

• 临床探讨 •

不同房颤卒中风险评分系统指导下抗凝治疗对房颤患者的预后影响^{*}

章丽萍¹,刘洪军^{1△},唐小飞²,向 睿³
(重庆市丰都县人民医院:1. 心血管内科;2. 药剂科 408200;
3. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科,重庆 400014)

摘要:目的 探讨 CHADS2 和 CHA2DS2-VASc 两种不同卒中风险评分系统指导下房颤抗凝策略对患者的预后影响。方法 选择 2013 年 7 月至 2014 年 7 月符合纳入标准的非瓣膜病房颤患者共 100 例,随机分为 CHADS2 评分组(A 组)和 CHA2DS2-VASc 评分组(B 组),每组各 50 例。两组分别采用 CHADS2 和 CHA2DS2-VASc 房颤卒中评分系统进行评分,根据评分结果决定抗凝治疗方案,国际标准化比值(INR)目标值按指南标准定为 2.0~3.0。对所有 HAS-BLED 出血评分大于或等于 3 分者采用低强度抗凝,INR 目标值 2.0~2.5。所有患者临床观察期为 1 年,当出现终点事件时为观察终点,比较采用 CHADS2 和 CHA2DS2-VASc 评分系统指导下的房颤抗凝策略其出现终点事件的发生率。结果 A 组出现终点事件 2 例,终点事件发生率为 4.0%;B 组脱落 3 例,出现终点事件 8 例,终点事件发生率为 17.0%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 CHADS2 评分指导非瓣膜病房颤抗凝治疗较 CHA2DS2-VASc 评分其终点事件发生率低。

关键词:心房纤颤; 卒中风险评分; 抗凝

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.035 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)15-2165-03

房颤是老年人最常见的心律失常之一,一般人群的患病率为 1.0%~2.0%,欧美 65 岁及以上人群患病率为 7.2%,其中 80 岁及以上者为 5.0%~15.1%^[1]。中国房颤患病率为 0.6%,其中 80 岁及以上为 7.5%,全国患者约 800 万^[2]。随着人口的老齡化,预计在未来 50 年,其患病率至少增长 2.5 倍。房颤是卒中强烈的独立危险因素,50~59 岁房颤患者脑卒中的年发生率为 1.5%,而 80~89 岁的老年患者则高达 23.5%。积极的抗凝治疗是房颤的重要目标之一^[3]。如何提高房颤抗凝治疗,预防血栓栓塞事件的有效性和安全性越来越受到关注。2006 年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/欧洲心脏病学会(ESC)的房颤治疗指南采用 CHADS2 评分标准来指导房颤患者卒中预防用药,但预测脑卒中危险准确性不够,在此基础上,2010 年 ESC 心房颤动治疗指南提出了新的卒中和血栓栓塞危险评分系统-CHA2DS2-VASc 评分^[4]。对中国特定人群究竟何种评分系统会使病人最终临床获益最大,本研究进行了前瞻性的临床研究与观察,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 7 月至 2014 年 7 月在本院心内科门诊及住院的符合入组标准的非瓣膜病房颤患者 100 例,随机分为 CHADS2 评分组(A 组)和 CHA2DS2-VASc 评分组(B 组),每组各 50 例。根据 2010 年 ESC 房颤指南诊断标准,入选标准为行动态心电图检查及既往心电图资料、详细病史确诊为大于 48 h 的阵发性房颤、持续性房颤、长期持续性房颤、永久性房颤,已签订知情同意书的患者。排除标准为:(1)对抗血

