

围术期肠外抗凝辅助PCI术对急性冠脉综合征 救治情况及预后的影响*

李申, 张蕊, 徐勇

(南阳市第一人民医院 心血管重症监护科, 河南 南阳 473000)

摘要: **目的** 观察围术期肠外抗凝(PACT)辅助经皮冠脉介入术(PCI)对急性冠脉综合征(ACS)救治情况及预后的影响。**方法** 该文为前瞻性研究, 病例纳入南阳市第一人民医院2021年6月至2022年12月收治的120例ACS患者, 采用随机数字表法将入组患者分为联合组(60例)和常规组(60例)。常规组术前予以普通肝素治疗辅助PCI, 联合组术前采用普通肝素+术中采用比伐卢定抗凝治疗辅助PCI。两组术后均短期随访1个月, 比较两组患者的救治情况及预后情况。**结果** 入院时, 两组患者的凝血功能差异无统计学意义($P>0.05$); 联合组术后8h内的活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)分别为(33.25 ± 5.32)s、(13.49 ± 3.27)s、(27.11 ± 5.26)s, 均高于常规组[(30.42 ± 5.24)s、(11.25 ± 3.16)s、(24.12 ± 5.31)s]($P<0.05$)。入院时, 两组患者的心肌损伤标志物水平差异无统计学意义($P>0.05$); 联合组术后8h内的肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(cTn I)、乳酸脱氢酶(LDH)分别为(7.25 ± 1.33)U/L、(0.45 ± 0.21)ng/mL、(122.45 ± 20.75)U/L, 均低于常规组[(8.33 ± 2.01)U/L、(0.82 ± 0.31)ng/mL、(140.74 ± 20.18)U/L]($P<0.05$)。入院时, 两组患者的心功能指标差异无统计学意义($P>0.05$); 联合组术后8h内的左室射血分数(LVEF)为(56.33 ± 10.27)%, 高于常规组[(50.45 ± 10.32)%], 左室舒张末期内径(LVDD)为(37.25 ± 5.44)mm, 低于常规组[(40.18 ± 5.26)mm]($P<0.05$)。随访期间, 联合组的主要心血管不良事件(MACE)发生率为8.33%(5/60), 低于常规组[21.67%(13/60)]($P<0.05$); 联合组的药物相关副反应发生率为11.67%(7/60), 略高于常规组[10.00%(6/60)]($P>0.05$)。**结论** 围术期PACT能一定程度上延长ACS患者的凝血时间, 并减轻心肌损伤, 对促进患者心功能恢复、增强急诊救治效果, 并降低术后MACE发生风险有积极作用。围术期PACT未明显增加药物副反应发生风险, 具有一定推广价值。

关键词: 急性冠脉综合征; 围术期肠外抗凝; 凝血功能; 心肌损伤; 预后情况

中图分类号: R654.2

Impact of perioperative extracorporeal anticoagulation assisted PCI on treatment and prognosis of acute coronary syndrome*

LI Shen, ZHANG Rui, XU Yong

(Cardiovascular Intensive Care Unit, Nanyang First People's Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

Abstract: **[Objective]** To observe the impact of perioperative PACT assisted PCI on the treatment and prognosis of ACS. **[Methods]** This article is a prospective study, with cases included from June 2021 to December 2022. The study subjects were 120 patients with ACS. The enrolled patients were randomly divided into a combination group (60 cases) and a conventional group (60 cases) using a random number table method. The conventional group received preoperative treatment with ordinary heparin as an adjuvant PCI, while the combination group received preoperative treatment with ordinary heparin and intraoperative anticoagulant therapy with bivalirudin as an adjuvant PCI. Both groups were followed up for a short period of 1 month after surgery. The treatment and prognosis of two groups of patients were compared. **[Results]** At admission, the coagulation function of the two groups of patients was similar ($P>0.05$). The APTT, PT, and TT within 8 hours after surgery in the combination group were 33.25 ± 5.32 s, 13.49 ± 3.27 s, and 27.11 ± 5.26 s, respectively, which were higher than those in the conventional group (30.42 ± 5.24 s, 11.25 ± 3.16 s, and 24.12 ± 5.31 s) ($P<0.05$). At admission, the levels of myocardial injury markers in both groups of patients were similar ($P>0.05$).

