

• 论著 • 获得性心脏病 •

瓣膜置换术后患者行非心脏手术围术期不同抗凝方式的对比



毛勇, 吴向阳, 赵应录, 高秉仁

兰州大学第二医院 心脏外科 (兰州 730000)

【摘要】 目的 总结心脏瓣膜置换术后患者行非心脏手术围术期不同抗凝方式的疗效及对比术后出血相关并发症与栓塞相关并发症的发生情况。方法 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 1 月就诊于我院的 56 例心脏瓣膜置换术后行非心脏手术患者的临床资料, 根据患者围术期不同的抗凝方式分为桥接组 (32 例)、非桥接组 (24 例), 对比两组患者术后住院天数、术后输血人数及出血相关并发症与栓塞相关并发症的情况。根据患者围术期的栓塞危险程度, 将每组患者分为高危亚组、中危亚组、低危亚组, 并比较两组患者中各亚组出血相关并发症与栓塞相关并发症的情况。结果 桥接组在术后住院时间方面显著长于非桥接组, 但桥接组在术后输血人数及总体的出血相关并发症与栓塞相关并发症方面与非桥接组无明显差异; 根据患者围术期的栓塞危险程度对于两组进行亚组分析, 非桥接组高危亚组出血相关并发症的发生率显著高于桥接组高危亚组; 桥接组出血相关并发症与栓塞相关并发症的发生比率相近, 而非桥接组出血相关并发症的发生比率是栓塞相关并发症的 7 倍。结论 桥接抗凝会增加患者术后住院时间; 但对于伴有栓塞高危因素的患者, 围术期采用桥接抗凝更能使患者获益; 继续口服华法林抗凝出血相关并发症的发生率显著高于其栓塞相关并发症的发生率, 必要时需术前给予止血药物干预。

【关键词】 心脏瓣膜置换术后; 行非心脏手术; 围术期; 抗凝方式

Comparison of different anticoagulation methods during perioperative period for non-cardiac surgery in Patients after Cardiac Valve Replacement

MAO Yong, Wu Xiangyang, ZHAO Yinglu, GAO Bingren

Department of Cardiac Surgery, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China

Corresponding author: GAO Bingren, Email: gaobingren2016@163.com

【Abstract】 Objective To summarize the efficacy of different anticoagulation methods during perioperative period of non-cardiac surgery after cardiac valve replacement and to compare the complications of postoperative hemorrhagic-related complications and embolism-related complications. **Methods** Retrospective analysis of clinical data of 56 patients who underwent non-cardiac surgery after cardiac valve replacement in our hospital from January 2016 to January 2018 was conducted, according to different anticoagulation methods during perioperative period. The bridging group (32 patients) and nonbridging group (24 patients) were compared. The postoperative hospital stay, the number of postoperative blood transfusions, and hemorrhagic-related complications and embolization-related complications were compared between the two groups. According to the patient's perioperative embolism risk, each group of patients were divided into high-risk subgroup, middle-risk subgroup, and low-risk subgroup, and the hemorrhagic-related complications and embolization-related complications in each subgroup were compared. **Results** The bridging group was significantly longer than the nonbridging group in terms of postoperative hospital stay, but there was no significant difference in the number of postoperative blood transfusions and overall hemorrhagic-related complications and embolization-related complications in the bridging group; Subgroup analysis was performed according to the degree of embolization risk in the perioperative period. The incidence of bleeding-related complications of the nonbridging group in the high-risk subgroup was significantly higher than that in the high-risk subgroup of the bridging group; The incidence of hemorrhagic-related complications in the bridging group was similar to that of embolization-related complications, while

DOI: 10.7507/1007-4848.201807020

通信作者: 高秉仁, Email: gaobingren2016@163.com

the rate of hemorrhagic-related complications in the nonbridging group was 7 times that of embolic-related complications.

Conclusions Bridging anticoagulation increases the length of postoperative hospital stay, but for patients with high risk factors for embolization, it is more beneficial than continuing oral warfarin during the perioperative period. The incidence of hemorrhagic-related complications associated with continued warfarin therapy was significantly higher than that of embolism-related complications, and hemostatic drugs can be given necessarily.

