

• 临床研究 •

不同负荷剂量氯吡格雷在急性 ST 段抬高
心肌梗死中应用的临床对比研究

吴 锋, 叶少强

【摘要】 目的 对比研究经皮冠状介入治疗(PCI)术前应用氯吡格雷常规负荷剂量(300 mg)与高负荷剂量(600 mg)对急性 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)患者的近期疗效和安全性。方法 2006年8月至2008年2月的131例急性 STEMI 患者随机分为两组,其临床基本资料中,除年龄外,性别、基本用药等均无显著差异($P>0.05$)。两组术前2h分别给予600 mg (A组, $n=65$)和300 mg (B组, $n=66$)负荷剂量氯吡格雷预处理,之后均予75 mg/d 维持量。比较两组30d主要心血管事件(死亡、再发心肌梗死、紧急靶血管血运重建、心绞痛、脑卒中、再入院)、术后2h ST 段回落、术后心肌肌钙蛋白 I(cTnI)峰值、30d 出血事件和不良反应发生情况。结果 两组 PCI 基线特征无明显差异。A组与B组比较,30d 主要心血管事件[7.7% (5/65) vs 19.7% (13/66), $P<0.05$]、术后2h ST 段回落[70.8% (46/65) vs 45.5% (30/66), $P<0.05$]、术后 cTnI 峰值[(15±3) $\mu\text{g/L}$ vs (22±5) $\mu\text{g/L}$, $P<0.01$]差异有统计学意义;30d 出血事件[9.2% (6/65) vs 7.6% (5/66), $P>0.05$]和不良反应[12.3% (8/65) vs 10.6% (7/66), $P>0.05$]差异无统计学意义。结论 与常规负荷剂量(300mg)相比,高负荷剂量(600mg)氯吡格雷可显著改善急性 STEMI 行 PCI 患者的近期疗效,且安全性相似。

【关键词】 氯吡格雷;急性 ST 段抬高心肌梗死;经皮冠状介入治疗

【中图分类号】 R541

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)04-04

Different clopidogrel loading dose strategies for patients with acute
ST-segment elevation myocardial infarction

WU Keng, YE Shaoqiang

Department of Cardiology, Affiliated Hospital, Guangdong Medical College,
Zhanjiang 524001, China

【Abstract】 Objective To compare the short-term efficiency and safety of high (600 mg) versus low (300 mg) loading doses of clopidogrel in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) before percutaneous coronary intervention (PCI). Methods From August 2006 to February 2008, a total of 131 patients with acute STEMI were randomly divided into two groups. Except age, there was no significant difference in baseline data between the two groups ($P>0.05$). Two hours before PCI, the patients respectively received 600mg (group A, $n=65$) and 300 mg (group B, $n=66$) loading dose of clopidogrel administration, followed by the maintenance dose of 75 mg/d. After 30-day follow-up, the incidence of major clinical cardiovascular events including death, recurrent myocardial infarction, urgent target vessel revascularization, angina pectoris, stroke, readmission, ST segment resolution two hours after the procedure, cardiac troponin I(cTnI) peak, hemorrhagic events, and adverse reactions were compared between the two groups. Results The baseline data before PCI were not different between the two groups. The incidence of 30-day major clinical cardiovascular events (7.7% vs 19.7%, $P<0.05$), ST segment resolution two hours after the procedure (70.8% vs 45.5%, $P<0.05$), and cTnI peak after the procedure [(16±3) $\mu\text{g/L}$ vs (22±5) $\mu\text{g/L}$, $P<0.01$] had significant difference between the two groups. The 30-day hemorrhagic events (9.2% vs 7.6%, $P>0.05$) and adverse reactions (12.3% vs 10.6%, $P>0.05$) had no significant difference between the two groups. Conclusion Compared with routine loading dose (300mg), high loading dose (600mg) clopidogrel pre-treatment can significantly improve the short term outcome of the patients with acute STEMI undergoing PCI, and the safety was identical.

