

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.019

心房颤动并发血栓栓塞患者脑钠肽与 D-二聚体的表达及相关性分析*

盛源 郑冰清 蔡玲 别立展 洪江[△]

(上海交通大学附属第一人民医院 上海 200080)

摘要 目的:观察房颤及房颤并发血栓栓塞患者血浆内脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和 D-二聚体(D-dimer)的表达水平;探讨两者表达水平的关联性以及两者对房颤血栓栓塞的预测价值。**方法:**回顾分析 2010 年 5 月-2012 年 12 月上海市第一人民医院心内科住院病人;根据入组及排除标准将符合条件的研究对象 74 例分为对照组、单纯房颤组与房颤血栓组;对所有对象进行数据采集,包括年龄、性别、血脂情况、高血压病史、血糖等情况;对所有对象进行 D-dimer 及 BNP 水平的数据采集。**结果:**(1)房颤血栓组的年龄明显高于对照组($P<0.01$)和单纯房颤组($P<0.001$);(2)房颤血栓组的 D-dimer 和 BNP 水平高于单纯房颤组($P<0.05$)和对照组($P<0.001$);(3)单纯房颤组 BNP 水平与 D-dimer 水平呈正相关性($r=0.507, P=0.004$),房颤血栓组 BNP 水平与 D-dimer 水平呈正相关性($r=0.680, P<0.001$)。**结论:**(1)心房颤动患者随着年龄的增加并发血栓栓塞风险也增加,指导我们在临床治疗时需要重视年龄因素。(2)患者血浆中 D-dimer 和 BNP 水平的增高是心房颤动并发血栓栓塞患者的危险信号。(3)D-dimer 和 BNP 检测在预防心房颤动并发血栓栓塞中有重要的临床意义。

关键词:心房颤动;血栓栓塞;D-二聚体;脑钠肽

中图分类号:R541.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)07-1271-04

Correlation of Brain Natriuretic Peptide with D-dimer in Patients with Atrial Fibrillation*

SHENG Yuan, ZHENG Bing-qing, CAI Ling, BIE Li-zhan, HONG Jiang[△]

(First People's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT Objective: To observe the level of brain natriuretic peptide (BNP) and D-dimer in patients with atrial fibrillation (AF) and its thromboembolic complication; To elucidate the relationship between BNP, D-dimer and embolism complication in patients with atrial fibrillation. **Methods:** Seventy-four patients were selected from patients in Department of Cardiology in Shanghai First People's Hospital from May 2010 to December 2012. They were divided into control group, AF group and thrombosis group according to inclusion and exclusion criteria. We collected data on all selected patients of age, gender, history of hypertension, blood lipid and blood glucose. We also reviewed level of D-dimer and BNP of these patients. **Results:** (1) The patients in thrombosis group were older than control group ($P<0.01$) and AF group ($P<0.001$). (2) Levels of D-dimer and BNP were higher in thrombosis group than control group ($P<0.05$) and AF group ($P<0.001$). (3) There was positive correlation between BNP and D-dimer in AF group ($r=0.507, P=0.004$) and in thrombosis group ($r=0.680, P<0.001$). **Conclusions:** (1) The risk of thromboembolism is related to age of AF patients. (2) Increased levels of D-dimer and BNP in plasma is a dangerous signal of patients with thromboembolism. (3) D-dimer and BNP detection has important clinical significance in preventing atrial fibrillation complicated with thromboembolism.

Key words: Atrial fibrillation; Thromboembolism; D-dimer; Brain natriuretic peptide

Chinese Library Classification(CLC): R541.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1271-04

前言

随着我国人口老龄化程度的日益加深以及人们饮食生活方式的巨大改变,心血管疾病已成为老年人常见慢性疾病。其中,心律失常严重危害到病人的日常生活,而心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上最为常见的持续性室上性心律失常^[1]。研究证明,心房颤动是与血栓栓塞及凝血异常有关的疾病,其并发症的严重程度在于容易形成心房内附壁血栓,血栓脱落导致栓塞^[2]。心房颤动患者一旦发生血栓栓塞,其致残率、致死率高^[3]。所以,了解心房颤动血栓栓塞并发症的危险因素以及探讨

