

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.017

并发心房颤动对急性脑血管病患者相关指标的影响及病理意义

陈庆友¹,张艳蕉¹,王中华²

(1. 齐齐哈尔医学院附属第三医院神经内科,黑龙江齐齐哈尔 161000;

2. 哈尔滨医科大学第一临床医学院心内科,哈尔滨 150001)

[摘要] **目的** 考察并发心房颤动(AF)对急性脑血管病患者外周血炎症因子,血管性假血友病因子(vWF)与氧饱和度指数(ODI)的影响及病理意义。**方法** 收集2013年4月至2015年3月在齐齐哈尔医学院附属第三医院收治的急性脑血管病患者132例,按是否并发AF分为2组:并发AF的急性脑血管病组60例,非AF的急性脑血管病组72例。选择同期健康体检者67例为对照组。**结果** 与急性脑血管病组比,并发AF的急性脑血管病组脑出血、意识障碍、既往脑血管病史和大脑中动脉发病例数较多($P<0.05$)。与对照组比较,急性脑血管病组神经功能缺损评分(NIHSS)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)、vWF和ODI增高($P<0.05$),与急性脑血管病组比,并发AF急性脑血管病组NIHSS、IL-6、TNF- α 、CRP、vWF和ODI明显增高($P<0.05$)。**结论** AF加重了急性脑血管病患者的炎症反应、血管内皮功能紊乱和低氧并存的状态。

[关键词] 心房颤动;急性脑血管病;炎症因子;血管性假血友病因子;氧饱和度指数

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4083-03

The effects and pathological significance of peripheral inflammatory factors, vWF and ODI in atrial fibrillation complicated with acute cerebrovascular disease patients

Chen Qingyou¹, Zhang Yanjiao¹, Wang Zhonghua²

(1. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar, Heilongjiang 161000, China; 2. Department of Cardiology, the First Clinical College of Harbin

Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects and pathological significance of peripheral inflammatory factors, von willebrand factor (vWF) and oxygen desaturation index (ODI) in atrial fibrillation complicated with acute cerebrovascular disease patients. **Methods** From April 2013 to March 2015, 132 cases of acute cerebrovascular disease patients in our hospital were divided into 2 groups: 60 cases of acute cerebrovascular disease complicated with atrial fibrillation and 72 cases of acute cerebrovascular disease, 67 cases healthy volunteers were chosen as the control. **Results** Compared with acute cerebrovascular disease group, the cases of brain bleeding, unconsciousness, history of cerebrovascular disease and cerebral artery had increased in the acute cerebrovascular disease complicated with atrial fibrillation group ($P<0.05$). Compared with control group, the patients' NIHSS, IL-6, TNF- α , CRP, vWF and ODI increased ($P<0.05$). Compared with acute cerebrovascular disease group, the NIHSS, IL-6, TNF- α , CRP, vWF and ODI had increased in the acute cerebrovascular disease complicated with atrial fibrillation group ($P<0.05$). **Conclusion** The condition of atrial fibrillation could worsen the inflammation, endothelial dysfunction and hypoxia coexist situation in patients with acute cerebrovascular disease.

[Key words] atrial fibrillation; acute cerebrovascular disease; inflammatory factor; von willebrand factor; oxygen desaturation index

急性脑血管病一般指的是缺血性脑卒中和出血性脑卒中。心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床常见的心律失常,也是缺血性脑卒中的独立危险因素,因为AF患者需要接受长期甚至终身的抗栓治疗以降低缺血性脑卒中的发生。同时,AF抗栓治疗时,也可发生出血性脑卒中,威胁患者生命。因此AF是临床急性脑血管病发生的高危因素,每年近5%的AF患者发生脑血管疾病,并发AF的患者发生脑卒中的概率是无AF患者的18倍,而且随年龄增加,AF伴脑卒中的发生也随着提高,75岁以上人群脑血管疾病并发AF发生率可达10%,脑血管疾病引起的致死率和致残率达50%,AF是脑卒中频繁复发、致残和致死的风险因素,因此,如何预防或减少因AF引发的脑血管疾病具有重要意义^[1-2]。本课题考察并发AF的急性脑血管病的炎症因子、血管性假血友病因子(von willebrand factor, vWF)与氧饱和度指数(oxygen desaturation index,

ODI)水平,为并发AF的急性脑血管病的诊断、治疗和评估预后研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经伦理委员会同意,收集2013年4月至2015年3月在齐齐哈尔医学院附属第三医院住院治疗的符合第4届全国脑血管病学术会议制订的诊断标准^[3]的急性脑血管病患者132例,按是否并发AF分为2组:并发AF的急性脑血管病组(60例),非AF的急性脑血管病组(72例)。选择同期健康体检者67例为对照组。3组年龄、性别和体质指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。排除标准:急、慢性血液病和肿瘤患者;风湿及严重的脑部疾病者;合并肺、肝和肾功能严重失常者;入组前服用抗凝药、非甾体解热止痛药或对睡眠有影响的药物者;检查当天服用浓茶、咖啡或兴奋性饮料者;长期吸烟和(或)嗜酒者;哺乳或妊娠女性。

