

· 诊疗方案 ·

内科住院患者静脉血栓栓塞症预防 中国专家建议(2015)

《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议》写作组

中华医学会老年医学分会 中华医学会呼吸病学分会

《中华老年医学杂志》编辑委员会 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会

静脉血栓栓塞症(VTE)是住院患者的常见并发症和重要死亡原因之一。临床上,外科住院患者VTE的预防已受到重视^[1],而内科住院患者VTE的预防则相对不足。内科患者VTE通常发病隐匿、临床症状不明显、诊治成本高,因此,科学评估内科患者VTE风险从而对高风险内科患者采取预防措施显得尤为重要。

近年来,新的内科住院患者VTE预防的循证医学证据不断出现,由此在2009年版本的基础上^[2],我们再次组织国内相关学科的专家对内科住院患者VTE的患病率、危险因素、预防方法原则进行了讨论,形成此专家建议,供临床医师参考。

一、概述

(一)相关定义:VTE是包括深静脉血栓形成(DVT)和肺血栓栓塞症(PTE)在内的一组血栓栓塞性疾病,是遗传性和获得性等多种危险因素共同作用的全身性疾病。

DVT是指血液在深静脉内异常凝结,导致静脉回流障碍的疾病。好发于下肢深静脉,可无症状或局部疼痛、压痛和远端肢体水肿。发生于腠静脉以上的近端DVT是PTE栓子的重要来源。

PTE是指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致疾病,可导致呼吸循环功能障碍,常表现为呼吸困难、胸闷、胸痛,严重时可发生低血压、休克甚至猝死。

(二)内科住院患者VTE患病率与危险因素

1. 患病率:致死性PTE是猝死的主要原因之一,综合医院死于PTE的患者中仅25%有近期手术史,其他均为因内科疾病而制动的患者,占内科患者总死亡人数的10%^[3-9]。国际大规模临床研究结果显示,内科住院患者如不采取血栓预防措施,

VTE的患病率为4.96%~14.90%^[5-8],约有5%可能患致死性PTE^[7]。在危重患者中VTE的患病率更高,重症监护病房(ICU)患者VTE患病率为28%~33%^[9-11];急性心肌梗死(AMI)患者为22%;慢性心力衰竭患者为26%,且其危险性随左心室射血分数的减低而增加;急性脑卒中偏瘫患者VTE的患病率达30%~50%^[12]。恶性肿瘤患者发生VTE的风险至少增加6倍,并导致其生存率下降^[7-15]。恶性肿瘤患者的治疗会进一步增加VTE发生的风险,如手术、放疗、化疗、激素等治疗^[16]。

国内的研究结果显示,VTE患病率在ICU患者中为27%^[17],在脑卒中患者为12.4%~21.7%^[18-19],在心血管疾病患者中为4.0%^[20]。老年内科住院患者VTE的患病率为9.7%,其中PTE为1.9%,慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者DVT的患病率为9.7%^[21]。呼吸衰竭患者的VTE患病率为16.4%,接受机械通气者为23.5%,位居各疾病之首;其次是急性脑梗死(15.6%)和急性感染性疾病(14.3%)。中国肺癌患者中,VTE发生率为13.2%,其中下肢DVT单独发生率6.2%,PTE单独发生率4.9%,同时发生DVT和PTE的患者为2.1%^[24]。

2. 危险因素:内科住院患者发生VTE的危险因素包括以下3个方面:(1)导致急性入院的因素,如急性呼吸衰竭、急性脑卒中、急性心力衰竭、急性感染性疾病、AMI及其他导致活动受限(>3 d)的情况等;(2)基础和慢性疾病,如VTE病史、静脉曲张、慢性心力衰竭、恶性肿瘤、偏瘫、年龄>75岁、慢性肺部疾病、糖尿病、肥胖、胶原血管病及易栓症等;(3)能增加VTE患病危险的治疗措施,如机械通气、中心静脉置管、抗肿瘤治疗、永久性起搏器置入、激素替代治疗等。存在两项以上危险因素的患者发生VTE的风险更高。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.04.002

作者单位:100853 北京,解放军总医院老年血管一科

通信作者:李小鹰,Email:lixxy@mx.cei.gov.cn

3. 内科住院患者 VTE 预防现状:来自国际急诊内科住院患者 VTE 调查结果显示,住院的 VTE 高危患者中仅 39%~40%进行了预防^[23-24]。我国内科 VTE 高危患者接受预防的仅为 13.0%~20.2%,其中 ICU 的 VTE 预防比率为 16.9%^[25]; COPD 急性加重患者 VTE 预防率为 26.6%^[26]。

