

分类号：
学 号：20172114009

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



SAMe- TT_2R_2 评分对非瓣膜性房颤患者华法林抗凝 质量评价的应用研究

学 位 申 请 人	杨诗琪
指 导 教 师	王丽教授
申请学位门类级别	临床医学硕士
学 科、专 业 名 称	内科学
研 究 方 向	心血管内科
所 在 学 院	石河子大学医学院

中国·新疆·石河子
2020年05月

分类号：
学 号：20172114009

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



SAMe-TT₂R₂评分对非瓣膜性房颤患者华法林抗凝 质量评价的应用研究

学 位 申 请 人	杨诗琪
指 导 教 师	王丽教授
申请学位门类级别	临床医学硕士
学 科 、 专 业 名 称	内科学
研 究 方 向	心血管内科
所 在 学 院	石河子大学医学院

中国·新疆·石河子

2020年05月

**Evaluation and application of the SAME-TT₂R₂ score in the anticoagulation
effect of patients with non-valvular atrial fibrillation**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Medicine

By

Yang Shiqi


Dissertation Supervisor: Prof. Wang Li

May, 2020

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明


本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名： 

时间： 2020年 6月 5日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名： 

时间： 2020年 6月 5日

导师签名： 

时间： 2020年 6月 5日

摘要

目的: 通过收集应用华法林抗凝的非瓣膜性房颤患者的临床资料,了解我院房颤患者在 SAME-TT₂R₂ 评分系统以及抗凝质量中的分布情况;分析对应用华法林抗凝的非瓣膜性房颤患者的抗凝质量的影响因素,探索 SAME-TT₂R₂ 评分对华法林抗凝质量的预测作用。

方法: 以石河子大学医学院第一附属医院 2018 年 1 月~2019 年 1 月住院治疗,确诊为非瓣膜性房颤并口服华法林抗凝并规律随诊的患者作为观察对象,进行为期 10 个月的随访。通过住院电子病历、门诊检验系统、电话随访等主要方式收集患者的一般情况、国际标准化比值(INR)、新发缺血性卒中、出血及全因死亡等不良事件的发生情况,了解患者的分布情况,分析华法林抗凝质量的影响因素及评估 SAME-TT₂R₂ 评分对患者抗凝疗效的预测能力。

结果:

1. 基本资料:本研究共纳入的 190 例患者,平均年龄为 70.56 ± 10.52 岁;其中男性患者 113 例,女性 77 例;华法林的使用剂量为 2.44 ± 0.93 mg;其中基础疾病主要包括冠心病/心肌梗塞 109 例(55.8%)、高血压 96 例(50.5%)、充血性心衰 62 例(29.5%)等;同时合并使用的药物包括 β 受体阻滞剂 94 例(49.5%)、他汀类 93 例(48.9%)、ARB/ACEI 类 66 例(34.7%)、钙离子拮抗剂 33 例(17.4%)等,有 2 年内吸烟史患者 13 例(6.8%);复查 INR 时间间隔小于 1 个月 65 例,间隔 1 个月~2 个月 104 例,间隔 2 个月~3 个月 21 例。
2. SAME-TT₂R₂ 评分及抗凝质量的分布情况: $TTR \geq 65\%$ (高质量抗凝) 44 例(23.2%), $TTR < 65\%$ (低质量抗凝) 146 例(76.8%); SAME-TT₂R₂ 评分 ≤ 2 分 14 例, SAME-TT₂R₂ 评分 > 2 分 176 例,其中 SAME-TT₂R₂ 评分最低值为 2 分,最高值为 7 分。根据 SAME-TT₂R₂ 评分做分组统计,观察每个分组实际抗凝质量的情况,评分 ≤ 2 分组中实际抗凝质量低者 5 例(35.7%),实际抗凝质量高者 9 例,实际抗凝质量高者占预计值 64.3%;评分 > 2 分组中实际抗凝质量低者 141 例(80.1%),实际抗凝质量高者 35 例,实际抗凝质量低者占预计值 80.1%。
3. 新发脑卒中事件、出血事件、全因死亡事件及复合不良事件的发生情况:发生新发缺血性卒中事件;发生出血事件 25 例(13.1%),其中 24 例为轻微出血事件,1 例为脑出血导致死亡;发生全因死亡事件 11 例(5.8%);发生复合不良事件 36 例(18.9%)。根据 TTR 分组的分布情况分析, $TTR \geq 65\%$ 组与 $TTR < 65\%$ 组两组相比发生出血事件、新发脑卒中事件、全因死亡事件及复合不良事件差异无统计学意义。根据 SAME-TT₂R₂ 评分分布的情况分析, SAME-TT₂R₂ 评分 ≤ 2 分组与 SAME-TT₂R₂ 评分 > 2 组两组相比发生出血事件、新发脑卒中事件、全因死亡事件及复合不良事件差异无统计学意义。
4. 抗凝质量的影响因素:单因素结果显示, $TTR < 65\%$ 组的患者中年龄在 60 岁以下,既往有脑卒中、心力衰竭,基础疾病 > 2 种;合并应用地高辛、 β 受体阻滞剂、ACEI/ARB 类药物的比例明显高于 $TTR \geq 65\%$ 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);多因素分析结果显示,年龄在 60 岁以下,既往有脑卒中史、心衰史是抗凝质量的独立危险因素 ($P < 0.05$)。
5. SAME-TT₂R₂ 评分对抗凝质量的预测价值:所有患者的平均 TTR 为 $46.76\% \pm 21.99\%$, SAME-TT₂R₂ 分数与患者的 TTR 呈负相关,相关指数为 -0.299 ($P < 0.001$)。根据 ROC 曲线分析

SAMe-TT₂R₂ 评分对 TTR<65%的预测能力，ROC 曲线下面积为 AUC=0.661，*P*=0.001，约登指数 0.203 对应的临界值取整数为 4 分，敏感度和特异性分别为 72.6%和 47.7%。

结论:

1. 在应用华法林抗凝的非瓣膜性房颤患者中，大部分患者 TTR<65%，抗凝质量达标情况较差。
2. 根据 SAMe-TT₂R₂ 评分系统分析，我院房颤患者的最低评分为 2 分，大部分患者评分>2 分。
3. 年龄、既往有脑卒中、心衰史是华法林抗凝质量的独立危险因素；SAMe-TT₂R₂ 评分对应用华法林抗凝治疗患者的低抗凝质量具有一定的预测能力，最佳临界值为 4 分。

关键词 非瓣膜性房颤；华法林；SAMe-TT₂R₂ 评分

Abstract

Objective: By collecting clinical data of patients with non-valvular atrial fibrillation using warfarin anticoagulation, to understand the distribution of patients with atrial fibrillation in our hospital in the SAME-TT₂R₂ scoring system and the quality of anticoagulation; analysis of nonvalvular AF with warfarin anticoagulation Influencing factors of anticoagulant quality in patients, explore the predictive effect of SAME-TT₂R₂ score on anticoagulant quality of warfarin.

Methods: Patients who were hospitalized in the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine from January 2018 to January 2019 and were diagnosed with nonvalvular atrial fibrillation with oral warfarin anticoagulation and followed up regularly were taken as observation objects for a 10-month follow-up. Collecting the general situation of patients, the international standardized ratio (INR), the occurrence of adverse events such as new ischemic stroke, bleeding and all-cause death through the main methods such as inpatient electronic medical records, outpatient inspection system, telephone follow-up, and understand the distribution of patients Situation, analysis of influencing factors of warfarin anticoagulant quality and evaluation of the ability of SAME-TT₂R₂ score to predict anticoagulant efficacy in patients.

Results:

1. Basic information: A total of 190 patients were included in this study, with an average age of 70.56 ± 10.52 years; 113 males and 77 females; the dose of warfarin was 2.44 ± 0.93 mg; the underlying diseases mainly include coronary 109 cases of heart disease/myocardial infarction (55.8%), 96 cases of hypertension (50.5%), 62 cases of congestive heart failure (29.5%), etc; concurrently used drugs include 94 cases of beta blockers (49.5%) , 93 cases of statins (48.9%), 66 cases of ARB/ACEI (34.7%), 33 cases of calcium antagonists (17.4%), etc; 13 patients (6.8%) with a history of smoking within 2 years; review INR interval 65 cases were less than 1 month, 104 cases were separated from 1 month to 2 months, 21 cases were separated from 2 months to 3 months.

2. Distribution of SAME-TT₂R₂ score and anticoagulation quality: TTR \geq 65% (high quality anticoagulation) in 44 cases (23.2%), and TTR $<$ 65% (low quality anticoagulation) in 146 cases (76.8%). 14 cases with SAME-TT₂R₂ score \leq 2 points, and 176 cases with SAME-TT₂R₂ score $>$ 2 points, the lowest TTR score was 2 points, the highest score was 7 points. Grouping statistics were performed according to the SAME-TT₂R₂ score, and the actual anticoagulant quality of each group was observed. 9 cases with the actual high anticoagulant quality were observed in the score \leq 2 points, the actual high anticoagulant quality accounted for 64.3% of the estimated value. 141 cases with low anticoagulant quality were observed in the score $>$ 2 points, the actual low anticoagulant quality accounted for 80.1% of the estimated value.

3. The incidence of new stroke events, bleeding events, all-cause death events and compound adverse events: 5 patients (2.6%) had new ischemic stroke events. Bleeding events occurred in 25 cases (13.1%),

among which 24 cases were minor bleeding events, which did not lead to drug discontinuation, and 1 case was cerebral hemorrhage leading to death. All-cause deaths occurred in 11 cases (5.8%), compound adverse events occurred in 36 cases (18.9%). According to the current statistical distribution of anticoagulant quality stratification in patients, there were no statistically significant differences in the occurrence of bleeding events, new stroke events, all-cause deaths and compound adverse events between the TTR \geq 65% group and the TTR $<$ 65% group. According to the analysis of the distribution of the SAME-TT₂R₂ score, there were no statistically significant differences in the occurrence of bleeding events, new stroke events, all-cause deaths and compound adverse events between the SAME-TT₂R₂ score \leq 2 group and the SAME-TT₂R₂ score $>$ 2 group.

4. The influencing factors of anticoagulation quality: the results of univariate analysis showed that the proportion of patients with TTR $<$ 65% was significantly higher than that with TTR \geq 65% in patients over 60 years old, previous history of stroke, heart failure, the basic diseases greater than 2, combined use of digoxin, β -blocker or ACEI/ARB drugs ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant. Multivariate analysis showed that age under 60 years of age, previous history of stroke and history of heart failure were independent risk factors for anticoagulant quality ($P < 0.05$).

5. The predictive effect of SAME-TT₂R₂ score on anticoagulant quality: the average TTR of all patients was $46.76\% \pm 21.99\%$. The score of SAME-TT₂R₂ was negatively correlated with the TTR of patients, and the correlation index was -0.299 ($P < 0.001$). The predictive power of the SAME-TT₂R₂ score for TTR $<$ 65% was analyzed according to the ROC curve, the area under the ROC curve was $AUC = 0.661$, $P = 0.001$. The critical value corresponding was 4 points, and the sensitivity and specificity were 72.6% and 47.7%.

Conclusion:

1. Among the patients with non-valvular atrial fibrillation who received warfarin anticoagulation, most of the patients had TTR $<$ 65%, and the anticoagulation quality was poor.
2. According to the analysis of the rating system of SAME-TT₂R₂, the lowest score of the patients in our country is 2 points, and the score of most patients is relatively high.
3. Age, history of stroke and heart failure were independent risk factors for warfarin anticoagulant quality. The score of SAME-TT₂R₂ had certain predictive power for the low anticoagulant quality of patients treated with warfarin anticoagulation, but the optimal critical value was 4 points.