1.2 方法 所有患者入院当天即评估神经功能缺损评分(NIHSS),轻型: <4 分;中型: $4\sim 15$ 分;重型: >15 分;入院当天收集在睡眠实验室采用美国 Rembrandt 公司 Moonnet 26 多导睡眠监测系统检测血氧饱和度(SpO_2),ODI 为每小时 $SpO_2 < 90\%$ 的次数,所有的检测数据经电脑回放,人工重新分析核对;入院第 2 天清晨抽取空腹外周血 5 mL,离心得血清,检测外周血清炎症因子白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)水平;vWF:采用酶联免疫吸附测定(ELISA),操作严格按照试剂盒(美国 R&D System 公司购置)的说明书进行,将标准品浓度自然对数为横坐标(X),以其对应双孔值均值为纵坐标(Y),得标准曲线,根据标准曲线计算各受试样品浓度。

表 1 3 组一般情况比较

项目	对照组 (n=67)	急性 并发 AF 的急性		F	P
		脑血管病组 (n=72)	脑血管病组 (n=60)		
男/女(n/n)	47/20	45/27	40/20	0.9	>0.05
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	46.5 \pm 10.5	49.3 \pm 12.1	47.3 \pm 15.7	0.7	>0.05
体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.4 \pm 2.1	23.1 \pm 1.6	22.9 \pm 3.0	1.1	>0.05

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计学软件进行处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用方差分析或 χ^2 检验,检验水平 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般情况比较 急性脑血管病组和并发 AF 急性脑血管病组的起病状况有可比性。与急性脑血管病组比,并发

AF 的急性脑血管病组脑出血、意识障碍、既往脑血管病史和大脑中动脉发病例数较多($P<0.05$),见表 2。

表 2 急性脑血管病组和并发 AF 急性脑血管病组的发病情况比较[n(%)]

项目	急性脑血管病组 (n=72)	并发 AF 的急性 脑血管病组(n=60)	χ^2	P
急性脑血管病				
急性脑出血	19(26.4)	40(66.7)	21.5	<0.05
急性脑梗死	53(73.6)	20(33.3)		
起病状况				
动态	39(54.2)	35(58.3)	0.2	>0.05
静态	33(45.8)	25(41.7)		
是否出现意识障碍				
是	27(37.5)	43(71.7)	15.3	<0.05
否	45(62.5)	17(28.3)		
既往脑血管疾病				
是	20(27.8)	32(53.3)	9.0	<0.05
否	52(72.2)	28(46.7)		
病变部位				
大脑中动脉	24(33.3)	32(53.3)	9.0	<0.05
颈内动脉	25(34.7)	21(35.0)		
大脑后动脉	23(31.9)	7(11.7)		

2.2 3 组 NIHSS 评分及外周血清炎症因子、vWF 与 ODI 的比较 与对照组比较,两个急性脑血管病组的 NIHSS、IL-6、TNF- α 、CRP、vWF 和 ODI 明显增高($P<0.05$),与急性脑血管病组比较,并发 AF 急性脑血管病组的 NIHSS、IL-6、TNF- α 、CRP、vWF 和 ODI 明显增高($P<0.05$),见表 3。

表 3 3 组 NIHSS、血清炎症因子、vWF 与 ODI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NIHSS(分)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	CRP(mg/L)	vWF(%)	ODI
对照组	67	0.0 \pm 0.1	7.1 \pm 1.6	5.6 \pm 2.1	3.4 \pm 0.5	95.4 \pm 26.5	10.4 \pm 3.8
急性脑血管病组	72	12.1 \pm 3.2*	12.6 \pm 2.4*	15.2 \pm 4.6*	10.6 \pm 2.7*	254.1 \pm 105.3*	36.9 \pm 10.7*
并发 AF 急性脑血管病组	60	15.2 \pm 2.6* ^{&}	24.8 \pm 4.9* ^{&}	26.7 \pm 3.9* ^{&}	15.6 \pm 3.2* ^{&}	362.4 \pm 113.8* ^{&}	62.9 \pm 10.8* ^{&}
F		732.9	505.8	513.5	413.8	141.4	536.4
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

