中图分类号:R969.4;R542.2⁺2　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)12－0098－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.12.022

比伐芦定联合替格瑞洛辅助挽救性PCI治疗老年急性心肌梗死溶栓失败患者临床评价*

吕红根,周晓映△,王　永

(河北省胸科医院,河北 石家庄　050000)

摘要:目的　探讨比伐芦定联合替格瑞洛辅助挽救性经皮冠状动脉介入术(PCI)对老年急性心肌梗死(AMI)溶栓失败患者梗死相关动脉(IRA)再通与心功能的影响。**方法**　选取2020年3月至2022年12月在外院经尿激酶溶栓治疗失败后来医院行挽救性PCI治疗的AMI老年患者180例,根据抗凝方案的不同分为对照组(60例)和观察组(120例)。两组术前均口服阿司匹林肠溶片+替格瑞洛片预治疗,对照组给予达肝素钠注射液静脉泵注抗凝,观察组予注射用比伐芦定静脉泵注抗凝。**结果**　观察组即刻校正的心肌梗死溶栓试验血流帧数为(29.46±4.31)帧,显著高于对照组的(24.85±3.47)帧($P<0.05$);术后IRA再通率为85.83%,与对照组的78.33%相当($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组左室射血分数、左心室舒张早期最大流速/心房收缩期最大流速均显著升高,心肌肌钙蛋白T、磷酸肌酸激酶同工酶、可溶性CD40配体、活化血小板糖基化复合物、超敏C反应蛋白、左心室收缩末期容积均显著降低,且观察组上述指标均显著优于对照组($P<0.05$)。观察组牙龈出血率为3.33%,血小板减少症发生率为0.83%,与对照组的10.00%和3.33%相当($P>0.05$)。观察组12个月内累计主要不良心血管事件(MACE)发生率为10.83%,显著低于对照组的23.33%($P<0.05$)。**结论**　比伐芦定联合替格瑞洛可改善老年AMI溶栓失败挽救性PCI患者的心功能,保护心肌,减少MACE发生。

关键词:比伐芦定;溶栓失败;急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入术;替格瑞洛;心功能

Clinical Evaluation of Bivalirudin Combined with Ticagrelor Assisted Rescue PCI in the Treatment of Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction After Thrombolysis Failure

LYU Honggen, ZHOU Xiaoying, WANG Yong

(Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China　050000)

Abstract: Objective　To investigate the effect of bivalirudin combined with ticagrelor assisted rescue percutaneous coronary intervention (PCI) on infarct－related artery (IRA) recanalization and cardiac function in elderly patients with acute myocardial infarction (AMI) after thrombolysis failure. **Methods**　A total of 180 cases of elderly patients with AMI who failed urokinase thrombolytic therapy in other hospitals and then underwent rescue PCI in the hospital from March 2020 to December 2022 were selected and they were divided into the control group (60 cases) and the observation group (120 cases) according to the different anticoagulant regimens. Both groups were given Aspirin Enteric－coated Tablets + Ticagrelor Tablets for pre－treatment before operation. The control group was given Dalteparin Sodium Injection for anticoagulation for anticoagulation via intravenous pump, and the observation group was given Bivalirudin for Injection for anticoagulation via intravenous pump. **Results**　The immediate corrected thrombolysis in myocardial infarction frame count in the observation group was (29.46 ± 4.31) frames, which was significantly higher than (24.85 ± 3.47) frames in the control group ($P<0.05$), and the recanalization rate of IRA after surgery was 85.83%, which was comparable to 78.33% in the control group ($P>0.05$). Compared with before treatment, the left ventricular ejection fraction, left ventricular early diastolic maximum flow rate / atrial systolic maximum flow rate were significantly increased, while cardiac troponin T, creatine kinase isoenzyme, soluble CD40 ligand, activated platelet glycosylation complex, high－sensitivity C－reactive protein and left ventricular end－systolic volume were significantly decreased in the two groups after treatment, and the above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of gingival bleeding and thrombocytopenia in the observation group were 3.33% and 0.83%, which were significantly lower than 10.00% and 3.33% in the control group. The cumulative incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) within 12 months in the observation group was 10.83%, which was significantly lower than 23.33% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**　Bivalirudin combined with ticagrelor can improve cardiac function, protect myocardium and reduce MACE in elderly AMI patients with rescue PCI after thrombolysis failure.

