

文章编号 1006-8147(2016)02-0101-03

论著

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

张彦月¹, 林文华²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.泰达国际心血管病医院内一科, 天津 300145)

摘要 目的: 研究心房颤动(AF)患者血浆血管性血友病因子(vWF)及D-二聚体水平在血栓形成及临床预后中的价值。方法: 选取具有完整资料确诊AF患者61例, 无AF史30例做为对照组, 根据食道超声(TEE)及有无血栓史将AF患者分为血栓组($n=13$)及非血栓组($n=48$), 测定D-二聚体及vWF含量, 并评价血栓组行抗凝治疗后3个月的血栓情况, 将其分为血栓溶解组($n=9$)及血栓未溶解组($n=4$), 复测各组的两因子水平, 进行分析评价。结果: 与对照组比较, 血栓组与非血栓组vWF水平及D-二聚体水平均高于窦性心律组, $P<0.05$ 。血栓组vWF水平及D-二聚体水平高于非血栓组, $P<0.05$ 。血栓组经治疗后血栓溶解组两因子水平较治疗前明显下降($P<0.05$), 而血栓未溶解组两因子水平也较治疗前下降, 但无统计学意义($P>0.05$)。房颤血栓组血浆D-二聚体与vWF水平呈正相关性($r=0.952, P<0.05$)。结论: vWF及D-二聚体水平可用于评估AF患者血栓形成风险的高低, 同时可以预测合并血栓的AF患者的临床预后。

关键词 心房颤动; 血栓; 血管性血友病因子; D-二聚体

中图分类号 R541

文献标志码 A

Value of vWF and D-dimer for thrombosis and prognosis in patients with non-valvular atrial fibrillation

ZHANG Yan-yue¹, LIN Wen-hua²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Cardiology, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300145, China)

Abstract **Objective:** To study the value of von Willebrand factor (vWF) and plasma D-dimer in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) for thrombosis and prognosis. **Methods:** Sixty-one patients with AF and thirty patients with non-AF were enrolled into the study. Patients with AF according to transesophageal echocardiography (TEE) and history of thrombosis were divided into two groups, thrombus group ($n=13$) and non-thrombus group ($n=48$), then the plasma concentration of vWF and D-dimer were measured. Furthermore, thrombus group was divided into thrombolysis group and non-thrombolysis group through anticoagulant treatment, after analysing and evaluating the results. **Results:** Compared with the control group, the plasma levels of vWF and D-dimer were all significantly higher ($P<0.05$) in patients in thrombus group and non-thrombus group. Compared with non-thrombus group, the levels of vWF and D-dimer were higher in patients with thrombus group. The levels of the two factors were significantly lower in thrombolysis group compared with prior treatment, but in non-thrombolysis group they showed no statistical significance before and after the treatment. In addition, vWF was positively correlated with D-dimer ($r=0.952, P<0.05$). **Conclusion:** The level of vWF and D-dimer could estimate the risk of thrombus formation in AF patients, as well as make good prognosis.

Key words atrial fibrillation; thrombosis; von Willebrand factor; D-dimer

非瓣膜性心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上最常见的心律失常,其发病率随着年龄的增加而增加,年龄大于80岁的病人可高达8%。而AF最严重的并发症之一为体循环栓塞,特别是脑卒中,其可致残致死^[1]。研究表明非瓣膜性心房颤动患者缺血性脑卒中发生率每年为5%,是无AF者的2~7倍,年龄 ≥ 80 岁脑卒中患病率高达32.9%^[2]。在AF患者中,血栓形成的机制是复杂的,但高凝状态是众所周知的一个机制,在此过程中,血管内皮损伤

起到启动作用,纤溶系统、凝血系统起到维持作用,最终导致血栓形成,其中血管病性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)是介导内皮细胞损伤后血栓形成的介质之一^[3-4]。D-二聚体是反应凝血系统、纤溶系统的一个敏感而又特异的指标^[5],研究代表内皮损伤及纤溶、凝血系统因子的异常变化对于AF者血栓形成的早期诊断及临床预后具有重要意义,笔者通过检测伴有血栓及不伴血栓的AF患者血浆vWF及D-二聚体水平及血栓经治疗后各因子的变化,旨在探讨vWF及D-二聚体对AF者血栓形成的早期诊断及临床预后的价值。

