

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.022

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200930.0946.004.html\(2020-09-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200930.0946.004.html(2020-09-30))

绝经后女性 AMI 患者急诊 PCI 围术期应用比伐芦定抗凝的效果与安全性研究

李秀芬¹,迪里木拉提¹,姜述斌^{2△}

(新疆医科大学附属中医医院:1. 心内三科;2. 心脏重症监护室,乌鲁木齐 830001)

[摘要] **目的** 探讨绝经后女性急性心肌梗死(AMI)患者急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)围术期应用比伐芦定抗凝的效果及安全性。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月于该院行急诊 PCI 的绝经后女性 AMI 患者 126 例,分为观察组和对照组,每组各 63 例。对照组采取普通肝素抗凝,观察组采用比伐芦定抗凝,比较两组 PCI 前、PCI 后 24 h 的活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白(FIB)水平及活化凝血时间(ACT),住院期间的出血事件,住院期间及出院后 6 个月主要心血管不良事件(MACE)发生情况。**结果** PCI 后 24 h,两组患者 APTT、TT、PT、ACT 均较 PCI 前明显增加($P < 0.05$),且观察组 ACT 明显高于对照组($P < 0.05$)。住院期间两组患者均未发生大出血事件,观察组患者小出血事件总发生率及 MACE 总发生率均明显低于对照组(14.29% vs. 31.75%, 11.11% vs. 26.98%, $P < 0.05$)。**结论** 比伐芦定应用于绝经后女性 AMI 患者急诊 PCI 围术期具有较强的抗凝作用,能够延长 ACT 时间,减少出血事件和 MACE 的发生,较肝素优势明显。

[关键词] 急性心肌梗死;绝经后女性;经皮冠状动脉介入治疗;急诊处理;比伐芦定;抗凝**[中图分类号]** R542.2+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)22-3783-04

Study on the anticoagulation effect and safety of perioperative application of bivalirudin during emergency PCI in postmenopausal women with AMI

LI Xiufen¹, Dilimulati¹, JIANG Shubin^{2△}

(1. Third Ward, Department of Cardiology; 2. Cardiac Intensive Care Unit,

Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 830001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the anticoagulation effect and safety of perioperative application of bivalirudine during emergency percutaneous coronary intervention (PCI) in postmenopausal women with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 126 postmenopausal women with AMI who underwent emergency PCI in this hospital from January 2018 to December 2019 were selected and divided into the observation group and the control group, with 63 cases in each group. The control group was treated with unfractionated heparin, and the observation group was treated with bivalirudin. The activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), prothrombin time (PT), level of fibrin (FIB) and activated clotting time (ACT), bleeding events during hospitalization, major adverse cardiovascular events (MACE) during hospitalization and 6 months after discharge were compared between the two groups. **Results** 24 hours after PCI, APTT, TT, PT and ACT in the two groups were increased significantly, compared with those before PCI ($P < 0.05$), and the ACT in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). During the hospitalization period, there was no major bleeding events occurred in the two groups. The total incidence of minor bleeding events, total incidence of MACE in the observation group were significantly lower than those in the control group (14.29% vs. 31.75%, 11.11% vs. 26.98%, $P < 0.05$). **Conclusion** Perioperative application of bivalirudine during emergency PCI in postmenopausal women with AMI has a strong anticoagulant effect, which can prolong the ACT, reduce the occurrence of bleeding events and MACE, and has obvious advantages over heparin.

