

2014-2015 年中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症的 诊断与治疗专家共识

制定者：中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)；
中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC)；
中华医学会血液分会白血病淋巴瘤委员会
发布日期：2014-10

静脉血栓栓塞症（VTE）是肿瘤的重要并发症之一，发生率为 4%至 20%，也是导致肿瘤患者死亡的原因之一。肿瘤患者发生 VTE[包括深静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE）]的风险比非肿瘤患者高数倍。住院和接受积极治疗的肿瘤患者是 VTE 发生的高危人群。国外循证医学研究发现，肿瘤患者伴血栓形成风险升高 4.1 倍，而化疗则升高 6.5 倍。在所有 VTE 患者中，肿瘤患者占 20%，其中接受化疗的患者占有所有 VTE 患者人数大约占 13%。

尽管风险如此之高，2010 年国内在 CSCO 及哈尔滨血液病肿瘤研究所制定了《中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗专家共识》。经过四年多的临床实践已引起了肿瘤医护人员的重视，已经成为肿瘤并发静脉血栓栓塞的指导性文献。但由于条件限制还有少部分三甲医院肿瘤科及三甲肿瘤专科医院还没有完全推广。一方面是肿瘤患者的 VTE 防治涉及多学科，循证医学资料多而庞杂，缺少系统归纳；二是尽管 VTE 预防的概念已经被普遍接受，但国内尚缺乏针对肿瘤患者的 VTE 防治的循证医学，因而限制了肿瘤患者的 VTE 防治工作。

为此中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会（CSCO），中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会（CRPC）和中华医学会血液分会白血病淋巴瘤委员会在 2014 年 8 月组织国内临床肿瘤及血液学和止血血栓专家对肿瘤患者 VTE 的发生率、危险因素、预防方法与治疗原则进行了更新，形成 2014-2015 年中国共识指南，供临床肿瘤医师参考。以下是中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症的诊断与治疗部分的内容：

