

# 比伐卢定对老年溶栓失败挽救性 PCI 患者急性期心肌灌注及心肌梗死面积的影响\*

孙淑娴<sup>1</sup> 马威<sup>1</sup> 张宇<sup>1</sup> 黄琨<sup>1</sup> 贾风顺<sup>1</sup> 王兆祥<sup>1</sup>  
郑川燕<sup>1</sup> 李昌义<sup>1</sup> 亢小丽<sup>1</sup> 吴峥<sup>1,2</sup> 纪征<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:观察并探讨比伐卢定对溶栓失败后行挽救性经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的老年患者心肌灌注、心肌梗死(心梗)面积及术后心功能的影响。方法:入选 2015-01—2017-03 因溶栓失败来我院行挽救性 PCI 的 139 例 ST 段抬高型心梗(STEMI)老年患者为研究对象,随机分为比伐卢定组(71 例)和肝素组(68 例);比伐卢定组 PCI 围术期静脉应用比伐卢定行抗凝治疗,肝素组采用普通肝素行抗凝治疗。术后即刻记录梗死相关动脉(IRA)心梗溶栓实验(TIMI)3 级的血流获得率、心肌灌注心肌染色分级(MBG)3 级获得率,通过绘制心肌酶学曲线,估算 2 组入院 72 h 时的心梗面积,测定心肌损伤标志物并行超声心动图评价术后 72 h 心功能改善情况,记录住院期间并发症及主要不良心血管事件(MACE)的发生率。结果:比伐卢定组、肝素组分别有 3 例(4.2%)、2 例(2.9%)改行冠状动脉旁路移植术(CABG);比伐卢定组的术后即刻梗死相关动脉 TIMI 3 级血流获得率(92.6% : 87.9%)、MBG 3 级获得率(85.3% : 81.8%)均高于肝素组,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );2 组术后 72 h 氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)的自然对数  $\ln(\text{NT-proBNP})$  水平[(4.81 ± 1.85) pg/ml : (4.60 ± 1.78) pg/ml]、肌钙蛋白 T(cTnT) [(8.3 ± 4.3) ng/ml : (8.1 ± 4.0) ng/ml]、左室射血分数(LVEF) [(45.7 ± 5.8)% : (44.6 ± 5.3)%]、二尖瓣血流舒张早期最大流速(E)与心房收缩期最大流速(A)的比值(E/A) (1.10 ± 0.31 : 1.06 ± 0.25) 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );比伐卢定组入院 72 h 心肌酶学曲线下面积低于肝素组 [(4 385.5 ± 1 268.2) U · h · L<sup>-1</sup> : (4 724.8 ± 1 435.7) U · h · L<sup>-1</sup>], 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。比伐卢定组患者术后出血(4.4% : 12.1%)、血小板减少发生率(0 : 3.0%)、MACE 发生率(4.4% : 6.1%)均低于肝素组,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。结论:在溶栓失败后挽救性 PCI 时应用比伐卢定较普通肝素有可能在一定程度上改善急性期内心肌灌注,减少心梗面积及出血事件,但获益不显著。

**[关键词]** ST 段抬高型心肌梗死;比伐卢定;心肌灌注;梗死面积;心功能;主要不良心血管事件

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.03.019

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## Effects of Bivalirudin on myocardial perfusion and infarct size in acute stage for elderly patients with thrombolytic failure and salvage PCI

SUN Shuxian<sup>1</sup> MA Wei<sup>1</sup> ZHANG Yu<sup>1</sup> HUANG Kun<sup>1</sup> JIA Fengshun<sup>1</sup>  
WANG Zhaoxiang<sup>1</sup> ZHENG Chuanyan<sup>1</sup> LI Changyi<sup>1</sup>  
KANG Xiaoli<sup>1</sup> WU Zheng<sup>1,2</sup> JI Zheng<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, TangShan Worker Hospital, Tangshan, 063000, China; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing Institute of Cardiol Pulmonary Vascular Diseases)

