

本文引用: 郑俊晨, 李林娟, 冯小智. 达比加群酯对比华法林二联抗凝方案在高龄心房颤动合并冠心病患者抗栓治疗中的效果评估[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(12): 1065-1070. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.12.009.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-12-1065-06

· 临床研究 ·

## 达比加群酯对比华法林二联抗凝方案在高龄心房颤动合并冠心病患者抗栓治疗中的效果评估

郑俊晨<sup>1</sup>, 李林娟<sup>2</sup>, 冯小智<sup>1</sup>

(1. 延安大学附属医院东关心脑血管病医院心血管病中心, 2. 延安大学附属医院全科医学科, 陕西省延安市 716000)

**[摘要]** **[目的]** 探讨达比加群酯对比华法林二联抗凝方案在高龄心房颤动(AF)合并冠心病(CHD)患者抗栓治疗中的临床效果。**[方法]** 选取本院于2018年8月—2019年12月收治的198例高龄AF合并CHD患者为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组各99例。观察组采用达比加群酯治疗,对照组采用华法林二联抗凝方案,即华法林联合抗血小板药物(阿司匹林)治疗。随访1年。比较两组抗栓治疗疗效。比较两组治疗前、治疗后1、6、12个月的凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)、血小板计数(PLT)、C反应蛋白(CRP)以及血清尿酸变化情况。观察并记录两组治疗期间的血栓事件、出血事件以及用药不良反应发生情况。**[结果]** 治疗1、6、12个月后,观察组和对照组PLT、CRP、D-D水平均呈逐渐明显下降趋势( $F=42.417, 18.254, 44.582$ , 均 $P<0.001$ );两组PT、INR、TT、APTT、Fib相比治疗前均显著改善( $F=356.521, 5.689, 112.526, 35.417, 5.623$ , 均 $P<0.001$ );两组血清尿酸水平均明显降低( $F=105.515, P<0.001$ ),且观察组比对照组下降程度更显著( $F=145.854, P<0.001$ )。治疗后观察组患者出血事件发生率为5.05%,显著低于对照组的21.21%( $\chi^2=11.335, P=0.001$ )。**[结论]** 达比加群酯在高龄AF合并CHD患者抗栓治疗中的效果与华法林二联抗凝方案接近,而出血事件发生率更低,安全性更高,可作为高龄AF合并CHD患者临床抗栓治疗的一种理想选择。

**[关键词]** 达比加群酯; 华法林; 抗栓治疗; 心房颤动; 冠心病; 高龄

**[中图分类号]** R54

**[文献标识码]** A

### Evaluation of the effect of dabigatran etexilate versus warfarin double anticoagulation scheme in antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation and coronary heart disease

ZHENG Junchen<sup>1</sup>, LI Linjuan<sup>2</sup>, FENG Xiaozhi<sup>1</sup>

(1. Center of Cardiovascular Disease, Dongguan Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China; 2. Department of General Practice, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

**[ABSTRACT]** **Aim** To investigate the clinical effect of dabigatran etexilate versus warfarin double anticoagulation scheme in antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation (AF) and coronary heart disease (CHD).

**Methods** 198 elderly patients with AF complicated with CHD treated in our hospital from August 2018 to December 2019 were selected as the research objects. Using random number table method, the patients were divided into observation group and control group with 99 cases in each group. The observation group was treated with dabigatran etexilate, while the control group was treated with warfarin combined with antiplatelet drugs (aspirin). Follow-up for one year, the curative effect of antithrombotic therapy was compared between the two groups. The prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), thrombin time (TT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fib), D-dimer (D-D), platelet count (PLT) and C-reactive protein (CRP) were compared between the two groups before treatment and

[收稿日期] 2021-03-18

[修回日期] 2021-08-16

[作者简介] 郑俊晨, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心血管疾病诊疗, E-mail: etwm698224@sina.cn. 通信作者冯小智, 硕士, 副主任医师, 研究方向为心血管疾病诊疗, E-mail: fxz327@126.com。

