

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

纪 军, 何胜虎, 陈 述, 徐日新, 刘晓东, 徐 冰, 张建秋
(江苏省苏北人民医院 心内科, 江苏 扬州, 225001)

摘要: **目的** 探讨比伐芦定对老年急性冠脉综合征患者介入治疗术后即刻心肌微循环及随访6个月主要心脏不良事件(MACE)的影响。**方法** 选取120例资料完整的急性冠脉综合征老年患者,均行介入治疗,随机分为比伐芦定组和普通肝素组各60例。随访6个月,比较2组患者介入治疗术中活化凝血时间(ACT)达标率及即刻发生慢血流或无复流的情况,住院期间和随访期间发生心绞痛、靶血管再次血运重建率、非致死性心肌梗死、心力衰竭、心源性死亡等主要心血管不良事件以及出血的发生情况。**结果** 比伐芦定组术中ACT达标率显著高于普通肝素组($P < 0.05$)。比伐芦定组术后即刻TIMI心肌灌注分级(TMP)、校正的TIMI血流帧数计数(CTFC)显著优于普通肝素组($P < 0.05$)。住院及随访期间,比伐芦定组出血情况显著优于普通肝素组($P < 0.05$),总MACE发生率显著低于普通肝素组($P < 0.05$)。**结论** 对于老年急性冠脉综合征行介入治疗的患者,使用比伐芦定可以获得更高的ACT达标率,更好的心肌微循环再灌注,还可减少出血及心脏不良事件的发生率。

关键词: 比伐芦定; 肝素; 急性冠脉综合征; 校正的TIMI血流帧数计数; TIMI心肌灌注分级

中图分类号: R 541.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2018)17-011-04 DOI: 10.7619/jcmp.201817003

Influence of bivalirudin on myocardial microcirculation and adverse events after percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute coronary syndrome

Ji Jun, He Shenghu, Chen Shu, Xu Rixin, Liu Xiaodong,
Xu Bing, Zhang Jianqiu

(Department of Cardiology, Subei People's Hospital in Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

ABSTRACT: Objective To explore influence of bivalirudin on myocardial microcirculation at immediate time of operative completion and major adverse cardiac events(MACE) after 6-month follow up during percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute coronary syndrome. **Methods** A total of 120 elderly acute coronary syndrome patients with integrate data who underwent interventional treatment were divided into bivalirudin group(60 cases) and heparin group(60 cases). After 6-month follow-up, the standard-reaching rate of activate clotting time(ACT) during operation, slow or non reflow condition at immediate time of operation were compared between the two groups. MACE, including angina pectoris, target vessel revascularization rate, nonfatal myocardial infarction, heart failure, cardiogenic death and the occurrence of bleeding during hospital stay and follow-up were observed. **Results** The bivalirudin group had higher ACT during operation, and significantly better TIMI myocardial perfusion grade(TMP) and corrected TIMI frame count(CTFC) than heparin group ($P < 0.05$). The bleeding condition during hospital stay and follow-up in the bivalirudin group was lower, and the incidence of MACE in bivalirudin group was significantly less than that of heparin group ($P < 0.05$). **Conclusion** Bivalirudin can obtain higher standard-reaching rate of ACT, and myocardial microcirculation perfusion, and it can decrease risk of bleeding, as well as adverse cardiac events in elderly patients with acute coronary syndrome.

KEY WORDS: bivalirudin; heparin; acute coronary syndrome; corrected TIMI frame count; TIMI myocardial perfusion grade

急性冠脉综合征(ACS)包括不稳定型心绞痛、非ST段抬高性心肌梗死(NSTEMI)和ST段抬高性心肌梗死(STEMI), 约占所有冠心病50%以上, 其发病率及病死率均较高。全球急性冠状动脉事件注册研究(GRACE)^[1]显示, ACS患者1年后病死率约为15%, 3年后升高至25%, 4年后可达39%。老年ACS患者冠脉病变更为复杂, 表现为多支病变, 伴有左主干病变、弥漫性病变、扭曲性病变、钙化性病变等^[2], 因此病死率更高、预后更差。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前ACS患者最为有效的治疗手段^[3-4], 可迅速开通堵塞血管, 恢复心肌供血, 已被国内外多项临床指南^[5]列为ACS首选的治疗方案之一。即便如此, 仍有30%~40%的患者术中出现无复流或慢血流现象, 导致微循环障碍、急性支架内血栓形成, 甚至猝死, 已成为直接PCI近期预后和远期心源性猝死及心脏事件的独立危险因素。本研究探讨比伐芦定对老年ACS患者介入治疗术后心肌灌注及不良事件的影响, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年10月—2017年9月以ACS收住本院心内科的资料完整的接受PCI的老年(≥ 65 岁)患者共120例, 采用随机数字表法分为比伐芦定组和普通肝素组各60例。排除标准: ①比伐芦定或者普通肝素过敏; ②1个月内有严重出血病史(包括出血性脑卒中); ③血小板明显减少; ④有严重的肝、肾功能衰竭者; ⑤24h内有溶栓治疗史; ⑥顽固性心源性休克患者。