[Key words] acute myocardial infarction; postmenopausal women; percutaneous coronary intervention; emergency treatment; bivalirudin; anticoagulation

目前,急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)已经成为急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者血运重建和再灌注治疗的主要有效手段。PCI 术中病变部位内膜撕裂-斑块内容物暴露及支架植入均对机体凝血系统具有激活作用^[1],导管内和冠状动脉内血栓易形成。因此,在急诊 PCI 围术期需要抗凝治疗,目前以肝素应用最为普遍,但是在抗凝治疗的同时也都面临着出血风险^[2]。绝经后女性缺乏雌激素的保护,由此是否影响抗凝剂治疗的效果和安全性,目前相关研究尚较为缺乏。基于此,本研究探讨了绝经后女性 AMI 患者急诊 PCI 围术期应用比伐芦定的疗效及安全性,旨在为绝经后女性 AMI 患者急诊 PCI 围术期的抗凝治疗提供参考和依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月本院收治的绝经后女性 AMI 患者为研究对象。纳入标准:(1)已绝经女性;(2)符合 AMI 的诊断标准,具备急诊 PCI 适应证,且拟行该术式;(3)患者意识清醒,自愿签署知情同意书。排除标准:(1)入院前已接受过溶栓治疗或抗凝药物治疗者;(2)既往心肌梗死、脑卒中者;(3)严重肝肾功能异常、恶性肿瘤、凝血功能障碍等血液系统疾病、血管病变及其他严重的内外科疾病患者;(4)对肝素或比伐芦定等试验药物过敏者;(5)精神疾病患者;(6)服药、回访依从性差者;(7)同期参加其他临床试验者。根据纳入排除标准,共纳入 126 例患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组 63 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有患者于 PCI 术前顿服阿司匹林肠溶片(商品名:拜阿司匹林,拜耳医药保健有限公司,规格:每片 100 mg)300 mg,氯吡格雷[商品名:波立维,赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格:每片 75 mg]150 mg。术后每天口服阿司匹林肠溶片 100 mg、氯吡格雷 75 mg。在此基础上,对照组患者于冠状动脉造影术前鞘管内注射 3 000 U 普通肝素(常州千红生化制药股份有限公司;规格:2 mL,1.25×10⁴ U),PCI 术前再补充肝素 100 U/kg,静脉注射。根据活化凝血时间(ACT)适当调整肝素剂量,若 1 h 内未完成手术,再追加 1 000 U。术后 6 h 常规皮下注射肝素 0.4 mL,每 12 小时 1 次。观察组患者于 PCI 术前给予比伐芦定(深圳信立泰药业股份有限公司,规格:每支 0.25 g)负荷剂量 0.75 mg/kg,静脉注射。负荷剂量 5 min 后监测 ACT,若 ACT<250 s,追加比伐芦定 0.30 mg/kg,维持 ACT 250~350 s。继而以 1.75 mg·kg⁻¹·h⁻¹持续静脉滴注至术后 4 h。术中若患者出现慢血流、无复流,临时给予替罗非班 10 μg/kg,冠状动脉内注射。

1.2.2 随访

患者出院后,每月对患者进行 1 次电话随访,必要时嘱患者来院复诊,记录有无主要心血管不良事件(MACE)发生,包括全因死亡、心源性死亡、支架内血栓形成、围术期心肌损伤、非计划内血运重建、靶血管血运重建、再发 AMI。

1.2.3 观察指标

(1)比较两组患者 PCI 前的心肌梗死溶栓试验(TIMI)血栓分级、PCI 手术情况、PCI 后的 TIMI 血流分级。TIMI 血栓分级分为 0~5 级;PCI 手术情况包括手术入路、病变血管数量、植入支架数量、手术时间;TIMI 血流分级分为 0~Ⅲ级,Ⅱ级与Ⅲ级表示冠状动脉再灌注。(2)比较两组患者 PCI 前、PCI 后 24 h 的活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白(FIB)水平等常规凝血指标及 ACT。应用德国 Compact-X 型全自动血液凝固分析仪检测 APTT、TT、PT、FIB,应用凯迈 MD-125 型 ACT 监测仪检测 ACT。(3)比较两组患者住院期间的出血事件发生率,包括皮下瘀斑、皮下血肿、牙龈出血、鼻出血、血尿等小出血事件,消化道出血、颅内出血、血红蛋白降低大于或等于 30 g/L、需要输血(输血单位大于或等于 2 U)的明显出血及其他需外科手术处理的出血等大出血事件。(4)比较两组患者住院期间及出院后随访 6 个月的 MACE 发生率。

