

在 CPAP 模式下,成功组和失败组的 RSBI 值分别为 43.58 ± 11.778 次/(分·升)、 76.05 ± 17.584 次/(分·升),两组间差异有统计学意义 ($t = 94.978$, $P = 0.000$)。因此可以认为在不同的 SBT 下 RSBI 仍为撤机的一个很好的预测指标。

机械通气的撤机过程是对患者病情的一个综合评估过程,不能靠一个机械化的程序来控制,它与患者整个病情的危重程度、ALB、Hb、带机时间等因素密切相关。RSBI 是一个很好的预测指标,但并不是一个特异性指标,在使用 PSV 和 CPAP 模式进行 SBT 时,RSBI 值差异具有统计学意义,PSV 模式下要低于 CPAP 模式,而且均明显低于 105 次/(分·升),因此可以认为在 PSV 和 CPAP 模式下进行 SBT,需要采用新的 RSBI 值,才能很好地预测脱机,否则将会导致再插管的风险增加,至于在这两种模式下能否找到一个敏感度和特异性都比较理想的值,有待于进一步研究^[12,13]。

参考文献

- Huaranga AJ, Wang A, Haro MH, *et al.* The weaning index as predictor of weaning success [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 28 (6) :369 - 374
- Cohen JD, Shapiro M, Gmzovski E, *et al.* Extubation outcome following a spontaneous breathing trial with automatic tube compensation versus continuous positive airway pressure [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (3) : 682 - 686
- Hernandez G, Fernandez R, Luzon E, *et al.* The early phase of the minute ventilation recovery curve predicts extubation failure better than the minute ventilation recovery time [J]. *Chest*, 131(5) :1315 - 1322
- 孙裕强, 刘志. 呼吸机撤机指标及撤机预后的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2009, 12(14) :1352 - 1354
- Boles JM, Bion J, Connors A, *et al.* Weaning from mechanical ventilation [J]. *Eurp Respir J*, 2007, 29(5) :1033 - 1056
- Hernandez G, Fernandez R, Luzon E, *et al.* The early phase of the minute ventilation recovery curve predicts extubation failure better than the minute ventilation recovery time [J]. *Chest*, 2007, 131(5) :1315 - 1322
- Shapiro BA, Peruzzi WT. Changing Practices in ventilator management: a review of the literature and suggested clinical correlations [J]. *Surgery*, 1995, 117(2) :121 - 133
- Chang HK, Harf A. High - frequency ventilation: a review [J]. *Respir Physiol*, 1984, 57(2) :135 - 152
- Yang KL, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(21) : 1445 - 1450
- 张铂, 秦英智. 浅快呼吸指数在两种自主呼吸试验方法中的临床研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(7) :397 - 401
- Goncalves EC, Silva EC, Basile Filho A, *et al.* Low pressure support changes the rapid shallow breathing index (RSBI) in critically ill patients on mechanical ventilaton [J]. *Rev Bras Fisioter*, 2012, 16 (5) :368 - 374
- Desai NR, Myers L, Simeone F. Comparison of 3 different methods used to measure the rapid shallow breathing index [J]. *Crit Care*, 2012, 27(4) :418e1 - 418e6
- Zhang B, Qin YZ. Comparison of pressure support ventilation and T - piece in determining rapid shallow breathing index in spontaneous breathing trials [J]. *Am J Med Sci*, 2014, 348(4) :300 - 305

(收稿日期:2015-04-03)

(修回日期:2015-04-16)

心房颤动患者低强度抗凝与抗血小板治疗及蛋白 C 及 S 活性改变

刘培光 李素新 李海涛 周智宏

摘要 **目的** 观察口服华法林低强度抗凝相对于阿司匹林抗血小板治疗对心房颤动血栓事件的作用,并探讨血浆蛋白 C 及蛋白 S 活性变化及临床意义。**方法** 选择笔者医院于 2012 年 6 月~2013 年 6 月收治 72 例老年心房颤动患者作为研究对象,采用数字表法随机分组,每组 36 例,观察组采取华法林低强度抗凝,初始剂量为 2.5mg/d,调整剂量使 INR 控制在 1.5~2.5,对照组采取阿司匹林治疗,均测定两组患者抗凝前后血浆蛋白 C 及蛋白 S 活性,比较两组患者疗效及血浆蛋白 C 及蛋白 S 活性。**结果** 两组出血发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组共血栓发生率 1(2.78%) 明显低于对照组 6 例(16.67%) (P

