

1例主动脉机械瓣置换术后合并稽留流产患者的药学监护实践^Δ

陈欢^{1*}, 王柏桉^{1#}, 杜青青², 穆瑶¹ (1. 重庆大学附属涪陵医院药学部, 重庆 408000; 2. 重庆医科大学附属第二医院药学部, 重庆 400010)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)13-1751-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.13.16



摘要 **目的** 为主动脉机械瓣置换术后合并稽留流产患者的抗凝治疗和药物流产期间阴道出血管理提供参考。**方法** 临床药师对1例主动脉机械瓣置换术后合并稽留流产患者开展药学监护,分析华法林使用与流产的相关性。针对患者服用米非司酮后出现牙龈出血、国际标准化比值(INR)升高,临床药师根据出血风险及INR变化等建议停用华法林;针对患者稽留流产后性激素类药物的选择,临床药师建议采用雌二醇凝胶联合黄体酮进行序贯治疗,并辅以鲜益母草胶囊,加快宫腔内残留组织及淤血排出。**结果** 医师采纳临床药师的建议。患者治疗期间未因阴道大量出血而延长住院时间,出院当日重启华法林治疗,出院后INR稳定在目标抗凝范围内且未发生血栓栓塞等不良事件。**结论** 主动脉机械瓣置换术后合并稽留流产患者在药物流产期间,米非司酮可能增强华法林的抗凝作用,增加出血风险,建议在用药前停用华法林。临床药师在抗凝方案制定、药物相互作用识别、出血风险评估及术后性激素选择等环节发挥关键作用,通过全程药学监护,保障了患者的用药安全。

关键词 主动脉机械瓣置换术;稽留流产;抗凝治疗;药物流产;药物相互作用

Pharmaceutical care for a patient with missed abortion after aortic mechanical valve replacement surgery

CHEN Huan¹, WANG Baian¹, DU Qingqing², MU Yao¹ (1. Dept. of Pharmacy, Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 408000, China; 2. Dept. of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide a reference for anticoagulant therapy and vaginal bleeding management during medical abortion in patients with missed abortion after aortic mechanical valve replacement surgery. **METHODS** Clinical pharmacists conducted pharmaceutical monitoring on a patient with missed abortion after aortic mechanical valve replacement surgery, and analyzed the correlation between warfarin use and abortion. In response to gingival bleeding and an increase in the international normalized ratio (INR) after taking mifepristone, clinical pharmacists recommended discontinuing warfarin based on bleeding risk and INR changes; for the selection of sex hormones after missed abortion, clinical pharmacists suggested that estradiol gel combined with progesterone should be used in sequential treatment, supplemented by Xian yimucao capsules, to accelerate the elimination of residual tissue and congestion in uterine cavity. **RESULTS** The physician followed the advice of the clinical pharmacist and did not prolong the patient's hospital stay due to excessive vaginal bleeding during treatment. Warfarin treatment was restarted on the day of discharge, and INR remained stable within the target anticoagulation range after discharge without any adverse events such as thromboembolism. **CONCLUSIONS** In patients with missed abortion after aortic valve replacement surgery, mifepristone may enhance the anticoagulant effect of warfarin and increase the risk of bleeding during medical abortion. It is recommended to discontinue warfarin before medication. Clinical pharmacists play a crucial role in the development of anticoagulation plans, identification of drug-drug interactions, assessment of bleeding risks, and selection of postoperative sex hormones. Through full pharmaceutical monitoring, they ensure the safety of patients' medication.

