

神经危重症患者静脉血栓形成的预防

CynthiaBautista¹•DragaJichici²•PaulNyquist³•JosephBurns⁴•
SanjeevChhanganani⁵•MicheleDeFilippis⁶•FernandoD.Goldenberg⁷•
KeriKim⁸•XiLiu-DeRyke⁹•WilliamMack¹⁰•KimMeyer¹¹

摘要

ICU 中神经系统疾病患者因静脉血栓栓塞症 (VTE) 而死亡的风险高。这是由于瘫痪继发的静脉瘀滞风险以及潜在病变的发生增加, 从而导致内皮细胞激活和促使栓子形成风险升高。在许多这些疾病中, 还存在因 VTE 标准预防相关的出血风险。目前也缺乏关于分析神经系统疾病中不同 VTE 预防策略的前瞻性研究。缺乏坚实的证据基础带来了对一致且循证的临床实践标准建立的挑战。针对这方面的指导需求, 神经危重症监护协会着手制定并发布使用 GRADE 系统的循证指南, 用来安全减少 VTE 及其相关并发症发生。

关键词: 静脉血栓; 卒中; 蛛网膜下腔出血; 脑外伤; 颅内出血; 肺栓塞

缩写

VTE	静脉血栓栓塞	TBI	创伤性脑损伤
DVT	深静脉血栓形成	SCI	脊髓损伤
PE	肺栓塞	UFH	普通肝素
NICU	神经重症监护室	LMWH	低分子肝素
ICU	重症监护室	IPC	间歇充气加压
aSAH	动脉瘤性蛛网膜下腔出血	CS	压缩袜
tICH	创伤性颅内出血	IVF	下腔静脉滤器
IS	缺血性脑卒中		

前言

静脉血栓栓塞 (VTE) 包括深静脉血栓形成 (DVT) 和肺栓塞 (PE), 在因神经系统损伤而制动的危重症患者中是一个常见问题。在所有心血管死亡患者中, 与静脉血栓栓塞相关的并发症是位于心肌梗死、缺血性脑卒中后的第三个最常见的原因^[1]。估计全球 VTE 的发病率为每年 1-2%, 但也有发病率高达每年 4% 的报道^[2-5]。入住 ICU 的成人患者, 临床上证实的 DVT 和 PE 的患病率至少为 20%, 即使使用药物预防也至少有 14.5%。^[6,7]

神经系统受损的患者可以在一个专门的 NICU 或在一个普通的内科/外科 ICU。在这类患者中, 虽然 VTE 风险可能不低, 但目前还没有可靠的总体 (基于群体的) 评估。多种因素会导致这种风险, 其中主要是由于瘫痪和长期昏迷增加了静脉瘀滞^[1,8,9]。此外, 血栓的形成、延伸和固结在这些患者中也增多。脑肿瘤和波及中枢或外周神经系统的风湿性疾病与炎症也可导致内皮细胞激活和促进血栓形成^[10-12]。脑血管疾病如缺血性和出血性脑卒中也通过对血管内皮细胞的间接影响增加血栓形成的风险^[13]。虽然这些神经系统疾病在 ICU 之外相对更常见, 但在 ICU 相对较少使得难以进行大样本分析。因此, 有关解决神经危重症监护室患者血栓预防问题的证据还不够多。

本指南的目的是为临床医生提供一个基于证据的框架, 用来对神经系统疾病患者血栓预防进行适当管理, 重点对那些需要重症监护的患者, 包括缺血性脑卒中、颅内出血、脑室内出血、动脉瘤性蛛网膜下腔

出血、创伤性脑损伤、脊髓损伤、脑肿瘤和神经肌肉疾病患者，以及进行神经外科手术和神经血管介入治疗的患者。

方法

神经危重症监护协会选择在神经危重症监护和 VTE 预防方面有经验者组成一个多学科专家组。招募一名来自危重症医学协会 (SCCM) 的代表作为两者间的联络员。专家组成员在进行文献写作或评论前要先披露他们与该主题相关的产业及其它实体之间所有关联。专家组按专业特长再分成多个相关主题工作组。