Key words Non-valvular atrial fibrillation; Warfarin; SAME-TT₂R₂ score

目录

摘要.....	I
Abstract.....	III
缩略词中英文对照表.....	VI
第一章 前言.....	1
第二章 研究资料与方法.....	3
2.1 研究对象.....	3
2.2 患者调查表.....	3
2.3 随访内容.....	4
2.4 计算 SAME-TT ₂ R ₂ 评分.....	4
2.5 抗凝质量的评判.....	5
2.6 相关定义.....	5
2.7 统计学分析.....	5
第三章 结果.....	6
3.1 患者的临床特征分析.....	6
3.2 抗凝质量及 SAME-TT ₂ R ₂ 评分的分布情况.....	7
3.3 新发脑卒中、出血、全因死亡及复合不良事件的分析.....	9
3.4 华法林的抗凝质量的影响因素分析.....	10
3.5 SAME-TT ₂ R ₂ 评分对抗凝质量的预测价值.....	13
第四章 讨论.....	14
4.1 抗凝质量及 SAME-TT ₂ R ₂ 评分的分布情况.....	14
4.2 不良事件的发生情况.....	15
4.3 华法林抗凝质量影响因素分析.....	15
4.4 SAME-TT ₂ R ₂ 评分对抗凝质量的预测.....	17
4.5 SAME-TT ₂ R ₂ 评分的临床应用价值.....	17
第五章 结论.....	19
文献综述.....	23
参考文献.....	30
致谢.....	35
作者简介.....	36
导师评阅表.....	37

缩略词中英文对照表

英文缩写	英文全称	中文名称
AF	Atrial fibrillation	心房颤动
PT	Prothrombin time	凝血酶原时间
INR	Internationalization normalized ratio	国际化标准比值
TTR	Time in Therapeutic Range	抗凝目标值范围内的时间百分比
NOACs	Non-vitamin K antagonist Oral Anticoagulants	非维生素 K 拮抗剂型口服抗凝药
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺病
ACEI	Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors	血管紧张素转化酶抑制剂
ARB	Angiotensin Receptor Blockers	血管紧张素受体抑制剂

第一章 前言

(Introduction)

房颤 (Atrial fibrillation, AF) 是一种临床常见的心律失常, 可导致多种心脑血管的并发症, 其中血栓栓塞是最常见的并发症。房颤患者在持续房颤 48 小时以内就可形成附壁血栓^[1]。血栓栓塞导致的脑卒中是房颤患者最主要的生命威胁^[2], 研究指出, 房颤患者发生脑卒中的风险可随年龄增长逐渐提高^[3]。房颤所致脑卒中占全部脑卒中患者的 20%。非瓣膜性房颤患者缺血性脑卒中的发生率约为 5%, 为无房颤患者 2~7 倍, 瓣膜性房颤患者的脑卒中发生率更是无房颤患者的 17 倍^[4]。荟萃分析指出, 标准化的抗凝治疗能有效降低房颤患者脑卒中的发生率, 房颤患者接受华法林抗凝治疗后, 其脑卒中发病相对危险度可降低 64%, 全因死亡率可降低 26%^[5]。2016 欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 房颤指南也指出, 除非患者血栓风险低或存在禁忌症, 否则抗凝治疗应作为房颤综合治疗的首要任务。

华法林 (Warfarin) 作为临床应用最为广泛的经典口服抗凝药物已有 60 多年的历史, 一直在房颤患者的抗凝治疗中发挥着举足轻重的作用。但由于华法林治疗窗较窄, 其抗凝效果受多种因素影响, 个体差异较大, 因此, 临床应用华法林时需定期检测凝血酶原时间 (Prothrombin time, PT) 并计算国际化标准比值 (Internationalization normalized ratio, INR)^[6], 根据检查结果调整华法林用药剂量, 中国专家共识认为口服华法林抗凝的患者 INR 应控制在 2~3 之间^[7]。随着新型口服抗凝药物 (Non-vitamin K antagonist Oral Anticoagulants, NOACs) 的研究与发展, 大量研究表明, NOACs (达比加群^[8]、利伐沙班^[9]、阿哌沙班^[10]、依度沙班^[11]) 的有效性均优于华法林, 且可以降低患者的出血风险, 同时 NOACs 与华法林相比具有吸收快、起效迅速、生物利用度高、半衰期短、无需常规监测凝血功能、无需频繁调整用药剂量且与药物和食物的相互作用小等优点。2014 年英国国家卫生与临床卓越研究所 (NICE) 房颤管理指南指出患者无论是以非维生素 K 拮抗剂型口服抗凝药 (NOACs) 的形式或控制良好的维生素 K 拮抗剂 (华法林) 均可以有效预防卒中^[12]。目前国际上认为非瓣膜性房颤患者可优先选用 NOACs 抗凝治疗。

虽然 NOACs 的抗凝质量目前已经获得广泛肯定, 但由于其价格昂贵, 限制了临床应用范围, 我国大部分非瓣膜性房颤患者仍然使用华法林抗凝治疗, 但由于华法林的抗凝疗效不稳定, 治疗过程中必须对应用华法林治疗的患者进行抗凝效果评估。目前, INR 在抗凝目标值范围内的时间百分比 (Time in Therapeutic Range, TTR) 是临床应用比较广泛的抗凝效果评价指标^[13]。文献报道, TTR \geq 65% 的患者心血管并发症风险明显降低, 而 TTR $<$ 45% 的患者出现血栓的风险大^[14, 15], 根据 2014 年英国国家健康与临床优化研究所 (NICE)^[12] 房颤治疗管理和《2019 年 AHA/ACC/HRS 房颤管理指南》^[16] 建议针对口服华法林抗凝治疗的患者, TTR 应达到 65% 以上为高质量抗凝。然而, 患者计算 TTR 指标时可能已经暴露在出血风险之下, 由此, 需要建立一种有效的前瞻性评估方法用于筛选应用华法林抗凝治疗的高风险出血患者, 及时调整抗凝药物, 以用于规避临床房颤

患者抗凝治疗后的出血风险。

SAMe-TT₂R₂ (Sex female, Age<60 years, Medical history [more than two comorbidities], Treatment [interacting drugs], Tobacco use [doubled], Race [doubled]) 评分系统由 Stavros Apostolakis 于 2013 年首次提出^[17], 以用于预测房颤患者应用华法林进行治疗时的抗凝效果, 该评分认为评分>2 分的患者对华法林不敏感, 建议使用 NOACs 抗凝治疗。国外大量研究表明^[17-19], SAMe-TT₂R₂ 评分越高, 其应用华法林后抗凝效果可能越差, 出现不良反应的风险越大, 当患者 SAMe-TT₂R₂ 评分为 0~2 时, 使用华法林抗凝质量的患者预期 TTR 良好; 当 SAMe-TT₂R₂ 评分>2 时, 则患者可能存在抗凝控制欠佳的风险, 建议优先考虑 NOACs 抗凝治疗。

目前, 我国关于 SAMe-TT₂R₂ 评分的研究正处于起步阶段, 尚未广泛运用于临床中, 本文采用回顾性研究, 了解目前我院使用华法林抗凝治疗的非瓣膜性房颤患者抗凝质量的分布情况, 并探索 SAMe-TT₂R₂ 评分在我院非瓣膜性房颤使用华法林的患者中抗凝疗效的评估能力, 为非瓣膜性房颤患者在抗凝药物的使用中提供应用参考。

第二章 研究资料与方法

(Materials&Methods)

2.1 研究对象

2.1.1 样本来源

本研究对象为2018年1月~2019年1月就诊于石河子大学医学院第一附属医院住院治疗，并确诊为非瓣膜性房颤口服华法林的患者。

2.1.2 纳入标准

- (1) 根据心电图及动态心电图明确诊断心房颤动者；
- (2) 根据超声心动图明确诊断为非瓣膜性房颤者；
- (3) 同意并坚持使用华法林抗凝治疗者；
- (4) 可收集INR次数>3次（随访10个月期间）。

2.1.3 排除标准

- (1) 根据超声心动图证实为瓣膜性房颤者；
- (2) 使用华法林以外的其他类型抗凝药物治疗者；
- (3) 中断服用华法林超过2周以上者；
- (4) 监测INR间隔时间超过12周者；
- (5) 信息不全患者，失访患者。

共收集258例服用华法林抗凝治疗的非瓣膜性房颤患者，完成10个月随访后，依照上述标准，符合纳入标准的患者共190例。随访主要方式包括：门诊、住院系统检索及电话随访，随访期间如果患者发生严重出血或死亡，随访停止。该研究在医学伦理委员会监督下，纳入对象皆签署同意文书后进入研究队列。（纳入对象可根据门诊医生的要求调整药物剂量）

2.1.4 样本量计算

查阅文献，我国目前服用华法林抗凝的房颤患者TTR \geq 65%的患者约占比约36%^[20]。根据Apostolakis对SAmE-TT₂R₂评分的研究发现SAmE-TT₂R₂评分的诊断效能为：ROC曲线下面积AUC=0.7^[17]。假设本研究对象的TTR \geq 65%的患者与TTR<65%的患者的比例为1:3，期望AUC=0.7，无效AUC=0.5， $\alpha=0.05$ （单侧）， $\beta=0.1$ ，采用PASS11软件估算样本量，TTR \geq 65%的样本量至少23例，TTR<65%的样本量至少69例，确认样本量至少92例。目前纳入有效样本量190例，样本量充足。

2.2 患者调查表

主要通过我院住院病案系统查找2018年1月至2019年1月就诊于我院住院治疗的，主要诊断或次要诊断包含心房颤动、阵发性心房颤动、持续性心房颤动、永久性心房颤动的患者，根据患者入院期间的心脏彩超排除瓣膜性房颤患者。（对患者的抗凝药物选择不进行干预）

2.2.1 一般资料

性别、年龄、联系方式、种族、是否独居、婚姻情况、医保情况、教育情况、抗凝药物

2.2.2 基础疾病情况

有无充血性心力衰竭、冠心病、高血压、糖尿病、脑卒中、慢性呼吸系统疾病（慢性阻塞性肺病 Chronic obstructive pulmonary disease, COPD、支气管哮喘、慢性支气管炎等）、血管性疾病（动静脉血栓、血管炎等）、肝病（慢性病毒性肝炎、肝硬化、肝癌）、肾病（慢性肾脏病、肾移植术后）等。

2.2.3 合并用药情况

地高辛、胺碘酮、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂（Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors, ACEI）、血管紧张素受体抑制剂（Angiotensin Receptor Blockers, ARB）、他汀类、降糖药、抗血小板类等。

2.3 随访内容

所有符合诊断标准并应用华法林抗凝的患者均于纳入研究时即开始随访，因部分患者需要长期抗凝治疗，在纳入研究时已经开始使用抗凝药物，故部分资料为回顾性收集。随访计划为患者出院后1个月开始，以后每3个月进行一次门诊或电话随访。患者的一般资料主要通过住院病案系统检索收集，若有资料不齐，可于随访时补录。通过电话、门诊随访了解患者的复查频率、INR、吸烟情况及不良事件发生情况，辅助微信、QQ等通讯工具收集。

主要随访内容：

- (1) 合并的基础疾病、同时服用的药物
- (2) 近2年是否有吸烟史
- (3) 监测INR情况即INR值、华法林的剂量
- (4) 有无不良事件发生：有无出血事件、缺血性脑卒中、全因死亡事件发生

2.4 计算SAmE-TT₂R₂评分

具体评分见表1^[17]。

表1 SAmE-TT₂R₂评分系统

项目	评分
女性（Sex female, S）	1
年龄<60岁（Age < 60, A）	1
既往史（Medical history, Me）（基础疾病>2种）	1
治疗史（Treatment, T）（同时服用的药物）	1
2年内吸烟史（Tobacco use within 2 years, T）	2
非白种人（Race non white, R）	2
总计	8

基础疾病包括充血性心力衰竭、冠心病、高血压、糖尿病、脑卒中、慢性肺病、血管性疾病、肝病、肾病等；本研究对肝病、肾病的定义为慢性病毒性肝炎、肝硬化、肝癌、慢性肾脏病、肾移植后状态。本研究收集的合并使用的药物包括地高辛、胺碘酮、 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂、ARB/ACEI类、他汀类、降糖药等。

根据2013年Apostolakis对SAmE-TT₂R₂评分的定义^[17]，将SAmE-TT₂R₂评分 >2 分的患者提示对华法林不敏感，SAmE-TT₂R₂评分 ≤ 2 分提示对华法林敏感。

2.5 抗凝质量的评判

本研究采用TTR作为抗凝效果评价的指标，即INR在抗凝目标值范围内的时间百分比。TTR运用传统方法计算，即随访10个月期间所监测患者INR达标（INR控制在2.0~3.0之间）的次数占监测总次数的百分比。根据2014年NICE指南及《2019年AHA/ACC/HRS房颤管理指南》建议，TTR $\geq 65\%$ 定义为患者抗凝效果较好，TTR $< 65\%$ 定义为患者抗凝效果不佳。

2.6 相关定义

高血压：未使用降压药物的情况下，非同日3次测量血压，收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和（或）舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ 。或明确诊断为高血压，目前使用降压药物后测血压收缩压 $< 140\text{mmHg}$ ，舒张压 $< 90\text{mmHg}$ 。

