

心脏瓣膜置换术后早期应用低分子肝素桥接抗凝的临床观察

徐航^{1*}, 张杰², 朱怀军¹, 葛卫红¹(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院心胸外科, 南京 210008)

中图分类号 R542.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)28-2629-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.13

摘要 目的: 观察心脏瓣膜置换术后早期应用低分子肝素(LMWH)进行桥接抗凝的临床效果。方法: 将197例行心脏瓣膜置换术的患者随机分为两组, 对照组98例患者在术后第1天开始服用华法林进行抗凝治疗, LMWH组99例患者在术后第1天开始服用华法林的同时加用LMWH进行桥接抗凝, 直到凝血指标国际标准化比值(INR)达到目标范围。比较两组患者术后INR值达标情况、引流管的引流量和带管时间、术后住院时间及栓塞、出血等不良事件的发生率。结果: LMWH组患者术后第5、7、10天的INR达标率均显著高于同期对照组($P < 0.05$); LMWH组患者术后引流管带管时间、术后住院时间均显著短于对照组($P < 0.05$), 而在术后早期引流量方面, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者在住院期间均未见栓塞事件发生; LMWH组发生了3例出血事件, 对照组未见出血事件发生, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。随访3个月, 对照组出现4例栓塞事件, LMWH组未见发生, 两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 心脏瓣膜置换术后应用LMWH桥接抗凝可以使患者的INR较早达标, 缩短患者术后引流管的带管时间和住院时间, 降低栓塞风险, 且不增加出血风险。

关键词 心脏瓣膜置换; 低分子肝素; 桥接抗凝; 出血; 栓塞; 凝血指标国际标准化比值

Efficacy Observation of Bridging Anticoagulation of Low Molecular Weight Heparin after Cardiac Valve Replacement in the Early Stage

XU Hang¹, ZHANG Jie², ZHU Huai-jun¹, GE Wei-hong¹(1. Dept. of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. Dept. of Cardiothoracic Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy of bridging anticoagulation of low molecular weight heparin (LMWH) after cardiac valve replacement in the early stage. METHODS: 197 patients with cardiac valve replacement were randomized into 2 groups. Control group was given warfarin for anticoagulation on the 1st day after operation, and LMWH group was given warfarin and LMWH for bridging anticoagulation on the 1st day after operation until INR reached target range. INR target rate, drainage amount of drainage tube, the time for intubation, postoperative hospital stay, and the incidence of thromboembolic and bleeding events were compared between 2 groups. RESULTS: Target rates of INR in LMWH group on 5th day, 7th day, 10th day were higher in control group ($P < 0.05$); the time for intubation (d) and postoperative hospital stay (d) of LMWH group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$); there was no statistical significance in postoperative drainage of pericardium and mediastinal drainage ($P > 0.05$). No thromboembolic events was found in both groups during hospitalization; 3 cases of bleeding occurred in LMWH group, and none of bleeding was found in control group. There was no statistical significance in the incidence of bleeding between 2 groups ($P > 0.05$). After 3 months followed-up, 4 patients developed thromboembolic events in control group while no event was found in LMWH group; there was statistical significance between 2 groups ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: bridging anticoagulation with LMWH early after heart valve replacement could shorten the time to reach INR target, time for intubation, postoperative hospital stay, as well as decrease the risk of embolism and did not increase the risk of bleeding.

KEY WORDS Cardiac valve replacement; Low molecular weight heparin; Bridging anticoagulation; Bleeding; Thromboembolic; INR

心脏瓣膜置换术后患者需长期服用维生素K拮抗药(如华法林)进行抗凝治疗。但华法林起效慢, 通常在服药后2~3 d才发挥抗凝作用, 而术后早期是血栓的高发期, 据文献^[1]报道其发生率为数月或数年后的7倍。美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)2012年发布的第9版《抗栓与预防血栓形成指南》(《ACCP 9》)^[2]指出, 心脏瓣膜置换术患者应使用肝素类药物进行桥接抗凝, 直至凝血指标国际

标准化比值(INR)达标后2 d。而国内由于缺乏相关指南, 加之临床医师对于肝素类药物出血风险的担忧, 肝素桥接抗凝在我国应用较少。我院临床药师积极参与了心胸外科瓣膜置换术后患者的抗凝治疗, 比较了低分子肝素(LMWH)桥接抗凝的临床受益与风险, 以期为此类患者术后早期选择抗凝方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

选择2012年3—8月在我院心胸外科进行体外循环下心

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 025-83304616-66670。E-mail: njglyxh@hotmail.com

