

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.22.006

# 慢性心力衰竭患者不同抗凝治疗方案凝血功能及下肢静脉血栓发生率比较<sup>\*</sup>

宋金萍, 赵生霞, 黄国虹

新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心, 新疆乌鲁木齐 830001

**摘 要:**目的 比较新疆地区慢性心力衰竭不同抗凝治疗方案患者的凝血功能及并发下肢静脉血栓的发生率,探讨慢性心力衰竭患者抗凝治疗与其下肢静脉血栓发生的关系。方法 选取该院收治的 87 例慢性心力衰竭患者,其中 56 例进行抗血小板治疗(对照组),31 例进行抗血小板和低分子肝素联合抗凝治疗(研究组)。收集两组一般临床资料,比较两组间的临床特点、凝血功能以及两组间并发下肢静脉血栓的发生率,分析慢性心力衰竭患者并发下肢静脉血栓与各指标的关系。采用 SPSS19.0 统计学软件,对计量资料进行独立样本  $t$  检验,计数资料进行  $\chi^2$  检验。结果 研究组心功能Ⅳ级患者比例、合并房颤患者比例较对照组更高( $P<0.05$ ),且肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平和血管性血友病因子(vWF)活性高于对照组( $P<0.05$ ),凝血酶原时间(PT)长于对照组( $P<0.05$ )。但两组下肢静脉血栓的发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 抗血小板治疗及抗血小板和低分子肝素联合抗凝治疗对于慢性心力衰竭患者并发下肢静脉血栓无明显影响。

**关键词:**慢性心力衰竭; 抗凝治疗; 凝血功能; 静脉血栓

中图法分类号:R541

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)22-3046-04

## Comparison of coagulation function and incidence of lower extremity venous thrombosis in patients with chronic heart failure treated with different anticoagulant therapy<sup>\*</sup>

SONG Jinping, ZHAO Shengxia, HUANG Guohong

Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China

**Abstract:**Objective To compare the coagulation function and the incidence of lower extremity venous thrombosis in patients with chronic heart failure treated with different anticoagulant therapy in Xinjiang area, and to explore the relationship between anticoagulant therapy and the incidence of lower extremity venous thrombosis in patients with chronic heart failure. **Methods** A total of 87 patients with chronic heart failure were selected, of whom 56 were treated with anti platelet therapy (control group) and 31 were treated with anti platelet therapy combined with low molecular weight heparin anticoagulant therapy (study group). General clinical data of patients were collected, the clinical features, coagulation function, and the incidence rate of lower extremity venous thrombosis between the two groups were compared, the relationship between venous thrombosis of the lower extremity and various indexes in patients with chronic heart failure was analyzed. SPSS19.0 statistical software was used, independent sample  $t$ -test was performed on measurement data,  $\chi^2$  test was performed on count data. **Results** The proportion of patients with cardiac function grade Ⅳ and atrial fibrillation in the study group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ), and the level of creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and von Willebrand factor (vWF) activity were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ), and the prothrombin time (PT) was longer than that in the control group ( $P<0.05$ ). However, there was no significant difference in the incidence of lower extremity venous thrombosis between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Anti platelet therapy and anti platelet therapy combined with low molecular weight heparin anticoagulant therapy have no significant effect on patients with chronic heart failure complicated with lower extremity venous thrombosis.

