

外周血 CD64 指数对非瓣膜性心房颤动病人 左心房血栓形成的预测价值

徐建辉, 李朋, 杨海珍, 李屏, 胡威, 李雪玉, 陈硕

作者单位: 武汉科技大学附属孝感医院心血管内科, 湖北 孝感 432000

摘要:目的 探讨外周血 CD64 指数对非瓣膜性心房颤动(Non-Valvular Atrial fibrillation, NVAf)病人左心房血栓形成的预测价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2018 年 1 月于武汉科技大学附属孝感医院收治的怀疑存在左心房血栓的 NVAf 病人 280 例作为研究对象, 根据食管心脏超声(TEE)检查结果, 分为血栓组(53 例)和非血栓组(227 例)。记录两组病人一般临床资料及相关实验室检查等指标, 分析 NVAf 病人左心房血栓形成的独立危险因素, 绘制受试者工作曲线(ROC)分析外周血 CD64 指数对 NVAf 病人左心房血栓形成的预测价值。结果 血栓组病人外周血 CD64 指数显著高于非血栓组病人, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, 房颤病程、卒中风险评分(CHADS₂评分、CHA₂DS₂-VASc 评分)及 CD64 指数是病人左心房血栓形成的独立危险因素; 相关性分析显示, 血栓组病人 CD64 指数水平与 CHADS₂评分、CHA₂DS₂-VASc 评分呈正相关(CHADS₂评分: $r = 0.930, P < 0.0001$; CHA₂DS₂-VASc 评分: $r = 0.920, P < 0.0001$)。ROC 曲线分析显示, 外周血 CD64 指数曲线下面积为 0.852(95%CI: 0.736~0.932), 其最佳工作点为 6.3, 此时预测左心房血栓形成的灵敏度和特异度分别为 84.8% 和 85.3%。结论 外周血 CD64 指数在 NVAf 并发左心房血栓形成的病人中明显升高, 其可作为左心房血栓形成的独立危险因素, 对于评估 NVAf 并发左心房血栓形成, 具有一定的临床运用价值。

关键词: 心房颤动; 血栓形成; 心房; 超声心动描记术, 经食管; 中性白细胞; 受体, IgG; 流式细胞术; CD64 指数; 非瓣膜性心房颤动; CHADS₂评分; CHA₂DS₂-VASc 评分

The predictive value of CD64 index in peripheral blood in non-valvular atrial fibrillation patients with left atrial thrombus

XU Jianhui, LI Peng, YANG Haizhen, LI Ping, HU Wei, LI Xueyu, CHEN Shuo

Author Affiliation: Department of Cardiology, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan, Hubei 432000, China

Abstract: Objective To evaluate the predictive value of CD64 index in peripheral blood on left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf). **Methods** 280 patients with NVAf suspected with left atrial thrombus who were admitted to Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology from January 2014 to January 2018 were enrolled. According to the results of transesophageal echocardiography examination (TEE), these patients were divided into the thrombus group (53 cases) and non-thrombus group (227 cases). The clinical data and related laboratory examination of the patients were recorded, the independent risk factors of left atrial thrombosis were analyzed by logistic regression, and the predictive value of CD64 index in peripheral blood on left atrial thrombosis in NVAf patients were assessed by receiver operator characteristic curve (ROC). **Results** The level of CD64 index in peripheral blood were significantly higher in thrombus group than that in non-thrombus group ($P < 0.05$), the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The multivariate logistic regression analysis showed that atrial fibrillation, CHADS₂ score, CHA₂DS₂-VASc score, CD64 index were independent risk factor for left atrial thrombosis in patients. The correlation analysis showed that CD64 index in thrombosis group were positively correlated with CHADS₂ and CHADS₂-VASc score (CHADS₂ score: $r = 0.930, P < 0.0001$; CHADS₂-VASc score: $r = 0.920, P < 0.0001$). ROC curve analysis showed that the area under curve of CD64 index level was 0.852 (95%CI 0.736~0.932), and optimal operating point (OOP) was 6.3, which had 84.8% sensitivity and 85.3% specificity. **Conclusion** The CD64 index in peripheral blood was significantly increased in patients with NVAf complicated with left atrial thrombosis, which could be used as an independent risk factor for left atrial thrombosis. The CD64 index in peripheral blood could effectively predict the occurrence of NVAf complicated with left atrial thrombosis, which has certain clinical application value.