收稿日期: 2023-09-11

* 基金项目: 河南省医学科技攻关项目(LHGJ202100221)

Within 8 hours after surgery, the CK-MB, cTnI, and LDH levels in the combination group were 7.25 ± 1.33 U/L, 0.45 ± 0.21 ng/mL, and 122.45 ± 20.75 U/L, respectively, lower than those in the conventional group (8.33 ± 2.01 U/L, 0.82 ± 0.31 ng/mL, and 140.74 ± 20.18 U/L) ($P < 0.05$). At admission, the cardiac function indicators of the two groups of patients were similar ($P > 0.05$). The LVEF within 8 hours after surgery in the combination group were $56.33\% \pm 10.27\%$, higher than that in the conventional group ($50.45\% \pm 10.32\%$). The LVDD was 37.25 ± 5.44 mm, lower than the conventional group (40.18 ± 5.26 mm) ($P < 0.05$). During the follow-up period, the incidence of MACE in the combination group was 8.33% (5/60), lower than 21.67% (13/60) in the conventional group ($P < 0.05$). The incidence of drug-related side effects in the combination group was 11.67% (7/60), slightly higher than that in the conventional group [10.00% (6/60)] ($P > 0.05$). **【Conclusion】** Perioperative PACT can prolong the clotting time of ACS patients to a certain extent, reduce myocardial damage, promote the recovery of patients' cardiac function, enhance the effectiveness of emergency treatment, and reduce the risk of postoperative MACE. Perioperative PACT did not significantly increase the risk of drug side effects and has certain promotional value.

Keywords: acute coronary syndrome; perioperative extraintestinal anticoagulation; coagulation function; myocardial injury; prognostic situation

急性冠脉综合征 (ACS) 是一种冠脉内不稳定斑块糜烂或破裂、血栓形成后引发的心脏急性缺血综合征, 主要包括 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI)、不稳定型心绞痛 (UA) 等三种类型, 相关流行病学数据显示, 此病多见于中老年群体, 其中男性患病风险比女性更高, 考虑与男性群体中吸烟人群占比更多有关, 此类患者发病以乏力、胸闷不适、活动时心悸、心绞痛等为主要特征^[1-2]。明确 ACS 发病类型是指导患者临床治疗的重要基础, 针对 STEMI 患者临床多以恢复心肌血流灌注、维持心脏正常功能为主要治疗原则, 针对 NSTEMI 患者多以即刻缓解心肌缺血、抗血栓形成为主要治疗措施, 而对于 UA 患者则更多予以针对性镇痛及抗休克治疗为主^[3-5]。经皮冠脉介入术 (PCI) 为促进血管再通、降低心血管不良事件发生风险的有效手段经 PCI 解除冠脉梗阻后, 部分患者可因血小板过度活化而发生心肌缺血再灌注损伤, 在 PCI 治疗期间辅以肠外抗凝治疗 (PACT) 对改善患者预后或有重要意义^[6]。本次研究旨在观察围术期 PACT 辅助 PCI 对 ACS 救治情况及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本文为前瞻性研究, 病例纳入南阳市第一人民医院 2021 年 6 月至 2022 年 12 月收治的 120 例 ACS 患者, 采用随机数字表法将入组患者分为联合组和常规组, 各 60 例。联合组中男 33 例, 女 27 例; 年龄 53~77 岁, 平均 (65.22 ± 5.31) 岁;

Killip 心功能分级^[7]: II 级 35 例, III 级 25 例; ACS 类型: 22 例为 STEMI, 20 例为 NSTEMI, 18 例为 UA。常规组中男 32 例, 女 28 例; 年龄 54~76 岁, 平均 (66.18 ± 5.34) 岁; Killip 心功能分级: II 级 38 例, III 级 22 例; ACS 类型: 23 例为 STEMI、20 例为 NSTEMI、17 例为 UA。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本次研究已获得南阳市第一人民医院伦理委员会批准 (批准文号: 4552)。

纳入标准: ①入组患者均符合 ACS 诊断要点^[8]; ②均符合 Killip 心功能分级中 II 级、III 级标准; ③符合 PCI 术治疗指征且自愿接受手术治疗; ④均知情、同意且自愿参与本研究。

排除标准: ①有其他心脑血管病者; ②伴明显出血风险或凝血机制障碍者; ③肝肾功能不全者; ④合并恶性肿瘤者; ⑤伴精神、认知障碍性疾病者。

1.2 方法

常规组术前予以普通肝素治疗辅助 PCI, 按 5 000 U/kg 剂量经静脉输注肝素注射液 (上海第一生化药业, B20020291, 2 mL : 12 500 U), 10 min 后若活化凝血时间 (ACT) 仍 < 225 s^[9] 则再次经静脉推注 2 500 U/kg 本品; PCI 术步骤: 经股动脉实施穿刺, 沿血管通道将指引导管送入狭窄冠脉口后, 在导丝引导下在狭窄处送入球囊扩张血管, 酌情调整扩张压力及时间, 待冠脉狭窄解除后撤出球囊; 术后常规予以调脂、降压治疗。

