

· 诊疗方案 ·

内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议

《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

目 录

概述

一、相关定义

二、内科住院患者静脉血栓栓塞症(VTE)的

患病率与危险因素

1. 内科住院患者 VTE 的患病率

2. 内科住院患者发生 VTE 的危险因素

三、内科住院患者 VTE 预防性治疗的效果评

价

1. 机械性预防措施

2. 低剂量普通肝素

3. 低分子肝素

4. 维生素 K 拮抗剂

5. 磺达肝癸钠

预防性治疗的指征与方法

一、需要进行 VTE 预防性治疗的内科患者

二、VTE 预防性治疗的方法

(一)机械性预防措施

(二)药物预防性治疗

1. 低剂量普通肝素

2. 低分子肝素

3. 维生素 K 拮抗剂

4. 磺达肝癸钠

三、一些特殊临床情况下的 VTE 预防性治疗

1. 急性心肌梗死

2. 急性脑卒中

3. 重症监护病房(ICU)患者

4. 恶性肿瘤

5. 肾功能不全

四、几点说明

附一:肝素诱导的血小板减少症

附二:内科患者静脉血栓栓塞症的治疗原则

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是住院患者常见并发症和重要的死亡原因之一。临床上,外科住院患者 VTE 的预防已受到重视^[1],与此相比,对内科住院患者 VTE 的预防则尚显不足,其原因一方面为内科住院患者病情复杂多变,难以及时识别发生 VTE 的高危者;二是成功预防内科住院患者 VTE 的循证医学资料不多,还没有被内科医生们普遍接受。有鉴于此,我们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、预防方法及治疗原则进行了讨论,形成此专家建议,供临床医师参考。

概 述

一、相关定义

VTE 是包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)在内的一组血栓栓塞性疾病,是遗传、环境及行为等多种危险因素共同作用的全身性疾病。无诱因发病者称特发性 VTE,其防治有一定的特殊性。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2009.01.001

通信作者:李小鹰,100853 北京,解放军总医院老年心血管科,Email:lixxy@mx.cei.gov.cn;王辰,100020,首都医科大学附属北京朝阳医院 北京呼吸疾病研究所,Email:cyh-birm@263.net

DVT 约占 VTE 的 2/3,指血液在深静脉内异常凝结,导致静脉回流障碍的病症。好发于下肢深静脉,可以无症状或出现局部疼痛、压痛和远端肢体水肿。发生于腠静脉以上部位的近端 DVT 是肺栓塞栓子的重要来源。

PTE 约占 VTE 的 1/3,指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支致肺循环和呼吸功能障碍,常表现为呼吸困难、胸闷、胸痛,大面积 PTE 可发生低血压、休克甚至猝死^[2]。

二、内科住院患者 VTE 的患病率与危险因素

1. 内科住院患者 VTE 的患病率:病理资料显示,综合医院死于 PTE 的患者仅 25%有近期手术史,其他均为因内科疾病而制动的患者^[3]。国外调查资料表明,内科住院患者中 VTE 的患病率约为 12%,其中无症状近端 DVT 病死率较远端高^[4]。三项大规模临床研究资料分别显示,内科住院患者如不采取血栓预防措施,VTE 的患病率可达 14.9%、4.96%、10.5%^[5-7]。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%^[8-10];急性心肌梗死(acute myocardial infarction, 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 的患病率高达 30%~50%^[11]。资料表明,致死性 PTE 是猝死的主要原因之一,占综合医院内科患者总死亡人数的 10%^[3, 12],无预防措施的内科住院患者中约有 1/20 可能患致死性 PTE^[13]。

癌症患者发生 VTE 的风险较非癌症患者至少增加 6 倍,并导致其生存率显著下降^[13-14]。血栓形成的风险在乳腺淋巴瘤结活检阴性的患者中为 1%,而在进展期患者中为 17%^[4]。癌症患者的非手术治疗也增加了 VTE 发生的风险,如放疗、化疗、糖皮质激素等治疗^[15]。

我国的流行病学资料显示,在 ICU 患者^[16]、脑卒中患者^[17]及心血管疾病患者^[18]中,VTE 患病率分别为 27.0%、21.7%和 4.0%。前瞻性的流行病学调查显示,老年内科住院患者 VTE 的患病率为 9.7%,其中 PTE 为 1.9%;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%)。在有 VTE 病史、静脉曲张、中心静脉置管和永久起搏器置入患者中 VTE 的患病率更高,分别是 34.8%、20.5%、18.9%和 17.6%^[19]。因此,我们认为内科