小板药和抗凝药物有禁忌者,包括对华法林和阿司匹林及氢氯吡格雷过敏、血小板减少症、严重出血等;(2)其他疾病需长期服抗凝药或非甾体类消炎药;(3)可逆病因引起的房颤经治疗未再现;(4)心脏瓣膜病,经超声心动图证实;(5)人工瓣膜置换术后;(6)感染性心内膜炎;(7)6 个月内有脑卒中或短暂性脑缺血发作患者;(8)6 个月内有颅内出血、消化道、呼吸道及泌尿生殖系统等出血的患者;(9)有严重肝肾疾病;转氨酶超过正常参考值上限的 3 倍,内生肌酐清除率(Ccr)小于 30 mL/min;(10)恶性肿瘤患者;(11)拒绝签署知情同意书,或估计依从性差的患者。本研究经过医院伦理审查委员会批准和患者及家属知情同意。

1.2 方法 对符合入组病例按随机数字表方法分为 A 和 B 组,每组各 50 例。分别记录血常规、肝肾功能、大便隐血、国际标准化比值(INR)测定、超声心电图。两组在性别、年龄、心脏射血分数(EF)、尿酸水平、HAS-BLED 评分平均值方面比较,差异均无统计学差异($P>0.05$),见表 1。两组分别使用 CHADS2 评分和 CHA2DS2-VASc 评分^[4-5],根据评分结果决定是否选择华法林抗凝(评分为 0 分不用阿司匹林及华法林;1 分选用阿司匹林或华法林,偏向于使用华法林;2 分及以上选用华法林)。HAS-BLED 出血评分^[6]≥3 分者采用低强度抗凝,INR 目标值 2.0~2.5,<3 分者采用 ESC 指南标准 INR 为 2.0~3.0。对所有患者临床观察期为 1 年,其中 A 组无脱落病例,B 组脱落 3 例,当出现栓塞或严重出血时为观察终点。分别统计两组患者终点事件的发生率。

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	男(%)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	EF($\bar{x}\pm s$,%)	UA($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HAS-BLED 均值($\bar{x}\pm s$,分)
A 组	30	74.18±7.20	50.38±10.67	308.54±99.17	2.06±0.59
B 组	44	71.70±8.68	49.02±10.01	341.42±123.92	2.02±0.55
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

^{*} 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(2013-2-273)。

[△] 通讯作者,E-mail:1913960880@qq.com。

1.2.1 药物剂量及调整方法 选用华法林者,既往未服用过华法林的患者治疗用药前测 INR 1 次,初始华法林剂量为1.25 mg/d,3、7 d 后分别复查 INR,根据 INR 调整剂量,每次以 0.625 mg 为调整单位,每改变华法林剂量后均按 3、7 d 后复查 INR。若 INR 稳定在 2.0~3.0,则每周检测 1 次,1 个月 后改为每月检测 1 次,6 个月 后改为每 2 个月检测 1 次;入组时正在服用华法林的患者则据 INR 值调整至目标值。使用阿司匹林者方法为每天早晨 8:00 口服,剂量为 100 mg/d,每周测凝血酶原时间(PT)1 次,连续 1 个月,以后改为每个月检测 1 次,6 个月 后改为每 2 个月检测 1 次。

1.2.2 临床终点观察指标 分别统计两组终点事件的发生率。终点事件包括主要终点事件、次要终点事件、出血事件[主要终点事件:死亡、缺血性脑梗死、肺栓塞;次要终点事件:急性心肌梗死、腔隙性脑梗死、短暂性脑缺血发作(TIA)、外周动脉栓塞、无症状脑梗死;出血事件:颅内出血、消化道出血及肾脏、皮肤黏膜及牙龈出血]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布资料组间均数比较采用 t 检验,非正态分布采用秩和检验,计数资料均以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