其诊断标记物有助于这类疾病的预防,并可提高心房颤动患者存活率,以及改善他们的生活质量。

D-二聚体(D-dimer, D-D)是纤溶酶对交联纤维蛋白进行降解后产生的降解产物之一,反映体内凝血系统的活性, D-dimer 的水平升高是血栓前状态和血栓形成的一个十分敏感的指标^[4]。Matin F 等^[5]发现心房颤动血栓阳性组和血栓阴性组的 D-dimer 水平均明显高于窦律组和正常组,说明房颤患者均存在一定程度的高凝状态;另一研究发现血栓阳性组患者 D-dimer 水平明显高于血栓阴性组,且判别分析显示使用 D-dimer 水平判定是否存在左房血栓形成的准确性达 84.6%,

* 基金项目:国家重点基础发展规划项目(973 项目)(2007CB12008)

作者简介:盛源(1987-),男,硕士,住院医师,主要研究方向:心律失常,电话:13524716651, E-mail: shengyuan.0556@aliyun.com

△ 通讯作者:洪江, E-mail: jhong.pku@163.com

(收稿日期:2014-07-09 接受日期:2014-07-30)

提示 D-dimer 水平有可能作为诊断心房颤动患者左房血栓形成的有效指标^[9]。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是肾素-血管紧张素-醛固酮系统唯一的天然拮抗剂^[7]。BNP 可直接反映左室功能,是心衰最准确的预测^[8]。研究表明,血浆 BNP 的水平可以作为心肌梗塞的独立危险因子^[9],也可以对肺栓塞的初步诊断有一定的价值^[10],同时 Shibasaki 等^[11]进行的一项研究显示,血浆 BNP 水平可以作为住院期间急性缺血性卒中患者死亡的一个预测指标。近期研究表明,BNP 水平升高可能与心房颤动以及心房颤动患者随后发生血栓栓塞事件有关^[12],但是其具体机制及与 D-二聚体的相关性尚未完全阐明。本文旨在探讨房颤及房颤并发血栓栓塞患者中 BNP 表达水平与 D-二聚体表达水平的关联性以及两者对房颤血栓栓塞的预测价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究对象为 2010 年 5 月-2012 年 12 月上海市第一人民医院内科住院病人,均经患者本人知情同意。本研究入选标准为:临床资料完整的患者;未服用华法林及抗血小板药物或至少停药 2 周以上的患者。本研究中排除标准为:心功能 IV 级患者;肿瘤患者;近期有外伤史、手术史、活动性出血病史患者;处于感染急性期患者;急性心肌梗死患者;重度高血压患者;血脂异常患者;高血糖患者;严重肝、肾功能不全患者等。

1.2 仪器与试验方法

所有病人均为入院第二日早上空腹采集肘静脉血,采用日本 Sysmex 公司的 CA7000 全自动凝血分析仪检测血浆 D-二聚体,试剂购自日本 Sysmex 公司;采用美国 Bioste 公司的 Triage Meter Pro 分析仪检测血浆 BNP 水平,试剂购自美国 Bioste 公司。经食管超声心动图(TEE)检查所用仪器为荷兰 Philips 公司 iE33 型彩色多普勒超声诊断仪,左房/左心耳血栓为团块状实质性回声影。

本研究采用回顾性研究,首先设计数据表格,将所需的筛查及统计项目(如患者住院号、姓名、年龄、性别、房颤类型、血脂情况、D-dimer 水平、BNP 水平、抗凝及抗血小板治疗情况、高血压病史、血糖情况等)分列成项。根据入选标准及排除标准,分别选择经食管超声心动图(TEE)检查发现左心房有血栓者 6 例(其中高血压病 4 例),另选择有明确外周动脉血栓栓塞(脑栓塞或肺栓塞)并发症者 16 例(其中高血压病 9 例),此 22 例为房颤血栓组。另选取经 TEE 检查未发现血栓且无外周动脉血栓栓塞(脑栓塞或肺栓塞)并发症,临床情况与血栓组相匹配的 31 例(高血压病 19 例)心房颤动患者为单纯房颤组,排除标准同血栓组。心房颤动患者房颤病史平均 5.5 年(0.5 个月~20 年)。另选取 21 例存在器质性心脏病但仍为窦性心律的患者作为无房颤组(对照组)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,正态分布的各项计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示,正态分布的计量资料组间比较用 One-Way ANOVA 检验,非正态分布的资料组间比较用非参数秩和检验;计数资料以频数和百分比表示,组间比较采用卡方检验;相关性分析对于 D-dimer 测定值和 BNP 测定值采用 Pearson 分析,结果以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况