充血性心力衰竭：根据美国纽约心脏病学会（New York Heart Association, NYHA）心功能分级为II级~IV级。

冠心病：根据冠状动脉CTA或冠状动脉造影明确可见动脉病变。

糖尿病：空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ ，随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 或糖耐量实验OGTT2小时血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 。

脑卒中：各种血管性病因（包括缺血和出血）引起的急性或局灶性脑功能障碍，持续时间超过24小时。

出血：包括轻微出血（鼻粘膜、牙龈、皮肤黏膜、皮肤瘀点或瘀斑、黑便、肉眼血尿），中度出血（需要输血，但不导致血流动力学受损），重度出血或威胁生命的出血（颅内出血或血流动力学受损且需要干预的出血）。

全因死亡事件：随访过程中因任何原因导致死亡。

2.7 统计学分析

所有数据应用SPSS23.0软件包进行统计分析。对于描述性分析，计量资料采用均数 \pm 标准差表示，计数资料采用率及构成比（%）表示；组间比较计数资料采用 χ^2 检验；计量资料采用 t 检验、ANOVA检验；多因素分析采用logistic回归分析。运用Spearman相关性探索SAmE-TT₂R₂评分与TTR的相关性。运用ROC曲线分析探索SAmE-TT₂R₂预测TTR $< 65\%$ 的最佳临界值。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

第三章 结果

(Result)

3.1 患者的临床特征分析

自2018年1月~2019年1月共收集190例应用华法林抗凝的非瓣膜性房颤患者的一般临床资料。190例患者平均年龄为 70.56 ± 10.52 岁。其中男性113例，女性77例。华法林的使用剂量为 2.44 ± 0.93 mg。其中基础疾病主要包括冠心病/心肌梗塞109例(55.8%)，高血压96例(50.5%)、充血性心衰62例(29.5%)、糖尿病34例(17.9%)、慢性肺部疾病27例(14.2%)、脑卒中22例(11.6%)、肝肾疾病20例(10.5%)。同时合并使用的药物主要包括 β 受体阻滞剂94例(49.5%)、他汀类93例(48.9%)、ARB/ACEI类66例(34.7%)、钙拮抗剂33例(17.4%)、降糖药31例(16.3%)、地高辛30例(15.8%)、胺碘酮14例(7.4%)等，有2年内吸烟史患者占比6.8%。两次复查时间间隔小于1个月65例，间隔1个月~2个月104例，间隔2个月~3个月21例。具体见表2。

表2 患者的一般情况

变量	患者总数 (n=190)
性别[n(%)] 男/女	113 (59.4) /77 (40.6)
年龄	70.56 ± 10.52 岁
种族(非白种人) [n(%)]	190 (100)
复查间隔时间[n(%)]	
<1个月	65 (34.2)
1个月~2个月	104 (54.7)
2个月~3个月	21 (11.1)
华法林剂量[mg]	2.44 ± 0.93
基础疾病[n(%)]	
充血心衰	62 (29.5)
冠心病/心肌梗死	106 (55.8)
高血压	96 (50.5)
糖尿病	34 (17.9)
脑卒中	22 (11.6)
外周血管疾病	12 (6.3)
肺部疾病	27 (14.2)
肝病	3 (1.6)
肾病	17 (8.9)

续表 2 患者的一般情况

变量	患者总数 (n=190)
合并用药[n(%)]	
胺碘酮	14 (7.4)
地高辛	30 (15.8)
β阻断剂	94 (49.5)
钙离子拮抗剂	33 (17.4)
ACEI/ARB	66 (34.7)
降糖药	31 (16.3)
他汀类	93 (48.9)
2年内吸烟史[n(%)]	
无/有	177 (93.2) /13 (6.8)

3.2 抗凝质量及 SAmE-TT₂R₂评分的分布情况

3.2.1 抗凝质量在应用华法林抗凝治疗的非瓣膜性房颤患者中的分布

对纳入标准的 190 例患者近期为期 10 个月的随访后计算患者的 TTR。TTR ≥ 65% (高质量抗凝) 44 例 (23.2%)，TTR < 65% (低质量抗凝) 146 例 (76.8%)。具体情况见表 3。

表 3 房颤患者抗凝质量分布情况【例 (%)】

TTR	总人群数 (n=190)	百分比 (%)
< 65%	146	76.8
≥ 65%	44	23.2

3.2.2 SAmE-TT₂R₂评分在应用华法林抗凝治疗的非瓣膜性房颤患者中的分布

计算 190 例非瓣膜性房颤患者的 SAmE-TT₂R₂评分分数, SAmE-TT₂R₂评分 ≤ 2 分(对华法林疗效敏感) 14 例, SAmE-TT₂R₂评分 > 2 分(对华法林疗效不敏感) 176 例, 其中我院患者 SAmE-TT₂R₂评分最低值为 2 分, 最高值为 7 分, SAmE-TT₂R₂评分为 4 分的患者占比最高 86 例 (45.3%)。具体见表 4。

表 4 房颤患者 SAMe-TT₂R₂评分分布情况【例（%）】

SAMe-TT ₂ R ₂ 分数	总人群数（n=190）	百分比（%）
≤2分	14	7.4
>2分	176	92.6
3分	47	24.7
4分	86	45.3
5分	35	18.4
≥6分	8	4.2

3.2.3 实际抗凝质量在 SAMe-TT₂R₂评分中的分布情况

本研究通过对 SAMe-TT₂R₂评分进行分组，观察每个分组中实际抗凝质量的分布情况。评分≤2分中实际抗凝质量低者 5 例（35.7%），实际抗凝质量高者 9 例（64.3%），实际抗凝质量高者占预计值 64.3%；评分>2分中实际抗凝质量低者 141 例（80.1%），实际抗凝质量高者 35 例（19.9%），实际抗凝质量低者占预计值 80.1%。具体见表 5、图 1。

表 5 房颤患者抗凝质量在 SAMe-TT₂R₂评分中的分布情况【例（%）】

SAMe-TT ₂ R ₂ 评分					
≤2分（n=14）			>2分（n=176）		
实际低质量 抗凝患者（%）	实际高质量 抗凝患者（%）	实际高质量 患者占预计 值百分比	实际低质量 抗凝患者（%）	实际高质量 抗凝患者（%）	实际低质量 患者占预计 值百分比
5（35.7）	9（64.3）	64.3	141（80.1）	35（19.9）	80.1

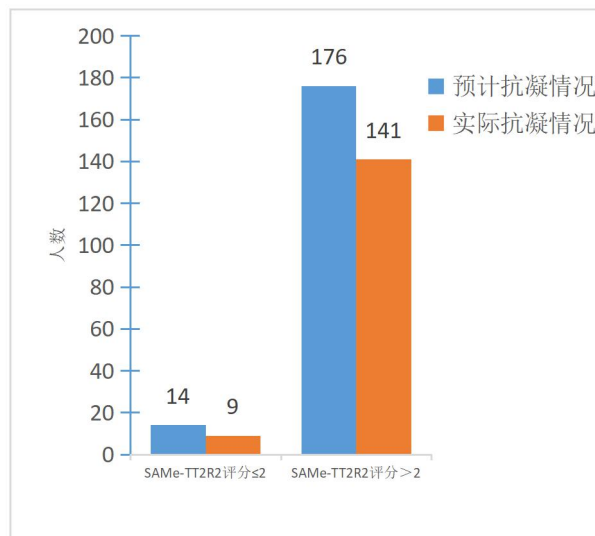


图 1 房颤患者抗凝质量在 SAMe-TT₂R₂评分中的分布情况

3.3 新发脑卒中、出血、全因死亡及复合不良事件的分析

3.3.1 不良事件在应用华法林抗凝治疗的非瓣膜性房颤患者中的发生情况

本研究对 190 例纳入患者随访期间，发生新发缺血性卒中事件 5 例（2.6%）；发生出血事件 25 例（13.1%），其中 24 例为轻微出血事件，1 例为脑出血导致死亡；发生全因死亡事件 11 例（5.8%）；发生复合不良事件 36 例（18.9%）。具体见表 6。

表 6 不良事件的发生情况【例（%）】

变量	总人群数 (n=190)	百分比 (%)
新发脑卒中	5	2.6
出血	25	13.1
轻微出血	24	12.6
中度及以上出血	1	0.5
全因死亡	11	5.8
复合不良事件	36	18.9

3.3.2 不良事件在不同抗凝质量中的发生情况

本研究描述了新发脑卒中、出血、全因死亡及复合不良事件在 SAmE-TT₂R₂ 评分中的发生情况。TTR \geq 65%组（高抗凝质量）未出现新发脑卒中事件，TTR $<$ 65%组（低抗凝质量）有 5 例发生新发脑卒中事件；TTR \geq 65%组（高抗凝质量）有 7 例发生出血事件，TTR $<$ 65%组（低抗凝质量）有 18 例发生出血事件，其中 1 例为脑出血事件导致患者死亡；TTR \geq 65%组（高抗凝质量）有 2 例发生全因死亡事件，TTR $<$ 65%组（低抗凝质量）有 9 例发生全因死亡事件；TTR \geq 65%组（高抗凝质量）有 8 例发生复合不良事件，TTR $<$ 65%组（低抗凝质量）有 28 例发生符合不良事件。根据不良事件发生频率分析，TTR \geq 65%组发生出血事件的比例高于 TTR $<$ 65%组，TTR $<$ 65%组发生新发脑卒中事件、全因死亡事件及复合不良事件的比例高于 TTR \geq 65%组，差异未见明显统计学意义（ $P>0.05$ ）。具体见表 7。

表 7 不良事件在不同抗凝质量中的发生情况【例（%）】

不良事件	TTR \geq 65% (n=44)	TTR $<$ 65% (n=146)	χ^2	P 值
新发脑卒中	0 (0)	5 (3.4)	0.500 ^b	0.480
出血	7 (15.9)	18 (12.3)	0.379	0.538
全因死亡	2 (4.5)	9 (6.2)	0.001 ^b	0.972
复合不良事件	8 (18.2)	28 (19.2)	0.022	0.882

^b 连续性校正卡方

3.3.3 不良事件在 SAmE-TT₂R₂评分分层中的发生情况

本研究描述了新发脑卒中、出血、全因死亡及复合不良事件在不同 SAmE-TT₂R₂评分中的发生情况。SAmE-TT₂R₂评分 ≤ 2 组未出现新发脑卒中事件，SAmE-TT₂R₂评分 > 2 组 5 例发生新发脑卒中事件；SAmE-TT₂R₂评分 ≤ 2 组 1 例发生出血事件，SAmE-TT₂R₂评分 > 2 组 24 例发生出血事件；SAmE-TT₂R₂评分 ≤ 2 组 1 例发生全因死亡事件，SAmE-TT₂R₂评分 > 2 组 10 例发生全因死亡事件；SAmE-TT₂R₂评分 ≤ 2 组 2 例发生复合不良事件，SAmE-TT₂R₂评分 > 2 组 34 例发生符合不良事件。根据不良事件发生频率分析，SAmE-TT₂R₂ ≤ 2 组发生全因死亡事件的比例高于 SAmE-TT₂R₂ > 2 组，SAmE-TT₂R₂ > 2 组发生新发脑卒中、出血事件及复合不良事件的比例高于 SAmE-TT₂R₂ ≤ 2 组，差异未见明显统计学意义 ($P > 0.05$)。具体见表 8。

表 8 不良事件在 SAmE-TT₂R₂评分中的发生情况【例 (%)】

不良事件	SAmE-TT ₂ R ₂ ≤ 2 (n=14)	SAmE-TT ₂ R ₂ > 2 (n=176)	χ^2	P 值
新发脑卒中	0 (0)	5 (2.8)	0.000 ^b	1.000
出血	1 (7.1)	24 (13.6)	0.079 ^b	0.779
全因死亡	1 (7.1)	10 (5.7)	0.000 ^b	1.000
复合不良事件	2 (14.2)	34 (19.3)	0.012 ^b	0.914

