

## 比伐卢定联合低分子肝素在急性脑梗死机械取栓术后抗凝治疗中的应用

苗新建, 张乃琴, 宋丹, 程聪  
连云港市第一人民医院, 江苏 连云港 222000

**摘要:**目的 观察比伐卢定联合低分子肝素在急性脑梗死机械取栓术后抗凝治疗中的应用效果。方法 采用前瞻性巢式病例研究法,以血管内机械取栓术后接受低分子肝素抗凝治疗的急性脑梗死病例作为单纯肝素组(60例),接受比伐卢定联合低分子肝素抗凝治疗作为比伐肝素组(60例)。比较两组凝血功能、康复性评估指标及不良事件发生率。结果 在停药即刻、停药1、8、24及48 h两组活化凝血时间、活化部分凝血活酶时间均高于用药前( $P<0.05$ ),两组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。术后6及12个月,比伐肝素组的Barthel评分、Fugl-Meyer评分高于单纯肝素组,改良Rankin量表(MRS)评分低于单纯肝素组( $P<0.05$ )。比伐肝素组不良事件发生率(11.67%)与单纯肝素组(16.67%)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 比伐卢定联合低分子肝素应用于急性脑梗死机械取栓术后抗凝效果好,且更利于术后康复。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 167-170]  
**关键词:**急性脑梗死;比伐卢定;低分子肝素;抗凝治疗;机械取栓术

中图分类号:R743

DOI:10. 16636/j. cnki. jinn. 1673-2642. 2021. 02. 014

## Application of bevaludine combined with low-molecular-weight heparin in anticoagulant therapy after mechanical thrombectomy for acute cerebral infarction

MIAO Xin-Jian, ZHANG Nai-Qin, SONG Dan, CHENG Cong  
Lianyungang first people's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222000, China

**Abstract:** **Objective** To observe the effect of bevaludine combined with low-molecular-weight heparin in anticoagulant therapy after mechanical thrombectomy for acute cerebral infarction. **Methods** Using prospective nested case-control study, the acute cerebral infarction patients who received anticoagulant therapy with low-molecular-weight heparin after endovascular mechanical thrombectomy were taken as heparin alone group (60 cases), and those who received anticoagulant therapy with bivalirudin combined with low-molecular-weight heparin were selected as bivalirudin-heparin group (60 cases). The coagulation function, rehabilitation evaluation index, and incidence of adverse events were compared between the two groups. **Results** The activated coagulation time and activated partial thromboplastin time of the two groups immediately and 1, 8, 24, and 48 hours after drug withdrawal were significantly higher than those before the drug use ( $P<0.05$ ), but there were no significant differences between the groups ( $P>0.05$ ). At 6 and 12 months after operation, the bivalirudin-heparin group had significantly higher Barthel score and Fugl-Meyer score and a significantly lower modified Rankin Scale score compared with the heparin alone group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse events between the bivalirudin-heparin group and the heparin alone group (11.67% vs 16.67%,  $P>0.05$ ). **Conclusions** Compared with low-molecular-weight heparin alone, bivalirudin combined with low-molecular-weight heparin has a better anticoagulant effect after mechanical thrombectomy for acute cerebral infarction and is more conducive to postoperative recovery.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 167-170]

**Keywords:** acute cerebral infarction; bivalirudin; low-molecular-weight heparin; anticoagulant therapy; mechanical thrombectomy

自血管内机械取栓术应用于急性脑梗死的临床治疗以来,其临床疗效已经过大量前瞻性随机实验证实,并在多个国家卒中诊治指南中被强烈推荐<sup>[1-2]</sup>。但血管内机械取栓术在操作过程中容易导致接触性血栓形成,导致脑动脉血管再栓塞梗死<sup>[3]</sup>。低分子肝素具有起效快、价格低廉、抗凝效果较佳等特点,但也具有极易导致血小板减少症的缺点<sup>[4]</sup>。比伐卢定具有较佳抗凝效果,且术后脑出血、血小板减少等并发症较少的优势,但起效较慢<sup>[5]</sup>。鉴于低分子肝素和比伐卢定的抗凝作用各有其优缺点,且两者联合应用的研究较为少见,故本研究观察比伐卢定联合低分子肝素在急性脑梗死机械取栓术后抗凝治疗中的应用效果,以期为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性以巢式病例研究法选择2017年1月—2018年12月在连云港市第一人民医院确诊并拟行机械取栓术的急性脑梗死患者为研究对象。病例入选标准:①符合《急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2015》<sup>[6]</sup>中急性缺血性脑卒中(急性脑梗死)诊断标准;②具有明显的神经功能障碍,呈逐渐加重趋势;③发病时间≤4 h。病例排除标准:①活动性颅内出血患者者;②颅内动脉瘤、动静脉畸形、颅内肿瘤等疾病患者;③术后因任何原因半年内失访者、排除未能按照术后药物方案治疗者。以确诊为急性脑梗死并确定行血管内机械取栓治疗方案为研究起点,将术后接受低分子肝素抗凝治疗的病例作为单纯肝素组,选取最近时间的基线资料相匹配(包括人口学资料、病情资料)的术后接受比伐卢定联合低分子肝素抗凝治疗的病例作为比伐肝素组。最终研究时限内共60例病例纳入单纯肝素组,60例病例纳入比伐肝素组。

