

# 机械瓣膜置换术后孕期全程口服华法令抗凝 31 例临床观察

郑 璐, 徐 霞, 郑志群

(福建医科大学附属协和医院妇产科, 福建 福州 350001)

**【摘要】** 目的 探讨心脏机械瓣膜置换术后的妇女妊娠前后全程使用华法令抗凝的安全性。方法 回顾性分析福建医科大学附属协和医院 2002 年 1 月至 2011 年 12 月收治的 31 例心脏机械瓣膜置换术后妊娠全程口服华法令抗凝治疗的孕妇并发症及围产结局。结果 31 例患者中, 孕早期瓣膜功能不全 1 例, 孕晚期出现一过性血尿 1 例, 发生一般性出血现象 3 例, 心律不齐 1 例。1 例因胎儿脑积水予引产, 顺产 5 例, 剖宫产 25 例。早产 3 例, 足月产 27 例。产后出血 2 例。结论 心脏机械瓣膜置换术后妇女在妊娠期间全程服用小剂量华法令 < 5 mg/d 是相对安全有效的, 但需大宗病例研究进一步证实。

**【关键词】** 心脏机械瓣膜; 妊娠; 抗凝治疗; 华法令

**【中图分类号】** R654.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)22-3322-03

**Clinical observation of warfarin anticoagulation therapy in 31 pregnant woman with mechanical heart valve replacement.** ZHENG Luo, XU Xia, ZHENG Zhi-qun. Department of Obstetrics and Gynecology, Fujian Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian, CHINA

**【Abstract】 Objective** To analyze the maternal and perinatal outcome in women with prosthetic heart valves on the single use of perinatal warfarin anticoagulation therapy. **Methods** A retrospective chart review of pregnancies were performed in 31 women with mechanical valve prostheses from Jan. 2002 to Dec. 2011. The main outcome measures were major maternal complications and perinatal outcome. **Results** In the 31 patients, valve insufficiency was found in one case, general hemorrhage in three cases, hematuria in one case, arrhythmia in one case. Induction of labor was performed in one case, late pregnancy vaginal delivery in five cases, and cesarean section in twenty-five cases. Three cases

通讯作者: 郑 璐. E-mail: 739881619@qq.com

\*\*\*\*\*

应, 故患者依从性较差。在国际上多项关于宫颈癌同步放化疗的报道中, 研究结果显示放疗联合顺铂同步放化疗组 III~IV 度急性毒副反应发生率明显高于单纯放疗组, 从而在一定程度上限制了肿瘤化疗的应用。而卡铂是第二代铂类抗肿瘤药, 其活性与顺铂相当, 活性谱也类似, 但主要是以原形从肾脏排泄的, 并不直接对肾小管产生毒性, 肾脏的损伤很少见, 肾毒性及胃肠道反应与顺铂比明显减轻, 化疗耐受性更好。骨髓抑制为剂量限制性毒性, 但是通常不严重。

本研究结果显示, 采用紫杉醇联合卡铂同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的近期疗效及 3 年生存率均优于单纯放疗患者, 差异有统计学意义。RCT 组骨髓抑制和胃肠道反应发生率高于 RT 组, 虽差异有统计学意义, 但多为轻度反应, 且 RCT 组仅有 3 例 III 级骨髓抑制, 经对症处理后全部顺利完成治疗, 并没有严重毒副反应, 患者依从性均较好。

综上所述, 放疗联合紫杉醇、卡铂同步化疗可提高中晚期宫颈癌临床疗效, 治疗毒副反应较小, 安全、可靠, 耐受性好。但因随访时间及病例数有限, 尚需进一步扩大病例样本量及长期疗效观察。

