

• 论著 •

单中心非瓣膜性心房颤动患者抗栓现状分析及建议



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

谢煌烈¹, 韩鹏宇¹, 郑朝阳^{2*}, 朱伟³, 陶文祥¹, 王恒坤¹

【摘要】 背景 非瓣膜性心房颤动 (NVAf) 是临床常见的心律失常疾病, 脑卒中是心房颤动 (简称房颤) 最常见的危害之一。目前临床研究主要集中在房颤合并冠心病抗栓方案或抗栓达标情况探讨方面, 对于不同用药方案之间远期安全性及有效性的研究少有报道。**目的** 对房颤各抗栓方案有效性及安全性、各年龄组用药方案及 1 年内房颤相关终点事件进行对比分析。**方法** 选取 2018 年 1—10 月于广东省中医院心血管科住院的 NVAf 患者 354 例为研究对象, 记录患者的性别、年龄、房颤类型 (阵发性、永久性、持续性、长程持续性)、合并症 [脑卒中 / 短暂性脑缺血发作 (TIA)、心力衰竭、高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症]、肌钙蛋白 T (cTnT)、卒中风险评分 (CHA₂DS₂-VASc 评分)、出血风险评分 (HAS-BLED 评分) 及随访 1 年内血栓栓塞事件、出血事件、全因死亡及再入院情况。按抗栓方案不同分为无抗栓组 (42 例)、阿司匹林组 (21 例)、氯吡格雷组 (51 例)、联合组 (25 例)、华法林组 (49 例)、达比加群组 (89 例)、利伐沙班组 (77 例), 按年龄不同分为 <65 岁 (60 例)、65~75 岁 (92 例)、>75 岁 (202 例), 并比较不同抗栓方案及年龄间各项指标有无差异。**结果** 联合组男性占比高于无抗栓组, 华法林组年龄小于氯吡格雷组, 利伐沙班组阵发性房颤占比低于联合组, 无抗栓组、华法林组冠心病占比低于氯吡格雷组、联合组, 联合组冠心病占比高于利伐沙班组、达比加群组, 联合组 cTnT 水平高于无抗栓组、阿司匹林组、氯吡格雷组、华法林组、利伐沙班组、达比加群组, 氯吡格雷组 HAS-BLED 评分高于达比加群组 ($P<0.05$)。不同抗栓方案治疗 1 年内总血栓栓塞事件发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.404$, $P=0.054$), 全因死亡率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=9.925$, $P=0.128$)。不同抗栓方案治疗 1 年内总出血事件发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=14.420$, $P=0.019$)。不同年龄段患者再入院率比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 早期识别房颤并行抗栓治疗在预防血栓栓塞方面具有重要意义。抗栓首选新型口服抗凝药物 (NOAC) 或者华法林, NOAC 在预防血栓形成及出血方面不劣于华法林, 但需注意消化道出血风险。对于高龄房颤患者, 抗凝更需个体化。

【关键词】 心房颤动; 流行病学; 抗栓治疗; 高龄

【中图分类号】 R 541.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.157

谢煌烈, 韩鹏宇, 郑朝阳, 等. 单中心非瓣膜性心房颤动患者抗栓现状分析及建议 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(14): 1758-1763. [www.chinagp.net]

XIE H L, HAN P Y, ZHENG C Y, et al. Antithrombotic therapies for patients with nonvalvular atrial fibrillation: a single-center comparative analysis and recommendations [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(14): 1758-1763.

Antithrombotic Therapies for Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: a Single-center Comparative Analysis and Recommendations XIE Huanglie¹, HAN Pengyu¹, ZHENG Chaoyang^{2*}, ZHU Wei³, TAO Wenxiang¹, WANG Hengkun¹

1.The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510403, China

2.Department of Cardiovascular, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510403, China

3.Key Laboratory of Clinical Research for Traditional Chinese Medicine Syndrome, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510403, China

*Corresponding author: ZHENG Chaoyang, Chief physician; E-mail: zhengchaoyang2233@163.com

