

抗凝治疗对非瓣膜性心房颤动患者 纤溶指标的动态影响

韩冰^{1△} 黄全跃¹ 刘樊¹

【摘要】 目的:探讨纤溶因素在非瓣膜性心房颤动(房颤)患者高凝状态形成中的作用及抗凝治疗早期纤溶指标浓度的变化趋势。方法:应用酶联免疫吸附(ELISA)法分别测定窦性心律组(窦律组,27例)及房颤组(25例)患者抗凝治疗各时间点(1 d、7 d、1个月、2个月)组织型纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、D-二聚体(D-dimer)浓度和INR值。分析两组患者PAI-1和D-dimer浓度的差异,该指标随抗凝治疗时间的变化趋势及PAI-1、D-dimer和INR三者之间的相关性。结果:①房颤组PAI-1和D-dimer水平均明显高于窦律组;②PAI-1和D-dimer浓度在抗凝治疗各时间点均差异有统计学意义(均 $P<0.05$),PAI-1浓度随抗凝治疗各时间点下降百分比分别为7%、18%及31%,D-dimer浓度分别下降19%、34%及43%;③房颤组PAI-1浓度在抗凝治疗1个月、2个月时与窦律组比较均差异有统计学意义(均 $P<0.05$),D-dimer浓度治疗7 d、1个月时均差异有统计学意义(均 $P<0.05$);④ $INR\leq 2.0$ 较 $INR> 2.0$ 组PAI-1和D-dimer均值较高(均 $P<0.05$)。相关分析发现PAI-1、D-dimer和INR之间均呈显著负相关(r 值分别为-0.263、-0.443, P 值分别为0.010、0.000),PAI-1和D-dimer之间呈显著正相关($r=0.468$, $P=0.000$)。结论:低纤溶状态可能是非瓣膜性房颤患者高凝状态形成的重要原因;抗凝治疗可有效快速改善房颤患者的低纤溶状态。

【关键词】 心房颤动,非瓣膜性;组织型纤溶酶原激活物抑制剂-1;D-二聚体

【中图分类号】 R541.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1001-1439(2013)03-0183-04

Effects of anticoagulant therapy on alteration of fibrinolysis parameters in patients with nonvalvular atrial fibrillation

HAN Bing HUANG Quanyue LIU Fan

(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410011, China)

Corresponding author: HUANG Quanyue, E-mail: hqy2248@medmail.com.cn

Abstract Objective: To explore the role of fibrinolysis system in the formation of hypercoagulable state with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) patients and investigate the variation tendency of PAI-1 and D-dimer levels

¹ 中南大学湘雅二医院心内科(长沙,410011)

[△] 现工作于兰州大学第一医院(兰州,730000)

通信作者:黄全跃, E-mail: hqy2248@medmail.com.cn

氧化应激引起的细胞损伤和离子通道重构的调控提供一个新的视点,为临床更有效地防治心律失常提供新的理论依据和治疗策略。

参考文献

- [1] ROZANSKI G J. Physiological remodeling of potassium channels in the heart[J]. Cardiovasc Res, 2012, 93:218-219.
- [2] BANDERAS D Z, ESCOBEDO J, GONZALEZ E, et al. γ -Glutamyl transferase: a marker of nonalcoholic fatty liver disease in patients with the metabolic syndrome[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012, 24:805-810.
- [3] FILOMENI G, ROTILIO G, CIRIOLO M R. Cell signalling and the glutathione redox system[J]. Biochem Pharmacol, 2002, 64:1057-1064.
- [4] 田颖,王江,李振魁,等.大鼠心肌梗死后心力衰竭模型的建立和评估[J].心脏杂志,2006,18(4):404-405.
- [5] TATE S S, MEISTER A. Gamma-Glutamyl transpeptidase from kidney[J]. Methods Enzymol, 1985, 113:400-419.
- [6] CARNES C A, JANSSEN P M L, RUEHR M L, et al. Atrial glutathione content, calcium current and contractility[J]. J Biol Chem, 2007, 282:28063-28073.
- [7] WANG W, MA J, ZHANG P, et al. Redox reaction modulates transient and persistent sodium current during hypoxia in guinea pig ventricular myocytes[J]. Pflugers Arch, 2007, 454:461-475.
- [8] PAOLICCHI A, DOMINICI S, PIERI L, et al. Glutathione catabolism as a signaling mechanism[J]. Biochem Pharmacol, 2002, 64:1027-1035.
- [9] HANIGAN M H, RICKETTS W A. Extracellular glutathione is a source of cysteine for cells that express gamma-glutamyl transpeptidase[J]. Biochemistry, 1993, 32:6302-6306.

