

## · 综 述 ·

## 经尿道前列腺电切术围手术期抗凝药物的管理

冷培俊<sup>1</sup>, 杨晓峰<sup>2</sup>, 尚琳<sup>3</sup>

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院泌尿外科, 山西太原 030001; 3. 荆门市第一人民医院 ICU, 湖北荆门 448000)

摘要: 随着人口的老齡化, 为预防和治疗心脑血管疾病, 越来越多的人需要长期口服抗凝药物。这类患者在接受经尿道前列腺电切术时, 需要平衡手术出血与心脑血管不良事件的风险。围手术期继续口服抗凝药物会增加手术出血的风险, 暂停抗凝药物会增加心脑血管不良事件的风险。如何平衡围手术期出血与心脑血管不良事件的风险, 制定相对安全的抗凝策略, 是泌尿外科医师不得不面对的难题。

关键词: 抗凝药物; 经尿道前列腺电切术; 围手术期; 心脑血管不良事件; 抗凝策略

中图分类号: R699.6

文献标志码: R

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2018.02.017

经尿道前列腺切除术(transurethral resection of the prostate, TURP)是前列腺增生患者的主要手术方式, 该手术潜在的风险是严重出血<sup>[1-2]</sup>。然而, 随着人口老齡化和心脑血管疾病发病率的增加, 口服抗凝药物的同时还需行 TURP 的人群也在逐年增加, 所以 TURP 围手术期出血和心脑血管不良事件的风险备受关注<sup>[3-5]</sup>。为此, 本文就 TURP 围手术期抗凝药物的管理综述如下。

SHAHAR 等<sup>[6]</sup>研究表明至少 25% 的老年人需要口服阿司匹林, 更多的老年人需要终身行抗凝治疗, 在心脑血管疾病二级预防的患者中, 停用抗凝药物会导致心肌梗死和死亡的风险增加 3 倍, 冠脉支架植入术后的患者停用抗凝药物, 心脑血管不良事件的风险增加约 90 倍。MÖLLMANN 等<sup>[7]</sup>研究表明, 长期口服抗凝药物的患者围手术期继续进行抗凝治疗, 心肌梗死或卒中的风险会减少 1/3。考虑到抗凝药物会增加手术出血的风险, TURP 围手术期, 有些泌尿外科医师会要求患者术前暂停口服抗凝药物。

一般认为, 围手术期暂停抗凝药物可以减少手术出血的风险, 继续口服抗凝药物会降低心脑血管不良事件的风险。目前, TURP 围手术期抗凝药物的管理还没有统一的建议, 相关的报道也是有限的。英国的一项研究表明 62% 泌尿外科医师要求患者围手术期停用抗凝药物, 如果患者无意中继续使用阿司匹林, 40% 的医师将取消 TURP, 38% 的医师没有要求患者围手术期暂停抗凝药物<sup>[8]</sup>。

## 1 抗凝药物的适应证

抗凝药物广泛用于急性冠脉综合征、心肌梗死、

短暂性脑缺血发作、脑卒中、严重的颈动脉狭窄、周围血管疾病、心房颤动、严重心肌功能紊乱、心脏人工瓣膜置换、近期脑血管意外、深静脉血栓、肺血栓等心脑血管疾病的一级预防和二级预防<sup>[9-10]</sup>。心脑血管疾病的一级预防, 是指在疾病尚未发生时, 对高危人群或亚临床患者, 通过有针对性地改变和减少不利的环境和行为因素, 采用非药物或药物干预措施, 最大限度地减少疾病的发生; 二级预防是指对已患有心脑血管疾病的患者采用药物或非药物的措施, 以预防疾病的复发或病情加重。抗凝药物在心脑血管疾病的一级、二级预防中占有重要地位<sup>[11-12]</sup>。抗凝药物还用于经皮血管介入和血管内支架植入术后的患者。

## 2 抗凝药物的类型及抗凝机制

常用的抗凝药物包括抗凝血药物(anticoagulation medications, AC)和抗血小板聚集药物(antiplatelet medications, AP), 它们通过多种途径降低血栓形成的风险。常用的抗凝血药物(AC)有华法林(Warfarin), 常用的抗血小板聚集药物(antiplatelet medications, AP)有阿司匹林(Aspirin, ASA)和氯吡格雷(Clopidogrel)。AC 通过作用于凝血因子而抑制凝血级联反应, 从而发挥抗凝作用, AP 通过作用于血小板而抑制血小板血栓的形成<sup>[13]</sup>。新型抗凝药还有达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、依杜沙班等, 达比加群酯为高选择性的直接凝血酶(IIa 因子)抑制剂, 利伐沙班、阿哌沙班、依杜沙班为 Xa 因子抑制剂, 与常用的抗凝药物相比, 这些新型抗凝药物能更好的预防和治疗心脑血管疾病, 同时也会显著降低机体出血的风险, 但由于价格等原因未能普遍的应用<sup>[14]</sup>。本文主要讨论常用抗凝药物阿司匹林、氯吡格雷、华法林在 TURP 围手术期的管理。

