

• 短篇论著 •

机械心脏瓣膜置换术患者华法林抗凝治疗中 D-二聚体、血栓前体蛋白水平的监测意义

陈嘉骥¹, 李时英¹, 邓毅权²

(江门市中心医院:1. 检验科;2. 心外科, 广东江门 529000)

摘要:目的 探讨机械心脏瓣膜置换术(MHVR)患者在华法林抗凝治疗中 D-二聚体(D-D)和血栓前体蛋白(TPP)水平的监测意义。方法 选取该院 2015 年 8 月至 2017 年 7 月复查的 MHVR 患者 216 例为研究对象。根据复查时有无并发症将 216 例患者分为 3 组:无并发症组 192 例,出血组 17 例,栓塞组 7 例;根据国际标准化比值(INR)不同分为 INR<1.8 组 70 例,INR 1.8~<2.5 组 115 例,INR 2.5~3.0 组 31 例。同时选取该院健康体检职工 30 例为对照组。统计 MHVR 复查患者并发症情况,比较无并发症组、出血组、栓塞组、对照组 D-D、TPP 和 INR 水平,不同 INR 组间 D-D 水平、D-D 阳性率、TPP 水平、TPP 阳性率,分析 D-D 对栓塞诊断阈值、TPP 对出血和栓塞诊断阈值及 D-D、TPP 与 INR 的关系。结果 MHVR 复查患者中,17 例并发出血症状,其中牙龈出血 7 例,脑出血 3 例,月经过多 3 例,皮下出血 2 例,鼻出血 2 例,出血总发生率为 7.87%;7 例出现血栓栓塞,其中中枢神经系统栓塞 2 例,外周动脉栓塞 1 例,下肢栓塞 4 例,栓塞总发生率为 3.24%;无并发症组、栓塞组和对照组 D-D 水平分别为 97.45(105.83) μ g/L、2 102.84(1 073.92) μ g/L 和 176.46(170.88) μ g/L,差异有统计学意义($P<0.05$),无并发症组、出血组、栓塞组和对照组 TPP 水平分别为 4.46(5.01)mg/L、3.08(4.34)mg/L、16.49(10.86)mg/L 和 6.11(5.63)mg/L,差异有统计学意义($P<0.05$),无并发症组、出血组、对照组 INR 分别为 1.61(1.42)、2.59(2.97)和 1.13(1.61),差异有统计学意义($P<0.05$);经 ROC 曲线分析显示,D-D 诊断栓塞的阈值为 1 653.34 μ g/L,TPP 诊断出血的阈值为 1.46 mg/L,TPP 诊断栓塞的阈值为 12.38 mg/L;INR<1.8 组的 D-D 水平、D-D 阳性率分别为 355.33(294.76) μ g/L 和 21.43%,TPP 水平、TPP 阳性率分别为 7.24(5.95)mg/L 和 25.71%,显著高于 INR 1.8~<2.5 组和 INR 2.5~3.0 组($P<0.05$);经一元线性回归分析,D-D 水平与 INR 无明显相关性($r=0.217, P>0.05$),TPP 水平与 INR 呈负相关关系($r=0.618, P<0.05$);INR<1.8 组的栓塞发生率为 10.00%,而 INR 1.8~<2.5 组和 INR 2.5~3.0 组无栓塞发生,与 INR<1.8 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 D-D 和 TPP 对栓塞发生较为敏感,同时 TPP 对出血发生也具有一定预测价值,而 INR 值监测仅对出血发生敏感,当患者抗凝治疗强度不足且 D-D、TPP 呈阳性时,需提高警惕,加强监测。

关键词:机械心脏瓣膜置换术; 华法林; D-二聚体; 国际标准化比值; 监测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.031

中图法分类号:R654.2

文章编号:1673-4130(2018)12-1511-03

文献标识码:B

机械心脏瓣膜置换术(MHVR)是采用合成材料制备的机械瓣膜替换手术,具有较高持久性和耐力,但患者术后需终身服用抗凝药物,并存在出血和栓塞风险,给生活和工作带来诸多不便^[1]。华法林是 MHVR 患者术后常用抗凝治疗药物,根据抗凝强度监测指标国际标准化比值(INR)及时对服药剂量进行调整,可减少术后出血与栓塞的发生^[2],但有研究报道,尽管将患者 INR 控制在合理范围内,仍有血栓形成及栓塞的情况发生^[3-4]。本研究对 MHVR 患者术后 D-二聚体(D-D)、血栓前体蛋白(TPP)和 INR 水平进行监测,并观察并发症发生情况,探讨 D-D 和 TPP 水平在 MHVR 患者华法林抗凝治疗中监测的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2014 年 8 月至 2017 年

