

中国人心脏瓣膜置换术后低强度抗凝治疗 3 000 例随访 1 年报告*

许建屏¹, 石应康², 董力^{2△}, 魏宇¹, 付博², 刘若凡¹

1. 中国医科院北京阜外医院 成人心脏中心 (北京 100037); 2. 四川大学华西医院 心血管外科 (成都 610041)

【摘要】 目的 研究中国人心脏瓣膜置换术后早期低强度抗凝的疗效。**方法** 对 2011 年 1 月至 2012 年 3 月间,北京阜外医院成人心脏中心和四川大学华西医院心外科有完整住院资料的 3 000 例瓣膜置换术后患者随访 1 年,分析抗凝治疗强度、方法及并发症等指标。**结果** 共 2 657 例获随访,随访率 88.57%,随访总量 1 726.1 患者/年(Pty)。华法林剂量 0.625~12.0(2.68±6.45) mg/d;阜外医院国际标准比值(INR)实测均值为 2.01±1.10,华西医院 1.86±0.69,两院间实际抗凝强度(INR 均值 1.8~2.0)相似,差异无统计学意义($P=0.28$)。抗凝总并发症发生及死亡率分别为 5.79% Pty 与 0.12% Pty;其中出血发生及死亡率分别为 3.59% Pty 与 0.12% Pty;严重性出血发生及死亡率分别为 0.29% Pty 与 0.12% Pty;栓塞发生及死亡率分别为 2.03% Pty 与 0.00% Pty,血栓形成发生及死亡率分别为 0.29% Pty 与 0.00% Pty。**结论** 中国人心脏瓣膜置换术后采用低强度抗凝治疗(INR 1.5~2.5),取得了栓塞与血栓并发症发生率无明显增加,出血并发症发生及死亡率明显降低的疗效。国人抗凝治疗强度并无明显地域差别。

【关键词】 心脏瓣膜置换术 抗凝治疗 随访

Low Intensity Anticoagulation Therapy for Chinese Population with Heart Valve Replacement — 3 000 Cases Follow-up XU Jian-ping¹, SHI Ying-kang², DONG Li^{2△}, WEI Yu¹, FU Bo², LIU Ruo-fan¹. 1. Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
△ Corresponding author, E-mail: donglikn199@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of low-intensity anticoagulation therapy for Chinese population with heart valve replacement. **Methods** From January 2011 to March 2012, 3 000 patients with heart valve replacement in Fuwai Hospital and West China Hospital were followed-up for 1 year, the method and intensity of postoperative anticoagulation, as well as the complications were studied and analyzed. **Results** The rate of follow-up was 88.57%, and the cumulative follow-up was 1 726.1 patient-years (Pty). The mean oral warfarin dosage was (2.68±6.45) mg/d, and the mean INR values of the patients treated in Fuwai Hospital and West China Hospital were 2.01±1.10 and 1.86±0.69 respectively (total 54 379 samples). The total rates of anticoagulation complication and mortality were 5.79% Pty and 0.12% Pty respectively, among which the morbidity and mortality of hemorrhage were 3.59% Pty and 0.12% Pty respectively, while the morbidity and mortality of thromboembolism were 2.03% Pty and 0.00% Pty respectively. There are no significant differences of actual anticoagulation intensity ($P=0.28$) and the complication rates between the two hospitals. **Conclusion** The optimal intensity scope (INR) of 1.5-2.5 (mean 1.8-2.0) is safe and efficient for Chinese patients with prosthetic heart valves, and no significant regional difference in the intensity of anticoagulation therapy required.

