

· 指南 · 共识 · 标准 ·

心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识

中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组

通信作者:徐志云 Email: zhiyunx@smmu.edu.cn

凤玮 fengwei@fuwai.com

肖颖彬 xiaoyb@tmmu.edu.cn

孟旭 mxu@263.net

董念国 dongnianguo@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.cn112434-20220126-00028

Consensus of Chinese experts on anticoagulant therapy in cardiac valve surgery

The Group of Valve Surgery, Chinese Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery

Corresponding author: Xu Zhiyun Email: zhiyunx@smmu.edu.cn

Feng Wei fengwei@fuwai.com

Xiao Yingbin xiaoyb@tmmu.edu.cn

Meng Xu mxu@263.net

Dong Nianguo dongnianguo@hotmail.com

DOI:10.3760/cma.j.cn112434-20220126-00028

心脏瓣膜病依然是目前我国最为常见的的心脏疾病之一,据 2019 年中国体外循环数据统计显示,中国心脏瓣膜手术量保持持续增长趋势,年手术 7.3 万例,约占所有心脏手术量的 30%^[1]。心脏瓣膜疾病的治疗方法主要包括人工瓣膜置换及瓣膜成形修复术。机械瓣膜从 20 世纪 50 年代开始用于临床,由于较好的耐久性,而受到众多患者的青睐;同时结合我国心脏瓣膜病的疾病谱特点(中年风湿性心脏瓣膜病占比较高),机械瓣膜一直是主要的置换瓣膜种类,但受限于终身服用抗凝药,机械瓣膜置换后势必带来血栓栓塞及出血相关并发症。目前随着我国心脏瓣膜疾病特点的改变(风湿性瓣膜病的比例在下降,而老年退行性瓣膜病在增加)、生活理念的变化以及介入瓣膜的兴起,生物瓣的使用频率及占比正在逐年增加,但是生物瓣置换术后早期仍存在一定的血栓栓塞风险^[2]。因此心脏瓣膜术后规范的抗凝治疗显得尤为重要,不仅可以有效预防血栓栓塞风险,降低抗凝相关出血并发症,同时也是改善远期生存和生活质量的关键因素。

虽然 2020 ACC/AHA 最新指南中关于人工心脏瓣膜术后的抗凝治疗方案及强度作了相关的推荐;但鉴于国人不同于欧美人群的自身凝血情况,国人心脏瓣膜术后出血并发症的发生率(0.7%~10.4%)明显高于欧美国家(1.4%~2.4%);而血栓

栓塞的发生率(0.30%~1.48%)低于欧美人群(2.0%~3.8%),所以国内较多的研究机构及学者推荐的华法林低强度抗凝治疗更适合中国人群。然而,目前国内对于人工心脏瓣膜术后的抗凝治疗方案及强度尚缺乏统一的标准。由中华医学会胸心血管外科分会发起,瓣膜外科学组负责实施,国内众多心脏瓣膜病领域专家共同商议和深入讨论,分析国内、外相关研究成果,结合国内现状与专家组经验,制订了人工心脏瓣膜术后抗凝治疗中国专家共识,旨在统一和规范我国心脏瓣膜术后的抗凝方案及抗凝强度,以期进一步提高我国心脏瓣膜手术的整体治疗效果。

本共识按照国际通用方法,标识了应用推荐等级及证据水平分级。推荐等级:Ⅰ类:已证实和/或一致公认有效,专家组有统一认识;Ⅱa类:有关证据/观点倾向于有用或有效,应用这些操作或治疗是合理的,专家组有小争议;Ⅱb类:有关证据/观点尚不能被充分证明有用或有效,但可以考虑使用,专家组有一定争议;Ⅲ类:已证实和/或公认无用或无效,不推荐使用。证据水平分级:A级证据来源多中心随机对照试验或 meta 分析或大型注册数据库;B级证据来源于单个随机对照试验或非随机对照研究;C级证据仅来源于专家共识或病例报告。

《心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识》由中

华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组组织并实施。共识专家组对本共识各部分内容的共识认可度总结如下:第一部分生物瓣置换术后的抗凝策略:100%;第二部分机械瓣置换术后的抗凝策略:100%;第三部分瓣膜成形修复术后的抗凝策略:100%;第四部分抗凝桥接治疗:100%;第五部分机械瓣置换术后妊娠的抗凝治疗:100%;第六部分抗凝治疗期间相关并发症的处理:100%;第七部分抗凝相关的其他建议:100%。

一、生物瓣置换术后的抗凝策略

早在 1995 年来自梅奥诊所的学者对于生物瓣置换的术后的血栓栓塞风险进行了回顾性研究,共纳入 816 例患者,主动脉瓣置换(AVR)424 例,二尖瓣置换(MVR)326 例,双瓣置换(DVR)66 例,研究发现血栓栓塞事件主要发生于术后 3 个月内,栓塞的高危因素为:缺乏抗凝、二尖瓣部位、既往有栓塞病史、高龄。为此,其认为生物瓣置换术后的患者仍需尽早开始抗凝,并至少维持至术后 3 个月,对于存在高危因素者推荐阿司匹林联合华法林抗凝,或延长抗凝时间^[3]。

1. 主动脉瓣生物瓣置换术后的抗凝策略

随着老年瓣膜病患者的增多,退行性主动脉瓣病变越来越常见,采用生物瓣置换原有的病变主动脉瓣也被更多的医师及患者所接受。根据 2014 ACC/AHA 指南推荐术后 3 个月内给予口服阿司匹林 75~100 mg/天(Class I),而将华法林抗凝(INR 2.0~3.0)作为 Class II a 的推荐;若患者存在高危血栓风险,如房颤、左心室功能低下、既往有血栓病史或存在高凝状态者,则认为阿司匹林 75~100 mg/天或华法林抗凝(INR 2.0~3.0)都作为 Class I 的推荐^[4]。2017 ACC/AHA 指南更新中将华法林抗凝(INR 2.5)作为 Class II a(B-NR 级)的推荐,同时对于低出血风险者将华法林抗凝(INR 2.5)延长至术后 6 个月^[5]。而 ACCP(American College of Chest Physicians)则认为对于低危患者阿司匹林 50~100 mg/天优于华法林抗凝,对于高危患者而言,建议采用华法林抗凝^[2]。2012 ESC 则推荐对于主动脉瓣生物瓣置换术后的患者无论是否存在高危血栓风险,均建议在术后 3 个月内给予华法林(INR 2.5)抗凝治疗^[6]。2017 ESC 指南中将主动脉瓣生物瓣置换术后 3 个月内给予口服阿司匹林 75~100 mg/天作为 Class II a 推荐,而将华法林抗凝治疗作为 Class II b 推荐^[7]。2005 年来自梅奥诊所的 Sundt 等^[8]对 1 151 例主动脉瓣生物瓣置换患者进