【Abstract】 Background Nonvalvular atrial fibrillation (AF) is a common clinical arrhythmia disease, and AF-related stroke is one of its commonest complications. Available relevant clinical studies mainly focus on antithrombotic therapies or the achievement of antithrombotic goals in coronary heart disease (CHD) patients with AF, but rarely compare the long-term safety and efficacy of different therapies. **Objective** To compare the efficacy, safety and one-year AF-related

基金项目: 广东省科技厅项目 (广东省中医证候临床研究重点实验室项目) (2017B030314166); 广东省中医院中医药科学技术研究专项 (YN2018MJ06; YN2016MJ02)

1.510403 广东省广州市, 广州中医药大学第二临床医学院 2.510403 广东省广州市, 广东省中医院心血管科 3.510403 广东省广州市, 广东省中医院证候临床研究重点实验室

*通信作者: 郑朝阳, 主任医师; E-mail: zhengchaoyang2233@163.com

本文数字出版日期: 2020-12-11

endpoint events of different antithrombotic therapies in nonvalvular AF patients, regardless of age and by age group. **Methods**

The included 354 nonvalvular AF inpatients were recruited from Department of Cardiovascular, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine from January to October 2018. Information was collected, including gender, age, type of AF (paroxysmal, perpetual, persistent, long-standing persistent), complications (stroke/transient ischemic attack, heart failure, hypertension, diabetes, CHD, hyperlipidemia), cTnT, CHA₂DS₂-VASc score, and HAS-BLED score. Also, the incidence of thromboembolic events, hemorrhagic events, all-cause deaths and readmission within one-year follow-up period was obtained. The efficacy and safety were compared between groups treated with non-antithrombotic regimen (42 cases), aspirin (21 cases), clopidogrel (51 cases), dual antiplatelet therapy (25 cases), warfarin (49 cases), dabigatran (89 cases) and rivaroxaban (89 cases). And these regimens' efficacy and safety were further analyzed based on age group [<65 age group (60 cases), 65-75 age group (92 cases), >75 age group (202 cases)]. **Results** The proportion of men in dual antiplatelet therapy group was higher than that in non-antithrombotic regimen group ($P<0.05$). The average age of warfarin group was younger than that of clopidogrel group ($P<0.05$). Paroxysmal AF prevalence in rivaroxaban group was lower than that in dual antiplatelet therapy group ($P<0.05$). CHD prevalence in non-antithrombotic group was lower than that of clopidogrel group or dual antiplatelet therapy group, and so did that in warfarin group ($P<0.05$). CHD prevalence in dual antiplatelet therapy group was higher than that of rivaroxaban group or dabigatran group ($P<0.05$). The average cTnT level of dual antiplatelet therapy group was higher than that of other five groups ($P<0.05$). Clopidogrel group had higher average HAS-BLED score than dabigatran group ($P<0.05$). The groups treated with different regimens showed statistically significant differences in the incidence of thromboembolic events within one-year follow-up ($\chi^2=12.404$, $P=0.054$). They also showed statistically obvious differences in the incidence of bleeding events within one-year follow-up ($\chi^2=14.420$, $P=0.019$). But they demonstrated similar incidence of all-cause deaths ($\chi^2=9.925$, $P=0.128$). The readmission rate of patients in three age groups was significantly different ($P<0.05$).

Conclusion Early identification of AF and timely antithrombotic therapy are of great significance in preventing thromboembolism. New oral anticoagulants (NOAC) or warfarin may be the first choice for antithrombotic treatment of nonvalvular AF. NOAC is not inferior to warfarin in preventing thrombosis and bleeding, but the risk of gastrointestinal bleeding should be paid attention to. For elderly AF patients, individualized anticoagulant therapy may be more effective.

