

急诊科华法林相关致命性出血 114 例分析

雷远丽¹ 倪云潮^{1,2} 陈寿权¹ 周培森¹ 程俊彦¹ 薛继可¹ 宋文兴¹ 李章平¹

¹温州医科大学附属第一医院急诊科 325000; ²乐清市人民医院急诊科 325600

通信作者: 李章平, Email: wzlizhangping@126.com

【摘要】目的 调查综合医院急诊科华法林相关致命性出血患者抗凝病因、出血易感因素和临床特点。**方法** 收集温州医科大学附属第一医院急诊科抢救室 2017 年 1 月至 2020 年 2 月期间收治的华法林相关致命性出血患者,用描述性研究方法分析其抗凝病因、出血易感因素和临床特点。根据出血时国际标准化比值 (international normalized ratio, INR), 分为 INR 超范围组和 INR 未超范围组, 采用卡方检验、*t* 检验和 Wilcoxon 秩和检验对比 INR 超范围组和非超范围组各项指标的差异。Wilcoxon 秩和检验和 *t* 检验用于消化道出血和脑出血特点分析。**结果** 共纳入 114 例华法林相关致命性出血患者。①华法林相关致命性出血分别占急救病例的 0.36% (114/32 040)、服用华法林病例的 9.84% (114/1 158)。②抗凝病因:与心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 相关 77 例 (67.5%), 与心瓣膜置换术后相关 32 例 (28.1%)。③出血易感因素: HAS-BLED 评分 4.0 (3.0, 5.0) 分, 既往使用药物史 84 例 (73.7%), 年龄 > 65 岁 77 例 (67.5%), 不定期监测 INR 65 例 (57.0%), 近期增加剂量 29 例 (25.4%)。④出血部位: 消化道出血 40 例 (35.1%), 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 最低, HAS-BLED 评分最高; 脑出血 21 例 (18.4%), 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 最短, INR 最低, Hb 最高, HAS-BLED 评分最低。⑤临床预后: 死亡 (或病危放弃治疗) 12 例 (10.5%), 其中脑出血 6 例、消化道出血 5 例、咯血 1 例。⑥ INR 超范围组 (*n*=86) 与 INR 未超范围组 (*n*=28) 比较, 在既往抗血小板治疗、近期增加剂量、HAS-BLED 评分和出血部位上差异有统计学意义 (均 *P*<0.05)。**结论** 在华法林相关致命性出血患者中, AF 和心瓣膜置换术后是华法林抗凝的主要原因, INR 超范围与既往抗血小板治疗、近期增加剂量和 HAS-BLED 评分高相关。消化道出血最常见, 该组患者 Hb 最低、HAS-BLED 评分最高; 脑出血次之, 该组患者 PT 最短、INR 最低、Hb 最高。华法林服用致相关致命性出血的发生率和病死率均较高。

【关键词】 华法林; 致命性出血; 消化道出血; 脑出血; 急诊科

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.03.014

Analysis of 114 cases of warfarin-related major bleeding in the emergency department

Lei Yuanli¹, Ni Yunchao^{1,2}, Chen Shouquan¹, Zhou Peisen¹, Cheng Junyan¹, Xue Jike¹, Song Wenxing¹, Li Zhangping¹

¹Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China; ²Department of Emergency Medicine, People's Hospital of Yueqing, Yueqing 325600, China
Corresponding author: Li Zhangping, Email: wzlizhangping@126.com

【Abstract】Objective To investigate the anticoagulant causes, hemorrhagic susceptibility factors and clinical characteristics of patients with warfarin-related major bleeding in the emergency department of a general hospital. **Methods** In a registry study from January 2017 to February 2020, 114 cases of warfarin-related major bleeding patients admitted to Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University were enrolled. The descriptive methods were used to analyze anticoagulant causes, hemorrhagic susceptibility factors and clinical characteristics. Patients were divided into the international normalized ratio (INR) overrange group and the INR non-overrange group according to INR value during bleeding. The Chi-square test, Student's *t* test, and Wilcoxon rank sum test were used to compare the differences between the INR overrange group and the INR non-overrange group. The Wilcoxon rank sum test and Student's *t* test were used to analyze the characteristics of gastrointestinal