Corresponding author: JI Zheng, E-mail: zouqinglig@yeah.net

**Abstract Objective:** To observe and explore the effects of Bivalirudin on myocardial perfusion, infarct size and postoperative cardiac function in elderly patients with thrombolysis failure and salvage PCI. **Method:** One hundred and thirty-nine elderly ST elevation myocardial infarction(STEMI) patients with failed thrombolysis and salvage PCI treatment from January 2015 to March 2017 were enrolled as study objects, which were divided into Bivalirudin group (71 cases) and heparin group (68 cases) according to random number with the former using

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81070227);2017 年度医学科学研究重点课题计划项目(No:20171366);唐山市科技指令科学技术研究与发展项目(No:12150222B-15)

<sup>1</sup>唐山工人医院心内科(河北唐山,063000)

<sup>2</sup>首都医科大学附属北京安贞医院心内科 北京市心肺血管疾病研究所

通信作者:纪征, E-mail: zouqinglig@yeah.net

Bivalirudin intravenously during PCI, and the latter using heparin during PCI. Grade 3 obtain rate of infarct related artery (IRA) in thrombolysis in myocardial infarction trial (TIMI) and myocardial blush grading (MBG) were recorded after PCI immediately. Area under the myocardial enzymes curve were introduced to estimate the 72 h infarct size after admission. Myocardial injury markers and echocardiogram were examined to evaluate the improvement of 72 h postoperative cardiac function. PCI complications and major adverse cardiovascular events (MACE) during hospitalization were recorded. **Result:** There were 3 cases (4.2%) in the Bivalirudin group and 2 cases (2.9%) in the heparin group who received coronary artery bypass grafting. Both IRA grade TIMI3 obtain rate (92.6% vs 87.9%) and grade MBG3 obtain rate (85.3% vs 81.8%) were higher in the Bivalirudin group than in the heparin group but with no significant differences (all  $P > 0.05$ ). At the time point of 72 hours after PCI, there was no significant differences between the two group in  $\ln(\text{NT-proBNP})$  [(4.81 ± 1.85) pg/ml vs (4.60 ± 1.78) pg/ml],  $\text{cTnT}$  [(8.3 ± 4.3) ng/ml vs (8.1 ± 4.0) ng/ml],  $\text{LVEF}$  [(45.7 ± 5.8)% vs (44.6 ± 5.3)%] and  $\text{E/A}$  (1.10 ± 0.31 vs 1.06 ± 0.25) (all  $P > 0.05$ ). Myocardial enzyme AUC in the Bivalirudin group at 72 h were larger than that in the heparin group [(4 385.5 ± 1 268.2)  $\text{U} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ; (4 724.8 ± 1 435.7)  $\text{U} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ] with no significant difference ( $P > 0.05$ ). The postoperative bleeding rate (4.4% vs 12.1%), thrombocytopenia rate (0 vs 3.0%), incidences of MACE (4.4% vs 6.1%) in the Bivalirudin group were all lower than those in the heparin group, all with no significant differences (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion:** For elderly patients with thrombolysis failure and salvage PCI, using Bivalirudin instead of heparin in acute stage may improve myocardial perfusion, alleviate infarct size and lower bleeding events to some degree, but the benefits is not significant.

**Key words** ST segment elevation myocardial infarction; Bivalirudin; myocardial perfusion; infarct size; cardiac function; major adverse cardiovascular events