【Key words】 Atrial fibrillation; Epidemiology; Antithrombotic therapy; Advanced age

心房颤动(房颤)是临床最常见的持续性心律失常疾病,与多种心血管疾病如高血压、心力衰竭相关,并带来严重社会负担^[1]。据统计,至2010年,世界房颤患者总数达3 350万人,男女比例约1.6^[2]。最新报道指出,房颤发病及流行率将在未来30年内持续增加,成为最大的公共卫生挑战之一^[3]。随着我国人口老龄化的进一步加剧,老年房颤发病率高、抗栓治疗不足更为突出。新近一项针对我国东北地区房颤人群的研究发现:在70~80岁人群中,房颤患病率为7.3%~13.7%,是60~69岁人群的6倍;高达90.2%的房颤患者需抗凝治疗,但实际接受治疗仅4.1%^[4]。宋文豪等^[5]通过对315例非瓣膜性房颤(NVAF)患者抗凝治疗分析,发现NVAF住院患者的抗凝治疗与指南推荐有一定的差距,并建议严格按危险分层加强抗凝药物使用。本文通过收集354例NVAF住院患者临床资料,对各抗栓方案有效性及安全性、各年龄段用药方案及1年内房颤相关终点事件进行分析,以期临床NVAF治疗提供更为客观的依据或建议。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018年1—10月,于广东省中医院心血管科住院的NVAF患者354例为研究对象。其中

本研究创新点:

非瓣膜性心房颤动系临床上常见的心律失常疾病,与多种疾病密切相关。脑卒中及血栓栓塞是其主要的危害之一,而抗栓药物的干预常增加患者,特别是高龄患者的出血风险。本研究从实际临床用药出发,采用回顾性研究,得出早期识别房颤并行抗栓治疗在预防血栓栓塞方面具有重要意义;抗栓首选新型口服抗凝药物或者华法林,但需注意消化道出血风险;针对高龄房颤患者,抗凝更需个体化。

本研究局限性:

本研究数据均来源于广东省中医院,属于三级甲等医院单中心数据,存在选择偏倚。本次研究随访时间较短,今后仍需对多中心及大样本研究人群进行调查和长期随访。

男178例,女176例;年龄35~97岁,平均年龄(74.7 ± 0.6)岁;吸烟(≥ 1 支/d,并且连续吸烟 >1 年,入选本研究时仍在吸烟或戒烟时间不足1年)96例,嗜酒29例(≥ 1 次/周,连续饮酒 >1 年,入选本研究时仍在饮酒);高血压251例,冠心病154例,心力衰竭238例,糖尿病119例,脑卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)共

103例,高脂血症90例,甲状腺功能亢进症23例,甲状腺功能减退症10例,慢性阻塞性肺疾病27例,阻塞性睡眠呼吸暂停6例,肥厚型心肌病5例,扩张型心肌病16例。本研究通过广东省中医院伦理委员会批准(批号:YE2019-143-01),患者均知情同意。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:符合2014年美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)/美国心律学会(HRS)房颤管理指南相关诊断标准^[6],心电图或24h动态心电图记录到的图形表现:(1)绝对不规则R-R间期;(2)无明显的P波,代之以f波;(3)心房周期改变;(4)经超声心动图证实不合并风湿性左房室瓣病变、机械瓣或生物瓣、左房室瓣修复或置换术患者。排除标准:(1)瓣膜性房颤患者;(2)缺失本院心电图或Holter、心脏彩超,并拒绝检查者;(3)资料记录、审查、核对过程中存在明显错误或缺失,无法联系到个人进行核对或补充致信息不全者。以上3项满足1项即排除。

1.3 基本情况 年龄<65岁60例,年龄65~75岁92例,年龄>75岁202例;无抗栓组42例、阿司匹林组21例、氯吡格雷组51例、联合组(阿司匹林+氯吡格雷)25例、华法林组49例、利伐沙班组89例、达比加群组77例,用药:阿司匹林100 mg/d口服,氯吡格雷75 mg/d口服(波立维,75 mg/片,赛诺菲制药有限公司),华法林由起始剂量1.25 mg/d开始服用(2.5 mg/片,齐鲁制药),定期据国际标准化比值(INR)调整剂量。利伐沙班10 mg/d口服(拜瑞妥,10 mg/片,拜耳医药保健有限公司),达比加群110 mg 2次/d口服(泰毕全,110 mg/片,上海勃林格殷格翰药业有限公司)。