1.3 统计学处理

采用统计学软件 SPSS23.0 进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、体重指数(BMI)、收缩压、心率、诊断类型[ST 段抬高型 AMI(STEMI)、非 ST 段抬高型 AMI(NSTEMI)]、纽约心功能分级(NYHA)、左心室射血分数(LVEF)、血红蛋白水平、血小板计数、合并高血压、糖尿病、高脂血症情况等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n=63$)

一般资料	观察组	对照组	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.48±5.25	66.13±5.41	0.483	>0.05
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.40±2.75	23.82±3.13	0.491	>0.05
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	136.85±16.27	137.08±19.65	0.743	>0.05
心率($\bar{x} \pm s$, 次/分)	70.25±12.00	68.95±11.35	0.115	>0.05
诊断类型[n(%)]			0.619	>0.05
STEMI	35(55.56)	37(58.73)		
NSTEMI	28(44.44)	26(41.27)		
NYHA II~III[n(%)]	41(65.08)	43(68.25)	0.709	>0.05
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	40.92±4.31	41.25±4.90	0.425	>0.05
血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	135.49±14.68	135.79±13.48	0.490	>0.05
血小板($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	167.35±49.31	158.43±48.55	0.863	>0.05

续表 1 两组患者一般资料比较(n=63)

一般资料	观察组	对照组	t/χ ²	P
高血压[n(%)]	50(78.99)	52(82.54)	0.967	>0.05
糖尿病[n(%)]	28(44.44)	25(39.68)	0.848	>0.05
高脂血症[n(%)]	25(39.68)	23(36.51)	0.722	>0.05

2.2 两组患者 TIMI 血栓分级、PCI 手术情况及 TIMI 血流分级比较

两组患者均顺利完成了 PCI,均无脱失患者。两组患者 PCI 术前 TIMI 血栓分级、手术入路、病变血管数量、植入支架数量、手术时间等 PCI 手术情况,以及 PCI 术后 TIMI 血流分级比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表 2。

2.3 两组患者 PCI 前后凝血指标及 ACT 比较

PCI 后 24 h,两组 APTT、TT、PT、ACT 均较 PCI 前明显增加(观察组:t=5.623、4.817、5.026、9.321,P<0.05;对照组:t=5.951、4.808、5.125、8.150,P<0.05),且 PCI 后 24 h 观察组 ACT 明显高于对照组(P<0.05);组内比较,观察组与对照组 PCI 前后 FIB 水平无明显差异(t=0.411、0.408,P>0.05),见表 3。

2.4 两组患者出血事件发生率比较

住院期间两组患者均未发生大出血事件,观察组

小出血事件总发生率明显低于对照组(14.29% vs. 31.75%,χ²=5.420,P<0.05),见表 4。

表 2 两组患者 TIMI 血栓分级、PCI 手术情况及 TIMI 血流分级比较(n=63)

PCI 资料	观察组	对照组	t/χ ²	P
TIMI 血栓分级[n(%)]			0.591	>0.05
0~1 级	6(9.52)	8(12.70)		
2~3 级	22(34.92)	23(36.51)		
4~5 级	35(55.56)	32(50.79)		
入路[n(%)]			0.623	>0.05
桡动脉或肱动脉	52(82.54)	54(85.71)		
股动脉	5(7.94)	4(6.35)		
桡动脉+股动脉	6(9.52)	5(7.94)		
病变血管数量[n(%)]			0.573	>0.05
单支	5(7.94)	6(9.52)		
双支	21(33.33)	22(34.92)		
三支	37(58.73)	35(55.56)		
植入支架数量(̄x±s,支)	1.76±0.92	1.68±0.85	0.606	>0.05
手术时间(̄x±s,min)	41.52±17.28	42.67±19.34	0.811	>0.05
TIMI 血流分级[n(%)]			0.615	>0.05
0~II 级	17(26.98)	18(28.57)		
III 级	46(73.02)	45(71.43)		

