

verely burned patients: a prospective, observational study [J]. Crit Care, 2010, 14(1): R3.

[21] Murphy TJ, Ni CN, Zang Y, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells control innate immune reactivity after injury [J]. J Immunol, 2005, 174(5): 2957-2963.

[22] Venet F, Chung CS, Kherouf H, et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4 (+) CD25 (+) CD127 (-))

contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients [J]. Intensive Care Med, 2009, 35(4): 678-686.

[23] Kessel A, Bamberger E, Masalha M, et al. The role of T regulatory cells in human sepsis [J]. J Autoimmun, 2009, 32(3-4): 211-215.

(收稿日期: 2011-10-21 修回日期: 2011-12-19)

· 综 述 ·

帕金森病患者的注意功能缺陷

冯文雅¹, 石雅琪²综述, 李俊发², 罗艳琳²审校

(1. 首都医科大学 07 级七年临床儿科专业, 北京 100069; 2. 首都医科大学神经生物研究所, 北京 100069)

关键词: 帕金森病; 注意力; 认知障碍; 注意抑制

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.033

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)16-1649-04

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的缓慢进展的中枢神经系统变性疾病, 主要表现为静止性震颤、肌僵直和运动迟缓, 部分患者伴有抑郁、记忆功能障碍及痴呆^[1]。其发病与脑部黑质-纹状体多巴胺通路神经元病变、多巴胺能递质的传输减少等因素相关^[2]。PD 不仅引起躯体功能障碍, 还引起注意、记忆等认知功能障碍。目前针对 PD 患者的记忆功能已展开了大量研究, 而对 PD 患者注意功能的关注还远远不够。注意是认知功能的起点, 是心理活动或意识对一定对象的指向与聚焦, 其基本功能是对信息进行选择^[3]。研究证实丘脑多巴胺活性减退会造成注意转换障碍, 导致注意聚焦功能的下降^[4]。同时, 注意功能障碍会直接影响学习能力、运动能力和执行能力, 对 PD 患者的注意功能进行深入研究将有助于临床 PD 的治疗和认知诊断。

1 PD 患者的视觉选择性注意

个体在同时呈现的两种或两种以上刺激中选择一种进行注意的过程即为选择性注意。选择性注意可分为外显注意与内隐注意。

1.1 视觉性外显注意 外显注意是指与眼睛注视或头的朝向等可观察到的外在行为相一致的注意搜索^[5]。研究发现 PD 患者的注意聚焦能力下降^[6]。Filoteo 等^[7]利用单特征与双特征视觉搜索任务在选择性注意功能研究中发现, PD 患者与正常被试者相比在单特征搜索条件下反应时延长, 双特征搜索任务中没有表现出明显差异。这表明 PD 患者的注意问题主要表现为注意聚焦缺陷, 而非特征整合能力缺陷。此外其他研究还显示存在分心物时, PD 患者的注意聚焦功能异常更明显。Sonia 等^[8]发现, 随着屏幕上同时呈现的靶字母和分心字母之间距离增加, 干扰程度下降, 所有被试者对目标的反应加快。存在干扰(有分心物)和空间距离较近(分心物与靶的距离)的条件下, PD 患者反应慢, 正确率下降。这些研究表明 PD 患者对物体的多个物理属性的整合能力无缺陷, 但对物体单个物理属性的注意聚焦能力异常, 且与目标无关的干扰能够放大 PD 患者的选择性注意缺陷。

此外, PD 患者在“Reach-eat”任务中会表现出注意聚焦于目标食物时间的延长, 尤其在获取食物前及获取食物后两个阶段^[9], 说明 PD 患者在进行食物获取动作时, 视觉控制较正常人增强。但 PD 患者无法适时终止注意聚焦的行为而表现出注意脱离困难。通过实验证实, 这种注意脱离缺陷可以通过药物治疗和配合播放其熟悉的音乐等疗法有所改善, 但对动作缓