tract bleeding and cerebral hemorrhage. **Results** Warfarin-related major bleeding accounted for 0.36% (114/32 040) of first aid cases and 9.84% (114/1 158) of warfarin-taking cases, respectively. Seventy-seven cases (67.5%) of anticoagulant causes were related to atrial fibrillation (AF) and 32 cases (28.1%) were related to post-operative cardiac valve replacement. Of the bleeding susceptibility factors, HAS-BLED scored at 4.0 (3.0, 5.0), 84 cases (73.7%) had a history of drug use, 77 cases (67.5%) aged older than 65 years old, 65 cases (57.0%) had irregular INR monitoring, and 29 cases (25.4%) had recent increase in dose. Forty cases (35.1%) were gastrointestinal tract bleeding with the lowest hemoglobin (Hb) value and the highest score of HAS-BLED. Twenty-one cases (18.4%) were cerebral hemorrhage with the shortest prothrombin time (PT), the lowest INR value, the highest Hb, and the lowest score of HAS-BLED. Twelve cases (10.5%) died or gave up treatment in critical condition, including 6 cases of cerebral hemorrhage, 5 cases of gastrointestinal tract bleeding, and 1 case of hemoptysis. There were statistically significant differences in previous history of antiplatelet therapy, recent increase in dose, HAS-BLED score and bleeding site between the INR overrange group and the INR non-overrange group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Among patients with warfarin-related major bleeding, AF and post-operative cardiac valve replacement are the main causes of warfarin anticoagulation. INR overrange is related to the previous history of antiplatelet therapy, recent increase in dose, and the high score of HAS-BLED. The gastrointestinal tract bleeding is the most common, with the lowest Hb value and the highest score of HAS-BLED. Cerebral hemorrhage is the second common, with the shortest PT, the lowest INR value, and the highest Hb. The incidence and mortality rates of warfarin-related major bleeding are relatively high.

【**Keywords**】 Warfarin; Major bleeding; Gastrointestinal tract bleeding; Cerebral hemorrhage; Emergency department

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.03.014

华法林是一种双香豆素类衍生物,其疗效明确、价格相对低,一直是临床应用最为经典和广泛的口服抗凝药^[1-2]。因其治疗窗小,易受药物、食物影响,个体差异大等缺点,导致华法林相关出血时有发生^[3-5]。据报道服用华法林抗凝治疗的患者相关出血发生率高达5%~12%,甚至可成为因药物不良反应就诊的主要人群^[3,6-9]。急诊科往往可能是华法林相关出血首诊场所,急诊抢救室更是华法林相关致命性出血主要救治地。迄今,文献报道的急诊科华法林相关出血仍较少^[9-10],现将温州医科大学附属第一医院急诊科抢救室2017年1月至2020年2月期间收治的华法林相关致命性出血114例作回顾分析,以期引起临床的进一步重视。

1 资料与方法

1.1 一般资料

共纳入2017年1月至2020年2月期间收治的华法林相关致命性出血患者114例,其中男性72例,女性42例,年龄44~93岁,(69.69±11.39)岁。病例纳入标准:①18岁以上;②3d内仍在服用华法林;③急诊抢救收治原因为出血。排除标准:①近期有外伤史;②急性心力衰竭;③脓毒症;④药物或毒物中毒;⑤近1周使用过肝素、低分子肝素

等抗凝剂。本研究已通过温州医科大学附属第一医院伦理审查委员会批准(批件号:2020-114)。

1.2 相关定义

华法林相关致命性出血指服用华法林期间出现的致死性出血和(或)有症状的重要器官或部位出血,如:胃肠道出血、颅内出血、腹腔出血等,和(或)出血需要住院或侵入性操作治疗,和(或)出血导致血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平下降20g/L,和(或)需要输注超过2个单位红细胞^[10-11]。华法林治疗国际标准化比值(international normalized ratio, INR)合适目标范围为2.0~3.0^[1]。INR测定值在目标范围内为“达标”,未达到目标范围值下限者为“未达标”,超过目标范围值上限者为“超范围”。按照2019年更新的指南标准^[12],对患者进行CHA2DS2-VASc评分和HAS-BLED评分。CHA2DS2-VASc评分总分值9分,其中:充血性心力衰竭1分、高血压1分、年龄≥75岁2分、糖尿病1分、卒中/短暂性脑缺血发作/血栓史2分、血管病变1分、年龄65~74岁1分、性别(女性)1分^[13]。HAS-BLED评分最高9分,其中:高血压1分、异常的肝肾功能各1分、卒中1分、出血1分、INR值不稳定1分、年龄>65岁1分、药物/饮酒各1分^[14]。