表 3 两组患者 PCI 前后凝血指标及 ACT 比较(n=63,̄x±s)

组别	时间	APTT(̄x±s,s)	TT(̄x±s,s)	PT(̄x±s,s)	FIB(̄x±s,g/L)	ACT(̄x±s,s)
观察组	PCI 前	27.28±4.51	15.70±2.85	10.14±2.46	3.32±0.53	167.38±18.25
	PCI 后 24 h	37.22±4.83 ^a	19.88±2.67 ^a	15.39±2.65 ^a	3.43±0.60	439.30±48.62 ^{ab}
对照组	PCI 前	26.91±4.23	16.55±2.71	10.32±2.37	3.28±0.45	165.35±19.32
	PCI 后 24 h	37.65±4.36 ^a	19.82±2.72 ^a	15.60±2.90 ^a	3.42±0.56	401.69±45.25 ^a

^a:P<0.05,与同组 PCI 前比较;^b:对照组 PCI 后 24 h 比较。

表 4 两组患者出血事件发生率比较[n=63,n(%)]

出血情况	观察组	对照组	χ ²	P
皮下瘀斑	3(4.76)	6(9.52)	0.482	>0.05
皮下小血肿	2(3.17)	5(7.94)	0.611	>0.05
皮下大血肿	1(1.59)	3(4.76)	0.263	>0.05
牙龈出血	2(3.17)	3(4.76)	0.000	>0.05
鼻出血	1(1.59)	2(3.17)	0.000	>0.05
血尿	0	1(1.59)	0.000	>0.05
总小出血事件	9(14.29)	20(31.75)	5.420	<0.05

2.5 两组患者 MACE 发生率比较

住院期间,观察组患者 MACE 总发生率明显低于对照组(P<0.05)。出院后随访 6 个月内,两组患者各项 MACE 发生率及总发生率比较,差异均无统

计学意义(P>0.05),见表 5。

表 5 两组患者 MACE 发生率比较[n=63,n(%)]

MACE	观察组	对照组	t/χ ²	P
住院期间	7(11.11)	17(26.98)	5.153	<0.05
全因死亡	1(1.59)	2(3.17)	0.000	>0.05
心源性死亡	1(1.59)	2(3.17)	0.000	>0.05
支架内血栓形成	2(3.17)	3(4.76)	0.000	>0.05
围术期心肌损伤	2(3.17)	8(12.70)	3.912	<0.05
非计划内血运重建	1(1.59)	2(3.17)	0.000	>0.05
随访 6 个月	4(6.35)	4(6.35)	0.000	>0.05
全因死亡	1(1.59)	0	0.000	>0.05
心源性死亡	0	0	0.000	>0.05
靶血管血运重建	1(1.59)	2(3.17)	0.000	>0.05
再发 AMI	2(3.17)	2(3.17)	0.000	>0.05

3 讨 论

目前,肝素是 PCI 围术期的常规抗凝药物,在临床应用时需结合 ACT 动态调整剂量^[3]。此外,肝素容易导致肝素诱导性血小板减少症(HIT)的发生^[4]。在肝素中加入糖蛋白 II b / II a 受体拮抗剂(GPI)可减少缺血性并发症的发生^[5],但也增加了出血的风险。本研究中观察组所采用的比伐芦定是一种人工合成的水蛭素衍生物片段,是一种高选择性的凝血酶抑制剂,不需要依赖抗凝血酶就能起到抗凝作用^[6],具有较佳的预测剂量-反应曲线。一般不需要进行血液监测,根据 ACT 可精准调节药物剂量,更符合基于出血风险评估后制订个体化的抗凝方案。静脉注射后,比伐芦定血药浓度即刻达到峰值,随剂量增加呈线性增长;比伐芦定的 Arg3-Pro4 肽键可被凝血酶缓慢分解,经肾脏清除,半衰期只有 25 min,一旦发生出血事件,停药后 1~2 h 就能恢复凝血功能,因而具有相对的可控性^[7]。此外,比伐芦定具有较高的特异性,不增加血小板活化,因而不会引起 HIT^[8],显著降低了出血风险。2016 年《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》^[9]推荐比伐芦定应用于非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(ACS)、STEMI 的围术期抗凝均为 I a。2017 年欧洲心脏病学会(ESC)推荐将比伐芦定常规应用于 STEMI 患者 PCI 的抗凝,推荐级别为 II a^[10]。

