

## 专家寄语

多年来我们十分重视癌症患者的高凝状态及静脉血栓形成，并希望通过研究降低由此导致的并发症和转移，提高治愈率和患者的生活质量。很高兴，由李氏大药厂控股有限公司、哈尔滨血液病肿瘤研究所与中国临床肿瘤学会（CSCO）联合启动了本项工作。

静脉血栓栓塞症（VTE）是恶性肿瘤的重要并发症之一，也是导致肿瘤患者死亡的原因之一。对肿瘤患者进行VTE风险的系统评估，并对高危患者进行预防干预，是降低肿瘤患者死亡率，改善患者生存质量的重要措施。美国国家癌症综合治疗联盟（NCCN），美国临床肿瘤学会（ASCO），欧洲肿瘤内科学会（ESMO）总结研究数据与临床实践，颁布了肿瘤患者VTE预防治疗指南，对肿瘤患者的VTE的防治工作起到了积极推动作用。但随着更多的肿瘤患者预防VTE循证医学的出现仍有待提高。为此，我们组织国内临床肿瘤学、血液学及止血血栓专家进行了多次讨论、不断完善，最终形成指南，供临床医师参考。

为使大家在临床工作中更方便地查询指南内容，我们特制作了2014-2015《中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗专家指南》手册，赠予各位临床肿瘤医师，希望对各位医师的临床工作有所帮助。感谢李氏大药厂控股有限公司对本指南印刷、发放工作的支持！



孙燕院士



顾问：孙燕 廖美琳 管忠震 沈志祥

主笔：马军 吴一龙 秦叔逵 季加孚 石远凯

编委(姓氏拼音为序):

程颖 蔡三军 陈余清 常建华 黄慧强 华海清 贾宝庆

林桐榆 梁军 李进 陆舜 李惠平 施德兵 王杰军

王金万 王洁 徐瑞华 徐兵河 于世英 朱军 支修益

## 目录

一、前言.....	1
二、凝血及抗凝血机制 .....	1
1. 凝血活酶生成.....	1
2. 凝血酶 (IIa 因子) 生成.....	2
3. 纤维蛋白生成.....	2
4. 凝血模式图.....	3
5. 凝血机制检验的临床意义.....	4
6. 抗凝血因子.....	5
三、肿瘤与 VTE.....	6
各种恶性肿瘤患者 VTE 比例 (表 1)	
肿瘤患者 VTE 风险因素 (表 2)	
四、诊断.....	13
1. 流程.....	13
深静脉血栓 (DVT) / 浅静脉血栓 (SVT) 的诊断流程 (图 1)	

肺栓塞的诊断流程（图 2）	
2. 诊断与评价 .....	15
深静脉血栓形成	
浅表血栓性静脉炎	
肺栓塞	
五、预防和治疗 .....	16
1. 肿瘤相关VTE的预防 .....	16
住院患者的静脉血栓栓塞症预防（图 3）	
出院后患者和下床活动的高危肿瘤患者的VTE预防（图 4）	
机械性预防	
药物预防	
2. 肿瘤相关VTE的治疗 .....	19
肺栓塞的治疗	
浅表血栓性静脉炎的治疗	
深静脉血栓的治疗（图 5）	
肺栓塞的治疗（图 6）	
VTE 高危评分（Caprini）（表 3）	
预防建议（表 4）	

手术患者 30 日内发生 VTE 概率 (表 5)

肺栓塞严重程度指数表 (表 6)

3. VTE Caprini 高危评分及 2012 年 ACCP 标准.....	23
4. 肿瘤患者的 VTE 预防/治疗及逆转药物 (表 7) .....	25
5. 预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌症 (表 8) .....	28
六、肝素诱导的血小板减少症的预防和治疗.....	28
七、缩略语.....	30
八、参考文献.....	41

## 一、前言

血栓栓塞性疾病涉及的范围而言，主要包括以下几个方面：1) 动脉血栓栓塞性疾病：包括急性冠脉综合征、心房颤动、动脉缺血发作、脑卒中等；2) 静脉血栓栓塞性疾病：静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism, VTE）包括肺血栓栓塞症（pulmonary thromboembolism, PTE）和深静脉血栓形成（deep venous thrombosis, DVT）等。

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。为此我们在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。

## 二、凝血及抗凝血机制

血液凝固是无活性的凝血因子（酶原）被有序地、逐级放大地激活，转变为有蛋白降解活性的凝血因子的系列性酶反应过程。凝血的最终产物是血浆中的纤维蛋白原转变为纤维蛋白。

### 1. 凝血活酶生成

凝血活酶的生成过程一般被分为外源性凝血途径和内源性凝血途径，两条凝血途径的主要区别在于启动方式及参加的凝血因子不同，结果形成了两条不同的凝血因子激活通路。

a. 外源性凝血途径血管损伤时，其内皮细胞表达组织因子(TF)并释入血流。TF与VII因子或VIIa因子在钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )存在的条件下，形成TF/VII因子或TF/VIIa因子复合物，这两种复合物均可激活X因子，后者的激活作用远远大于前者，近年发现它们还存在激活IX因子的作用。

b. 内源性凝血途径内源性途径一般从XII因子的激活开始，血管内膜下组织，特别是带负电荷的胶原纤维，与XII因子接触，可使XII因子激活成XIIa，XIIa可激活前激肽释放酶使之成为激肽释放酶；后者反过来又能激活XII因子，这是一种正反馈，可使XIIa因子大量生成。XIIa又激活XI因子成为XIa。由XII因子激活到XIa形成为止的步骤，称为表面激活。表面激活所形成的XIa再激活IX因子生成IXa，这一步需要有 $\text{Ca}^{2+}$ (即IV因子)存在。IXa再与VIII因子和血小板3因子(PF3)及 $\text{Ca}^{2+}$ 组成VIII因子复合物，即可激活X因子生成Xa。

上述两种途径激活X因子后，凝血过程即进入共同途径。在 $\text{Ca}^{2+}$ 存在的条件下，Xa因子、V因子与PF3形成复合物，此即凝血活酶。

近几年，随着该领域内研究的不断深入，人们对凝血过程的认识又有了进一步的补充和发展，更加强调外源性凝血途径在病理生理过程中的作用和地位，凝血共同途径前移，并认为两条凝血途径并不是完全独立而是相互密切联系的，在机体的整个凝血过程中可能发挥不同的作用。

## 2. 凝血酶(IIa因子)生成

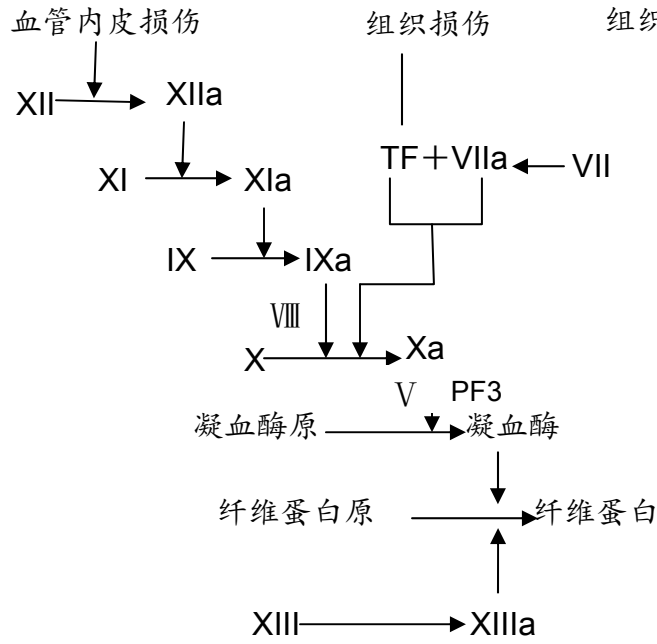
血浆中无活性的凝血酶原在凝血活酶的作用下，转变为蛋白分解活性极强的凝血酶。凝血酶是凝血连锁反应中的关键酶，它将裂解纤维蛋白原，产生纤维蛋白。

## 3. 纤维蛋白生成

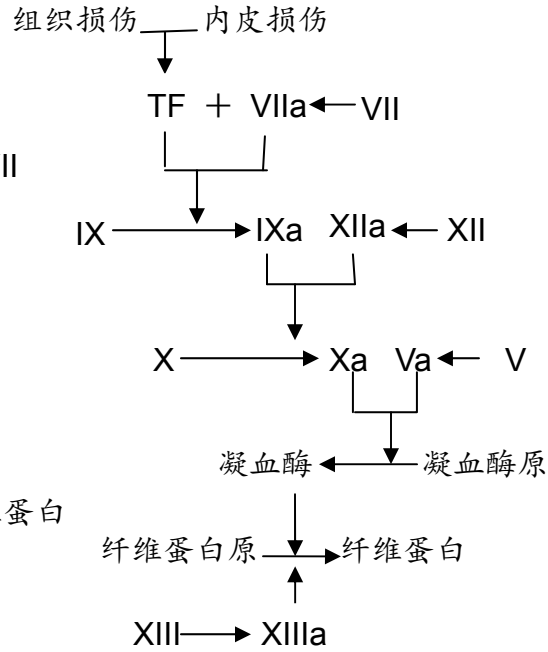
在凝血酶作用下，纤维蛋白原依次裂解，释出肽A、肽B，形成纤维蛋白单体，单体自动聚合，形成不稳定性纤维蛋白，再经XIIIa因子的作用，形成稳定性交联纤维蛋白。凝血过程见下述凝血模式图。