一、诊断

1、诊断流程

图1. 深静脉血栓（DVT）/浅静脉血栓（SVT）的诊断流程

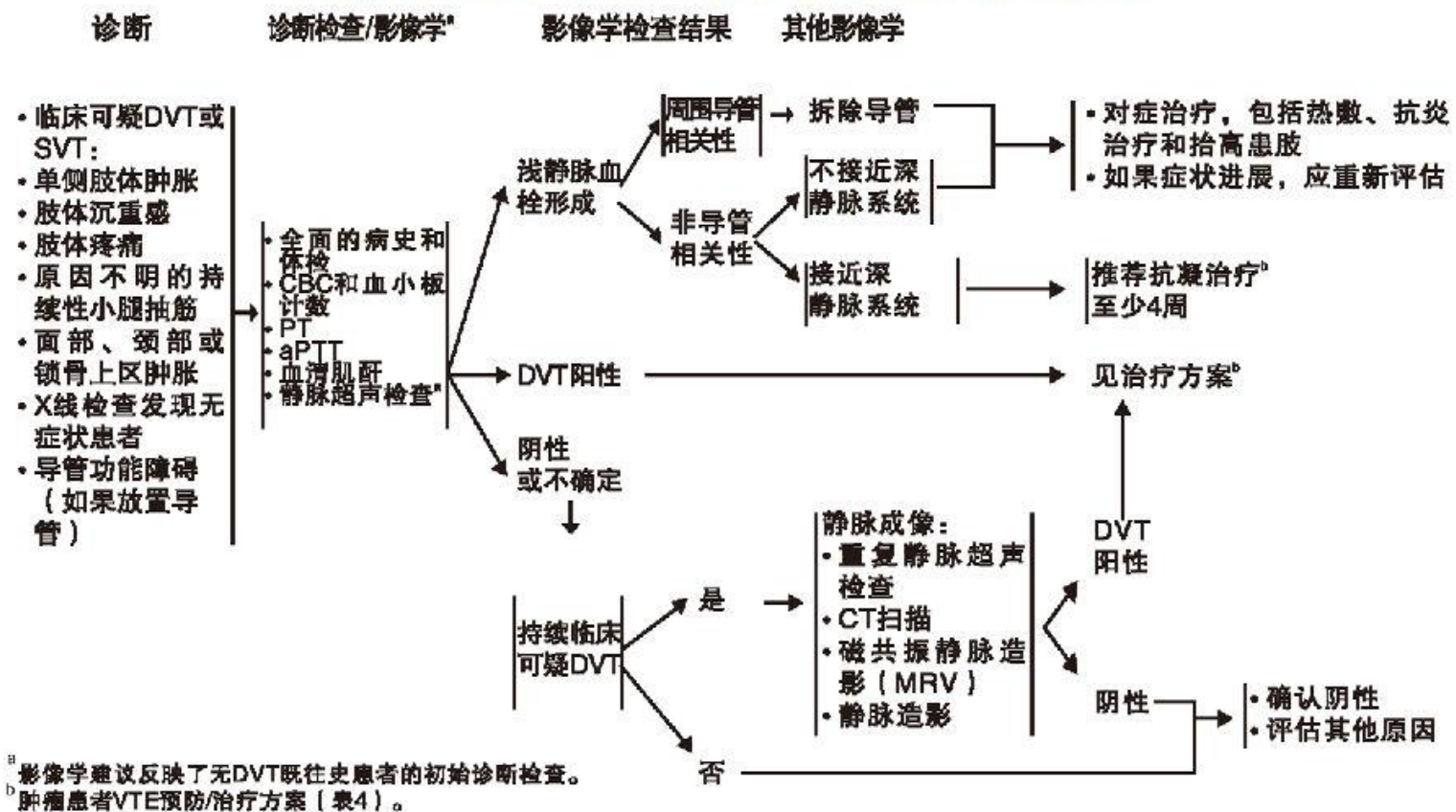
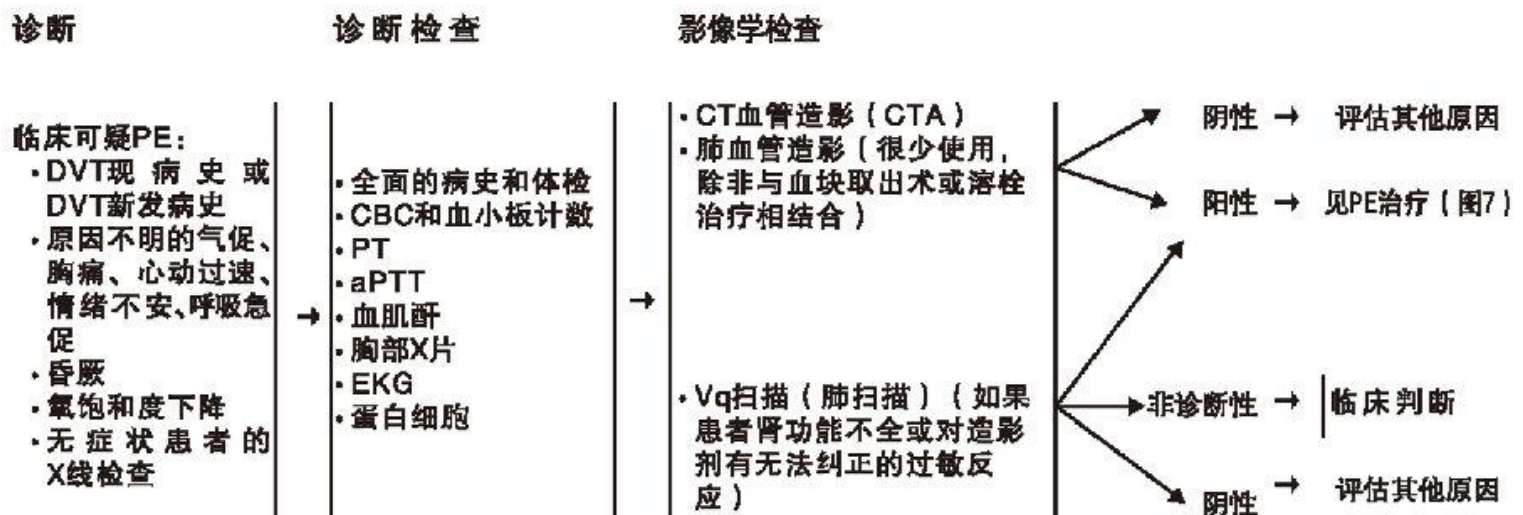


