

本文引用: 柯于梵, 钟桃娟, 萧湛潮, 等. 血清生长分化因子 15 及 ABC 出血风险评分在预测老年非瓣膜病心房颤动患者口服非维生素 K 拮抗剂抗凝药出血风险的临床应用初探[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(5): 423-430.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-05-0423-08

· 临床研究 ·

血清生长分化因子 15 及 ABC 出血风险评分在预测老年非瓣膜病心房颤动患者口服非维生素 K 拮抗剂抗凝药出血风险的临床应用初探

柯于梵^{1,2}, 钟桃娟², 萧湛潮², 梁逸伦², 梁立彤², 伍卫¹

(1. 中山大学孙逸仙纪念医院心血管内科, 广东省广州市 510123; 2. 镜湖医院心血管内科, 澳门特别行政区 999078)

[关键词] 血清生长分化因子 15; ABC 出血风险评分; 非瓣膜病心房颤动; 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药; 出血风险; 老年

[摘要] 目的 探讨血清生长分化因子 15(GDF-15)及以此为基础的 ABC(年龄、生物标志物和临床病史)出血风险评分在老年(年龄 ≥ 65 岁)非瓣膜病心房颤动(NVAF)患者使用非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物(NOAC)治疗后,随访期间发生出血事件的预测能力,并与传统 HAS-BLED 出血风险评分比较。方法 选取心血管内科住院收治的、首次诊断为 NVAF 且接受 NOAC 治疗的老年患者,采集入选患者的临床资料并分析血清 GDF-15 水平,计算以 GDF-15 等心脏生物标志物为基础的 ABC 出血风险评分及 HAS-BLED 出血风险评分。对患者出院后进行随访,记录随访期间各种出血事件,按各出血事件的严重程度[重大出血事件、临床相关非重大出血的消化道出血事件(CRNM-GIB)、轻微出血事件、无出血事件]分组,分别评价及比较 ABC 出血风险评分与 HAS-BLED 出血风险评分对各种程度出血事件的预测能力。结果 142 例老年 NVAF 患者,CHA₂DS₂-VASc 卒中风险评分为(4.86 \pm 1.75)分,HAS-BLED 出血风险评分为(2.92 \pm 0.99)分,经 ABC 出血风险评分计算预测 1 年出血事件发生率为(5.72% \pm 4.11%),平均随访(19.92 \pm 6.83)月,49 例(49/142,34.5%)发生出血事件,其中脑出血 3 例,CRNM-GIB 19 例,轻微出血 27 例。受试者工作特征(ROC)曲线显示,血清 GDF-15 水平对 CRNM-GIB[曲线下面积(AUC)为 0.718,95%CI 为 0.645~0.835, $P < 0.001$]及全部出血事件有预测价值(AUC 为 0.670,95%CI 为 0.690~0.727, $P < 0.001$),ABC 出血风险评分对 CRNM-GIB(AUC 为 0.688,95%CI 为 0.552~0.824, $P < 0.001$)及全部出血事件有预测价值(AUC 为 0.679,95%CI 为 0.579~0.779, $P < 0.001$)。与 HAS-BLED 出血风险评分相比,ABC 出血风险评分预测脑出血能力较高(ABC 出血风险评分 AUC 为 0.868,95%CI 为 0.752~0.985;HAS-BLED 出血风险评分 AUC 为 0.745,95%CI 为 0.556~0.933,重分类改善指标(NRI)为 84.17%, $P = 0.001$),预测 CRNM-GIB 能力较低(ABC 出血风险评分 AUC 为 0.688,95%CI 为 0.552~0.824;HAS-BLED 出血风险评分 AUC 为 0.744,95%CI 为 0.639~0.849,NRI 为 -23.96%, $P = 0.025$)。结论 血清 GDF-15 水平对老年 NVAF 患者口服 NOAC 的出血风险有预测价值。相比 HAS-BLED 评分,ABC 出血风险评分能提高对脑出血事件的预测能力。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical application of plasma growth differentiation factor-15 and ABC bleeding risk score in predicting bleeding risk in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

O U Fan^{1,2}, CHONG Tou Kun², SIO Cham Chio², LEONG Lat Lon², LEONG Lap Tong², WU Wei¹

(1. Department of Cardiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510123, China; 2. Department of Cardiology, Kiang Wu Hospital, Macau 999078, China)

[KEY WORDS] growth differentiation factor-15; ABC bleeding score; non-valvular atrial fibrillation; non-vitamin

[收稿日期] 2021-12-10

[修回日期] 2022-03-07

[基金项目] 中国澳门特别行政区科学技术发展基金资助项目(087/2015/A3)

[作者简介] 柯于梵, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为心律失常诊治, E-mail 为 kenwood360@hotmail.com。通信作者伍卫, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心律失常诊治, E-mail 为 wuwei9@mail.sysu.edu.cn。

