DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.09.008

[3] Fei Z, Zhang X, Wang X F, *et al*. The changes and significance of blood-brain barrier permeability after infrasound damage in rats[J]. J Fourth Mil Med Univ, 1999, 20(8): 678—780
[4] Rogers S D, Demaster E, Catton M, *et al*. Expression of endothelin-B receptors by glia *in vivo* is increased after CNS injury in rats, rabbits, and humans[J]. Exp Neurol, 1997, 145(1): 180—195
[5] Fu G Y, Chen J Z, Jia K Y. Changes of glutamate in brain of rats exposed to infrasound[J]. J Fourth Mil Med Univ, 1999, 20(4): 288—290
[6] Qiu P, Guo S Y, Zhang Z M, *et al*. Effect of infrasound on ocular electrophysiology of rats[J]. J Fourth Mil Med Univ, 1999, 20(7): 583—586.
[7] Bhatt A D. Endothelins and anti-endothelins[J]. Curr Pharm Des, 2001, 7(6): 461—474.
[8] Wollensak G, Schaefer H E, Ihling C. An immunohistochemical study of endothelin-1 in the human eye[J]. Curr Eye Res, 1998, 17(5): 541—545.
[9] Deng D, Evans T, Mukherjee K, *et al*. Diabetes-induced vascular dysfunction in the retina: role of endothelins[J]. Diabetologia, 1999, 42(10): 1228—1234.
[10] Udono T, Takahashi K, Nakayama M, *et al*. Induction of adrenomedullin by hypoxia in cultured retinal pigment epithelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(5): 1080—1086
[11] Miyata S, Furuya K, Nakai S, *et al*. Morphological plasticity and rearrangement of cytoskeletons in pituicytes cultured from adult rat neurohypophysis[J]. Neurosci Res, 1999, 33(4): 299—306

（编辑 郭建秀）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2003)09-0762-01

心脏瓣膜置换术后 PT INR 测定监测口服抗凝剂的研究

Research of PT INR assay during monitoring oral anticoagulants after cardiac valve replacement

张晓兵[1]，郭 辉[1]，刘泽军[1]，颜 坤[2]（第三军医大学附属西南医院：[1]检验科，[2]胸心外科，重庆 400038）

心脏瓣膜置换术后的患者需要终身服用抗凝剂华法林，以预防血栓栓塞性疾病的发生。华法林使用原则是要在实验室监测下服用。监测指标是血浆凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)，经验认为，华法林的合适用量应当是病人 PT 为正常对照的1.5～2.5倍。由于实验室使用设备和 PT 试剂质量的不同，使得患者在不同医院测定的结果相差悬殊，给治疗带来极大的混乱。近年来均采用国际标准化比值(Intertional normalized ratio, INR)，可避免由于试剂上的差异带来的检测结果的差异[1]。为此，该研究对我院收治的心脏瓣膜置换的患者服用华法林和 PT 监测的情况进行了总结，现报告如下。

1 资料和方法

所有病例均选择于在我院手术并长期随访治疗的风湿性心脏瓣膜病的患者108例。均使用机械型瓣膜。男性37例，女性71例，年龄19～72岁，手术后治疗时间0.5～4年。所有病例都是经过4周左右时间调整，华法林治疗进入维持阶段的患者。服用华法林维持剂量为0.6～10.0 mg/d。上述患者临床上无血栓栓塞形成的迹象和无出血倾向，为药物剂量使用合适者。

PT 测定使用法国 Stago 公司生产的进口试剂，国际敏感指数(International sensitivity index, ISI)为1.3。使用仪器为法国 Stago 公司生产的 STA Compact 型，采用凝固法(磁珠法)进行测定。参比血浆由该公司提供。

PT INR 允许范围的确定是据临床情况而定：①抗凝药进入维持服用期；②临床上无栓塞现象；③临床上无出血倾向；④临床上无肝脏功能损害。此时所检测的 PT INR 值，称为 PT INR 允许范围。

