

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.02.032

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241230.1312.003\(2024-12-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241230.1312.003(2024-12-30))

## 心脏瓣膜术后患者抗凝管理的最佳证据总结\*

彭嘉玲<sup>1</sup>, 李少珂<sup>2</sup>, 王海彦<sup>2</sup>, 景孟娟<sup>3</sup>, 尹良涛<sup>2</sup>, 邓洁心<sup>1△</sup>

(1. 河南大学护理与健康学院, 河南开封 475004; 2. 郑州市第七人民医院心外科, 郑州 450016;

3. 河南省人民医院重症医学科, 郑州 450003)

**[摘要]** **目的** 检索心脏瓣膜术后患者抗凝管理的相关证据, 为医护人员对心脏瓣膜术后患者的抗血栓治疗提供循证依据。**方法** 依据“6S”证据资源金字塔模型系统检索国内外各大数据库和网站中的关于心脏瓣膜术后抗凝管理的相关证据。检索时间为 2017 年 1 月 1 日至 2024 年 2 月 29 日。由 2 名经过循证护理培训的研究者对文献质量进行评价, 并结合临床情境, 提取符合标准的相关证据。**结果** 共纳入 12 篇文献, 包括 5 篇指南、4 篇临床实践、3 篇专家共识。从禁忌证、术后抗血栓方案、华法林使用方法、维生素 K 使用注意事项、日常生活注意事项、抗凝并发症、远期围手术期抗凝桥接、合并妊娠 8 个方面总结了 30 条最佳证据。**结论** 该研究总结的证据能为规范心脏瓣膜术后患者的抗凝管理提供借鉴, 为临床医护人员提供参考, 以此来规范心脏瓣膜置换术后抗凝治疗, 减少抗凝相关并发症的发生。

**[关键词]** 心脏瓣膜置换; 抗凝; 证据总结; 循证护理学

**[中图法分类号]** R473.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2025)02-0477-07

## Summary of best evidences for anticoagulation management in postoperative patients with heart valve operation\*

PENG Jialing<sup>1</sup>, LI Shaoke<sup>2</sup>, WANG Haiyan<sup>2</sup>, JING Mengjuan<sup>3</sup>, YIN Liangtao<sup>2</sup>, DENG Jiexin<sup>1△</sup>

(1. School of Nursing and Health, Henan University, Kaifeng, Henan 475004, China;

2. Department of Cardiac Surgery, Zhengzhou Municipal Seventh People's Hospital,

Zhengzhou, Henan 450016, China; 3. Department of Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450003, China)

**[Abstract]** **Objective** To retrieve the anticoagulation management related evidences in postoperative patients with heart valve operation to provide an evidence-based basis for medical professionals conducting the antithrombotic therapy in postoperative patients with heart valve operation. **Methods** The related evidences of anticoagulation management after heart valve surgery were retrieved from major databases and websites at home and abroad based on the “6S” evidence resource pyramid modeling system. The retrieval time was from January 1, 2017 to February 29, 2024. Two researchers trained by evidence-based care evaluated the quality of the literatures and extracted the relevant evidences meeting the criteria by combining with clinical situation. **Results** A total of 12 literatures were included, including 5 guidelines, 4 clinical practices and 3 expert consensus. Thirty pieces of best evidences were summarized in eight aspects: contraindications, postoperative antithrombotic regimens, warfarin use method, vitamin K use precautions, daily life precautions, anticoagulation complications, long term perioperative anticoagulation bridging and complicating pregnancy. **Conclusion** The evidences summarized in this study could provide a reference for standardizing anticoagulation management in postoperative patients with heart valve operation and for clinical healthcare workers in order to standardize the anticoagulation therapy after heart valve replacement and reduce the occurrence of anticoagulation-related complications.

**[Key words]** heart valve replacement; anticoagulation; summary of evidence; evidence-based nursing

心脏瓣膜术是治疗中重度瓣膜性心脏病的根本措施,《2022 年中国心血管外科手术和体外循环数据白皮书》<sup>[1]</sup>中指出心脏瓣膜术的总数量在 2022 年全

国心血管手术分类中以 27.2% 的比例位居首位。但由于华法林用药的特殊性,患者往往出现各种出血或血栓栓塞等相关并发症,严重影响患者的生命质量,

增加术后死亡率。中国医学科学院阜外医院的研究结果<sup>[2]</sup>显示,我国每年约有 8% 服用华法林的患者发生出血事件,其中 1% 为严重出血事件。因此,心脏瓣膜术后的规范抗凝治疗,是提高手术疗效、预防并发症、改善患者术后远期生存和生命质量的关键因素之一<sup>[3]</sup>。目前我国虽然发布了相关抗凝治疗的专家共识,但是证据较为分散且不全面。因此,本研究通过循证方法学,总结国内外关于心脏瓣膜术后抗凝管理的证据,为规范抗凝管理、减少抗凝相关并发症、提高患者生命质量提供可靠依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