在一名医学资料员的协助下，专家组对 2013 年 1 月 1 日之前 30 年的文献进行了检索，优先选择随机对照研究，也选择 meta 分析。当这类研究中的病例组不符合要求时，回顾性研究也被纳入决策制定。采用 GRADE 量表进行证据分析和比较。各工作组分别制定一个初步建议，然后专家组进行汇总评审。来自神经危重症监护协会的统计学专家进行统计学处理，之后神经危重症监护协会指南委员会的领导就这个逐步完善后的指南进行评审，然后还要进行外部同行以及 NCS 普通会员评论，最后再由 NCS 和 SCCM 批准，形成的最终文件代表小组指南委员会的最终分析结果。小组委员会所有利益冲突均在披露表中列出。

缺血性脑卒中危重患者 VTE 预防

缺血性脑卒中危重患者是全球死亡和残疾的主要原因之一，也是当今世界最重要的公共健康挑战之一^[14-16]。PE 发生在多达 2.5% 的缺血性脑卒中患者，而且在卒中后的头 3 个月，DVT 和 PE 的发病率分别为 2.5% 和 1.2%^[17,18]。在美国，如果卒中发病率和卒中后存活的时间不减少，那么进入医疗护理机构的卒中幸存者将增多。^[14,15,19]在这种情况下，神经危重症患者中 VTE 也会越来越多。

在 ICU 的缺血性脑卒中患者有高发病率和死亡率相关的医疗问题，而且这些问题会因为进行抗凝治疗而变得更为复杂。其中包括存在需要抗凝治疗的并存疾病如房颤、心衰及 VTE 时大面积卒中出血性转化的风险。幸运的是，这次有一些基于随机对照试验的指南专门解决这类问题，其中包括来自美国心脏协会和美国胸内科医师学会的部分指南^[21,20]。许多 meta 分析探讨在缺血性脑卒中血栓预防的各种方式，包括使用普通肝素 (UFH)、低分子量肝素 (LMWH)、弹力袜 (CS) 以及间歇静脉加压袜 (IPC)^[22-25]。总的来说，所有这些分析支持 VTE 的药物预防使用 LMWH 或 UFH，同时使用间歇静脉加压袜也是安全的。药物预防和器械预防可能有协同作用^[22-25]。使用加压袜的证据尚不明了，一般情况下，尽管增加了皮肤破裂的风险但它们的使用似乎是安全的^[22-25]。

在 CLOTS3 试验中，卒中后 3 天内开始使用 IPC 可以使 VTE 的绝对风险降低 3.6% (95%CI 1.4-5.8%)^[24]。两项已发表的前瞻性试验表明应用 UFH 和 LMWH 有益^[26,27]。PREVAIL 试验证实急性缺血性脑卒中中的 DVT 预防中 LMWH 的临床疗效优于 UFH^[22]。在 PREVAIL 研究中，LMWH 与 UFH 相比可降低 VTE 风险达 43% (RR 0.57, 95%CI 0.44-0.76, $P=0.0001$)^[22]。

总的来说，在住院的缺血性脑卒中患者使用 LMWH 和 UFH 发生严重出血并发症的风险是低的^[27,28]。使用 CS 或 IPC 在下肢静脉外部加压的益处已经十分明确^[23,24]。虽然它们的使用是规范的，但发生意外伤害或诱发 VTE 移动的问题仍需要被关注，尤其是在使用 CS 或 IPC 之前已经不能活动的患者。

尚无恶性大脑中动脉综合征予以大骨瓣减压术后立即使用药物预防 VTE 的研究^[31]。在一般神经外科文献，对进行择期和紧急开颅手术的患者使用 UFH 和 LMWH 患者是安全的^[32-34]。由于在缺血性脑卒中后偏瘫患者存在已知的 VTE 风险，以及进行大骨瓣减压术的患者使用 UFH 及 LMWH 相对安全，在这类人群中药物预防和机械预防是合理的。对于接受血管内治疗的患者，虽然目前已知的大多数方案是在手术过程中使用大剂量肝素，同时常常合并使用 rtPA，但专业的预防指导资料还不多，在这种情况下，虽然具体的建议没有强有力的临床证据支持，但 rtPA 应用后或去骨瓣减压术后等待 24 小时再采取预防措施可能是必要的。

