· 临床研究 ·

老年非瓣膜性心房颤动患者的血栓前状态

林紫薇^{*}, 宋莹莹, 陈晓勇, 丁苗苗, 李前前, 张伶俐, 袁佩佩, 王俊茂, 胡飞龙

(亳州市人民医院老年病科, 亳州 236800)

【摘要】目的 通过对心房颤动患者凝血因子的检测, 观察不同临床因素对其凝血功能的影响。**方法** 纳入慢性非瓣膜性老年心房颤动患者 79 例, 并设立窦性心律患者 61 例作为对照组, 同时检测凝血酶原时间 (PT)、活化的部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FG)、D-二聚体 (DDI) 水平及糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平, 由专人进行心脏超声检查, 判断左心房内径、左心室射血分数 (LVEF)。按有无心房颤动进行分组, 比较两组 PT、APTT、FG、DDI 水平。**结果** 心房颤动组患者 PT、APTT、FG、DDI 水平明显高于对照组; logistic 回归分析发现, 左心房内径、LVEF 及 HbA1c 是 DDI 的预测因素; LVEF 是 FG 的预测因素。**结论** 老年非瓣膜性房颤患者明显处于血栓前状态, 应加强抗凝治疗。

【关键词】 老年人; 心房颤动; 血栓前状态; D-二聚体

【中图分类号】 R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00010

Prothrombotic state in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation

LIN Ziwei^{*}, SONG Yingying, CHEN Xiaoyong, DING Miaomiao, LI Qianqian, ZHANG Lingli, YUAN Peipei, WANG Junmao, HU Feilong

(Department of Geriatrics, People's Hospital of Bozhou, Bozhou 236800, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of different clinical factors on coagulation function in elderly patients with atrial fibrillation by detecting their coagulation factors. **Methods** Clinical data of 79 elderly patients with atrial fibrillation who were admitted to Department of Geriatrics, Bozhou Municipal People's Hospital from March 2011 to March 2012 were analyzed. Another 61 age-matched patients with normal sinus rhythm served as controls. Coagulation function was evaluated by prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and serum levels of fibrinogen (FG), D-Dimer (DDI) and glycosylated hemoglobin (HbA1c). Echocardiography was carried out for their left auricle internal dimension (LAID) and left ventricular ejection fraction (LVEF). **Results** The patients with atrial fibrillation had significantly higher levels on PT, APTT, FG and DDI than those with normal sinus rhythm ($P < 0.05$). Logistic regression analysis indicated that LAID, LVEF, and HbA1c were predictive factors for DDI, so was LVEF for FG. **Conclusion** Elderly patients with atrial fibrillation are in a prothrombotic state, and anticoagulant therapy should be strengthened for them.

【Key words】 elderly; atrial fibrillation; prothrombotic state; D-dimer

心房颤动 (房颤) 是最常见的心律失常之一, 具有发病率高、预后差等特点, 且后期易形成附壁血栓, 当血栓脱落时可导致体循环栓塞, 尤其是脑栓塞。有研究表明^[1,2], 非瓣膜性房颤的存在使脑卒中的危险性增加 5~6 倍, 且房颤引起的卒中中往往更严重, 其中致死性卒中占 25%, 因此, 预防血栓栓塞成为房颤的治疗重点。近年来的研究显示^[3,4], 房颤患者存在血小板功能、凝血及纤溶状态、内皮细胞功能的改变,

通过检测有关因子能识别血液高凝状态即血栓前状态, 并对血栓形成进行危险分层。本研究通过测定老年房颤患者血浆凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化的部分凝血活酶时间 (activated partial prothrombin time, APTT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FG)、D-二聚体 (D-dimer, DDI) 及糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平, 探讨房颤与窦性心律 (窦律) 患者的血栓前状态及与不同临床因素的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2011年3月至2012年3月在安徽省亳州市人民医院住院、且资料完整的持续性房颤老年患者79例，详细记录原发及合并疾病。高血压定义为既往有高血压病史（收缩压 ≥ 160 mmHg和/或舒张压 ≥ 95 mmHg）服用抗高血压药物；糖尿病定义为餐后2h血糖 ≥ 11.1 mmol/L和（或）空腹血糖 ≥ 7.8 mmol/L，服用口服降糖药物或胰岛素。选择同期住院的窦律患者61例作为对照组。排除合并下列情况的患者：初发性房颤，瓣膜性房颤；近两周服用过抗凝药物；严重的肝肾功能衰竭，血液系统原发性疾病，恶性肿瘤等影响血液凝血因子水平的情况。

