

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.04.005

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201230.1550.007.html\(2020-12-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201230.1550.007.html(2020-12-30))

比伐卢定在高出血风险 ACS 患者 PCI 术中的应用研究^{*}

廖付军¹, 鲍海龙², 牛力¹, 谢登海¹, 李屏¹, 李伟^{1△}

(1. 贵州医科大学附属医院心血管内科, 贵阳 522200; 2. 贵黔国际总医院心血管内科, 贵阳 522200)

[摘要] **目的** 观察比伐卢定在高出血风险急性冠状动脉综合征(ACS)患者行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的有效性及安全性。**方法** 选取 2018 年 9 月至 2019 年 9 月贵州医科大学附属医院行 PCI 手术且 CRUSADE 评分大于 40 分的 128 例 ACS 患者为研究对象,分为试验组和对照组,各 64 例。试验组在 PCI 术中予比伐卢定,对照组在术中予普通肝素联用血小板糖蛋白 II b/III a 拮抗剂(GPI),比较两组 PCI 术后罪犯血管血流恢复情况、术中全血凝固时间(ACT)达标率、30 d 出血及主要不良心血管事件(MACE)发生情况。**结果** 术后罪犯血管 TIMI 血流等级比较,差异无统计学意义($P>0.05$),试验组术中 ACT 达标率明显高于对照组($P<0.05$);试验组 PCI 术后 30 d 出血总发生率低于对照组(6.25% vs. 18.75%),差异有统计学意义($P<0.05$);两组术后 30 d MACE 发生率分别为 12.50%、9.38%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在高出血风险 ACS 患者 PCI 术中应用比伐卢定可降低出血风险,同时预防 PCI 术后 30 d MACE 发生。

[关键词] 出血;急性冠状动脉综合征;经皮冠状动脉介入治疗;比伐卢定;肝素;治疗结果

[中图法分类号] R542.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)04-0563-04

Study on the application of bivalirudin in PCI of high bleeding risk ACS patients^{*}

LIAO Fujun¹, BAO Hailong², NIU Li¹, XIE Denghai¹, LI Ping¹, LI Wei^{1△}

(1. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 522200, China; 2. Department of Cardiology, Guizhou International General Hospital, Guiyang, Guizhou 522200, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of bivalirudin for high bleeding risk patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** From September 2018 to September 2019, a total of 128 patients with ACS who underwent PCI with CRUSADE score higher than 40 points were selected and divided into the experimental group and the control group respectively, with 64 cases in each group. The experimental group received bivalirudin, and the control group received unfractionated heparin combined with platelet glycoprotein II b/III a antagonist (GPI) during PCI. Compared post-PCI blood flow recovery of culprit vessels, the intra-PCI activated clotting time (ACT) compliance rate, bleeding within 30 days, and major adverse cardiovascular events of the two groups. **Results** There was no statistically significant difference in the TIMI blood flow level of criminal vessels after surgery ($P>0.05$). The ACT compliance rate in the experimental group was significantly higher than the control group ($P<0.05$); the incidence of bleeding events in the experimental group 30 days after PCI significantly lower than the control group (6.25% vs. 18.75%), the difference was statistically significant ($P<0.05$); while the incidence of MACE 30 days after surgery in the two groups was 12.50% and 9.38%, respectively, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The application of bivalirudin during PCI in high bleeding risk ACS patients can significantly reduce the bleeding risk and prevent MACE at 30 days after PCI.

[Key words] hemorrhage; acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; heparin; treatment outcome

急性冠状动脉综合征(ACS)是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)中的危重类型,病死率较高,在

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81960047)。 作者简介:廖付军(1983—),主治医师,硕士,主要从事冠心病介入治疗研究。 △ 通信作者, E-mail: liwei249188@sina.com。