联合组术前采用普通肝素+术中采用比伐卢定抗凝治疗辅助 PCI, 术前予以普通肝素进行抗凝治疗, 具体治疗方案同常规组, 术中按 0.75 mg/kg 剂

量一次性经静脉注射比伐卢定（深圳信立泰药业，H20110095，0.25 g）后，按 1.75 mg/（kg·h）速率经静脉持续滴注。

1.3 观察指标

①于入院时、术后 8 h 内检测并对比两组患者的凝血功能，采集空腹静脉血进行抗凝处理，按转速 3 000 r/min、半径 0.5 cm 离心 10 min 后应用血清样本检测，检测设备为 Thermo Varioskan LUX 多功能酶标仪（上海赛默飞世尔，沪械注准 20182400073），检测方法为酶联免疫吸附试验。②采用 Roche cobas h232 型心肌检测仪（北京大兴区，北京中仪康卫医疗器械有限公司，国械注进 20152400151）检测并对比两组患者的心肌损伤标志物改善情况，检测时间及样本同上，检测方法为电化学发光免疫法，检测指标包括肌酸激酶同工酶（CK-MB）、心肌肌钙蛋白 I（cTn I）、乳酸脱氢酶（LDH）等。③采用飞利浦 EPIQ 7C 型超声心动图（江苏徐州，江苏安茂医疗科技有限公

司，国械注进 20193062262）检测并对比两组患者的心功能指标改善情况，检测时间同上。④术后开展为期 1 个月的短期随访，统计并对比两组随访期间的主要心血管不良事件（MACE）发生情况及药物相关副反应。

1.4 统计学方法

数据均采用软件 SPSS 22.0 处理，计数资料以百分率（%）表示，用 χ^2 检验；计量资料以均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的凝血功能比较

入院时，两组患者的凝血功能差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；联合组术后 8 h 内的活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）均高于常规组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表 1。

表 1 两组患者的凝血功能比较（ $n=60, \bar{x} \pm s$ ）

组别	APTT		PT		TT	
	入院时	术后 8 h	入院时	术后 8 h	入院时	术后 8 h
联合组	27.33 \pm 5.23	33.25 \pm 5.32 [†]	8.22 \pm 1.47	13.49 \pm 3.27 [†]	20.24 \pm 5.11	27.11 \pm 5.26 [†]
常规组	27.25 \pm 5.31	30.42 \pm 5.24 [†]	8.35 \pm 1.28	11.25 \pm 3.16 [†]	20.41 \pm 5.15	24.12 \pm 5.31 [†]
t	0.083	2.936	0.517	3.816	0.182	3.099
P	0.934	0.004	0.606	<0.001	0.856	0.002

注：[†]与入院时比较， $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者的心肌损伤标志物比较

入院时，两组患者的心肌损伤标志物水平差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；联合组术后 8 h 内的

CK-MB、cTn I、LDH 均低于常规组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。见表 2。

表 2 两组患者的心肌损伤标志物比较（ $n=60, \bar{x} \pm s$ ）

组别	CK-MB/(U/L)		cTn I/(ng/mL)		LDH/(U/L)	
	入院时	术后 8 h	入院时	术后 8 h	入院时	术后 8 h
联合组	15.44 \pm 3.28	7.25 \pm 1.33 [†]	5.23 \pm 1.16	0.45 \pm 0.21 [†]	182.75 \pm 20.66	122.45 \pm 20.75 [†]
常规组	15.36 \pm 3.17	8.33 \pm 2.01 [†]	5.18 \pm 1.25	0.82 \pm 0.31 [†]	183.55 \pm 20.48	140.74 \pm 20.18 [†]
t	0.136	3.471	0.227	7.654	0.213	4.895
P	0.892	0.001	0.821	<0.001	0.832	<0.001

注：[†]与入院时比较， $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者的心功能比较

入院时，两组患者的心功能指标差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；联合组术后 8 h 内的左室射血分数（LVEF）高于常规组，左室舒张末期径（LVDD）低于常规组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

见表 3。

2.4 两组患者的 MACE 发生率比较

随访期间，联合组的 MACE 发生率为 8.33%（5/60），低于常规组 [21.67%（13/60）]，差异有统计学意义（ $\chi^2=6.979, P=0.008$ ）。见表 4。

表 3 两组患者的心功能指标比较 (n=60, $\bar{x} \pm s$)

