

心脑血管疾病

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001801

比伐卢定在老年急性冠脉综合征并慢性肾脏疾病 3 期患者经皮冠脉介入治疗中的疗效及安全性

晋 辉,邱翠婷,郑海军,韦 艳,刘 静
(河南省焦作市人民医院心血管内科,焦作 454002)

【摘要】目的:探讨比伐卢定在老年(>60 岁)急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)并慢性肾脏疾病(chronic kidney disease,CKD)3 期患者经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)中抗凝的疗效及安全性。**方法:**2015 年 3 月至 2017 年 5 月在焦作市人民医院心内科 1 病区选择 72 例老年 ACS 并 CKD 3 期行 PCI 患者,按照数字表法随机分为比伐卢定组($n=37$)和肝素组($n=35$)。在 PCI 中,比伐卢定组给予比伐卢定抗凝治疗,肝素组给予普通肝素钠(unfractionated heparin,UFH)抗凝治疗。监测 2 组患者用药过程中活化凝血时间(activated clotting time,ACT)值的变化,用药前后肾功能指标:肾小球滤过率、血清肌酐(serum creatinine,Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN),30 d 内主要心脑血管不良事件(major adverse cardio and cerebral vessels events,MACCE),术后 7 d 内的出血事件。**结果:**用药后,2 组患者的 ACT 值迅速升高,用药后 5、30 min 及停药即刻 2 组患者的 ACT 值比较($F=0.543, 1.364, 1.866, P=0.464, 0.247, 0.176$),差异无统计学意义,用药后 5、30 min 及停药即刻 ACT 达标率比较差异无统计学意义($P=0.233, 0.219, 0.233$)。停药后 1、3、6 h,比伐卢定组 ACT 值均小于肝素组($F=110.084, 79.462, 7.572$, 均 $P=0.000$)。比伐卢定组的术后拔管时间短于肝素组($t=-8.787, P=0.000$)。同组患者的 eGFR、Scr 及 BUN 用药前与用药后 24 h 比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),用药前与用药后 24 h 2 组之间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。术后 30 d 内,2 组患者 MACCE 发生率比较($\chi^2=0.006, P=0.983$),差异无统计学意义;术后 7 d 内,比伐卢定组的出血事件发生率低于肝素组(5.4% vs. 22.9%, $\chi^2=4.964, P=0.026$)。肝素组出现肝素诱导的血小板减少症 1 例。**结论:**在老年 ACS 并 CKD 3 期行 PCI 的患者中,比伐卢定与 UFH 抗凝疗效相当,但比伐卢定抗凝效果更稳定,半衰期更短,出血率更低,安全性更好,且不会加重肾功能不全患者的肾功能损害。

【关键词】急性冠脉综合征;肾功能不全;高龄;经皮冠状动脉介入术;比伐卢定;普通肝素

【中图分类号】R541.4;R973.2

【文献标志码】B

【收稿日期】2017-08-28

Efficacy and safety of bivalirudin on aged patients with acute coronary syndrome and 3rd stage of chronic kidney disease in percutaneous coronary intervention

Jin Hui, Qiu Cuiting, Zheng Haijun, Wei Yan, Liu Jing

(Department of Cardiology, the People's Hospital of Jiaozuo City)

【Abstract】Objective: To study the anticoagulant efficacy and safety of bivalirudin in treatment of aged(>60 years) patients with acute coronary syndrome(ACS) and 3rd stage of chronic kidney disease(CKD3) undergoing percutaneous coronary intervention(PCI). **Methods:** Totally 72 aged patients(>70 years) with ACS and CKD3 who received PCI from March 2015 to May 2017 in the People's Hospital of Jiaozuo City were randomly divided into bivalirudin group(37 cases) and unfractionated heparin(UFH) group(35 cases). Bivalirudin group were treated with bivalirudin, while UFH group were treated with UFH in PCI. The changes of ACT value in the using medication process, renal function index(glomerular filtration rate, Scr, BUN) before and after using medication, major adverse cardio and cerebral vessels events(MACCE) within 30 days after operation, bleeding events within 7 d after surgery were monitored in two groups. **Results:** After treatment, the ACT values of two groups increased rapidly; the difference was not statistically significant in the ACT values on 5 min and 30 min after using drugs and immediate withdrawal($F=0.543, 1.364, 1.866; P=0.464, 0.247, 0.176$); the