行了术后 3 个月内的抗凝治疗研究,其中 641 例(55.7%)同期行冠状动脉旁路移植(CABG)手术,624 例(54.2%)给予华法林抗凝,410 例(35.6%)给予抗血小板治疗,另外 10.2% 的患者未采取任何防血栓措施,结果发现早期的华法林抗凝治疗与不用华法林抗凝治疗组相比,脑血管栓塞事件的发生率(2.4%对 1.9%)、出血相关并发症的发生率(1.1%对 0.8%)并无显著差异。Brueck 等^[9]对不存在高危血栓风险的主动脉瓣生物瓣置换患者研究发现,采用阿司匹林 100 mg/天治疗组与不给予阿司匹林治疗组相比,术后 3 个月内的血栓栓塞(0.8%对 1.3%, $P=0.884$)和出血并发症发生率差异并无统计学意义;延长研究至术后 12 个月,两组患者差异依然无统计学意义,由此认为对于低危血栓形成的主动脉瓣生物瓣置换患者无需进行抗凝治疗。El Bardissi 等^[10]也对单纯主动脉瓣生物瓣置换合并窦性心律的 861 例患者进行分析,其中 15% 的患者采用华法林抗凝,其余 85% 的患者采用阿司匹林抗凝或不采用任何抗凝措施,研究发现,女性、NYHA III/IV、19 mm 生物瓣膜能从华法林或阿司匹林抗凝中获益。2012 年 JACC 发表了 Brennan 等^[11]对 STS Database 登记的来自 797 家心脏中心的 25 656 例 ≥ 65 岁接受主动脉瓣生物瓣置换的患者,在术后早期 3 个月内的抗凝治疗方案进行分析的研究结果,其中 49% 单用阿司匹林、12% 接受华法林抗凝、23% 华法林联合阿司匹林,8% 为双抗策略,7% 未采取任何抗凝,对比研究后华法林抗凝组与单用阿司匹林组相比,在早期死亡($RR=1.01$, 95% CI:0.80~1.27)、栓塞事件($RR=0.95$, 95% CI:0.61~1.47)及出血并发症($RR=1.23$, 95% CI:0.85~1.79)方面差异均无统计学意义;华法林联合阿司匹林治疗组与单用阿司匹林组相比,虽然前者降低了早期死亡($RR=0.80$, 95% CI:0.66~0.96)及栓塞事件($RR=0.52$, 95% CI:0.35~0.76)的发生率,但出血并发症的发生率($RR=2.80$, 95% CI:2.18~3.60)明显增加(表 1)。

虽然既往众多的临床研究显示对于主动脉瓣生物瓣置换术后的各种抗凝策略上并未见显著差异,但近期 RESOLVE、SAVORY 这两项关于主动脉瓣生物瓣术后抗凝及运用 CT 扫描评估亚临床状态的主动脉瓣窦内血栓形成事件的临床研究提示,其血栓形成事件主要表现为主动脉瓣跨瓣压差的增大。虽然症状性栓塞的发生率 1%~2%,然而术后早期的 CT 扫描评估发现无症状性亚临床状态的主动脉瓣

表 1 STS Database 登记的 25 656 例主动脉瓣生物瓣置换患者资料($\bar{x} \pm s, \%$)

项目	单纯阿司匹林组 (12 457 例)	单纯华法林组 (2 999 例)	阿司匹林 + 华法林组 (5 972 例)	P 值
年龄(岁)	76.4 ± 6.2	77.0 ± 6.0	76.6 ± 5.8	<0.0001
主动脉瓣置换 + 冠状动脉旁路移植术	55.2	44.6	60.9	<0.0001
栓塞危险因素				
房颤	32.9	58.2	58.0	<0.0001
左心室射血分数 < 0.3	4.5	4.3	5.4	0.0100
既往脑血管事件	10.7	11.8	11.9	0.0300
任何血栓事件	12.9	15.2	15.0	<0.0001
住院并发症				
血栓事件	1.3	2.0	1.8	0.0030
中风	1.4	2.4	1.9	0.0010
出血	13.6	17.0	16.4	<0.0001
术后 3 个月				
死亡	3.0	4.0	3.1	
栓塞事件	1.0	1.0	0.6	
出血事件	1.0	1.4	2.8	

窦内血栓的发生率高达 10%~15% ; 研究结果发现, 主动脉瓣窦内血栓事件主要发生于无抗凝患者(98%), 其中华法林或新型抗凝药物的治疗能显著降低瓣窦内血栓事件的发生率, 阿司匹林及传统的双抗治疗效果明显劣于华法林抗凝^[12]。但是, 2020 ACC/AHA 指南^[13]中指出对于不存在其他需要抗凝治疗疾病的情况下, 阿司匹林 75~100 mg/天(Class II a, B-NR)是合理的选择; 对于低出血风险者, 也可给予华法林抗凝(INR 2.5)治疗 3 个月或最多延长至术后 6 个月。

目前国内多数心脏中心在生物瓣置换术后仍主要使用华法林进行早期抗凝治疗(术后 3 个月)以预防瓣膜血栓形成。由于此类患者多数为高龄, 且合并高血压、糖尿病、卒中等心血管高危因素, 人工心脏瓣膜术后更易并发血栓栓塞和抗凝相关出血事件; 同时结合国人自身的凝血情况, 多数研究建议采取低强度抗凝治疗, 在不增加患者血栓栓塞与死亡的基础上, 显著降低国人抗凝相关出血事件的发生率。为此, 经专家讨论后, 建议:

①主动脉瓣生物瓣置换术后患者, 评估为低出血风险者, 可给予华法林(INR 1.8~2.5)抗凝治疗 3~6 个月; 其后可改为阿司匹林(100 mg/天)长期服用(Class II a, B-NR)。

②对于存在严重出血风险者(HAS-BLED 评分 ≥ 3)、抗凝禁忌或不合并其他需抗凝疾病者, 可以直接给予阿司匹林(75~100 mg/天, Class II a, B-NR)。

③对于存在血栓高危因素者(房颤、栓塞史、左心室射血分数 < 0.35、高凝状态、小号瓣膜等), 可

考虑长期华法林抗凝(INR 2.0~3.0)或采用新型口服抗凝药物(Class II a, C-NR)。

2. 二尖瓣生物瓣置换术后的抗凝策略

二尖瓣病变常为风湿性、退行性、感染性、缺血性等, 对于风湿性二尖瓣病变多数为中年患者, 且合并房颤病史。二尖瓣生物瓣置换术后, 根据 2014 ACC/AHA 指南推荐术后给予口服阿司匹林 75~100 mg/天(Class II a, B), 而术后早期 3 个月内华法林(INR 2.5)抗凝(Class II a, C)。2017/2020 ACC/AHA 指南更新华法林(INR 2.5)抗凝(Class II a, B-NR), 同时对于低出血风险者将华法林抗凝(INR 2.5)延长至术后 6 个月^[5,13]。2017 ESC 指南中对于二尖瓣生物瓣置换术后早期 3 个月内给予华法林抗凝(Class II a, C), 指南中未提及单纯或联合给予阿司匹林抗凝; 当然对于存在其他需要抗凝的因素, 如房颤、深静脉血栓、高凝状态、左心室射血分数 < 0.35, 则建议终身抗凝^[7]。目前对于单纯二尖瓣生物瓣置换术后的抗凝策略的临床研究相对较少, Colli 等^[14]对 99 例单纯二尖瓣生物瓣置换且合并窦性心律的患者进行抗凝分析, 其中 51% 的患者为阿司匹林 100 mg/天、36% 的患者为华法林(INR 2.0~3.0)、13% 的患者未采取任何抗凝处理, 随访 23 个月(3~68 个月), 结果发现脑部栓塞缺血事件的发生率(2.0%对 8.3%, $P = 0.351$)差异无统计学意义; 其中华法林组出血相关并发症的发生率 2.8%, 其余两组未有出血事件发生; 为此研究者认为, 对于二尖瓣生物瓣置换术后的窦性心律患者, 未见何种抗凝策略更具优势。