1, 6 and 12 months after treatment. The thrombotic event, bleeding event and adverse drug reaction were observed and recorded in the two groups. **Results** After 1, 6 and 12 months of treatment, the PLT, CRP and D-D levels showed a gradual and obvious downward trend in the observation group and the control group ( $F=42.417, 18.254, 44.582$ , all  $P<0.001$ ). Compared with before treatment, PT, INR, TT, APTT and Fib were significantly improved in the two groups ( $F=356.521, 5.689, 112.526, 35.417, 5.623$ , all  $P<0.001$ ). Serum uric acid levels in both groups decreased significantly ( $F=105.515, P<0.001$ ), and the degree of decrease in the observation group was more significant than that in the control group ( $F=145.854, P<0.001$ ). After treatment, the incidence of bleeding in the observation group was 5.05%, which was significantly lower than 21.21% in the control group ( $\chi^2=11.335, P=0.001$ ). **Conclusion** The effect of dabigatran etexilate in antithrombotic therapy of elderly patients with AF and CHD is similar to that of warfarin double anticoagulation scheme, but the incidence of bleeding event is lower and the safety is higher, so it can be used as an ideal choice for clinical antithrombotic therapy of elderly patients with AF and CHD.

**[KEY WORDS]** dabigatran etexilate; warfarin; antithrombotic therapy; atrial fibrillation; coronary heart disease; elderly

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是一种发病率较高且与年龄高度相关的心律失常,在75岁以上的高龄患者中发病率可达10%<sup>[1]</sup>。目前AF合并冠心病(coronary heart disease, CHD)患者的发病率呈日益升高趋势,大大增加了病情复杂程度和经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后的抗栓治疗难度,对老年患者的生命健康造成严重威胁。同时目前仍缺乏循证医学证据以支持75岁以上高龄AF合并CHD患者的最佳抗栓治疗方案<sup>[2]</sup>。达比加群酯是新开发的一种口服抗凝药,可以与凝血酶的特异结合位点发生选择性结合,在纤维蛋白原分解成为纤维蛋白过程中发挥阻滞作用,进而有效阻断凝血途径并抑制血栓生成<sup>[3]</sup>。由于达比加群酯的抗凝作用具有明显的可逆性,其相比传统抗凝药物华法林等具有更低的出血风险,安全性更高,可以作为高龄患者抗凝治疗的一种新选择<sup>[4]</sup>。因此本文通过以75岁以上高龄AF合并CHD患者作为研究对象,对比研究达比加群酯和华法林二联抗凝方案的抗栓治疗效果,旨在为高龄老年AF合并CHD患者的抗栓治疗策略提供临床依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

2018年8月—2019年12月间,连续纳入本院收治、年龄 $\geq 75$ 岁的高龄AF合并CHD并符合纳入排除标准的患者为研究对象,目标入组208例,实际完成入组208例。采用随机数字表法将计算机随机产生的数字置于密封不透明信封,每位纳入患者获得的数字为拆开的信封内数字除以2,将余数为1和余数为0的患者分别设为观察组和对照组,当某

组例数率先达到104例时,余下入组到另外一组中。研究过程中7例患者(观察组3例,对照组4例)1年内失访,2例患者(观察组1例,对照组1例)因为离开本地中途要求退出研究,观察组1例患者随访期间意外去世,最终198例患者数据纳入统计分析。观察组采用达比加群酯治疗,对照组采用华法林二联抗凝方案即华法林联合抗血小板药物(阿司匹林)治疗。所有患者均签署知情同意书。本院伦理委员会对该研究给予了批准。

纳入标准:(1)年龄 $\geq 75$ 岁;(2)诊断为持续性AF 1年以上;(3)诊断为CHD(均属于稳定型心绞痛)并行PCI术,且植入支架 $\geq 2$ 枚或发生冠状动脉多支病变;(4)经治疗后的高血压患者血压低于160/100 mmHg;(5)无明显肝、肾功能异常;(6)未合并重要脏器出血;(7)非人工心脏瓣膜;(8)签署知情同意书。排除标准:(1)6个月内发生脑卒中;(2)有脑出血病史、出血倾向或存在凝血机制异常;(3)严重心、肝、肾功能不全;(4)合并消化道等脏器活动性出血;(5)对治疗药物过敏或不耐受;(6)无法坚持测定国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。

### 1.2 治疗方法和随访

对照组:给予华法林+抗血小板药物(阿司匹林)治疗,口服华法林钠片(生产厂家:Orion Corporation Orion Pharma,注册证号:H20171095,批号:2018051324,规格:3 mg/片),起始剂量为3 mg/次,1次/天,并根据每周INR监测值进行华法林剂量调整,保持INR目标值范围在2.0~3.0;另给予阿司匹林片(生产厂家:沈阳康芝制药有限公司,国药准字:H10960331,批号:201804156,规格:50 mg/片),50 mg/次,2次/天。观察组:给予达比加群酯胶囊(生产厂家:Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &

