

· 临床研究 ·

机械瓣膜替换术后抗凝治疗的国际标准化比值监测

唐白云, 童萃文, 张 希, 王治平, 陈光献, 熊 迈, 姚尖平, 罗红鹤, 黄素珍, 孙培吾
(中山大学附属第一医院心胸外科, 广东 广州 510080)

摘 要: 【目的】探讨机械瓣膜替换术后适宜的抗凝程度时最佳国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)。【方法】对我院从 2000 年 4 月至 2002 年 4 月收治 40 例瓣膜替换术后应用华法令抗凝治疗患者进行了前瞻性的临床研究。所在患者均应用 CarboMedics 双叶瓣行人瓣膜替换术。术后 24 h 开始每天服华法令 3 mg, 每天测定 INR 值, 连测 14 次, 出院后临床随访 1~2 年, 按研究计划测定 INR 值共 14 次。同时观察指标包括与抗凝有关的出血、血栓、栓塞和死亡等情况。【结果】本组患者口服华法令 3~5 d 后 INR 趋于稳定, 术后 2 周时华法令用量为 2.56 ± 0.57 mg, INR 达 2.11 ± 0.67 。随访 1~2 年, 平均 18 月, 总随访 62 个患者年, 出院后平均口服华法令量为 (2.66 ± 0.72) mg, INR 达 1.98 ± 0.54 ($1.44 \sim 2.52$)。出血并发症 12 例。出血性事件发生率为 19.35% 患者年, 其中轻度出血 8 例 (7 例 INR < 2.5, 1 例 > 2.5) 中度出血 2 例 (INR > 2.5), 重度出血 2 例 (INR > 3.0)。10 例出血发生在 3 个月内, 2 例出血发生在 3~6 个月内。全组无血栓、栓塞和死亡。【结论】机械瓣膜替换术的患者口服华法令抗凝治疗, 建议 INR 的理想范围保持在 1.80~2.50 为适宜。

关键词 机械瓣膜替换术; 抗凝治疗; 国际标准化比值

中图分类号 R654.1

文献标识码 A

文章编号 :1672-3554(2004)06-0568-05

Clinical Research of International Normalized Ratio Monitoring after Mechanical Heart Valve Replacement

TANG Bai-yun, TONG Cui-wen, ZHANG Xi, WANG Zhi-ping, CHEN Guang-xian, XIONG Mai,
YAO Jian-ping, LUO Hong-he, HUANG Su-zhen, SUN Pei-wu

(Department of Cardiothoracic Surgery, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080)

Abstract: 【Objective】To explore the best range of international normalized ratio (INR) for anticoagulation treatment after mechanical heart valve replacement. 【Method】Forty patients undergoing heart valve replacement (CarboMedics bileaflet prosthesis) from April 2000 to April 2002 received prospective clinical research. They were treated with 3 mg warfarin 24 hours after operation every day. The posterior dosages of warfarin were adjusted according to INR. INR was tested every day in the first 14 days after operation. After discharge INR was tested for 14 times according to the project in 1-2 years. The observed items also included hemorrhage, thrombosis, embolism, death, and so on. 【Results】INR would trend to stability after taking orally warfarin 3-5 days. The usage dosage of warfarin in this case was (2.56 ± 0.57) mg 2 weeks after operation and INR achieved to 2.11 ± 0.67 , while post-discharge the dosage was (2.66 ± 0.72) mg and INR became 1.98 ± 0.54 . All patients were followed up 1-2 years (18 months on average). Twelve patients (19.35%, suffer year) complicated bleeding. Among them 8 patients were slight bleeding (7 patients' INR were lower than 2.5, 1 patient's INR was super than 2.5); 2 moderate patients' INR were super 2.5 and 2 heavy patients' INR were super 3. Ten patients bled in 3 months after operation and 2 patients did from 3 months to 6 months. There were no thrombosis, embolism, and death in these cases.

收稿日期 2004-06-09

基金项目 美国 Sulzer Carbomedics 公司和 ITC 公司横向基金资助项目 (2000)

作者简介 唐白云 (1961-), 女, 湖南芷江人, 副教授, 硕士生导师, E-mail: HLYTBY@yahoo.com

【Conclusion】 For mechanical heart valve replacement patients taking orally warfarin for anticoagulant therapy, the value of INR was recommend to range from 1.8 to 2.5.