1.4 方法 收集研究对象基本临床资料(性别、年龄、诊断、相关临床生化指标)。采用美国罗氏C702分析仪检测肌钙蛋白T(cTnT)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血脂等相关指标,希森美康CS5100凝血分析仪检测INR;记录抗栓药物具体名称、规格、服药剂量等关键信息;采用电话或患者返院随访方式,以出院后第1天服药为随访起始时间,记录服药1年内总血栓栓塞及出血事件、全因死亡及再入院等情况。

1.5 相关评分 采用卒中风险评分(CHA₂DS₂-VASc评分)对NVAf患者卒中风险进行评估,包括:充血性心力衰竭/左心室功能障碍(1分),年龄≥75岁(2分),高血压(1分),糖尿病(1分),卒中/TIA/血栓栓塞史(2分),血管疾病(1分),65~74岁(1分),女性(1分),最高9分。分低、中、高危3个等级,高危(≥2分)需进行抗凝治疗,中危(1分)口服抗凝药物或者抗血小板药物治疗,低危(0分)不需抗栓治疗。采用出血风险评分(HAS-BLED评分)对出血风险进行评估,包括:未控制的高血压(1分),肝或肾功能异

常(各1分),脑卒中(1分),出血病史或出血倾向(1分),INR波动(1分),年龄≥65岁(1分),药物或嗜酒(各1分),最高9分。

1.6 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行数据的处理与分析。采用Kolmogorov-Smirnov法检验连续变量资料是否符合正态分布,Levene's法检验两组变量是否具备方差齐性;符合方差齐性及正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布或方差齐性的计量资料,组间比较采用秩和检验;计数资料采用相对数表示,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 一般资料比较 不同组间性别、年龄、房颤类型、冠心病、cTnT、HAS-BLED评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中,联合组男性占比高于无抗栓组,差异有统计学意义($P<0.05$);华法林组年龄小于氯吡格雷组,差异有统计学意义($P<0.05$);利伐沙班组阵发性房颤占比低于联合组,差异有统计学意义($P<0.05$);无抗栓组、华法林组冠心病占比低于氯吡格雷组、联合组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组冠心病占比高于利伐沙班组、达比加群组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组cTnT水平高于无抗栓组、阿司匹林组、氯吡格雷组、华法林组、利伐沙班组、达比加群组,差异有统计学意义($P<0.05$);氯吡格雷组HAS-BLED评分高于达比加群组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同组间脑卒中/TIA占比、心力衰竭占比、高血压占比、糖尿病占比、高脂血症占比、CHA₂DS₂-VASc评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,见表1)。

2.2 不同抗栓方案有效性比较 总血栓栓塞事件21例,其中无抗栓组6例(脑卒中4例,下肢静脉栓塞2例);阿司匹林组3例,均为脑卒中。两组均占14.3%。氯吡格雷组4例(脑卒中3例,股浅动脉栓塞1例),占7.8%;联合组2例均为脑卒中,占8.0%;华法林组、利伐沙班组、达比加群组均为2例,其中非中枢性栓塞各1例,分别为急性肺栓塞、左下肢胫前动脉不全闭塞、左心耳血栓形成,分别占4.1%、2.2%、2.6%。不同抗栓方案治疗1年内总血栓栓塞事件发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=12.404, P=0.054$),全因死亡发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=9.925, P=0.128$)。

2.3 不同抗栓方案安全性比较 总出血事件42例,其中无抗栓组7例(脑出血1例,消化道出血3例,皮下瘀斑1例,咯血1例,胸腔出血1例),占16.7%。阿司匹林组1例为胃溃疡出血并输血,占4.8%。氯吡格雷组14例(脑出血1例,消化道出血6例,皮下瘀斑4例,眼结膜出血2例,反复术后渗血1例),占比最高为

表1 不同抗栓方案间非瓣膜性心房颤动患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of nonvalvular AF patients treated with different antithrombotic therapies

