

比伐卢定对急性心肌梗死患者冠脉介入术后预后的影响

陈要起, 穆金兴, 陈洪波, 李雪霞, 李廷鑫, 曹亚冰, 齐丽平, 朱凌凌

(邢台市第三医院心内科, 河北 邢台 054000)

【摘要】 **目的** 探讨比伐卢定对急性心肌梗死(AMI)患者行急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后预后的影响。**方法** 选择 2017 年 1~5 月邢台市第三医院心内科诊治的 AMI 患者 86 例作为研究对象, 采用随机数表法分为观察组和对照组各 43 例。所有患者均给予急诊经皮冠脉内介入治疗, 对照组患者术中给予肝素钠注射液抗凝治疗; 观察组术中给予比伐卢定抗凝治疗至术后 4 h, 所有患者术后均按照冠心病诊疗规范给予治疗。比较两组患者罪犯血管术后心肌梗死溶栓 (TIMI) 血流分级、碎裂 QRS 波发生率、心脏超声结果及不良事件发生率和再住院率的差异。**结果** 观察组患者术后罪犯血管 TIMI 血流 3 级比例为 95.35%, 高于对照组的 81.40%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者碎裂 QRS 波发生率在术后 1 周、1 个月、3 个月时分别为 32.60%、34.88%、34.88%, 明显低于对照组的 53.49%、60.47%、58.14%, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者术后 3 个月时左室射血分数为 $(46.09 \pm 5.80)\%$, 高于对照组的 $(43.62 \pm 4.85)\%$, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而术后 3 个月时左室舒张末内径、室间隔厚度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者随访 3 个月总心脏不良事件仅 5 例, 明显少于对照组的 15 例, 再住院次数仅 2 人次, 低于对照组的 8 人次, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但两组患者的总出血事件比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 比伐卢定可进一步改善 AMI 患者 PCI 术后的预后, 值得临床推广应用。

【关键词】 比伐卢定; 急性心肌梗死; 冠脉动脉介入术; 预后

【中图分类号】 R542.2² **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)09-1199-04

Effects of bivalirudin on prognosis in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. CHEN Yao-qi, MU Jin-xing, CHEN Hong-bo, LI Xue-xia, LI Yan-xin, CAO Ya-bing, QI Li-ping, ZHU Ling-ling. Department of Cardiology, the Third Hospital of Xingtai, Xingtai 054000, Hebei, CHINA

【Abstract】 **Objective** To evaluate the influence of bivalirudin on the prognosis of patients with acute myocardial infarction (AMI) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 86 patients with AMI, who admitted to Department of Cardiology of the Third Hospital of Xingtai between January 2017 and May 2017, were selected and divided into the observation group (43 cases) and the control group (43 cases) according to random number table method. The two groups were treated with standardized treatment of AMI. The control group received heparin before PCI, and the observation group had bivalirudin infusion until the end of surgery, maintaining at least for four hours. After the treatment, all patients were treated according to the standard of diagnosis and treatment of coronary heart disease. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow grade (TFG), the occurrence dynamics of fragmented QRS complexes (fQRS), cardiac ultrasound results and incidences of adverse events and rehospitalization rates were recorded and compared. **Results** The ratio of TIMI blood flow grade 3 was 95.35% in the observation group versus 81.40% in the control group ($P < 0.05$). The detection rate of fQRS of the observation group at one week, one month, three months after the treatment were respectively 32.60%, 34.88%, 34.88% versus corresponding 53.49%, 60.47%, 58.14% in the control group (all $P < 0.05$). The left ventricular systolic function indicator (LVEF) was $(46.09 \pm 5.80)\%$ in the observation group versus $(43.62 \pm 4.85)\%$ in control group ($P < 0.05$), while the left ventricular end diastolic diameter

通讯作者: 陈要起. Email: chenyaoci1984@163.com

固酮系统的影响研究[J]. 河北医药, 2015, 37(12): 1808-1810.

[9] Kimura S, Sekiya-Soga Y, Kato Y, et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist (ARB), Irbesartan, on urinary markers in hypertensive patients [J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2016, 58(2): 104-113.