建议

1. 建议在所有急性缺血性脑卒中患者尽快启动 VTE 预防。（强烈推荐，高质量证据）
2. 在急性缺血性脑卒中和行动不便的患者，建议首选预防剂量 LMWH 联合 IPC，次选预防剂量 UFH 联合 IPC。（强烈推荐，高质量证据）
3. 由于证据不足，尽管使用 CS 并非有害但专家组还是不能就使用 CS 预防 VTE 发布建议。
4. 在进行开颅手术或血管内治疗的卒中患者，建议在手术后即刻或血管内治疗同时使用 UFH、LMWH 和/或 IPC 进行预防 VTE，但血管内治疗患者应用 rTPA 的情况下，预防措施应推迟 24 小时。（弱推荐，低质量证据）

颅内出血危重患者的 VTE 预防

颅内出血(ICH)患者发生 VTE 的风险很大。症状性 DVT 的患病率在回顾性观察研究估计为 1–2%^[35–38]，在 FAST 试验安慰剂组为 5%^[39]。在两项前瞻性观察研究，通过静脉超声检测的 DVT 发生率为 20–40%^[40,41]。临床症状明显的 PE 发病率约为 0.5–2%^[35–43]。其中一半可能是致命的^[17]。在两项大型数据库回顾性研究，ICH 患者的 VTE 风险估计为急性缺血性脑卒中患者的 2–4 倍^[36,38]。

一项前瞻性随机试验比较了联用长筒间歇充气加压装置（IPC）和梯度压缩袜（GCS）与单用 GCS，显示无症状 DVT 风险明显的减少^[44]。CLOTS3 试验提供了在 ICH 患者 DVT 预防使用 IPC 有效性的附加证据^[24]。此外，在 CLOTS1 试验表明，GCS 不能预防 VTE 也不引起皮肤损伤^[45]。

小型前瞻性随机对照试验已经研究了在 ICH 患者 VTE 药物预防的风险和利益。Dichmann 和同事比较了 UFH5000IUSQ 每天 3 次和单用 IPC 的效果，而 boer 等人前瞻性地研究了 UFH5000IUSQ 每天 3 次的效果^[46,47]。这些研究的质量由于其规模不大而且 VTE 和出血事件频率低而有局限性。尽管实际观测数少以及纳入研究质量低，但这两个 meta 分析研究了在 ICH 中 VTE 药物预防的效果^[47,48]。Paciaroni 和同事进行了一项更全面的 meta 分析^[49]，其中包括了 boer 等人^[46]和 orken 等人^[47]的前瞻性随机试验数据，以及更大的单中心回顾性观察研究^[50,51]。这项 meta 分析显示，使用 UFH 或 LMWH 预防与没有药物预防相比（RR0.37，95%CI0.17–0.80， $P=0.01$ ），可使 PE 大幅减少，但对 DVT、血肿扩大或死亡率的影响无显著性差异^[49]。美国胸内科医师学会抗凝治疗和血栓形成预防指南第九版中^[52]比较了在急性缺血性脑卒中患者药物预防更高质量的研究中 VTE 减少率，与来自 Boer 等^[46]、Dickmann 等^[53]以及 Orken 等^[47]在 ICH 患者的质量有限的研究中的血肿扩大率，把它们作为 ICH 中 VTE 预防建议的基础。使用这些方法，VTE 药物预防降低了症状性 DVT（RR0.31，95%CI 0.21–0.42）和 PE（RR0.7，95%CI 0.47–1.03）的风险，而且对血肿扩大（RR0.24，95%CI 0.05–1.13）和死亡率（RR1.05，95%CI 0.46–2.36）没有影响^[52]。

建议

1. 比起不预防，建议在入院时开始使用 IPC 和/或 GCS 预防 VTE。（强烈推荐，高质量证据）
2. 对血肿无扩大且没有凝血障碍的患者，建议入院 48 小时内开始使用预防剂量的 UFH 或 LMWH 皮下注射进行 VTE 预防。（弱推荐，低质量证据）
3. 对于开始药物预防的患者，建议持续使用 IPCs 机械预防 VTE。（弱推荐，低质量证据）