临床上主要通过经皮冠状动脉介入治疗(PCI)改善心肌供血情况作为治疗的重要手段,但由于治疗中抗凝、双联抗血小板、血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗剂的应用,在减少缺血的同时也增加了出血风险,因此,抗凝药物的选择尤为重要^[1]。既往临床上,因普通肝素抗凝疗效好且价格便宜,常作为PCI术中行抗凝治疗的首选。然而,通过调整普通肝素剂量的抗凝方案,容易因经验不足或术者评估误差导致血栓形成或抗凝过度而增加出血风险^[2]。近年来,新型直接凝血酶抑制剂比伐卢定的出现,为PCI术中抗凝药物的使用提供了新的选择。国内外研究表明,比伐卢定在PCI术治疗ACS患者中具有与普通肝素相当的抗凝疗效,同时能够最大限度地降低出血风险,然而其在高出血风险的ACS患者中应用相对较少^[3-4]。本研究旨在探讨比伐卢定在高出血风险ACS患者行PCI治疗中的有效性及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年9月至2019年9月贵州医科大学附属医院心内科住院并行PCI的128例ACS患者为研究对象,其中男73例,女55例,年龄34~78岁,平均(63.4±10.6)。纳入标准:(1)年龄18~80岁;(2)参照2011年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏病学会(AHA)和欧洲心脏协会(ESC)公布的标准,确诊为ACS;(3)CRUSADE出血风险评分系统预测高出血风险评分大于40分;(4)患者及家属均对本研究知情,自愿参加,并签署知情同意书;(5)符合行PCI手术适应证。排除标准:(1)有长期服用华法林史;(2)对本研究用药有过敏史,如肝素类或比伐卢定等;(3)近2周内使用肝素或其他抗凝药物治疗或曾行溶栓治疗;(4)血小板计数低于100×10⁹/L或患有凝血功能障碍疾病;(5)近1个月内有活动性出血病史、患有出血性疾病等;(6)处于月经期、妊娠期、哺乳期等女性;(7)患有其他影响本次研究的疾病,如肝衰竭、急性感染性心内膜炎等。所有患者分为试验组和对照组,每组各64例。除吸烟史外,两组性别、年龄、BMI、饮酒、高血压、糖尿病、高脂血症、肾功能不全、心力衰竭、CRUSADE评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本试验已上报医院伦理委员会审查且获得认可与批准。

表 1 两组一般资料比较($n=64$)

项目	试验组	对照组	χ^2/τ	P
男/女(n/n)	37/27	31/33	1.129	0.288
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.43±10.61	64.15±9.98	1.494	0.138
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	27.45±4.73	26.19±5.91	1.332	0.185
吸烟(n)	21	11	4.167	0.041

续表 1 两组一般资料比较($n=64$)

项目	试验组	对照组	χ^2/τ	P
饮酒(n)	22	24	0.136	0.713
高血压(n)	28	19	2.723	0.099
糖尿病(n)	16	11	1.173	0.279
高脂血症(n)	18	21	0.332	0.565
肾功能不全(n)	30	27	0.285	0.594
心力衰竭(n)	15	11	0.772	0.380
CRUSADE评分($\bar{x}\pm s$,分)	44.12±3.45	45.42±4.14	1.930	0.056

1.2 方法

1.2.1 治疗方式

收集研究对象的性别、年龄、体重、身高、是否存在冠心病高危因素等基础临床资料,入院后心肌酶学、肌钙蛋白、肝肾功能等常规化验及心电图检查结果,PCI相关资料包括ACS的分型、冠状动脉病变情况、手术方式、支架长度、支架直径及是否联用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗剂(GPI)或应用主动脉内球囊反搏(IABP)等,同时收集术后犯罪血管血流情况、术后30d内出血、支架血栓事件和不良心血管问题等术后状况。两组均于PCI术前给予阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板等常规药物治疗。试验组术前先予比伐卢定负荷剂量0.75mg/kg静脉推注,然后以1.75mg·kg⁻¹·h⁻¹持续静脉泵入,术后继续静脉泵入4h。对照组术前给予普通肝素静脉推注[70U/kg,调整剂量使活化的全凝固时间(ACT)达200~250s]联用GPI。两组根据病情需要选用IABP、临时起搏术及血栓抽吸术等辅助措施。术后常规给予阿司匹林、氯吡格雷等冠心病二级预防药物。

1.2.2 观察指标

(1)冠状动脉TIMI血流分级标准。ACS患者PCI手术前后血流分级标准参照TIMI血流分级标准。ACS患者PCI手术即刻成功定义为支架在犯罪血管处贴壁状态良好,以充分扩张的形式存在,血管剩余狭窄空间部位均低于20%,犯罪血管处前向血流等级均恢复到TIMI2级以上。(2)ACT达标率。抗凝药给予首次负荷量后30min监测ACT,达标值为300~350s。(3)术后30d出血事件。以REPLACE-2临床试验为依据,将如牙龈出血、肉眼血尿、血肿、黑便或呕吐物隐血试验结果阳性等出血,红细胞比容降低不超过10%或血红蛋白减少20~30g/L的情况规定为轻度的出血事件;消化道出血、颅内出血等大量出血或致死性出血,红细胞比容降低超过10%或血红蛋白降低超过30g/L的情况规定为严重的出血事件。(4)术后30d主要不良心血管事件(MACE)。术后30dMACE包括卒中、心肌梗死、靶