图2. 肺栓塞的诊断流程



^a 对于肿瘤患者，D-二聚体的诊断效力有限。可加入白细胞，如白细胞下降为高凝。

2、诊断与评价

静脉血栓形成 典型的临床症状包括疼痛、静脉血栓形成的同侧下肢远端水肿和沉重或锁骨上区水肿，但并非所有病例均存在上述症状。如果出现任何急性深静脉血栓形成的明显的临床症状/体征，临床上应高度怀疑 DVT，由而提高对 DVT 的认识。D-二聚体检验用于肿瘤患者的 DVT 诊断可靠性有限，肿瘤患者 D-二聚体均升高。这时应考虑应用蛋白 C，如蛋白 C 下降应该考虑高凝的可能。

推荐患者尽可能接受血管超声检查。多普勒静脉超声检查是初步诊断 DVT 的首选静脉影像学方法。多普勒超声可以进行静脉加压分析和静脉血流多普勒成像，目前认为血管加压检查评估更权威。

如果超声检查结果阴性或不确定，并且临床上持续高度怀疑 DVT，建议采取其它成像方法（按优先顺序排列）。1）造影剂增强计算机断层扫描（CT）（即间接 CT 静脉造影），但该方法需要浓度相对较高的造影剂。2）磁共振成像（MRI，MR 血管造影）可以敏感而特异性地评价盆腔静脉和腔静脉，且无需使用造影剂。3）静脉造影，是 DVT 诊断的金标准。

确诊 DVT 患者在抗凝治疗期间和治疗后，临床上应该监测抗凝治疗的疗效。随访检查及影像学评价能让医生及时发现接受抗凝治疗患者的血栓进展和治疗成功后的 DVT 复发。

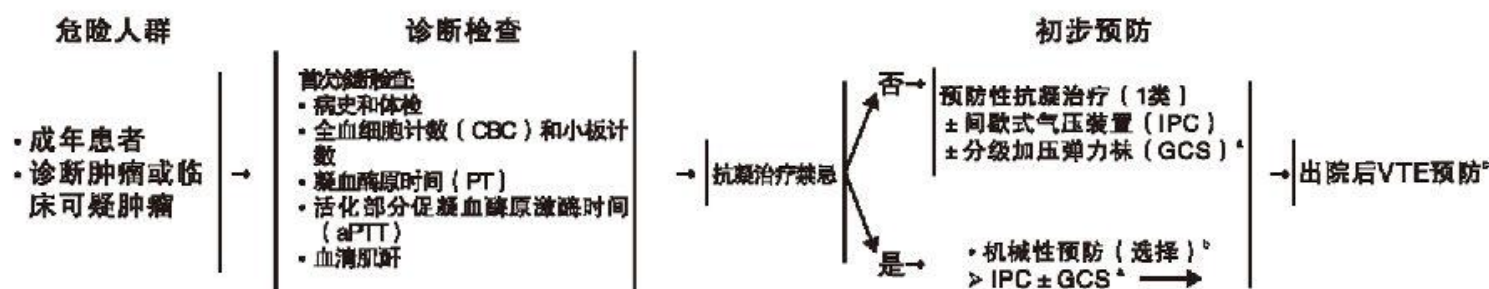
浅表血栓性静脉炎 浅表血栓性静脉炎的诊断主要根据临床症状（如触痛、红斑；浅静脉相关性坚硬条索）和超声检查 DVT 的阴性结果。症状进展期间，应进行随访影像学评价。对于大隐静脉和股总静脉的隐股交界处（交界处 2 厘米内）血栓的患者，鉴于累及深静脉系统和造成栓塞的风险，应接受 DVT 的治疗。本共识中，浅表血栓性静脉炎的定义不包括周围导管相关性血栓症。

