

## 自发性脑出血术后机械性心脏瓣膜患者的抗凝策略

罗汝斌<sup>1</sup> 杨琦<sup>2</sup> 李立斌<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 浙江大学医学院附属第二医院外科重症医学科, 杭州 310009; <sup>2</sup> 浙江大学医学院

附属第二医院急诊医学科, 杭州 310009

通信作者: 罗汝斌, Email: zr\_lrb@zju.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.06.026

机械瓣膜(二尖瓣或/主动脉瓣膜)存在明显血栓栓塞和瓣膜功能障碍风险, 缺乏恰当的抗凝治疗导致瓣膜血栓(20%)和脑血栓形成(4%)<sup>[1]</sup>, 因此所有机械性心脏瓣膜置换术后的患者都推荐抗凝治疗<sup>[2]</sup>。通常推荐抗凝要求的国际标准化率 2.0 ~ 3.0<sup>[3]</sup>, 抗凝时间及强度的临床决策依赖于瓣膜的血栓形成性、置换部位和相关危险因素<sup>[4]</sup>。一方面, 长期口服抗凝治疗相关的出血事件[(1% ~ 8%)/年]是机械瓣膜患者最常见的并发症, 尤其是脑内出血, 文献报道抗凝时脑出血的发生率为(0.3% ~ 0.7%)/年, 接近 40% ~ 60% 的死亡风险<sup>[5-6]</sup>; 另一方面, 自发性脑出血后立即抗凝逆转或中断抗凝治疗可能会导致瓣膜血栓形成(5%)<sup>[7]</sup>, 临床实践中抗凝启动时通常应用低分子肝素, 而后逐步过渡到口服抗凝治疗, 抗凝恢复后发生再出血或血肿扩大(0.5%), 如何去平衡复发性脑出血和血栓栓塞的风险, 对于重启抗凝的时间, 强度均缺乏可行的、指导临床决策的随机对照研究<sup>[8-9]</sup>。目前还没有关于机械瓣膜患者脑出血后重启抗凝策略的确定性指南。

在本研究回顾性地分析了一组单中心口服华法林导致自发性脑出血的机械性心脏瓣膜患者的诊治情况, 评估抗凝中断和恢复抗凝治疗的风险。

### 1 资料与方法

对浙江大学医学院附属第二医院 2013-2018 年间的电子病历进行了回顾性查阅, 16 名机械心脏瓣膜患者自发性脑出血手术干预并重启抗凝治疗。回顾了医疗文书包括患者年龄, 性别, 机械心脏瓣膜类型, 置换时间, 置换部位, 基础疾病, 脑出血类型, 原因, 未抗凝时间, 术后或出血后抗凝启动时间, 住院时间, 病死率, 抗血栓的药物类型等, 临床上统计显著的血栓栓塞事件如中风, 短暂性脑缺血发作等, 以及再出血的发生率。术后重新抗凝由主治医生决策。出血后或手术后第 1 天均复查头颅 CT 确认出血稳定或血肿已清除。抗凝治疗基于 INR 标准采取剂量调整。

### 2 结果

在 5 年的研究期间, 16 例患者机械心脏瓣膜置换患者出现自发性脑出血, 入院前均接受口服华法林抗凝治疗(1.5 ~ 5.25 mg), 入院后立即给予维生素 K1 和新鲜冰冻血浆逆转抗凝, 并接受外科干预治疗。所有患者入院前临床特征见表 1, 男女发病差异无统计学意义; 发病年龄集中在 50 ~ 70 岁, 一例发病时高龄(80 岁); 15 例患者换瓣后到脑出血发生在 10 年以内, 一例 29 岁年轻人, 换瓣 20 年后出现自发性脑出血; 在基础疾病方面, 其中 6 例患者有累计 2 种以上慢性疾病状态, 慢性疾病多集中在高血压和房颤, 4 例患者既往未有慢性基础疾病。

表 2 列出了每个患者的特征、住院期间的抗凝治疗及预后。88% (14/16) 患者在入院后 48 h 内接受了手术干预治疗, 出血类型多见于硬膜下血肿, 接近 63% (10/16) 患者, 平均住院天数为 18 d (范围 3 ~ 56 d)。住院期间 12.5% (2/16) 患者死于术后脑出血恶化(住院期间未给予抗凝治疗), 87.5% (14/16) 患者住院期间恢复抗凝治疗, 维持 INR (1.7 ~ 2.2), 包括华法林口服抗凝 6 例, 低分子

表 1 患者入院前的临床特征

一般情况	数值(范围)
平均换瓣年龄(岁)	55(29 ~ 77)
发病年龄(岁)	62(49 ~ 80)
换瓣到出血时间(年)	5(1 ~ 20)
性别, 男性(%)	9(56)
临床特征(n, %)	
高血压	7(44)
心房颤动	4(25)
糖尿病	2(13)
脑梗病史	2(13)
先天性心脏病	1(6)
帕金森病	1(6)
瓣膜置换部位(n, %)	
二尖瓣	8(50)
主动脉瓣	4(25)
主动脉瓣联合二尖瓣	3(19)
二尖瓣联合三尖瓣	1(6)