Key words: bivalirudin; thrombolytic failure; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; tegretol; cardiac function

*基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究课题[20211804]。

第一作者:吕红根,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为心血管疾病的诊治,(电子信箱)lvhonggen111@163.com。

△通信作者:周晓映,女,硕士研究生,主任医师,研究方向为心血管疾病的诊治,(电子信箱)1399136485@qq.com。

急性心肌梗死（AMI）为主要由冠状动脉急性闭塞导致的心肌缺血性坏死。迅速重建冠状动脉的血流通道对于挽救缺血心肌组织至关重要[1]，其中静脉内溶栓疗法常作为基层医疗机构恢复闭塞冠状动脉血流的首选治疗方案。然而，部分 AMI 患者接受溶栓治疗后冠状动脉再通的效果并不理想[2]。抗凝治疗是确保挽救性经皮冠状动脉介入术（PCI）患者术中及术后血流动力学稳定和减少血栓形成的重要环节。PCI 过程中常以肝素抗凝，但其作用时间短，难以有效维持患者凝血功能，有一定出血风险[3]。因此，寻找更安全、有效的抗凝策略成为临床研究的重点。比伐芦定对凝血因子Ⅱa具有高度选择性抑制作用，能延长血液的活化凝血时间，改善机体凝血功能。患者 PCI 实施过程中给予比伐芦定的出血风险低于给予普通肝素类抗凝剂，显示出显著的临床优势[4]。然而，此前的研究主要集中于探讨比伐芦定在直接 PCI 中的抗凝效应及其临床安全性，对其用于溶栓治疗失败后补救性 PCI 时改善梗死相关动脉（IRA）再通与心功能的有效性尚无定论[5]。对此，本研究中观察了比伐芦定联合替格瑞洛辅助挽救性 PCI 治疗老年 AMI 溶栓失败患者对 IRA 再通与心功能的影响，以期为优化相应患者的抗凝策略提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南（2019）》[6]中标准；年龄 60 ~ 80 岁；临床判断溶栓失败（发病 12 h 内均采用溶栓治疗，且溶栓后前向血流 0 级或 1 级）；Killip 分级为Ⅱ级或Ⅲ级；均采用挽救性 PCI 治疗；临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准（审批件编号：2020050），患者家属签署知情同意书。

排除标准：合并心脏瓣膜病，扩张型或肥厚型心肌病等其他心脏疾病；肝功能异常；伴感染性疾病、肝硬化、恶性肿瘤；血清肌酐 ≥ 132.6 μmol / L；伴心理障碍或精神疾病；合并免疫性疾病、外周血管疾病、血液系统疾病等；6 个月内有严重外伤或手术史；既往有 PCI 治疗史或冠状动脉旁路移植术治疗史。

病例选择与分组：选取 2020 年 3 月至 2022 年 12 月在外院经尿激酶（150 万 U）溶栓治疗失败来医院行挽救性 PCI 治疗的 AMI 老年患者 180 例，按抗凝方案的不同分为对照组 60 例和观察组 120 例。两组患者基线资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。详见表 1（APTT 为活化部分凝血活酶时间，PLT 为血小板计数，ARB 为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂，ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂）。

1.2 方法

观察组患者术前口服阿司匹林肠溶片（广东九明制药有限公司，国药准字 H44021140，规格为每片 300 mg）300 mg 及替格瑞洛片（瑞典 AstraZeneca AB，国药准字 HJ20171079，规格为每片 90 mg）180 mg 行预治疗。实施 PCI 过程中，对病变的冠状动脉进行球囊扩张后，静脉注射注射用比伐芦定（深圳信立泰药业股份有限公司，国药准字 H20110095，规格为每支 0.25 g）0.75 mg / kg 抗凝，术中至术后通过静脉输注泵连续给予注射用比伐芦定 1.75 mg /（kg·h）。在静脉泵注结束后，继续以 1 000 U / h 的速率静脉泵注达肝素钠注射液（南京健友生化制药股份有限公司，国药准字 H20153024，规格为每支 0.2 mL∶5 000 AXaIU）48 h。随后皮下注射低分子量肝素 5 000 U，每天 2 次，连续 5 d。术后患者行抗凝标准化治疗。对照组患者初始静脉注射达肝素钠注射液 4 000 AXaIU，继而以 1 000 AXaIU / h 的速率维持至术后 48 h，不使用比伐芦定，其余治疗同观察组。

1.3 观察指标

血管通畅度：对 IRA 进行心肌梗死溶栓治疗（TIMI）分级评估，将 TIMI 2 - 3 级视为 IRA 再通，并计算再通率；在支架植入即刻，计算校正的心肌梗死溶栓治疗即刻血流帧数（TIMI - CTFC）。