^b 连续性校正卡方

3.4 华法林的抗凝质量的影响因素分析

3.4.1 影响华法林抗凝质量的单因素分析

单因素分析结果显示，TTR $\geq 65\%$ 组中年龄 60 岁以下的患者的比例低于 TTR $< 65\%$ 组 (6.8% vs.21.2%， $\chi^2=4.782$ ， $P < 0.05$)，差异有统计学意义。TTR $\geq 65\%$ 组中合并充血性心力衰竭的患者的比例低于 TTR $< 65\%$ 组 (13.6% vs.38.4%， $\chi^2=9.398$ ， $P < 0.05$)，差异有统计学意义；合并脑卒中史的患者的比例低于 TTR $< 65\%$ 组 (2.3% vs.14.4%， $\chi^2=4.844$ ， $P < 0.05$)，差异有统计学意义；TTR $\geq 65\%$ 组基础疾病大于 2 种的患者的比例低于 TTR $< 65\%$ 组 (22.7% vs.45.9%， $\chi^2=7.526$ ， $P < 0.05$)，差异有统计学意义。两组患者相比较，同时服用地高辛 (2.3% vs.19.9%， $\chi^2=7.868$ ， $P < 0.05$)、 β 受体阻滞剂 (34.1% vs.54.1%， $\chi^2=5.420$ ， $P < 0.05$) 或 ACEI/ARB 类药物 (20.5% vs.39.0%， $\chi^2=5.152$ ， $P < 0.05$) 的比例有明显差异，差异有统计学意义。两组患者相比较，性别为女性 (41.0% vs.40.5%， $\chi^2=0.03$ ， $P=0.953$)，近两年有吸烟史 (6.8% vs.6.8%， $\chi^2=0.001$ ， $P=0.994$) 中差异无明显统计学意义。具体见表 9。

表 9 抗凝质量的单因素分析

因素	TTR \geq 65% (n=44)	TTR<65% (n=146)	t/ χ^2 值	P 值
性别[n(%)]				
男/女	26 (59.0) /18 (41.0)	87 (59.5) /59 (40.5)	0.003	0.953
年龄 (岁)	73.11 \pm 7.69	69.80 \pm 11.15	-2.233	0.028
<60	3 (6.8)	31 (21.2)	4.782	0.029
\geq 60	41 (93.2)	115 (78.8)		
合并症[n(%)]				
充血心衰	6 (13.6)	56 (38.4)	9.398	0.002
冠心病/心梗	19 (43.2)	87 (59.6)	3.690	0.055
高血压	17 (38.6)	79 (54.1)	3.238	0.072
糖尿病	7 (15.9)	27 (18.5)	0.154	0.695
脑卒中	1 (2.3)	21 (14.4)	4.844	0.028
外周血管疾病	5 (11.4)	7 (4.8)	1.481 ^b	0.224
肺部疾病	3 (6.8)	24 (16.4)	2.567	0.109
肝病	1 (2.3)	2 (1.4)	0.000 ^b	1.000
肾病	1 (2.3)	16 (11.0)	2.156 ^b	0.142
合并症数目			7.526	0.006
>2	10 (22.7)	67 (45.9)		
\leq 2	34 (77.3)	79 (54.1)		
合并用药[n(%)]				
胺碘酮	5 (11.4)	9 (6.2)	0.686 ^b	0.408
地高辛	1 (2.3)	29 (19.9)	7.868	0.005
β 阻断剂	15 (34.1)	79 (54.1)	5.420	0.020
钙阻剂	7 (15.9)	26 (17.8)	0.085	0.771
ACEI/ARB	9 (20.5)	57 (39.0)	5.152	0.023
降糖药	7 (15.9)	24 (16.4)	0.007	0.934
他汀类	17 (38.6)	76 (52.1)	2.436	0.119
有无合并用药			10.925	0.001
有	26 (59.1)	121 (82.9)		
无	18 (40.9)	25 (17.1)		
吸烟史[n(%)]				
无/有	41 (93.2) /3 (6.8)	136 (93.2) /10 (6.8)	0.000 ^b	1.000

^b 连续性校正卡方

3.4.2 影响华法林抗凝质量的多因素分析

以年龄分层（年龄 ≥ 60 岁，年龄 < 60 岁），基础疾病 > 2 种，既往有充血性心力衰竭、脑卒中史，同时服用相关药物等单因素有统计学意义的因素为自变量，以TTR（TTR $\geq 65\%$ =0，TTR $< 65\%$ =1）为因变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示年龄分层、卒中史、心衰史、同时服用地高辛进入回归模型。年龄分层（OR=0.241，95%CI 0.068~0.859， $P=0.028$ ）、卒中史（OR=7.948，95%CI 1.010~62.518， $P=0.049$ ）、心衰史（OR=3.039，95%CI 1.158~7.977， $P=0.024$ ）是抗凝质量的独立影响因素；同时服用地高辛（OR=7.332，95%CI 0.906~57.798， $P=0.059$ ）药物对抗凝质量的影响未见显著性， P 值倾向于有统计学意义，具体见表 10。

表 10 华法林抗凝质量多因素分析

参数	B	S.E.	Wald	OR (95%CI)	P 值
年龄分层	-1.421	0.648	4.812	0.241 (0.068~0.859)	0.028
卒中史	2.073	1.052	3.880	7.948 (1.010~62.518)	0.049
心衰史	1.112	0.492	5.098	3.039 (1.158~7.977)	0.024
地高辛	1.992	1.053	3.576	7.332 (0.906~57.798)	0.059
常量	1.871	0.619	9.136	6.492	0.003

3.4.3 SAmE-TT₂R₂评分与 TTR 的关系

纳入 190 例患者的平均 TTR 为 46.76% \pm 21.99%。将研究对象根据 SAmE-TT₂R₂ 评分分为 5 组，结果显示评分为 2 分的平均 TTR 最大，TTR 均值随着 SAmE-TT₂R₂ 评分增加而降低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。将 5 组患者的 TTR 均值进行两两比较，发现评分 2 分组与评分 5 分组、6 分组之间存在差异（ $P<0.05$ ），评分 3 分组与评分 5 分组、6 分组之间存在差异（ $P<0.05$ ），其他组间差异无统计学意义。SAmE-TT₂R₂ 评分各分数段患者的分布及 TTR 均值见表 11。用 Spearman 秩相关探索 SAmE-TT₂R₂ 评分与 TTR 的相关性，结果发现 SAmE-TT₂R₂ 分数与 TTR 呈负相关，相关系数为 -0.299， $P<0.001$ 。具体见表 12。

表 11 SAmE-TT₂R₂评分与 TTR 的关系

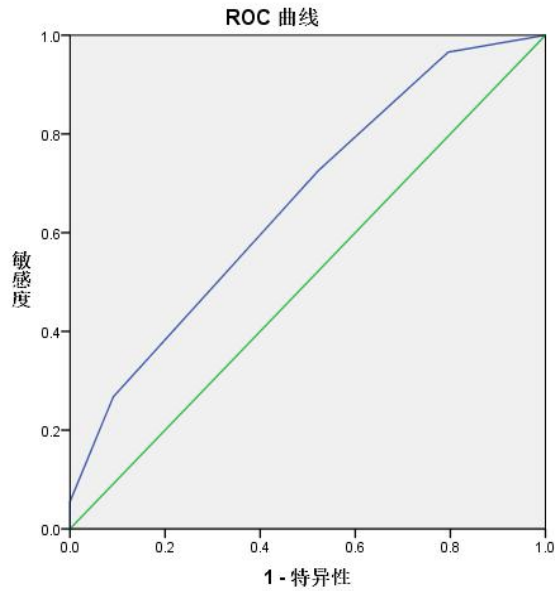
SAmE-TT ₂ R ₂ 分数	TTR	F 值	P 值
2	57.25 \pm 26.01	3.521	0.005
3	53.38 \pm 21.18		
4	46.10 \pm 21.35		
5	39.18 \pm 19.02		
≥ 6	30.20 \pm 23.61		

表 12 SAMe-TT₂R₂评分与 TTR 的相关性 (Spearman 相关性)

指标	相关系数	<i>P</i> 值
评分 TTR	-0.299	<0.001

3.5 SAMe-TT₂R₂评分对抗凝质量的预测价值

用 ROC 曲线探索 SAMe-TT₂R₂评分对抗凝质量的预测能力, 分析结果发现 SAMe-TT₂R₂评分对 TTR<65%有一定的预测价值, 曲线下面积为 AUC=0.661, *P*=0.001, 约登指数 0.203 对应的临界值取整数为 4 分, 敏感度和特异性分别为 72.6%和 47.7%。具体见图 2。

图 2 SAMe-TT₂R₂评分对抗凝质量的预测能力

第四章 讨论

(Conclusion)

本院收治的患者主要为石河子市的患者，该地区人口较为固定，所以本研究纳入我院 2018 年 1 月至 2019 年 1 月在石河子大学医学院第一附属医院应用华法林抗凝治疗的非瓣膜性房颤患者，能充分体现本地区患者的华法林抗凝情况。

截至 2010 年，全球约有 3350 万名房颤患者，男性患者数量约为女性患者的 1.66 倍^[21]。房颤好发于老年人，其患病率及发病率与年龄增长呈正相关趋势，且各年龄段中男性发病率均高于女性^[22]。本研究结果显示，190 例非瓣膜性房颤患者的平均年龄为 70.56 ± 10.52 岁，60 岁以上的老年人群发病患者较多，且男性患者 113 例，女性患者 77 例，男性比例偏高，与目前的流行病学统计相一致。

4.1 抗凝质量及 SAME-TT₂R₂ 评分的分布情况

4.1.1 抗凝质量的分布情况

指南推荐服用华法林的非瓣膜性房颤患者 TTR 应达到 65%^[12]。2008 年 Connolly 等人研究发现当患者 TTR 达到 58%~65% 时，抗凝治疗的益处才比双重抗血小板治疗的益处更大，患者的 TTR 控制在 65% 以上时，则抗凝质量被认为是有效的^[14]。此外，2007 年 White 等人的一项研究结果表明 TTR 低于 60% 的人死亡率和严重出血率更高^[23]。相关研究显示，其他地区患者的 TTR 平均水平控制在 49.1%~76.5% 之间^[24, 25]，本研究纳入对象的平均 TTR 为 $46.76\% \pm 21.99\%$ ，TTR $\geq 65\%$ 的患者有 44 例（23.2%），TTR $< 65\%$ 的患者有 146 例（76.8%）。本研究发现我院 TTR $\geq 65\%$ 的患者仅占 23.16%，仍有三分之二以上的患者抗凝质量未达标。造成我国抗凝质量偏低的原因可能包括：我国对患者的房颤抗凝治疗的教育偏低，导致患者对房颤的抗凝治疗缺乏正确的认识，对 INR 监测力度偏低，不能积极调整华法林抗凝剂量；无法正确排除对华法林疗效不敏感的患者；以及对房颤患者缺乏个体化治疗等。需要及时制定改善 TTR 的策略，比如加强对患者的健康宣教，督促患者监测 INR，针对认知障碍患者加强随访；个体化治疗，及时调整药物剂量；对于多次调整华法林剂量后仍不能达到有效抗凝质量的患者考虑更换抗凝药物等。

4.1.2 SAME-TT₂R₂ 评分的分布情况

2013 年 Apostolakis 首次提出 SAME-TT₂R₂ 评分^[17]，认为评分 > 2 分的患者对华法林抗凝疗效不敏感，建议优先考虑 NOACs 抗凝治疗。由于 SAME-TT₂R₂ 评分赋值受种族影响，非白种人评分最低为 2 分，我国主要为非白种人群，因此我国患者会出现 SAME-TT₂R₂ 评分偏高的现象，本研究结果发现，我院评分 ≤ 2 分的患者 14 例，其中实际高抗凝质量 9 例，占预计值的 64.28%；评分 > 2 分的患者 176 例，其中实际低抗凝质量 141 例，占预计值的 80.11%。根据研究结果显示我院房颤患者大部分评分 > 2 分，仅少数患者评分为 2 分，且根据该评分预测情况分析，我院患者的实际抗凝质量与预计抗

凝质量之间存在一定差异,其中实际高抗凝质量与预计值的结果差异明显,实际低抗凝质量与预计值的结果差异与该评分预测高抗凝质量的结果相比较差异偏小,考虑该评分可能对预测低抗凝质量的意义较大,故根据我院抗凝情况,进一步探索 SAME-TT₂R₂评分对预测我院低抗凝质量房颤患者的意义,寻找最佳临界值。

4.2 不良事件的发生情况

文献报道,死亡、缺血性脑卒中、血栓等事件的发生率与 INR 未达到目标范围的时间呈正相关, TTR \geq 65%的患者心血管并发症风险明显降低^[14]。本研究观察发现, TTR \geq 65%组发生出血事件的患者比例高于 TTR $<$ 65%组,差异未见明显统计学意义; TTR $<$ 65%组发生新发脑卒中、全因死亡及复合不良事件的患者比例高于 TTR \geq 65%组,差异未见明显统计学意义。