组别	LVEF/%		LVDD/mm	
	入院时	术后 8 h	入院时	术后 8 h
联合组	45.22±5.17	56.33±10.27 [†]	60.27±10.46	37.25±5.44 [†]
常规组	45.35±5.23	50.45±10.32 [†]	60.35±10.28	40.18±5.26 [†]
t	0.137	3.128	0.043	2.999
P	0.891	0.002	0.966	0.003

注: †与入院时比较, P<0.05。

表 4 两组患者的 MACE 发生率比较 [n=60, n(%)]

组别	心源性 休克	恶性心律 失常	急性心肌 梗死	全因性 死亡	合计
联合组	1(1.67)	2(3.33)	2(3.33)	0(0.00)	5(8.33)
常规组	3(5.00)	4(6.67)	4(6.67)	2(3.33)	13(21.67)

2.5 两组患者的用药安全性比较

随访期间, 联合组的药物相关不良反应发生率为 11.67% (7/60), 略高于常规组 [10.00% (6/60)], 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.144$, $P=0.704$)。见表 5。

表 5 两组患者的用药安全性比较 [n=60, n(%)]

组别	肝肾损伤	血小板升高	恶心呕吐	皮疹过敏	合计
联合组	2(3.33)	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	7(11.67)
常规组	3(5.00)	0(0.00)	1(1.67)	2(3.33)	6(10.00)

3 讨论

目前认为, ACS 患者发病是因冠脉斑块不稳定且破裂出血后引发, 针对此类患者, 临床多以控制病情进展、缓解临床症状为主要治疗原则。除在病情急性发作期予以积极对症治疗外, 待其病情恢复平稳后通过手术进行冠脉血运重建也是挽救患者生命的重要手段^[10]。PCI 为治疗 ACS 的常见术式, 该手术能有效解除冠脉狭窄或闭塞, 并缓解其临床症状。但 PCI 可能导致部分患者因血小板过度活化而发生心肌缺血再灌注损伤, 可对其预后产生不利影响^[11]。为有效防治 PCI 术相关并发症, 临床常会通过应用各类抗凝药物辅助治疗。此前常用于 PCI 术抗凝治疗的药物主要为普通肝素, 此药起效快, 可通过间接抑制凝血酶而迅速改善凝血功能^[12-13]。ACS 患者经系统治疗后 6 个月内凝血系统会持续处于激活状态, 传统抗凝药物的作用时间较短, 为实现对凝血功能的有效维持, 常需大量、重复应用相关药物, 但过量应用肝素却可能增加出血风险^[14]。

比伐卢定作为一种凝血酶直接抑制剂, 可通过对凝血因子产生特异性抑制效果而延长 ACT 时间,

与普通肝素相比, 比伐卢定所对凝血酶的抑制效果可在停药后迅速停止, 将其辅助用于 ACS 患者的 PCI 或可有效避免心肌再灌注损伤^[15]。本研究结果显示, 术后 8 h 内的 APTT、PT、TT 均高于常规组, 提示与单纯在术前应用肝素辅助 PCI 相比, 在术中联合应用比伐卢定更有利于改善患者凝血功能。比伐卢定作为一种人工合成抗凝剂, 内含 20 个氨基酸, 可通过与凝血酶催化位点及阴离子外结合位点进行特异性结合而对凝血酶活性产生直接抑制效果, 此药无需借助抗凝血酶因子且不会受血小板因子抑制^[16]。与传统抗凝药物相比, 比伐卢定具有抗凝血酶及抗血小板双重效果, 除可显著改善凝血功能外, 还能通过抑制血小板活性而降低心肌再灌注损伤风险^[17]。故本研究中, 联合组术后 8 h 内的 CK-MB、cTn I、LDH 均低于常规组。PCI 为实现冠脉血管再通、并恢复患者心肌血流灌注的重要手段, 在行 PCI 术治疗前, 部分患者因心肌缺血、缺氧可出现心肌 ST 段异常抬高, 此时大量心肌酶可随心肌细胞流入心脏血液循环, 进而导致心脏收缩、舒张功能异常^[18]。冉晨光等^[19]通过应用比伐卢定辅助挽救性 PCI 治疗急性心肌梗死患者后结果显示, 比伐卢定组的 LVEF 高于对照组, LVED、LVSV 均低于对照组, 该学者认为, 通过应用比伐卢定实现对患者的 PCI 辅助抗凝治疗能有效促进其心功能恢复。而本研究中, 联合组术后 8 h 内的 LVEF 高于常规组, LVDD 低于常规组, 与上述学者研究结果一致。且本研究中, 联合组术后随访期间的 MACE 发生风险低于常规组, 提示通过对 ACS 患者实施术前肝素+术后比伐卢定的 PACT 辅助 PCI 能进一步降低不良事件发生风险, 对改善患者预后有重要意义。围术期 PACT 为指南推荐用于 ACS 等患者抗凝管理的推荐意见, 但陈威锱等^[20]认为, 盲目抗凝或会增加患者的出血风险。虽联合应用肝素+比伐卢定未明显增加药物副作用, 但为确保 ACS 患者获得满意治疗效果, 在其 PCI 围手术期实施 PACT 治疗时, 仍需全面评估患者的治疗收益及风险。