KEYWORDS aortic mechanical valve replacement surgery; missed abortion; anticoagulant therapy; medical abortion; drug-drug interactions

机械瓣置换术后患者需终身服用华法林以降低瓣膜血栓风险^[1],药物、食物、基因、疾病状态等多种因素均

易影响华法林的疗效^[2]。临床常以国际标准化比值(international normalized ratio, INR)作为抗凝监测指标。《心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识》推荐,主动脉机械瓣置换术后患者,未合并其他血栓高风险时,INR维持在1.8~2.5;若合并其他血栓高风险(如房颤、既往栓塞病史、左心功能低下、高凝状况等),INR维持在2.0~3.0^[1]。自然流产指胚胎或胎儿停止生长或自然排出体

Δ 基金项目 重庆市科卫联合中医药科研项目(No.2024ZYB006)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: ch520027@163.com

通信作者 副主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 755746500@qq.com

外,病因包括胚胎因素、母体因素、父亲因素和环境因素^[3]。稽留流产为自然流产的一种特殊情况,指胚胎或胎儿已死亡但滞留宫腔内未能及时自然排出,其中妊娠 ≤ 12 周的称为早期妊娠稽留流产^[4]。稽留流产患者的胎盘组织机化,与子宫壁紧密粘连,导致刮宫困难,易造成术中及术后阴道严重出血。有指南推荐,妊娠8~16周的稽留流产患者可使用米非司酮联合米索前列醇进行药物流产^[5]。但值得注意的是,稽留流产患者采用药物流产的出血风险较手术流产高。当机械瓣置换术后合并妊娠患者选择药物流产时,关于是否停用以及何时停用华法林目前暂无统一论。本文报道1例主动脉机械瓣置换术后合并稽留流产患者的药学监护实践,详细阐述临床药师的介入过程,包括分析华法林使用与流产的相关性、评估药物流产期间抗凝方案、监测药物相互作用及出血风险、提出用药调整建议及实施全程药学监护,以期为该类患者的抗凝治疗管理提供参考。

1 病例资料

患者,女,28岁,身高157 cm,体重51 kg,因“停经10周,检查发现胚胎停止发育6 d”于2024年12月11日入住重庆大学附属涪陵医院(后文简称“我院”)。患者停经超过1个月,自测尿人绒毛膜促性腺激素阳性,外院妇科彩超检查示:宫内早孕,阴道有少量出血,医生遂予药物保胎治疗(具体不详)后患者阴道出血症状消失。患者孕早期出现明显恶心、厌油等早孕反应,后自行消失。2024年11月17日,患者外院心脏彩超示:心脏各腔室大小正常,人工主动脉瓣功能及位置正常,三尖瓣、二尖瓣及肺动脉瓣轻度反流,左心功能未见明显异常。入院前6 d,患者于外院妇科彩超检查示:宫内早孕,考虑胚胎停育(未见具体报告),但未做任何处理。入院前1 d,患者于我院门诊就诊,妇科彩超检查示:宫内早孕,结合病史考虑胚胎停育。医生遂以“稽留流产”收治入院。

患者3年前因“先天性主动脉瓣狭窄”行主动脉机械瓣置换术,术后口服华法林(奇数日2.5 mg,qd;偶数日3.75 mg,qd),INR维持在2.0~2.5。患者否认高血压、糖尿病、心脏病等慢性病史,无长期药物使用史,平素遵医嘱规律服用华法林,日常饮食可保持较为稳定的维生素K摄入。患者末次月经时间为2024年10月2日,平素月经规律,经期4 d,周期30 d,月经量适中,偶有痛经;怀孕1次,生产0次。患者入院时生命体征平稳,腹部平坦,全腹无压痛、反跳痛及肌紧张,因妊娠拒绝妇科检查。门诊妇科彩超检查示:子宫增大、形态饱满,肌层回声欠均匀;宫腔内可见大小约65 mm $\times$ 58 mm $\times$ 23 mm孕囊,孕囊形态不规则,囊内可见直径9.8 mm卵黄囊,未见胚芽组织;孕囊腔内透声欠佳,内见少量絮网状回声。患者入院诊断:稽留流产;主动脉机械瓣置换状态。

2 入院治疗经过

患者入院凝血功能检查示:INR 2.72、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)29.60 s、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)48.50 s、纤