Co. KG, 批准文号: H20130164, 批号: 201803142, 规格: 110 mg/粒) 口服治疗, 110 mg/次, 2 次/天。两组患者均长期服药治疗, 并随访 1 年, 3 个月随访 1 次, 随访方式为门诊复诊。

### 1.3 观察指标

(1) 比较两组患者治疗前后凝血相关指标及实验室相关指标水平: 分别于治疗前、治疗 1、6、12 个月时检测患者的凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、INR 值、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib) 及 D-二聚体 (D-dimer, D-D); 其中采用凝固法测定 PT、INR、TT、APTT、Fib 水平, 采用免疫比浊法测定 D-D 水平; 使用的检测仪器均为全自动凝血分析仪 (型号: STA-R Evolution) 及配套试剂 (厂家: 思塔高诊断技术公司)。另检测血小板计数 (platelet count, PLT) 以及 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平。(2) 观察患者随访期间的栓塞事件发生情况: 主要包括缺血性脑卒中、心肌梗死、肺栓塞以及下肢静脉血栓栓塞等。(3) 比较治疗前后血清尿酸水平: 分别于所有患者治疗前、治疗 1、6、12 个月时取空腹静脉血 4 mL, 采用全自动生化分析仪检测血清尿酸水平。(4) 记录患者随访期间的出血事件和不良反应发生情况: 出血事件包括出血性脑卒中、颅内大出血、消化道大出血等严重出血事件以及大便隐血、牙龈出血、皮下瘀点瘀斑、肉眼血尿、咳嗽咯血以及阴道点滴出血等一般性出血情况。用药不良反应主要包括反胃、恶心、头痛、呼吸不畅以及皮疹等。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件分析所有数据, 其中计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用独立  $t$  检验, 计数资料以例 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验, 多时间点比较采用重复方差分析,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般临床资料比较

两组患者性别、年龄、合并疾病病史、吸烟史、饮酒史、CHA2DS2-VASc 评分以及 AF 时间等一般资料差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组治疗前后 PLT、CRP、D-D 水平比较

两组患者的 PLT、CRP、D-D 水平, 治疗前差异无统计学意义 ( $F = 0.511, 0.249, 1.706, P = 0.610, 0.803, 0.090$ ), 治疗 1、6、12 个月时均呈明显下降趋势 ( $F = 42.417, 18.254, 44.582$ , 均  $P < 0.001$ ); 两组

患者治疗后在相同时间点比较差异无统计学意义 ( $F = 0.854, 1.033, 0.762, P = 0.412, 0.256, 0.531$ ), 且不同时间点的交互作用差异无统计学意义 ( $F = 1.458, 1.133, 1.734, P = 0.127, 0.188, 0.076$ )。见表 2。

表 1. 两组一般临床资料比较

Table 1. Comparison of general clinical data between the two groups

| 临床资料              | 对照组<br>(n=99) | 观察组<br>(n=99) | t/ $\chi^2$ | P     |
|-------------------|---------------|---------------|-------------|-------|
| 男/女/例             | 51/48         | 58/41         | 1.000       | 0.317 |
| 年龄/岁              | 80.32±1.64    | 79.98±1.75    | 1.411       | 0.160 |
| 吸烟史/[例(%)]        | 48(48.48)     | 53(53.54)     | 0.505       | 0.477 |
| 饮酒史/[例(%)]        | 32(32.32)     | 29(29.29)     | 0.213       | 0.644 |
| 高血压史/[例(%)]       | 74(74.75)     | 79(79.80)     | 0.719       | 0.397 |
| 高血脂史/[例(%)]       | 66(66.67)     | 61(61.62)     | 0.549       | 0.459 |
| 糖尿病史/[例(%)]       | 60(60.61)     | 54(54.55)     | 0.744       | 0.388 |
| CHD 家族史/[例(%)]    | 42(42.42)     | 51(51.52)     | 1.642       | 0.200 |
| CHA2DS2-VASc 评分/分 | 3.05±0.32     | 2.99±0.28     | 1.404       | 0.162 |
| AF 时间/年           | 6.25±1.56     | 6.54±1.69     | 1.255       | 0.211 |

