

• 论著-临床研究 •
冠心病

急性冠状动脉综合征 PCI 围术期应用比伐芦定后 30 天内出血事件独立预测因素分析*

姚卫杰¹ 胡越成² 丛洪良² 张敬霞² 张蕊² 王乐² 许景涵²

【摘要】 目的:分析经皮冠状动脉介入(PCI)围术期应用比伐芦定的急性冠状动脉综合征患者 30 d 内出血事件发生情况及其独立预测因素。**方法:**连续入选天津市胸科医院 2016-05—2017-10 期间 PCI 术中应用比伐芦定的冠心病患者 706 例,应用普通肝素患者 710 例。随访 30 d,统计出血事件。根据出血与否将比伐芦定组患者分为出血组与无出血组,比较两组患者临床资料。应用 Logistic 回归方程分析 30 d 内出血事件的独立预测因素。**结果:**30 d 内出血事件发生率比伐芦定组与普通肝素组相似(2.3% : 3.4%, $P>0.05$),但比伐芦定组患者 CRUSADE 评分,合并糖尿病、高血压、贫血、中重度肾功能不全、心肌梗死病史、PCI 病史、消化道出血病史比例明显高于普通肝素组($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,女性(OR:8.954,95%CI:1.885~42.528, $P=0.006$)、贫血(OR:4.746,95%CI:1.407~16.000, $P=0.012$)是比伐芦定组患者 30 d 内出血事件的独立危险因素。**结论:**PCI 围术期应用比伐芦定抗凝治疗 30 d 内出血事件发生率较低,特别是在具有较高出血风险患者中。女性、贫血是 PCI 围术期应用比伐芦定患者 30 d 内出血事件的独立危险因素。

【关键词】 比伐芦定;出血;冠状动脉介入治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.01.005

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Independent predictors of bleeding events within 30 days in patients with acute coronary syndrome treated with bivalirudin during PCI

YAO Weijie¹ HU Yuecheng² CONG Hongliang² ZHANG Jingxia²
ZHANG Rui² WANG Le² XU Jinghan²

(¹NHC key laboratory of Hormones and Development(Tianjin Medical University), Tianjin key laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin, 300134, China; ²Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin, 300350, China)

Corresponding author: HU Yuecheng, E-mail: hwhitecrane@163.com

Abstract Objective: To analyze the incidence of bleeding events and independent predictors in patients with acute coronary syndrome (ACS) treated with bivalirudin during perioperative PCI in the real world. **Method:** The 706 patients treated with bivalirudin and 710 patients treated with heparin during PCI were enrolled continuously in Tianjin Chest Hospital from May 2016 to October 2017. The bleeding event was counted within 30 days follow-up. Patients treated with bivalirudin were divided into bleeding group and non-bleeding group according to bleeding or not. Logistic regression equations were used to analyze independent predictors of bleeding events within 30 days. **Result:** In this study, the incidence of bleeding events within 30 days was similar in bivalirudin group and unfractionated heparin group (2.3% vs 3.4%, $P>0.05$), but the CRUSADE score of patients treated with bivalirudin, combining diabetes mellitus, hypertension, anemia, moderate to severe renal insufficiency, history of myocardial infarction, history of PCI and history of gastrointestinal bleeding were significantly higher than those of patients with unfractionated heparin ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that women (OR: 8.954, 95% CI: 1.885—42.528, $P=0.006$), anemia (OR: 4.746, 95% CI: 1.407—16.000, $P=0.012$) were independent risk factors for bleeding events within 30 days in patients with bivalirudin. **Conclusion:** The incidence of bleeding events within 30 days after PCI treated with bivalirudin was lower, especially in those patients with higher risk of bleeding. Female

* 基金项目:天津市胸科医院科研项目基金(No:2018XKZ07);天津市科技计划项目(No:17ZXMFSY00020)

¹ 国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室(天津医科大学)、天津市代谢性疾病重点实验室、天津医科大学朱宪彝纪念医院 & 天津市内分泌研究所(天津,300134)

² 天津市胸科医院心内科(天津,300350)

通信作者:胡越成, E-mail: hwhitecrane@163.com

and anemia were independent risk factors for bleeding events within 30 days in patients treated with bivalirudin during PCI.