A 组中评分为 1 分者共 14 例,其中选择华法林治疗 1 例,占 0.07%;B 组中评分为 1 分者共 8 例,其中选择华法林治疗 1 例,占 12.50%,两组评分为 1 分服用华法林比例比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。A 组评分大于等于 2 分者共 34 例,B 组共 39 例,两组评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。A 组用华法林共 35 例,B 组用华法林共 40 例,两组评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。A 组服用华法林达标后 INR 平均值为 2.31 ± 0.14 ,B 组服用华法林达标后 INR 平均值为 2.33 ± 0.15 ,两组 INR 值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。A 组出现终点事件 2 例,均为出血事件,分别为牙龈出血和上消化道出血各 1 例,终点事件发生率为 4.00%;B 组脱落 3 例,出现终点事件 8 例,其中出血事件 6 例(其中牙龈出血 2 例,皮肤出血 2 例,上消化道出血 1 例,血尿 1 例),缺血事件 2 例(分别为腔隙性脑梗死和 TIA),终点事件发生率为 17.00%。两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床观察终点结果比较

组别	总例数 (n)	终点事件 (n)	INR ($\bar{x} \pm s$)	≥ 2 分 (n)	服用华法林者 (n)
A 组	50	2	2.31 ± 0.14	34	35
B 组	47	8	2.33 ± 0.15	39	40
χ^2/t		4.44	-0.71	2.92	3.15
P		< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

3 讨 论

心房纤颤是常见的心律失常,随着我国经济水平的发展及快速步入老龄社会,心房纤颤的发病率逐年上升。心房纤颤会出现心功能减退、心脏扩大、血栓栓塞等并发症,栓子多来源于左心房或左心耳,栓子一旦脱落可能导致脑血管意外而致残或致命^[7]。据相关报道,约 20% 的缺血性脑卒中与心房纤颤所

致栓塞有关^[8]。相关报道表明,房颤患者进行抗凝治疗较安慰剂、阿司匹林可明显降低卒中的发生率,但同时抗凝治疗也使用出血的风险增加。因此,对中国特定人群究竟何种评分系统指导抗栓治疗会使病人最终临床获益最大值值得进一步的探讨。

本研究发现,两组在性别、年龄、EF、尿酸水平、HAS-BLED 评分平均值、服用华法林达标后 INR 平均值、卒中风险评分、华法林使用方面差异均无统计学差异的情况下,A 组出现终点事件发生率为 4.00%,B 组出现终点事件发生率为 17.00%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。同时在两组评分为 1 分的治疗策略上,选择华法林治疗的比例两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),排除两组评分为 1 分有 2 个治疗选择可能出现的治疗策略偏倚。该结论提示使用 CHADS2 评分较使用 CHA2DS2-VASc 评分终点事件发生率低。CHADS2 评分产生的背景是欧美国家早期提出华法林抗凝预防栓塞事件的情形下,其特点是找出慢性非瓣膜病房颤的高危患者,尽快给予抗凝治疗,较 CHA2DS2-VASc 评分更简单、更易掌握应用,因此也得到多个房颤诊疗指南的推荐^[9-11]。CHA2DS2-VASc 评分产生背景是基于欧洲国家整体房颤的抗凝治疗率和国际标准化比值达标率均达 70%~80% 的情形下产生的,其主要目的是找出真正的低危患者^[12-14],将性别、年龄、血管疾病纳入评估范围,内容更全面,避免过度抗凝,能更好的预测非瓣膜病房颤患者脑卒中的风险,从而采用治疗方法减少脑卒中的发生,但其评分也更繁杂,血管疾病评估依赖特殊检查导致患者依从性差,医生操作困难。因此,ESC 专家组推荐 CHA2DS2-VASc 积分适用于具有多重临床相关非主要危险因素的患者,但新评分系统用于预测房颤血栓风险的研究不多^[15]。另一方面,CHA2DS2-VASc 评分加入性别、65~74 岁年龄因素及血管疾病因素后,其总分值由 6 分变为 9 分,决定必须抗凝治疗的起点仍为大于等于 2 分,故抗凝适应症更加广泛,CHADS2 评分仅为 0 分者用 CHA2DS2-VASc 评分可能为 1 分及以上,导致更多的房颤患者接受了抗凝治疗。故 CHA2DS2-VASc 评分增加了房颤患者预测血栓风险的敏感性,但同时降低了特异性^[16-17],故可能导致出血的风险增加,与本研究结论得出 CHA2DS2-VASc 评分组终点事件发生率高一一致。