1.3 实验室检测

使用贝克曼库尔特 UniCel DXI800 全自动化学发光免疫分析仪测定凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、INR、Hb。PT 正常值为 11.5~14.6 s; INR 正常值为 0.85~1.15; Hb 正常值为 115~150 g/L。

1.4 数据登记

设计表格,记录一般情况、既往脑梗死、基础疾病、既往服药情况、抗凝原因、抗凝种类、服用抗凝药时间、服用抗凝药情况、出现部位、本次就诊时首次化验检查 (PT、INR、Hb、血肌酐、转氨酶)、CHA2DS2-VASc 评分、HAS-BLED 评分等。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19 统计软件,所有计量资料均行正态性检验,正态数据用均数 \pm 标准差 (Mean \pm SD) 表示,非正态数据用中位数 (四分位数) [M (Q_L, Q_U)] 表示;计数资料用频数 (百分率) 表示。计量资料正态数据用 *t* 检验;计量资料非正态数据用非参数检验 (Wilcoxon 秩和检验)。计数资料样本数 ≥ 40 及理论频数 ≥ 5 ,用卡方检验;样本数 ≥ 40 及理论频数 ≥ 1 且 < 5 ,用校正卡方检验。四格表资料的卡方检验、两样本 *t* 检验和两个独立样本比较的 Wilcoxon 秩和检验用于对比 INR 超范围组和非超范围组的区别。两个独立样本比较的 Wilcoxon 秩和检验和两样本 *t* 检验用于消化道出血和脑出血特点分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的基线资料

2017 年 1 月至 2020 年 2 月期间共收治急诊抢救患者 32 040 例,其中有正在服用华法林的患者 1 158 例 (3.61%)。华法林相关致命性出血 114 例分别占急救病例的 0.36% (114/32 040)、服用华法林病例的 9.84% (114/1 158)。华法林相关致命性出血 114 例中,消化道出血 40 例,占急救病例中消化道出血患者的 1.25% (40/3 205);脑出血 21 例,占急救病例中脑出血患者的 0.54% (21/3 857)。

2.2 抗凝原因分析

华法林相关致命性出血 114 例的抗凝病因:①单病因 94 例,包括心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 58 例,CHA2DS2-VASc 评分为 3.0 (2.0, 4.0);心瓣膜置换术后 22 例;起搏器术后 2 例;肢体血栓 3 例;肺栓塞 6 例;左房血栓 1 例;右室血栓 1 例;主动脉夹层术后 1 例。②复合病因 20 例,包括 AF 并心瓣膜置换术后 10 例,AF 并起搏器术后 4 例,

AF 并肢体血栓 3 例,AF 并左房血栓 1 例,AF 并肠系膜血栓 1 例,肺栓塞伴肢体血栓 1 例。因此,抗凝病因中与 AF 相关 77 例 (67.5%),CHA2DS2-VASc 评分为 3.0 (1.5, 4.0);与心瓣膜置换术后相关 32 例 (28.1%)。

2.3 出血易感因素与 INR 关系分析

114 例患者中,女性 42 例 (36.8%),年龄 > 65 岁 77 例 (67.5%),年龄 ≥ 75 岁 37 例 (32.5%),既往使用药物史 84 例 (73.7%),既往抗血小板治疗 37 例 (32.5%),不定期监测 INR 65 例 (57.0%),服用华法林时间 ≤ 1 个月 20 例 (17.5%),近期增加剂量 29 例 (25.4%),HAS-BLED 评分 4.0 (3.0, 5.0)。

为明确出血易感因素与 INR 之间的关系,根据出血就诊首次化验检查 INR 有无超范围,分为 INR 超范围组 ($n=86$) 和 INR 未超范围组 ($n=28$),INR 未超范围组中 INR 达标 13 例,INR 未达标 15 例。INR 超范围组较 INR 未超范围组在既往抗血小板治疗、近期增加剂量、HAS-BLED 评分和出血部位上差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$),见表 1。