按照循证“6S”证据资源金字塔模型自上而下检索各层级数据库,依次是计算机决策支持系统(systems)、循证医学临床实践指南和教科书(summaries)、系统评价摘要(synopses of syntheses)、系统评价(syntheses)、原始研究摘要(synopses of studies)、原始研究(studies),包括 Up to Date、BMJ Best Practice、Cochrane Library、澳大利亚乔安娜布里格斯研究所(JBI)图书馆、美国国立指南库、英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)、苏格兰校际指南网(SIGN)、加拿大安大略注册护士协会网(AACN)、DynaMed、Medline、PubMed、中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库(CBM)、医脉通等数据库,中华医学会心血管病学分会、欧洲心脏病学会(ESC)、美国心脏病协会、加拿大心血管协会等专业学会及协会网站。循证数据库、各专业学会及协会网站的英文检索词包括“Heart Valve Prosthesis Implantation”“Anticoagulant”“Warfarin”;中文检索词包括“心脏瓣膜置换”“抗凝”“华法林”。综合数据库采用主题词和自由词相结合的方式进行搜索,以“thoracic surgery/heart surgery/cardiac surgery/cardiac surgical procedures/heart surgical procedure/heart valve prosthesis implantation/implantation, heart valve prosthesis/heart valve prosthesis/cardiac valve prosthesis/mechanical valve replacement”“warfarin/anticoagulants/anticoagulant drug/anticoagulant agents/drug anticoagulant/anticoagulation agents”为英文检索词;以“心外科/心脏瓣膜置换/机械瓣膜置换/人工机械瓣膜置换”“华法林/抗凝/抗凝管理/抗凝治疗”为中文检索词;英文检索策略:“thoracic surgery OR heart surgery OR cardiac surgery OR cardiac surgical procedures OR heart surgical procedure OR heart valve prosthesis implantation/implantation, heart valve prosthesis OR heart valve prosthesis OR cardiac valve prosthesis OR mechanical valve replacement”AND “warfarin OR anticoagulants OR anticoagulant drug OR anticoagulant agents OR drug anticoagulant OR anticoagulation agents”;中文检索

策略:“心外科 OR 心脏瓣膜置换 OR 机械瓣膜置换 OR 人工机械瓣膜置换”AND“华法林 OR 抗凝 OR 抗凝管理 OR 抗凝治疗”。检索时间为 2017 年 1 月 1 日至 2024 年 2 月 29 日。

### 1.2 证据的纳入与排除标准

纳入标准:研究对象为成年心脏瓣膜术后患者;内容涉及抗凝管理的相关研究;研究类型为指南、临床决策、专家共识、证据总结和系统评价。排除标准:指南解读、重复发表、信息不全、无法获得全文、未通过文献质量评价的研究。

### 1.3 证据的质量评价

证据的质量评价由 3 人组成,包括 2 名质量评价人员,1 名循证护理方法学专家。2 名质量评价人员均接受过循证护理方法学培训,如遇分歧,则咨询循证护理方法学专家,最终达成一致。文献质量评价:采用 2017 版临床指南研究与评价工具(AGREE II)<sup>[4]</sup>对指南进行评价;采用澳大利亚 JBI 图书馆<sup>[5]</sup>2017 年发布的循证卫生保健中心的评价标准对临床决策、专家共识进行评价。来源不同的证据出现冲突时,遵循循证证据优先、最新发表证据优先、高质量证据优先的原则。

### 1.4 证据的提取、分级和汇总

采用澳大利亚 JBI 图书馆在 2014 年发布的循证卫生保健中心的分级系统对纳入证据进行分级<sup>[6]</sup>,其中 1 级为最高级,5 级为最低级。仔细阅读所纳入文献,提取有关抗凝管理的全部证据。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的一般特征

初步检索文献 6 145 篇,剔除重复文献、符合排除标准文献后共获得 28 篇文献,仔细阅读后共纳入 12 篇文献,包括 5 篇指南<sup>[7-11]</sup>,4 篇临床决策<sup>[12-15]</sup>,3 篇专家共识<sup>[16-18]</sup>。文献检索流程图见图 1,纳入文献的基本情况见表 1。