根据以上的研究结果, 结合国人自身特点, 专家

组建议:

①二尖瓣生物瓣置换术后给予早期华法林抗凝治疗 3~6 个月 (INR 1.8~2.5); 其后可改为阿司匹林 100 mg/天长期服用 (Class II a, B-NR)。

②若存在其他需要抗凝的因素, 如房颤、深静脉血栓、高凝状态、左心室射血分数 < 0.35, 则建议长期抗凝, 其目标 INR 2.0~3.0 (Class II a, C-NR)。

3. 三尖瓣生物瓣置换术后的抗凝策略

2017 ESC 指南中对于三尖瓣生物瓣置换术后早期 3 个月内给予华法林抗凝 (Class II a, C)^[7]。临床上单纯三尖瓣置换患者较为少见, 多数为左心瓣膜术后远期出现三尖瓣病变, 需再次手术处理者, 所以若涉及三尖瓣生物瓣置换, 只需参照原左心人工瓣膜的抗凝要求即可。单独三尖瓣生物瓣置换术后, 建议给予华法林抗凝治疗 3~6 个月 (INR 2.0~3.0), 其后阿司匹林 100 mg/天长期服用; 若存在其他需要抗凝的因素, 则可根据情况继续采取华法林长期抗凝治疗。

4. 生物瓣置换合并 CABG 的患者抗凝策略

随着老年瓣膜病患者的增多, 瓣膜病合并冠心病的人群也越来越常见。对于生物瓣置换同期合并 CABG 的患者该如何抗凝, 尚无定论, 各类指南中也均未提及。理论上, 生物瓣置换术后早期需华法林抗凝或阿司匹林抗血栓治疗, CABG 术后早期 1 年内需阿司匹林联合波立维或替格瑞洛双抗治疗, 那么对于生物瓣置换同期合并 CABG 患者该如何选择? Rafiq 等^[15] 一项前瞻性、单中心、随机对照研究, 主动脉生物瓣置换术后抗凝策略中, 对 AVR 合并 CABG 的患者 (均为窦性心律) 进行了分组研究, 即华法林 (联合依诺肝素 40 mg 皮下, 2 天内 INR 2.0~3.0) 联合阿司匹林 (75 mg/天) 组 63 例及单用阿司匹林 (150 mg/天, 联合依诺肝素 40 mg 皮下 3 天) 组 56 例, 住院期间两组在心肌梗死 (3.2% 对 7.1%, $P=0.409$)、血栓栓塞事件发生率 (7.9% 对 5.4%, $P=0.724$)、出血并发症 (主要为消化道出血事件, 4.8% 对 1.8%, $P=0.352$) 差异均无统计学意义, 其余住院并发症及死亡比例差异均无统计学意义; 随访 3 个月后的资料显示, 两组在心肌梗死 (3.2% 对 7.1%, $P=0.409$)、血栓栓塞事件发生率 (11.1% 对 16.1%, $P=0.592$)、出血并发症 (9.5% 对 1.8%, $P=0.117$) 差异均无统计学意义, 虽然华法林联合阿司匹林组在术后出血并发症发生率上高于单纯阿司匹林组, 但 3 个月内的死亡比例差异无统计学意义 (6.3% 对 5.4%, $P=0.800$)。Brennan

等^[11]对 STS Database 登记的来自 797 家心脏中心的 25 656 例 ≥65 岁接受主动脉瓣生物瓣置换的患者的资料中, 虽然对于 AVR 合并 CABG 的患者未作单独的抗凝策略分析, 但其抗凝方法中, 58.0% 的患者接受阿司匹林抗凝, 11.3% 的患者为华法林抗凝, 30.7% 的患者为阿司匹林联合华法林抗凝。

目前 CABG 术后双抗治疗 (阿司匹林 + 氯吡格雷/替格瑞洛) 在保持术后旁路移植血管的远期通畅率方面明显优于单用阿司匹林治疗已成为共识; 国内也有学者在 CABG 术后二级预防研究中发现, 单用氯吡格雷优于单用阿司匹林治疗^[16]; 虽然 CYP2C19 基因多态性可能会引起氯吡格雷药物抵抗现象, 从而影响其抗血小板效果, 但国内有学者认为在亚洲人群, CYP2C19 基因多态性对氯吡格雷药物影响作用较小^[17]。

目前国内尚缺乏关于心脏瓣膜置换合并 CABG 的抗凝治疗策略的多中心、大样本、前瞻性研究, 对于抗凝治疗的选择缺乏统一的标准, 为此经专家组讨论后, 建议:

①对于生物瓣置换合并 CABG, 若为低出血风险, 建议给予阿司匹林 (100 mg/天) 或氯吡格雷 (75 mg/天, 在不耐受阿司匹林胃肠道副作用的情况下) 联合华法林抗凝治疗 3~6 个月 (INR 1.8~2.5); 其后可给予双抗 (阿司匹林 + 氯吡格雷或替格瑞洛) 治疗, 1 年后给予单抗长期维持。

②对于生物瓣置换合并 CABG 者, 如同时存在其他需长期抗凝治疗的因素, 如房颤、深静脉血栓、高凝状态、左心室射血分数 < 0.35 等, 则建议长期华法林抗凝 (INR 1.8~2.5), 并联合应用阿司匹林或氯吡格雷抗栓治疗。

③对于生物瓣置换合并 CABG 者, 若为高出血风险 (HAS-BLED ≥ 3), 建议直接给予阿司匹林或氯吡格雷抗栓治疗。

5. 经导管主动脉瓣置入术 (TAVI) 术后的抗凝策略

TAVI 已成为外科换瓣手术高危甚至是禁忌的严重主动脉瓣病变患者首选治疗方法。然而, 接受 TAVI 的患者由于受人工瓣膜与自体瓣膜之间的相互作用、置入瓣膜造成的高凝环境或状态、房性心律失常以及患者合并症等因素影响, 同样存在出血和卒中等并发症的风险, 并且 TAVI 治疗过程本身即可增加上述并发症的风险。据文献报道, TAVI 术后中风的发生率约 3%, 但通过影像学检查筛查到的脑缺血事件的发生率高达 66%~86%^[18-19]。此外,

接受 TAVI 手术的患者又存在较高的出血风险,其主要与血管/穿刺部位并发症有关(多见于年老体弱患者,因 TAVI 瓣膜输送系统外径较粗,易损伤穿刺血管)。Gilard 等^[20]报道了 3 195 例接受 TAVI 手术的高危患者资料,其术后 1、6 个月、1 年时中风的发生率分别为 3.4%、3.8%、4.1%;而出血事件的发生率为 11.9%,其中致命性出血事件为 1.2%。