【Key words】 clopidogrel; acute ST-segment elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention

作者单位:524001 湛江市,广东医学院附属医院心血管内科。

通讯作者:叶少强, Tel:0759-2387412, E-mail: yeshaqiang1979@tom.com

随着社会经济的发展以及人口老龄化趋势的加快,人群疾病谱发生变化,心血管疾病已成为威胁人们身体健康的主要疾病,且呈日益增多的趋势。其中心肌梗死是发达国家和发展中国家人口死亡的最常见原因之一,已成为严重的公共卫生问题。在美国,每年大约有100万人患急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)。近10年来,随着重视程度的提高、药物及介入治疗的迅速发展,其死亡率有稳定的下降,但AMI患者1个月内死亡率仍达8.4%,6个月内死亡率约4%。所以如何能够进一步降低冠心病尤其是AMI的病死率,是摆在我们面前极为重要的任务。

氯吡格雷是一种新型噻吩并吡啶类衍生物,可选择性地、不可逆地抑制ADP与其血小板受体结合及继发的ADP介导的GP II b/III a复合物的活化^[1],还能通过阻断由释放的ADP引起的血小板活化的扩增,抑制其他激活剂诱导的血小板聚集。氯吡格雷联合阿司匹林成为急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者强化药物治疗的基础用药,特别是对于那些行经皮冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者。应用负荷剂量氯吡格雷作为PCI术前的预处理可以显著降低缺血事件的发生率。近年来一系列临床研究表明,非ST段抬高ACS患者PCI术前>6h予300mg负荷剂量氯吡格雷预处理可显著降低围术期死亡、心肌梗死,及紧急靶血管血运重建(urgent target vessel revascularization, UTVR)联合终点事件的发生率^[2,3]。但术前给药时间>6h很可能延误介入治疗的时机,更高负荷剂量可缩短术前给药时间和预防早期血栓并发症^[4]。但迄今为止尚无大规模临床试验比较600mg和300mg两种不同负荷剂量氯吡格雷预处理对急性ST段抬高心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)患者的有效性和安全性。本研究对比急性STEMI患者PCI术前应用600mg和300mg两种不同负荷剂量氯吡格雷预治疗的近期疗效和安全性。

1 对象与方法

1.1 对象 入院诊断急性STEMI患者,诊断标准:(1)缺血性胸痛的临床病史;(2)心电图的动态演变;(3)心肌坏死的血清标志物浓度的动态改变^[5],发病12h内首次行PCI并置入至少1枚支架,Killip I~IV级患者均可入选,年龄不限。排除标准:(1)3个月内患卒中或短暂性脑缺血发作者;(2)患出血性疾病,存在使用抗血小板药物禁忌;(3)对氯吡格雷过敏者;(4)入选前1周内曾服用任

何剂量的氯吡格雷或噻氯吡啶;(5)30d内有活动性出血病史;(6)严重肝、肾功能不全;(7)存在PCI禁忌证或不同意PCI者。自2006年8月至2008年2月止共入选131例,随机分为A($n=65$)、B($n=66$)两组。所有患者均签署手术同意书。

1.2 方法 A、B两组在PCI术前2h分别服用氯吡格雷600mg和300mg,其余进行的治疗包括阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂、 β -受体阻滞剂、他汀类、低分子肝素、临时起搏、主动脉内球囊反搏、直接PCI。直接PCI的适应证包括^[6,7]:(1)症状发作 ≤ 12 h的典型AMI(伴有ST段抬高或新发的左束支阻滞)患者,由有经验的介入医师(每年行75例以上PCI)行直接PCI(在90min内开始球囊扩张),介入需在符合要求的医院进行(有心脏手术支持,每年行200例以上PCI、且其中至少36例为直接PCI);(2)症状发作在3h内;door-to-balloon时间在1h内,行直接PCI;door-to-balloon时间超过1h,建议用纤维蛋白特异性药物治疗有溶栓禁忌证的典型AMI(伴有ST段抬高或新发的左束支阻滞)患者;(3)症状发作超过3h,行直接PCI,door-to-balloon时间控制在90min内。(4)合并心源性休克的患者(在AMI发病36h内,休克发生在18h内可以进行UTVR);(5)在12h内发生严重充血性心力衰竭和(或)肺水肿(Killip III级);(6)症状发作在12~24h,伴有以下之一:充血性心力衰竭者、血流动力学或电学不稳定者、持续缺血症状者。本研究入选患者术前即刻应用肝素钠10 000 U,术中每小时经静脉追加肝素以维持活化凝血时间(ACT) ≥ 250 s。所用冠脉支架包括市售裸金属支架(DRIVER、OCCAM等)和药物洗脱支架(FIREBIRD、CYPHER)。手术成功判定标准^[8]为支架放置位置理想,残余狭窄 $\leq 10\%$,前向血流达到TIMI 3级且无内膜撕裂、造影剂外渗等严重并发症。