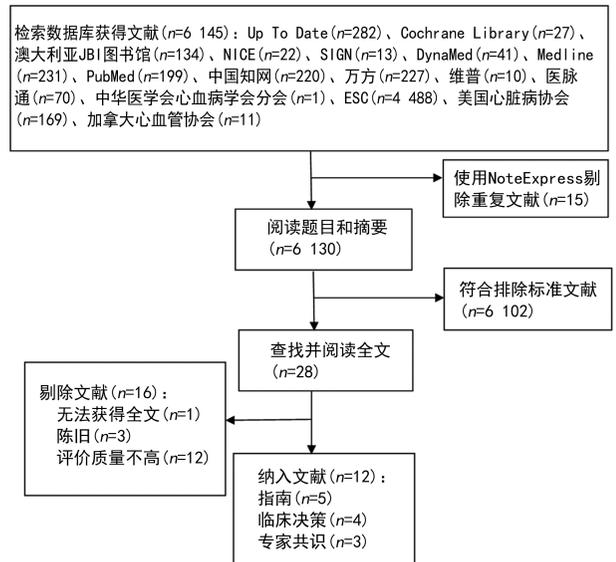


图 1 文献检索流程图

表 1 纳入文献的基本信息

作者	发表时间	文献来源	文献类型	文献主题
Guidelines and Protocols Advisory Committee <sup>[7]</sup>	2023 年	医脉通	指南	华法林相关知识
NISHIMURA 等 <sup>[8]</sup>	2017 年	PubMed	指南	心脏瓣膜病治疗指南
VAHANIAN 等 <sup>[9]</sup>	2022 年	ESC	指南	心脏瓣膜病管理指南
OTTO 等 <sup>[10]</sup>	2020 年	PubMed	指南	瓣膜性心脏病患者管理指南
LESTER 等 <sup>[11]</sup>	2023 年	PubMed	指南	机械瓣膜术后孕妇的抗凝管理
RUSSELL 等 <sup>[12]</sup>	2023 年	Up To Date	临床决策	华法林的患者教育
RUSSELL 等 <sup>[13]</sup>	2023 年	Up To Date	临床决策	华法林的生物学和国际标准化比值控制的调节因素
BARBARA 等 <sup>[14]</sup>	2023 年	Up To Date	临床决策	心脏机械瓣膜患者的抗血栓治疗
VUYISILE 等 <sup>[15]</sup>	2023 年	Up To Date	临床决策	人工心脏瓣膜的抗凝治疗
徐志云等 <sup>[16]</sup>	2022 年	中国知网	专家共识	心脏瓣膜外科抗凝治疗的专家共识
LIP 等 <sup>[17]</sup>	2017 年	PubMed	专家共识	房颤合并瓣膜性心脏病的抗血栓治疗
陈茂等 <sup>[18]</sup>	2022 年	万方	专家共识	经导管主动脉瓣植入术后抗血栓治疗中国专家共识

2.2 纳入文献的质量评价结果

采用 AGREE II 对 5 篇指南<sup>[7-11]</sup> 进行评价, 2 篇指南<sup>[8,10]</sup> 为 A 级, 3 篇<sup>[7,9,11]</sup> 为 B 级, 指南评价结果见表 2。纳入 4 篇临床决策<sup>[12-15]</sup>, 除条目 3“评审清晰透

明”和条目 4“检索透明全面”为部分“是”外, 其余均为整体质量较高, 予以纳入。纳入 3 篇专家共识<sup>[16-18]</sup>, 质量评价结果显示 6 个评价条目均为“是”, 整体质量较高, 均纳入。

表 2 5 篇指南质量评价结果

作者	各领域标准化百分比(%)						≥60% 领域数(个)	≥30% 领域数(个)	推荐 级别
	范围 与目的	参与 人员	制定的 严谨性	表达的 清晰性	指南的 应用性	编辑的 独立性			
Guidelines and Protocols Advisory Committee <sup>[7]</sup>	72.22	44.40	43.75	66.67	50.00	75.00	3	6	B 级
NISHIMURA 等 <sup>[8]</sup>	100.00	88.89	95.83	94.44	87.50	91.67	6	6	A 级
VAHANIAN 等 <sup>[9]</sup>	85.71	90.48	58.33	85.71	54.17	85.71	4	6	B 级
OTTO 等 <sup>[10]</sup>	85.71	85.71	87.50	95.24	92.86	100.00	6	6	A 级
LESTER 等 <sup>[11]</sup>	83.33	88.89	56.25	83.33	50.00	75.00	4	6	B 级