基金项目:唐山市科技局基金资助项目(12150209A)

作者单位:063000 唐山,河北联合大学附属医院心内科(刘培光、李素新、李海涛),感染性疾病科(周智宏)

通讯作者:周智宏,电子邮箱:liupeiguang001@163.com

<0.05)。抗凝后观察组 PC、PS 活性均低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组抗凝后与抗凝前比较 PC、PS 活性降低 ($P < 0.05$)。结论口服华法林低强度抗凝应用于心房颤动患者效果明显,低强度华法林虽降低血浆蛋白 C 及蛋白 S 活性,并未增加血栓事件发生率。

关键词 华法林 低强度抗凝 心房颤动 蛋白 C 活性 蛋白 S 活性 国际标准化比率 (INR)

中图分类号 R541;R743;R973

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.025

Low Intensity Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Changes of Protein C and S Activity. Liu Peiguang, Li Suxin, Li Haitao, et al. The Cardiovascular Department, Affiliated Hospital of Hebei Union University, Hebei 063000, China

Abstract Objective To investigate effect of low intensity anticoagulation versus antiplatelet therapy for prevention of thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, and observe the changes of Protein C and S ability. **Methods** A total of 72 cases of patients with atrial fibrillation admitted in our hospital from June 2012 to June 2013 were enrolled and divided into two groups with 36 cases in each group randomly. The treatment group received warfarin with first dose of 2.5mg followed by this dose per day and INR were controlled at 1.5-2.5 by dose titration. The control group received aspirin 100mg per day, and plasma Protein C and Protein S activity were measured before and after treatment. **Results** The bleeding rate had no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The incidence of thrombosis in the treatment group was 2.78% and significantly lower than that of the control group (16.67%, $P < 0.05$). After anticoagulation, the activity of PC and PS in observation group were lower than that of the control group ($P < 0.05$). PC and PS activity in the treatment group decreased significantly after anticoagulation ($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of low intensity anticoagulation on prevention of thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation is obvious, and low intensity anticoagulation decreased activity of protein C and protein S with no elevated rate of thrombosis.

Key words Warfarin; Low intensity; Anticoagulation; Atrial fibrillation; Protein C activity; Protein S activity; INR

心房颤动为老年患者临床最为常见的心律失常之一^[1]。研究表明,国内心房颤动患病率约占 0.8%,而男性患者约占男性中 0.9%,女性约为 0.7%,且心房颤动于老年患者中更为常见,75 岁以上人群约占 3%^[2]。心房颤动人群发生率较高,该类患者发生脑卒中率明显更高,严重影响患者的生命安全及生活质量。临床研究表明,抗凝治疗在预防心房颤动血栓事件中具有重要作用,并且优于阿司匹林的效果^[3]。目前临床实践中多采用欧美国家推荐的常规抗凝强度,即将 INR 控制在 2.0~3.0,然而日本及台湾地区的的研究支持低强度 (INR 低于 2.0~3.0) 华法林抗凝更适合亚洲人群。华法林为维生素 K 依赖性凝血因子抑制剂,抗凝效果肯定,但有出血尤其是脑出血的风险。因此,华法林抗凝受到很大的限制,本研究假设低强度抗凝与常规抗凝同样具有优于阿司匹林的作用,同时也不增加出血发生率。蛋白 C (PC) 及蛋白 S (PS) 为依赖维生素 K 肝脏合成的血浆蛋白,为机体抗凝系统重要辅因子。本研究旨在探讨华法林低强度抗凝效果及 PC、PS 活性变化。

临床资料

1. 一般资料:选择笔者所在科室收治 72 例心房颤动患者入选本研究,均经患者及家属知情同意,且符合伦理委员会基本要求。72 例患者均符合心房颤动诊断标准^[4],采用数字表