表 2. 两组治疗前后 PLT、CRP、D-D 水平比较

Table 2. Comparison of PLT, CRP and D-D levels between the two groups before and after treatment

| 指标                           | 时间       | 对照组<br>(n=99) | 观察组<br>(n=99) |
|------------------------------|----------|---------------|---------------|
| PLT/( $\times 10^9 L^{-1}$ ) | 治疗前      | 328.56±24.69  | 326.89±21.14  |
|                              | 治疗 1 个月  | 274.41±19.41  | 276.88±18.17  |
|                              | 治疗 6 个月  | 205.79±18.13  | 207.39±17.12  |
|                              | 治疗 12 个月 | 156.65±17.46  | 152.20±15.12  |
| CRP/(mg/L)                   | 治疗前      | 45.98±6.51    | 46.21±6.47    |
|                              | 治疗 1 个月  | 30.23±5.98    | 30.45±5.36    |
|                              | 治疗 6 个月  | 17.14±5.01    | 16.63±4.02    |
|                              | 治疗 12 个月 | 8.26±2.28     | 8.17±2.16     |
| D-D/(mg/L)                   | 治疗前      | 0.45±0.03     | 0.44±0.05     |
|                              | 治疗 1 个月  | 0.37±0.04     | 0.35±0.04     |
|                              | 治疗 6 个月  | 0.31±0.02     | 0.30±0.03     |
|                              | 治疗 12 个月 | 0.24±0.01     | 0.23±0.03     |

### 2.3 两组治疗前后凝血指标比较

治疗前, 两组患者的 PT、INR、TT、APTT、Fib 差

异均无统计学意义 ( $F=0.218, 0.958, 1.106, 0.677, 1.089, P=0.828, 0.339, 0.270, 0.499, 0.277$ ), 治疗 1、6、12 个月时, 两组 PT、INR、TT、APTT、Fib 相比治疗前均显著改善 ( $F=356.521, 5.689, 112.526, 35.417, 5.623$ , 均  $P<0.001$ )。两组患者治疗后在相同时间点比较差异无统计学意义 ( $F=0.245, 0.385, 0.632, 0.364, 0.655$ , 均  $P>0.05$ ), 且两组不同时间点的交互作用差异无统计学意义 ( $F=0.622, 0.544, 0.478, 0.485, 0.581$ , 均  $P>0.05$ )。见表 3。

表 3. 两组治疗前后凝血指标比较

Table 3. Comparison of coagulation indexes between the two groups before and after treatment

| 指标        | 时间       | 对照组<br>(n=99) | 观察组<br>(n=99) |
|-----------|----------|---------------|---------------|
| PT/s      | 治疗前      | 12.32±1.35    | 12.28±1.23    |
|           | 治疗 1 个月  | 13.25±2.02    | 13.42±1.34    |
|           | 治疗 6 个月  | 33.75±1.93    | 32.51±1.65    |
|           | 治疗 12 个月 | 35.65±2.03    | 34.20±1.54    |
| INR       | 治疗前      | 1.18±0.21     | 1.21±0.23     |
|           | 治疗 1 个月  | 2.48±0.32     | 2.15±0.24     |
|           | 治疗 6 个月  | 2.54±0.35     | 2.23±0.26     |
|           | 治疗 12 个月 | 2.75±0.42     | 2.61±0.25     |
| TT/s      | 治疗前      | 21.02±3.15    | 20.52±3.21    |
|           | 治疗 1 个月  | 70.68±4.51    | 70.41±4.23    |
|           | 治疗 6 个月  | 74.34±5.63    | 74.30±5.20    |
|           | 治疗 12 个月 | 56.24±5.21    | 55.21±5.01    |
| APTT/s    | 治疗前      | 28.96±5.74    | 28.41±5.69    |
|           | 治疗 1 个月  | 55.48±6.42    | 56.47±6.71    |
|           | 治疗 6 个月  | 53.79±6.85    | 53.35±6.63    |
|           | 治疗 12 个月 | 55.65±6.96    | 55.63±5.69    |
| Fib/(g/L) | 治疗前      | 2.92±0.74     | 2.81±0.68     |
|           | 治疗 1 个月  | 3.87±0.78     | 3.95±0.74     |
|           | 治疗 6 个月  | 4.45±0.82     | 4.63±0.81     |
|           | 治疗 12 个月 | 4.52±0.93     | 4.68±0.86     |