(三)VTE 预防效果评价:VTE 预防包括机械预防和药物预防。

1. 机械预防效果评价:包括分级加压弹力袜(GCS)、间歇充气加压泵(IPC)和足底静脉泵(VFP)。目前单独机械性预防措施在内科住院患者中的疗效尚缺乏大规模随机对照临床研究。一项涉及全球 9 个国家的 3 114 例急性脑卒中患者,比较过膝长筒袜与膝下长筒袜预防 VTE 的效果,结果显示过膝长筒袜组 VTE 发生率(6.3%)低于膝下长筒袜组(8.8%),而皮肤破损的发生率两组间差异无统计学意义^[27]。缺血性脑卒中患者 GCS+IPC 联合预防 VTE 与单用 GCS 相比,应用 10 d 后经超声诊断的 DVT 发生率在联合预防组为 4.7%,而单用组为 15.9%^[28]。单纯机械预防不能替代药物预防。

2. 药物预防效果评价:包括低剂量普通肝素(LDUH)、低分子肝素(LMWH)、磺达肝癸钠和新型口服抗凝药。

(1)LDUH:皮下注射 LDUH 可以预防 VTE。早期研究结果证实,与应用安慰剂比较使用 LDUH 降低无症状 DVT 的患病率,但住院病死率的差异无统计学意义^[29-30]。在 ICU 患者中,与安慰剂组比较使用 LDUH 患者 VTE 发生的相对危险降低 55.0%^[31-32]。LDUH 的有效剂量为 5 000 U,LDUH 3 次/d 的疗效是否优于 2 次/d 尚不明确^[33]。LDUH 3 次/d 组的主要出血事件增加,而 LDUH 2 次/d 组的 VTE 事件虽有增加但不显著^[34]。基于患者依从性和耐受性,LDUH 2 次/d 可能优于 3 次/d。

(2)LMWH:LMWH 皮下注射预防内科住院患者 VTE 的疗效明显。多中心随机对照临床研究结果显示,LMWH 组的总体 VTE 危险比安慰剂组减少 50%^[35-37],有效剂量为依诺肝素 40 mg 皮下注射,1 次/d;达肝素 5 000 U,1 次/d。在 221 例重症 COPD 机械通气治疗患者中,那屈肝素组较安慰剂组的 DVT 相对危险降低了 45%,而大出血发生率未增加^[9]。亚组分析结果显示,充血性心力衰竭患者(纽约心功能分级Ⅲ、Ⅳ级)中,依诺肝

素 40 mg/d 组的 VTE 患病率为 4.0%,安慰剂组为 14.6%^[5]。

采用 GCS 联合 LMWH 与单独采用 GCS 的预防 VTE 发生率低(0.8% 比 8.1%, $P=0.01$)^[38],提示机械预防联合药物预防可能优于单独机械预防。

LMWH 预防用药时间一般为 6~14 d。在一项超过 4 000 例患者延长使用 LMWH 的随机研究中^[39],分别给予 LMWH 6~14 d 和 30 d,经下肢加压超声(CUS)筛查证实,VTE 患病率分别为 4.9%和 2.8%,有症状的 VTE 分别为 1.1%和 0.3%,但延长预防组出血和大出血发生率增加,全因病死率无差异。2010 年一项入组 6 085 例急诊内科患者的临床研究结果再次证实,延长预防时间可能导致大出血风险增加^[40]。

直接比较 LDUH 和 LMWH 疗效的 4 项临床随机对照试验结果显示,DVT 患病率和出血事件二者间差异无统计学意义^[41-44];一项系统回顾分析结果显示,用 LDUH 和 LMWH 进行血栓预防时二者大出血发生率相似^[45]。但在另一项纳入 8 项研究的荟萃分析中,LMWH 比 LDUH 组大出血的发生率减低 52%^[46]。在 1 762 例急性缺血性脑卒中患者中,LMWH(依诺肝素,40 mg/d)较 LDUH(5 000 U,2 次/d)预防 DVT 尤其是近端 DVT 的发生更有效,且不增加出血并发症^[47]。荟萃分析结果显示,急性缺血性脑卒中患者无症状 DVT 患病率在 LDUH 组为 22%,而在达那肝素和依诺肝素组为 13%^[48]。由于 LMWH 的疗效不亚于 LDUH,并且其生物利用度更好,蛋白结合率更低,不良反应更少,加之不需要监测活化部分凝血活酶时间(APTT)、全血激活凝血时间(ACT)等凝血指标,临床应用简便易行。

