

- [6] 王业流,方海明,章礼久.安徽省某“三甲”医院消化内科2010-2014年疾病谱变化趋势[J].安徽医药,2016,20(6):1098-1102.
- [7] TARNASKY PR. Post-cholecystectomy syndrome and sphincter of Oddi dysfunction: past, present and future [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10 (12): 1359-1372.
- [8] MENNUNI G, PETRACCIA L, FONTANA M, et al. The therapeutic activity of sulphate- bicarbonate -calcium-magnesiatic mineral water in the functional disorders of the biliary tract [J]. Clin Ter, 2014, 165(5): 346-352.
- [9] BRAWMAN-MINTZER O, DURKALSKI V, WU Q, et al. Psycho-social characteristics and pain burden of patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction in the EPISOD multicenter trial [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(3): 436-442.
- [10] 金正, 卢伟, 吴嘉训, 等. Oddi 括约肌功能障碍的治疗进展[J]. 国际消化病杂志, 2015, 35(4): 283-285, 292.
- [11] HALL TC, DENNISON AR, GARCEA G. The diagnosis and management of Sphincter of Oddi dysfunction: a systematic review [J]. Langenbecks Arch Surg, 2012, 397(6): 889-898.
- [12] 郑丹, 王萍, 张恒, 等. 马来酸曲美布汀联合复方消化酶治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 临床消化病杂志, 2012, 24(6): 330-332.

(收稿日期: 2017-04-13, 修回日期: 2017-05-20)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.049

◇ 药物与临床 ◇

比伐卢定对 ST 段抬高型心肌梗死病人急诊介入治疗术后超敏 C 反应蛋白、脂蛋白相关磷脂酶 A2、白细胞介素-4 水平的影响

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: 邢台市第三医院心血管内科, 河北 邢台 054000

摘要:目的 研究比伐卢定对 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)病人急诊介入治疗(PCI)术后超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、白细胞介素-4(IL-4)水平的影响。**方法** 选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月于邢台市第三医院接受 PCI 术治疗的 STEMI 病人 100 例。根据病人术中抗凝药物种类不同分为观察组与对照组, 每组 50 例。观察组则采用比伐卢定进行抗凝, 对照组采用普通肝素进行抗凝。分别比较两组治疗前与治疗 3 d 后血清 hs-CRP、Lp-PLA2、IL-4 水平, 治疗前与治疗 30 d 后心功能指标水平, MACE 发生情况以及出血事件发生情况。**结果** 治疗 3 d 后两组病人血清 hs-CRP、Lp-PLA2、IL-4 水平均明显低于治疗前, 而观察组 hs-CRP、IL-4 水平分别为 $(22.7 \pm 5.4) \text{ mg/L}$ 、 $(2.0 \pm 0.5) \text{ pg/mL}$, 均明显低于对照组的 $(32.8 \pm 5.6) \text{ mg/L}$ 、 $(3.7 \pm 0.9) \text{ pg/mL}$, 均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗 30 d 后观察组 LVEF 水平为 $(46.8 \pm 3.9) \%$, 明显高于对照组的 $(43.2 \pm 4.0) \%$, 而 BNP 水平为 $(284.5 \pm 113.8) \text{ ng/L}$, 明显低于对照组的 $(462.8 \pm 103.7) \text{ ng/L}$, 均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗 30 d 后观察组病人 MACE 发生率为 2.00% (1/50), 明显低于对照组的 14.00% (7/50), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组出血事件发生率为 4.00% (2/50), 明显低于对照组的 18.00% (9/50), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 比伐卢定可有效降低 STEMI 病人 PCI 术后 hs-CRP、Lp-PLA2、IL-4 水平, 改善病人心功能, 同时有利于降低 MACE 发生率以及出血事件发生率。

关键词: ST 段抬高型心肌梗死; 急诊介入治疗术; 超敏 C 反应蛋白; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 白细胞介素-4

The effect of bivalirudin on hs-crp, Lp-PLA₂ and IL-4 levels in patients with STEMI

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

Author Affiliation: Department of Cardiovascular Medicine, The Third Hospital of Xingtai, Xingtai, Hebei 054000, China