#### 4. 凝血模式图

A 传统的瀑布式凝血反应模式简图



B 新的凝血反应模式简图





## 5. 凝血机制检验的临床意义

a、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 凝血酶原时间是检查外源性凝血因子 (II、V、VII、X) 的一种过筛试验。正常参考值为 12-16 秒。在一般口服抗凝剂的过程中, 以简单维持患者 PT 在正常对照的 1-2 倍最为适宜。

b、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) INR 是患者凝血酶原时间与正常对照凝血酶原时间之比 (即凝血酶原时间比值—PTR) 的 ISI 次方 (ISI: 国际敏感度指数, 试剂出厂时由厂家标定), 即:  $INR = PTR^{ISI}$ 。同一份在不同的实验室, 用不同的 ISI 试剂检测, PT 值结果差异很大, 但测的 INR 值相同, 从而使检测结果具有可比性。目前国际上强调用 INR 来监测口服抗凝剂的用量, 世界卫生组织 (WHO) 规定应用口服抗凝剂时 INR 的允许范围如下:

临床适应症	INR 允许范围
预防静脉血栓形成	
1.非髋部外科手术前	1.5—2.5
2.髋部外科手术前	2.0—3.0
3.深静脉血栓形成	2.0—3.0
4.治疗肺栓塞	2.0—4.0
5.预防动脉血栓形成	3.0—4.0
6.人工瓣膜手术	3.0—4.0

c、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, aPTT) 活化部分凝血活酶时间是检查内源性凝血因子 (VIII、IX、XI) 的一种过筛试验。正常参考值: 24-36 秒。由于 aPTT 的高度敏感性和肝素的作用途径主要是内源性凝血途径, 所以 aPTT 成为监测普通肝素的首选指标。

d、纤维蛋白原 (Fibrinogen FIB) 纤维蛋白原即凝血因子 I, 是凝血过程中的主要蛋白质, 正常参考值为 2—4g/L。FIB 增高除了生理情况下的应激反应和妊娠晚期外, 主要出现在急性感染、烧伤、动脉粥样硬化、急性心肌梗死、自身免疫性疾病、多发性骨髓瘤、糖尿病、妊高症及急性肾炎、尿毒症等; FIB 减少主要见于 DIC、原发性纤溶亢进、重症肝炎、肝硬化和溶栓治疗时。

e、D-二聚体 (D-Dimer) 当机体发生凝血时, 凝血酶作用于纤维蛋白原, 使其转变为交联纤维蛋白, 同时, 纤溶系统被激活, 降解交联纤维蛋白形成各种纤维蛋白降解产物 (FDP) 碎片。由于 r 链的交联, 便产生了由 r 链相连的 2 个 D 片段, 即 D-二聚体。D-二聚体测定是诊断活动性纤溶较好的指标, 对血栓形成性疾病有重要的诊断价值。血浆 D-二聚体水平正常可以排除 DVT 或 PE 的存在, 在急诊科具有很高的阴性预测价值。但住院后, 多数患者已经显示 D-二聚体浓度升高。同时高龄、近期手术、感染、癌症和妊娠都可使血浆 D-二聚体的水平升高, 限制了阳性结果的意义。

## 6. 抗凝血因子

对血液凝固系统的调节, 使其改变凝血性质, 减少纤维蛋白的形成, 降低各种凝血因子的活化水平就是抗血液凝固的作用。与此相关的生理性物质组成了抗血液凝固系统。

(1) 抗凝血酶 (antithrombin, AT) 是最重要的生理性抗凝物质, 是凝血酶的主要抑制物。可以中和凝血途径的丝氨酸蛋白酶, 如凝血酶, FXa, FIXa、FXIa、FXIIa 等。肝素和有关的糖胺聚糖可使这种抑制作用增强。肝素/硫酸肝素是唯一能与 AT 结合的糖类。

(2) 蛋白 C (protein C, PC) 系统由蛋白 C、蛋白 S、凝血酶调节蛋白和蛋白 C 抑制物等组成。蛋白 C 在肝脏合成, 是依赖维生素 K 的糖蛋白, 与 FIX、FX 及凝血酶原等有很高的同源性。蛋白 S 也是肝细胞合成的依赖维生素 K 的蛋白质, 内皮细胞表面和血小板 α 颗粒中也有蛋白 S。

(3) 组织因子途径抑制物 (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) 是一种单链糖蛋白, 内皮细胞是其主要合成场所。TFPI 是一种 Kunitz 型蛋白酶抑制剂, 可以抑制 FXa 和 FVIIa-TF 复合物。

### (4) 抗凝血机制检验的临床意义

a、血浆 AT 活性及抗原的检测 AT 活性或抗原测定是临床上评估高凝状态良好的指标, 尤其是 AT 活性减低。在疑难 DIC 诊断时, AT 水平下降具有诊断价值, 而急性白血病时 AT 水平下降是 DIC 发生的危险信号。AT 水平增高见于血友病、白血病、

再生障碍性贫血等的急性出血期以及口服抗凝药的治疗中。在抗凝治疗中，如怀疑肝素治疗抵抗，可用 AT 检测来确定。抗凝血酶替代治疗时，也应首选 AT 来监测。

AT 活性的参考值：108.5% + 5.3%

b、血浆 PC 活性及抗原检测 PC 检测是易栓症诊断必备指标之一，并可作为寻找静脉或动脉血栓的病因、诊断高凝状态的存在、肝病变和维生素 K 缺乏对凝血和抗凝蛋白的影响以及先天性 PC 缺陷症分类的重要依据。

PC 活性的参考值：100.24% + 13.18%

### 三、肿瘤与 VTE

静脉血栓栓塞症是包括深静脉血栓形成 (Deep Venous Thrombosis, DVT) 和肺血栓栓塞症 (Pulmonary ThromboEmbolic, PTE) 在内的一组血栓栓塞性疾病。DVT 好发于下肢深静脉，尤其发生于腘静脉以上部位的近端 DVT 是肺栓塞栓子的重要来源。PTE 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，以肺循环和呼吸功能障碍为其主要临床和病理生理特征。

恶性肿瘤本身即为 VTE 的重要危险因素。恶性肿瘤细胞及其产物与宿主细胞相互作用产生高凝状态，引起机体防御血栓形成的功能减低。恶性肿瘤患者多有凝血机制的异常，表现为纤维蛋白降解产物 (FDP) 增高，血小板增多，血小板聚集功能亢进，纤维蛋白溶解低下和高纤维蛋白原血症等。肿瘤患者发生 VTE 的风险较非肿瘤患者至少增加 4~6 倍，并导致其生存率显著下降。国内一项单中心 VTE 患者临床资料分析显示，9 年内 201 例 VTE 患者中有 57 例 (28.4%) 基础疾病为肿瘤。若无有效的预防措施，因肿瘤而行外科手术的患者中 DVT 和近端 DVT 的发生率分别高达 40-80% 和 10-20%。而肿瘤大手术患者中 PE 的发生率为 4-10%，致命性 PE 的发生率为 1-5%。根据尸检资料，胰腺癌患者 35%，肺癌 20%，泌尿系统癌 19%，结肠癌 15%，胃癌 16%，乳腺癌 15% 合并肺栓塞。北京协和医院曾回顾 2002-2008 年间 43967 例实体恶性肿瘤住院患者，其中有 120 例 (0.27%) 发生肺栓塞，尤其以胰腺癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、肝癌的肺栓塞发生率为高。同时恶性肿瘤患者如应用化学治疗可引起血管内皮细胞的毒性反应及损伤，某些化疗药物如环磷酰胺、氮甲喋呤、丝裂霉素等可使蛋白 C 缺乏，抗凝血酶 III 减少；而某些抗血管生成抑制治疗（例如，贝伐单抗、沙利度胺、来那度胺、恩度）的 VTE 发病率升高，尽管原因尚未明确。肿瘤压迫血管腔、患者长期卧床等因素也可以促使血栓形成。复旦大学附属中山医院肝癌研究所樊嘉教授回顾了 1269 例因肝癌行肝切除患者的临床资料，其中 5 例患者发生了门静脉血栓 (PVT)。PVT 的诊断由至少 1 项影像学检查证实。回顾