### 2.1 华法林(Warfarin) 华法林是香豆素类抗凝剂

收稿日期: 2017-01-11

修回日期: 2017-03-04

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81172444)

通信作者: 杨晓峰, 主任医师, 教授。E-mail: yxfylq@163.com

作者简介: 冷培俊(1990-), 男(汉族), 硕士研究生。研究方向: 泌尿外科。E-mail: SLengPeiJun@163.com

的一种,主要用于心房颤动、严重心肌功能紊乱、心脏人工瓣膜置换、近期脑血管意外、深静脉血栓、肺血栓的预防及治疗<sup>[9]</sup>。凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ和蛋白质C(proteins C)、蛋白质S(proteins S)依靠活性维生素K(vitamin K)在肝脏中合成,华法林通过减少活性维生素K,降低相关凝血因子的合成从而达到抗凝的功能<sup>[13]</sup>。华法林由S和R两种异构体构成,口服后经胃肠道迅速吸收,服用华法林后48~72 h发挥抗凝作用,并持续2~5 d<sup>[15]</sup>。

**2.2 阿司匹林(Aspirin, ASA)** 阿司匹林通过抑制环氧合酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1),从而不可逆地抑制前列腺素衍生物血栓烷 A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)和前列环素(Epoprostenol, PGI<sub>2</sub>)的合成而抑制血小板聚集,由于COX-1的抑制是不可逆的,循环血液中血小板的寿命是7~10 d,因此停药后血小板的抑制作用也是7~10 d<sup>[13,16]</sup>,长期口服阿司匹林可使心肌梗死后再发性血管事件的相对风险降低38%,卒中后的血管性事件的发生率降低25%<sup>[17]</sup>。

**2.3 氯吡格雷(Clopidogrel)** 氯吡格雷是一种新型的噻吩并吡啶类抗血小板药物,通过阻滞二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)与血小板受体的集合,进而抑制糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(glycoprotein Ⅱb/Ⅲa, GP Ⅱb/Ⅲa)受体复合物的活化和继发的纤维蛋白原与GP Ⅱb/Ⅲa受体的结合,从而抑制血小板的聚集,服用氯吡格雷后,2~8 h发挥抗血小板的作用,5~6 h达高峰,撤药后7~10 d血小板功能恢复正常<sup>[13,15,18]</sup>。

### 3 TURP手术出血与血栓发生的机制

抗凝药物使机体处于低凝状态,易导致机体出血。小剂量阿司匹林(75~325 mg/d),会使机体出血的相对风险增加约1.7~2.1倍,绝对风险没有明显增加,与氯吡格雷相比,小剂量阿司匹林会导致胃肠道出血的相对危险性增加约0.2%,但非胃肠道出血风险没有显著性增高,小剂量阿司匹林联合氯吡格雷的双抗治疗与阿司匹林或氯吡格雷的单抗治疗相比,会使机体胃肠道出血的风险分别增加1.7倍和2.9倍<sup>[10]</sup>。

研究表明前列腺腺体中有高浓度的组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA),TURP术中局部纤溶系统的过度激活,会进一步增加手术出血的风险<sup>[19]</sup>。而TURP术后血栓形成风险与机体血栓前状态密切相关,在血栓形成高风险患者中,围手术期应当考虑给予低剂量的阿司匹林以预防血栓形成<sup>[20]</sup>。

TURP前暂停阿司匹林,术后6 h凝血酶-抗凝血酶复合物显著增加,而活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)明显缩短,表明TURP术后机体处于高凝状态,术前组织型纤溶酶原激活剂(tissue type plasminogen activator, t-PA Ag)抗原水平没有显著上升,术后24 h D-二聚体(d-dimer)显著增高,围手术期血浆纤维酶原激活抑制物-1抗原(plasminogen activator inhibitor-1 antigen, PAI-1 Ag)酶原没有显著增加,表明围手术期机体的生理性纤维溶解会促进高凝状态的发展,因此,这种高凝状态并不是由于手术导致各种形式的“纤溶开关”造成的<sup>[20]</sup>。