脏瓣膜置换术的患者197例为研究对象,按入院日期(单、双日)将其随机分为LMWH组($n=99$)和对照组($n=98$)。排除肾功能衰竭(血肌酐 $>150\ \mu\text{mol/L}$)患者、孕妇、术后使用LMWH <2 d的患者。本研究经我院伦理委员会批准,患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 手术方法 所有患者在全身麻醉下经浅低温体外循环后采取胸骨正中切口进行手术。

1.2.2 抗凝方案 所有患者按原有抗凝方案在术后根据需要开始口服华法林(芬兰 Orion Corporation 公司)3 mg。LMWH 组患者在服用华法林的基础上按《ACCP 9》^[2]的要求给予 LMWH(葛兰素史克公司)4 100 U, sc, q12 h, 待抗凝达标后($\text{INR}>1.6$)停用 LMWH。

1.3 观察指标

观察比较两组患者术后心包、纵膈的引流情况,分析两种方案对患者引流管带管时间和引流量的影响;比较两组患者术后第3、5、7、10天的 INR 达标率和术后入住重症监护室(ICU)时间及术后住院时间;比较两组患者在住院期间及出院随访3个月内栓塞、出血等不良事件的发生情况。栓塞事件的发生率主要用于评价两组抗凝方案的有效性,栓塞事件包括:中风、短暂性脑缺血(TIA)、心肌梗死、系统性栓塞、瓣膜血栓形成等。出血事件的发生率主要用于评价两组抗凝方案的安全性,出血事件包括:严重出血(24 h内血红蛋白降低 $>2\ \text{g/dl}$ 或需要输注红细胞悬液 $\geq 2\ \text{U}$);椎管出血、腹膜后出血、心包积血;威胁生命的出血等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 11.5 统计学软件进行分析,对于连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;对于分类变量用频数或百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者一般资料和手术情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1、表2;两组患者术后抗凝起始状态比较详见表3。除对照组术后的起始 INR 值低于 LMWH 组,差异有统计学意义($P<0.05$)外,其他项目比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | LMWH组($n=99$) | 对照组($n=98$) |
|------------------------|-------------------|-------------------|
| 男性/女性,例 | 47/52 | 42/56 |
| 身高,cm | 163.2 \pm 7.64 | 162.08 \pm 8.67 |
| 体质量,kg | 68.56 \pm 74.56 | 61.18 \pm 11.51 |
| 年龄,岁 | 51.75 \pm 12.26 | 51.98 \pm 11.90 |
| 血肌酐, $\mu\text{mol/L}$ | 78.73 \pm 64.22 | 76.4 \pm 55.20 |
| 左室射血分数,% | 52.50 \pm 6.61 | 50.10 \pm 7.76 |

2.2 两组患者发生栓塞的危险因素比较

高血压、糖尿病、心房颤动、冠心病或者既往有栓塞史、经历二次心脏手术、左室功能低下等因素均会增加术后患者的栓塞风险。另外,瓣膜置换的位置及数量也直接影响患者术后栓塞的发生率。两组患者发生栓塞的危险因素比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

2.3 两组患者术后引流情况和带管时间比较

表2 两组患者手术情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of operation information between 2 groups[case(%)]

| 项目 | LMWH组($n=99$) | 对照组($n=98$) |
|---------------|--------------------|--------------------|
| 体外循环时间,min | 144.85 \pm 52.76 | 150.74 \pm 51.13 |
| 主动脉阻断时间,min | 107.64 \pm 44.24 | 115.51 \pm 43.67 |
| 合并手术 | | |
| 冠状动脉旁路移植 | 1(1.01) | 6(6.12) |
| 左房血栓清除 | 2(2.02) | 5(5.10) |
| 房颤射频消融 | 23(23.23) | 19(19.38) |
| 左房血栓清除+房颤射频消融 | 3(3.03) | 6(6.12) |
| 升主动脉成形 | 12(12.12) | 8(8.16) |
| 其他 | 16(16.16) | 8(8.16) |

表3 两组患者术后抗凝起始状态比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Initial situation of anticoagulation in 2 groups after operation($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | LMWH组($n=99$) | 对照组($n=98$) |
|----------------------|------------------|-----------------|
| 术后华法林起始剂量,mg | 2.73 \pm 1.26 | 2.46 \pm 1.54 |
| 术后起始 INR | 1.20 \pm 0.15* | 1.15 \pm 0.17 |
| 术后24 h内服用华法林的患者,例(%) | 84(84.85) | 75(75.53) |