维蛋白原(fibrinogen,FG)6.24 g/L;特异性 β 人绒毛膜促性腺激素 $>273\ 200$ mIU/mL;肝功能、肾功能、血常规、白带常规、电解质、N-末端脑钠肽、输血前三项均未见明显异常。入院第2天,医生给予患者口服米非司酮片50 mg,bid,行药物流产,同时继续沿用外院华法林口服方案。入院第3天下午,患者出现牙龈出血,无腹痛、腹胀、阴道出血等不适,紧急检查凝血功能示:INR 3.93、PT 41.70 s、APTT 52.40 s、FG 5.04 g/L、抗凝血酶Ⅲ 85.9%。临床药师建议停用华法林,医生予以采纳。入院第4天,患者停用米非司酮,改为清晨口服米索前列醇片600 μ g,以促进宫腔内残留组织排出;服药2 h后,患者排出宫腔内残留组织,伴阴道鲜红色出血增多,累计约250 mL,被诊断为流产不全,遂需急诊实施清宫术止血。术中,医生给予患者缩宫素10 IU,宫颈注射,以刮匙刮出宫内血凝块及组织约10 g,术中出血约100 mL。入院第5天,患者阴道仅见少量出血,医生立即给予缩宫素20 IU,静脉滴注。入院第6天,患者阴道仍有少量出血,复查凝血功能示:INR 2.53、PT 28.40 s、APTT 44.80 s、FG 5.00 g/L。复查妇科彩超示:子宫内厚10.5 mm,宫腔偏左侧可见15 mm $\times$ 9 mm稍高回声区,不排除宫腔残留可能。经医生与患者及家属充分沟通后,患者要求行宫腔镜下清宫术。结合患者短期内反复清宫、术中出血风险较高的情况,临床药师建议暂不加用华法林,医生予以采纳。当日下午,医生予患者行宫腔镜手术,膨宫后直视下明确宫腔内存在妊娠组织残留,遂行宫腔镜下钳夹清宫术。手术过程顺利,共钳夹出宫腔内血凝块及残留组织约3 g,术中出血约10 mL;因残留组织与子宫壁粘连紧密,左侧宫角仍可见极少量残留组织难以彻底清除;术毕宫腔形态基本正常。入院第7天,患者一般情况良好,阴道有少量出血,复查妇科彩超示:宫腔内膜毛糙。患者病情平稳,主动要求出院。出院当日,医生与临床药师沟通后,予患者重启口服华法林2.5 mg,qd,进行抗凝治疗;出院带药:鲜益母草胶囊(每次4粒,口服,tid)、雌二醇凝胶(每次2.5 g,外涂大腿内侧,bid),连用28 d,15 d后加用黄体酮胶囊(每次100 mg,口服,bid)。

患者出院后规律口服华法林抗凝治疗,出院3 d后门诊随访,阴道仍有少量出血,复查凝血功能示:INR 1.91。出院7 d后,患者再次门诊随访,阴道停止出血,妇科彩超检查未见明显宫腔异常回声;复查凝血功能示:INR 2.12。医生结合患者整体病情,嘱其至胸外科门诊长期随访,并根据复查情况调整华法林用药剂量。

3 讨论与分析

3.1 患者华法林使用与流产相关性分析

机械瓣置换术后妊娠妇女可选择华法林、低分子量肝素(low molecular weight heparin,LMWH)和普通肝素(unfractionated heparin,UFH)进行抗凝治疗。其中,华法林可透过胎盘屏障,会导致胎儿发生先天性异常(如妊娠终止、胎儿异常)的风险增加。华法林对胎儿发育的不良影响主要集中在孕妇妊娠6~12周,但低剂量华

法林(≤ 5 mg/d)的影响较小(胎儿活产率可达83.6%,胎儿胚胎病发生率仅为2.3%)^[6]。LMWH和UFH均无法透过胎盘屏障,对胎儿的不良影响较小;但无论是单用还是联合使用(妊娠前3个月使用LMWH或UFH,之后使用华法林),其预防母体血栓栓塞并发症的效果均劣于华法林(使用华法林后的血栓栓塞并发症发生率为2.7%,而LMWH可达8.7%)^[7]。英国血液病学学会《机械心脏瓣膜孕妇抗凝管理指南》推荐:机械瓣置换术后的妊娠妇女,全程使用小剂量(≤ 5 mg/d)华法林是预防血栓栓塞性疾病的最佳方案^[8]。