组别	例数	男性 [n (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	房颤类型 [n (%)]				脑卒中/TIA [n (%)]
				阵发性	永久性	持续性	长程持续性	
无抗栓组	42	12 (28.6)	76.0 ± 2.0	21 (50.0)	13 (31.0)	4 (9.5)	4 (9.5)	8 (19.0)
阿司匹林组	21	11 (52.4)	72.9 ± 3.1	16 (76.2)	4 (19.0)	1 (4.8)	0	7 (33.3)
氯吡格雷组	51	24 (47.1)	78.9 ± 1.3	28 (54.9)	17 (33.3)	6 (11.8)	0	20 (39.2)
联合组	25	19 (76.0) ^b	76.2 ± 1.7	21 (84.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	0	6 (24.0)
华法林组	49	29 (59.2)	72.3 ± 1.4 ^d	25 (51.0)	17 (34.7)	7 (14.3)	0	12 (24.5)
利伐沙班组	89	45 (50.6)	74.3 ± 1.0	42 (47.2) ^e	34 (38.2)	12 (13.5)	1 (1.1)	28 (31.5)
达比加群组	77	38 (49.4)	73.2 ± 1.4	40 (51.9)	25 (32.5)	12 (15.6)	0	22 (28.6)
χ^2 (F) 值		16.365	2.205 ^a		38.885			5.840
P 值		0.012	0.042		0.003			0.441

组别	合并疾病 [n (%)]				高脂血症 [n (%)]	cTnT ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	HAS-BLED 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
	心力衰竭	高血压	糖尿病	冠心病				
无抗栓组	25 (59.5)	26 (61.9)	13 (31.0)	11 (26.2)	13 (31.0)	0.032 ± 0.007	4.10 ± 0.28	1.67 ± 0.17
阿司匹林组	15 (71.4)	18 (85.7)	7 (33.3)	8 (38.1)	6 (28.6)	0.031 ± 0.006	4.52 ± 0.41	1.57 ± 0.26
氯吡格雷组	39 (76.5)	38 (74.5)	19 (37.3)	30 (58.8) ^b	12 (23.5)	0.042 ± 0.011	5.04 ± 0.27	2.00 ± 0.16
联合组	15 (60.0)	19 (76.0)	13 (52.0)	24 (96.0) ^{bed}	3 (12.0)	0.622 ± 0.204 ^{bed}	4.80 ± 0.28	1.60 ± 0.15
华法林组	35 (71.4)	30 (61.2)	17 (34.7)	14 (28.6) ^{de}	12 (24.5)	0.037 ± 0.008 ^e	4.14 ± 0.26	1.88 ± 0.13
利伐沙班组	65 (73.0)	63 (70.8)	27 (30.3)	36 (40.4) ^e	19 (21.3)	0.029 ± 0.003 ^e	4.48 ± 0.20	1.66 ± 0.10
达比加群组	44 (57.1)	57 (74.0)	23 (29.9)	31 (40.3) ^e	25 (32.5)	0.023 ± 0.003 ^e	4.38 ± 0.21	1.35 ± 0.10 ^d
χ^2 (F) 值	9.179	7.107	5.162	43.387	6.076	18.395 ^a	1.528 ^a	2.792 ^a
P 值	0.164	0.311	0.523	<0.001	0.415	<0.001	0.168	0.012

注: ^a为F值;与无抗栓组比较, ^bP<0.001;与阿司匹林组比较, ^cP<0.001;与氯吡格雷组比较, ^dP<0.001;与联合组比较, ^eP<0.001; TIA=短暂性脑缺血发作, cTnT=肌钙蛋白T, CHA₂DS₂-VASc 评分 = 卒中风险评分, HAS-BLED 评分 = 出血风险评分

27.5%。联合组1例为胃及十二指肠溃疡出血,占4.0%。华法林组3例(皮下瘀斑1例,牙龈出血1例,腹膜后血肿1例),占6.1%。利伐沙班组9例(消化道出血5例,皮下瘀斑1例,右眼结膜出血及尿血1例,眼底出血1例,鼻出血1例),占7.8%。达比加群组7例(消化道出血2例,皮下瘀斑3例,咯血1例,反复泌尿道出血1例),占9.1%。不同抗栓方案治疗1年内总出血事件发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=14.420$, $P=0.019$);各组再入院发生率〔无抗栓组18例(42.9%)、阿司匹林组9例(42.9%)、氯吡格雷组32例(62.7%)、联合组11例(44.0%)、华法林组30例(61.2%)、利伐沙班组43例(48.3)、达比加群39例(50.6%)〕比较,差异无统计学意义($\chi^2=7.266$, $P=0.297$)。