【Key words】 Anticoagulation methods; perioperative period; non-cardiac surgery; after cardiac valve replacement

随着老年心脏瓣膜病患者的增加和经导管主动脉瓣置换手术 (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) 的发展, 瓣膜置换术后管理成为目前研究的热点^[1]。瓣膜置换术后患者常规口服华法林, 部分患者口服华法林的过程中需要行其他非心脏手术, 此时围术期的抗凝方式存在一定的矛盾, 停用华法林会增加患者栓塞的风险, 但使用桥接抗凝会增加患者围术期出血的风险^[2-3]。

2012 年美国胸科协会在围术期抗凝治疗和血栓防治指南 (Perioperative Management of Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, ACCP) 将患者按围术期的栓塞危险程度分为高、中、低危三级, 本文根据指南的栓塞危险程度分级 (表 1), 旨在研究本中心不同栓塞危险程度患者瓣膜置换术后患者行其他手术围术期合理的抗凝方式^[4]。

1 资料与方法

1.1 临床资料和分组

纳入患者术前既往行瓣膜置换手术、术后长期口服华法林抗凝治疗, 其中既往行二尖瓣手术者 35 例 (35/56, 62.5%)、主动脉瓣手术 21 例 (21/56, 37.5%), 无既往行二尖瓣置换合并主动脉瓣置换的患者。患者年龄 19 ~ 75 (53.56±13.94) 岁, 其中男 27 例 (27/56, 48.21%)、女 29 例 (29/56, 51.79%)。心房颤动 (房颤) 患者 7 例 (7/56, 12.5%), 短暂性脑缺血发作患者 6 例 (6/56, 10.7%), 高血压患者 8 例 (8/56, 14.3%), 糖尿病患者 2 例 (2/56, 3.6%),

充血性心力衰竭患者 4 例 (4/56, 7.1%)。

56 例瓣膜置换术后患者抗凝治疗的强度为国际标准化比值 (INR) 1.5 ~ 2.5, 根据患者围术期不同抗凝方式, 将患者分为两组: (1) 桥接组 (32 例): 术前停用华法林, 通过停药的方式使手术在 INR < 1.5 进行, 术前 12 ~ 18 h 给予治疗量皮下低分子肝素。若术后当天患者引流量与常规行此手术患者相比引流量未见明显增加, 术后当晚给予华法林, 若引流量明显增加则给予华法林时间推后, 治疗量的皮下低分子肝素桥接治疗一直到 INR 达到治疗范围, 之后停用低分子肝素; (2) 非桥接组 (24 例): 术前不停用华法林, 手术在 INR < 1.5 进行, 若术后当天患者引流量与常规行此手术患者相比引流量未见明显增加, 则于当晚应用术前剂量的华法林; 若引流量明显增加则给予华法林时间推后, 围术期不用桥接治疗。根据表 1 中栓塞危险程度的分级, 分别将桥接组与非桥接组患者分为高危亚组、中危亚组、低危亚组。

1.2 2 组患者手术情况

桥接组与非桥接组行手术治疗包括神经外科手术、普外科手术、泌尿外科手术、骨科手术、妇科手术和内镜手术; 见表 2。

1.3 数据收集

数据收集包括以下内容 (1) 患者术前一般资料: 姓名、年龄、性别、既往手术史; (2) 患者住院时间与输血人数; (3) 随访资料: 患者手术后 3 月门诊随访出血相关并发症的发生情况及栓塞相关并发症的发生情况。具体研究流程图见下图 1。

1.4 统计学分析

所有数据均录入 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差 (或秩均值) 表示, 计

表 1 ACCP 指南中国围术期患者栓塞危险程度分级

危险程度	项目
高危	(1) 机械二尖瓣置换术后; (2) 主动脉瓣置换术后近期 (6 个月内) 发生过卒中或短暂性脑缺血发作
中危	主动脉瓣置换术后合并以下一个或一个以上的危险因素: 心房颤动、既往卒中或短暂性脑缺血发作、高血压、糖尿病、充血性心力衰竭、年龄 > 75 岁
低危	主动脉瓣不伴有心房颤动或其他卒中危险因素

表 2 2 组患者手术情况比较 (例)

手术类型	总例数 (56 例)	桥接组 (32 例)	继续组 (24 例)
内镜手术	12	3	9
电子胃镜、结肠镜检查	7	0	7
胃镜下胃出血止血术	2	2	0
宫腔镜下输卵管通液术	1	1	0
输尿管镜下碎石术	2	0	2
神经外科手术	7	5	2
脑室置管引流术	2	1	1
硬脑膜下腔血肿清除术	4	4	0
颅骨缺损修补术	1	0	1
普外科手术	20	11	9
皮肤肿物切除术	5	0	5
腹腔镜下胆囊切除术	3	1	2
剖腹探查术	7	6	1
阑尾切除术	2	1	1
胆总管切开取石术	3	3	0
泌尿外科手术	3	2	1
前列腺电切术	2	1	1
膀胱病损电切术	1	1	0
骨科手术	3	2	1
切开复位内固定术	1	0	1
腰椎椎板切除减压术	2	2	0
妇科手术	11	9	2
子宫切除术	8	8	0
引产术	3	1	2