1.2 研究方法

所有患者均经桡动脉或股动脉行选择性冠状动脉造影及支架植入术, 支架为雷帕霉素或紫杉醇药物涂层支架(DES)。患者术前顿服氯吡格雷600 mg, 并嚼服肠溶阿司匹林300 mg。比伐芦定组在冠脉造影术前外周静脉给予比伐芦定负荷剂量0.75 mg/kg, 术中静脉滴注1.75 mg/(kg·h)并维持至手术结束后3~4 h。普通肝素组在冠脉造影术前经动脉鞘管注射普通肝素3 000 U, PCI术前经动脉鞘管补充普通肝素100 U/kg, 如手术时间超过1 h, 则追加肝素1 000 U/h。2组患者术中均检测活化凝血时间(ACT), 根据检测结果适当调整比伐芦定或肝素剂量, 将ACT调整在250~350 s。术中根据血栓负荷情况, 由术者决

定是否行血栓及是否使用IIb/IIIa受体拮抗剂。术后继续给予氯吡格雷75 mg/d \times 12个月, 长期给予阿司匹林100 mg/d, 同时给予相应的调脂、降糖、控制心室率、扩冠等药物。所有患者入院后均测量血压, 检测血常规、尿常规、血脂、肝功能、肾功能、血糖、心肌损伤标记物、氨基末端B型脑利钠肽原(NT-proBNP)等, 记录手术过程中无复流或慢血流的发生率, 住院期间及随访期间不良事件等情况。

1.3 观察项目

①比较2组患者PCI首次检测活化凝血时间(ACT)达标率。②比较2组PCI术后梗死相关冠状动脉校正的心肌梗死溶栓试验(TIMI)血流帧数计数(CTFC)、TIMI心肌灌注分级(TMP)。术后TMP分级 < 3 级定义为心肌灌注不良。③比较2组住院期间及PCI术后随访期间发生心绞痛、靶血管再次血运重建率、非致死性心肌梗死、心力衰竭、心源性死亡等主要心血管不良事件(MACE)。④出血的发生情况。根据TIMI出血分级标准: I级为重度出血, 包括血红蛋白下降 > 50 g/L或者红细胞压积下降 $> 15\%$, 心脏压塞, 颅内出血, 大器官自发出血(消化道或泌尿道)或非自发出血(血管穿刺或消化道插管引起)。II级为轻度出血, 包括呕血或咯血、自发肉眼血尿、血红蛋白下降 < 30 g/L; 已知出血部位, 血红蛋白下降 $30 \sim \leq 50$ g/L, 或红细胞压积 $> 10\%$; 未知出血部位, 血红蛋白下降 $40 \sim \leq 50$ g/L或者红细胞压积下降 $12\% \sim < 15\%$ 。III级为无显著意义出血并发症。

1.4 统计学分析

应用SPSS 13.5软件包对资料进行统计学分析, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验, 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组患者在年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、高血脂及梗死相关血管等方面比较均无显著差异($P > 0.05$)。见表1。2组患者支架植入术后即刻相关指标水平及随访期MACE发生情况比较见表2。比伐芦定组住院及随访期间发生重度出血0例, 轻度出血1例, 无显著意义出血3例, 总出血率为6.7%; 普通肝素组重度出血1例, 轻度出血3例, 无显著意义出血6例, 总出血率为16.7%。2组出血率比较, 差异有统计学

意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者一般资料及病变特点比较($\bar{x} \pm s$) [n (%)]

一般资料	比伐芦定组 ($n = 60$)	普通肝素组 ($n = 60$)	
男性	42(70.0)	44(73.3)	
平均年龄/岁	68.3 ± 3.3	67.2 ± 3.9	
吸烟	34(56.7)	36(60.0)	
高血压	26(43.3)	30(50.0)	
高血脂	34(56.7)	37(61.7)	
糖尿病	12(20.0)	13(21.7)	
血肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	70.9 ± 12.7	73.1 ± 14.6	
靶血管	前降支	32(53.3)	34(56.7)
	回旋支	9(15.0)	12(20.0)
	右冠状动脉	19(31.7)	15(25.0)
血栓抽吸数	11(18.3)	12(20.0)	