Key words: mechanical heart valve replacement; anticoagulation; international normalized ratio
[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2004, 25(6): 568 - 572]

出血和血栓形成是人工瓣膜置换术后抗凝治疗期间主要的并发症,占所有人工心脏瓣膜置换术后并发症 75%^[1]。如何降低人工瓣膜置换术后并发症,选择适宜的抗凝效果及其最佳的国际标准化比值(international normalized ratio, INR)是国内外学者关注的问题。目前,国内尚未确定中国人的最佳 INR 的范围。为了寻找国人最佳 INR 标准以指导临床抗凝治疗,我们对本院 2000 年 4 月至 2002 年 4 月收治的 40 例人工瓣膜置换患者进行一次前瞻性 INR 监测性的探讨,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例

我科从 2000 年 4 月至 2002 年 4 月收治的 40 例广州地区广东籍人工心脏机械瓣膜置换患者。其中男性 12 例,女性 38 例。年龄 18~66 (41.05 ± 12.23) 岁。体质量 34~72 (53.37 ± 9.01) kg。其中伴有脑血栓史 3 例,伴有左房血栓史 8 例,伴有房颤史 23 例,伴有亚急性细菌性心内膜炎(subacute bacterial endocarditis, SBE)病史 4 例。二尖瓣闭式扩张术后二尖瓣再次狭窄伴关闭不全 3 例。术前心功能:I 级 1 例,II 级 18 例,III 级 16 例,IV 级 5 例。本组患者年龄大于 17 岁,术前无血液疾病、严重的肝肾疾病及无未被控制的感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)患者;术后未出现肝肾等多器官衰竭、严重败血症和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。抗凝期间不使用抗血小板药物。在 1~2 年中共有 40 例患者入选该研究项目。

1.2 手术方法

本组均在我院中深低温体外循环及心肌保护下,应用各种型号 CarboMedics 双叶瓣行人工瓣膜置换术。其中二尖瓣置换(mitral valve replacement, MVR) 31 例(其中 8 例同时左房取血栓,3 例同时行三尖瓣整形术);主动脉瓣置换 3 例(1 例窦瘤加补片);二尖瓣与主动脉瓣同时置换 6 例。平均转机时间为 (87.15 ± 30.23) min, 阻断主动脉时间为 (62.79 ± 21.84) min。

1.3 INR 检测

INR = PTR^{ISI}, PTR = 受试者凝血酶原时间(PT)/正常凝血酶时间(PT)。ISI 为国际敏感度指数(international sensitivity index),是凝血活酶试剂与国际参比物比较的敏感度。ISI 值的范围可在 0.9~2.9。ISI 值愈低,INR 愈准确。INR 校正了试剂敏感性的差异,使测定的结果较准确的反映抗凝的强度。本组全部样本 INR 均应用美国 ITC 公司的 HFMOCHRONR Jr. IIpt 牌微量全凝血测仪和全部测试剂(ISI 敏感指数为 1.12)测定。

1.4 华法令应用原则

术后 24 h 开始服用芬兰进口华法令 3 mg, 每天 1 次,每天监测 INR,根据测量 INR 值微调华法令量(调整华法令用量时参考每周用药量,每次增减量不宜 > 1 周内平均药量的 15%),使 INR 尽量控制在 2~3 之间(按以往经验)。

1.5 INR 测定时间

住院期间:从术后 14 d 内每天定时测定并记录 INR。出院后,每两周 1 次,共 4 次,此后每月 1 次,共 6 次,再后每 2 个月 1 次,共 2 次,最后每 3 个月 1 次,共 2 次。

1.6 随诊

入选患者出院后由专人负责指导来院复查时间和指导调整用药,随访时间为 12~24 月(平均 18 d)。

1.7 其他指标

其他临床观察指标,包括与抗凝有关的出血(部位、出血量、出血时间、采取治疗)、血栓、栓塞和死亡,剔除术后出现严重感染、败血症、DIC 和多器官功能衰竭。

1.8 统计学处理

监测数据用 SPSS 10.0 统计包进行统计处理,比较同一患者各时间点差异采用配对 *t* 检验,计量参数以均数标准差($\bar{x} \pm s$)表示。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 早期结果

术后 40 例患者在住院期间每天服华法令的量差异无统计学意义 ($t = 0.05, P > 0.05$)。术后第 3 天比第 2 天 INR 明显升高 ($t = 0.05, P < 0.05$)，其余各相邻的 INR 间差异无统计学意义 ($t = 0.05,$

$P > 0.05$)。术后 2 周时华法令用量为 (2.56 ± 0.57) mg, INR 达 2.00 ± 0.67 表 1, 住院期间无出血、血栓、栓塞并发症及无住院期间死亡。

