

• 临床研究 •

## 亚治疗剂量低分子肝素作为机械瓣膜患者再次外科手术的桥接抗凝治疗效果

邬晓臣, 岳琴, 王舰, 欧阳辉, 丁盛, 辛梅, 石国芹, 张近宝  
(解放军西部战区总医院心血管外科, 四川 成都 610083)

**摘要:** 目的 机械心脏瓣膜 (MHV) 患者接受再次手术时, 需要中断华法林的抗凝治疗, 往往需要桥接低分子肝素 (LMWH) 进行抗凝。本研究的目的是评估 MHV 患者再次接受择期手术 (心脏手术和非心脏手术) 桥接亚治疗剂量的 LMWH 是否是一种安全有效的方法。方法 观察我院在 2013 年 1 月 1 日 ~ 2018 年 1 月 1 日收治的需再次择期手术的机械瓣膜置换术后患者 (瓣膜置换组  $n = 47$ )。瓣膜置换组纳入标准是围手术期桥接抗凝的机械瓣置换的患者, 并经心外科医生制定桥接抗凝方案患者 (机械瓣主动脉瓣置换术后患者 14 例, 机械瓣二尖瓣/双瓣置换术后患者 33 例), 以同期行相同手术的患者 (未做过瓣膜置换) 为对照组 ( $n = 47$ )。主要观察指标是住院病死率、术中出血量、桥接后 30 d 内血栓栓塞事件或主要出血事件的发生率。结果 瓣膜置换组术中出血量及术后第一个 24 h 出血量较对照显著增多 ( $P < 0.05$ )。瓣膜置换组 1 例死亡 (2%), 死亡原因为低心排, 并出现 1 例 (2%) 出血事件, 两组均未发生栓塞事件, 但与对照组相比两组病死率、栓塞事件和出血事件发生率均无显著性差异。结论 机械瓣膜置换术后患者在进行择期外科手术期间采用亚治疗剂量 LMWH 进行桥接抗凝术中出血量增多, 但严重并发症发生率无显著增加, 此结论尚需进一步验证。

**关键词:** 瓣膜置换; 心房颤动; 桥接抗凝; 人工机械瓣膜

中图分类号: R540.4

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2019)04-438-04

DOI: 10.12125/j.chj.201810063

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.20110063>

## Subtherapeutic low-molecular-weight heparin as a bridge anticoagulation therapy for patients undergoing mechanical valve replacement surgery

WU Xiao-chen, YUE Qin, WANG Jian, OUYANG Hui, DING Sheng, XIN Mei, SHI Guo-qin, ZHANG Jin-bao  
(Department of Cardiovascular Surgery, Xi'bu Military General Hospital, Chengdu 610083, Sichuan, China)

**Abstract:** AIM Patients with mechanical heart valves (MHV) need to discontinue anticoagulation therapy with coumadin during reoperation, and often require bridging with low molecular weight heparin (LMWH) for anticoagulation. The aim of this study was to assess whether subtherapeutic doses of LMWH at bridged anticoagulation (cardiac and non-cardiac) in MHV patients is a safe and effective method. **METHODS**

The patients with mechanical valve replacement who needed reoperation in our hospital from January 1, 2013 to January 1, 2018 were observed and compared with the patients who underwent the same operation at the same time. The valve replacement group, of which the bridging anticoagulation scheme were decided by cardiac surgeons, consisted of 14 cases after aortic mechanical valve replacement and 33 cases after aortic and mitral mechanical valve replacement. The main outcome measures were hospital mortality, intraoperative bleeding, thromboembolism (TE) events or major bleeding (MBE) events within 30 days after bridging anticoagulation. **RESULTS** During the study period, 47 patients received subtherapeutic doses of

通讯作者: 张近宝, 主任医师, 主要从事瓣膜病房外科治疗的研究 Email: zjbwyw@yeah.net

作者简介: 邬晓臣, 主治医师, 博士 Email: wxcl126@yeah.net

LMWH bridging anticoagulation therapy. Compared with the same operation at the same time, there was no significant difference in intraoperative and postoperative bleeding volume. The bleeding volume at the first 24 hours after operation in valve replacement group was significantly different from control group ( $P < 0.05$ ). There was no TE event in the mechanical mitral valve replacement group and one death in valve replacement group (0.4%). The cause of death was low cardiac output. There was no perioperative death in control groups. One case (3.3%) of hemorrhage occurred in valve replacement group during the study period (within 30 days of bridging anticoagulation). There was no significant difference between the two groups. **CONCLUSION** Bridging anticoagulation with sub-therapeutic doses of low molecular weight heparin may increase the intraoperative bleeding but not severe complications like TE and MBE which need additional larger studies.