Key words: Atrial fibrillation; Thrombosis; Heart atria; Echocardiography, transesophageal; Neutrophils; Receptors, IgG; Flow cytometry; CD64 index; Non-valvular atrial fibrillation; CHADS₂ score; CHA₂DS₂-VASc score

非瓣膜性心房颤动(Non-Valvular Atrial fibrillation, NVAF)是临床常见的心律失常,其患病率高达0.77%。NVAF不仅显著增加病人卒中风险,同时也与心力衰竭的发生、发展密切相关^[1]。血栓栓塞是NVAF最严重的并发症之一,血栓形成于左心房,其中左心耳是NVAF形成血栓的主要部位,这与左心耳结构和功能的变化密切相关^[2]。早期的预测左心房血栓形成,对于降低缺血性脑卒中的发生率,具有重要的临床意义^[3]。经食管心脏超声心动图(TEE)可直观的诊断左心房血栓形成情况,但该检查具有有创性,特别是对于高龄病人,存在一定的风险,从而导致左心房血栓形成的诊断,受到一定局限^[4]。NVAF血栓形成的发生与多种因素有关,一些研究认为,炎症在NVAF血栓形成的发生过程中,具有重要作用^[5]。一些炎性标志物如C-反应蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞比值等在心房颤动病人体内水平显著升高,同时是心房颤动病人血栓形成的独立危险因素^[6]。CD64指数是中性粒细胞CD64与淋巴细胞CD64的平均荧光强度之比,作为免疫球蛋白超家族成员,是感染性及炎症性疾病诊断的有效指标,具有较高的敏感性和特异性^[7],但是否能有效的预测NVAF病人左心房血栓形成,相关研究尚未阐明。本研究通过分析(1)NVAF病人左心房血栓形成的危险因素;(2)探讨CD64指数水平与NVAF病人卒中风险评分(CHADS₂评分、CHA₂DS₂-VASc评分)的相关性;(3)ROC曲线分析CD64指数对NVAF病人左心房血栓形成的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2018年1月武汉科技大学附属孝感医院收治住院的怀疑存在左心房血栓的NVAF病人280例作为研究对象,其中男169例,女111例,年龄范围为44~88岁,年龄(65.3±13.8)岁。入选标准:(1)所有病人均符合2010年欧洲心脏病协会制定的《心房颤动治疗指南》的诊断标准^[8];(2)所有病人24 h动态心电图提示心房颤动;(3)超声心动图排除瓣膜性疾病;(4)征得了研究对象的书面知情同意。排除标准:(1)心脏瓣膜性疾病、甲亢性心脏病、先天性心脏病等病人;(2)存在严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、自身免疫性疾病的病人;(3)存在严重感染等对CD64指数产生影响的病人。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 研究方法

1.2.1 病史采集 详细记录入选病人的一般临床资料,包括年龄、性别、体质指数(BMI),吸烟史、既往是否患有高血压、糖尿病、冠心病病史,房颤类

型及房颤病程等。根据CHADS₂及CHA₂DS₂-VASc评分标准,计算其评分情况。

1.2.2 CD64指数检测 入院后采集NVAF病人外周静脉血3 mL,经肝素抗凝后,加入单克隆CD64抗体30 μL(BD Biosciences,美国)震荡混匀,设定阴性对照为IgG-FITC。加入同体积磷酸缓冲盐溶液(PBS),离心后弃上清。在流式细胞仪上进行检测。依据前向和侧向散射光点图,以中性粒细胞和淋巴细胞分别设门,分别取中性粒细胞和淋巴细胞的平均荧光强度,CD64指数为中性粒细胞与淋巴细胞CD64平均荧光强度的比值。

1.2.3 经食道超声心动图 所有行TEE检查的病人,检查前均签署知情同意书,同时禁食8 h。根据TEE所显示的结果将NVAF病人分为左心房血栓组(53例)和无左心房血栓组(227例)。左心房血栓形成定义为病人经TEE检查提示左心房存在固定或移动的团块回声。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行数据分析。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均通过正态及方差齐性检验。组间比较采用 t 检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson相关法。此外,采用logistic回归探讨左心房血栓形成的危险因素,运用Graphpad软件做ROC曲线分析CD64指数对NVAF病人左心房血栓形成的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 两组在年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史及冠心病病史等方面,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血栓组房颤分型中的持续性房颤的发生率与非血栓组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但血栓组房颤病程较非血栓组更长($P < 0.05$);与非血栓组比较,血栓组CHADS₂、CHA₂DS₂-VASc评分、CD64指数水平明显升高,差异有统计学意义。见表1。