Key words bivalirudin; bleeding; percutaneous coronary intervention

经皮冠脉介入治疗(PCI)是目前冠心病血运重建治疗中一种较为普遍和安全的治療手段。PCI过程中斑块内膜撕裂-内容物暴露,以及支架植入激活了凝血系统^[1],导致导管内和冠状动脉(冠脉)内血栓形成风险增高。特别是在血栓负荷较重的急性冠脉综合征患者中^[2-3]。因此,抗凝治疗是PCI的重要保障。但是,在进行抗凝治疗时,患者即不可避免地面临着出血的风险。有研究显示,出血事件是PCI术后患者1年内死亡的独立危险因素^[4]。因此,降低患者PCI术后出血风险是改善患者预后的重要保障。既往研究显示,与普通肝素相比,比伐芦定可以降低患者PCI术后出血风险,却不增加缺血事件^[5-7]。而关于真实世界中PCI围术期应用比伐芦定患者的出血事件发生情况及独立预测因素目前研究较少。在此基础上,本研究分析了天津市胸科医院心内科PCI术中应用比伐芦定患者及同时期应用普通肝素患者临床基本资料及术后30d内出血事件情况,并分析真实世界中应用比伐芦定患者发生出血事件的独立预测因素。

1 对象与方法

1.1 对象

连续性入选天津市胸科医院2016-05-2017-10期间PCI围术期应用比伐芦定及普通肝素抗凝治疗患者1416例,其中比伐芦定组706例,普通肝素组710例。纳入标准:①行急诊/择期PCI的急性冠脉综合征患者。②PCI术中应用比伐芦定(规格0.25g/支)抗凝治疗患者。③PCI术中应用普通肝素抗凝治疗患者。

排除标准:①急诊PCI术后比伐芦定维持时间 <4 h或用量不足患者。②数据不完整的病例。③PCI术前确诊恶性肿瘤等预期生存时间 <1 年者。其中比伐芦定组在PCI前给予负荷量注射用比伐芦定 0.75 mg/kg 静脉注射,然后持续以 $1.75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 静脉维持至PCI结束后4h。负荷剂量给药后5min检测ACT,如果 $\text{ACT}<225\text{ s}$,追加比伐芦定 0.30 mg/kg 。普通肝素组在PCI术前一次性静脉注射普通肝素 $80\sim 100\text{ U/kg}$,然后根据ACT结果调整剂量。

1.2 数据采集

本研究中入选患者的临床基线资料、手术治疗情况、围术期综合药物治疗方案等数据均根据原始住院病历进行数据提取。术后出血事件的发生情况通过电话随访或来院访视完成。

1.3 观察指标及定义

本研究的主要观察指标为术后30d内所有出

血事件,并按照出血学术研究会(BARC)定义进行分型。

1.4 统计学处理

应用SPSS19.0软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。计数资料以百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。30d内出血事件独立预测因素采用logistic回归分析模型进行统计分析。

2 结果

2.1 入选患者临床基线资料及治疗情况

比伐芦定组与普通肝素组相比,平均年龄 $[(70.1\pm 11.1)\text{岁}:(57.4\pm 10.9)\text{岁}, P<0.001]$ 、男性 $(59.8\%:85.1\%, P<0.001)$ 、糖尿病 $(33.4\%:23.1\%, P<0.001)$ 、高血压 $(69.1\%:39.0\%, P<0.001)$ 、心肌梗死史 $(8.5\%:2.9\%, P<0.001)$ 、PCI病史 $(13.6\%:5.0\%, P<0.001)$ 、卒中史 $(33.7\%:9.0\%, P<0.001)$ 、消化道出血史 $(5.7\%:2.0\%, P<0.001)$ 、贫血 $(32.3\%:5.5\%, P<0.001)$ 、中重度肾功能不全($\text{eGFR}<60\text{ ml}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$) $(39.4\%:8.7\%, P<0.001)$ 、CRUSADE评分 >30 分的中高危出血风险患者 $(64.0\%:14.9\%, P<0.001)$ 。在BMI、血小板计数、射血分数(EF)值、术前氯吡格雷及替格瑞洛负荷、替罗非班应用、手术入路选择等方面两组患者相似,差异无统计学意义。

2.2 30d内出血事件情况

比伐芦定组患者中有16例出现出血事件,发生率为2.3%,其中需要临床干预的BARC2-5型出血事件发生率为1.1%。普通肝素组患者中有24例出现出血事件,发生率为3.4%,其中需要临床干预的BARC2-5型出血事件发生率为1.9%。两组患者出血事件发生情况无统计学差异(表1)。