分析本中心 2009 年 1 月-2010 年 3 月 5 例原发性肝癌切除术后门静脉血栓形成患者的临床资料,包括患者的人口统计学特征、手术方式、术后临床化验指标、相关的影像学检查结果、临床处理及预后。结果显示:原发性肝癌切除术后门静脉血栓形成的发生率为 0.4%(5/1269),均发生在术后 1 周内,以谷丙转氨酶、谷草转氨酶和乳酸脱氢酶短时间内急剧升高为初发表现。除 1 例门静脉右支部分血栓形成予抗凝治疗后存活,其余 4 例门静脉主干血栓者经抗凝治疗及肠系膜上动脉置管间接溶栓治疗无效,均于血栓形成 2 周内死亡。结论:门静脉血栓形成是原发性肝癌切除术后一种少见的、但却是致命的血管并发症,其确切的发病机制、有效的预防及治疗方法需重视和进一步研究。哈尔滨血研所观察了多发性骨髓瘤应用沙利度胺治疗时应用阿司匹林 75-100mg/日/次口服,预防 VTE 获得了好的疗效,未用阿司匹林组的患者 VTE 发生率为 3.4%,而应用组仅为 0.4%,这一结果已被 NCCN 指南引用。上海胸科医院陆舜教授观察了 1001 例肺癌患者中静脉血栓栓塞的累积频率在手术后的 1、3、6、12 和 30 个月分别为 2%,3%,4%,5%,和 5.3%。COX 回归分析显示,不完全切除术患者与完全切除术患者发生静脉血栓栓塞的风险比是 9.867(95%置信区间:5.275-18.459,  $P = 0.000$ )。接受血管生成抑制药物治疗的患者与未接受此治疗的患者相比发生静脉血栓栓塞的风险比为 3.472(95%置信区间:1.761-6.845,  $P = 0.000$ )。接受 EGFR-TKI 治疗的患者与未接受此治疗的患者相比,发生静脉血栓栓塞的风险比为 2.808(95%置信区间:1.439-5.479,  $P = 0.002$ ),D-二聚体水平增高的患者与水平正常的患者相比,发生静脉血栓栓塞的风险比为 7.520(95%置信区间:3.968-14.250,  $P = 0.000$ )。研究报告结论:肺癌患者 VTE 的发生增加了治疗难度,降低了患者的生活质量,减少了生存率且增加了医疗费用。陆舜教授的结果表明,VTE 的发生率在肺癌手术后 1 个月内最高。VTE 的高风险因素包括不完全手术切除,术后抗血管生成药物的使用,EGFR-TKI 的应用及术前 D-二聚体水平的增高。因此,术后肺癌患者 VTE 风险因素的早期筛查可以预测早期 VTE 发生的可能性,并可能帮助患者在术后积极采取预防用药,确定最佳和最合理的治疗时间。这将改善患者的预后,帮助降低 VTE 的发病率和死亡率,改善生活质量及延长生存时间。此外,还可以提高成本效益,减少医疗资源的浪费。

NCCN 指南及 Khorana 评分报导了各种癌症的 VTE 发生比例及肿瘤患者风险评估模型。见表 1。

表1. 各种恶性肿瘤患者VTE比例 (2010)

患者特点	危险评分
子宫体癌 卵巢癌	2
胃癌	1
胰腺癌	1
肺淋巴瘤	1
脑淋巴瘤	1
睾丸癌	1
前列腺癌	1
血小板计数 $\geq 350 \times 10^9/L$	1
血红蛋白 $< 100g/L$	1
白细胞计数 $> 11 \times 10^9/L$	1
体重指数 $\geq 35kg/m^2$	1

表1. 根据Khorana评分, 静脉血栓栓塞的风险评估模型 (2014)

患者特点	危险评分	优势比 (95% CI)
癌症类型		
胃或胰腺	2	4.3 (1.2-15.6)
肺、淋巴瘤、妇科、膀胱或睾丸	1	1.5 (0.9-2.7)
血小板计数 $\geq 350,000/mm^3$	1	1.8 (1.1-3.2)
血红蛋白 $< 10g/dl$	1	2.4 (1.4-4.2)
白细胞计数 $> 11,000/mm^3$	1	2.2 (1.2-4.0)
BMI $\geq 35$	1	2.5 (1.3-4.7)

2012年美国医师学院 (ACCP) 第9版《基于循证医学的抗栓治疗与血栓预防临床实践指南》新的指南翻新了第八版指南, 同时加入了血栓栓塞病的预防临床实验的大量新的循证医学。建立了VTE高危评分 (caprini), 其中恶性肿瘤、肥胖、肺炎、肿瘤手术为中高危评分。(参考表3, 表4, 表5, 表6)

新版指南增加了1、来源于循证医学的基础知识和概念: 包括患者的意愿和倾向, 胃肠外抗栓药物, 口服抗栓药物 (抗凝药物、抗血小板药物、新型抗栓药物), 抗凝治疗的循证医学管理建议等。维生素K拮抗剂 (VKAs) 多年来作为唯一的可用于临床使用的静脉和动脉血栓栓塞事件的一级和二级预防的口服抗凝药物仍然备受关注。新型口服抗凝血剂药物, 包括直接凝血酶抑制剂 (如达比加群酯) 和直接Xa因子抑制剂 (如利伐沙班、阿哌沙班等), 部分适应证已被批准。

2、血栓预防问题: 包括外科与内科患者血栓预防的结局事件监测的方法, 非外科手术患者、非骨科外科手术患者、骨科手术患者的血栓预防问题等。

3、不同情况下的抗栓与溶栓治疗问题: 包括VTE、PE的抗栓与溶栓治疗; 易栓症、新生儿与儿童及肿瘤患者的抗栓治疗等。

4、其他: 转手术期抗栓治疗策略, DVT的诊断, 肝素诱导的血小板减少症 (HIT) 的预防与治疗。5、(1) 肿瘤患者的下肢DVT患者推荐LMWH治疗, 优于VKA治疗不能应用 LMWH治疗, 建议VKA进行长期治疗。(2) 处于癌症活动期的下肢DVT, 若出血风险不高, 推荐延长抗凝时间 (1B级) 优于3个月抗凝, 若有高出血风险, 建议延长抗凝时间 (2B级)。(3) 急性PE患者的初始抗

凝治疗急性PE患者，推荐初始胃肠外抗凝（LMWH，磺达肝癸钠，静脉或皮下注射UFH）（1B级）（4）。处于肿瘤活动期的PE患者，如果出血风险为低中度，推荐延长抗凝时间，优于仅3个月抗凝治疗（1B），如果出血风险为高度，建议延长抗凝时间（2B级）。备注：所有延长抗凝治疗的患者，需定期评估是否继续抗凝（比如每年一次）。（5）合并肿瘤的PE患者，建议应用LMWH，优于VKA（2B级），若不应用LMWH，建议长期应用VKA，优于达比加群和利伐沙班（2C级）。备注：不合并肿瘤患者的治疗选择与下列因素相关：对于每日注射的个人耐受性，实验室监测的需要以及治疗费用。VTE患者应用达比加群或利伐沙班，与应用VKA、LMWH相比，除了减少患者负担，还可能获得较好的临床疗效。指南完善期间（2011-10），药物进入市场后的安全性研究并未进行。由于缺少当时的相关资料而新资料迅速出现，对于VKA、LMWH优于达比加群和利伐沙班，我们给予弱推荐，而且，对于其中一种新药是否优于另一种无推荐意见。见表4, 5, 6。

肿瘤患者VTE风险因素较多，经参考NCCN、ASCO、ESMO指南，结合我国实际临床情况制定了中国肿瘤患者VTE风险因素，供参考。见表2。

#

表 2，肿瘤患者 VTE 风险因素

#### 一般性患者风险因素

- 肿瘤进展期
- 晚期癌症
- 风险更高的癌症类型：
  - 胰腺癌
  - 胃癌
  - 膀胱癌
  - 前列腺癌
  - 脑瘤
  - 妇科癌症（宫颈癌、卵巢癌）
  - 肺癌
  - 恶性淋巴瘤
  - 骨髓增殖性疾病
  - 睾丸癌
  - 食道癌
  - 肝癌
- 局部大面积淋巴结病变伴外部血管压迫

#### 治疗相关性风险因素

- 大型手术
- 中心静脉插管/IV插管
- 化疗，特别是使用：
  - 贝伐单抗
  - 沙利度胺/来那度胺加高剂量地塞米松
- 外源性雌激素复合物
  - 激素替代治疗（HRT）
  - 避孕药
  - 他莫昔芬/雷洛昔芬
  - 己烯雌酚
  - 抗血管生成抑制剂 恩度

#### 可调整的风险因素

- 吸烟、烟草
- 肥胖
- 活动水平/运动量

- 家族性和/或获得性高凝状态（包括妊娠）
- 内科合并症：感染、肾病、肺病、充血性心力衰竭、动脉血栓栓塞症
- 体力状态差
- 高龄

如果联合以下风险因素，门诊化疗高风险患者

- 活动性癌症伴VTE高发率：胃癌、胰腺癌、肺癌、淋巴瘤、妇科癌症、膀胱癌和睾丸癌
- 化疗前血小板计数 $>300 \times 10^9/L$
- 化疗前WBC $>10 \times 10^9/L$
- 血红蛋白 $<10 \text{ g/dL}$
- 使用促红细胞生成素（EPO）
- 体重指数 $35 \text{ kg/m}^2$ 或更高
- 曾患VTE

多发性骨髓瘤因素

- M蛋白 $>1.6 \text{ g/dL}$
- 进展性
- 高粘状态

2014年 NEJM 发表了一篇癌症患者 VTE 预防综合和循证医学分析认为癌症患者静脉血栓的发生风险是正常人的 4 到 7 倍。这一风险在特定类型的实体瘤和血癌患者中更高，放化疗、手术以及转移性疾病或遗传性易栓症等因素也可增高血栓风险。研究提示相关机制包括肿瘤产生的黏蛋白、组织因子相关因素、半胱氨酸蛋白酶，导致了血栓和局部缺氧的形成。

静脉血栓栓塞是癌症患者死亡的第二大病因，并且发生血栓栓塞的癌症患者的总体死亡率增高。一项研究发现，这些患者的 1 年生存率只有无栓癌症患者的三分之一。癌症相关血栓的发生率有所增高，可能是由于治疗手段的改善而使得患者获得长期生存、目前更加积极的治疗方案具有促凝作用、人口老龄化趋势和血栓检出率的增高。

人们开始对静脉血栓日益重视。2008 年美国卫生局局长号召预防深静脉血栓和肺栓塞，现已有多个评估项目启动。医学研究院宣布住院期间发生的静脉血栓栓塞为医疗过失。美国医疗保健研究与质量管理署发表声明，认为提供静脉血栓栓塞的预防性治疗是最重要的措施。