(3)磺达肝癸钠:磺达肝癸钠 2.5 mg 1 次/d 可有效预防内科住院患者 VTE 的发生。6~14 d 后,磺达肝癸钠组 VTE 总患病率为 5.2%,安慰剂组为 10.5%^[8]。在充血性心力衰竭(美国纽约心功能分级Ⅲ、Ⅳ级)、急性呼吸系统疾病、急性感染性疾病患者及入院时同时存在多个危险因素的患者中,磺达肝癸钠预防 VTE 的疗效优于安慰剂^[8]。

(4)新型口服抗凝药:新型抗凝药物用于 VTE 预防主要应用在外科手术特别是骨科,用于内科患者 VTE 预防的研究较少。尚无短期服用(<14 d)阿哌沙班进行内科患者 VTE 预防的研究结果。

内科急症住院患者服用阿哌沙班 2.5 mg/d 30 d 与应用依诺肝素 40 mg/d 6~14 d 比较,前者预防效果未显优势,但出血风险增加^[49]。转移癌患者在化疗开始 4 周内服用不同剂量的阿哌沙班(5 mg、10 mg 与 20 mg)12 周后对比发现,服用阿哌沙班者未发生 VTE 且出血风险无增加^[50]。已抗凝治疗 6~12 个月的内科患者每天两次服用阿哌沙班 2.5 mg 或 5.0 mg 观察 12 个月,与安慰剂比较,服用阿哌沙班的患者 VTE 复发率低于服用安慰剂的患者且出血风险无明显增加^[51]。

利伐沙班用于内科急症 VTE 预防不劣于依诺肝素,延长利伐沙班治疗期可降低 VTE 风险,但显著升高出血风险。比较利伐沙班和依诺肝素对 VTE 的预防作用,纳入 8 101 例内科急症住院患者,10 d 时,利伐沙班(10 mg/d)组与依诺肝素(40 mg/d)组 VTE 发生率均为 2.7%,临床相关性出血率分别为 2.8%和 1.2%;35 d 时利伐沙班组与依诺肝素组 VTE 发生率分别 4.4%和 5.7%,出血率分别为 4.1%和 1.7%^[52]。

(5)维生素 K 拮抗剂(VKA):服用 VKA 预防内科住院患者 VTE 的研究较少。一项前瞻性随机试验观察了 311 例进展期乳腺癌接受化疗患者口服华法林的疗效,研究结果显示有症状的 VTE 患病率在低剂量华法林组[凝血酶原国际标准化比率(INR)维持在 1.3~1.9]为 0.8%,而安慰剂组为 4.5%^[53]。对 2 185 例肺癌患者荟萃分析发现,使用 VKA 或普通肝素均可降低患者 VTE 发生率,但两者均增加了出血风险^[54]。

二、预防指征与方法

(一)需要进行 VTE 预防的内科患者:应对所

有内科住院患者进行 VTE 风险评估,并考虑是否需要 VTE 预防。如何评估内科住院患者的 VTE 风险,各国指南推荐的风险因素和评估标准不尽相同^[35,55-56],可考虑选择以下两种方法之一进行 VTE 风险评估和预防。

1. 美国胸科医师学院内科患者 VTE 预防指南第 9 版中 Padua 预测评分标准:见表 1。积分 ≥ 4 的患者 VTE 患病风险高,须按照推荐的措施进行 VTE 预防^[35]。

2. 对下列内科住院患者进行 VTE 预防:40 岁以上因急性内科疾病住院患者,卧床 >3 d,同时合并下列病症或危险因素之一:呼吸衰竭、慢性阻塞性肺病(COPD)急性加重、急性脑梗死、心力衰竭(美国纽约心功能分级 III 或 IV 级)、急性感染性疾病(重症感染或感染中毒症)、急性冠状动脉综合征、VTE 病史、恶性肿瘤、炎性肠病、慢性肾脏疾病、下肢静脉曲张、肥胖(体质指数 >30 kg/m²)及年龄 >75 岁。

该评分模型建立基于对 1 180 例内科住院患者前瞻性观察,60.3%的患者为低风险,39.7%的患者为高风险。在未进行 VTE 预防的患者中,高风险患者和低风险患者发生 VTE 的比率分别为 11.0%和 0.3%[风险比(HR)=32;95% CI:4.1~251.0],在高风险患者中,DVT、非致命 PTE、致命 PTE 发生率分别为 6.7%、3.9%和 0.4%。

(二)VTE 预防方法推荐:建议对所有符合上述条件的内科住院患者和(或)Padua 评分 ≥ 4 分的 VTE 高风险内科住院患者进行预防。根据个体情况选择一种机械预防和(或)一种药物预防措施;预防一般需 6~14 d,目前无临床证据表明需延

