

瓣膜性房颤和非瓣膜性房颤的区别以及抗凝策略的差异

向珍贤 罗素新 黄毕

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400042)

【摘要】心房颤动(房颤)是临床最常见的心律失常之一,可分为瓣膜性和非瓣膜性房颤,但临床医生常将其混淆。根据目前的指南,瓣膜性房颤是指机械瓣置换术后或二尖瓣中-重度狭窄合并的房颤,其他的均称为非瓣膜性房颤。区别瓣膜性和非瓣膜性房颤是由于其血栓形成的机制和栓塞风险及抗凝策略不同,目前瓣膜性房颤只能使用维生素 K 拮抗剂(华法林)抗凝,而非瓣膜性房颤可选择华法林或新型口服抗凝药(NOACs),首选 NOACs。现就瓣膜性和非瓣膜性房颤定义的演变和药物治疗的循证做一综述,旨在让临床医生对瓣膜性和非瓣膜性房颤的诊治有更好的理解。

【关键词】瓣膜性房颤;非瓣膜性房颤;抗凝;华法林;新型口服抗凝药

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.02.010

The Difference of Definition and Anticoagulation Therapy Strategies Between Valve and Non-Valve Atrial Fibrillation

XIANG Zhenxian, LUO Suxin, HUANG Bi

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias in clinical practice and can be divided into valve and non-valve atrial fibrillation; however, clinicians are often confused with the two terminologies. Current guidelines defines valve atrial fibrillation as the post-prosthetic heart valve replacement or moderate to severe mitral stenosis associated atrial fibrillation, and the others are called non-valve atrial fibrillation. The mechanisms of thrombosis, risk of embolism, and the anticoagulation therapy strategies are distinct between valve and non-valve atrial fibrillation. Current guidelines only recommend vitamin K antagonist (warfarin) for anticoagulation in patients with valve atrial fibrillation, while non-valve atrial fibrillation can adopt warfarin or new oral anticoagulants with the latter as the first choice. This review focuses on the definition evolution of valve and non-valve atrial fibrillation as well as the update of anticoagulation study literatures, with the aim to provide clinicians with a better understanding of the diagnosis and treatment of valve and non-valve atrial fibrillation.

【Key words】 Valve atrial fibrillation; Non-valve atrial fibrillation; Anticoagulation; Warfarin; New oral anticoagulants

心房颤动(房颤)是一种以快速、无序心房电活动为特征的室上性快速性心律失常,是临床最常见的心律失常之一。据最新黄从新教授牵头对中国 25 省 114 039 例 18 岁以上人群开展的调查^[1]显示,中国成人年龄标准化房颤患病率为 1.6%,按此估算,中国现房颤患者逾 2 000 万。随着人口老龄化的进程及高血压、冠心病等房颤“后备军”的不断增加,中国房颤患者将呈显著增加的趋势。房颤的危害不仅造成卒中、外周栓塞,还增加心力衰竭、血管性痴呆和死亡的风险^[2-4]。抗凝是减少房颤患者卒中最重要治疗策略,目前根据指南将房颤分为瓣膜性和非瓣膜性房颤,其抗凝策略也有不同^[5],而目前临床医生对瓣膜性和非瓣膜性房颤的理解容易造成混淆,对其抗凝策

略理解不足。现就瓣膜性和非瓣膜性房颤的区别和药物治疗的循证做一综述,旨在让临床医生对瓣膜性和非瓣膜性房颤的诊治有更好的理解。

1 瓣膜性房颤概念的变迁

2012 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)发表的房颤指南^[6]首次提出瓣膜性和非瓣膜性房颤的概念,瓣膜性房颤主要是指机械瓣置换术后或风湿性心脏病(风心病)(主要是二尖瓣狭窄)合并的房颤,但指南同时强调在当时还没有一个令人满意和统一的定义。但 2012 年 ESC 指南给出的瓣膜性房颤的定义并未“深入人心”,如在 2014 年对意大利的内科医生的一项针对瓣膜性房颤包括哪些的问卷调查^[7],结果显示半数以上的医生认为存在风