Abstract: **Objective** To study the effect of Bivalirudin on postoperative hypersensitive c-reactive protein (hs CRP) and lipoprotein associated phospholipase A₂ (Lp-PLA), interleukin 4 (IL-4) level in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) emergency intervention (PCI). **Methods** 100 cases of STEMI patients treated with PCI were selected from February 2015 to February 2017. According to the types of anticoagulants used, patients were divided into the research group and the control group, with 50 patients in each group. The research group was given anticoagulant, while the control group was given normal heparin for anticoagulation. The serum hs-CRP, Lp-PLA₂ and IL-4 levels were compared before and after treatment, before treatment and treatment of 30 d core function indexes, the occurrence of MACE and the occurrence of bleeding events. **Results** After treatment for 3 d, hs-CRP serum of two groups of patients, Lp-PLA₂, IL-4 levels were significantly lower than those before the treatment. The research group hs-CRP, IL-4 levels

respectively (22.7 ± 5.4) mg/L, (2.0 ± 0.5) pg/mL, were significantly lower than those in the control group (32.8 ± 5.6) mg/L, (3.7 ± 0.9) pg/mL, differences were statistically significant (all $P < 0.05$). LVEF level for 30 d after treatment in the research group was (46.8 ± 3.9)%, significantly higher than that of control group (43.2 ± 4.0)%, and BNP level for (284.5 ± 113.8) ng/L, significantly lower than that of the control group (462.8 ± 103.7) ng/L, which had statistically significant differences (all $P < 0.05$). After treatment of 30 d, MACE of the research group was 2.00% (1/50), significantly lower than that of the control group of 14.00% (7/50), and the difference had statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of haemorrhage in the research group was 4.00% (2/50), significantly lower than that in the control group of 18.00% (9/50), and the difference had statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with fvaru, the hs-crp, Lp-PLA₂ and IL-4 levels in the PCI postoperatively of STEMI patients can be effectively reduced, and the cardiac function of patients can be improved, and the incidence of MACE and the incidence of bleeding events can be reduced.

Key words: ST segment elevation myocardial infarction; Emergency interventional therapy; Hypersensitive c-reactive protein; Lipoprotein related phospholipase A₂; Interleukin-4

急性冠状动脉综合征(ACS)属于临床上最为严重的心血管疾病,是全球范围内的主要死亡原因^[1]。冠状动脉粥样硬化狭窄或斑块破裂阻塞引发的心肌缺血坏死是ACS的主要病理生理机制^[2]。其中急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)属于最严重的ACS类型之一,具有较高的并发症发生率以及病死率^[3]。目前,临床上主要采用经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术进行治疗,且近年来随着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STEMI的主要方式。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^[4]。比伐卢定与普通肝素是目前临床上应用较为广泛的抗凝药物,但对两者的效果尚且存在一定争议。鉴于此,本文通过研究比伐卢定对STEMI病人PCI术后超敏C反应蛋白(hs-CRP)、脂蛋白相关磷脂酶A₂(Lp-PLA₂)、白细胞介素-4(IL-4)水平的影响,旨在为临床治疗提供数据支持,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取2015年2月至2017年2月于邢台市第三医院接受PCI术治疗的STEMI病人100例。纳入标准^[5]:(1)所有病人均存在典型的胸痛症状,持续时间在30 min以上;(2)经心电图检查结果显示存在相邻2个以上导联ST段抬高>1 mm;(3)存在PCI指征。排除标准:(1)非ST段抬高型心肌梗死者;(2)合并肝、肾等脏器功能严重障碍者;(3)存在PCI术禁忌证者;(4)入院前接受过肝素治疗者;(5)伴有出血性疾病或出血倾向者;(6)入院前接受过重大手术治疗者;(7)预计生存期<1年者。根据病人术中所用抗凝药物种类不同分为观察组与对照组,每组50例。其中观察组男性病人27例,女性病人23例,年龄(61.6 ± 3.5)岁,年龄范围为33~72岁;体质量(70.2 ± 7.5) kg,体质量范围为57.8~82.5 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(61.8 ± 3.6)岁,年龄范围为34~74岁;体质量(70.4 ± 7.6) kg,体质量范围为57.9~82.8 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($P > 0.05$),存在可比性。两组病人均签署了知情同意书,邢台市第三医院伦理委员会已批准。