长期口服抗血小板药物的患者,突然停用药物会导致细胞炎症及血栓前状态反弹,多种细胞因子、相关炎症介质能够激活血小板和凝血级联的增加,以及纤溶系统的损害,从而进一步促进血小板聚集,加剧了围手术期的高凝状态,因此对于冠脉支架植入术后的患者,支架内皮化不完全会显著增加支架内血栓形成的风险<sup>[21-22]</sup>。长期口服华法林患者,突然停药后可能引起反弹性血栓前状态,导致血栓事件增加的风险,在接受溶栓治疗患者中,突然停药也会明显增强血栓前状态<sup>[23-24]</sup>。围手术期骤然停药,华法林与2,3-维生素K环氧化物还原酶结合丧失,致还原型维生素K骤然增多,而增多的维生素K依赖的凝血因子前体细胞的羟化作用,从而造成高凝状态<sup>[25]</sup>,同时停用华法林还会导致血浆中纤维蛋白原、纤维蛋白肽A、凝血酶、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物、凝血因子Ⅶ、Ⅸ和活化凝血活酶水平升高,引起反弹性高凝状态<sup>[26]</sup>,从而增加血栓形成的风险。

### 4 围手术期抗凝药物的管理

TURP围手术期要权衡利弊,继续口服抗凝药物会增加手术出血的风险,暂停抗凝药物会增加心脑血管不良事件的风险<sup>[27]</sup>。对心脑血管疾病一级预防的患者,围手术期可以停用抗凝药物<sup>[27-28]</sup>,对于心脑血管疾病二级预防的患者,术前需要泌尿外科医师、麻醉医师、心内科医师、血液科医师充分评估患者情况,根据患者情况制定个性化的抗凝治疗策略。

对于冠脉支架植入术后的患者应择期行TURP,过早停用抗凝药物会极大的增加支架内血栓形成的风险,TURP应推迟到最短双重抗凝治疗(阿司匹林、氯吡格雷)完成,基本完成支架内皮化,冠状动脉血管内裸金属支架(Bare-metal stents, BMS)完成内皮化最快需要1个月,药物洗脱型支架(drug-eluting stents, DES)完成内皮化最快需要1年,因此

植入 BMS 患者经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后至少 1 月后行 TURP, DES 患者 PCI 术后则至少推迟 1 年<sup>[29]</sup>。当机体基本完成支架内皮化后, 相关文献建议 TURP 术前暂停氯吡格雷, 同时继续维持小剂量的阿司匹林, 以预防支架内血栓的形成, TURP 术后没有明显血尿时应尽早恢复所有抗凝药物使用<sup>[29]</sup>。WENDERS 等<sup>[30]</sup> 研究表明 TURP 围手术期继续口服阿司匹林不会增加手术出血的风险, 但 NIELSEN 等<sup>[31]</sup> 的一个前瞻性随机对照 (阿司匹林对照安慰剂) 双盲试验证明阿司匹林会增加手术出血的风险。

RAJ 等<sup>[32]</sup> 研究表明 TURP 围手术期停用抗凝药物不会增加心脑血管不良事件的风险, TAYLOR 等<sup>[27]</sup> 将实验组 (包括 11 位华法林患者, 其中 11 人术前均暂停华法林, 14 位氯吡格雷患者, 其中 1 人围手术期继续使用氯吡格雷, 13 人术前 7 d 暂停使用, 47 位阿司匹林患者, 其中 6 人围手术期继续使用阿司匹林, 41 人术前 7 d 暂停阿司匹林) 与对照组相比, 实验组突发急性心肌梗死、急性脑梗塞、短暂性脑缺血发作等心脑血管不良事件的总体风险明显高于对照组 (9.2% vs. 0%), 围手术期继续使用抗凝药物的患者与未使用抗凝药物的患者 (包括术前暂停抗凝药物和对照组的患者) 相比, 围手术期继续使用抗凝药物导致术后患者出现轻度血尿而需要延长膀胱冲洗时间、严重血尿而需要输血、膀胱血块堵塞而需要急诊手术的风险明显高于对照组。MURRAY 等<sup>[33]</sup>、辛建伟等<sup>[34]</sup> 研究得与 TAYLOR 等<sup>[27]</sup> 相似的结论, 围手术期暂停抗凝治疗会明显增加心脑血管不良事件风险, 继续使用抗凝药物会增加手术出血风险。DESCAZEAUD 等<sup>[21]</sup> 进一步表明 TURP 围手术期抗凝管理的尴尬处境, 该研究选取 612 例患者, 将术前需要长期口服抗凝药物 (AP 和 AC) 的患者 (206 人) 分为实验组, 未口服抗凝药物的患者 (406 人) 分为对照组, 实验组患者暂停口服抗凝药物或使用低分子肝素钠桥接抗凝 (3 名患者围手术期继续口服 ASA 治疗), 结果显示长期口服抗凝药物的患者会增加手术出血的风险, 实验组急性心肌梗死、血栓事件等心脑血管不良事件的比率高达 (2.4%), 明显高于对照组 (0.7%), 该研究表明围手术期暂停抗凝治疗会增加心脑血管不良事件的风险, 但该研究未进一步分析桥接抗凝对手术风险的影响。