经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 能尽早开通梗死相关动脉 (infarct related artery, IRA), 恢复心肌血流灌注, 挽救濒临坏死的心肌, 目前是治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 的有效方案。普通肝素是目前 PCI 治疗中的主要抗凝药物, 但存在抗凝效果难以预测、出血风险大的不足<sup>[1]</sup>。比伐卢定是一种人工合成的直接凝血酶抑制剂, 能特异性抑制 II a 因子活性, 延长活化凝血时间, PCI 术中应用比伐卢定较普通肝素在减少出血并发症方面具备明显优势<sup>[2]</sup>。既往研究多集中于直接 PCI 术中应用比伐卢定的抗凝效果及临床安全性方面, 而对于是否能有效改善溶栓失败后行挽救性 PCI 患者的心肌灌注、减少心肌梗死 (心梗) 面积尚不明确。笔者团队对老年溶栓失败行挽救性 PCI 的患者分别应用比伐卢定与普通肝素, 以观察比伐卢定对急性期心肌灌注、心梗面积及术后心功能的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2015-01—2017-03 溶栓失败后行挽救性 PCI 治疗的 139 例老年 AMI 患者为研究对象。其中, 男 74 例, 女 65 例; 年龄 61~78 岁, 平均 (69.3 ± 6.1) 岁; 前降支梗死 67 例、回旋支 25 例、右冠状动脉 47 例; 入院时 Killip 分级 II 级 86 例、III 级 53 例。根据 EXCEL 产生的随机数字将患者分为比伐卢定组 (71 例) 和肝素组 (68 例), 2 组患者术前临床特征及并发症比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。纳入标准: ① 60 岁 ≤ 年龄 < 80 岁; ② 胸骨后或心前区剧烈压榨性疼痛并向颈、背、肩

部放射, 含服硝酸甘油不能完全缓解; ③ 心电图检查显示 ST 段弓背向上抬高, 伴或不伴病理性 Q 波、R 波减低; ④ 心肌损伤标志物升高; ⑤ 首次发病, 且发病时间 < 12 h; ⑥ 入院 Killip 心功能分级 II ~ III 级; ⑦ 溶栓后 IRA 残余狭窄 > 70% 者。排除标准: ① 心源性休克、主动脉夹层、主动脉瘤、严重心瓣膜病患者; ② 出凝血功能障碍或不耐受抗凝药物者; ③ 既往有 PCI、冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 及起搏器安装史者; ④ 合并脑血管疾病及未控制的高血压患者; ⑤ 肾功能不全者 (男性血肌酐 > 2.5 mg/dl 或女性血肌酐 > 2.0 mg/dl); ⑥ IRA 重度钙化患者。本研究获医学伦理委员会审核批准。STEMI 的诊断标准依据中华医学会心血管病学分会 2015 年制定的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》<sup>[3]</sup>。

### 1.2 方法

比伐卢定组: 于外院行 150 万 U 尿激酶溶于 100 ml 生理盐水 30 min 内静脉滴注溶栓, 转至本院导管室后进行血管再通评估, 心梗溶栓实验 (thrombolysis in myocardial infarction trial, TIMI) 前向血流 0 或 1 级判定为溶栓失败, 给予挽救性 PCI 治疗, 原则上对 IRA 植入支架, 对于无法实施 PCI 者改行 CABG。PCI 术前口服水溶性阿司匹林 300 mg, 替格瑞洛 180 mg, 球囊扩张 IRA 病变后, 静脉注射 0.75 mg/kg 比伐卢定, 术中至术后 3 h 采用静脉泵以 1.75 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup> 泵注比伐卢定, 维持活化凝血时间 250~300 s。泵注完毕, 再以 1 000 U/h 泵注普通肝素 48 h, 之后皮下注射 5 000 U 低分子肝素, 2 次/d, 连续 5 d; 此外, 术后常规予血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧

张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)类药物、他汀类药物、硝酸酯类药物、β受体阻滞剂及抗血小板凝集类药物。

肝素组:溶栓失败后,予以静脉注射普通肝素

4 000 U生化制,继以 1 000 U/h 泵注,维持活化部分凝血活酶时间 50~70 s,然后常规行 PCI,其余围术期用药均同比伐卢定组。

表 1 2 组临床特征的比较

Table 1 General data

例(%), $\bar{x}\pm s$

项目	比伐卢定组(71 例)	肝素组(68 例)	$\chi^2/t$	<i>P</i>
例数	71	68	—	—
性别			0.167	0.683
男	39(54.9)	35(51.5)		
女	32(45.1)	33(48.5)		
年龄/岁	68.7±5.1	70.2±5.9	1.601	0.112
IRA 血管			1.153	0.562
前降支	32(45.1)	35(51.5)		
回旋支	12(16.9)	13(19.1)		
右冠状动脉	27(38.0)	20(29.4)		
Killip 分级			0.454	0.501
Ⅱ级	42(59.2)	44(64.7)		
Ⅲ级	29(40.8)	24(35.3)		
BMI	25.7±3.3	24.9±2.9	1.520	0.131
血脂异常	53(74.6)	49(72.1)	0.119	0.730
糖尿病	15(21.1)	18(26.5)	0.548	0.459
血小板计数/( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	162.5±37.4	158.2±42.1	0.636	0.526