1.2 研究方法 观察组病人采用比伐卢定(江苏豪森药业股份有限公司,生产批号20152004)为抗凝药物,具体方法如下:在病人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 mg/kg/h的注射速率持续泵入至手术结束。术后再以0.2 mg/kg/h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。对照组病人采用普通肝素(江苏万邦生化医药股份有限公司,生产批号20150120)为抗凝药物,即快速静脉注射肝素钠100 IU/kg,随后持续推注维持活化凝血时间于200~250 s。两组病人术前是否予以负荷剂量氯吡格雷,术后常规给予氯吡格雷及其他药物治疗。

1.3 观察指标 分别比较两组治疗前与治疗3 d后血清hs-CRP、Lp-PLA₂、IL-4水平,治疗前与治疗30 d后心功能指标水平,MACE发生情况以及出血事件发生情况。其中hs-CRP、Lp-PLA₂、IL-4水平均采用酶联免疫吸附法进行检测,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。心功能指标主要包括左室射血分数(LVEF)以及B型脑钠肽(BNP),其中LVEF采用超声心动图检查进行测定,BNP予以化学发光法进行测定。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。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件检测本研究数据,计数资料比较采用 χ^2 检验。计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行成组 t 检验,组内比较行配对 t 检验。 $P < 0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前与治疗 3 d 后两组血清 hs-CRP、Lp-PLA2、IL-4 水平对比 治疗 3 d 后两组血清 hs-CRP、Lp-PLA2、IL-4 水平均明显低于治疗前,而观察组 hs-CRP、IL-4 水平分别为 (22.7 ± 5.4) mg/L、 (2.0 ± 0.5) pg/mL,均明显低于对照组的 (32.8 ± 5.6) mg/L、 (3.7 ± 0.9) pg/mL,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前与治疗 3 d 后两组血清 hs-CRP、Lp-PLA2、IL-4 水平对比/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	hs-CRP/ (mg/L)	Lp-PLA2/ (μ g/L)	IL-4/ (pg/mL)
对照组	50			
治疗前		46.2 $\pm$ 6.9	319.5 $\pm$ 125.6	6.0 $\pm$ 1.3
治疗 3 d 后		32.8 $\pm$ 5.6	182.8 $\pm$ 81.6	3.7 $\pm$ 0.9
差值		13.4 $\pm$ 1.3	125.6 $\pm$ 41.4	2.2 $\pm$ 0.4
配对 t 值		10.662	6.454	10.286
P 值		0.000	0.000	0.000
观察组	50			
治疗前		46.4 $\pm$ 7.0	324.2 $\pm$ 125.8	6.1 $\pm$ 1.2
治疗 3 d 后		22.7 $\pm$ 5.4	157.5 $\pm$ 72.5	2.0 $\pm$ 0.5
差值		23.8 $\pm$ 1.4	170.5 $\pm$ 51.9	4.0 $\pm$ 0.6
配对 t 值		18.956	8.118	22.301
P 值		0.000	0.000	0.000
两组比较	治疗前	0.360,0.720	0.187,0.852	0.400,0.690
(成组 t , P 值)	治疗 3 d 后	9.180,0.000	1.639,0.104	11.676,0.000