表 2 患者一般特征及诊治情况

病例	性别	年龄 (岁)	入院前抗凝药物	剂量 (mg)	脑出血类型	手术方式	术后开始抗凝时间 (d)	抗凝的药物	住院时间 (d)	出院后随访结果
1	女	63	华法林	3	脑实质出血	开颅去骨瓣	18	华法林	56	死亡
2	女	55	华法林	1.5	硬膜下血肿	钻孔引流	2	华法林	9	死亡
3	女	67	华法林	3	硬膜下血肿	钻孔引流	4	华法林	7	存活
4	女	62	华法林	3	脑实质出血	开颅去骨瓣	无	无	17	死亡
5	女	49	华法林	3	小脑出血	开颅去骨瓣	2	华法林联合低分子肝素	11	存活
6	女	69	华法林	3	硬膜下血肿	钻孔引流	5	华法林联合低分子肝素	15	存活
7	男	53	华法林	3	硬膜下血肿	钻孔引流	19	华法林	25	存活
8	男	58	华法林	2.25	硬膜下血肿	开颅去骨瓣	17	华法林	18	存活
9	男	68	华法林	3	脑实质出血	开颅去骨瓣	3	华法林联合低分子肝素	16	死亡
10	男	63	华法林	3	硬膜下血肿	钻孔引流	1	低分子肝素	18	存活
11	男	62	华法林	3	硬膜下血肿	开颅去骨瓣	1	低分子肝素	51	死亡
12	男	52	华法林	3	脑实质出血	开颅去骨瓣	无	无	3	死亡
13	女	80	华法林	1.5	硬膜下血肿	钻孔引流	7	华法林	9	存活
14	男	64	华法林	1.5	硬膜下血肿	钻孔引流	4	华法林联合低分子肝素	10	存活
15	女	49	华法林	3	硬膜下血肿	钻孔引流	1	低分子肝素	9	存活
16	女	57	华法林	5.25	脑实质出血	钻孔引流	1	华法林联合低分子肝素	8	存活

肝素皮下注射抗凝 3 例, 华法林联合低分子肝素治疗 5 例; 术后平均未抗凝时间 6 d (范围 1 ~ 19 d); 11 例患者术后未抗凝治疗时间少于 7 d, 3 例患者术后 2 周以上; 住院期间未发现临床上明显的血栓栓塞及出血复发等恶性事件。14 例好转出院并继续抗凝治疗, 出院平均随访时间为 60 个月, 10 例存活, 4 例死亡, 其中 3 例均有高血压病史, 其可能预示有增加出血复发的高危潜在风险。

### 3 讨论

本研究分析了在浙江大学医学院附属第二医院的 16 例自发性脑出血的治疗, 所有患者既往均有机械心脏瓣膜置换病史。在所有机械性瓣膜置换的颅内出血患者, 临床决定必须平衡抗凝逆转和延迟抗凝期间血栓栓塞的风险与早期开始抗凝时血肿扩张或再出血的风险, 希望通过循证证据获得重新抗凝的最佳时机。口服华法林抗凝导致脑出血的病死率接近 50%<sup>[5]</sup>, 本文中自发性脑出血患者病死率 37.5% (6/16), 12.5% (2/16) 在住院期间死亡, 25% (4/16) 出院后死亡。另外颅内自发性出血风险随着患者口服华法林治疗时间和抗凝强度累积而增加, 其中最常见颅内自发性出血部位为脑实质内出血<sup>[5]</sup>, 而本研究结果显示脑实质内出血 38%。研究资料显示平均发病年龄 62 岁, 男女发病率差异无统计学意义, 换瓣后抗凝治疗 5 年左右出现自发性脑出血。大多数随访患者服用华法林剂量 1.5 ~ 3 mg/d, 维持 INR (1.7 ~ 2.2) 在较低水平的抗凝似乎并未增加出血事件的发生, 且不会出现血栓栓塞等恶性事件。

Wijdicks 等<sup>[10]</sup>研究住院期间未观察到血栓栓塞并发症或 ICH 复发, 建议抗凝治疗可中断 1 ~ 2 周, 本研究结果显示抗凝治疗中断时间平均为 6 d, 停止抗凝期间未发