2.4 出血部位及特点分析

本组病例按主要出血部位分为 7 类,出血部位分类及特点分析见表 2。出血部位分别为:①消化道出血 40 例 (35.1%),该组患者 PT 偏短,INR 偏低,Hb 最低,HAS-BLED 评分最高;Hb 和 HAS-BLED 评分较非消化道出血病例差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$),见表 3。②脑出血 21 例 (18.4%),其中脑干出血 2 例,小脑出血 3 例,蛛网膜下腔出血 1 例,基底节出血 6 例,端脑出血 9 例,该组患者 PT 最短,INR 最低,Hb 最高,HAS-BLED 评分最低;PT、INR、Hb 和 HAS-BLED 评分较非脑出血病例差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$),见表 3。③骨骼肌出血 14 例 (12.3%),其中下肢骨骼肌出血 10 例,上肢骨骼肌出血 3 例,腹壁骨骼肌出血 1 例,该组患者 Hb 偏低。④口腔出血 12 例 (10.5%),该组患者 PT 最长,INR 最高,Hb 偏高,HAS-BLED 评分偏高。⑤腹腔出血 11 例 (9.6%),该组患者年龄最大,Hb 偏低,HAS-BLED 评分偏低。⑥咯血 10 例 (8.8%),该组患者 PT 偏长,INR 偏高,Hb 也相对较高。⑦泌尿、生殖道出血 6 例 (5.3%),其中泌尿道出血 5 例,阴道出血 1 例,该组患者年龄最小,抗血小板治疗史比例最高,CHA2DS2-VASc 评分偏高。此外,有多部位出血 12 例,其中 2 个部位出血 11 例,3 个部位 1 例,均按患者病情突出的出血部位分别归类到上述 7 类之中。

表 1 INR 超范围组与 INR 未超范围组临床特征比较
Table 1 Comparison of clinical features between the INR overrange group and the INR non-overrange group

指标	INR 超范围组 (n=86)	INR 未超范围组 (n=28)	统计值	P 值
一般情况				
男/女(例)	52/34	20/8	1.091	0.296
年龄(岁) ^a	70.44±11.4	67.39±11.4	1.233	0.844
既往史(例,%)				
既往使用药物	62(72.1)	22(78.6)	0.457	0.499
既往抗血小板治疗	33(38.4)	4(14.3)	5.590	0.018
服药期间高危因素(例,%)				
不规律服药	10(11.6)	3(10.7)	0.000	1.000
不定期监测 INR	51(59.3)	14(50.0)	0.746	0.388
服用时间(≤1月)	18(20.9)	2(7.1)	1.904	0.168
近期增加剂量	28(32.6)	1(3.6)	9.357	0.002
实验室检查				
肌酐异常(例,%)	23(26.7)	4(14.3)	1.814	0.178
转氨酶异常(例,%)	17(20.2)	3(10.7)	1.299	0.254
HAS-BLED 评分 ^b	4.0(3.0,5.0)	3.0(2.0,4.0)	-2.762	0.006
血红蛋白≤90 g/L(例,%)	29(35.4)	11(39.3)	0.139	0.710
出血部位(例,%)				
消化道出血	31(36.0)	9(32.1)	20.912	<0.01
脑出血	8(9.3)	13(46.4)		
其他部位出血	47(54.7)	6(21.4)		

注: INR 国际标准化比值; ^a 为 Mean±SD, ^b 为 $M(Q_L, Q_U)$

2.5 治疗及转归

114 例患者均暂停华法林抗凝治疗, 并给予支持、对症治疗。按照华法林相关出血处理要求^[1-2,15], 均酌情应用维生素 K1、凝血酶原酶复合物(prothrombin complex concentrate, PCC) 或新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP) 治疗。其中 33 例(28.9%) 因贫血较重给予输注红细胞。患者经急诊救治后, 分

别按出血部位、危重程度转相应专科或重症监护室继续治疗。114 例患者中死亡或最终因病情危重家属放弃治疗的共 12 例(10.5%), 其中脑出血 6 例、消化道出血 5 例、咯血 1 例。