*: $P<0.05$,与对照组比较;[&]: $P<0.05$,与急性脑血管病组比较。

3 讨论

并发 AF 的急性脑血管病是临床“心脑血管综合征”或“脑心综合征”的具体表现,也是中老年的常见疾病。与急性脑血管病组比,并发 AF 的急性脑血管病患者呈现意识障碍深,易出现脑出血和病变累及大脑中动脉等发病急和病情重的特点。因此,AF 与急性脑血管病相互影响相互加重,并发 AF 的急性脑血管病患者复发率和短期病死率分别是急性脑血管病的 2 倍和 7 倍的临床现象,并发 AF 的急性脑血管病往往预后不良^[4-7]。

AF 引发急性脑血管病的机制较为复杂,可能与 AF 引起的炎症反应、内皮损害程度及低氧状态有关:(1)炎症因子是并发 AF 急性脑血管病的重要危险因素之一,不仅可用以维持 AF 而且可反映脑损伤的严重程度^[8-9]。AF 时,心房快速收缩,充盈心室能力降低,心脏排量降低,左房血流改变,这些病理变化导致血液黏度与凝固性改变,诱发急性脑血管病发

生,可见 AF 是急性脑血管疾病发生的危险因素。CRP、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子在并发 AF 急性脑血管病的发病过程既维持 AF 也参与脑血管病的发生、发展。AF 时的心率较快,为维持心率,心肌细胞反馈性 Ca^{2+} 超载,诱导心房肌细胞凋亡,CRP 作为调理素黏附在心房肌细胞,参与凋亡细胞清除,维持局部炎症反应并激活补体,肌细胞缺失可由纤维组织填补,造成纤维化,如本课题中急性脑血管病组的 CRP 在对照组的(3.4 \pm 0.5)mg/L 增长至(10.6 \pm 2.7)mg/L,而并发 AF 急性脑血管病组的 CRP 增至(15.6 \pm 3.2)mg/L,因此,CRP 参与部分结构重塑过程,维持 AF;类似地,IL-6 和 TNF- α 通过氧化应激引起“心房心肌炎症”,本课题中急性脑血管病组的 IL-6 和 TNF- α 在对照组的(7.1 \pm 1.6)ng/L 增长至(12.6 \pm 2.4)ng/L,而并发 AF 急性脑血管病组的 IL-6 和 TNF- α 增至(24.8 \pm 4.9)ng/L 和(26.7 \pm 3.9)ng/L,可见 IL-6 和 TNF- α 参与心房的结构和电生理重构,启动和维持 AF,参与心房重构,是急性

脑血管病情加重的重要标志。CRP 水平的高低可反映动脉粥样硬化炎症反应的强度,诱导单核细胞分泌 TNF- α 和 IL-6 等炎症细胞因子与血清脂蛋白作用,通过氧自由基和黏附因子诱导等途径发挥炎症作用,影响脑血管病的病程和预后;脑血管病发生时,出血或梗死部位周围脑组织缺血缺氧,诱导 TNF- α 和 IL-6 在中枢神经细胞、神经元、胶质细胞和星型细胞表达增加,促进白细胞聚集和浸润,导致脑组织细胞线粒体功能受损,引发脑细胞组织毒性增强,导致神经元脂质和过氧化损伤,加重脑血管病的严重程度。当向大鼠脑血管病模型侧脑室注入 TNF- α 可以增加局灶性脑缺血后半球梗死面积,采用单克隆抗体抑制外源性和内源性 TNF- α 可显著减小梗死面积。因此,CRP、IL-6 和 TNF- α 的水平随着急性脑血管疾病的神经功能受损程度加重而增高,AF 是急性脑血管疾病的常见并发症,与脑血管疾病预后密切相关。(2)AF 导致内皮细胞受损,内皮细胞受损是急性脑血管疾病发生的重要病理机制^[10-12]。vWF 是血管内皮细胞与单核细胞分泌的多聚体糖蛋白,在生理状态时,血浆 vWF 水平较低,当内皮细胞受损时,释放入血的 vWF 明显增多,而 AF 时心房不规则运动及血流异常造成的局部血流黏度异常和切应力增高造成内皮细胞受损,因此,血中的 vWF 水平提示了 AF 的严重程度,如本课题中急性脑血管病组的 vWF 为 (254.1 \pm 105.3)%, 并发 AF 急性脑血管病组的 vWF 增加至 (362.4 \pm 113.8)%, 增长了近 45%。血管内皮损伤与破坏是急性脑血管病发病的基础,一方面,内皮细胞受损与应激下肾上腺素等活性物质分泌增多,反馈性诱导血中的 vWF 增高,动物实验显示采用胶原酶使局部脑血管细胞破坏,可诱发出血性脑血管病,血浆中 vWF 水平明显增高,另一方面,vWF 可与裸露的内皮下胶原组织结合,作为血小板黏附血管的配体,与血小板膜表面糖蛋白 Ib-1X 结合,促进并形成血小板栓,导致梗死性脑血管病。(3)AF 伴随长期和反复的低氧刺激,加重急性脑血管病严重程度^[13-14]。逐渐降低的 SpO₂ 与逐渐增高的 CO₂ 协同刺激交感神经和肾上腺皮质,这种长期和反复的低氧刺激可引起心肌细胞代谢障碍和血管床收缩,导致血压升高和动脉粥样硬化,发生急性脑血管病。与对照组比较,急性脑血管病患者的 ODI 增高 (10.4 \pm 3.8 vs. 36.9 \pm 10.7),与急性脑血管病比较,并发 AF 的急性脑血管病 ODI 增高明显 (36.9 \pm 10.7 vs. 62.9 \pm 10.8),说明并发 AF 的急性脑血管病较单纯急性脑血管病睡眠出现频繁的缺氧现象,从缺氧角度也证实了 AF 可加重急性脑血管病程度。从另一个角度看,夜间 SpO₂ 监测能够判断急性脑血管病夜间低氧程度,评估治疗与预后。

