

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002100

冠脉内注射比伐卢定治疗急诊介入术中无复流的疗效

伍洪莲, 何维凤, 李芝峰

(重庆医科大学附属永川医院心内科, 重庆 402160)

【摘要】目的:探讨冠脉内注射比伐卢定治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术中冠状动脉无复流或慢血流(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)的疗效。**方法:**本研究为回顾性研究。连续收集 2017 年 5 月至 2018 年 8 月重庆医科大学附属永川医院心内科收治的行急诊 PCI 术中发生无复流或慢血流的 STEMI 患者 32 例(所有患者术中均常规静脉使用比伐卢定抗凝),根据术中治疗无复流的药物选择分为比伐卢定组(比伐卢定 0.375 mg/kg, $n=16$)及对照组(硝普钠 200 μg , $n=16$),比较 2 组患者治疗后靶血管 TIMI 血流分级情况,以及术后住院期间出血及心血管不良事件、术后 30 d 主要心脏不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率。**结果:**与对照组相比,比伐卢定组术后靶血管 TIMI 3 级患者比例[12(75%) vs. 6(37.5%), $P=0.033$]明显增高,差异具有统计学意义($P<0.05$);2 组患者术后心血管不良事件对比无统计学差异($P>0.05$);2 组患者均未出现术后出血事件及术后 30 d MACE 事件。**结论:**冠脉内注射比伐卢定可改善 STEMI 患者急诊 PCI 术中无复流或慢血流,增加术后靶血管 TIMI 前向血流,且具有一定安全性。

【关键词】比伐卢定;急性 ST 段抬高型心肌梗死;经皮冠状动脉介入术;无复流;慢血流

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-25

Therapeutic efficacy of intracoronary infusion of bivalirudin in the treatment of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention

Wu Honglian, He Weifeng, Li Zhifeng

(Department of Cardiology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the therapeutic efficacy of intracoronary infusion of bivalirudin in the treatment of no-reflow or slow flow in coronary arteries during primary percutaneous coronary intervention (PPCI) in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods:** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 32 STEMI patients with no-reflow or slow flow during PPCI, who were admitted to the department of cardiology at Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University from May 2017 to August 2018. All these patients were given intravenous bivalirudin anticoagulant during PPCI. According to the choice of drugs for intraoperative treatment of no-reflow in coronary artery, the patients were divided into two groups: bivalirudin group (bivalirudin 0.375 mg/kg, $n=16$) and control group (sodium nitroprusside 200 μg , $n=16$). The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) blood flow grade of target vessel after treatment, the incidence of postoperative hemorrhage and cardiovascular events during hospitalization and major adverse cardiac events (MACE) 30 days after treatment were observed and compared between the two groups. **Results:** Compared with the control group, the bivalirudin group had a significantly increased proportion of TIMI grade 3 patients [12 (75%) vs. 6 (37.5%), $P<0.05$], and there was no significant difference between the two groups in postoperative cardiovascular events ($P>0.05$). There were no postoperative bleeding and MACE 30 days after treatment in either group. **Conclusion:** Intracoronary infusion of bivalirudin, as a treatment with certain safety, can alleviate no-reflow or slow flow in patients with STEMI during primary PCI, and increase the forward flow of TIMI in target vessel after PCI.

【Key words】 bivalirudin; acute ST-segment elevation myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; no-reflow; slow flow

作者介绍: 伍洪莲, Email: 923272082@qq.com,

研究方向: 冠心病。

通信作者: 李芝峰, Email: lzf56888@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190505.1702.002.html>

(2019-05-06)