作者简介 张彦月(1988-),女,硕士在读,研究方向:心血管专业;通信作者:林文华, E-mail:linwernhua@sina.com。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 1 月-12 月到我院就诊的具有完整资料的非瓣膜性 AF 患者 61 例,经过排除标准的筛查,剩余的 30 例无房颤病史患者做为对照组,平均年龄为(64.10±5.50)岁,其中男性 56 例,女性 35 例。根据 2010 年欧洲心脏病协会(ESC)将 AF 分为 5 类:(1)首次诊断的房颤:患者第一次诊断为房颤;(2)阵发性房颤:在 48 h 内自行终止的房颤,最长时间不超过 7 d;(3)持续性房颤:房颤持续超过 7 d,或需要药物或电复律终止的房颤;(4)长时间持续房颤:房颤时间超过 1 年,需要节律控制;(5)永久性房颤:药物或电复律均失败。入选的 61 例房颤患者中,阵发性房颤 34 例,持续性房颤 27 例。将高血压定义为收缩压≥140 mmHg 和(或)舒张压≥90 mmHg;糖尿病定义为既往诊断为糖尿病和(或)入院后多次测量空腹血糖≥7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖≥11.1 mmol/L;高血脂症定义为 TC≥1.7 μmol/L 和(或)TG≥5.2 μmol/L。排除标准:冠心病,急性心肌梗死,先天性心脏病,心脏瓣膜病,心功能衰竭,恶性肿瘤,急性脑梗死,严重肝肾功能不全,严重感染,严重肺部疾病,自身免疫系统疾病,其他类型的心律失常(室上性心动过速、心房扑动、预激综合征等)。

1.2 方法

1.2.1 经食道心脏超声(transesophageal echocardiography, TEE)评价 入选的所有 AF 患者均于入院后第 2 天空腹到我院超声科由指定人员行 TEE 检查,并根据超声结果及既往有无血栓栓塞史,分为血栓组与非血栓组。血栓组:既往有血栓栓塞史(如脑梗死,外周血栓栓塞)及 TEE 证实心房内存在血栓或自发性回声影,本组 13 例入选患者中 5 例为 TEE 发现血栓,8 例为有血栓栓塞史(7 例脑梗死,1 例下肢静脉血栓)。非血栓组:既往无血栓栓塞史及 TEE 证实心房内无血栓或自发性回声影,本组入选 48 例。

1.2.2 院前抗凝用药记录 3 组中非血栓组与对照组院外均无抗凝药及抗血小板药物服用史,血栓组中有 3 例为 3 个月内发现的脑梗死,1 例为新发下肢静脉血栓,院外曾服用华法令抗凝治疗,其余 10 例

均无抗凝治疗。

1.2.3 实验室检测 对阵发性房颤患者在房颤发作时采取 5 mL 静脉血,持续房颤及对照组均于入院后第 2 天晨起空腹静息时采取 5 mL 静脉血,其中的 3 例院外服用华法令的患者入院后停用 2 d 药物,待国际标准化比值(INR)降至正常范围后抽取 5 mL 静脉血。将标本统一送至检验科指定人员,采用酶联免疫吸附固定相夹心法原理测定血浆中 vWF 及 D-dimer 水平。

1.2.4 抗凝治疗 血栓组患者均于入院采血后开始服用华法令抗凝治疗,均于出院后定期门诊复查 INR 值,使其值维持在 2~3 之间后的 3 个月分别测定 vWF 及 D-二聚体水平,并复查食道超声、头颅 CT 及下肢血管彩超。非血栓组根据 CHADS₂ 评分,评分≥2 分者,加用华法令,评分≤1 分者,加用阿司匹林治疗。

