

不同抗凝药物对非瓣膜性房颤患者发生血管性痴呆的疗效分析

贺宏梅,孙健,王欢欢,马书静,张海燕,邹玉安,翟秀珍,薛茜

摘要 目的:分析不同抗凝药物对非瓣膜性房颤(NVAF)患者发生血管性痴呆(VD)的疗效。**方法:**回顾性分析NVAF患者700例,按口服抗栓药物不同分为抗凝组和抗血小板组,前者分为达比加群亚组、华法林亚组,后者分为拜阿司匹灵亚组和硫酸氢氯吡格雷亚组。收集患者的人口学特征、既往史、临床和实验室资料,统计患者的CHA2DS2-VASc、出血风险评分(HAS-BLED)、简易智力状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分,随访是否发展为VD及严重出血情况。**结果:**700例患者中共出现VD 59例(8.43%),其中抗凝组9例(1.29%),抗血小板组50例(7.14%),抗血小板组中VD的比例高于抗凝组($P<0.05$)。拜阿司匹灵亚组的VD比例显著高于华法林亚组和达比加群亚组($P<0.0083$),华法林亚组和达比加群亚组的VD比例差异无统计学意义($P>0.0083$)。有高血压、糖尿病、脑卒中/TIA发作史、慢性肾病的患者发生VD的比例较高($P<0.01$)。VD患者的年龄、CHA2DS2-VASc评分、HAS-BLED评分显著高于无VD患者($P<0.01$)。Logistic回归分析显示不同药物、年龄、慢性肾病、HAS-BLED评分、CHA2DS2-VASc评分是发生VD的独立危险因素。**结论:**NVAF患者中,抗凝药物对VD的疗效强于抗血小板药物,华法林和达比加群在防治VD方面无差异。年龄越大,合并慢性肾病、HAS-BLED评分和CHA2DS2-VASc评分越高,越易发展为VD。

关键词 非瓣膜性房颤;CHA2DS2-VASc评分;血管性痴呆;脑卒中

中图分类号 R741;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201135

本文引用格式:贺宏梅,孙健,王欢欢,马书静,张海燕,邹玉安,翟秀珍,薛茜.不同抗凝药物对非瓣膜性房颤患者发生血管性痴呆的疗效分析[J].神经损伤与功能重建,2022,17(3):155-158.

作者单位

河北北方学院附属第一医院

河北 张家口 050051

基金项目

2020年度河北省卫健委医学科学研究课题(No. 20200550)

收稿日期

2020-11-09

通讯作者

贺宏梅

812041382@qq.com

血管性痴呆(vascular dementia, VD)近年来的发病率在我国有上升趋势^[1],已成为严重的公共健康问题。研究已证实VD的发生不仅与多种血管危险因素相关,而且与心房颤动(atrial fibrillation, AF)也密切相关^[2]。AF患者出现认知衰退主要与无症状的脑梗死有关^[3,4]。另一个可能的致病假说是AF患者心输出量降低导致慢性脑灌注不足从而影响了认知功能^[3,5]。不同于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),针对VD相关的因素进行早期干预,可有效改善临床预后^[6]。目前国内外指南均建议女性CHA2DS2-VASc[congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 (doubled), diabetes mellitus, stroke (doubled)-vascular disease, age 65-74 and sex category (female)]评分 ≥ 3 分和男性CHA2DS2-VASc评分 ≥ 2 分的非瓣膜性房颤(nonvalvular atrial fibrillation, NVAF)患者长期口服抗凝药物,包括华法林和新型口服抗凝剂(new oral anticoagulant, NOAC),但两者在安全性、疗效、实用性、出血风险、治疗成本等方面有很大的差异,故本研究针对这两类抗凝药物对NVAF患者预防VD的疗效进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

筛选2014年9月至2017年9月在河北北方学院附属第一医院住院的NVAF患者(确诊依据心

电图、动态心电图及超声心动图)700例,排除标准:瓣膜性房颤;严重肝、肾功能损害;消化道溃疡或出血;凝血功能障碍;合并恶性肿瘤;NVAF发生之前诊断为VD的患者及诊断为AD等其他类型痴呆的患者;在未确诊NVAF前已接受抗凝或抗血小板治疗;服用抗凝或抗血小板药物时间 <1 年。按口服抗栓药物不同分为抗凝组276例和抗血小板组424例,抗凝组又分为达比加群亚组104例和华法林亚组172例,抗血小板组分为拜阿司匹灵亚组346例和硫酸氢氯吡格雷亚组78例。

