

达比加群酯抗凝治疗对非瓣膜性心房颤动患者血管功能的影响

孙雪林¹, 姜毅¹, 王春艳¹, 张运²

1. 龙口市人民医院心内科, 山东 烟台 265701; 2. 山东大学齐鲁医院心内科, 山东 济南 250012

摘要: **目的** 分析达比加群酯抗凝治疗对非瓣膜性心房颤动(NVAF)患者血管功能的影响。**方法** 回顾性分析 2013 年 6 月至 2018 年 6 月收治的 120 例 NAVF 患者的临床资料,根据治疗方法不同分为对照组(利伐沙班辅助治疗)和观察组(达比加群酯辅助治疗),分析两组患者治疗后的临床疗效。**结果** 治疗 12 周后,观察组患者总有效率为 93.33%,对照组为 76.67%,观察组患者总有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗前后两组患者肝功能比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗后内皮素-1(ET-1)、D-二聚体(D-D)、纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活剂抑制物(PAI-1)低于对照组,踝肱指数(ABI)、趾肱指数(TBI)水平高于对照组($P < 0.05$);观察组患者颈动脉搏波速度(PWV)水平稍低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗后反应时间(R 值)、凝固时间(K 值)、血栓最大幅度(MA 值)高于对照组($P < 0.01$)。观察组患者总不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 对 NVAF 采用达比加群酯抗凝治疗,有利于改善血管功能,降低并发症发生率,对肝功能影响较小,安全性高。

关键词: 达比加群酯; 非瓣膜性心房颤动; 血管功能; 安全性

中图分类号: R 541.7⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)03-0320-04

Effect of anticoagulation with dabigatran etexilate on vascular function in patients with nonvalvular atrial fibrillation

SUN Xue-lin*, JIANG Yi, WANG Chun-yan, ZHANG Yun

* Department of Cardiology, Longkou People's Hospital, Yantai, Shandong 265701, China

Abstract: Objective To analyze the effect of anticoagulation with dabigatran etexilate on vascular function in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods** The clinical data of 120 NVAF patients from June 2013 to June 2018 were analyzed retrospectively. According to the different treatment methods, they were divided into control group (rivaroxaban treatment) and observation group (dabigatran etexilate treatment). The clinical efficacy after treatment was observed and compared between two groups. **Results** After 12 weeks of treatment, the total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group (93.33% vs 76.67%, $P < 0.05$). There was no significant difference in liver function between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). Compared with control group, the levels of endothelin-1 (ET-1), D-dimer, plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1), decreased, while ankle brachial index (ABI), toe brachial index (TBI) increased in observation group (all $P < 0.05$). The reaction time (R value), coagulation time (K value) and maximum amplitude of thrombus (MA value) in observation group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$), and the incidence of total adverse reactions was lower than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** For NVAF patients, anticoagulation therapy of dabigatran etexilate can improve the vascular function and reduce the incidence of complications with little effect on liver function and high safety.

Key words: Dabigatran etexilate; Nonvalvular atrial fibrillation; Vascular function; Safety

Fund program: Yantai Science and Technology Plan Project (2016WS063)

近年来心脏瓣膜病引起的心房颤动明显减少,由高血压病、缺血性心脏病等引起的非瓣膜性心房颤动

(NVAF)的比例相对增加^[1]。缺血性脑卒中是 NVAF 患者常见的并发症,也是引起患者死亡或致残的主要

原因。合理的抗凝治疗有助于降低脑卒中的发生风险,改善患者的预后^[2]。利伐沙班是一种凝血 Xa 因子抑制剂,其选择性地阻断 Xa 因子的活性位点,在凝血级联反应中发挥重要作用^[3]。本研究观察达比加群酯是一种新型的抗凝药物,属于直接凝血酶抑制剂。达比加群酯是达比加群的前体药物,在体内转化为达比加群而直接特异性阻滞凝血酶活性而发挥抗凝效果^[4]。本研究观察达比加群酯辅助治疗 NVAf 对患者丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素水平 (TBIL) 和血管功能影响,并与利伐沙班辅助治疗比较。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析龙口市人民医院于 2013 年 6 月至 2018 年 6 月收治的 120 例 NVAf 患者的临床资料,按照治疗方法分为两组。对照组 60 例,男 30 例,女 30 例;年龄 58 ~ 75 (63.59 ± 5.71) 岁。观察组 60 例,男 33 例,女 27 例;年龄 53 ~ 76 (63.61 ± 5.63) 岁。纳入标准:(1)符合《老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议(2016)》^[5] 中的相关诊断标准;(2)年龄 53 ~ 76 岁;(3)治疗前 6 个月未出现出血性疾病、缺血性脑卒中的患者;(4)均无抗凝禁忌证。排除标准:(1)合并心脑血管疾病者;(2)肝功能异常者;(3)恶性肿瘤、活动性出血者;(4)近 6 个月有过颅内出血或接受过外科手术治疗者;(5)药物过敏者。两组患者年龄、性别构成比较,具有均衡性 ($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者均给予洋地黄类药物减慢心室率、 β 受体阻滞剂拮抗交感神经活性。对照组患者采用利伐沙班(拜耳医药,注册证号 H20140132)辅助治疗,10 mg/d,顿服。观察组患者采用达比加群酯(上海勃林格殷格翰药业,国药准字 H20130164)辅助治疗,150 mg/次,2 次/d。两组均于治疗 12 周后评价疗效。