7 月复查的 MHVR 患者 216 例为研究对象。其中男 102 例,女 114 例;年龄 21~65 岁,平均(43.87 \pm 11.93)岁;二尖瓣置换术 127 例,双瓣膜置换术 51 例,主动脉瓣置换术 38 例,换瓣时间 2~3 个月;术后合并高血压 48 例,合并糖尿病 37 例。纳入标准:(1)术后均服用华法林抗凝治疗;(2)患者对本研究知情同意,并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)具有抗凝药物服用禁忌证者;(2)服药依从性差者;(3)伴有肝肾功能异常者;(4)清蛋白水平和血小板计数均未在正常范围内者。根据复查时有无并发症将 216 例患者分为 3 组:无并发症组 192 例,出血组 17 例,栓塞组 7 例;根据 INR 不同分为 INR<1.8 组 70 例,INR 1.8~<2.5 组 115 例,INR 2.5~3.0 组 31 例。同时选取本院健康体检职工 30 例为对照组,其中男 13 例,女 17 例,年龄 20~55 岁,平均(37.58 \pm 10.23)

岁,均无肝肾功能障碍,无出血和栓塞病史,且近期未使用过抗凝药物。本研究经本院伦理委员会批准同意。

1.2 方法 MHVR 患者均在中度低温体外循环下行心内直视下换瓣手术,心肌保护采用经主动脉根部灌注冷血停跳液的方法,缝合方式采用连续缝合或单纯间断缝合。术后根据引流情况决定何时拔管,并在拔管后 3 h 左右给予华法林钠片(上海信谊药厂有限公司,国药准字 H31022123,规格 2.5 mg/片)治疗,首剂量 5.0 mg,次日 2.5 mg。然后根据 INR 值调整华法林用量,至华法林剂量相对稳定时出院,并终身服用华法林治疗。

1.3 观察指标 采集所有受试者空腹静脉血,枸橼酸钠抗凝处理后,离心分离血浆,血浆 D-D、TPP 水平和 INR 检测采用全自动血凝分析仪(日本,SYSMEX 公司,CS5100),均为原厂配套试剂。当 D-D 水平 $\geq 550\text{ }\mu\text{g/L}$ 时,视作 D-D 阳性,当 TPP 水平 $\geq 6\text{ mg/L}$ 时,视作 TPP 阳性。

1.4 随访 出院后的前 2 个月每周测定 1 次血浆 D-D、TPP 水平及 INR,此后 6 个月每月测定 1 次血浆 D-D、TPP 水平及 INR。统计患者发生出血或栓塞时的各检测值,以及无并发症患者最后一次随访的检测值。

1.5 统计学处理 应用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量数据用中位数(四分位数间距)[$M(QR)$]表示,多组间行 Wilcoxon 秩和检验;计数数据用例数和百分比表示,多组间比较采用 χ^2 检验,多组间两两比较采用卡方分割法;相关性分析采用一元线性回归分析法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用受试者工作特征(ROC)曲线确定诊断阈值。

2 结 果

2.1 复查患者出血、栓塞情况 出院后随访 2~8 个月,在此期间,192 例未出现并发症;17 例并发出血症状,其中牙龈出血 7 例,脑出血 3 例,月经过多 3 例,皮下出血 2 例,鼻出血 2 例,出血总发生率为 7.87%;7 例出现血栓栓塞,其中中枢神经系统栓塞 2 例,外周

动脉栓塞 1 例,下肢栓塞 4 例,栓塞总发生率为 3.24%。

2.2 各组 D-D、TPP 和 INR 水平比较 无并发症组、栓塞组和对照组 D-D 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但无并发症组和出血组 D-D 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。无并发症组、出血组、栓塞组和对照组 TPP 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。无并发症组、出血组、对照组 INR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但无并发症组和栓塞组 INR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 D-D 和 TPP 对出血或栓塞诊断分析 经 ROC 曲线分析显示,当 D-D 诊断阈值为 $1\text{ }653.34\text{ }\mu\text{g/L}$ 时,D-D 诊断栓塞的 AUC 最大,为 0.885,此时灵敏度为 91.2%,特异度为 78.4%。当 TPP 诊断阈值为 1.46 mg/L 时,TPP 诊断出血的 AUC 最大,为 0.701,此时灵敏度为 63.2%,特异度为 80.6%。当 TPP 诊断阈值为 12.38 mg/L 时,TPP 诊断出血的 AUC 最大,为 0.741,此时灵敏度为 67.3%,特异度为 75.2%。