作者介绍:晋 辉, Email: jinhuijiaozuo@163.com,

研究方向:主要从事心内科临床工作。

通信作者:郑海军, Email: jzrmmyjh@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81170810)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180703.1914.006.html>
(2018-07-04)

difference was not statistically significant in the standard-reaching rate of ACT values on 5 min and 30 min after using drugs and immediate withdrawal($P=0.233, 0.219, 0.233$); at 1, 3, 6 h after stopping the drug, the ACT value in the bivalirudin group was less than that in UFH group ($F=110.084, 79.462, 7.572$, all $P=0.000$). The extubation time in the bivalirudin

group was shorter than that in UFH group ($t=-8.787, P=0.000$). The difference was not statistically significant between before and 24 h after administration in eGFR, Scr and BUN within the same group (all $P>0.05$), there was no statistical difference between two groups before and 24 h after administration (all $P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of MACCE between the two groups within 30 d after operation ($\chi^2=0.006, P=0.983$). The incidence of bleeding events in the bivalirudin group was lower than that in UFH group within 30 d after operation (5.4% vs. 22.9%, $\chi^2=4.964, P=0.026$). Heparin group showed heparin induced thrombocytopenia (HIT) one patient. **Conclusion:** In treatment of aged patients with ACS and CKD3 undergoing PCI, bivalirudin and UFH show similar anticoagulant efficacy. But the effect of anticoagulant efficacy of bivalirudin is more stable, the half-life is shorter, the rate of bleeding is lower, the safety is better, it does not aggravate the impairment of renal function in patients with renal insufficiency. **【Key words】** acute coronary syndrome; renal failure; advanced age; percutaneous coronary intervention; bivalirudin; unfractionated heparin

老年急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 并慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 3 期已经成为 ACS 的高危因素^[1-3], 在没有抗凝时易发生血栓事件, 在抗凝时易发生出血的风险^[4], 因此寻找抗凝作用可靠且低出血风险的抗凝药物成为大家关注的热点。普通肝素钠 (unfractionated heparin, UFH) 若持续应用时间延长 (>48 h), 可能会导致 HIT, 发生率高达 5%~10%, 增加了血栓事件的风险^[5]。尤其是对于 ACS 的高危人群, 寻找新的替代药物势在必行。比伐卢定 (bivalirudin) 为一种新型直接凝血酶抑制剂, 因其作用方式、半衰期与 UFH 不同而显示出独特的优势^[6]。尽管已有许多研究显示比伐卢定在经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗中抗凝的有效性及安全性, 但目前仍缺乏在老年 ACS 并 CKD3 患者 PCI 术中应用的经验。本研究旨在观察比伐卢定在老年 ACS 并 CKD 3 期患者行 PCI 术中的疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2015 年 3 月至 2017 年 5 月在本院心内科病房选择符合 PCI 适应证的老年 ACS 并 CKD 3 期患者 72 例。按照数字表法随机分为比伐卢定组 ($n=37$) 和肝素组 ($n=35$)。入选标准: ①年龄 >60 岁; ②ACS 诊断均符合《2014 年 AHA/ACC 非 ST 段抬高急性冠脉综合征管理指南》^[7] 中 ACS 诊断标准; ③发病在 6 h 以内; ④CKD 3 期; ⑤签署知情同意书。排除标准: ①已用华法林、磺达肝癸钠、低分子肝素抗凝; ②伴有出血性疾病或凝血功能障碍, 中重度贫血或血小板计数 $<100 \times 10^9$ 个/L; ③伴有出血倾向, 既往有脑出血、脑血管畸形、颅内肿瘤、主动脉夹层、消化性溃疡, 近 3 个月内脑梗死, 近 30 d 内胃肠道出血、严重创伤或接受了大手术, 尚未控制的高血压 ($\geq 180/110$ mmHg) 等; ④CKD1、2 期或 4 期, 或单侧肾动脉狭窄 $>70\%$ 、双侧肾动脉狭窄 $>50\%$; ⑤伴有 NYHA 心功能分级 IV 级, 中重度肝功能不全, 支气管哮喘, 自身免疫性疾

病, 恶性肿瘤, 多脏器功能衰竭, 妊娠哺乳期妇女, 精神异常; ⑥对 UFH、比伐卢定过敏; ⑦本研究获得本院伦理委员会审查批准。

1.2 治疗方法

比伐卢定组: 术前给予比伐卢定 (江苏豪森药业股份有限公司, 国药准字 H20140057) 0.75 mg/kg 负荷剂量静脉注射, 5 min 后检测 ACT, 若 $ACT < 225$ s, 需追加剂量, 再静脉注射比伐卢定 0.3 mg/kg, 使 ACT 值维持在 225~300 s, PCI 术中持续静脉泵注比伐卢定 1.75 mg/(kg·h) 至术后 4 h。