2.4 各年龄分段用药方案及终点事件比较 不同年龄段患者的用药方案、总血栓栓塞事件、全因死亡、总出血事件发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);不同年龄段患者再入院率比较,差异有统计学意义($P<0.05$,见表2)。

3 讨论

流行病学调查显示,我国房颤患病率约为0.77%,男女比例约为1.3^[7]。本研究男女比例约为1.0,基本

表2 各年龄组用药方案及1年内终点事件发生率比较 [n (%)]

Table 2 Efficacy and incidence of endpoint events within one-year follow-up in nonvalvular AF patients treated with different antithrombotic therapies by age group

项目	<65 岁 (n=60)	65-75 岁 (n=92)	>75 岁 (n=202)	χ^2 值	P 值
用药方案				18.859	0.092
无抗栓	9 (15.0)	11 (12.0)	22 (10.9)		
阿司匹林	4 (6.7)	8 (8.7)	9 (4.5)		
氯吡格雷	3 (5.0)	11 (12.0)	37 (18.3)		
联合用药	2 (3.3)	8 (8.7)	15 (7.4)		
华法林	14 (23.3)	11 (12.0)	24 (11.9)		
利伐沙班	12 (20.0)	28 (30.4)	49 (24.3)		
达比加群	16 (26.7)	15 (16.3)	46 (22.8)		
总血栓栓塞事件	3 (5.1)	4 (4.3)	14 (7.0)	0.758	0.708
全因死亡	2 (3.4)	2 (2.1)	15 (7.5)	3.715	0.137
总出血事件	4 (6.8)	10 (10.6)	28 (13.9)	2.414	0.299
再入院	26 (44.1)	37 (39.4)	119 (59.2)	11.624	0.003

与上述调查结果相符,平均年龄为(74.7 ± 0.6)岁,房颤类型中以阵发性和永久性房颤所占比例最大,分别为54.5%和31.9%。合并疾病方面,高血压所占比例70.9%、心力衰竭所占比例67.2%,分别排第一和第二位,与国内相关报道一致^[8]。说明高血压和心力衰竭均是

房颤的重要危险因素,与国内推荐共识《心房颤动:目前的认识和治疗建议——2018》一致^[9],也和欧洲相关指南相符^[10]。无抗栓组冠心病患者共11例(占比超过1/4)未服用抗血小板药物。可能是因为部分患者对于疾病的认识不到位,服药依从性差;也可能与本研究观察的时间较短相关。联合组男性占比高于无抗栓组,与联合组多合并冠心病、且男性居多相关。卒中是房颤最常见也是最严重的并发症,具有高致残率、高致死率等特点。本研究房颤合并脑卒中/TIA比例为29.1%,平均年龄为74岁。据报道平均年龄70岁患者脑卒中发生率约为5.3%,说明随着年龄的增长,卒中发生率可能成倍增加,需引起临床高度重视。近几年,随着房颤相关研究的深入开展,新的临床预测卒中指标得到关注,如超敏肌钙蛋白^[11]。相关学者提出年龄、生物标记物、临床病史(ABC)评分也可用于房颤卒中的临床预测^[12]。

房颤是卒中的独立危险因素,早期房颤识别及抗凝药物干预在房颤防治及改善卒中预后方面显得尤为重要。本研究对于CHA₂DS₂-VASc评分≥2分患者进行抗凝治疗,约占60.7%,与2014年全球抗凝注册研究中中国亚组基线数据(59%)基本持平,但仍然低于欧洲^[13]。因各地区房颤抗凝比例存在较大差异,故我国房颤抗凝覆盖率仍需提高。华法林使用率占抗栓药物15.7%,老年房颤使用率达11.9%,但均低于利伐沙班及达比加群。长期以来华法林作为一线抗凝药物在房颤防治中的价值已得到认可,但服药需定期监测INR,且该指标受多种因素影响,对患者服药依从性要求较高。而新型口服抗凝药物(NOAC)的问世,为规范抗凝提供了更多选择,一定程度上提高了房颤抗凝治疗的覆盖率。