### 1.2 治疗方法

单纯肝素组和比伐肝素组分别均接受血管内机械取栓的介入治疗方案。单纯肝素组术后予以低分子肝素(药品名:依诺肝素钠注射液,购自Sanofi winthropind industrie pharmaceutical companies,批文J20180036号)治疗,剂量4 000 AxaIU/d皮下注射,连续7 d。比伐肝素组术后在低分子肝素应用基础上,给予比伐卢定(购自江苏豪森药业,批文H20140057号)治疗,术前先静脉注射0.75 mg/kg,术中静脉滴注每小时1.75 mg/kg,再以每小时0.2 mg/kg的速度持续输注20 h。患者术后均随访1年,随访期间给予术后功能锻炼指导,床椅转移训练、四肢运动摆放锻炼、坐立平衡训练、爬行楼梯训练,训练周期6周。

### 1.3 观察指标

以入院基线资料、凝血功能指标、康复性评估指标、不良事件等为观察指标。入院基线资料包括年龄、女性占比、身体质量指数(body mass index, BMI)、收缩压、舒张压、血糖水平、糖尿病患病数、高血压患病数、冠状动脉

粥样硬化性心脏病(冠心病)患病数、脑梗死部位等。凝血功能指标包括活化凝血时间、活化部分凝血活酶时间,在用药前、停药即刻、停药1、8、24及48 h时采血,并采用全自动凝血仪(美国沃芬的ACL TOP 700 LAS型号:ACL TOP 700 LAS,购自美国werfen公司)检测。康复性评估指标包括巴氏指数、神经功能缺损程度评分、运动功能评分、自我效能评分、脑卒中生存质量评分,于术后1、6及12个月分别以巴氏指数量表(Barthel index, BTID)进行生活能力评估,以Fugl-Meyer运动功能评价量表进行运动功能评分,以改良Rankin量表(modified Rankin scale, MRS)进行神经功能状况评分。不良事件主要观察出血情况、再发脑梗死、血小板计数等情况。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件处理数据。呈正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用配对 $t$ 检验或重复测量数据的方差分析;定性资料以例(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组术前基线资料情况

两组患者在年龄、女性占比、BMI、收缩压、舒张压、血糖水平、糖尿病患病数、高血压患病数、冠心病患病数、脑梗死部位等资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。见表1。

表1 两组入院时基线资料情况 ( $n=60$ )

项目	单纯肝素组	比伐肝素组	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄/岁	62.03±4.21	61.98±4.38	0.064	0.949
女性占比 例(%)	39(65.00)	36(60.00)	0.330	0.572
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	27.24±4.74	27.26±4.83	0.023	0.982
收缩压/mmHg	145.56±12.46	145.23±12.36	0.146	0.884
舒张压/mmHg	93.27±7.14	93.31±7.18	0.031	0.976
血糖水平/(mmol/L)	6.45±1.27	6.61±1.19	0.712	0.478
糖尿病患病数 例(%)	14(23.33)	16(26.67)	0.188	0.673
高血压患病数 例(%)	20(33.33)	22(36.67)	0.157	0.702
冠心病患病数 例(%)	16(26.67)	14(23.33)	0.188	0.673
脑梗死部位 前循环 例(%)	22(36.67)	23(38.33)	0.046	0.850
死部位 后循环 例(%)	38(63.33)	37(61.67)		

### 2.2 两组术后凝血功能指标情况

两组不同时间点凝血功能比较,采用重复测量数据的方差分析,结果:①不同时间点间的活化凝血时间、活化部分凝血活酶时间有差别( $F=322.612$ 、 $237.677$ ,均 $P=0.000$ );②组间活化凝血时间、活化部分凝血活酶时间无差别( $F=3.031$ 、 $2.625$ , $P=0.103$ 、 $0.259$ );③两组的活化凝血时间、活化部分凝血活酶时间变化趋势有差别( $F=52.274$ 、 $38.029$ ,均 $P=0.000$ ),见表2、3。

### 2.3 两组的康复功能评分情况

两组不同时间点康复功能比较,采用重复测量数据

表2 两组的活化凝血时间情况 ( $n=60$ )