肝素组: 术前先给予 UFH (成都市海通药业有限公司生产, 国药准字 H51021209) 100 IU/kg 负荷剂量静脉注射, 5 min 后检测 ACT 值, 若 $ACT < 225$ s, 需追加剂量, 再静脉注射 UFH 3000 U, 使 ACT 值维持在 225~250 s 至术毕。2 组患者均在 1.5 h 内成功完成 PCI, 术后均未再继续应用比伐卢定和 UFH。

合并用药: 2 组患者均常规应用阿司匹林肠溶片、氯吡格雷、低分子肝素、阿托伐他汀等, 根据病情服用 ACEI/ARB 类药物、 β 受体阻滞剂及硝酸酯类药物。

1.3 监测指标及方法

ACT 监测: 2 组患者用药前及用药后 5 min、用药后 30 min、停药即刻、停药后 1 h、停药后 3 h、停药后 6 h 监测 ACT 值的动态变化。应用 ACT 检测仪 (美国美敦力公司生产, 型号: ACT200), ACT 达到 225~300 s 记为达标。依据监测结果随时调整抗凝剂的用量, 抗凝效果以 ACT 值为衡量标准。

术后拔管时间: 术后一般要保留鞘管 4 h, 每小时监测 ACT 数值。在手术结束拔管前, 要保证 ACT 值低于 150~180 s, 只有在这个范围内拔管才能降低患者出血的风险。

肾功能指标: eGFR 采用美国慢性肾脏病流行病学协作组 2009 年开发的 CKD-EPI 肌酐公式^[8]计算。Scr 采用乳胶颗粒免疫比浊法, BUN 采用速率法, 应用日立 7180 全自动生化分析仪测定。

30 d 内 MACCE: 包括再发脑卒中、再次血运重建、心肌梗死和心源性猝死^[9]。

1.4 出血事件

出血判定标准^[10]: ①主要出血: 致命性颅内出血, 血红蛋白下降 ≥ 50 g/L 或输血 ≥ 4 U, 需要升压药物或手术治疗的低血压; 伴心脏压塞的心包内出血; 低血容量性休克。②其他主要出血: 显著的功能丧失, 如眼内出血伴永久性失明, 输血

2~3 U 或血红蛋白下降 30~50 g/L。③次要出血:临床可见的出血(包括影像学),伴血红蛋白水平下降 30~50 g/L;需要药物干预或治疗。④轻微出血:临床可见的出血(包括影像学),伴血红蛋白水平下降<30 g/L,不需要干预的其他出血,如瘀斑、牙龈出血及注射部位渗血等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组之间的比较采用独立样本均数 t 检验;非正态分布计量资料采用秩和检验;重复测量数据应采用重复测量设计的方差分析;计数资料以率表示,组间的比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料比较

2 组患者的性别、年龄、体质指数(body mass index,BMI)、ACS 分型、冠心病病程、危险因素、冠状动脉病变特征、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、术前凝血指标、支架数目、对比剂剂量、PCI 时间、术后 TIMI 血流分级及入院后不同的用药等基线资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 ACT 值

用药前,2 组患者的 ACT 值比较差异无统计学意义($F=$

0.666, $P=0.417$),具有可比性。用药后,2 组患者的 ACT 值迅速升高,用药后 5、30 min 及停药即刻 2 组患者的 ACT 值比较差异无统计学意义($F=0.543, 1.364, 1.866, P=0.464, 0.247, 0.176$),用药后 5、30 min 及停药即刻 ACT 达标率比较差异无统计学意义($P=0.233, 0.219, 0.233$),但用药后 5、30 min 肝素组分别有 2 例、3 例 ACT 值未达到目标值而需追加剂量,比伐卢定组无追加剂量病例。停药后 1、3、6 h,比伐卢定组 ACT 值均小于肝素组($F=110.084, 79.462, 7.572$,均 $P=0.000$)。比伐卢定组用药后 5 min、用药后 30 min、停药即刻、停药后 1 h、停药后 3 h、停药后 6 h,ACT 值的标准差均小于肝素组。术后拔管时间:比伐卢定组(4.39 ± 0.20) d;肝素组(6.29 ± 1.26) d,比伐卢定组的术后拔管时间短于肝素组($t=-8.787, P=0.000$)。见表 2、3。