表 2 2 组患者 PCI 术后即刻相关指标及随访 6 个月 MACE 发生情况比较($\bar{x} \pm s$) [n (%)]

指标	比伐芦定组 ($n = 60$)	普通肝素组 ($n = 60$)	
ACT 达标情况	55(91.7)*	29(48.3)	
PCI 术后即刻 CTFC/帧	20.2 ± 6.6*	26.5 ± 8.3	
PCI 术后即刻 TMP 分级 < 3 级	5(8.3)*	11(18.3)	
MACE	心绞痛	1(1.7)	2(3.3)
	非致死性心梗	0	1(1.7)
	心力衰竭	1(1.7)	2(3.3)
	心源性死亡	0	0
	靶血管重建	0	1(1.7)
	总计	2(3.3)*	6(10.0)

与普通肝素组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

ACS 患者直接 PCI 开通病变相关冠状动脉的同时,也导致心肌再灌注损伤而出现无复流或慢血流现象,引起心肌组织微循环再灌注不良,出现心肌顿抑、心电生理紊乱,影响心功能及患者预后^[6-7]。发生无血流、慢复流的机制尚不完全明确,考虑可能与冠脉斑块碎片栓塞微循环、血小板过度激活、血栓形成,再灌注损伤、内皮功能障碍等多种因素有关。围术期有效的抗凝治疗可显著降低术中慢血流、无复流的发生。

普通肝素作为 ACS 患者 PCI 围术期的抗凝方案的疗效肯定,但因普通肝素与血浆蛋白呈非特异性结合,导致易变的剂量反应,使术中 ACT 达标率降低,抗凝效应不稳定,个体差异显著,术后出血风险高,并有引起肝素诱导的血小板减少症的风险。比伐芦定是一种新型抗凝药物,是水蛭素的衍生物,通过直接抑制凝血酶的活性位点发挥抗凝作用^[8],是凝血酶的直接和特异性抑制剂,与普通肝素比较,比伐芦定不会被血小板第 4 因子灭活,且不需要辅助因子的激活^[9],和凝

血酶的结合是短暂且可逆的^[10],在血凝块形成的初始阶段和延续阶段均发挥了阻断作用^[11],其半衰期短、起效快、生物利用度高,药动学、药效学呈线性关系,抗凝作用稳定。

多项多中心大型随机对照试验^[12-13]证实,ACS 患者行 PCI 中使用比伐芦定在减少缺血事件方面的疗效要优于普通肝素或普通肝素加糖蛋白 II b/III a 抑制剂方案,具有更低的出血风险。2016 年公布的一篇针对比伐芦定和肝素在 ACS 患者 PCI 围术期出血和缺血事件的 Meta 分析^[14]显示,比伐芦定比普通肝素有着更低的出血风险,但却增加了支架内血栓风险。BRAVE^[15]进行了一个随机、开放、多中心的研究,比较行 PCI 的 STEMI 患者使用普拉格雷联合比伐芦定与氯吡格雷联合普通肝素的有效性和安全性,结果显示 2 组 30 d 支架内血栓的复合缺血的终点无显著差异。有研究^[16]将拟行 PCI 术的 AMI(包括 STEMI 和 NSTEMI)患者随机分为单独接受比伐芦定治疗组、单独接受肝素治疗组和肝素联合替罗非班治疗组。3 组 30 d 急性支架内血栓比较无显著差异,考虑是使用了延时、高剂量注射比伐芦定至术后 4 h 的方案,由于比伐芦定自身也具有一定的抗血小板作用,所以能够在 PCI 术后早期提供充足的抗栓保护,直至氯吡格雷的抗血小板作用充分起效。

有研究^[17]证明,年龄是出血的独立危险因素,年龄每增加 1 岁,出血风险可相对增加 2%。老年冠心病患者冠脉病变复杂,常伴有钙化,且老年人合并高血压、糖尿病、高脂血症的比例较高,导致其成为出血、缺血及死亡等不良事件的高危人群。因此,对于老年 ACS 患者,PCI 围术期应尽可能平衡出血和凝血风险,尽可能减少不良事件的发生,增加患者的临床获益。本研究共纳入了 120 例老年 ACS 患者,使用了延时、高剂量注射比伐芦定至术后 4 h 的方案,并比较比伐芦定与普通肝素在直接 PCI 术中发生无复流或慢血流情况。结果表明,比伐芦定组术中 ACT 达标率为 91.7%,显著高于普通肝素组的 48.3%,可见常规参照体质量给予普通肝素,大部分患者的 ACT 均不能达标,这极大地增加了术中导管或血管内形成血栓、出血的风险。本研究由于没有对术前的基线 ACT 进行检测,所以不能排除基线 ACT 对术中使用肝素后的 ACT 产生影响的可能。但可以明确的是,术中通过检测 ACT 调整肝素使用