对各抗栓方案有效性及安全性对比发现,无抗栓组及阿司匹林组1年内血栓栓塞事件发生率最高,均占14.3%,两组缺血性脑卒中发生率分别占本组9.5%和14.3%。说明无抗栓组发生缺血性脑卒中风险更高,全因死亡率也偏高,一定程度上反映出房颤早期识别和干预意识不足;阿司匹林组3例均为缺血性脑卒中,可见单用抗血小板药物也不能很好对房颤导致的血栓进行有效干预。相比之下,口服抗凝药物组平均血栓发生率(2.9%)低于抗血小板组(10.1%),说明口服抗凝药物治疗效果优于抗血小板药物。相比利伐沙班及达比加群,华法林血栓栓塞事件发生率较高,可能与患者服药依从性差或抗凝剂量未及时调整相关;在预防出血方面,值得注意的是无抗栓组出血比例高达16.7%,原因可能为本组患者超过一半为高龄患者,且大部分患者合并高血压、心力衰竭等基础疾病。一定程度上增加了出血风险。无抗栓或单用抗血小板药物均不能有效防止出血,抗血小板组平均出血发生率(12.1%)高于抗凝组(8.4%)。利伐沙班及达比加群在预防出血方面均未

优于华法林,与相关文献报道相符^[14],两者消化道出血发生率均高于华法林。综上所述,对NVAF早期识别,及时诊断评估,尽早抗栓治疗对于预防缺血性卒中具有重要意义;抗栓方面首选抗凝药物,有条件可选择NOAC,临床医师需重点关注其消化道出血情况。

随着年龄增长,房颤发生率逐年增加。本研究高龄患者(>75岁)所占比例57.1%,仅59%患者应用抗凝药物治疗,仍有10.9%患者未行抗栓治疗,远低于相关建议^[15]。2017年国内首个针对高龄房颤的专家共识《75岁以上老年抗栓治疗专家共识》^[16]中建议高龄患者使用华法林抗凝INR目标值需控制在1.6~2.5,这意味着过高的INR降低到目标治疗窗需要的时间更长,使用药过程中可能发生房颤相关心血管事件的概率趋于更高,一定程度上限制了华法林在高龄房颤患者中的使用。本研究高龄组华法林使用率均低于同组利伐沙班及达比加群,与上述情况吻合。仍有30.2%高龄患者选择抗血小板代替抗凝治疗,但其对降低卒中风险作用有限^[17]。

值得注意的是,利伐沙班及达比加群组别1年内发生5例消化道出血且年龄均>80岁。其中有1例88岁男性患者,合并慢性心力衰竭、高血压、慢性肾功能不全病史,规律服用达比加群110 mg 2次/d,1年内发生消化道严重出血事件。入院时CHA₂DS₂-VASc评分:4分,HAS-BLED评分:2分,估算肾小球滤过率(eGFR):32.63 ml·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹。本例患者使用低剂量NOAC,且HAS-BLED评分未达高危出血水平,但仍然出现上消化道严重出血。从本研究调查结果来看,>75岁患者在房颤相关终点事件的比例最高。目前针对高龄房颤肾功能严重不全或者透析患者抗凝药物推荐使用证据依然存在不足^[10],而对于不同NOAC或者同种药物不同剂量抗凝方面仍缺乏大规模的临床对照试验,给临床药物精准治疗带来难度。基于此,笔者认为,重视高龄房颤患者合并症的防控,建立完善的诊疗机制,施行个体化治疗,将是下一步临床工作的重点。

作者贡献:谢煌烈、韩鹏宇进行试验设计与实施,撰写论文;陶文祥、王恒坤进行试验实施、评估及资料收集;郑朝阳、朱伟进行质量控制与审校;郑朝阳对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BÖRSCHEL C S, SCHNABEL R B. The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases - myocardial infarction and heart failure - a cause for concern [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 287: 162-173. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.123.
- [2] CHUGH S S, HAVMOELLER R, NARAYANAN K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2014, 129 (8): 837-847. DOI: 10.1161/circulationaha.113.005119.