尽管缺乏证据，多数住院的癌症患者和手术的癌症患者愿意接受预防性抗凝治疗。在门诊患者中根据经验应用预防性抗凝治疗尚具有争议。关于静脉血栓栓塞最大的预防性治疗试验，PROTECHE 试验和 SAVE-ONCO 试验，显示接受化疗的癌症患者的静脉血栓栓塞率降低。

关于静脉血栓高风险的癌症患者，如胰腺癌，小规模试验显示应用预防性治疗后静脉血栓发生率降低幅度更大。但是关于预防性治疗对患病率、死亡率和费用的影响尚无细致的研究。

### 静脉血栓栓塞发生风险和发生率

静脉血栓栓塞的发生风险受多种因素的影响，包括肿瘤类型、治疗方案和有无其他伴随疾病。Khorana 及同事进行了一项前瞻性观察性研究，包括约 2700 例癌症患者，旨在建立一个静脉血栓风险评估模型。分值为 0-7，得分越高提示静脉血栓风险越高。见表 1。

根据这一模型，在中位时间为 2.5 个月的时间中，低风险患者（0 分）的静脉血栓发生率为 0.3%，中度风险患者（1-2 分）的血栓发生率为 2%，而高风险患者（≥3 分）的血栓发生率为 6.7%。Khorana 等随后的验证性研究及其他人进行的研究进一步证明了这一模型的有效性。

在 PROTECHT 和 SAVE-ONCO 临床试验中，癌症患者被随机分配到静脉血栓预防组和安慰剂组，但并没有提前根据血栓发生风险情况分组，安慰剂组患者的总体静脉血栓栓塞风险较低，发生率为 3%到 4%。

PROTECHT 试验将 1150 位门诊癌症患者随机分配到低分子肝素组和安慰剂组，肝素组动静脉血栓事件降低了 50%。SAVE-ONCO 试验中，共纳入 3212 位接受化疗的局部晚期实体瘤患者或转移性患者，随机分配接受预防性剂量的 semuloparin 或应用安慰剂。Semuloparin 组静脉血栓栓塞发生率为 1.2%，安慰剂组为 3.4%。



近期一项纳入 27479 位患者的回顾性研究发现，化疗 3.5 个月后静脉血栓发生率为 7.3%，在第 12 个月累积增加到 13.5%。另一项回顾性研究中，70% 诊断为无症状肺栓塞的癌症患者出现了癌症自身或治疗引起的胸部症状。一项研究比较了由于偶然发现肺栓塞而接受抗凝治疗，和由于肺栓塞症状而接受抗凝治疗的患者，发现两组的临床结局如周期性静脉血栓栓塞、出血和死亡无明显差别。这两项研究都证实了抗凝治疗对两种肺栓塞患者带来的获益相当。

尽管预防性抗凝治疗与门诊癌症患者的静脉血栓发生率降低显著有关，但绝对风险的差别却很小，且研究未发现生存获益。PROTECHT 和 SAVE-ONCO 两项试验也未发现预防组和对照组的出血情况有明显差别。

门诊癌症患者其它的静脉血栓风险还包括：长期制动、激素治疗和血管生成抑制剂的应用。在考虑是否应用预防性抗凝治疗时需考虑的因素还包括：深静脉血栓史、肿瘤或腺病引起的血管压迫和遗传性易栓症。

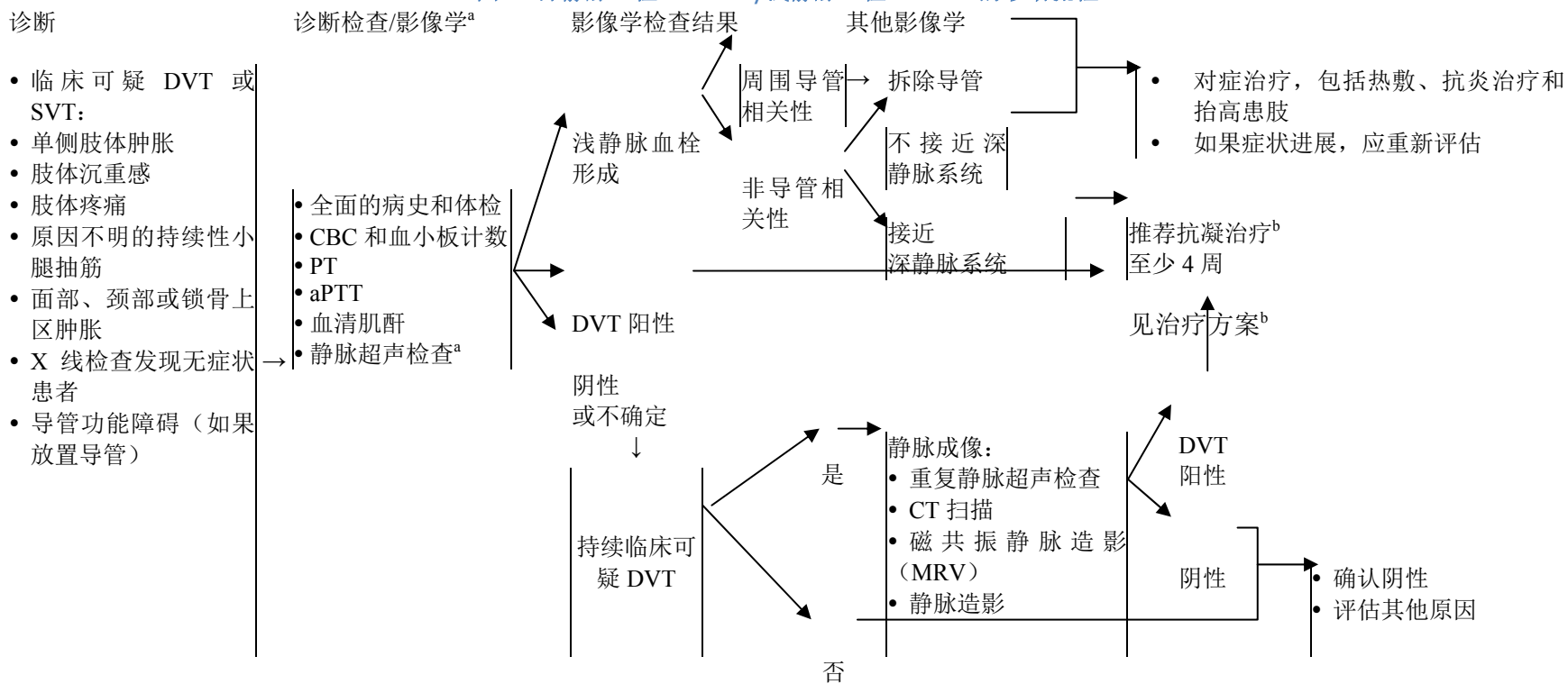
在血癌和胰腺癌患者具有类似的静脉血栓栓塞的高风险；然而，由于骨髓受累和骨髓抑制性化疗的应用，血癌患者中出血风险可能更高。这些患者在临床试验中一般被排除在外，个体化评估血栓和出血风险有利于制定正确的临床决策。

预防剂量的抗凝治疗，引起的出血风险应该低于急性静脉血栓栓塞时的完整剂量的抗凝治疗。门诊接受化疗和预防性抗凝治疗的癌症患者需要密切关注，如果发现肾功能或血小板计数改变提示有出血风险，应及时停止抗凝治疗。所有的指南指示，若血小板计数低于  $50 \times 10^9/L$  需停止任何剂量的抗凝药物；然而，对于血栓风险极高的患者，若血小板计数大于  $30 \times 10^9/L$  仍可以继续预防性抗凝治疗。

## 四、诊断

### 1. 流程

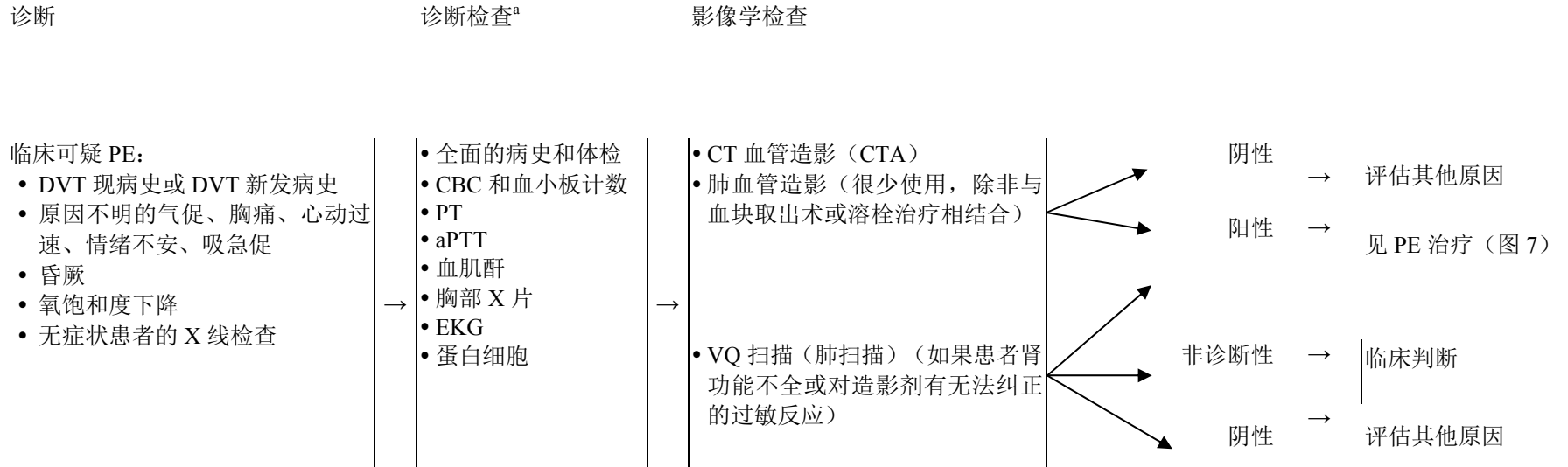
图 1. 深静脉血栓 (DVT) / 浅静脉血栓 (SVT) 的诊断流程



影像学建议反映了无DVT既往史患者的初始诊断检查。

<sup>b</sup> 肿瘤患者VTE预防/治疗方案 (表4)。

图 2. 肺栓塞的诊断流程



<sup>a</sup>对于肿瘤患者, D-二聚体的诊断效力有限。可加入蛋白细胞, 如蛋白细胞下降为高凝。

## 2. 诊断与评价

### 深静脉血栓形成

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明确，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。