目前多数医疗机构与研究中心建议 TAVI 后服用阿司匹林(80~325 mg/天)联合氯吡格雷(75 mg/天)双重抗血小板治疗(DAPT)。然而关于 TAVI 前负荷剂量氯吡格雷(300~600 mg)的使用尚未达成共识,氯吡格雷疗程也存在较多争议(不同研究中 1~6 个月不等)。ACCF/AATS/SCAI/STS 专家组建议 TAVI 后服用阿司匹林(80 mg/天)联合氯吡格雷(75 mg/天,3~6 个月)DAPT 以降低血栓形成或栓塞事件的风险^[21]。CCS 则推荐 TAVI 后阿司匹林终身服用,氯吡格雷服用 1~3 个月^[22]。此外,约 1/3 的 TAVI 患者既往曾口服抗凝药,特别是慢性房颤患者常服用华法林抗凝治疗,而关于这些患者术后抗凝治疗缺乏统一规范,通常由临床医师根据经验决定 TAVI 术后采用三联抗栓治疗(华法林+阿司匹林+氯吡格雷)、华法林联合一种抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)或是单用华法林抗凝治疗。在 PARTNER 研究中,关于该类患者围手术期及长期抗凝治疗尚无具体化建议。ACCF/AATS/SCAI/STS 专家共识推荐长期服用小剂量阿司匹林联合华法林抗凝,同时应尽量避免联用其他抗血小板药物^[21]。CCS 在 TAVI 相关声明中表示并不推荐三联抗栓治疗^[22]。德国一项调查研究对 1 450 例患者 TAVI 后主要不良心血管事件(MACE)和出血的发生率进行了评估,所有受试者中 7% 单用阿司匹林或氯吡格雷抗血小板治疗,11% 使用阿司匹林/氯吡格雷+一种口服抗凝药,66% 使用 DAPT,16% 使用阿司匹林+氯吡格雷+口服抗凝药三重抗栓治疗。在对数据进行多变量校正后结果显示,三重抗栓治疗可增加死亡、卒中、血栓栓塞及严重出血的风险(校正后 $OR = 1.78, 95\% CI: 1.1 \sim 2.9$)^[23]。

就目前国际上已公开发表的 4 个关于 TAVI 术后抗凝的大型随机对照研究(PARTNER A、PARTNER B、CUSPT 及 CHOICE)来看,均有 28%~41% 的房颤合并症患者存在,CUSPT 研究给予阿司匹林(81~325 mg/天)联合氯吡格雷(75 mg/天)抗凝治疗 3 个月,其余均使用阿司匹林(75~100 mg/天,长期服用)联合氯吡格雷(75 mg/天)抗凝治

疗 3~6 个月方案,所有研究组均未推荐给予华法林抗凝,其 30 天中风发生率 4.7%~7.2%,1 年中风发生率 6.0%~10.0%^[24-27]。2020 ACC/AHA 指南中推荐对于不存在其他需要抗凝治疗疾病的情况下,认为阿司匹林 75~100 mg/天是合理的抗凝策略(Class II a, B-R);低出血风险患者术后 3~6 个月服用阿司匹林+氯吡格雷或华法林(INR 2.5)抗凝(Class II b, B-NR)。

根据以上的研究结果,专家组建议:

①对于 TAVI 术后,低出血风险者,建议给予华法林抗凝治疗 3~6 个月(INR 1.8~2.5);其后可给予阿司匹林(100 mg/天)或氯吡格雷(75 mg/天,在不耐受阿司匹林胃肠道副作用的情况下)长期维持(Class II b, B-NR)。

②若存在明显抗凝禁忌者,阿司匹林(100 mg/天)长期服用,早期联合氯吡格雷(75 mg/天)治疗 6 个月(Class II b, B-NR)。

③对于合并有房颤的 TAVI 患者,推荐使用华法林抗凝,对于是否需要联合抗血小板(阿司匹林或氯吡格雷)治疗尚无大型临床研究数据支持,但就现有数据来看不推荐三重抗凝治疗策略。对于 TAVI 合并冠心病或 PCI 手术时,则推荐使用双抗。

二、机械瓣置换术后的抗凝策略

1. 机械瓣膜置换术后的抗凝策略

机械瓣膜置换术后需终身华法林抗凝治疗,但该药物的安全范围较窄,抗凝过量引起的出血及抗凝不足诱发的栓塞是其最为常见的并发症。然而,理想的抗凝强度一直未达成共识。2017AHA/ACC 指南中推荐主动脉瓣机械瓣置换术后的理想抗凝强度是 INR 2.5,合并有栓塞高危因素者(房颤、既往栓塞病史、左心功能低下、高凝状况等)建议 INR 3.0(Class I, B);二尖瓣机械瓣置换术后建议 INR 3.0(Class I, B);另外在指南中还提到,阿司匹林(75~100 mg)联合华法林抗凝(Class I, A)。2017ESC 指南中对于机械瓣置换术后的抗凝强度推荐是根据患者的栓塞风险来决定,推荐是 INR 2.5~4.0;一旦出现栓塞事件,则建议联合阿司匹林(75~100 mg)治疗(Class II a, C);指南中对于机械瓣置换术后,合并冠状动脉粥样硬化性疾病的抗凝治疗作了相关推荐,认为对于存在动脉粥样硬化性疾病者联合阿司匹林(75~100 mg)治疗(Class II b, C);若需置入冠状动脉支架,则是三联(华法林+阿司匹林 75~100 mg+氯吡格雷 75 mg)治疗 1 个月(Class II a, B),若存在较高的冠状动脉缺血风险,

则建议延长三联治疗至 6 个月 (Class II a, B); 当然若患者存在高出血风险, 则建议华法林 + 氯吡格雷 75 mg 治疗 1 个月 (Class II a, A)。2020ACC/AHA 指南中推荐对于主动脉瓣机械瓣置换术后华法林 (INR 2.5) 抗凝治疗 (Class I, B-NR), 但若存在房颤、既往栓塞病史、左心功能低下、高凝状况等时建议华法林 (INR 3.0) 抗凝治疗 (Class I, B-NR); 二尖瓣机械瓣置换术后华法林抗凝强度推荐是 INR 3.0 (Class I, B-NR)。

文献报道, 国人机械瓣置换术后出血并发症的发生率 (0.7%~10.4%) 明显高于欧美国家 (1.4%~2.4%); 而栓塞的发生率 (0.3%~1.48%) 低于欧美人群 (2.0%~3.8%)。所以国内较多的研究机构及学者推荐华法林的低强度抗凝 (INR 1.5~2.0) 更适合中国人群^[28-31]。Zhou 等^[28] 研究发现国人人工心脏机械瓣置换术后华法林抗凝 INR 控制在 1.4~2.0 可明显减少出血的发生率, 同时又可有效预防血栓栓塞事件; 许建屏等^[29] 对心脏瓣膜置换术后患者的低强度抗凝随访研究发现, 低强度抗凝治疗 (INR 1.5~2.5) 适合国内不同地域人群的抗凝要求。整体来说, MVR 术后患者与 AVR 相比, 瓣膜血栓和血栓栓塞事件的发生率更高, 这可能与不同的血流动力学及二尖瓣病变常合并房颤伴随并发症有关; 但是, 据文献报道两者抗凝相关的出血率差异并无统计学意义; 为此, 国内学者认为, MVR 术后的抗凝强度应高于 AVR。王志伟等^[32] 报道 AVR 术后患者低强度抗凝治疗, INR 1.5~1.8 效果良好; 而对于 MVR 患者可控制在总体抗凝标准的高限, INR 1.8~2.0 更为合理^[33]。

根据以上的研究结果, 专家组建议:

①对于采用双叶或新代的主动脉瓣机械瓣置换术后患者, 若无其他栓塞风险存在, 建议华法林终身抗凝 INR 1.8~2.5 (Class I, B-NR)。

②对于机械瓣置换术后合并有其他血栓高危风险者 (如房颤、既往栓塞病史、左心功能低下、高凝状况等), 则建议华法林终身抗凝 INR 2.0~3.0 (Class I, B-NR)。

③二尖瓣机械瓣置换术后, 建议华法林终身抗凝 INR 1.8~2.5 (Class I, B-NR)。

④单独三尖瓣置换者较少, 多数合并左心瓣膜手术且瓣膜选择上以生物瓣为主; 但若三尖瓣机械瓣置换者, 建议华法林终身抗凝 INR 2.0~3.0。

⑤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/天) 仍无法达到目

标 INR 范围者, 建议在服用华法林基础上加用阿司匹林 100 mg/天。

⑥所有机械瓣膜置换术后的患者 (含主动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣及肺动脉瓣) 均应该终生服用维生素 K 拮抗剂 (如华法林) 抗凝治疗 (Class I)。

2. 机械瓣置换合并 CABG 的抗凝策略

对于机械瓣置换术后合并有冠状动脉粥样硬化性疾病的患者是否需要联合抗血小板治疗, 目前尚无大量的国内临床数据支持报道, 但董力等^[34] 在研究机械瓣置换术后的抗凝中发现, 合并使用阿司匹林的患者颅内出血的风险明显高于未使用阿司匹林者。2018 ESC/EACTS 指南中对于接受抗凝治疗的患者在实施冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 时, 若患者存在心肌缺血高风险, 则建议华法林 + 阿司匹林联合氯吡格雷三联治疗 6 个月 (Class II a, B), 其后改华法林 + 阿司匹林或氯吡格雷治疗至 1 年 (Class II a, A)。若评估出血风险较高者, 建议华法林 + 阿司匹林联合氯吡格雷三联治疗 1 个月 (Class II a, B), 后改华法林 + 阿司匹林或氯吡格雷治疗至 1 年 (Class II a, A); 或者直接给予华法林 + 氯吡格雷治疗 1 年 (Class II a, A)。以上各情况下, 1 年后均可停用抗血小板治疗, 给予华法林继续抗凝治疗 (Class II a, B)。2020ACC/AHA 指南中指出对于机械瓣膜置换术后存在抗血小板治疗指征的患者, 当评估出血风险较低时, 可以加用阿司匹林 75~100 mg 进行治疗 (Class II b, B-NR)。但 CABG 术后二级预防研究中已明确显示, 单用氯吡格雷优于单用阿司匹林治疗效果; 同时结合阿司匹林在胃肠道副作用发生率高于氯吡格雷, 为此我们推荐对于机械瓣膜置换联合 CABG 的患者, 建议术后给予华法林 (INR 可在评估患者出血风险的基础上处于标准的下限) + 阿司匹林 (100 mg/天) 或氯吡格雷 (75 mg/天, 在不耐受阿司匹林胃肠道副作用的情况下) 长期维持的抗凝治疗策略。

三、瓣膜成形修复术后的抗凝策略

随着目前退行性二尖瓣病变的占比越来越高, 二尖瓣成形修复术也越为普及, 但是关于瓣膜成形修复术后的抗凝策略一直备受争议。Vaughan 等^[35] 报道在英国 64% 的医师选择华法林抗凝治疗 6 个月, 54% 的医师选择阿司匹林长期抗栓治疗。另有法国学者对二尖瓣成形术后的栓塞事件及危险因素分析发现, 血栓事件主要发生在术后 6 周内, 且其发生概率高达 3.5%, 同时研究还发现缺乏抗凝

治疗是其主要的危险因素^[36]。2014 ACC/AHA 及 2017 ESC 瓣膜指南中对于二尖瓣成形术后均建议给予华法林抗凝(INR 2.5)治疗 3 个月(Class II a, C)。为此,对于二尖瓣成形术后的抗凝策略的选择仍需进一步的临床研究。

2016 年 Paparella 等^[37]通过回顾性研究分析了 19 个医学中心 1 882 例二尖瓣成形术后进行不同抗栓治疗的临床资料,研究中排除房颤及合并同期其他手术的患者,其中 1 517 例患者接受口服华法林治疗,另外 365 例接受阿司匹林治疗,随访研究 6 个月内血栓及出血事件的差异。结果发现,两组间心房血栓相关并发症的发生率差异无统计学意义(1.6% VKA 对 2.1% APLT, $P=0.50$);但出血事件的发生率,华法林组显著高于阿司匹林组(3.9% 对 0.7%, $P=0.01$);同时 6 个月内的病死率华法林组也显著高于阿司匹林组(2.7% 对 0.3%, $P=0.02$),经多因素回归分析后发现,华法林抗凝是二尖瓣成形术后出血及死亡的独立危险因素。因此,其认为对于二尖瓣成形术后的华法林抗凝治疗并不优于阿司匹林抗血小板治疗,反而增加术后 6 个月内的出血及死亡风险。

根据以上的研究结果,专家组讨论建议:

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 1.5~2.5);或可以给予阿司匹林 100 mg/天治疗 3~6 个月(Class II a, C)。

②二尖瓣成形术后,若为房颤心律,则建议参考房颤的抗凝标准及要求,长期抗凝。

③三尖瓣的成形修复术多数合并左心瓣膜手术,故可直接参考左心瓣膜术后的标准执行。

④主动脉瓣的成形修复及 David 术后抗凝治疗有待进一步临床研究。

四、抗凝桥接治疗

当心脏瓣膜术后的患者在按规定进行抗凝治疗期间,因接受其他手术治疗需要临时暂停抗凝治疗时,我们需要根据患者的整体情况进行综合考虑其桥接治疗措施:

①机械瓣膜置换术后的患者在接受小创伤手术(如拔牙手术、皮肤手术及眼部白内障等手术),出血风险低且易控制,可不暂停华法林标准剂量使用治疗(Class I, C-EO)。

②对于主动脉瓣双叶机械瓣膜置换术后,且无合并存在其他栓塞风险者,在接受创伤性手术时,可在术前 2~4 天暂停华法林抗凝,且无需其他桥接抗

凝措施;术前复查凝血指标,若凝血酶原时间延长,可在术前手术室内给予维生素 K1 进行华法林拮抗。同时建议在术后出血风险可接受时尽早恢复华法林抗凝,一般在术后 24 h(Class I, C-LD)。

③当心脏瓣膜术后长期接受华法林抗凝治疗患者,需要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(建议使用含有 II、VII、IX、X 因子的制剂)恢复凝血状况(其一般在 5~15 min 后发挥作用,并维持 12~24 h)或新鲜冰冻血浆(1~4 h 后起效,维持时间 <6 h)(Class II a, C-LD)。

④生物瓣置换或瓣膜成形环修复因房颤接受抗凝治疗者,综合 CHA2DS2-VASc 评分及出血风险评估后,建议在接受创伤性手术前采取一定的抗凝桥接治疗(Class II a, C-LD)。