慢没有帮助^[10]。

1.2 视觉性内隐注意 内隐注意是相对于外显注意而言的, 是指将注意选择性地分配到特定目标时没有明显的外在行为。研究显示内隐注意的功能缺陷程度与 PD 患者的病程相关。Marit 等^[11]发现在提示任务中, 无效提示与中性提示相比, 健康对照者和早期 PD 患者反应时均延长, 晚期 PD 患者没有表现出类似差异。在中央提示(内源性实验)和外周提示(外源性实验)中, 晚期 PD 患者比另两类被试者反应时明显延长。同时, 在大视野范围内, 中央提示与外周提示相比, 晚期 PD 患者的反应时比另两类被试者延长更明显。这说明 PD 患者的内隐注意缺陷表现在内源性、外源性两个方面, 且注意功能缺陷与 PD 病程有关。Yamada 等^[12]根据疾病严重程度将患者分为 P1(等级为 I~II)与 P2 组(等级为 II~IV), 结果发现, 健康对照者和 P1 组在“有效提示”实验中的反应时比在“交叉提示”无效提示实验中的反应时短, 差异明显; 而 P2 组未显示类似差异, 即晚期 PD 患者在不同方向的注意转换功能异常。健康对照者在“有效提示”和“朝向中心”或者“远离中心”无效提示之间反应时存在明显差异, PD 组未显示差异, 即早期与晚期 PD 患者对同一方向的注意转换存在异常。这些结果表明 PD 患者存在外显注意、内隐注意以及注意转换功能缺陷, 且注意缺陷与 PD 病程相关, 表现为疾病初期以外显注意缺陷为主, 疾病后期出现外显注意与内隐注意缺陷。

有研究证实有效提示时, 内隐注意可以提高正常被试者对于目标位置的相对灵敏度, 损害了无效提示位置或无提示位置的相对灵敏度^[11]。PD 患者的内隐注意异常不仅表现为反应时延长, 还表现为内隐注意转换缺陷或反射性眼动加快。2001 年 Briand 等要求自发性 PD 患者对目标进行快速扫视, 在扫视过程中会出现无预示作用的外部提示, 提示后的随机时间与位置出现目标刺激。结果发现, PD 患者在视觉聚焦任务中反射性眼运动加快; 且疾病的严重程度与注意行为表现相关, 病程较长的 PD 患者相比正常被试者表现出了更强的回返抑制。内隐注意任务中 PD 患者眼动加快的结论也被 Kingstone 的研究证实。内隐注意转换的缺陷或反射性眼运动加快都可能使 PD 患者忽略注意提示的存在, 从而表现出空间感知能力的下降。这在外周视野表现更为明显, 因为周边视野需要更强的内隐注意。

内隐认知加工和外显认知加工被认为是各自独立的系统^[13], 有着不同的加工机制。内隐加工为有机体本身固有, 无

需学习与训练,不受意识控制,不容易受到内外界因素的影响^[13]。现有诸多研究表明 PD 既损害了该患者的外显注意功能,又损伤了内隐注意功能。这种认知损害在 PD 不同严重程度与不同时期表现不同。疾病初期,由于患者注意聚焦功能缺陷及眼动控制困难,导致明显的外显注意缺陷;疾病后期则外显注意与内隐注意均受到损害。

2 听觉注意

听觉注意也是一个重要的心理过程。研究显示,PD 患者听觉注意缺陷主要有两种形式:(1)患者不能察觉非常短的无声间隔(间隔察觉);(2)患者不能区分两个持续短时但可被察觉的无声间隔(持续时间辨别)。Artieda 等^[14]发现 PD 患者察觉成对滴答声之间的最小时间间隔的能力存在异常,患者比健康对照者察觉到的时间间隔阈值更大。进一步研究显示经过 PD 治疗,这种声音间隔察觉能力可以部分改善。2008 年 Guehla 等^[15]观察 PD 患者在接受左旋多巴治疗及接受双侧丘脑底核(subthalamic nucleus,STN)刺激治疗前后听觉注意功能的变化,结果发现在噪声、成对滴答声与连续 10 次滴答声中分辨不同声音之间的时间间隔时,PD 患者觉察噪声和成对滴答声中的最小时间间隔较健康对照者大。STN 刺激治疗后患者听觉注意功能有部分改善,而左旋多巴治疗无明显作用。对其机制研究显示,PD 患者的听觉注意功能缺陷可能源于额叶注意功能监管障碍^[16]。Stam 等^[17]利用“加工负波”对 33 例 PD 患者进行听觉注意研究,实验中要求被试者从分心单音中分辨靶单音,结果发现,PD 患者的反应时延长,额叶“加工负波”波幅下降,且额叶波幅下降与行为学结果之间存在显著相关。同样的结果也被 Hideaki 等^[18]的研究证实。Hideaki 等^[18]对患者的听觉“认知波”P300 进行研究发现,PD 患者听觉注意存在缺陷,存在 P300 波幅下降^[18]。