表 1 40 例换瓣患者住院期间服华法令剂量和 INR 值

Table 1 The mean dosage of warfarin, INR of patients for the stay in the hospital ($\bar{x} \pm s$)

	d 1	d 2	d 3	d 4	d 5	d 6	d 7	d 9	d 11	d 14
D_w /mg	2.89 ± 0.20	2.86 ± 0.25	2.88 ± 0.21	2.91 ± 0.24	2.91 ± 0.33	2.86 ± 0.33	2.84 ± 0.36	2.77 ± 0.42	2.72 ± 0.46	2.56 ± 0.57
INR	1.34 ± 0.22	1.48 ± 0.33	$1.88 \pm 0.64^{1)}$	1.98 ± 0.62	2.08 ± 0.61	2.16 ± 0.60	2.07 ± 0.43	2.14 ± 0.54	2.24 ± 0.57	2.11 ± 0.67

D_w /mg: dose of warfarin; INR: international normalized ratio; 1) Comparison between d 3 and d 2, $t = 0.05, P < 0.05$

2.2 随 访

40 例患者全部随访, 随访时间为 12 ~ 24 月, 平均 18 月, 总随访 62 个患者年。出院后 40 例患者各时间段间服华法令量、INR 差异无统计学意义。出院后平均服华法令的量为 (2.66 ± 0.72) mg, INR $1.98 \pm 0.54(1.44 \sim 2.52)$ 。出院后有 12 例出现出血, 其中轻度出血 8 例(牙出血 3 例, 皮下出血及咳血丝痰均为 2 例, 月经增多 1 例; 7 例 INR 值 < 2.5 , 1 例 INR > 2.5 , 平均为 2.48 ± 0.11); 中度出

血 2 例(下肢大面积出血 1 例, 牙、鼻、皮下同时出血 1 例, 其中 INR 分别为 2.98 和 2.93); 重度出血 2 例(术前有溃疡史 1 例, 术后抗凝出现消化道大出血伴休克; 有功能性子宫出血史 1 例, 术后抗凝出现月经增多伴重度贫血, 其 INR 分别为 3.3 和 3.7), 两例均需要输血治疗。12 例出血患者中 10 例发生在出血前后 3 个月, 2 例发生在出院后的 3 ~ 6 个月。本组出院后无血栓合并症及死亡(表 2、3)。

表 2 40 例换瓣患者出院后 1 ~ 2 年服华法令剂量和 INR 值

Table 2 The mean dosage of warfarin, and INR of 40 patients for the first 1-2 years of follow up ($\bar{x} \pm s$)

	Month 1	Month 2	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 18	Month 24
D_w /mg	2.47 ± 0.53	2.55 ± 0.66	2.66 ± 0.64	2.91 ± 0.79	2.86 ± 0.83	2.75 ± 0.87	2.44 ± 0.92	2.41 ± 0.55
INR	2.28 ± 0.65	1.93 ± 0.47	1.71 ± 0.49	1.98 ± 0.48	1.92 ± 0.40	1.89 ± 0.39	1.86 ± 0.23	2.03 ± 0.34

D_w /mg: dose of warfarin; INR: international normalized ratio

表 3 12 例出血患者情况

Table 3 Bleeding episodes of 12 patients

Severity	Cases	Sites and amount		Bleeding time	INR
Mild	8	Gingival bleeding	3	7 patients in three month	7 patients < 2.5
		Hemoptysis	2	1 patient in four month	1 patient > 2.5
		Menorrhagia	1		
		Ecchymosis	2		
Moderate	2	Ecchymosis with large area in the lower	1	1 patient in three month	
		Gingival bleeding, epistaxis and ecchymosis	1	1 patient in five month	> 2.5
Severe	2	Shock for gastrointestinal bleeding	1	2 patient in three month	> 3.0
		Severe anemia for menorrhagia	1		

INR: international normalized ratio

3 讨论

心脏瓣膜人工机械瓣置入由于其血流动力学的特点及人工瓣材料特性,使其在置入人体后易于形成血栓和栓塞,人工机械瓣置换术必须终生口服抗凝药物,而抗凝药华法令安全范围窄,用药过度可引起出血,用药不足则致血栓或栓塞。与抗凝治疗有关的出血与栓塞是心脏瓣膜置换术后最常的危及生命的并发症,占所有术后并发症的首位^[2]。抗凝治疗并发症与抗凝剂量是否正确,与抗凝监测及机体对抗凝剂反应的个体差异密切相关。