表 1 内科住院患者静脉血栓栓塞症风险因素 Padua 评分标准

危险因素	评分
活动性恶性肿瘤,患者先前有局部或远端转移和(或)6 个月内接受过化疗和放疗	3
既往静脉血栓栓塞症	3
制动,患者身体原因或遵医嘱需卧床休息至少 3 d	3
有血栓形成倾向,抗凝血酶缺陷症,蛋白 C 或 S 缺乏,Leiden V 因子、凝血酶原 G20210A 突变,抗磷脂抗体综合征	3
近期(≤ 1 个月)创伤或外科手术	2
年龄 ≥ 70 岁	1
心脏和(或)呼吸衰竭	1
急性心肌梗死和(或)缺血性脑卒中	1
急性感染和(或)风湿性疾病	1
肥胖(体质指数 ≥ 30 kg/m ²)	1
正在进行激素治疗	1

注: ≥ 4 分为静脉血栓栓塞症风险患者

长预防时间。预防过程中应对患者的 VTE 和出血风险进行动态评估。

1. 机械性预防措施: 无机械预防禁忌证的患者建议用以下方法预防 VTE: (1) 无抗凝药物应用禁忌的患者建议机械预防与药物预防联合应用; (2) 出血性和(或)缺血性脑卒中, 抗凝预防弊大于利的患者及有抗凝禁忌的患者建议单用机械预防。 (3) 患肢无法或不宜应用机械性预防措施者可以在对侧实施预防。

机械预防禁忌证: 严重下肢动脉硬化性缺血、充血性心力衰竭、肺水肿、下肢 DVT (GCS 除外)、血栓性静脉炎、下肢局部严重病变如皮炎、坏疽、近期手术及严重畸形等。

2. 药物预防措施: 对于存在危险因素的内科住院患者, 必须仔细权衡血栓与出血风险 (见附录一), 如无禁忌证, 根据患者情况, 可选择以下 1 种药物进行预防。 (1) LDUH 5 000 U, 皮下注射, 1 次/12 h。LDUH 禁忌证: 活动性出血、活动性消化道溃疡、凝血功能障碍、外伤与术后渗血、先兆流产、产后恶性高血压、细菌性心内膜炎、严重肝肾功能损害及对肝素过敏者。LDUH 应用中需重视的几个问题: ① 密切观察出血并发症和严重出血危险, 一旦发生, 除立即停用肝素外, 可静脉注射硫酸鱼精蛋白 (1 mg/100 U 肝素); ② 用药期间对年龄 > 75 岁、肾功能不全、进展期肿瘤等出血风险较高的人群宜监测 APTT 以调整剂量; ③ 监测血小板计数, 警惕肝素诱导的血小板减少症 (HIT), 如血小板计数下降 50% 以上, 并除外其他因素引起的血小板下降, 应立即停用肝素 (见附录二)。 (2) LMWH: 皮下注射 1 次/d。LMWH 的禁忌证: 对 LMWH 过敏, 其余禁忌证同普通肝素。LMWH 应用中需要注意的问题: ① 每 2~3 d 监测血小板计数; ② 不推荐常规监测凝血因子 Xa, 但对于特殊患者 (如肾功能不全、肥胖) 如有条件可进行测定, 并据此调整剂量。 (3) 磺达肝癸钠: 用药前请仔细阅读药物说明书

(三) 一些特殊临床情况下的 VTE 预防

1. 恶性肿瘤: 因内科急症住院的 VTE 高危恶性肿瘤患者, 建议常规给予血栓预防; 因化疗或糖皮质激素治疗而入院的恶性肿瘤患者, 不建议常规进行 VTE 预防。

2. AMI: AMI 患者不需要常规进行 VTE 预防。因 AMI 患者虽有较高的 VTE 风险, 但其常规治疗中已经包括充分的抗凝治疗。

VTE 高危的 AMI 患者如无禁忌证, 可延长 LMWH 治疗时间至 2 周, 延长治疗期间改为预防剂量, 也可联合使用机械性预防措施。

3. COPD 急性加重: COPD 急性加重患者有高凝倾向。对合并感染、卧床、红细胞增多症、心衰难以纠正、因呼吸衰竭需要无创或有创机械通气的患者, 如无禁忌证均可考虑使用普通肝素 (UFH) 或 LMWH 抗凝预防血栓形成, 疗程 7~10 d, 或直到危险因素去除。COPD 急性加重一旦合并 DVT 和 PTE 时应予相应抗凝治疗, 发生高危 PTE 可予溶栓治疗。

