

- 2024, 45(17): e70075.
- [8] 王家良.临床流行病学:临床科研设计、测量与评价[M].5版.上海:上海科学技术出版社,2021:157-158.
- [9] CHENG P X, YIN P, NING P S, et al. Trends in traumatic brain injury mortality in China, 2006-2013: A population-based longitudinal study[J]. PLoS Med, 2017, 14(7): e1002332.
- [10] FISHER R S, CROSS J H, FRENCH J A, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J].Epilepsia, 2017,58(4):522-530.
- [11] 蒋丽丹,杨俊,张洪兵,等.老年创伤性颅脑损伤患者住院期间死亡的危险因素分析[J].中华创伤杂志,2022,38(12):1083-1088.
- [12] HEISKANEN M, BANUELOS I, MANNINEN E, et al. Plasma neurofilament heavy chain is a prognostic biomarker for the development of severe epilepsy after experimental traumatic brain injury[J]. Epilepsia, 2024, 65(12): 3703-3716.
- [13] NACHIAPPAN D S, GARG K. Role of prophylactic antiepileptic drugs in chronic subdural hematoma-a systematic review and meta-analysis[J]. Neurosurg Rev, 2021, 44(4): 2069-2077.
- [14] 尹文国,翁山山,赖仕宇,等.联合 GCS 评分、CT 评分与血清 S100B 蛋白可评估急性颅脑创伤患者损伤程度及早期预后 [J]. 南方医科大学学报,2021,41(4):543-548.
- [15] LAING J, GABBE B, CHEN Z B, et al. Risk factors and prognosis of early posttraumatic seizures in moderate to severe traumatic brain injury[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(4): 334-341.
- [16] 周天钧,程赛宇.脑创伤后 Reg3g 的表达及对早期癫痫发作的作用研究[J].陆军军医大学学报,2023,45(5):386-392.
- [17] 宋军,马艳红,崔颖.血清 HIF-1 α 、GFAP 表达与脑卒中后继发性癫痫的相关性[J].脑与神经疾病杂志,2022,30(3):164-167.
- [18] JIANG G H, ZHOU R J, HE X Z, et al. Expression levels of micro RNA-199 and hypoxia-inducible factor-1 alpha in brain tissue of patients with intractable epilepsy[J]. Int J Neurosci, 2016, 126(4): 326-334.
- [19] SETHURAMAN A, RAO P, PRANAY A, et al. Chronic ketosis modulates HIF1 α -mediated inflammatory response in rat brain[J]. Adv Exp Med Biol, 2022, 1395: 75-79.
- [20] 姜黎梅,王英,关建兵.血清神经调节蛋白-1 的水平与创伤性颅脑损伤后癫痫形成的相关性研究[J].贵州医药,2021,45(8): 1186-1188.
- [21] CHMIELEWSKA N, MACIEJAK P, OSUCH B, et al. Pro-inflammatory cytokines, but not brain- and extracellular matrix-derived proteins, are increased in the plasma following electrically induced kindling of seizures[J]. Pharmacol Rep, 2021, 73(2): 506-515.
- [22] KHOSHKROODIAN B, JAVID H, POURBADIE H G, et al. Toll-like receptor 1/2 postconditioning by the ligand Pam3cys tempers posttraumatic hyperexcitability, neuroinflammation, and microglial response: A potential candidate for posttraumatic epilepsy[J/OL]. Inflammation, 2024.[2024-10-12]<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044002/>.
- [23] 刘梅,高安亮,陈靓,等.轻、中型颅脑损伤儿童并发外伤性癫痫的危险因素分析[J].临床神经外科杂志,2024,21(3):257-261,266.
- [24] HIRANO T, ENATSU R, IIHOSHI S, et al. Effects of hemosiderosis on epilepsy following subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2019, 59(1): 27-32.