主动脉机械瓣置换术后女性妊娠属于妊娠风险IV级,被视为极高危妊娠类型^[9]。英国产科监测系统数据显示,此类孕产妇死亡率为9%,严重并发症发生风险达41%,同时孕产妇发生流产、死产及胎儿出血的风险,以及华法林诱发的胎儿畸形风险均显著增加^[10]。国内1项关于心脏机械瓣置换术后妊娠妇女结局的单中心回顾性研究显示,妊娠早期使用华法林是导致自然流产的高危因素,妊娠14周内流产率为28.6%^[11]。

本案例患者妊娠后继续规律口服华法林抗凝治疗,药物剂量和INR水平均在指南推荐范围内,但该患者仍在停经10周时发生胚胎停育6 d,综合上述文献及临床证据分析,其可能是疾病本身和/或华法林的使用所致。

3.2 患者药物流产前后华法林用药分析

早期妊娠稽留流产治疗方法主要包括期待治疗、药物治疗和手术治疗。药物治疗常使用米非司酮配伍米索前列醇,目前国内外指南均未提及药物流产期间华法林使用的具体建议。本案例患者入院后要求尽快终止妊娠,因担忧手术操作创面大而选择药物流产。考虑该患者主动脉机械瓣置换术后合并妊娠,血栓风险高,尽管稽留流产治疗后会阴道出血,但其出血量一般少于月经量,故医生未停用华法林。

本案例患者在实际治疗过程中出现牙龈出血、INR升高,以及后续阴道持续性出血,临床药师分析原因如下:(1)治疗过程中的牙龈出血及INR升高,考虑与米非司酮和华法林之间的药物相互作用有关。华法林是一种消旋混合物,由对映异构体R型和S型等比例构成,两种异构体的抗凝活性和在肝脏中的代谢途径均存在显著差异。S-华法林的抗凝效率比R-华法林高5倍,前者主要通过细胞色素P450(cytochrome P450,CYP)2C9代谢,后者主要通过CYP3A4和CYP1A2代谢^[12]。Black等^[13]研究发现,CYP2C9和CYP3A4抑制剂氟康唑可使S-华法林药时曲线下面积(area under the concentration-time curve,AUC)增加2.8倍,使R-华法林AUC增加2.1倍;而米非司酮为中效CYP2C9抑制剂和强效CYP3A4抑制剂,理论上可通过抑制华法林的代谢来增加华法林的血清浓度,导致出血风险增加。(2)该患者后续阴道持续性出血,可能是药物流产或者疾病本身因素所致。首先,药物流产较手术流产历时更长、出血更多,且伴有大量出血的风险。1项对超过42 000例妊娠不足63 d选择终

止妊娠的芬兰妇女的调查发现,药物流产中15%的患者出现异常出血^[14];其次,孕周 >7 周时,不全流产发生率随孕周的增加而增加,宫腔内残留组织的存在也是导致阴道异常出血的主要原因之一^[15]。因此,孕周 >7 周的稽留流产患者,药物流产会增加阴道出血风险,若再合并使用华法林,其与米非司酮的相互作用,可能进一步导致出血风险显著增加。相关个案报道中,心脏瓣置换术后人工流产患者术前均停用了华法林^[16-17]。综上所述,心脏瓣置换术后药物流产患者,血栓风险高,药物流产后可能有大出血风险,因此临床可考虑在米非司酮使用前停用华法林,同时加用LMWH进行桥接抗凝,并在使用米索前列醇当日停用LMWH,同时监测INR,后续再根据阴道出血情况及INR水平评估华法林重启时机,以降低患者阴道异常出血风险。