不推荐D-二聚体检验用于肿瘤患者的PE诊断，这时应进行蛋白C的监测。胸部X光片或心电图都不足以敏感或特异性地诊断PE。但胸部X光片有助于诊断合并症和有相似临床表现的疾病，也有助于解释肺通气-肺灌注(V-Q)扫描的结果。心电图(EKG)可提供有关现有心脏疾病和PE相关性改变的信息。而且，大面积肺栓塞的病例可见胸前导联T波倒置。

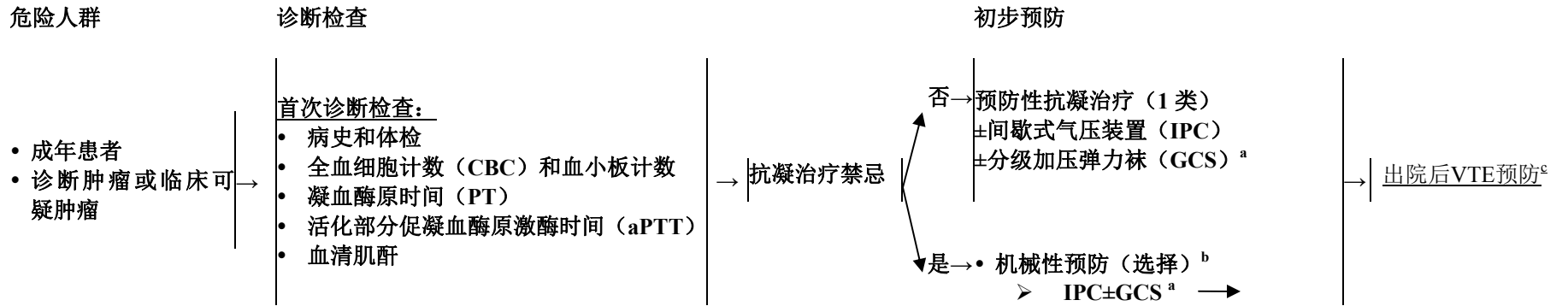
建议CT血管造影(CTA)检查作为初步诊断PE的首选成像方法，它能够间接评价肺血管。

肺栓塞诊断的影像替代方法包括：1) 肺通气及肺灌注扫描(V/Q)；2) 肺血管造影。VQ肺扫描结果正常基本上能够排除肺栓塞。根据中等概率的V-Q肺扫描结果，老年患者比年轻患者更有可能得到确诊。中等和低概率的V-Q肺扫描结果缺乏诊断功效，应考虑为不确定性。高概率的V-Q肺扫描并不保证能在治疗开始之前得到进一步的确诊。如果V-Q肺扫描结果不能确诊肺栓塞，应评估患者DVT的可能性，如前面所述，最好使用超声检查。如果超声结果为阴性，而且肺栓塞的临床疑似性较低，则PE也不太可能。曾作为诊断肺栓塞金标准的传统的有创性肺血管造影(直接肺血管造影)现今已不常用。少数情况下，这种方法可以联合血栓提取或溶栓治疗。

## 五、预防和治疗

### 1. 肿瘤相关VTE的预防

图 3. 住院患者的静脉血栓栓塞症预防



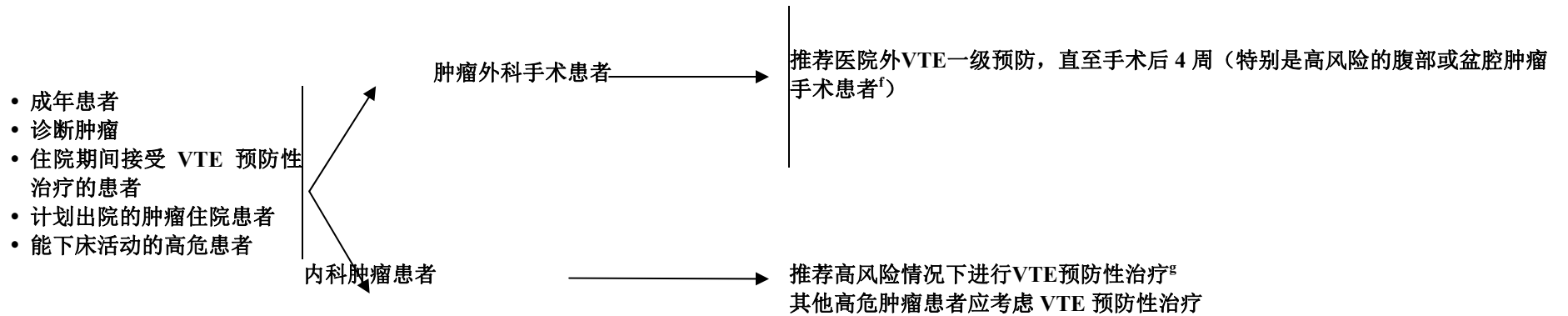
<sup>a</sup>应当适当测量患者弹力袜压力并监测不良反应，特别是患周围神经病的活动受限患者。

<sup>b</sup>大多数数据来自于外科患者；外推至内科患者人群。

<sup>c</sup>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

危险人群



<sup>f</sup> 高风险的腹部/盆腔癌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。

<sup>g</sup> 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≥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。对于活动性肿瘤或持续高危的患者，应考虑无限期抗凝治疗。

### 肺栓塞的治疗

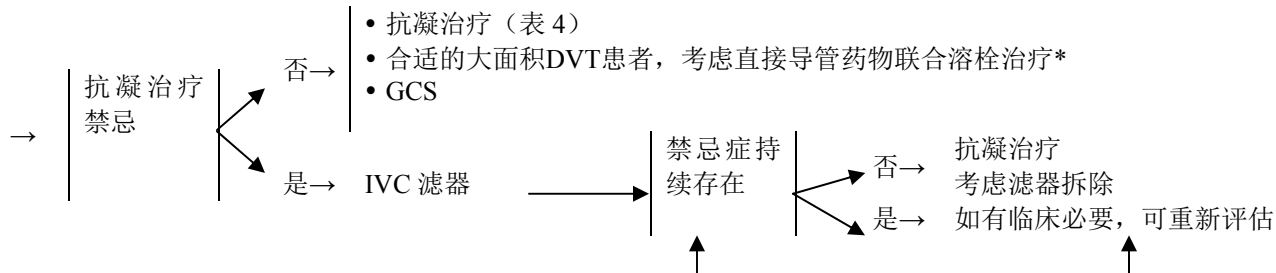
在无抗凝治疗相对禁忌症的患者，一旦确诊肺栓塞，应立即启动抗凝治疗；诊断肺栓塞的同时或一旦获得相关数据，应立即进行风险评估。当评估了肺栓塞高危患者的肿瘤状况后，医生应考虑溶栓治疗和/或肺部取栓术，并同时评估患者的出血风险。此外，这类患者可以考虑使用下腔静脉滤器。

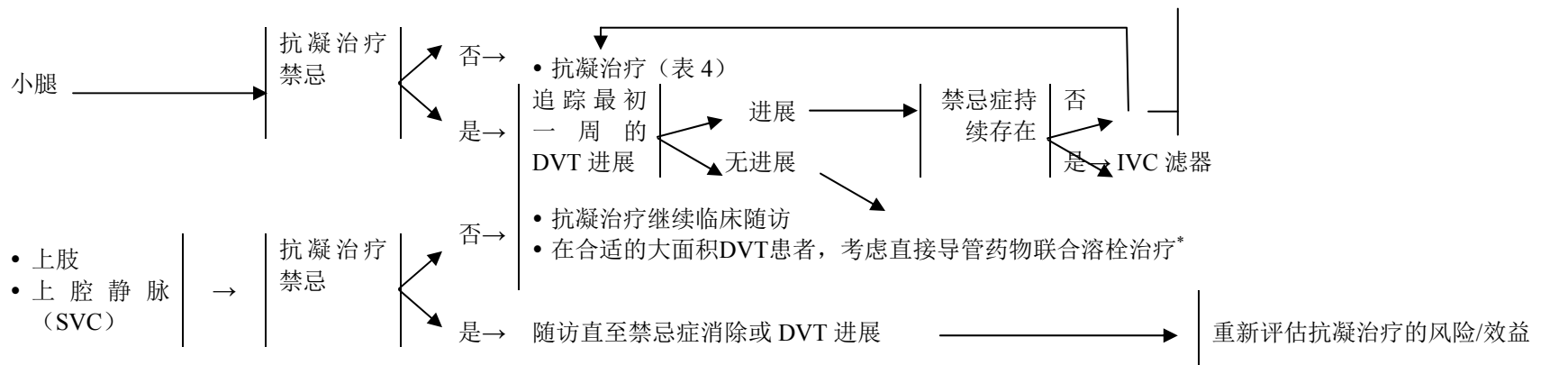
### 浅表血栓性静脉炎的治疗

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20,000-50,000/ $\mu\text{L}$ 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（INR 2-3）。