### 1.3 观察指标

①PCI 术后即刻记录 IRA 的 TIMI 3 级血流获得率、心肌灌注心肌染色分级(myocardial blush grading, MBG)3 级获得率,其中,TIMI 3 级的定义为:IRA 实现完全再灌注,前向血流在冠状动脉内完全充盈远端血管;心肌灌注 MBG 3 级的定义为:正常心肌染色和造影剂密度,与对侧或同侧非梗死相关动脉供应区域相同。②所有患者于入院后即刻及每间隔 4 h 采 3 ml 外周静脉血,连续监测 72 h,通过罗氏 Elecsys2010 全自动电化学发光免疫分析仪监测肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)及氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,并通过 IMAGEJ 软件绘制入院 72 h 心肌酶学曲线,计算机辅助测定心梗面积。③采用通用 VIVID-7 彩色超声诊断系统测定入院后即刻与 72 h 后的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、二尖瓣血流舒张早期最大流速(E)与心房收缩期最大流速(A)的比值(E/A)的改善情况,评价左心功能。④记录住院期间并发症及主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular, MACE)的发生率,记录 PCI 术中及术后无复流、远端栓塞、出血、支架内狭窄、再发心梗、血小板减少症、死亡等的发生率。其中,出血及其严重程度按照出血学术研究会制定的《心血管临床试验出血定义标准化专家共识》<sup>[4]</sup>判定;术后急性非致命性心梗、恶性心律失常、再次冠状动脉靶血管

血运重建及各种原因引起的死亡被定义为 MACE<sup>[5]</sup>。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析,cTnT、LVEF 经检验符合正态分布,NT-proBNP 服从对数正态分布,组间服从正态分布的定量数据比较采用两样本 *t* 检验,组间定性数据比较采用  $\chi^2$  检验,不满足  $\chi^2$  检验条件的四格表数据比较采用 fisher 精确概率法,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血管再通率的比较

比伐卢定组有 1 例导丝无法通过、2 例糖尿病患者 IRA 呈弥漫性狭窄改行 CABG;肝素组有 2 例导丝无法通过改行 CABG;2 组支架植入率相近,支架植入后,比伐卢定组 IRA 的 TIMI 3 级血流获得率与 MBG 3 级获得率均高于肝素组,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

### 2.2 生物学标志物、LVEF 及 72 h 心梗面积的比较

2 组术前 ln(NT-proBNP)、cTnT、LVEF、E/A 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),术后 72 h 时 2 组上述指标均较术前显著改善( $P<0.05$ ),但组间比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ),见表 3。比伐卢定组入院 72 h 心肌酶学曲线下面积低于肝素组[(4 385.5±1 268.2)U·h·L<sup>-1</sup>:(4 724.8±1 435.7)U·h·L<sup>-1</sup>],组间比较差异无统计学意义( $t=1.448, P=0.150$ ),见图 1。

表 2 2 组支架植入与血流灌注改善情况的比较

Table 2 Comparison of the improvement of stent implantation and blood flow perfusion in 2 groups 例(%)

组别	例数	支架成功植入	术后 IRA TIMI 3 级血流获得率*	术后 MBG 3 级获得率*
比伐卢定组	71	68(95.8)	63(92.6)	58(85.3)
肝素组	68	66(97.1)	58(87.9)	54(81.8)
$\chi^2$	—	fisher	0.869	0.295
P	—	1.000	0.351	0.587