(收稿日期:2012-07-12 修回日期:2012-09-15)

along with the anticoagulant therapy. **Method:** Patients were divided into NVAF group ($n=25$) and control group (sinus rhythm with age-matched hypertensive patients, $n=27$). ELISA method was used to detect the plasma levels of PAI-1 and D-dimer. The difference of PAI-1, D-dimer levels in two groups, the variation tendency of the two indexes along with anticoagulant therapy, and the correlation among PAI-1, D-dimer and INR were analyzed. **Result:** ① The levels of PAI-1 and D-dimer in NVAF group were higher than those in control group (both $P < 0.05$). ② The plasma levels of PAI-1 and D-dimer significant changed at each time points (the 1st day, 7th day, 1st month, 2nd month) (all $P < 0.05$). The decreased percentage of PAI-1 concentration were 7%, 18% and 31%, respectively; while D-dimer were 19%, 34% and 43%. ③ The variations of PAI-1 level at 1st month and 2nd month were different between control group and NVAF group (both $P < 0.05$), the variations of D-dimer level at 7th day and 1st month were different between control group and NV AF group (both $P < 0.05$). ④ PAI-1 and D-dimer levels were higher in $INR \leq 2.0$ group than those in $INR > 2.0$ group. PAI-1, D-dimer and INR levels were negatively correlated (r were -0.263 , -0.443 ; P were 0.010 , 0.000 , respectively), while PAI-1 and D-dimer were positively correlated ($r=0.468$, $P=0.000$). **Conclusion:** Low fibrinolysis state is an important factor in the formation of hypercoagulable state in NVAF. Anticoagulant therapy can improve the fibrinolysis state in NVAF patients quickly and effectively.

Key words atrial fibrillation, nonvalvular; plasminogen activator inhibitor-1; D-dimer

心房颤动(房颤)密切相关的血栓栓塞性事件是房颤致死致残的重要原因之一。近年来的研究表明,房颤患者的血栓前状态和血流动力学异常等多种因素参与了血栓形成。目前国内外关于纤溶因素在房颤血栓前状态中的作用尚有争议,本文选取组织型纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)和D-二聚体(D-dimer)两个代表纤溶活性的指标,拟通过监测非瓣膜性房颤组和窦性心律(窦律)组PAI-1和D-dimer的浓度变化趋势,明确纤溶因素在房颤高凝状态中的作用及抗凝治疗对纤溶活性的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

房颤组:2009-02-2010-02于我院心内科门诊就诊的非瓣膜性房颤患者25例,年龄49~80(65.2 ± 8.2)岁,均经12导联心电图、Holter及相关病史确诊为持续性、永久性或阵发性房颤,房颤诊断依据2006年ACC/AHA房颤指南。患者存在除需要药物治疗的高血压外以下1项或多项危险因素:①年龄 ≥ 75 岁;②既往有脑卒中、一过性脑缺血发作或全身性栓塞;③糖尿病。窦律组:同期门诊就诊的高血压窦律组患者27例,年龄47~74(64.5 ± 7.8)岁,均经心电图证实为窦律,未曾有房颤史,无糖尿病、冠心病及血栓栓塞病史。两组性别、年龄、体重、BMI、吸烟史等均差异无统计学意义,房颤组有糖尿病史(40.0%)、冠心病史(44.0%)和血栓栓塞病史者(48.0%)均占40%以上。排除标准:可逆性原因(如甲状腺毒症与心包炎)引起的房颤;超声心动图检查提示有心脏瓣膜病;肝、肾、血液、免疫、感染及肿瘤性疾病;未能控制的持续性高血压[收缩压 > 180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),或舒张压 > 100 mmHg]和入选前1个月内除阿司匹林外,服用华法林、噻氯匹定、氯吡格雷、肝素等抗栓药物。研究获得所有患