1.3 观察指标及定义

1.3.1 30 d主要心血管事件 30 d主要心血管事件包括死亡、再发心肌梗死、UTVR、心绞痛、脑卒中、再入院。再发心肌梗死定义:(1)再发的典型胸痛;(2)特征性的新的心电图变化或心肌酶进一步增加^[18]。UTVR定义为支架置入的血管于术后再次进行紧急PCI或冠脉搭桥术。

1.3.2 术后2h ST段回落 分别于患者入院时及PCI术后2h记录18导联心电图。以J点后0.08 s判断ST段抬高幅度,记录入院时、PCI术后2h每个抬高导联ST段抬高的幅度并计算ST段抬高的总和(Σ ST)。ST段回落幅度的计算方法:ST段回落幅度=(Σ ST入院- Σ ST PCI术后)/ Σ ST入院

×100%。按 ST 段回落幅度分为 ST 段回落(回落 ≥50%),ST 段无回落(回落<50%)。

1.3.3 术后 cTnI 峰值 入院后、术后 8h 采集血液标本检查 cTnI,如果术后 cTnI 比术前升高,则每隔 8h 取血测定 cTnI,以获得其峰值。

1.3.4 30d 出血事件和不良反应 出血事件按 TIMI 试验^[9]定义为轻微、次要和主要出血,其中轻微出血定义为临床明显出血征象且血红蛋白(Hb)下降<30 g/L;次要出血定义为临床明显出血征象且 Hb 下降 30~50 g/L;主要出血定义为颅内出血或显著出血征象伴有 Hb 下降>50 g/L。不良反应包括胃肠道反应、皮疹、中性粒细胞减少(中性粒细胞计数<1.5×10⁹/L)、血小板减少(血小板计数<70×10⁹/L)等。

1.4 统计学处理 所有数据均录入 SAS8.0 软件包进行统计分析。所有计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用频数及百分数表示。两组间的计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床基线特征 2 组中除年龄外,其余基线特征无差异(*P*>0.05),A 组中年龄>75 岁的有 19 例,B 组中年龄>75 岁的有 8 例,2 组负荷剂量氯吡格雷术前给药的平均时间无差异[(132±25) min *vs* (138±27) min,*P*>0.05;表 1]。

表 1 两组患者临床基线特征比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	男性[n(%)]	糖尿病[n(%)]	高血压病[n(%)]
600 mg 组	65	70±7*	48(73.8)	9(13.8)	43(66.2)
300 mg 组	66	62±6	48(72.7)	11(16.7)	40(60.1)

注: * 与 300 mg 组比较, *P*<0.05

2.2 冠脉造影基线特征及 PCI 结果 600 mg 和 300 mg 组多支血管病变分别为 25 例(38.5%)和 23 例(34.8%);梗死相关动脉左前降支 40 例(61.5%)和 38 例(57.6%),回旋支 6 例(9.2%)和 7 例(10.6%),右冠状动脉 19 例(29.2%)和 21 例(31.8%),介入治疗只处理梗死相关动脉,发病至血管开通时间(6.3±1.8) h *vs* (6.5±1.9) h,每支血管平均置入支架数量 1.19 枚和 1.17 枚,药物支架用量 51 枚(66.2%)和 55 枚(71.4%),支架长度(23±4) mm 和 (22±5) mm,支架直径(3.1±0.4) mm 和 (3.1±0.4) mm,PCI 成功率 100% 和 98.5%,以上各特征差异均无统计学意义(*P*>0.05;表 2)。

表 2 两组 PCI 特征比较

组别	例数	多支血管病变 [n(%)]	发病至血管 开通时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	每支血管平均 置入支架 数量(枚)
600 mg 组	65	25(38.5)	6.3±1.8	1.19
300 mg 组	66	23(34.8)	6.5±1.9	1.17

2.3 30d 主要心血管事件 两组均无失访病例。600 mg 组 PCI 术后无死亡、再发心肌梗死、UTVR、脑卒中病例,心绞痛 3 例,再入院 2 例,复查冠脉造影未见支架内血栓。300 mg 组有 2 例植入支架后出现无复流,冠脉内注射替罗非班后血流没有改善,其中 1 例于术后 18 h 死亡,另 1 例 3 d 后复查冠