肺栓塞 典型的临床症状包括不明原因的呼吸急促、胸痛、心动过速、情绪不安、呼吸急促、晕厥、氧饱和度下降，但并非所有 PE 都存在这些临床典型症状。浅表血栓性静脉炎的诊断主要根据临床症状（如触痛、红斑；浅静脉相关性坚硬条索）和超声检查 DVT 的阴性结果。症状进展期间，应进行随访影像学评价。对于大隐静脉和股总静脉的隐股交界处（交界处 2 厘米内）血栓的患者，鉴于累及深静脉系统和造成栓塞的风险，应接受 DVT 的治疗。本共识中，浅表血栓性静脉炎的定义不包括周围导管相关性血栓症。

二、预防与治疗

1、肿瘤相关的 VET 预防

图3. 住院患者的静脉血栓栓塞症预防



^a应当测量患者弹力袜压力并监测不良反应，特别是患周围神经病的活动受限患者。

^b大多数数据来自于外科患者；外推至内科患者人群。

^c见出院后患者和能走动的高危肿瘤患者的VTE预防 (图5)

图4. 出院后患者和下床活动的高危肿瘤患者的VTE预防



^f 高风险的腹部/盆腔手术患者包括行消化道恶性肿瘤手术的患者、静脉血栓栓塞病史的患者、麻醉时间超过2小时、卧床休息> 4天、晚期疾病和年龄大于60岁的患者。

^g 对于接受具有高度血栓形成性的抗血管生成治疗的特殊患者 (即，接受沙利度胺/来那度胺和高剂量地塞米松 [≥480mg/月]或阿霉素或多个药物联合化疗的多发性骨髓瘤患者，或伴有两个或以上独立的或骨髓瘤风险因素的骨髓瘤患者，推荐的预防性治疗是预防性使用低分子肝素或华法林 [调整至INR2-3]。对于伴有一个或以下独立的或骨髓瘤风险因素的骨髓瘤患者，可使用阿司匹林75-325 mg，每日1次。

机械性预防 对于住院的肿瘤患者，在没有机械性预防禁忌症 (如外周动脉疾病、开放性伤口、充血性心力衰竭、急性浅表静脉或深静脉血栓等) 的情况

下，应考虑采用静脉加压装置（VCD）进行机械性预防。静脉加压装置的主要优势之一是不存在相关的出血风险。但是，缺点包括：可能干扰活动和必须不间断保持设备在附近。分级加压弹力袜作为一种机械性预防方法，可与 VCD 联合使用。

药物预防

住院患者 鼓励对所有住院肿瘤患者进行 VTE 风险评估。前面列出了较常用的 Khorana 评分和 Caprini 评分系统及 VTE 风险分析，它的优势在于个体化的评估患者 VTE 风险，并根据不同的评分结果而提出了抗凝建议。对于无抗凝治疗禁忌的所有肿瘤住院患者（或临床疑似肿瘤患者），若患者的活动量不足以减少静脉血栓栓塞的危险（例如卧床）或属于静脉血栓栓塞高危患者，则应进行预防性抗凝治疗。抗凝治疗应贯穿整个住院期间。推荐的药物列于附表（表 4）。比较不同抗凝治疗方案对肿瘤患者静脉血栓栓塞症预防作用的研究并没有明确哪个方案的疗效更加卓越。

门诊患者 肿瘤患者出院后仍然存在静脉血栓栓塞风险。在一些外科和内科肿瘤患者中，静脉血栓栓塞风险非常高，应在门诊患者中考虑 VTE 的预防性治疗。因此推荐高危肿瘤手术患者使用延期（长达 4 周）的 VTE 预防性治疗。

虽然没有数据支持内科肿瘤患者的延长门诊预防性治疗，但对于接受高凝化疗方案的患者，也应考虑给予预防性抗凝。研究显示，在多发性骨髓瘤患者，当血管生成抑制剂（如反应停或来那度胺）联合地塞米松或含阿霉素化疗方案时，将导致 10%-20% 的 VTE 发生率。推荐的抗凝药列于表 4。