## 参 考 文 献

- [1] Barnholtz-Sloan J, Patel N, Rollison D, et al. Incidence trends of invasive cervical cancer in the United States by combined race and ethnicity [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20: 1129-1138.
- [2] 周 瑾, 吴清明, 黄国香. 人乳头状瘤病毒感染与宫颈癌的研究进展[J]. *实用癌症杂志*, 2010, 25(2): 212-214.
- [3] Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world [J]. *Clin Oncol*, 2006, 24: 2137-2150
- [4] 连利娟. 林巧稚妇科肿瘤学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 384-402.
- [5] Duenas-Gonzalez C, Etina-Perez L, Onate-Ocana LF, et al. Multimodal treatment of locally advanced cervical cancer [J]. *Arch Med Res*, 2005, 36(2): 129-135.
- [6] 翁婉雯, 许玉杰, 万建美, 等. 紫杉醇放射增敏作用的分子机制[J]. *癌症*, 2009, 28(8): 844-850.
- [7] 闫彩平, 熊运碧, 沈 丹, 等. 希罗达联合铂类用于 Ib2 期及以上宫颈癌新辅助化疗的临床及病理疗效观察[J]. *海南医学*, 2012, 23(12): 18-20.
- [8] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学[M]. 4 版. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 2008: 1015-1043.

(收稿日期: 2013-05-07)

were premature delivery, and twenty-seven cases were full-time children. Two cases of postpartum hemorrhage were found.

**Conclusion** In this small sample observational study, the low-dose and low-intensity warfarin anticoagulation therapy ( $< 5 \text{ mg/d}$ ) during pregnancy seems to be safe and feasible for both mother and fetus. Further studies are needed to validate this approach.

**【Key words】** Mechanical heart valve; Pregnancy; Anticoagulation; Warfarin

随着心脏外科技术的发展,越来越多心脏瓣膜疾病的患者通过机械瓣膜置换来改善心脏功能、提高生活质量,因此这些患者在生育年龄妊娠的现象也逐年增多。置换瓣膜后的孕妇处于一个特殊的生理性高凝状态,而且由于考虑到瓣膜置换术后抗凝治疗的必要性以及对孕产妇与围产儿的安全性,抗凝方面显得十分复杂。目前抗凝方案众多,但仍无公认理想的抗凝方案。孕期前后使用华法令抗凝为多种抗凝治疗方法之一,但华法令具有致畸的风险,且可通过孕妇乳汁分泌,故孕期全程使用该药抗凝一直存在广泛争议。本文通过回顾性分析我院近年来收治的31例心脏机械瓣膜置换术后妊娠妇女孕期全程口服华法令抗凝的妊娠结局,探讨其临床应用的安全性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析福建医科大学附属协和医院2002年1月至2011年12月收治的31例行心脏机械瓣膜置换术后孕期全程口服华法令抗凝孕妇的一般情况、并发症发生情况、分娩孕周和方式及新生儿情况等临床资料。

1.2 华法令使用方法 换瓣后、妊娠前均常规口服华法令抗凝,抗凝强度较大,需将国际标准化比值(International normalized ratio, INR)维持在1.7~2.3。31例患者中,国产华法令用量为 $(3.21 \pm 1.04) \text{ mg/d}$  (12例),进口华法令用量为 $(3.08 \pm 0.95) \text{ mg/d}$  (19例),均无血栓及栓塞并发症,但3例不同时间发生血尿、鼻衄、皮下瘀斑、咯血及黑便等出血症状体征,经调整华法令剂量后好转。确定妊娠后均未更换抗凝药物,但使用低强度抗凝,仍每天口服一次进口华法令剂量为 $(3.08 \pm 0.95) \text{ mg/d}$ 或国产华法令剂量为 $(3.21 \pm 1.04) \text{ mg/d}$ ,调整INR维持在1.5~2.0,妊娠期间每周复查一次INR,每次调整剂量一般不超过 $1 \text{ mg/d}$ 。阴道分娩5例次和剖宫产25例次患者孕期均全程口服小剂量华法令。剖宫产者于术前48 h停药,阴道分娩者于规律宫缩开始后停药,并静脉注射VitK 20 mg,监测INR,根据其结果予相应补充VitK,分娩后24~48 h无出血征象,开始按原剂量口服华法令,调整INR至目标值后继续长期抗凝。

1.3 统计学方法 采用SPSS16.0软件进行统计学处理。计量资料均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,定性资料用百分比表示。定量资料组间比较采用 $t$ 检验,定性资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 31例患者的一般情况 31例患者年龄22~34