1.2 超声心动图检查

采用Aloka870SSD心脏超声检查仪、经胸部进行二维超声、M型超声心动图和彩色多普勒血流显像；左心房内径测量采用胸骨旁长轴观，方法参照美国心脏超声协会推荐的方法。

1.3 测定凝血相关指标

清晨空腹时用真空采血管取肘静脉血6ml，3.2%枸橼酸钠1:9抗凝。取血后，立即混均抗凝剂，2500r/min离心10min分离出血浆。采用日本Sysmex公司全自动凝血分析仪检测PT、APTT和FG，当天完成。免疫比浊法测定DDI采用，全自动生化仪酶法检测HbA1c。

1.4 统计学处理

采用SPSS13.0软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示，两两比较使用独立样本t检验。计数资料组间比较采用卡方检验。采用两分类logistic回归分析筛选出影响凝血指标的临床预测因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

房颤组与窦律组年龄、性别差异无统计学意义。原发或合并疾病包括冠心病、高血压、糖尿

病、肺心病、短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack, TIA）或既往有脑卒中病史，两组差异亦无统计学意义。房颤组左心房内径显著高于窦律组，左室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）显著低于窦律组（均 $P < 0.05$ ；表1）。

2.2 凝血相关指标比较

房颤组PT（ $P < 0.01$ ）、APTT（ $P < 0.05$ ）、FG（ $P < 0.01$ ）、DDI（ $P < 0.01$ ）以及HbA1c（ $P < 0.01$ ）水平均显著高于窦律组（表2）。

2.3 预测D-二聚体和纤维蛋白原水平的因素

分别以DDI和FG为因变量，多个临床因素为自变量进行logistic回归分析，结果显示，左心房内径、LVEF及HbA1c是DDI的预测因素（表3），LVEF是FG的预测因素（表4）。

3 讨论

房颤是最常见的心律失常之一，发病率高，持续时间长，且可致严重并发症，如心力衰竭（心衰）和动脉栓塞，特别是并发脑卒中，后者更是房颤患者致死致残的主要原因。房颤患者存在凝血功能障碍，表现为内皮细胞功能、血小板功能、凝血及纤溶状态的改变，临床上表现为血栓栓塞。通过检测有关凝血因子可识别血液高凝状态即血栓前状态，对及时处理、防止房颤患者发生血栓栓塞具有重要的临床意义。

表1 两组患者的一般临床资料
Table 1 Clinical characteristics in two groups

指标	房颤组(n=79)	窦律组(n=61)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	74.7 $\pm$ 6.9	71.5 $\pm$ 7.3
冠心病(n, %)	51(64.6)	31(50.8)
TIA/脑卒中(n, %)	38(48.1)	31(50.8)
高血压病(n, %)	37(46.8)	34(55.7)
糖尿病(n, %)	13(16.5)	10(16.4)
肺心病(n, %)	20(25.3)	12(19.7)
左心房内径(mm, $\bar{x} \pm s$)	39.4 $\pm$ 7.0*	34.0 $\pm$ 5.9
LVEF(%, $\bar{x} \pm s$)	42.6 $\pm$ 11.6*	50.8 $\pm$ 10.2

注: TIA: 短暂性脑缺血发作; LVEF: 左室射血分数。与窦律组比较, * $P < 0.05$

表2 两组凝血相关指标比较
Table 2 Coagulation relevant factors in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)	APTT(s)	FG(g/L)	DDI(mg/L)	HbA1c
房颤组	79	11.5 $\pm$ 1.5**	31.6 $\pm$ 5.0*	4.2 $\pm$ 1.1**	1.7 $\pm$ 1.1**	7.27 $\pm$ 1.99**
窦律组	61	12.5 $\pm$ 1.0	33.1 $\pm$ 3.8	3.3 $\pm$ 0.7	0.5 $\pm$ 0.2	5.26 $\pm$ 0.69

注: PT: 凝血酶原时间; APTT: 活化的部分凝血活酶时间; FG: 纤维蛋白原; DDI: D-二聚体; HbA1c: 糖化血红蛋白。与窦律组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表3 预测 DDI 水平的因素的 logistic 回归分析
Table 3 Logistil analysis of predictors for D-dimer level