2、肿瘤相关 VTE 的治疗

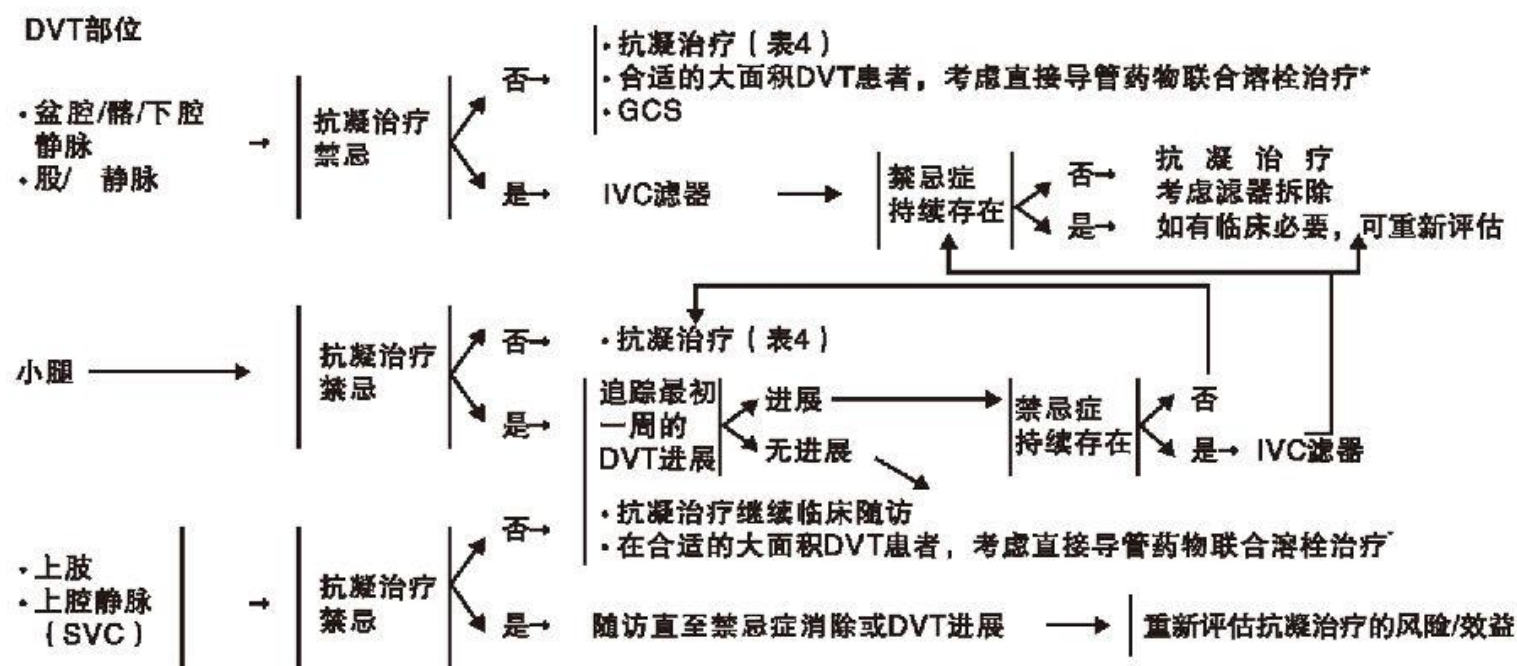
对于不合并抗凝禁忌症的肿瘤患者，一旦确诊静脉血栓栓塞症，应立即开始治疗（疗程 5-7 天），可以使用、低分子肝素、普通肝素（静脉给药）或磺达肝癸钠。对于合并静脉血栓栓塞的肿瘤患者，低分子肝素长期治疗效果更佳，因此急性期治疗采用低分子肝素更加可取，除非急性期存在使用禁忌症。如果将采用华法林作为长期用药，那么应该有一个短期的、至少 5-7 天的过渡期，在这个期间，联合使用注射用抗凝药物（如普通肝素，低分子肝素或磺达肝癸钠）与华法林，直至 $INR \geq 2$ 。