入选患者的年龄、性别、房颤病程、高血压病史、甘油三脂、空腹血糖等情况见表 1、表 2。房颤血栓组的年龄相较于对照组($P < 0.01$)和单纯房颤组($P < 0.001$)均有统计学意义;单纯房颤组与房颤血栓组的心房颤动病史之间没有统计学意义;三组间患者年龄、高血压病史情况、甘油三脂及空腹血糖情况等均无统计学意义。

表 1 三组患者的一般情况

Table 1 General situations in three groups

Group	Control (n=21)	Atrial fibrillation (n=31)	Thrombosis (n=22)
Age (years)	65.7± 7.9	62.7± 11.9	76.0± 8.9***
History of AF (years)	--	5.23± 4.99	6.55± 5.10
Triglyceride (mmol/L)	1.12± 0.31	1.17± 0.35	1.14± 0.35
Fasting blood-glucose (mmol/L)	4.85± 0.67	4.78± 0.63	4.94± 0.41

注:**与对照组比较 $P < 0.01$;###与单纯房颤组比较 $P < 0.001$ 。

Note: ** $P < 0.01$ vs control group; ### $P < 0.001$ vs AF group.

表 2 三组患者的一般情况

Table 2 General situations in three groups

Group	Control (n=21)	Atrial fibrillation (n=31)	Thrombosis (n=22)
Gender			
Male, n (%)	13(61.90)	19(61.29)	13(59.09)
Female, n (%)	8(38.10)	12(38.71)	9(40.91)
History of hypertension			
Yes, n (%)	14(66.67)	19(61.29)	13(59.09)
No, n (%)	7(33.33)	12(38.71)	9(40.91)

2.2 三组间测得的血浆 D-dimer 数值的比较

研究对象中对照组 D-dimer 平均值 0.19 ± 0.10 mg/L, 单纯房颤组 D-dimer 平均值 0.30 ± 0.25 mg/L, 房颤血栓组 D-dimer

平均值 0.79 ± 1.31 mg/L, 结果显示房颤血栓组相较于单纯房颤组和对对照组均有统计学意义 ($P < 0.05$), 单纯房颤组相较于对照组没有统计学意义。(表 3 和图 1)。

表 3 三组间测得的 D-dimer 数值的比较

Table 3 Comparison of D-dimer values in three groups

Group	Control	Atrial fibrillation	Thrombosis
	(n=21)	(n=31)	(n=22)
D-dimer (mg/L)	0.19 ± 0.10	0.30 ± 0.25	$0.79 \pm 1.31^{* \#}$

注: * 与对照组比较 $P < 0.05$; # 与单纯房颤组比较 $P < 0.05$ 。

Note: * $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs AF group.

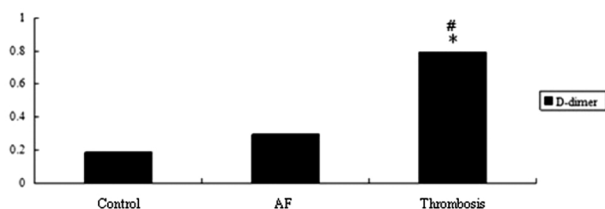


图 1 各组 D-dimer 测得数值的比较

Fig.1 Comparison of D-dimer values in three groups

* $P < 0.05$ 比对照组; # $P < 0.05$ 比单纯房颤组

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs AF group

2.3 三组间测得的血浆 BNP 数值的比较

研究对象中对照组 BNP 平均值 47.92 ± 27.15 pg/ml, 单纯房颤组 BNP 平均值 75.37 ± 58.19 pg/ml, 房颤血栓组 BNP 平均值 217.40 ± 138.11 pg/ml, 结果显示房颤血栓组相较于单纯房颤组和对对照组均有显著统计学意义 ($P < 0.001$), 单纯房颤组相较于对照组没有统计学意义。(表 4 和图 2)。

2.4 三组 D-dimer 水平与 BNP 水平结果相关性分析

经相关性分析显示, 对照组 BNP 水平与 D-dimer 水平无相关性 ($r = 0.026, P = 0.911$)。单纯房颤组 BNP 水平与 D-dimer 水平呈正相关性 ($r = 0.507, P = 0.004$)。房颤血栓组 BNP 水平与 D-dimer 水平呈正相关性 ($r = 0.680, P < 0.001$)。(表 5 和图 3)。