【Key words】 Heart valve replacement Anticoagulation therapy Follow-up

心脏瓣膜病是我国常见的心脏疾病,每年需行瓣膜置换手术的患者达 20 余万例,占成人心脏外科手术第一位^[1],机械瓣膜以及部分生物瓣膜置换术后患者均需终生抗凝治疗。术后抗凝治疗不当导致

的出血与栓塞是心脏瓣膜置换术后最常见和最危险的并发症,约占所有并发症总数的 75%^[2]。所以,抗凝治疗的正确与否对于降低心脏瓣膜置换术后抗凝并发症的发生及死亡率至关重要。为探索适合中国人的心脏瓣膜术后抗凝治疗方案,我们对中国医科院北京阜外医院及四川大学华西医院 2011 年 1 月至 2012 年 3 月间出院的 3 000 例心脏瓣膜置换患者随访 1 年,报告如下。

* “十二·五”国家科技支撑计划项目(No. 2011BAI11B18)和四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2009SZ0207)资助
△ 通讯作者, E-mail: donglikn199@163.com

1 对象与方法

1.1 对象

采用前瞻性、队列临床研究方法,对中国医科院北京阜外医院及四川大学华西医院 2011 年 1 月至 2012 年 3 月间住院的 3 000 例心脏瓣膜置换患者术后行抗凝治疗,其中阜外医院 1 864 例,华西医院 1 136 例。本组男性 1 375 例(45.7%),女性 1 625 例(54.3%),年龄 9~84(49.20±11.78)岁;机械瓣 2 689 例,生物瓣 311 例;二尖瓣置换术(TVR)1 304 例,主动脉瓣置换术(AVR)832 例,二尖瓣及主动脉瓣置换术(DVR)787 例,三尖瓣置换术(或合并,TVR)79 例,所有患者术后均口服华法令抗凝治疗,术后 24~48 h 开始用药,采用维持量给药法,2.5~3.0 mg/d,3 d 后监测国际标准比值(international normalized ratio,INR),华西医院采用德国西门子公司原装试剂,国际敏感指数(international sensitivity index,ISI)0.93~1.03;阜外医院采用法国斯达高公司原装试剂,ISI 1.29~1.31。住院期间隔日复查 INR,调整华法令剂量使其达目标值(华西医院 1.5~2.0,阜外医院 1.8~2.5)^[3]。出院后通过电话及门诊进行随访。随访内容包括患者生存情况、有无抗凝并发症、INR 值及华法林用量等 4 方面的信息。抗凝并发症包括一般性出血(皮下淤癍、鼻衄、眼结膜下出血、血尿、月经量过多等)、严重性出血(颅内出血、腹腔内出血、消化道出血,以及需要住院输血治疗的其他出血)、瓣膜血栓形成(心脏彩超),以及栓塞(中枢及外周)等。

1.2 统计学方法

计量资料数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并先进行单样本 K. S 正态分布检验。计数资料间比较采用 χ^2 检验,若四格表任何一格 $1 \leq T < 5$,则采用 Fisher 精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组共 2 657 例获完整随访,随访率 88.57%,随访总量 1 726.1 患者/年(Pty)。其中阜外医院 1 211.24 Pty,华西医院 514.86 Pty。

华法林剂量范围及均值 0.625~12.0(2.68±6.45) mg/d;共测定 INR 54 379 例次。阜外医院 INR 实测均值为 2.01±1.10,华西医院 INR 实测均值为 1.86±0.69,两院间的 INR 实测均值差异无统计学意义($P=0.28$),实际抗凝强度相似。

共发生抗凝相关并发症 100 例。其中,一般性

出血 55 例,严重性出血 5 例(2 例颅内出血死亡),栓塞 35 例,血栓形成 5 例。抗凝相关并发症发生及死亡率分别为 5.79% Pty 与 0.12% Pty,其中出血发生及死亡率分别为 3.59% Pty 与 0.12% Pty,严重性出血发生及死亡率分别为 0.29% Pty 与 0.12% Pty,栓塞发生及死亡率分别为 2.03% 与 0.00%,血栓形成发生及死亡率分别为 0.29% Pty 与 0.00% Pty。附表可见两院实际抗凝强度及并发症(除出血死亡率以外)发生率相当。

附表 阜外医院与华西医院抗凝强度及并发症发生率比较
Table Comparison between Fuwai Hospital and West China Hospital

	Fuwai Hospital	West China Hospital	P
INR targeted level	1.8-2.5	1.5-2.0	
INR actual level	2.01±1.10	1.86±0.69	0.28
Overall anticoagulation related morbidity (% Pty)	5.44	6.60	0.34
Minor hemorrhage morbidity (% Pty)	3.04	3.49	0.27
Major hemorrhage morbidity (% Pty)	0.26	0.39	0.38
Hemorrhage related mortality (% Pty)	0.17	0	0.00
Thromboembolism & thrombosis morbidity (% Pty)	2.14	2.72	0.84