有研究表明, SAME-TT₂R₂评分 $>$ 2分的患者,院外远期出血风险增高^[25]。2014年 Gallego Pilar 等人研究发现随着 SAME-TT₂R₂评分的增加,随访期间出血,不良心血管事件(包括中风/血栓栓塞)的发生率和死亡率更高^[18]。根据本研究结果显示, SAME-TT₂R₂评分 $>$ 2分组的患者发生新发脑卒中事件、出血事件及复合不良事件的比例高于 SAME-TT₂R₂评分 \leq 2分组,差异未见明显统计学意义。

分析原因考虑为本研究对纳入对象进行 TTR 分组及 SAME-TT₂R₂评分分组, TTR \geq 65%组和 SAME-TT₂R₂评分 \leq 2分组样本量偏少,导致组间样本量不均衡,差异较大。且本研究仅选取一家三甲医院的房颤患者作为研究对象进行为期 10 个月的随访,考虑目前样本量偏少,随访时间短,导致结果无明显意义。需要扩大样本量,平衡两组间的患者例数,并且延长随访时间。

4.3 华法林抗凝质量影响因素分析

Apostolakis 等^[17]在 2013 年总结高加索人群房颤患者抗凝控制质量影响因素的基础上首次提出 SAME-TT₂R₂评分系统,评分内容包括种族非白种人,女性,年龄 $<$ 60岁,合并基础疾病,同时使用与华法林相互作用的药物,近 2 年内有吸烟史。

本研究结果显示 SAME-TT₂R₂评分与抗凝质量有明显相关性,其中年龄 $<$ 60岁,既往有脑卒中史是抗凝质量的独立危险因素。

4.3.1 既往有脑卒中史对抗凝质量的影响

2013 年 Apostolakis 提出 SAME-TT₂R₂评分时,将脑卒中史作为合并症中的一项,说明既往有脑卒中史对抗凝质量有一定的影响。本研究发现,既往有脑卒中的患者更容易造成抗凝质量不佳,既往有脑卒中史的患者出现低抗凝质量的风险是既往没有脑卒中患者的 7.95 倍。分析原因,考虑患者抗凝低质量状态是否与脑卒中患者的脑梗死后遗症有关,脑梗死后遗症引起患者的行动与自理能力降低,医院随诊需家属陪同,导致患者监测 INR 的频率下降,无法及时调整华法林药物剂量。建议医护人员加强对患者家属的健康宣教,加强患者家属对疾病的认识,并且医护人员需加强对该类患者的随访力度,督促患者定期监测 INR,及时调整抗凝药物的剂量。若患者无法定期监测 INR,在患者

经济条件允许的情况下，可调整抗凝药物为新型口服抗凝药。

4.3.2 既往有充血性心衰对抗凝质量的影响

华法林完全由消化系统吸收，几乎完全通过肝脏代谢，最后进入循环系统发挥作用。本研究发现既往有慢性充血性心力衰竭的患者抗凝质量不易达标，结果显示既往有心衰病史的患者发生低抗凝质量的风险是无心衰患者的 3.04 倍。考虑与患者长期慢性心力衰竭，导致体循环淤血，肝脏代谢能力下降，影响华法林的吸收与代谢有关。建议患者避免运动过度，减轻心脏负荷，改善心脏功能，积极纠正心衰，改善体循环淤血。

4.3.3 年龄对抗凝质量的影响

研究结果显示年龄 < 60 岁患者抗凝质量较年龄 ≥ 60 岁患者的控制差，结果显示年龄 < 60 岁的患者发生低抗凝质量的风险是年龄 ≥ 60 岁患者的 4.15 倍。另外两项研究结果也显示年轻患者服用华法林的抗凝质量较差。Macedo AF 调查显示，在较年轻的患者中 (< 45 岁) 因 INR 处于偏低水平，引起抗凝质量控制不良^[26]。Nelson 等人的研究表明年龄大于 75 岁的人可更好的保持 INR 的稳定性^[27]。分析原因为，年轻患者因为工作繁忙导致服药和 INR 监测依从性差，引起 INR 处于低抗凝状态。同时部分患者因没有认识到复查 INR 的重要性，认为没有必要频繁复查。有研究表明，需要频繁复查是影响患者监测依从性的主要原因^[28]。其次是年轻患者出院后的生活方式及饮食的多样化，忽略了华法林与饮食情况的相互作用。年龄对抗凝治疗的影响表明医护人员需要加强对年轻患者的关注，医护人员可以通过建立患者微信群，利用网络平台定时提醒患者按时服药及定期监测 INR；对患者进行健康宣教，对患者的饮食结构进行纠正，戒烟限酒。

4.3.4 性别、吸烟对抗凝质量的影响有待继续观察

本研究发现，在高质量抗凝组，男性占比较女性稍高，但差异无统计学意义。几项研究表明，性别对抗凝质量无明显意义，2019 年 Krittayaphong 等人对泰国 1669 例患者进行研究^[29]，发现 TTR < 65% 的女性患者占比 45.8%，高质量抗凝的男女比例相似，差异无统计学意义，与本次研究结果相同。根据 SAME-TT₂R₂ 评分把女性作为单独一项评分，认为女性患者是低抗凝质量的影响因素，说明性别对 TTR 有一定的影响。同时另一项研究表明，男性患者是低抗凝质量的影响因素^[18]。目前性别与抗凝质量的相关性研究结果一致性较差，需要进一步研究。

从理论上讲，长期吸烟可通过多环芳烃的酶诱导作用干扰华法林的代谢。一项 Mate 分析表明，吸烟可能通过增加华法林清除率，从而降低华法林的作用^[30]，当吸烟患者需要使用华法林治疗时，应对 INR 进行密切监测。White RD 等人的一项研究结果显示，吸烟是低抗凝质量的危险因素^[31]。根据 SAME-TT₂R₂ 评分标准，近 2 年有吸烟史评为 2 分，考虑吸烟对抗凝质量有明显的影响。但是本研究结果发现，近期有无吸烟史对抗凝质量无明显相关性。分析原因为大多数患者因合并其他类型的心血管疾病，医护人员即对患者进行戒烟宣教，调查过程中发现，近 2 年有吸烟史的患者比例过低，导致统计结果有误差，如果扩大样本量，纳入更多吸烟患者，吸烟可能成为影响抗凝质量的影响因素。虽然本研究未明确吸烟对抗凝质量的影响，但因吸烟是心脑血管疾病的危险因素，

仍因督促患者即时戒烟。

4.4 SAME-TT₂R₂评分对抗凝质量的预测

目前大量文献研究已充分验证 SAME-TT₂R₂ 评分系统对预测 TTR 的能力, 患者的 SAME-TT₂R₂ 评分越高, 预示其抗凝控制质量越差。Apostolakis 等研究发现^[17], SAME-TT₂R₂ 评分在 0~1 分的患者 TTR 较高, SAME-TT₂R₂ ≥ 2 的患者 TTR 降低。Poli 等^[19]在评价 SAME-TT₂R₂ 预测意大利房颤患者抗凝控制质量能力时也发现相似结果。Bernaitis 等人对 1137 例新加坡患者进行研究, 评分 > 2 分的患者抗凝质量控制不佳^[32]。其他研究结果也认为当 SAME-TT₂R₂ 评分为 0~2 时, 患者预期 TTR 良好, 可继续口服华法林抗凝治疗, 当 SAME-TT₂R₂ 评分 > 2 时, 则患者可能存在抗凝控制欠佳的风险, 若患者经济条件允许建议评分 > 2 分的患者改用 NOACs 可能获得更好的治疗效果^[33, 34]。我国目前有文献报道^[35]认为可适当将 SAME-TT₂R₂ 评分临界值提高到 3 分更符合我国的人口学特征。本研究发现以 SAME-TT₂R₂ 评分 2 分作为区分抗凝质量的界限, 对抗凝质量的预测情况与抗凝质量的实际情况存在一定的差异, 故进一步探索该评分的最佳临界值。本研究发现 SAME-TT₂R₂ 评分与抗凝质量呈负相关, SAME-TT₂R₂ 评分越高, 抗凝质量越差。且根据 ROC 曲线结果分析, SAME-TT₂R₂ 评分对华法林的低抗凝质量有一定的预测能力, 但 SAME-TT₂R₂ 评分预测最佳临界分数为 4 分。研究结果表明该评分对华法林抗凝质量不佳的患者有一定的甄别作用, 即评分大于 4 分时可能会导致低抗凝质量, 建议调整抗凝药物。但与国外的研究结果 2 分为最佳临界值不一致。由于 SAME-TT₂R₂ 评分赋值受种族影响, 非白种人评分最低为 2 分, 我国主要为非白种人群, 因此我国患者会出现 SAME-TT₂R₂ 评分偏高的现象, 根据该评分显示我国女性患者的最低评分为 3 分, 若根据国外研究结果将临界值定为 2 分, 则显示我国女性患者均不适合使用华法林抗凝治疗, 本研究结果显示, 抗凝质量与性别无关, 女性患者也可以获得高抗凝质量, 所以根据本研究结果分析把评分的最佳临界值调整为 4 分更适合我院房颤患者。

4.5 SAME-TT₂R₂评分的临床应用价值

华法林是一种维生素 K 拮抗剂, 长期以来一直用作口服抗凝剂, 用于预防和治疗房颤(AF)患者的中风。然而, 华法林的治疗指数较窄, 需要持续监测国际标准化比率(INR), 通常建议目标 INR 范围在 2.0 至 3.0 之间。目前一般通过在治疗范围内的时间(TTR)来衡量华法林控制质量, 国际上建议将其值控制在 65% 以上以最大程度地减少不良事件的发生。由于非维生素 K 口服抗凝剂(NOACs)在临床上的广泛应用, 因此医疗从业人员面临着为患者确定最有效的抗凝剂的挑战。是否可借助 SAME-TT₂R₂ 评分来预测对于华法林敏感度不佳的患者, 帮助患者选择合适的抗凝药物。根据本研究结果认为对于 SAME-TT₂R₂ 评分 > 4 分的患者结合患者的自身意愿及经济条件可以优先选择 NOACs。对于 SAME-TT₂R₂ 评分 > 4 分, 并拒绝使用 NOACs 的患者, 应加强干预, 控制患者的生活方式, 加强监测 INR, 提高患者的抗凝质量。对于 SAME-TT₂R₂ 评分 ≤ 4 分, 多次

调整华法林剂量，但抗凝质量仍旧不佳的患者，也应建议调整抗凝药物为 NOACs。对于 SAMe-TT₂R₂ 评分 ≤ 4 分，抗凝质量良好的患者，可继续维持原治疗方案，继续监测 INR，注意生活方式，避免人为造成评分增高。但目前我国对 SAMe-TT₂R₂ 评分的研究尚少，SAMe-TT₂R₂ 评分能否作为临床医生的评估系统需要更多研究进行证明。

第五章 结论

(Discussion)

1.主要结论

(1) 在应用华法林抗凝的非瓣膜性房颤患者中，大部分患者 TTR < 65%，抗凝质量达标情况较差。

(2) 根据 SAMe-TT₂R₂ 评分系统分析，我院房颤患者的最低评分为 2 分，大部分患者评分 > 2 分。

(3) 年龄、既往有脑卒中、心衰史是华法林抗凝质量的独立危险因素；SAMe-TT₂R₂ 评分对应用华法林抗凝治疗患者的低抗凝质量具有一定的预测能力，最佳临界值为 4 分。

2.创新性

关于 SAMe-TT₂R₂ 评分的研究多集中在白种人群，我国目前的研究较少，正处于起步阶段。本文采用回顾性研究，了解 SAMe-TT₂R₂ 评分在我院非瓣膜性房颤使用华法林的患者中抗凝疗效的评估能力，为验证该评分在我国非瓣膜性房颤患者在抗凝药物的使用中是否有参考价值。