\* 分母排除 CABG 病例。

表 3 2 组 PCI 前后心肌损伤标志物、超声心动图指标的比较

Table 3 Comparison of myocardial damage markers and echocardiographic indexes before and after PCI in 2 groups  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	ln(NT-proBNP)/(pg · ml <sup>-1</sup> )		cTnT/(ng · ml <sup>-1</sup> )		LVEF/%		E/A 比值	
		术前	术后 72 h	术前	术后 72 h	术前	术后 72 h	术前	术后 72 h
比伐卢定组	68	8.25 ± 2.42	4.81 ± 1.85 <sup>1)</sup>	14.2 ± 5.8	8.3 ± 4.3 <sup>1)</sup>	39.8 ± 4.9	45.7 ± 5.8 <sup>1)</sup>	0.91 ± 0.24	1.10 ± 0.31 <sup>1)</sup>
肝素组	66	7.93 ± 2.19	4.60 ± 1.78 <sup>1)</sup>	13.8 ± 5.2	8.1 ± 4.0 <sup>1)</sup>	39.1 ± 4.5	44.6 ± 5.3 <sup>1)</sup>	0.93 ± 0.19	1.06 ± 0.25 <sup>1)</sup>
t	—	0.803	0.670	0.428	0.279	0.862	1.147	0.536	0.823
P	—	0.423	0.504	0.669	0.781	0.390	0.370	0.593	0.497

与本组术前比较,<sup>1)</sup>P<0.05。

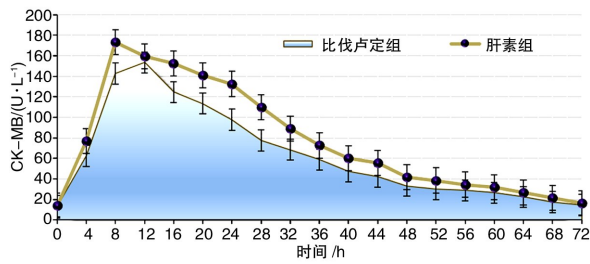


图 1 2 组入院 72 h 心肌酶学曲线及曲线下面积的变化

Figure 1 The myocardial enzyme curve and variations of the area under the curve after 72 hours of admission

### 2.3 并发症及 MACE 的比较

比伐卢定组中 1 例术中出现无复流伴窦性心

动过缓,给予血栓抽吸并冠状动脉内注射维拉帕米后症状明显改善;术后 2 例出现 2 型消化道出血、1 例出现 2 型穿刺部位出血,对症处理后均好转;2 例发生支架内狭窄,再次行 PCI;1 例前降支与回旋支梗死患者术后再发心梗,行靶血管血运重建。肝素组术后 4 例出现 2 型消化道出血,1 例肉眼血尿,1 例牙龈出血,1 例痰中带血,1 例颅内出血;2 例出现轻度血小板减少症(PLT 计数<100×10<sup>9</sup>/L);1 例支架内狭窄;此外,2 例双支病变患者术后再发急性心梗,1 例行靶血管血运重建,1 例死于左心衰竭(表 4)。2 组患者 PCI 并发症的发生率及 MACE 的发生率比较差异均无统计学意义(4.4% : 6.1%,fisher P=0.716)。

表 4 2 组 PCI 并发症发生率的比较

Table 4 Comparison of incidences of complications in 2 groups 例(%)

组别	例数	无复流	出血	血小板减少症	支架内狭窄	再发心梗	死亡
比伐卢定组	68	1(1.5)	3(4.4)	0(0)	2(2.9)	1(1.5)	0(0)
肝素组	66	0(0)	8(12.1)	2(3.0)	1(1.5)	2(3.0)	1(1.5)
$\chi^2$	—	fisher	2.642	fisher	fisher	fisher	fisher
P	—	1.000	0.104	0.241	1.000	0.617	1.000

### 3 讨论

STEMI 是冠状动脉粥样硬化斑块破裂形成血栓基础上发生的冠状动脉闭塞导致供血区域心肌发生的缺血性坏死,斑块破裂引起内皮下胶原的暴露和组织因子释放,活化凝血酶与血小板,进而激活凝血 V 因子、Ⅶ因子Ⅸ因子和蛋白 C,进一步加重血管闭塞或引发远端小血管的栓塞,心肌缺血缺氧长时间得不到纠正将导致心肌坏死区域的扩大,

