

比伐卢定对行经皮冠状动脉介入治疗病人疗效及心肌梗死溶栓试验、心肌灌注评分、心脏主要不良事件的影响分析

穆金兴,李雪霞,李延鑫,曹亚冰,陈要起,陈洪波,齐丽平

作者单位:邢台市第三医院心内科,河北 邢台 054000

摘要:目的 研究比伐卢定对行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)病人疗效及心肌梗死溶栓试验(TIMI)、心肌灌注评分(TMPG)、心脏主要不良事件(MACE)的影响。方法 选取2015年2月至2016年3月于邢台市第三医院接受PCI治疗的病人100例,采用随机数字表法分成观察组与对照组,每组50例。对照组病人在PCI术后予以普通肝素治疗,观察组病人则在PCI术后予以比伐卢定治疗。对两组病人均进行为期30d的随访,比较两组治疗后TIMIⅢ级发生率、TMPG≥Ⅱ级发生率,治疗30d后MACE发生情况与再出血情况,治疗前后血清白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平变化情况。结果 观察组TIMIⅢ级发生率、TMPG≥Ⅱ级发生率分别为94.00%(47/50)、90.00%(45/50),均明显高于对照组的80.00%(40/50)、74.00%(37/50),均差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗30d后观察组病人MACE发生率为4.00%(2/50),明显低于对照组的16.00%(8/50),差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组出血事件发生率为6.00%(3/50),明显低于对照组的20.00%(10/50),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组病人血清IL-6、hs-CRP水平分别为 (23.5 ± 3.7) U/L、 (17.5 ± 3.4) mg/L,均明显低于对照组的 (31.6 ± 4.2) U/L、 (25.9 ± 3.0) mg/L,均差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 比伐卢定治疗经PCI治疗病人的效果明显,有利于降低MACE与再出血事件发生率,同时有效减轻炎症反应。

关键词:急性冠状动脉综合征; 心肌灌注显像; 白细胞介素6; C反应蛋白质; 经皮冠状动脉介入治疗; 比伐卢定; 心脏主要不良事件; 心肌梗死溶栓试验; 心肌灌注评分

Effect of bivalirudin on patients with percutaneous coronary intervention and myocardial infarction thrombolysis, myocardial perfusion grade, and major adverse cardiac events

MU Jinxing, LI Xuexia, LI Yanxin, CAO Yabing, CHEN Yaoqi, CHEN Hongbo, QI Liping

Author Affiliation: Department of Cardiology, Xingtai Third Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China

Abstract: Objective To study the curative effect of bivalirudin on percutaneous coronary intervention (PCI) patients and the effects of bivalirudin on thrombolytic inhibition in myocardial infarction (TIMI), TIMI myocardial perfusion grade (TMPG), and major adverse cardiac events (MACE). **Methods** A hundred patients, who underwent PCI in Xingtai Third Hospital from February 2015 to March 2016 were enrolled and assigned into observation group ($n=50$) and control group ($n=50$) by random number table method. Patients in the control group were given unfractionated heparin treatment after PCI, while patients in the observation group were given bivalirudin after PCI. The patients in both groups were followed up for 30 days. The incidences of TIMI Ⅲ and TMPG≥Ⅱ, the incidence of MACE and rebleeding after 30 days of treatment, changes in serum interleukin-6 (IL-6) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The incidences of TIMI grade Ⅲ and TMPG≥Ⅱ in the observation group were 94.00% (47/50) and 90.00% (45/50), respectively, which were significantly higher than the control group's 80.00% (40/50) and 74.00% (37/50); the differences were statistically significant (both $P<0.05$). After 30 days of treatment, the incidence of MACE in the observation group was 4.00% (2/50), which was significantly lower than that in the control group (16.00%, 8/50); the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of bleeding events in the observation group was 6.00% (3/50), which was significantly lower than that in the control group (20.00%, 10/50); the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum IL-6 and hs-CRP in the observation group were (23.5 ± 3.7) U/L and (17.5 ± 3.4) mg/L, respectively, which were significantly lower than those in the control group [(31.6 ± 4.2) U/L, (25.9 ± 3.0) mg/L, respectively]; the differences were statistically significant (both $P<0.05$). **Conclusion** The curative effect of bivalirudin on PCI patients is obvious, which can reduce the incidences of MACE and rebleeding, and effectively reduce the inflammatory reaction.