剂量可提高围术期安全性。比伐芦定组患者术后 CTFC 帧数及 TMP 分级 < 3 级患者比例显著低于普通肝素组 ($P < 0.05$)，随访 6 月时 2 组均无死亡病例，普通肝素组有 1 例发生急性支架内血栓，比伐芦定组出血及总 MACE 发生率均显著低于普通肝素组 ($P < 0.05$)。

综上所述，对于老年急性冠脉综合征行介入治疗的患者，使用比伐芦定可以获得更高的 ACT 达标率，更好的心肌微循环再灌注，并能减少出血及心脏不良事件的发生率。

参考文献

[1] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115 - 126.

[2] 赵明中, 晏沐阳, 胡大一. 老年急性冠脉综合征的特点及血运重建治疗进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014 (9): 992 - 994.

[3] Fihn S D, Blankenship J C, Alexander K P, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. *Circulation*, 2014, 130 (19): 1749 - 1767.

[4] Amsterdam E A, Wenger N K, Brindis R G, et al. 2014AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes; execution summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 130(25): 2354 - 2394.

[5] 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.

[6] 崔海明, 任雨笙, 杨靖, 等. 急性心肌梗死患者临床特征及 PCI 治疗效果的性别差异[J]. *疑难病杂志*, 2012, 11: 739 - 742.

[7] 胡少东, 郝恒剑, 许骥. 缺血后适应对急性心肌梗死再灌注心肌的保护作用[J]. *中国医药*, 2012, 7: 540 - 542.

[8] 权菊香, 王燕龙. 直接凝血酶抑制剂比伐芦定的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(3): 231 - 233.

[9] Sciulli T M, Mauro V F. Pharmacology and clinical use of bivalirudin [J]. *Ann Pharmacother*, 2002, 36 (6): 10281041 - 10281047.

[10] Warkentin T E, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin [J]. *ThrombHaemost*, 2008, 99(5): 830 - 839.

[11] Reed M D, Bell D. Clinical pharmacology of bivalirudin [J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(6 Pt 2): 105S - 111S.

[12] Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(7): 688 - 696.

[13] Stone G W, Witzensichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(21): 2218 - 2230.

[14] Barria Perez A E, Rao S V, Jolly S J, 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.

[15] Schulz S, Richardt G, Laugwitz K L, et al. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(34): 2285 - 2294.

[16] 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.

[17] Genereux P, Giustino G, Witzensichler B, et al. Incidence, predictors, and impact of post-discharge bleeding after percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(9): 1036 - 1045.

(上接第 10 面)

[17] Rogulja-Ortmann A, Picao-Osorio J, Villava C, et al. The RNA-binding protein ELAV regulates Hox RNA processing, expression and function within the Drosophila nervous system [J]. *Development*, 2014, 141(10): 2046 - 2056.

[18] Li Q, Zhu F, Chen P. miR-7 and miR-218 epigenetically control tumor suppressor genes RASSF1A and Claudin-6 by targeting HoxB3 in breast cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424(1): 28 - 33.

[19] 李燕, 杨涛, 张培军, 等. 同源盒基因在裸鼠多发性骨髓瘤中的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(13): 3532 - 3534.

[20] Chen J, Zhu S, Jiang N, et al. HoxB3 promotes prostate cancer cell progression by transactivating CDCA3[J]. *Cancer Lett*, 2013, 330(2): 217 - 224.

[21] Weiss F U, Marques I J, Woltering J M, et al. Retinoic acid receptor antagonists inhibit miR-10a expression and block metastatic behavior of pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(6): 2136 - 2145.

[22] Wang Y, Lee A T, Ma J Z, et al. Profiling microRNA expression in hepatocellular carcinoma reveals microRNA-224 up-regulation and apoptosis inhibitor-5 as a microRNA-224-specific target[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(19): 13205 - 13215.

[23] White N M, Bui A, Mejia-Guerrero S, et al. Dysregulation of kallikrein-related peptidases in renal cell carcinoma: potential targets of miRNAs[J]. *Biol Chem*, 2010, 391(4): 411 - 423.

[24] Olaru A V, Yamanaka S, Vazquez C, et al. MicroRNA-224 negatively regulates p21 expression during late neoplastic progression in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(3): 471 - 480.

[25] Uchida F, Uzawa K, Kasamatsu A, et al. Overexpression of cell cycle regulator CDCA3 promotes oral cancer progression by enhancing cell proliferation with prevention of G1 phase arrest[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 321 - 329.