**Key words:** valve replacement; atrial fibrillation; bridging anticoagulation; artificial mechanical valve

在我国瓣膜病仍然是心脏外科临床的常见病,而机械瓣膜(mechanical heart valves, MHV)置换是瓣膜病治疗手段中必不可少的一种,当MHV置换术后的患者,因为机械瓣膜本身或者其他疾病需要再次接受心脏或其他专科手术的时候,需要中断口服抗凝剂维生素K拮抗剂(VKA,华法林),而华法林的中断将导致国际标准化比值(INR)显著降低,从而增加患者出现血栓栓塞的风险,目前国内外许多指南建议这部分患者在接受手术前进行桥接抗凝治疗,以降低其血栓栓塞的风险<sup>[1-2]</sup>。如果患者进行的是出血量小的手术的话,欧美国家的指南建议不进行华法林抗凝的中断,而一些创伤大一点的手术还是要求其INR值 $< 1.5$ ,以减少术中出血,这样的话就必须进行抗凝的桥接治疗,也有报道建议如果单纯主动脉瓣置换的患者再进行其他手术的话可以不需要进行桥接抗凝<sup>[3]</sup>。目前相关的指南在这方面的证据有限,对于瓣膜置换术后再次手术桥接抗凝的安全性和并发症方面的研究和综述也较少<sup>[4-7]</sup>。全球有大约400万瓣膜置换的患者,治疗性和预防性桥接抗凝的问题将大大影响这部分人群的治疗策略<sup>[8]</sup>,因此,本研究旨在通过回顾性分析观察并评估亚治疗剂量低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)进行预防性桥接抗凝的安全性和有效性。

## 1 对象和方法

1.1 对象 2013年1月1日~2018年1月1日在我院住院的瓣膜置换术后因各种原因(普通外科手术、妇科手术、口腔手术、骨科手术)需再次手术入院的患者47例为瓣膜置换组,其中单纯主动脉瓣置换14例,二尖瓣或双瓣置换者33例,纳入标准是此前做过瓣膜置换术,现在需再次做其他手术入院者,并且围手术期请心脏外科主治医师会诊制定的围术

期桥接抗凝计划的患者。排除标准是桥接抗凝未经心脏外科主治医师会诊制定的桥接抗凝或者急诊手术患者。对照组为同期需要进行手术的患者,但没有做过瓣膜置换术,选择时考虑与瓣膜置换组患者按性别、年龄和体质量相匹配,也是47例。

1.2 桥接抗凝方法 瓣膜置换组患者均口服华法林抗凝治疗,抗凝目标控制INR在(1.5~2.5)。桥接抗凝均采用低分子肝素钙(LMWHC,赛博利,深圳赛保尔生物药业有限公司),抗凝剂量根据不同血栓形成的危险分类<sup>[9]</sup>,本研究均采用亚治疗剂量LMWH皮下注射,每日总量为150 AXA U/kg,分3次,即每8 h皮下注射1次。桥接方法为手术前5 d即停止口服华法林,采用LMWH抗凝,同时每天监测INR,当INR值 $< 1.5$ 时安排手术,手术前12 h停止皮下注射LMWH抗凝,手术对视引流或出血情况,在手术后(6~12) h内启用LMWH抗凝,同时开始口服华法林,对于再次行心脏体外循环手术的患者,术中可能因为创面大、渗血较多,可能采取特殊止血手段比如填塞无菌绷带、止血纱、止血胶等,并监测INR达到抗凝目标值后停止LMWH桥接。

1.3 观察指标 主要观察指标是住院死亡率、术中出血量、术后第一个24 h出血量、桥接后30 d内血栓栓塞事件或主要出血事件(MBE)的发生率。以下情况定义为MBE<sup>[10]</sup>:致命出血或者在一个关键区域或器官(颅内、椎管内、眼内、腹膜后、心包,在非手术关节)的症状性出血,或导致输注2个以上单位的全血或红细胞,或者手术部位出血需要第二次止血,或者手术部位长时间或者大量出血导致血流动力学不稳定者。以下并发症定义为栓塞事件<sup>[11]</sup>:脑卒中、短暂性脑缺血发作或术中发现栓子,临床发现外周动脉完全或部分栓塞引起的症状。