**Key words:** chronic heart failure; anticoagulant therapy; coagulation function; venous thrombosis

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2017D01C140)。

作者简介:宋金萍,女,助理研究员,主要从事临床生化检验研究。

慢性心力衰竭(CHF)患者血液呈高凝状态,是血栓形成的高危人群。近年来,心力衰竭(HF)患者血栓栓塞性疾病的发生率明显升高,是其临床死亡的主要原因之一。有研究数据表明,CHF 患者下肢静脉血栓发生率高达 19.1%,且随年龄、病史及 HF 级别加重而升高<sup>[1-2]</sup>。血栓是 CHF 不可忽视的严重并发症。尽管在过去的几年,CHF 的治疗取得了一定进展,但在临床实践中抗凝治疗的依据仍不充分。指南指出若 HF 合并房颤可明显增加脑卒中风险,若 CHF 合并房颤患者无其他卒中危险因素,可选择长期抗凝治疗<sup>[3]</sup>。但是目前对于 CHF 患者抗凝治疗的疗效还有争议。故积极探索 CHF 患者发生静脉血栓的机制,将有助于寻找预防 CHF 患者血栓发生的有效方法。本文旨在探讨进行抗血小板治疗及低分子肝素和抗血小板联合抗凝治疗的 CHF 患者的临床特点、凝血功能和并发静脉血栓发生率的差异,以期为 CHF 抗凝治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月至 2018 年 4 月来本院诊治的 87 例 CHF 患者,年龄 40~92 岁,平均(71.00±10.97)岁。纳入标准:CHF 诊断标准参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》<sup>[4]</sup>。排除标准:(1)家族遗传性血栓病史;(2)存在自身免疫性疾病、血小板功能性疾病、出血性血栓疾病、急性炎症、全身炎症反应综合征、明显肝肾功能损害、肿瘤、妊娠等;(3)半年内接受过外科手术(因骨折、外伤或脑出血)。依据临床医生对 CHF 患者的治疗方案不同分为观察组(31 例)和对照组(56 例)。对照组在常规 CHF 治疗的基础上再给予阿司匹林或(和)氯吡格雷抗血小板治疗;观察组在对照组治疗基础上给予皮下低分子肝素抗凝治疗。

1.2 方法 收取研究对象枸橼酸钠抗凝全血 2 mL,3 000 r/min,4 ℃ 离心 10 min,分离血清或血浆,−80 ℃ 保存,1 周内进行凝血指标检测。

1.3 临床资料收集 记录所有患者的年龄、性别、纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级,以及是否合并冠

心病、高血压、房颤、心绞痛、陈旧性心肌梗死、扩张型心肌病、先天性心脏病、下肢动脉粥样硬化、下肢静脉血栓等的情况。收集所有患者生化指标及凝血功能指标结果,生化指标包括超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、总胆固醇(CHOL)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、葡萄糖(GLU)、尿酸(UA)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTNI)、心肌肌钙蛋白 T(cTNT)、红细胞沉降率(ESR)、B 型尿钠肽(BNP)。凝血功能指标包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)、凝血因子Ⅷ(FⅧ)、血管性血友病因子(vWF)、血小板计数(PLT)。

1.4 统计学处理 所有数据均采用统计学软件 SPSS19.0 进行处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 研究组男性患者比例、心功能Ⅳ级患者比例、合并房颤患者比例较对照组更高( $P < 0.05$ )。两组合并冠心病的患者占多数,其次为高血压、房颤、心绞痛和陈旧性心肌梗死。两组合并下肢动脉粥样硬化患者比例及并发下肢静脉血栓患者比例比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组生化指标比较 与对照组比较,研究组 TG 水平更低( $P < 0.05$ ),而 CK-MB 水平更高( $P < 0.05$ );两组其余指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

2.3 两组凝血功能指标比较 与对照组比较,研究组 PT 延长,vWF 活性升高( $P < 0.05$ );而两组其他凝血功能指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组患者的一般临床资料比较( $\bar{x} \pm s$  或  $n/n$  或  $n/n/n$ )

| 组别  | <i>n</i> | 年龄(岁)       | 性别(男/女) | 冠心病(有/无) | 高血压(有/无) | 房颤(有/无) | 心绞痛(有/无) |
|-----|----------|-------------|---------|----------|----------|---------|----------|
| 对照组 | 56       | 70.71±10.32 | 30/26   | 48/8     | 36/20    | 14/42   | 14/42    |
| 研究组 | 31       | 73.42±11.52 | 24/7*   | 23/8     | 16/15    | 16/15*  | 6/25     |

| 组别  | <i>n</i> | 陈旧性心肌梗死<br>(有/无) | 扩张性心肌病<br>(有/无) | 先天性心脏病<br>(有/无) | 心功能分级<br>(Ⅱ级/Ⅲ级/Ⅳ级) | 下肢动脉粥样硬化<br>(有/无) | 并发下肢静脉血栓<br>(是/否) |
|-----|----------|------------------|-----------------|-----------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 对照组 | 56       | 6/50             | 4/52            | 1/55            | 0/24/32             | 37/19             | 9/47              |
| 研究组 | 31       | 7/24             | 4/27            | 0/31            | 4/6/21*             | 23/8              | 7/24              |

