

- [21] Eitel I, Pöss J, Jobs A, et al. Left ventricular global function index assessed by cardiovascular magnetic resonance for the prediction of cardiovascular events in ST-elevation myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015, 17:62.
- [22] Eitel I, Steffen D, Suzanne W, et al. Long-term prognostic value of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction[J]. *Heart*, 2011, 97:2038-2045.
- [23] Ruder TD, Ebert LC, Khattab AA, et al. Edema is a sign of early acute myocardial infarction on post-mortem magnetic resonance imaging[J]. *Forensic Sci Med Pathol*, 2013, 9(4):501-505.
- [24] Li JH, Yang P, Li AL, et al. The preventive effect of garlicin on a porcine model of myocardial infarction reperfusion no-reflow[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(6):425-429.
- [25] Klug G, Mayr A, Schenk S. Prognostic value at 5 years of microvascular obstruction after acute myocardial infarction assessed by cardiovascular magnetic resonance[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14:46.
- [26] Meimoun P, Clerc J, Ghanem M, et al. Non-invasive coronary flow reserve is an independent predictor of exercise capacity after acute anterior myocardial infarction[J]. *Ann Cardiol Angeiol*, 2012, 61(5):323-330.
- [27] Basso C, Corbetti F, Silva C, et al. Morphologic validation of reperfused hemorrhagic myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100:1322-1327.
- [28] van den Bos EJ, Baks T, Moelker AD, et al. Magnetic resonance imaging of haemorrhage within reperfused myocardial infarcts: possible interference with iron oxide-labelled cell tracking? [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27:1620-1626.
- [29] Altiok E, Tiemann S, Becker M, et al. Myocardial deformation imaging by two-dimensional speckle-tracking echocardiography for prediction of global and segmental functional changes after acute myocardial infarction: a comparison with late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(3):249-257.
- [30] Shah DJ, Kim HW, James O, et al. Prevalence of regional myocardial thinning and relationship with myocardial scarring in patients with coronary artery disease[J]. *JAMA*, 2013, 309(9):909-918.
- [31] Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(6):930-936.

收稿日期:2015-11-16 修回日期:2015-12-23

## 抗凝药比伐卢定临床应用进展

王其海 综述

(皖北煤电集团总医院心血管内科, 安徽 宿州 234000)

**【摘要】**比伐卢定是一种新型直接凝血酶抑制剂, 2000 年被美国食品药品监督管理局批准应用于临床。比伐卢定由水蛙素提炼而出, 利用其有效控制凝血酶正常机能的特性发挥作用, 国际上通过让其他抗凝药物和它做对比实验, 发现其能够取代一般肝素以及血小板糖蛋白 II b/III a 受体阻滞剂治疗药物用于手术过程中的抗凝治疗所起到的效果。现具体介绍该药物对应的药效和它治疗心血管疾病的临床表现。

**【关键词】**比伐卢定; 抗凝药; 直接凝血酶抑制剂; 临床应用

**【中图分类号】**R541

**【文献标志码】**A

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

## Advance in Research on Clinical Application of Anticoagulant Drug Bivalirudin

WANG Qihai

(Department of Cardiology, General Hospital of Wanbei Coal Group, Suzhou 234000, Anhui, China)

**【Abstract】**Bivalirudin is a direct thrombin inhibitor approved by US Food and Drug Administration in 2000. It is an analogue of hirudin that can inhibit the active site of thrombus. International studies have compared it with other anticoagulants and shown that bivalirudin can substitute for heparin or glycoprotein II b/III a inhibitors in patients undergoing invasive treatment.

**【Key words】**Bivalirudin; Anticoagulants; Direct inhibitor of thrombin; Clinical application

冠心病作为常见心血管疾病之一, 当出现冠状动脉内斑块破裂以及血栓等情况时, 发病时间较快, 这也是人们常说的急性心肌梗死。过去往往是通过抗

凝药肝素进行预处理, 但肝素存在诱导血小板减少及肝素抵抗的局限性, 那么作为一种最新研发的抗凝产品, 通过在国际上对大量心脏有关的临床治疗情况进

行分析可以得出,比伐卢定(bivalirudin)具备抗凝方面的良好效果,该药在经皮冠状动脉介入术(PCI)、心肌梗死溶栓治疗、肝素诱导的血小板减少症(HIT)等患者中,表现出良好的抗凝剂效果,国内近几年也有很多文献报道,现针对该药物在国际上的临床表现进行详细说明。