岁,平均 $(28.47 \pm 3.58)$ 岁,其中行二尖瓣膜置换术25例,主动脉瓣膜置换术2例,二尖瓣加主动脉瓣联合置换术4例。31例患者换瓣距妊娠时间12~132个月,平均 $(74.16 \pm 37.35)$ 个月。31例孕妇中初产妇16例,经产妇15例;终止妊娠孕周为 $(37.73 \pm 2.16)$ 周,其中分娩30例(足月顺产5例,足月剖宫产22例,早产剖宫产3例),引产1例。

2.2 31例患者母婴结局 31例换瓣术后患者妊娠期间均无明显毒物、射线接触史等其他影响母婴的病史,母婴情况均随访至出院后6~12个月。

2.2.1 31例患者孕产妇结局 妊娠早期心功能I级6例,II级25例,III级0例,IV级0例;妊娠晚期心功能I级0例,II级8例,III级23例,IV级0例;分娩后经过治疗,心功能均能维持在I~II级。1例孕妇孕早期出现瓣膜功能不全,经专科治疗后好转;1例孕妇晚期妊娠时出现一过性血尿,予调整华法令剂量后24 h后复查尿常规正常。3例有一般性出血现象,其中鼻衄、皮下瘀斑及齿龈出血各1例,经调整华法令剂量后缓解。孕期合并心律不齐1例,无血栓形成、血栓栓塞、妊高征、心衰发生。1例顺产患者产后出血量大于500 ml,25例剖宫产术中出血量为 $(306 \pm 149) \text{ ml}$ ,1例出血大于500 ml,一般术后使用抗生素48 h,无严重栓塞及其他瓣膜置换术后并发症发生,无死亡病例,所有患者均于7~10 d出院。所有病例出院后随访期间无严重并发症发生。

2.2.2 31例患者胎儿及新生儿结局 31例患者中27例足月分娩,3例早产,1例因妊娠晚期胎儿彩超筛查提示脑积水予引产。30例新生儿体重 $(3121 \pm 436) \text{ g}$ ,其中1例足月儿体重仅为2 300 g,3例早产儿体重分别为2 000 g、2 600 g、2 500 g;出生后1 min Apgar评分7~10分,均安全度过新生儿期,无死亡。

## 3 讨论

机械瓣膜置换术后患者本身需终生使用抗凝药物以预防血栓形成。而妊娠患者随着孕周的延长,体内促凝因子将逐步升高,纤维蛋白溶解逐渐减少,将导致血液处于高凝状态,所以抗凝治疗显得尤为重要。

目前抗凝最常使用的两大类抗凝剂为肝素和华法令。肝素是通过内源性凝血途径起作用,分子颗粒大,不透过胎盘进入胎儿体内,因此孕期应用对于胎儿似乎是安全的,但长期应用的孕妇也存在出血、过敏反应、血小板减少及骨质疏松等风险,同时难于维持满意的抗凝作用,且使用不方便。有研究显示肝素

也可对胎儿产生不良影响,尤其在孕早期也可产生胎盘后出血的严重不良反应,其所导致的母亲并发症和胎儿不良结局高于小剂量华法林<sup>[1-3]</sup>。华法林通过外源性凝血途径起作用,可通过胎盘影响胎儿,初孕6周内使用华法令对胚胎无明显影响,孕6~12周用药可能造成胎儿畸形,其在致畸方面的一系列表现称“华法令综合征”。而妊娠后3个月使用可能造成中枢神经系统异常及胎儿出血。但华法林使用方便,患者医从性好,容易监测。近年,研究发现华法林对胎儿的风险被夸大了<sup>[4]</sup>,妊娠不良结局可能与华法林剂量密切相关。研究显示<sup>[5-7]</sup>,每天华法林剂量超过5 mg组与每天5 mg组比较,胎儿总并发症增加,在整个孕期使用低剂量华法林(<5 mg/d)是相对安全的。Meschengieser等<sup>[8]</sup>发现孕期全程使用低剂量华法林与孕早期及孕晚期改用肝素比较,两者对胎儿的影响差异无统计学意义,反而后者的孕妇并发症增加。欧洲心脏协会更是在指南中明确建议心脏疾病孕妇华法林每天用量应小于5 mg<sup>[9]</sup>。国内研究认为心脏瓣膜置换术后孕妇单一服用较小剂量华法林(<5 mg/d)行抗凝治疗是安全方便的,且无胎儿畸形发生<sup>[10-11]</sup>。上述研究支持华法林的危害与剂量且有相关性,孕期小剂量持续抗凝相对安全方便,并发症发生率较低,且胎儿致畸率低。本研究中与华法林使用相关的31例妊娠,妊娠期间均持续应用华法林,且华法林剂量均<5 mg/d,均未见死胎、流产,仅1例胎儿见脑积水予引产,但脑积水不属于华法林综合征,总体上妊娠结局影响很小,但远期及更进一步的影 响仍需进一步观察。