收稿日期:2024-12-11

(本文编辑:孙海儿)

达比加群对急性心肌梗死合并左心室血栓的临床疗效分析

于雅勤,李俊烨,施国强,唐文潇

【关键词】 心肌梗塞,急性;左心室血栓;达比加群;单核细胞趋化蛋白-1;Toll 样受体 4;凝血酶原时间

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.019

【中图分类号】 R542.2 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)05-0513-04

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)后易发生左心室血栓(left ventricular mural thrombosis, LVT),LVT 是 AMI 最常见的并发症^[1-2]。研究^[3]表明,AMI 是一种严重危害人类健康的疾病,其发病机制与血小板聚集和血栓形成密切相关。单独应用

抗血小板药物治疗 AMI 的效果并不理想,联用抗凝药物可以明显减少血栓形成的风险^[4]。目前临床上常使用华法林治疗 AMI 合并 LVT,但因其疗程不确定、需多次测定国际标准化比值(international normalized ratio, INR),易造成依从性不佳^[5]。达比加群作为一种新型的抗凝药物,其作用靶点是降低凝血酶生成,有望获得较好的抗凝疗效。目前临床关于达比加群在 AMI 合并 LVT 患者治疗过程中的应用效果尚未完全明确。基于此,本研究分别采用华法

基金项目: 嘉兴市科技计划项目(2020AD30013)

作者单位: 314000 浙江省嘉兴,浙江省荣军医院

通信作者: 于雅勤,Email: 13732576896@163.com

林和达比加群治疗 AMI 合并 LVT 患者, 分析其对患者血清单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 水平、INR 值的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月浙江省荣军医院收治的 AMI 合并 LVT 患者 78 例, 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]中关于 AMI 合并 LVT 的诊断标准; 发病至入院时间 < 12 h; 未接受相关治疗, 且治疗依从性良好。排除标准: 存在出血事件情况者, 合并其他器官功能障碍者, 合并活动性出血者, 妊娠或哺乳期女性, 合并恶性肿瘤者, 对本研究所用药物过敏者等。依据随机数字表法分为 A 组和 B 组, 各 39 例。A 组男 28 例, 女 11 例; 年龄 38 ~ 66 岁, 平均 (48.9±3.1) 岁; 体质指数 (BMI) 18 ~ 32 kg/m², 平均 (23.06±1.45) kg/m²; 美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能^[7]分级: III 级 23 例, IV 级 16 例; 合并糖尿病 8 例, 合并高血压 10 例, 吸烟 5 例, 饮酒 3 例。B 组男 26 例, 女 13 例; 年龄 39 ~ 67 岁, 平均 (49.0±10.0) 岁; BMI 18 ~ 31 kg/m², 平均 (23.89±1.31) kg/m²; NYHA 心功能分级: III 级 22 例, IV 级 17 例; 合并糖尿病 7 例, 合并高血压 11 例, 吸烟 4 例, 饮酒 4 例。两组上述资料差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。本研究获得浙江省荣军医院人体研究伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者入院后完善相关检查并行经皮冠状动脉介入 (PCI) 治疗, 给予吸氧、抗凝等常规治疗, 口服阿司匹林肠溶片 (黑龙江鼎恒升药业有限公司, 国药准字 H23022137, 规格: 300 mg/片) 300 mg/次, 1 次/d; 口服氯吡格雷 (深圳信立泰药业股份有限公司, 国药准字 H20203616, 规格: 75 mg/片) 300 mg 负荷剂量。

A 组在此基础上, 口服华法林钠片 (北京嘉林药业股份有限公司, 国药准字 H20103600, 规格: 2.5 mg/片) 2.5 mg/次, 1 次/d。B 组在此基础上, 口服达比加群 (正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准

字 H20203098, 规格: 110 mg/粒) 110 mg/次, 1 次/d。两组均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标 (1) 临床疗效^[6]: 评估患者治疗 3 个月后临床疗效。显效: 临床表现明显好转, NYHA 心脏功能评级改善 2 级或更高; 有效: 临床症状有所改善, NYHA 心脏功能评级改善 1 级; 无效: 临床表现不佳, NYHA 心功能分级无明显变化。临床总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。(2) 临床情况: 包括血栓消失时间、心率恢复正常时间、住院时间。(3) 肝肾功能指标: 采集患者治疗前及治疗 3 个月后清晨空腹静脉血 8 ml, 1 900 r/min 离心 11 min, 应用长春赛诺迈德医学技术有限责任公司 SUNMA-TIK-6020 型的全自动生化分析仪检测血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL) 水平, 应用酶联免疫吸附法检测血清血肌酐 (SCr) 水平, 计算估算肾小球滤过率 (eGFR) = (140 - 年龄) × 体质质量 × 1.23 (女性 × 1.03) / SCr。(4) 血清 MCP-1、TLR4、PT 及 INR 值: 应用全自动生化分析仪检测血清 MCP-1、TLR4、PT 水平; 应用湖南优迪生物技术有限公司 UD-C2000 型的全自动凝血分析仪检测 INR 值。(5) 出血事件发生情况: 记录研究期间两组患者出血事件发生情况, 包括泌尿系统出血、牙龈出血、颅内出血及消化道出血等, 总发生率 = 各项发生例数之和 / 总例数 × 100%。(6) 不良心脑血管事件 (MACCE) 发生情况: 记录研究期间两组患者 MACCE 发生情况, 包括脑卒中、心力衰竭、靶血管再次血运重建及再发心肌梗死等。