2.2 治疗前与治疗 30 d 后两组心功能指标水平对比 治疗 30 d 后观察组 LVEF 水平为 $(46.8 \pm 3.9)\%$,明显高于对照组的 $(43.2 \pm 4.0)\%$,而 BNP 水平为 (284.5 ± 113.8) ng/L,明显低于对照组的 (462.8 ± 103.7) ng/L,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前与治疗 30 d 后两组心功能指标水平对比/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	LVEF/(%)	BNP/(ng/L)
对照组	30		
治疗前		40.9 $\pm$ 6.2	182.8 $\pm$ 82.1
治疗 3 d 后		43.2 $\pm$ 4.0	462.8 $\pm$ 103.7
差值		3.1 $\pm$ 1.7	274.3 $\pm$ 20.5
配对 t 值		2.204	14.969
P 值		0.030	0.000
观察组	30		
治疗前		41.0 $\pm$ 6.3	182.4 $\pm$ 82.5
治疗 3 d 后		46.8 $\pm$ 3.9	284.5 $\pm$ 113.8
差值		5.6 $\pm$ 2.4	102.5 $\pm$ 30.8
配对 t 值		5.535	5.136
P 值		0.000	0.000
两组比较	治疗前	0.080,0.936	0.024,0.981
(成组 t , P 值)	治疗 3 d 后	4.557,0.000	8.189,0.000

2.3 治疗后 30 d 两组病人 MACE 发生情况对比 治疗 30 d 后观察组病人 MACE 发生率为 2.00% (1/50),明显低于对照组的 14.00% (7/50),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 治疗后 30 d 两组病人 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)	1(2.00)	7(14.00)
观察组	50	0(0.00)	1(2.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.00)
χ^2 值		2.041	0.346	2.041	1.010	4.891
P 值		0.153	0.558	0.153	0.315	0.027

2.4 两组出血事件发生情况对比 观察组出血事件发生率为 4.00% (2/50),明显低于对照组的 18.00% (9/50),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见下表 4。

表 4 两组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)	9(18.00)
观察组	50	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	2(4.00)
χ^2 值		1.042	1.895	2.041	5.005
P 值		0.307	0.169	0.153	0.025

3 讨论

PCI 术是目前临床上治疗 STEMI 的最有效手段之一,其能有效改善病人心肌缺血、缺氧状况,从而促进心肌细胞活性的恢复,进一步改善病人预后^[6-8]。然而,部分 STEMI 病人处于高凝状态或体内血栓负荷超重,术后易引发无复流^[9-10]。而为了有效解决这一难题,临床上通常在 PCI 术中予以抗凝药物治疗^[11-12]。其中普通肝素是目前临床上应用最为广泛的抗凝药物之一,但近年来研究报道显示,普通肝素在使用过程中会激活血小板,从而可能诱发血小板减少症的发生,进一步影响 PCI 术治疗效果^[13-14]。

hs-CRP 属于冠脉综合征主要的相关性非特异性蛋白之一,其水平高表达反映了冠脉内斑块不稳定型越高,血栓形成风险增加。Lp-PLA2 属于磷脂酶超家族成员之一,主要是经成熟的淋巴细胞以及巨噬细胞合成、分泌,属于临床上应用较为广泛的动脉粥样硬化的炎症标志物之一,其水平的高表达会引发单核巨噬细胞主导的慢性炎症,同时促进动脉粥样硬化病变的发展,从而促使心血管发病的概率提高。IL-4 参与了体液免疫炎症,从而促进了动脉硬化的发生、进展,属于动脉粥样硬化的促炎因

子。而本研究结果显示,治疗 3 d 后两组病人血清 hs-CRP、Lp-PLA2、IL-4 水平均明显低于治疗前,而观察组 hs-CRP、IL-4 水平均明显低于对照组。这与刘菁晶等人的研究报道相一致^[15-16],表明了比伐卢定应用于 STEMI 病人 PCI 术后可有效减轻炎症反应。其中主要作用机制可能与比伐卢定在抗凝的同时抑制病变局部内皮细胞炎症因子的产生有关。此外,治疗 30 d 后观察组 LVEF 水平明显高于对照组,而 BNP 水平明显低于对照组。这和高海旺等人的研究报道相似^[17-18],说明了比伐卢定应用于 STEMI 病人 PCI 术后可显著改善病人心功能。分析原因,作者认为普通肝素在使用过程中会激活血小板,从而可能诱发血小板减少症的发生,进一步影响 PCI 术治疗效果。而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,从而有效抑制凝血酶的活性,进一步有效抑制凝血酶所诱导的血小板激活反应,同时可通过和血小板上的凝血酶作用,有效阻断血块以及血栓的持续发展。另外,治疗 30 d 后观察组病人 MACE 发生率明显低于对照组。与此同时,观察组出血事件发生率明显低于对照组。这符合孙晋亮等人的研究报道^[19-21],表明了比伐卢定应用于 STEMI 病人 PCI 术后可显著降低 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,作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。