3 讨论

华法林目前仍广泛应用于需长期抗凝 AF、心瓣膜置换术后、深静脉血栓、肺栓塞等患者中^[1,4,16-18]。孙永华等^[17] 分析 102 例长期使用华法林患者, 前 3 位抗凝原因分别是 AF、下肢静脉血栓、心瓣膜置换术后。白国玉等^[19] 分析 339 例使用华法林患者, 抗凝前 2 位原因为心瓣膜置换术后和 AF。朱琳等^[4] 分析 399 例使用华法林患者, 抗凝前 3 位原因为非瓣膜性 AF、静脉血栓和心瓣膜病。本研究中使用华法林抗凝前 2 位病因为 AF 和心瓣膜置换术后, 分别占 67.5% 和 28.1%。2019 更新的指南推荐^[12], 当 CHA2DS2-VASc 评分≥2(男性) 或≥3(女性) 时口服抗凝治疗(I a 推荐); 当 CHA2DS2-VASc 评分=1(男性) 或=2(女性) 时口服抗凝治疗(II b 推荐)。本研究中单病因 AF 抗凝患者 CHA2DS2-VASc 评分为 3.0(2.0, 4.0), 均有很强的抗凝指征。

口服抗凝药发生出血并发症研究已逐渐受到急诊临床关注^[20-23]。华法林相关出血是因药物不良反应就诊的重要原因^[3,6-10], Budnitz 等^[9] 报道华法林位列因治疗导致急诊入院的药物之首。本研究显示华法林相关致命性出血的发生率较高, 占服用

表 2 华法林相关出血按部位分类及特点分析

Table 2 Analysis of the characteristics of Warfarin-related bleeding classified by bleeding sites

出血部位	例数	基础疾病数 (个) ^a	脑梗死 (例,%)	抗血小板 治疗(例,%)	年龄 (岁) ^b	凝血酶原 时间(s) ^a	国际标准 化比值 ^a	血红蛋白 (g/L) ^b	CHA2DS2- VASc 评分 ^a	HAS- BLED 评分 ^a
消化道出血	40	2.0(1.0,2.8)	4(10.0)	15(37.5)	69.1±10.4	47.0(31.4,72.9)	5.1(3.0,8.9)	84.9±28.0	3.0(2.0,4.0)	5.0(3.3,5.0)
脑出血	21	2.0(1.0,3.0)	5(23.8)	3(14.3)	65.2±13.2	28.1(20.6,35.9)	2.5(1.8,3.6)	127.4±22.1	2.0(0.0,3.0)	3.0(1.5,3.5)
骨骼肌出血	14	1.0(0.0,2.0)	2(14.3)	3(21.4)	69.3±9.8	58.6(48.5,89.3)	6.8(5.3,11.1)	86.7±20.4	2.5(1.0,4.0)	4.0(3.0,5.0)
口腔出血	12	2.0(1.0,2.8)	2(16.7)	6(50.0)	75.0±6.3	82.4(51.9,99.3)	10.5(6.4,12.5)	119.5±30.6	3.0(2.3,4.8)	5.0(3.0,5.0)
腹腔出血	11	1.0(1.0,2.0)	2(18.2)	3(27.3)	76.2±10.5	50.9(19.3,76.3)	5.6(1.6,9.5)	89.0±26.4	4.0(2.0,4.0)	3.0(2.0,4.0)
咯血	10	1.0(0.0,1.3)	0(0.0)	4(40.0)	74.1±12.7	71.0(38.5,95.9)	8.5(3.9,12.7)	116.0±23.6	2.5(1.8,4.3)	3.5(2.8,5.3)
泌尿、生殖道出血	6	1.0(0.0,2.0)	3(50.0)	3(50.0)	60.5±12.3	66.0(58.4,94.4)	7.9(6.5,32.5)	113.7±36.5	4.0(2.8,4.3)	4.5(3.0,5.0)
所有出血患者	114	2.0(1.0,2.0)	18(15.8)	37(32.5)	69.7±11.4	50.6(31.0,77.9)	5.5(3.0,9.6)	101.2±31.4	3.0(1.0,4.0)	4.0(3.0,5.0)