1.4 统计学处理 数据采用SPSS v22 统计分析。具有正态分布的连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 的描述,变量组

间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。分类变量采用频率或百分比描述,桥接抗凝的 30 d 内不良事件发生率采用累积发病率进行描述,计数变量组间比较采用  $\chi^2$  检验  $P \leq 0.05$  认为有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者基线临床资料的比较 两组患者性别构成和本次手术类型及其构成均无显著差异,但瓣膜置换组年龄、心房颤动和高血压病的患病率显著高于对照组(分别  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 两组患者的基线临床资料

基线临床资料	对照组 ( <i>n</i> = 47)	瓣膜置换组 ( <i>n</i> = 47)
年龄(岁)	55 ± 10	58 ± 10 <sup>a</sup>
男性	24(51)	24(51)
心房颤动	0(0)	24(51) <sup>b</sup>
高血压病	0(0)	16(34) <sup>b</sup>
骨关节手术	4(9)	4(9)
普通外科手术	13(28)	13(28)
妇科手术	7(15)	7(15)
口腔手术	11(23)	11(23)
心脏体外循环手术	12(26)	12(26)

表中计数资料均为[例数(%)]。与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$

2.2 两组术后观察指标的比较 瓣膜置换组术前和术后血红蛋白水平、术中出血量和术后第 1 个 24 h 出血量均显著高于对照组(均  $P < 0.05$ ),仅瓣膜置换组死亡 1 例(2%),发生出血事件 1 例(2%),一位 67 岁双瓣膜置换术患者术后转出重症监护室后第 3 天出现脑出血,后转入神经外科行专科治疗后出院,两组均未发生栓塞事件,两组病死率、栓塞事件和出血事件发生率的差异均无统计学意义,见表 2。

表 2 两组术后观察指标的比较

观察指标	对照组 ( <i>n</i> = 47)	瓣膜置换组 ( <i>n</i> = 47)
术前血红蛋白水平(g/L)	116 ± 20	114 ± 19 <sup>a</sup>
术后血红蛋白水平(g/L)	108 ± 18	101 ± 19 <sup>a</sup>
术中出血量(ml)	115 ± 22	124 ± 23 <sup>a</sup>
术后第 1 个 24 h 出血量(ml)	99 ± 11	104 ± 14 <sup>a</sup>
出血事件[例数(%)]	1(2)	0(0)
栓塞事件[例数(%)]	0(0)	0(0)

与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

## 3 讨论

目前,临床上治疗瓣膜性心脏病患者以瓣膜修复和瓣膜置换为主,其中进行机械瓣膜置换术是瓣膜病行之有效的治疗方法之一。但机械瓣膜置换术后,患者发生血栓栓塞并发症的风险显著增加,因此机械瓣置换术后的患者需要终生口服 VKA<sup>[1~3]</sup> 进行抗凝治疗。而在患者口服抗凝剂期间,如果患者需要再次接受低出血风险或者高出血风险的外科手术时,可能需要暂时中断口服抗凝(OAC)以降低的围手术期出血风险<sup>[4~7]</sup>,但如果这样做,必须需要采用替代抗凝治疗使得患者出现出血和形成血栓栓塞两个风险之间达到很好的平衡。目前临床上的做法仍然是将 VKA 在手术前 3~5 d 停止,同时持续使用短效肝素或者 LMWH 进行桥接抗凝直到手术之后<sup>[1~9]</sup>,并在这个期间维持一个 INR 的亚治疗水平窗,在手术后不久桥接 VKA 抗凝,直到达到稳定的标准 INR 水平。当然,也有研究表明,对于机械瓣置换患者在接受低风险手术时,采用治疗剂量的 LMWH 桥接抗凝并没有带来更多的预防血栓事件发生的益处,但是对于高风险患者如心房纤颤或瓣膜置换的患者,桥接抗凝治疗仍有必要,而其肝素和 LMWH 之间在桥接抗凝研究期间的血栓栓塞和出血并发症风险并无显著差异<sup>[12]</sup>。Hjellström 等<sup>[13]</sup>认为采用预防剂量的 LMWH 进行桥接抗凝是安全有效的。但我们认为预防性剂量 LMWH 给药方案不可能显著降低机械瓣置换术后患者的血栓性事件的风险<sup>[12]</sup>,所以我们提出亚治疗剂量 LMWH 进行桥接抗凝治疗。