参考文献

- [1] 黄从新, 谢澍, 黄德嘉等. 心房颤动: 目前的认知和治疗建议-2015[J]. 中国心脏起搏和心电生理杂志,2015,5(29):377-434.
- [2] Hart R G, Pearce L A, Aguilar M I, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*,2007,146(12):857-867.
- [3] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy[J]. *Circulation*,2003,107(12):1692-1711.
- [4] 张澍, 杨艳敏, 黄从新. 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017)[J]. 中华心律失常学杂志,2018,22(1):17-30.
- [5] Alonso Gómez Á M, Gómez De Diego J J, Barba J, et al. Comments on the ESC Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (Version 2012). A Report of the Task Force of the Clinical Practice Guidelines Committee of the Spanish Society of Cardiology[J]. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*,2013,66(2):85-89.
- [6] 康俊萍. 华法林临床应用要点[J]. 中国医刊,2014,49(1):11-14.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 中华内科杂志[J]. 2013,52(1):76-82.
- [8] Connolly S J, Ezekowitz M D, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*,2009,361(12):1139-1151.
- [9] Uchiyama S, Hori M, Matsumoto M, et al. Net Clinical Benefit of Rivaroxaban versus Warfarin in Japanese Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Subgroup Analysis of J-ROCKET AF[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*,2014,23(5):1142-1147.
- [10] Garcia D A, Wallentin L, Lopes R D, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: Results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial[J]. *American Heart Journal*,2013,166(3):549-558.
- [11] Goette A, Merino J L, Ezekowitz M D, et al. Edoxaban versus enoxaparin - warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial[J]. *The Lancet*,2016,388(10055):1995-2003.
- [12] National Institute for Health and Clinical Excellence(NICE). NICE CG(180), atrial fibrillation(Update): the management of atrial fibrillation. 2014. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG180> [Last accessed 18 June 2014].
- [13] Jones M, Mcewan P, Morgan C L, et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with

- non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population[J]. *Heart*,2005,9(4):472-477.
- [14]Connolly S J, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range[J]. *Circulation*,2008,118(20):2029-2037.
- [15]Veeger N J, Piersma-Wichers M, Tijssen J G, et al. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism[J]. *Br J Haematol*,2005,128(4):513-519.
- [16]January C T, Wann L S, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Journal of the American College of Cardiology*,2019,74(1):104-132.
- [17]Apostolakis S, Sullivan R M, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAmE-TT(2)R(2) score[J]. *Chest*,2013,144(5):1555-1563.
- [18]Gallego P, Roldan V, Marin F, et al. SAmE-TT2R2 score, Time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation[J]. *Am J Med*,2014,127(11):1083-1088.
- [19]Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. A prospective validation of the SAmE-TT2R2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin [J]. *Intern Emerg Med*,2014,9(4):443-447.
- [20]Oldgren J, Healey J S, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry[J]. *Circulation*,2014,129(15):1568-1576.
- [21]Chugh S S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study[J]. *Circulation*,2014,129(8):837-847.
- [22]Schnabel R B, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study[J]. *The Lancet*,2015,386(9989):154-162.
- [23]White H, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: Results from SPORTIF III and

- V[J]. *Arch Intern Med*,2007,167(3):239-245.
- [24] Wieloch M, Sjalander A, Frykman V, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula[J]. *Eur Heart J*,2011,32(18):2282-2289.
- [25] 崔维佳, 韩倩, 谢金洲. SAmE-TT₂R₂及CRUSADE评分对高龄心房颤动合并冠心病患者抗凝后出血风险评估[J]. *心脑血管病防治*,2019,19(03):208-211.
- [26] Macedo A, Bell J, Mccarron C, et al. Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: analysis using data from Clinical Practice Research Datalink[J]. *Throm Res*,2015,136(2):250-260.
- [27] Nelson W W, Desai S, Damaraju C V, et al. International Normalized Ratio Stability in Warfarin-Experienced Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation[J]. *American Journal of Cardiovascular Drugs*,2015,15(3):205-211.
- [28] 熊建中, 邱光, 王心宇, 等. 华法林在房颤患者中的使用现状及合理应用[J]. *中西医结合心血管杂志*,2009,10(7):1233-1237.
- [29] Krittayaphong R, Winijkul A, Pirapatdit A, et al. SAmE-TT₂R₂ score for prediction of suboptimal time in therapeutic range in a Thai population with atrial fibrillation[J]. *Singapore Med J*,2019.
- [30] Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, et al. Assessing Evidence of Interaction Between Smoking and Warfarin: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Chest*,2011,139(5):1130-1139.
- [31] White R D, Riggs K W, Ege E J, et al. The effect of the amiodarone-warfarin interaction on anticoagulation quality in a single, high-quality anticoagulation center[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*,2016,27(2):147-150.
- [32] Bernaitis N, Ching C K, Chen L, et al. The Sex, Age, Medical History, Treatment, Tobacco Use, Race Risk (SAmE TT₂R₂) Score Predicts Warfarin Control in a Singaporean Population[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*,2017,26(1):64-69.
- [33] 陈文文, 党和勤, 耿涛, 等. SAmE-TT₂R₂评分对非瓣膜性房颤患者应用华法林抗凝控制质量的预测能力评价[J]. *中国医院药学杂志*,2017,37(20):2072-2076.
- [34] Roldán V, Cancio S, Gálvez J, et al. The SAmE-TT₂R₂ Score Predicts Poor Anticoagulation Control in AF Patients: A Prospective ‘Real-world’ Inception Cohort Study[J]. *The American Journal of Medicine*,2015,128(11):1237-1243.
- [35] 伍珊珊. 房颤患者服用华法林抗凝质量及其与SAmE-TT₂R₂评分的关系[D]. 南方医科大学,2019.

文献综述

(Literature Review)

房颤的现状及其抗凝治疗的进展

摘要 房颤是临床上常见的心律失常之一，房颤导致的脑卒中是其最严重并发症。目前恢复窦性心律、控制心室率及防治栓塞（抗凝治疗）是房颤治疗的三大原则，随着医学的研究及发展，临床上均具备相对成熟的相应药物治疗方案。本文从房颤的流行病学、房颤的治疗、卒中预防、抗凝质量等方面结合目前最新研究成果进行综述，对房颤进行一个比较全面的介绍。

关键词 房颤；治疗；卒中预防；抗凝质量

1. 房颤现状

心房颤动（简称房颤）是一种临床常见的心律失常，截至 2010 年，全球约有 3350 万名房颤患者，男性患者数量约为女性患者的 1.66 倍^[1]。房颤好发于老年人，其患病率及发病率与年龄增长呈正相关趋势，且各年龄段中男性发病率均高于女性^[2]，年龄高于 80 岁的患者占比约 35%^[3]。因此，全球范围日趋严重的老龄化问题导致房颤发病率正呈现逐年增加的趋势，每年新确诊患者可达 12 万~21.5 万^[4]，日渐上升的发病率已逐渐发展成为一个不可忽视的人类健康威胁。

中国的房颤发病形势亦不容乐观，我国目前房颤患者超过 1000 万^[5]且 80 岁以上人群发病率在 30%以上^[6]，随着国家老龄化程度不断加深，不能排除国内房颤患者亦呈现出与全球类似的增长趋势。由此可知，房颤可能将在未来发展成为我国重要的临床与公共卫生问题。

房颤可见并发症较多，患者大多伴有不同程度的心脑血管疾病，如高血压、冠心病等。高血压是房颤患者的危险因素之一，房颤合并高血压的患者左心房扩大比高血压患者更加明显，左室功能显著减弱，射血分数降低，提示该类患者心室壁纤维化较为明显^[7]。此外，冠心病合并房颤的患者在临床实践中并不罕见，约 33%的房颤患者可见合并冠心病，且该类情况发病率依然呈现上升趋势^[8]，这可能与二者的致病因素类似有关。

房颤的类型有两种：瓣膜性房颤与非瓣膜性房颤。瓣膜性房颤指合并有风湿性二尖瓣病变、机械或生物瓣膜置换术后或者二尖瓣成形术后的房颤，不合并上述情况者称为非瓣膜性房颤，临床多见非瓣膜性房颤患者，其比例可达 87.1%^[9]。

房颤发病机制复杂，其具体机制迄今仍未完全阐明。目前，学界对房颤的发病机理提出了多种假说，主要包括多子波假说^[10]、局灶机制假说^[11]、自主神经与心房电-解剖重构^[12]假说等。总体而言，学界虽然关于房颤形成的生理学和病理学机制达成了部分共识，但关于具体的房颤成因，仍需要进行更进一步的研究。

2. 房颤的治疗

房颤患者临床多见心悸、胸闷、眩晕、乏力等症状，病情严重者可见脑卒中与体循环栓塞、心衰、心肌梗塞、阿尔兹海默症及肾功能损伤^[13-17]等多种症状。房颤的主要治疗思路包括恢复窦性心律、控制心室率及防治严重并发症。治疗策略可分为非药物治疗与药物治疗。

非药物治疗主要包括电复律、导管/外科手术消融^[18, 19]及左心耳封堵^[20]等措施。其中，电复律为临时转复心律措施，导管消融和外科手术消融则可通过直接消融心房内传导细胞束之间形成的异常通路，消除异常电信号，促使窦性心律恢复正常。左心耳封堵术的主要目的则在于封堵左心耳以预防房颤时左心耳内的血栓形成，从而降低房颤患者因血栓栓塞而引发的心脑血管并发症风险，左心耳封堵术可与消融术联合进行，也可与其他心脏手术联合进行。

药物治疗指通过给药以获得窦性心律恢复、心率控制、并发症防治等效果。房颤患者的治疗应根据患者的具体情况选择个体化的治疗方案，对大多数患者而言，药物治疗是应当优先纳入考虑范围的治疗方案。及时复律与控制心室率均为房颤患者发病后的一线治疗策略^[21]，对血流动力学稳定的患者而言，Ic类抗心律失常药物（如普罗帕酮、莫雷西嗪）和III类抗心律失常药物（如胺碘酮、维纳卡兰）是临床较多应用于房颤复律的药物，其复律机制分别在于减慢传导速度和延长有效不应期，抑制折返激动而恢复窦性心律。

β -肾上腺素受体拮抗剂（如普萘洛尔、美托洛尔）可抑制 β 受体，拮抗交感神经活性，延长有效不应期，减慢心室率，是目前用于控制心室率的推荐药物；非二氢吡啶钙通道拮抗剂（如维拉帕米、加洛帕米）为另一类常用的心室率控制药物，该类药物可降低心肌细胞Ca²⁺水平，减少Ca²⁺内流，减慢传导速度而降低心室率，临床治疗过程中可根据具体患者病情和药物种类可选择口服或静脉注射给药，亦可考虑与氟伐他汀、卡托普利等合用，在复律和控制心室率的基础上抑制心房结构重构，以获得更佳治疗效果。

房颤治疗是一个相对长期的过程，患者心律与心室率的稳定并不代表治疗的结束。房颤患者栓塞发生率较高，是其致死/致残的主要原因^[22]，临床可见脑卒中、肺栓塞、动脉栓塞等多种相关并发症。由此可知，患者心律和心室率恢复后，及时进行抗凝干预亦是房颤治疗方案中不可或缺的部分。对于房颤持续48 h以上的患者，为了降低栓塞风险，在确认其心房及附属结构无血栓形成后，需要给药至少4周以实现规范化抗凝治疗，后续是否需要继续实施抗凝治疗则需通过血栓危险度评分和实际病情进行综合评估。目前，华法林被认为是房颤患者抗凝治疗的推荐药物，应用后患者脑卒中发生率可降低64%^[23]。近年来，非维生素K拮抗型新型口服抗凝药在房颤患者的临床抗凝治疗用药中崭露头角，该类药物具备特异性作用靶点，使用简便，药效较华法林稳定，受外界影响较小，但高昂的治疗成本是该类药物在我国得到进一步推广的最大阻碍。

3. 房颤所致脑卒中与抗凝药物

3.1 房颤所致脑卒中

体循环栓塞导致的脑卒中是房颤患者最主要的生命威胁^[24]，研究指出，房颤患者发生脑卒中的风险可随年龄增长逐渐提高^[25]。房颤所致脑卒中占全部脑卒中患者的 20%，非瓣膜性房颤患者缺血性脑卒中的发生率约为 5%，为无房颤患者 2~7 倍，瓣膜性房颤患者的脑卒中发生率更是无房颤患者的 17 倍^[6]。不仅如此，房颤相关的脑卒中症状比非房颤相关者更重，致残率与致死率更高，复发可能性更大，其病死率是非房颤相关脑卒中的 2 倍，其医疗费用可达非房颤相关者约 1.5 倍^[26]。

房颤诱发脑卒中的机制可能在于心房节律性收缩功能丧失，心房持续发放不规则的心电活动，造成左心房血流缓慢形成湍流，导致血液淤积在左心耳而形成附壁血栓，最终血栓脱落导致血栓栓塞从而引发脑卒中。由此可知，除了复律治疗外，抗凝治疗也是房颤治疗方案的重要组成部分。荟萃分析指出，标准化的抗凝治疗能有效降低房颤患者脑卒中的发生率，房颤患者接受华法林抗凝治疗，可使其发生脑卒中的相对危险度降低 64%，全因死亡率降低 26%^[23]。在临床治疗期间，不存在禁忌症的瓣膜性房颤患者必须进行抗凝治疗，而非瓣膜性房颤患者则需对血栓危险度和实际病情评估后决定是否采用抗凝治疗。