注: ^a 为 $M(Q_L, Q_U)$, ^b 为 Mean±SD

表 3 消化道出血和脑出血特点分析

Table 3 Analysis of the characteristics of gastrointestinal tract bleeding and cerebral hemorrhage

指标	消化道出血 (n=40)	非消化道出血 (n=74)	统计值	P 值	脑出血 (n=21)	非脑出血 (n=93)	统计值	P 值
凝血酶原时间(s) ^a	47.0(31.4,72.9)	52.5(29.9,78.7)	0.000	1.000	28.1(20.6,35.9)	56.4(38.5,88.4)	-4.714	<0.01
国际标准化比值 ^a	5.1(3.0,8.9)	6.0(2.8,9.9)	-0.048	0.962	2.5(1.8,3.6)	6.6(4.0,11.3)	-4.685	<0.01
血红蛋白(g/L) ^b	84.9±28.0	110.1±29.7	-4.401	<0.01	127.4±22.1	95.3±30.2	5.582	<0.01
HAS-BLED 评分 ^a	5.0(3.3,5.0)	3.0(3.0,5.0)	-2.640	0.008	3.0(1.5,3.5)	4.0(3.0,5.0)	-2.918	0.004

注: ^a 为 $M(Q_L, Q_U)$, ^b 为 Mean±SD

华法林病例的 9.84%(114/1 158)。华法林相关出血受年龄、合并症、肾功能、肝功能、体质量指数、PT-INR 值、食物中维生素 K 含量、同时服用药物、环境、种族、基因等多种因素影响^[1,3,5,10,24]。临床上,未按规定监测 INR 是导致华法林出血最基本的原因之一,医师开具华法林时必须向患者说明按医嘱规定服用并定期监测 INR。有研究显示^[6]前 6 个月稳定 INR 的患者,仅有 38% 在后期能维持稳定的 INR。本研究病例中未定期监测 INR 的占 57.0%。华法林相关出血易发生在治疗早期或增加剂量时。Shukla 等^[24]报道 76% 的出血发生在治疗后的前 3 个月。Landefeld 等^[7]报道出血并发症第 1 个月时最高,为 3%,1 年后下降至 0.3%。Majeed 等^[25]报道第 1 个月出血发生率高达 11%(281 例)。本研究中 17.5% 患者发生于治疗后的 1 个月内,25.4% 发生于增加剂量时。Comoretto 等^[26]分析显示华法林所致出血 50% 以上患者同时服用的某些药物,如磺胺类(3%)、胺碘酮(21%)、喹诺酮类(21%)、大环内酯类(9%)、血小板聚集抑制剂(14%)、5-羟色胺再摄取抑制剂(6%)、非甾体抗炎药(10%)和降脂药(8%)。本研究中既往使用药物有 84 例(73.7%),既往抗血小板治疗有 37 例(32.5%)。Penttilä 等^[27]报道华法林相关出血中男女比例为 1 591/958。本研究出血患者男女比例为 72/42。

本研究华法林相关致命性出血患者 HAS-BLED 出血评分高达 4.0(3.0, 5.0),属于华法林出血高危人群。分析显示 INR 超范围组与 INR 未超范围组比较,在既往抗血小板治疗、近期增加剂量和 HAS-BLED 评分上差异有统计学意义,提示既往抗血小板治疗、近期增加剂量、HAS-BLED 评分高更容易导致 INR 超范围。INR 未超范围组消化道出血比例与 INR 超范围组相近,脑出血比例高于 INR 超范围组,提示服用华法林患者尽管 INR 值在低水平也可能发生致命性消化道出血和脑出血。Singer 等^[28]对 342 例服用华法林致出血(消化道出血和脑出血各占 37% 和 34%)的患者进行分析,发现 INR 未超范围患者高达 66%。

华法林相关的出血报道中,出血部位以消化道出血最多见。Delate 等^[29]报道 57 例华法林相关出血中消化道出血 24 例,占 42.1%。Bleker 等^[30]报道消化道出血在华法林相关致命性出血中占 39%。本组病例中消化道出血比例为 35.1%,分析显示其 Hb 最低、HAS-BLED 评分最高。Singer 等^[28]报道脑出血占华法林所致出血的 34%,认为脑出血患