法随机分为两组,观察组 36 例,其中,男性 19 例,女性 17 例,患者年龄 52~79 岁,平均年龄 62.3 ± 7.5 岁,治疗前病程 1~11 年,平均病程 5.3 ± 1.5 年,体重指数 $23.8 \pm 2.7 \text{kg/m}^2$;对照组 36 例,男性 21 例,女性 15 例,患者年龄 49~78 岁,平均年龄 61.1 ± 7.9 岁,治疗前病程 2~12 年,平均病程 5.9 ± 1.3 年,体重指数 $23.1 \pm 2.9 \text{kg/m}^2$ 。两组患者年龄、性别构成等一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 病例纳入标准:①均经常规心电图或动态心电图诊断为心房颤动;②6 个月内均未发生缺血性脑卒中、出血性疾病、血小板减少;③所有入选者均签署知情同意书。

3. 病例排除标准:①合并先天性心脏病、严重肝肾功能不全患者;②合并恶性肿瘤患者;③对阿司匹林、华法林等药物过敏患者均排除;④非瓣膜病患者。

4. 方法:(1)抗凝治疗:72 例患者入院后均完善各项检查,如凝血功能、国际标准化比值 (INR)、血常规、尿便常规、血糖、肝肾功能等。观察组采取华法林 (齐鲁制药公司) 抗凝治疗,方法:2.5 毫克/次,1 次/天,坚持 1 周。服药 1 周后测定患者 INR,根据其值调整华法林剂量,维持 INR 于 1.5~2.5,36 例患者均长期坚持服用。对照组采取阿司匹林治疗:100mg/d,每周测定 INR 1 次,36 例患者均长期服用。72 例患者均随访 1 年,每月 1 次。(2)血浆蛋白 C 及蛋白 S 活性测定:抽取患者静脉血 2ml,枸橼酸钠抗凝,3000r/min 离心,时间 20min,收集血浆置于 -80℃ 冻存,使用前 37℃、30min 解冻。PC、PS 活性测定严格按照 PC、PS 试剂盒于 Sysmex CA 1500 全自动凝血仪测定。

5. 观察指标:(1)观察两组患者出血发生率,本研究分别

统计其轻微出血、少量出血、大量出血发生率;(2)观察两组患者血栓发生率;(3)比较两组患者抗凝前后血浆蛋白 C 及蛋白 S 活性变化。

6. 出血评定标准:(1)轻微出血:患者出现牙龈出血、皮肤出血或者瘀斑,或者随访过程中出现镜下血尿、痰中带血等轻微状况;(2)少量出血:患者出现肉眼血尿、咯血或者呕血、血便、黑便等;(3)大量出血:一次出血量 > 300ml^[5]。

7. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析,采用卡方检验计数资料,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并采取 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者出血情况分析比较:观察组出血发生率为 3 例(8.33%),与对照组出血发生率 4 例(11.11%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 两组患者出血情况分析比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	轻微出血	少量出血	大量出血
观察组	36	2(5.56)	1(2.78)	0(0)
对照组	36	2(5.56)	2(5.56)	0(0)

$$\chi^2 = 0.158, P > 0.05$$

2. 两组患者血栓发生率比较:观察组共血栓发生率 1(2.78%),明显低于对照组 6 例(16.67%),差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

表 2 两组患者血栓发生率比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	脑卒中	外周动脉栓塞
观察组	36	1(2.78)	0(0)
对照组	36	3(8.33)	3(8.33)

$$\chi^2 = 3.956, P < 0.05$$

3. 两组患者抗凝前后血浆蛋白 C 及蛋白 S 活性变化比较:经分析,两组患者抗凝前 PC、PS 活性差异有统计学意义($P > 0.05$);抗凝后观察组 PC、PS 活性均低于对照组($P < 0.05$);观察组抗凝后与抗凝前比较 PC、PS 活性显著降低($P < 0.05$,表 3)。

表 3 两组患者抗凝前后血浆蛋白 C 及蛋白 S 活性变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PC(%)		PS(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	36	98.7 ± 12.5	39.2 ± 9.9	99.8 ± 11.7	44.2 ± 8.7
对照组	36	96.7 ± 13.2	58.6 ± 10.2	97.8 ± 12.5	65.2 ± 9.3
<i>t</i>		0.660	8.189	0.701	9.894
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