K antagonist oral anticoagulant drugs; bleeding risk; elderly

[**ABSTRACT**] **Aim** To explore the ability of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and the ABC (age, biomarkers, clinical history) bleeding risk score based on this in predicting hemorrhage events in elderly (age ≥ 65 years) patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) after oral administration of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC). **Methods** Elderly inpatients who were first diagnosed as NVAF and treated with NOAC were selected. The GDF-15 concentration in serum was analyzed and clinical data were collected in each enrolled patient. The ABC bleeding risk score was calculated, which is essential on biomarkers including GDF-15, and HAS-BLED bleeding risk score. The patients were divided into groups according to the occurrence of various bleeding events (major bleeding (MB), clinically relevant non-major gastrointestinal bleeding (CRNM-GIB), minor bleeding, and no bleeding events) during follow-up. The ABC bleeding risk score and HAS-BLED bleeding risk score were evaluated and compared for predicting various degrees of bleeding events groups. **Results** During the (19.92 \pm 6.83) months follow-up period, 49 cases (49/142, 34.5%) had bleeding events, including 3 cases of cerebral hemorrhage, 19 cases of CRNM-GIB, and 27 cases of minor bleeding. Receiver operating characteristic (ROC) curve showed that serum GDF-15 concentration had predictive value in predicting CRNM-GIB (AUC 0.718, 95% CI: 0.645 ~ 0.835, $P < 0.001$) and all bleeding events (AUC 0.670, 95% CI: 0.690 ~ 0.727, $P < 0.001$), and ABC bleeding risk score had predictive value in predicting CRNM-GIB (AUC 0.688, 95% CI: 0.552 ~ 0.824, $P < 0.001$) and all bleeding events (AUC 0.679, 95% CI: 0.579 ~ 0.779, $P < 0.001$). Compared with the HAS-BLED bleeding risk score, the ABC bleeding risk score had a higher ability to predict cerebral hemorrhage (AUC 0.868, 95% CI: 0.752 ~ 0.985 for ABC score vs. AUC 0.745, 95% CI: 0.556 ~ 0.933 for HAS-BLED score, net reclassification improvement (NRI) 84.17%, $P = 0.001$), less ability to predict CRNM-GIB (AUC 0.688, 95% CI: 0.552 ~ 0.824 for ABC score vs. AUC 0.744, 95% CI: 0.639 ~ 0.849 for HAS-BLED score, NRI - 23.96%, $P = 0.025$). **Conclusion** GDF-15 concentration in blood has predictive value for the bleeding risk of oral NOAC in elderly NVAF patients. Compared with HAS-BLED, ABC bleeding risk score can improve the ability to predict cerebral hemorrhage.

非瓣膜病心房颤动 (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) 是常见的心律失常, 其患病率及发病率随人口老龄化上升, 并增加卒中等主要不良心脑血管事件 (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE), 抗凝治疗是预防卒中的重要治疗措施^[1-2]。各大型随机对照研究的结果提示非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC) 优于或不劣于华法林, 重大出血风险较少, 且不受治疗窗限制, 为诊疗决策带来新选择, 并逐渐成为抗凝策略的主流^[3]。然而在抗凝治疗同时, 难免伴随出血风险的增加, 尤其在老年人群, 成为影响抗凝普及的重要因素^[4]。临床指南建议以出血/卒中风险评分指导合理抗凝、平衡出血/栓塞事件风险。在卒中风险方面, 常用 CHA₂DS₂-VASc 卒中风险评分分层, 基于年龄及合并症因素, 多数老年 NVAF 患者具抗凝指征; 在出血风险方面, 则以 HAS-BLED 出血风险评分分层^[5-6], 但该评分基础主要根据患者临床特征, 对同一风险分层内进一步筛出“真正”的高危患者, 或对同一患者风险动态变化的分析存在局限。因此探讨心脏生物标志物对 NVAF 患者的个体化出血风险评估成为当代研究的热点。

心脏生物标志物^[7] (cardiac biomarkers) 是当血

流动力学改变, 心脏受损或受压时释放到血液中可被监测的生物标志物。常见的心脏生物标志物有肌钙蛋白 (cardiac troponin T, cTnT)、N 端脑钠肽前体 (N-terminal-pro B-type natriuretic peptides, NT-proBNP) 等。血清生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 是新型心脏生物标志物^[8-9], 作为转化生长因子 β 超家族的心血管保护因子参与以年龄 (age, A)、心脏生物标志物 (biomarkers, B) 和临床病史 (clinical history, C) 的 ABC 出血风险评分。在 2016 年, ABC 出血风险评分被欧洲心房颤动管理指南^[3] 推荐为新出血风险评分工具应用于临床, 该研究指出血清 GDF-15 与 cTnT 等心脏生物标志物为 NVAF 患者出血风险的独立预测因子。

本研究旨在通过检测血清 GDF-15 水平, 评价血清 GDF-15 水平及 ABC 出血风险评分对接受抗凝治疗的老年 NVAF 患者出血事件的预测能力, 并与传统的 HAS-BLED 出血风险评分进行比较, 初步探讨 ABC 出血风险评分的临床应用价值。