1.4 统计方法 通过 SPSS 26.0 软件进行数据处理, 计数资料以例数和百分比表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以均数 ± 标准差表示, 采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗 3 个月后, B 组临床总有效率 94.87%, 高于 A 组的 76.92%, 两组临床总有效率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.19, P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组临床情况比较 B 组心率恢复正常、血栓

表 1 两组临床疗效比较				例 (%)
组别	例数	显效	有效	无效
A 组	39	19 (48.72)	11 (28.21)	9 (23.08)
B 组	39	22 (56.41)	15 (38.46)	2 (5.13)

消失、住院时间均短于 A 组(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组肝肾功能指标比较 两组治疗前后血清 AST、ALT、TBIL、SCr 水平及 eGFR 值差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

2.4 两组血清 MCP-1、TLR4、PT 及 INR 值比较 两组治疗 3 个月后血清 MCP-1、TLR4 水平均较治疗前降低,B 组低于 A 组(均 $P < 0.05$);血清 PT 较治疗前延长,B 组长于 A 组(均 $P < 0.05$);INR 值较治疗前升高,B 组高于 A 组(均 $P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组出血事件发生情况比较 研究期间,B 组出血事件总发生率为 5.13%,低于 A 组的 25.64%,两组出血事件总发生率差异有统计学意义($\chi^2=6.30$, $P < 0.05$),见表 5。

2.6 两组 MACCE 发生情况比较 研究期间,B 组脑卒中发生率低于 A 组($P < 0.05$),两组心力衰竭、再发心肌梗死、靶血管再次血运重建发生率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 6。

3 讨论

LVT 是 AMI 患者出现后体循环栓塞的主要原因,也是心肌梗死后体循环栓塞的独立危险因子^[8-10]。研究表明,AMI 并发 LVT 逐渐增加,且合并 LVT 的风险活动期较静止期高^[11-12]。华法林是一种临床常

用的抗凝药,它是双香豆素衍生物,能通过抑制凝血因子 II、VII 等的活性而达到抗凝作用,还可预防血栓脱落,降低动脉硬化危险,但需密切监测 INR,其在 2~3 范围内,才起到较好的抗凝作用,且容易与其他食品、药物发生相互作用,导致疗效不佳;因此,临床使用时存在一定的局限性^[13-14]。

达比加群作为新型抗凝血药物,可有效防治非瓣膜性心房颤动引起的系统性栓塞^[15-16]。达比加群进入体内后,经过一系列的凝血级联反应,抑制身体中的凝血酶,阻止其转化为纤维蛋白,防止人体内血栓和栓塞性物质的形成^[17]。此外,达比加群还具有抑制游离凝血酶、纤维蛋白结合凝血酶及凝血酶引起的血小板聚集等作用,从而在 AMI 合并 LVT 患者中起到较好的抗凝效果^[18-20]。本研究结果显示,B 组临床总有效率高于 A 组,血栓消失、住院、心率恢复正常时间则短于 A 组,出血事件总发生率、脑卒中发生率则低于 A 组。这提示达比加群可缩短 AMI 合并 LVT 患者临床恢复时间,同时减少出血事件及脑卒中事件的发生,具有较好的治疗效果。达比加群是一种能从根源上抑制血栓的药物,2 h 内达高峰,且不需要监测 INR 和调节剂量,还能减少多脏器出血的风险,安全可靠。

AMI 常伴随着炎症反应,而炎症细胞的激活会引起各种炎症因子的不正常增加,其中 MCP-1、TLR4 都是心肌梗死发生发展的标志性炎症因子,在 AMI 合并 LVT 患者中显著增高^[21]。另外,AMI 合并 LVT 患者的血液中含有栓塞物,使其血液呈高凝状态,凝血功能指标出现异常变化^[22-23]。本研究结果显