讨 论

心房颤动患者左心房较易发生血液淤滞,形成血栓,进而导致脑栓塞或周围血管栓塞发生,心房颤动可

使脑卒中发生风险提高 5 倍,且心房颤动患者发生脑卒中较窦性心律脑卒中患者更加严重,病死率、致残率更高,因此,预防心房颤动血栓发生具有重要意义^[6,7]。

研究表明,应用华法林对心房颤动患者进行抗凝治疗,可有效预防卒中发生,保护患者生命安全,具有重要临床价值^[8]。华法林作为抗凝药物,为最早推荐用于预防心房颤动患者血栓栓塞药物,其为香豆素类药物,其抗凝机制为抑制维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 的合成,达到延长机体凝血时间而发挥抗凝作用;同时,华法林具有促凝及抗血小板聚集作用^[9]。本研究观察了两组栓塞发生率,低强度华法林临床效果优于阿司匹林的抗血小板作用,表明低强度华法林预防心房颤动患者血栓效果较阿司匹林效果更好。虽然临床指南推荐常规抗凝强度华法林应用于心房颤动患者预防栓塞发生效果明显,具有重要临床价值,但本研究显示低强度抗凝至少优于阿司匹林,尽管缺乏与常规抗凝强度相比的数据,也提示低强度的抗凝治疗对房颤患者脑卒中的预防有一定作用。英国心房颤动患者华法林用药率约占 60%,我国实际用药率更低^[10]。分析其原因,多方面因素可影响华法林使用,其中,华法林不良反应为重要原因,应用华法林后凝血功能变化,凝血酶原活化时间延长,增加了治疗过程中出血可能性,其临床应用安全性问题限制其使用。本研究应用华法林低强度抗凝,控制 INR 于 1.5 ~ 2.5,发现治疗期间出血发生概率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可见华法林低强度抗凝较为安全。

PC、PS 均为依赖维生素 K 在肝脏合成的血浆蛋白,为抗凝系统重要辅因子,口服华法林对其影响为临床所重视。PC 可在凝血酶作用下转变为具有抗凝活性的活化蛋白 C,经灭活 Va、VIIIa 发挥抗凝作用,而 PS 有助于抑制凝血酶激活物形成。研究表明,PC、PS 量或者质的缺失可严重影响机体凝血-抗凝平衡,促进凝血,形成血栓^[11]。高强度的华法林抗凝导致 PC 和 PS 的合成减少,导致抗凝机制减弱而使血栓风险增加,一定程度上抵消了同时凝血因子 II、VII、IX、X 的合成减少而出现的凝血机制减弱,本研究采用低强度的华法林抗凝或能避免如上矛盾,在中国人群心房颤动抗凝治疗中发挥重要作用。

总之,口服华法林低强度抗凝应用于心房颤动患者,既能够预防脑卒中的发生,又能减少血栓事件的发生,同时低强度抗凝能够降低 PC、PS 活性而不增加临床血栓事件的发生。

(下转第 121 页)

10 例出现了术后并发症,虽然单因素分析结果显示无术后并发症的患者依从性稍高于有术后并发症的患者(29.3% vs 20.0%),但是两者差异并无统计学意义。这说明术后并发症经过积极处理并不会成为影响患者术后辅助化疗依从性的因素。

6. 化疗毒性不良反应与依从性的关系:本组 109 例患者中接受术后辅助化疗的共有 70 例,但是最后完成 3 个周期及以上化疗的仅有 31 例,说明随着化疗周期数的增加,患者依从性明显降低。为了探明原因本研究分析了患者化疗毒性不良反应与化疗周期数的关系,结果显示接受 2 个周期及以上术后辅助化疗的患者较接受 1 个周期的患者化疗毒性不良反应明显加重。说明患者在行第 2 周期化疗后易因化疗药物的蓄积而出现较为严重的毒性不良反应,也更容易因此而中断化疗。因此,化疗毒性不良反应也是影响 NSCLC 患者术后辅助化疗依从性的重要因素。这与荆秋芳等^[11]的研究结果一致。