1.3 统计学方法 利用 SPSS17 统计学软件进行分析,先对这两类变量进行正态检验,以检测其是否服从正态分布,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 *t* 检验,有效率等计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 spearman 等级分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 3 组间在年龄、性别、BMI(体质指数)、空腹血糖、血脂方面及是否合并高血压、糖尿病方面差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 各组血浆 D-二聚体及 vWF 水平比较 见表 2。血栓组患者血浆 D-二聚体及 vWF 水平呈正相关性($r = 0.952, P < 0.05$)

2.3 血栓组患者在抗凝及改善内皮功能治疗 3 个月后血栓事件评价 经治疗后 3 个月,复查食道超声、下肢血管彩超及头颅 CT,根据检查结果将血栓组分为血栓溶解组(食道及下肢血管血栓溶解及头颅 CT 无新发脑梗死或脑梗死面积扩大)9 例,血栓未溶解组(食道及下肢血管血栓未溶解及头颅 CT 发现新发脑梗死或脑梗死面积扩大)4 例,分别空腹检测两组的 vWF 及 D-二聚体水平,结果显示溶解组 vWF 及 D-二聚体水平较治疗前明显下降($P < 0.05$),未

表 1 3 组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the clinical data among 3 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	男/女/ <i>n</i>	BMI/ (kg/m ²)	高血压/ <i>n</i> (%)	糖尿病/ <i>n</i> (%)	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL/ (mmol/L)	空腹血糖/ (mmol/L)
窦律组	30	65.0±5.20	17/13	22.05±2.50	23(76.7%)	10(33.3%)	1.43±0.55	3.89±0.61	2.72±0.70	1.26±0.33	4.88±0.92
血栓组	13	63.90±6.21	9/4	23.01±3.10	9(69.2%)	6(46.1%)	1.25±0.51	4.16±0.48	3.00±0.59	1.42±0.36	5.02±0.80
非血栓组	48	62.10±5.13	26/22	21.58±2.33	35(72.9%)	17(35.4%)	1.18±0.52	3.99±0.95	2.87±0.68	1.35±0.32	4.78±0.79

溶解组两因子水平较治疗前有所下降但无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表2 3组血浆D-二聚体及vWF水平比较

Tab 2 Comparison of the level of plasma D-dimer and vWF among 3 groups

组别	n	D-二聚体/(ng/mL)	vWF/%
窦性心律组	30	215.65±240	125.56±59.80
血栓组	26	532.36±250 ^a	196.43±57.49 ^a
非血栓组	35	407.29±200 ^b	184.60±53.17 ^b

与窦性心律组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.05$;与血栓组比较,^b $P<0.05$

表3 血栓溶解组及血栓未溶解组患者治疗前后vWF及D-二聚体水平比较

Tab 3 Comparison of the level of vWF and D-dimer in thrombolysis group before and after the treatment

组别	n	状态	vWF/%	D-二聚体/(ng/mL)
血栓溶解组	9	治疗前	195.32±58.15 ^a	534.31±251 ^a
		治疗后	130.18±50.79 ^b	228.17±239 ^b
血栓未溶解组	4	治疗前	197.47±56.10 ^c	531.20±249 ^c
		治疗后	186.56±57.69 ^d	519.30±205 ^d