4. 急性脑卒中: 缺血性脑卒中患者应尽早考虑 LDUH 或 LMWH, 并建议联合机械性预防措施预防 VTE, 但用药前必须仔细权衡血栓和出血的风险。

建议对出血性脑卒中患者使用机械性措施预防 VTE。

5. 肾功能不全: 肾功能不全会延长 LMWH 的半衰期而增加出血风险, 因此基于安全考虑, 严重肾功能不全的患者, 建议选择 LDUH 作为预防性抗凝治疗的药物。

对肌酐清除率 < 30 ml/min 的患者, 如选择 LMWH, 建议减量; 如有条件, 建议每 1~2 d 监测凝血因子 Xa 水平, 据此调整剂量。

6. ICU 患者: ICU 中高危 VTE 患者如无禁忌证, 应使用 LDUH 或 LMWH 进行预防, 并建议联合应用机械方法预防 VTE。

对同时有高出血风险的患者, 先采取 GCS 和 (或) IPC 预防血栓直至出血风险降低, 然后用药物代替机械方法预防血栓, 或二者联合应用。

对药物和机械预防措施均有禁忌证的患者, 应加强临床监护和床旁超声检查, 以便尽早发现和预防 VTE。

7. 其他人群: 对于过度肥胖或消瘦的 VTE 高风险内科患者应根据体质量调整预防药物的剂量。

对高龄患者采用药物预防, 需加强临床监测。由于高龄患者通常伴有肾功能损害、多种并发症、对口服抗凝药易过敏、其他合并用药互相作用, VTE 预防可能导致高龄 VTE 高风险患者加剧出血。出血风险高的高龄患者可行机械预防。

(四) 几点说明

由于 VTE 的发生发展系十分复杂的病理、生理过程, 预防 VTE 前必须进行个体化评估, 权衡抗凝与出血的利弊, 预防前应认真阅读药物和器械

相关说明书。

应用抗凝药物时如发生严重出血,应立即停药,及时采取相应处理措施。即使进行积极的 VTE 预防,仍有发生 VTE 的风险,一旦发生,应采取相应治疗措施(见附录三)。

附录

一、出血危险因素评估

VTE 预防的同时应考虑患者的出血风险^[57],但该风险不会降低内科住院患者尤其是 VTE 高风险患者进行 VTE 预防的必要性。对 15 156 例患者调查发现,内科患者住院 14 d 内出血率为 3.2%,主要出血危险因素包括:活动性胃十二指肠溃疡、已有出血、血小板减少,另外年龄、肝肾功能不全、中心静脉导管、ICU、风湿、恶性肿瘤、男性等因素也可能增加出血风险^[58]。对已有出血或出血高风险的患者,美国胸科医师学院建议首先使用机械预防(GCS 或 IPC)直至出血停止或出血风险已降低,但之后仍需进行药物预防^[35]。内科住院患者的出血风险评估见表 2。1 项出血 OR>3 的因素即为高危患者,存在 2 项及以上出血 OR<3 的因素为高危患者。

二、肝素诱导的 HIT

HIT 是肝素类药物的一种严重不良反应,与免疫介导相关,表现为血小板减少(减少 30% 以上)、动脉和(或)静脉血栓形成。其典型症状出现在应用 UFH 或 LMWH 后 5~10 d。UFH 导致 HIT 的发生率是 LMWH 的 10 倍。内科 HIT 患病率为 1%,外科为 1%~5%。新的血栓形成可发生在静脉或动脉中的任何部位,5%~10% 的 HIT 患者因新发血栓栓塞死亡。

对于 HIT 高风险患者,建议在应用肝素类药物

后第 4~14 天每隔 2~3 d 测定血小板计数。

当高度怀疑或确定 HIT 诊断时,应停用所有 UFH、LMWH 和 VKA,推荐给予非肝素抗凝药,如凝血酶抑制剂阿加曲班、水蛭素或达那肝素。

肾功能不全的 HIT 患者,建议首选凝血酶抑制剂阿加曲班。

对于血小板显著降低的 HIT 患者,输血小板仅适用于出血患者或行有创性操作且具有高出血风险的患者。

需长期抗凝时可以应用 VKA,但仅在血小板数恢复至 $>100 \times 10^9/L$ 或恢复到 HIT 前的水平后才能服用。初始预防剂量必须较低(华法林 3~5 mg,苯丙羟基香豆素 3~6 mg),并与阿加曲班、水蛭素或达那肝素合用至少 5 d。