综上所述,笔者发现年龄、文化程度、付费方式和手术方式是影响 NSCLC 患者术后辅助化疗依从性的独立因子,化疗毒性不良反应也是影响其化疗依从性的重要因素。对于完全切除的 NSCLC 患者而言,术后辅助化疗依从性好的患者生存期长于依从性差的患者。同时笔者也发现 NSCLC 患者术后辅助化疗的依从性并不理想,作为医务工作者,笔者应重点对年龄较大、文化程度较低、自费、接受全肺切除的患者加强宣教,以提高其依从性,进而提高治疗效果。

参考文献

- 1 Siegel M, Naishadham M, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62: 10 - 29
- 2 Katanoda K, Yako SH. Trends in lung cancer mortality rates in japan, USA, UK, France and Korea based on the WHO mortality database [J]. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(3): 239 - 240
- 3 张毅, 姚舒洋. 非小细胞肺癌术后个体化辅助治疗的研究进展 [J]. 解剖与临床, 2014, 43(5): 7 - 9
- 4 刘吉福, 武珊珊. 非小细胞肺癌切除术后化疗的选择与价值 [J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(5): 601 - 603
- 5 施华芳, 姜冬九, 李乐之, 等. 患者依从性的研究进展 [J]. 中华护理杂志, 2003, 38(2): 135
- 6 杨锐. 重视肿瘤患者药物治疗的依从性 [N]. 中国医师报, 2012 - 10 - 24(007)
- 7 Alam N, Shepherd FA, Winton T, et al. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. An analysis of National Cancer Institute of Canada and intergroup trial JBR. 10 and a review of the literature [J]. Lung Cancer, 2005, 47(3): 385 - 394
- 8 Langer CJ. Resectable non-small cell lung cancer in the elderly: is there a role for adjuvant treatment? [J]. Drugs Aging, 2008, 25(3): 209 - 18
- 9 沙立民, 陈小梅, 胡秀娟. 癌症患者不遵医行为的调查及对策 [J]. 现代临床护理, 2006, 5(4): 1
- 10 郑煜. 影响恶性肿瘤病人化疗因素的调查分析 [J]. 护理学杂志, 2003, 18(4): 24
- 11 荆秋芳, 于丽, 岳辰. 恶性肿瘤患者化疗依从性的影响因素及干预效果分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(3): 275 - 276
(收稿日期: 2015 - 03 - 05)
(修回日期: 2015 - 03 - 25)

(上接第 90 页)

参考文献

- 1 邹全林, 刘晟. 非瓣膜病心房颤动抗凝初始治疗最佳给药方案的临床研究 [J]. 当代医学, 2013, 19(33): 145 - 146
- 2 顾永丽, 于锋, 葛卫红. 低分子肝素在心脏瓣膜置换术后的应用进展 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(11): 1066 - 1069
- 3 蔡晓青, 周莹, 黄丽丹. 华法林和拜阿司匹林预防血液透析长期深静脉导管血栓形成的作用 [J]. 温州医学院学报, 2013, 43(12): 823 - 825
- 4 Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study [J]. Circulation, 2012, 125(19): 2298 - 2307
- 5 高鹏, 方全, 王佳丽. 非瓣膜病心房颤动患者抗凝不足状况及原因分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(11): 931 - 934
- 6 郑必龙, 刘俊. 华法林抗凝血作用及影响因素分析 [J]. 安徽医药, 2013, 17(11): 1975 - 1977
- 7 Lip GY, Prison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a no-

- vel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS - BLED score [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2011, 57(2): 173 - 180
- 8 Cairns JA, Connolly S, McMurry S, et al. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter [J]. The Canadian Journal of Cardiology, 2011, 27(1): 74 - 90
- 9 王志宏, 郑子恢, 李铮等. CYP2C9 和 VKORC1 基因分型患者华法林/胺碘酮药物相互作用的横断面研究 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(24): 2150 - 2153
- 10 刘俊, 徐航. 华法林基于药物基因组学个体化给药方案的评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22): 1857 - 1862
- 11 戴锦杰, 侯旭敏, 仇兴标. 有华法林应用指征的患者行冠脉介入术后的抗栓治疗 [J]. 中国心血管病研究杂志, 2013, (11): 848 - 851
(收稿日期: 2015 - 03 - 15)
(修回日期: 2015 - 03 - 27)