者的知情同意。

1.2 方法

所有研究对象均于清晨空腹采肘静脉血,由医院专人监控,酶联免疫吸附法监测血浆PAI-1和D-dimer浓度,PAI-1和D-dimer酶联免疫分析试剂盒由上海逸峰生物有限公司提供。全自动生化分析仪监测肝肾功能、TC、血糖及INR值。房颤组患者第1天采血后予华法林治疗,入选后第7天、1个月、2个月时再次采血检测有关研究指标。

1.3 统计学处理

应用SPSS15.0进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分比表示。两组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生化指标及血浆PAI-1和D-dimer浓度

两组肝肾功能(ALT、AST、Cr)、TG、TC、LDL-C、HDL-C、空腹血糖(FBS)及PAI-1和D-dimer指标见表1。

2.2 抗凝治疗各时间点PAI-1和D-dimer浓度

房颤组抗凝治疗第7天、1个月及2个月时PAI-1与D-dimer水平见表2。

2.3 抗凝治疗时间与PAI-1及D-dimer水平的关系

对房颤组PAI-1及D-dimer水平在抗凝治疗各时间点变化行单因素重复测量方差分析, P 均为0.000。行事后两两比较分析,第1天和第7天PAI-1均数差值无统计学意义,余均有意义($P < 0.01$)。PAI-1在抗凝治疗后第7天、1个月与2个月时较治疗前下降百分比分别为7%、18%及31%;D-dimer总体均数两两比较均不相同,D-dimer在抗凝治疗后第7天、1个月、2个月时较治疗前下降百分比分别为19%、34%及43%。

表 1 两组生化指标、PAI-1 和 D-dimer 浓度比较

组别	ALT/(U · L ⁻¹)	AST/(U · L ⁻¹)	Cr/(μmol · L ⁻¹)	TG/(mmol · L ⁻¹)	TC/(mmol · L ⁻¹)
窦律组(27 例)	22.70 ± 13.58	23.15 ± 5.77	73.37 ± 13.26	2.90 ± 1.48	5.53 ± 3.93
房颤组(25 例)	22.92 ± 9.01	24.88 ± 6.43	85.75 ± 23.87	2.34 ± 1.23	3.92 ± 0.96

组别	HDL-C/ (mmol · L ⁻¹)	LDL-C/ (mmol · L ⁻¹)	FBS/ (mmol · L ⁻¹)	PAI-1/ (ng · L ⁻¹)	D-dimer/ (ng · ml ⁻¹)
窦律组(27 例)	3.50 ± 1.07	1.21 ± 0.37	5.33	309.79 ± 153.99	1.85 ± 0.74
房颤组(25 例)	3.57 ± 0.90	1.32 ± 0.25	5.66	423.67 ± 181.59 ¹⁾	3.57 ± 0.55 ¹⁾

与窦律组比较,¹⁾P < 0.05。

表 2 抗凝治疗不同时间点 PAI-1 和 D-dimer 浓度比较

Table 2 Levels of PAI-1 and D-dimer at different anticoagulation treatment time points

组别	PAI-1/ (ng · L ⁻¹)	D-dimer/ (ng · ml ⁻¹)
窦律组(27 例)	309.79 ± 153.99	1.85 ± 0.74
房颤组(25 例)		
第 1 天	423.67 ± 181.59	3.57 ± 0.55
第 7 天	393.93 ± 171.23	2.90 ± 0.49 ¹⁾
1 个月	348.65 ± 179.69	2.36 ± 0.57 ¹⁾
2 个月	290.84 ± 123.51	2.05 ± 0.48

与窦律组比较,¹⁾P < 0.05。

2.4 不同 INR 值亚组 PAI-1 与 D-dimer 水平

INR ≤ 2.0 (0.9 ~ 2.0) 组 PAI-1 和 D-dimer 值较 INR > 2.0 (2.1 ~ 3.5) 组高 [PAI-1: (353.13 ± 95.81) ng/L : (312.65 ± 90.34) ng/L; D-dimer: (2.88 ± 0.83) ng/mg : (2.54 ± 0.68) ng/mg], 差异具有统计学意义 (P < 0.05)。PAI-1、D-dimer 与 INR 均呈负相关 (r = -0.263, -0.443, P < 0.05), PAI-1 和 D-dimer 呈正相关 (r = 0.468, P < 0.05)。