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)仍是目前急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STE-MI)患者恢复闭塞冠脉血流的首选再灌注策略,90% 以上的 STEMI 患者行急诊 PCI 术后冠脉能恢复 TIMI(thrombolysis in myocardial infarction)3 级血流^[1],然而尽管重建闭塞冠脉恢复管腔通畅,仍有部分患者无法恢复心肌组织再灌注,这种现象被称为无复流(no-reflow)^[2]。有报道称 11%~41% 的 STEMI 患者在急诊 PCI 术中可能会出现无复流,且与患者左心室功能降低、不良临床事件及死亡息息相关^[3],严重影响患者预后。然而多个临床试验结果表明,许多无复流的治疗策略疗效不一,因此目前还没有标准的无复流治疗方法^[4-5]。比伐卢定是一种能特异性直接抑制凝血酶的新型抗凝药物,是目前 STEMI 患者 PCI 治疗的研究热门,国外曾有个案报道冠脉内注射比伐卢定逆转顽固性无复流,能有效恢复冠脉血流^[6],因此本研究旨在探讨冠脉内注射比伐卢定治疗 STEMI 患者急诊 PCI 术中无复流或慢血流的有效性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 5 月至 2018 年 8 月于重庆医科大学附属永川医院行急诊 PCI 术中发生无复流或慢血流的 STEMI 患者,全部患者均于 PCI 术前予以负荷抗血小板药物。经患者及家属签署同意书后进入导管室,经桡动脉或股动脉行介入治疗。在导管室中,急诊冠脉造影术前均给予比伐卢定(比伐卢定,深圳信立泰药业公司)0.75 mg/kg 静脉推注,后立即以 1.75 mg/(kg·h)持续输注至手术结束(至少维持 30 min),根据病情判定可在 PCI 术后继续滴注比伐卢定达 4 h。术后常规给予冠心病二级预防药物治疗,出院后规律于我院心内科随访。

1.2 研究方法

本研究为回顾性研究。连续收集 2017 年 5 月至 2018 年 8 月于重庆医科大学附属永川医院行急诊 PCI 术的 STEMI 患者,若术中出现无复流或慢血流时首先予以硝普钠 200 μ g 和其他常规处理如再次球囊扩张等,2 min 后行冠脉造影,靶血管前向血流恢复 TIMI III 级为有效,反之则无效。若予前述处理后无效,根据患者家属意愿予以冠脉内注射比伐卢定 0.375 mg/kg 或再次继续硝普钠 200 μ g,2 min 后再次造影评估靶血管血流,后由介入医师根据患者情况决定下一步操作。根据术中治疗无复流的药物选择分为比伐卢定组(比伐

卢定 0.375 mg/kg)及对照组(硝普钠 200 μ g),收集比伐卢定组患者 16 例,根据患者性别、年龄进行配对,收集对照组患者 16 例。收集 2 组患者的性别、年龄、高血压及糖尿病病史、近期吸烟史、卒中史、冠心病及高血压家族史、慢性肾功能不全、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、症状发作至就诊时间、就诊至球囊扩张时间、桡动脉入径、罪犯血管、支架置入数、术后出血及心血管不良事件、术后 30 d 主要心脏不良事件等一般资料,若同一病例出现 2 种以上心脏事件或出血事件,仅按 1 次心脏事件或出血事件计入。

1.3 观察指标及相关定义

无复流或慢血流判定标准:由 2 名以上经验丰富的介入医师共同判定,即介入术中罪犯血管在恢复重建的情况下造影显示 TIMI ≤ 2 级,同时排除冠脉机械梗阻因素,如残余狭窄、严重夹层、痉挛或血栓形成等。TIMI 血流:将 TIMI 血流 0 级定义为血管完全闭塞、远端无血流;TIMI 血流 1 级为血管部分闭塞,仅有少量对比剂通过血管靶病变处,但是远端血管床充盈不完全;TIMI 血流 2 级为对比剂可使远端血管完全充盈,但是血流经过狭窄部位时较正常冠脉速度有所减慢;TIMI 血流 3 级为能使远端血管床完全充盈的正常血流。

比较 2 组患者术后住院期间出血及心血管不良事件、术后 30 d 主要心脏不良事件(major adverse cardiac events, MACE)的发生率。根据欧美出血学术研究联合会(Bleeding Academic Research Consortium, BARC)定义的出血标准判断术后住院期间出血事件。心血管不良事件定义为:不稳定型心绞痛、再发心梗、急性心力衰竭、新发的心律失常、非致死性心跳骤停及心源性死亡。主要心脏不良事件包括心源性死亡、非致死性急性心肌梗死及靶血管血运重建。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 软件统计分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布的计量资料组间比较采用 t 检验;计数资料以百分比频率表示,组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较

2 组患者的性别、年龄、高血压及糖尿病病史、近期吸烟史、卒中史、冠心病及高血压家族史、慢性肾功能不全、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、症状发作至就诊时间、就诊至球囊扩张时间、桡动脉入径、罪犯血管、支架置入数等一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。