CHAKRAYARTI 等<sup>[35]</sup> 和 DOTAN 等<sup>[36]</sup> 研究表明, 对于口服华法林的患者, TURP 围手术期采用低分子肝素桥接抗凝, 术后两组患者均未出现心脑血管不良事件, 但 DOTAN<sup>[36]</sup> 组患者术后出现轻度血

尿, 延长膀胱冲洗的时间后患者血尿消失。将 ONG 等<sup>[37]</sup> 组患者分为实验组与对照组, 实验组 (包括 25 位华法林患者, 其中 18 人采用伊诺肝素桥接抗凝, 7 人术前暂停华法林, 13 位氯吡格雷患者, 其中 7 人围手术期继续使用氯吡格雷, 6 人术前 7 d 暂停使用, 94 位阿司匹林患者, 其中 28 人围手术期继续使用阿司匹林, 66 人术前 7 d 暂停阿司匹林) 与对照组相比, 术后实验组突发急性心肌梗死、急性脑梗塞、血栓性事件、短暂性脑缺血发作等心脑血管事件的风险远高于对照组 (2.0% 比 0%), 同时实验组中出现血尿、膀胱血块堵塞而需要输血、延长膀胱冲洗时间的患者明显多于对照组, 因此 ONG 等<sup>[37]</sup> 研究表明, 口服 AC 患者 TURP 围手术期采用伊诺肝素桥接抗凝会增加出血及血栓风险, 围手术期继续口服 AP 患者出血风险远远高于未使用 AP 患者, 围手术期暂停抗凝药物会增加心脑血管不良事件的风险。临床中应该根据美国胸科医师协会指南 (the American College of Chest Physicians guidelines, ACCP) 对口服 AP/AC 患者进行危险程度分级, 然后制定个性化的抗凝策略。部分 TURP 围手术期相关抗凝策略见表 1。

华法林在体内主要通过细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP2C9) 单氧酶和维生素 K 环氧化物还原酶复合体单位 1 (Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, VKORC1) 代谢, 由于 CYP2C9 及 VKORC1 在不同种族间具有多态性, 因此不同种族的人群对华法林的稳定剂量及敏感度不同, 黑种人均稳定剂量为 5.7 mg/d, 白种人为 4.5 mg/d, 黄种人为 3.0 mg/d<sup>[38-39]</sup>。患者对华法林治疗敏感, 所需剂量降低, 对华法林的代谢能力下降。CYP2C9 作为 CYP2C9 超家族的一员, 具有遗传多态性, 其中 CYP2C9\*2 型和 CYP2C9\*3 型的分布具有明显的种族差异, 在白种人为 3%~5%, 黄种人为 14%~20%, 美国黑人平均为 18.5%, CYP2C9\*2 型和 CYP2C9\*3 型会导致氯吡格雷的低代谢<sup>[40]</sup>。由于种族的差异, 抗凝药物在体内代谢速率不同, 围手术期需要暂停抗凝药物时, 国内相关文献建议术前 4~5 d 暂停华法林, 阿司匹林和氯吡格雷建议术前至少停用 5 d, 最好是 10 d, 国外相关文献建议术前 5 d 停用华法林及氯吡格雷, 术前 7~10 d 暂停阿司匹林<sup>[29, 41-42]</sup>。

阿司匹林、氯吡格雷的半衰期为 7~10 d, 华法林的半衰期为 2~5 d, 考虑到不同种族间药物代谢的差异及手术出血的风险, 如外科术前服用阿司匹林或氯吡格雷, 建议术前停药至少 7 d, 最好 10 d, 术前口服维生素 K 阻断剂 (华法林) 的患者, 若术中需要凝血