## 1 药理作用

比伐卢定由水蛙素中获得,内包含 20 氨基酸多肽水蛙素衍生物。其根本药效在于能够快速控制凝血酶正常机能,不管后者在血液中流动或已经和血栓结合,它都能够使药物本身的催化位置与阴离子结合位点产生特殊的结合,在根本上解决凝血酶有效机能,然而有效时间较短,结合容易遭到破坏,只要融合在一起,凝血酶自身便能破坏其内部多肽顺序中 Arg3 和 Pro4 之间肽键结构,让其失去活性。从而没有肝素抗凝剂引起的血小板减少,没有肝素抵抗现象。这种清理只需要肾的正常调节,与剂量和患者的性别年龄无关,肾正常状态下半衰期时间为 25 min,轻微肾功能不全也不会影响该药物药性。但值得注意的是,中~重度肾功能不全的患者会造成该药物清理效果降低 2%。因此,轻度肾功能异常的患者不必调整剂量<sup>[1]</sup>。这是由于比伐卢定不会和血浆蛋白融合,但是它都能够使药物本身的催化位置与纤维蛋白原无须任何辅助因子结合,这种抗凝情况能够直观地了解到,因此处理时不用特意去了解其凝血效果<sup>[2]</sup>。

## 2 国外临床应用评价

国际上进行的研究较多,例如:REPLACE-2、HORIZONS-AMI 等试验,重点将该药物和肝素抗凝药物两者的药效进行分析,过程相对复杂,因此得到的结论也是比较科学全面的,有关数据如下。

### 2.1 用于择期或急诊 PCI 中安全有效,出血风险低

和肝素的比较用于经皮冠状动脉血管成形术中。在一项名为 Hirulog Angioplasty Study 的Ⅲ期多中心随机双盲临床试验中,共搜集不稳定型心绞痛病例 4 312 例,处理后的患者采取随机形式进行组别的划分,一部分接受比伐卢定( $n=2\ 161$ ),另一部分接受肝素( $n=2\ 151$ )抗凝。两者激活全血凝固时间标准均可达到 305 s, Bitl 等<sup>[3]</sup>最终试验结果显示:不同药物处理的患者在 7 d 内,均出现死亡、心肌梗死等情况,比伐卢定组未能有效降低死亡总发生率,但整体出血率(3.8%)比肝素组(9.8%)低( $P<0.001$ ),亚组针对 17% 梗死后心绞痛患者展开分析,通过比伐卢定治疗,发生心血管事件的病死率为 9.1%,比肝素组的 14.2% 低( $P=0.04$ );出血情况:比伐卢定为 3.0%,比肝素的 11.1% 低( $P<0.001$ )。继续观察患者的恢复

情况,发现术后半年内,两组药物发生死亡和心肌梗死及再次接受成形术的情况为:比伐卢定 20.5%,肝素为 25.1% ( $P=0.17$ ),两组数据较为接近。

REPLACE-2 抽样、双盲试验选择了 6 010 例择期或急诊 PCI 患者,并将其随机分配,分别接受比伐卢定或肝素的治疗。将时间范围定在 30 d,综合对比死亡、心肌梗死等情况, Lincoff 等<sup>[4]</sup>通过分析得出:比伐卢定组为 9.2%,肝素组为 10.0%,无明显差异( $P=0.32$ )。比伐卢定组的出血风险为 2.4%,明显比肝素组 4.1% 低( $P<0.001$ )。进一步亚组分析其中 1 351 例急性冠状动脉综合征(ACS)患者:比伐卢定组 30 d 死亡情况、再次心肌梗死或急诊血管成形术发生率为 8.7%,肝素组为 8.0% ( $P=0.616$ );采用比伐卢定处理的患者 1 年内的病死率为 1.5%,肝素组为 1.8%,两组数据无明显差异( $P=0.701$ );比伐卢定组 6 个月血管重建率为 12%,高于肝素组的 8.4% ( $P=0.04$ );大出血风险为 2.7%,低于肝素组的 4.5% ( $P=0.07$ );接受冠状动脉搭桥术患者为 1.0%,高出肝素组 0.3% ( $P=0.002$ )。而对于高危病患,比如糖尿病、高龄、陈旧性心肌梗死及女性患者等的处理上,两种药物的经济利益也无明显差异。本次研究中,比伐卢定组人均住院费 12 145 美元,而肝素治疗组人均花费 12 806 美元,综合对比不难发现,比伐卢定组在治疗上平均每例患者可节省 375~400 美元。两组药物在局部的缺血处理上并无差别,其中比伐卢定的优点表现在:发生出血合并症的概率更低,更容易给药,同时费用更低。