2.3 肾功能指标

2 组患者的肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR)、血肌酐、BUN,同组用药前与用药后 24 h 比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),用药前与用药后 24 h 2 组之间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 4。

2.4 MACCE 发生率

术后 30 d 内,2 组患者主要不良心脑血管事件发生率比较差异无统计学意义(Fisher 确切概率法, $P=0.707$),见表 5。

2.5 出血事件

术后 7 d 内随访,肝素组发生其他主要出血 1 例(患者

表 1 2 组患者的基线资料和治疗情况的比较

组别	例数	男性	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	冠心病分型			冠心病 病程 (年)	危险因素						
					急性 ST 段抬高型 心肌梗死	急性非 ST 段抬高型 心肌梗死	不稳定型 心绞痛		高血压	糖尿病	高脂血症	吸烟			
比伐卢定组	37	23	77.3 ± 3.2	25.3 ± 3.0	15	9	13	4.1 ± 1.1	23	14	28	18			
肝素组	35	20	76.5 ± 2.2	24.2 ± 3.2	13	10	12	4.4 ± 1.1	21	11	30	15			
χ ² /t 值		0.188	1.203	1.565		0.180		-1.171	0.035	0.326	1.157	0.243			
P 值		0.664	0.233	0.122		0.914		0.245	0.851	0.568	0.282	0.622			
组别	冠状动脉病变特征							左心室射 血分数 (%)	术前凝血指标						
	单支 病变	双支 病变	三支 病变	前降支	回旋支	右冠状 动脉	左主干		血小板计 数(×10 ⁹ 个/L)	活化部分 凝血活酶 时间(s)	凝血酶 时间(s)	活化部分 凝血活酶 时间(s)	纤维蛋白原 (g/L)		
比伐卢定组	21	10	6	30	6	19	4	47.9 ± 3.3	214 ± 38	26.2 ± 3.7	8.0 ± 1.7	11.2 ± 1.3	2.70 ± 0.98		
肝素组	23	8	4	28	5	16	3	48.6 ± 4.0	203 ± 39	25.5 ± 3.9	18.4 ± 2.1	11.0 ± 0.8	2.49 ± 0.64		
χ ² /t/Z 值		0.661		0.013	0.052	0.229	0.000	-0.806	1.216	0.863	-0.991	0.746	1.070		
P 值		0.719		0.908	0.820	0.632	1.000	0.423	0.228	0.391	0.325	0.459	0.289		
组别	支架数目	对比剂剂 量(mL)	PCI时间 (min)	TIMI血流分级术后						入院后不同的用药					
				TIMI血流分级				缬沙坦	氨氯地平	美托洛尔	氢氯噻嗪	螺内酯	胰岛素	吡格列酮	
比伐卢定组	1.79 ± 0.73	163 ± 43	84.0 ± 20.5	0	1	6	30	18	8	27	4	3	9	5	
肝素组	1.90 ± 0.65	170 ± 32	79.8 ± 15.0	0	3	5	27	15	10	23	5	4	6	7	
χ ² /t/Z 值	-0.694	-0.764	0.976		-0.510			0.240	0.463	0.447	0.008	0.006	0.562	0.545	
P 值	0.490	0.448	0.332		0.610			0.622	0.496	0.504	0.929	0.938	0.453	0.460	

表 2 2 组患者用药前后各时间点 ACT 值的变化 ($\bar{x} \pm s, s$)

组别	用药前	用药后 5 min	用药后 30 min	停药即刻	停药后 1 h	停药后 3 h	停药后 6 h
比伐卢定组 ($n=37$)	145.9 $\pm$ 21.3	327.8 $\pm$ 46.9	347.1 $\pm$ 39.4	318.7 $\pm$ 46.2	160.3 $\pm$ 28.1	144.2 $\pm$ 27.0	133.9 $\pm$ 23.6
肝素组 ($n=35$)	151.0 $\pm$ 31.1	317.6 $\pm$ 68.5	364.8 $\pm$ 83.1	339.5 $\pm$ 79.5	287.1 $\pm$ 67.6	226.6 $\pm$ 48.9	153.2 $\pm$ 35.0

注: $F_{\text{组别}}=86.054, P_{\text{组别}} < 0.001; F_{\text{时间}}=228.695, P_{\text{时间}} < 0.0001; F_{\text{交互}}=16.676, P_{\text{交互}} < 0.001$