#### 2.4 两组治疗前后血清尿酸水平比较

重复方差分析结果显示, 治疗后 1、6、12 个月, 不同时间点血清尿酸水平差异具有统计学意义 ( $F=105.515, P<0.001$ ), 两组血清尿酸水平差异具有统计学意义 ( $F=145.854, P<0.001$ ); 且两组不同时间点的交互作用差异具有统计学意义 ( $F=362.642, P<0.001$ )。对两组进行单独效应分析, 治疗后 1、6、12 个月 3 个时间点, 观察组尿酸水平下降趋势均高于对照组 ( $F=9.297, P=0.017$ )。对时间

进行单独效应分析显示, 治疗 12 个月时, 观察组尿酸水平下降趋势高于对照组 ( $F=10.434, P=0.008$ )。见表 4。

表 4. 两组治疗前后血清尿酸水平比较

Table 4. Comparison of serum uric acid level between the two groups before and after treatment

| 时间       | 单位: ng/L     |              |
|----------|--------------|--------------|
|          | 对照组 (n=99)   | 观察组 (n=99)   |
| 治疗前      | 541.68±24.74 | 543.25±23.25 |
| 治疗 1 个月  | 482.61±20.16 | 456.63±22.74 |
| 治疗 6 个月  | 421.24±19.96 | 366.37±18.63 |
| 治疗 12 个月 | 389.74±18.78 | 352.18±16.87 |

#### 2.5 两组治疗后不良事件发生率比较

治疗后观察组患者出血事件发生率为 5.05%, 显著低于对照组的 21.21% ( $\chi^2=11.335, P=0.001$ )。两组患者治疗期间栓塞事件、消化不良、呼吸不畅等不良事件发生率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 5。

表 5. 两组不良事件发生率比较

Table 5. Comparison of incidence of adverse events between two groups 单位: 例 (%)

| 项目   | 对照组 (n=99) | 观察组 (n=99) | $\chi^2$ | P     |
|------|------------|------------|----------|-------|
| 栓塞事件 | 11(11.11)  | 6(6.06)    | 1.609    | 0.205 |
| 出血事件 | 21(21.21)  | 5(5.05)    | 11.335   | 0.001 |
| 消化不良 | 13(13.13)  | 15(15.15)  | 0.166    | 0.683 |
| 恶心呕吐 | 10(10.10)  | 8(8.08)    | 0.244    | 0.621 |
| 呼吸不畅 | 6(6.06)    | 4(4.04)    | 0.421    | 0.516 |
| 头痛   | 14(14.14)  | 13(13.13)  | 0.043    | 0.836 |
| 皮疹   | 5(5.05)    | 4(4.04)    | 0.116    | 0.733 |

### 3 讨论

心房颤动是一种常见的心律失常, 约一半左右的 AF 患者合并 CHD, 血栓栓塞作为 AF 的严重并发症之一, 是导致患者致残或致死的关键风险因素<sup>[5]</sup>。临床上已公认, 口服抗凝药物可以显著降低 AF 患者血栓栓塞以及缺血性脑卒中的发生风险; 合理应用抗凝药物有助于改善高危 AF 患者预后<sup>[6]</sup>。CHD 二级预防指南明确建议, 可根据 AF 合并 CHD 患者病情严重程度, 选用华法令、阿司匹林、氯吡格雷等进行加强抗栓治疗以预防脏器动脉栓塞。但是老年特别是高龄老年患者由于自身多种脏器功

能退化甚至衰竭,且多合并肝肾功不全,在抗栓治疗过程中出现出血并发症的风险大大上升,因此应综合考虑治疗过程中的出血风险及抗栓疗效。指南并未明确提出应用于高龄 AF 合并 CHD 患者的最佳抗凝方案<sup>[7]</sup>。针对老年 AF 合并 CHD 患者,如果在给予有效的抗栓方案治疗的同时可以减少并发症发生,将为目前老年患者抗栓治疗方案提供新的策略选择。