本课题在量化预后方面存在缺陷与不足。对于并发 AF 是急性脑血管病患者的独立危险因素已得到普遍认可,本课题中检测 CRP、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子、vWF 和 ODI 等指标显著增高。目前循证医学资料匮乏,对并发 AF 的急性脑血管病患者的缺乏科学和有效的医学管理,因此,与获得定性结果相比,临床更迫切地期待通过辨识上述异常指标的变异程度来量化预后,倘若能将以上指标进行曲线下面积 (AUC) 预测并发 AF 的急性脑血管病患者 1 年中复发、致残和死亡的效率,对于指导患者用药,尤其降低这类高危人群抗凝血药不足现象提供理论依据^[15]。因此,增加患者例数,建立严格的纳入准则,系统地评价炎症因子、vWF 及 ODI 的增高与预后的关联度,为本课题的深入研究指出了方向。

与对照组比较,急性脑血管病组的炎症因子、vWF 及 ODI 的升高,提示急性脑血管病组存在炎症反应、血管内皮功能紊

乱和低氧并存的状况,三者具有病变协同的关系,并发 AF 的急性脑血管病组上述指标明显增高,可见 AF 加重了急性脑血管病的严重程度,因此,对于这类患者可通过个性化控制或改善炎症反应、血管内皮功能紊乱和低氧状况达到治疗的目的。

参考文献

- [1] Yang X, Li Z, Zhao X, et al. Use of Warfarin at Discharge Among Acute Ischemic Stroke Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in China[J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 464-470.
- [2] Kim WJ, Park JM, Kang K, et al. Adherence to guidelines for antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation according to CHADS2 score before and after stroke: a multicenter observational study from Korea[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12(1): 34-41.
- [3] 王新德. 各类脑血管病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.
- [4] 陶钧, 燕虹. 80 岁以上高龄缺血性脑血管病的主要危险因素分析[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(27): 176-177.
- [5] 黄银辉, 何文钦, 陈振杰, 等. 房颤对急性缺血性脑卒中患者尿激酶溶栓疗效的影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(6): 498-503.
- [6] 宋运田. 老年人房颤发生脑梗死的临床特征及预防措施[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2010, 13(20): 26-27.
- [7] 巴·巴音斯勒玛, 马依彤. 心房颤动患者缺血性脑卒中与脑出血的共同影响因素分析[J]. *医学综述*, 2012, 19(12): 1867-1870.
- [8] An SA, Kim J, Kim OJ, et al. Limited clinical value of multiple blood markers in the diagnosis of ischemic stroke[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(9): 710-715.
- [9] 刘昊, 邓丽影, 张明. 血管损伤因子在缺血性脑血管病中的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27(23): 2366-2368.
- [10] 方学杰, 邓奕辉. 急性脑梗死与血浆 ET-1, vWF, H-FABP, PAO 相关性的研究进展[J]. *甘肃中医学院学报*, 2012, 29(5): 76-81.
- [11] Krishnamoorthy S, Khoo CW, Lim HS, et al. Prognostic role of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels for future cardiovascular events in a 'real-world' community cohort of patients with atrial fibrillation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(10): 1032-1038.
- [12] 谭莉丽, 周永红, 兰希福, 等. 缺血性中风急性期证型与血管假性血友病因子血栓素 B2 及 6-酮-前列环素的相关性研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 53(6): 975-976.
- [13] 卢俏丽, 薛蓉, 董丽霞, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对缺血性脑血管病危险因素及认知功能的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(4): 299-302.
- [14] 陈明鲜, 肖宜超, 刘启明, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与心房颤动的相关性研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 22(3): 495-498.
- [15] Kate M, Gioia L, Buck B, et al. Dabigatran Therapy in acute ischemic stroke patients without atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2685-2687.