功能正常,建议术前5 d停药<sup>[15,42]</sup>。TURP术后少量的出血可能会导致膀胱血块堵塞,进而引发尿潴留,需要急诊手术处理。早期恢复抗凝药物的使用是否会增加术后出血风险风险仍然是不明确的,由于缺乏充足的相关指导数据,因此往往根据经验在术后1周恢复抗凝药物的使用。EHRlich等<sup>[43]</sup>研究表明TURP术后早期(1 d)与晚期(3周)恢复阿司匹林的使用并不会增加术后出血的风险,CHAKRAVARTI等<sup>[44]</sup>研究进一步证实TURP术后早期恢复阿司匹林的使用是安全的,并不会导致严重的出血事件。有相关文献建议在没有大出血的情况下,对于因外科手术需暂停抗凝药物的患者,于术后24 h恢复阿司匹林或氯吡格雷的应用,术后12~24 h可以恢复华法林治疗<sup>[42,45]</sup>。因此为降低心脑血管不良事件的风险,在术后没有明显血尿时应尽早恢复抗凝药物的使用。

等<sup>[44]</sup>研究进一步证实TURP术后早期恢复阿司匹林的使用是安全的,并不会导致严重的出血事件。有相关文献建议在没有大出血的情况下,对于因外科手术需暂停抗凝药物的患者,于术后24 h恢复阿司匹林或氯吡格雷的应用,术后12~24 h可以恢复华法林治疗<sup>[42,45]</sup>。因此为降低心脑血管不良事件的风险,在术后没有明显血尿时应尽早恢复抗凝药物的使用。

表1 TURP围手术期抗凝策略及相关并发症

文献	研究组 (例)	对照组 (例)	抗凝策略(例)	出血相关并发症	心脑血管不良事件发生率 (研究组 vs. 对照组)
<b>华法林</b>					
DESCAZEAUD 2011 <sup>[21]</sup>	55	406	继续-0	输血↑	↑(2.4% vs. 0.7%)
			桥接抗凝-42	膀胱血块堵塞↑	
			停止-13	血尿↑	
TAYLOR 2001 <sup>[27]</sup>	11	91	停止-11	与对照组无统计学差异	↑(9.2% vs. 0%)
CHAKRAVARTI 1998 <sup>[35]</sup>	11	222	桥接抗凝-11	无	(0% vs. 0%)
DOTAN 2002 <sup>[36]</sup>	20	20	桥接抗凝-20	血尿↑	(0% vs. 0%)
ONG 2015 <sup>[37]</sup>	25	161	继续-0	输血↑	↑(2.0% vs. 0%)
			桥接抗凝-18	膀胱血块堵塞↑	
			停止-7	血尿↑	
<b>氯吡格雷</b>					
DESCAZEAUD 2011 <sup>[21]</sup>	74	406	继续-0	输血↑	↑(2.4% vs. 0.7%)
			桥接抗凝-59	膀胱血块堵塞↑	
			停止-15	血尿↑	
TAYLOR 2001 <sup>[27]</sup>	14	91	继续-1	输血↑	↑(9.2% vs. 0%)
			桥接抗凝-0	膀胱血块堵塞↑	
			停止-13	血尿↑	
ONG 2015 <sup>[37]</sup>	13	161	继续-7	输血↑	↑(2.0% vs. 0%)
			桥接抗凝-0	膀胱血块堵塞↑	
			停止-6	血尿↑	
<b>阿司匹林</b>					
DESCAZEAUD 2011 <sup>[21]</sup>	62	406	继续-3	输血↑	↑(2.4% vs. 0.7%)
			桥接抗凝-29	膀胱血块堵塞↑	
			停止-30	血尿↑	
TAYLOR 2001 <sup>[27]</sup>	47	91	继续-6	输血↑	↑(9.2% vs. 0%)
			桥接抗凝-0	膀胱血块堵塞↑	
			停止-41	血尿↑	
辛建伟 2013 <sup>[34]</sup>	42	84	继续-11	血尿↑	↑(6.5% vs. 0%)
			桥接抗凝-0		
			停止-31		
ONG 2015 <sup>[37]</sup>	94	161	继续-28	输血↑	↑(2.0 vs. 0%)
			桥接抗凝-0	膀胱血块堵塞↑	
			停止-66	血尿↑	