3 注意抑制

注意抑制是指阻止干扰信息进入注意加工,提高对目标信息加工的心理过程。正常情况下在选择目标的过程中,目标与分心物相互竞争,彼此争夺对行为的控制权,最终目标被选择而分心物被抑制^[19]。部分研究显示 PD 患者注意抑制功能存在异常,容易受到干扰信息的影响,通常表现为不能较好地抑制干扰/分心信息,对目标信息加工速度与准确性下降。Paloma 等^[20]在词汇判断任务中采用负启动与重复启动实验任务,启动刺激与探测刺激之间设定了语义启动与重复启动两种关系,结果发现健康对照者没有明显语义启动效应,在重复启动中显示出明显的负性启动效应;但 PD 患者表现出显著的正性语义启动效应与重复启动效应,无负性启动效应,表明 PD 患者注意抑制功能缺失,更容易被分心物激活,影响其对目标刺激的注意加工。

4 注意功能缺陷对 PD 患者运动、学习、认知功能的影响

4.1 运动障碍 运动障碍是 PD 患者典型的临床特征之一,可以表现为步伐紊乱、僵硬、转弯困难、频繁摔倒,对 PD 患者日常活动影响较明显。研究显示 PD 患者的运动功能障碍可能与注意功能缺陷相关。2009 年 Allcock 等^[21]记录 164 例 PD 患者近一年的摔倒次数并在期间进行简单反应时的注意实验,结果发现,63%的被试者一年内摔倒一次或一次以上,结合注意反应时进行回归分析发现,摔倒频率与注意反应时延长相关。Cathy 等^[22]对运动障碍的进一步研究发现,PD 患者的空间注意与患者的抓握运动能力异常相关。早期 PD 患者在抓握运动过程中表现为正常的自动性注意加工,即其注意资源能够较好地自动分配在两个空间任务中,在进行空间视觉任务的同时可完成抓握任务;而中晚期 PD 患者表现为自动性注意加

工异常^[23]。

从另外一个角度,也证实了注意与 PD 患者运动功能的关系。临床研究已经证实,通过加强注意来补偿可减少步态紊乱,有利于保持身体平衡。临床上常常采用外部口头提示将 PD 患者的注意聚焦于行走过程,可使 PD 患者步幅变大,行走变稳,行走速度加快。此结果表明增加注意资源将有助于患者步行功能的改善^[24]。

4.2 学习障碍 学习障碍是指在阅读、拼写、计算和运动功能等方面表现出的学习记忆功能缺陷。PD 患者的学习障碍可能也与注意聚焦功能缺陷与注意抑制功能缺陷有关。2007 年 Filoteo 等^[25]针对这个问题进行研究,实验 1 考查了对空间频率的选择性注意;实验 2 考查了对空间频率与方位角度两个条件的选择性注意与工作性记忆;实验 3 考查了对光栅空间频率与方位角度的组合的工作记忆。实验 1 结果显示,与健康对照者相比,PD 患者反应时长,错误率高,存在明显注意缺陷;在实验 2、3 中,PD 患者表现正常。这表明 PD 患者学习障碍与记忆能力无关,与注意缺陷相关。2010 年 Hiroko、Statoshi^[26]就发现在顺序学习中 PD 患者同样表现出明显的学习障碍,这对于完善 PD 患者的临床表现起到了很好的补充作用。