湿病史及心脏瓣膜病的临床症状是诊断瓣膜性房颤的前提条件,半数医生认为瓣膜损害的严重程度不是判断瓣膜病和非瓣膜性房颤的依据,1/3 的医生认为单纯主动脉瓣疾病伴发的房颤就足以诊断为瓣膜性房颤,还有 1/3 的医生认为存在二尖瓣关闭不全的房颤应考虑为瓣膜性房颤。由此可见,多数医生对瓣膜性房颤的定义主要根据字面意思,累及到瓣膜,即可诊断为瓣膜性房颤。国内也有以瓣膜性心脏病伴房颤作为瓣膜性房颤的诊断的文献^[8]。2014 年美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)的房颤指南^[9]指出,瓣膜性房颤是指风湿性二尖瓣狭窄、机械瓣或生物瓣置换术后、二尖瓣修补术后合并的房颤。2018 年中国房颤指南^[10]对瓣膜性房颤的定义沿用了 2014 年 ACC 的定义。随着对瓣膜性和非瓣膜性房颤认识的进展及新型口服抗凝药(novel oral anticoagulants, NOACs)临床试验的证据的增加,瓣膜性房颤的定义有所变化。2019 年 ACC 和 2020 年 ESC 的房颤指南^[11-12]更新中对瓣膜性房颤仅定义为机械瓣置换术后或中-重度二尖瓣狭窄合并的房颤,近年来的文献已广泛采用该定义^[13-15]。中国 2021 年的房颤指南^[5]也仅将机械瓣置换术后或中-重度二尖瓣狭窄合并的房颤定义为瓣膜性房颤,但目前中国诸多的文献^[16-18]对瓣膜性和非瓣膜性房颤二者仍不能准确定义,可见由于字面意思可能让临床医生产生混淆,因此有必要对瓣膜性和非瓣膜性房颤的准确含义进一步推广普及。

2 区分瓣膜性和非瓣膜性房颤的意义

临床区分瓣膜性和非瓣膜性房颤主要是基于栓塞风险及血栓形成机制不同。早在 20 世纪 70 年代, Framingham 研究^[19]发现,与无房颤或风心病二尖瓣狭窄的患者相比,有房颤的患者卒中的风险增加 5.6 倍,而房颤合并风湿性二尖瓣狭窄的患者卒中的风险增加 17.56 倍,所以风心病二尖瓣狭窄合并房颤的脑卒中风险最高。瓣膜性和非瓣膜性房颤在栓塞事件的年发生率、血栓形成部位及栓塞部位方面也有差异。瓣膜性房颤(风湿性二尖瓣狭窄)和非瓣膜性房颤年栓塞事件的发生率分别是 5%~62% 和 0%~18%;血栓形成的部位风湿性二尖瓣狭窄患者心房间和左心耳发生率分别为 56% 和 44%,而非瓣膜性房颤心房间和左心耳发生率分别为 11% 和 89%;栓塞的部位脑卒中风湿性二尖瓣狭窄患者颅内和颅外栓塞发生率分别为 60% 和 40%,而非瓣膜性房颤患者颅内和颅外栓塞发生率分别为 94% 和 6%^[20]。这些临床特征的差异导致学者们进一步探讨了瓣膜性和非瓣膜性房颤血栓形成机制的异同。目前认为,风湿性二尖瓣狭窄

导致房颤的机制包括左心房显著增大、心房内血液流变学改变、血流静止、内皮损害、炎症反应、左心耳血流静止等,非瓣膜性房颤血栓形成的机制主要为左心耳血流静止、局部炎症激活及血流速率缓慢等;而金属瓣置换术后的房颤血栓形成的机制更为复杂,除了非瓣膜性房颤血栓形成的机制,还包括外科手术的缝合环未被上皮细胞覆盖,机械瓣作为异物激活血小板以及内源性和外源性凝血系统激活等^[20]。

