

心脏瓣膜置换术后华法林抗凝治疗效果研究

伍建国¹, 戴明¹, 唐锐¹, 黄丽², 何小云²

1. 湛江中心人民医院心胸外科, 广东 湛江 524037; 2. 湛江中心人民医院手术室, 广东 湛江 524037

摘要: **目的** 探讨心脏机械瓣膜置换术后华法林抗凝治疗效果及国际标准化比率 (INR) 抗凝强度的合适范围。**方法** 选取 2013 年 1 月到 2014 年 12 月所收治的 130 例行心脏机械瓣膜置换术患者的临床资料进行回顾性分析。18 例患者行冠状动脉(冠脉)搭桥+二尖瓣置换, 4 例患者行冠脉搭桥+双瓣置换, 12 例患者行冠脉搭桥+主动脉瓣置换, 44 例患者行单纯二尖瓣置换, 13 例患者行主动脉瓣和二尖瓣置换, 39 例患者行单纯主动脉瓣置换。术后均接受华法林抗凝治疗。比较不同术式术后稳定状态(稳态)抗凝指标、高危患者与常规患者抗凝指标、患者频数与 INR 值和华法林用量、手术近期预后及抗凝并发症的情况。**结果** 达到抗凝稳态后, 不同手术方式组患者的华法林剂量与 INR 值差异无统计学意义 (P 均 >0.05), 血栓高危因素患者和常规患者的华法林剂量、INR 值组间差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。达到抗凝稳态后 INR 值为 1.94 ± 0.50 。达到抗凝稳态后华法林剂量为 (2.45 ± 0.82) mg/d。抗凝并发症: 出现眼结膜出血 1 例 (0.77%), 子宫出血 2 例 (1.54%), 肢体血管栓塞 1 例 (0.77%), 其余患者都未出现抗凝并发症。**结论** 合理抗凝指标可设置在 INR 值 1.5~2.5, 在此区间内患者行心脏瓣膜置换术后的抗凝风险较低, 抗凝效果较理想。

关键词: 心脏瓣膜置换术; 华法林; 抗凝; 稳定状态; 国际标准化比率

中图分类号: R 654.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)11-1450-03

心脏瓣膜疾病是造成心脏疾病患者出现心原性猝死和心力衰竭的主要原因, 是一种多发病和常见病。目前我国心脏瓣膜疾病发病人数日益升高, 2014 年达到 10 万例^[1]。从目前来看, 终末期心脏瓣膜疾病患者多采用心脏瓣膜置换术进行治疗, 但由于术后血流动力学变化及瓣膜特性, 很容易造成患者出现血栓情况, 甚至还可能会出现事件, 所以, 心脏瓣膜置换术后患者需要接受抗凝治疗, 目前多采用华法林^[2], 但此药受药物、食物的影响多, 治疗窗窄, 个体差异大。如果不能正确服用, 很容易出现血栓、栓塞或出血事件。本文就心脏机械瓣膜置换术后华法林抗凝治疗效果进行研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2013 年 1 月到 2014 年 12 月收治的 130 例行心脏机械瓣膜置换术患者的临床资料进行回顾性分析。患者年龄 50~83 (63.2 ± 5.2) 岁; 女 49 例, 男 81 例。主动脉瓣病变情况: 39 例主动脉瓣无病变, 38 例主动脉瓣狭窄并关闭不全, 15 例主动脉瓣狭窄, 38 例主动脉瓣关闭不全。二尖瓣病变情况: 23 例二尖瓣无病变, 23 例二尖瓣狭窄并关闭不全, 16 例二尖瓣狭窄, 68 例二尖瓣关闭不全。

81 例患者术前心功能 III~IV 级; 53 例合并心房颤动(房颤), 17 例合并糖尿病, 2 例合并肾功能、肝功能轻度异常, 44 例合并高血压; 术前 34 例有手术史, 5 例有栓塞史。

1.2 诊断标准 全部患者均行心脏彩超等检查, 瓣膜关闭不全或狭窄程度均在中度以上, 伴有体征、临床症状需手术治疗^[3]。(1) 入选标准: 年龄 18 岁以上, 心脏瓣膜机械瓣置换术后接受华法林抗凝治疗; 全部研究对象相互之间不存在异族通婚史和血缘关系^[4]。(2) 排除标准: 甲状腺功能异常; 华法林过敏; 不知情同意书; 肌酐清除率 <50 ml/min; 肝功能氨基转移酶超过正常范围上限 2 倍。

1.3 方法 在低温体外循环心脏停跳下进行手术, 18 例患者行冠脉搭桥+二尖瓣置换, 4 例患者行冠脉搭桥+双瓣置换, 12 例患者行冠脉搭桥+主动脉瓣置换, 44 例患者行单纯二尖瓣置换, 13 例患者行单纯双瓣置换, 39 例患者行单纯主动脉瓣置换。术后均接受华法林抗凝治疗。患者术后服用华法林抗凝超过 2 个月, 两次复查凝血功能国际标准化比率 (INR) 值达到抗凝预设标准视为达到稳定状态(稳态)。

