比较用 χ^2 检验。如四格表资料中有 $n < 40$ 或理论频数 < 1 时, 应用 Fisher's 检验法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料情况: 两组患者的年龄、性别、体质指数(BMI)、合并疾病、并发症等基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$ 表 1)。

2. 两组患者抗凝治疗的疗效比较: 研究期间, 观察组有 1 例于住院期间发生心脏破裂死亡, 1 例死于心源性休克, 对照组有 1 例死于心力衰竭, 1 例于院外发生心源性猝死; 两组均无非致死性心肌梗死发生; 观察组和对照组分别有 6 例(8.2%) 和 5 例(6.8%) 发生反复 UAP。两组间 MACE 事件差异无统计学意义($P > 0.05$ 表 2)。

3. 两组患者不同抗凝药物治疗的安全性: 磺达肝癸钠或依诺肝素抗凝治疗前后, 患者肝、肾功能变化, 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组白细胞总数均较入院时下降, 而血小板计数较入院时显著升高($P < 0.05$), 但两组之间的白细胞和血小板计数没有差异。超声心动图结果表明, 出院后 1 月时, 两组患者射血分数均较入院时增加($P < 0.05$), 左心室舒张末期内径也较入院时略有减少($P > 0.05$), 但两组间射血分数、左心室舒末内径差异无统计学意义($P > 0.05$ 表 3)。

两组均无大出血事件。观察组出现 2 例皮下血肿 2 例牙龈出血, 对照组出现 2 例皮下血肿 2 例牙龈出血, 1 例鼻出血, 1 例消化道小出血。观察组总的小出血发生率为 5.5% , 略低于观察组(8.1%) , 但未达统计学差异($P > 0.05$)。停用磺达肝癸钠或

依诺肝素抗凝后小出血均得到有效控制。依诺肝素组 1 例出现血小板计数减少, 停药后恢复正常。两组患者均无皮疹发生(表 2)。

表 1 两组 AMI 患者的基线资料[$\bar{x} \pm s$, n (%)]

项目	磺达肝癸钠组 ($n = 73$)	依诺肝素组 ($n = 74$)	P 值
年龄/岁	86 \pm 8	85 \pm 7	0.63
男性	47(64.4)	50(67.6)	0.57
BMI/(kg/m^2)			
24 \leq BMI < 28	18(24.7)	17(23.0)	0.49
BMI ≥ 28	7(9.6)	8(10.8)	0.35
生活习惯			
吸烟	19(26.0)	18(24.3)	0.44
饮酒	8(11.0)	7(9.5)	0.28
合并疾病			
高血压	51(69.9)	53(71.6)	0.53
糖尿病	21(28.8)	19(25.7)	0.41
陈旧性脑梗塞	7(9.6)	6(8.1)	0.26
心律失常			
心房颤动	10(13.6)	12(16.2)	0.24
短阵室速	5(6.8)	4(5.4)	0.18
慢性肾功能不全	17(23.3)	19(25.7)	0.39
血脂异常	26(35.6)	24(32.4)	0.42
瓣膜关闭不全	6(8.2)	5(6.8)	0.13
心功能不全	8(11.0)	10(13.5)	0.27
心肌梗死类型			
NSTEMI	30(41.1)	33(44.6)	0.42
STEMI	43(58.9)	41(55.4)	0.45
首次 AMI	65(89.0)	67(90.5)	0.68
再发 AMI	8(11.0)	7(9.5)	0.20
心源性休克	5(6.8)	4(5.4)	0.19
心肺复苏	6(8.2)	5(6.8)	0.22
梗死部位			
前壁心肌梗死	31(42.5)	28(37.8)	0.38
下壁心肌梗死	32(43.8)	34(45.9)	0.48

表 2 两组主要不良心脏事件和不良反应比较[n (%)]

项目	磺达肝癸钠组 ($n = 73$)	依诺肝素组 ($n = 74$)	P 值
MACE			
心源性死亡	2(2.7)	2(2.7)	0.82
反复发作不稳定型心绞痛	6(8.2)	5(6.8)	0.28
不良反应			
小出血	4(5.5)	6(8.1)	0.12
血小板计数减少	0	1(1.4)	0.46

讨 论

本研究入选病例均为 AMI 患者, 入院时正在急性发作期, 机体应激状态^[16], 所以白细胞总数较基础状态升高, 出院后 1 个月患者进入恢复期, 故白细胞总数逐渐恢复至基础水平。另外, AMI 后一年内患者血小板活性是增高的^[17-18], 心肌梗死后多数患