2.3 证据描述及汇总

通过分析讨论最终从禁忌证、术后抗凝方案、华法林使用方法、维生素 K 使用注意事项、日常生活注

意事项、抗凝并发症、远期围手术期抗凝桥接、合并妊娠 8 个方面汇总了 30 条证据, 见表 3。

表 3 心脏瓣膜术后患者抗凝管理的最佳证据

类别	证据内容	证据等级
禁忌证	妊娠; 近期或即将进行的中枢神经系统或眼部手术, 或造成大面积开放表面的创伤性手术; 出血倾向, 包括溃疡活跃或消化道、泌尿生殖系统、呼吸道明显出血, 中枢神经系统出血, 脑动脉瘤、夹层主动脉, 心包炎和心包积液, 细菌性心内膜炎; 先兆流产, 包括子痫和先兆子痫; 在潜在的高水平不依从性情况下, 患者处于无监督状态; 对华法林成分过敏; 恶性高血压 <sup>[7]</sup>	1a
术后抗血栓方案	1. 目标 INR 值 <sup>[8-9,14-17]</sup> : 主动脉瓣、二尖瓣置换术后华法林抗凝目标 INR 值为 1.8~2.5, 三尖瓣置换术或具有血栓高危因素患者华法林抗凝目标 INR 值为 2.0~3.0	2a
	2. 生物瓣膜置换患者 <sup>[8-9,16]</sup> : (1) 华法林抗凝治疗 3~6 个月, 其后可改为阿司匹林长期服用。(2) 若存在血栓高危因素者, 长期使用华法林抗凝。(3) 对于存在严重出血风险者或有抗凝禁忌者, 可以直接给予阿司匹林。(4) 合并冠状动脉旁路移植术, 建议给予阿司匹林或氯吡格雷, 联合华法林抗凝治疗 3~6 个月; 其后可给予双抗治疗, 1 年后给予单抗长期维持	2a

续表 3 心脏瓣膜术后患者抗凝管理的最佳证据

类别	证据内容	证据等级
华法林使用方法	3. 经导管主动脉瓣置入术患者 <sup>[8-9,16]</sup> :(1)有抗凝适应证且合并急性冠状动脉综合征或近期行经皮冠状动脉介入治疗手术时,则推荐抗凝联合抗血小板治疗 6 个月(慢性冠状动脉综合征患者)或 12 个月(急性冠状动脉综合征患者)后改为阿司匹林长期治疗;出血风险较高者,建议缩短双抗治疗时间至 1~3 个月(慢性冠状动脉综合征患者)或 3~6 个月(急性冠状动脉综合征患者);存在血栓高危因素的患者推荐终身口服抗凝药物。(2)无抗凝适应证者,建议使用单抗血小板治疗,若存在血栓高危因素的患者,可以考虑接受双抗治疗 3~6 个月后更换为长期单一抗血小板治疗	2a
	4. 机械瓣膜置换患者 <sup>[8-9,14-17]</sup> :(1)建议华法林终身抗凝,对于瓣膜置换术后仍有血栓形成、华法林抵抗或服用大剂量华法林(10 mg/d)仍无法达到目标 INR 值者,建议在服用华法林基础上加用阿司匹林。(2)合并冠状动脉旁路移植术的患者,建议术后给予华法林+阿司匹林或氯吡格雷长期维持抗凝治疗。(3)禁用达比加群酯。(4)避免与华法林合并高剂量阿司匹林( $\geq 325$ mg)	1b
	5. 瓣膜成形术患者 <sup>[9,16]</sup> :(1)二尖瓣成形术后,若为窦性心律,建议给予华法林抗凝治疗 3~6 个月(INR 值为 1.5~2.5);或可以给予阿司匹林治疗 3~6 个月;若为房颤心律,则建议长期抗凝。(2)三尖瓣的成形修复术多数合并左心瓣膜术,故可直接参考左心瓣膜术后的标准执行	2a
	6. 术后早期肝素桥接 <sup>[7]</sup> :在评估术后出血风险可接受时,建议术后 12~24 h 使用肝素抗凝,当 INR 持续 2 d 处于治疗范围时,停止肝素治疗	2a
	1. 初始剂量 <sup>[7]</sup> :华法林的初始剂量通常为 5 mg/d。但对于身体虚弱、年龄 $>70$ 岁、基线 INR 值升高 1.2~1.3、低白蛋白血症、心力衰竭、近期使用一些会影响肠道菌群的抗生素或已知服用其他会增加华法林敏感性的药物的患者,可以考虑较低的起始剂量(例如 1~2 mg/d)	3a