住院患者,特别是其中的老年患者应当列为 VTE 高危人群,而不是像过去所认为的仅为中低危者。

目前,大多数内科住院患者没有进行 VTE 预防性治疗。国际急症内科住院患者 VTE 预防研究(IMPROVE)显示^[20],所入选 1500 例高危患者中仅有 39%接受了 VTE 的预防性治疗。最近完成的急症住院患者静脉血栓栓塞风险及预防(ENDORSE)的研究结果显示,仅有 40%的内科 VTE 高危患者接受了 VTE 预防性治疗^[21]。我国内科 VTE 高危者接受 VTE 预防性治疗的比率仅为 13%^[19],远低于上述国外的报道。

2. 内科住院患者发生 VTE 的危险因素:内科住院患者发生 VTE 的危险因素包括以下三方面,一是导致急性入院的短期因素,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;二是基础及慢性疾病,如 VTE 病史、静脉曲张、慢性心力衰竭、恶性肿瘤、偏瘫、高龄(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;三是能增加 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、糖皮质激素类药物治等。合并两项以上危险因素的患者发生 VTE 的风险更高。

三、内科住院患者 VTE 预防性治疗的效果评价

1. 机械性预防措施:包括应用分级加压弹力袜(graduated compression stockings, GCS)、间歇充气加压(intermittent pneumatic compression, IPC)泵和足底静脉泵(venous foot pump, VFP)。目前,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研究。一项临床研究结果证实,缺血性脑卒中患者 GCS 联合 IPC 预防 VTE 优于单用 GCS,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%^[22]。

2. 低剂量普通肝素(low-dose unfractionated heparin, LDUH):LDUH 皮下注射可以预防 VTE。三项临床随机对照研究结果证实,与应用安慰剂比较,使用 LDUH 明显降低了无症状 DVT 的患病率,但住院病死率的差异无统计学意义^[23-25]。在 ICU 患者中,与安慰剂比较,使用 LDUH 者 VTE 发生的相对危险降低 55%^[24, 26]。LDUH 的有效剂量为 5000 U, 3 次/d,但 LDUH 3 次/d 的疗效是否优于 2 次/d 尚不明确。一项包

含近 8000 例患者的荟萃分析中,LDUH 3 次/d 组的主要出血事件明显增加,而 LDUH 2 次/d 组的 VTE 事件虽有增加,但未达到统计学意义^[27]。

3. 低分子肝素 (low molecular weight heparin, 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%^[28-29]。有效剂量为依诺肝素 (enoxaparin)40 mg 皮下注射,1 次/d;达肝素 (dalteparin)5000 U,1 次/d^[28]。亚组分析结果显示,充血性心力衰竭患者[纽约心脏病学会心功能分级 (NYHA)为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]。在 221 例重症慢性阻塞性肺疾病 (COPD)机械通气治疗患者中,那屈肝素 (nadroparin)组较安慰剂组的 DVT 相对危险降低了 45%,而大出血发生率没有增加^[5]。

LMWH 的治疗时间为 6~14 d,而疗效可长达 3 个月。在一项超过 4000 例患者延长使用 LMWH 的随机研究中^[30-31],分别给予 LMWH 6~14 d 和 30 d,经下肢加压超声 (compressed ultrasound, 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%,但延长治疗组出血和大出血发生率显著增加,全因死亡率无明显差别。

LMWH 的疗效是否优于 LDUH? 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之间的差异无统计学意义^[32-35];一项系统回顾分析结果提示,用 LDUH 和 LMWH 进行血栓预防时二者的大出血发生率相似^[36]。但在另一项包含 8 个研究的荟萃分析中,LMWH 比 LDUH 组大出血的发生率减低 52%^[37]。在 1762 例急性缺血性脑卒中患者中,LMWH (依诺肝素,40 mg/d)较 LDUH (5000 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^[36]。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 (danaparoid)和依诺肝素组为 13%^[38]。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,因而有更广泛的应用前景,但费用较高。

4. 维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonist, VKA):关于以 VKA 预防内科住院患者 VTE 效果的研究较少。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钠的疗效,显示有症状的 VTE 患病率在低剂量华法林钠组[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%^[39]。

5. 磺达肝癸钠 (fondaparinux):临床研究证实,磺达肝癸钠 2.5 mg,1 次/d,同样可有效预防内科住院患者 VTE 的发生。治疗 6~14 d 后,磺达肝癸钠组 VTE 总体患病率为 5.2%,安慰剂组为 10.5%^[7]。亚组分析结果显示,在充血性心力衰竭 (NYHA 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,磺达肝癸钠组预防 VTE 的疗效优于安慰剂组^[7]。