表 4 三组间测得的 BNP 数值的比较

Table 4 Comparison of BNP values in three groups

Group	Control	Atrial fibrillation	Thrombosis
	(n=21)	(n=31)	(n=22)
BNP (pg/ml)	47.92 ± 27.15	75.37 ± 58.19	$217.40 \pm 138.11^{*** \# \# \#}$

注: *** 与对照组比较 $P < 0.001$, ### 与单纯房颤组比较 $P < 0.001$ 。

Note: *** $P < 0.001$ vs control group; ### $P < 0.001$ vs AF group.

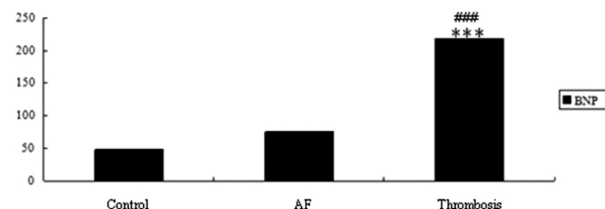


图 2 各组 BNP 测得数值的比较

Fig. 2 Comparison of BNP values in three groups

*** $P < 0.001$ 比对照组; ### $P < 0.001$ 比单纯房颤组

*** $P < 0.001$ vs control group; ### $P < 0.001$ vs AF group

3 讨论

本研究发现房颤血栓组平均年龄相较对照组与单纯房颤

组为高。根据 2010 年欧洲房颤指南^[13]推出的 CHADS2-VASc 进行卒中和栓塞的危险分层, 影响因素主要分为 2 类, 即 "主要危险因素" 及 "临床相关的非主要危险因素", 其中 "主要危险因素" 就有一项包括年龄 > 75 岁。本研究结果提示的结果与指南栓塞的主要危险因素结果相近, 表明心房颤动患者随着年龄的增加并发血栓栓塞风险也增加, 指导我们在临床治疗时需要重视年龄因素, 及时进行血栓检测以及抗凝治疗, 以防止并发血栓栓塞。除此以外, 我们还对三组患者的其他一般情况比如性别及高血压、血糖和血清甘油三酯等情况进行了统计和分析, 结果发现三组间各项指标均无统计学意义, 基本排除了其他主要危险因素对下一步试验的影响, 为进一步准确研究 D-dimer 及 BNP 与心房颤动及心房颤动并发血栓栓塞的关系打下基础。

表 5 三组 D-dimer 与 BNP 相关性分析

Table 5 Correlation analysis on D-dimer and BNP in three groups

	Pearson correlation coefficient	P
Control	0.026	$= 0.911$
Atrial fibrillation	0.507	$= 0.004$
Thrombosis	0.680	< 0.001

D-dimer 是一个特异性的纤溶过程标记物, 主要反映纤维蛋白溶解功能^[14]。同时, D-dimer 是反映机体凝血与纤溶状态的

一个敏感性高而又特异性低的指标^[15]。目前研究已证明, 房颤及房颤并发血栓栓塞与血栓前状态或高凝状态的存在密切相

关^[16]。D-dimer 水平是血栓前状态和血栓形成的一个十分敏感的指标^[4]。我们的研究发现,房颤血栓组患者血浆中的 D-dimer 含量较对照组与单纯房颤组增高,这与国内外的现有研究结果相符合。在临床上,血浆 D-dimer 水平的测定来预示及辅助诊断房颤患者并发血栓栓塞已经广泛被应用。

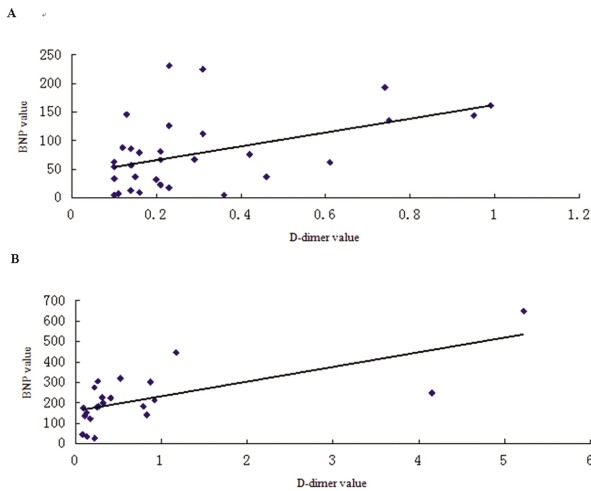


图3 单纯房颤组(A)和房颤血栓组(B)中 D-dimer 测得数值与 BNP 测得数值的相关性分析

Fig. 3 Correlation analysis on D-dimer and BNP in AF group (A) and thrombosis group (B)