继续:围手术期继续口服抗凝药物;停止:围手术期暂停抗凝药物;桥接抗凝:围手术期使用低分子肝素桥接抗凝。

## 5 推荐建议

以下建议参考所阅读文献及 ACCP。当抗凝药物用于心脑血管疾病一级预防时, TURP 围手术期可以暂停抗凝药物的使用<sup>[27-28]</sup>。对于长期口服华法林患者, 停用药物时, 中危患者每年有 4% ~ 10% 静脉和动脉血栓栓塞的风险, 高危患者每年血栓形成的风险超过 10%<sup>[9]</sup>, 当华法林用于脑卒中时, 一级预防绝对风险每年减少 2.7%, 二级预防绝对风险每年减少 8.4%<sup>[10]</sup>。对于使用华法林一级预防心脑血管疾病的患者, TURP 术前 5 d 可以停用华法林, 并且不使用低分子肝素桥接抗凝优于桥接抗凝。对于使用华法林二级预防心脑血管疾病的患者, 围手术期可根据 ACCP 危险程度分层, 将患者血栓形成风险分为低、中、高危, 低危患者术前 5 d 可停用华法林, 并且不需要桥接抗凝。中危及高危患者术前 5 d 停用华法林, 并且需要使用低分子肝素桥接抗凝, TURP 术前 12 h 停用低分子肝素钠, 术后 12~24 h 恢复桥接抗凝, 并维持桥接抗凝 1~2 d。术前没有使用桥接抗凝的患者, 若无明显出血, 术后 12~24 h 内恢复华法林的使用, 术前使用桥接抗凝的患者, 术后维持桥接抗凝 1~2 d, 若无明显出血可恢复华法林的使用。所有患者术后无明显出血时应尽早恢复华法林的使用。

当抗血小板药物用于心脑血管疾病二级预防时, TURP 术前 7~10 d 停用抗血小板药物, 术后 24 h 内没有明显出血可恢复抗血小板药物的治疗。冠脉支架植入术后的患者, 应根据支架类型择期行 TURP, 植入 BMS 患者 TURP 至少推迟 1 月, 植入 DES 患者至少推迟 1 年, TURP 术前 7~10 d 停用抗凝治疗, 术后 24 h 内无明显出血恢复抗凝治疗。当患者近期接受冠脉支架植入术后需急诊行 TURP 时, 可用普通肝素或者低分子肝素桥接抗凝, 但是没有足够证据表明桥接抗凝能实质的降低支架内血栓形成的风险, 相关文献建议 TURP 围手术期继续行抗血小板治疗而不使用桥接抗凝<sup>[46-47]</sup>, 此外针对该类患者还有一项实验性的抗凝策略, 这项抗凝策略要求 TURP 术前 5 d 暂停氯吡格雷, 术前 3 d 使用短效 GP II b/III a 受体拮抗剂替罗非班桥接抗凝, 术前 4 h 停用替罗非班, 术后 4 h 恢复使用替罗非班桥接抗凝, 术后没有明显出血时应尽早恢复氯吡格雷的使用, 同时整个围手术期维持小剂量的阿司匹林, 但该抗凝策略需要进一步的临床研究以验证其安全性<sup>[22, 48]</sup>。

## 6 结论与展望

随着口服抗凝药物需要行 TURP 的患者日益增

多, 围手术期统一的抗凝药物的管理是必要的, 由于所阅读文献数量的限制, 本文所推荐的围手术期抗凝药物的管理需要进一步验证其安全性。经尿道前列腺电切术是治疗良性前列腺增生金标准<sup>[37]</sup>, 随着新技术的发展与运用, 有研究报道与经典的 TURP 相比, 前列腺激光剝除术、激光汽化切除术等术式能降低手术出血的风险<sup>[13]</sup>, 新型抗凝药物替罗非班、阿哌沙班、依杜沙班不仅具有更好的抗凝作用, 同时能减少机体出血的风险。未来或许会出现新型的抗凝药物或术式, 更好的平衡围手术期出血与心脑血管不良事件的风险。

## 参考文献:

- [1] THURSTON AV, BRIANT SL. Aspirin and post-prostatectomy haemorrhage[J]. Br J Urol, 1993, 71(5): 574-576.
- [2] WATSON CJ, DEANE AM, DOYLE PT, et al. Identifiable factors in post-prostatectomy haemorrhage: the role of aspirin[J]. Br J Urol, 1990, 66(1): 85-87.
- [3] BECKER B, KNIPPER AS, GROSS AJ, et al. Current management in transurethral therapy of benign prostatic obstruction in patients on oral anticoagulation: a worldwide questionnaire[J]. J Endourol, 2017, 31(2): 163-168.
- [4] GRINES CL, BONOW RO, CASEY DEJR, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians[J]. Circulation, 2007, 115(6): 813-818.
- [5] [NO AUTHORS LISTED]: Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. BMJ, 2002, 324(7329): 71-86.
- [6] SHAHAR E, FOLSOM AR, ROMM FJ, et al. Patterns of aspirin use in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Am Heart J, 1996, 131(5): 915-922.
- [7] MÖLLMANN H, NEF HM, HAMM CW, et al. How to manage patients with need for antiplatelet therapy in the setting of (un-) planned surgery[J]. Clin Res in Cardiol, 2009, 98(1): 8-15.
- [8] ENVER MK, HOH I, CHINEGWUNDOH FI. The management of aspirin in transurethral prostatectomy: current practice in the UK[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2006, 88(3): 280-283.
- [9] DOUKETIS JD, BERGER PB, DUNN AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(6 suppl): 299S-339S.
- [10] MCQUAID KR, LAINE L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in random-