3 其他常见心脏瓣膜病与血栓事件

二尖瓣狭窄会显著增加房颤血栓事件,其他的心脏瓣膜病是否增加房颤卒中的风险呢?目前的研究显示,二尖瓣关闭不全会造成左心房扩大,增加房颤的发生风险,但并无证据显示二尖瓣关闭不全会增加栓塞事件的风险,相反可能会降低栓塞的风险,其机制可能与二尖瓣反流后左心房内血流速度增加,与血流缓慢或静止相比不利于血栓形成有关,但确切的机制有待进一步的研究^[21]。此外,对于主动脉瓣病变、三尖瓣病变和肺动脉瓣病变合并的房颤,也尚无足够的证据证明栓塞风险会增加^[21]。因此,瓣膜病合并的房颤不等于瓣膜性房颤,除了机械瓣置换术后或中-重度二尖瓣狭窄合并的房颤称为瓣膜性房颤,其他的都称为非瓣膜性房颤,主要是由于瓣膜性房颤栓塞事件的发生风险高,血栓形成的机制有所不同。

4 瓣膜性和非瓣膜性房颤的抗凝差异

抗凝治疗是降低房颤栓塞风险的重要治疗策略。由于瓣膜性房颤发生栓塞事件风险高,一旦诊断,除有抗凝禁忌均应抗凝治疗,而非瓣膜性房颤目前推荐基于 CHA₂DS₂-VASc 评分,男性 ≥ 2 分,女性 ≥ 3 分推荐抗凝治疗;男性 ≥ 1 分,女性 ≥ 2 分考虑抗凝治疗;而男性 0 分,女性 ≤ 1 分不推荐抗凝治疗^[12]。抗凝方案中,经荟萃数个大型随机对照研究,和安慰剂比较维生素 K 拮抗剂(华法林)可降低 64% 的脑卒中风险,奠定了华法林在房颤抗凝治疗中的地位^[22]。由于华法林在临床使用中的诸多局限性及 NOACs 的问世,在瓣膜性和非瓣膜性房颤的抗凝治疗中进行了诸多的探索,尤其是在非瓣膜性房颤中,四种 NOACs(达比加群、利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班)和华法林的头对头研究^[23]显示,预防卒中和系统性栓塞的有效性不劣于华法林,个别 NOACs 如达比加群 150 mg 每天 2 次甚至优于华法林,而安全性,尤其是颅内出血的风险 NOACs 均优于华法林。因此,目前包括中国、欧美房颤指南^[5,11-12]均推荐非瓣膜性房颤的抗凝治疗优先选择 NOACs。但目前在中国面临的主要问题是房颤的抗凝率低,据马长生教授牵头的中国房颤患者的抗凝治疗现状的流行病学调查^[24]显示,在非瓣膜性房颤患

者中,CHA₂DS₂-VASc 评分较高(男性 ≥ 2 分,女性 ≥ 3 分)的患者中,只有 6.0% 的患者接受了抗凝治疗,相比而言,瓣膜性房颤的抗凝率为 51.2%^[25],因此中国房颤患者的抗凝形势不容乐观,需在对患者的宣教方面做更多的工作和医疗方面进行规范评估及处理,以提高房颤患者的抗凝率,改善患者的预后。

