

急性冠状动脉综合征合并高出血风险患者 PCI 术中应用比伐卢定疗效观察

杨蕾, 东洋

(沈阳医学院附属第二医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110002)

[关键词] 比伐卢定; 急性冠状动脉综合征; 高出血风险; 经皮冠状动脉介入治疗; 血小板聚集率; 主要不良心血管事件

[摘要] **目的** 探讨急性冠状动脉综合征合并高出血风险患者行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术中应用比伐卢定的治疗效果及安全性。**方法** 选取108例急性冠状动脉综合征合并高出血风险并且接受PCI治疗的患者,将患者随机平均分为试验组(比伐卢定组)和对照组(普通肝素组),每组54例。比较试验组和对照组术前术后的TIMI血流、活化凝血时间(ACT)达标率、血小板计数、血小板聚集率、高敏C反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素4(IL-4)、30天出血事件及主要不良心血管事件(MACE)发生率。**结果** 试验组与对照组比较,TIMI血流无明显差异。试验组ACT达标率、血小板计数、血小板聚集率、hs-CRP、IL-4等指标均明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组出血事件发生率及MACE发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 急性冠状动脉综合征合并高出血风险患者PCI术中应用比伐卢定,可明显降低出血事件及MACE的发生率,且具有良好的安全性。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Therapeutic effect of bivalirudin during PCI in patients with acute coronary syndrome complicated with high bleeding risk

YANG Lei, DONG Yang

(Department of Cardiovascular Medicine, Second Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110002, China)

[KEY WORDS] bivalirudin; acute coronary syndrome; high bleeding risk; percutaneous coronary intervention; platelet aggregation rate; major adverse cardiovascular event

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the efficacy and safety of bivalirudin during percutaneous coronary intervention (PCI) for patients with acute coronary syndrome and high bleeding risk. **Methods** 108 patients with acute coronary syndrome and high bleeding risk and receiving PCI treatment were randomly divided into test group (bivalirudin group) and control group (heparin group), 54 cases in each group. TIMI blood flow, activated coagulation time (ACT), platelet count, platelet aggregation rate, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-4 (IL-4), 30-days bleeding events and major adverse cardiovascular events (MACE) were compared between the test group and the control group before and after operation. **Results** There was no significant difference in TIMI blood flow between the test group and the control group. The ACT compliance rate, platelet count, platelet aggregation rate, hs-CRP, IL-4 and other indicators in the test group were significantly better than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidences of hemorrhagic events and MACE in the test group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The application of bivalirudin during PCI for patients with acute coronary syndrome and high bleeding risk can significantly reduce the incidences of bleeding events and MACE, and has good safety.

[收稿日期] 2019-02-31

[修回日期] 2019-04-27

[基金项目] 沈阳医学院科技基金项目(20172031)

[作者简介] 杨蕾, 硕士, 副主任医师, 研究方向为冠心病防治, E-mail 为 80983414@qq.com。

随着经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention, PCI)的广泛开展,传统抗凝药物普通肝素的劣势越来越明显^[1],个体差异大,治疗窗窄,有发生肝素诱导的血小板减少症和肝素诱导的血小板减少并血栓形成综合征的风险,尤其对于急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)合并高出血风险并需行 PCI 治疗的患者来说,需要一种新型抗凝药物,既能发挥普通肝素的抗凝作用,又能有效的降低出血风险。比伐卢定是一种直接凝血酶抑制剂^[2],可以直接与凝血酶可逆性结合,抗凝疗效确切,同时半衰期短,肾功能正常患者半衰期仅 25 min^[3]。REPLACE-2 试验中证实比伐卢定有效降低 PCI 治疗术中术后出血率及血小板减少率,但有关高出血风险患者术中应用比伐卢定的相关研究很少,其有效性及安全性需要进一步研究。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取沈阳医学院附属第二医院 2016 年 1 月至 2018 年 12 月期间住院的 108 例 ACS 合并高出血风险并且接受 PCI 治疗的患者,其中男 48 例,女 60 例;患者随机平均分为试验组(比伐卢定组)和对照组(普通肝素组),每组 54 例。并根据 GRUSADE 出血评分表标准,分成中危组(31~40 分)、高危组(41~50 分)、极高危组(>50 分)。纳入标准:ACS 合并高出血风险(根据 GRUSADE 出血评分表标准>31 分)并且接受 PCI 治疗的患者。排除标准:①对普通肝素或比伐卢定过敏的患者;②24 h 内进行溶栓治疗的患者;③严重高血压的患者;④近期有严重出血史的患者(消化道出血、脑出血等)。本研究经沈阳医学院附属第二医院伦理委员会审核通过,所有入选患者被告知研究内容并自愿签署知情同意书。