- ized controlled trials[J]. *Am J Med*,2006,119(119):624-638.
- [11] 张茁. 阿司匹林和双嘧达莫及其合剂在脑梗死二级预防中的作用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*,2008,10(1):2-3.
- [12] 马峻峰. 心脑血管病预防和临床治疗分析[J]. *中国现代药物应用*,2016,10(9):54-55.
- [13] MARIEN T, SHAH O. Bladder outlet procedures in the setting of anticoagulation therapy[J]. *Curr Opin Urol*,2013,23(1):30-37.
- [14] 郑环杰,肖骅. 心房颤动抗栓治疗研究进展[J]. *心血管病学进展*,2016,37(2):142-146.
- [15] 龚丽英,袁乐宏,黄洁,等. 口服抗栓药物的研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*,2016,32(3):279-282.
- [16] HALL R, MAZER CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period[J]. *Anesth Analg*,2011,112(2):292-318.
- [17] VASUDEVA P, GOEL A, SENGOTTAYAN VK, et al. Antiplatelet drugs and the perioperative period: What every urologist needs to know[J]. *Indian J Urol*,2009,25(3):296-301.
- [18] 周平,李法琦. 常用抗血小板和抗凝药物在心脑血管疾病中的应用[J]. *心血管病学进展*,2004,25(5):338-341.
- [19] NIELSEN JD, GRAM J, HOLM-NIELSEN A, et al. Post-operative blood loss after transurethral prostatectomy is dependent on in situ fibrinolysis[J]. *Br J Urol*,1997,80(6):889-893.
- [20] BELL C, MURDOCK PK, MORGAN R. Thrombotic risk factors associated with transurethral prostatectomy[J]. *BJU Int*,1999,83(9):984-989.
- [21] DESCAZEAUD A, ROBERT G, LEBDAI S, et al. Impact of oral anticoagulation on morbidity of transurethral resection of the prostate[J]. *World J Urol*,2011,29(2):211-216.
- [22] GUPTA AD, STREIFF M, RESAR J, et al. Coronary stent management in elective genitourinary surgery[J]. *BJU Int*,2012,109(4):480-484.
- [23] BRODERICK JP, BONOMO JB, KISSELA BM, et al. Withdrawal of antithrombotic agents and its impact on ischemic stroke occurrence[J]. *Stroke*,2011,42(9):2509-2514.
- [24] KIM YD, LEE JH, JUNG YH, et al. Effect of warfarin withdrawal on thrombolytic treatment in patients with ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*,2011,18(9):1165-1170.
- [25] 李晓红,董建增,马长生. 口服抗凝药物与停药反跳[J]. *中华内科杂志*,2014,53(2):147-148.
- [26] PALARETI G, LEGNANI C, GUAZZALOCA G, et al. Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants—a prospective study[J]. *Thromb Haemost*,1994,72(2):222-226.
- [27] TAYLOR K, FILGATE R, GUO D Y, et al. A retrospective study to assess the morbidity associated with transurethral prostatectomy in patients on antiplatelet or anticoagulant drugs[J]. *BJU Int*,2011,108(supplement S2):45-50.
- [28] KIBERD MB, HALL RI. Aspirin in the perioperative period: a review of the recent literature[J]. *Curr Opin Anaesthesiology*,2015,28(3):349-355.
- [29] KUSHNER FG, HAND M, SMITH SC JR, et al. focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on the percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*,2009,54(23):2205-2241.
- [30] WENDERS M, WENZEL O, NITZKE T, et al. Perioperative platelet inhibition in transurethral interventions: TURP/TURB[J]. *Int Braz J Urol*,2012,38(5):606-610.
- [31] NIELSEN JD, HOLM-NIELSEN A, JESPERSEN J, et al. The effect of low-dose acetylsalicylic acid on bleeding after transurethral prostatectomy — a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Scand J Urol Nephrol*,2000,34(3):194-198.
- [32] RAJ MD, MCDONALD C, BROOKS AJ, et al. Stopping anticoagulation before TURP does not appear to increase perioperative cardiovascular complications[J]. *Urology*,2011,78(6):1380-1384.
- [33] MURRAY A M, KEVILLE N, GRAY S. A cautionary tale on the use of antiplatelet treatment following TURP[J]. *BMJ Case Rep*,2014,2014(apr03 2).
- [34] 辛建伟,王束玫. 阿司匹林对经尿道前列腺电切术的影响[J]. *中国医疗前沿*,2013,8(18):47-48.
- [35] CHAKRAVARTI A, MACDERMOTT S. Transurethral resection of the prostate in the anticoagulated patient[J]. *Br J Urol*,1998,81(4):520-522.
- [36] DOTAN ZA, MOR Y, LEIBOVITCH I, et al. The efficacy and safety of perioperative low molecular weight heparin substitution in patients on chronic oral anticoagulant therapy undergoing transurethral prostatectomy for bladder outlet obstruction[J]. *J Urol*,2002,168(2):610-613.
- [37] ONG WL, KOHTL, FLETCHER J, et al. Perioperative management of antiplatelets and anticoagulants among patients undergoing elective transurethral resection of the prostate—A single institution experience[J]. *J Endourol*,2015,29(11):1321-1327.
- [38] LIMDI NA, WADELIUS M, CAVALLARI L, et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups[J]. *Blood*,2010,115(18):3827-3834.
- [39] ABOHELAIKA S, WYNNE H, AVERY P, et al. Influence of CYP2C9 polymorphism on fall in International Normalized Ratio in patients interrupting warfarin therapy before elective surgery[J]. *J Thromb Haemost*,2015,13(8):1436-1440.
- [40] 彭净,刘卫. CYP2C19 基因多态性对药物代谢影响的研究进展[J]. *药学实践杂志*,2015,33(6):508-512.
- [41] 赵玉沛,秦新裕. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J]. *中华外科学杂志*,2016,54(05):321-327.
- [42] 复旦大学附属中山医院围手术期处理多学科团队,刘凤林. 接受抗凝药物治疗的普外科病人围手术期处理——中山共识(1)[J]. *中国实用外科杂志*,2013,33(1):1-3.
- [43] EHRlich Y, YOSS EPOWITCH O, MARGEL D, et al. Early initiation of aspirin after prostate and transurethral bladder sur-