⑤对于主动脉瓣机械瓣膜置换术后存在其他栓塞风险、陈旧款主动脉瓣机械瓣膜或二尖瓣机械瓣膜置换患者,在接受创伤性手术前 3~4 天可暂停华法林,以静脉肝素(术前 4~6 h 暂停)或低分子肝素(使用时建议检测抗 Xa 水平评价疗效,术前 12 h 暂停)作为桥接治疗,并在手术前复查凝血指标,INR <1.5 方可进行手术;术后出血风险可接受时尽早恢复华法林抗凝(Class II a, C-LD)。

五、机械瓣置换术后妊娠期的抗凝治疗

抗凝治疗中妊娠期的处理尚无定论。有文献推荐的方案(妊娠前 3 个月及后 2 周用肝素,其余时间用华法林以避免胎儿致畸、出血)较为繁琐,患者依从性较差。据文献报道,华法林致畸率较低(<5%),且主要发生在孕 12 周前,同时与华法林的用量有着密切关联(<5 mg/天者胎儿致畸率明显低于 ≥5 mg/天者)。目前国内薛清等^[38]对无血栓高危因素的主动脉瓣机械瓣置换术后的患者妊娠期抗凝治疗的进行了一项前瞻性研究,纳入 120 例患者以孕 12 周前皮下注射低分子肝素钙抗凝、孕 12 周后给予华法林抗凝,及整个孕期均给予华法林抗凝进行对比研究,其在出血、栓塞及胎儿致畸等方面差异均无统计学意义,认为主动脉瓣机械瓣置换术后患者妊娠期使用华法林安全、可行、有效。

对于机械瓣膜置换术后妊娠患者的推荐:

1. 此类患者需严格接受抗凝治疗,同时增加监测频率;若因各种原因无法有效执行者,其过程风险较高,建议中止妊娠(Class I, B-NR)。

2. 在华法林服用剂量 ≤5 mg/天即可使 INR 值达标的情况下,流产、出血、胎儿致畸等风险较低(主要在妊娠期前 3 个月内),认为全妊娠期间使用

华法林抗凝是可行的 (Class II a, B-NR); 当华法林服用剂量 >5 mg/天时, 建议在妊娠期前 3 个月内剂量调整并使用低分子肝素达标 (若使用低分子肝素仍无法达标者, 调整使用静脉肝素达标), 同时在妊娠第 4~9 个月内继续服用华法林抗凝 (Class II a, B-NR)。

3. 在生产前至少 1 周停用华法林, 使用低分子肝素 (目标: 使用低分子肝素 4~6 h 后抗 Xa 水平达 $0.8\sim 1.2$ U/ml, 但应在计划生产前 36 h 停用过渡至静脉肝素) 或静脉使用肝素 (目标: APTT 达正常 2 倍, 但应在计划生产前 6 h 停用) 进行过渡桥接 (Class I, C-LD)。

4. 对于正在服用华法林而需紧急生产者, 建议采取华法林拮抗措施 (缓慢静脉滴注维生素 K1 20~40 mg, 但需注意 4~6 h 后复查 INR) 后实施剖宫产手术 (Class I, C-LD)。

5. 当然在抗 Xa 因子水平无法检测时不建议使用低分子肝素; 同时也不建议使用抗 Xa 因子的新型口服抗凝药 (如: 达比加群) 作为机械瓣膜术后的抗凝治疗。

6. 当然机械瓣膜置换术后孕妇妊娠期间抗凝方案的选择应体现患者参与下的决策, 因为目前尚无一种抗凝方案对母婴是最佳的, 只能在母体和婴儿风险的平衡之间选择最合适的抗凝方案。

六、抗凝治疗期间相关并发症的处理

1. 出血处理

出血是国人抗凝治疗过程中最为常见、且较为严重的并发症之一, 其发生率为 $0.7\%\sim 10.4\%$, 明显高于欧美国家 ($1.4\%\sim 2.4\%$)。导致华法林抗凝治疗出血的因素众多, 其中抗凝强度过高、以及合并使用抗血小板药物是其主要原因。一旦发生出血并发症, 也将直接影响患者的预后。

①当机械瓣膜置换术后患者出现难以控制的出血, 可注射凝血酶原复合物恢复凝血状况 (一般 5~15 min 后发挥作用, 维持 12~24 h), 其作用优于新鲜冰冻血浆 (1~4 h 后起效, 维持时间 <6 h); 如果预估患者在接下来的 7 天内暂停使用华法林, 也可联合静脉使用维生素 K1 进行拮抗治疗 (Class II a, C-LD)。

②生物瓣置换或瓣膜成形环修复者在接受新型口服抗凝药期间出现难以控制的出血, 可使用艾达赛珠单抗 (在 15 min 内注射 2.5 mg) 进行有效拮抗达比加群的抗凝治疗; 也可使用 Andexanet alfa 有拮抗抗 Xa 因子的治疗作用; 在这期间也可考虑使用

凝血酶原复合物恢复凝血状况 (Class II a, B-NR)。

③从现有的研究来看, 对于机械瓣膜置换术后接受华法林抗凝治疗时, INR 显著升高达 $4.5\sim 10.0$, 但无合并活动性出血患者, 在暂停使用华法林的同时给予维生素 K1 治疗, 同时增加监测频率, 以尽快达到安全目标范围 (Class II b, C-LD)。

2. 栓塞处理

国内报道机械瓣膜置换术后栓塞发生率 $0.3\%\sim 1.48\%$, 明显低于欧美国家 $2.0\%\sim 3.8\%$ 。与栓塞发生的有关因素包括抗凝药物种类、抗凝强度、瓣膜类型、瓣膜置入的部位、以及是否合并房颤、巨大左心房、心功能不全等危险因素。所以, 一旦出现人工瓣膜术后栓塞情况, 需立即评估抗凝是否得当、是否有新发房颤、是否为感染性心内炎以及是否存在高凝状态等。一般而言, TAVI 术后的生物瓣室内形成血栓概率高于外科开放手术的生物瓣; 为此, 在评估患者出血风险的基础上应适当增强对介入瓣术后的抗凝治疗。

①对于机械瓣置换术后接受华法林抗凝期间出现卒中或体循环栓塞症状时, 首先应评估 INR 是否达标、服药的依从性、是否有药物的增减调整、饮食结构的改变、饮酒等情况做出初步判断, 后在充分评估出血风险的基础上, 建议将目标 INR 值上调至高限或增加阿司匹林 ($75\sim 100$ mg/天) 抗血小板治疗 (Class II a, C-EO), 但是关于何者获益更多尚缺乏临床研究数据。

②对于生物瓣或是 TAVI 术后接受抗血小板治疗期间出现卒中或体循环栓塞症状时, 需进一步行 TEE 或 3D CT 检查明确瓣室内血栓情况, 当排除瓣室内血栓诱发时, 则全面评估神经系统状况, 排除其他诱发栓塞的病因; 在充分评估出血风险的基础上, 改为华法林或是新型抗凝药进行治疗 (Class II a, C-EO)。

③当患者怀疑存在左心机械瓣膜血栓形成时, 需立即行 TTE、TEE 或 CT 等检查评估瓣膜功能、瓣叶活动状况、以及血栓情况; 当诊断明确, 患者存在瓣膜功能障碍的情况下, 需立即启动溶栓或急诊手术治疗 (Class I, B-NR)。

④当生物瓣置换术后患者怀疑瓣膜血栓形成时, 需行 TTE、TEE 或 CT 等检查明确诊断; 在诊断明确或是高度怀疑瓣膜血栓形成, 但血流动力学状况尚平稳, 且无抗凝禁忌存在时, 建议开始给予华法林抗凝治疗 (Class II a, B-NR), 但其治疗周期问题目前尚缺乏相关的循证依据。