表1 所有入选患者出血事件情况

事件	Table 1 Bleeding event		例(%)
	比伐芦定组 (706例)	普通肝素组 (710例)	
所有出血事件	16(2.3)	24(3.4)	0.206
BARC 1	8(1.1)	11(1.5)	0.496
BARC 2	6(0.8)	9(1.3)	0.443
BARC3-5	2(0.3)	4(0.6)	0.688

2.3 比伐芦定组中30d内出血事件独立预测因素分析

通过对比伐芦定组中出血与无出血患者临床资料对比发现,出血组患者中高龄、女性、低BMI、

心肌梗死病史、贫血、支架植入治疗、 $eGFR < 60 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 所占比例较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。将上述影响因素纳入 logistic 回归方程,结果显示女性(OR: 8.954, 95% CI:

1.885~42.528, $P = 0.006$)、贫血(OR: 4.746, 95% CI: 1.407~16.000, $P = 0.012$)是 PCI 围术期应用比伐芦定患者 30 d 内出血事件的独立危险因素(表 2~4)。

表 2 出血患者与未出血患者临床基线资料比较

特征	出血患者(16 例)	未出血患者(690 例)	$\bar{x} \pm s$, 例(%)
年龄/岁	81.3±4.4	69.8±11.0	<0.001
年龄>75 岁	12(75.0)	264(38.3)	0.003
女性	14(87.5)	270(39.1)	<0.001
BMI(kg/m^2)	22.8±1.3	23.8±1.7	0.014
急症 PCI	10(62.5)	288(41.7)	0.096
STEMI	10(62.5)	320(46.4)	0.201
病史			
糖尿病	4(25.0)	232(33.6)	0.470
高血压	12(75.0)	476(69.0)	0.607
血脂异常	4(25.0)	228(33.0)	0.498
吸烟	10(62.5)	292(42.3)	0.107
心肌梗死	16(100)	60(8.7)	<0.001
PCI 史	2(12.5)	94(13.6)	0.897
卒中	8(50.0)	230(33.3)	0.163
消化道出血	0(0)	40(5.8)	0.321
眼底出血	0(0)	8(1.2)	1.000
贫血 [‡]	12(75.0)	216(31.3)	<0.001
血红蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	109.1±21.8	128.9±16.7	<0.001
血小板计数/($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	222.4±54.6	209.1±59.1	0.376
$eGFR$ /($\text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$)	48.5±25.0	72.4±29.6	0.001
$eGFR < 60\text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$	12(75.0)	266(38.6)	0.003
EF 值/%	51.9±7.0	52.6±9.0	0.740
CRUSADE 评分	47.9±16.4	34.9±14.4	<0.001
CRUSADE 评分>30 分	14(87.5)	440(63.8)	0.050

注:贫血[‡]:定义为男性血红蛋白<120 g/L,女性为<110 g/L。

3 讨论

随着 PCI 围术期 GPI 应用减少、桡动脉入路逐渐成为 PCI 首选入路、新型 P2Y12 受体拮抗剂应用逐渐增多,人们对比伐芦定应用于 PCI 治疗中的认识也在发生着改变。研究显示,在限制了 GPI 应用,并且所有患者均应用新型 P2Y12 受体拮抗剂情况下,比伐芦定组全因死亡、心肌梗死、大出血及它们组成的复合事件与普通肝素组相似,无统计学差异^[8],与既往研究中比伐芦定可降低出血风险结果不一致^[5-6]。但该研究中比伐芦定组患者行冠脉造影术前均应用普通肝素,增加了比伐芦定组患者的出血风险,所得结论尚存在争议。而且既往研究多为随机对照研究,入选患者较为严格,不能反映出真实世界中比伐芦定对出血事件的影响。本研究通过分析真实世界中比伐芦定患者出血事件,发现比伐芦定组与普通肝素组的出血事件发生率相似。但本研究中比伐芦定组患者合并糖尿病、高

血压、贫血、中重度肾功能不全、心肌梗死病史、PCI 病史、消化道出血史比例及 CRUSADE 评分明显高于普通肝素组,提示本中心比伐芦定多应用于出血风险较高患者,且仍具有较低的出血风险。