预防性治疗的指征与方法

一、需要进行 VTE 预防性治疗的内科患者

应对所有内科住院患者进行 VTE 风险评估,并考虑是否需要应用 VTE 的预防性治疗。建议对下列内科住院患者进行 VTE 的预防性治疗: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、COPD 急性加重、急性脑梗死、心力衰竭 (NYHA 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 $> 30 \text{ kg/m}^2$)及高龄 (年龄 ≥ 75 岁)。

二、VTE 预防性治疗的方法

建议所有符合上述条件的呼吸衰竭、心力衰竭、急性脑梗死等 (见上节)内科住院患者应根据具体情况选择机械性预防治疗和 (或)一种药物预防性治疗。

(一)机械性预防措施

1. 下列内科住院患者需要应用机械方法预防 VTE:(1)无机械预防性治疗禁忌证的 VTE 高危患者,建议与药物预防联合应用;(2)对抗凝药物治疗有禁忌证的 VTE 高危患者;(3)出血性脑卒中或缺血性脑卒中,抗凝治疗弊大于利的患者。

2. 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。

3. 机械方法预防 VTE 的禁忌证: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。

(二) 药物预防性治疗

对于存在危险因素的内科住院患者,如无禁忌证,根据患者情况,可选择以下一种药物进行预防。单独应用阿司匹林无助于预防 VTE。

1. LDUH: 内科 VTE 高危患者可以应用 LDUH 进行预防。有效的治疗剂量是 5000 U, 皮下注射, 1 次/12 h, 6~14 d。肝素应用的禁忌证: 出血性疾病、凝血功能障碍、外伤与术后渗血、先兆流产、恶性高血压、细菌性心内膜炎及对肝素过敏者。LDUH 应用中需要特别重视的几个问题: (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 ≥ 75 岁老年人、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 (heparin induced thrombocytopenia, 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 (详见附一)。

2. LMWH: 内科 VTE 高危患者可以皮下注射 LMWH 进行预防。预防 VTE 的有效剂量: 依诺肝素 40 mg, 1 次/d; 达肝素 5000 U, 1 次/d。建议治疗时间为 6~14 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) 定期监测血小板计数, 每 2~3 天 1 次; (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. VKA: 详见本文“恶性肿瘤”部分。

4. 磺达肝癸钠: 根据国外资料, 内科 VTE 高危患者可以皮下注射磺达肝癸钠进行预防。其有效剂量为 2.5 mg, 1 次/d, 建议治疗 6~14 d。禁忌证: 对磺达肝癸钠过敏, 其余禁忌证同普通肝素。目前尚缺乏国内相关的应用资料。

三、一些特殊临床情况下的 VTE 预防性治疗

1. AMI: (1) AMI 患者不需要常规用药预防 VTE, 这是因为 AMI 患者虽有较高的 VTE 风险, 但目前 AMI 的常规治疗中已经包括充分的抗凝治疗; (2) 经评估 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。

2. 急性脑卒中: (1) 缺血性脑卒中患者如无禁

忌证, 应给予 LDUH 或 LMWH, 但用药前必须仔细权衡血栓和出血的风险, 并建议联合机械性预防措施预防 VTE; (2) 出血性脑卒中患者如无禁忌证, 应使用机械性预防措施预防 VTE。

3. ICU 患者: (1) ICU 中高危 VTE 患者如无禁忌证, 应该使用 LDUH 或 LMWH 进行预防, 并建议联合应用机械方法预防 VTE; (2) 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, 或药物与机械方法联合应用; (3) 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, 以便尽早发现和治疗 VTE。

4. 恶性肿瘤: (1) 对于因内科急症住院的 VTE 高危恶性肿瘤患者, 建议常规给予血栓预防性治疗, 如无禁忌证, 建议应用 LMWH 或 LDUH, 并建议与机械性预防措施联合应用进行预防。 (2) 对于行化疗或糖皮质激素治疗的恶性肿瘤患者, 不建议常规使用血栓预防性治疗; 进展期乳腺癌接受化疗者, 可考虑应用低剂量华法林钠 (使 INR 维持于 1.3~1.9); 对于其他恶性肿瘤患者治疗期间是否需要 VTE 预防性治疗尚无循证依据。 (3) 置有中心静脉导管的恶性肿瘤患者, 不推荐常规使用药物预防血栓形成。