	2. 剂量调整 <sup>[7]</sup> :INR 值 $<1.5$ ,每周增加华法林 10%~20%;INR 值 $>1.5$ 且在治疗范围内,不变化,连续两次低值,每周增加华法林 10%~20%;INR 值在治疗范围内,剂量不调整;INR 值超过治疗范围,但 $<5.0$ 时,每周减少华法林 10%~20%或漏服一次,如果 INR 值高于治疗范围 0.1~0.4,不需要调整华法林剂量;INR 值为 5.0~9.0,暂停 1~2 次,每周减少剂量 10%~20%,如果患者有高出出血风险给予口服维生素 K <sub>1</sub> 1~2 mg;INR 值 $>9.0$ 时,暂停华法林,给予维生素 K <sub>1</sub> 2~5 mg,INR 值在治疗范围内时再继续口服每周减少 20% 的华法林,如果 24 h 内 INR 值无明显降低再次给予维生素 K <sub>1</sub>	1a
维生素 K 使用注意事项	3. INR 值监测频率 <sup>[7]</sup> :(1)起始剂量时,每 2~4 天检测 1 次 INR 值,连续两次在治疗范围内改为每周 1 次;连续 4 次在治疗范围内改为每 2 周 1 次;连续 4 次 INR 值正常改为每 4 周 1 次,以后均每 4 周检测 1 次。任意一次 INR 值不在治疗范围需要调整剂量时,重新按上述标准执行。(2)需要频繁监测的情况:包括确立维生素 K 拮抗剂维持剂量;存在突发疾病或可能有相互作用(如用药或膳食改变);INR 值处于目标范围之外	1a
	4. 个体化给药 <sup>[7]</sup> :华法林基于 INR 值和治疗状况调整剂量。华法林的最佳或维持剂量因患者而异,同一患者不同时间也不同	1a
	5. INR 值短暂波动,如患者忘记服用或过多服用、自上次改变剂量 $<5$ d 则不一定需要调整剂量 <sup>[7]</sup>	2b
	6. 推荐使用软件 <sup>[7]</sup> :推荐使用标准剂量列线图或计算机化决策支持软件	2b
	7. 建议在适当培训和质量控制的情况下进行 INR 值自我管理 <sup>[9]</sup>	1b
	8. 随访 <sup>[7]</sup> :进行正确的华法林管理计划,持续的患者教育和多学科(护理人员、药剂师、营养师、护士)协作随访	5a
	首选口服,避免皮下、肌肉注射维生素 K,仅在紧急情况下或口服吸收可能受损(如胆道梗阻、吸收不良综合征)时缓慢输注。推荐维生素 K 以 1.0~2.5 mg 摄入 <sup>[7]</sup>	1a
	日常生活注意事项	1. 饮食方面 <sup>[7,15]</sup> :每天适量摄入约相同量的维生素 K,维生素 K 含量高的食物包括羽衣甘蓝、西兰花、菠菜、萝卜、青菜、生菜、孢子甘蓝、卷心菜、蔓越莓汁、葡萄柚汁、钙剂等
2. 戒烟限酒 <sup>[15]</sup> :长期吸烟可能会增强华法林的清除;中至大量饮酒以及一次性大量饮酒者严重出血风险升高。		3a
3. 用药方面 <sup>[15]</sup> :含有非甾体抗炎药、对乙酰氨基酚等止痛药,抗生素(甲硝唑、大环内酯类红霉素和克拉霉素等),抗真菌药(氟康唑和伏立康唑)等会引起 INR 值升高;但少数药物(双氯西林、萘夫西林和利福平等)会引起 INR 值降低。天然药物、维生素也可能影响华法林的剂量		3a
4. 服用方法 <sup>[12]</sup> :华法林应严格按照指示每天在同一时间服用,在早上进行 INR 值检测。不要增加、减少或改变剂量。漏服后,8 h 内请尽快服用,如果超过 8 h,请等待并在正常给药时间服用下一剂,不能在第 2 天将剂量加倍服用		1a
5. 生活细节 <sup>[7,12]</sup> :(1)使用药盒、给药日历或智能手机应用程序可以帮助正确服用华法林剂量。(2)戴医疗警报手环或类似设备。(3)使用有效的避孕措施。(4)骑自行车或摩托车时戴头盔。(5)当您因任何原因去看病,告诉医务人员您正在服用华法林		2a