综上所述, 围术期 PACT 能一定程度上改善 ACS 患者的救治情况, 对延长凝血时间、减轻心肌损伤并改善心功能均有积极作用, 但目前临床关于围术期 PACT 的应用效果及安全性方面仍有一定争议。虽此次研究联合组的 MACE 发生率较常规组更低, 但此次研究纳入病例数较少, 研究结果存在一定局限, 关于围术期 PACT 的应用价值仍有待遇多中心、大型、随机对照试验进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 陈琳, 邹森, 向贤程, 等. 中青年急性冠脉综合征患者健康促进生活方式的现状及其影响因素研究[J]. 湖北医药学院学报, 2023, 42(1): 82-87.
- [2] HARRINGTON J, JONES WS, UDELL JA, et al. Acute decompensated HeartFailure in the setting of acute coronary syndrome[J]. JACC Heart Fail, 2022, 10(6): 404-414.
- [3] 高扬, 王贇霞, 高传玉. <45岁急性冠脉综合征患者可能家族性高胆固醇血症的临床特点及血脂达标影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(18): 2232-2237.
- [4] 邓天华, 黄琳, 游志刚. 急性冠脉综合征患者强化抗栓治疗研究进展[J]. 中国全科医学, 2023, 26(9): 1131-1135.
- [5] 郭智星, 高传玉. 急性冠脉综合征或经皮冠状动脉介入治疗后患者抗血小板个体化治疗进展[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(4): 300-303.
- [6] 郭润, 王君, 郑楠, 等. 不同剂量匹伐他汀对ACS患者PCI术后PTX3水平和再灌注心肌损伤的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(11): 1379-1382.
- [7] MILWIDSKY A, GREIDINGER D, FRYDMAN S, et al. Echocardiographic killip classification[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2022, 35(3): 287-294.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫健委能力建设与继续教育中心急诊学专家委员会, 中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 421-428.
- [9] 杨再鑫, 石亮, 王彦江, 等. 心房颤动射频消融术中活化凝血时间维持在220~270s的安全性[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(6): 467-471.
- [10] 贾莹, 田雅楠, 田进伟. 冠心病介入治疗临床研究进展简述[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(6): 461-467.
- [11] 路毓丽, 王子华. 血小板活化指标与老年冠心病患者PCI术后发生心血管不良事件的相关性[J]. 医学临床研究, 2022, 39(9): 1424-1426.
- [12] 边毓尧, 修明文, 侯婧, 等. 冠心病患者PCI术中肝素用量对出血的影响及脑微出血数量在预测出血中的作用[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(6): 710-714.
- [13] 谢志辉, 侯冬子, 李建明. 低相对分子质量肝素治疗急性冠脉综合征[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3): 549-552.
- [14] BASMAN C, TARIQ A, PARMAR YJ, et al. Antiplatelet and anticoagulation therapy during percutaneous coronary interventions: a review for the interventionalist[J]. J Interv Cardiol, 2018, 31(5): 693-704.
- [15] 廖付军, 鲍海龙, 牛力, 等. 比伐卢定在高出血风险ACS患者PCI术中的应用研究[J]. 重庆医学, 2021, 50(4): 563-566, 572.
- [16] COUGHLAN JJ, KASTRATI A. Bivalirudin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Lancet, 2022, 400(10366): 1822-1823.
- [17] NICOLAS J, MEHRAN R. Bivalirudin versus heparin in PCI: is the pendulum swinging again in favor of heparin? [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2021, 97(5): 774-775.
- [18] 陈彬, 张永军, 陶建平, 等. 远端肢体缺血预适应对择期PCI病人围术期心肌损伤及远期心功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(17): 2964-2966.
- [19] 冉晨光, 韩佳, 赵娜. 比伐卢定联合挽救性PCI治疗老年急性心肌梗死溶栓失败患者的疗效及预后评价[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(7): 699-702.
- [20] 陈威颀, 刘远辉, 甄慈恩, 等. 急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗围手术期的胃肠外抗凝治疗进展[J]. 心血管病学进展, 2023, 44(1): 35-38, 43.

(龚仪 编辑)