本研究结果显示,PCI 后 24 h,两组采用的方法均起到了有效的抗凝效果;PCI 后 24 h 观察组 ACT 明显高于对照组,推测因比伐芦定能够与阴离子结合位点、凝血酶催化位点结合产生特异性,进而直接抑制凝血酶,且不同于肝素需依赖辅助因子发挥作用。住院期间两组采用的方法安全性较高,且观察组方法更有利于降低出血风险。相比于择期 PCI 患者,急诊 PCI 患者的出血风险仍较高,因此,需要采取多种措施联合预防出血事件的发生。一项 3 602 例接受 PCI 的 STEMI 患者研究显示,单用比伐芦定抗凝较肝素加 GPI 治疗可显著降低 30 d 大出血率和净不良临床事件发生率^[11]。但 LIM 等^[12]研究发现,比伐芦定和肝素的应用在出血及不良事件的发生率等方面无明显差异,这可能与样本量、评价标准等因素有关。值得注意的是,尽管比伐芦定具有上述诸多优势,以及较为宽泛的临床适应范围,但目前仍不能完全取代普通肝素。

综上所述,比伐芦定应用于绝经后女性 AMI 患者急诊 PCI 围术期具有较强的抗凝作用,起效迅速,能够延长 ACT,降低出血事件和 MACE 发生率,安全可靠,较肝素优势更明显。这对于绝经后女性 AMI 患者急诊 PCI 围术期的抗凝治疗具有一定的参考借鉴意义。

参考文献

- [1] FLUSCHNIK N, BECHER P M, SCHNABEL R, et al. Anticoagulation strategies in patients with atrial fibrillation after PCI or with ACS: the end of triple therapy? [J]. *Herz*, 2018, 43 (1): 20-25.
- [2] VERDOIA M, BARBIERI L, PARODI G, et al. Impact of anticoagulation strategy with bivalirudin or heparin on nonaccess site bleeding in percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 90(4): 553-565.
- [3] DELIARGYRIS E N, KIMMELSTIEL C. Heparin or bivalirudin for non-primary PCI: Beware of neat and simple answers [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 90(3): 378-379.
- [4] RIEDEL R, SCHMIEDER A, KOSTER A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia type II (HIT II): a medical-economic view [J]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2017, 112(4): 334-346.
- [5] WANG H, LI Y, CONG H, et al. Efficiency and safety of bivalirudin in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention via radial access: a subgroup analysis from the bivalirudin in acute myocardial infarction versus heparin and GPI plus heparin trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(7): 1157-1165.
- [6] 葛涛. 比伐芦定研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(5): 623-626.
- [7] 胡建波, 张源萍, 何永铭, 等. STEMI 患者急诊 PCI 比伐芦定联合替格瑞洛的近期出血风险评估 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(21): 2933-2935.
- [8] SANFILIPPO F, ASMUSSEN S, MAYBAUER D M, et al. Bivalirudin for alternative anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review [J]. *J Intensive Care Med*, 2017, 32(5): 312-319.
- [9] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016) [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382-400.
- [10] THIELE H, DESCH S, DE WAHA S. Acute myocardial infarction in patients(下转第 3790 页)