本案例患者在米非司酮使用第2天(入院第3天),出现牙龈出血,INR升高至3.93。由于患者药物用法用量、饮食、睡眠、情绪均未发生明显改变,故考虑该现象为米非司酮与华法林相互作用所致。临床药师建议医生立即停用华法林,密切监测患者INR,并结合阴道出血情况综合评估华法林重启时机。入院第4天,该患者使用米索前列醇2 h后,排出宫腔内残留组织,伴阴道大量鲜红色血液流出,考虑为不全流产。不全流产是指宫腔内存在胚胎组织残留,影响子宫收缩,从而导致阴道出血增多,严重者会因出血过多而发生失血性休克。考虑该患者可能因不全流产而发生大出血,故继续停用华法林。直至入院第6天,该患者阴道仍有少量出血,INR降至2.53,复查妇科彩超考虑宫腔残留,拟再次行清宫术。为避免清宫术导致再次发生阴道大出血,临床药师建议暂不加用华法林,医生予以采纳。入院第7天,该患者阴道有少量出血,宫腔内膜毛糙,提示出血风险降低、病情平稳。医生同意患者出院要求,并采纳临床药师重启华法林进行抗凝治疗的建议。

3.3 患者稽留流产后性激素用药选择及对抗凝治疗的影响分析

性激素与血栓形成有关,剂量、种类、剂型及给药方式的不同均会对凝血功能产生不同的影响。口服雌激素会增加静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)发生风险,其主要机制是促凝血系统活性增强,纤溶系统活性下降,形成高凝状态^[18]。雌激素经皮给药可规避口服给药的肝脏首过效应,用药后对抗凝血酶Ⅲ、凝血酶原片段1+2、蛋白C及蛋白S均无明显影响,不会引起纤维蛋白原、凝血因子Ⅷ等凝血指标异常升高,血栓发生风险显著低于口服给药方案,在血栓高危人群中应用安全性更佳^[19]。不同类型孕激素产生的血栓风险亦不同,天然孕激素黄体酮较其他孕激素产生的风险更低,而醋酸甲羟孕酮可显著增加VTE的发生风险^[20]。

稽留流产后使用性激素类药物,可促进子宫内膜修复,预防宫腔粘连,进而降低继发性不孕风险^[21]。本案例患者停经10周,因稽留流产行药物治疗,治疗过程中

出现不全流产,经两次清宫术止血,子宫内膜损伤严重,术后需进行子宫内膜修复治疗,以促进子宫内膜生长和创面修复。该患者既往有主动脉机械瓣置换术史,属于血栓高危人群,需终身服用华法林,若选择口服雌激素或复方短效口服避孕药,会进一步增加血栓发生风险,且可能对华法林的抗凝效果产生不利影响。所以,临床药师建议选择VTE风险更低的雌二醇凝胶联合黄体酮进行雌-孕激素序贯治疗,计划连续给药2个周期,同时辅以鲜益母草胶囊,促进子宫收缩,加快宫腔内残留组织及淤血排出,从而缩短阴道出血时间。

本案例患者出院后定期于门诊随访,阴道出血逐渐减少直至停止,INR维持在1.91~2.12,处于目标抗凝范围内,复查妇科彩超未见明显异常,患者转归较好。

4 结语

本案例患者为主动脉机械瓣置换术后合并稽留流产,采用药物流产后引起INR升高,进而出现阴道出血增多。通过对该病例的分析可知,患者孕周、稽留流产治疗方式的选择以及华法林与米非司酮的相互作用是导致其出现阴道异常出血的主要因素。虽然机械瓣置换术不是药物流产的绝对禁忌证,但考虑到抗凝药物的使用以及药物流产出血量不可预测且通常较多的特点,建议该类患者首选手术流产^[22]。若患者强烈要求药物流产,可考虑在服用米非司酮前停用华法林,同时加用LMWH进行桥接,在服用米索前列醇当日停用LMWH,同时监测INR;后续根据阴道出血情况及INR监测情况评估华法林重启时机,以此降低患者的血栓风险以及阴道异常出血风险。临床药师需对该类患者进行全程药学监护;药物流产前,详细告知患者出血风险,并指导其识别异常出血(连续2 h内每1 h浸透2片卫生巾);药物流产中,适时评估血栓与出血风险,密切监测INR,综合判断华法林使用时机;药物流产后,尽量选择VTE风险低的性激素促进子宫内膜修复,最大程度保障患者用药安全。