深静脉血栓形成的肿瘤患者，应接受 3-6 个月以上的低分子肝素或华法林治疗，而合并肺栓塞的患者应接受 6-12 个月以上的治疗。推荐低分子肝素单药治疗（不联合华法林）用于近端深静脉血栓形成或肺栓塞的长期治疗，和无抗凝禁忌症的晚期或转移性肿瘤患者的复发性 VTE 的预防性治疗。对于活动性肿痛或持续高危的患者，应考虑无限期抗凝治疗。

肺栓塞的治疗 在无抗凝治疗相对禁忌症的患者，一旦确诊肺栓塞，应立即启动抗凝治疗；诊断肺栓塞的同时或一旦获得相关数据，应立即进行风险评估。当评估了肺栓塞高危患者的肿瘤状况后，医生应考虑溶栓治疗和/或肺部取栓术，并同时评估患者的出血风险。此外，这类患者可以考虑使用下腔静脉滤器。

浅表血栓性静脉炎的治疗 推荐消炎药、热敷及抬高患肢作为浅表性血栓性静脉炎的初期治疗。对于血小板计数小于 20000-50000/ μL 或严重血小板功能障碍的患者，应避免使用阿司匹林和非甾体抗炎药（NSAID）。抗炎药物只推荐用于浅表性血栓性静脉炎的对症治疗，而不作为深静脉血栓形成的预防性治疗。对于简单的、自限性浅表血栓性静脉炎，不建议预防性抗凝治疗。对于症状恶化的浅表血栓性静脉炎患者或累及邻近大隐静脉与股总静脉交界处大隐静脉近心端的患者，应考虑抗凝治疗（如：至少 4 周静脉注射普通肝素或低分子肝素）。静脉用药紧急治疗后可以选择过渡到华法林治疗（INR2-3）