者 Hb 含量虽比消化道出血患者高,但具有更高的 ICU 住院率和病死率。本研究中脑出血占 18.4%,Hb 最高,病死率最高(6/21),在死亡(或病危放弃治疗)患者中占比也最高(6/12)。Arachchilage 等^[31]报道华法林出血中骨骼肌出血占 34/264(12.9%)。本研究病例骨骼肌出血占 12.3%,Hb 偏低。骨骼肌出血往往不易引起重视,部分患者曾误诊为风湿性关节炎,予 NSAID 药和(或)激素治疗,可能导致出血加重。本研究患者中腹腔出血占 9.6%,该组年龄最大,Hb 和 HAS-BLED 评分偏低。王君松等^[32]报道 8 例小肠壁内血肿合并腹腔出血的服用华法林患者,认为对这一类患者不可轻易手术。

对于华法林相关致命性出血,应立即停用华法林并选用注射维生素 K1、PCC、FFP 等迅速逆转抗凝^[1-2,15],调整 INR 水平。同时应积极找出并治疗出血的病因(如积极的抗溃疡治疗)。对于需要进行侵入性操作治疗出血的患者,应先调整 INR 至安全范围再进行操作。PCC 较 FFP 及维生素 K1 可更快纠正异常的 INR^[33]。

综上所述,华法林是临床较为经典和广泛应用的口服抗凝药,华法林相关致命性出血具有发生率和病死率均较高特点,AF 和心瓣膜置换术后是服用华法林抗凝的主要原因。在华法林相关致命性出血中,消化道出血最常见,此类患者 Hb 最低、HAS-BLED 评分最高;脑出血次之,此类患者 PT 最短、INR 最低、Hb 最高。INR 超范围组与 INR 未超范围组相比,既往抗血小板治疗、近期增加剂量和 HAS-BLED 评分高是引起 INR 超范围主要原因。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.01.027.
- [2] 张澍,杨艳敏,黄从新,等. 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017)[J]. 中华心律失常学杂志, 2018,22(1):17-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2018.01.006.
- [3] 李丙添,廖础欣,刘锐锋,等. 380 份住院患者病历华法林应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(8): 1110-1111,1115. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2018.08.034.
- [4] 朱琳,郭其,王京峰,等. 住院患者华法林抗凝治疗现状调查与分析[J]. 医学与哲学, 2017, 38(22):35-37. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.11b.12.
- [5] Hirai T, Hamada Y, Geka Y, et al. A retrospective study on the risk factors for bleeding events in warfarin therapy, focusing on renal function[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017,73(11): 1491-1497.