参考文献

- [1] 中华医学会胸心血管外科分会瓣膜病外科学组. 心脏瓣膜外科抗凝治疗中国专家共识[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2022, 38(3): 164-174.
- [2] 魏启武, 张岩. 国人机械瓣置换术后的抗凝策略[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(6): 481-486.
- [3] 孔北华, 马丁, 段涛. 妇产科学[M]. 10版. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 75-78.
- [4] 郑峥, 顾向应, 刘欣燕, 等. 早期妊娠稽留流产治疗专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1): 70-73.
- [5] 中华医学会计划生育学分会. 米非司酮配伍米索前列醇终止8~16周妊娠的应用指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(5): 321-322.
- [6] Steinberg Z L, Dominguez-Islas C P, Otto C M, et al. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(22): 2681-2691.

- [7] D'Souza R, Ostro J, Shah P S, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2017, 38(19): 1509-1516.
- [8] Lester W, Walker N, Bhatia K, et al. British Society for Haematology guideline for anticoagulant management of pregnant individuals with mechanical heart valves[J]. Br J Haematol, 2023, 202(3): 465-478.
- [9] 缪慧娟, 林建华. 妊娠合并心脏瓣膜病[J/OL]. 中华产科急救电子杂志, 2022, 11(2): 65-71. <https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.2095-3259.2022.02.001>.
- [10] Vause S, Clarke B, Tower C L, et al. Pregnancy outcomes in women with mechanical prosthetic heart valves: a prospective descriptive population based study using the United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) data collection system[J]. BJOG, 2017, 124(9): 1411-1419.
- [11] Yang D, Zhang H F, Zeng J Q, et al. Pregnancy outcomes in women with prosthetic heart valves: a single-center study in China[J]. Medicine, 2025, 104(23): e42622.
- [12] 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, 中国生物医学工程学会心律分会, 等. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(11): 916-921.
- [13] Black D J, Kunze K L, Wienkers L C, et al. Warfarin-fluconazole. II. A metabolically based drug interaction: *in vivo* studies[J]. Drug Metab Dispos, 1996, 24(4): 422-428.
- [14] 坎宁根, 列维诺, 布鲁姆, 等. 威廉姆斯产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 310-314.
- [15] 张敏. 性激素联合米非司酮对人工流产后阴道出血时间和卵巢功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(12): 2821-2823.
- [16] 周颖, 乌守恒, 郑伟, 等. 人工流产后反复阴道出血个案分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(10): 1407-1408.
- [17] 张慧, 惠宁, 崔英, 等. 心脏瓣膜置换术后人工流产32例分析[J]. 实用妇产科杂志, 2008, 24(4): 253.
- [18] 蓝晓红, 徐建新, 周永刚. 1例雌二醇/雌二醇地屈孕酮致下肢静脉血栓及危险因素分析[J]. 药学实践杂志, 2021, 39(2): 191-192.
- [19] 许丽丽, 吕淑兰. 绝经激素治疗与血栓相关性研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(2): 279-282.
- [20] 向倩, 贾萍, 高凌云. 绝经激素治疗与血栓栓塞的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(7): 1137-1140.
- [21] 中华医学会儿科学分会. 剖宫产术后瘢痕子宫孕妇中期妊娠引产的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(6): 381-386.
- [22] Kerns J L, Brown K, Nippita S, et al. Society of Family Planning Clinical Recommendation: management of hemorrhage at the time of abortion[J]. Contraception, 2024, 129: 110292.

(收稿日期: 2026-03-18 修回日期: 2026-06-05)

(本文责编: 邹丽娟)