5. 肾功能不全: (1) 基于安全考虑, 对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; (2) 肾功能不全会延长 LMWH 的半衰期而增加出血风险, 对肌酐清除率 < 30 ml/min 的患者, 如选择 LMWH, 建议减量使用; (3) 对肾功能不全的患者应用 LMWH 时, 如有条件, 建议每 1~2 天监测凝血因子 Xa 水平, 据此调整剂量。

四、几点说明

1. 由于 VTE 的发生系十分复杂的病理、生理过程, 预防性治疗前必须进行个体化评估, 权衡抗凝与出血的利弊, 治疗前应认真参阅药物及器械相关说明书。

2. 抗凝药物应用后, 如发生严重出血, 应立即停药, 及时采取相应处理措施。

3. 按上述建议进行 VTE 预防性治疗后, 仍有可能发生 VTE, 一旦发生, 应采取相应治疗措施 (参见附二)。

附一: 肝素诱导的血小板减少症

HIT 是肝素的一种严重不良反应, 应用肝素

期间无其他原因的血小板突然减少(下降 50% 以上)以及无法解释的血栓形成是 HIT 的特点。其典型症状出现在应用普通肝素(unfractionated heparin, UFH)后 4~14 d,或使用 LMWH 后 8~14 d。LMWH 导致 HIT 的机会相对较少,发生率较 UFH 低 2~3 倍。内科患者中 HIT 患病率为 1%,而外科患者为 3%。新的血栓形成可发生在静脉或动脉中的任何部位,约 1/3 HIT 患者可发生导致截肢或死亡的严重并发症。

1. 建议应用肝素类药物后第 4~14 天内,应用 UFH 患者应每隔 1~2 d、应用 LMWH 者每隔 2~3 d 测定血小板计数。

2. 当高度怀疑或确定 HIT 诊断时应停用所有 UFH 和 LMWH。

3. 由于高凝状态或 HIT 相关的血栓形成危险性较高,可考虑给予非肝素抗凝药,如凝血酶抑制剂阿加曲班(argatroban)、水蛭素(lepirudin)或达那肝素。

4. 需要长期抗凝治疗时可以应用 VKA,但仅在血小板数恢复至 $>100 \times 10^9/L$ 或恢复到 HIT 之前的水平后才能服用。初始治疗剂量必须较低(华法林钠 3~5 mg,苯丙羟基香豆素 3~6 mg),并同时给予阿加曲班、水蛭素或达那肝素至少 5 d。

5. 对于 HIT 患者中需要抗凝的特殊人群(如孕妇、儿童、冠状动脉或其他血管介入术后的患者及血液透析患者等),建议个体化选择抗凝药物的种类和剂量。

附二:内科患者静脉血栓栓塞症的治疗原则^[2,40-41]

一、VTE 的药物治

1. PTE 的溶栓治疗:(1)溶栓治疗适用于急性大面积 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(r-tPA)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)如果心脏超声证实有右室功能障碍,且没有溶栓禁忌证,也可考虑溶栓治疗。

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,可经外周静脉行溶栓治疗。

3. VTE 的抗凝治疗:(1)抗凝治疗是 VTE 最基本的治疗方法。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 $18 U \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 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 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)可以在 UFH/LMWH 开始应用后的 24 h 内加用口服抗凝剂华法林钠,初始剂量为 3~5 mg/d。由于华法林钠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 达到 2.5 (2.0~3.0) 时,即可停用 UFH/LMWH,单独口服华法林钠治疗。应根据 INR 调节华法林钠的剂量。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。若行长期治疗,约每 4 周测定 INR 并调整华法林钠剂量 1 次。(6)抗凝治疗的持续时间因人而异。一般口服华法林钠的疗程至少为 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、合并肺源性心脏病或危险因素长期存在者,如癌症患者、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、VTE 的非药物治疗

1. 对于某些由于出血风险无法实施溶栓治疗,或病情严重不允许足够的时间进行系统溶栓治疗的高危 PTE 患者,如技术条件允许,可采用肺动脉导管介入治疗。

2. 外科血栓切除术:对于中心型大面积 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 患者(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。

(李小鹰 王辰 执笔)