表 3 两组治疗前后临床安全性指标的变化($\bar{x} \pm s$)

项目	磺达肝癸钠组($n=73$)			依诺肝素组($n=734$)		
	治疗前	治疗后	P 值	治疗前	治疗后	P 值
白细胞总数/($\times 10^9/L$)	8.6 ± 2.6	6.5 ± 2.3	0.02	9.1 ± 3.2	6.4 ± 2.5	0.01
血小板计数/($\times 10^9/L$)	214.4 ± 68.7	352.0 ± 63.2	0.01	229.6 ± 65.3	368.7 ± 60.5	0.01
谷丙转氨酶/(U/L)	24.5 ± 7.8	27.3 ± 8.2	0.67	25.7 ± 7.6	29.5 ± 8.0	0.23
总胆红素/($\mu mol/L$)	13.4 ± 4.2	12.3 ± 4.5	0.65	14.1 ± 4.8	12.6 ± 4.0	0.18
血尿素氮/($mmol/L$)	6.6 ± 3.6	5.8 ± 2.9	0.59	6.9 ± 3.3	6.0 ± 3.1	0.24
血清肌酐/($\mu mol/L$)	80.4 ± 20.5	76.2 ± 16.7	0.44	83.6 ± 18.3	79.4 ± 16.9	0.45
左心室射血分数/%	50.3 ± 7.4	56.5 ± 6.3	0.03	52.2 ± 7.8	58.1 ± 6.2	0.02
左心室舒张末期径/mm	48.3 ± 7.5	45.2 ± 6.9	0.32	49.6 ± 7.7	45.6 ± 7.1	0.28

者血小板计数也是增多的,这也是指南推荐 AMI 后即使不行 PCI 术,双联抗血小板药物也应该服用 1 年^[21]的原因。本研究中出院后 1 月两组患者血小板计数均升高,这与以前研究结果是一致的。

普通肝素是最早应用的抗凝剂,虽然其抗凝效果确切,但使用期间需要监测活化部分凝血激酶时间/ACT。低分子肝素与普通肝素抗凝疗效相似,但使用更方便,给药后不用监测,并发血小板减少和出血事件也较少,国际指南推荐可用于 STEMI 及 NSTEMI/UAP 患者的抗凝治疗。但低分子肝素可能引起的出血风险(尤其在老年和肝肾功能不良患者)仍然是一个值得关注的问题。

磺达肝癸钠(安卓)是 2008 年在我国上市的新型抗凝药,是人工合成的活化因子 X 选择性抑制剂,能选择性结合于抗凝血酶Ⅲ,增强对 Xa 因子的中和活性,从而抑制凝血酶形成和血栓形成。安卓不灭活凝血酶,对血小板也无抑制作用,不影响 ACT,不引起肝素诱导的血小板减少。因此理论上安卓抗凝治疗可能更为安全。OASIS-5 研究和 FUTURE 研究表明,NSTEMI/UAP 患者应用磺达肝癸钠与依诺肝素抗凝治疗相比,两组的死亡、心肌梗死或卒中发生差异无统计学意义,但磺达肝癸钠组大出血事件显著减少。目前欧洲 ESC、美国 AHA/ACC^[19-21]和中国中华医学会指南均推荐 NSTEMI/UAP 患者可应用磺达肝癸钠进行抗凝治疗(Ib 类推荐)。近年的指南还推荐,对于溶栓和保守治疗(不行 PCI 治疗)的 STEMI 患者也可应用安卓抗凝治疗(2012 年 ESC 指南中为 IIa 类推荐,2015 年中国中华医学会指南中提升为 Ib 类推荐)。

然而磺达肝癸钠在老老年 AMI 患者(尤其是国人老老年患者)中是否也能获得更多益处及地位尚不明确。随着我国医疗卫生水平的提高和老龄化进程,80 岁以上老老年患者越来越多。由于种种原因,老老年 AMI 患者大多选择药物保守治疗而不接