血管再次血运重建及全因死亡。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 PCI 相关资料比较

两组 ACS 构成比、靶血管、血管病变数、手术径路、植入支架数、支架长度及根据病情情况应用 IABP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组 PCI 相关资料比较($n=64$)

项目	试验组	对照组	χ^2/t	P
ACS(n)			2.159	0.340
UA	30	36		
STEMI	29	21		
NSTEMI	5	7		
靶血管(n)			0.309	0.857
前降支	27	25		
回旋支	16	15		
右冠状动脉	21	24		
血管(n)			0.293	0.588
单支	24	27		
多支	40	37		
手术径路(n)			0.878	0.349
桡动脉	54	51		
股动脉	10	13		
植入支架数($\bar{x} \pm s$,个)	2.32 $\pm$ 0.67	2.14 $\pm$ 0.82	1.360	0.176
支架长度($\bar{x} \pm s$,mm)	26.53 $\pm$ 7.80	27.04 $\pm$ 5.79	0.420	0.675
IABP(n)	6	7	0.086	0.770

UA:不稳定型心绞痛;STEMI;ST 段抬高的心肌梗死;NSTEMI:非 ST 段抬高的心肌梗死。

2.2 两组 PCI 术前、术后罪犯血管 TIMI 血流分级比较

两组 PCI 手术即刻成功率均为 100%;PCI 术前、术后罪犯血管 TIMI 血流等级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,试验组 ACT 达标率更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组 PCI 术前、术后罪犯血管血流情况比较($n=64$)

罪犯血管血流情况	试验组	对照组	χ^2	P
PCI 术前(n)				
TIMI 0~1 级	50	49	0.287	0.592 ^a
TIMI 2 级	6	8	0.318	0.573 ^b
TIMI 3 级	8	7	0.042	0.838 ^c

续表 3 两组 PCI 术前、术后罪犯血管血流情况比较($n=64$)

罪犯血管血流情况	试验组	对照组	χ^2	P
PCI 术后(n)				
TIMI 0~1 级	0	0		
TIMI 2 级	4	6	0.434	0.510 ^b
TIMI 3 级	60	58		
ACT 达标率[$n(\%)$]	52(81.25)	36(56.25)	9.309	0.002

^a:与 TIMI 2 级比较;^b:与 TIMI 3 级比较;^c:与 TIMI 0~1 级比较。

2.3 两组 PCI 术后 30 d 出血及 MACE 发生率比较

试验组 PCI 术后 30 d 出血总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组 MACE 发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 两组 PCI 术后 30 d 出血及 MACE 发生率比较[$n=64, n(\%)$]

项目	试验组	对照组	χ^2	P
出血	4(6.25)	12(18.75)	4.517	0.033
轻度出血	3(4.69)	8(12.50)		
严重出血	1(1.56)	4(6.25)		
MACE	8(12.50)	6(9.38)	0.393	0.531
全因死亡	0	1(1.56)		
心肌梗死	4(6.25)	3(4.69)		
卒中	3(4.69)	1(1.56)		
靶血管	1(1.56)	1(1.56)		

3 讨 论

不论术前、术中、术后,ACS 患者抗栓治疗始终不可或缺,在接受 PCI 的 ACS 患者当中,抗栓药物的合理使用有时可能直接关乎 PCI 手术的成败。因此,术中给予肠外抗凝药物应权衡其有效性、缺血和出血等风险,选择性使用普通肝素或比伐卢定等抗凝药物^[5-6]。近年来发现普通肝素个体差异大,治疗窗窄,有发生肝素诱导的血小板减少症及血栓形成的风险^[7],而比伐卢定是一种直接抗凝血酶抑制剂,直接与凝血酶可逆性结合,半衰期为 20 min,且其抗凝活性与剂量呈线性关系,能延长 ACT、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT),停药 1 h 后 ACT 恢复到给药前水平,能有效抗凝治疗并相对降低出血风险,因而受到广泛关注^[8-9]。