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者生化指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | hs-CRP<br>(mg/L) | PCT<br>(ng/mL) | CHOL<br>(mmol/L) | TG<br>(mmol/L) | HDL-C<br>(mmol/L) | LDL-C<br>(mmol/L) | GLU<br>(mmol/L) |
|----------|----------|------------------|----------------|------------------|----------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| 对照组      | 56       | 12.66±4.17       | 0.11±0.03      | 3.30±0.87        | 1.13±0.41      | 0.84±0.23         | 2.00±0.71         | 7.11±2.06       |
| 研究组      | 31       | 8.66±3.81        | 0.85±0.03      | 3.13±0.81        | 0.89±0.37      | 0.92±0.27         | 1.82±0.67         | 6.68±2.39       |
| <i>t</i> |          | 1.645            | −0.641         | 0.797            | 3.425          | −1.192            | 1.084             | 0.902           |
| <i>P</i> |          | 0.115            | 0.478          | 0.429            | 0.017          | 0.241             | 0.284             | 0.307           |

| 组别       | <i>n</i> | UA<br>(μmol/L) | CK<br>(U/L) | CK-MB<br>(ng/mL) | cTNI<br>(ng/mL) | cTINT<br>(ng/mL) | ESR<br>(mm/h) | BNP<br>(ng/mL)  |
|----------|----------|----------------|-------------|------------------|-----------------|------------------|---------------|-----------------|
| 对照组      | 56       | 425.84±145.18  | 75.55±31.67 | 1.68±0.55        | 0.16±0.05       | 0.09±0.02        | 14.55±4.71    | 881.54±356.29   |
| 研究组      | 31       | 458.97±177.39  | 77.76±29.32 | 2.93±0.85        | 0.11±0.04       | 0.08±0.02        | 14.88±4.05    | 1 109.65±391.22 |
| <i>t</i> |          | −0.826         | −0.202      | −3.144           | 0.916           | 0.220            | 0.059         | −0.684          |
| <i>P</i> |          | 0.413          | 0.841       | 0.018            | 0.376           | 0.827            | 0.962         | 0.507           |

表 3 两组患者凝血功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | PT(s)      | APTT(s)    | FIB(g/L)  | D-D(μg/L) | AT-Ⅲ(%)     |
|----------|----------|------------|------------|-----------|-----------|-------------|
| 对照组      | 56       | 14.78±3.19 | 37.16±4.16 | 3.76±1.07 | 1.19±0.39 | 91.90±15.15 |
| 研究组      | 31       | 16.61±4.89 | 38.45±6.43 | 3.60±1.01 | 1.43±0.36 | 92.34±14.19 |
| <i>t</i> |          | −2.076     | −0.892     | 0.628     | −0.506    | −0.131      |
| <i>P</i> |          | 0.041      | 0.379      | 0.533     | 0.602     | 0.896       |

| 组别       | <i>n</i> | PC(%)       | PS(%)       | FⅧ(%)         | vWF(%)        | PLT(×10 <sup>12</sup> /L) |
|----------|----------|-------------|-------------|---------------|---------------|---------------------------|
| 对照组      | 56       | 98.63±24.06 | 90.49±29.05 | 236.33±110.59 | 197.29±87.23  | 209.58±64.01              |
| 研究组      | 31       | 94.69±23.75 | 84.22±24.87 | 256.57±103.00 | 256.21±116.96 | 202.07±51.16              |
| <i>t</i> |          | 0.709       | 1.278       | −0.644        | −2.364        | 0.591                     |
| <i>P</i> |          | 0.481       | 0.213       | 0.521         | 0.022         | 0.556                     |