脉造影血栓负荷明显减少,1 例再发心肌梗死,复查冠脉造影发现支架内血栓,行单纯球囊扩张术治疗成功,心绞痛 5 例,再入院 4 例,脑卒中 1 例。两组 30 d 主要心血管事件发生率 600 mg 组 5 例(7.7%),300 mg 组 13 例(19.7%),差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.4 术后 2h ST 段回落及术后 cTnI 峰值 600 mg 组术后 2h ST 段回落 46 例(70.8%),300 mg 组术后 2h ST 段回落 30 例(45.5%),差异有统计学意义(*P*<0.05)。600 mg 组术前 cTnI (2.6±0.9) μg/L,300 mg 组术前 cTnI (2.9±0.7) μg/L,差异无统计学意义(*P*>0.05);600 mg 组术后 cTnI 峰值(15±3) μg/L,300 mg 组术后 cTnI 峰值(22±5) μg/L,差异有统计学意义(*P*<0.01)。

2.5 30d 出血事件和不良反应 600 mg 组和 300 mg 组 30 d 出血事件两组无差异[6/65(9.2%) *vs* 5/66(7.6%),*P*>0.05]。两组均无主要出血病例;未发现经 CT 证实的颅内出血;次要出血各 1 例,均为黑便,无需住院和输血,门诊予制酸、护胃治疗后治愈;600 mg 组轻微出血 5 例,其中局部血肿 3 例,牙龈出血 2 例,300 mg 组轻微出血 4 例,其中局部血肿 2 例,皮肤淤点 2 例。两组不良反应无显著差异[6/65(9.2%) *vs* 5/66(7.6%),*P*>0.05];600 mg 组胃肠道反应 8 例(12.3%),300 mg 组胃肠道反应 7 例(10.6%),两组均无皮疹、血小板减少、中性粒细胞减少病例。

3 讨论

氯吡格雷是近年来临床广泛应用的新型抗血小板药物。研究表明,PCI术前给予300 mg负荷剂量氯吡格雷预处理可降低术后近期死亡、心肌梗死、UTVR的风险^[2,3,10]。尽管有其强大的抗血小板作用,但临床上有一部分患者应用氯吡格雷后无明显疗效,仍有血栓事件的发生,于是有些学者又提出了氯吡格雷抵抗的观点。文献报道氯吡格雷抵抗的发生率为1%~40%^[11,12],尤其在接受冠脉支架置入术的患者中,仍有1%~7%^[13,14]的患者发生支架内血栓,健康者中亦有20%~30%的人存在氯吡格雷抵抗现象^[15]。Barragan等^[16]对1684例冠脉植入支架者随访30d,比较发生亚急性支架内血栓形成者与未发生支架内血栓形成者,其血小板活性分别为(63.28±9.56)%和(39.80±10.9)% ($P<0.001$)。美国贝勒医学院的Kleiman博士等指出,对阿司匹林的抗血小板作用抵抗与不良临床结果相关,因此一直提议让阿司匹林耐药的患者换用其他抗血小板药物治疗,首选氯吡格雷。但是对阿司匹林的抗血小板活性产生抵抗的患者经常也对氯吡格雷抵抗。这些患者接受PCI后发生血栓并发症的风险增加^[17]。因此对氯吡格雷抵抗的识别和预防具有重要的临床意义。

氯吡格雷抵抗现象发生的影响因素是多方面的,文献报道可能与遗传、变异、吸烟、抗血小板药物的剂量和疗程、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、药物之间的相互作用等因素有关。近来研究资料提示,高负荷剂量氯吡格雷(600 mg或900 mg)可能对血小板聚集抑制作用更加明显,并且能更快地发挥其抑制血小板的作用,减少氯吡格雷抵抗现象的发生。ALBION研究^[18]的结果为非ST段抬高ACS的患者使用高负荷剂量氯吡格雷(600 mg或900 mg)可能获益提供了新的佐证,而同时ISAR-CHOICE研究^[19]则显示,将氯吡格雷的负荷剂量增加至900 mg并不能进一步改善对血小板聚集的抑制程度。研究者认为,当增加氯吡格雷剂量至900 mg时,肠道吸收却成为影响疗效的“瓶颈”。而国内对于高负荷剂量氯吡格雷应用于急性STEMI的研究较少。