表 3 患者术后住院天数及术后输血例数

术后临床资料	桥接组 (32 例)	继续组 (24 例)	P 值
术后住院天数 (d)	6	4	0.03
术后输血例数 (例)	6	1	0.22

数资料用例数 (百分数) 表示。符合正态分布的计量资料使用 t 检验进行组间比较。非正态分布的计量资料使用非参数检验进行组间比较。计数资料采用卡方检验进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后住院天数与输血人数的比较

记录两组患者术后住院天数及术后输血人数, 并进行对比。桥接组在术后住院天数方面多于继

续组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在术后输血人数方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 3

2.2 术后出血相关并发症、栓塞相关并发症的比较

记录两组患者术后 30 d 出现出血相关并发症及栓塞相关并发症的情况, 并进行对比; 见表 4。

2.2.1 出血相关并发症的比较 桥接组与继续组出血相关并发症发生的比率分别为 6.2% (2 例) 与 29.2% (7 例), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。继续组在高危亚组患者并发症发生的比率方面显著高于桥接组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而且在 9 例患者中 3 例出现脑出血再次入院治疗, 3 例 (33.3%) 出现上消化道出血, 2 例 (22.2%) 出现手术切口血肿, 1 例 (11.1%) 出现前列腺出血再次入院。出血相关并发症最容易出现在腹腔镜下胆囊切除术后 4 例 (44.4%), 其次为内镜手术术后 2 例 (22.2%)、皮肤肿物切除术 2 例 (22.2%)、肱骨切开复位内固定术后 1 例 (11.1%)。

2.2.2 栓塞相关并发症的比较 桥接组与继续组栓塞相关并发症发生的比率分别为 5.6% (2 例) 与 4.2% (1 例), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 例患者分别出血脑梗塞 (2 例) 和下肢深静脉血栓 (1 例)。出现栓塞相关并发症的手术为阑尾切除术、颅骨修补术、内镜手术。

2.2.3 出血相关并发症的比较 桥接组栓塞相关并发症与出血相关并发症的对比、继续组栓塞相关并发症与出血相关并发症的对比如表 5。

桥接组出血相关并发症与栓塞相关并发症的发生比率相近 (6.2% vs. 5.6%), 而继续组出血相关并发症的发生比率与栓塞相关并发症的 7 倍 (29.2% vs. 4.2%)。因此, 临床上必要时需对于继续口服抗凝患者预防性的口服止血药物。

3 讨论

围术期抗凝问题一直是研究的热点, 抗凝治疗影响着患者术后的住院时间以及术后转归的情况^[5]。心脏瓣膜置换术后患者长期口服华法林, 引起机体凝血酶、纤维蛋白的合成减少, 对于此类患者的围术期抗凝方式的疗效及预后值得引起临床医生的关注。

继续口服华法林与桥接抗凝是瓣膜置换术后行其他手术围术期常用的抗凝方式, 两种抗凝方式各具特点。围术期继续口服华法林能保证围术期一定的华法林血药浓度、预防了围术期血栓相关并发症的发生, 但也具有一些缺点: 如围术期抗凝强度较难评估、围术期安全较差、增加手术中出血的