1 资料和方法

1.1 病例资料收集

选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月澳门镜湖医院

心血管内科住院收治、首次被诊断为心房颤动且接受 NOAC 治疗作为预防卒中抗凝策略的老年(年龄 ≥ 65 岁)NVAf 患者。纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁;②经常规心电图或 24 h 动态心电图确诊心房颤动;③采集的病历资料完整;④国籍为中国籍;⑤同意参与研究及接受随访。排除标准:①瓣膜病心房颤动(机械瓣、中重度二尖瓣狭窄);②心血管病急症或终末期,例如急性心肌梗死、急性心肌炎、急性瓣膜病、主动脉夹层急性期、心脏骤停复苏后的即时或不稳定期;③原发或继发性心肌病,如缺血性心肌病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病、限制型心肌病、甲状腺功能亢进性心肌病、致心律失常右心室心肌病、心肌淀粉样变、心肌致密化不全;④急慢性心包疾病,如急慢性心包炎、心包肿瘤、病理性心包积液;⑤先天性心脏疾病,例如房间隔缺损、室间隔缺损、主动脉狭窄、肺动脉狭窄;⑥急慢性感染或炎症性疾病;⑦严重的肝肾疾病(谷丙转氨酶或谷草转氨酶 > 3 倍正常参考值上限,总胆红素 > 1.5 倍正常参考值上限,肾小球滤过率 < 15 mL/(min \cdot 1.73 m²);⑧出血性疾病、具有出血倾向的凝血功能障碍及自身免疫性疾病;⑨恶性肿瘤或血液性疾病;⑩拒绝接受心脏生物标志物检测。

收集符合入选标准患者的临床资料,包括心房颤动相关的卒中及出血风险的高危因素、既往相关病史、住院治疗情况等基线资料。主要包括:①一般资料如年龄、性别、身高、体质指数、血压、心率;伴随疾病情况如心力衰竭、高血压病、冠心病、外周血管病变、糖尿病、既往卒中、高脂血症等既往史;个人史如吸烟、饮酒习惯;抗凝药物治疗情况。②实验室检查:对入选患者采集入院 48 h 内晨起空腹血常规、血糖、血脂、肌酐、谷丙转氨酶、GDF-15、cTnT、NT-proBNP 等。③风险评估工具:ABC 出血风险评分、HAS-BLED 出血风险评分、CHA₂DS₂-VASc 卒中风险评分。

本研究经澳门特别行政区镜湖医院伦理委员会审查通过(编号 2017-001)。

1.2 定义

(1)重大出血事件(major bleeding, MB)^[10]指急性症状性出血伴有下列任一情况:血红蛋白 24 h 内减少 2 g/dL 以上;输血 ≥ 2 单位;出血性脑卒中;其他关键部位出血(如椎管内、眼内、心内、腹膜内);出血情况需要手术或介入治疗;致命性出血。(2)临床相关的非重大出血的消化道出血(clinically relevant non-major gastrointestinal bleeding, CRNM-GIB)^[11]:各

种病因导致的、出血部位可以为上、中、下消化道,经大便潜血或胃肠镜检查明确的消化道出血,CRNM-GIB 是需要接受临床评估及住院治疗干预但尚未达到重大出血事件定义的消化道出血。(3)轻微出血(minor bleeding)^[11]:各种原因导致非活动性出血,患者无需因此接受住院干预,出血情况可自行缓解或包括患者经过/未经过医生咨询的前提下,自行停用抗栓药物而缓解的出血,包括结膜出血、皮下出血、牙龈出血、鼻出血、阴道出血、血痰、血尿、大便潜血阳性。(4)ABC 出血风险评分^[12]:以年龄、生物标志物(GDF-15、cTnT、血红蛋白)、既往出血史作为参数,通过计算预测 1 年出血事件发生率,通过预设的 Excel 模型表格或通过官方网站工具进行计算,该评分先后在 ARISTOTLE 研究、RE-LY 研究^[13]验证其 AUC 水平可达 0.71,该评分对应的 1 年预测出血风险 $< 1\%$ 定义为低危、 $1\% \sim 2\%$ 为中危、 $> 2\%$ 为高危。(5)HAS-BLED 出血风险评分:纳入高血压、肝功能异常、肾功能异常、脑卒中病史、出血病史、INR 值波动、年龄 > 65 岁、合用抗血小板药物或非甾体类抗炎药、嗜酒等指标,上述每项危险因素的分值为 1 分,计算总分 ≥ 3 分提示高出血风险,HAS-BLED 的 AUC 为 0.60。

1.3 分组

按入选患者在随访期间出现不同程度的出血事件发生情况分为:重大出血事件组、CRNM-GIB 事件组、轻微出血事件组和无出血事件组。

1.4 样品采集与实验室检查

所有患者入院后 48 h 内于清晨空腹采集静脉血,采用瑞士罗氏诊断公司(Roche)分析仪 Cobas e601 系统全自动电化学发光免疫分析(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)法检测血清 GDF-15、NT-proBNP、cTnT 水平。试剂为罗氏血清 GDF-15 试剂盒(检测范围 0 ~ 20 000 ng/L)、罗氏血清 NT-proBNP 试剂盒(检测范围 5 ~ 35 000 ng/L)、罗氏血清 TnT 试剂盒(检测范围 0.03 ~ 10.0 μ g/L)。

1.5 临床资料采集及随访

采集入选患者在入组时住院期间及出院后随访期间的临床资料。记录患者随访期间/住院期间的一般资料、检验、检查及用药情况,随访患者出院后多次住院或门诊就诊情况。记录患者随访过程中的出血事件,包括重大出血事件、CRNM-GIB 和轻微出血事件(包含粪便潜血阳性)。