- [3] LIPPI G, SANCHIS-GOMAR F, CERVELLIN G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge [J]. *Int J Stroke*, 2020; 1747493019897870. DOI: 10.1177/1747493019897870.
- [4] XING L, LIN M, DU Z, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in northeast China: a cross-sectional study, 2017–2019 [J]. *Heart*, 2020, 106 (8): 590–595.
- [5] 宋文豪, 干学东, 张琳, 等. 非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗现状和影响因素[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2020, 41 (3): 464–467. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2019.0710.
- [6] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT J S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society [J]. *Circulation*, 2014, 64 (21): e1–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- [7] ZHOU Z Q, HU D Y, CHEN J, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in China [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2004 (7): 15–18.
- [8] HU D Y, SUN Y H, ZHOU Z Q, et al. A case-control study of stroke risk factors in Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2003 (3): 16–20.
- [9] HANG X, ZHANG S, HUANG D J, et al. The understanding and treatment of atrial fibrillation: current recommendations–2018 [J]. *Chinese Journal of Cardiac Pacemaker and Electrical Physiology*, 2018, 32 (4): 315–368. DOI: 10.13333/j.carol carroll nki cjcpe.2018.04.001.
- [10] JANUARY C T, WANN L S, CALKINS H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74 (1): 104–132. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- [11] ZHANG X Y, CAO Z C. Application value of troponin in patients with atrial fibrillation [J]. *Progress in cardiovascular epidemiology*, 2019, 40 (1): 70–73. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.01.020.
- [12] BORRE E D, GOODE A, RAITZ G, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118 (12): 2171–2187. DOI: 10.1055/s-0038-1675400.
- [13] SUN Y H, HU D Y. Chinese subgroup baseline data analysis of the Global Anticoagulation Registry for patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2014, 42 (10): 846–850.
- [14] CHAO T F, LIU C J, WANG K L, et al. Using the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in 'low-risk' Asian patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (16): 1658–1665. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1203.
- [15] FURIE K L, GOLDSTEIN L B, ALBERS G W, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2012, 43 (12): 3442–3453.
- [16] QIAN H Y, WANG Z, HE J F, et al. Expert consensus on antithrombotic therapy for elderly aged over 75 years [J]. *Chinese Journal of cardiology*, 2017, 22 (3): 161–168. DOI: 10.19538/j.nk2017110111.
- [17] HART R G, PEARCE L A, AGUILAR M I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146 (12): 857–867. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
(收稿日期: 2020-08-29; 修回日期: 2020-11-30)
(本文编辑: 杨允利)

(上接第 1744 页)

- [32] HU B S, HU M, JIANG L X, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with COVID-19: a rapid systematic review of case studies [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (22): 11945–11952. DOI: 10.26355/eurrev_202011_23855.
- [33] 汪璐芸, 陈铿铨, 陈鹏, 等. 体外膜肺氧合在救治新型冠状病毒肺炎相关严重急性呼吸窘迫综合征中的应用及预后分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26 (6): 458–463.
- [34] 特殊血液净化技术应用于重症新型冠状病毒肺炎的专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59 (11): 847–853. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200306-00202.
Expert consensus on special blood purification techniques in patients with corona virus disease 2019 [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2020, 59 (11): 847–853. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200306-00202.
- [35] 赵敏, 秦恩强, 张大伟, 等. 新型冠状病毒肺炎临床防治方案专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45 (11): 1109–1116. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.11.01.
- ZHAO M, QIN E Q, ZHANG D W, et al. Expert consensus on clinical prevention and treatment of COVID-19 [J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2020, 45 (11): 1109–1116. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.11.01.
- [36] ZHAI Z, LI C, CHEN Y, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120 (6): 937–948. DOI: 10.1055/s-0040-1710019.
- [37] REN J L, ZHANG A H, WANG X J. Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104743. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104743.
- [38] RUNFENG L, YUNLONG H, JICHENG H, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2) [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104761. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104761.
(收稿日期: 2021-02-25; 修回日期: 2021-03-02)
(本文编辑: 李婷婷)