[10] 曹甜甜, 徐海丽, 贺延. 丹参酮 II A 磺酸钠治疗冠心病的疗效及对血流变学、细胞因子和血脂水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(1): 104-107.

[11] 祖晓麟, 郭焕伟, 王晓舟, 等. 丹参酮 II A-磺酸钠注射液对心脏 X 综合征患者炎症因子和血管内皮功能的影响[J]. 中国医药导刊, 2012, 14(8): 1388-1389.

[12] 陈岩, 陈康, 金清清. 瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭患者血脂、炎症因子及氧化应激指标的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(9): 1174-1176.

[13] 赵印印. 培哚普利联合坎地沙坦治疗慢性心力衰竭及对氧化指标的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(9): 1132-1134.

[14] 刘义刚, 刘亚辉, 刘力毓, 等. 瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭患者血脂、炎症因子及血清 SOD、MDA 水平的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(9): 142-144.

[15] 任军生, 姚加平. CHF 患者治疗前后血浆 BNP 和血清 SOD、IL-2 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(3): 270-272.

(收稿日期: 2017-08-01)

(LVEDD) and interventricular septum dimensions (IVSd) were of no differences between the two groups (all $P>0.05$). After three months, the incidence of adverse reactions and rehospitalization rate were 5 cases and 2 cases in observation group versus corresponding 15 cases and 8 cases in the control group (all $P<0.05$). There was no difference in bleeding events between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Bivalirudin can further improve the prognosis of patients with AMI after PCI, which is worthy of clinical application.

【Key words】 Bivalirudin; Acute myocardial infarction (AMI); Percutaneous coronary intervention (PCI); Prognosis

目前我国急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)发病率呈逐年上升趋势,随着医学的发展,急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)可以直接开通罪犯血管,改善心肌细胞再灌注,已成为治疗AMI的主要手段,并取得良好效果^[1-2]。然而仍有部分心肌梗死患者术后存在心肌微循环障碍、心脏重构等并发症,继而出现心功能受损、各种心脏事件的发生,严重影响患者预后^[3]。如何进一步改善AMI患者预后,本文对比伐卢定在AMI后急诊PCI中的应用进行了研究,旨在为AMI患者的治疗提供部分思路。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2017年1~5月就诊于邢台市第三医院内科的86例AMI患者为研究对象,所有患者诊断与治疗均符合2015年AMI诊断和治疗指南^[2]。入选标准:心肌缺血症状持续超过30 min、硝酸甘油不能缓解;发病12 h以内;2个或2个以上相邻胸导联ST段抬高 ≥ 0.2 mV或肢导联ST段抬高 ≥ 0.1 mV或新出现的左束支传导阻滞。排除标准:存在心源性休克、消化道出血、右室心肌梗死、严重肝肾功能障碍、凝血功能障碍或出血倾向;合并肿瘤。86例患者采用随机数表法分为观察组和对照组,每组43例。观察组中男性29例,女性14例;年龄42~75岁,平均(62.83 \pm 11.52)岁;罪犯血管:前降支27例,右冠脉11例,回旋支5例;合并高血压25例,高血脂30例,糖尿病21例;吸烟25例;AMI发病至急诊血管开通的时间间隔:2.0~10.2 h,平均(7.29 \pm 2.31) h。对照组中男性27例,女性16例;年龄40~75岁,平均(61.67 \pm 12.75)岁;梗死相关血管:前降支26例,右冠脉10例,回旋支7例;合并高血压27例,高血脂27例,糖尿病20例;吸烟20例;AMI发病至急诊血管开通的时间间隔3.1~10.0 h,平均(6.83 \pm 2.28) h。两组患者在年龄、性别、冠心病危险因素、罪犯血管(前降支、右冠脉、回旋支)、AMI发病至急诊血管开通的时间间隔等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案得到我院医学伦理委员会批准,所有患者入组前均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者术中给予肝素钠注射液(江苏万邦生化医药股份有限公司 国药准字H32020612)抗凝治疗:经动脉鞘管内注射100 U/kg肝素抗凝,每延长1 h追加2000 U肝素;观察组患者术前5 min给予比伐卢定(深圳信立泰药业股份有限