新近公布的 EVENT 注册研究分析显示,行 PCI 的稳定型缺血性心脏病或非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)患者使用比伐卢定与肝素相比可减少一半的出血风险。ISAR-REACT-3 实验是将两种药物的药性进行对比抽样的另一组双盲实验<sup>[5]</sup>。这一实验选择 4 570 例择期与急诊 PCI 患者进行观察,不考虑患者病情,只是抽样运用两种药物进行处理,进行手术前 2 h 全部使用 600 mg 氯吡格雷,最终对两组不同用药的患者在住院期间发生的严重出血事件、30 d 内再次血运重建、心肌梗死及死亡情况进行记录分析。发现数据并不存在统计价值;但是经过比伐卢定处理的患者出血发生率显著下降。

### 2.2 比伐卢定用于 ST 段抬高型心肌梗死介入治疗安全性存在争议

HORIZONS-AMI 试验发现术后支架内血栓概率偏高,导致其安全性受到质疑。HORIZONS-AMI 试验则是针对比伐卢定与肝素在 ST 段抬高型心肌梗死

(STEMI)患者应用而进行的大型多中心随机对照研究<sup>[6]</sup>。选择3 602例 STEMI 患者并展开随机分配,比伐卢定组与肝素组确保所有患者全部使用阿司匹林及氯吡格雷。在30 d内观察两种药物处理后患者所表现的病症如死亡、再次心肌梗死等。结果显示比伐卢定组30 d内发生包括严重出血的不良临床事件的概率明显降低;患者血小板减少症的概率明显降低;心源性病死率较低;不良心血管事件和支架内血栓概率不具统计学意义,但术后24 h支架内血栓概率则较高。此后展开1年随访证实:比伐卢定能有效改善严重出血和不良临床事件,对心源性死亡有所改善<sup>[7]</sup>。但对主要不良心血管和支架内血栓无改善。该实验于2012年展开3年后的随访并公布结果,证实比伐卢定组比肝素组在心源性死亡、全因死亡和严重出血率上,都明显要低<sup>[8]</sup>。Stone等<sup>[9]</sup>进一步亚组分析跟踪随访3年病情,其和普通肝素加一种血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制剂(GPI)相比,心脏病病死率显著降低,有严重出血组病死率:比伐卢定组5.8%,肝素+GPI组14.6%,( $P=0.025$ );无大出血:比伐卢定组2.6%,肝素+GPI组3.8%( $P=0.048$ )。

美国AHA年会公布HEAT-PPCI试验进一步否定了HORIZONS-AMI实验结果,结果肝素优于比伐卢定。HEAT-PPCI试验比较了急性心肌梗死PCI患者采用肝素与比伐卢定抗凝的临床疗效和安全性。结果显示肝素优于比伐卢定,肝素组心肌梗死复发和支架内血栓发生率更低。比伐卢定和肝素究竟谁优谁劣引起很大争议。

2014年Zeymer等<sup>[10]</sup>的EUROMAX研究的一项分析:在不常规使用GPI的情况下,比伐卢定仍是一个优选策略,其死亡或大出血风险显著低于肝素。这与HEAT-PPCI研究结果恰恰相反,无疑使争论更加激烈。

随后Steg等<sup>[11]</sup>分析提示比伐卢定优于肝素,比伐卢定改善30 d的临床事件发生率,且降低了严重的出血率。比伐卢定降低了主要的次要终点(6.6% vs 9.2%),也降低了主要的风险出血(2.6% vs 6.0%),但急性支架内血栓形成风险是比伐卢定高(1.1% vs 0.2%),病死率(2.9% vs 3.1%)或再梗死率(1.7% vs 0.9%)无显著差异,但增加了急性支架血栓形成。

多中心EUROMAX试验显示,与肝素+GPI(可选)治疗策略相比,比伐卢定治疗STEMI患者的30 d病死率或大出血发生率较低。为了解决这个问题,Zeymer等<sup>[10]</sup>特别对EUROMAX研究中460例(占总患者的41.5%)初始单用肝素治疗的患者和1 047例接受比伐卢定治疗的患者进行了分析。结果显示,在