统计学处理：不同组别之间的数据采用 t 检验。

2 结果

2.1 不同性别和年龄组患者治疗中 PT INR 值的比较

女性患者 PT INR 允许范围要比男性患者小($P<0.01$)，但不同年龄组间无显著性差异($P>0.05$)，见表1。

表1 性别、年龄对 PT INR 允许范围的影响($\bar{x}\pm s$)

组 别		n	PT INR 允许范围
性别	男性	37	1.96±0.56*
	女性	71	1.81±0.59
年龄	≤35岁	38	1.94±0.59
	36～54岁	56	1.92±0.57
	≥55岁	14	1.83±0.52

*：$P<0.01$ 与女性相比较

2.2 瓣膜置换术后病程与华法林用量及 PT 结果的比较

见表2。

表2 病程对华法林用量和 PT 的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	华法林用量(mg/d)	PT INR 允许范围	PT 时间(s)
<1年	58	3.32±0.98	1.85±0.62	19.68±4.36
～2年	38	3.53±1.26	1.90±0.58	19.93±4.53
～4年	12	3.96±2.89	2.04±0.66	20.65±5.64

作者简介：张晓兵(1973—)，男，四川省宣汉市人，硕士，医师，主要从事甲基化方面的研究。电话：(023)65460802
收稿日期：2002-04-09；修回日期：2002-12-25

（下转766页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胞仪Bcl-2蛋白测定及细胞周期和凋亡检测结果显示：RZ基因转录后降低该细胞内的*bcl*-2表达水平及其抗凋亡作用，并诱导胆管癌细胞发生凋亡。扫描电镜和透射电镜也观察到QBC939细胞出现较典型的凋亡形态学改变。本研究结果显示：*bcl*-2癌基因在人胆管细胞癌的抗凋亡机制上起着十分重要的作用，而降低该基因的表达可明显降低其抗凋亡作用，同时可诱导胆管癌细胞出现自发性凋亡。关于该核酶在体内的生物效应如何，有待于进一步的研究证实。

参考文献：

[1] Gibbons A. Molecular scissors: RNA enzymes go commercial[J]. Science, 1991, 251(1): 521.

[2] Kemohan N M, Cox A L. Regulation of apoptosis by Bcl-2 and its related proteins: immunochemical challenges and therapeutic implications[J]. J Pathol, 1996, 179(1): 1—3.

[3] Harnois D M, Que F G, Celli A, *et al*. Bcl-2 is overexpressed and alters the threshold for apoptosis cholangiocarcinoma cell line[J]. Hepatology, 1997, 26(4): 884—890.

[4] Charlotte F, L'Hermine A, Martin N, *et al*. Immunohistochemical detection of bcl-2 protein in normal and pathological human liver[J]. Am J Pathol, 1994, 144(3): 460—465.

[5] 王万忠，王家耀，杜德利. *bcl*-2癌基因在肝肿瘤的表达[J]. 中华医学杂志，1996, 76(6): 470—471.

[6] Skopelitou A, Hadjiyannakis M, Alexopoulou V, *et al*. Topographical immunohistochemical expression of Bcl-2 protein in human liver lesions[J]. Anticancer Res, 1996, 16(2): 975—978.

[7] 王曙光，韩本立，段恒春，等. 肝外胆管癌细胞系的建立[J]. 中华实验外科杂志，1997, 14(2): 67—68.

[8] Pederson L C, Buchsbaum D J, Vickers S M, *et al*. Molecular chemotherapy combined with radiation therapy enhances killing of cholangiocarcinoma cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Cancer Res, 1997, 57(19): 4325—4332.

[9] Ito Y, Takeda T, Sasaki Y, *et al*. Bcl-2 expression in cholangiocellular carcinoma is inversely correlated with biologically aggressive phenotypes[J]. Oncology, 2000, 59(1): 63—67.