公司 国药准字H20110095) 0.75 mg/kg静脉注射,并按1.75 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹静脉泵入,5 min后测活化凝血时间(ACT)大于300 s开始PCI术,术中持续静脉滴注1.75 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹至手术完毕,后以0.25 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹持续静脉滴注4 h。所有PCI术由同一介入小组完成,患者均依据2015年AMI诊断和治疗指南给予相应药物治疗。

1.3 观察指标与评价方法 (1)术后罪犯血管TIMI血流分级:评价标准:0级:病变远段血管无前向血流灌注;1级:造影剂可以通过闭塞血管,但不能充盈远段血管床;2级:造影剂可以充盈远段血管床,但充盈和排空速度较慢;3级:造影剂完全充盈病变远段血管;(2)碎裂QRS波发生率:于术前、术后24 h、术后48 h、术后1周、术后1个月、术后3个月采用日本光电工业株式会社多道ECG-1350C型心电图机采集心电图并检测fQRS波发生率;诊断标准^[4]:① QRS波呈三相波或多相波,典型三相波呈RsR'型,也可有其他多种变异;多相波常由R波或S波的多个顿挫或切迹形成,S波切迹多数发生在S波底部;②伴或不伴Q波,Q波可能存在单个或多个切迹或顿挫,可形成QR或Qr型QRS波;③ QRS波时限 <120 ms;④除外束支传导阻滞;fQRS波诊断由2名专业人员独立完成,意见有分歧时由研究组共同商讨;(3)心脏彩超检查:术后24小时、术后3个月行心脏超声检查,记录左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)、室间隔厚度(IVSd)等指标,所有检查由同一医师完成。(4)不良事件:标准为出血、再发心肌梗死、心脏破裂、心绞痛、心衰、恶性心律失常或心包积液等。(5)再次住院率:由于心衰、心绞痛、心肌梗死等原因而再次住院治疗,其中单人多次入院者按多次计算。

1.4 统计学方法 应用SPSS17.0软件进行统计学处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 罪犯血管TIMI血流分级比较 术前两组患者罪犯血管TIMI血流分级比较差异无统计学意义($P>0.05$),但术后两组患者罪犯血管术后TIMI血流分级对比,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者的fQRS波发生率比较 术前及术后24 h两组间fQRS发生率比较,差异无统计学意义

表1 两组患者术后罪犯TIMI血流分级比较[例(%)]

组别	例数	治疗前			治疗后		
		0~1级	2级	3级	0~1级	2级	3级
观察组	43	39 (90.70)	3 (6.98)	1 (2.33)	0 (0)	2 (4.65)	41 (95.35)
对照组	43	38 (88.37)	4 (9.30)	1 (2.33)	0 (0)	8 (18.60)	35 (81.40)
χ^2 值		0.00	0.00		4.07	4.07	
P值		>0.05	>0.05		<0.05	<0.05	

($P>0.05$);而术后1周、术后1个月、术后3个月,两组间fQRS发生率比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者的LVEF、LVEDD、IVSd比较 术后24 h两组患者的LVEF、LVEDD、IVSd比较差异均

无统计学意义($P>0.05$);术后3个月两组患者的LVEF比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$),而LVEDD、IVSd比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。此外,术后24 h与术后3个月两组患者组内LVEF比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$),而LVEDD、IVSd比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.4 两组患者的不良事件及再住院情况比较 3个月后,两组患者的心脏总不良事件比较,观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),而两组间总出血事件比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者的再次住院率比较,观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表2 两组患者的fQRS发生率比较[例(%)]

组别	例数	术前	术后24 h	术后1周	术后1个月	术后3个月
对照组	43	9 (20.93)	10 (23.26)	14 (32.56)	15 (34.88)	15 (34.88)
观察组	43	7 (16.28)	11 (25.58)	23 (53.49)	26 (60.47)	25 (58.14)
χ^2 值		0.31	0.06	3.84	5.64	4.67
P值		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表3 两组患者的LVEF、LVEDD、IVSd比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LVEF (%)				LVEDD (mm)				IVSd			
		术后24 h	术后3个月	t值	P值	术后24 h	术后3个月	t值	P值	术后24 h	术后3个月	t值	P值
观察组	43	48.72±5.46	46.09±5.80	2.17	<0.05	46.58±5.22	48.36±5.56	1.53	>0.05	10.56±1.85	10.88±2.06	0.76	>0.05
对照组	43	49.30±5.75	43.62±4.85	4.95	<0.05	47.24±5.10	49.04±6.12	1.48	>0.05	11.02±1.91	10.71±1.32	0.88	>0.05
t值		0.48	2.14			0.59	0.54			1.13	0.46		
P值		>0.05	<0.05			>0.05	>0.05			>0.05	>0.05		