华法林作为临床广泛使用的一种抗凝药物,目前国内外相关研究推荐 AF 合并 CHD 患者接受 PCI 术稳定期后可以选择华法林联合一种抗血小板药物进行联合抗凝治疗。华法林+抗血小板药物(例如阿司匹林或氯吡格雷)联合给药治疗方案在抗栓治疗中的疗效已得到广泛证实<sup>[8]</sup>。但由于华法林存在治疗窗窄等缺点,在用药过程中需要反复对患者的 INR 值进行动态监测,且其药效容易受到遗传、其他药物或食物干扰,患者长期治疗依从性较低<sup>[9]</sup>。达比加群酯是新近研发出来的一种口服抗凝药,其可以通过直接抑制凝血酶和阻碍纤维蛋白形成发挥抗凝机制,进而预防血栓生成。达比加群酯的起效速度远高于华法林,且应用过程中无需反复监测 INR,现已在 AF 和下肢静脉栓塞等疾病的抗凝治疗中广泛应用<sup>[10]</sup>。国外一项长期抗凝治疗随机评价试验(RE-LY 试验)结果证实,达比加群酯不仅可明显降低脑卒中发生风险,且发生大出血风险显著低于华法林,已被 FDA 批准应用于非瓣膜性 AF 患者卒中及全身栓塞的预防和治疗<sup>[11]</sup>。本研究通过检测抗凝等相关实验室指标,其中 PLT 是发生凝血和血栓形成过程的一个关键指标,对血小板变化情况进行动态检测可以直观反映机体的凝血功能及生成血栓风险;CRP 已被证实属于动脉粥样硬化、局部炎症发生以及血栓形成过程中的一种独立危险因素<sup>[12]</sup>;D-D 是在纤维蛋白降解过程中产生的小片段,其水平异常升高常提示血栓形成;Fib 则是与凝血过程密切相关的因子,可以有效反映机体内的纤维蛋白原水平<sup>[13]</sup>。本研究结果发现,达比加群酯在改善与血栓生成有关的相关凝血指标和实验室指标方面接近华法林二联抗凝方案,说明达比加群酯对 AF 合并 CHD 患者接受 PCI 术后的抗凝和抗血栓栓塞效果与华法林相近;观察组患者出血事件发生率(5.05%)显著低于对照组(21.21%),治疗期间其他不良反应发生率与对照组比较无显著差异,说明达比加群酯不仅抗栓治疗效果显著,且出血风险相比华法林更低,安全性良好。

尿酸作为嘌呤核苷酸降解过程产生的一种最

终代谢物,高尿酸水平已被证实属于导致包括 AF、卒中在内的多种心脑血管疾病发生和发展的危险因素<sup>[13]</sup>。纪禹同等<sup>[14]</sup>研究证实高尿酸血症会打破机体的氧化和抗氧化平衡,进而激活机体氧化应激反应,导致内皮功能障碍、心房肌细胞坏死、纤维细胞增殖等一系列病理改变,进而心房结构发生重构,引发 AF。郝美美等<sup>[15]</sup>研究报道高尿酸血症可以显著增加心脏的心房内径,从而增大 AF 发病率。另有回顾性研究证实血清高尿酸水平与 AF 患者的血栓生成之间存在密切联系,纳入的 1 359 例 AF 患者中,伴左心房血栓患者血清尿酸水平显著高于无左心房血栓者,证实血清高尿酸水平是 AF 伴左心房血栓形成的独立危险因素(OR = 1.004, 95% CI: 0.978 ~ 1.154, P = 0.012)<sup>[16]</sup>。本研究结果显示治疗后 1、6、12 个月,两组患者血清尿酸水平均明显降低,观察组应用达比加群酯治疗后尿酸水平明显低于对照组;进一步验证尿酸在血栓形成和抗栓治疗过程中起关键作用。推测达比加群酯可能是通过降低血清尿酸水平进而降低血栓生成风险,但其具体作用机制尚需进一步研究证实。本研究纳入的病例数有限,随访时间较短,以后仍需开展大规模临床随机对照试验加以验证。

综上,应用达比加群酯治疗高龄老年 AF 合并 CHD 患者可以有效预防血栓事件,相较于华法林二联抗凝方案,达比加群酯安全性更佳,发生出血事件风险更低。另外达比加群酯应用过程中无需反复监测 INR,有利于提高患者用药依从性,有望成为高龄 AF 合并 CHD 患者抗栓治疗的一种理想药物。