1.2 研究方法

收集所有患者 GRUSADE 出血评分、性别、年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史等一般临床资料,所有入选患者术前均充分给予双联抗血小板治疗(阿司匹林联合替格瑞洛或氯吡格雷)。试验组:开始行 PCI 手术前经静脉给予比伐卢定负荷剂量 0.75 mg/kg,术中持续静脉滴注[比伐卢定剂量:肌酐清除率>0.03 L/min 的患者,1.75 mg/(kg·h);肌酐清除率<0.03 L/min 的患者,1.00 mg/(kg·h);接受透析的患者,0.25 mg/(kg·h)],并维持至手术结束后 3~4 h,同时首次给药 5 min 后监测

活化凝血时间(activated coagulation time, ACT),若 ACT<300 s,则按照 0.30 mg/kg 静脉补充注射比伐卢定,维持 ACT 在 300~350 s 之间。对照组:在进行 PCI 手术前经动脉鞘管给予普通肝素 100 U/kg,如果手术时间超过 1 h,静脉追加普通肝素 1 000 U/h。术后试验组和对照组患者均继续服用阿司匹林 0.1 g 每天 1 次,替格瑞洛 0.09 g 每天 2 次或氯吡格雷 0.075 g 每天 1 次,同时积极控制血压、控制血糖、强化降脂治疗,并根据患者耐受情况,积极给予血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂等药物。记录试验组和对照组术中 TIMI(thrombolysis in myocardial infarction)血流情况、ACT 达标率、术前术后血小板计数、血小板聚集率、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4),同时术后随访 30 天,观察出血事件及主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的发生情况。

1.3 观察指标判定

1.3.1 ACT 达标率 抗凝药给予首次负荷剂量后,20 min 监测 ACT,达标值为 300~350 s。

1.3.2 出血判定 TIMI 大出血的定义为:颅内出血,血红蛋白(hemoglobin, Hgb)下降>50 g/L,或红细胞压积(hematocrit, Hct)下降>15%;TIMI 轻微出血的定义为:Hgb 下降 3~50 g/L,或 Hct 下降 9%~15%,同时发现出血部位,如血尿、呕血、血肿、腹膜后出血,或未发现出血部位,Hgb 减少>40 g/L。

1.3.3 MACE 包括再发心绞痛、非致死性心肌梗死(心电图有符合急性心肌梗死动态演变或肌钙蛋白升高 2 倍以上)、非致死性脑血管事件、心力衰竭(左心室射血分数<50%,心钠素升高)、心源性死亡、靶血管血运重建等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件包对资料进行统计学分析,检验本研究数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行成组 t 检验,组内比较行配对 t 检验,所有计量资料经正态性检验,符合正态分布;计数资料行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组和对照组患者基线资料比较

2 组患者在 GRUSADE 出血评分、性别、年龄、高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。

表 1. 2 组患者基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data between two groups

分组	n	GRUSADE 出血评分(例)			男/女 (例)	年龄 (岁)	高血压 (例)	高脂血症 (例)	糖尿病 (例)	吸烟 (例)
		中危	高危	极高危						
试验组	54	10	37	7	25/29	73.0±6.4	23	32	18	16
对照组	54	13	32	9	23/31	75.0±7.2	28	35	16	20
χ^2/t 值		0.497	1.003	0.293	0.150	0.320	0.929	0.354	0.172	0.667
P 值		0.481	0.317	0.588	0.699	0.810	0.335	0.552	0.679	0.414