主要终点方面,比伐卢定仍然是胜者,30 d病死率或大出血发生率为5.1%;相比之下,单用肝素(GPI作为紧急救助药)组为9.8%,明显高于前者( $P=0.0006$ ),而肝素+常规GPI组为7.4%( $P=0.0425$ )。关于死亡、心肌梗死或大出血次要终点方面,比伐卢定组仍然比单用肝素组低(6.6% vs 10.4%, $P=0.01$ )。然而,跟之前的研究结果一样,比伐卢定组发生支架内血栓的风险比单用肝素组高2倍以上(1.6% vs 0.4%, $P=0.09$ )。

在2014年韩雅玲院士发表的BRIGHT试验的结果中显示,和肝素相比,在PCI围手术期延时注射比伐卢定能减少出血事件,不论是否加用GPI。该研究是一项来自中国的临床试验,试验的项目负责人是韩雅玲院士(沈阳军区总医院)。值得注意的是,在支架血栓(不论是急性还是亚急性事件)的发生率方面未发现统计学差异,比伐卢定组、肝素组和肝素+替罗非班组发生率分别为0.6%、0.9%和0.7%( $P=0.77$ )。

美国Alexander<sup>[12]</sup>最近总结以上文献,认为在权衡有效性、安全性、成本等因素后选择比伐卢定还是肝素+GPI治疗STEMI,仍存在争议。

### 2.3 比伐卢定用于急性心肌梗死溶栓患者和尿激酶比较

尿激酶这一药物获得了大量医学专家的认可与接受,通过HERO-2实验观察,比较比伐卢定与肝素对急性心肌梗死接受尿激酶溶栓治疗的效果,选择103例STEMI患者作为观察对象,不考虑病情,在4 h内,将两种药物以静脉滴注的方式注入患者体内,随后将15万单位尿激酶注入患者体内。White等<sup>[13]</sup>实验证实,比伐卢定和肝素降低病死率的比例分别为1.8%和1.9%( $P=0.85$ ),表明两者效果无明显差异;但能降低患者96 h内发生再梗死的概率(降低30%)。不过轻、中度的出血情况要略高,分别为 $P=0.05$ 及 $P<0.0001$ 。

### 2.4 比伐卢定用于HIT

接受肝素治疗的患者中,发生HIT的概率>5%,处理这种病情时,所应用的抗栓处理药物必须慎重,确保其不会出现严重的不良反应。HIT的存在极有可能引发血栓出现。重组水蛭素来匹卢定(lepirudin)及人工合成凝血酶直接抑制剂阿加曲班(argatroban)是获得FDA认可的HIT治疗药物。需要注意的是,来匹卢定容易对肾功能不全的患者产生抗体,同时也要控制用量,进而影响了药效的发挥。但比伐卢定不存在这个问题,这是由于其拥有较短的半衰期,同时具备可预测效应,因此十分适合肝肾功能不全、急诊介入

治疗 HIT 的患者。Dang 等<sup>[14]</sup>研究 HIT 患者采取阿加曲班( $n=13$ )、比伐卢定( $n=24$ )、来匹卢定( $n=5$ )进行处理,发现比伐卢定在最短的时间内便取得效果,同时平均活化部分凝血活酶时间值最高。对于深静脉血栓的形成、非致命性心肌梗死、截肢、全因死亡发生率则无明显的区别,由此不难发现,比伐卢定能达到其他两种药物相同的功能,但费用却更加经济。当前尚未获得 FDA 批准对 HIT 的治疗,因此其安全有效性有待进一步的临床试验和研究分析。

ATBAT 研究<sup>[15]</sup>曾介绍过该药物针对 HIT 病情 PCI 处理后能够发挥的作用。选择 52 例该类患者进行试验观察。最终有 98% 的患者成功地实施 PCI[血流分级(TIMI)3 级血流],成功率达到了 96%,未出现死亡、急诊旁路移植手术及心肌梗死的情况。只有大剂量组出现 1 例旁路移植手术并出现严重出血,有 7 例轻微出血,未曾出现血小板降低( $<50 \times 10^9/L$ )的情况;而低剂量组有 1 例患者在非复杂性 PCI 后 46 h 因心脏骤停而死亡。

### 3 国产比伐卢定的研究进展及应用情况

参考国外指南建议,中国 2012 年的 PCI 指南<sup>[16]</sup>也加进了比伐卢定内容同时建议:NSTE-ACS(包括高危缺血风险组和中到高危缺血风险组)及 STEMI 患者,PCI 抗凝治疗中可采用比伐卢定(I 类推荐 B 类证据)。