### DVT 部位

- 盆腔/髂/下腔静脉
- 股/腘静脉



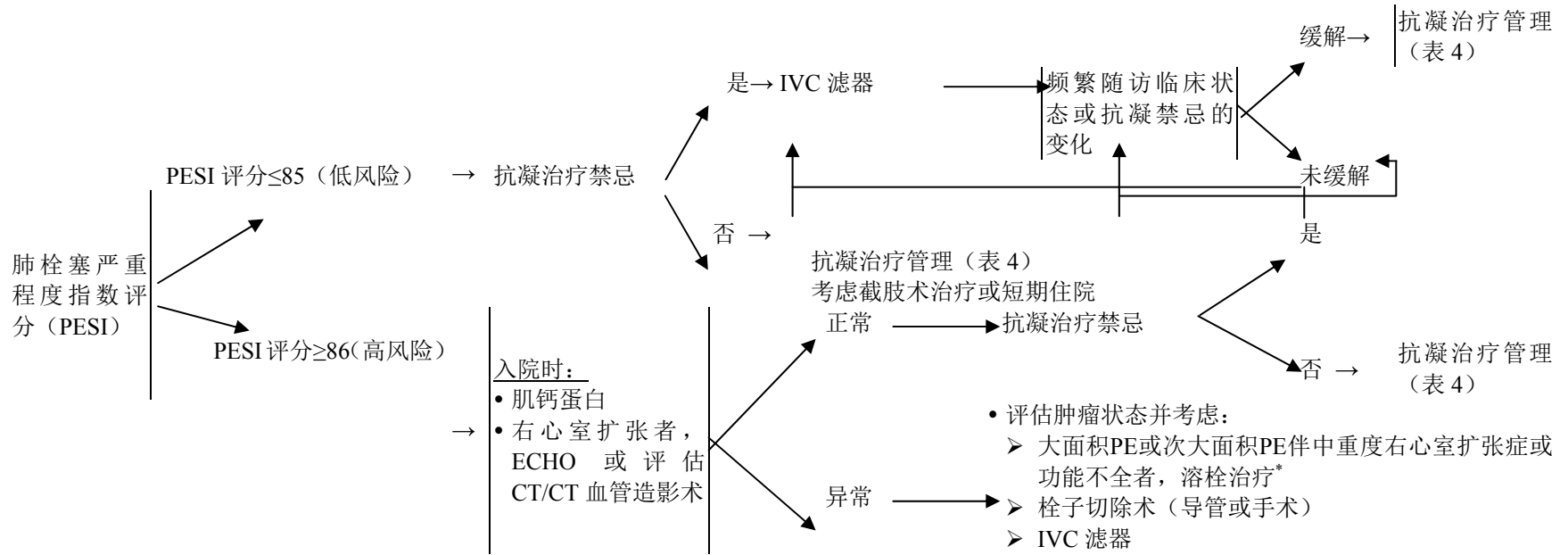


\*导管直接溶栓治疗的标准治疗方案包括尿激酶12万到18万单位/小时，重组阿替普酶（rtPA）0.5至1.0毫克/小时，重组瑞替普酶0.25至0.75单位/小时或替奈普酶0.25至0.5毫克/小时。

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 产伴有新生儿毒血症或发育受限		
	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（1 月内）		
	败血症（1 月内）		
大手术史（1 月内）			
其他高危因素			
2	年龄 61—74（岁）		
	石膏固定（1 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
5	未列出的先天或后天血栓形成	血清同型半胱氨酸升高	
	脑卒中（1 月内） 急性脊髓损伤（瘫痪）（1 月内）		择期下肢关节置换术 髋关节，骨盆或下肢骨折

		多发性创伤（1月内）
总分		
合计评分		

表 4 预防建议

2—3	IPC
3—4	IPC; 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<sup>1</sup>

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 <sup>2</sup>	+20
体温<36℃	+20
动脉氧饱和度<90% <sup>2</sup>	+20
收缩压<100 mmHg	+30
癌症病史	+30
精神状态改变 <sup>3</sup>	+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%

<sup>1</sup> Donze J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Scale. Throm Haemos2008;100:943-948.

<sup>2</sup> 无论是否予以吸氧。

<sup>3</sup> 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（见表 7）

表 7. 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	5000 IU 皮下注射，每 8 小时 1 次	静脉给药，负荷剂量 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 鱼精蛋白 1mg/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）</li> <li>• 密切监测aPTT</li> <li>• 最大剂量50mg（例如：患者在推注5000单位</li> </ul>

		常值。	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，则给予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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 如果在给药后&gt;8小时给予，0.5mg鱼精蛋白/100单位那屈肝素，或0.5mg鱼精蛋白/mg依诺肝素，或0.5mg/100单位达肝素</li> <li>• 如果在给药后&gt;12小时给予，则根据临床情况（如LMWH剂量、肾功能、出血严重程度）决定是否给予鱼精蛋白用药指征</li> <li>• 鱼精蛋白给药为缓慢IV输入（不能快过5mg/分钟）</li> <li>• 最大剂量50mg</li> </ul>
磺达肝癸钠	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) 90 μg/kg IV逆转治疗剂量的磺达肝癸钠的作用
华法林		5-10 mg 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停华法林给药</li> <li>• 高危出血的患者考虑小剂量口服维生素K<sub>1</sub> (phytonadione) 1-2.5mg</li> <li>• 密切监测INR</li> </ul> INR >9，无出血 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停华法林给药</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 考虑小剂量口服维生素K<sub>1</sub> (phytonadione) 2.5mg, 特别是高危出血的患者</li> <li>• 密切监测INR</li> </ul> <p>严重出血（不论INR为何值）或威胁生命的出血</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 暂停华法林给药</li> <li>• 给予维生素K<sub>1</sub> (phytonadione) 10mg 经静脉60分钟内给药</li> <li>• 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FFP 15mL/kg（如果没有PCC）或rhFVIIa 20 μg/kg 静脉给药</li> <li>• 密切监测INR, 必要时重复给予PCC或FFP</li> </ul>
--	--	--	---



## 5. 肿瘤患者VTE预防性或治疗性抗凝治疗的禁忌症（见表8）

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）

## 六、肝素诱导的血小板减少症的预防和治疗

肝素诱导的血小板减少症（HIT）是一种抗体介导的药物不良反应，可引起严重的血栓栓塞并发症，包括肺血栓栓塞，肢体缺血坏死甚至截肢。对于接受肝素治疗但临床医生预测其发生肝素诱导的血小板减少症（HIT）和风险 $<1.0\%$ 的患者，推荐在第4~14d内（或直至停用肝素），至少每隔2~3d进行血小板计数监测。对于接受肝素治疗但临床医生预测其发生（HIT）的风险 $<1.0\%$ 的患者，不建议进行血小板计数监测。对于HIT，无论是否合并血栓形成，如肾功能正常，推荐应用阿加曲班、重组水蛭素或达那肝素，优于其他非肝素抗凝剂；对于肾功能不全的患者，建议应用阿加曲班，优于其它非肝素抗凝剂。对

于需要立刻进行心脏手术的急性或者亚急性 HIT 的患者，推荐应用比伐卢定，优于其他非肝素抗凝剂或者肝素加抗血小板药物。需要进一步的研究来评估磺达肝癸钠和新型口服抗凝剂在治疗 HIT 中的作用。

## 2.1 血小板计数监测结合 4Ts 评分在接受肝素/低分子肝素治疗患者中的应用

对于接受肝素治疗但临床医生预测其发生肝素诱导的血小板减少症（HIT）的风险 $>1.0\%$ 的患者，建议在第 4~14d 内（或直至停用肝素），至少每隔 2~3d 进行血小板计数监测（2C 级）。

2.1.2 对于接受肝素的治疗但临床医生预测其发生肝素诱导的血小板减少症（HIT）的风险 $<1.0\%$ 的患者，不建议进行血小板计数监测（2C 级）。

## 3.1 停止继续应用肝素或开始应用 VKAs 与非肝素抗凝剂治疗的比较

3.1 对于出现肝素诱导性血小板减少症伴血栓形成（HITT）的患者，推荐应用非肝素抗凝剂，特别是重组水蛭素，阿加曲班和达那肝素，优于继续应用 UFH 或 LMWH 治疗或开始继续应用 VKA（1C 级）。

## 3.2 非肝素抗凝剂在 HITT 患者中的选择

3.2.1 对于出现肝素诱导性血小板减少症伴血栓形成而且肾功能正常的患者，建议应用阿加曲班、重组水蛭素或达那肝素优于其他非肝素抗凝剂（2C 级）。备注：其他因素在我们的分析中没有涉及，比如可否得到药物，药品费用和能否进行抗凝效应的监测，可能会影响药物的选择。

3.2.2 对于出现肝素诱导性血小板减少症伴血栓形成而肾功能不全的患者，建议应用阿加曲班优于其他非肝素抗凝剂（2C 级）。

## 3.3 血小板输注

3.3 对于出现 HIT 和严重的血小板减少症的患者，建议只有在出血或者面临高出血风险的有创性损伤时输注血小板（2C 级）。

### 3.4 血小板恢复前应用 VKAs 或比伐卢定 (2B 级) 或阿加曲班 (2C 级)

3.4.1 对于高度可疑或确认的 HIT 患者, 不推荐应用 VKA(香豆素类)治疗, 除非血小板计数恢复正常(通常至少达  $150 \times 10^9/L$ ); 优于在血小板计数低的时候应用 VKA。VKA 初始剂量应小 (华法林最大剂量 5mg, 苯丙香豆素最大剂量 6mg), 优于大剂量 VKA(1C 级)。

3.4.2 对于确认的 HIT, 推荐应用维生素 K 拮抗 (2C 级)。

推荐应用比伐卢定 (2B 级) 或者阿加曲班 (2C 级), 优于其他非肝素抗凝剂。

## 七、缩略语

### A

AAD= antiarrhythmic drug, 抗心律失常药;

ABI=ankle brachial index, 踝肱指数;

ACCP= American College of Chest Physician, 美国胸科医师学院;

ACS= acute coronary syndrome, 急性冠脉综合征;

ACT= activated clotting time. 活化的凝血时间.