3.2 维生素 K 拮抗剂（华法林）

华法林（Warfarin）作为临床应用最为广泛的经典口服抗凝药物，一直在房颤患者的抗凝治疗中发挥着举足轻重的作用。华法林的化学结构为 3-(α -苯基丙酮)-4-羟基香豆素，为香豆素衍生物，其抗凝机制在于竞争性抑制维生素 K 环氧化物还原酶，使环氧化物型维生素 K 无法还原为氢醌型维生素 K，多种凝血因子如凝血因子 II、VII、IX、X 等需要在氢醌型维生素 K 的作用下，进行 γ -羧基化才能与磷脂表面结合，加快血液凝固速度，发挥其凝血作用^[27]。因此，抑制氢醌型维生素 K 生成可将凝血因子停滞在前体阶段，抑制其生物活性，各种维生素 K 依赖型凝血因子的活性水平在治疗剂量华法林作用下可降低约 30%~50%^[28]。华法林药物本身并不具备溶栓或化栓的作用，其抗栓功效是在抑制新血栓形成基础上，机体本身纤溶作用清除血栓的结果。

临床应用的华法林由 R 和 S 型消旋异构体混合而成，其中 S 型活性比 R 型高 3~5 倍^[29]。患者对华法林的敏感性受遗传因素影响，由于华法林作用于维生素 K 环氧化物还原酶通路，主要由肝脏细胞色素 P₄₅₀ 进行代谢，故编码维生素 K 环氧化物还原酶 C1（VKORC1）和细胞色素 P₄₅₀2C9（CYP2C9）的基因多态性与患者的华法林敏感性相关^[30]。不仅如此，环境因素如用药、饮食等也会对华法林的疗效造成明显影响。文献指出，胺碘酮因其体内代谢产物去乙胺碘酮可抑制 CYP2C9 活性，减少华法林的代谢，从而加强其抗凝功效，对房颤患者的华法林抗凝治疗效果显示协同效应^[31]；应用华法林的房颤合并痛风患者加用苯溴马隆后华法林的给药剂量明显降低^[32]，其机制在于苯溴马隆与 S 型华法林均经 CYP2C9 代谢，故苯溴马隆可竞争性抑制 S 型华法林的代谢通路，降低华法林的代谢率；苯巴比妥、卡马西平等药物则可诱导肝脏 CYP 酶活性提高，加强华法

林的代谢从而减弱其抗凝活性^[33]。由此可知,服用华法林的患者应尽量避免合用出现相互作用的药物合用,需要加用或停用相关药物时应及时调整华法林用量,合并具备协同效应的药物时,除患者的国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR)外,应尤其注意监测患者是否出现消化道出血、颅内出血、血尿等症状。由于维生素 K 对华法林抗凝效果有拮抗作用,因此,患者食用富含维生素 K 的食物如鳄梨、豆奶、紫菜后,可能因摄入维生素 K 对华法林造成竞争性抑制,从而减弱其抗凝功效。此外,华法林的抗凝效果与种族相关,亚洲人所需华法林维持剂量最低,欧洲人居中,而非洲人所需华法林维持剂量最高,其原因与细胞色素 P₄₅₀ 单加氧酶和维生素 K 降解酶的编码基因突变率有关^[34, 35]。

华法林治疗窗较窄,其抗凝效果受多种因素影响,个体差异较大。因此,临床应用华法林时需定期检测凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)并计算 INR,根据结果控制给药剂量。临床应用华法林进行抗凝治疗的推荐 INR 范围为 2.0~3.0,此时患者出现出血和栓塞的风险都相对较低^[36],INR<2.0 的患者不建议进行华法林治疗,INR>3.0 的患者应用华法林又可能导致出血风险增加。因此,华法林进行抗凝治疗时应定时检测患者 INR,如 INR 超过目标范围,可调整 5%~20%的给药剂量,调整剂量后需要加强监测。在华法林治疗初期,应每周检测一次 INR,当 INR 及药物剂量达到相对稳定后,间隔检测时间可延长至 4 周,若患者病情稳定,则最多可延长至 12 周检测一次 INR^[37]。目前临床建议华法林的初次给药剂量为 2.5~3 mg,通常患者 INR 在 2~4 周可达到目标范围。对于特殊情况如房产复律或导管消融围术期的患者,华法林常与肝素或低分子肝素联合使用 5 天以上,当 INR 达到目标范围并持续 2 天以上时,停用肝素内药物,单独给药华法林并密切监测其 INR。

3.3 新型口服抗凝药

新型口服抗凝药又称非维生素 K 拮抗剂型口服抗凝药(Non-vitamin K antagonist Oral Anticoagulants, NOACs)。与代谢途径单一的华法林相比,除了肝脏代谢外,NOACs 还可由肾脏排泄、胆汁排泄等多种方式实现代谢^[38-40],故受药物、食物等因素影响相对较小,NOACs 相对华法林使用更为简便,在治疗过程中可免除 INR 检测,在凝血效果与出血风险之间可取得一个相对良好的平衡。

迄今为止,NOACs 主要包括直接凝血酶抑制剂(达比加群酯)和凝血因子 Xa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班与依度沙班)。NOACs 均具有确实的作用靶点,如达比加群酯在体内酯键断裂生成达比加群,选择性结合于凝血酶的纤维蛋白特异结合位点,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,阻断凝血瀑布网络,抑制血栓生成;凝血因子 Xa 抑制剂则可与 Xa 因子的活性位点结合,阻止凝血酶原转变为凝血酶,从而发挥抗凝作用^[41, 42]。在临床治疗过程中,华法林和 NOACs 的应用可进行相互转换,若临床应用华法林治疗的患者 INR<2.0 则建议转用 NOACs;临床应用 NOACs 患者若需改用华法林,则建议 NOAC 减量与华法林合用,直至 INR>2.0 时停用 NOACs^[36, 43, 44]。

然而,价格昂贵是目前我国 NOACs 类药物应用的最大桎梏,以中国大陆而言,达

比加群酯治疗过程中的日费用为华法林的 80~200 倍, 利伐沙班日费用则高达华法林的 200~500 倍^[45]。高昂的费用很可能导致患者无法负担药物费用而停用药物, 从而再次暴露于血栓栓塞与脑卒中的风险之下, 中国现阶段的国情决定了 NOACs 暂时无法广泛应用于非瓣膜性房颤患者的抗凝治疗, 因此华法林在非瓣膜性房颤患者的抗凝治疗中仍然占据着不可或缺的地位^[46]。此外, 虽然 NOACs 应用方便, 不需对 TTR 进行监测, 但部分 NOACs 如利伐沙班、依度沙班显示出比华法林更高的胃肠道出血风险^[47], 因此, 对于部分合并有消化道疾病如胃溃疡、十二指肠溃疡的患者, NOACs 的临床使用应格外谨慎。

4. 华法林抗凝质量评价与 SAME-TT₂R₂ 评分

4.1 华法林的抗凝质量评价

由于华法林抗凝功效受多种因素干扰, 其治疗效果具备一定的不可预知性, 故治疗过程中必须对应用华法林治疗的患者进行抗凝效果评估。目前, INR 在抗凝目标值范围内的时间百分比 (Time in Therapeutic Range, TTR) 是临床应用比较广泛的抗凝效果评价指标。文献报道, 死亡、缺血性脑卒中、血栓等事件的发生率与 INR 未达到目标范围的时间呈正相关^[48], TTR \geq 65% 的患者心血管并发症风险明显降低^[49], 而 TTR $<$ 45% 的患者出现血栓的风险更大^[50]。

然而, TTR 需要给药后方能进行计算, 无法提前预知, 患者计算 TTR 指标时可能已经暴露在出血风险之下, 由此, 需要建立一种有效的前瞻性评估方法用于筛选高风险出血患者, 以用于规避临床房颤患者抗凝治疗后的出血风险。

目前, 我国房颤患者应用华法林的抗凝效果相对较差, 平均 TTR 仅为 35.5%, 远低于西欧 (62.4%) 和北美 (50.9%)^[51], 其原因除种族差异外^[52], 也可能与我国房颤患者抗凝意识薄弱, 愿意接受华法林抗凝治疗的比例偏低有关。

综上所述, 我国目前亟需一种简单有效的评估方法对华法林应用后的抗凝效果和出血风险进行评价, 从而协助临床医生与药师选择合适的抗凝方案, 合理可行的评估方法对房颤患者脑卒中、全身性栓塞的预防和治疗具有不可替代的重大意义。

4.2 SAME-TT₂R₂ 评分

SAME-TT₂R₂ (Sex female, Age $<$ 60 years, Medical history [more than two comorbidities], Treatment [interacting drugs], Tobacco use [doubled], Race [doubled]) 评分系统由 Stavros Apostolakis 于 2013 年首次提出^[52], 以用于预测房颤患者应用华法林进行治疗时的抗凝效果并在患者中进行了验证。由于华法林抗凝效果受多种因素影响, 故该评分系统纳入了性别、年龄、既往史、治疗史、吸烟史、种族共六种因素对华法林的疗效进行综合评估。SAME-TT₂R₂ 具备房颤患者脑卒中和全身性栓塞两大并发症指征, 避免了与抗凝治疗不同适应症相关的可能出现的偏差和残余混淆, 该方案的临床变量仅用分级数字上体现, 使用简单, 不涉及复杂的公式, 无需使用特殊设备或软件即可进行计算, 目前已在欧美国家得到了广泛的应用, 其评分系统如下:

表 1 SAME-TT₂R₂评分系统

项目	评分
女性 (Sex female, S)	1
年龄 < 60 岁 (Age < 60, A)	1
既往史 (Medical history, Me)	1
治疗史 (Treatment, T)	1
2 年内吸烟史 (Tobacco use within 2 years, T)	2
非白种人 (Race non white, R)	2
总计	8

SAME-TT₂R₂评分可用于协助临床医生预测房颤患者接受华法林治疗后的抗凝效果并进行决策。患者 SAME-TT₂R₂评分越高,其应用华法林后抗凝效果可能越差,出现不良反应的风险越大,当 SAME-TT₂R₂评分为 0~2 时,患者预期 TTR 良好;当 SAME-TT₂R₂评分 > 2 时,则患者可能存在抗凝控制欠佳的风险。研究表明, SAME-TT₂R₂评分小于 2 的患者平均 TTR 为 67%,明显高于评分 ≥ 2 的患者^[53]。不仅如此,脑卒中风险与全因死亡率均随 SAME-TT₂R₂评分的增加而上升^[54, 55]。由此可知, SAME-TT₂R₂评分对抗凝效果、心血管不良事件、全因死亡等多种事件均有一定的预测价值,可用于进行华法林的抗凝控制评估。目前,我国关于 SAME-TT₂R₂评分的研究正处于起步阶段,主要用于房颤患者的华法林抗凝效果控制与评价。结果表明,接受华法林抗凝治疗患者的平均 TTR 随 SAME-TT₂R₂评分的上升而下降, SAME-TT₂R₂评分 > 2 的患者提示其华法林抗凝治疗效果不佳,经济条件允许时建议使用 NOACs 可能获得更好的治疗效果^[56]。此外,由于 SAME-TT₂R₂评分赋值受种族影响,非白种人评分可达 2 分,因此我国患者会出现 SAME-TT₂R₂评分偏高的现象,故有研究将评分临界值提升至 3 分^[57],在我国临床应用华法林进行治疗时,亦需考虑是否因种族差异而将评分临界值调整为 3~4 分。文献报道^[57] SAME-TT₂R₂评分 ≤ 3 的患者可应用华法林进行抗凝治疗,但需要按时监测 INR 并控制 INR 在治疗目标范围内。若 TTR 无法维持在高抗凝效果 (TTR ≥ 65%),则需要进行一定程度的干预,如加强抗凝相关教育、向患者推广 INR 自我监测与自我管理模式等。