4.3 认知执行功能下降 执行功能是注意功能的一个重要外在表现。良好的执行能力需要认知、注意、运动等多方面的共同作用。2004 年 Hoehermana 等^[27]利用分心追踪实验考查了 PD 患者在轨迹追踪实验中的注意执行功能。实验要求所有被试者利用 1 mm 大小的靶光点追踪一个直径 1 cm 的绿色靶圆圈,并将光点控制在圆圈内。实验中同时给出 1 个或 3 个分心圆圈与 1 个或 3 个分心光点(低或高负荷分心刺激)。结果显示无分心物时,PD 患者与老年对照者和青年对照者相比,注意控制能力较差。低负荷任务中,3 组被试者控制能力均下降,但 2 个对照组被试者能正确完成任务,而患者不能有效完成任务。高负荷任务中,各组完成任务能力均下降,组间差异无统计学意义。结果表明,PD 患者在无分心物与低认知负荷条件下存在注意功能缺陷且导致执行能力明显下降。2009 年 Lord 等^[28]进一步对 PD 患者的行走步态的执行功能进行研究发现,运动功能和注意能力解释了高达 65%的步态干扰,其中,持续性注意缺陷解释了将近 10%的步态干扰,分散注意缺陷则解释了 22%的步伐干扰的变化。此结果进一步证实了注意缺陷对于执行能力下降的重要作用,且这种执行功能的下降可能与 PD 患者注意聚焦时间延长相关^[29]。

针对 PD 患者注意功能缺陷的脑机制研究发现,视觉注意功能缺陷与与额叶皮质与其他脑区之间的有效连接缺陷相关。James 与 Klaas^[30]应用功能磁共振成像技术(functional magnetic resonance imaging,fMRI)检测 12 例 PD 患者和健康被试者前额叶和运动前区的功能联系,结果发现在手指程序性连续运动过程中,正常被试组注意手指运动而忽略视觉分心物时,前额叶皮质和辅助运动区(supplementary motor area,SMA)及外侧运动皮层之间的有效连接增强。PD 患者过度学习简单手指运动时,SMA 的激活比正常情况下更强,注意手指动作时只有少量增强;没有表现出 SMA 区、前运动皮层与前额叶皮质之间有效连接的增强。其他研究也显示 PD 患者的注意缺陷与额叶皮质功能相关。

综上所述,PD 患者的注意聚焦、注意转换与注意抑制方面的功能存在缺陷,影响了患者的空间注意功能与执行功能,导致或加重 PD 患者的行走和肢体活动的运动困难。此外,由于注意聚焦功能与注意抑制功能缺陷,致使患者很难排除分心物的干扰,影响患者的学习记忆功能。其可能的机制与 PD 患者

额叶功能缺陷或额叶功能与其他脑区的功能联络缺陷相关。

5 PD 患者注意缺陷的研究展望

本文综述了近年来涉及 PD 患者视觉注意、听觉注意、空间注意和注意抑制等方面注意功能缺陷的研究成果,目前针对 PD 患者的注意研究以行为学研究为主,神经机制研究还有待加强。近年来,事件相关电位(event-related potentials, ERP)技术、脑电图(electroencephalography, EEG)技术、脑磁图(magnetoencephalography, MEG)技术、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和 fMRI 等新技术不断涌现,为深入研究注意的脑机制提供了可能。

另外,对 PD 患者的注意研究主要集中在外显注意与内隐注意等注意聚焦功能,而对注意抑制功能、执行功能的缺陷研究还较少,关于 PD 患者注意功能缺陷,对学习、记忆能力、计划综合、情绪等其他认知功能的影响研究较少,还需要进一步研究。因此,需要从注意抑制功能、注意缺陷的影响和脑机制等视角展开研究,才能全面了解 PD 患者认知功能,为临床认知功能治疗提供相应的研究基础。