3 讨 论

血栓栓塞是 CHF 患者较严重的并发症,在其病情发展和预后中起着重要作用,也是导致难治性 HF 的原因。目前,临床上对高危静脉血栓 HF 患者普遍采用大剂量抗凝治疗,但其缺乏充分的用药依据,无法取得临床收益,患者甚至可能出现严重的不良反应。NYHA 在 2009 年的指南中关于 CHF 抗凝治疗的建议为,CHF 且合并房颤或有血栓栓塞史的患者推荐使用抗凝治疗;CHF 合并冠状动脉粥样硬化性心脏病患者推荐进行抗血小板治疗<sup>[5]</sup>。但是临床上 CHF 患者可能存在不同基础性疾病,且年龄偏大,情况比较复杂,导致抗凝药物的使用与指南推荐的抗凝治疗不完全一致。本研究主要探讨不同治疗方案下,CHF 患者凝血功能和下肢静脉血栓发生率的差异。

血流缓慢、血液呈高凝状态、血管内皮损伤是 CHF 并发静脉血栓的主要原因<sup>[6-9]</sup>。本研究中,与对照组比较,研究组 PT 延长,vWF 活性升高( $P<0.05$ ),但 APTT 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。这可能与肝素本身的抗凝机制有关。低分子肝素是肝素的短链制剂,是临床首选预防静脉血栓的抗凝药物,其与 AT-Ⅲ形成复合物后与 Xa 选择性结合,从而

抑制 Xa 活性增强。但低分子肝素对Ⅱa 及其他凝血因子作用较弱,不影响已经生成的凝血酶,且其对 APTT、血小板功能、脂质代谢影响较小<sup>[10-11]</sup>。本研究中,两组其他凝血功能指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),提示两组患者在不同的治疗方案下,大部分凝血功能指标无明显差异,同时也未发生肝素诱导 PLT 减少的现象。

vWF 主要由内皮细胞合成分泌,是参与生理状态下止血与血栓形成的主要糖蛋白之一。血浆 vWF 水平与血管内皮受损程度呈正相关。有研究结果显示,HF 患者血浆 vWF 水平明显高于健康者,且 vWF 水平与心功能不全程度和血管内皮细胞损伤程度呈正相关<sup>[12-13]</sup>。当血管内皮细胞受损时,vWF 大量释放入血,促进血小板的活化和聚集,从而形成血栓。vWF 还促使 FⅧ释放,充当 FⅧ载体,延长其半衰期,参与纤维素性血栓的形成。本研究中,研究组 vWF 活性高于对照组( $P<0.05$ );且研究组心功能Ⅳ级患者比例较对照组更高( $P<0.05$ ),提示 CHF 患者心功能分级与其存在血管内皮细胞损伤严重程度可能存在一定联系。研究组下肢静脉血栓的发生率为 22.58%,略高于对照组(16.07%),但两组间比较差

异无统计学意义( $P>0.05$ ),很可能与样本数量较小有关。但通过以上结果的分析,提示改善患者心功能,减少血管内皮损伤,可能有助于减少静脉血栓的发生。

D-D 是机体内高凝状态和纤溶激活的敏感标志物。D-D 水平升高不仅反映体内纤维蛋白水平较高,易于形成血栓,而且其可促进局部炎症细胞释放某些细胞因子,致使纤溶酶原激活物抑制剂-1 增多,从而促进血栓形成,是动脉硬化的危险因素之一<sup>[14-15]</sup>。本研究中,纳入的 CHF 患者血浆 D-D 水平明显高于正常参考值,但是研究组和对照组血浆 D-D 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。出现该结果的原因可能与血栓形成的部位、面积、形成时间以及其他治疗的影响有关。

动脉粥样硬化损伤血管内皮,进而释放凝血因子,激活血小板,是发生静脉血栓的危险因素<sup>[10-12]</sup>。本研究观察到对照组下肢动脉粥样硬化的发生率为 66.07%,研究组为 74.19%,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。CHF 患者在抗凝治疗的情况下发生下肢静脉血栓是否与其下肢动脉粥样硬化有关,还需要进一步扩大样本量进行研究。

关于 CHF 患者的抗凝治疗研究,由于样本量或纳入人群的差异,存在不同的结论。有研究认为,CHF 患者用华法林抗凝治疗比阿司匹林更有效<sup>[16]</sup>。但 MASSIE 等<sup>[17]</sup>的大型随访研究结果显示,采用阿司匹林、氯吡格雷、华法林的抗凝治疗对 CHF 患者的病死率、心肌梗死和脑卒中发生率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。HAYS 等<sup>[18]</sup>的一项针对 2 114 例不合并房颤的 CHF 患者的研究结果显示,阿司匹林和华法林治疗均不能降低血栓事件的发生率。