表 3 2 组患者 PCI 中 3 个时间点 ACT 值达标率比较 ($n, \%$)

组别	用药后 5 min	用药后 30 min	停药即刻
比伐卢定组 ($n=37$)	37 (100.0)	37 (100.0)	37 (100.0)
肝素组 ($n=35$)	33 (94.3)	32 (91.4)	33 (94.3)
χ^2 值	—	1.511	—
P 值	0.233	0.219	0.233

注:— 表示采用 Fisher 确切概率法

表 4 2 组患者用药前后肾功能指标的比较

组别	例数	肾小球滤过率 [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]				血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)				血尿素氮 (mmol/L)			
		用药前	用药后 24 h	t 值	P 值	用药前	用药后 24 h	t 值	P 值	用药前	用药后 24 h	t 值	P 值
比伐卢定组	37	42.4 $\pm$ 6.4	44.1 $\pm$ 7.5	-1.236	0.225	197.3 $\pm$ 20.3	200.0 $\pm$ 18.2	-0.694	0.492	15.1 $\pm$ 2.7	15.7 $\pm$ 2.3	-1.155	0.256
肝素组	35	43.4 $\pm$ 8.2	44.0 $\pm$ 8.9	-0.308	0.760	203.7 $\pm$ 15.7	206.6 $\pm$ 15.9	-0.706	0.485	15.8 $\pm$ 3.0	16.5 $\pm$ 2.9	-0.951	0.348
t 值		-0.573	0.073			-1.493	-1.623			-1.048	-1.170		
P 值		0.568	0.942			0.140	0.109			0.298	0.246		

表 5 2 组患者术后 30 d 内 MACCE 比较

组别	例数	再发脑卒中	再次血运重建	心肌梗死	心源性猝死	合计 ($n, \%$)
比伐卢定组	37	1	1	1	0	3 (8.1)
肝素组	35	1	0	2	1	4 (11.4)

表 6 2 组患者术后 7 d 内出血事件发生率比较

组别	例数	主要出血	次要出血	轻微出血					合计 ($n, \%$)
				动脉穿刺部位血肿	注射部位皮肤瘀斑	眼结膜出血	鼻腔出血	牙龈出血	
比伐卢定组	37	0	0	0	1	0	0	1	2 (5.4)
肝素组	35	1	0	1	2	1	2	1	8 (22.9)

在应用 UFH 后 6 h 发生右眼底出血并右视力丧失,伴有鼻腔发现后及时应用静注硫酸鱼精蛋白进行急救,按照 150 U 的 UFH 应用 1 mg 硫酸鱼精蛋白中和),比伐卢定组的出血事件发生率低于肝素组 (Fisher 确切概率法, $P=0.043$)。肝素组 1 例于术后 4 d 诱发 HIT。见表 6。

3 讨 论

本文结果显示:①用药后 5、30 min 肝素组分别有 2 例、3 例 ACT 值未达到目标值而需追加剂量,比伐卢定组无追加剂量病例,表明肝素组用药后,ACT 值个体差异较大。比伐卢定组用药后 5 min、用

药后 30 min、停药即刻、停药后 1 h、停药后 3 h、停药后 6 h,ACT 值的标准差均小于肝素组,说明比伐卢定用药后 ACT 值变异小,ACT 值相对稳定,抗凝作用稳定^[11]。静脉“弹丸式”注射比伐卢定,抗凝作用可在 5 min 内达峰浓度,并随剂量增加而延长。只与凝血酶结合而不与血浆蛋白和红细胞结合,不与细胞色素 P450 系统发生作用,药物浓度稳定,因而产生剂量依赖的线性抗凝效果,个体之间抗凝效果变异小^[12]。抗凝效果可预测,在治疗过程中无须密切监测凝血功能,并可保证手术过程中充分的抗凝效果^[13]。②比伐卢定组 ACT 值下降速度快,停药后