相比非瓣膜性房颤,NOACs 在瓣膜性房颤中的探索较为曲折。由于中-重度二尖瓣狭窄合并房颤特殊的血栓形成机制及栓塞事件的发生风险高,在有关 NOACs 的随机对照研究中均将这类患者作为排除条件^[20],因此,中-重度二尖瓣狭窄合并房颤的患者能否从 NOACs 中获益一直无相关研究。2019 年一项针对韩国医保数据库中对于二尖瓣狭窄患者超说明书使用 NOACs 的回顾性研究^[26]分析显示,NOACs 治疗组缺血性卒中、外周栓塞及全因死亡的风险显著低于华法林,颅内出血的风险和华法林相当,提示 NOACs 可能是二尖瓣狭窄合并房颤患者抗凝治疗合理的选择。2021 年一项针对美国医保数据库中瓣膜性心脏病合并房颤的患者对比 NOACs 和华法林的回顾性分析^[27]显示,NOACs 在缺血性卒中或系统性栓塞方面优于华法林($HR = 0.64, 95\% CI 0.59 \sim 0.70$),出血事件发生的风险也较低($HR = 0.67, 95\% CI 0.63 \sim 0.72$)。这两个研究均显示,瓣膜性心脏病合并房颤的抗凝 NOACs 可能优于华法林,但其均是回顾性研究,且纳入的患者瓣膜病变的严重程度不详,能否真正诊断为瓣膜性房颤尚不明确。真正头对头的研究是 2022 年 ESC 上公布的一项利伐沙班治疗风心病房颤的随机对照研究(INVICTUS 研究)^[28],该研究在风心病房颤的患者中(81.9% 为中-重度二尖瓣狭窄)对比华法林和利伐沙班的有效性和安全性,主要研究终点为卒中、体循环栓塞、心肌梗死、血管性或不明原因死亡组成的复合性终点。结果显示,其主要研究终点利伐沙班劣于华法林($HR = 1.25, 95\% CI 1.10 \sim 1.41$),卒中或系统性栓塞的风险二者相当($HR = 1.24, 95\% CI 0.92 \sim 1.68$),死亡风险利伐沙班高于华法林($HR = 1.23, 95\% CI 1.09 \sim 1.40$);安全性终点中,大出血风险无显著性差异($HR = 0.76, 95\% CI 0.51 \sim 1.15$)。INVICTUS 研究^[28]是第一项在风心病房颤患者中进行的随机对照试验,研究提示,在风心病房颤患者中华法林和利伐沙班相比,复合心血管事件发生率低,并不增加出血事件,这和目前指南推荐的中-重度二尖瓣狭窄合并房颤只推荐使用华法林一致^[5]。此外,近期另一项通过美国医保数据库分析在瓣膜性心脏病合并房颤的患者中对比使用阿哌沙班和利伐沙班的研究^[29]显示,阿哌沙班在缺血性卒中或系统性栓塞方面

显著优于利伐沙班($HR = 0.57, 95\% CI 0.40 \sim 0.80$),出血的风险也较低($HR = 0.51, 95\% CI 0.41 \sim 0.62$),显示了不同 NOACs 有效性和安全性的差异,但仍需头对头的研究进行证实。在机械瓣置换术中,2013 年进行的一项使用达比加群对比华法林用于机械瓣置换术后的研究^[30]显示,使用达比加群组栓塞及出血事件均高于华法林组,试验提前终止。虽然以达比加群为代表的 II a 因子抑制剂对机械瓣置换术后的患者无获益,但以阿哌沙班为代表的 FXa 抑制剂的探索目前仍在进行(NCT04258488 和 NCT04142658)^[29]。由于 X 因子处于凝血瀑布的上游,FXa 抑制剂可能较 II a 因子抑制剂对凝血的抑制有更好的效应,期待更多的研究证实 FXa 抑制剂对瓣膜置换术后血栓预防的有效性和安全性,以及较华法林是否有显著的优势。

5 生物瓣置换术或二尖瓣修补术后合并房颤的抗凝治疗

生物瓣置换术或二尖瓣修补术后合并的房颤虽然目前从定义中不属于瓣膜性房颤的范畴,但 NOACs 和华法林孰优孰劣值得重视。虽然有数个小研究评估了 NOACs 对比华法林在生物瓣置换术后合并房颤的有效性和安全性,且荟萃分析显示其有效性不劣于华法林^[31],直到 2020 年 River 研究^[32]采用前瞻性的随机对照试验证实利伐沙班的有效性和安全性不劣于华法林。而 NOACs 在二尖瓣修补术后合并房颤的抗凝治疗的证据有限,但目前的指南推荐可考虑使用 NOACs,因为在 NOACs 的临床试验中包括了部分二尖瓣修补术后房颤的患者^[33],但尚缺乏专门针对二尖瓣修补术后合并房颤使用华法林和 NOACs 的头对头的研究。因此,生物瓣置换术后或二尖瓣修补术后合并的房颤,可考虑使用华法林或 NOACs。