续表 3 心脏瓣膜术后患者抗凝管理的最佳证据

类别	证据内容	证据等级
	6. 自我观察 <sup>[12]</sup> : 出现下列情况, 请及时告知医生。(1) 内出血的体征包括剧烈头痛、身体某部位力量变化、尿血、血便、黑便或吐血。(2) 轻微出血包括牙龈出血、流鼻血或瘀伤	2a
抗凝并发症	1. 出血 <sup>[10,15-16]</sup> : (1) 确定并治疗病因, 识别并治疗由解剖学或病理学原因引起的出血。(2) 当出现难以控制的出血, 可注射凝血酶原复合物或新鲜冰冻血浆; 使用华法林者, 可联合静脉使用维生素 K <sub>1</sub> 2.5~10.0 mg; 使用新型口服抗凝药者, 如艾达赛珠单抗、安得塞奈进行有效拮抗	2a
	2. 栓塞 <sup>[7,10,15-16]</sup> : (1) 对于出现脑卒中或体循环栓塞症状时, 需立即进行 TTE、TEE 或 CT 检查; 当诊断明确, 需立即启动溶栓或急诊手术治疗; (2) 在充分评估出血风险的基础上, 机械瓣膜置换术后建议将目标 INR 值上调至高限或增加阿司匹林同时治疗; 生物瓣或经导管主动脉瓣置入术发生栓塞后改为华法林进行治疗	2a
远期围手术期抗凝桥接	(1) 建议在术后至少 3 个月再行择期非心脏手术; (2) 接受小创伤手术 (如拔牙手术), 可不暂停华法林治疗; (3) 接受创伤性手术: ①对于主动脉瓣双叶机械瓣膜置换术后, 且无合并其他栓塞风险者, 可在术前 2~4 d 暂停华法林抗凝, 无须抗凝桥接; ②存在高栓塞风险或二尖瓣机械瓣膜置换患者, 在手术前 3~4 d 可暂停华法林, 静脉滴注肝素或低分子肝素桥接抗凝, INR 值 < 1.5 方可进行手术; (4) 接受紧急非心脏手术或其他创伤性手术时, 可注射凝血酶原复合物恢复凝血状况或新鲜冰冻血浆; (5) 接受起搏器或埋藏式心脏复除颤器植入术, 可继续华法林治疗; (6) 接受心导管术时, 使 INR 值在手术当日处于目标范围的下限或更低 <sup>[7-8,10,15-16]</sup>	1a
合并妊娠	1. 告知育龄期人群华法林对未来妊娠结局的影响 (先天性畸形、骨发育不良、智力低下等), 建议有生育能力的女性在华法林治疗期间和末次剂量后至少 1 个月采取有效的避孕措施 <sup>[12]</sup>	1b
	2. 应讨论抗凝治疗方案, 并商榷一份包含患者偏好的书面管理计划 <sup>[11]</sup>	2b
	3. 肝素或低分子量肝素可在妊娠期间代替华法林使用, 但华法林在预防血栓形成方面优于低分子肝素。因此, 建议在妊娠第 4~9 个月内继续服用华法林 ≤ 5 mg/d 抗凝 <sup>[11,16]</sup>	1b
	4. (1) 在生产前至少 1 周停用华法林, 使用肝素进行过渡桥接; (2) 对于需紧急生产者, 建议缓慢静脉滴注维生素 K <sub>1</sub> 20~40 mg 后实施剖宫产手术; (3) 建议在产后 24~48 h 预防性服用中等剂量的低分子肝素, 在第 5~7 天重新启动维生素 K 拮抗剂 <sup>[11,16]</sup>	1c
	5. 哺乳期服用华法林比较安全, 但此类研究的数量还比较有限 <sup>[16]</sup>	2b

INR: 国际标准化比值; TTE: 经胸超声心动图多模态成像; TEE: 经食管超声心动图; 双抗: 阿司匹林 + 氯吡格雷或替格瑞洛; 血栓高危因素包括房颤、栓塞史、左心室射血分数 < 0.35、高凝状态、小号瓣膜、老一代假体 (如球笼型) 等。

### 3 讨 论

本研究总结了心脏瓣膜术后患者抗凝管理的最佳证据, 分别从禁忌证、术后抗血栓方案、华法林使用方法等 8 个方面对证据内容进行归类整合, 形成了 30 条推荐意见。推荐意见考虑不同情况下应用的证据, 可为医护人员进行规范的抗凝管理提供建议, 为临床进行循证实践提供科学依据。本研究在心脏瓣膜术后患者抗凝禁忌证、剂量调整、监测频率、日常生活注意事项、抗凝并发症、远期围手术期抗凝桥接及合并妊娠时的处理方案方面均有多篇高质量文献<sup>[8-10,12,16]</sup>支持, 证据质量较高且具有较好的一致性, 可结合临床实践情况使用。但在华法林抗凝方案, 华法林初始剂量、目标 INR 值、维生素 K 使用注意事项等具体细节方面证据仍然存在异质性, 可能原因是我国在华法林具体使用方面起步较晚, 大多数抗凝治疗方案基于经验或以借鉴国外指南为主<sup>[16,19-20]</sup>, 因此我国仍需要进行相关高质量的实证研究。

心脏瓣膜术后患者选择合适的抗凝治疗方案是提升术后生存率和生活质量的前提。对主动脉瓣生物瓣置换术后患者, 2020 年美国心脏病学院 (ACC)/ 美国心脏协会 (AHA) 指南<sup>[10]</sup> 和 2021 年 ESC 指南<sup>[9]</sup> 中均指出在无口服抗凝适应证的患者术后前 3 个月