（编辑 陈聪连）

（上接762页）

2.3 华法林用量与PT INR允许范围的关系

见表3。

表3 华法林用量对**PT INR**值的影响（$\bar{x}\pm s$）

组别	*n*	PT INR允许范围
＜2.5 mg/d	21	1.83±0.52
2.5～5.0 mg/d	83	1.91±0.56
＞5.0 mg/d	4	2.24±0.65

3 讨论

华法林为双香豆素类抗凝剂，其化学结构与维生素K相似，可竞争性抑制维生素K依赖性凝血因子Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ的合成而抑制体内凝血系统，属外源性凝血系统的功能，它的生物半衰期为44 h，抗凝作用最强是在24～48 h。由于不同的凝血因子生物半衰期不同，所以持续作用时间可维持3～5 d。治疗以小剂量开始逐渐增加剂量，第1天剂量一般在2.5～5.0 mg/d。由于发生出血并发症的机会较多，据国内报道出血发生率在0.8%～9.2%病人/年[2]。因此，使用该药过程中常用PT进行检测。PT的时间延长到正常对照的1.5～2.5倍，就应当采用维持剂量。在经过大约2～4周的调整，最终将华法林的维持剂量确定下来，使INR值达到一个合理的范围，即抗凝治疗的允许范围。

文献[3]报道机械性瓣膜置术患者口服抗凝剂的INR为2.5～3.5作为治疗允许范围，以减少出血发生率。有人建议采用更低值的INR值作为治疗控制范围更为安全，提出机械瓣膜置换术后的抗凝强度以INR值1.85～2.85为宜[4]。

本组一般心脏瓣膜置换术患者使用的华法林用量为2.5～5.0 mg/d（108例中有83例，占76.8%），INR值维持范围为（1.89±0.63），比国外报道的范围要低。研究发现女性患者的PT检测INR允许范围要比男性患者小，应引起临床医生的注意。虽然，不同服药时间和服药剂量组之间在PT检测INR允许范围上无明显差异，但随着服药时间的延长和服药剂量加大，PT检测INR允许范围也略有增加，这点提示要注意PT检测INR允许范围的个体化。

华法林主要抑制Ⅶ因子和Ⅹ因子的生成。由于Ⅶ因子和Ⅹ因子的生物半衰期不同，因此在服用华法林后，作用的时间不同。在服用华法林后首先是半衰期短的Ⅶ因子的活性迅速减低，再是Ⅹ因子活性的减低，最后才是凝血酶原活性减低。因此，当PT开始延长时，仅反映Ⅶ因子活性的变化，不能反映其他几个凝血因子的变化。即开始治疗时，PT在"治疗范围"内，不一定表示达到了真正的抗凝目的。此外，使用小剂量华法林时，PT检测不够敏感，往往达不到真正的"治疗范围"。数据表明，华法林治疗用1～3 mg/d和用3～5 mg/d，PT的INR允许范围基本一致。这对合理使用小剂量华法林，是否能达到真正的抗凝目的提出怀疑。由于这方面的工作做得较少，还没有一个成熟的结论，需进一步研究。

关键词：瓣膜置换术；华法林；血浆凝血酶原时间；国际标准比值

中图法分类号：R969.3 文献标识码：B

参考文献：

[1] International Committee for Standardization in Haematology. International Committee on thrombosis and haemostasis ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control[J]. Thromb Haemost, 1985, 53(2): 155—156.

[2] 徐志去，张宝仁，朱家麟，等. 国产侧倾碟瓣二尖瓣替换10年以上随访[J]. 中华胸心血管外科杂志，1995, 11(2): 135.

[3] Hirsh J, Dalen J E, Anderson D R, *et al*. Oral anticoagulants-mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range[J]. Chest, 1998, 114(5): 445—469.

[4] Carr J M, Horowitz G. Variation in the prothrombin time ratio during oral anticoagulation[J]. Nengl J Med, 1994, 330(4): 509.

（编辑 张大春）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net