2.2 2 组患者 TIMI 血流及术后不良事件比较

患者 PCI 术中出现无复流后予以冠脉内注射比伐卢定后能明显改善靶血管前向血流,比伐卢定组术后 TIMI 血流 3 级比例明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.570$, $P=0.033$,表 2)。2 组患者术后均无出血事件及术后 30 d MACE 事件,术后心血管不良事件对比无统计学差异(表 3)。

表 1 2 组患者的一般资料比较

项目	比伐卢定组 (n=16)	对照组 (n=16)	χ^2/t 值	P 值
男/女	9/7	10/6	0.130	0.719
年龄(岁)	67.56 ± 11.16	62.38 ± 12.93	1.220	0.234
高血压(n,%)	9(56.3)	6(37.5)	1.130	0.288
糖尿病(n,%)	5(31.3)	3(18.8)	0.670	0.414
近期吸烟史(n,%)	6(37.5)	7(43.8)	0.130	0.719
卒中史(n,%)	2(12.5)	1(6.3)	0.370	0.544
家族史(n,%)	0(0.0)	1(6.3)	1.030	0.310
慢性肾功能不全史(n,%)	1(6.3)	0(0.0)	1.030	0.310
总胆固醇	4.77 ± 0.78	4.73 ± 1.21	0.120	0.905
低密度脂蛋白胆固醇	2.63 ± 0.55	2.73 ± 1.04	0.340	0.737
症状发作至就诊时间(h)	6.59 ± 1.40	5.36 ± 2.17	1.900	0.067
就诊至球囊扩张时间(min)	73.44 ± 17.04	76.25 ± 15.44	0.490	0.628
桡动脉入径(n,%)	13(81.3)	12(75.0)	0.180	0.669
罪犯血管(n,%)				
前降支	6(37.5)	8(50.0)	0.508	0.476
回旋支	2(12.5)	2(12.5)	0.000	1.000
右冠	8(50.0)	8(50.0)	0.508	0.476
支架置入数(枚)	1.44 ± 0.81	1.38 ± 0.72	0.230	0.819

表 2 2 组术后 TIMI 血流比较

组别	TIMI 血流分级	
	0~2 级	3 级
比伐卢定组 (n=16, n, %)	4(25.0)	12(75.0)
对照组 (n=16, n, %)	10(62.5)	6(37.5)

表 3 2 组患者术后不良事件比较 (n, %)

项目	比伐卢定组 (n=16)	对照组 (n=16)	χ^2 值	P 值
出血事件	0(0.0)	0(0.0)	—	—
心血管不良事件	3(18.8)	3(18.8)	0.000	1.000
MACE 事件	0(0.0)	0(0.0)	—	—

注: “—” 表示未作统计推断

3 讨 论

PCI 术是 STEMI 患者恢复心肌再灌注最有效的方法,大量临床研究结果表明,与肝素或肝素联用血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂相比,比伐卢定均能有效减少出血并发症^[7-11],且能减少净不良临床事件的总发生率^[8]。我国的 BRIGHT 研究结果也表明,比伐卢定能有效减少 STEMI 患者急诊 PCI 术后出血事件发生率及术后 30 d 及 1 年净不良临床事件的发生率^[12]。比伐卢定的标准用法为:介入术前静脉注射 0.75 mg/kg,然后立即静脉滴注 1.75 mg/(kg·h)

至手术完毕(不超过 4 h),但国内外已有临床研究证实冠脉内注射比伐卢定是安全、可行的,与比伐卢定标准使用路径相比,冠脉内注射还能有效改善 STEMI 患者术后冠脉血流及酶学心肌梗死面积^[13-14]。

无复流被认为是患者死亡与再发心肌梗死的独立预测因子^[15],其发生机制可能与微循环功能障碍、远端血管微血栓栓塞、毛细血管缺血性损伤、缺血-再灌注损伤、个体易感性等相关^[16]。既往临床研究结果证实,当 PCI 术中出现无复流现象时,冠脉内注射腺苷、钙通道阻滞剂和硝酸酯类药物是有益的^[17],但目前对于冠脉内注射比伐卢定治疗急诊 PCI 术中无复流现象的临床研究尚未见报道,仅有个案报道表明冠脉内应用比伐卢定能有效治疗无复流,改善冠脉 TIMI 血流^[6]。本课题组在临床工作中发现冠脉内注射比伐卢定能改善无复流患者靶血管前向血流,因此回顾性地收集了 32 例在急诊 PCI 术中发生无复流的 STEMI 患者,其中 16 例予以比伐卢定冠脉内注射比伐卢定,对照组予以冠注硝酸普钠治疗无复流,通过对比 2 组患者发现,冠脉内注射比伐卢定能有效改善冠脉血流,明显优于冠脉内注射硝酸普钠组,可以使 75% 的患者冠脉血流恢复 TIMI 3 级。其机制可能为:远端血管微血栓栓塞及血小板活化是无复流现象重要的病理基础,而比伐卢定能特异性直接抑制游离及与血栓结合的凝血酶活性,抑制