动脉瘤性蛛网膜下腔出血的危重患者 VTE 的预防

动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者（aSAH）VTE 发生的风险增加。急性下肢 DVT 的发生率在 1.5–24%，临床症状明显的 PE 的发病率在 1.2–2%^[37,54–57]。VTE 与平均住院时间增加一倍相关（ $P<0.001$ ），并且使包括心肌顿抑和肺水肿（OR2.8，95%CI 2.4–3.2）在内的心肺并发症风险增加。VTE 也与包括肺炎和败血症在内的感染性并发症（OR2.8，95%CI 2.4–3.3）以及血管痉挛（OR1.3，95%CI 1–1.6）增加相关^[54]。

确定合适的 VTE 药物预防策略在伴有急性 ICH 时具有挑战性。患者也可能需要放置一个脑室外引流和/或进行开颅手术以确保破裂的动脉瘤安全，这些操作也增加出血的风险。很少的论文提到 aSAH 中的 VTE 预防问题。这一组的大多数建议都是基于对缺血性脑卒中患者观察的扩展。

早期活动有助于减少评级较好的 aSAH 患者的 VTE 发生，这类患者神经系统症状和生命体征均稳定，但缺乏临床和/或超声方面血管痉挛的证据^[58]。加长至大腿的 GCS 并不显著降低 DVT 风险，并且增加皮肤损害风险^[45,59,60]。IPCs 相比安慰剂降低 DVT 风险^[59]。IPCs 联合抗凝治疗可能对 VTE 的预防有叠加效应^[27]。

肝素降低 DVT 的风险^[59]。5000IUbid 或 tid 疗法已被使用，但没有头对头研究比较 aSAH 患者中这两种模式的不同^[59]。有人建议但没有证明 UFHTID 增加 ICH 以及 bid 使用更安全，尤其是在发生出血或颅内外科手术后最初几天使用时^[59]。

LMWH 既降低 DVT 风险也增加 ICH 风险^[59,61,62]。在神经外科患者，总体上使用 LMWH 的患者比那些使用机械预防疗法的患者出血发生率在统计学上显著升高 ($P < 0.0005$)。使用 UFH 的患者没有更高的出血发生率 ($P = 0.40$)^[59]。开颅手术的患者，小剂量 LMWH 的坏处可能大于益处。LMWH 预计可防止 8-36% 的 VTE 事件，同时可能导致 4-22% 的 SAH。假定发生的 SAH 是 VTE 导致的致残率和死亡率的 2-3 倍，LMWH 则被认为比不给予预防措施更为有害^[63]。

许多中心定期进行 aSAH 患者的下肢多普勒检查。这种方法是安全的，但其有效性尚未确定，而且这种方法是否符合成本效益比还未知^[28]。

建议

1. 建议在所有 aSAH 患者使用肝素预防 VTE（强烈推荐，高质量证据），除了那些可能需要手术的有再破裂风险的动脉瘤患者。（强烈推荐，低质量证据）
2. 建议在 aSAH 患者一入院就开始使用 IPCs 预防 VTE。（强烈推荐，中等质量证据）
3. 建议动脉瘤经手术或弹簧圈安全处理至少 24 小时后使用 UFH 预防 VTE。（强烈推荐，中等质量证据）

脑外伤危重症患者的 VTE 预防

在那些首个 24 小时存活的住院创伤患者，PE 是第三主要死亡原因^[64]。重型颅脑损伤是多发创伤患者 VTE 的独立危险因素，这可能是由于活动性下降、机械通气时间延长以及促凝血因子活化所致^[65-67]。