诱发心力衰竭和心室重构。PCI 是恢复 STEMI 患者心肌再灌注的有效手段,但受距离、交通、患者首诊医院技术水平的限制,部分患者难以接受直接 PCI 治疗,对发病 12 h 内的 STEMI 患者实施静脉溶栓治疗,短期内 IRA 开通率仅为 60%~70%<sup>[6]</sup>,这部分患者仍需要进行挽救性 PCI 治疗。老年患者合并糖尿病的概率较高,IRA 固定病变多且弥散,发病后容易形成较大血栓,老年(尤其>75 岁)



患者溶栓后 90 min 造影显示其 IRA 开通比例明显低于非老年患者,且出血等相关并发症的发生概率增高<sup>[7]</sup>。比伐卢定是一种人工合成的含 20 个氨基酸的直接凝血酶抑制剂,能高度特异性与游离的及与血栓结合的凝血酶结合,抑制凝血酶所催化和诱导的凝血反应,与传统抗凝药物相比不需要抗凝血酶Ⅲ作为辅助因子来发挥凝血酶抑制作用,且不被血小板第Ⅳ因子抑制,不引起肝素介导的血小板减少症<sup>[2]</sup>。比伐卢定具有抗凝血酶和抗血小板的双重作用,使其在 PCI 手术时获得了极大优势。HORIZONS-AMI 试验<sup>[8]</sup>为期 3 年的随访结果表明,直接 PCI 应用比伐卢定较肝素±GPⅡb/Ⅲa 拮抗剂可有效降低全因死亡率(5.9% : 7.7%,  $HR = 0.75, P = 0.03$ )、心源性死亡率(2.9% : 5.1%,  $HR = 0.56, P = 0.001$ )及再梗死发生率(6.2% : 8.2%,  $HR = 0.76, P = 0.04$ );对 HORIZONS-AMI、EUROMAX 2 个多中心、大样本临床试验数据的二次分析表明,直接 PCI 应用比伐卢定较普通肝素±GPⅡb/Ⅲa 拮抗剂能有效降低术后 30 d 出血事件的发生率(4.2% : 7.8%,  $RR = 0.53, P < 0.0001$ )、血小板减少症的发生率(1.4% : 2.9%,  $RR = 0.48, P = 0.0002$ )、心源性病死率(2.0% : 2.9%,  $RR = 0.70, P = 0.03$ )<sup>[9]</sup>。既往研究对比伐卢定的抗凝与降低出血并发症的作用已经认可,但对于是否能有效改善急性期心肌灌注、减少濒死心肌面积、改善心功能有待进一步探讨。IRA 的 TIMI 血流及心肌灌注与包括病死率在内的临床不良事件呈现高度相关性<sup>[10]</sup>,TIMI 血流分级与心肌灌注 MBG 是评估溶栓或 PCI 术后 IRA 再通与心肌灌注改善效果的重要指标。心梗面积是 STEMI 患者病死率的独立预测因素<sup>[11]</sup>,延迟心肌再灌注会加重缺血再灌注损伤,增加心梗面积与 PCI 术后 1 年内的心源性病死率<sup>[12]</sup>,而 IRA 的开通时间、开通后 TIMI 血流是决定急诊 PCI 患者心梗面积的重要决定因素<sup>[13]</sup>。本研究记录了比伐卢定与普通肝素对老年溶栓失败挽救性 PCI 患者血流、心肌灌注、心梗面积,结果表明挽救性 PCI 应用比伐卢定较普通肝素在心肌灌注水平方面略有改善,但组间无显著性差异,国内学者李慧娟等<sup>[14]</sup>观察比伐卢定对直接 PCI 血流灌注的影响与本结果相近;在对心梗面积的影响方面,国内外学者得出了相左的结论,HORIZONS-AMI 试验的亚研究<sup>[15]</sup>表明,直接 PCI 应用比伐卢定较普通肝素+阿昔单抗在术后第 7 天(9.3% : 20.0%,  $P = 0.28$ )、6 个月(6.7% : 8.2%,  $P = 0.73$ )时并未显著减少心梗面积,认为比伐卢定降低术后病死率的原因主要为减少出血并发症;杨晓雪等<sup>[16]</sup>报道直接行 PCI 的患者应用比伐卢定较普通肝素能显著减少心梗面积[曲线下面积:(4 388.0±876.3)U·h·L<sup>-1</sup> : (4 906.8