1.3 检测方法 分别于治疗前、治疗 12 周后抽取患者空腹静脉血,分装为 3 份。一份检查 ALT、AST、TBIL,检测仪器为日立 7600 型全自动生化分析仪。一份血标本离心分离血清,转速 3 000 r/min,离心时间 10 min,分离血清后检测内皮素-1 (ET-1)、纤溶酶原激活物 (t-PA)、纤溶酶原激活剂抑制物 (PAI-1),检测方法:夹心酶联免疫吸附法,检测仪器:美国 BIO-TEK 公司 ELX800 多功能酶标仪,试剂盒生产厂家:南京建成生物工程研究所。一份检测反应时间 (R 值)、凝固时间 (K 值)、血栓最大幅度 (MA 值),

检测仪器:美国 Haemoscope 公司 TEG5000 血栓弹力图仪。

分别于治疗前后采用美国康普乐 Complior SP 动脉硬化检查系统检测颈动脉搏波速度 (PWV),检测当日禁止饮酒、咖啡、吸烟,取仰卧位,双手手心向上置于身体两侧,将压力感受器置于颈动脉、股动脉搏动最明显处,测量两点之间的距离 L,t 为脉搏波传导时间。PWV = L/t。

分别于治疗前后采用美国 Vista AVS 周围血管诊断系统检测踝肱指数 (ABI)、趾肱指数 (TBI)。检测当日禁止饮酒、咖啡、吸烟,嘱患者排空膀胱。患者取仰卧位休息 10 min 后开始检测。ABI 为踝部动脉收缩压和上臂肱动脉收缩压的比值,TBI 为足趾动脉收缩压和上臂肱动脉收缩压的比值。

1.4 观察指标 观察两组患者治疗效果,治疗前后肝功能指标、ET-1、D-D、t-PA、PAI-1 及血管功能指标、血栓弹力图指标水平比较。记录两组患者不良反应发生情况。疗效标准:显效,临床症状消失,精神状态较好;有效,临床症状基本消失,精神状态有所改善;无效,临床症状无任何改变甚至恶化。以显效 + 有效计算总有效率。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 处理分析数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例 (%) 表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果情况比较 治疗 12 周后评价,观察组总有效率为 93.33%,对照组为 76.67%,观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者肝功能指标比较 两组患者治疗前后 ALT、AST、TBIL 水平组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者 ET-1、D-D、t-PA、PAI-1 水平比较 两组患者治疗前 ET-1、D-D、t-PA、PAI-1 水平比较差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者治疗后 ET-1、D-D、t-PA、PAI-1 水平低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

2.4 两组患者血管功能指标水平比较 两组患者治疗前血管功能指标水平比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。观察组治疗后 PWV 水平稍低于对照组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),ABI、TBI 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者血栓弹力图指标比较 两组患者治疗前血栓弹力图指标组间比较无统计学差异 ($P >$

0.05)。观察组患者治疗后 R 值、K 值、MA 值高于对照组 ($P < 0.01$)。见表 5。

2.6 两组患者不良反应发生情况 观察组总不良反应率低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 1 两组患者治疗效果情况比较 [$n = 60$, 例 (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	34(56.67)	12(20.00)	14(23.33)	46(76.67)
观察组	45(75.00)	11(18.33)	4(6.67)	56(93.33)
χ^2 值				6.536
P 值				0.011

表 2 两组患者肝功能指标比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBIL(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29.34 \pm 12.59	24.56 \pm 10.31	28.32 \pm 11.58	23.84 \pm 12.32	15.39 \pm 6.18	16.23 \pm 4.56
观察组	30.56 \pm 11.86	25.69 \pm 11.61	27.65 \pm 12.05	27.83 \pm 12.36	16.10 \pm 5.28	15.21 \pm 5.51
t 值	0.546	0.564	0.311	1.771	0.677	1.105
P 值	0.293	0.287	0.378	0.040	0.250	0.136