1.6 统计学分析

应用 SPSS26 软件进行统计学分析。计量资料

若符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组均数的比较采用 t 检验,多组间数据的比较采用单因素方差(ANOVA)分析,多组数据间两两比较采用最小显著差异(LSD- t)检验。计数资料以频数及百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。参数相关分析采用 Pearson 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)以评价不同评分方法,AUC 值越大提示预测模型区分能力的准确度越高,采用 Medcalc 软件以 DeLong 法统计分析不同风险评估模型 AUC 值的差异,当两组模型的 AUC 值具有统计学差异时,以 R 程序语言工具分析重分类改善指标(net reclassification improvement, NRI)分析新风险模型相比传统风险模型对风险预测能力的改善程度(单位为百分比,NRI>0 提示新风险模型较传统风险模型对风险预测能力有所改善,NRI<0 提示新风险模型较传统风险模型对风险预测能力有所降低), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本资料、实验室检测结果、出血风险评分及随访期间出血事件发生情况

研究共入组 142 例符合入选标准的老年 NVAf 住院患者,平均年龄(78.87 ± 8.17)岁,男性占 52.11%,平均 CHA₂DS₂-VASc 卒中风险评分为(4.86 ± 1.75)分,平均 HAS-BLED 出血风险评分为(2.92 ± 0.99)分,经 ABC 出血风险评分计算得预测 1 年出血事件发生率为($5.72\%\pm 4.11\%$)。入组患者在诊断心房颤动后首次住院出院后,随访 12.00~29.34(19.92 ± 6.83)月,随访期间记录各出血事件并据此研究各组临床资料(表 1)。

2.1.1 临床背景 各组临床背景(包括年龄和性别)、临床合并症(包括合并高血压、糖尿病、冠心病、心力衰竭、慢性肾功能不全、外周血管疾病及既往卒中/短暂性脑缺血发作病史)的差异无明显统计学意义($P>0.05$),提示各组间具有可比性。另一方面,本研究全部入选患者既往并无重大出血史。

2.1.2 抗凝药物治疗 入选的老年 NVAf 患者均口服 NOAC,其中达比加群(110 mg,每日 2 次)43 例(30.28%),利伐沙班(15 mg,每日 1 次)40 例(28.17%),阿哌沙班(2.5 mg,每日 2 次)46 例(32.39%),依度沙班(30 mg,每日 1 次)13 例(9.15%)。

2.1.3 ABC 出血风险评分 经 ABC 出血风险评分计算对应预测 1 年出血事件发生率,结果提示,与无出血事件组比较,重大出血事件组、CRNM-GIB 事件组和轻微出血事件组的 ABC 出血风险评分预测 1 年出血事件发生率均较高($P<0.001$)。ABC 出血风险评分预测 1 年出血发生率,重大出血事件组比 CRNM-GIB 组高 1.4 倍,比轻微出血事件组高 1.8 倍,比无出血事件组高 2.5 倍($P<0.05$);而 CRNM-GIB 组的 ABC 出血风险评分预测 1 年出血事件发生率,比轻微出血事件组高 1.3 倍,比无出血事件组高 1.8 倍($P<0.05$)。结果提示 ABC 出血风险评分在不同程度出血事件组任两组间差异有显著性意义,能筛选出“更高危”出血风险患者。

2.1.4 HAS-BLED 出血风险评分 研究结果发现,以重大出血事件组和 CRNM-GIB 事件组的 HAS-BLED 出血风险评分得分最高,分别为(3.67 ± 0.58)分和(3.68 ± 0.89)分,但两组之间评分差异无显著性意义($P>0.05$)。轻微出血事件组的 HAS-BLED 出血风险评分为(3.04 ± 1.02)分,比重大出血事件组和 CRNM-GIB 事件组评分均低($P<0.05$),该组 HAS-BLED 出血风险评分平均得分>3 分。无出血事件组的 HAS-BLED 出血风险评分为(2.70 ± 0.93)分,较重大出血事件组和 CRNM-GIB 事件组低($P<0.05$),该组 HAS-BLED 出血风险评分平均得分<3 分,然而轻微出血事件组与无出血事件组两组之间评分差异并无显著性意义($P>0.05$)。结果提示以 HAS-BLED 出血风险评分为 3 分作为界值,能筛查出低出血风险(无出血事件组)的人群,但对于高危或更高危出血风险的患者,鉴别能力较低。

2.1.5 CHA₂DS₂-VASc 卒中风险评分 各组 CHA₂DS₂-VASc 卒中风险评分平均为(4.86 ± 1.75)分,各组卒中评分平均分范围 4.74~5.19 分,各组间卒中风险评分差异无显著性意义($P=0.703$)。结果提示入组患者卒中风险评分均较高,卒中风险评分在不同出血事件组间差异并无统计学意义,提示卒中风险评分在出血事件的预测及评价中未提示有临床应用的价值。

2.1.6 实验室指标 与无出血事件组相比,重大出血事件组血红蛋白较低[(94.00 ± 26.85)g/L 比(123.74 ± 18.98)g/L, $P<0.05$]、GDF-15 水平较高[(6041.67 ± 5784.08)ng/L 比(3158.40 ± 2699.49)ng/L, $P<0.05$];与无出血事件组相比,CRNM-GIB 事件组 GDF-15 水平较高[(5127.74 ± 5560.16)ng/L 比(3158.40 ± 2699.49)ng/L, $P<0.05$]。

2.1.7 出血事件 随访期间共 49 例(49/142,

34.51%) 发生出血事件, 其中重大出血事件 3 例(3/142, 2.11%), 均为脑出血, CRNM-GIB 事件 19 例(19/142, 13.38%), 轻微出血事件 27 例(27/142, 19.01%)。结果提示, 入选的老年 NVAf 患者, 其 HAS-BLED 出血风险评分平均达(2.92±0.99)分, 在接受 NOAC 治疗