生血栓栓塞类似事件或相关并发症风险, 11 例患者 (69%) 1 周内恢复抗凝治疗, 住院期间重启抗凝后未发现有血肿扩大或再出血。<sup>[11-12]</sup> 研究认为尽早启动抗凝并导致出血加剧的概率很低, 对于人工瓣膜患者, 肝素抗凝最早可在 3 d 内重新开始, 7 d 内可转换为华法林形式的口服抗凝, 无需担心出血加剧后血肿扩大。重新开始抗凝治疗的时机应根据与瓣膜相关的特定风险因素和导致出血的潜在原因进行个体化评估, 包括患者发生全身性出血的风险因素, 如以往颅外部位出血 (如胃肠道) 和其他风险因素, 包括肝肾疾病、高血压、癌症等。本研究资料显示 14 例术后重启抗凝患者, 二尖瓣置换 8 例, 主动脉瓣置换 4 例, 二尖瓣联合主动脉瓣置换 3 例, 其中断抗凝时间差异无统计学意义, 对于瓣膜置换的位置, 数量并未影响临床重启抗凝决策。另外本研究资料还显示大部分患者均有基础疾病包括高血压病 45%, 房颤 40%, 糖尿病 17.5%, 冠心病 10%, 脑梗病史 12.5% 等。复发性出血发生在重新开始抗凝治疗之前, 很可能是由于对初始凝血不足的纠正不充分或不可持续造成的, 早期血肿的增长是由于初始血肿周围区域的“超早期再出血”, 脑出血周围低密度区域存在挤压的血清、富含凝血酶、炎性蛋白和酶, 而华法林滞留效应可能延长了血肿扩张发生的时间范围。对于发生在抗凝之后的出血复发, 可能由于未给予确定性止血或止血有效性未得到进一步确认。决定在与抗血栓治疗相关的颅内出血后重新开始抗血栓治疗取决于后续血栓栓塞的风险、复发性颅内出血的风险以及患者的总体疾病状态。

因此, 当机械心脏瓣膜患者出现抗凝相关的脑出血, 依然面临治疗挑战, 尤其是选择恰当的时机重启抗凝, 需要有效地平衡脑出血加剧或血栓栓塞的风险。目前仅有少

量的回顾性研究病例报道<sup>[13-15]</sup>, 脑出血发生后停用抗凝药物 7 ~ 14 d, 重启口服抗凝治疗是安全的<sup>[11]</sup>。由于缺乏指南和更多的循证医学证据, 通常决策来源于既往经验或个体化考虑而制定方案。

总之, 本研究资料显示抗凝中断 7 ~ 14 d, 血栓形成的风险很小, 外科确定性的止血措施有利于早期恢复抗凝, 合并高血压患者再出血风险高, 建议维持较低水平抗凝强度 (INR1.7~2.2)。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Lengyel M, Horstkotte D, Voller H, Mistiaen WP, Working Group Infection TE, Bleeding of the Society for Heart Valve D. Recommendations for the management of prosthetic valve thrombosis[J]. *J Heart Valv Dis*, 2005,14(5):567-75. DOI:10.1002/9781118888438.CH110.
- [2] Salem DN, O' Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. *Chest*. 2008,133(6 Suppl):593S-629S. DOI: 10.1378/chest.08-0724.
- [3] Labaf A, Svensson PJ, Renlund H, et al. Incidence and risk factors for thromboembolism and major bleeding in patients with mechanical valve prosthesis: a nationwide population-based study[J]. *Am Heart J*, 2016, 181: 1-9. DOI:10.1016/j.ahj.2016.06.026.
- [4] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*. 2008,118(15):e523-661. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190748.
- [5] Freeman WD, Aguilar MI. Management of warfarin-related intracerebral hemorrhage[J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(2): 271-290. DOI:10.1586/14737175.8.2.271.
- [6] Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal[J]. *Stroke*, 2012, 43(7): 1812-1817. DOI:10.1161/strokeaha.112.652065.
- [7] Barton CA, Johnson NB, Case J, et al. Risk of thromboembolic events after protocolized warfarin reversal with 3-factor PCC and factor VIIa[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(11): 1562-1566. DOI:10.1016/j.ajem.2015.06.010.
- [8] Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY, et al. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(10):1313-1318. DOI:10.1001/archneur.65.10.1313.
- [9] AlKherayf F, Xu Y, Westwick H, et al. Timing of anticoagulant re-initiation following intracerebral hemorrhage in mechanical heart valves: Survey of neurosurgeons and thrombosis experts[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 154: 23-27. DOI:10.1016/j.clineuro.2017.01.006.
- [10] Wijdicks EFM, Schievink WI, Brown RD, et al. The Dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves[J]. *Neurosurgery*, 1998, 42(4): 769-772. DOI:10.1097/00006123-199804000-00053.
- [11] Chandra D, Gupta A, Grover V, et al. When should You restart anticoagulation in patients who suffer an intracranial bleed who also have a prosthetic valve?[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 16(4): 520-523. DOI:10.1093/icvts/ivs545.
- [12] AlKherayf F, Xu Y, Gandara E, et al. Timing of vitamin K antagonist re-initiation following intracranial hemorrhage in mechanical heart valves: Systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Res*, 2016, 144: 152-157. DOI:10.1016/j.thromres.2016.06.014.
- [13] Amin AG, Ng J, Hsu W, et al. Postoperative anticoagulation in patients with mechanical heart valves following surgical treatment of subdural hematomas[J]. *Neurocrit Care*, 2013, 19(1): 90-94. DOI:10.1007/s12028-012-9704-2.
- [14] Nishimura K, Koga M, Minematsu K, et al. Intracerebral hemorrhage in patients after heart valve replacement[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 363: 195-199. DOI:10.1016/j.jns.2016.02.033.
- [15] Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, Sprugel MI, Hagen M, Roeder SS, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves[J]. *European heart journal*. 2018,39(19):1709-23. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy056.

(收稿日期: 2020-01-03)

(本文编辑: 何小军)