推荐使用低剂量阿司匹林是合理的, 但在我国《心脏瓣膜外科抗凝治疗专家共识》<sup>[16]</sup> 中提出需要使用华法林 3~6 个月, 只有当存在严重出血风险或存在相关抗凝禁忌证的情况下才能采用阿司匹林进行抗血栓治疗。考虑到中国的基因型、出血和栓塞风险的差异, 以及国内大多数研究均推荐使用低强度抗凝<sup>[21]</sup>, 因此, 本研究推荐使用适合我国居民的《心脏瓣膜外科抗凝治疗专家共识》。对经导管主动脉瓣植入术 (TAVI) 患者, 2020 年 ACC/AHA 指南<sup>[10]</sup> 和 2021 年 ESC 指南<sup>[9]</sup> 指出在无口服抗凝适应证的情况下不推荐使用华法林, 使用阿司匹林是合理的, 对于低出血风险患者, 华法林使用 3~6 个月, 后改为阿司匹林和氯吡格雷双抗治疗较为合理。对于有抗凝禁忌证者, 使用双抗 3~6 个月, 而在我国《经导管主动脉瓣植入术后抗血栓治疗中国专家共识》<sup>[18]</sup> 中指出对于无抗凝指征的患者, 建议使用单抗阿司匹林, 而不是双抗。考虑到内外科治疗方式存在差异, 本研究推荐使用我国《经导管主动脉瓣植入术后抗血栓治疗中国专家共识》<sup>[18]</sup> 中的推荐方案。对机械瓣膜置换术后患者, 除华法林推荐剂量存在国内外差异外, 其余基本保持一致, 本研究推荐终身服用华法林并采用低强度抗凝方案。对于瓣膜成形术后患者, 抗凝方案视口服抗凝药

适应证的具体情况选择华法林抗凝或者阿司匹林抗血小板治疗,其具体抗凝方案还有待于进一步研究。

与欧洲人群相比,亚洲人群华法林肝脏代谢酶存在较大差异,我国对华法林所需的初始剂量较低,但就目前而言,尚无统一的标准。胡大一等<sup>[22]</sup>研究指出,对于非瓣膜性房颤患者的抗血栓治疗,华法林的维持剂量约为 3 mg。《华法林抗凝治疗的中国专家共识》<sup>[19]</sup>中指出中国人群所需华法林的初始剂量为 1~3 mg。张恒<sup>[23]</sup>研究推荐初始剂量为 2.5 mg。郭会军<sup>[24]</sup>研究中指出与 3 mg 为初始剂量相比,按照 BMI 指导华法林初始剂量会更迅速、有效地达到目标 INR 值。还有相关研究指出以负荷剂量 4.5 mg 或 5 mg 为初始剂量,可能会更快速、安全、有效地达到稳定治疗剂量<sup>[25]</sup>。黄盛文<sup>[26]</sup>研究指出,结合遗传因素和年龄、体表面积预测患者的稳态计量更有助于指导用药。本研究纳入的中国文献尚未提及华法林初始剂量,因此本研究建议使用国外临床实践中提出的 5 mg 初始剂量。临床医护人员在进行转化意见中,还需要考虑具体实践情况。鉴于上述讨论,在初始剂量标准方面,还需要进行多中心大样本前瞻性研究,以此来提供更明确的推荐意见。

2017 年和 2020 年 ACC/AHA 指南<sup>[8,10]</sup>建议,对接受主动脉瓣和二尖瓣双叶机械瓣置换术且有血栓栓塞风险者抗凝强度目标 INR 值为 2.5~3.5;无血栓栓塞风险者目标 INR 值为 2.0~3.0;对接受 On-X 主动脉瓣置换且无血栓栓塞风险患者目标 INR 值为 1.5~2.5。而国内迄今为止暂无华法林抗凝治疗指南。长期以来,我国抗凝指南标准主要借鉴西方指南,但相关研究中指出在相同抗凝治疗强度的情况下,我国发生出血并发症的风险是西方人群的 17 倍<sup>[27-28]</sup>。因此,在《心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识》<sup>[16]</sup>中指出,主动脉瓣和二尖瓣抗凝强度目标 INR 值为 1.8~2.5,对于三尖瓣手术或存在血栓栓塞风险者抗凝强度目标 INR 值为 2.0~3.0。

《华法林抗凝治疗的中国专家共识》<sup>[19]</sup>中推荐维生素 K(5~10 mg)肌肉注射,在维生素 K 药品说明书中也建议肌肉注射,临床中多以肌肉注射维生素 K 为主。但在近年国外指南<sup>[7]</sup>中指出避免维生素 K 肌肉注射,因为会增加肌肉出血的风险,而是推荐低剂量(1~2 mg)口服,使 INR 值缓慢平稳地过渡,减少维生素 K 对后续华法林治疗时产生抵抗作用,高剂量的维生素 K(5~10 mg 及以上)可能会导致华法林难以再次抗凝。在张恒<sup>[23]</sup>的研究中也指出,口服维生素 K 与静脉注射维生素 K 相比,静脉注射途径降低 INR 值较明显,但在 24 h 后大部分患者纠正过度,导致其纠正后的达标率明显低于口服组(18.75% vs. 78.79%, $P<0.001$ ),且增加了肌肉血肿的风险。因此,基于上述研究,本研究推荐维生素 K 低剂量口服。