3 讨论

PAI-1 是纤溶系统的生理性抑制剂, 通过灭活 t-PA 的活性在纤溶系统中发挥重要作用, D-dimer 是纤溶系统活化和纤维蛋白降解的分子标志, 血浆 D-dimer 升高既表示凝血酶增加, 也表示继发性纤溶亢进, 提示血管内已有微血栓形成, 是血栓前状态十分敏感的指标。

本研究发现, 和窦律组相比, 房颤组患者血浆 PAI-1 水平明显升高。本文用 ELISA 法监测 PAI-1 抗原的含量, 可以反映纤溶活性, 这与 Marin 等^[1] 及李曦等^[2] 的研究结果一致, 提高的 PAI-1 与 t-PA 反映的是低纤溶状态^[3-4]。故有理由认为, 非瓣膜性房颤患者存在纤溶活性障碍。而 Mitusch 等^[5] 的研究报道房颤患者 t-PA 升高, PAI-1 无变化。考虑研究结果不一致可能与病例类型、指标检测方法等不同有关。本研究发现 D-dimer 水平在房颤组中明显升高, 几乎达到窦律组的 2 倍, 这与既往研究结果一致。两者水平升高的机制可能为: ①非瓣

膜性房颤存在血流的不规则运动, 导致血小板激活, 释放 PAI-1 增加; ②内皮细胞受损, NO 合成下降, 从而致使 PAI-1 蛋白表达增加。已知 NO 可以抑制 PAI-1 的表达; 当纤溶功能下降时可继发纤溶亢进, 交联纤维蛋白降解, 致使 D-dimer 产生增加。

关于 PAI-1 水平在抗凝治疗之后的变化, 目前的研究结果不尽一致, 国外有研究报道, 房颤(风湿性及非瓣膜性)患者体内 PAI-1 水平明显升高, 在抗凝治疗后其水平显著下降, 说明抗凝治疗后纤溶活性得到改善^[6]。这与本研究结果一致。而吴俊等^[7] 研究结果与本实验不一致, 其认为华法林抗凝治疗后, t-PA 变化不显著, 而 PAI-1 却大幅度上升, t-PA/PAI-1 比值下降, 纤溶活性下降。原因解释为, 凝血系统活性下降后, 为了达到平衡, 纤溶系统也会下降, 否则体内平衡就会失去, 而其变化主要在于 PAI-1 的升高。

国外也有研究报道, 2 mg 华法林和 300 mg 阿司匹林联合治疗 8 周后, 房颤患者体内纤维蛋白原水平、vWF 或 D-dimer 和 INR 没有显著变化, PAI-1 水平则明显升高^[8]。INR 和 D-dimer 或 PAI-1 之间无明显相关性。调整剂量的华法林 (INR 2.0 ~ 3.0) 可使升高的凝血标志物, 如纤维蛋白原、D-dimer 正常化, 而 PAI-1 水平并无变化。关于随抗凝治疗房颤纤溶指标的变化趋势未见报道。本研究通过单因素重复测量方差分析发现抗凝治疗 7 d、1 个月及 2 个月 PAI-1 水平呈逐渐下降趋势, PAI-1 浓度在抗凝治疗 3 个时间点分别下降 7%、18% 与 31%, 在抗凝治疗第 7 天时, PAI-1 即降至窦律组水平。

目前国内研究表明抗栓治疗可显著降低 D-dimer 水平^[9]。Mahe 等^[10] 报道, 慢性房颤患者 D-dimer 升高, 抗凝治疗可使其显著降低。Enta 等^[11] 报道, D-dimer 能预测非瓣膜性房颤患者的血栓栓塞事件, 在已进行抗凝治疗的房颤患者中, 高水平的 D-dimer 仍是心血管事件的显著预测因子。另外, Lip 等^[12] 将房颤组与窦律组比较, 房颤患者的 D-dimer 高于窦律组约 1 倍; 阿司匹林及小剂量华法林不能改变 D-dimer 水平, 而调整剂量的华法林