与对照组比较: * $P<0.05$

vs. control group: * $P<0.05$

表4 两组患者发生栓塞的危险因素比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of risk factor of thromboembolic event between 2 groups[case(%)]

| 危险因素 | LMWH组($n=99$) | 对照组($n=98$) |
|------------------|-----------------|---------------|
| 年龄 >75 岁 | 1(1.01) | 1(1.02) |
| 高血压 | 13(13.13) | 20(20.40) |
| 糖尿病 | 4(4.04) | 7(7.14) |
| 房颤 | 36(36.36) | 44(44.88) |
| 冠心病 | 6(6.06) | 6(6.12) |
| 肺动脉高压 | 35(35.35) | 26(26.52) |
| 栓塞史(脑栓塞、心脏血栓及其他) | 9(9.09) | 12(12.24) |
| 二次心脏手术 | 5(5.05) | 12(12.24) |
| 左室射血分数 $<45\%$ | 13(13.13) | 16(16.32) |
| 二尖瓣置换 | 27(27.27) | 36(36.72) |
| 三尖瓣置换 | 21(21.21) | 28(28.56) |

两组患者术后早期引流量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。引流液主要呈血性,不存在肉眼可见颜色差异。对照组患者平均带管时间为(5.12 \pm 2.20)d, LMWH 组患者仅为(4.17 \pm 1.80)d, 两组比较差异有统计学意义($P=0.001$)。

表5 两组患者术后早期引流量比较(ml, $\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of drainage amount between 2 groups after operation at early stage(ml, $\bar{x}\pm s$)

| 手术后天数 | LMWH组 | 对照组 |
|-------|---------------------|---------------------|
| 第1天 | 548.79 \pm 163.17 | 592.76 \pm 166.78 |
| 第2天 | 395.66 \pm 128.98 | 399.49 \pm 134.37 |
| 第3天 | 196.20 \pm 67.66 | 216.06 \pm 78.08 |
| 第4天 | 82.53 \pm 49.66 | 89.34 \pm 54.16 |
| 第5天 | 42.32 \pm 52.62 | 34.08 \pm 43.17 |

2.4 两组患者 INR 达标率比较

两组患者术后第3天的 INR 达标率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但 LMWH 组患者术后第5、7、10天的 INR 达标率均显著高于对照组($P<0.01$),详见表6。

表6 两组患者INR达标率比较(%)

Tab 6 Comparison of INR target rate between 2 groups (%)

| 手术后天数 | LMWH组(n=99) | 对照组(n=98) |
|-------|-------------|-----------|
| 第3天 | 10.10 | 12.24 |
| 第5天 | 42.42* | 25.51 |
| 第7天 | 48.48* | 32.65 |
| 第10天 | 53.54* | 37.76 |

与对照组比较: * $P < 0.01$ vs. control group: * $P < 0.01$

2.5 术后住院时间

本研究比较了两组患者术后入住ICU的时间和术后住院时间。LMWH组患者ICU入住时间为(3.78 ± 3.13)d, 术后住院时间为(8.90 ± 1.97)d; 对照组患者ICU入住时间为(5.32 ± 2.79)d, 术后住院时间为(9.68 ± 2.66)d。可见, LMWH组与对照组比较, 无论ICU入住时间还是术后住院时间均显著缩短, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 不良事件

两组患者在住院期间均未见栓塞事件发生; LMWH组有3例患者发生出血事件(2例皮下血肿, 1例鼻出血), 对照组未见出血事件发生, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对两组患者进行3个月的随访, 3个月内LMWH组未见栓塞事件发生, 对照组发生4例栓塞事件(3例脑栓塞, 1例心脏血栓), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 但两组随访期间均未见出血事件发生。

3 讨论

机械瓣膜置换术后早期, 由于异物、手术等造成心内膜损伤, 体外循环后炎症反应及跨瓣涡流等因素激活了内源性及外源性凝血机制, 使血液呈高凝状态。术后长期服用维生素K拮抗药(如华法林)是预防患者术后血栓形成的常规抗凝方案。但华法林半衰期长、起效慢, 且受基因多态性的影响, 个体对华法林的反应不一, 部分患者术后达到有效的抗凝强度所需时间较长。另外, 部分患者由于术后心功能较差、呼吸机辅助通气时间较长等原因, 不能及时口服华法林。因此, 术后早期患者往往处于抗凝不足状态, 易形成血栓。《ACCP 9》^[2]指出, 对于机械瓣膜置换的患者, 推荐早期使用维生素K拮抗药联合普通肝素或LMWH治疗(证据级别: 2C)。国内医师往往考虑患者刚经历心脏手术, 创面未能愈合, 存在较大的出血风险; 且外科医师忙于手术, 对于出血症状的观察和处理都不够及时, 因此对于肝素桥接抗凝的使用存在一定顾虑, 临床应用少之又少, 目前国内也没有统一的指南和方案。钟守平等^[3]将58例行机械瓣膜置换术的患者分为三组, 结果显示加用低分子肝素钙桥接抗凝并没有改善临床结果, 但此研究的样本量太小且无随访数据。张远超等^[4]报道了机械瓣膜置换术后应用肝素进行桥接抗凝的临床研究, 结果显示术后早期使用肝素桥接抗凝期间未见栓塞事件发生, 仅发生少许轻微出血事件。但此研究缺乏对照组, 且肝素抗凝的预测性差, 抗凝不稳定, 需重复测定活化部分凝血活酶时间(APTT), 临床使用不便。而LMWH是从普通肝素中分离或降解而来, 与普通肝素相比, 其半衰期长、生物利用度高、抗凝作用强, 且出血并发症少, 越来越多地应用于肝素桥接抗凝治疗^[5]。