对 PD 研究的最终目的是服务于 PD 的治疗。目前利用药物治疗 PD 可以减轻患者症状、延缓病情发展。其中,多巴胺类药物左旋多巴的替代疗法是治疗 PD 的最佳治疗方案。但认知研究显示,多巴胺类药物对于患者注意认知功能缺陷的改善并不显著,而抗乙酰胆碱药东莨菪碱能促进注意聚焦功能的恢复,新型腺苷 A2A 受体拮抗剂可能有助于改善 PD 患者因注意缺陷引发的运动异常^[31]。研究并开发改善 PD 症状同时提高患者认知功能的新型治疗药物将是临床上需要进一步研究的课题。

参考文献:

- [1] Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(1): 75-86.
- [2] Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira HVA. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 235-245.
- [3] 罗艳琳, 李俊发, 陈昭然. 疼痛注意研究的实验范式[J]. *重庆医学杂志*, 2010, 39(22): 3125-3129.
- [4] Madureira DQM, Carvalho LAV, Cheniaux E. Attentional focus modulated by mesothalamic dopamine: consequences in Parkinson's disease and attention deficit[J]. *Cogn Comput*, 2010, 2(1): 31-49.
- [5] 彭聃龄. 普通心理学[M]. 2版. 北京: 北京师范大学出版社, 2004: 82-197.
- [6] Machado L, Devine A, Wyatt N. Distractibility with advancing age and Parkinson's disease[J]. *Neuropsychologia*, 2009, 47(7): 1756-1764.
- [7] Filoteo JV, Brenda JW, Laurie MR, et al. Performance of Parkinson's disease patients on the visual search and attention test: Impairment in single-feature but not dual-feature visual search[J]. *Archives Clin Neuropsychol*, 1997, 12(7): 621-634.
- [8] Sonia SL, Wild K, Hollnagel C, et al. Selective visual attention in patients with frontal lobe lesions or Parkinson's disease[J]. *Neuropsychologia*, 1997, 37(5): 595-604.
- [9] Doan JB, Melvin KG, Whishaw IQ, et al. Bilateral impairments of skilled reaching-to-eat in early Parkinson's disease patients presenting with unilateral or asymmetrical symptoms[J]. *Behav Brain Res*, 2008, 194(2): 207-213.
- [10] Lori-Ann R, Scott G, Ian Q. Drug treatment and familiar music aids an attention shift from vision to somatosensation in Parkinson's disease on the reach-to-eat task[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 217(2,1): 391-398.
- [11] Marit M, Kerry MB, Carpas M, et al. Processing efficiency of the orienting and the focusing of covert attention in relation to the level of disability in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat D*, 1997, 3(1): 27-36.
- [12] Yamada T, Izyuinn M, Schulzer M, et al. Covert orienting attention in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Ps*, 1990, 53(7): 593-596.
- [13] 孟迎芳, 郭春彦. 内隐与外显记忆的编码与提取非对称性关系[J]. *心理学报*, 2009, 41(8): 694-705.
- [14] Artieda J, Pastor MA, Lacruz F, et al. Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 1992, 115(1): 199-210.
- [15] Guehla D, Burbauda P, Lorenzic C, et al. Auditory temporal processing in Parkinson's disease[J]. *Neuropsychologia*, 2008, 46(9): 2326-2335.
- [16] Bodden ME, Dodel R, Kalbe E. Theory of mind in Parkinson's disease and related basal ganglia disorders: a systematic review[J]. *Movement Disord*, 2010, 25(1): 13-27.
- [17] Stam J, Visser SL, Gielen G, et al. Disturbed frontal regulation of attention in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 1993, 116(5): 1139-1158.
- [18] Hideaki M, Kazuto N, Masaya O, et al. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease: prominent correlation with attention[J]. *Parkinsonism Relat D*, 2007, 13(7): 394-398.
- [19] 耿海燕, 宋茜兰, 李云峰, 等. 干扰项注意水平对选择性注意抑制过程的影响[J]. *科学通报*, 2005, 50(15): 1613-1618.
- [20] Paloma MB, Amy EH, Liana M, et al. Lack of inhibition in Parkinson's disease: evidence from a lexical decision task[J]. *Neuropsychologia*, 2005, 43(4): 638-646.
- [21] Allcock LM, Rowan EN, Steen IN, et al. Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat D*, 2009, 15(2): 110-115.
- [22] Cathy L, Aamir B, Angela MH, et al. Attention and reach-to-grasp movements in Parkinson's disease[J]. *Exp Brain Res*, 2010, 205(1): 69-80.
- [24] Colleen GC. The effect of directing attention during walking under dual-task conditions in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat D*, 2005, 11(2): 95-99.
- [25] Filoteo JV, Maddox WT, Ing AD, et al. Characterizing rule-based category learning deficits in patients with Parkinson's disease[J]. *Neuropsychologia*, 2007, 45(2): 305-320.
- [26] Hiroko MK, Statoshi MK. A flexible sequential learning deficit in patients with Parkinson's disease: a 2x8 button-press task[J]. *Exp Brain Res*, 2010, 202(1): 147-153.
- [27] Hoeherman S, Moonta R, Schwartzb M. Recruitment of attentional resources during visuomotor tracking: effects of Parkinson's disease and age[J]. *Cogn Brain Res*, 2004,