±854.2)U·h·L<sup>-1</sup>],并提高心脏舒张功能( $E/A:1.69 \pm 0.42 : 1.01 \pm 0.39$ )。本研究中,比伐卢定组入院 72 h 时心肌酶曲线下面积低于肝素组,但组间差异无统计学意义,认为比伐卢定对减少溶栓失败挽救性 PCI 的老年患者急性期心梗面积的获益不显著,这更接近 HORIZONS-AMI 试验亚研究<sup>[15]</sup>的报道,与杨晓雪等<sup>[16]</sup>研究的出入可能与不同临床试验的样本量、病例构成(年龄、并发症、IRA 数量、是否溶栓等)、入院及采血时间等因素有关。STEMI 势必影响心脏的舒张功能与射血功能<sup>[17]</sup>,舒张功能异常通常表现为左心室舒张早期充盈压增高,超声心动图中 E/A 值下降,射血功能异常表现为 LVEF 的下降,本研究中,2 组患者入院 72 h 时心肌损伤标志物及 LVEF、E/A 值均较术前显著改善,但组间比较均无显著性差异,说明挽救性 PCI 围术期应用比伐卢定与普通肝素对心功能的影响相近。

在临床安全性方面,对女性 AMI 患者直接 PCI 中应用比伐卢定与普通肝素±GPⅡb/Ⅲa 拮抗剂的随机对照研究表明,比伐卢定组 PCI 术后 30 d 净不良临床事件发生率(net adverse clinical events, NACEs)(6.3% : 21.5%,  $P < 0.001$ )、出血发生率(2.4% : 12.8%,  $P = 0.001$ )、主要心脑血管不良事件发生率(3.4% : 9.4%,  $P = 0.055$ )及支架血栓发生率(0 : 1.1%,  $P = 0.229$ )均低于肝素组<sup>[18]</sup>;国内报道出血风险较高的 PCI 患者应用比伐卢定后出血发生率明显低于应用普通肝素+替罗非班(9.3% : 18.2%,  $P = 0.046$ )<sup>[14]</sup>;另有报道,直接 PCI 应用比伐卢定术后 24 h 内支架血栓的发生率显著高于肝素±GPⅡb/Ⅲa 拮抗剂的发生率,但术后 3 d 内支架内血栓发生率差异则无统计学意义<sup>[19]</sup>。本研究中,比伐卢定组住院期间内出血发生率低于肝素组,且未出现血小板减少症,这 2 项指标与肝素组差异虽无统计学意义,但伴随样本量的增加,这种差异可能会更明显;同时,本研究中 2 组 MACE 的发生率相对较高(比伐卢定组为 4.4%、肝素组为 6.1%),笔者分析这可能与病例的选择有关,本研究选择的病例为溶栓失败患者,溶栓可触发纤溶机制,凝血酶原转变成凝血酶,血小板被异常激活,进而 MACE 增多。

综上所述,作为一种直接凝血酶抑制剂,溶栓失败后行挽救性 PCI 治疗的老年患者应用比伐卢定较普通肝素可以在一定程度上改善急性期内心肌灌注,减少心梗面积,降低出血事件,但上述获益不甚显著。本研究的不足之处在于样本量较少、观察时间仅为急性期或住院期间,结果与既往报道有部分出入,期望今后有大样本的系统研究,对比伐卢定改善挽救性 PCI 患者血流灌注、挽救濒死心肌作深入的报道。

参考文献

[1] 孙婧,田军,刘军翔,等.国产比伐卢定用于急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊介入治疗术中的临床研究[J].中国循环杂志,2014,29(7):497-500.