1.2 方法

收集患者的人口学特征(性别和年龄)、既往史、临床和实验室资料,统计患者的CHA2DS2-VASc、出血风险评分(hypertension, abnormal renal and liver function, stroke, bleeding, labile INRs, elderly, drugs or alcohol, HAS-BLED)、简易智力状态检查量表(Mini Mental State Examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分。达比加群亚组给予达比加群(Dabigatran, 购于德国勃林格殷格翰公司)110 mg口服,2次/d;华法林亚组给予华法林(Warfarin, 购于上海信谊九福药业有限公司),起始剂量1 mg/d口服,每3~5 d复查国际标准化比值(international normalized ratio, INR),调整剂量至INR在2.0~3.0之间,之后可每

月监测1次;拜阿司匹灵亚组给予阿司匹林肠溶片(Aspirin,购于拜耳医药公司)100 mg/d口服;硫酸氢氯吡格雷亚组给予硫酸氢氯吡格雷(Clopidogrel Bisulfate,购于深圳信立泰药业股份有限公司)75 mg/d口服。

1.3 观察指标

观察时间:700例NVAf患者确诊后1月内均开始口服抗凝或抗血小板药物,以服药日期为基线日期,服药6月后开始随访至用药3年后。终点事件:①是否发展为VD(诊断标准依据中国医师协会神经内科学分会认知障碍专业委员会的诊断意见^[7]);②总体栓塞事件:新发脑卒中、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、下肢动脉栓塞等非中枢神经系统栓塞事件;③出血事件:服药后出现颅内、皮肤黏膜、消化呼吸系统、泌尿生殖系统等部位出血,并按出血部位及程度将颅内出血和颅内出血1次出血量≥300 mL、血红蛋白下降≥20 g/L、输血≥2 U定义为严重出血。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数(百分比)表示,χ²检验;计量资料以(均数±标准差)表示,t检验,P<0.05为差异有统计学意义。多组间两两比较采用Kruskal-Wallis多重比较检验分析,P<0.0083表示差异有统计学意义。采用Logistic回归筛选影响VD的相关独立危险因素,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

700例患者中,抗凝组276例,其中华法林亚组172例,达比加群亚组104例;抗血小板组424例,其中拜阿司匹灵亚组346例,硫酸氢氯吡格雷亚组78例。访视终点,抗血小板组出现VD 50例,其中拜阿司匹灵亚组42例,硫酸氢氯吡格雷亚组8

例;抗凝组出现VD 9例,其中华法林亚组7例,达比加群亚组2例。抗血小板组初始MMSE评分(27.53±1.37)分,初始MoCA评分(26.88±1.28)分;随访结束时抗血小板组VD患者MMSE评分(17.74±1.70)分,MoCA评分(16.26±1.70)分;非VD患者MMSE评分(27.19±1.24)分,MoCA评分(26.49±0.81)分。抗凝组初始MMSE评分(26.85±2.10)分,初始MoCA评分(26.12±1.94)分;随访结束时抗凝组VD患者MMSE评分(18.38±1.60)分,MoCA评分(17.13±1.73)分;非VD患者MMSE评分(27.10±1.39)分,MoCA评分(26.39±1.14)分,见表1。

2.2 临床特征比较

抗血小板组中VD的比例要显著高于抗凝组,将四组药物两两分别进行多重比较可见:拜阿司匹灵亚组的VD比例要显著高于华法林亚组和达比加群亚组(P<0.0083)。另外,VD患者中,高血压、糖尿病、脑卒中/TIA发作史、慢性肾病的比例高于非VD患者,差异有统计学意义。VD患者的年龄、CHA2DS2-VASC评分、HAS-BLED评分显著高于无VD患者(P<0.01),见表2。

2.3 影响患者发生VD的多因素分析

以患者是否发生VD为因变量,以单因素分析有统计学意义的指标为自变量(包括不同药物、高血压、糖尿病、脑卒中/TIA发作史、慢性肾病、年龄、CHA2DS2-VASc评分、HAS-BLED评分),结果显示本研究中不同药物、年龄、慢性肾病、HAS-BLED评分、CHA2DS2-VASc评分是发生VD的独立危险因素。用华法林、达比加群药物有VD的发生比为阿司匹林的0.284、0.216倍。有慢性肾病患者的VD的发生比为无慢性肾病的6.650倍。随着年龄每增加一个单位,有VD的发生比为原来的1.322倍。随着HAS-BLED每增加一个单位,有VD的发生比为原来的2.182倍。随着CHA2DS2-VASc每增加一个单位,有VD的发生比为原来的2.191倍,见表3。