2.2 试验组和对照组患者术中 TIMI 血流及 ACT 达标率比较 >0.05); 2 组术中 ACT 达标率比较, 试验组显著优于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 2)。

2 组术中 TIMI 血流比较, 差异无统计学意义 (P

表 2. 2 组患者 TIMI 血流及 ACT 达标率比较

Table 2. Comparison of TIMI blood flow and ACT compliance rate between two groups

分组	n	TIMI 血流 0 级(例)	TIMI 血流 1 级(例)	TIMI 血流 2 级(例)	TIMI 血流 3 级(例)	ACT 达标率[例(%)]
试验组	54	0	0	3	51	44(81.48)
对照组	54	1	2	6	45	30(55.56)
χ^2 值		—	—	0.485	3.370	8.413
P 值		—	—	0.496	0.066	0.004

2.3 试验组和对照组患者术前术后血小板计数和血小板聚集率比较 比较, 试验组血小板计数下降程度显著低于对照组, 血小板聚集率下降程度显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 3)。

2 组患者术前术后血小板计数和血小板聚集率

表 3. 2 组患者血小板计数及血小板聚集率比较

Table 3. Comparison of platelet count and platelet aggregation rate between two groups

分组	n	血小板计数($\times 10^9/L$)		血小板聚集率(%)	
		术前	术后	术前	术后
试验组	54	213.00±49.45	223.00±50.79	68.39±4.74	32.49±6.14
对照组	54	238.00±58.29	162.00±56.89	69.49±6.47	52.26±5.12
t 值		-0.460	2.340	1.790	2.240
P 值		0.750	0.016	0.650	0.023

2.4 试验组和对照组患者术前术后炎症因子比较

2 组患者术前术后的炎症因子包括 hs-CRP 和 IL-4 比较, 试验组 hs-CRP 及 IL-4 下降水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 4)。

2.5 试验组和对照组患者术中术后出血事件比较

术后随访 30 天, 2 组患者术中术后出血事件比较, 试验组显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 5)。

2.6 试验组和对照组患者 MACE 发生率比较

术后随访 30 天, 2 组患者 MACE 发生率比较, 试验组 MACE 发生率显著低于对照组, 差异有统计

学意义 ($\chi^2=5.06$, $P=0.024$; 表 6)。

表 4. 两组患者炎症因子比较

Table 4. Comparison of inflammatory factors in the two groups

分组	n	hs-CRP(mg/L)		IL-4(ng/L)	
		术前	术后	术前	术后
试验组	54	44.6±6.4	22.6±6.7	6.3±1.2	2.3±0.7
对照组	54	45.2±6.2	36.5±4.8	6.5±1.3	4.4±1.3
t 值		1.870	3.340	3.760	1.670
P 值		0.540	0.027	0.210	0.035

表 5. 2 组患者出血事件比较

Table 5. Comparison of bleeding events between two groups

分组	n	TIMI 大出血 (例)	TIMI 轻微 出血 (例)	出血 发生率 [例(%)]	χ^2	P 值
试验组	54	1	7	8(12.96)	6.943	0.008
对照组	54	4	16	20(37.04)		

表 6. 2 组 MACE 发生率比较

Table 6. Comparison of the incidence of MACE between two groups

项目	试验组 (n=54)	对照组 (n=54)
再发性心绞痛(例)	3	4
非致死性心肌梗死(例)	1	5
非致死性脑血管事件(例)	0	1
靶血管血运重建(例)	2	2
心力衰竭(例)	2	4
心源性死亡(例)	0	2
MACE 发生率[例(%)]	8(14.81)	18(33.33)