3 讨论

我国抗凝治疗曾长期采用欧美国家较高的强度标准,致使大量出血并发症及较高死亡率发生。中国人的凝血机制与西方人有明显差异,出血是国人心脏瓣膜置换术后抗凝治疗的主要矛盾^[4]。上世纪 90 年代中期开始,国内部分单位探索心脏瓣膜置换术后患者的低强度抗凝治疗,取得了在栓塞发生与死亡率无增加、出血发生与死亡率明显下降的疗效^[3]。

由于国内临床研究质量与西方国家存在较大差距,至今尚无多中心、大样本、前瞻性的临床研究来证实低强度抗凝治疗的科学性与安全性,亦无统一的抗凝指南来规范全国心脏瓣膜置换术后抗凝治疗的强度与方法,“十二·五”国家科技支撑项目《瓣膜病术后抗凝个体化和低抗凝标准研究》^[5]正是为了解决上述问题。本资料来源于该课题《中国人心脏瓣膜置换术后抗凝治疗数据库》^[6]中有完整住院及随访数据的中国医科院北京阜外医院成人心脏外科中心和四川大学华西医院心血管外科。

本组在抗凝强度 INR 目标值 1.5~2.5、实测 INR 均值 1.8~2.0 的情况下,抗凝总并发症发生及死亡率、出血死亡率均低于国内瓣膜置换术后传统强度文献(INR 2.0~3.0)^[7-16]及美国 ACCP 抗凝指南参考文献(INR 2.5~3.5)^[17]报道的发生率;出血及栓塞率低于国内传统强度文献^[7-16];栓塞死

亡率同国内传统强度相同^[7-16], 低于国外组^[17]。

上述资料表明中国人心脏瓣膜置换术后低强度抗凝治疗在明显低于西方国家标准情况下, 与国内此前采用传统抗凝强度的临床研究相比较, 栓塞与血栓形成并发症发生率无明显增加, 出血并发症发生及死亡率明显降低, 术后早期抗凝治疗结果可以接受, 值得在国内推广。

此外, 阜外医院与华西医院虽然抗凝强度 INR 目标值不同, 但其大样本(54 379 例次)的 INR 实测均值却无明显差异, 而且, 除出血死亡率外, 两院间总并发症发生率、严重性出血发生率、栓塞及血栓形成发生率差异均无统计学意义, 说明国人心脏瓣膜置换术后的抗凝治疗强度并无明显地域差别。

参 考 文 献

- 1 罗征祥. 心脏瓣膜病治疗的发展. 岭南心血管病杂志, 2010;16(5):343.
- 2 Kulik A, Rubens FD, Well PS, *et al.* Early postoperative anticoagulation after mechanical valve replacement: a systematic review. *Ann Thorac Surg*, 2006;81(3):770-781.
- 3 董 力, 石应康, 付 博等. 中国人心脏瓣膜置换术后低强度抗凝治疗的系统评价及文献分析. *中华医学杂志*, 2014; 94(34):2673-2676.
- 4 董 力, 石应康, 赵雍凡等. 心脏机械瓣膜置换术后 126 例抗凝治疗随访. *中华胸心血管外科杂志*, 1996;12(3):149-151.
- 5 董 力, 许建屏, 石应康. 《瓣膜术后抗凝个体化和低抗凝标准研究》阶段研究进展报告. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2013;20(1):1-2.
- 6 付 博, 董 力, 石应康等. 中国人心脏瓣膜置换术后抗凝治

疗数据库建设. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2013;20(1):3-9.