本研究对于99例患者于术后第1天开始给予华法林联合LMWH进行桥接抗凝, 虽然术后起始两组患者INR差异无统

计学意义($P > 0.05$), 但术后第5、7、10天LMWH组的INR达标率显著高于对照组($P < 0.01$)。可见, LMWH可以较早地让患者INR值达标, 弥补华法林早期抗凝不足的同时也使患者更早地从华法林抗凝效果中获益, 此结果与Gilles M^[6]等的研究一致。LMWH组患者术后在ICU的监护时间和术后住院时间也显著短于对照组($P < 0.05$), 因此可以降低患者术后的住院费用, 此结果也与Gilles M等^[6]的研究结果相同。此外, 本研究首次将两组患者术后引流管的引流情况纳入了研究范围。结果显示, 两组术后5d内的引流量并没有显著差异, 引流液的性状也未见异常。这说明使用LMWH桥接抗凝并未对患者术后的引流造成影响。两组患者住院期间栓塞、出血事件发生无统计学差异, LMWH组仅发生3例轻微出血。随访3个月, LMWH组患者血栓发生率显著低于对照组, 可见机械瓣膜置换术后患者早期使用肝素桥接抗凝可降低术后血栓的发生率。由于本研究样本量有限, 所得结论亦有一定局限性, 尚待大规模多中心的研究进一步证实。本研究中, LMWH组患者住院期间发生了3例出血事件, 出血当日患者INR均 > 2.5 , 这提醒临床在使用LMWH桥接抗凝时要加强对INR的监测, 并密切关注患者可能出现的出血表现, 尽量避免抗凝过量情况的发生。由于有些患者出院时INR值仍未达标, 所以本研究没有对两组患者的达标时间进行比较。

我院临床药师从2006年开始参与心胸外科的抗凝治疗工作, 2011年成为全国首批抗凝专业临床药师及师资培训的带教老师, 现独立承担病区的抗凝工作, 成为临床治疗团队中不可或缺的一员。由于心脏手术风险高、手术时间长, 外科医师将精力更多地专注于手术的技术, 无暇顾及术后的抗凝治疗, 更谈不上长期的随访, 而临床药师可以帮助临床医师关注患者术后的抗凝治疗, 积极开展患者出院后的随访工作, 既保证了患者的抗凝治疗安全、有效, 减轻了医师的工作负担, 同时又有助于减少患者血栓及栓塞的并发症, 节约医疗费用。

4 结语

综上所述, 在临床药师指导下进行的心脏瓣膜置换术后患者早期应用LMWH桥接抗凝治疗方案相较于传统的治疗方案更加安全、有效、经济。但本研究样本量较小, 随访时间较短, 关于LMWH桥接抗凝对患者术后长期的栓塞和出血事件的影响, 还需要大规模的、前瞻性的临床随机对照研究验证。

目前, 全国各家大型医院都在按国家卫生和计划生育委员会的要求积极开展临床药师工作, 但极少数医院的临床药师能像我院这样在临床独立开展工作, 并设计实施近200例患者的临床治疗方案试验。这一方面提醒临床药师在临床应开展其相关研究, 应找准临床切入点, 积极拓展工作内容, 为患者提供更加细致周到的药学服务; 另一方面也反映了我国临床药师的工作还任重而道远。

参考文献

- [1] Dahm M, Hafner G, Schinzel H, et al. Early antithrombotic management after valve Replacement[J]. *Eur Heart J Supplements*, 2001, 3(Suppl Q): Q12.
- [2] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): 7S.
- [3] 钟守平, 刘晨旭, 陆莎. 心脏机械瓣膜置换术后早期抗凝

帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症近期疗效和安全性比较

王琦*,张忠东#,于海燕(南京医科大学附属无锡精神卫生中心,江苏无锡 214151)