表1 2组一般资料比较

组别	例数	性别/[例(%)]		高血压病/ [例(%)]	周围 血管病/ [例(%)]	糖尿病/ [例(%)]	充血性 心力衰竭/ [例(%)]	脑卒中/ TIA 发作史/ [例(%)]	慢性 肾病/ [例(%)]
		男	女						
抗凝组									
达比加群亚组	104	44(42.31)	60(57.69)	46(44.23)	43(41.35)	31(29.81)	63(60.58)	21(23.08)	12(11.54)
华法林亚组	172	72(41.86)	100(58.14)	85(49.42)	53(30.81)	61(35.47)	91(52.91)	34(19.77)	20(11.63)
抗血小板组									
拜阿司匹灵亚组	346	151(43.64)	195(56.36)	179(51.73)	107(30.92)	122(35.26)	182(52.60)	76(21.97)	46(13.29)
硫酸氢氯吡格雷亚组	78	33(42.31)	45(57.69)	36(46.15)	31(39.74)	30(38.46)	41(52.56)	14(17.95)	6(7.69)

组别	慢性肝病/ [例(%)]	冠状动脉 粥样硬化/[例(%)]	血管性痴呆/ [例(%)]	严重出血/ [例(%)]	年龄/ [岁, ($\bar{x}\pm s$)]	HAS-BLED/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]	CHA2DS2-VASC /[分, ($\bar{x}\pm s$)]
抗凝组							
达比加群亚组	4(3.85)	20(19.23)	2(1.92)	10(9.62)	65.29±8.64	2.13±1.08	3.23±1.19
华法林亚组	4(2.33)	47(27.33)	7(4.07)	16(9.30)	65.88±8.28	2.35±1.24	3.22±1.27
抗血小板组							
拜阿司匹灵亚组	11(3.18)	98(28.32)	42(12.14)	32(9.25)	66.53±8.68	2.41±1.26	3.28±1.45
硫酸氢氯吡格雷亚组	2(2.56)	24(30.77)	8(10.26)	5(6.41)	66.41±9.28	2.22±1.26	3.32±1.57

表2 VD的影响因素分析

组别	例数	不同药物/[例(%)]				药物分组/[例(%)]		高血压病/[例(%)]	
		拜阿司匹灵	硫酸氢氯吡格雷	华法林 ^①	达比加群 ^①	抗血小板组	抗凝组	无	有
无AD患者	641	304(87.90)	70(89.70)	165(95.90)	102(98.10)	374(58.30)	267(41.70)	336(52.40)	305(47.60)
AD患者	59	42(12.10)	8(10.30)	7(4.10)	2(1.90)	50(84.70)	9(15.30)	18(30.50)	41(69.50)
χ^2/t 值		16.445				15.766		10.375	
P值		0.001				0.000		0.001	

组别	糖尿病/ [例(%)]		脑卒中/TIA 发作史 /[例(%)]		慢性肾病/ [例(%)]		年龄/ [岁, ($\bar{x}\pm s$)]	HAS-BLED	CHA2DS2-
	无	有	无	有	无	有		评分/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]	VASC评分/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]
无AD患者	427(66.60)	214(33.40)	522(81.40)	119(18.60)	570(88.90)	71(11.10)	65.11±8.04	2.20±1.18	3.10±1.27
AD患者	29(49.20)	30(50.80)	33(55.90)	26(44.10)	46(78.00)	13(22.00)	77.71±6.10	3.78±0.79	5.03±1.36
χ^2/t 值	7.255		21.396		6.143		—14.728	—14.023	—11.149
P值	0.007		0.000		0.013		0.000	0.000	0.000

注:与使用拜阿司匹灵相比,^①P<0.0083

表3 影响患者发生VD的Logistic回归分析

变量	B	P值	OR	95%CI	
				下限	上限
不同药物分组		0.033			
硫酸氢氯吡格雷	-0.516	0.377	0.597	0.190	1.874
华法林	-1.258	0.015	0.284	0.103	0.785
达比加群	-1.531	0.050	0.216	0.047	1.001
年龄	0.279	0.000	1.322	1.198	1.459
慢性肾病	1.895	0.003	6.650	1.922	23.010
HAS-BLED	0.780	0.002	2.182	1.342	3.547
CHA2DS2-VASc	0.785	0.000	2.191	1.531	3.136
常量	-28.450	0.000	0.000		
-2对数似然=196.379 Cox & Snell R ² =0.257 Nagelkerke R ² =0.586					