1.4 统计学处理 对收集整理的临床数据采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学处理。计数资料以频数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间采用方差分析和 q 检验。检验水准取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同手术方式术后稳态抗凝指标的比较 达到抗凝稳态后,不同手术方式组患者的华法林剂量与 INR 值无统计学差异(P 均 >0.05)。见表 1。

2.2 高危患者与常规患者抗凝指标比较 将术后房颤、巨大左房(内径 >50 mm)、左房血栓的患者作为血栓高危因素患者(高危组,53 例),这些患者在心脏瓣膜置换术后会长时间或者终身服用华法林抗凝治疗。高危组患者达到抗凝稳态后,与无血栓高危因素患者(常规组,77 例)在华法林使用剂量和 INR 值比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 2。

2.3 患者频数与 INR 值分析 达到抗凝稳态后 INR 值为 1.94 ± 0.50 。见图 1。

2.4 患者频数与华法林用量分析 达到抗凝稳态后华法林剂量为 (2.45 ± 0.82) mg/d。见图 2。

表 1 不同手术方式的抗凝指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

手术方式	例数	华法林剂量(mg/d)	INR
MVR	44	2.47 ± 0.95	1.87 ± 0.49
AVR + CABG	12	2.32 ± 0.84	1.79 ± 0.65
AVR	39	2.46 ± 0.58	2.04 ± 0.51
DVR	13	2.57 ± 1.03	1.95 ± 0.25
MVR/DVR + CABG	22	2.51 ± 0.81	1.92 ± 0.50
P 值		>0.05	>0.05

注:MVR:二尖瓣置换术;AVR + CABG:主动脉瓣置换术 + 冠状动脉搭桥术;AVR:主动脉瓣置换术;DVR:主动脉瓣及二尖瓣置换术;MVR/DVR + CARC:二尖瓣或主动脉瓣及二尖瓣置换 + 冠状动脉搭桥术。

表 2 心脏瓣膜置换术后高危患者与常规患者抗凝指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	INR	华法林剂量(mg/d)
常规组	77	1.86 ± 0.39	2.42 ± 0.72
高危组	53	1.97 ± 0.50	2.49 ± 0.89
P 值		>0.05	>0.05

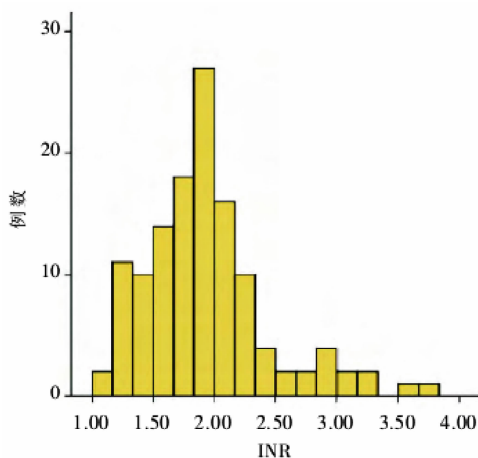


图 1 患者频数与 INR 值分析

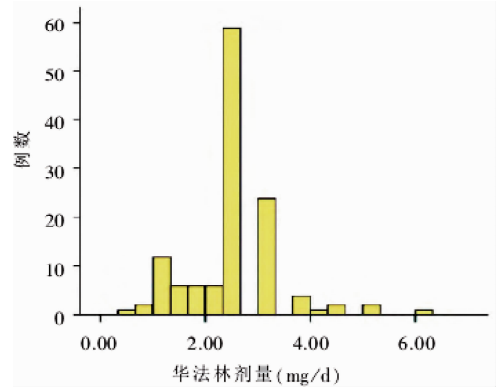


图 2 患者频数与华法林用量分析

2.5 手术近期预后及抗凝并发症 术后有 3 例患者出现肝功能异常,经保肝治疗后好转;术后有 1 例患者出现肾功能衰竭,经腹膜透析后治愈。抗凝并发症:1 例(0.77%) 出现眼结膜出血,2 例(1.54%) 出现子宫出血,1 例(0.77%) 出现肢体血管栓塞,其余患者均未出现抗凝并发症。

3 讨论

自从人工机械瓣置换术于 1963 年开始在美国成功施行以来,全球每年有 20 万以上患者接受这种手术,我国每年接受手术患者也达到了 4 万人^[5-7]。心脏瓣膜置换术后为了避免出现血栓栓塞性事件,需要长时间服用双香豆素类的抗凝药,而目前临床应用最广泛的口服抗凝药为华法林。华法林是通过抑制环氧化还原酶使氧化型的维生素 K 无法还原为有活性的还原型维生素 K,由此造成维生素 K 依赖型凝血因子 II、VII、IX、X 等合成受阻,起到抗凝作用^[8-10]。据黄智勇等^[11]报道华法林用药的个体差异很大。遗传、饮食、药物、疾病的状态等因素均对华法林抗凝有影响,且各影响因素所占的比重各不相同。张东昉等^[12]通过对我国西北和南方地区的心脏瓣膜置换术后抗凝服用华法林的患者进行观察,发现两地区存在显著差异。国外有学者提出应用便携式凝血监测仪进行自我监控,调节华法林的使用^[13]。因此华法林具有较窄的安全范围,个体差异巨大,不易掌握用药剂量,很容易出现出血及血管栓塞等并发症。本研究患者中 1 例(0.77%) 出现眼结膜出血,2 例(1.54%) 出现子宫出血,1 例(0.77%) 出现肢体血管栓塞。