表 3 两组患者治疗前后 ET-1、D-D、t-PA、PAI-1 水平比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	ET-1(ng/L)		D-D(mg/L)		t-PA(μ g/L)		PAI-1(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	118.21 \pm 68.82	72.13 \pm 30.05	0.26 \pm 0.07	0.15 \pm 0.05	46.48 \pm 35.31	38.95 \pm 17.71	84.85 \pm 18.96	83.93 \pm 12.98
观察组	118.23 \pm 70.01	62.02 \pm 30.10	0.27 \pm 0.08	0.11 \pm 0.08	45.31 \pm 27.96	33.23 \pm 15.08	85.56 \pm 19.12	77.94 \pm 18.52
t 值	0.002	1.840	0.729	3.284	0.201	1.905	0.204	2.052
P 值	0.499	0.034	0.234	0.000	0.420	0.030	0.419	0.021

表 4 两组患者血管功能水平比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	PWV(cm/s)		ABI		TBI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	1889.32 \pm 357.62	1681.21 \pm 301.03	1.05 \pm 0.16	1.13 \pm 0.14	0.68 \pm 0.12	0.78 \pm 0.12
观察组	1889.21 \pm 357.59	1580.03 \pm 304.41	1.04 \pm 0.15	1.19 \pm 0.15	0.69 \pm 0.13	0.83 \pm 0.14
t 值	0.002	0.035	0.353	2.265	0.438	2.100
P 值	0.499	1.658	0.362	0.013	0.331	0.019

表 5 两组患者血栓弹力图指标比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	R 值(s)		K 值(s)		MA 值(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	8.65 \pm 1.74	11.32 \pm 3.38	6.01 \pm 0.83	8.42 \pm 2.23	23.65 \pm 3.23	45.81 \pm 15.08
观察组	8.51 \pm 1.72	17.53 \pm 4.56	6.11 \pm 0.80	11.86 \pm 3.39	23.56 \pm 3.18	57.56 \pm 18.35
t 值	0.443	8.475	0.672	6.567	0.154	3.832
P 值	0.329	0.000	0.251	0.000	0.439	0.000

表 6 两组患者不良反应发生情况 例 (%)

组别	例数	脑卒中	栓塞或血栓形成	上消化道出血	死亡	不良反应发生率
对照组	60	10(16.67)	6(10.00)	6(10.00)	0	22(36.67)
观察组	60	6(10.00)	4(6.67)	0	0	10(16.67)
χ^2 值						6.136
P 值						0.013

3 讨论

NVAF 是指排除由风湿性心脏病、人工瓣膜置换或瓣膜修补所致的心房颤动,可引起左心房附壁血栓脱落,患者易出现系统性栓塞、脑卒中等严重并发症^[6]。NVAF 所致的心源性脑卒中起病急骤、梗死面积大,由此引起的死亡率高,存活患者遗留的神经功能缺损也比较严重,患者的预后较差^[7]。积极的抗凝治疗有助于预防心源性脑卒中,因此在临床治疗

NVAF 时应常规给予抗凝药物治疗^[8]。

利伐沙班是一种口服的凝血 Xa 因子抑制剂,其选择性地阻断 Xa 因子的活性位点,且不需要辅因子^[9-10]。达比加群酯是新一代口服直接凝血酶抑制剂,与维生素 K 拮抗剂的抗凝机制不同,达比加群酯在体内转变为达比加群后可直接作用于游离型和结合型凝血酶而发挥抗凝效应。达比加群可与凝血酶特异结合位点结合,阻止纤维蛋白原向纤维蛋白的转变过程,阻断凝血瀑布反应,进而抑制血栓形成。达比加群酯的抗凝作用稳定,可使用固定剂量治疗且不需要凝血监测^[11]。

除治疗有效性之外,治疗安全性是评价药物疗效的重要方面^[12]。本研究发现,采用达比加群酯辅助治疗者总有效率高于采用利伐沙班辅助治疗者,两组患者治疗前后 ALT、AST、TBIL 等肝功能水平比较,差异无统计学意义。这一结果提示,利伐沙班和达比加

群酯均无明显的肝脏毒性, 达比加群酯辅助治疗 NVAf 的疗效优于利伐沙班。

PWV 是脉搏波在动脉系统的两个既定点间的传播速度, 与弹性系数的平方根成正比, 是目前临床评估动脉僵硬度的一个重要指标^[13]。ABI 是评价血管舒缩功能的一种检查方法, 可用于动脉粥样硬化性疾病等危险分层^[14]。TBI 是趾动脉和上臂肱动脉收缩压的比值, 反映主动脉与足趾之间动脉粥样硬化程度^[15]。ET-1 是由血管内皮细胞合成的缩血管物质, 可引起血流速度下降, 有利于血栓形成^[16]。D-D 是交联纤维蛋白的水解产物, 其血清水平的升高表示继发性纤溶酶活性增强, 凝血和纤溶系统双重增强, 体内可形成微血栓^[17]。t-PA、PAI-1 是由血管内皮细胞合成的纤溶系统调节因子, t-PA 可激活纤溶酶原, 启动纤溶过程。PAI-1 是 t-PA 的抑制因子, 可抑制纤维蛋白降解。正常情况下 t-PA、PAI-1 处于低水平动态平衡状态, 心房颤动患者体内呈现高凝、低纤溶状态, 极易导致血栓形成^[18]。本研究中采用达比加群酯辅助治疗者治疗后 PWV 水平稍低于采用利伐沙班辅助治疗者, 但差异无统计学意义; ABI、TBI 水平高于采用利伐沙班辅助治疗者, 提示达比加群酯可更好地调节改善患者的血管舒缩功能, 降低动脉僵硬度。