受介入治疗。另外,老老年 AMI 患者由于非常高龄,具有合并疾病多、并发症多、病情复杂等区别于普通人群的特点。随年龄增加,75 岁以上人群的出血和血栓栓塞风险显著增加;而与白人和黑人相比,亚裔人群抗凝治疗的颅内出血风险更大^[1-4],因此国人老老年 AMI 患者抗凝治疗选择须更为谨慎。郑国玉等^[22]的研究初步提示,70 岁以上老年急性冠状动脉综合症患者应用磺达肝癸钠或依诺肝素抗凝治疗的死亡、心肌梗死和紧急血管重建事件的发生率相似,但在血小板计数及出血风险方面,磺达肝癸钠优于克赛。但国人老老年 AMI 患者应用安卓抗凝的疗效及安全性仍不明确。我们的研究表明,对于 80 岁以上 AMI 患者,磺达肝癸钠与依诺肝素的抗凝效果相似,但前者小出血事件有减少趋势,在出血风险方面具有潜在优势。提示对于出血风险较大的老老年 AMI 患者或者血小板减少者,磺达肝癸钠可能是一个较好的抗凝选择。

参考文献

- [1] Hori M, Connolly SJ, Zhu J, et al. Dabigatran versus warfarin: effects on ischemic and hemorrhagic strokes and bleeding in Asians and non-Asians with atrial fibrillation. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2013; 44: 1891-1896.
- [2] Wong KS, Hu DY, Oomman A, et al. Rivaroxaban for stroke prevention in East Asian patients from the ROCKET AF trial. *Stroke*, 2014; 45: 1739-1747.
- [3] Goto S, Zhu J, Liu L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation from East Asia: a subanalysis of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Am Heart J* 2014; 168: 303-309.
- [4] Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 309-315.
- [5] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N En-*

- gl J Med ,2006 ,354: 1464-1476.
- [6] Group FO-T , Steg PG , Jolly SS , et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. JAMA ,2010 ,304: 1339-1349.
- [7] Antman EM , Hand M , Armstrong PW , et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients With ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the canadian cardiovascular society endorsed by the american academy of family physicians: 2007 writing group to review new evidence and update the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction , writing on behalf of the 2004 writing committee. Circulation 2008 , 117: 296-329.
- [8] 方圻 ,王钟林 ,宁田海 . 血脂异常防治建议 中华心血管病杂志 ,1997 25: 169-172.
- [9] Committee MOS , Mehta SR , Yusuf S , et al. Design and rationale of the MICHELANGELO Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS) -5 trial program evaluating fondaparinux , a synthetic factor Xa inhibitor , in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2005 ,150: 1107.
- [10] Jaffer AK , Ahmed M , Brotman DJ , et al. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. J Thromb Thrombolysis ,2005 20: 11-16.
- [11] Mehran R , Pocock SJ , Stone GW , et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. Eur Heart J 2009 30: 1457-1466.
- [12] Kimura T , Morimoto T , Nakagawa Y , et al. Antiplatelet therapy and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. Circulation 2009 ,119: 987-995.
- [13] Spyropoulos AC , Turpie AG , Dunn AS , et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. J Thromb Haemost ,2006 4: 1246-1252.
- [14] Imamura K , Yoshida A , Takei A , et al. Dabigatran in the peri-procedural period for radiofrequency ablation of atrial fibrillation: efficacy , safety , and impact on duration of hospital stay. J Interv Card Electrophysiol 2013 37: 223-231.
- [15] Rao SV , Eikelboom J , Steg PG , et al. Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in acute coronary syndromes: a proposal from the academic bleeding consensus (ABC) multidisciplinary working group. Am Heart J 2009 , 158: 881-886 e1.
- [16] 王喜福 ,杨铎 ,曾玉杰. 青年与老年急性心肌梗死患者血浆炎症因子的对比分析. 心肺血管病杂志 2015 ,34: 441-443.
- [17] Scalone G , Coviello I , Barone L , et al. Evidence of increased platelet reactivity in the first six months after acute ST segment elevation myocardial infarction. Thromb Res ,2011 ,128: 174-178.
- [18] De Servi S , Crimi G , Calabro P , et al. Relationship between diabetes , platelet reactivity , and the SYNTAX score to one-year clinical outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Euro Interv 2016 ,12: 312-318.
- [19] Van de Werf F , Bax J , Betriu A , et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008 29: 2909-2945.
- [20] Roffi M , Patrono C , Collet JP , et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) . Eur Heart J 2016 37: 267-315.
- [21] Amsterdam EA , Wenger NK , Brindis RG , et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014 ,130: e344-426.
- [22] 郑玉国. 70 岁以上老年 ACS 应用磺达肝癸钠(安卓) 疗效及安全性观察. 辽宁中医药大学硕士研究生学位论文. 2011. (2016-10-12 收稿)