后, 其重大出血事件发生率(2.11%) 比 HAS-BLED 出血风险评分预测重大出血事件发生率低(HAS-BLED=3 分对应的预测重大出血事件发生率为 5.8%, 95% CI 为 5.4%~6.3%^[5-6])($P<0.05$)。

表 1. 老年 NVAf 患者口服 NOAC 治疗后按随访期间出现不同程度出血事件分组的基本资料

Table 1. Baseline of elderly patients with NVAf on NOAC according to different severity of bleeding events during follow-up

基本资料	全部	无出血事件组	轻微出血事件组	CRNM-GIB 事件组	重大出血事件组	F/ χ^2 值	P
病例/[例(%)]	142(100)	93(65.50)	27(19.01) ^a	19(13.38) ^{ab}	3(2.11) ^{abc}	59.32	<0.001
年龄/岁	78.87±8.17	77.85±8.49	80.48±7.41	80.58±7.21	85.00±6.56	1.7	0.17
男性/[例(%)]	74(52.11)	46(49.46)	16(59.26)	9(47.37)	3(100)	3.74	0.291
既往出血病史/[例(%)]	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	—	—
既往卒中病史/[例(%)]	25(17.61)	19(20.43)	2(7.41) ^a	2(10.53) ^a	2(66.67) ^{abc}	8.08	0.044
既往 TIA 病史/[例(%)]	14(9.86)	7(7.53)	6(22.22)	1(5.26)	0(0)	5.99	0.112
合并心力衰竭/[例(%)]	72(50.70)	41(44.09)	15(55.56)	14(73.68)	2(66.67)	6.2	0.102
合并高血压病/[例(%)]	125(88.03)	83(89.25)	24(88.89)	16(84.21)	2(66.67)	1.71	0.634
合并糖尿病/[例(%)]	50(35.21)	33(35.48)	10(37.04)	7(36.84)	0(0)	1.7	0.638
合并冠心病/[例(%)]	53(37.32)	35(37.63)	11(40.74)	6(31.58)	1(33.33)	0.43	0.935
合并慢性肾功能不全/[例(%)]	38(26.76)	22(23.66)	8(29.63)	7(36.84)	1(33.33)	1.62	0.654
合并外周血管动脉病变/[例(%)]	7(4.93)	3(3.23)	2(7.41)	2(10.53)	0(0)	2.36	0.502
血红蛋白/(g/L)	120.39±20.46	123.74±18.98	116.37±19.04	113.89±24.31	94.00±26.85 ^a	3.68	0.014
NT-proBNP/(ng/L)	3 731.99±619.05	2 932.89±677.66	5 050.33±1 844.33	5 670.05±1 846.15	4 364.67±1 375.42	1.1	0.352
cTnT/(μ g/L)	0.07±0.23	0.08±0.28	0.06±0.11	0.05±0.04	0.06±0.02	0.11	0.955
GDF-15/(ng/L)	3 729.25±3 487.33	3 158.40±2 699.49	4 454.44±3 525.94	5 127.74±5 560.16 ^{ab}	6 041.67±5 784.08 ^{abc}	2.78	0.043
血清肌酐/(μ mol/L)	101.06±43.97	96.59±41.64	115.04±59.03	102.17±25.02	107.33±36.20	1.26	0.29
ALT/(U/L)	21.88±26.80	19.66±13.71	20.74±24.56	36.21±59.09	9.33±4.93	2.32	0.078
ABC 出血风险评分预测 1 年出血事件/%	5.72±4.11	4.72±3.41	6.57±4.29 ^a	8.47±5.00 ^{ab}	11.62±3.84 ^{abc}	8.16	<0.001
HAS-BLED 出血风险评分/分	2.92±0.99	2.70±0.93	3.04±1.02	3.68±0.89 ^{ab}	3.67±0.58 ^{ab}	6.71	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc 卒中风险评分/分	4.86±1.75	4.74±1.67	5.19±2.11	4.95±1.68	5.00±1.00	0.47	0.703

注:TIA:短暂性脑缺血发作;ALT:谷丙转氨酶。a 为 $P<0.05$, 与无出血事件组比较;b 为 $P<0.05$, 与轻微出血事件组比较;c 为 $P<0.05$, 与 CRNM-GIB 事件组比较。“—”表示数据无法获取。

2.2 相关性分析

纳入的 142 例老年 NVAf 患者, 分析出血事件严重程度与血清 GDF-15 水平、ABC 出血风险评分及 HAS-BLED 出血风险评分之间的相关性, 结果提示 GDF-15 血清水平与出血事件严重程度呈低度正相关($r=0.167, P=0.002, n=142$), ABC 出血风险评分与出血事件严重程度呈中度正相关($r=0.521, P<0.001, n=142$), HAS-BLED 出血风险评分与出血事件严重程度呈低度正相关($r=0.303, P<0.001, n=142$)。

2.3 ROC 曲线分析

分别以血清 GDF-15 水平、ABC 出血风险评分、HAS-BLED 出血风险评分, 与不同程度的出血事件(全部出血事件、重大出血事件、CRNM-GIB 事件、轻