[2] 顾晓龙,林霖,龚志华,等.比伐卢定在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者溶栓后介入治疗中的疗效与安全性研究[J].中国急救医学,2016,36(7):595-598.

[3] 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.急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393.

[4] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials; a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. Circulation, 2011, 123(23):2736-2747.

[5] Abdel-Wahab M, Baev R, Dieker P, et al. Long-term clinical outcome of rotational atherectomy followed by drug-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013, 81(2):285-291.

[6] 刘同库,徐丽华,孙凤,等.延迟 PCI 治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的远期疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(4):1457-1758.

[7] Solhpour A, Chang KW, Balan P, et al. Comparison of outcomes for patients  $\geq 75$  years of age treated with pre-hospital reduced-dose fibrinolysis followed by percutaneous coronary intervention versus percutaneous coronary intervention alone for treatment of ST-elevation myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2014, 113(1):60-63.

[8] Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Heparin plus a glycoprotein II b/III a inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2011, 377(9784):2193-2204.

[9] Stone GW, Mehran R, Goldstein P, et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein II b/III a inhibitors in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention: pooled patient-level analysis from the HORIZONS-AMI and EURO-MAX trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(1):27-38.

[10] Caixeta A, Lansky AJ, Mehran R, et al. Predictors of suboptimal TIMI flow after primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the HORIZONS-AMI trial [J]. EuroIntervention, 2013, 9(2):220-227.

[11] 高磊,李卫华,谢强,等.替格瑞洛对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者纤维蛋白原、高敏 C 反应蛋白的影响[J].临床心血管病杂志,2017,33(2):147-149.

[12] Guerchicoff A, Brener SJ, Maehara A, et al. Impact of delay to reperfusion on reperfusion success, infarct size, and clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the INFUSE-AMI Trial (INFUSE-Anterior Myocardial Infarction) [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(7):733-740.

[13] Lupi A, Schaffer A, Rognoni A, et al. Intracoronary Bivalirudin Bolus in ST Elevation Myocardial Infarction Patients Treated with Primary Angioplasty: Theoretical Bases, Clinical Experience, and Future Applications[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2016, 16(6):391-397.

[14] 李慧娟,徐会圃,刘长梅,等.比伐卢定对急诊经皮冠状动脉介入治疗患者心肌灌注及近期疗效的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(7):3156-3158.

[15] Wöhrle J, Merkle N, Kunze M, et al. Effect of bivalirudin compared with unfractionated heparin plus abiximab on infarct size and myocardial recovery after primary percutaneous coronary intervention: the horizons-AMI CMRI substudy[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 79(7):1083-1089.

[16] 杨晓雪,韩宇扬,张利,等.比伐卢定急诊 PCI 治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死对患者心肌梗死面积及炎症反应的影响[J].临床合理用药,2016,9(1A):93-94.

[15] Wöhrle J, Merkle N, Kunze M, et al. Effect of bivalirudin compared with unfractionated heparin plus abiximab on infarct size and myocardial recovery after primary percutaneous coronary intervention: the horizons-AMI CMRI substudy[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2012, 79(7):1083-1089.

[16] 杨晓雪,韩宇扬,张利,等.比伐卢定急诊 PCI 治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死对患者心肌梗死面积及炎症反应的影响[J].临床合理用药,2016,9(1A):93-94.

[17] 张凤,苗伟,王淑亚,等.STEMI 患者血管生成素样蛋白 2 的表达及替格瑞洛与氯吡格雷的影响[J].临床心血管病杂志,2016,32(8):786-789.

[18] Liang Z, Li Y, Wang J, et al. The safety and effectiveness of bivalirudin in female patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: A subgroup analysis of the BRIGHT trial [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2016, 87(Suppl 1):608-615.

[19] Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI [J]. N Engl J Med, 2013, 369(23):2207-2217.

(收稿日期:2017-09-28;修回日期:2018-01-02)