一项荟萃分析纳入了 13 项包括 23 500 例患者的随机对照研究,结果显示,在急诊 PCI 患者中,比伐卢定可明显降低 30 d 内全因死亡、心源性死亡和严重出血的风险,但心肌梗死的再发率和急性支架内血栓形成明显增加。在择期 PCI 患者中,比伐卢定可在 30 d 内降低严重出血的风险,且两组在其他终点事件无差异,因此得出结论,比伐卢定在择期 PCI 患者中更适

合,可以降低出血风险并在急性支架血栓事件上与普通肝素组相当^[10-11]。但我国的 BRIGHT 研究表明^[12],结合比伐卢定的药代动力学特点在术后延长比伐卢定给药时间,发现可明显降低出血和 MACE 的发生率,且其获益主要在术后 30 d,心肌梗死再发率、急性支架内血栓发生率却未见明显增高,差异无统计学意义($P>0.05$)^[12-14]。本研究同样延长比伐卢定给药时间为术后 4 h,比较两组 PCI 术中、术后罪犯血管 TIMI 血流等级,差异无统计学意义($P>0.05$),试验组 ACT 达标率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组 PCI 术后 30 d MACE 发生率分别为 12.50%、9.38%,差异无统计学意义($P>0.05$)。因此,本研究表明在高出血风险 ACS 患者 PCI 术中,比伐卢定并不增加急性支架内血栓形成、心肌梗死再发、全因死亡、卒中事件等缺血风险,在抗凝治疗效果的有效性方面不弱于普通肝素联用 GPI。

对于 ACS 合并高出血风险患者,急诊 PCI 术中、术后影响 MACE 发生的主要表现为出血事件,因此抗凝药物治疗安全性尤为重要^[15-16]。一项 meta 分析表明,稳定型冠心病合并轻中度慢性肾功能不全患者,PCI 术中应用比伐卢定抗凝获益更明显,与肝素联用 GPI 相比,明显减少致命出血事件,短期和长期的 MACE 两组相当^[17]。也有研究表明出血高风险的 ST 段抬高型心肌梗死患者,单独使用比伐卢定较联合使用普通肝素和 GPI 降低出血风险的效果更优^[18]。对于肝素诱导的血小板减少症患者,推荐比伐卢定作为直接 PCI 围术期的抗凝药物^[7,19]。本研究选取 CRUSADE 评分大于 40 分的 ACS 高危或极高危出血患者,比较两组 PCI 术后 30 d 内发生出血事件,结果表明,试验组出血总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。这一研究结果与 BRIGHT^[12]研究结果一致。

综上所述,ACS 合并高出血风险患者 PCI 术中正确合理使用比伐卢定相比普通肝素联合 GPI 不增加急性支架内血栓形成、心肌梗死再发、全因死亡、卒中事件等缺血风险,在抗凝治疗安全性方面,PCI 术后 30 d 内出血事件发生率试验组明显低于对照组,因此比伐卢定对 ACS 合并高出血风险患者的抗凝有效性与肝素相当,且降低出血风险更为明显。但本研究为单中心研究,且样本量较少,观察时间较短,未来期待多中心、大样本量的随机临床对照研究进一步探索。

参考文献

[1] 杨晓旭,赵昕,韩雅玲,等.比伐卢定对急性冠状动脉综合征行经皮冠状动脉介入治疗患者疗效

的单中心观察[J].中国介入心脏病学杂志,2015,23(9):481-486.