微出血事件)发生的关系绘制 ROC 曲线, 结果提示 ABC 出血风险评分在不同程度出血事件预测的 AUC 为 0.572~0.868, HAS-BLED 出血评分在不同程度出血事件预测的 AUC 为 0.540~0.745(表 2 和图 1~图 4)。进一步比较 ABC 出血风险评分与 HAS-BLED 出血风险评分预测不同程度出血事件 AUC 的差异, 结果显示 ABC 出血风险评分对重大出血事件的预测能力较高[正确预测比例(NRI)提高 84.17%, $Z=3.21, P=0.001$], 对 CRNM-GIB 事件的预测能力较低[正确预测比例(NRI)降低 23.96%, $Z=2.24, P=0.025$], 两种出血风险评分对轻微出血事件($Z=0.07, P=0.944$)和全部出血事件($Z=1.78, P=0.076$)的预测能力差异无显著性。

表 2. 血清 GDF-15 水平、ABC 出血风险评分、HAS-BLED 出血风险评分预测不同程度出血事件的 ROC 曲线下面积
Table 2. The area under the ROC curve of serum GDF-15 level, ABC bleeding risk scores, HAS-BLED bleeding risk scores in predicting bleeding events

出血事件	血清 GDF-15 水平		ABC 出血风险评分		HAS-BLED 出血风险评分	
	AUC(95% CI)	P 值	AUC(95% CI)	P 值	AUC(95% CI)	P 值
重大出血事件	0.638(0.491 ~ 0.785)	0.247	0.868(0.752 ~ 0.985)	0.067	0.745(0.556 ~ 0.933)	0.105
CRNM-GIB 事件	0.718(0.645 ~ 0.835)	<0.001	0.688(0.552 ~ 0.824)	<0.001	0.744(0.639 ~ 0.849)	<0.001
轻微出血事件	0.547(0.471 ~ 0.623)	0.230	0.572(0.443 ~ 0.701)	0.071	0.540(0.417 ~ 0.663)	0.382
全部出血事件	0.670(0.690 ~ 0.729)	<0.001	0.679(0.579 ~ 0.779)	<0.001	0.675(0.582 ~ 0.768)	<0.001

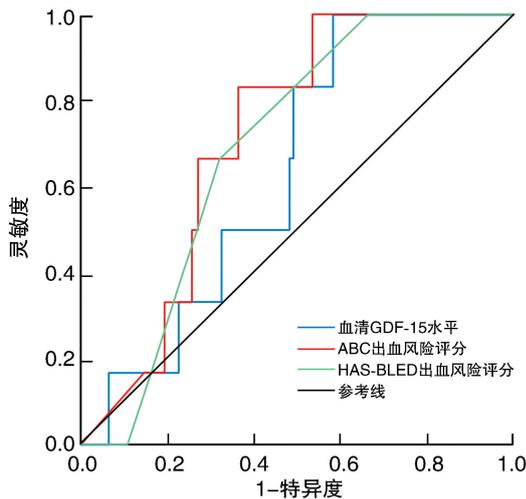


图 1. 血清 GDF-15 水平及不同出血风险评分预测重大出血事件的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of serum GDF-15 level and different bleeding risk scores in predicting major bleeding events

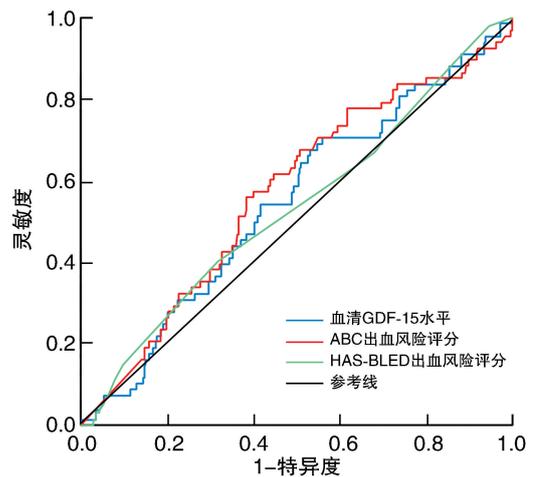


图 3. 血清 GDF-15 水平及不同出血风险评分预测轻微出血事件的 ROC 曲线

Figure 3. ROC curve of serum GDF-15 level and different bleeding risk scores in predicting minor bleeding events

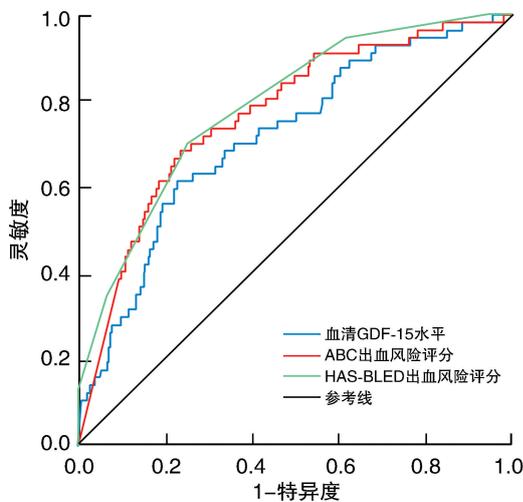


图 2. 血清 GDF-15 水平及不同出血风险评分预测临床相关非重大出血的消化道出血事件的 ROC 曲线

Figure 2. ROC curve of serum GDF-15 level and different bleeding risk scores in predicting clinically relevant non-major gastrointestinal bleeding