本研究发现,女性是 PCI 围术期应用比伐芦定患者出血事件的独立危险因素。但本研究中发生出血事件的女性患者中以穿刺部位出血为主,严重出血患者仅 4 例(黑便、脑出血)。因此提示,女性患者出血风险增高更多来源于穿刺部位出血,而大出血事件发生率并无性别差异,与既往研究结果一致^[9]。分析原因考虑与以下因素有关:①女性冠心病患者多为高龄,保护性雌激素水平下降,动脉硬化加速,血管脆性增加^[10]。②研究发现,67.1%的桡动脉鞘管置入后伴有动脉内膜撕裂,而且 35.6%的患者出现了桡动脉中膜夹层^[11]。可见鞘管置入及手术操作对入径血管的损伤风险很高,而女性患者桡动脉更加细小,术中损伤风险更高。③研究显

表 3 出血患者与未出血患者药物、手术治疗情况比较

特征	例(%)		P 值
	出血患者 (38 例)	未出血患者 (668 例)	
阿司匹林负荷	10(26.5)	284(41.2)	0.087
氯吡格雷负荷	4(25.0)	124(18.0)	0.471
负荷剂量			
300 mg	4(100)	98(79.0)	0.693
600 mg	0(0)	26(21.0)	0.693
替格瑞洛负荷	6(37.5)	160(23.2)	0.182
替罗非班	2(12.5)	54(7.8)	0.494
出院带药			
阿司匹林	16(100)	642(93.0)	0.274
氯吡格雷	16(0)	586(84.9)	0.093
替格瑞洛	0(0)	86(12.5)	0.132
他汀类	16(100)	654(94.8)	0.717
β-受体阻滞剂	10(62.5)	520(75.4)	0.240
钙离子拮抗剂	4(25.0)	122(17.7)	0.450
ACEI/ARB	8(50.0)	438(63.5)	0.269
质子泵抑制剂	14(87.5)	564(81.7)	0.554
手术入路			
桡动脉	8(50.0)	426(61.7)	0.340
多根血管病变	14(87.5)	616(89.3)	0.821
再灌注策略			
药物保守	0(0)	4(0.6)	1.000
CABG	0(0)	4(0.6)	1.000
PTCA	2(12.5)	14(2.0)	0.053
STENT	14(87.5)	668(96.8)	0.042
血栓抽吸	4(25.0)	104(15.1)	0.275

注:ACEI/ARB:血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂;CABG:冠状动脉旁路移植术;PTCA:经皮冠状动脉腔内血管成形术;STENT:支架植入。

示,女性患者在经桡动脉介入治疗中焦虑得分及动脉痉挛的风险明显高于男性患者^[12],故在鞘管置入及手术过程中桡动脉损伤风险高于男性。因此,虽然比伐芦定可以降低患者出血风险,特别是大出血发生率^[4,13],但在女性患者介入治疗时仍应操作轻柔、避免暴力操作以降低穿刺部位出血风险,特别是在动脉硬化、血管细小、存在焦虑情绪的患者中。

本研究还发现,贫血是 PCI 围术期应用比伐芦定患者出血事件的独立危险因素。既往研究亦显示贫血患者出血事件明显增高^[14],与本研究结果一致。贫血患者出血事件增加考虑与以下因素有关:①贫血患者均具有原发病,如消化性溃疡、消化道肿瘤、血管疾病、肾功能不全等,这些基础疾病增加了出血风险^[15]。②贫血可能使血栓形成能力下降,炎症因子水平增高,增加出血风险^[16]。③重度贫血患者需要应用血液制品,增加了 PCI 围术期急性肾损伤风险^[17],使出血风险增加。

因此,对于入院时存在贫血患者建议:①择期 PCI 患者应明确并积极治疗原发病,尽可能在纠正严重贫血后,选择恰当的手术时机。②临床研究显示,生物可降解聚合物涂层西罗莫司支架植入术后,双联抗血小板疗程 6 个月与 12 个月比较有效性与安全性无差异^[18]。因此,对于入院时合并贫血患者应尽量选择新一代生物可降解涂层/无聚合物涂层药物支架,并计算 PRECISE-DAPT 评分,酌情调整双联抗血小板治疗疗程,减少可能的消化道出血及血小板过度抑制风险。

既往临床研究中,肾功能损伤($eGFR < 60 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$)已被公认为 PCI 术后出血事件的独立危险因素^[19],分析原因考虑与肾功能不全时,抗栓药物在体内蓄积,导致出血风险增加