三、内科患者 VTE 的治疗原则

(一)VTE 的药物治疗

1. PTE 的溶栓治疗:(1)溶栓治疗适用于急性高危 PTE(出现休克与低血压者)且没有溶栓绝对禁忌证的患者,建议经外周静脉给药。(2)常用的 3 种溶栓方案:①尿激酶 20 000 U/kg 持续静脉滴注 2 h;②组织型纤溶酶原激活剂 50 mg 持续静脉滴注 2 h;③链激酶 150 万单位持续静脉滴注 2 h。(3)对于中-高危 PTE(同时合并右室功能不全和心肌损伤),且没有溶栓禁忌证,应先进行抗凝治疗,如病情恶化,可考虑溶栓。

2. DVT 的溶栓治疗:(1)急性下肢近端 DVT 患者,尤其是髂股静脉血栓患者,如出血风险较低,可考虑经导管溶栓治疗;(2)对于某些广泛的急性近端 DVT 患者,如出血风险较小,且不具备经导管溶栓的条件,可经外周静脉溶栓。

3. VTE 的抗凝治疗:(1)抗凝是 VTE 最基本

表 2 内科住院患者的出血风险评估^[35]

危险因素	OR 值	95%CI	评估
活动性胃肠道溃疡(例)	4.15	2.21~7.77	1 项即为出血高危
入院前 3 个月内有出血事件(例)	3.64	2.21~5.99	
血小板计数 $<50 \times 10^9/L$	3.37	1.84~6.18	≥ 2 项即为出血高危
年龄 ≥ 85 岁(比 40 岁)	2.96	1.43~6.15	
肝衰竭(凝血酶原国际标准化比率 >1.5)	2.18	1.10~4.33	
严重肾衰竭(肾小球滤过率 $<30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$)	2.14	1.44~3.20	
入住重症加强护理病房或心脏病重症监护治疗病房(例)	2.10	1.42~3.10	
中心静脉导管(例)	1.85	1.18~2.90	
风湿性疾病(例)	1.78	1.09~2.89	
癌症(例)	1.78	1.20~2.63	
男性(例)	1.48	1.10~1.99	

注:有 1 项 OR>3 或 ≥ 2 项 OR<3 的因素患者出血高危

的疗法。当疑诊 VTE 时,如无禁忌即应开始抗凝治疗。(2)对于溶栓治疗的患者,溶栓结束后每 4~6 h 测定 APTT,当 APTT 降至正常值 2 倍以下时,开始抗凝治疗。(3)UFH 80 U/kg 静脉注射,续以 $18 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 静脉滴注,每 4~6 h 测定 1 次 APTT,使之达到并维持于正常值的 1.5~2.5 倍。(4)LMWH 应根据体质量给药,每日 1~2 次皮下注射。如依诺肝素 1 mg/kg ,2 次/d;达肝素钠 100 U/kg ,2 次/d 或 200 U/kg ,1 次/d;那屈肝素 86 U/kg ,2 次/d 或 0.01 ml/kg 。(5)在 UFH/LMWH 开始应用后的 24 h 内加用口服抗凝剂华法林,初始剂量为 3~5 mg/d。由于华法林需要数天才能发挥全部作用,因此与 UFH/LMWH 需至少重叠应用 4~5 d,当连续 2 d 测定的 INR 大于 2.0 时,即可停用 UFH/LMWH,单独口服华法林治疗。应根据 INR 调节华法林的剂量。在达到治疗水平前,应每日测定 INR,其后 2 周每周监测 2~3 次,以后根据 INR 的稳定情况每周监测 1 次或更少。若考虑长期治疗,约每 4~8 周测定 INR 并调整华法林剂量。(6)抗凝治疗的持续时间因人而异。一般口服华法林的疗程至少为 3~6 个月。部分病例的危险因素短期可以消除,疗程可能为 3 个月即可;对于栓子来源不明的首发病例,需至少给予 6 个月的抗凝;对复发性 VTE 或危险因素长期存在者,如恶性肿瘤患者、抗磷脂抗体综合征、易栓症等,抗凝治疗的时间应更为延长,达 12 个月或以上,甚至终生抗凝。血浆 D-二聚体持续升高为适当延长抗凝治疗时间的指征之一。

(二)非药物治疗:对于某些由于出血风险无法实施溶栓治疗,或病情严重不允许进行系统溶栓治疗的高危 PTE 患者,如技术条件允许,可肺动脉导管介入治疗。外科血栓切除术:对于大面积 PTE 有溶栓禁忌证或内科治疗无效者,可考虑行肺动脉栓子取出术;对于某些急性髂股静脉 DVT(症状 < 7 d,机体功能状态良好,预期生存时间 > 1 年),如技术水平等条件允许,可考虑行血栓切除术。

顾问组成员:陈可冀(中国中医科学院西苑医院心血管科);程显声(中国医学科学院阜外心血管病医院肺血管病诊治中心);高润霖(中国医学科学院阜外心血管病医院心内科);陆慰萱(北京协和医院呼吸科);钟南山(广州医学院附属第一医院广州呼吸疾病研究所)