柴栋等<sup>[17]</sup>证实国产比伐卢定序贯给药药效及安全性能满足临床要求。筛选健康受试者 12 例,给予比伐卢定 0.75 mg/kg 静脉推注后 1.75 mg/kg 的速度匀速静滴 4 h,不同时间点采集血样、测定血药浓度、活性凝血时间及凝血功能,计算药代动力学、药效学参数,同时观察试验期间的不良事件。结果:序贯给药期间药-时曲线与时效曲线吻合良好激活全凝血时间稳定在 220 ~ 240 s,药效动力学符合 M-Mequation 模型,临床试验不曾发生严重的不良反应,停药后 24 h 便能恢复正常凝血功能。

但这份指南内并无任何有关择期 PCI 患者比伐卢定的临床表现。比伐卢定多中心临床研究协作组<sup>[18]</sup>选择 207 例择期 PCI 患者进行观察,随机划分 105 例患者接受比伐卢定处理,102 例患者接受肝素处理。经过多中心临床试验分析数据表明:比伐卢定组 PCI 手术成功率达 100%,肝素成功率为 98.04% ( $P > 0.05$ ),差异不具统计学意义。24 h 内轻度出血率,比伐卢定组为 0.95%,肝素组为 6.86% ( $P < 0.05$ ),差异有统计学意义。30 d 内轻度出血率,比伐卢定组为 1.9%,肝素组为 8.8% ( $P < 0.05$ ),差异具统计学意义。结合观察数据不难发现比伐卢定可加强择期 PCI

处理后抗凝效果,药效和肝素同等,在出血不良反应中超越了后者。

李军等<sup>[19]</sup>也发现国产比伐卢定与替罗非班加肝素在急诊 PCI 治疗中的疗效相当,但比伐卢定治疗可减少术后出血情况的发生率,且老年人应用比伐卢定也同样得出相同结论。张萌等<sup>[20]</sup>比较年龄  $>80$  岁的 ACS 患者在 PCI 围手术期应用比伐卢定和普通肝素的安全性和有效性。结论:比伐卢定对于年龄偏大的 ACS 患者 PCI 处理后的抗凝效果和一般肝素无明显差异,同时出血处理情况优于后者。孙婧等<sup>[21]</sup>发现国产比伐卢定用于 STEMI 患者急诊介入治疗安全有效。与常规肝素抗凝相比,国产注射用比伐卢定作为抗凝剂应用于 STEMI 患者急诊介入治疗中,起效更快,效果更强,而且半衰期更短,提示国产比伐卢定可安全有效地应用于急诊 PCI 术中的抗凝治疗。赵榆华等<sup>[22]</sup>还发现国产比伐卢定对 STEMI 患者行急诊 PCI 时,早期联合应用替格瑞洛和比伐卢定能较好地预防无复流现象。

江龙等<sup>[23]</sup>检索 2000 年 1 月 ~ 2012 年 12 月公开发表的国内外文献,比较在接受 PCI 的冠心病患者中比伐卢定对比肝素 + GPI 的随机对照试验资料。进行荟萃分析纳入 10 项随机临床试验共计 21 699 例患者,其中比伐卢定组 10 736 例(49.5%),肝素 + GPI 组 10 963 例(50.5%)。在接受 PCI 治疗的患者中,相比于肝素 + GPI,比伐卢定具有显著的低出血风险及病死率,同时不会造成主要不良心血管事件、再发心肌梗死率及总体血运重建率的增加,但有相对较高的靶血管再次血运重建率。

### 4 比伐卢定机制探讨

有关临床试验将比伐卢定的安全性比较得出争议原因分析,根据韩雅玲院士的 BRIGHT 研究进一步了解比伐卢定因其半衰期短,应当在术后 30 min ~ 4 h 维持使用,比伐卢定的优势在于抗凝同时降低出血风险。HEAT-PPCI 研究因过早停用导致缺血临床事件发生。Keating 等<sup>[24]</sup>选择 60 例 PCI 后的患者进行研究,将之随机分为两组,分别进行比伐卢定( $n=34$ )与依替巴肽联用普通肝素( $n=26$ )处理,实验数据显示,普通肝素加依替巴肽组比比伐卢定组中的血小板黏附纤维蛋白功能增强 4%,血小板 P-选择素增长 20%。