3 讨论

研究表明正确的抗凝治疗对于降低认知障碍的发生有益^[8]。Madhavan等^[9]也证实房颤患者接受抗凝治疗痴呆的发生率降低20%,可能的原理主要有以下两个方面,首先抗凝最明显的作用就是降低脑血栓事件发生和减轻微栓塞带来的损伤。其次,炎症在心房纤颤导致认知功能下降的过程中起重要作用,炎症可诱导血小板活化和激活凝血瀑布^[10]。抗凝剂可间接减轻炎症对凝血瀑布激活的影响,从而降低心房纤颤相关的认知能力下降的风险^[11]。

目前国际上有关NOAC与华法林在预防NVAf患者出现痴呆的研究^[12-14]均认为应用华法林微出血风险更高,尤其是在INR控制不理想的情况下,可能导致慢性脑损伤最终出现痴呆,而NOAC可提供一个相对稳定的血药浓度,更加安全有效。他们纳入的NOAC包括利伐沙班、阿哌沙班和达比加群,结果与本研究不全相同^[12-14];Kim等^[12]提出NOAC的疗效与剂量息息相关,标准剂量的利伐沙班、阿哌沙班和达比加群与华法林相比,痴呆发生率均更低,但只有低剂量利伐沙班与华法林相比仍可出现较低的痴呆风险,而低剂量达比加群和阿哌沙班与华法林相比在痴呆的发生率上无显著差异,此结论与本研究相符。

Bunch^[13]主要强调NOAC的用药时间问题,他提出,若应用NOAC的治疗持续时间大于病程的80%以上,有助于痴呆发生率的减少,而且在确诊NVAf后1年内应用NOAC,比1年后应用更有助于痴呆发生率的下降。Lee等^[14]对多个研究进行Meta分析得出,应用NOAC与使用华法林相比,复合性痴呆的风险更低。但针对痴呆各亚型(如AD和VD等)间进行分析,两种药物相比无显著性差异,此结果与本研究相符。他们又针对各个NOAC进行分析,利伐沙班和阿哌沙班在预防NVAf患者的痴呆与华法林比较具有显著差异,达比加群和华法林在预防NVAf患者痴呆的发生无显著差异,此结果与本研究也相符。同时他们也强调应用NOAC的用药时间和剂量问题,正是由于纳入分析的达比加群用药范围是75~150 mg,从而影响了研究结果。

根据目前的指南结合本研究,女性样本中,CHA2DS2-VASc≥3分的样本占70.5%,抗凝治疗的样本占40%;男性样本中,CHA2DS2-VASc≥2分的样本占88.4%,抗凝治疗的样本占38.7%;可见人群中仍存在抗凝不足的问题。这可能是因为有出血的高风险或是依从性较差的原因。在本研究中,HAS-BLED≥3分的样本也高达46.3%,尽管如此,患者的严重

出血发生率较低,仅为9%。此外,一些研究也表明,对于老年人,抗凝剂相比较大剂量阿司匹林并不意味着出血率更高,耐受性更差^[15,16]。因此,应强烈建议正确的抗凝治疗。

目前已知的影响VD发生的危险因素包括年龄、脑卒中史、遗传易感性、高脂血症、糖尿病、高血压病等^[17],这与本研究的结果相符。但在本研究中纳入的病例数量有限,研究的NOAC种类较少、剂量单一,随访时间较短,相应的结论还需进一步大规模的前瞻性的临床研究。总之,本研究结果表明抗凝药物对VD的疗效强于抗血小板药物,华法林和达比加群在防治VD方面无显著差异;NVAf患者仍存在抗凝不足的问题,应引起广泛关注。

参考文献

[1] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia a statement for healthcare professionals from the American heart association/ American stroke association[J]. Stroke, 2011, 42: 2672-2713.

[2] Falsetti L, Viticchi G, Buratti L, et al. Interactions between Atrial Fibrillation, Cardiovascular Risk Factors, and ApoE Genotype in Promoting Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: A Prospective Cohort Study[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62: 713-725.

[3] Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73: 612-619.

[4] Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline-the role of subclinical cerebral infarcts: The atherosclerosis risk in communities study[J]. Stroke, 2014, 45: 2568-2574.

[5] Jefferson AL, Liu D, Gupta DK, et al. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults[J]. Neurology, 2017, 89: 2327-2334.

[6] 饶艳玲, 黄威. 丁苯酞胶囊联合认知功能康复训练对血管性痴呆患者认知功能的疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 416-417,

432.