抗凝药对孕妇的主要影响是栓塞及出血,栓塞方面主要表现为短暂性神经系统体征症状或瓣膜血栓出现。出血方面表现有颅内出血、产后出血等。Lecuru等<sup>[12]</sup>研究指出妊娠妇女的栓塞发生率为7.9%,出血率为1.6%。Salazar等<sup>[13]</sup>报道皮下注射肝素不能有效地预防血栓形成与栓塞,静脉使用肝素又难以监控,易发生出血。Bian等<sup>[14]</sup>研究发现我国孕妇小剂量华法林抗凝强度可控制在INR=1.5~2.0,在此条件下并不出现大出血及栓塞。我院目前采用的抗凝强度为国际标准(INR=1.7~2.1)。本研究中患者均采用华法林抗凝,无一例栓塞发生,也无严重出血发生,出现2例产后出血,但易控制。所以,在控制抗凝强度基础上应用华法林能安全有效地预防孕妇栓塞及出血并发症的发生。但本组病例量不大,缺乏多中心大宗病例研究证实,需进一步验证。

目前,国内外并无前瞻性研究来证实肝素与华法林在心脏机械瓣膜置换术后孕妇抗凝使用中的优劣,

无一种抗凝药物是绝对安全的,使用仍需权衡利弊,重视药物的规范应用,并密切监护孕妇的凝血功能,加强孕期监护,并密切观察并识别换瓣术后的并发症,发现并发症并及时处理。

#### 参考文献

- [1] Jilma B, Kamath S, Lip GY. Antithrombotic therapy in special circumstances. I-pregnancy and cancer [J]. *BMJ*, 2003, 326(7379): 37-40.
- [2] Jeejeebhoy FM. Prosthetic heart valves and management during pregnancy [J]. *Can Fam Physician*, 2009, 55(2): 155-157.
- [3] Suri V, Keenanasseril A, Aggarwal N, et al. Mechanical valve prosthesis and anticoagulation regimens in pregnancy: a tertiary centre experience [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 159(2): 320-323.
- [4] Geelani MA, Singh S, Verma A, et al. Anticoagulation in patients with mechanical valves during pregnancy [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2005, 13(1): 30-33.
- [5] Vitale N, De Feom, Cotrufo M. Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: the importance of warfarin daily dose [J]. *Eur J Cardio-thoracic Surg*, 2002, 33: 656-657.
- [6] Uri E, Sorel G. The search for a safe and effective anticoagulation regimen in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(12): 1116-1118.
- [7] De Santo LS, Romano G, Della Corte A, et al. Mechanical aortic valve replacement in young women planning on pregnancy: maternal and fetal outcomes under low oral anticoagulation. A pilot observational study on a comprehensive preoperative counseling protocol [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 1110-1115.
- [8] Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, et al. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses [J]. *Heart*, 1999, 82: 23-26.
- [9] Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(24): 3147-3197.
- [10] 王夫川, 窦友莲. 机械瓣膜置换术后孕期抗凝治疗 13 例分析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 28(6): 439-441.
- [11] 杨秀萍, 陈安儿. 8 例人工瓣膜置换术后妊娠的临床分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(14): 2022-2023.
- [12] Lecuru F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy. Report of 54 cases [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1996, 75: 217-221.
- [13] Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, et al. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27: 1698-1703.
- [14] Bian C, Wei Q, Liu XH. Influence of heart-valve replacement of warfarin anticoagulant therapy on perinatal outcomes [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(2): 347-351.

(收稿日期: 2013-05-07)