心功能：于患者治疗前后使用彩色超声诊断系统检测患者的左心室射血分数（LVEF）、左心室舒张早期最大流速 / 左心房收缩期最大流速（E / A）、左心室收缩末期容积（LVESV）。

心肌酶及炎性因子：治疗前后采集患者空腹外周静脉血 5 mL，3 500 r / min（半径 15 cm），离心 12 min，分离，取上清液，通过电化学发光免疫分析仪，检测心肌肌钙蛋白 T（cTnT）、磷酸肌酸激酶同工酶（CK - MB）水平。取部分血清标本，采用酶联免疫吸附试验法检测可

表 1 两组患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' baseline data between the two groups

组别	性别（男 / 女，例）	年龄（$\bar{X} \pm s$，岁）	APTT（$\bar{X} \pm s$，s）	PLT（$\bar{X} \pm s$，$\times 10^9$ / L）	Killip 分级（例）		IRA 部位（例）			合并疾病（例）			合并用药（例）		
					Ⅱ级	Ⅲ级	前降支	右冠状动脉	回旋支	高血压	糖尿病	卒中	他汀类	ARB / ACEI	β受体阻断剂
对照组（$n = 60$）	34 / 26	67.14 ± 4.25	42.86 ± 8.64	156.65 ± 40.51	37	23	35	14	11	30	15	7	60	32	51
观察组（$n = 120$）	69 / 51	66.85 ± 4.67	43.01 ± 9.07	158.06 ± 43.47	75	45	72	30	18	68	26	17	120	57	107
χ^2 / t 值	0.011	0.404	0.106	0.210	0.012			0.340		0.717	0.253	0.216		0.545	0.647
P 值	0.915	0.686	0.916	0.834	0.913			0.844		0.397	0.615	0.642		0.461	0.421

溶性CD40配体(sCD40L)、活化血小板糖基化复合物(PAC-1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。

不良事件:统计患者牙龈出血、血小板减少症等出血事件发生情况,及其12个月内累计心肌缺血、心力衰竭、支架内狭窄、脑卒中、心源性死亡等主要不良心血管事件(MACE)发生率。

1.4 统计学处理

使用Excel软件收集和整理数据,并用SPSS 25.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料均以$\overline{X} \pm s$表示,行t检验;计数资料以例(%)表示,行χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。观察组即刻CTFC为(29.46 ± 4.31)帧,显著高于对照组的(24.85 ± 3.47)帧(t = 7.197, $P < 0.05$);两组术后IRA再通率相当(85.83%比78.33%, $\chi^2 = 1.620$, $P > 0.05$)。

表2 两组患者心功能比较($\overline{X} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of cardiac function between the two groups ($\overline{X} \pm s$)

组别	LVEF(%)		E/A		LVESV(mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=60)	38.85±4.14	44.92±4.74*	0.92±0.17	1.07±0.19*	67.58±8.79	47.23±7.56*
观察组(n=120)	39.03±4.28	49.06±5.22*	0.93±0.14	1.14±0.20*	68.01±8.33	40.11±6.49*
t值	0.269	5.169	0.420	2.250	0.321	6.561
P值	0.788	0.000	0.675	0.026	0.749	0.000

注:与本组治疗前比较,*$P < 0.05$。表3、表4同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 2 - 4).

表3 两组患者心肌酶水平比较($\overline{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of myocardial enzyme level between the two groups ($\overline{X} \pm s$)

组别	cTnT(ng/mL)		CK-MB(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=60)	13.87±0.52	9.03±0.81*	42.25±9.46	14.23±6.67*
观察组(n=120)	13.91±0.49	8.74±0.55*	41.87±10.17	8.01±3.35*
t值	0.506	2.831	0.242	8.340
P值	0.614	0.005	0.809	0.000

表4 两组患者炎性因子水平比较($\overline{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups ($\overline{X} \pm s$)

组别	sCD40L(μg/L)		PAC-1(%)		hs-CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=60)	16.14±3.52	14.65±3.71*	28.95±3.78	25.23±3.12*	16.95±2.97	14.33±2.53*
观察组(n=120)	15.97±3.71	12.14±3.52*	28.67±3.91	23.04±2.94*	17.01±3.12	11.06±2.27*
t值	0.295	4.429	0.458	4.616	0.124	8.766
P值	0.769	0.000	0.648	0.000	0.902	0.000