写作组成员姓名(单位)(按姓氏汉语拼音排序):白小涓(中国医科大学盛京医院老年病科);陈晓春(福建医科大学附属协和医院老年神经内科);丁国宪(南京医科大学第一附属医院老年内分泌科);董碧蓉(四川大学华西医院老

年科);樊瑾(解放军总医院老年心内科);方保民(北京医院呼吸内科);高海青(山东大学齐鲁医院老年病科);蹇在金(中南大学湘雅二医院老年医学科);黎健(北京医院北京老年医学研究所);李小鹰(解放军总医院老年心内科);林展翼(广东省老年医学研究所心血管内科);马辛(首都医科大学附属北京安定医院老年科);史旭波(首都医科大学附属同仁医院心内科);孙莉(陕西省人民医院老年病科);拓西平(第二军医大学附属长海医院老年病科);王辰(中日医院,国家呼吸病学临床研究中心,首都医科大学呼吸病学系);王建业(北京医院泌尿外科);王林(天津医科大学第二医院老干部保健科);谢万木(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸科);严祥(兰州大学第一医院老年消化科);杨媛华(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸科);翟振国(首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸科);张存泰(华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科);张抒扬(北京协和医院心内科)

参 考 文 献

- [1] Chinese Society of Orthopedics, the Branch of Chinese Medical Association. Prevention of Venous Thromboembolism after Major Orthopaedic Surgeries [J]. Chin J Orthop, 2007, 27: 790-792. (in Chinese) 中华医学会骨科学分会. 预防骨科大手术深静脉血栓形成指南(草案)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27: 790-792.
- [2] Li XY. The recommendations of the prevention for venous thromboembolism in medical inpatients [J]. Chin J Geriatr, 2009, 28: 1-7. (in Chinese) 李小鹰. 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议 [J]. 中华老年医学杂志, 2009, 28: 1-7.
- [3] Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis [J]? J R Soc Med, 1989, 82: 203-205.
- [4] Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years [J]. BMJ, 1991, 302: 709-711.
- [5] Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group [J]. N Engl J Med, 1999, 341: 793-800.
- [6] Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients [J]. Circulation, 2004, 110(Suppl 1): IV 13-19.
- [7] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study [J]. Arch Intern Med, 2000, 160: 809-815.
- [8] Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial [J]. BMJ, 2006, 332: 325-329.
- [9] Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al.

- Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161:1109-1114.
- [10] Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care[J]. *JAMA*, 1995, 274: 335-337.
- [11] Spyropoulos AC. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients[J]. *Chest*, 2005, 128: 958-969.
- [12] Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94: 750-759.
- [13] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis [J]. *JAMA*, 2005, 293: 715-722.
- [14] Mandalà M, Falanga A, Roila F, et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22 (Suppl 6):85-92.
- [15] Yu YB, Gau JP, Liu CY, et al. A nation-wide analysis of venous thromboembolism in 497 180 cancer patients with the development and validation of a risk-stratification scoring system [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108: 225-235.
- [16] Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 5490-5505.
- [17] Xu XF, Yang YH, Wang C, et al. Prevalence and incidence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care unit[J]. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29: 1034-1037. (in Chinese) 徐晓峰, 杨媛华, 王辰, 等. 内科重症监护病房中深静脉血栓的发病情况 & 危险因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29: 1034-1037.
- [18] Sun KK, Wang C, Pang BS, et al. The prevalence of deep venous thrombosis in hospitalize patients with stroke[J]. *Natl Med J Chin*, 2004, 84: 637-641. (in Chinese) 孙葵葵, 王辰, 庞宝森, 等. 住院脑卒中患者下肢深静脉血栓形成发病情况分析[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84: 637-641.
- [19] Liu LP, Zheng HG, Wang DZ, et al. Risk assessment of deep-Vein thrombosis after acute stroke: a prospective study using clinical factors[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2014, 20: 403-410.
- [20] Zhang XF, He JG, Cheng XS, et al. The morbidity of DVT with heart failure, stroke, cancer and bone trauma of low extremity, and PE in DVT[J]. *Chin J Prevent Control Chronic No-Communicable Dis*, 2001, 9: 206-208. (in Chinese) 张啸飞, 何建国, 程显声, 等. 心力衰竭、脑卒中、肿瘤及骨伤病下肢深静脉血栓形成及肺栓塞发生率的临床流行病学调查 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2001, 9: 206-208.
- [21] Duan SC, Yang YH, Li XY, et al. Prevalence of deep venous thrombosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123: 1510-1514.
- [22] Zhang YH, Yang YH, Chen WH et al. Prevalence and associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer [J]. *Chest*, 2014, 146: 650-658.
- [23] Tapson VF, Decousus H, Piovella F, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings of the international medical prevention registry on venous thromboembolism (IMPROVE) [J]. *Chest*, 2007, 132: 936-945.
- [24] Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2008, 371: 387-394.
- [25] Ge J, Li Y, Jin X, et al. Venous thromboembolism risk assessment and thromboprophylaxis among hospitalized acute medical patients in China-the RAMP Study [J]. *Thromb Res*, 2010, 126: 270-275.
- [26] Liang LR, Zhang Z, Wang H, et al. Proportion and prevention of venous thromboembolism among hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing[J]. *Natl Med J Chin*, 2013, 93: 2337-2340. (in Chinese) 梁立荣, 张竹, 王虹, 等. 北京地区慢性阻塞性肺疾病急性加重住院患者静脉血栓栓塞症的发生及预防情况[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93: 2337-2340.
- [27] CLOTS Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153: 553-562.
- [28] Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2005, 65: 865-869.
- [29] Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 1973, 288: 545-551.
- [30] Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin[J]. *Scott Med J*, 1981, 26: 115-117.
- [31] Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism[J]. *Crit Care Med*, 1982, 10: 448-450.
- [32] Kapoor M, Kupfer YY, Tessler S. Subcutaneous heparin prophylaxis significantly reduces the incidence of venous thromboembolic events in the critically ill[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27 (Suppl): A69.
- [33] Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, et al. Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis [J]. *Chest*, 2011, 140: 374-381.
- [34] King CS, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs. three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical populations: a meta analysis[J]. *Chest*, 2007, 131:

- 507-516.
- [35] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(Suppl): 519S-522S.
- [36] Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients[J]. Ann Intern Med, 2007, 146: 278-288.
- [37] Che DH, Cao JY, Shang LH. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin use for cancer treatment: a meta-analysis[J]. Eur J Intern Med, 2013, 24: 433-439.
- [38] Zheng H, Gao YN, Yan X, et al. Prophylactic use of low molecular weight heparin in combination with graduated compression stockings in post-operative patients with gynecologic cancer[J]. Chin J Oncol, 2014, 36: 39-42. (in Chinese) 郑虹,高雨农,燕鑫,等. 术后应用低分子肝素联合逐级加压弹力袜预防妇科恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞性疾病[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36: 39-42.
- [39] Turpie AG. Extended duration of thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: optimizing therapy[J]? J Thromb Haemost, 2007, 5: 5-11.
- [40] Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2010, 153: 8-18.
- [41] Bergmann JF, Neuhaert E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group[J]. Thromb Haemost, 1996, 76: 529-534.
- [42] Harenberg J, Roebuck P, Heene DL. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. The Heparin Study in Internal Medicine Group[J]. Haemostasis, 1996, 26: 127-139.
- [43] Lechler E, Schramm W, Flosbach CW, et al. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group[J]. Haemostasis, 1996, 26: 49-56.
- [44] Kleber FX, Witt C, Vogel G, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease[J]. Am Heart J, 2003, 145: 614-621.
- [45] Alikhan R, Cohen AT. A safety analysis of thromboprophylaxis in acute medical illness [J]. Thromb Haemost, 2003, 89: 590-599.
- [46] Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials [J]. Thromb Haemost, 2000, 83: 14-19.
- [47] Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison[J]. Lancet, 2007, 369: 1347-1355.
- [48] Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke (Cochrane review) [J]. Stroke, 2002, 33: 1925-1926.
- [49] Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients[J]. N Engl J Med, 2011, 365: 2167-2177.
- [50] Levine MN, Gu C, Liebman HA, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10: 807-814.
- [51] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. PLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2013, 368: 699-708.
- [52] Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients [J]. N Engl J Med, 2013, 368: 513-523.
- [53] Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer[J]. Lancet, 1994, 343: 886-889.
- [54] Zhang J, Zhang YL, Ma KX. Efficacy and safety of adjunctive anticoagulation in patients with lung cancer without indication for anticoagulants: a systematic review and meta-analysis[J]. Thorax, 2013, 68: 442-450.
- [55] Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr Fitzgerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism[J]. Chest, 2011, 140: 706-714.
- [56] Langford Nj, Stansby G, Avital L. The management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing: summary of NICE Guideline CG144[J]. Acute Med, 2012, 11: 138-142.
- [57] Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6: 405-414.
- [58] Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators [J]. Chest, 2011, 139: 69-79.

(收稿日期: 2015-02-26)

(本文编辑: 段春波)