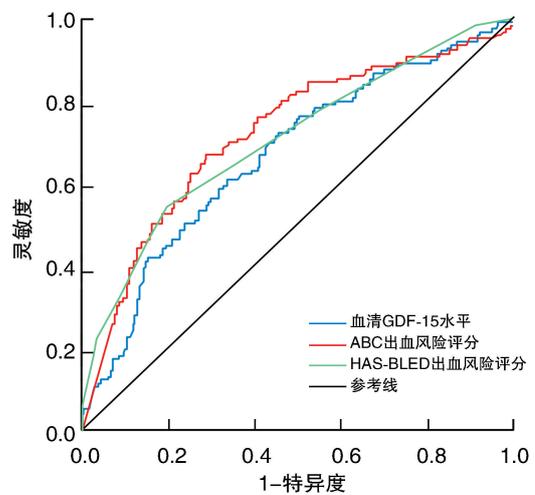


图 4. 血清 GDF-15 水平及不同出血风险评分预测全部出血事件的 ROC 曲线

Figure 4. ROC curve of serum GDF-15 level and different bleeding risk scores in predicting all bleeding events

3 讨论

NVAF 患者的年龄通常较大,老年 NVAF 患者的抗凝治疗指征较明确,随着 NOAC 抗凝时代的来临,越来越多老年 NVAF 患者接受 NOAC 口服抗凝药预防血栓事件的发生。然而年龄因素既是血栓栓塞事件的危险因素,也是出血事件的危险因素,结合老年人合并疾病和联用药物较多的临床特征,老年 NVAF 患者的抗凝治疗期间出血风险评估尤其重要。出血风险评估的工具具有很多,包括 HAS-BLED、ATRIA、ORBIT、HEMORR₂HADES、GARFIELD-AF、ABC 出血风险评分。目前心房颤动临床管理指南推荐且应用比较广泛的出血风险评分为 HAS-BLED 出血风险评分,HAS-BLED 出血风险评分虽然简易,但也具有其局限性。为了从同一危险分层人群中筛选出更高出血风险的患者,或从同一患者动态评估其病情变化及经过治疗干预后的出血风险变化、血清 GDF-15 及其对应的 ABC 出血风险评分可能为临床带来新的选择,指导临床制定更个体化的抗凝策略,本研究评价 ABC 出血风险评分对接受抗凝治疗的老年 NVAF 患者出血事件的预测价值,并与传统的 HAS-BLED 出血风险评分进行比较,具有较好的临床意义。

血清 GDF-15 作为非特异性应激因子,与炎症、缺氧、心血管疾病的组织损伤和重塑相关,病理情况下血清 GDF-15 水平迅速升高,在临床实践上可在疾病早期进行检测指导临床决策,且其检测条件及结果回报与 NT-proBNP 和 cTnT 一样,具有一定临床应用价值^[14]。临床资料显示^[15]血清 GDF-15 水平与心血管疾病(尤其是心房颤动、非 ST 段抬高型心肌梗死、心力衰竭等)病情严重程度呈正相关。尤其在心房颤动,血清 GDF-15、NT-proBNP、TnT 等心脏生物标志物已被纳入欧洲心房颤动管理指南^[3]作为 ABC 出血风险评分的重要组成部分,为 HAS-BLED 出血风险分层以外的有效补充,指导抗凝用药策略调整。另一方面,我国在 NVAF 患者人群评估 ABC 出血风险评分的研究仍不多,其原因与血清 GDF-15 的应用尚未普及有关。目前国内相关的研究主要以血清胱抑素 C 替代血清 GDF-15 进行 ABC 出血风险评分,或采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)替代 ECLIA 检测血清 GDF-15 水平,有研究^[16]显示胱抑素 C 替代血清 GDF-15 所衍生的 ABC 出血风险模型对出血风险预测能力与原 ABC 出血风险评分稍逊色,但相比 HAS-BLED 出血风险评分尚较佳;本

研究所用的 ECLIA 法,与国内一些同类研究所用的 ELISA 法比较,ELISA 法检测条件繁复、重复性较低、准确性较低、误差较大的问题,不适合临床开展常规检测。目前 ECLIA 法检测血清 GDF-15 因条件所限在国内开展较少,本研究属于在国人较早以 ECLIA 法检测血清 GDF-15 应用于临床的研究。

血清 GDF-15 水平与出血事件的严重程度呈正相关^[17]。本研究结果提示,以 GDF-15 等心脏生物标志物为核心的 ABC 出血风险评分亦具有良好的 AUC 值(AUC>0.7,提示具有较佳的准确性)。根据研究分组(随访期间发生的出血严重程度分组),各组间的临床背景及合并症情况差异并无明显统计学意义,HAS-BLED 出血风险评分在各组间差异有统计学意义,且与出血事件严重程度呈低度正相关,提示未能有效通过 HAS-BLED 出血评分筛选高危的重大出血患者。相对地,ABC 出血风险评分在各研究组间的评分差异均有统计学意义,且与出血事件的严重程度呈中度正相关,重大出血事件组患者 ABC 得分最高,提示 ABC 出血风险评分筛选出“更高危”出血风险的患者。本文结果还提示,与 HAS-BLED 出血风险评分比较,ABC 出血风险评分对 CRNM-GIB 的检验效能虽然较弱,但能有效补充 HAS-BLED 对脑出血检验效能的预测能力,可能为 HAS-BLED 出血风险评分中同一危险分层的 NVAF 患者筛选出“真正”的高危患者,与其他研究结果一致^[18],均提示 ABC 出血风险评分与 HAS-BLED 出血风险评分具有良好的一致性。然而,基于心脏生物标志物随着病情动态变化,具有连续性的特征,除了可能为 HAS-BLED 出血风险评分中同一危险分层的 NVAF 患者进行更精细的量化评估外,未来可能根据 ABC 出血风险评分可重复检测、动态监测的特性,为同一 NVAF 患者经抗凝治疗后的出血风险变化带来新的指导策略,亦可考虑在 HAS-BLED 出血风险评分基础上联用血清 GDF-15 水平或联用 ABC 出血风险评分以提高对出血危险分层的准确度。