- 7 褚衍林, 吴英渝, 唐明达等. 389 例风湿性心脏瓣膜置换术后远期疗效观察. *心肺血管病杂志*, 2003;22(1):14-17.
- 8 邵国丰, 张志梁, 沈韦羽等. 457 例心脏机械瓣置换术后中远期随访. *心肺血管病杂志*, 2002;21(2):71-73.
- 9 殷君太, 王志渝, 何东权等. 国产侧倾碟瓣二尖瓣置换术 117 例患者 15 年随访研究. *中国心血管病研究杂志*, 2006;4(6):421-423.
- 10 隗兆东, 刘立群, 徐华明等. 机械瓣膜置换术后的抗凝治疗. *潍坊医学院学报*, 1998;20(1):17-18.
- 11 唐白云, 童萃文, 张 希等. 机械瓣膜置换术后抗凝治疗的国际标准化比值监测. *中山大学学报(医学科学版)*, 2004;25(6):568-572.
- 12 李永红, 郭 兰, 张静芳等. 机械瓣膜置换术后的抗凝治疗-附 105 例分析. *中华胸心血管外科杂志*, 1994;10(4):304-307.
- 13 李法荫, 温剑虎, 向小勇等. 人工心脏瓣膜置换术后抗凝治疗并发症. *中华胸心血管外科杂志*, 1994;10(4):302-303.
- 14 董 力, 石应康, 田子朴等. 心脏机械瓣膜置换术后低强度抗凝治疗. *中华外科杂志*, 2003;41(4):250-252.
- 15 王济峰, 石喜之, 桑大庆等. 心脏机械瓣膜置换术后抗凝治疗的研究. *吉林医院学报*, 1998;18(3):27-28.
- 16 程远植, 陶 凉, 朱晓东等. 中国人心脏机械瓣置换术后抗血栓的临床研究. *心血管康复医学杂志*, 2002;11(3):206-209.
- 17 Whitlock RP, Sun JC, Fries SE *et al.* Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Chest*, 2012;141(2 Suppl):e576S-e600S.

(2015-05-04 收稿, 2015-10-26 修回)

编辑 汤 洁

(上接第 89 页)

试验制剂 T1、T2 与原研产品 R 的相对生物利用度 F_{0-1} 均在 80%~125% 范围内。AUC₀₋₁、AUC_{0-∞} 及 C_{max}、T_{max} 等生物等效性评价结果亦均提示试验制剂 T1、T2 与原研产品 R 生物等效。鉴于国产 10 mg 和 30 mg 规格的乌苯美司胶囊与原研产品生物等效, 故其临床应用可参考原研产品的用法用量。

本试验由于对受试者服药的监管不力, 在受试者服药后没有逐一仔细检查口腔, 导致 1 例受试者有机会未依从试验方案服药, 而不得不剔除数据, 未能按照试验方案设计评价 24 例受试者的生物等效性, 故今后需严格按照标准操作规程实施临床试验。

参 考 文 献

- 1 Umezawa H, Aoyagi T, Suda H, *et al.* Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase B, produced by actinomycetes. *Antibiotics*, 1976; 29(1):97-101.

- 2 徐文方, 郁有农. 氨肽酶抑制剂 bestatin 及其衍生物的研究进展. *国外医药:合成药生化药制剂分册*, 1998;19(3):138-143.
- 3 俞绍鑫, 马鸿飞. 乌苯美司在实体肿瘤的应用研究进展. *国外医学肿瘤学分册*, 2002;29(2):153-155.
- 4 张淑慧, 孙颖光, 马 杰等. 乌苯美司片剂、胶囊剂在中国健康人体药动学及生物等效性研究. *中国药理学杂志*, 2010;45(3):210-213.
- 5 向 瑾, 苗 佳, 余 勤等. 乌苯美司胶囊人体药代动力学和生物等效性试验. *中国新药杂志*, 2012;21(6):644-657.
- 6 Sun Y, Zhang S, He L, *et al.* Determination of ubenimex in healthy volunteers by liquid chromatography with tandem mass and its pharmacokinetics. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2009;28(8):576-581.
- 7 黄 皓. HPLC 法测定非小细胞肺癌患者乌苯美司的血药浓度. *中国医药导刊*, 2013;15(2):365-366.
- 8 葛庆华, 马丽丽, 文晓瑾等. 乌苯美司在犬体内的药动学和绝对生物利用度. *中国医药工业杂志*, 2006;37(4):248-251.

(2015-09-01 收稿, 2015-11-25 修回)

编辑 吕 熙