表 2 两组临床情况比较 d

组别	例数	血栓消失时间	心率恢复正常时间	住院时间
A 组	39	52.83±8.37	2.50±0.29	8.09±1.49
B 组	39	31.69±7.21	1.44±0.18	6.21±1.22
t 值		11.95	19.39	6.10
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 3 两组肝肾功能指标比较

组别	例数	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	SCr(μmol/L)	eGFR(ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻²)
A 组	39	治疗前	20.39±1.83	24.26±2.15	13.17±2.59	83.02±7.15	87.65±8.15
		治疗 3 个月后	21.13±2.58	23.88±2.13	13.93±2.12	85.01±8.42	89.25±8.74
B 组	39	治疗前	20.45±2.01	24.23±2.14	13.24±2.61	82.85±7.08	88.06±8.21
		治疗 3 个月后	21.42±2.63	23.33±2.11	14.06±2.10	84.61±8.33	88.57±8.66

注:ALT 为丙氨酸转氨酶,AST 为天冬氨酸转氨酶,TBIL 为总胆红素,SCr 为血清肌酐,eGFR 为估算肾小球滤过率

表 4 两组血清 MCP-1、TLR4、PT 水平、INR 值比较

组别	例数	时间	MCP-1(ng/L)	TLR4(ng/L)	PT(s)	INR
A 组	39	治疗前	128.13±12.37	76.40±6.92	9.18±1.38	0.97±0.11
		治疗 3 个月后	63.87±7.25 ^a	46.28±5.77 ^a	12.03±1.18 ^a	1.98±0.14 ^a
B 组	39	治疗前	128.62±12.60	75.88±6.73	9.51±1.04	0.98±0.12
		治疗 3 个月后	50.76±4.73 ^{ab}	35.86±4.61 ^{ab}	16.12±2.27 ^{ab}	2.97±0.19 ^{ab}

注:与治疗前相比,^a $t \geq 9.80$,均 $P < 0.05$;与 A 组相比,^b $t \geq 8.81$,均 $P < 0.05$ 。MCP-1 为血清单核细胞趋化蛋白-1,TLR4 为 Toll 样受体 4,PT 为凝血酶原时间,INR 为国际标准化比值

表 5 两组出血事件发生情况比较					例(%)
组别	例数	泌尿系统出血	牙龈出血	颅内出血	消化道出血
A 组	39	3(7.69)	2(5.13)	3(7.69)	2(5.13)
B 组	39	1(2.56)	0	0	1(2.56)

表 6 两组 MACCE 发生情况比较					例(%)
组别	例数	心力衰竭	再发心肌梗死	脑卒中	靶血管再次血运重建
A 组	39	4(10.26)	7(17.95)	8(20.51)	1(2.56)
B 组	39	1(2.56)	4(10.26)	0	0
χ^2 值		1.92	0.95	8.91	1.01
P 值		> 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05

示,B 组血清 MCP-1、TLR4 水平低于 A 组,血清 PT 长于 A 组,INR 值则高于 A 组,两组血清 ALT、AST、TBIL、SCr、eGFR 值组差异无有统计学意义。这提示达比加群可有效降低 AMI 合并 LVT 患者机体炎症反应,改善凝血功能,对肝肾功能没有明显的损害。分析发现,达比加群具有较好的抗凝及溶栓效果,能有效改善缺血心肌的血液循环及机体的炎症反应。达比加群可通过与凝血酶及纤维蛋白结合位点的竞争作用,将纤维蛋白原裂解为纤维蛋白的作用进行抑制,从而阻断纤维蛋白的瀑布网络,更好地提高患者的凝血能力,减少血栓形成,并降低出血危险。

综上所述,达比加群能缩短 AMI 合并 LVT 患者的临床恢复时间,同时减少出血事件及脑卒中事件的发生,具有较好的疗效,值得在临床推广。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] LI M X, HU L Q, LI L. Research progress of intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of acute myocardial infarction with cardiogenic shock: A review[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(49): e36500.

[2] HABA M Ş C, UNGURENAŞU A S, CIOBANU E C, et al. Anticoagulation for left ventricular thrombosis post-myocardial infarction-current recommendations and future perspectives [J]. Rom J Cardiol, 2022, 32(1): 22-27.