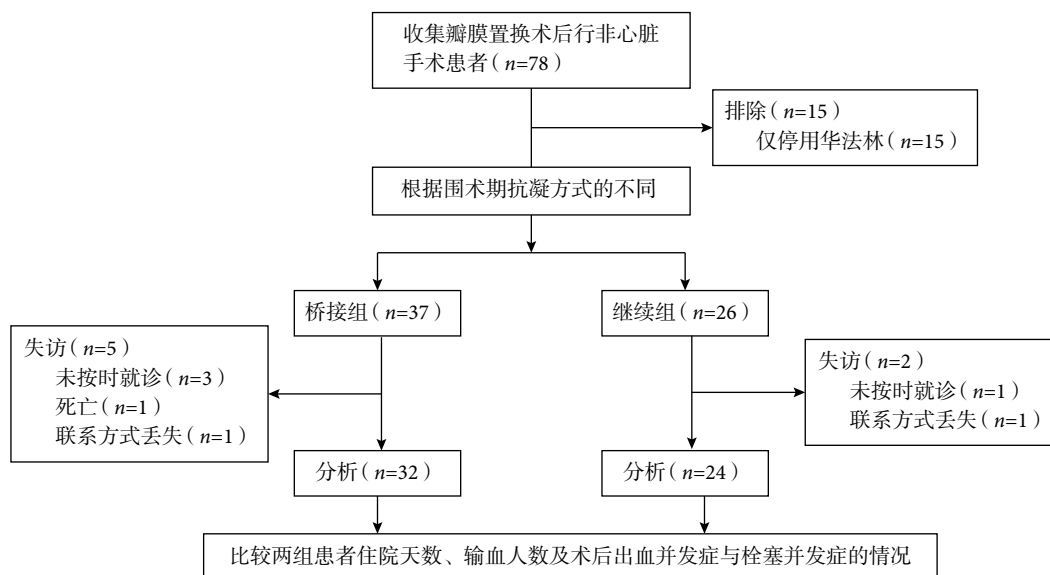


图 1 研究流程图

表 4 患者术后 30 d 出血相关并发症及栓塞相关并发症比较 (例)

随访资料	总例数 (56 例)	桥接组 (32 例)	继续组 (24 例)	P 值
出血相关的并发症	9/56 (16.1%)	2/32 (6.2%)	7/24 (29.2%)	0.06
高危	4/36 (11.1%)	0/22	4/14 (28.6%)	0.03
中危	1/5 (20%)	0/2	1/3 (33.3%)	0.43
低危	4/15 (26.7%)	2/8 (25%)	2/7 (28.6%)	0.58
栓塞相关并发症	3/56 (5.4%)	2/32 (5.6%)	1/24 (4.2%)	0.63
高危	2/36 (5.6%)	1/22 (4.5%)	1/14 (7.1%)	0.68
中危	1/5 (20%)	1/2 (50%)	0/3	0.57
低危	0/15	0/8	0/7	>0.99

表 5 患者术后 30 d 桥接组、继续组出血相关并发症及栓塞相关并发症比较 [n/N (%)]

组别	出血相关的并发症	栓塞相关并发症
桥接组 (32 例)	2/32 (6.2)	2/32 (5.6)
非桥接组 (24 例)	7/24 (29.2)	1/24 (4.2)

风险。围术期桥接抗凝具有肝素/低分子肝素给药安全、给药途径方便等优点,但也具有增加患者住院时间、存在两种药物共同作用期、增加患者术后出血风险的特点^[6]。

本研究对比了桥接组与非桥接组的住院时间,并得出结论桥接组在术后住院时间方面显著长于非桥接组。Ahmed 等^[7]的研究也得出了相同的结论,其回顾了 459 例接受起搏器与 ICD 植入围术期的患者,并认为继续服用华法林组在住院时间方面短于桥接组。其原因为桥接抗凝中华法林的给予时间一般要等到肝素桥接至患者 INR 达到治疗范

围,在桥接过程中部分患者会出现 INR 的不稳定以及依从性差等原因也会延长桥接组的住院时间^[8]。

本研究对比了桥接组与继续组术后 30 d 总体的出血相关并发症与栓塞相关并发症的发生人数,并认为两组总体的在出血相关并发症与栓塞相关并发症的发生方面无明显差异。类似的研究包括 Tyagi 等^[9]分析了 680 例接受心脏节律装置植入围术期的患者,比较继续华法林与桥接抗凝术后囊袋血肿以及栓塞并发症的发生情况,结果两组在栓塞并发症方面无明显差异,但桥接抗凝有增加患者出现囊袋血肿的风险;Westerman 等^[10]回顾了 272 例接受输尿管镜患者的临床资料,比较继续服用华法林与桥接抗凝术后出血与栓塞并发症的发生情况,其结果认为继续组与桥接组有较高引起患者发生出血相关并发症的风险;吴慧婷等^[11]对于持续口服华法林和肝素桥接对心房颤动消融术后并发症影响进行 Meta 分析,其中包括 13 项观察性研究及 1 项

随机对照试验,认为相比肝素桥接而言,房颤消融围手术期持续口服华法林可减少血栓栓塞事件,同时降低出血风险。继续组在下列方面优于桥接组:华法林剂量相对恒定、可根据手术中出血的情况来调整术后剂量、围术期不存在血液中两种药物的共同作用时间;而桥接抗凝在以下方面具有优势:低分子肝素半衰期短、作用安全^[12-13]。