本研究通过前瞻性方法探讨血清 GDF-15 在老年 NVAF 患者出血风险评估的应用,尚存在一些研究的局限性,包括样本量较少、研究的终点事件发生率较低、随访时间较短。但本研究无疑为国人老年 NVAF 患者在应用 GDF-15 评估出血风险提供新的研究数据,为出血风险评估打开一扇更具有临床应用价值、探讨个体化抗凝指导的窗口。基于血清 GDF-15 的非特异性性质,该指标在预后预测也有很广泛的应用前景。随着研究的深入、扩大样本量、扩大研究对象(如服用华法林、抗血小板药物甚至

无抗栓治疗的 NVAf 患者), 相信未来血清 GDF-15 可能协助特异性心脏生物标志物如 NT-proBNP、TnT 建立更可靠的预后预测模型指导临床诊治策略, 或联合一些动脉粥样硬化、血管内皮系统相关的其他生物标志物探索对防治动脉硬化相关性脑卒中的卒中/出血风险预测^[19-20]。

[参考文献]

- [1] 杨艳敏, 张 晗, 朱 俊, 等. 中国急诊心房颤动注册研究: 基线资料及治疗情况分析[J]. 中华心律失常学杂志, 2019, 23(1): 12-17.
- [2] 郭豫涛. 中国老年心房颤动临床流行病学和抗栓管理现状及变化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(9): 988-990.
- [3] 黄从新, 张 澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2018)[J]. 中华心律失常学杂志, 2018, 22(4): 279-346.
- [4] 刘莲莲, 张邦滢, 李广平, 等. 老年社区人群心房颤动的患病率及相关危险因素的调查[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(4): 358-362.
- [5] JANUARY C T, WANN L S, CALKINS H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society in collaboration with the society of thoracic surgeons [J]. Circulation, 2019, 140(2): e125-e151.
- [6] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. Corrigendum to: 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European association of Cardio-Thoracic surgery (EACTS)[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 546-547.
- [7] BERG D D, RUFF C T, MORROW D A. Biomarkers for risk assessment in atrial fibrillation[J]. Clin Chem, 2021, 67(1): 87-95.
- [8] 孙 铃, 刘乃丰. 生长分化因子 15 与心血管疾病[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(2): 162-164.
- [9] WANG J, TAN G J, HAN L N, et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction [J]. J GeriatrCardiol, 2017, 14(2): 135-150.
- [10] CHANTRARAT T, KRITAYAPHONG R. Oral anticoagulation and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease in Asian Population, Data from the COOL-AF Thailand registry[J]. Int J Cardiol, 2021, 323(323): 90-99.
- [11] CHOI E K, LIN W S, HWANG G S, et al. Clinical events with edoxaban in South Korean and Taiwanese atrial fibrillation patients in routine clinical practice[J]. J Clin Med, 2021, 10(22): 5337.
- [12] OYAMA K, GIUGLIANO R P, BERG D D, et al. Serial assessment of biomarkers and the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial[J]. Eur Heart J, 2021, 42(17): 1698-1706.
- [13] HIJAZI Z, OLDGREN J, LINDBÄCK J, et al. Evaluation of the age, biomarkers, and clinical History-Bleeding risk score in patients with atrial fibrillation with combined aspirin and anticoagulation therapy enrolled in the Aristotle and RE-LY trials [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(9): e2015943.
- [14] WISCHHUSEN J, MELERO I, FRIDMAN W H. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint [J]. Front Immunol, 2020, 11(11): 951.
- [15] IOANNOU A, PAPAGEORGIOU N, FALCONER D, et al. Biomarkers associated with stroke risk in atrial fibrillation[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(5): 803-823.
- [16] HIJAZI Z, OLDGREN J, LINDBÄCK J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study [J]. Lancet, 2016, 387(135): 2302-2311.
- [17] SIDERIS S, ARCHONTAKIS S, LATSIOS G, et al. Biomarkers associated with bleeding risk in the setting of atrial fibrillation [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(5): 824-836.
- [18] MAY BM, PIMENTEL M, ZIMMERMAN L, et al. GDF-15 as a biomarker in cardiovascular disease[J]. Arq Bras Cardiol, 2021, 116(3): 494-500.
- [19] POL T, HIJAZI Z, LINDBÄCK J, et al. Evaluation of the prognostic value of GDF-15, ABC-AF-bleeding score and ABC-AF-death score in patients with atrial fibrillation across different geographical areas [J]. Open Heart, 2021, 8(1): e001471.
- [20] 张 婉, 王爱平, 田 英. 生物标志物在动脉粥样硬化相关性脑卒中的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(1): 81-86.

(此文编辑 许雪梅)