综上所述,本研究认为抗血小板治疗与抗血小板和低分子肝素联合抗凝治疗对于 CHF 患者下肢静脉血栓的发生无明显差异。但是研究组心功能不全程度与 vWF 活性升高一致,提示患者体内存在广泛的血管内皮细胞损伤,这也是下肢动脉粥样硬化和下肢静脉血栓发生的病理基础。本研究的不足之处在于未考虑治疗过程中其他临床评价指标,如病死率、心肌梗死率或脑卒中率以及心功能指标的改善等,且纳入患者人数有限,因此阿司匹林或氯吡格雷抗血小板治疗与低分子肝素联合抗凝治疗的疗效比较还需要更全面的研究。

## 参考文献

- [1] 杨莉.慢性心衰患者发生下肢深静脉血栓(DVT)的原因及护理对策分析[J].东方药膳,2020,26(2):135.
- [2] 宋金萍,迪力努尔·吾买尔江,王昌敏.血管性血友病因子 rs216311 基因多态性与慢性心衰并发静脉血栓的相关性研究[J].临床血液学杂志,2021,34(8):586-589.

- [3] 王传合,孙志军,李晓东.心力衰竭合并心房颤动的治疗策略选择[J].中国实用内科杂志,2020,40(12):996-1000.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [5] 匡晓晖.慢性心衰的抗凝治疗[J].医学综述,2013,19(1):652-656.
- [6] MICHELE C, ALESSANDRA L, ADRIANA M, et al. Switch to direct anti-coagulants and improved endothelial function in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation[J]. Thromb Haemost, 2020, 195: 16-20.
- [7] 周蕾,高占强.心力衰竭合并心房颤动患者凝血指标、生化指标与静脉血栓发生情况分析[J].实用临床医药杂志,2020,24(18):50-53.
- [8] 李昇鹏.慢性心力衰竭患者凝血功能紊乱机制及血栓弹力图在其凝血功能监测中的应用价值探究[J].贵州医药,2020,44(6):863-865.
- [9] 刘钊,王志强,张利云.美托洛尔联合稳心颗粒对慢性心衰患者血管内皮功能及 MCF-6、PGI2 水平的影响[J].心血管康复医学杂志,2018,27(1):69-72.
- [10] 王颖,寇俊杰. OxLDL 对动脉粥样硬化血栓作用研究的进展[J].心血管康复医学杂志,2021,30(3):344-347.
- [11] ELIASSON A, BERGQVIST D, BJORCK M, et al. prevalence and risk of venous thromboembolism in patients with verified arterial thrombosis: a population study based on 23796 consecutive autopsies[J]. Thromb Haemost, 2008, 4(9): 1897-1902.
- [12] 常淑平, 俎小华, 谢泞鲜.心力衰竭病人 vWF、VPO1、NT-proBNP 水平与心力衰竭严重程度的相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(8):2873-2874.
- [13] 常静, 师宾芬, 罗进光, 等.冠心病合并心力衰竭患者上肢浅静脉血栓发生率横断面调查及影响因素分析[J].临床医学研究与实践,2021,6(10):38-40.
- [14] 陈志城, 谢伟贤, 黄杰, 等. Lp-PLA2、D-D、TG 与早期冠状动脉粥样硬化形成相关性的 Logistic 回归分析[J].检验医学与临床,2019,16(5):635-641.
- [15] 李晓娟, 李铁威. D-二聚体在心血管疾病中应用价值的研究进展[J].中国循环杂志,2018,33(12):1245-1248.
- [16] COKKINOS D V, HARALABOPOULOS G C, KOSTIS J B, et al. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study[J]. Eur J Heart Fail, 2006, 8(4): 428-432.
- [17] MASSIE B M, COLLINS J F, AMMON S E, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure the warfarin and antiplatelet therapy in chronic heart failure (WATCH) trial[J]. Circulation, 2009, 120(20): 1616-1624.
- [18] HAYS A G, SACCO R L, RUNDEK T, et al. left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multi-ethnic population[J]. Stroke, 2006, 37(1): 1715-1719.