七、抗凝相关的其他建议

1. 一旦患者开始使用华法林进行规范抗凝治疗,则建议患者规律监测,增加 INR 的监测频率在一定程度上是可以降低抗凝相关并发症的发生率,为此专家组建议,即便的华法林服用期间 INR 值处于相对稳定的情况下,仍建议最长间隔监测时间不应超过 1~2 个月。

2. 华法林的药代动力学受多种因素的影响,其中包括药物、饮食、疾病状态以及遗传因素等。虽然华法林相关的药物基因多态性(主要是 CYP2C9/VKORC1)检测可以帮助进行初始剂量的选择,但是基因多态性只能解释 30%~60% 的华法林个体差异,另外还需综合患者的体表面积、基础状况、肝肾功能以及合并用药等因素来选择合适剂量。所以,目前国外指南并未推荐对所有服用华法林的患者常规进行基因检测来指导剂量选择。

3. 部分心脏瓣膜术后的患者需长期华法林抗凝治疗,而华法林的安全有效治疗窗相对较窄,因而专业的门诊随访和长期的系统化管理教育,对于增强患者的依从性和提高用药管理的安全性都具有重要意义。目前我国患者的 INR 检测主要在医院实验室完成,流程相对复杂、耗时较长,这也是影响患者依从性的因素之一;随着 INR 即时检测技术的引入,将大大简化抗凝药物检测的流程,而且从目前现有的研究显示,其安全性和有效性与医院实验室相当。

4. 随着目前新型口服抗凝药物的不断涌现,由于其无需常规检测凝血功能,更为患者所接受和长期治疗;就目前的临床研究来看,该类药物在静脉血栓的预防及治疗、房颤的卒中预防中显示其疗效至少不劣于华法林,但是在心脏瓣膜术后患者的应用尚缺乏足够的临床证据,尤其在机械瓣膜置换术后是严禁使用新型口服抗凝药来替代华法林治疗,因而华法林依然将是心脏瓣膜术后抗凝治疗的首选药物。

5. 对于瓣膜术中同期行房颤迷宫手术或左心耳缝闭的患者,术后抗凝过程中除了考虑常规瓣膜抗凝要求的基础上,是否可以降低抗凝标准,目前尚缺乏大数据证据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国生物医学工程学会体外循环分会. 2019 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, 2020(4):193-196. doi:10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.04.01.

Chinese Society of Extracorporeal Circulation. White book of Chinese cardiovascular surgery and extracorporeal circulation in 2019 [J]. Chin J ECC, 2020(4):193-196. doi:10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.04.01.

- [2] Whitlock RP, Eikelboom JW. Prevention of thromboembolic events after bioprosthetic aortic valve replacement: what is the optimal antithrombotic strategy? [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(11):978-980. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.014.
- [3] Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement [J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 25(5):1111-1119. doi:10.1016/0735-1097(94)00563-6.
- [4] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2014, 129(23):2440-2492. doi:10.1161/CIR.0000000000000029.
- [5] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, 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]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(2):252-289. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011.
- [6] Vahanian A, Alfiere O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 42(4):S1-S44. doi:10.1093/ejcts/ezs455.
- [7] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [J]. Eur Heart J, 2017, 38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- [8] Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 129(5):1024-1031. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.11.028.
- [9] Brueck M, Kramer W, Vogt P, et al. Antiplatelet therapy early after bioprosthetic aortic valve replacement is unnecessary in patients without thromboembolic risk factors [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 32(1):108-112. doi:10.1016/j.ejcts.2007.03.031.
- [10] El Bardissi AW, DiBardino DJ, Chen FY, et al. Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm? [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(5):1137-1145. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.10.064.
- [11] Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, et al. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(11):971-977. doi:10.1016/j.jacc.2012.05.029.
- [12] Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study [J]. Lancet, 2017, 389(10087):2383-2392. doi:10.1016/S0140-6736(17)30757-2.
- [13] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart dis-

- ease; executive summary; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2021, 143(5): e35-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.
- [14] Colli A, D'Amico R, Mestres CA, et al. Is early antithrombotic therapy necessary after tissue mitral valve replacement? [J]. *J Heart Valve Dis*, 2010, 19(4): 405-411.
- [15] Rafiq S, Steinbrüchel DA, Lilleør NB, et al. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve implantation: Warfarin versus aspirin, a randomized controlled trial[J]. *Thromb Res*, 2017, 150: 104-110. doi:10.1016/j.thromres.2016.11.021.
- [16] Gao C, Ren C, Dong L, et al. Clopidogrel and Aspirin versus clopidogrel alone on graft patency after coronary artery bypass grafting [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(1): 59-62. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.04.024.
- [17] Li C, Zhang L, Wang H, et al. Gene variants in responsiveness to clopidogrel have no impact on clinical outcomes in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention-a multicenter study [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 240: 360-366. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.015.
- [18] Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study [J]. *Circulation*, 2010, 121(7): 870-878. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.855866.
- [19] Ghanem A, Mäller A, Nähle CP, et al. Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(14): 1427-1432. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.026.
- [20] Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(18): 1705-1715. doi:10.1056/NEJMoa1114705.
- [21] Holmes DR Jr, Mack MJ, Kaul S, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(13): 1200-1254. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.001.
- [22] Webb J, Rodés-Cabau J, Fremes S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: a Canadian Cardiovascular Society position statement[J]. *Can J Cardiol*, 2012, 28(5): 520-528. doi:10.1016/j.cjca.2012.04.015.
- [23] Zeymer U, Zahn R, Gerckens U, et al. Antithrombotic therapy after transfemoral aortic valve implantation (TAVI). Potential hazard of triple-therapy (abstr)[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32.
- [24] Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. [J] *N Engl J Med*, 2010, 363(17): 1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232.
- [25] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(23): 2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510.
- [26] Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(19): 1790-1798. doi:10.1056/NEJMoa1400590.
- [27] Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(15): 1503-1514. doi:10.1001/jama.2014.3316.
- [28] Zhou XM, Zhuang W, Hu JG, et al. Low-dose anticoagulation in Chinese patients with mechanical heart valves[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2005, 13(4): 341-344. doi:10.1177/021849230501300410.
- [29] 许建屏, 石应康, 董力, 等. 中国人心脏瓣膜置换术后低强度抗凝治疗 3 000 例随访 1 年报告[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(1): 90-92.
Xu JP, Shi YK, Dong L, et al. Low intensity anticoagulation therapy for Chinese population with heart valve replacement-3000 cases follow-up[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci Edi)*, 2016, 47(1): 90-92.
- [30] 张凯伦, 曹建军, 杜心灵, 等. 机械瓣替换术后抗凝与凝血状态的观察[J]. *同济医科大学学报*, 2001, 30(5): 462-464.
Zhang KL, Cao JJ, Du XL, et al. The effects of oral anticoagulant therapy on coagulation system in patients with mechanical prosthetic valves[J]. *Acta Univ Med Tongji*, 2001, 30(5): 462-464.
- [31] 杜心灵, 张凯伦, 胡志伟, 等. 人工机械瓣膜替换术后凝血功能改变及合理抗凝强度的研究[J]. *中华实验外科杂志*, 1999, 16(1): 62-63.
Du XL, Zhang KL, Hu ZW, et al. The changes in blood coagulation and the choice of optimal anticoagulation intensity after mechanical prosthetic valve replacement [J]. *Chin J Exp Surg*, 1999, 16(1): 62-63.
- [32] 王志伟, 于洪涛, 杨晓涵, 等. 主动脉机械瓣膜置换术后低强度抗凝研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2007, 24(5): 602-603.
Wang ZW, Yu HT, Yang XH, et al. Lower intense anticoagulation therapy after replacement of prosthetic mechanical aortic valve[J]. *Chin J Exp Surg*, 2007, 24(5): 602-603.
- [33] 王斌, 徐志云, 叶小飞. 华人心脏机械瓣膜置换术后华法林抗凝强度标准的系统评价[J]. *国际心血管病杂志*, 2010, 37(6): 361-366.
Wang B, Xu ZY, Ye XF. Anticoagulation intensity with warfarin for Chinese people after mechanical valve replacement: a systematic review [J]. *Int J Cardiovasc Dis*, 2010, 37(6): 361-366.
- [34] 董力, 石应康, 田子朴, 等. 心脏机械瓣膜替换术后低强度抗凝治疗[J]. *中华外科杂志*, 2003, 41(4): 250-252.
Dong L, Shi YK, Tian ZP, et al. Low intensity anticoagulation therapy after mechanical heart valve replacement [J]. *Clin J Surg*, 2003, 41(4): 250-252
- [35] Vaughan P, Waterworth PD. An audit of anticoagulation practice among UK cardiothoracic consultant surgeons following valve replacement/repair [J]. *J Heart Valve Dis*, 2005, 14(5): 576-582.
- [36] Meurin P, Tabet JY, Iliou MC, et al. Thromboembolic events early after mitral valve repair: incidence and predictive factors [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 126(1): 45-52. doi:10.1016/j.ijcard.2007.03.115.
- [37] Paparella D, Di Mauro M, Bitton Worms K, et al. Antiplatelet versus oral anticoagulant therapy as antithrombotic prophylaxis after mitral valve repair [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 151(5): 1302-1308. e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.12.036.
- [38] 薛清, 李宁, 褚恒, 等. 主动脉瓣机械瓣置换术后患者妊娠期抗凝治疗的前瞻性研究[J]. *国际心血管病杂志*, 2018, 45(1): 54-57.