b与a比较, $P<0.05$;d与c比较, $P>0.05$

3 讨论

血管内皮是覆盖于全身所有血管内的单层扁平细胞,通过内皮一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)生成一氧化氮,这一信号分子在维持血管功能稳态中起着非常重要的作用,其直接与循环血液接触,具有非常重要的生理功能^[6-7],而其中vWF是由血管内皮细胞和巨核细胞合成的大分子多聚蛋白,最终储存于胞质中,是被广泛认为评价血管内皮功能损伤中最为敏感、结果最稳定及测量简单方便的指标,受到很多学者的青睐。当血管内皮细胞受损时,vWF大量释放入血,与血小板表面糖蛋白IIb/IIIa结合,促进血小板的活化,同时在调节血小板粘附于受损内皮下胶原纤维的过程中起关键的桥梁作用,形成血小板血栓,而且vWF还可促进纤维蛋白原的合成,有利于血栓形成^[8]。也有报道指出,内皮细胞受刺激后表达大量粘附分子,即使没有内皮下组织暴露也参与血小板的粘附,这时由内皮细胞分泌大量的vWF^[9]。本研究中国房颤患者vWF水平平均高于窦律组,且房颤血栓组vWF水平高于非血栓组[(196.43±57.49)%:(184.60±53.17)%, $P<0.05$],这些结果提示房颤患者无论是阵发房颤还是持续房颤均存在内皮功能受损,导致vWF释放,活化血小板使其释放多种促凝物质,使血液处于高凝状态,最终促进血栓的形成,与其他研究报道一致^[10]。

血浆D-二聚体是血浆中的纤维蛋白原在凝血酶的作用下形成交联纤维蛋白,与此同时,纤溶系统被激活,纤溶酶作用于交联纤维蛋白,将其降解成各种纤维蛋白降解产物(FDP)碎片,由于r链的交联,变形成了包含r链相连的2个D片段,称为D-二聚体,因此正常血浆中无D-二聚体的释放,如血浆D-二聚体升高说明体内凝血功能处于亢进状态,并继发纤溶亢进^[11-12]。目前检测血浆D-二聚体已成为判断血栓形成的一个独特指标。随着科学技术的发展,D-二聚体在诊断房颤血栓中的临床应用越来越广泛。多项研究证明房颤者D-二聚体水平是增高的,本研究也证实D-二聚体在一定程度上可以反应房颤患者心房内血栓的形成,血栓组与非血栓组D-二聚体水平均高于窦律组($P<0.05$),血栓组与非血栓组比较高于非血栓组[(532.36±250) ng/mL:(407.29±200) ng/mL, $P<0.05$]。

本研究对血栓组行抗凝治疗,根据表3结果提示vWF及D-二聚体水平可以在一定程度上预测合并血栓的AF患者的临床预后,这可能与抗凝治疗后加速了患者内皮功能的改善,凝血及纤溶系统继而达到平衡有关。而内皮功能改善时间存在个体差异。两因子的检测可以在一定程度上代替TEE检查,避免频繁行TEE检查,减少患者痛苦。本研究房颤血栓组患者血浆D-二聚体及vWF水平呈正相关,表明机体在内皮功能受损时为了使凝血、抗凝及纤溶系统达到平衡状态,加速了血小板的活化、纤溶系统的激活、纤溶功能的亢进,所以内皮功能的损伤在房颤患者血栓形成机制中发挥着重要的作用,临床工作中可以通过改善房颤患者内皮功能以减少血栓发生率。

本研究尚存在一些不足,比如样本量较少,对于此研究存在一定的局限性;且本研究单纯采用TEE及有无血栓病史划分血栓组与非血栓组,TEE可能对一些微小血栓检出率低,可导致血栓组的漏诊。本研究也对非血栓组根据CHADS2评分行抗凝或抗血小板治疗,但因本组出院后失访率较高,所以不能明确本组患者血栓情况及vWF及D-二聚体水平变化,有待进一步研究。

综上所述,AF患者存在内皮功能的损伤,进而引起血小板活化、凝血系统亢进及纤溶亢进,最终导致血栓的形成。vWF与D-二聚体水平的高低均可预测心房颤动患者血栓的形成,待内皮功能恢复后,vWF及D-二聚体水平明显下降。近些年口服华法令或达比加群在抗凝方面起到了很好的效果,但

(下转第106页)

综上所述,RDW 是房颤射频消融术后复发的独立危险因素。本研究样本小,没有评估其他炎性标记物对房颤消融术后复发的影响,需进一步研究探讨。

参考文献:

- [1] Fasching P A, Jud S M, Hauschild M, et al. FemZone trial: a randomized phase II trial comparing neoadjuvant letrozole and zoledronic acid with letrozole in primary breast cancer patients[J]. *Bmc Cancer*, 2014,14(6):804
- [2] Rhodes C J, John W, Howard L S, et al. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart*, 2011, 97(13):1054
- [3] Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 277(1):103
- [4] Gmallen F. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(1):40
- [5] 柳森,王莉,周建华,等. 红细胞分布宽度与心血管疾病的研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5):461
- [6] Ertas G, Aydin C, Snmez O, et al. Red cell distribution width predicts new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2013, 47(3):132
- [7] Liu T, Shao Q, Miao S, et al. Red cell distribution width as a novel, inexpensive marker for paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(2):e52
- [8] Adamsson E S, Borné Y, Melander O, et al. Red blood cell distribution width is associated with incidence of atrial fibrillation[J]. *J Intern Med*, 2014, 275(1):84
- [9] Guo Y, Lip G Y, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(22):2263
- [10] Tousoulis D. Oxidative stress and inflammatory process in patients with atrial fibrillation: The role of left atrium distension[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 136(3):258
- [11] Korantzopoulos P, Kolettis T M, Galaris D, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 115(2):135
- [12] Emans M E, Gaillard C A, Pfister R, et al. Red cell distribution width is associated with physical inactivity and heart failure, independent of established risk factors, inflammation or iron metabolism; the EPIC-Norfolk study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3550
- [13] Ozcan F, Turak O, Durak A, et al. Red cell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension[J]. *Blood Press*, 2013, 22(2):80
- [14] Zhao Z, Liu T, Li J, et al. Elevated red cell distribution width level is associated with oxidative stress and inflammation in a canine model of rapid atrial pacing[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(1):174
- [15] FÖrhéc Z, Gombos T, Borgulya G, et al. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(4):659

(2015-12-12 收稿)

(上接第 103 页)

是其出血风险较高,尤其对于高龄患者,因此在临床实践工作中更应该注重预防血栓的发生,改善内皮细胞功能,阻止血栓形成的关键步骤,从而减少 AF 患者血栓的形成。

参考文献:

- [1] Yang Y M, Shao X H. One-year outcomes of emergency department patients with atrial fibrillation: A prospective, multicenter registry in China [J]. *Angiology*, 2015, 66(8): 745
- [2] Abbers G W, Amarenco P, Easton J D, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American college of chest physicians evidence based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2008,133(6 suppl): 630
- [3] Freynhofer M K, Gruber S C. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and its cleaving protease ADAMTS13 in patients with atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(1): 317
- [4] Scridon A, Girerd N. Progressive endothelial damage revealed by multilevel von Willebrand factor plasma concentrations in atrial fibrillation patients[J]. *Europace*, 2013, 15(11): 1562
- [5] Sadanaga T, Sadanaga M. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy [J]. *Am Coll Cardiol*, 2010, 55(20): 2225
- [6] 王春,秦少博. 炎症与血管内皮损伤研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2015, 36(01): 89
- [7] Miao Z, Dong Y. VEGF increases paracellular permeability in brain endothelial cells via upregulation of EphA2[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2014, 297(5): 964
- [8] 黄健,汪晓云,王维,等.vWF, P-选择素, SOD, MDA 与心功能不全关系的研究[J]. *中国民康医学*, 2005, 17(5): 219
- [9] Cruz M A, Chen J, Whitelock J L. The platelet glycoprotein Ib von Willebrand factor interaction activates the collagen receptor { α } 2 { β } 1 to bind collagen: activation dependent conformational change of the { α } 2 - I domain [J]. *Blood*, 2005, 105(5): 1986
- [10] Li -Saw -Hee F L, Blann A D, Lip G Y. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation[J]. *J Am College Cardiol*, 2000, 35(7): 1926
- [11] Linkins L A, MBates S. "Selective D-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(2): 93
- [12] Righini M, Van Es J, Den Exter P L, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study[J]. *JAMA*, 2014, 311(11): 1117

(2015-09-07 收稿)