表 4 出血事件独立预测因素 logistic 回归分析

分析因素	OR 值	95% CI	P 值
急诊 PCI	1.349	0.409~4.454	0.623
年龄>75 岁	2.341	0.610~8.978	0.215
女性	8.954	1.885~42.528	0.006
BMI	1.002	0.708~1.418	0.993
$eGFR < 60 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$	1.787	0.472~6.766	0.393
贫血	4.746	1.407~16.000	0.012
支架植入治疗	1.041	0.185~5.851	0.092

有关。而且,肾功能不全患者多同时合并高血压、糖尿病、贫血等危险因素,这些因素综合作用导致严重出血的可能性明显升高。既往研究亦提示,高龄是患者 PCI 术后出血事件的独立危险因素^[20]。本研究中,出血组患者肾功能异常、高龄患者所占比例明显高于无出血组患者,但多因素分析显示它

们并不是出血事件的独立危险因素。考虑与比伐芦定降低了高龄及肾功能损伤患者出血风险有关。因此建议高龄及肾功能中、重度损伤患者 PCI 术中首选比伐芦定抗凝治疗。

综上所述,真实世界中比伐芦定应用于冠脉介入治疗时具有较低的出血风险。特别是在具有较

高出血风险患者中,比伐芦定同样具有良好的安全性。但在女性、贫血患者中仍应采取多种措施预防出血事件的发生。

参考文献

- [1] 林小叶,刘斌,刁鸿英,等.活化凝血时间监测冠心病介入术后肝素抗凝应用的研究进展[J].中国实验诊断学,2017,21(4):746-748.
- [2] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe Allan S, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. Circulation, 2018, 138(20):e618-e651.
- [3] Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on acute coronary syndrome: a review[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(6):718-730.
- [4] Ng VG, Baumbach A, Grinfeld L, et al. Impact of bleeding and bivalirudin therapy on mortality risk in women undergoing percutaneous coronary intervention (from the REPLACE-2, ACUITY, and HORIZONS-AMI Trials)[J]. Am J Cardiol, 2016, 117(2):186-191.
- [5] 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.
- [6] Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes [J]. N Engl J Med, 2015, 373(11):997-1009.
- [7] 陈存芳,贾博,江珊,等.比伐芦定在肾功能不全 ACS 患者 PCI 中的疗效及安全性研究[J].临床心血管病杂志,2018,34(8):756-759.
- [8] Erlinge D, Omerovic E, Fröbert O, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2017, 377(12):1132-1142.
- [9] Kuznetsov VA, Pushkarev GS, I EI, et al. The results of the method percutaneous intracoronary intervention in patients of both male and female[J]. Kardiologia, 2016, 56(7):72-77.
- [10] 蔡莉娜,杨文博,强红丽,等.393 例女性冠心病患者的临床特征及预后探讨[J].临床心血管病杂志,2018, 34(9):876-879.
- [11] Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, et al. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches; The Access Study[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 29(6):1269-1275.
- [12] Ercan S, Unal A, Altunbas G, et al. Anxiety score as a risk factor for radial artery vasospasm during radial interventions: a pilot study [J]. Angiology, 2014, 65(1):67-70.
- [13] Liang ZY, Li Y, Wang JP, 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, 87:608-615.
- [14] Wang XY, Qiu MH, Qi J, et al. Impact of anemia on long-term ischemic events and bleeding events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a system review and meta-analysis [J]. J Thorac Dis, 2015, 7(11):2041-2052.
- [15] Wang XY, Qiu MH, Qi J, et al. Impact of anemia on long-term ischemic events and bleeding events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a system review and meta-analysis [J]. J Thorac Dis, 2015, 7(11):2041-2052.
- [16] Dündar C, Oduncu V, Erkol A, et al. In-hospital prognostic value of hemoglobin levels on admission in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty [J]. Clin Res Cardiol, 2012, 101(1):37-44.
- [17] Karrowni W, Vora AN, Dai D, et al. Blood transfusion and the risk of acute kidney injury among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2016, 9(9):e003279.
- [18] Han YL, Xu B, Xu K, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent; Randomized Substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2016, 9(2):e003145.
- [19] 王朝晖,苏冠华.关注急性冠脉综合征合并慢性肾脏病及其抗栓治疗策略[J].临床心血管病杂志,2017, 33(7):615-618.
- [20] 杨锦龙,刘欢,罗远林,等.PCI 术后消化道出血患者发生心脏缺血事件的危险因素分析[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(12):1498-1500,1506.

(收稿日期:2019-08-29)