表4 两组患者总不良事件数及再住院次数(例)

组别	例数	总心脏事件数						总出血事件			再住院次数
		心力衰竭	恶性心律失常 (室速、室颤)	心包积液	再发急性 心肌梗死	心绞痛	支架内急性 血栓形成	皮肤黏膜、 牙龈出血	脑部或其他脏器 出血		
观察组	43	4	4	2	1	3	1	6	0	8	
对照组	43	2	1	1	0	1	0	2	0	2	
χ^2 值				6.52				1.24		4.07	
P值				<0.05				>0.05		<0.05	

3 讨论

近年来急性心肌梗死在我国的发病率逐渐升高,已成为威胁人们生命的首要急性疾病,其主要发病机制为动脉粥样硬化基础上管腔狭窄、粥样斑块破裂诱发急性血栓形成进而导致血管急性闭塞,因此尽早开通闭塞血管、改善血流灌注、减少心肌坏死面积成为治疗急性心肌梗死的首要任务,急诊PCI被认为是最有效手段^[2]。临床上急诊PCI术中的抗凝治疗极为关键,以往的抗凝药物主要为肝素钠注射液,具有起效迅速、使用简便的优点,但同时存在抗凝效果不全面、出血风险较大、严重时出现继发性血小板减少等缺点^[5-6],这在一定程度上制约了急诊PCI改善患者预后的功能。因此寻找一种副作用少、并发症少、抗凝效果更全面的抗凝药物成为目前急性心肌梗死治疗中的重点。

比伐芦定是由20个氨基酸组成的凝血酶的直接、

特异性、可逆性抑制剂,通过抑制凝血酶与底物的结合发挥抗凝作用,不仅可灭活纤维蛋白结合的凝血酶还可灭活游离的凝血酶^[7]。20个氨基酸的短肽链结构使其具有起效迅速、半衰期短(仅25 min)的优点,因此有研究表明,比伐芦定不仅抗凝效果迅速、全面,同时出血等并发症较少^[8]。同样,我们的研究发现,急诊PCI术后两组患者TIMI血流分级均得到明显改善,但观察组患者术后TIMI血流分级明显优于对照组,另外随访3个月观察组患者心脏不良事件发生率明显少于对照组,这也许与比伐芦定能够改善罪犯血管血流灌注、减少因缺血引起的心肌损伤等作用相关。关于出血事件的比较,尽管观察组存在较少的出血发生率,但两组患者出血事件差异无统计学意义,这与赵丽军等^[9]研究结果稍存在不一致,分析原因可能与我们的研究样本量较少相关。既往有报道认为应用比伐芦定后患者急性支架内血栓形成概率增加^[10-11],考虑原

因为比伐卢定半衰期短、而术后应用时间较短、口服抗血小板聚集药物尚未起效等相关,因此在我们的研究中,比伐卢定术后继续应用4 h,随访发现对照组患者出现1例支架内急性血栓情况,而观察组患者无急性血栓形成情况发生,进一步证明了比伐卢定不仅抗凝迅速、全面,同时无增加出血风险、急性支架内血栓的作用,这也与国内其他研究结果一致^[12]。