5. 总结

综上所述,房颤致病机理复杂,并发症严重,已逐渐成为我国公共卫生领域不可忽视的一大问题。恢复窦性心律、控制心室率及防治栓塞(抗凝治疗)是房颤治疗的三大原则且临床上均具备相对成熟的相应药物治疗方案。其中,抗凝治疗被认为是复律后房颤综合治疗的首要任务,其治疗效果直接影响患者脑卒中的发生率和死亡率。作为抗凝治疗的老牌明星药物,华法林在房颤患者的抗凝治疗中依然发挥着不可或缺的作用,然而,华法林药效受干扰因素较多且具备出血风险,故提前评估其抗凝效果和出血风险具

有重大的临床应用价值。

SAMe-TT₂R₂评分作为一种新提出的华法林效果评估系统，目前用于临床验证的报道主要集中在西方国家，其实验对象主要为白种人，非白种人群相关报道相对较少。因此，本研究拟通过对给药华法林进行抗凝治疗的非瓣膜性房颤患者进行 SAMe-TT₂R₂评分，分析其与华法林抗凝效果的相关性，以期为临床决策与非瓣膜性房颤患者的抗凝策略选择提供依据。

参考文献

- [1] Chugh S S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study[J]. *Circulation*,2014,129(8):837-847.
- [2] Schnabel R B, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study[J]. *The Lancet*,2015,386(9989):154-162.
- [3] January C T, Wann L S, Alpert J S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*1-76,2014,64(21):e1-e76.
- [4] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*,2016,37(38):2893-2962.
- [5] 祁亚菲. 心房颤动患者抗血栓治疗及护理新进展分析[J]. *中西医结合心血管病杂志*, 2019,7(22):15-16.
- [6] 张澍, 杨艳敏, 黄从新等. 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017) [J]. *中华心律失常学杂志*, 2018,22(1):17-30.
- [7] 郭汉忠, 常静, 张晨等. 合并房颤的高血压病患者左房内径与左室射血分数的关系研究[J]. *临床超声医学杂志*,2015,17(5):305-307.
- [8] Gibson C M, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI[J]. *N Engl J Med*,2016,375(25):2423-2434.
- [9] 胡红玲. 非瓣膜性房颤患者脑卒中的防治新进展[D]. 重庆医科大学硕士学位论文, 2016.
- [10] Chugh A, Gurm H S, Krishnasamy K, et al. Spectrum of atrial arrhythmias using the ligament of Marshall in patients with atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*,2018,15(1):17-24.
- [11] Egorov Y V, Lang D, Tyan L, et al. Caveolae-Mediated Activation of Mechanosensitive Chloride Channels in Pulmonary Veins Triggers Atrial Arrhythmogenesis[J]. *J Am Heart Assoc*,2019,8(20):e12748.
- [12] Gumprecht J, Domek M, Lip G, et al. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management[J]. *J Hum Hypertens*,2019,33(12):824-836.
- [13] 黄从新, 张澍, 黄德嘉等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议(2018) [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*,2018,32(4):315-366.
- [14] Morin D P, Bernard M L, Madias C, et al. The State of the Art: Atrial Fibrillation

- Epidemiology, Prevention, and Treatment[J]. *Mayo Clin Proc*,2016,91(12):1778-1810.
- [15]Soliman E Z, Safford M M, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction[J]. *JAMA Intern Med*,2014,174(1):107-114.
- [16]Staerk L, Sherer J A, Ko D, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes[J]. *Circ Res*,2017,120(9):1501-1517.
- [17]Bohm M, Ezekowitz M D, Connolly S J, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*,2015,65(23):2481-2493.
- [18]赵庆彦. 2017 美国心律学会/欧洲心律学会/欧洲心律失常学会/亚太心律学会/拉美心脏起搏与电生理协会专家共识声明:心房颤动导管和外科消融更新要点解读[J]. *临床内科杂志*,2018,35(2):143-144.
- [19]Je H G, Shuman D J, Ad N. A systematic review of minimally invasive surgical treatment for atrial fibrillation: a comparison of the Cox-Maze procedure, beating-heart epicardial ablation, and the hybrid procedure on safety and efficacy[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*,2015,48(4):531-40;discussion 540-1.
- [20]张玮艺, 余萍, 张潇潇, 等. 2016 年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南(节选)(一)[J]. *中国卒中杂志*,2017,12(4):355-363.
- [21]胡大一. 对心房颤动治疗对策的思考: 复律还是控制心室率——再读 AFFIRM 研究[J]. *中国临床医生*,2004,32(11):2-3.
- [22]Healey J S, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study[J]. *The Lancet*,2016,388(10050):1161-1169.
- [23]Hart R G, Pearce L A, Aguilar M I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation[J]. *Ann Int Med*,2007,146(12):857-867.
- [24]中国心血管病预防指南(2017)写作组. 中国心血管病预防指南(2017)[J]. *中华心血管病杂志*,2018,46(1):10-25.
- [25]Friberg L, Rosenqvist M, Lip G Y H. 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.
- [26]Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)[J]. *Eur Heart J*,2012,33(19):2451-2496.
- [27]Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy[J]. *Circulation*,2003,107(12):1692-1711.
- [28]康俊萍. 华法林临床应用要点[J]. *中国医刊*,2014,49(1):11-14.

- [29]Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of Warfarin Elimination and its Clinical Implications. [J]. Clin Pharmacokin,2001,40(8):587-603.
- [30]Al-Eitan L N, Almasri A Y, Khasawneh R H. Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy[J]. Saudi Pharm J,2019,27(4):484-490.
- [31]Holm J, Lindh J D, Andersson M L, et al. The effect of amiodarone on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population[J]. J Thromb Haemost,2017,15(3):446-453.
- [32]Qu C, Li X, Zhu J, et al. Enhancement of anticoagulant action due to warfarin and benzbramarone co-prescription in patients with atrial fibrillation accompanying gout[J]. J Am Coll Cardiol,2016,68(16):C75.
- [33]李伟恩, 谭丽蓉, 彭宇程, 等. 药物相互作用下华法林的安全性和有效性研究[J]. 中国实用医药,2019,14(15):138-139.
- [34]Bress A, Patel S R, Perera M A, et al. Effect of NQO1 and CYP4F2 genotypes on warfarin dose requirements in Hispanic-Americans and African-Americans[J]. Pharmacogenomics, 2012,13(16):1925-1935.
- [35]Perera M A, Cavallari L H, Limdi N A, et al. Genetic variants associated with warfarin dose in African-American individuals: a genome-wide association study[J]. The Lancet, 2013,382(9894):790-796.
- [36]中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2013,52(1):76-82.
- [37]Schulman S, Parpia S, Stewart C, et al. Warfarin Dose Assessment Every 4 Weeks Versus Every 12 Weeks in Patients With Stable International Normalized Ratios: A Randomized Trial[J]. Ann Int Med,2011,155(10):653-659.
- [38]Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans[J]. Drug Metab Dispos, 2009,37(5):1056-1064.
- [39]Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. Influence of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Dabigatran Etexilate[J]. Clin Pharmacokinet,2010,49(4):259-268.
- [40]Bathala M S, Masumoto H, Oguma T, et al. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans[J]. Drug Metab Dispos,2012,40(12):2250-2255.
- [41]Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger N J, et al. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease[J]. J Am Coll Cardiol,2018,71(19):2162-2175.
- [42]Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: focus on

- pharmacology[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*,2012,52:79-99.
- [43]陈松文, 刘少稳. 2015年欧洲心脏节律学会非瓣膜性心房颤动患者服用新型口服抗凝药物实践指导解读[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016,24(7):414-417.
- [44]Steffel J, Verhamme P, Potpara T S, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary[J]. *Europace*,2018,20(8):1231-1242.
- [45]陈永法, 韩洪娜. 达比加群和利伐沙班及华法林预防心房颤动并发脑卒中的经济学评价[J]. *中国新药杂志*, 2016,25(11):1216-1224.
- [46]万征, 李永乐. 华法林在新型口服抗凝药物时代的地位[J]. *协和医学杂志*,2018,9(2):108-111.
- [47]Farmakis D, Davlouros P, Giamouzis G, et al. Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Practical Considerations on the Choice of Agent and Dosing[J]. *Cardiology*,2018,140(2):126-132.
- [48]Jones M, Mcewan P, Morgan C L, et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population[J]. *Heart*,2005,91(4):472-477.
- [49]Connolly S J, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range[J]. *Circulation*, 2008,118(20):2029-2037.
- [50]Veeger N J, Piersma-Wichers M, Tijssen J G, et al. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism[J]. *Br J Haematol*,2005,128(4):513-519.
- [51]Oldgren J, Healey J S, Ezekowitz M, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry[J]. *Circulation*,2014,129(15):1568-1576.
- [52]Apostolakis S, Sullivan R M, Olshansky B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAmE-TT₂R₂ score[J]. *Chest*,2013,144(5):1555-1563.
- [53]Roldan V, Cancio S, Galvez J, et al. The SAmE-TT₂R₂ Score Predicts Poor Anti-coagulation Control in AF Patients: A Prospective 'Real-world' Inception Cohort Study[J]. *Am J Med*,2015,128(11):1237-1243.
- [54]Chan P H, Hai J J, Chan E W, et al. Use of the SAmE-TT₂R₂ Score to Predict Good

- Anticoagulation Control with Warfarin in Chinese Patients with Atrial Fibrillation: Relationship to Ischemic Stroke Incidence[J]. PLoS One,2016,11(3):e0150674.
- [55]Gallego P, Roldán V, Marin F, et al. SAMe-TT₂R₂ Score, Time in Therapeutic Range, and Outcomes in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation[J]. The American Journal of Medicine,2014,127(11):1083-1088.
- [56]陈文文, 党和勤, 耿涛等. SAMe-TT₂R₂评分对非瓣膜性房颤患者应用华法林抗凝控制质量的预测能力评价[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(20):2072-2076.
- [57]伍珊珊. 房颤患者服用华法林抗凝质量及其与SAMe-TT₂R₂评分的关系[D]. 南方医科大学,2019.

致谢

(Acknowledgements)

在这个我生活了3年的校园里,从当初懵懂的新生,成长为现在可以独当一面的临床医生,三年学习时光已经接近尾声,在此我想对我的母校,我的父母、亲人们,我的老师和同学们表达我由衷的谢意。

首先,对我的导师王丽教授表示衷心感谢,谢谢您三年前选择了我,感谢您在临床及课题上的细心指导、生活中细致的关怀。导师渊博的专业知识,严谨的治学态度,精益求精的工作作风,严以律己、宽以待人的崇高风范,朴实无华、平易近人的人格魅力对我影响深远,值得我敬仰、学习。

感谢心内三科谭锋老师、张永老师、李平珍老师、任涛老师、张爱梅老师、陆倩倩老师,感谢各位老师临床工作中给予的指导。

感谢我亲爱的舍友、师哥师姐、师弟师妹们在生活及学习上给我的帮助。

感谢这三年中每一位临床带教老师,在你们的细心指导及带领下,让我逐渐成长为一名合格的医生。

我还要感谢我的父母。他们给予了我无私的爱,为我的成长付出了许许多多,焉得艾草,言树之心,养育之恩,无法回报,你们永远健康快乐将永远是我最大的心愿。

研究生: 杨诗琪

2020年 05月

作者简介

杨诗琪，女，生于1993年12月，籍贯湖北省京山市。2017年毕业于三峡大学科技学院临床医学专业，获医学学士学位。2017年7月考入石河子大学医学院临床医学专业型硕士研究生，在石河子大学医学院第一附属医院进行住院医师规范化培训（内科），攻读硕士研究生学位。

在学期间发表的文章


杨诗琪，王丽，李岳明，王楠.SAMe-TT₂R₂评分在非瓣膜性房颤抗凝疗效中的评估[J].广州医药,2020,51(2):31-35.CN: 44-1299/R

获奖情况:

2017-2018: 获得“三等学业奖学金”

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	杨诗琪	学制	3年
专业	内科学	研究方向	心血管内科
学术评语： 该论文通过观察随访应用华法林抗凝的非瓣膜性房颤患者临床资料，了解房颤患者在 SAmE-TT ₂ R ₂ 评分系统以及抗凝质量中的分布情况；分析对应用华法林抗凝的非瓣膜性房颤患者的抗凝质量的影响因素，探索 SAmE-TT ₂ R ₂ 评分对华法林抗凝质量的预测作用。该研究选题较新颖，是目前较热门的研究方向，研究者理论结合实际地采用应用型的方法和技术路线，能较好的体现专业学位特色，实践操作性强。研究方法或设计方案恰当，研究步骤和过程科学规范，研究内容的有一定的难度和深度，工作量较饱满。论点是否明确，论据是否翔实，达到了专业学位硕士论文水平要求。			
指导教师签字：  2020年6月5日			