目前我国的慢性房颤患者的抗凝形式十分严峻,据 ESC 2012 年公布的房颤急诊全球调查(RELY-AF)显示,中国房颤患者中 CHADS2 评分大于等于 2 分的高危人群不到 10% 患者进行抗凝治疗^[18],不及欧美国家的 14%~20%,相当于欧美国家的早期抗凝阶段。同时,中国抗凝治疗率低的主要原因是医生过度担心出血风险与患者接受危险性评估及随访 INR 的依从性差。在县级医院,医生使用华法林抗凝预防脑卒中的研究发现,医生对非瓣膜病性房颤抗凝治疗的相关知识和危险分层匮乏^[19],因此在我国更适合选用欧美国家初期选用的 CHADS2 评分找出因素真正的高危患者、评估危险因素相对简单易操作。

因此,基于本研究结论,结合我国国情及两评分系统的产生背景、医生的实际操作性,目前在基层医院更适合采用 CHADS2 评分指导慢性非瓣膜病房颤的抗凝治疗。但因本研究病例观察数量相对偏少,两组华法林抗凝治疗 INR 目标值均为低强度抗凝,故其结果的可靠性有待于更大规模的观察结果待进一步证实。

参考文献

- [1] FDR Hobbs, DA Fitzmaurice, S Jowett, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The safe study[J]. Health Technol Assess, 2005, 9(40): 1-74.
- [2] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7): 491-494.
- [3] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study [J]. JAMA, 2001, 285(18): 2370-2375.
- [4] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Europace, 2010, 12(10): 1360-1420.
- [5] European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Fuster V, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(4): 854-906.
- [6] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the euro heart survey[J]. Chest, 2010, 138(5): 1093-1100.
- [7] Sorescu D, Turk RJ, Cain M, et al. Clinical and transthoracic echocardiographic predictors of abnormal transesophageal findings in patients with suspected cardiac source of embolism[J]. Am J Med Sci, 2003, 326(1): 31-34.
- [8] 刘骅, 刘启明. CHADS2 评分与 CHA2DS2-VASc 评分孰优孰劣[J]. 中外医疗, 2014, 33(6): 196-198.
- [9] Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [J]. Europace, 2006, 8(9): 651-745.
- [10] Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, et al. CCS atrial fibrillation guidelines committee. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter[J]. Can J Cardiol, 2011, 27(1): 74-90.
- [11] You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e531-575.
- [12] 顾俊, 贾锋鹏, 封盼攀. CHADS2 与 CHA2DS2-VASc 评分对非瓣膜病房颤患者左房血栓的风险评估[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(11): 1601-1605.
- [13] Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study[J]. Eur Heart J, 2012, 33(12): 1500-1510.
- [14] Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study [J]. BMJ, 2011, 342: d124.
- [15] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the ellro heart survey on atrial fibrillation [J]. Chest, 2010, 137(2): 263-272.
- [16] Parikh MG, Aziz Z, Krishnan K, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography to confirm clinical utility of CHA2DS2-VASc and CHADS2 scores in atrial flutter [J]. Am J Cardiol, 2012, 109(4): 550-555.
- [17] Willens HJ, Gómez-Marín O, Nelson K, et al. Correlation of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores with transesophageal echocardiography risk factors for thromboembolism in a multiethnic United States population with nonvalvular atrial fibrillation [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2013, 26(2): 175-184.
- [18] 肖光明, 祝武辉, 阳唤军. 基层医院心房颤动的抗凝治疗现状及对策[J]. 实用医技杂志, 2017, 14(33): 4641-4642.
- [19] 王长鹰, 胡大一. 县级医院医生使用华法林预防非瓣膜性房颤患者脑卒中的调查[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(5): 781-784.

(收稿日期: 2016-02-22 修回日期: 2016-05-02)