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

写作组成员:解放军总医院老年心血管一科(李小鹰);首都医科大学附属北京朝阳医院北京呼吸疾病研究所(王辰);武汉亚洲心脏病中心心内科(朱国英);北京友谊医院心内科(沈璐华);复旦大学附属中山医院心内科(葛均波);中国医学科学院北京协和医院呼吸科(陆慰萱),血管外科(管珩);上海仁济医院血管外科(张纪蔚);新疆医科大学附属第一医院急诊科(彭鹏);首都医科大学附属北京朝阳医院-北京呼吸疾病研究所(杨媛华、翟振国),心内科(杨新春);解放军总医院老年心血管一科(樊瑾、杨庭树);北京大学第一医院心内科(王梅、丁文惠);解放军总医院(范利),肿瘤科(焦顺昌),肾内科(程庆砾);首都医科大学附属北京朝阳医院-北京呼吸疾病研究所(谢万木);中国医学科学院北京协和医院肿瘤科(白春梅);北京宣武医院心内科(华琦);北京大学第三医院呼吸科(姚婉贞);广东省人民医院心内科(黄平);中南大学湘雅二医院老年科(蹇在金);复旦大学附属华东医院心内科(郭新贵);解放军总医院重症监护病房(宋青);卫生部北京医院急诊科(张新超);中山大学附属一院急诊科(马中富)

参 考 文 献

- [1] 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). 中华骨科杂志, 2007, 27: 790-792.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会, 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案). 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24: 259-264.
- [3] Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients; are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med, 1989, 82: 203-205.
- [4] Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus statement (guidelines according to scientific evidence). Int Angiol, 2006, 25: 101-161.
- [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. N Engl J Med, 1999, 341: 793-800.
- [6] Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. Circulation, 2004, 110 Suppl 1: IV 13-IV 19.
- [7] 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. BMJ, 2006, 332: 325-329.
- [8] 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. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161: 1109-1114.
- [9] Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. JAMA, 1995, 274: 335-337.
- [10] Spyropoulos AC. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Chest, 2005, 128: 958-969.
- [11] Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. Thromb Haemost, 2005, 94: 750-759.
- [12] Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. BMJ, 1991, 302: 709-711.
- [13] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med, 2000, 160: 809-815.
- [14] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA, 2005, 293: 715-722.
- [15] 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 Clin Oncol, 2007, 25: 5490-5505.
- [16] 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及危险因素分析. 中华流行病学杂志, 2008, 29: 1034-1037.
- [17] 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. 中华医学杂志, 2004, 84: 637-641.
- [18] 张啸飞, 何建国, 程显声, 等. 心力衰竭、脑卒中、肿瘤及骨折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. 中国慢性病预防与控制, 2001, 9: 206-208.
- [19] 李小鹰, 樊瑾, 程友琴, 等. 老年急症内科住院病人静脉血栓栓塞的患病率高但预防治疗率低. 中华医学杂志, 2009, 89: 137.
- [20] Tapson VF, Decousus H, Piovella F, et al. A multinational observational cohort study in acutely ill medical patients of practices in prevention of venous thromboembolism; findings of the international medical prevention registry on venous

- thromboembolism (IMPROVE). *Blood*, 2003, 11: 321a.
- [21] 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. *Lancet*, 2008, 371: 387-394.
- [22] Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2005, 65: 865-869.
- [23] Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*, 1973, 288: 545-551.
- [24] Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med*, 1982, 10: 448-450.
- [25] Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J*, 1981, 26: 115-117.
- [26] Kapoor M, Kupfer YY, Tessler S. Subcutaneous heparin prophylaxis significantly reduces the incidence of venous thromboembolic events in the critically ill. *Crit Care Med*, 1999, 27 Suppl: A69.
- [27] King CS, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: a metaanalysis. *Chest*, 2007, 131: 507-516.
- [28] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133 (6 Suppl): 381S-453S.
- [29] Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 278-288.
- [30] Turpie AG. Extended duration of thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: optimizing therapy? *J Thromb Haemost*, 2007, 5: 5-11.
- [31] Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 22: 31-38.
- [32] Bergmann JF, Neuhart 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. *Thromb Haemost*, 1996, 76: 529-534.
- [33] Harenberg J, Roebruck 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. *Haemostasis*, 1996, 26: 127-139.
- [34] 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. *Haemostasis*, 1996, 26 Suppl 2: 49-56.
- [35] 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. *Am Heart J*, 2003, 145: 614-621.
- [36] Alikhan R, Cohen AT. A safety analysis of thromboprophylaxis in acute medical illness. *Thromb Haemost*, 2003, 89: 590-591.
- [37] 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. *Thromb Haemost*, 2000, 83: 14-19.
- [38] Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke (Cochrane review). *Stroke*, 2002, 33: 1925-1926.
- [39] 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. *Lancet*, 1994, 343: 886-889.
- [40] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 454S-545S.
- [41] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008, 29: 2276-2315.

(收稿日期:2008-12-05)

(本文编辑:段春波)