图5. 深静脉血栓的治疗

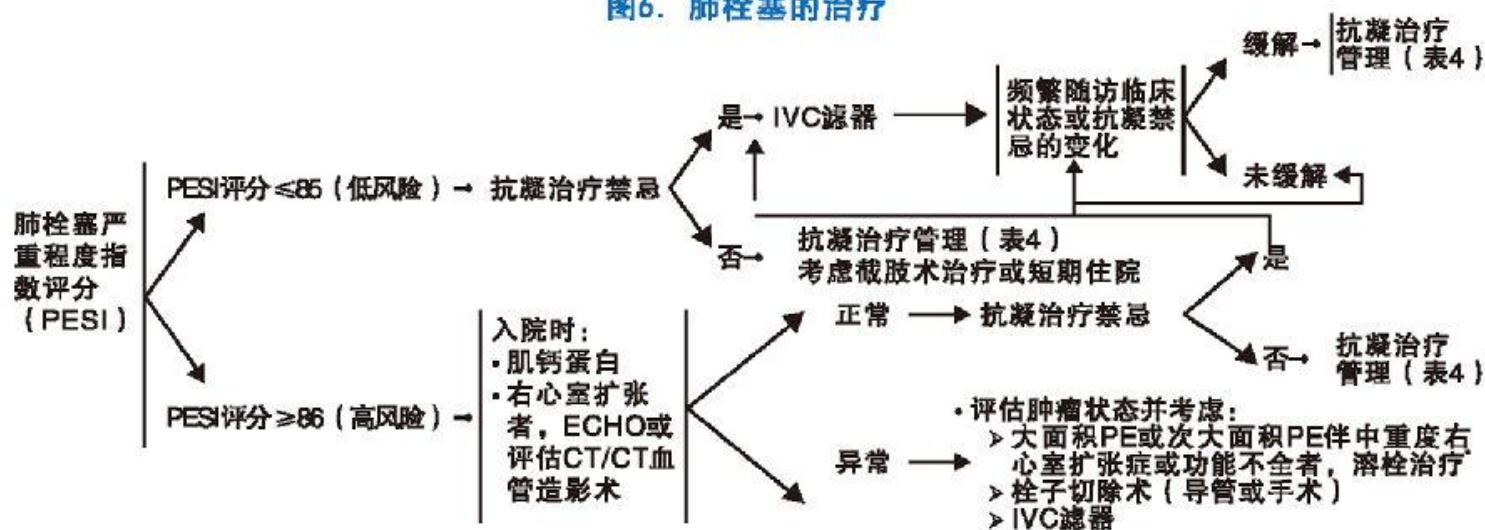


*导管直接溶栓治疗的标准治疗方案包括尿激酶12万到18万单位/小时, 重组阿替普酶 (rtPA) 0.5至1.0毫克/小时, 重组瑞替普酶0.25至0.75单位/小时或替奈普酶0.25至0.5毫克/小时。

治疗疗程: 1. DVT至少3—6个月, PE至少6—12个月。

2. 若发生导管相关血栓, 则须在导管放置期内持续抗凝, 推荐抗凝期至少3个月。

图6. 肺栓塞的治疗



阿替普酶 (t-PA) 50mg或100mg, 静脉输注2小时以上, 是适合溶栓治疗的PE患者的推荐溶栓疗法。

治疗疗程: 1. DVT至少3—6个月, PE至少6—12个月。

2. 若发生导管相关血栓, 则须在导管放置期内持续抗凝, 推荐抗凝期至少3个月。

3、VTE Caprini 高危评分及 2012 年 ACCP 标准

▪附表

▪表3. VTE高危评分（Caprini）

高危评分	病史	实验室检查	手术
1	年龄41-60（岁）		计划小手术
	肥胖（BMI>25）		
	不明原因死产，习惯性流产（≥3次），早产伴有新生儿凝血症或发育受限		
	妊娠期或产后（一月内）		
	口服避孕药或激素替代治疗		
	卧床的内科患者		
	炎症性肠病史		
	下肢水肿		
	静脉曲张		
	严重的肺部疾病，含肺炎（一月内）		
	肺功能异常，COPD		
	急性心肌梗塞		
	充血性心力衰竭（一月内）		
	败血症（一月内）		
	大手术史（一月内）		
	其他高危因素		
2	年龄61-74（岁）		
	石膏固定（一月内）		
	患者需要卧床大于72小时		
	恶性肿瘤（既往或现患）		
3	年龄≥75（岁）	抗心磷脂抗体阳性	中心静脉置管
	深静脉血栓/肺栓塞史	凝血酶原20210A阳性	腹腔镜手术（>45分钟）
	血栓家族病史	因子V Leiden 阳性	大手术（>45分钟）
	肝素引起的血小板减少HIT	狼疮抗凝物阳性	关节镜手术
	未列出的先天或后天血栓形成	血清同型半胱氨酸升高	
4	脑卒中（一月内）		择期下肢关节置换术
	急性脊髓损伤（瘫痪）（一月内）		髋关节，骨盆或下肢骨折
			多发性创伤（一月内）
总分			
合计评分			

▪表4 预防建议

2—3	IPC
3—4	PC; UFH,LMWH,FxaI
5—8	IPC; UFH,LMWH,FxaI(7-10天)
>8	IPC; UFH,LMWH,FxaI(30天)

临床实践药物预防还应遵循药物说明书和各国药物审批情况

▪表5 手术患者30日内发生VTE概率

高危评分	发生VTE概率 (95%CI)
0—1	0.00%
2	0.70%
3—4	0.97%
5—6	1.33%
7—8	2.58%
9+	6.51%

▪表6. 肺栓塞严重程度指数表¹

预测因素	评分
年龄, 每岁	年龄, 岁数
男性性别	+10
心力衰竭病史	+10
慢性肺病病史	+10
脉搏 ≥ 110 次/分	+20
呼吸频率 ≥ 30 次/分 ²	+20
体温 $< 36^{\circ}\text{C}$	+20
动脉氧饱和度 $< 90\%$ ²	+20
收缩压 < 100 mmHg	+30
癌症病史	+30
精神状态改变 ³	+60
总分	
低风险 (≤ 85 分)	90天的死亡率是2%
高风险 (≥ 86 分)	90天的死亡率是19%