3.1 早期华法令应用方案

临床上早期华法令给药有维持量给药法和饱和量给药法两种,各家医院给药方案各有差异。随机分组比较维持量给药与饱和量给药两种方法,发现饱和量组中有95.8%的患者出现用药过量,用49.6%的患者至少停药1d以上,饱和量给药法可使凝血因子活性迅速降低,从而导致出血;术后早期由于体外循环凝血机制受到不同程度破坏,患者凝血因子仅及正常的46%~62%,早期维持量给药剂量的华法令并无栓塞危险^[3]。本组患者术后均采用维持量给药方法即在术后24h开始口服华法令3mg,每天监测INR,再根据结果微调华法令用量。口服华法令治疗前3d INR为上升期,第4~5天基本达到预期抗凝强度,2周时本组华法令用量为 (2.56 ± 0.57) mg, INR 2.11 ± 0.67 。本组患者住院期间无血栓、栓塞和出血并发症。抗凝采用维持量为安全和简便。

3.2 合适的抗凝强度和理想 INR

机械瓣置换术后究竟用何种抗凝治疗方案,如何把握好抗凝强度才能既有效地达到良好的抗凝效果,又不造成抗凝过度产生出血的并发症,是国内外学者共同关注的问题。美国胸科医师协会1989年推荐INR 3.0~4.5为机械瓣置换术后抗凝标准并被广泛采纳。近年来随着人工瓣膜材料和设计的改变使之具有良好抗栓性能,按INR 3.0~4.5指导机械为术后抗凝,其血栓栓塞发生率明显下降,而抗凝治疗出血发生率渐增多。2001年美国国家指南经3次修订INR标准为2.5~3.5^[4]。大样本前瞻性临床研究结果表明,由于新一代机械瓣更合理的血流动力学性能及可更好材料血液相容性,INR为2.0~4.0,其远期随访显示抗凝相关出血发

生率明显降低,血栓形成及栓塞率亦有所降低^[5]。欧美国家文献报道机械瓣术后栓塞发生率约2.0%~3.8%患者年^[6],出血率约1.4%~2.4%患者年^[7]。2000年日本的Uetsuka等^[8]报告了1157例瓣膜患者抗凝的结果,发现即便抗凝强度低至INR 1.53,血栓栓塞发生率仍很低。Mori等^[9]报告了日本一组102例换瓣患者抗凝效果,发现按美国标准INR在2.5~3.5时,出血明显增多,而无栓塞发生,并建议日本人理想的标准INR < 2.5。Chenhsu等^[10]对61例台北华人机械瓣膜置换术后口服华法令抗凝治疗作33年随访,发现尽管INR仅限1.9,但仍有3例患者发生了致命的出血,而血栓的发生率很低。由于种族、遗传、地区的不同,其出凝血功能也存在很大的差异,究竟什么是中国人理想INR范围,目前尚无统一标准。本研究目的试图应用前瞻性的方法探讨理想的国人INR标准,本组患者用药根据我院以往经验制定INR 2.0~3.0标准为目标治疗指导调整患者华法令的量和抗凝强度。本研究结果表明40例患者中与抗凝有关的出血有12例(19.3%患者年),其中轻度出血8例(7例INR < 2.5,1例INR > 2.5,平均为 2.48 ± 0.11),中度出血2例(2例INR分别为2.98和2.93),重度出血2例(INR分别为3.3和3.7)。本组无血栓栓塞并发症。国内机械瓣膜术后随访资料也表明,抗凝过程出血发生早,明显高于血栓发生率,为7%~9%患者年^[11]。出血是中国人抗凝治疗最常见最重要的并发症,发生率0.7%~10.4%患者年,严重出血中,颅内出血是最危险的并发症,发生率为0.3%~19%患者年,死亡率高达60%^[12]。刘岩等^[13]观察人工机械瓣膜低强抗凝(INR 1.85 ± 0.28),不仅能够达预防血栓的效果,同时能够减少出血发生率。本研究协助组国内多个医院资料显示INR < 1.8患者发生血栓几率较高。按照我院经验INR 2.0~3.0为目标治疗,4例患者出现中-重度出血INR均> 2.9,而INR在1.44~2.52之间本组有95%患者无严重出血和血栓栓塞并发症,因此,按INR 2~3为目标治疗易引起出血并发症,应将其下调。结合我们的研究和国内外抗凝治疗资料,我们建议机械瓣膜置换INR值为1.80~2.50^[14]。