2.2 左心房血栓形成的logistics回归分析 以本次研究的280例NVAF病人临床资料为样本,以左心房血栓形成为应变量,赋值1=(血栓组),0=(非血栓组)。以前述单因素分析(表1)中 $P < 0.10$ 的指标/因素为自变量,建立非条件logistic回归模型。回归过程采用后退法以进行自变量的选择和剔除,设定 α 退出=0.05。回归结果:共有房颤病程、CHADS₂评分、CHA₂DS₂-VASc评分及CD64指数等4个变量被保留入回归方程($P < 0.05$)。提示房颤病程、CHADS₂评分、CHA₂DS₂-VASc评分及CD64指数灯4个因素为NVAF病人左心房血栓形成的独立危险因素,见表2。

表1 怀疑存在左心房血栓的非瓣膜性心房颤动病人280例
血栓组与非血栓组一般临床资料比较

临床资料	血栓组 (n=53)	非血栓组 (n=227)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	66.1 $\pm$ 12.5	65.1 $\pm$ 13.6	(0.489)	0.625
性别/例(男/女)	32/21	137/90	0.000	0.997
体质量指数/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.5 $\pm$ 2.2	25.0 $\pm$ 2.9	(1.396)	0.166
吸烟史/例(%)	19(39.6)	91(40.1)	0.324	0.569
高血压史/例(%)	34(64.1)	140(61.7)	0.112	0.738
糖尿病史/例(%)	29(54.7)	120(52.9)	0.059	0.808
冠心病史/例(%)	31(58.5)	138(60.8)	0.095	0.758
持续性房颤/例(%)	43(81.1)	155(68.3)	3.426	0.064
房颤病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	1.4 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.2	(18.360)	<0.001
CHADS ₂ 评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	2.5 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.5	(15.730)	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)	3.5 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 0.5	(17.640)	<0.001
CD64指数/ $\bar{x} \pm s$	7.6 $\pm$ 0.5	3.2 $\pm$ 0.4	(68.590)	<0.001

表2 心房颤动病人血栓形成的独立危险因素

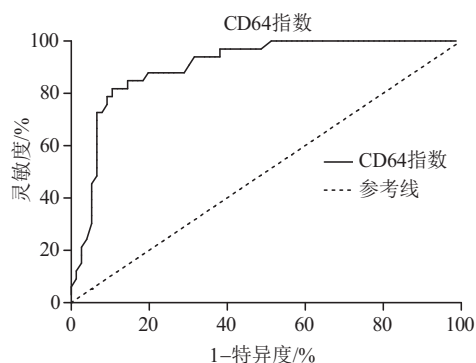
因素	回归 系数	标准 误差	Wald χ^2 值	P值	OR	OR 95% 置信区间
房颤病程	0.174	0.063	7.741	0.005	1.190	1.053 ~ 1.345
CHADS ₂ 评分	0.457	0.128	12.720	0.000	1.580	1.229 ~ 2.032
CHA ₂ DS ₂ - VASc评分	0.560	0.237	5.557	0.018	1.750	1.099 ~ 2.787
CD64指数	0.820	0.265	9.535	0.002	2.270	1.349 ~ 3.820

2.3 相关性分析 相关性分析显示,血栓组病人CD64指数水平与CHADS₂评分、CHA₂DS₂-VASc评分呈正相关(CHADS₂评分: $r=0.930$, $P<0.0001$; CHA₂DS₂-VASc评分: $r=0.920$, $P<0.0001$),见图1。

2.4 ROC曲线分析 以非血栓组病人为阴性样本,以血栓组病人为阳性样本,建立ROC曲线分析模型。ROC分析知:CD64指数对心房颤动病人左心房血栓形成具有较高的预测价值,其理论阈值点(6.3),ROC曲线下面积(AUC)为0.852(95%CI:0.736~0.932),灵敏度为84.8%,特异度为85.3%,ROC分析曲线见图2。