ACTIVE= Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events. 房颤患者应用氯吡雷联合厄贝沙坦预防心血管事件研究;

AF= Atrial fibrillation. 心房颤动;

AFASAK= Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation, 房颤的阿司匹林及抗凝研究;

AFFIRM= Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. 房颤心律管理的随访研究;

AIS= arterial ischemic stroke, 动脉缺血性卒中;

ALL= acute lymphoblastic leukemia. 急性淋巴细胞白血病,

AMS=anticoagulation management service, 抗凝管理服务;

aPTT= activated partial thromboplastin time. 活化的部分凝血酶原时间;

APA= antiplatelet agent, 抗血小板药物;

APLA= antiphospholipid antibodies, 抗磷脂抗体.

ASA=acetylsalicylic acid, 阿司匹林,

AT9= Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 抗栓治疗和血栓形成预防美国胸科医师学院循证临床实践指南 (第九版);

AVR= aortic valve replacement. 主动脉瓣置换术;

BCPS= bilateral cavopulmonary shunt, 双侧腔静脉肺动脉分流术;

BMS= bare-metal stent. 裸金属支架;

CAGB= coronary artery bypass graft, 冠状动脉旁路移植术;

CAD= coronary artery disease, 冠状动脉疾病;

CALISTO= Comparison of ARIXTRA in Lower Limb Superficial Thrombophlebitis With Placebo, 安卓与安慰剂治疗下肢血栓性浅静脉炎中的比较;

CAPRIE=Clopidogrel vs Aspirin in Patients at risk for Ischemic Events, 氯吡格雷和阿司匹林对有发生缺血事件危险的患者疗效的比较

CC= cardiac catheterization, 心导管术;

CDT= catheter-directed thrombosis, 导管相关血栓形成;

CDT= catheter-directed thrombolysis, 经导管溶栓;

CHADS2= congestive heart failure, hypertension, age  $\geq 75$  years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischemic attack, 充血性心力衰竭, 高血压, 年龄  $\geq 75$  岁, 糖尿病, 既往脑卒中或短暂性脑缺血发作病史;

CHA2DS2VASC= congestive heart failure for left ventricular systolic dysfunction). Hypertension, age  $\geq 75$  years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischemic attack, vascular disease, age 65 to 74 years, female sex, 充血性心力衰竭 (或左室收缩功能障碍), 高血压, 年龄  $\geq 75$  岁, 糖尿病, 既往脑卒中或短暂性脑缺血发作病史, 心血管疾病, 年龄 65 岁至 74 岁, 女性:

CHARISMA= Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and ischemic Stabilization, Management, and Avoidance. 氯吡格雷用于有动脉粥样硬化血栓形成事件及仅有高危因素患者的治疗:

COX=cyclooxygenase, 环氧合酶;

CPB= cardiopulmonary Bypass. 心肺旁路;

CrCl= creatinine clearance, 肌酐清除率;

CSVT= cerebral sinovenous thrombosis, 大脑窦静脉血栓形成;

CTPH= chronic thromboembolic pulmonary hypertension. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压;

CUS= compression ultrasound. 加压超声;

CVAD=central venous access device. 中心静脉置管;

CVA=cerebrovascular accident. 脑血管意外;

CVC= central venous catheter. 中心静脉置管;

CVL= central venous line. 中心静脉导管;

CURE=Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events, 氯吡格雷用于不稳定性心绞痛患者以预防复发;

DES= drug-eluting stent, 药物洗脱支架;

DTI -direct thrombin inhibitor, 直接凝血酶抑制剂;

DVT= Deep Vein Thrombosis, 深静脉血栓形成;

EAFIT= European Atrial Fibrillation Trial, 欧洲心房颤动研究;

ELISA= enzymelinked immunosorbent assay, 酶联免疫吸附试验;

ESPS= European Stroke Prevention Study, 欧洲脑卒中预防研究;

ECT =ecarin clotting time. 蛇静脉酶凝结时间;

FDA =US Food and Drug Administration, 美国食品药品监督管理局;

FFP=fresh frozen plasma, 新鲜冰冻血浆;

GCS= graduated compression stockings. 分级加压弹力袜;

GP= glucoprotein, 糖蛋白;

GRADE= Grades of Recommendation, Assessment, Development. and Evaluation, 推荐、评估、发展和评价分级;

GTI= Genetics Testing Institute, 遗传学测试研究所;

HFS= hip fracture surgery, 髋部骨折手术;

HIPA =heparin-induced platelet activation, 肝素诱导的血小板聚集实验;

HIT=heparin-induced thrombocytopenia, 肝素诱导的血小板减少症;

HITT=heparin—induced thrombocytopenia complicated by thrombosis, 肝素诱导的血小板减少并发血栓形成;

HITT=heparin induced thrombocytopenia with thrombosis, 肝素诱导性血小板减少症合并血栓形成;

HR=hazard ratio, 危险比;

I

IA= intraarterial, 动脉内;

ICH=intracerebral hemorrhage, 脑出血;

IE=infective endocarditis, 感染性心内膜炎;

INR=international normalized ratio, 国际标准化比值;

IPC=intermittent pneumatic compression, 间歇充气压缩泵;

IPCD=intermittent pneumatic compression device, 间歇充气加压;

IVC=inferior vena cava, 下腔静脉;

IVH=intraventricular hemorrhage, 脑室内出血;

IST=international Stroke Trial, 国际脑卒中试验;

## L

LAA=left atrial appendage, 左心耳;

LOUH= low-dose unfractionated heparin, 低剂量普通肝素;

LMWH= low-molecular weight heparin, 低分子肝素;

LV= left ventricular, 左心室;

MAC= mitral annular calcification, 二尖瓣环钙化;

MBTS= modified Blalock-Taussig shunt, 改良 Blalock-Taussig 分流术;

MCA= middle cerebral artery, 大脑中动脉;

MI= myocardial infarction, 心肌梗死;

MR= magnetic resonance, 磁共振;



mRS= modified Rankin Scale, 改良的 Rankin 量表;

MVP= mitral valve prolapse syndrome, 二尖瓣脱垂综合征;

MWD=maximum walking distance, 最大步行距离;

NBTE= nonbacterial thrombotic endocarditis, 非细菌性血栓性心内膜炎;

NEC= necrotizing enterocolitis, 坏死性小肠结肠炎;

NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale, 国家卫生研究院脑卒中量表;

NINDS=National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 国家神经系统疾病和脑卒中研究所;

NNT= number needed to treat; 需治疗人数;

NSAID=nonsteroidal antiinflammatory drug, 非甾体抗炎药;

NSTE= Non-ST-Segment Elevation, 非 ST 段抬高;

NYHA= New York Heart Association, 纽约心脏协会;

OD =optical density, 光密度;

OAC= oral anticoagulation, 口服抗凝;

PAD= peripheral arterial disease, 外周动脉疾病;

PAF= paroxysmal atrial fibrillation, 阵发性房颤;

PCC=prothrombin complex concentrate, 凝血酶原复合体浓缩物;

PCI= percutaneous coronary intervention, 经皮冠状动脉介入治疗;

PE= pulmonary embolism, 肺性塞;

PESI= Pulmonary Embolism Severity index, 肺栓塞严重指数;

PFA= platelet function analyze, 血小板功能分析仪;

PF4= platelet factor4,血小板因子4;

PFO= patent foramen ovale, 卵圆孔未闭;

PICO=patient, intervention, comparison, outcome, 患者、干预、比较、结果;

PICO= population, intervention, comparator, and outcome,种群、干预、比较和结果;

PICU= pediatric ICU, 儿科重症监护病房;

PLATO= Platelet inhibition and Patient Outcomes, 血小板抑制与患者转归;

PMBV= percutaneous mitral balloon valvotomy, 经皮二尖瓣球囊成形术;

POC=point-of-care, 床旁检测仪;

PREPIC= Prevention du Risque d' Embolie Pulmonaire par interruption Cave, 血管通路预防肺栓塞的风

PSM=patient self-management, 患者自我管理;

PST=patient self-testing, 患者自我检测;

PTA=percutaneous transluminal angioplasty, 经皮腔内血管成形术;