3 讨 论

随着人民生活水平飞速的提高,患 ACS 的人群也越来越大,而这些患者往往合并多种高出血风险因素^[4],如果这些患者需要行 PCI 治疗,就面临着抗凝药物的选择。目前可选的抗凝药物十分有限,我们往往使用的是传统的抗凝药物普通肝素,其抗凝的原理是增强抗凝血酶 3 与凝血酶的亲和力,加速凝血酶的失活,而普通肝素的主要不良反应是易引起自发性出血,肝素诱导的血小板减少症是一种药物诱导的血小板减少症,是肝素治疗中的一种严重并发症^[5],同时肝素本身抗凝效应不稳定,存在显著的个体差异,术中术后出血风险高,如果患者本身就存在高出血风险,术中使用普通肝素就使出血风险成倍增加。比伐卢定是一种新型抗凝药——二价直接凝血酶抑制剂^[6],抗凝效果与剂量呈线性关系,效果稳定,不激活血小板,不良反应少,耐受性良好,一旦终止给药,凝血酶快速恢复止血活性,这种可控的逆转性及 25 min 的短暂半衰期可以保证比伐卢定的低出血率,减少出血风险,对于存在高出血风险的患者,可以大大降低出血风险。

通过本试验研究,对于 ACS 合并高出血风险患者行 PCI 术中应用比伐卢定,并不增加无复流或慢

血流的发生,而且 TIMI 血流的恢复甚至更优于普通肝素组,同时给予负荷剂量后 20 min,比伐卢定组 ACT 达标率显著高于普通肝素组($P<0.05$)。本研究收集术前术后血小板计数及血小板聚集率,发现普通肝素组术后血小板计数及血小板聚集率较术前均有所下降,但差异无统计学意义,而比伐卢定组血小板计数无明显下降,血小板聚集率较术前明显下降,其下降幅度明显高于对照组,组间比较,差异有统计学意义。结合上述结果,可以看出术中应用比伐卢定抗凝效果更加确切,起效快,稳定性高,同时在不引起血小板计数下降的情况下,有效降低血小板聚集率,大大减少出血的风险,并显著降低术中术后血栓形成的风险。

很多研究证实炎症反应与动脉粥样硬化、斑块形成密切相关,而冠状动脉粥样硬化斑块的炎症反应,可引起急性斑块破裂,导致 ACS^[7-8],病理学也证实急性心肌梗死患者的病理组织切片中,可以看到大量白细胞浸润,进一步证实 ACS 进展过程中,炎症反应起到至关重要的作用^[9]。hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白,与动脉粥样硬化密切相关,是心肌损伤早期标志物之一,可用于诊断和预测心血管事件的发生、发展,与冠心病的严重程度及预后密切相关。IL-4 是 II 型辅助 T 细胞(Th2 细胞)分泌的细胞因子,在调节体液免疫炎症反应起到关键性作用,与动脉粥样硬化进展密切相关^[10]。通过本试验研究发现,比伐卢定可明显降低 hs-CRP 及 IL-4,有效抑制炎症反应,稳定斑块,预防并减少血栓的形成。

对于高出血风险的患者来说,在行 PCI 治疗过程中,选择一种抗凝效果确切、且能降低出血风险的药物尤为重要。通过本试验研究,观察术中术后,并随访 30 天,比伐卢定(出血发生率 12.96%)对比普通肝素(出血发生率 37.04%),可显著降低术中术后的出血风险($P<0.05$),安全性更高。同时本试验研究显示,术后随访 30 天,比伐卢定组对比普通肝素组,MACE 发生率更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,ACS 合并高出血风险患者 PCI 术中应用比伐卢定,可有效降低 hs-CRP 及 IL-4,抑制炎症反应,同时有效降低血小板聚集率,而不引起药物诱导的血小板减少,显著降低术中及术后的出血风险,降低 MACE 的发生率,安全性更高,值得临床医师应用。但该药价格比普通肝素昂贵,对该药的临床推广有一定的限制,期待加工工艺的提高能降低该药价格,促进该药的广泛使用。