[3] 周双林,杜冲,赵胜彪,等.不同类型口服抗凝药物治疗急性心肌梗死后左室附壁血栓的短期疗效观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(9):1674-1678.

[4] 褚杰,王喜福,杨婷,等.比伐卢定联合替罗非班在高血栓负荷拟行 PPCI 治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的应用价值 [J]. 现代生物医学进展,2022,22(2):325-328,293.

[5] 焦元野,李静.华法林在预防长期血液透析患者血栓形成中的获益与风险[J].国际泌尿系统杂志,2023,43(5):956-960.

[6] 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] 郭磊,李立鹏,陈素芹.血清 GDF-15 和 Lp-PLA2 在慢性心衰不同

NYHA 分级中的变化及与心室重构的关系探讨[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(10):1205-1208,1212.

[8] LOW C J, LEOW A S, SYN N L, et al. Outcomes of left ventricular thrombosis in post-acute myocardial infarction patients stratified by antithrombotic strategies: A meta-analysis with meta-regression[J]. Int J Cardiol, 2021, 329: 36-45.

[9] MA S, LU Q, HU H Y, et al. Post-infarct left ventricular thrombosis is mechanistically related to ventricular wall rupture[J]. Med Hypotheses, 2020, 144: 109938.

[10] 兰建军,王琳,王世海,等.华法林联合抗血小板药物治疗急性心肌梗死伴左心室室壁瘤疗效观察[J].药物流行病学杂志,2021,30(8): 521-525,535.

[11] 王昆,李飞,康丽娜,等.急性前壁心肌梗死患者急诊 PCI 时联合冠状动脉内综合血栓减负荷的疗效[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(7): 599-605,610.

[12] 毛幼林,袁义强,王瑞敏,等.不同给药途径预防急性心肌梗死患者血栓抽吸后慢血流的临床疗效[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2019,17(8):1206-1209.

[13] 王位,韩渊,赵巍,等.准分子激光冠脉消融术在急性 ST 段抬高型心肌梗死直接经皮冠脉介入治疗中的应用 [J]. 中国实用内科杂志,2020,40(3):225-230.

[14] 施姣姣,颜清,杨沭,等.华法林、达比加群酯和低分子肝素对心房颤动射频导管消融术中活化凝血时间达标情况及潜在血栓形成风险的影响[J].中国循环杂志,2022,37(5):465-471.

[15] 刘芳,刘洋,陈静,等.临床药师使用合理用药系统辅助评价达比加群酯用药合理性[J].中国药物应用与监测,2023,20(3):192-195.

[16] 孙丹,张京京,王成福,等.达比加群与华法林治疗急性心肌梗死合并左心室血栓形成的临床疗效[J].中国动脉硬化杂志,2021,29(9): 788-793.

[17] 周元,许邦龙,高峰.心房颤动合并冠心病冠状动脉介入治疗术后达比加群酯抗凝治疗的有效性及其安全性研究[J].安徽医药,2019,23 (4):657-661.

[18] 李松南,张景瑞,李昌义,等.依达赛珠单抗对口服达比加群的心房颤动患者导管消融围术期合并症的处理[J].中华心血管病杂志, 2021,49(3):217-223.

[19] 邢宇,栗印军.利伐沙班、达比加群酯和华法林用于高龄非瓣膜性房颤患者抗凝治疗的有效性和安全性对比研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(3):411-413.

[20] 夏鑫,朱清,梁森,等.达比加群与华法林用于心房颤动伴缺血性脑卒中患者抗凝治疗有效性与安全性比较[J].脑与神经疾病杂志, 2020,28(11):674-678.

[21] 徐方芳,夏雨,袁伟忠.急性心肌梗死患者血清 CSF2RA、MCP-1、GDF-15 水平变化及其与病情的相关性[J].川北医学院学报,2022,37 (3):303-306,311.

[22] 朱参战,王新宏,刘昕,等.美托洛尔联合阿托伐他汀治疗对心肌梗死患者心功能、凝血功能的影响[J].解放军预防医学杂志,2019,37 (11):37-38.

[23] 张宁,张庆华,靳二冬,等.替罗非班结合舒地尔对急性心肌梗死 PCI 术后凝血纤溶状态、炎症反应及超声心动图参数的影响[J].蚌埠医学院学报,2023,48(4):457-461.

收稿日期:2024-12-17
(本文编辑:孙海儿)