本研究对比了桥接组与非桥接组术后 30 d 出血相关并发症与栓塞相关并发症的发生情况,并根据 ACCP 指南对于栓塞风险危险程度的分级(低危、中危、高危),进行了亚组分析,认为非桥接组高危亚组出血相关并发症的发生率显著高于桥接组高危亚组,即对于栓塞风险的高危人群应优先选择桥接抗凝。此结果与 2012 年 ACCP 指南中对于栓塞高危人群围术期抗凝方式的推荐一致^[4]。桥接抗凝较继续口服华法林在高危人群的优势与以下机制有关:(1)低分子肝素给药方式简单、方便,易于监测;而华法林通过肠道吸收,对于围术期的药物效果较难控制、不易监测;(2)栓塞高危患者往往容易合并消化系统疾病,而华法林主要通过肠道吸收,容易引起华法林血药浓度的不稳定^[14-15]。

本研究对比了非桥接抗凝组出血栓塞并发症与出血并发症的比率,并认为非桥接抗凝出血相关并发症的发生率显著高于其栓塞相关并发症的发生率。非桥接抗凝围术期采用继续口服华法林的方式,通过特异性抑制 VKOR 的催化反应,干扰维生素 K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 的羧化,使血液中凝血因子含量较少,从而增加患者术中出血的风险以及术后发生出血相关并发症的风险^[10]。

综上所述,对于瓣膜置换术后行非心脏手术的患者,桥接抗凝与非桥接抗凝在总体并发症的发生率方面相当,但对于伴有栓塞高危因素的患者,围术期采用桥接抗凝更能使患者获益。

参考文献

- Søndergaard L, Saraste A, Christersson C, *et al.* The year in cardiology 2017: valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2018, 39(8): 650-657.
- Siegel D, Yudin J, Kaatz S, *et al.* Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*, 2012, 126(13): 1630-1639.
- Ayoub K, Nairooz R, Almomani A, *et al.* Perioperative heparin bridging in atrial fibrillation patients requiring temporary interruption of anticoagulation: evidence from Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(9): 2215-2221.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22): 2438-2488.
- Mittmann N, Henry B, Murshed S, *et al.* Does warfarin use impact hospital length of stay? A retrospective study looking at patients treated for atrial fibrillation. *Hosp Top*, 2013, 91(1): 20-24.
- Bola S, Marsh R, Braggins S, *et al.* Does the continuation of warfarin change management outcomes in epistaxis patients? *J Laryngol Otol*, 2016, 130(3): 256-260.
- Ahmed I, Gertner E, Nelson WB, *et al.* Continuing warfarin therapy is superior to interrupting warfarin with or without bridging anticoagulation therapy in patients undergoing pacemaker and defibrillator implantation. *Heart Rhythm*, 2010, 7(6): 745-749.
- Feng L, Li Y, Li J, *et al.* Oral anticoagulation continuation compared with heparin bridging therapy among high risk patients undergoing implantation of cardiac rhythm devices: a meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2012, 108(6): 1124-1131.
- Tyagi G, Pai SM, Pai RG. Cardiac rhythm device surgery with uninterrupted oral anticoagulation. *Future Cardiol*, 2013, 9(6): 763-766.
- Westerman ME, Scales JA, Sharma V, *et al.* The Effect of Anticoagulation on Bleeding-related Complications Following Ureteroscopy. *Urology*, 2017, 100: 45-52.
- 吴慧婷, 钱成, 丁进叶, 等. 持续口服华法林和肝素桥接对心房颤动消融术后并发症影响的 Meta 分析. *中国循证心血管医学杂志*, 2016, 8(5): 520-523.
- Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med*, 2015, 16(1): 11-17.
- Saad EB, Costa IP, Costa RE, *et al.* Safety of ablation for atrial fibrillation with therapeutic INR: comparison with transition to low-molecular-weight heparin. *Arq Bras Cardiol*, 2011, 97(4): 289-296.
- Eijgenraam P, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. Practice of bridging anticoagulation: guideline adherence and risk factors for bleeding. *Neth J Med*, 2014, 72(3): 157-164.
- Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging anticoagulation: primum non nocere. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(12): 1392-1403.
- Airaksinen KE, Korkeila P, Lund J, *et al.* Safety of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator implantation during uninterrupted warfarin treatment--the FinPAC study. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3679-3682.

收稿日期: 2018-07-07 修回日期: 2018-09-09
本文编辑: 董敏