6 结语

瓣膜性和非瓣膜性房颤由于其血栓形成机制和栓塞风险的差异,区分二者仍有重要临床意义。目前的指南推荐,瓣膜性房颤只能使用华法林抗凝,而非瓣膜性房颤可选择华法林或 NOACs,首选 NOACs。临床应重视区分瓣膜性和非瓣膜性房颤,规范抗凝治疗。

参考文献

- [1] Shi S, Tang Y, Zhao Q, et al. Prevalence and risk of atrial fibrillation in China: a national cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 23: 100439.
- [2] Rivard L, Friberg L, Conen D, et al. Atrial fibrillation and dementia: a report from the AF-SCREEN international collaboration [J]. *Circulation*, 2022, 145(5): 392-409.
- [3] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study [J]. *Stroke*, 1991, 22(8): 983-988.
- [4] Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term

- risks associated with atrial fibrillation; 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study[J]. *Am J Med*, 2002, 113(5): 359-364.
- [5] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26(1): 15-88.
- [6] Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Europace*, 2012, 14(10): 1385-1413.
- [7] Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, et al. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation; results of a physicians' survey[J]. *Europace*, 2014, 16(12): 1720-1725.
- [8] 段俊, 王多姿, 李娅君, 等. 瓣膜性房颤患者的临床特点、卒中一级预防现状及随访调查[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(3): 119-123.
- [9] January CT, Wann LS, Alpert JS, 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]. *Circulation*, 2014, 130(23): e199-e267.
- [10] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2018)[J]. *中华心律失常学杂志*, 2018, 22(4): 279-346.
- [11] January CT, Wann LS, 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1): 104-132.
- [12] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [13] Jang AY, Seo J, Park YM, et al. ABO blood type is associated with thrombotic risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(11): 3064.
- [14] Samaras A, Vrana E, Kartas A, et al. Prognostic implications of valvular heart disease in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 453.
- [15] Chiang CE, Chao TF, Choi EK, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation; a scientific statement of JACC: Asia (Part 1)[J]. *JACC Asia*, 2022, 2(4): 395-411.
- [16] 韩志杰, 段红霞, 张文治, 等. 不同性别老年非瓣膜性心房颤动患者的临床特点[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(8): 823-827.
- [17] 刘佳琦, 魏猛, 迪拉热·太外库力, 等. 非瓣膜性心房颤动患者左心耳功能异常与血栓形成事件的相关性研究[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(8): 921-927.
- [18] 段园霞, 潘志刚, 顾杰, 等. 社区老年非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗现状及影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(25): 3114-3121.
- [19] Wolf PA, Dawber TR, Thomas HJ, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke; the Framingham study[J]. *Neurology*, 1978, 28(10): 973-977.
- [20] de Caterina R, Camm AJ. What is valvular atrial fibrillation? A reappraisal[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(47): 3328-3335.
- [21] Fauchier L, Philippart R, Clementy N, et al. How to define valvular atrial fibrillation? [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108(10): 530-539.
- [22] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867.
- [23] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation; a meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
- [24] Du X, Guo L, Xia S, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China[J]. *Heart*, 2021, 107(7): 535-541.
- [25] 胡志成, 蒋超, 郑黎晖, 等. 2019 年中国心房颤动医疗质量控制报告[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(5): 427-437.
- [26] Kim JY, Kim SH, Myong JP, et al. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(10): 1123-1131.
- [27] Dawwas GK, Dietrich E, Cuker A, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with valvular atrial fibrillation; a population-based cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(7): 910-919.
- [28] Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, et al. Rivaroxaban in rheumatic heart disease-associated atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(11): 978-988.
- [29] Dawwas GK, Cuker A, Barnes GD, et al. Apixaban versus rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease; a population-based study[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(11): 1506-1514.
- [30] Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(13): 1206-1214.
- [31] Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, et al. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves[J]. *Heart*, 2019, 105(18): 1432-1436.
- [32] Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(22): 2117-2126.
- [33] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, 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[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16): 1330-1393.

收稿日期: 2022-10-24