[参考文献]

- [1] Yun KH, Ko JS, Lee JM, et al. Correlations between high platelet reactivity, extent of coronary artery disease and periprocedural myonecrosis in patients with acute coronary syndrome[J]. Chonnam Med J, 2017, 53(2): 147-152.
- [2] 梁振洋, 赵雪东, 刘海伟, 等. 冠脉内注射比伐芦定对急性 ST 段抬高型心肌梗死直接 PCI 术中冠脉血流及临床事件影响[J]. 临床军医杂志, 2016, 44(11): 1107-1115.
- [3] Barria Perez AE, Rao SV, Jolly SJ, et al. Meta-analysis of effects of bivalirudin versus heparin on myocardial ischemic and bleeding outcomes after percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2016, 117(8): 1256-1266.
- [4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382400-382405.
- [5] 纪军, 何胜虎, 陈述, 等. 比伐芦定对老年急性冠脉综合征患者介入治疗术后心肌微循环及不良事件的影响[J]. 实用临床医学杂志, 2018, 22(17): 11-14.
- [6] 胡建波, 张源萍, 何永铭, 等. STEMI 患者急诊 PCI 比伐芦定联合替格瑞洛的近期出血风险评估[J]. 重庆医学, 2016, 45(21): 2933-2935.
- [7] 张建明, 朱锋, 汪建, 等. 比伐芦定与替罗非班联合肝素治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死合并糖尿病的效果比较[J]. 中国药房, 2016, 27(26): 3671-3674.
- [8] 张国江. 高龄急性 ST 段抬高型心肌梗死病人急诊 PCI 围术期应用比伐芦定的有效性及安全性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(10): 1410-1411.
- [9] 刘业旺, 张智亮, 施国祥, 等. 比伐芦定与替罗非班联合肝素在急诊经皮冠状动脉介入治疗中的疗效对比[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(12): 64-65.
- [10] Han Y, Guo J, Zheng Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 313(13): 1336-1346.

(此文编辑 曾学清)

(上接第 959 页)

- [10] Alessandra P, Anna N, Raffaella F, et al. Inhibition of AQP1 hampers osteosarcoma and hepatocellular carcinoma progression mediated by bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(7): 1102.
- [11] 张智昱, 武娟, 李学军. 水通道蛋白 1 在肿瘤进展中的作用及其抑制剂研究进展[J]. 药学学报, 2018, 53(6): 910-919.
- [12] Eidsvaag VA, Enger R, Hansson H, et al. Human and mouse cortical astrocytes differ in aquaporin-4 polarization toward microvessels[J]. Glia, 2017, 65(6): 964-973.
- [13] 牛彩虹, 齐进冲, 修宝新, 等. 大鼠脑缺血-再灌注损伤早期 DWI 参数和 AQP4 蛋白表达相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(10): 617-623.
- [14] Hubbard JA, Szu JJ, Yonan JM, et al. Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy[J]. Exp Neurol, 2016, 283(Pt A): 85-96.
- [15] 聂晓枫, 杨军, 吕智龙. 醒脑静注射液联合微创穿刺引流术治疗对中等量高血压性基底节区脑出血患者脑水肿及血清 AQP4 的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(18): 1838-1841.
- [16] Caporarello N, Lupo G, Olivieri M, et al. Classical VEGF, Notch and Ang signalling in cancer angiogenesis, alternative approaches and future directions[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 4393-4402.
- [17] Kwon HS, Kim YS, Park HH, et al. Increased VEGF and decreased SDF-1 α in patients with silent brain infarction are associated with better prognosis after first-ever acute lacunar stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(3): 704-710.
- [18] 罗晓红, 郭文静, 牛小娟, 等. 模拟高原低氧环境下大鼠 HPA 轴的应激性变化及脑组织水肿病理学观察[J]. 中国急救医学, 2016, 36(5): 459-464.

(此文编辑 朱雯霞)