21(1):77-86.

[28] Lord S, Rochester L, Hetherington V, et al. Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in 'off' state Parkinson's disease[J]. *Gait Posture*, 2010, 31(2):169-174.

[29] Urain SC, Sandy N, Alice CG. Visual exploration of emotional facial expressions in Parkinson's disease[J]. *Neuropsychologia*, 2010, 48(7):1901-1913.

[30] James R, Klaas ES. Attention to action in Parkinson's disease; impaired effective connectivity among frontal cortical regions[J]. *Brain*, 2002, 125(2):276-289.

[31] Pierri M, Vaudano E, Sager T, et al. KW-6002 protects from MPTP induced dopaminergic toxicity in the mouse [J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48(4):517-524.

(收稿日期:2011-10-13 修回日期:2011-12-25)

· 综 述 ·

华法林抗凝治疗的临床应用概述

项海燕 综述, 唐燕华 审校

(南昌大学第二附属医院心外科 330006)

关键词: 华法林; 抗凝药; 治疗应用

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)16-1652-03

华法林是目前临床上应用最广泛的口服抗凝药物之一,主要用于预防及治疗肺栓塞、深静脉血栓症、冠心病急性心肌梗死、心脏瓣膜置换术后及心房颤动导致的血栓症。由于其治疗窗窄,剂量微调容易导致血栓或出血,一直备受医药界关注,现从临床医生角度对其适应证作一综述。

1 华法林抗凝治疗机制

人体在合成凝血因子 II、VII、IX、X 等的过程中需要辅助因子维生素 K,华法林正是与维生素 K 竞争羧化酶,使上述维生素 K 依赖性凝血因子合成过程中的谷氨酸羧基化受抑制,这些凝血因子无法活化,仅停留在无活性阶段,从而实现抗凝作用。然而华法林对已合成的凝血因子并不能抑制,需待已合成凝血因子耗尽才能起效。