参考文献

- [1] 张为,胡才友. 卒中后抑郁治疗进展[J]. 中国社区医师,2017,33(5):5-6,11.
- [2] 李同明,张展,陈秋雷,等. 脑卒中后抑郁发病机制的研究进展[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志,2018,25(2):124-126.
- [3] 蓝学群. 卒中后抑郁患者脑网络拓扑改变的研究[D]. 南宁:广西医科大学,2017.
- [4] 李雪斌. APOE 基因多态性与卒中后抑郁发病风险的关联性研究[D]. 广州:暨南大学,2017.
- [5] 姚珊,沈霞,岳炫烨,等. SLC6A4 基因 rs2020939 多态性与卒中后抑郁相关性的研究[J]. 徐州医学院学报,2014,34(10):689-692.
- [6] 张川江,杨培锋,刘荣馨,等. 抑郁障碍与 5-羟色胺转运体 SLC6A4 基因多态性的相关性分析[J]. 河北医科大学学报,2019,40(9):1079-1082.
- [7] 马振峰,张金铸. 艾司西酞普兰与文拉法辛缓释剂在老年卒中后抑郁治疗中的应用效果对比分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(2):20-22.
- [8] 王少石,周新雨,朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志,2016,11(8):685-693.
- [9] 梅静,王春钢,柏林. SSRI 类抗抑郁药物联合脑血管病常规药物治疗卒中后抑郁的效果[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(1):25-27.
- [10] 宋传福. 5-羟色胺 1A 受体基因多态性与抑郁症及抗抑郁药疗效关联的研究进展[J]. 临床精神医学杂志,2015,25(6):421-423.
- [11] KATO M, FUKUDA T, WAKENO M, et al. Effect of 5-HT1A gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder[J]. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatric Genet*, 2009, 150B(1):115-123.
- [12] ZHAO X, JIN Q, WU L, et al. Sertraline (Zoloft) response in major depressive disorder is not associated with three 5-HT1A receptor gene polymorphisms(rs6295,rs10042486,or rs1364043) in Chinese-Han patients[J]. *Psychiatr Genet*, 2012, 22(5):261-262.
- [13] 易湛苗,倪晓凤,刘芳,等. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗脑卒中后抑郁患者的循证分析[J]. 临床药物治疗杂志,2019,17(1):47-51.
- [14] BLAZEVIC S, HORVATICEK M, KESIC M, et al. Epigenetic adaptation of the placental serotonin transporter gene (SLC6A4) to gestational diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0179934.
- [15] WANG X M, ZHAO Q, CHEN W, et al. Peripheral SLC6A4 gene expression in Obsessive-Compulsive disorder in the Han Chinese population[J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2017, 29(3):146-153.
- [16] SJAARDA C P, HECHT P, MCNAUGHTON A J, et al. Interplay between maternal Slc6a4 mutation and prenatal stress: a possible mechanism for autistic behavior development[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):8735-8739.
- [17] 刘尧. SLC6A4 和 COMT^{vall58met} 基因多态性与癔球症临床特征及其抗抑郁疗效的关联研究[D]. 广州:广州医科大学,2017.
- [18] 韩永凯,李斯娜,王旭生,等. ApoE 基因多态性与卒中后抑郁的关联研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2015,32(4):311-314.
- [19] 汤信海,曾凯敏. 5-羟色胺转运蛋白基因多态性与脑卒中后抑郁的关联[J]. 国际病理科学与临床杂志,2012,32(4):277-280.
- (收稿日期:2020-02-09 修回日期:2020-07-30)
- (上接第 3786 页)
- with ST-segment elevation myocardial infarction: ESC guidelines 2017 [J]. *Herz*, 2017, 42(8):728-738.
- [11] STONE G W, MEHRAN R, GOLDSTEIN P, et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention: pooled patient-level analysis from the HORIZONS-AMI and EU-ROMAX trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(1):27-38.
- [12] LIM G B. Anticoagulation therapy: Bivalirudin not superior to heparin in PCI[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(11):632.
- (收稿日期:2020-02-12 修回日期:2020-07-10)