- geries is not associated with increased incidence of postoperative bleeding: a prospective, randomized trial[J]. J Urology, 2007, 178(178):524-528.
- [44] CHAKRAVARTI A, MACDERMOTTS. Transurethral resection of the prostate in the anticoagulated patient[J]. Br J Urol, 1998, 81(4): 520-522.
- [45] 赵渝, 杨冰. 应用抗凝药物病人的术前准备及术后处理[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(2): 90-93.
- [46] DOUKETIS JD, BERGER PB, DUNN AS, et al. The Perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133 (6): 299S-339S.
- [47] DOUKETIS JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians[J]. Thromb Res, 2002, 108(1): 3-13.
- [48] SAVONITTO S, CARACCILOLO M, CATTANEO M, et al. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(11): 2133-2142.

(编辑 何宏灵)

## 《现代泌尿外科杂志》微信平台长期征稿

《现代泌尿外科杂志》微信平台已经建立,期待您的关注。请直接扫描下面的二维码加关注,谢谢。

《现代泌尿外科杂志》官方微信

请扫描二维码关注



《现代泌尿外科杂志》微信平台期待能够有幸展示您的以下内容(字数暂时不限,至少提供清晰图片一张,可以添加小视频、音频资料):

1. 泌尿外科科研人员及医生的自我推介,充分展示您在临床或科研工作中的风采;
2. 科研团队或科室介绍,使同仁更好地认识您的团队和科室;
3. 杂记类。那些不一定能撰写进学术论文的临床经验、那些在脑海中闪现的灵感、那些成功与喜悦、那些教训与困惑、各种酸甜苦辣,您期待与同行交流分享的内容;
4. 会议通知、培训班启事、新书咨询等任何与学术相关的需要广而告之的消息;
5. 其他我们没有想到,而您希望在《现代泌尿外科杂志》微信平台展示与分享的内容。

以上在微信平台展示内容投稿请发至邮箱 [xdmnwk@163.com](mailto:xdmnwk@163.com),请您实名发送,并提供联系手机和固定电话(编辑部在发表前将进行审核与编辑,目前无收费,亦无稿酬)。

编辑部垂询电话:029-82657054