没有及时住院的或者未进行预防的重度 TBI 患者的 DVT 发生率在 13-17%。在并发 ICH 的脑外伤患者缺乏循证建议导致在血栓预防管理方面存在不一致性和制度多变性，而且在 TBI 患者启动 UFH 和 LMWH 进行 VTE 药物预防或使用 IPC 机械预防也没有一致的标准^[68]。尽管在这类人群中 VTE 较普遍，但没有早期和晚期药物预防的随机试验。在一项前瞻性队列研究，Nathans 等人发现延迟超过 4 天启动抗凝治疗进行血栓预防导致 DVT 增加 3 倍，而在重度颅脑损伤患者中可能增加 2 倍^[69]。此外，一项回顾性分析发现，预防措施延迟超过 48 小时，对并发 ICH 的多系统创伤患者比没有并发脑损伤的患者有三到四倍的可能发生 DVT ($RR 2.67, 95\% CI 1.69-4.20$)^[70]。

在这类人群中选择抗凝治疗需要进一步研究。到目前为止，还没有在伴有重度 TBI 和 ICH 的多系统创伤患者中使用 LMWH 与 UFH 进行 VTE 预防的直接比较。在伴有脊髓损伤及不伴头部损伤的多系统创伤患者的 RCTs 显示，LMWH 比 UFH 预防 VTE 更有效。无论是东部 2001 创伤外科医师学会 (EAST) 指南还是美国胸内科医师学会创伤后 VTE 预防指南第八版都建议在无颅脑损伤的创伤患者使用 LMWH 进行 VTE 预防^[64,71]。然而，对于创伤性 ICH，EAST 指南指出 LMWH 没有得到充分的研究去建议使用，而美国胸内科医师学会的指南建议所有创伤患者使用 LMWH^[64]。关于重度 TBI 的血栓预防在 2007 脑外伤基础指南中指出，这种情况下首选药物预防是不明确的，没有足够的证据支持有关 VTE 预防性抗凝治疗的时间建议^[72]。

建议

1. 建议在发现 TBI 24 小时内或开颅手术完成 24 小时内启动 IPC 预防 VTE, 证据支持已在缺血性脑卒中中和开颅术后获得。(弱推荐, 低质量证据)
2. 建议在发现 TBI 和 ICH 24–48 小时内或开颅手术后 24 小时内的患者启动 LMWH 或 UFH 进行 VTE 预防。(弱推荐, 低质量证据)。
3. 建议在 TBI 患者使用 IPC 等机械设备进行 VTE 预防, 依据来自其他神经系统损伤(如缺血性脑卒中)的资料。(弱推荐和低质量的证据)。

脑瘤危重患者的 VTE 预防

大约 20–30% 的恶性胶质瘤患者发生 VTE, 进行开颅手术的脑肿瘤患者发生 DVT 的风险高达 31%。已经明确了一些脑肿瘤患者发生 VTE 的危险因素, 如: 多形性胶质母细胞瘤、肿瘤体积较大、下肢麻痹, 老年、手术时间过长、化疗及使用类固醇^[73]。

在这类人群中预防 DVT 可以是机械预防(使用 IPC)和/或药物预防(使用 UFH 或 LMWH), 当选择最合适的预防方法时必须要考虑出血性并发症。药物预防降低 VTE 是有效的。Simanek 等人研究了 63 例高级别胶质瘤患者, 使用 GCS 然后接受每日一次依诺肝素 40mg, 或达肝素 2500IU, 或 5000IU 肝素^[73], 24% 的患者(15/63)发生了 VTE, 其中 PE 为 60% (9/15) 以及 DVT 为 40% (6/15)。在进行联合 VTE 预防的患者仅有 5% 发生 VTE (2/15), 没有出血性并发症的报道。Robbins 等给予 42 例新诊断为恶性胶质瘤的患者 5000IU 达肝素^[74], 在使用达肝素的 6.3 个月中位时间内无 VTE 或 ICH 发生。Perry 等人调查了 40 例新诊断为恶性胶质瘤(III 级–IV)的患者使用亭扎肝素进行 VTE 预防的安全性^[75], 在术后 2 天到 4 周开始并持续 12 个月使用剂量为 4500USC 的亭扎肝素, 观察到 5% (2/40) 的中枢神经系统出血率。在 Perry 等人的另一项研究中, 新诊断的恶性胶质瘤患者随机分为达肝素 5000IU (n=99) 组或安慰剂组 (n=87) ^[16,76], 在前 6 个月, VTE 的发病率在达肝素组为 9%, 在安慰剂组为 15% ($P=0.29$)。6 个月后, ICH 在达肝素组为 3%, 在安慰剂组为 0% ($P=0.22$)。12 个月后, ICH 发生率分别为 5% 和 1% ($P=0.48$)。与之不同的是, Cage 等人回顾性分析了 86 例脑膜瘤切除术患者, 其中 24 例术后 48h 内给予依诺肝素, 62 例没有接受预防治疗^[77], 在依诺肝素组和对照组中 ICH 的发生率没有显著差异(分别为 12.5% 和 12.9%) ^[77]。