2 临床应用

2.1 心房颤动 心房颤动患者死亡最主要的原因是缺血性脑卒中,在 50~59 岁组病死率为 1.5%,而在 80~90 岁组为 30%,其病死率是对照组的 2 倍。2010 年心房颤动指南以降低住院率、病死率、脑卒中率,提高患者生活质量、活动、心功能为首要目标,将抗凝治疗上升到总策略的第一位,华法林被誉为药物治疗心房颤动的基石^[1]。权衡出血和栓塞的风险、寻求最佳的国际标准化比率(international normalized ratio, INR)值成为医药界迫切任务。Cervera 与 Chamorro^[2]将风湿性心脏病伴心房颤动患者 122 例分别行低强度(INR 1.5~2.0)、标准强度(INR 2.1~3.0)华法林抗凝治疗,结果表明低抗凝强度组虽然只有 7 例发生血栓栓塞,发生率为 8.2%,发生栓塞时 INR 均小于 1.5,提示风湿性心脏病心房颤动患者低强度抗凝组有血栓栓塞的危险。标准抗凝强度组无 1 例发生血栓栓塞,提示其抗凝强度更加显著,但标准抗凝强度组出血不良反应危险性明显增加,但均为轻度出血,无大出血危险,安全性高,容易为广大患者接受。Altman 与 Vidal^[3]对比华法林、阿司匹林及安慰剂在治疗心房颤动患者中的作用,相对安慰剂,华法林可使缺血事件下降 68%,阿司匹林组则下降 16%,在华法林抗凝治疗过程中并未发生脑出血事件。Shen 等^[4]研究表明,亚裔心房颤动患者服用华法林脑出血的风险是白种人的 4.06 倍。临床观察发现老年心房颤动患者脑卒中发生率尤高^[5], Meta 分析显示,华法林可使心房颤动患者的卒中风险降低 60%,与抗血小板药物相比, >75 岁的心房颤动患者应用华法

林能更有效降低脑卒中发生率且不增加出血风险。当然,不能耐受华法林的患者可以用阿司匹林及新型抗凝药物治疗。将华法林与新型抗凝药(达比加群 150、110 mg)疗效进行对比,在卒中及系统栓塞事件、每年病死率方面,达比加群明显较少,但 150 mg 达比加群的出血事件与华法林相当^[6]。

2.2 心房颤动复律 复律是通过高能电脉冲或抗心律失常药物消除心脏快速的异位节律^[7],在复律时血栓容易脱落,随血流到达靶器官,形成栓塞。故对于心房颤动持续时间 48 h 以上又未正在应用抗凝治疗的患者,复律前应口服华法令有效抗凝 3 周,维持目标 INR 2.5(2.0~3.0),复律成功后抗凝 4 周,以免因心耳部位收缩延迟恢复,形成新的血栓栓塞;如心房颤动复发或存在其他情况,如卒中或心房颤动复发危险,需要长期行抗凝治疗。心房颤动急性复律成功后,低分子肝素与华法令可交叉应用 3~5 d,至 INR 达标,然后继续抗凝 4 周。

2.3 瓣膜置换术后 抗凝治疗是心脏瓣膜置换术后最关键的后续治疗,口服华法林是最常用的抗凝方法,是心脏瓣膜置换术后需长期抗凝治疗的“金标准”,与抗凝有关的并发症是机械瓣膜置换术后最常见的远期并发症,亦是导致患者远期死亡的主要原因,所以目前寻找理想抗凝强度,即将临床出血及血栓栓塞事件发生率降到最低是临床医师和药师的迫切目标。国内利用 INR 监测华法林抗凝治疗较西方国家晚,统计分析尚不够完善,其中较系统的是 2010 年刘媛等^[8]考察广东省人民医院 2000~2008 年瓣膜置换术后,给予中国患者 845 例长期口服华法林抗凝治疗,比较华法林采用不同抗凝强度治疗的疗效和安全性发现,中国人群低强度抗凝治疗的有效性和安全性与标准抗凝相当,华法林抗凝治疗 INR 比值维持在 1.8~3.0 范围内是安全有效的。俞经生等^[9]通过随访 356 例心脏瓣膜术后服用华法林情况,研究发现控制 INR 在 1.8~2.5 范围,可以减少抗凝治疗的并发症,获得满意的预防血栓栓塞和出血的效果,提高术后生活质量,王志伟等^[10]的观察结果显示 INR 维持在 1.76~2.50,可显著减少抗凝出血的发生,且血栓栓塞的发生无明显增加,并且他们认为 INR 长时间低于 1.75,尤其是置换二尖瓣瓣膜患者(二尖瓣置换和双瓣置换)的血栓栓塞发生率高;而 INR 高于 2.51 的患者出血率增加,认为在长期抗凝治疗中,INR 维持在 2.0~2.5 范围可能更为安全,而单纯主动脉瓣置换患者则以 INR 维持在 1.76~2.20 为宜。临床