综上所述,比伐卢定可有效降低 STEMI 病人 PCI 术后 hs-CRP、Lp-PLA2、IL-4 水平,改善病人心功能,同时有利于降低 MACE 发生率以及出血事件发生率。安全性较好,值得临床推广应用。本研究样本量较少,观察时间较短,有待于更大样本及更长时间的观察研究。

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] 李晓波. 比伐卢定与替罗非班联合肝素在急诊 PCI 治疗中的疗效与安全性比较[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(3): 36-39.
- [3] 黄伟光. 国产比伐卢定抗凝治疗在急诊经皮冠状动脉介入治疗中应用价值[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(1): 149-150.
- [4] 顾晓龙, 林霖, 龚志华, 等. 比伐卢定在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者溶栓后介入治疗中的疗效与安全性研究[J]. 中国急救医学, 2016, 36(7): 595-599.
- [5] 王雪琴, 杨朝荣, 盛名, 等. 比伐卢定与肝素在老年 STEMI 患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中的疗效和安全性比较[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(12): 1477-1479.
- [6] 王阳, 贾淑杰, 池喆. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者危险分层及预后的相关性[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(23): 1784-1789.
- [7] 赵韧, 徐凯, 孙莹, 等. 不同医疗保险类型对 STEMI 患者诊治策略及预后的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2016, 18(5): 364-367.
- [8] 刘洁茹, 王菊文. 比伐卢定和普通肝素在 STEMI 患者 PCI 术中对凝血功能的影响及安全性比较[J]. 中国现代医生, 2015, 53(20): 86-88.
- [9] 孙婧, 田军, 刘军翔, 等. 国产比伐卢定用于急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊介入治疗术中的临床研究[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(7): 497-500.
- [10] 马依彤. 比伐卢定在 PCI 术中的应用[J]. 中华医学信息导报, 2015, 30(19): 16.
- [11] 高鹏, 寇广亚, 武延海, 等. 国产比伐卢定在 2 型糖尿病并 ST 段抬高型心肌梗死患者冠脉介入术中抗凝疗效及安全性评价[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(6): 429-433.
- [12] 黄国强, 李雪山, 缪灿铭, 等. 益气化瘀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.
- [13] 梁振洋, 刘美丽, 赵雪东, 等. 冠状动脉内注射比伐卢定预防直接经皮冠状动脉介入治疗术中无复流或慢血流的探索性临床研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(11): 632-637.
- [14] 郑玉水, 宋伟, 崔惠康, 等. 血栓抽吸联合比伐卢定治疗急性 ST 段抬高性心肌梗死的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(2): 171-175.
- [15] 刘菁晶, 林文华. 比伐卢定对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后炎症因子水平的影响[J]. 中国医药, 2017, 12(07): 982-985.
- [16] 付翔宇. 比伐卢定用于急诊经皮冠状动脉介入治疗临床评价[J]. 中国药业, 2017, 26(13): 42-44.
- [17] 高海旺, 卫海松, 牛振山, 等. 比伐卢定在老年急性 ST 段抬高心肌梗死患者急诊介入治疗中的应用[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(6): 639-642.
- [18] 郭文波, 徐会圃. 比伐卢定对急诊经皮冠状动脉介入患者心功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(10): 2427-2430.
- [19] 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.
- [20] 李颖佳, 李学信, 王斌, 等. 国产比伐卢定在老年急性心肌梗死患者急诊冠状动脉介入治疗的疗效及安全性观察[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(2): 231-233.
- [21] 罗新林, 刘强, 王丽丽, 等. 比伐卢定在高龄经皮冠脉介入治疗急性冠脉综合征患者中的疗效及安全性观察[J]. 安徽医药, 2013, 17(9): 1568-1570.

(收稿日期: 2017-09-11, 修回日期: 2017-11-05)