1 h ACT值恢复用药前水平,表明比伐卢定在停药 1 h 后对凝血系统已无影响;肝素组 ACT 值下降速度较慢,停药后 6 h ACT 值恢复用药前水平,表明 UFH 在停药 6 h 后才对凝血系统无影响。停药后 1 h 和 3 h,比伐卢定组 ACT 值低于肝素组,说明比伐卢定体内代谢快于 UFH。因为其半衰期短,只有 22~25 min,凝血酶可水解比伐卢定多肽顺序中 Arg3 和 Pro4 之间的肽链,使其失活。停药后作用其抗凝效应迅速消失,从而减少出血风险,具有易控的优势,这一优势对于高龄、肾功能不全等出血高危人群患者具有重要意义^[4]。③比伐卢定组的术后拔管时间短于肝素组,是因为比伐卢定组停药后 ACT 的值下降得快,能迅速达到拔管要求(要保证 ACT 的值应低于 150~180 s),同时说明比伐卢定组术后恢复得更快。④术后 30 d 内,2 组患者 MACCE 发生率无明显差异,提示比伐卢定在 PCI 术中抗凝疗效同 UFH 相当。⑤术后 7 d 内比伐卢定组的出血事件发生率低于肝素组,提示比伐卢定安全性更好,这与国外 REPLACE.2 的研究结论一致^[15]。比伐卢定与 UFH 活化血小板不同,其抗凝活性不受血小板所释放的 PF4 的影响,不与 PF4 结合,并可抑制血小板活化,不会引起抗体介导的血小板减少症^[16]。其次,比伐卢定通过肾脏和蛋白酶降解 2 种途径排除,而 UFH 仅经肾脏排泄^[17],所以比伐卢定相对于 UFH 在肾功能不全患者中更具优势。

本研究显示老年 ACS 并 CKD3 患者行 PCI 术中应用比伐卢定,总体疗效与 UFH 相当,但出血的风险更低,安全性更高。且无须重复监测凝血功能,应用更方便,尤其对已经存在肾功能不全的老年患者,不会加重肾功能不全,还可避免 HIT 的发生,其抗凝活性广泛可靠、短暂、可逆且可控,特别适用于各种需要短期内高强度抗凝治疗或具有高出血风险的患者。鉴于本研究入选样本较少,因此仍有待大规模的研究进一步验证。

参 考 文 献

[1] 郭晓碧,王芳,陈扬达. 高龄急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入治疗患者近期死亡的预测因素[J]. 中国心血管病研究, 2016, 14(3): 237-241.
[2] 陈鹏,马云飞,尉海涛,等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病合并慢性肾功能不全的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(8): 2037-2039.

[3] 沈鑫,敖强国,程庆砾,等. 慢性肾脏病 5 期高龄男性患者出血危险因素及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(18): 1420-1424.
[4] Goldhaber SZ, Schulman S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin for acute venous thromboembolism in elderly or impaired renal function patients: pooled analysis of RE-COVER and RE-COVER II [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(11): 2045-2052.
[5] 范庆坤,陈晓英,刘彬,等. 肝素诱导性血小板减少症 41 例临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(1): 18-22, 39.
[6] Webster MWI, Stables RH. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2018, 378(3): 299.
[7] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(24): e139-228.
[8] Kalafateli M, Wickham F, Burniston M, et al. Development and validation of a mathematical equation to estimate glomerular filtration rate in cirrhosis: the royal free hospital cirrhosis glomerular filtration rate[J]. Hepatology, 2017, 65(2): 582-591.
[9] 宋莹,许晶晶,唐晓芳,等. 冠状动脉旁路移植术后行介入治疗患者的远期预后分析[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(7): 559-565.
[10] Culic V. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2016, 375(14): 1394-1395.
[11] Shah R, Matin K, Rogers KC, et al. Effect of post-primary percutaneous coronary intervention bivalirudin infusion on net adverse clinical events and mortality: a comprehensive pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 90(2): 196-204.
[12] Gatt P, Galea SA, Busuttill W, et al. Bivalirudin as an alternative anticoagulant for cardiopulmonary bypass during adult cardiac surgery—a change in practice[J]. J Extra Corpor Technol, 2017, 49(1): 49-53.
[13] 杨延宗,孙源君. 新型抗凝药物循证证据进一步积累——欧洲心律学会关于非瓣膜病心房颤动患者应用新型抗凝药指南更新解读[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(z2): 134-138.
[14] Gröfjård P, Erlinge D, Koul S, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a SWEDEHEART study[J]. EuroIntervention, 2017, 12(16): 2009-2017.
[15] Giustino G, Mehran R, Bansilal S, et al. Safety and efficacy of bivalirudin in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention: from the REPLACE-2, ACUTY and HORIZONS-AMI trials[J]. Am J Cardiol, 2016, 118(1): 6-16.
[16] Koster A, Niedermeyer J, Gummert J, et al. Low dose bivalirudin anticoagulation for lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation in a patient with acute heparin-induced thrombocytopenia [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 51(5): 1009-1011.
[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.

(责任编辑:张辉洁)