备注： 1 Donze J,Le Gal G,Fine M J,et al.Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Scale.Throm Haemos 2008; 100:943-948.2 无论是否予以吸氧。3 定义为精神混乱、定向障碍或嗜睡。

4、肿瘤患者 VTE 预防和治疗药物及逆转药物（见下表）

表 肿瘤患者的 VTE 预防/治疗方案

药物名称	VTE 预防	VTE 治疗	逆转药物
普通肝素	5000IU 皮下注射，每 8/h 时 1 次	静脉给药，负荷剂最 80IU/kg,继以每小时 18IU/kg 输注。治疗目标为使 aPTT 达到 2-2.5 倍正常值。	*鱼精蛋白 1 mg/100 单位肝素（考虑到 UFH-1 小时的半衰期），缓慢静脉输入（不能快过 5mg/分钟）； *密切监测 aPTT； *最大剂量量 50mg（例如：患者在推注 5000 单位普通肝素后立即出血，则给予 50mg 鱼精蛋白。患者每小时给予 1250 单位时出现出血，则给与 24mg 鱼精蛋白，以逆转最后 4 小时输注的残留肝素的作用）
低分子肝素（LMWH）	2000IU-5000IU，皮下注射，每日 1 次或 2000-2500 IU 一日二次皮下注射	80-100IU/Kg，皮下注射，每 12 小时 1 次	*如果在给药后 8 小时内给予，1mg 鱼精蛋白/100 单位那屈肝素，或 1mg/mg 依诺肝素，或 1mg/100 单位达肝素； *如果在给药后 >8 小时给予，0.5mg 鱼精蛋白/100 单位那屈肝素，或 0.5mg/mg 依诺肝素，或 0.5mg/100 单位达肝素； *如果在给药后 >12 小时给与，则根据临床情况（如 LMWH 剂量、肾功能、出血严重程度）决定是否有鱼精蛋用药指征； *鱼精蛋白给药为缓慢 IV 输入（不能快过 5mg/分钟）最大剂量 50mg
磺达肝葵钠	2.5mg，皮下注射，每日 1 次	50-100Kg：7.5mg，每日 1 次 <50Kg：5mg，每日 1 次 >100Kg：10mg 每日 1 次	用重组人七因子（rhFVIIa）90g/kg IV 逆转治疗剂量的磺达肝葵钠的作用
华法林		5-10mg 口服每日一次，调整剂量使 INR 在 2 至 3 之间，用于长期治疗预防复发	华法林的半衰期为 20-60 个小时；INR<5，无出血或 INR 5-9，无出血 *暂停华法林给药； *离危出血的患者考虑小剂量口服维生素 K1（phytonadione）1-2.5mg； *密切监测 INR：INR>9，无出血； *暂停华法林给药； *考虑小剂量口服维生素 K1（phytonadione）2.5mg，特别是高危出血的患者； *密切监测 INR：严重出血（不论 INR 为何值）或威胁生命的出血； *暂停华法林给药； *给予维生素 K1（phytonadione）10mg 经静脉 60 分钟内给药； *给予浓缩凝血酶原复合物（PCC）25-50 单位/kg+新鲜冷冻血浆（FFP）2-3 单位或 15ml/kg（如果没有 PCC）或 rhFVIIa 20g/kg 静脉给药； *密切监测 INR，必要时重复给予 PCC 或 FFP

5、肿瘤患者 VTE 预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌症

■表8. 预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌症

- 近期中枢神经系统（CNS）出血、颅内或脊髓高危出血病灶
- 活动性出血（大出血）：24小时内输血超过2单位
- 慢性、有临床意义的可测量出血>48小时
- 血小板减少症（血小板 $<50 \times 10^9/L$ ）
- 血小板严重功能障碍（尿毒症、用药、再生障碍性贫血）
- 近期进行出血风险很高的大型手术
- 凝血障碍基础疾病
- 凝血因子异常（如，VIII因子缺乏症，严重肝病）
- PT或aPTT升高（狼疮抑制剂除外）
- 腰麻/腰椎穿刺
- 高危跌倒（头部创伤）