

·临床研究·

心脏机械瓣置换术后D-二聚体含量与抗凝治疗不良事件的关系研究

李胜兵

[摘要] 目的 探讨心脏机械瓣置换术(MHVR)后患者D-二聚体(D-D)水平与抗凝治疗过程中不良事件的关系。方法 回顾性分析142例MHVR患者的临床资料,根据患者接受华法林抗凝治疗3个月后的D-D水平,将142例患者分为D-D正常组和D-D异常组,收集患者术后2年的预后资料,观察两组患者不良事件发生率、预后情况,分析D-D水平与不良事件的相关性。结果 D-D异常组国际标准化比值(INR)水平明显低于D-D正常组($t=-6.03, P<0.05$),糖尿病、慢性心力衰竭、心房颤动、血栓疾病史的比例明显高于D-D正常组(χ^2 分别=15.48、4.03、8.02、7.77, P 均 <0.05);术后2年,患者总体不良事件发生率为14.08%(20/142),D-D异常组出血事件、血栓事件、全因死亡以及总体不良事件发生率均明显高于D-D正常组(χ^2 分别=3.93、8.18、11.04、30.32, P 均 <0.05)。D-D水平与出血事件无明显相关性($r=0.14, P>0.05$),与血栓事件、全因死亡及总体不良事件均呈正相关(r 分别=0.24、0.28、0.46, P 均 <0.05)。结论 高水平D-D会增加MHVR患者的不良事件发生率,临床医师可通过监测D-D水平对患者进行用药指导,改善患者长期疗效。

[关键词] 机械瓣膜置换术; D-二聚体; 抗凝治疗; 长期预后

Relationship between D-dimer level and adverse events during anticoagulation therapy after mechanical heart valve replacement surgery LI Shengbing. Department of Clinical Laboratory, The Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between D-dimer (D-D) level and adverse events during anticoagulation therapy in patients with mechanical heart valve replacement (MHVR). **Methods** The clinical data of 142 patients with MHVR was retrospectively analyzed and divided into normal D-D group and abnormal D-D group according to the D-D level of patients receiving warfarin anti-coagulant therapy for 3 months. The prognostic data of 2 years after surgery was collected to compare the incidence of adverse events, the prognosis, and the correlation between D-D level and adverse events. **Results** The INR level of abnormal group was significantly lower than that of normal D-D group ($t=-6.03, P<0.05$). The proportions of diabetes mellitus, chronic heart failure, atrial fibrillation and thrombosis of abnormal D-D group were significantly higher than those of normal D-D group ($\chi^2=15.48, 4.03, 8.02, 7.77, P<0.05$). Two years after surgery, the overall incidence of adverse events was 14.08% (20/142). The incidence of bleeding, thrombosis, all-cause mortality and overall adverse events in abnormal D-D group were significantly higher than those in normal D-D group ($\chi^2=3.93, 8.18, 11.04, 30.32, P<0.05$). The D-D level was not significantly related with bleeding events ($r=0.14, P>0.05$), but was positively correlated with thrombosis events, all-cause mortality and overall adverse events ($r=0.24, 0.28, 0.46, P<0.05$). **Conclusion** High level D-D can increase the incidence of adverse events in patients with MHVR. It can be guide drug usage to improve long-term prognosis of patients.

[Key words] mechanical heart valve replacement; D-dimer; anticoagulation therapy; long-term prognosis

行心脏机械瓣膜置换术(mechanical heart valve

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.04.014

作者单位:314000 浙江嘉兴,嘉兴市第二医院检验科

replacement, MHVR)的患者需长期接受抗凝治疗以防血栓形成^[1]。国际标准化比值(international normalized ratio, INR)是制定抗凝治疗方案的主要

监测指标,但仅监测 INR 仍然存在不足之处。D-二聚体(D-dimer, D-D)是凝血系统和纤溶系统的重要组成部分,部分学者发现,D-D可作为评估心房颤动、心肌梗死以及心力衰竭预后的有效指标^[2-4],但缺少针对长期接受抗凝治疗的 MHVR 患者预后评估的报道。本次研究探讨 MHVR 后患者 D-D 水平与抗凝治疗过程中预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 3 月至 2016 年 3 月嘉兴市第二医院收治的 142 例 MHVR 患者的临床资料,其中男性 76 例、女性 66 例;年龄 39~75 岁,平均年龄(59.67±15.44)岁;病因:风湿性瓣膜病 69 例、瓣膜脱垂 47 例、感染性心内膜炎 11 例、其他 15 例。所有患者均行二尖瓣置换术或双瓣置换术(主动脉瓣和二尖瓣),术前 3 个月未发生过心肌梗死、深静脉血栓、卒中、肺栓塞等血栓性疾病。