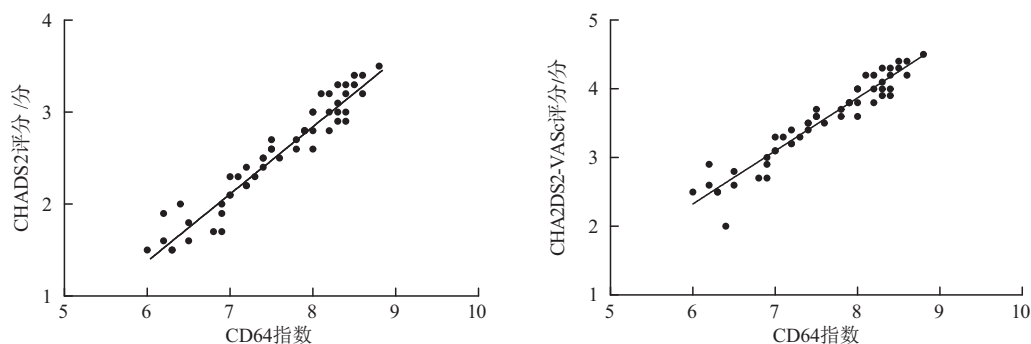
3 讨论

目前,NVAF发生率正呈逐年上升趋势,其不易

**图2** 外周血CD64指数水平的ROC曲线

转为窦性心律,即使药物转为窦性,也容易复发,是房卒中发生的最重要危险因素。有研究显示,NVAF病人发生缺血性脑卒中事件的风险是正常人的5倍以上^[9]。心房颤动早期可使左心房功能性代偿,增加储备功能,但随着心房颤动的进展,心肌细胞逐渐拉伸,导致心房肌细胞局部钙超载,转化生长因子- β 及基质金属蛋白酶表达和活性增强等因素,引起左心房病理重构,血液易在左心房局部形成湍流,是血栓形成的重要原因^[10]。针对NVAF病人血栓形成风险,如何早期进行评估,对于降低缺血性脑卒中的发生率,具有重要的临床意义。目前,临床评价心房颤动病人血栓形成风险的方法较多,最常用的包括CHADS₂及CHA₂DS₂-VASc评分等,其优势在于具有无创性,但其影响因素较多,导致特异性偏低^[11]。近年来,大量研究显示,NVAF病人血栓形成与机体炎症反应水平密切相关^[12],针对NVAF病人左心房血栓形成的危险因素进行防治,是目前心房颤动研究的重点。

相关研究已证实,炎症在NVAF血栓形成过程中起着重要的作用^[12]。有研究显示,炎症标志物如C反应蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞比值与NVAF血栓形成相关,同时也是缺血性脑卒中发生的独立危险因素^[6]。CD64作为炎症性疾病诊断的有效指标,其通过特异性的识别免疫球蛋白IgG的Fc段,发挥相应调节机体免疫功能的作用^[13]。在机体正常情况下,CD64在中性粒细胞的表达水平较低,而一旦

**图1** 血栓组病人CD64指数水平与CHADS₂评分、CHA₂DS₂-VASc评分的相关性

机体处于炎症状态时,中性粒细胞表面的CD64表达水平可明显上调^[14]。作为炎症指标之一的中性粒细胞/淋巴细胞比值,有研究显示,其是心血管不良事件的发生的重要独立危险因素之一,同时与冠状动脉旁路移植术后的新发房颤及房颤病人射频消融术后复发密切相关^[15]。CD64指数是否与NVAF病人左心房血栓形成有关,目前研究尚未阐明。在本研究中,通过检测NVAF病人CD64指数水平,结果显示NVAF并发左心房血栓形成的病人CD64指数水平较非血栓形成者明显升高,表明CD64可能与NVAF并发左心房血栓的发生密切相关。进一步通过多因素logistic回归分析,结果显示CD64指数是NVAF病人左心房血栓形成的独立危险因素,其OR值(95%CI)为2.27(1.49~3.47)。CHADS₂评分和CHA₂DS₂-VASc评分是临床常用的房颤病人卒中风险评分,其评分越高,卒中风险越高。通过相关性分析显示,CD64指数水平与病人CHADS₂评分及CHA₂DS₂-VASc评分具有显著相关性(CHADS₂评分: $r=0.930, P<0.0001$;CHA₂DS₂-VASc评分: $r=0.920, P<0.0001$),同时其相关系数均大于0.5,表明相关性较强。有研究证实,CD64可通过激活机体免疫功能,促进体内炎症及氧化应激激活,引起血小板的黏附与聚集,加剧血栓形成^[16]。本研究进一步通过ROC曲线分析CD64指数水平对NVAF并发左心房血栓形成的评估价值,其AUC较大,其值为0.852(95%CI:0.736~0.932),最佳工作点(OOP)是6.3,提示CD64指数>6.3,此时评估心房颤动病人左心房血栓形成的精确率较高(敏感性为84.8%和特异性为85.3%),表明CD64指数是预测NVAF血栓形成的可靠指标。本研究具有多项临床意义:(1)明确CD64指数水平升高是NVAF并发左心房血栓形成的危险因素之一;(2)CD64指数可有效的预测NVAF并发左心房血栓形成;(3)通过改善病人体内炎症状态,降低CD64指数水平,可能对降低NVAF病人左心房血栓形成风险,具有一定的作用。另外,CD64指数除了是评估NVAF血栓形成的新指标外,其还具有自身独特优势,如简单、快捷,便于动态监测,同时其表达水平与病人年龄无关。