3.3 影响抗凝效果因素

影响抗凝效果的因素很多,药物中如广谱抗生素,水杨酸制剂,维生素K族药物,肾上腺皮质激素等药物;患者的肝肾功能状态及饮食的结构等都对

抗凝药物的效果有影响,抗凝过程中应整体分析指导用药。不同地区生活习惯和饮食结构差异,也是影响抗凝效果因素之一,本组患者在低抗凝强度的情况下,出血发生率仍较高,可能与广东人少油腻、清淡的饮食习惯有关。某些基础病变(溃疡病、高血压及脑血管疾病)抗凝治疗中可能引起严重的出血潜在因素应特别注意。而对术前有血栓史、栓塞史、左房血栓、左房直径 > 26 mm、左室舒张末直径 > 70 mm、左心室射血分数 < 35%、术后低心排、房纤及行左房折叠术等血栓高发的患者术后应尽早抗凝且适当加大抗凝的强度。INR 抗凝治疗范围与机械瓣的类型有关,笼球瓣和笼碟瓣 INR 值比倾斜双瓣要求高。复查 INR 的间隔也会对结果产生影响。有报道机械瓣膜置换术后第 1 个月出血发生率为 3%, 1 年后下降至 0.3%, 本研究结果显示 25% (10 例)患者出血发生在术后 3 月内。机械瓣膜置换术后前 3 个月抗凝强度的调整应更谨慎,每次调整不宜过大,及时复查 INR,对于特殊易出血或易血栓患者,INR 应遵循个体化原则,以避免或减少严重的出血和血栓栓塞并发症。

参考文献:

- [1] Rodler S M, Moritz A, Schreiner W, *et al.* Five-year follow-up after heart valve replacement with the CarboMedics bileaflet prosthesis[J]. *Ann Thorac Surg*, 1997, 63(4): 1018-25.
- [2] Sidhu P, O'kane H O. Self-managed anticoagulation: results from a two-year prospective randomized trial with heart valve patients[J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72(5): 1523-7.
- [3] Ageno W, Turpie A G, Steidl L, *et al.* Comparison of a daily fixed 2.5 mg warfarin dose with a 5 mg, international normalized ratio adjusted, warfarin dose initially following heart valve replacement[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(1): 40-4.
- [4] Stein P D, Alpert J S, Bussey H I, *et al.* Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves [J]. *Chest*, 2001, 119(1 Suppl): 2205S-7S. Erratum in *Chest*, 2001, 120(3): 1044.
- [5] Huth C, Friedl A, Rost A. Intensity of oral anticoagulation after implantation of st. Jude Medical aortic prosthesis: analysis of the GELIA Database (GELIA4)[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2001, 3(Suppl Q): Q33-8.
- [6] Emerg R W, Petersen R J, Kersten T E, *et al.* The initial united states experience with the ATS mechanical cardiac valve prosthesis [J]. *Heart Surg Forum*, 2001, 4(4): 346-52.
- [7] Chang B C, Lim S H, Kim D K, *et al.* Long-term results with st. Jude Medical and CarboMedics prosthetic heart valves [J]. *Heart Valve Dis*, 2001, 10(2), 185-94.
- [8] Uetsuka Y, Hosoda S, Kasanuki H E, *et al.* Optimal therapeutic range for oral anticoagulants in Japanese patients with prosthetic heart valves: a preliminary report from a single institution using conversion from thrombotest to PT-INR [J]. *Heart Vessels*, 2000, 15(3): 124-8.
- [9] Mori T, Asano M, Ohtake H, *et al.* Anticoagulant therapy after prosthetic valve replacement-optimal PT-INR in Japanese patients[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 8(2): 83-7.
- [10] Chenhsu R Y, Chiang S C, Chou M H, *et al.* Long-term treatment with warfarin in Chinese population[J]. *Ann Pharmacother*, 2000, 34(12): 1395-401.
- [11] 董力,石应康,赵雍凡,等.心脏机械瓣替换术后 126 例抗凝治疗随访[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 1996, 12(6): 149-51.
- [12] 刘岩,孟旭,陈宝因,等.人工机械瓣膜低强反抗抗凝治疗的观察 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2001, 17(5): 263-5.
- [13] 董力,石应康.心脏机械瓣置换术后抗凝治疗[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2004, 11(1): 63-7.
- [14] 唐跃,吴清玉,董超,等.机械瓣置换术后抗凝方法和凝血酶原国际标准化比值监测的临床研究 [J]. *中华心血管杂志*, 2003, 31(6): 427-30.

(编辑 张敏瑞)