人类的 BNP 基因位于 1 号染色体短臂的末端,由 32 个氨基酸组成,其包括 3 个外显子和 2 个内含子,与其上游的心房肽基因片段相连^[17]。BNP 分布于在人体内 BNP 主要分布在心、脑、肺、脊髓等组织,在各组织中心脏内的 BNP 含量相对最高,但血浆浓度较低。BNP 是主要由左心室分泌并释放到血液循环中的循环激素,当动脉压的增高、左室肥厚和扩张、急性心肌梗死等情况发生时,心室壁张力增加并刺激 BNP 分泌^[18,19]。因而,BNP 在鉴别充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 和非 CHF 所致呼吸困难、心衰治疗的评估检测、左室功能不全以及急性冠脉综合症的风险评估等方面均具有重要临床应用价值^[20]。我们的研究发现房颤血栓组患者血浆中的 BNP 含量较对照组与单纯房颤组增高,表明患者血浆中 BNP 含量的增高也可能成为心房颤动并发血栓栓塞患者的危险信号。同时,我们也发现单纯房颤组患者 BNP 的含量与对照组接近,即未发现 BNP 含量在房颤未并发血栓栓塞患者中的改变,说明 BNP 的增高不一定能够提示心房颤动的发生发展,但 BNP 的增高可作为心房颤动并发血栓栓塞的危险因子,在临床上提示心房颤动患者有并发血栓栓塞的可能,所以有较强的临床应用价值。

已有研究证明,D-dimer 水平是血栓前状态和血栓形成的一个十分敏感的指标^[4]。而心房颤动并发血栓栓塞与血栓前状态或高凝状态的存在密切相关^[16],本研究也在此基础上进一步证实了 D-dimer 和 BNP 均可作为提示心房颤动并发血栓形成的标记物。那究竟它们两者之间的关系是怎样的呢?为此我们作了更进一步的研究,即将各组的 D-dimer 和 BNP 作相关性分析,结果发现在单纯房颤组及房颤血栓组中 D-dimer 与 BNP 存在正相关性,即 D-dimer 增加,BNP 也随之增加,反之亦然。

这说明 D-dimer 和 BNP 均可以作为评价心房颤动及心房颤动并发血栓栓塞的危险性因子,使心房颤动血栓栓塞发生时的检测增加了一个预测因子。在临床上,我们一直使用血浆 D-dimer 进行血栓风险的检测,在考虑心房颤动患者可能出现血栓栓塞的情况下进行另一预测因子 BNP 检测,其结果对心房颤动并发血栓栓塞同样具有提示意义。由于心房颤动造成的血栓栓塞的致残致死率高,而目前抗凝治疗是预防血栓事件的最有效手段,但是由抗凝治疗而带来的出血风险让很多心房颤动患者望而却步,所以 BNP 作为一个新的心房颤动血栓栓塞的预测因子,可随着 D-dimer 水平的增高而增高,明确心房颤动患者有无并发血栓,从而减少不必要的抗凝以及相应的出血风险。

当然,本研究还存在一定不足,首先,研究对象较少,有些统计学结果可能受到影响,还需要进一步的大规模的临床研究来为临床预防和治疗提出更多的证据;再者,在剔除了其他危险因子的情况下,仅比较了 D-dimer 和 BNP 两种因子,进一步试验可将其他已明确的危险因子与之一起作 Logistic 回归分析,为心房颤动合并血栓栓塞患者提出更多的预防可能性。

综上所述,本研究揭示了 D-dimer 和 BNP 在心房颤动和心房颤动并发血栓栓塞中的预测作用,具有一定的理论意义和临床价值。

参考文献 (References)