血栓弹力图能够全面监测凝血功能, 各个参数反映患者凝血因子、纤维蛋白和血小板的功能以及是否存在纤溶亢进。本研究中采用达比加群酯辅助治疗者治疗后 R 值、K 值、MA 值高于采用利伐沙班辅助治疗者, 这一结果提示, 达比加群酯可更好地改善患者高凝状态。

本研究还发现, 采用达比加群酯辅助治疗者治疗期间脑卒中、栓塞或血栓形成、上消化道出血等并发症发生率低于采用利伐沙班辅助治疗者。两组均未发生死亡病例, 提示, 达比加群酯可更好地预防 NVAf 患者的血栓并发症, 同时有助于降低出血不良反应, 具有更好的疗效和安全性。

综上所述, 达比加群酯辅助治疗 NVAf, 可改善血管功能, 降低并发症发生率, 对肝功能影响小, 安全性高。

参考文献

[1] 肖瑞, 齐新, 周钧, 等. 非瓣膜性房颤缺血性卒中患者临床特征分析[J]. 天津医药, 2016, 44(4): 474-477.

[2] 董恺, 张倩, 俞志鹏, 等. 急性脑梗死伴非瓣膜性心房颤动患者肾功能不全的影响因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13

(7): 353-355, 392.

- [3] 党永康, 姜学超, 杨柳, 等. 利伐沙班在急性肺动脉栓塞介入治疗中的应用[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(10): 853-856.
- [4] 梁春波, 马瑾华, 刘岩, 等. 利伐沙班、达比加群酯在高龄非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗中有效性与安全性研究[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(5): 548-551.
- [5] 《老年人心房颤动诊治中国专家建议》写作组, 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议(2016)[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(9): 915-928.
- [6] 陈玉辉, 盛爱珍, 龚涛, 等. 高龄老年非瓣膜性心房颤动合并急性缺血性卒中患者临床特点分析[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(4): 394-397.
- [7] Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(8): e008643.
- [8] 王长江, 费爱丽, 朱航, 等. 我院非瓣膜性房颤患者抗凝治疗现状调查分析[J]. 中国药房, 2017, 28(11): 1459-1462.
- [9] 钟武, 王亮, 陈红生. 口服抗凝剂利伐沙班与华法林预防非瓣膜性心房纤维颤动患者血栓栓塞的疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(5): 1094-1096.
- [10] 董朝会, 肖骅, 郑环杰, 等. 心血管内科非瓣膜性心房颤动住院患者抗凝治疗现状分析[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(16): 2737-2739.
- [11] 高鑫, 杨艳敏, 朱俊, 等. 达比加群与华法林在中国非瓣膜病心房颤动患者卒中预防中的对照研究: RE-LY 研究中国亚组分析[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(11): 929-934.
- [12] Jain R, Fu AC, Lim J, et al. Health care resource utilization and costs among newly diagnosed and oral anticoagulant-naive nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin in the United States[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2018, 24(1): 73-82.
- [13] 宋昌鹏, 伍熙, 郭颖, 等. 血清 Irisin 水平与肱-踝动脉脉搏波传导速度、踝臂指数相关性分析[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(5): 476-480.
- [14] 张鹏, 张瑞妮, 李飞, 等. 踝臂指数联合 SYNTAX 积分对 PCI 术后预后的预测价值[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(3): 264-268.
- [15] 石静琳, 史琳涛, 张美, 等. 踝臂指数与体脂在糖尿病下肢血管病变的研究[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(1): 109-113.
- [16] 张彦月, 林文华. vWF 及血浆 D-二聚体水平对非瓣膜性心房颤动患者血栓形成的诊断及临床预后价值[J]. 天津医科大学学报, 2016, 22(2): 101-103, 106.
- [17] 姚璐, 张薇, 武云涛, 等. 达比加群酯对高龄非瓣膜性心房颤动患者凝血功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(6): 33-35.
- [18] 杨瀚珺, 余冬梅, 刘益均, 等. 胺碘酮联合 RAS 抑制剂对高血压合并心房颤动患者尿酸、SIRT1 水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(2): 199-203.

收稿日期: 2019-07-15 编辑: 王娜娜