中图分类号 R749.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)28-2632-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.28.14

摘要 目的:观察和比较帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症的近期疗效和安全性。方法:将75例精神分裂症患者随机分为帕利哌酮组(P组,41例)和利培酮组(L组,34例,研究过程中脱落1例)。P组初始剂量为单次口服3 mg,每隔1~2周增加剂量1次,增幅为每次3 mg,维持剂量稳定在6~12 mg/d;L组初始剂量为单次口服2 mg,每隔1~3周增加剂量1次,增幅为每次2 mg,维持剂量稳定在8~12 mg/d。两组患者疗程均为6周。两组均于治疗前及治疗第1、2、4、6周末用阳性和阴性症状量表(PANSS)评估疗效,用副反应量表(TESS)评估不良反应。结果:与本组治疗前比较,治疗第6周末两组患者阳性症状分、阴性症状分、精神病病理症状分、PANSS总分均显著下降($P<0.05$)。治疗第2周末,两组患者PANSS总分比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗其他时段,两组患者PANSS总分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。P组和L组患者的总有效率分别为82.9%和81.8%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应发生率相当($P>0.05$),但L组有1例患者因肝功能损害退出试验。结论:帕利哌酮治疗精神分裂症的疗效和安全性与利培酮相当,但起效相对利培酮较快,且对肝功能指标无影响。

关键词 帕利哌酮;利培酮;精神分裂症;疗效;安全性

Comparison of Short-term Efficacy and Safety of Paliperidone and Risperidone in the Treatment of Schizophrenia

WANG Qi, ZHANG Zhong-dong, YU Hai-yan (Wuxi Mental Health Center, Nanjing Medical University, Jiangsu Wuxi 214151, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe and compare short-term efficacy and safety of paliperidone and risperidone in the treatment of schizophrenia. METHODS: 75 patients with schizophrenia were randomly divided into paliperidone group (group P, 41 cases) and risperidone (group L, 34 cases, a case was not available during study). Initial dose of group P was 3 mg orally and increased by 3 mg every 1-2 week, and maintenance dose was 6-12 mg/d; initial dose of group L was 2 mg orally and increased by 2 mg every 1-3 week, and maintenance dose was 8-12 mg/d. Treatment course of 2 groups lasted for 6 weeks. Therapeutic efficacies of 2 groups were measured using PANSS and ADR was evaluated with TESS before treatment and during 1st, 2rd, 4th and 6th week treatment. RESULTS: Compared with before treatment, positive symptom score, negative symptom score, psychopathology score and PANSS score of 2 groups were decreased significantly at the end of 6th week ($P<0.05$). There was statistical significance in PANSS score between 2 groups at the end of 2rd week ($P<0.05$); no statistical significance in PANSS score between 2 groups during other periods ($P>0.05$). Total effective rates of group P and group L were 82.9% and 81.8%, there was no statistical significance ($P>0.05$). The incidences of adverse drug reaction in 2 groups were similar to each other ($P>0.05$), but a patient withdrew from the study due to hepatic injury in group L. CONCLUSIONS: Therapeutic efficacy and safety of paliperidone is similar to schizophrenia in the treatment of schizophrenia, but paliperidone has a rapid onset and no effect on hepatic function index.

KEY WORDS Paliperidone; Risperidone; Schizophrenia; Therapeutic efficacy; Safety

现代生活由于压力增大,精神疾病的发病率持续升高。精神分裂症是一种常见的心境障碍,可由各种原因引起,严重者可出现自杀念头和行为,号称疾病第一杀手,与此相关的终生自杀率估计为15%^[1]。

帕利哌酮(Paliperidone)是美国食品与药品管理局(FDA)2006年12月批准上市的一种新型抗精神病药物^[2],通过拮抗5-HT_{2A}和多巴胺D₂受体发挥抗精神病的作用^[3],对精神分裂症的阳性、阴性症状均有效,大量的临床研究证明其对精神分

方法的分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2008,29(8):936.

[4] 张远超,余莉,张建.人工机械瓣膜置换术后早期抗凝治疗的临床研究[J].实用临床医学,2008,9(8):54.

[5] Steger V, Bail DH, Graf D, et al. A practical approach

* 主管药师,本科。研究方向:临床药学。电话:0510-82768652

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0510-82768652

for bridging anticoagulation after mechanical heart valve replacement. (Editorial) [J]. *Heart Valve Dis*, 2008, 17 (3):335.

[6] Gilles M, Vale'rie P, Jean PC, et al. Low Molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement [J]. *Circulation*, 2000, 101(10):1 083.

(收稿日期:2013-02-17 修回日期:2013-04-02)