组别	用药前	停药即刻	停药1 h	停药8 h	停药24 h	停药48 h
单纯肝素组	163.29±14.15	358.36±34.41	324.98±25.53	278.09±21.37	219.47±16.83	185.26±13.69
比伐肝素组	161.01±14.43	367.14±37.08	332.91±28.64	284.33±25.94	224.31±18.94	188.70±12.81

表3 两组的活化部分凝血活酶时间情况 ( $n=60$ )

组别	用药前	停药即刻	停药1 h	停药8 h	停药24 h	停药48 h
单纯肝素组	29.79±4.37	51.99±6.09	49.10±5.44	45.86±5.73	42.80±3.45	42.15±2.09
比伐肝素组	30.41±4.82	53.81±6.82	50.15±5.92	47.15±5.25	43.91±3.81	42.43±2.71

的方差分析,结果:①不同时间点间的Barthel评分、MRS评分、Fugl-Meyer评分有差别( $F=57.283$ 、 $31.077$ 、 $42.790$ ,均 $P=0.000$ );②组间Barthel评分、MRS评分、Fugl-Meyer评分有差别( $F=49.742$ 、 $27.441$ 、 $39.075$ ,均 $P=0.000$ );③两组的Barthel评分、MRS评分、Fugl-Meyer评分变化趋势有差别( $F=19.635$ 、 $15.326$ 、 $25.102$ ,均 $P=0.000$ )。见表4~6。

表7 两组的不良事件发生情况 [ $n=60$ ,例(%)]

组别	出血事件	再发脑梗死	肾功能指标异常	血小板计数升高	脑梗死亡	其他	合计
单纯肝素组	2(3.33)	2(3.33)	1(1.37)	2(3.33)	1(1.37)	2(3.33)	10(16.67)
比伐肝素组	4(6.67)	1(1.37)	0(0.00)	1(1.37)	0(0.00)	1(1.37)	7(11.67)

### 3 讨论

血管内机械取栓术是急性脑梗死临床治疗领域最受关注治疗方案,但在治疗效果方面,尤其是术后康复效果方面存在一定的差异性。陈洁等<sup>[7]</sup>研究显示,32.62%的急性脑梗死采用血管内机械取栓术治疗后,可在90 d恢复生活自理能力。学者Goyal等<sup>[8]</sup>研究显示,抗凝治疗可提升血管内机械取栓术的治疗疗效23%,且可在术后3个月内恢复生活自理能力。但也有较多的研究显示,血管内机械取栓术后远期(1年)的康复效果并不理想,甚至出现再出血、再闭塞等不良事件,提示着术后康复及不良事件发生均与抗凝治疗方案应用有关<sup>[9-10]</sup>。从上述研究来看,抗凝治疗可确保急性脑梗死血管内机械取栓术获得良好的预后,因此本研究关注急性脑梗死机械取栓术后抗凝治疗常见药物方案,以期优选出最佳药物方案。

低分子肝素的抗凝作用主要于Xa抗凝因子活性有关,具有高选择性抗凝血性比值(一般为1.5~4.0),不仅具有抗凝作用较强的特点,也有抗凝作用起效作用较快的优点。但低分子肝素也极易与血浆蛋白结合生成非特异性复合蛋白,这种蛋白极易导致血小板减少症等并发症出现,从而限制了低分子肝素临床应用<sup>[11]</sup>。比伐卢定作

表4 两组的Barthel评分情况 (分, $n=60$ )

组别	术前	术后1个月	术后6个月	术后12个月
单纯肝素组	54.38±18.14	64.44±17.91	75.23±23.13	84.25±24.66
比伐肝素组	54.32±18.23	64.45±17.88	84.63±25.77	99.34±28.84

表5 两组的MRS评分情况 (分, $n=60$ )

组别	术前	术后1个月	术后6个月	术后12个月
单纯肝素组	4.38±0.61	3.34±0.57	3.23±0.47	2.70±0.38
比伐肝素组	4.32±0.63	3.37±0.58	2.98±0.40	1.94±0.21

表6 两组的Fugl-Meyer评分情况 (分, $n=60$ )

组别	术前	术后1个月	术后6个月	术后12个月
单纯肝素组	44.15±20.01	57.61±21.83	70.22±23.41	73.93±24.25
比伐肝素组	44.08±20.11	58.16±21.79	77.06±26.26	89.40±28.51

### 2.4 两组的不良事件发生情况

两组不良事件发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.617$ , $P=0.432$ )。见表7。