[7] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会. 2019年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99: 2737-2744.

[8] Rivard L, Khairy P, Talajic M, et al. Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in Atrial Fibrillation (BRAIN-AF): Methods and Design[J]. Can J Cardiol, 2019, 35: 1069-1077.

[9] Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, et al. Efficacy of Warfarin Anticoagulation and Incident Dementia in a Community-Based Cohort of Atrial Fibrillation[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93: 145-154.

[10] Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management[J]. Circ J, 2015, 79: 495-502.

[11] Barber M, Tait C, Scott J, et al. Dementia in subjects with atrial fibrillation: Hemostatic function and the role of anticoagulation[J]. J Thromb Haemost, 2004, 2: 1873-1878.

[12] Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation[J]. Europace, 2021, 23: 184-195.

[13] Bunch TJ. Atrial Fibrillation and Dementia[J]. Circulation, 2020, 142: 618-620.

[14] Lee ZX, Ang E, Lim XT, et al. Association of Risk of Dementia with Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin use in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 77: 22-31.

[15] Rash A, Downes T, Portner R, et al. A randomized controlled trial of warfarin versus aspirin for strokeprevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO) [J]. Age Ageing, 2007, 36: 151-156.

[16] Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the BirminghamAtrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): A randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 370: 493-503.

[17] Katayama T, Hasebe H. Angiotensin-receptor blockers ,hypertension and Alzheimer diseased the entangled relationship[J]. Circ J, 2013, 77: 315-316.

(本文编辑:王晶)

(上接第134页)

recurrence, secondary cancer, and stroke[J]. Endocrine, 2017, 56: 267-278.

[15] 陈汉文, 孙冰, 孙海玲, 等. 垂体瘤患者术后垂体功能减退危险因素分析研究[J]. 中华全科医学, 2018, 21: 1296-1299.

[16] Kim SY. Diagnosis and treatment of hypopituitarism[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2015, 30: 443-445.

[17] 刘叶美, 王蒙, 沈明, 等. 经蝶窦手术对生长激素型垂体腺瘤患者腺垂体功能的影响及相关因素分析[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33: 935-939.

[18] 王重韧, 徐欣, 尤宇, 等. 神经导航辅助显微下经蝶切除非侵袭性垂体瘤72例临床分析[J]. 中国现代医生, 2015, 53: 39-41.

[19] Esquenazi Y, Essayed WI, Singh H, et al. Endoscopic Endonasal Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery for Recurrent and/or Residual Pituitary Adenomas[J]. World Neurosurg, 2017, 101: 186-195.

[20] 陈露露, 李健, 苏贺先. 神经内镜与神经导航辅助显微镜下经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术的疗效对比分析[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2016, 21: 307-309.

[21] 王宁, 刘立军, 陈妮娜. 神经内镜与神经导航辅助显微镜下经鼻蝶入路切除垂体瘤的疗效比较[J]. 中国神经创伤外科杂志, 2019, 5: 20-23.

[22] Eseonu CI, ReFacey K, Rincon-Torroella J, et al. Endoscopic versus microscopic transsphenoidal approach for pituitary adenomas: comparison

of outcomes during the transition of methods of a single surgeon [J]. World Neurosurg, 2017, 97: 317-325.

[23] Dutta P, Gyurmey T, Bansal R, et al. Visual outcome in 2000 eyes following microscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: Protracted blindness should not be a deterrent[J]. Neurology India, 2016, 64: 1247.

[24] 张江红, 高国栋, 宗建海. 神经内镜与神经导航辅助显微镜下经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术的疗效比较[J]. 海南医学, 2014, 29: 3446-3448.

[25] 李劲, 林大为, 于德安, 等. 神经内镜与神经导航辅助显微镜下经鼻蝶垂体瘤切除术后视觉、嗅觉功能和激素水平的对比分析[J]. 局解手术学杂志, 2018, 27: 818-821.

[26] 黄朝阳, 谢伟, 曹志恺. 神经导航辅助神经内镜经鼻蝶入路切除垂体瘤的疗效评价[J]. 广州医药, 2018, 49: 67-70.

[27] 黄鑫, 周健, 陈少军, 等. 多模态神经导航影响融合辅助神经内镜在垂体腺瘤经鼻蝶入路手术的应用[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2020, 25: 256-259.

[28] 呼虹宇, 张天鼎, 赵君爽, 等. 神经导航联合多模态神经导航系统切除无功能性垂体大腺瘤的临床应用[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50: 728-731.

(本文编辑:王晶)