Key words: Acute coronary syndrome; Myocardial perfusion imaging; Interleukin-6; C-reactive protein; Percutaneous coronary intervention; Bivalirudin; Major adverse cardiac events; Thrombolytic inhibition in myocardial infarction; TIMI myocardial perfusion grade

经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)是目前临床上广泛用以治疗急性冠状动脉综合征(ACS)的手段之一,且随着近年来医疗水平的不断提高,PCI的适应证逐渐扩展,已成为临床上治疗急性冠状动脉综合征的首选方案^[1]。而PCI围手术期以及术后的抗凝、抗血小板等治疗在提高临床治疗效果中发挥着至关重要的作用^[2]。其中比伐卢定与普通肝素是目前临床上应用较为广泛的两种抗凝药物,但迄今为止临床上对两种药物应用于PCI中的效果尚且存在一定争议^[3]。鉴于此,笔者通过研究比伐卢定对行PCI治疗病人疗效及心肌梗死溶栓试验(TIMI)、心肌灌注评分(TMPG)、心脏主要不良事件(MACE)的影响并进行分析,目的在于为临床治疗PCI术后提供一种最佳的抗凝治疗方式。现作如下报告。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择自2015年2月至2016年3月于邢台市第三医院行PCI治疗的病人100例。纳入标准^[4]:(1)均经冠状动脉造影诊断确诊为ACS,且均行PCI术治疗;(2)临床病历资料完善;(3)不合并恶性肿瘤者。排除标准:(1)对本研究所用药物存在明确禁忌证者;(2)合并凝血功能障碍、出血性卒中以及恶性肿瘤者;(3)入院前6个月内有中风或短暂性缺血发作者;(4)伴有肝、肾等脏器功能严重障碍者;(5)预计生存期<1年者。根据随机数字表法分成观察组与对照组,每组50例。其中观察组男性病人27例,女性病人23例;年龄范围为33~72岁,年龄(61.6 ± 3.5)岁;体质量范围为57.8~82.5 kg,体质量(70.2 ± 7.5) kg;合并基础疾病:糖尿病13例,高血压病29例。对照组男性病人26例,女性病人24例;年龄范围为34~74岁,年龄(61.8 ± 3.6)岁;体质量范围为57.9~82.8 kg,体质量(70.4 ± 7.6) kg;合并基础疾病:糖尿病14例,高血压病27例。两组性别、年龄、体质量以及合并疾病方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,并且两组病人均签署了知情同意书。

1.2 研究方法 对照组病人在PCI术后予以普通肝素治疗,即快速静脉注射肝素钠(江苏万邦生化医药股份有限公司,生产批号20150120)100 IU/kg,随后持续推注维持活化凝血时间于200~250 s。观察组病人则在PCI术后予以比伐卢定(江苏豪森药业股份有限公司,生产批号20152004)治疗,即病人PCI术前行静脉注射,剂量为0.75 mg/kg,加入生理盐水稀释至5 mg/mL,随后以 $1.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

的注射速率持续泵入至手术结束。术后再以 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的注射速率泵入,注射时间主要根据病人具体病情制定,但不超过4 h。两组术后常规给予氯吡格雷或硝酸酯类药物治疗。

1.3 观察指标 两组病人均进行为期30 d的随访,比较两组治疗后TIMIⅢ级发生率、TMPG $\geq$ Ⅱ级发生率,治疗30 d后MACE发生情况与再出血情况,治疗前后血清白细胞介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平变化情况。其中MACE主要包括脑卒中、心肌梗死、再次血管重建以及死亡。出血事件主要包括轻度出血、中/重度出血以及脑出血^[5-6]。血清IL-6、hs-CRP水平采用酶联免疫吸附法进行检测,有关的操作均按照试剂盒内的说明书步骤进行。

1.4 统计学方法 选用SPSS 20.0软件统一处理本次研究的数据,如为计数资料用例(%)表示,其比较实施 χ^2 检验。如为计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,其比较实施两独立样本的 t 检验。 $P < 0.05$ 记为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人TIMIⅢ级发生率、TMPG $\geq$ Ⅱ级发生率情况对比 观察组TIMIⅢ级发生率、TMPG $\geq$ Ⅱ级发生率均明显高于对照组的(均 $P < 0.05$)。见表1。

表1 两组经皮冠状动脉介入治疗病人TIMIⅢ级发生率、TMPG $\geq$ Ⅱ级发生率情况对比/例(%)

组别	例数	TIMIⅢ级	TMPG $\geq$ Ⅱ级
对照组	50	40(80.00)	37(74.00)
观察组	50	47(94.00)	45(90.00)
χ^2 值		4.332	4.336
P 值		0.037	0.037

2.2 治疗30 d后两组病人MACE发生情况对比 观察组MACE发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 治疗30 d后两组经皮冠状动脉介入治疗病人MACE发生情况对比/例(%)

组别	例数	脑卒中	心肌梗死	再次血管重建	死亡	MACE发生率
对照组	50	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)	8(16.00)
观察组	50	0(0.00)	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	2(4.00)
χ^2 值		2.041	0.344	0.344	2.041	4.000
P 值		0.153	0.558	0.558	0.153	0.046

2.3 两组出血事件发生情况对比 观察组出血事件发生率为6.00%(3/50),明显低于对照组的20.00%(10/50),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组经皮冠状动脉介入治疗后出血事件
发生情况对比/例(%)

组别	例数	轻度出血	中/重度出血	脑出血	出血事件发生率
对照组	50	3(6.00)	4(8.00)	2(4.00)	10(20.00)
观察组	50	1(2.00)	2(4.00)	0(0.00)	3(6.00)
χ^2 值		1.042	0.709	2.041	4.332
P 值		0.307	0.400	0.153	0.037