Das等^[13]研究表明,fQRS波群能够反映心肌缺血程度以及心室瘢痕组织的形成,其机制有局部心肌瘢痕理论以及梗死区内阻滞、梗死区周围阻滞、多灶性梗死间阻抗的变化等。研究表明,fQRS的出现是急性心肌梗死预后不良的重要指标^[14-15]。急性心肌梗死发生后心肌细胞坏死、缺血以及炎症反应等因素引起心肌钝抑、心肌冬眠,进一步发展引起心功能损伤、心肌瘢痕组织形成以及心肌重塑,心电图可表现为fQRS的出现,另外心肌重塑主要表现为心室扩大、心肌肥厚,心肌重塑持续进行导致心衰发生,进而影响患者预后^[16]。本研究发现观察组患者术后fQRS波发生率较对照组明显减少,同时观察组术后3个月时左室射血分数较对照组高,结合观察组患者术后TIMI血流3级比例明显高于对照组,考虑原因与比伐卢定快速、全面的抑制凝血酶,使冠脉大血管及微循环内血栓快速溶解、尽早恢复冠脉血液灌注、减少心肌梗死面积,进而减少了fQRS波群的发生、改善患者心功能相关,这也与蓝运竞等^[17]研究结果一致。另外,两组患者术后3个月时左室舒张末内径、室间隔厚度比较,差异无统计学意义,考虑原因与本研究观察周期短,心肌重塑尚未完全表现出差异相关。

综上所述,比伐卢定能有改善急性心肌梗患者急诊PCI术后罪犯血管TIMI血流情况、减少术后fQRS形成、改善围手术期心功能、减少出血、支架内血栓形成等临床价值,进而可改善患者预后,值得临床应用及进一步研究。同时本研究存在样本量小、观察期限相对较短等不足,尚需要组织大规模、多中心的随机对照试验进一步证实。

参考文献

- [1] Wang P, Zhang B, Jin L, et al. Association of various risk factors with prognosis and hospitalization cost in Chinese patients with acute myocardial infarction: a clinical analysis of 627 cases [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2): 603-611.
- [2] 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.
- [3] Ren L, Ye H, Wang P, et al. Comparison of long-term mortality of acute ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5588.
- [4] 许原. 碎裂QRS波的诊断[J]. *临床心电学杂志*, 2016, 25(2): 81-85.
- [5] 罗壁君, 陈维, 魏毅东, 等. 比伐卢定在急性心肌梗死患者介入治疗中的疗效观察[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2014, 35(6): 23-28.
- [6] Kumar D, Dang G, Mehran R, et al. Comparison of bivalirudin versus bivalirudin plus glycoprotein II b/III a inhibitor versus heparin plus glycoprotein II b/III a inhibitor in patients with acute coronary syndromes having percutaneous intervention for narrowed saphenous vein aortocoronary grafts (the AUCITY trial) investigators [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(7): 941-945.
- [7] Goto K, Lansky AJ, Fahy M, et al. Predictors of outcomes in medically treated patients with acute coronary syndromes after angiographic triage: an acute catheterization and urgent intervention triage strategy (AUCITY) sub-study [J]. *Circulation*, 2010, 121(7): 853-862.
- [8] Stripal B, Michael J, Neal S, et al. Heparin mono therapy or bivalirudin during percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes or stable ischemic heartdiseas [J]. *Circulation-Cardiovascular Interventions*, 2014, 7(3): 365-373.
- [9] 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.
- [10] 吴佳纬, 马礼坤, 杨喆, 等. 比伐卢定在急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗术中应用的观察[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(8): 737-740.
- [11] 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.
- [12] 胡建波, 张源萍, 何永铭, 等. STEMI患者急诊PCI比伐卢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.
- [13] Das MK, Michael MA, Suradi H, et al. Usefulness of fragmented QRS on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(12): 1631-1637.
- [14] 陈荔枝, 高轩, 黄金伟, 等. STEMI患者PCI治疗后碎裂QRS波的发生情况及其相关因素[J]. *山东医药*, 2014, 54(23): 77-79.
- [15] 陈群. 碎裂QRS波与急性心肌梗死直接介入治疗后心肌血液再灌注的关系[J]. *山东医药*, 2015, 55(41): 51-52.
- [16] 杨伟, 徐晓辉, 王爽, 等. 通心络胶囊对急性心肌梗死急诊PCI术后患者血清Ⅲ型前胶原氨基肽及左室重构的影响[J]. *疑难病杂志*, 2012, 11(6): 452-453.
- [17] 蓝运竞, 陈兴玲. 比伐卢定用于急性心肌梗死急诊介入术120例[J]. *中国药业*, 2015, 24(21): 191-192.

(收稿日期:2017-09-22)