Xue Q, Li N, Chu H, et al. Prospective study for anticoagulant therapy throughout pregnancy in patients after mechanical aortic valve replacement[J]. Int J Cardiovasc Dis, 2018,45(1),54-57.

(收稿日期:2022-01-26)

(本文编辑:贾晓兰 孙娟娟)

共识组织者:董念国(华中科技大学同济医学院附属协和医院) 徐志云(海军军医大学长海医院) 凤玮(中国医学科学院阜外医院) 肖颖彬(陆军军医大学新桥医院) 孟旭(首都医科大学附属北京安贞医院/上海市胸科医院)

共识专家组(按姓氏拼音顺序排列):安琪(四川大学华西医院) 曹勇(高州市人民医院) 陈家军(襄阳市中心医院) 陈良万(福建医科大学附属协和医院) 陈鑫(南京市第一医院) 陈兴澎(洛阳市中心医院) 陈彧(北京大学人民医院) 陈子英(河北医科大学第二医院) 程兆云(阜外华中心血管病医院) 崔勇(浙江省人民医院) 董爱强(浙江大学医学院附属第二医院) 葛建军(中国科学技术大学附属第一医院) 葛圣林(安徽医科大学第一附属医院) 谷天祥(中国医科大学附属第一医院) 郭惠明(广东省人民医院) 郭应强(四川大学华西医院) 韩涛(福建省立医院) 胡逸义(贵州医科大学附属医院) 黄克力(四川省人民医院) 霍强(新疆医科大学第一附属医院) 贾兵(上海复旦大学儿科医院) 江海(十堰市人民医院) 姜胜利(中国人民解放军总医院) 李刚(中山大学附属第五医院) 李儒正(海南省人民医院) 李伟(内蒙古自治区人民医院) 李亚雄(昆明医科大学附属延安医院) 刘达兴(遵义医科大学附属医院) 刘刚(北京大学人民医院) 刘高利(青岛大学附属医院) 刘季春(南昌大学第二附属医院) 刘建安(上海德达医院) 刘金成(空军军医大学西京医院) 刘立明(中南大学湘雅二医院) 刘晓君(青岛阜外心血管病医院) 刘志刚(泰达国际心血管病医院) 柳克祥(吉林大学第二医院) 罗凡砚(中南大学湘雅医院) 吕振乾(青岛阜外心血管病医院) 马捷(山西医科大学第二医院) 马金山(新疆自治区胸科医院) 马量(浙江大学医学院附属第一医院) 梅举(上海新华医院) 倪一鸣(浙江大学医学院附属第一医院) 区景松(中山大学附属第一医院) 乔晨晖(郑州大学第一附属医院) 邵永丰(江苏省人民医院) 沈振亚(苏州大学附属第一医院) 宋兵(兰州大学第一医院) 苏丕雄(北京朝阳医院) 陶凉(武汉亚洲心脏病医院) 田海(哈尔滨医科大学第二附属医院) 王大成(内蒙古医科大学附属医院) 王东进(南京鼓楼医院) 王辉山(中国人民解放军北部战区总医院) 王嵘(中国人民解放军总医院) 王天策(吉林大学第二医院) 王云(宁夏医科大学总医院) 王志维(武汉大学人民医院) 王忠明(云南阜外心血管病医院) 魏来(复旦大学附属中山医院) 魏振宇(烟台毓璜顶医院) 吴起才(南昌大学第一附属医院) 吴庆琛(重庆医科大学附属第一医院) 吴锡阶(厦门大学附属心血管病医院) 吴向阳(兰州大学第二医院) 吴永兵(南昌大学第二附属医院) 吴钟凯(中山大学附属第一医院) 武建英(青海大学附属医院) 夏军(武汉大学人民医院) 向道康(贵州省人民医院) 谢宝栋(哈尔滨医科大学附属第一医院) 薛松(上海交通大学医学院附属仁济医院) 闫焯(西安交通大学第一附属医院) 杨百晖(昆明医科大学附属二院) 杨苏氏(青岛大学附属医院) 于凤旭(西南医科大学附属医院) 张海波(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心) 张海波(首都医科大学附属北京安贞医院) 张恒(云南阜外心血管病医院) 张力(河南省胸科医院) 张中(济宁市第一人民医院) 张松(湖北民族学院附属民大医院) 张顺业(山西省心血管病医院) 张希全(山东大学齐鲁医院) 张向立(郑州市第七人民医院) 张晓慎(暨南大学附属第一医院) 赵强(上海交通大学附属瑞金医院) 郑宝石(广西医科大学第一附属医院) 郑俊猛(中山大学孙逸仙纪念医院) 郑少忆(南方医科大学南方医院) 邹承伟(山东省立医院)

共识执笔者:王寅(华中科技大学同济医学院附属协和医院) 唐灼烽(海军军医大学长海医院) 徐飞(中国医学科学院阜外医院) 朱雨(陆军军医大学新桥医院) 罗天戈(首都医科大学附属北京安贞医院)