可以使其在第2周下降36.4%,第4周下降50%。本研究显示抗凝治疗7 d、1个月及2个月D-dimer水平亦呈逐渐下降趋势,分别下降19%、34%与43%,说明随抗凝治疗时间的延长,非瓣膜性房颤患者的纤溶活性得到逐步改善。治疗2个月时,D-dimer降至窦律组水平,但下降幅度较Lip实验低。此外还有结果不一致的研究,范丽梅等^[13]报道,抗凝治疗并不能降低D-dimer水平,房颤患者血浆D-dimer水平升高与左心耳功能障碍有关,并可能与心房附壁血栓有关^[14]。

关于抗凝治疗后纤溶活性变化不一致的原因,分析可能与入选病例特征、纤溶指标检测方法不同有关。本研究对分析抗凝治疗早期非瓣膜性房颤患者体内PAI-1和D-dimer浓度变化趋势,表明调整剂量的华法林(INR 2.0~3.0)抗凝治疗可逐步改善非瓣膜性房颤患者的纤溶功能,从而改善高凝状态,有效预防脑卒中的发生。关于抗凝治疗后纤溶活性改善的机制不清楚,推测可能继发于抗凝治疗后血小板活性及内皮功能的改善^[15]。

此外,本研究仍以传统规定INR(2.0~3.0)为抗凝治疗达标,分析发现INR≤2.0组PAI-1和D-dimer均值较高,PAI-1、D-dimer和INR之间均呈负相关,PAI-1和D-dimer呈正相关,表明随着抗凝治疗密度的加强,纤溶抑制作用减轻,凝血酶的产生进一步得到降低,纤溶活性得以改善。在临床上联合INR、PAI-1和D-dimer可能更全面、也更有助于非瓣膜性房颤抗凝治疗的监测工作。

参考文献

[1] MARIN ORTUNO F, ROLDAN SCHILLING V, MARCO VERA P, et al. Improvement in fibrinolytic function following anticoagulant treatment in chronic rheumatic atrial fibrillation[J]. *Rev Esp Cardiol*, 1999, 52: 25-30.

[2] 李曦, 谢英, 赵瑞祥, 等. 阿司匹林或华法林治疗对非瓣膜病持续性心房颤动患者凝血-纤溶指标影响及安全性[J]. *临床心血管病杂志*, 2007, 23(10): 754-758.

[3] DE BONO D. Significance of raised plasma concentrations of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in patients at risk from ischaemic heart disease[J]. *Br Heart J*, 1994, 71: 504-507.

[4] HAMSTER A. Hemostatic function and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332: 667-668.

[5] MITUSCH R, SIEMENS H J, GARBE M, et al. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy[J]. *Thromb Haemost*, 1996, 75: 219-223.

[6] ROLDÁN V, MARÍN F, MARCO P, et al. Anticoagulant therapy modifies fibrinolytic dysfunction in chronic atrial fibrillation[J]. *Haemostasis*, 2000, 30: 219-224.

[7] 吴俊, 于贵杰, 许俊堂. 非瓣膜性心房颤动高凝状态指标及抗栓治疗监测[J]. *中国医药导刊*, 2006, 8(4): 266-269.

[8] LI-SAW-HEE F L, BLANN A D, LIP G Y. Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2000, 31: 828-833.

[9] 许俊堂, 胡大一. 非瓣膜病性心房颤动的抗栓疗法[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(2): 126-128.

[10] MAHE I, DROUET L, CHASSANY O, et al. D-dimer: a characteristic of the coagulation state of each patient with chronic atrial fibrillation[J]. *Thromb Res*, 2002, 107: 1-6.

[11] ENTA K, IWANE K, AOSAKI M, et al. Predictive value of Coagulative molecular markers for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: prospective five year follow-up study[J]. *J Cardiol*, 2004, 44: 223-232.

[12] LIP G Y, LIP P L, ZARIFIS J, et al. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 1996, 94: 425-431.

[13] 范丽梅, 蔡白振, 胡春玲, 等. 血浆D-二聚体水平变化在心脏房颤血栓前状态诊断的意义[J]. *中国热带医学*, 2006, 6(8): 1422-1423.

[14] 刘明, 沈玉祥. 脑钠肽-D-二聚体与心房颤动血栓栓塞并发症的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2012, 28(9): 691-692.

[15] 张玉芝, 余娟, 邵珊, 等. 非瓣膜病心房颤动住院患者抗凝治疗现状及影响因素分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2010, 26(6): 443-445.

(收稿日期:2012-10-10 修回日期:2012-12-28)