为一种人工合成的凝血酶抑制剂,能与凝血酶的催化位点离子发生特异性结合,直接抑制凝血酶的活性,同时比伐卢定与凝血酶的结合过程是可逆的,凝血酶通过缓慢的酶解Arg3-Pro4之间的肽键可使凝血酶恢复原来的生物活性。体外研究表明,比伐卢定不仅能抑制游离凝血酶,还能抑制与血块结合的凝血酶而不会被血小板释放出的物质中和,它能延长正常人血浆激活的部分促凝血酶原时间、凝血酶时间、凝血酶原时间和活化凝血时间,其作用效果与比伐卢定的浓度呈线性关系<sup>[12-14]</sup>。比伐卢定在国内外已经被广泛应用于心脑血管术后抗凝治疗,其抗凝效果好,且术后脑出血、血小板减少等并发症较少<sup>[15-16]</sup>。

本研究结果显示,不同时刻点,两组的活化凝血时间、活化部分凝血活酶无差异,但是在术后1和3个月,比伐肝素组患者的Barthel评分、Fugl-Meyer评分高于单纯肝素组,而比伐肝素组患者的MRS评分低于单纯肝素组,且两种方法术后不良反应无差异。提示与单纯低分子肝素方案相比,比伐卢定联合低分子肝素应用急性脑梗死机械取栓术后的抗凝效果无差别,但更利于术后功能康复,且可能不会提高脑出血等不良反应发生风险。围手

术期出血是影响急性脑梗死取栓术后患者神经功能及运动的主要危险因素之一,消化道出血或脑出血严重者甚至会引起严重不良反应,导致死亡。与低分子肝素比较,比伐卢定与凝血酶结合可逆特征可降低血小板减少症发生风险,从而一定程度避免大出血,尤其针对出血风险较高患者,比伐卢定的应用具有一定价值。本研究结果显示,两组严重不良反应发生率比较无差异,可能原因是本研究纳入样本量不足,人口学特征单一,下一步研究应扩大样本量,增加不同药物或剂量对比。

综上所述,抗凝治疗可确保急性脑梗死血管内机械取栓术获得良好的预后。与单纯低分子肝素方案相比,比伐卢定联合低分子肝素应用于急性脑梗死机械取栓术后的抗凝效果同样好,在此基础上联合用药可有效改善患者术后神经功能和运动功能,提高患者生活质量。

#### 参 考 文 献

- [1] 胡昔奇,夏鹰. 急性缺血性脑卒中机械性取栓研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17): 5023-5025.
- [2] Hussain SI, Zaidat OO, Fitzsimmons BF. The penumbra system for mechanical thrombectomy in endovascular acute ischemic stroke therapy[J]. Neurology, 2012, 79(13 Suppl 1): S135-S141.
- [3] 高青青,于文武,朱敏杰,等. 早期机械取栓治疗大动脉闭塞性急性脑梗死临床效果及对神经功能恢复影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(11): 81-86.
- [4] 陈跃达,吴志荣,倪晓凌,等. 低分子肝素钙联合阿司匹林预防断流术后门静脉血栓形成的队列研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(9): 649-652.
- [5] 廖威,章楠,詹冀. 比伐卢定在老年急性心肌梗死患者急诊行经皮冠状动脉介入术中的效果[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(2): 127-131.
- [6] 高峰,徐安定. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2015 [J]. 中国卒中杂志, 2015, 10(7): 590-606.
- [7] 刘迪葵,陈洁,赵宇,等. 机械性血管再通治疗超时间窗急性缺血性脑卒中患者 11 例[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25(4): 287-292.
- [8] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. Lancet, 2016, 387(10029): 1723-1731.
- [9] Nührenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, et al. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. Clin Res Cardiol, 2018, 107(9): 807-815.
- [10] 曹光军. 急性缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓治疗患者短期预后的相关影响因素分析[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(18): 2902-2904.
- [11] 方明. 氯吡格雷联合低分子肝素钙治疗进展性缺血性脑卒中的有效性及安全性[J]. 中国当代医药, 2017, 24(11): 134-136.
- [12] 刘艳,刘文鹏,魏灿,等. 氯吡格雷联合阿司匹林与低分子肝素联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作近期疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(18): 4-6.
- [13] 任静,李刚,门剑龙. 肝素诱导的血小板减少症抗体试验的诊断性能评价[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(12): 921-924.
- [14] Anantha-Narayanan M, Anugula D, Gujjula NR, et al. Bivalirudin versus heparin in percutaneous coronary intervention-a systematic review and meta-analysis of randomized trials stratified by adjunctive glycoprotein IIb/IIIa strategy[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(6): 3341-3360.
- [15] Jaswaney RV, Caughey MC, End C, et al. In-hospital outcomes after switching from a bivalirudin-first strategy to an unfractionated heparin-first strategy for percutaneous coronary interventions[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2018, 8(2): 137-145.
- [16] 张国江. 高龄急性 ST 段抬高型心肌梗死病人急诊 PCI 围术期应用比伐卢定的有效性及安全性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(10): 1410-1411.

责任编辑:王荣兵