1.2 方法 所有患者均接受华法林口服治疗,抗凝治疗期间根据 INR 调整用药剂量和次数,连续治疗 3 个月后根据 D-D 水平将 D-D 水平≤临界值的患者纳为 D-D 正常组,D-D 水平>临界值的患者纳为 D-D 异常组。D-D 临界值根据患者年龄界定^[5]:若患者年龄<50 岁,则以 500 μg/L 作为临界值;若患者年龄≥50 岁,则采用校正年龄的临界值=年龄(岁)×10 μg/L 作为判定依据。比较两组患者临床资料,主要包括性别、年龄、体重指数、INR、手术类型、吸烟史、心血管疾病史(心房颤动、高血压、糖尿病、慢性心力衰竭、血栓性疾病史)等。观察患者预后情况,并统计术后 2 年患者发生的出血事件、血栓事件、全因死亡等不良事件,出血事件包括消化道出血、脑出血、膀胱出血和其他危及生命的出血事件;血栓事件包括急性心肌梗死、瓣膜血栓、外周血栓以及缺血性脑卒中;全因死亡事件包括出血事件、血栓事件、心源性以及其他原因所致的死亡。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料比较采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;D-D 水平与不良事件相关性采用 Spearman 分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 142 例 MHVR 患者连续治疗 3 个月后,根据 D-D 水平,D-D 异常组有 36 例,D-D 正常组有 106 例,两组患者临床资料比较见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

临床资料	D-D 异常组	D-D 正常组
年龄/岁	61.29 ± 15.30	59.12 ± 16.11
体重指数/kg/m ²	23.07 ± 4.39	22.64 ± 4.13
INR	2.12 ± 0.21*	2.40 ± 0.25
性别(男/女)	23/13	53/53
手术类型/例(%)		
二尖瓣置换术	27(75.00)	76(71.70)
双瓣置换术	9(25.00)	30(28.30)
吸烟史/例(%)	14(38.89)	34(32.08)
高血压/例(%)	12(33.33)	30(28.30)
糖尿病/例(%)	18(50.00)*	18(16.98)
慢性心力衰竭/例(%)	6(22.22)*	8(7.55)
心房颤动/例(%)	23(63.89)*	39(36.79)
血栓疾病史/例(%)	9(25.00)*	8(7.55)

注:*,与 D-D 正常组比较, $P < 0.05$ 。

由表 1 可见,两组患者年龄、体重指数、性别、手术类型、吸烟史、高血压比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.71、0.53, χ^2 分别=2.08、0.15、0.56、0.33, P 均>0.05);D-D 异常组 INR 水平明显低于 D-D 正常组,糖尿病、慢性心力衰竭、心房颤动、血栓疾病史的比例明显高于 D-D 正常组,差异均有统计学意义($t = -6.03$, χ^2 分别=15.48、4.03、8.02、7.77, P 均<0.05)。

2.2 术后 2 年,患者总体不良事件发生率为 14.08% (20/142),两组患者不良事件比较见表 2。

表 2 两组患者不良事件比较/例(%)

不良事件	D-D 异常组	D-D 正常组
出血事件	4(11.11)*	3(2.83)
脑出血	3(8.33)	3(2.83)
消化道出血	1(2.78)	0
血栓事件	4(11.11)*	1(0.94)
外周血栓	2(5.56)	0
缺血性卒中	1(2.78)	1(0.94)
心肌梗死	1(2.78)	0
全因死亡	6(16.67)*	2(1.89)
心源性	2(5.56)	1(0.94)
出血事件	1(2.78)	1(0.94)
血栓事件	2(5.56)	0
其他原因	1(2.78)	0
合计	14(38.89)*	6(5.66)

注:*,与 D-D 正常组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,D-D异常组出血事件、血栓事件、全因死亡以及总体不良事件发生率均明显高于D-D正常组(χ^2 分别=3.93、8.18、11.04、30.32, P 均 <0.05)。

2.3 D-D水平与不良事件的相关性分析 *Spearman*相关性分析结果显示,D-D水平与血栓事件、全因死亡及总体不良事件均呈正相关(r 分别=0.24、0.28、0.46, P 均 <0.05),与出血事件无相关性($r=0.14$, $P>0.05$)。