血小板聚集,且不激活血小板,起效快,给药 5 min 内即可达到峰浓度^[18],冠脉内注射药物能增加局部有效浓度,因此从理论上能使无复流的冠脉血流得到即刻改善,从而使其有可能用于治疗急诊 PCI 无复流,尤其是当存在远端血管微血栓栓塞时。比伐卢定半衰期短,且可逆性抑制凝血酶,因此不增加术后出血风险。本研究中对观察术后出血事件、术后心血管不良事件及术后 30 d MACE 事件均无显著差异。因此本课题组认为,冠脉内注射比伐卢定可改善 STEMI 患者急诊 PCI 术中无复流或慢血流,增加术后靶血管 TIMI 前向血流,且具有一定安全性。

本研究为回顾性研究,且样本量小,统计学结果可能不能反映 2 组之间的真实差异,且比伐卢定在国内的应用时间尚短,其冠状动脉内注射治疗无复流的相关研究甚少,对冠脉内应用比伐卢定的剂量尚无更多经验可借鉴,因此需要更大样本量的前瞻性随机对照研究进一步证实冠脉内注射比伐卢定对无复流的治疗作用及最适剂量。

参 考 文 献

- [1] Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Indian Heart Journal, 2016, 68(4): 539-551.
- [2] Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2004, 44(1): 57-62.
- [3] Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction[J]. American Journal of Cardiology, 2013, 111(2): 178-184.
- [4] Jaffe R, Dick A, Strauss BH. Prevention and treatment of microvascular obstruction-related myocardial injury and coronary no-reflow following percutaneous coronary intervention: a systematic approach[J]. JACC Cardiovascular Interventions, 2010, 3(7): 695-704.
- [5] Su Q, Nyi TS, Li L, et al. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 18(5): CD009503.
- [6] Cortese B, Picchi A, Micheli A, et al. Intracoronary bivalirudin for no reflow reversal: a second chance to treat this disorder?[J]. Journal of Thrombosis & Thrombolysis, 2009, 28(1): 74-76.
- [7] Mahesh A, Dixitha A, Nagarjuna RG, et al. Bivalirudin versus heparin in percutaneous coronary intervention—a systematic review and meta-analysis of randomized trials stratified by adjunctive glycoprotein II b/IIIa strategy[J]. Thorac Dis, 2018, 10(6): 3341-3360.
- [8] Steg PG, Van ' HA, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI[J]. New England Journal of Medicine, 2013, 369(23): 2207-2217.
- [9] Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention[J]. New England Journal of Medicine, 2008, 359(7): 688-696.
- [10] Schulz S, Richardt G, Laugwitz KL, et al. Prasugrel plus bivalirudin vs. clopidogrel plus heparin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. European Heart Journal, 2014, 35(34): 2285-2294.
- [11] Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention(HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2014, 384(9957): 1849-1858.
- [12] 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.
- [13] Lupi A, Rognoni A, Cavallino C, et al. Intracoronary vs intravenous bivalirudin bolus in ST-elevation myocardial infarction patients treated with primary angioplasty[J]. 2016, 5(5): 487-496.
- [14] Lupi A, Schaffer A, Rognoni A, et al. Intracoronary bivalirudin bolus in ST-elevation myocardial infarction patients treated with primary angioplasty: theoretical bases, clinical experience, and future applications[J]. American Journal of Cardiovascular Drugs, 2016, 16(6): 391-397.
- [15] Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2000, 36(4): 1202-1209.
- [16] Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Indian Heart Journal, 2016, 68(4): 539-551.
- [17] Karimianpour A, Maran A. Advances in coronary no-reflow phenomenon—a contemporary review[J]. Current Atherosclerosis Reports, 2018, 20(9): 44.
- [18] 权菊香, 王燕龙. 直接凝血酶抑制剂比伐卢定的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(3): 231-233.

(责任编辑:张辉洁)