本研究表明,与常规氯吡格雷负荷量相比,高负荷剂量预处理均可显著降低行PCI患者术后30d主要心血管事件的发生,降低术后cTnI峰值,增加ST段回落,并没有增加30d出血事件和不良反应的发生率,两组30d出血事件及不良反应相似。证实高负荷剂量氯吡格雷预处理较常规负荷剂量氯

吡格雷有效,而且具有同样的安全性。

本研究的局限性为单中心、小样本研究。有关600 mg负荷剂量氯吡格雷在急性STEMI中应用的近期疗效、安全性及其对长期疗效的影响,还有待大规模、多中心临床研究证实。

【参考文献】

- [1] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE)[J]. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339.
- [2] Mehta SR, Yusuf S, Peter RJ, *et al.* Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study[J]. *Lancet*, 2001, 358(4): 527-533.
- [3] Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, *et al.* For the CREDO investigations, early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 288(19): 2411-2420.
- [4] Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, *et al.* Is a 300mg clopidogrel loading dose sufficient to inhibit platelet function early after coronary stenting? A platelet function profile study[J]. *Invasive Cardiol*, 2004, 16(6): 325-329.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(12): 710-725.
- [6] Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2000, 25(10): 677-782.
- [7] Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, *et al.* ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions[J]. *Circulation*, 2001, 103(24): 3019-3041.
- [8] Ryan TJ, Loop FDL, Faxon DP, *et al.* Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(7): 2033-2054.

- [9] Rao AK, Pratt C, Berke A, *et al.* Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial-phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase[J]. *Am Coll Cardiol*, 1988, 11(1):1-11.
- [10] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, *et al.* Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study [J]. *JAMA*, 2005, 294 (10): 1224-1232.
- [11] Muller I, Besta F, Schulz C, *et al.* Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement[J]. *Thromb Haemost*, 2003, 89 (5): 783-787.
- [12] Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, *et al.* Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel [J]. *Intern Med*, 2002, 252 (3): 233-238.
- [13] Cutlip DF, Baim DS, Ho KK, *et al.* Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials[J]. *Circulation*, 2001, 103(15): 1967-1971.
- [14] Tolleson TR, Newby LK, Harrington RA, *et al.* Frequency of stent thrombosis after acute coronary syndromes (from the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY trials)[J]. *Am Coll Cardiol*, 2003, 42(3): 330-333.
- [15] Fontana P, Dupont A, Gandrille S, *et al.* Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y₁₂ gene sequence variations in healthy subjects[J]. *Circulation*, 2003, 108(8):989-996.
- [16] Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, *et al.* Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, 59(3):295-302.
- [17] Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, *et al.* Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance[J]. *Am Coll Cardiol*, 2006, 47(1):27-33.
- [18] Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, *et al.* A randomized comparison of high clopidogrel loading dose in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial[J]. *Am Coll Cardiol*, 2006, 48(5): 931-938.
- [19] von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, *et al.* Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial[J]. *Circulation*, 2005, 112(19): 2946-2950.

(收稿日期:2009-03-17;修回日期:2009-12-08)

(上接第 336 页)

【参考文献】

- [1] Tunstall PH, Kuulasmaa K, Amouyel P, *et al.* Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project[J]. *Circulation*, 1994, 90(1):583-612.
- [2] 郭继鸿,胡大一. 中国心律学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010. 59-64.
- [3] 李天资,陆克兴,潘兴寿,等. 原发性高血压左心室肥厚患者纤溶功能的变化[J]. *中华高血压杂志*, 2008, 16 (9):843-844.
- [4] 张大鹏,王祖碌. 冠心病心肌梗死后室性心律失常经射频导管消融的进展[J]. *心血管病学进展*, 2007, 28(5): 343-346.
- [5] 于文江,王春雨. 心房终末电势对急性心肌梗死患者近期预后的影响[J]. *中国医师杂志*, 2003, 5 (8): 1111-1112.
- [6] 胡大一,马长生. 心脏病学实践 2007-新进展与临床案例[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007. 388-389.
- [7] 朱秒章,袁文俊,吴博威,等. 心血管生理学及临床[M]. 北京:高等教育出版社,2004. 393-401.
- [8] 吴晔良,龚仁泰. 危重症心电图及临床处理[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,2003. 22-112.

(收稿日期:2009-03-03;修回日期:2009-04-16)