- [1] 中华医学会心血管病分会. 中国部分地区心房颤动住院病例回顾性调查[J]. 中华心血管病杂志, 2003,31(12):4
- [2] Society of Cardiology, Chinese Medical Association. Retrospective investigation of hospitalized patients with atrial fibrillation in major parts of China[J]. Chin J Cardiol, 2003,31(12):4
- [3] 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
- [4] 刘明, 沈玉祥, 袁建军, 等. 血小板激活及内皮损伤血液标志物对心房颤动血栓栓塞危险性的评价[J]. 临床心血管病杂志, 2005,21(6): 3
- [5] Liu Ming, Shen Yu-xiang, Yuan Jian-jun, et al. Values of platelet activity and endothelial dysfunction markers for estimating risk of thromboembolic complications in atrial fibrillation [J]. J Clin Cardio, 2005,21(6):3
- [6] Dempfle CE. D-dimer assays: the current status and new assay technologies[J]. Thromb Res, 2006,118(5):569-571
- [7] Marin F, Roldan V, Climent VE, et al. Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and fibrin D-dimer concentrations in acute onset non-rheumatic atrial fibrillation [J]. Heart, 2004, 90 (10): 1162-1166
- [8] Nozawa T, Inoue H, Hirai T, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation [J]. Int J Cardiol, 2006, 109(1): 59-65
- [9] Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic-peptide family[J]. Lancet, 1997, 349(9061): 1307-1310
- [10] Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure [J]. N Engl J Med, 2002, 347(3): 161-167
- [11] Yamashita T, Seino Y, Ogawa A, et al. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency[J]. J Cardiol, 2010, 55 (3): 377-383

(下转第 1285 页)

- 2008, 29(18): 2202-2211
- [7] Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. Drug-eluting stenting followed by cilostazol treatment reduces late restenosis in patients with diabetes mellitus the DECLARE-DIABETES Trial (A Randomized Comparison of Triple Antiplatelet Therapy with Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Diabetic Patients) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(12): 1181-1187
- [8] Jeong YH, Lee SW, Choi BR, et al. Randomized comparison of adjunctive cilostazol versus high maintenance dose clopidogrel in patients with high post-treatment platelet reactivity: results of the ACCEL-RESISTANCE (Adjunctive Cilostazol Versus High Maintenance Dose Clopidogrel in Patients With Clopidogrel Resistance) randomized study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(13): 1101-1109
- [9] Han Y, Li Y, Wang S, et al. Cilostazol in addition to aspirin and clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: a randomized, controlled study[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(4): 733-739
- [10] Lee BK, Lee SW, Park SW, et al. Effects of triple antiplatelet therapy (aspirin, clopidogrel, and cilostazol) on platelet aggregation and P-selectin expression in patients undergoing coronary artery stent implantation[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(4): 610-614
- [11] Goto S. Cilostazol: potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding [J]. *Atheroscler Suppl*, 2005, 6(4): 3-11
- [12] Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, et al. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(5): 939-1003
- [13] Motovska Z, Widimsky P, Petr R, et al. Optimal pretreatment timing for high load dosing (600 mg) of clopidogrel before planned percutaneous coronary intervention for maximal antiplatelet effectiveness[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 144(2): 255-257
- [14] Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2004, 109(25): 3171-3175
- [15] Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(2): 282-287
- [16] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial [J]. *Lancet*, 2008, 371(9621): 1353-1363
- [17] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015

(上接第 1274 页)

- [10] Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction [J]. *J Card Fail*, 2005, 11 (5 Suppl): S65-69
- [11] Shibazaki K, Kimura K, Okada Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an independent predictor of in-hospital mortality after acute ischemic stroke[J]. *Intern Med*, 2009, 48(18): 1601-1606
- [12] Sadanaga T, Kohsaka S, Mitamura H, et al. Elevated B-type natriuretic peptide level as a marker of subsequent thromboembolic events in patients with atrial fibrillation[J]. *Heart Vessels*, 2011, 26(5): 530-535
- [13] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2369-2429
- [14] Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(11): 812-821
- [15] Mahe I, Drouet L, Simoneau G, et al. D-dimer can predict survival in patients with chronic atrial fibrillation [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2004, 15(5): 413-417
- [16] Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33 (5): 1424-1426
- [17] McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2003, 4(2): 72-80
- [18] Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel "white count" for congestive heart failure[J]. *J Card Fail*, 2001, 7(2): 183-193
- [19] Jourdain P, Funck F, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide and heart failure[J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2001, 94(2): 124-129
- [20] Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(2): 379-385