综上所述,CD64指数作为NVAF并发左心房血栓形成的独立危险因素,其对NVAF病人左心房血栓形成,具有一定的预测作用。但本研究也存在一定的局限性,由于NVAF并发左心房血栓病人样本量偏少,需要进一步加大样本量,采取多中心联合的方式对CD64指数在NVAF并发左心房血栓形成的评估价值方面做进一步的研究。

参考文献

- [1] DO AN V, BAŞARAN Ö, BITEKER M, et al. Analysis of geographical variations in the epidemiology and management of non-valvular atrial fibrillation: results from the RAMSES registry [J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 18(4): 273-280.
- [2] NAKSUK N, PADMANABHAN D, YOGESWARAN V, et al. Left atrial appendage: embryology, anatomy, physiology, arrhythmia and therapeutic intervention [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2016, 2(4): 403-412.
- [3] 庞占琪, 贾永平, 马奔, 等. 心房颤动患者左心房血栓形成与缺血性脑卒中关系探讨[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(1): 91-93.
- [4] RADWAN HI. Relation between left atrial measurements and thromboembolic risk markers assessed by echocardiography in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a cross-sectional study [J]. *Egypt Heart J*, 2017, 69(1): 1-11.
- [5] 马瑞彦, 肖颖彬. 炎症与心房颤动——分子机制和治疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(5): 516-519.
- [6] SONMEZ O, ERTEM FU, VATANKULU MA, et al. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 463-470.
- [7] 张晶, 张露, 刘园园, 等. 中性粒细胞CD64指数在血流和局部细菌感染中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(19): 2760-2762.
- [8] RAVIELE A, DISERTORI M, ALBONI P, et al. 2010 AIAC Guidelines for the management and treatment of atrial fibrillation [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2011, 12(1 Suppl 1): 7-69.
- [9] ARAUZ A, RUIZ-NAVARRO F, BARBOZA MA, et al. Outcome, recurrence and mortality after non-valvular atrial fibrillation stroke: long-term follow-up study [J]. *J Vasc Interv Neurol*, 2017, 9(6): 5-11.
- [10] KATOH Y, NAKAZATO Y. Can we predict electroanatomical remodeling of left atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation by transforming growth factor- β and tissue inhibitor of metalloproteinase-1? [J]. *Circ J*, 2011, 75(3): 536-537.
- [11] YOSHIZAWA R, KOMATSU T, KUNUGITA F, et al. Comparison of the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc and R2CHADS₂ scores in Japanese patients with non-valvular paroxysmal atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy [J]. *Intern Med*, 2017, 56(21): 2827-2836.
- [12] KATOH H, NOZUE T, MICHISHITA I. Anti-inflammatory effect of factor-Xa inhibitors in Japanese patients with atrial fibrillation [J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(9): 1130-1136.
- [13] 吴佳辉, 田亚杰, 孟伟, 等. CD64指数、sTREM-1、CD54水平对社区获得性肺炎患儿病情评估的价值[J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2017, 9(11): 62-65. DOI: 10.12037/YXQY.2017.11-12.
- [14] 张剑波, 曹玫, 汪智英, 等. 流式细胞术检测中性粒细胞CD64指数在鉴别早期感染性疾病中的临床价值分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(12): 1406-1409, 1422.
- [15] ARIBAŞ A, AKILLI H, GÜL EE, et al. Can neutrophil/lymphocyte ratio predict recurrence of non-valvular atrial fibrillation after cardioversion? [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2013, 13(2): 123-130.
- [16] TAKESHITA J, MOHLER ER, KRISHNAMOORTHY P, et al. Endothelial cell-, platelet-, and monocyte/macrophage-derived microparticles are elevated in psoriasis beyond cardiometabolic risk factors [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(1): e000507. DOI: 10.1161/JAHA.113.000507.

(收稿日期: 2018-10-17, 修回日期: 2018-12-08)