表5 两组患者出血事件及MACE发生情况比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of the incidence of bleeding events and MACE between the two groups[case(%)]

组别	牙龈出血	血小板减少症	MACE					
			再发心肌缺血	心力衰竭	支架内狭窄	脑卒中	心源性死亡	合计
对照组(n=60)	6(10.00)	2(3.33)	5(8.33)	3(5.00)	2(3.33)	2(3.33)	2(3.33)	14(23.33)
观察组(n=120)	4(3.33)	1(0.83)	4(3.33)	4(3.33)	3(2.50)	1(0.83)	1(0.83)	13(10.83)
χ^2值	3.388	1.525						4.902
P值	0.066	0.217						0.027

3 讨论

AMI作为全球范围内致死率较高的心血管急症,其治疗已成为临床研究的重点。对于无法及时接受初始PCI的AMI患者,溶栓治疗是有效的再灌注手段[7]。然而,溶栓失败的情况仍较常见,部分患者在接受溶栓治疗后IRA仍未能成功再通,因此,挽救性PCI是溶栓失败后的常规治疗手段[8]。老年患者基础疾病多、出血风险高,如何在改善其血管再通率、提高心功能的同时控制出血风险、减少并发症发生,仍需要更多针对性的研究数据支持。

比伐芦定能特异性抑制凝血酶活性,相较于肝素不仅可控性更好,还能有效减少出血并发症发生[9]。本研究结果显示,观察组即刻CTFC高于对照组,表明比伐芦定能更有效地改善血流速率,有助于提升微循环灌注效率,但两组术后IRA再通率无显著差异。溶栓失败患者接受挽救性PCI后整体再通率较高,且两种抗凝策略均可保证多数IRA再通。分析原因,比伐芦定作为直接的凝血酶抑制剂,具有高度特异性,能与循环中及血栓中的凝血酶紧密结合,阻断凝血酶介导的凝血级联反应[10]。与常规抗凝药物不同,比伐芦定的抗凝效果无须依赖抗凝血酶Ⅲ作为辅助因子,且不受血小板因子Ⅳ的抑制。其次,比伐芦定凭借其对凝血酶的直接抑制作用及对血小板功能的双重抗栓效应,有助于在维持有效抗凝的同时,减少术中和术后的血栓并发症,改善微循环灌注的效率更好[11]。这与孙淑娴等[12]的研究结果一致。本研究结果还显示,观察组患者治疗后LVEF、E/A显著高于对照组,LVESV显著低于对照组,表明比伐芦定恢复心功能效果优于肝素。原因为比伐芦定能通过特异性抑制凝血酶(Ⅱa因子)的活性起效,相比肝素,抗凝效果更精确,半衰期更短,便于控制抗凝强度。通过抑制凝血酶,能减少术后微血栓形成,维持冠状动脉和心肌微循环的畅通,从而改善心肌的血供和氧供[13]。另外,凝血酶可激活急性冠状动脉综合征患者的血小板,形成富含血小板的血栓,阻碍冠状动脉血流。而比伐芦定通过抑制凝血酶,

不仅能减少血小板激活，还可降低由血小板－血小板相互作用引发的炎性级联反应，进而减少血小板介导的微血栓形成，改善冠状动脉血流灌注[14]。进一步研究发现，观察组患者治疗后cTnT和CK－MB水平均显著低于对照组。提示联合治疗能更有效地减轻心肌损伤，比伐芦定通过直接抑制凝血酶活性，减少了微血栓的形成，降低了缺血－再灌注损伤的程度，从而在保护心肌方面表现出优于肝素的效果[15]。这与李红伟等[16]的研究结果相符。

观察组术后sCD40L、PAC－1、hs－CRP水平显著低于对照组，表明联合治疗对术后的炎性反应和血小板活化有更好的抑制作用。以上3个指标为血小板活化和炎性反应发生的重要指标，替格瑞洛及阿司匹林通过其强效的抗血小板作用，迅速抑制血小板聚集；比伐芦定则通过减少血栓的形成，进一步减轻了炎性反应[17]。因此，联用这两种药物能更有效控制PCI术后可能引发的炎症和血栓形成。

观察组的牙龈出血率和血小板减少症发生率与对照组相当，说明比伐芦定虽然在抗凝效果上效果显著，但在减少出血风险方面并未表现出明显优势。可能原因为老年AMI患者自身出血风险较高，而替格瑞洛的强效抗血小板作用在一定程度上抵消了比伐芦定减少出血并发症的潜在优势。观察组的MACE发生率显著低于对照组，主要与比伐芦定更好的抗凝效果及替格瑞洛的快速抗血小板作用相关，二者联用有效减少了术后血栓形成和心肌缺血再发的风险。