口服华法林后,其用药剂量可以通过对凝血酶原时间(PT)的监测来进行调整,但不同试剂、不同实验室所测得的 PT 值缺乏可比性,而抗凝强度能够通过 INR 更准确地反映,所以,目前采用定期监测 INR,通过 INR 值来对华法林的用药剂量进行合理、科学的调控^[14]。

心脏瓣膜疾病患者行心脏瓣膜置换术后,华法林治疗达到稳定抗凝状态时,由于单纯二尖瓣置换与单纯主动脉瓣置换的血流动力学具有较为明显的不同,理论上不易出现血栓,抗凝强度建议选择在 INR 值 1.5~2.5 的低限;而双瓣置换/二尖瓣置换+冠脉搭桥、单纯双瓣置换的抗凝强度建议选择在目标 INR 值 1.5~2.5 的高限^[15]。

本组资料表明,血栓高危因素患者达到抗凝稳态后,与常规患者比较,华法林剂量与 INR 值间比较差异无统计学意义,可以按照常规患者指标来指导血栓高危因素患者的抗凝。同时,根据患者频数与 INR 值分析可见,达到抗凝稳态后 INR 值为 1.94 ± 0.50 ;患者频数与华法林用量分析可见,达到抗凝稳态后华法林剂量为 (2.45 ± 0.82) mg/d,结合临床以 INR 为指导用药,故设置抗凝指标合理值为 1.5~2.5,这与美国胸科医师学会就机械瓣膜术后抗凝标准,推荐 INR 为 2.5~3.5;21 世纪美国心脏病学院、美国心脏协会在指南中对 INR 的推荐标准为 2.0~3.0^[16-17]稍有不同,分析可能是由于地区差异及人种不同等因素导致。

综上所述,心脏机械瓣膜置换术后患者的合理抗凝指标可设置在 INR 值 1.5~2.5,在此区间内患者术后的抗凝风险较低,抗凝效果较理想。

参考文献

[1] 白银,力刚,郭德和,等.生物瓣膜治疗心脏瓣膜病 10 例分析[J].宁夏医科大学学报,2014,33(2):171-173.

[2] 顾强,陈柏成,郝嘉,等.重庆地区心脏机械瓣膜置换术后稳定华法林抗凝剂量的探讨[J].第三军医大学学报,2013,30(7):647-649.

[3] 顾强,陈柏成,郝嘉,等.重庆地区人工机械瓣膜置换术后患者 CYP2C9*1 和*3 变异与华法林剂量调整的研究[J].第三军医大学学报,2010,32(19):2089-2093.

[4] Huang SW, Chen HS, Wang XQ, et al. Validation of VKORC1 and CYP2C9 genotypes on interindividual warfarin maintenance dose: a prospective study in Chinese patients[J]. Pharmacogenomics, 2009, 19(3):226-234.

[5] Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study) [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(25):2804-2812.

[6] 谢爽. VKORC1 与 CYP2C9 基因多态性对中国人口服华法林起始抗凝效果影响的研究[D].北京:中国协和医科大学,2009.

[7] Miao L, Yang J, Huang C, et al. Contribution of age, body weight and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2007, 63(12):1135-1141.

[8] 刘积伦,武胜,高爱红,等.老年心房颤动患者的华法林抗凝治疗[J].中国煤炭工业医学杂志,2006,9(9):973-974.

[9] 宗立庚,吴素华,姜风琴,等.噻氯吡啶与华法林治疗心腔内附壁血栓的临床对比研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2007,10(9):1016-1017.

[10] 王延梅,陈才旺,曲德军,等.华法林对老年心房颤动患者内皮功能及凝血系统的作用[J].中国临床研究,2013,26(2):113-115.

[11] 黄智勇,金辉.华法林抗凝作用的影响因素研究进展[J].医学综述,2011,17(3):136-137.

[12] 张东扬,田海,陈巍,等.我国心脏机械瓣膜置换术后抗凝方法的现状与发展[J].中华胸心血管外科杂志,2013,29(4):230-232.

[13] Akins CW, Miller DC, Turina ML, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 135(4):732-738.

[14] 余靓平,宋洪涛,曾志勇,等.基于药物基因组学的华法林给药模型的验证[J].中华心血管病杂志,2012,40(7):614-619.

[15] You JH, Wong RS, Waye MM, et al. Warfarin dosing algorithm using clinical, demographic and pharmacogenetic data from Chinese patients[J]. J Thromb Thrombolysis, 2011, 31(1):113-118.

[16] Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, et al. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range [J]. Chest, 1992, 102(4 Suppl):312S-326S.

[17] Miao L, Yang J, Huang C, et al. Contribution of age, body weight, an CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2007, 63(12):1135-1141.

收稿日期:2015-06-11 修回日期:2015-07-07 编辑:周永彬