我们的研究是针对机械瓣膜置换的患者在接受再次择期手术时抗凝方法的临床研究,在所有的桥接抗凝治疗中,无论患者接受什么手术,都是采用亚治疗剂量的 LMWH 进行的。在本研究中,我们未发现与桥接抗凝相关的血栓栓塞事件,而且瓣膜置换组也没有发现更高的出血事件发生率(3.3%),两组患者在再次手术时,其术中的平均出血量和术后第一个 24 h 平均出血量未见显著差异。我们知道,心房颤动是栓塞事件的高风险因素,瓣膜组房颤发生率显著高于对照组,但瓣膜组患者在桥接抗凝研究期间未发现更高的血栓栓塞事件发生率,而有研究的结果表明,用治疗剂量的 LMWH 桥接在这种高风险患者中虽然提供栓塞事件的保护<sup>[7,8]</sup>,但他们出血事件发生率要高得多,相比之下,亚治疗剂量的 LMWH 可以较好的防止血栓栓塞高危患者出现栓塞事件,并未明显增加瓣膜组的术中和术后第一个 24 h 平均出血量,也未明显增加瓣

膜组的出血事件的发生。

当然,本研究为单中心、回顾性观察研究,导致我们的研究不良事件率较低,另外,由于研究组所有研究对象均为机械瓣置换术后的患者,研究中未设置不进行肝素桥接抗凝治疗的对照,所以对于机械瓣置换术后的患者再次接受手术干预时,需要进一步的随机、对照试验,以更好地回答如何、何时、以及谁去桥接的问题,这也是本研究的局限所在。

我们的研究表明,在机械瓣膜置换的患者再次接受择期外科手术干预时,选择亚治疗剂量的LMWH进行桥接抗凝,由于本研究不是随机分组的对照试验,瓣膜置换组患者基线资料表明,身体条件差,与对照组缺乏可比性,设计不够合理,但尽管在瓣膜置换组患者一般条件较差的情况下,其栓塞事件和出血事件发生率低,仅术中出血量有所增加,严重并发症发生率无显著差异。但本研究样本量小,难于避免产生假阴性的可能性,因此,本研究的结论有待扩大样本进行深入研究予以验证。

#### 参考文献:

- [1] Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e326S - e350S.
- [2] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(4): S1 - S44.
- [3] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC

guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(1): e1 - e132.

- [4] Biteker M, Tekkesin AI, Can MM, et al. Outcome of noncardiac and nonvascular surgery in patients with mechanical heart valves [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(4): 562 - 567.
  - [5] Hart EA, Jansen R, Meijts TA, et al. Anticoagulant bridging in left-sided mechanical heart valve patients [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 232: 121 - 126.
  - [6] Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(12): 1392 - 1403.
  - [7] Schulman JM, Majeed A, Mattsson E, et al. Strategies and outcomes of periprocedural bridging therapy with low-molecularweight heparin in patients with mechanical heart valves [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40(4): 430 - 436.
  - [8] Siegal D, udin J, Kaatz S, et al. Spyropoulos, Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates [J]. *Circulation*, 2012, 126(13): 1630 - 1639.
  - [9] Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, et al. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends [J]. *Lancet*, 2009, 374(9689): 565 - 576.
  - [10] 顾蓉, 邹焱惠, 杰等. 东亚地区非瓣膜性心房颤动患者低强度华法林抗凝治疗有效性与安全性的Meta分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(10): 971 - 976.
  - [11] Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 135(4): 732 - 738.
  - [12] Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, et al. Safety and efficacy of bridging with low-molecular-weight heparin during temporary interruptions of warfarin: a register-based cohort study [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(8): 961 - 966.
  - [13] Hjellström L, Labaf A. Prophylactic doses of low-molecular weight heparin as periprocedural [J]. *Thromb Res*, 2018, 163: 180 - 184.
- (收稿日期: 2018-10-24; 接受日期: 2019-05-13)