- DOI:10.1007/s00228-017-2316-1.
- [6] Guimarães PO, Lopes RD, Alexander JH, et al. International normalized ratio control and subsequent clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using warfarin[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 48(1): 27-34. DOI:10.1007/s11239-019-01858-1.
- [7] Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy[J]. *Am J Med*, 1989, 87(2): 144-152. DOI:10.1016/s0002-9343(89)80689-8.
- [8] 魏萌,陶宜富,于锋,等. 300 例老年房颤患者华法林应用的合理性分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2012, 12(1): 80-83. DOI:10.14009/j.issn.1672-2124.2012.01.006.
- [9] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(21): 2002-2012. DOI:10.1056/NEJMsa1103053.
- [10] Ozturk M, Ipekci A, Kiyak SK, et al. Bleeding complications in warfarin-treated patients admitted to the emergency department[J]. *J Clin Med Res*, 2019, 11(2): 106-113. DOI:10.14740/jocmr3669.
- [11] 丁征,王莹,彭昆,等. 抗凝门诊非瓣膜性心房颤动患者口服抗凝药物出血发生情况分析[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(10): 956-960. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614. 2019. 10.004.
- [12] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation[J]. *Circulation*, 2019: CIR0000000000000665. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
- [13] Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation[J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263-272. DOI:10.1378/chest.09-1584.
- [14] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey[J]. *Chest*, 2010, 138(5): 1093-1100. DOI:10.1378/chest.10-0134.
- [15] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology foundation guide to warfarin therapy[J]. *Circulation*, 2003, 107(12): 1692-1711. DOI: 10.1161/01.CIR.0000063575.17904.4E.
- [16] 陈寿权,雷远丽. 常见急症抗凝溶栓治疗规范的进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(4): 352-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.04.002.
- [17] 孙永华,甄鹰,任兴华,等. 对 112 例门诊长期口服华法林老年患者的追踪随访管理[J]. *空军医学杂志*, 2018, 34(6): 440-441. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3402.2018.06.025.
- [18] 北京急诊医学学会血栓与止血分会. 中国急诊医师对静脉血栓栓塞症诊治的认知现状及分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(8): 1082-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.08.011.
- [19] 白玉国,魏国义,赵强. 住院患者华法林应用合理性调查[J]. *药物不良反应杂志*, 2011, 13(6): 359-362. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5734.2011.06.004.
- [20] 张学义,张薇,郑兆通,等. 非瓣膜性心房颤动并发缺血性脑卒中的防治[J]. *中华急诊医学杂志*, 2004, 13(9): 592-594. DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2004.09.005.
- [21] 卢燕玲,张金荣. 老年慢性非瓣膜房颤患者的抗凝治疗[J]. *中华急诊医学杂志*, 2006, 15(1): 54-56. DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2006.01.015.
- [22] 窦丽稳,高伟波,朱继红. 消化道出血后的抗栓治疗策略[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(2): 147-150. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.004.
- [23] Zhou WH, He JQ, Guo SG, et al. Venous thromboembolism in the emergency department: A survey of current best practice awareness in physicians and nurses in China[J]. *World J Emerg Med*, 2019, 10(1): 5-13. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2019.01.001.
- [24] Shukla A, Jain A, Kahalekar V, et al. Mutations in CYP2C9 and/or VKORC1 haplotype are associated with higher bleeding complications in patients with Budd-Chiari syndrome on warfarin[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(2): 214-221. DOI:10.1007/s12072-018-9922-6.
- [25] Majeed A, Goldhaber SZ, Kakkar A, et al. Bleeding events with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(2): 291-298. DOI:10.1160/th15-04-0319.
- [26] Comoretto RI, Rea F, Lucenteforte E, et al. Bleeding events attributable to concurrent use of warfarin and other medications in high-risk elderly: meta-analysis and Italian population-based investigation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(8): 1061-1070. DOI:10.1007/s00228-018-2467-8.
- [27] Penttilä T, Lehto M, Niiranen J, et al. Differences in the risk of stroke, bleeding events, and mortality between female and male patients with atrial fibrillation during warfarin therapy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2019, 5(1): 29-36. DOI:10.1093/ehjcvp/pvy026.
- [28] Singer AJ, Quinn A, Dasgupta N, et al. Management and outcomes of bleeding events in patients in the emergency department taking warfarin or a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant[J]. *J Emerg Med*, 2017, 52(1): 1-7.e1. DOI:10.1016/j.jemermed.2016.09.028.
- [29] Delate T, Jones AE, Clark NP, et al. Assessment of the coding accuracy of warfarin-related bleeding events[J]. *Thromb Res*, 2017, 159: 86-90. DOI:10.1016/j.thromres.2017.10.004.
- [30] Bleker SM, Cohen AT, Büller HR, et al. Clinical presentation and course of bleeding events in patients with venous thromboembolism, treated with apixaban or enoxaparin and warfarin. Results from the AMPLIFY trial[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(6): 1159-1164. DOI:10.1160/TH16-02-0137.
- [31] Arachchilage DRJ, Alavian S, Griffin J, et al. Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate in patients treated with rivaroxaban or apixaban compared to warfarin presenting with major bleeding[J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(5): 808-816. DOI:10.1111/bjh.15705.
- [32] 王君松,丁有泉,傅洁婷. 64 层螺旋 CT 在华法林致自发性小肠壁内血肿诊断中的临床价值[J]. *现代实用医学*, 2018, 30(1): 16-18, 封 3. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800. 2018.01.007.
- [33] 周春华,赵九龙,方雪,等. 华法林相关消化道出血的临床特点及预防治疗策略[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(6): 469-472. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.06.017.

(收稿日期: 2020-03-12)

(本文编辑: 郑辛甜)