综上所述,心脏瓣膜术后栓塞和出血并发症严重

威胁患者生命安全和生存质量,有必要加强我国心脏瓣膜术后患者的抗凝管理,并结合最佳临床实践进行规范、科学的抗凝管理。本研究的证据总结大部分以国外指南为主,建议我国学者在未来研究使用相关证据时,能够结合患者具体实际病情,制订个性化的抗凝管理方案,来减少抗凝相关并发症的发生,提高患者的生命质量。

## 参考文献

- [1] 中国生物医学工程学会体外循环分会,赵举,黑飞龙,等. 2021 年中国心外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志,2022,20(4): 196-199.
- [2] 丁征,潘文斐,莎兰,等. 人工瓣膜术后华法林抗凝治疗真实世界研究[J]. 中国药学杂志,2020,55(20):1722-1725.
- [3] KIMMEL S E, CHEN Z, PRICE M, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(3): 229-235.
- [4] 周芬,郝玉芳,丛雪,等. 指南研究与评价工具 A-GREE II 及各领域分值的补充解释及思考[J]. 护理学报,2018,25(18):56-58.
- [5] Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute reviewers, manual: 2017 edition[M]. Australia: The Joanna Briggs Institute, 2017.
- [6] 王春青,胡雁. JBI 证据预分级及证据推荐级别系统(2014 版)[J]. 护士进修杂志,2015,30(11):964-967.
- [7] Guidelines and Protocols Advisory Committee. Warfarin[EB/OL]. (2023-01-18)[2023-11-25]. <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bcguidelines/warfarin?keyword=warfarin>.
- [8] NISHIMURA R A, OTTO C M, BONOW R O, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 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 clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2017, 135(25):e1159-1195.
- [9] VAHANIAN A, BEYERSDORF F, PRAZ F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease[J]. Eur Heart J, 2022, 43(7):561-632.

- [10] OTTO C M, NISHIMURA R A, BONOW R O, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(4): e25-197.
- [11] LESTER W, WALKER N, BHATIA K, et al. British Society for Haematology guideline for anticoagulant management of pregnant individuals with mechanical heart valves [J]. *Br J Haematol*, 2023, 202(3): 465-478.
- [12] RUSSELL D D A. Patient education: Warfarin (Beyond the Basics) [EB/OL]. (2023-06-21) [2023-11-25]. <https://www.uptodate.cn/contents/warfarin-beyond-the-basics>.
- [13] RUSSELL D D A. Biology of warfarin and modulators of INR control [EB/OL]. (2023-01-24) [2023-11-18]. <https://www.uptodate.cn/contents/zh-Hans/biology-of-warfarin-and-modulators-of-inr-control>.
- [14] BARBARA A V T. Antithrombotic therapy for mechanical heart valves [EB/OL]. (2023-07-14) [2023-11-18]. <https://www.uptodate.cn/contents/zh-Hans/antithrombotic-therapy-for-mechanical-heart-valves>.
- [15] VUYISILE T NKOMO B A K. Anticoagulation for prosthetic heart valves: management of bleeding and invasive procedures [EB/OL]. (2023-04-20) [2024-02-29]. <https://shl.uptodate.com/contents/zh-Hans/anticoagulation-for-prosthetic-heart-valves-management-of-bleeding-and-invasive-procedures>.
- [16] 中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组. 心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2022, 38(3): 164-174.
- [17] LIP G, COLLET J P, CATERINA R, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) [J]. *Europace*, 2017, 19(11): 1757-1758.
- [18] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 经导管主动脉瓣植入术后抗血栓治疗中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(2): 117-131.
- [19] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(1): 76-82.
- [20] 许俊堂, 胡大一. 口服华法林出血的处理与预防 [J]. *中国全科医学*, 2002, 5(4): 312-313.
- [21] DE T, ALARCON C, HERNANDEZ W, et al. Association of Genetic Variants With Warfarin-associated bleeding among patients of African descent [J]. *JAMA*, 2018, 320(16): 1670-1677.
- [22] 胡大一, 张鹤萍, 孙艺红, 等. 华法林与阿司匹林预防非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞的随机对照研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(4): 295-298.
- [23] 张恒. 心脏机械瓣膜置换术后抗凝治疗强度的临床研究 [D]. 成都: 四川大学, 2021.
- [24] 郭会军. 华法林初始剂量与 INR 达标率的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [25] 朱帅杰, 白芳芳. 华法林治疗深静脉血栓初期 INR 变化的分析 [J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7(22): 105-106.
- [26] 黄盛文. VKORC1 和 CYP2C9 基因型对中国人华法林个体化用药剂量影响的前瞻性研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2008.
- [27] HERING D, PIPER C, BERGEMANN R, et al. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German experience with low-intensity anticoagulation study [J]. *Chest*, 2005, 127(1): 53-59.
- [28] KOERTKE H, ZITTERMANN A, MINAMI K, et al. Low-dose international normalized ratio self-management: a promising tool to achieve low complication rates after mechanical heart valve replacement [J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(6): 1909-1914.