2.4 两组血清 IL-6 及 hs-CRP 水平对比 治疗后观察组病人血清 IL-6、hs-CRP 水平均明显低于对照组的(均 $P < 0.05$)。见表4。

表4 两组经皮冠状动脉介入治疗后血清
IL-6 及 hs-CRP 水平对比/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	IL-6/(U/L)		hs-CRP/(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	44.8 ± 5.2	31.6 ± 4.2	41.6 ± 4.7	25.9 ± 3.0
观察组	50	45.1 ± 5.3	23.5 ± 3.7	42.2 ± 5.0	17.5 ± 3.4
t 值		0.286	10.233	0.618	13.099
P 值		0.776	0.000	0.538	0.000

3 讨论

临床上,PCI术是目前临床上治疗不稳定型心绞痛、ST段抬高型心肌梗死以及非ST段抬高型心肌梗死等一系列急性冠状动脉综合征的主要方式^[7-8]。该治疗方式具有开通梗死相关血管,恢复心肌血流灌注以及缩小心肌梗死面积的作用,从而有效挽救病人的左心室功能,改善预后^[9-10]。但有研究报道证实,PCI术治疗过程中易增加病人血管壁损伤以及动脉斑块破裂的风险,从而导致内皮下的成分暴露在血液中,进一步促进血栓的形成,最终致使血管发生急性闭塞,对病人的生命健康安全造成极大的威胁^[11-12]。由此,在PCI围手术期以及术后予以合理有效的抗凝以及抗血小板治疗显得尤为重要。目前,临床上应用最为广泛的PCI术后抗凝药物主要包括普通肝素与比伐卢定^[13-14]。上述两种抗凝药物各有优劣,应用于临床上的效果尚且存在争议。

本研究结果显示,观察组TIMIⅢ级发生率、TMPG≥Ⅱ级发生率均明显高于对照组。这表明了比伐卢定应用PCI中治疗病人的疗效显著。其中主要原因在于^[15-16]:比伐卢定可与凝血酶Ⅱa直接结合,并对其活性进行抑制;与此同时,比伐卢定可与游离型或结合型的凝血酶催化位点及底物识别位点特异性结合,对凝血酶具有较高的特异性,而普通肝素只能和凝血酶的底物识别相结合,因此比伐卢定也具有较好的抗凝效果。此外,治疗30d后观

察组病人MACE发生率明显低于对照组,且观察组出血事件发生率明显低于对照组。这符合郭文波等^[17-18]的研究报道,表明了比伐卢定应用于PCI术治疗病人中可显著降低MACE发生率以及出血事件发生率,具有较好的安全性。究其原因,笔者认为比伐卢定主要是通过肾脏代谢,具有较短的半衰期,因此其抗凝作用具有短暂、可逆的特点。而在药理以及药代动力学上相比肝素具有显著的优势,有效克服了普通肝素治疗窗较窄、出血发生率较高以及易引发血小板减少症等局限性。另外,治疗后观察组病人血清IL-6、hs-CRP水平均明显低于对照组。这表明了比伐卢定可有效减轻PCI治疗病人的炎症反应。分析原因,笔者认为比伐卢定对血管内皮具有一定的保护作用,最终减少了机体内炎症因子的释放,并使IL-6、hs-CRP水平明显下降^[19-20]。此外,比伐卢定具有价格昂贵以及急性支架内血栓增加的风险,虽然目前临床上已有研究报道认为延时注射比伐卢定可有效降低急性支架内血栓的概率,但仍需大量的研究进行验证。

综上所述,比伐卢定治疗经PCI治疗病人的效果明显,有利于降低MACE与再出血事件发生率,同时有效减轻炎症反应。

参考文献

- [1] YUN KH, KO JS, LEE JM, et al. Correlations between high platelet reactivity, extent of coronary artery disease, and periprocedural myonecrosis in patients with acute coronary syndrome[J]. Chonnam Med J, 2017, 53(2): 147-152.
- [2] 黄国强, 李雪山, 缪灿铭. 益气化痰方联合替格瑞洛及比伐卢定在STEMI患者急诊行PCI术中的应用研究[J]. 陕西中医, 2016, 37(7): 820-821.
- [3] 王现涛, 苏强, 李浪. 比伐卢定在心血管介入治疗中的应用的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(6): 655-657.
- [4] 孙晋亮, 孙建辉, 柯海燕, 等. 比伐卢定联合替罗非班和替格瑞洛用于急性心肌梗死急诊PCI的疗效和安全性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(8): 904-906.
- [5] 李强, 陈万国, 温河. 替格瑞洛联合比伐卢定在ST段抬高型心肌梗死患者直接PCI治疗中的应用[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(1): 23-26.
- [6] 张平. 比伐卢定对IABP辅助下AMI行PCI患者治疗后的疗效及对血小板数量和MACE的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(7): 754-756.
- [7] SECEMSKY EA, KIRTANE A, BANGALORE S, et al. Practice patterns and in-hospital outcomes associated with bivalirudin use among patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention in the United States[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2017, 10(9): e003741. DOI:10.1161/circoutcomes.117.003741.