### 5 展望

结合实验不难发现,比伐卢定将会成为介入心脏病学中一个主要抗凝药物。能够有效进行 PCI 患者的抗凝处理,尤其是对于降低出血概率上更具优势,同时对于出血患者,停药后恢复凝血功能也表现得更快

更安全。总的来说比伐卢定拥有见效快、抗凝明显、半衰期时间不长、无不良反应等特征。因此,美国胸科医师学会的抗栓、溶栓指南以及 2015 年 9 月刚结束的 ESC 欧洲抗栓指南<sup>[25]</sup>将比伐卢定推荐级别定义为 I A。

### 【参考文献】

- [1] Perdoncin E, Zhang M, Riba A, et al. Impact of worsening renal dysfunction on the comparative efficacy of bivalirudin and platelet glycoprotein II b/III a inhibitors: insights from Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6(6): 688-693.
- [2] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(5): 830-839.
- [3] Bittl JA, Chattman BR, Feit F, et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study[J]. *Am Heart J*, 2001, 142(6): 952-959.
- [4] Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein II b/III a blockade compared with heparin and planned glycoprotein II b/III a blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial[J]. *JAMA*, 2003, 289(7): 853-863.
- [5] Feldman DN, Fakorede F, Minutello RM, et al. Efficacy of high-dose clopidogrel treatment (600 mg) less than two hours before percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(3): 323-332.
- [6] Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(21): 2218-2230.
- [7] Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1 year results of a randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9696): 1149-1159.
- [8] Shah A, Feldman DN. Outcome of the HORIZONS-AMI trial bivalirudin enhances long-term survival in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing angioplasty[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8: 115-123.
- [9] Stone GW, Clayton T, Deliangryis EN, et al. Reduction in cardiac mortality with bivalirudin in patients with and without major bleeding: The HORIZONS-AMI trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(1): 15-20.
- [10] Zeymer U, van't Hof A, Adgey J, et al. Bivalirudin is superior to heparins alone with bailout GP II b/III a inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction transported emergently for primary percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the EUROMAX trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(36): 2460-2467.
- [11] Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(23): 2207-2217.
- [12] Alexander W. Bivalirudin versus heparin: a fight far from finished?: efficacy, safety, and cost remain battlegrounds for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *P T*, 2015, 40(3): 209-217.
- [13] White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial[J]. *Lancet*, 2001, 358(9296): 1855-1863.
- [14] Dang CH, Durkalski VL, Nappi JM, et al. Evaluation of treatment with direct thrombin inhibitors in patients with heparin induced thrombocytopenia[J]. *Pharmacotherapy*, 2006, 26(4): 461-468.
- [15] Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patient with heparin induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results[J]. *J Invasive Cardiol*, 2003, 15(11): 611-616.
- [16] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学. 2012 中国经皮冠状动脉介入治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40: 271-277.
- [17] 柴栋, 王睿, 白楠, 等. 比伐卢定序贯给药在中国健康受试者中的药代、药效及安全性研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(7): 785-788.
- [18] 向定成. 国产比伐卢定用于冠状动脉介入治疗术中抗凝的疗效和安全性评价[J]. *中国循环杂志*, 2011, 26: 331-334.
- [19] 李军, 杨小月, 屈家祥, 等. 比伐卢定与替罗非班合用肝素在急诊经皮冠状动脉介入治疗中的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 14: 3902-3904.
- [20] 张萌, 李娜, 王蕾, 等. 比伐卢定在高龄急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗中的应用体会[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 5: 318-321.
- [21] 孙婧, 田军, 刘军翔, 等. 国产比伐卢定用于急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊介入治疗术中的临床研究[J]. *中国循环杂志*, 2014, 7: 497-500.
- [22] 赵榆华, 傅宴, 雷婷, 等. 替格瑞洛联合比伐卢定对 STEMI 急诊 PCI 无复流临床研究[J]. *现代医院*, 2014, 8: 30-32.
- [23] 江龙, 程晓曙, 杨人强, 等. 比伐卢定对比肝素加血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂在 PCI 治疗中的安全性与有效性[J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 2: 130-134.
- [24] Keating FK, Dauerman HL, Whitaker DA, et al. Increased expression of platelet P-selectin and formation of platelet leukocyte aggregates in blood from patients treated with unfractionated heparin plus eptifibatide compared with bivalirudin[J]. *Thromb Res*, 2006, 118(3): 361-369.
- [25] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.

收稿日期: 2015-09-17 修回日期: 2015-11-27