- [2] FAHRNI G, WOLFRUM M, DE MARIA G L, et al. Prolonged high-dose bivalirudin infusion reduces major bleeding without increasing stent thrombosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: novel insights from an updated meta-analysis[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(7): e003515.
- [3] 姚卫杰,胡越成,丛洪良,等. PCI 围术期比伐卢定抗凝的急性冠状动脉综合征患者出血事件发生情况及影响因素分析[J]. 山东医药, 2019, 59(21): 23-27.
- [4] ANDREOU C, MANIOTIS C, KOUTOUZIS M. The rise and fall of anticoagulation with bivalirudin during percutaneous coronary interventions: a review article[J]. Cardiol Ther, 2017, 6(1): 1-12.
- [5] 石睿,宁靓,苏瑶,等. 比伐卢定在高出血风险 STEMI 患者急诊介入治疗中的有效性和安全性研究[J]. 四川医学, 2019, 40(5): 504-508.
- [6] BHOGAL S, MUKHERJEE D, BAGAI J, et al. Bivalirudin versus heparin during intervention in acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2020, 20(1): 3-15.
- [7] 许俊堂. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识解读[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(S2): 117-120.
- [8] SHAH R, JOVIN I S, CHAUDHRY A, et al. Safety and efficacy of switching from unfractionated heparin to bivalirudin during primary percutaneous coronary intervention[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2019, 93(2): 241-247.
- [9] SCHÜPKE S, HEIN-ROTHWEILER R, MAYER K, et al. Revacept, a novel inhibitor of platelet adhesion, in patients undergoing elective PCI-design and rationale of the randomized ISAR-PLASTER trial[J]. Thromb Haemost, 2019, 119(9): 1539-1545.
- [10] LIPINSKI M J, LEE R C, GAGLIA M A, et al. Comparison of heparin, bivalirudin, and different glycoprotein IIb/IIIa inhibitor regimens for anticoagulation during percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2016, 17(8): 535-545. (下转第 572 页)

- A, et al. Plaque calcification is driven by different mechanisms of mineralization associated with specific cardiovascular risk factors[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29 (12): 1330-1336.
- [13] LIU D, CHEN L, DONG S, et al. Low bone mass is associated with carotid calcification plaque in Chinese postmenopausal women: the Chongqing osteoporosis study[J]. *Climacteric*, 2020, 23(3): 237-244.
- [14] SEBO Z L, RENDINA-RUEDY E, ABLES G P, et al. Bone marrow adiposity: basic and clinical implications[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(5): 1187-1206.
- [15] MORRIS A. Osteocalcin linked to stress response [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(11): 627.
- [16] DIRCKX N, MOORER M C, CLEMENS T L, et al. The role of osteoblasts in energy homeostasis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15 (11): 651-665.
- [17] LING Y, WANG Z, WU B, et al. Association of bone metabolism markers with coronary atherosclerosis and coronary artery disease in postmenopausal women [J]. *J Bone Miner Metab*, 2018; 36(3): 352-363.
- [18] MILLAR S A, JOHN S G, MCINTYRE C W, et al. An investigation into the role of osteocalcin in human arterial smooth muscle cell calcification [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 369.
- [19] LIU D, CHEN L, DONG S, et al. Bone mass density and bone metabolism marker are associated with progression of carotid and cardiac calcified plaque in Chinese elderly population[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30: 1807-1815.
- [20] GAFANE L F, SCHUTTE R, KRUGER I M, et al. Large artery stiffness and carotid intima-media thickness in relation to markers of calcium and bone mineral metabolism in African women older than 46 years[J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29: 152-158.
- (收稿日期: 2020-05-23 修回日期: 2020-10-26)
- (上接第 566 页)
- [11] 刘玉龙. 择期 PCI 对比急诊 PCI 比伐卢定有效性及安全性的 meta 分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [12] 赵丽军, 梁明, 李晶, 等. 急性心肌梗死合并糖尿病患者急诊经皮冠状动脉介入治疗围术期应用比伐卢定的安全性与有效性: BRIGHT 研究预设亚组分析[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24(9): 481-486.
- [13] REHMANI A, JUDKINS C, WHELAN A, et al. Comparison of safety and efficacy of unfractionated heparin versus bivalirudin in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26 (12): 1277-1281.
- [14] 姚卫杰, 胡越成, 丛洪良, 等. 急性冠状动脉综合征 PCI 围术期应用比伐卢定后 30 天内出血事件独立预测因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(1): 24-28.
- [15] BITTL J A. Bivalirudin or heparin for radial access? [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89 (7): 1166-1167.
- [16] 王志勇, 李纲, 张丽琨. 比伐卢定在急性冠状动脉综合征中高危出血风险患者 PCI 介入治疗中的疗效和安全性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(9): 1034-1036.
- [17] 陈存芳, 贾博, 江珊, 等. 比伐卢定在肾功能不全 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.
- [18] 张萌, 李娜, 王蕾, 等. 比伐卢定在高龄急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗中的应用体会[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22 (5): 318-321.
- [19] 戴闽, 罗彩东, 刘云兵, 等. 国产阿加曲班与比伐卢定在高出血风险急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中临床疗效及安全性的对比研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(10): 17-20.
- (收稿日期: 2020-04-27 修回日期: 2020-08-25)