自变量	Unstandardized Coefficient		Standardized Coefficient	t	P 值
	B	Std. Error	Beta		
常数	0.564	1.506		0.374	0.713
年龄	0.011	0.008	0.075	1.294	0.213
左心房内径	0.054	0.020	0.286	2.689	0.016
左室射血分数	-0.061	0.011	-0.511	-5.467	0.000
糖化血红蛋白	0.202	0.061	0.285	3.303	0.004

表4 预测 FG 水平的因素的 logistic 回归分析
Table 4 Logistic analysis of predictors for FG level

自变量	Unstandardized Coefficient		Standardized Coefficient	t	P 值
	B	Std. Error	Beta		
常数	3.579	2.419		1.479	0.156
年龄	0.008	0.013	0.063	0.587	0.570
左心房内径	0.038	0.033	0.232	1.156	0.263
左室射血分数	-0.059	0.018	-0.582	-3.296	0.004
糖化血红蛋白	0.112	0.099	0.185	1.133	0.272

PT和APTT测定是反映凝血系统凝血活性的敏感指标, DDI是交联纤维蛋白的特殊性降解产物, 反映体内凝血系统和纤溶系统的活性。有研究认为^[5,6], DDI结合临床心血管危险因素可有效预测房颤患者血栓事件发生危险, FG是血浆中含量最高的凝血因子, 是心脑血管血栓性疾病的重要危险因素。本研究结果提示, 房颤组PT、APTT、FG和DDI水平明显高于窦律组, 说明老年房颤患者血液处于血栓前状态; 此外, 本研究logistic回归分析发现, 左心房内径、LVEF及HbA1c是DDI的预测因素, LVEF是FG的预测因素, 说明老年房颤患者血液中DDI升高与左心房内径呈线性正相关, 这些结果均提示老年房颤患者中凝血系统的激活与左心房大小和功能有关^[7]。房颤患者同时合并心功能不全约占30%, 心力衰竭可加重房颤的高凝状态; HbA1c水平升高所反映的持续高血糖状态损伤内皮, 一方面内皮素的释放, 减少NO、前列环素的释放, 使血管舒缩功能受损; 另一方面葡萄糖的直接毒性作用使内皮细胞复制减少、修复能力下降, 最终导致内皮细胞受损, 促进血栓形成; HbA1c还可使红细胞黏度升高, 流动性变小, 变形能力明显降低^[8]。文献报道, 房颤合并多个心血管危险因素如高血压、糖尿病、心力衰竭和既往脑卒中病史的房颤患者发生血栓性疾病概率会明显升高^[1]。目前房颤防治指南^[9]推荐, 对伴有心血管危险因素, 如高龄、高血压、糖尿病、心力衰竭、和既往脑卒中病史的房颤患者, 应该给予积极的抗凝治疗, 从危险因素层面强调了抗凝的重要性。本研究结果提示: 老年房颤患者、特别是左心房增大合并糖尿病、心衰者更要积极的抗凝治疗。

【参考文献】

- [1] 刘 央. 心房纤颤并发血栓栓塞危险因素分析[J]. 中国医药导报, 2010, 7(15): 142-143.
- [2] 赵育洁, 杨俊娟. 心房颤动血栓前状态评价的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(3): 386-389.
- [3] 李 婧. 血浆 D-二聚体检测及其对心房颤动患者血栓诊断的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(5): 726-729.
- [4] Sadanaga T, Kohsaka S, Ogawa S. D-dimer levels in combination with clinical risk factors can effectively predict subsequent thromboembolic events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy[J]. *Cardiology*, 2010, 117(1): 31-36.
- [5] Nozawa T, Inoue H, Hirai T, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 109(1): 59-65.
- [6] Ohara K, Inoue H, Nozawa T, et al. Accumulation of risk factors enhances the prothrombotic state in atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 126(3): 316-321.
- [7] 张庆文, 苗懿德, 康丽萍, 等. 老年高血压并存心房颤动患者左心房内径和血栓前状态研究[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(3): 182-184.
- [8] 严芝光, 钟 东. 糖化血红蛋白检测技术与临床应用进展. 检验医学与临床, 2012, 9(6): 714-716.
- [9] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2006, 114(7): 700-752.

(编辑: 王雪萍)