PTS= postthrombotic syndrome, 血栓后综合征;

PTS= postthrombotic (phlebitic) syndrome, 血栓后(静脉炎)综合征;

PVE= prosthetic valve endocarditis, 人工瓣膜心内膜炎;

PVT= prosthetic valve thrombosis, 人工瓣膜血栓形成;

## Q

QALY= quality-adjusted life year, 质量调整生存年;

## R

RAM=risk assessment model, 危险评价模型;

RCT=randomized controlled trial, 随机对照试验;

RE-LY= Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy, 长期抗凝治疗的随机评估;

RR= risk ratio, 危险比;

RR= relative risk, 相对危险度;

rt-PA= recombinant tissue plasminogen activator, 重组组织型纤溶酶原激活剂;

rUK= recombinant urokinase, 重组尿激酶;

RVT= renal vein thrombosis, 肾静脉血栓形成;

SC= subcutaneous, 皮下注射;

SCI= spinal cord injury, 脊髓损伤;

SCLC= small cell lung cancer, 小细胞肺癌;

SPAF= Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, 房颤患者脑卒中的预防;

SRA=serotonin release assay, 5 羟色胺释放实验;

SVT= superficial vein thrombosis, 浅静脉血栓形成;

TCD= transcranial Doppler, 经颅多普勒;

TE= thromboembolism, 血栓栓塞;

TEE= transesophageal echocardiography, 经食道超声心动图;

THA= total hip arthroplasty, 全髋关节置换术;

TIA= transient ischemic attack, 短暂性脑缺血发作;

TKA= total knee arthroplasty, 全膝关节置换术;

tPA= tissue plasminogen activator, 组织型纤溶酶原激活剂;

TTR= time in therapeutic range, 达到有效药物浓度范围的时间;

TPN= total parenteral nutrition, 全肠外营养;

UAC= umbilical arterial catheter, 脐动脉导管;

UEDVT= upper extremity DVT, 上肢深静脉血栓形成;

UFH= unfractionated heparin, 普通肝素;

US= ultrasound, 超声;

UVC=umbilical venous catheter, 脐静脉导管;

## V

VAD=ventricular assist device, 心室辅助装置;

VFP=venous foot pump, 足底静脉泵;

VKA=vitamin K antagonist, 维生素 K 拮抗剂;

VTE=Venous Thromboembolism, 静脉血栓栓塞症。

## 八、参考文献

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-634.
2. 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.
3. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-593.
4. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, et al. The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate. *Neoplasia.* 2002;4:465-473.
5. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1245-1248.
6. 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。
7. Blom JW, Doggen CJ, Santo S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA,* 2005;293: 715-722.
8. 陈爱武, 李卉, 陈琴等, 静脉血栓栓塞症 201 例临床分析。西部医学, 2009; 21(3): 412—414。
9. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3 Suppl):338S-400S.
10. 赵永强, 我国静脉血栓栓塞症的研究现状。中华内科杂志, 2005;44(2): 83-84.

11. 程显声, 肺血管疾病学。北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993. 179—195.
12. Treign CL, Maus TP, Sheedy II PF, et al. Pulmonary embolism: diagnosis with contrast-enhanced electron-beam CT and comparison with pulmonary angiography. *Radiology*, 1995;194(2): 313-319.
13. Ma SQ, Lin Y, Ying HY, et al. Solid malignancies complicated with pulmonary embolism: clinical analysis of 120 patients. *Chin Med J*, 2010;123(1):29-33.
14. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, et al: Deepveinthrombosis in patients with multiple myelomareceiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy.*Blood*,2002;100:2272-2273.
15. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, etal: Phase II, randomized trial comparing bevacizumabplus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) withFU/LV alone in patients with metastatic colorectalcancer. *J Clin Oncol*,2003; 21:60-65.
16. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al: Potentialrole of platelets in endothelial damage observedduring treatment with cisplatin, gemcitabine, andthe angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol*, 2003;21:2192-2198.
17. Shah MA, Ilson D, Kelsen DP: Thromboembolicevents in gastric cancer: High incidence inpatients receiving irinotecan- and bevacizumabbasedtherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2574-2576.
18. 蔡柏蔷, 徐凌, 郭淑静, 等. 北京协和医院肺栓塞基础病因的变迁. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(12): 715-717.
19. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al: Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458-464.
20. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al: Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006;119:60-68.

21. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al: Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:484-490.
22. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al: Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104:2822-2829.
23. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al: Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-291.
24. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP: Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002;87:575-579.
25. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, et al: Deepvein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood*. 2002;100:2272-2273.
26. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al: Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:60-65.
27. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al: Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol*. 2003;21:2192-2198.
28. Shah MA, Ilson D, Kelsen DP: Thromboembolic events in gastric cancer: High incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2574-2576.
29. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al: Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:708-714.



30. Barbui T, Finazzi G, Grassi A, et al: Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors—a meta-analysis: On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1996;75:368-371.
31. Kröger K, Weiland D, Ose C, et al: Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:297-303.
32. Gallus AS: Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997;78:126-132.
33. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004;109[suppl 1]:19-114.
34. US Department of Health and Human Service: Agency for Healthcare and Research and Quality. Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Evidence Report/Technology Assessment. 2003;Number 68.
35. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1998;128:1-7.
36. Fraser DG, Moody AR, Davidson IR, et al. Deep venous thrombosis: diagnosis by using venous enhanced subtracted peak arterial MR venography versus conventional venography. *Radiology*. 2003;226:812-820.
37. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology*. 1993;189:133-136.
38. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads - 80 case reports. *Chest*. 1997;111:537-543.
39. Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109(12 suppl 1):115-121.

40. Calvo-Romero JM, Lima-Rodriguez EM, Bureo-Dacal P, et al. Predictors of an intermediate ventilation/perfusion lung scan in patients with suspected acute pulmonary embolism. *Eur J Emerg Med.* 2005;12:129-131.
41. Caprini JA, Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *The American Journal of Surgery.* 2010; 199;S3–S10.
42. Berqvist D, ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg.* 1997;84:1099-1103.
43. Debernardo RL, Perkins RB, Littell RD, et al. Low-molecular-weight heparin (dalteparin) in women with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1006-1011.
44. Simonneau G, Laporte S, Mismettip, et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3ml) vs. enoxaparin 4000 IU (40mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006; 4:1693-1700.
45. Agnelli G, PROTECHT Study Group. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *The Lancet Oncology.* 2009;10: 943-949.
46. Martino MA, Borges E, Williamson E, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol.* 2006;107:666-671.
47. Ramussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2384-2390.
48. Bergquist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-980.

49. Weber DM, Chen C, Nievizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357:2133-2142.
50. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA*. 2006;296: 2558-2560.
51. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2007;97:1031-1036.
52. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):188S-203S.
53. Bates SM, Weitz JI. Coagulation assays. *Circulation*. 2005;112:e53-e60.
54. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1094-1096.
55. Clagett GP, Reish RS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg*. 1988;208:227-240.
56. Chindemi PA, Klement P, Konecny F, et al. Biodistribution of covalent antithrombin-heparin complexes. *Thromb Haemost*. 2006;95:629-636.
57. Hans-Martin M, Otten B, Mathijssen J, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy. *Arch intern Med*. 2004;164:190-194.
58. Ansani NT. Fondaparinux: the first pentasaccharide anticoagulant. *P&T*. 2002:310-317.
59. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):311S-337S.

60. Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood*. 2005;106:4027-4033.
61. Savi P, Chong BH, Greinacher A, et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood*. 2005;105:139-144.
62. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, et al. Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood*. 2004;104:3072-3077.
63. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Review and update. *Thromb Res*. 2006;118:165-176.
64. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:204S-233S.
65. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23:4057-4062.
66. Levine M, Kakkar AK. Catheter-associated thrombosis: thromboprophylaxis or not? *J Clin Oncol*. 2005;23:4006-4008.
67. Karthaus M, Kretzschmar A, Kröning H, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2006;17:289-296.
68. Lee AY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:1404-1408.

69. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low molecular weight heparin (dalteparin) with warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost*. 2007;5:1650-1653.
70. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: The PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par interruption Cava) randomized study. *Circulation*. 2005;112:416-422.
71. Eliting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch intern Med*. 2004;164:1653-1661.
72. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie pulmonaire par interruption Cava Study group. *N Engl J Med*. 1998;338:409-415.
73. 王辰等. 美国胸科医师学院 (ACCP) 第 9 版《基于循证医学的抗栓治疗与血栓预防临床实践指南》解读 2012
74. 马军. 肿瘤相关静脉血栓预防治疗进展. 2013CTCY 中国肿瘤临床年鉴, 中国协和医科大学出版社, 2014 年
75. 王征, 樊嘉等. 原发性肝癌切除术后门静脉血栓形成的临床分析. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2010;17(4):507-509.
76. 2010 NCCN 肿瘤相关静脉栓塞症预防治疗指南 (中国版), 2011 年
77. YI YANG, ZHEN ZHOU, SHUN LU, etc. Clinical Analysis of Postoperative Venous Thromboembolism Risk Factors in Lung Cancer Patients. *Journal of Surgical Oncology*.
78. Jean M. Prophylaxis against Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients with Cancer. *N ENGL J MED*, 2014, 370;26:2515-2519.

79.马军等. 恶性肿瘤抗凝治疗后肝素诱导血小板减少症的诊断与治疗进展.临床肿瘤学杂志.2014;19(8):673-677