表 1 各组 D-D、TTP 和 INR 水平比较				
组别	<i>n</i>	D-D [$M(QR)$, $\mu\text{g/L}$]	TPP [$M(QR)$,mg/L]	INR [$M(QR)$]
无并发症组	192	97.45(105.83)	4.46(5.01)	1.61(1.42)
出血组	17	70.84(92.54)*	3.08(4.34)	2.59(2.97)
栓塞组	7	2 102.84(1 073.92)	16.49(10.86)	1.44(1.19)*
对照组	30	176.46(170.88)	6.11(5.63)	1.13(1.61)

注:与无并发症组比较,* $P>0.05$

2.4 INR 值不同组 D-D 和 TPP 水平比较 3 组 D-D 水平、D-D 阳性率及 TPP 水平、TTP 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);INR <1.8 组的 D-D 水平、D-D 阳性率、TPP 水平、TTP 阳性率显著高于 INR $1.8\sim<2.5$ 组和 INR $2.5\sim 3.0$ 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 INR 不同组 D-D、TPP 水平比较

组别	<i>n</i>	D-D[$M(QR)$, $\mu\text{g/L}$]	D-D 阳性率[<i>n</i> (%)]	TPP[$M(QR)$,mg/L]	TPP 阳性率[<i>n</i> (%)]
INR <1.8 组	70	355.33(294.76)	15(21.43)	7.24(5.95)	18(25.71)
INR $1.8\sim<2.5$ 组	115	151.24(88.35)*	5(4.35)*	3.76(2.87)*	2(1.74)*
INR $2.5\sim 3.0$ 组	31	155.32(92.43)*	1(3.23)*	0.73(0.43)*	0(0.00)*
F/χ^2		8.21	4.02	9.84	7.37
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与 INR <1.8 组比较,* $P<0.05$

2.5 D-D 和 TPP 水平与 INR 关系 经一元线性回归分析,D-D 水平与 INR 无明显相关性($r=0.217$, $P>0.05$),TPP 水平与 INR 呈负相关($r=0.618$, $P<0.05$)。

2.6 INR 不同组出血、栓塞情况比较 INR <1.8 组出血率显著低于 INR $1.8\sim<2.5$ 组和 INR $2.5\sim 3.0$ 组,INR <1.8 组栓塞发生率显著高于 INR $1.8\sim<2.5$ 组和 INR $2.5\sim 3.0$ 组,差异均有统计学意义

($P<0.05$),见表 3。

表 3 INR 不同组出血、栓塞情况比较[n(%)]			
组别	n	出血	栓塞
INR<1.8 组	70	0(0.00)	7(10.00)
INR 1.8~<2.5 组	115	11(9.57)*	0(0.00)*
INR 2.5~3.0 组	31	6(19.35)*	0(0.00)*

注:与 INR<1.8 组比较,* $P<0.05$

3 讨 论

因材料特性和血流动力学改变易发生栓塞,MHVR 患者术后必须接受终身抗凝治疗,栓塞发生的原因因为抗凝强度不够,而当抗凝强度过大时,又会发生出血事件^[5]。华法林是常用抗凝治疗药物,用药后的 24~48 h 抗凝效果最强。由于各个凝血因子具有不同半衰期,药物可持续作用 3~5 d^[6]。国外研究报道服用华法林治疗出血发生率约为 3%,致命性出血发生率约 0.5%,国内研究报道服用华法林治疗出血率相对较高,为 0.8%~9.2%,而栓塞发生率约为 0~4%^[7]。本研究 17 例并发出血症状,其中牙龈出血 7 例,脑出血 3 例,月经过多 3 例,皮下出血 2 例,鼻出血 2 例,出血总发生率为 7.87%;7 例出现血栓栓塞,其中中枢神经系统栓塞 2 例,外周动脉栓塞 1 例,下肢栓塞 4 例,栓塞总发生率为 3.24%,符合上述范围。