3 讨论

对MHVR患者来说,机体凝血系统因机械瓣膜异物性和术后血流动力学改变被激活,增加血栓形成风险。在长期治疗过程中,临床医师常将INR控制在2.5~3.5来调整抗凝药物的使用剂量^[6]。由于我国人群凝血因子水平、药物代谢基因方面存在差异,患者在接受抗凝治疗过程中易发生消化道出血、脑出血等不良事件,因此,有必要探讨更加可靠的参考指标。

D-D是体内交联纤维蛋白的降解产物,可在一定程度上反映凝血系统和纤溶系统活性,其水平升高提示机体继发性纤溶活性增强或有血栓形成。多项研究发现,脑卒中、静脉血栓栓塞症、心肌梗死等心脑血管疾病患者D-D水平明显升高,可作为预后评估和治疗方案制定的有效指标^[7,8]。在临床工作中发现,MHVR患者抗凝治疗中的不良事件恰好以外周血栓形成、脑出血、脑卒中以及瓣膜血栓等心脑血管疾病为主。一般来说,MHVR患者D-D水平将在术后7~10 d达到高峰,2个月后逐渐恢复稳定^[9],因此,本次研究将患者术后3个月的D-D水平作为观察指标,通过观察不同D-D水平患者的术后2年预后情况发现,发现D-D异常组患者出血事件、血栓事件、全因死亡及总体不良事件发生率明显高于D-D正常组(P 均 <0.05),说明高水平D-D可增加MHVR患者不良事件发生的风险。这提示D-D可作为INR的有力补充,对MHVR患者预后评估具有重要意义。

为了进一步确定D-D水平与MHVR患者不良事件的关系,本次研究进行*Spearman*相关性分析,结果发现D-D水平与患者出血事件并无明显相关性($P>0.05$),与血栓事件、全因死亡及总体不良事件均呈正相关(P 均 <0.05)。这表明D-D水平不仅可作为患者预后评估的有效指标,对治疗方案的制定同样具有指导意义。抗凝治疗中若患者D-D水平未出现明显异常,则表示患者此时抗凝治疗方案

合理且有效,可持续按照此时的抗凝治疗方案治疗。若D-D水平异常升高则提示机体处于高凝状态,存在血栓事件、死亡事件等不良事件发生的风险,此时应联合INR及其他实验室检查,进而制定有效的治疗方案。本次研究亦存在不足之处,未对MHVR术后患者D-D水平进行动态检测,仅观察了术后稳定阶段的D-D水平,在研究效率方面略有欠缺,后期将进一步研究。

综上所述,D-D水平与MHVR患者抗凝治疗过程中的不良预后密切相关,可作为INR的补充参考指标,临床医师可联合D-D和INR监测评估MHVR患者的预后并制定抗凝治疗方案。

参考文献

- 1 张金萍,江勇,吴伟春,等.机械瓣置换术后永久性起搏器植入情况及危险因素分析[J].中国循环杂志,2016,31(6):569-572.
- 2 张永春,李业涛,范永锋,等.传统监测与自我监测在机械瓣膜置换术后患者口服抗凝效果的Meta分析[J].中国循环杂志,2016,31(s1):150-150.
- 3 张永春,李业涛,范永锋,等.传统监测与自我监测用于机械瓣膜置换术后口服抗凝患者效果的Meta分析[J].中华外科杂志,2016,54(10):776-781.
- 4 Kikkert WJ, Claessen BE, Stone GW, et al.D-dimer levels predict ischemic and hemorrhagic outcomes after acute myocardial infarction: a HORIZONS-AMI biomarker substudy[J].J Thromb Thrombolysis, 2014, 37(2):155-164.
- 5 Lind M, Boman K, Johansson L, et al.D-dimer predicts major bleeding, cardiovascular events and all-cause mortality during warfarin treatment[J].Clin Biochem,2014,47(7-8):570-573.
- 6 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.
- 7 张李涛,龙艳丽,杨军,等.D-二聚体水平与机械心脏瓣膜置换术后患者抗凝治疗中发生临床事件的关系[J].中华心血管病杂志,2017,45(10):852-856.
- 8 吴西枝,姜丽萍,张林.华法林心脏瓣膜术后抗凝的依从性研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(9):696-698.
- 9 董力,石应康,许建屏,等.中国心脏瓣膜术后多中心低强度抗凝治疗注册登记及随访研究[J].中华医学杂志,2016,96(19):1489-1494.

(收稿日期 2018-11-19)

(本文编辑 蔡华波)