本研究的创新点在于专门选取老年溶栓失败AMI患者作为研究对象。老年群体具有特殊的生理特点，如心血管系统功能减退、合并其他慢性疾病，导致其对治疗的反应和耐受性与中青年患者存在显著差异。对这一特殊群体，尤其是溶栓治疗失败患者进行深入研究，能为相应患者的治疗提供更具针对性、精准性的方案。

综上所述，比伐芦定联合替格瑞洛可改善老年AMI溶栓失败挽救性PCI患者心功能，保护心肌，减少MACE发生。

参考文献

[1] YNDIGEGN T, LINDAHL B, ALFREDSSON J, et al. Design and rationale of randomized evaluation of decreased usage of beta－blockers after acute myocardial infarction (REDUCE－AMI)[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2023, 9(2): 192－197.

[2] 石金铮，李方江，徐　涛，等. 直接经皮冠状动脉介入治疗对高龄急性心肌梗死患者心室重构与心功能的影响[J]. 中国临床保健杂志，2021，24(1)：84－88.

[3] 周　勇，周争光，施　龙. 替格瑞洛联合低分子肝素对老年不稳定型心绞痛PCI术后的疗效[J]. 中国老年学杂志，2022，42(20)：4928－4930.

[4] 邓俊国，孟令秀，熊爱红，等. 减量比伐卢定在高危出血风险冠心病患者择期行经皮冠状动脉介入治疗中的应用研究[J]. 川北医学院学报，2022，37(10)：1317－1320.

[5] 闫杰松. 高SYNTAX评分的急性心肌梗死PCI围手术期应用比伐卢定的价值分析[J]. 中国心血管病研究，2024，22(5)：441－447.

[6] 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(2019)[J]. 中华心血管病杂志，2019，47(10)：766－783.

[7] LIU K, CHEN S, LU R. Identification of important genes related to ferroptosis and hypoxia in acute myocardial infarction based on WGCNA[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 7950－7963.

[8] 周庆娜，宋云萍，汤云昭，等. PCSK9抑制剂对STEMI患者PCI术后心肌挽救指数及左心室重构的影响[J]. 临床心血管病杂志，2024，40(6)：457－461.

[9] 沈丹华，徐日新，葛支忱. 不同出血风险ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗应用比伐卢定的疗效与安全性研究[J]. 实用临床医药杂志，2022，26(16)：76－81.

[10] 张　涛，潘海燕，左改燕，等. 比伐芦定减量应用于急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入术中抗凝治疗的临床疗效[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2023，21(24)：4615－4619.

[11] 穆学芳，韩　慧. 比伐卢定治疗冠心病合并2型糖尿病患者经皮冠状动脉介入术后疗效及对凝血功能的影响[J]. 血栓与止血学，2021，27(3)：414－415.

[12] 孙淑娴，马　威，张　宇，等. 比伐卢定对老年溶栓失败挽救性PCI患者急性期心肌灌注及心肌梗死面积的影响[J]. 临床心血管病杂志，2018，34(3)：291－296.

[13] GUO Y, WANG J, WANG Z, et al. Efficacy and safety of bivalirudin bridging enoxaparin versus fondaparinux in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: evidence from a single－center study[J]. Arch Med Sci, 2023, 19(1): 242－249.

[14] 杨　静，刘晓堃. 比伐卢定联合尼可地尔对ACS患者PCI术后心功能、凝血功能及预后的影响[J]. 心血管康复医学杂志，2021，30(1)：30－35.

[15] MARTIN TC, DUEWELL BE, JUUL JJ, et al. Comparison of Outcomes in Patients Requiring Mechanical Circulatory Support Who Received Cangrelor in Addition to Anticoagulation Versus Anticoagulation Alone[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2024, 38(6): 1328－1336.

[16] 李红伟，张国丽，张慧艳. 急性ST段抬高型心肌梗死患者行急诊冠状动脉介入术治疗中应用比伐卢定有效及安全性的观察[J]. 中国药物与临床，2021，21(12)：2150－2152.

[17] 孙　彧. 比伐卢定联合尼可地尔治疗急性ST段抬高性心肌梗死临床疗效及对心脏不良事件的影响[J]. 中国药物与临床，2021，21(7)：1179－1181.

（收稿日期：2024－11－12；修回日期：2025－01－11）