INR 是抗凝监测中最基本的监测指标,2001 年美国曾提出以 INR 范围 2.0~3.5 为 MHVR 患者抗凝治疗标准,然而我国根据这一治疗标准,出血患者比例较高,栓塞患者比例较低^[8]。近几年来,国内低强度抗凝治疗普遍将 INR 范围控制在 1.5~<2.5。有研究认为,INR 维持在 1.5~2.0 不会增加出血和栓塞风险,较为安全有效^[9]。迄今为止,MHVR 患者术后抗凝治疗标准仍未达到统一。D-D 是监测抗凝强度的另一凝血功能指标,D-D 水平在血栓形成时因纤维蛋白溶解而上升,其水平越高,代表机体存在明显的纤溶系统亢进,临床上将 D-D 视为机体高凝状态标志物之一,D-D 水平变化的动态观察对血栓形成和栓塞发生具有一定评估价值^[10]。TPP 是不溶性纤维蛋白直接前体,其浓度可综合反应内源性、外源性凝血过程,是血栓形成的特异性指标,机械心脏瓣膜置换术后 TPP 水平的升高提示可能存在血栓栓塞,同样当其水平降低时,提示抗凝强度不足,可能存在出血风险^[11]。本研究结果显示,D-D 水平在无并发症组、栓塞组和对照组间差异有统计学意义($P<0.05$),且栓塞组 D-D 水平最高,提示 D-D 水平变化对于栓塞发生有警示作用,对出血发生不敏感。TPP 水平在无并发症组、出血组、栓塞组和对照组间差异有统计学意义($P<0.05$),提示 TPP 水平变化对于出血和栓塞发生均有一定警示作用;而无并发症组、出血组、对照组 INR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明 INR 监测对于出血发生有警示作用,对栓塞发生不敏感。所以 D-D、TPP 和 INR 监测可相互弥补不足之处,使 MHVR 术后并发症检出率提高。本研究结果还发现,INR<1.8 组 D-D 水平、D-D 阳性率、TPP 水

平、TPP 阳性率及栓塞发生率均显著高于 INR 1.8~<2.5 组和 INR 2.5~3.0 组,原因可能在于 INR<1.8 组抗凝强度低,无出血倾向,但 D-D、TPP 水平较高,栓塞发生率较高,而 INR 2.5~3.0 组抗凝强度高,出血倾向较严重,但 D-D、TPP 水平较低,栓塞发生率较低。所以临床上,对于 D-D 和 TPP 阳性且 INR 较低的患者,尽管未出现栓塞症状,也应该积极预防。有研究报道,将 INR 控制在 1.5~<2.5 范围内的抗凝治疗安全度最高,出血和栓塞发生情况较少^[12]。本研究 INR 1.8~<2.5 组中 11 例发生出血,无栓塞发生,但对于其中 D-D 和 TPP 水平较高的患者,也进行了严密观察,以防非梗阻性栓塞发生。

综上所述,D-D、TPP 水平监测对于栓塞的预测较为敏感,INR 监测对于出血倾向预测较为敏感,共同监测可发挥各自优势,弥补相互之间的不足,尤其对于抗凝强度不足的 D-D、TPP 阳性患者,需提高警惕,加强监测。

参考文献

[1] 陈秋林,董力,石应康,等.心脏机械瓣膜置换术后抗凝监测自我管理的非随机对照研究[J].中国胸心血管外科临床杂志,2016,23(7):646-652.

[2] 朱君荣,陈鑫,洪鲜花,等.心脏瓣膜置换术后国际标准化比值与华法林对映体血浆浓度及给药剂量的相关性研究[J].中国药房,2015,26(30):4195-4197.

[3] 王秋静.306 例瓣膜置换术后患者华法林抗凝护理[J].实用药物与临床,2014,17(8):1067-1069.

[4] 何发彬,蒋栋能,姚磊.心脏瓣膜置换术凝血功能变化及对华法林出血不良反应的监测[J].西部医学,2016,28(1):113-115.

[5] 马建新,徐忠玉,谢志雄,等.二尖瓣置换术后凝血功能测定的临床价值[J].国际检验医学杂志,2015,36(6):774-775.

[6] 王永东,刘建云.华法林对下肢深静脉血栓的抗凝作用及影响因素分析[J].中国药房,2017,28(12):1609-1612.

[7] 何小平,秦太昌,王志斌.心脏瓣膜置换术后服用华法林抗凝治疗的临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(5):616-617.

[8] 杨书强.血浆 D-二聚体在机械心脏瓣膜置换术后不同抗凝强度中的表达及临床意义[J].中国实用医刊,2014,41(4):43-45.

[9] 张小飞,肖亦敏,程云阁,等.心脏机械瓣膜置换术后华法林低强度抗凝治疗的临床分析[J].中国胸心血管外科临床杂志,2014,21(2):270-271.

[10] 张军,万俊哲,张伟.心脏瓣膜置换术后血栓前体蛋白、D-二聚体在抗凝监测中的应用[J].临床外科杂志,2014,22(9):682-684.

[11] 李明星,兰方琛,黄灿坡,等.P-sel、TpP、D-D 联合检测预测门静脉高压症患者术后发生门静脉血栓的价值[J].海南医学,2014,25(22):3340-3341,3342.

[12] 伍建国,戴明,唐铠,等.心脏瓣膜置换术后华法林抗凝治疗效果研究[J].中国临床研究,2015,28(11):1450-1452.