#### [参考文献]

- [1] CHUNG M K, REFAAT M, SHEN W K, et al. Atrial fibrillation: JACC council perspectives[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(14): 1689-1713.
- [2] KAWAKAMI S, YASUDA S, OGAWA H. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients with coronary artery disease: shifting paradigm to a "less is more" concept regimen[J]. J Cardiol, 2020, 76(1): 35-43.
- [3] 李佳乐, 赵莉. 达比加群酯抗凝治疗合理性和安全性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(21): 2176-2180.  
LI J L, ZHAO L. Rationality and safety evaluation of dabigatran etexilate[J]. Chin Hosp Pharm J, 2019, 39(21): 2176-2180.
- [4] 常翠娥, 张晓裕, 贺毅, 等. 达比加群酯在非瓣膜性房颤患者中用药依从性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(20): 2086-2089.  
CHANG C E, ZHANG X Y, HE Y, et al. Analysis of ad-

- herence to dabigatran among patients with nonvalvular atrial fibrillation in a tertiary care hospital[J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2019, 39(20): 2086-2089.
- [5] 张筑欣, 马长生. 心房颤动的综合管理[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(3): 177-181.  
ZHANG Z X, MA C S. Comprehensive management of atrial fibrillation[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2020, 40(3): 177-181.
- [6] ŠINIGOJ P, VENE N, KOMELJ K, et al. Risk of major bleeding in elderly patients with atrial fibrillation on direct oral anticoagulants: real world experience[J]. *Inter J Clin Pharm*, 2020, 42(2): 445-452.
- [7] 王征, 闫盈盈, 朱昀, 等. 高龄稳定性冠心病合并非瓣膜性心房颤动患者抗栓治疗现状研究[J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(3): 246-249.  
WANG Z, YAN Y Y, ZHU Y, et al. Antithrombotic therapy in elderly patients with stable coronary heart disease complicated with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Clin J Med Offic*, 2020, 48(3): 246-249.
- [8] 刘曦, 华伟. 心房颤动导管射频消融围术期抗凝药物的临床应用与存在的问题[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(8): 801-803.  
LIU X, HUA W. Clinical application and existing problems of anticoagulants in perioperative period of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Chin Circ J*, 2020, 35(8): 801-803.
- [9] 陈宇, 周宏林, 朱素燕, 等. 华法林周剂量给药策略治疗非瓣膜性心房颤动患者的疗效及可行性分析[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(4): 368-373.  
CHEN Y, ZHOU H L, ZHU S Y, et al. The efficacy and feasibility of weekly-dosage strategy of warfarin prescription in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Chin Circ J*, 2020, 35(4): 368-373.
- [10] 倪莲芳, 刘梅林, 林箐, 等. 达比加群酯对老年患者抗凝治疗的疗效及影响因素研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(2): 133-136.  
NI L F, LIU M L, LIN Q, et al. Effect of dabigatran etexilate on anticoagulant therapy in elderly patients and its influencing factors[J]. *Chin J Geriatr*, 2020, 39(2): 133-136.
- [11] NAGARAKANTI R, EZEKOWITZ M D, OLDGREN J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion[J]. *Circulation*, 2011, 123(2): 131-136.
- [12] 孙英, 贾莉莉, 朱敏, 等. 凝血和血小板功能指标与肝移植术患儿术后早期血栓形成的关系: Sonoclot分析仪监测[J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(9): 1058-1061.  
SUN Y, JIA L L, ZHU M, et al. The relationship between coagulation and platelet function indexes and early thrombosis after liver transplantation in children: monitored by Sonoclot analyzer[J]. *Chin J Anesthesiol*, 2020, 40(9): 1058-1061.
- [13] 郭健, 关天嘉, 刘远立, 等. 不同性别心房颤动患者缺血性脑卒中的相关因素分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(11): 1136-1140.  
GUO J, GUAN T J, LIU Y L, et al. Analysis of related factors of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation of different genders[J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53(11): 1136-1140.
- [14] 纪禹同, 冯国飞, 董凤英, 等. 老年心房颤动与血清尿酸水平的相关性研究[J]. *实用老年医学*, 2018, 32(10): 954-957.  
JI Y T, FENG G F, DONG F Y, et al. Investigation of serum level of uric acid in the elderly patients with atrial fibrillation[J]. *Pract Geriatr*, 2018, 32(10): 954-957.
- [15] 郝美美, 陈晨, 袁兴运, 等. 尿酸与急性缺血性脑卒中早期预后关系的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(5): 515-518.  
HAO M M, CHEN C, YUAN X Y, et al. Relationship between serum UA level and early outcome in acute ischemic stroke patients[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2019, 21(5): 515-518.
- [16] TANG R B, DONG J Z, YAN X L, et al. Serum uric acid and risk of left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(11): 1415-1421.

(此文编辑 曾学清)