对脑瘤患者的建议:

1. 建议对大出血风险低以及缺乏出血性转化迹象的住院脑肿瘤患者使用 LMWH 或 UFH 进行 VTE 预防。(强烈推荐推荐, 中等质量的证据)。

脊髓损伤危重患者的 VTE 预防

脊髓损伤 (SCI) 已被确定为 DVT 的一个独立危险因素, 尽管在 SCI 人群中的 DVT 患病率由于诊断方法的差异在不同的研究中有所不同^[78]。采用临床标准, 下肢 DVT 的发生率在 12% 到 64% 不等。采用标记的纤维蛋白原、容积描记法或静脉造影术, 在没有预防治疗的情况下 DVT 的发生率范围在 50% 和 80% 之间^[7]。在麻痹性 SCI 患者中, 已报道的 DVT 的总发生率在前 12 周内为 18–100%, PE 的发生率大约在 4.6–14%。在损伤后的前 2 周风险最大, 而在前 3 个月后会减少。虽然 6 个月后 DVT 发生率进一步降低, 但在损伤几个月后仍会发生^[78,79]。

SCI 患者被动或主动运动锻炼和/或使用 CS 预防 DVT 的效果不明确。在一项前瞻性临床试验中, LMWH 加早期运动 (72h 内) 与 LMWH 加后期运动 (8 天和 28 天, 平均 12 天) 相比^[79], DVT 的发生率在早期组为 2%, 在晚期组为 26%。

单独使用 IPCs 时, 不足以预防 SCI 患者的 DVT。Green^[80]和 Merli^[81]报道了使用 IPCs 与药物预防相结合的方法使 DVT 发生减少。如果不能使用机械预防或药物预防, 则应考虑进行超声筛查, 一旦检查结果证

实存在 DVT，之后可以放置下腔静脉滤器。在一项有关高危创伤患者中一小部分 SCI 的报道，下腔静脉滤器预防症状性肺栓塞有效^[82-84]。

UFH 和 LMWH 能有效降低 SCI 的 DVT 发生^[80,85,86]。美国胸内科医师学会抗栓指南第八版建议使用 UFH（2C 级）、LMWH（2C 级）或机械性预防，最好与 IPC 联合（2C 级），均优于不做预防^[21]。脊柱医学协会建议使用调整剂量的 UFH^[87]。一项关于 90 例急性外伤性 SCI 患者使用达肝素（5000IUqd）或 UFH（5000IUbid）预防 VTE 的回顾性队列研究并没有发现两组在 VTE 的发生率（总的为 7.78%）和使用不同药物（UFH3/47 与达肝素 4/43）之间的显著差异（ $P=0.7054$ ）^[88]。成本分析表明，调整剂量的 UFH 比依诺肝素 30mgbid 更为经济有效^[88]。在 SCI 患者预防 DVT 的持续时间尚未完全确定。脊柱医学协会建议预防 DVT 的持续时间是基于功能状态、额外风险因素或内科疾病的出现，以及为患者支持服务的可用性决定的^[89]。

对脊髓损伤患者的建议：

1. 建议在损伤 72h 内尽早开始预防 VTE。（强烈推荐，高质量证据）
2. 不建议单独使用机械措施预防 VTE。（弱推荐，低质量证据）
3. 建议一旦出血控制就使用 LMWH 或调整剂量的 UFH 进行 VTE 预防。（强烈推荐，中等质量证据）
4. 如果不能使用 LMWH 或 UFH 预防 VTE，建议使用 IPC 机械预防。（弱推荐，低质量证据）

神经肌肉疾病危重症患者的 VTE 预防

住院、病重、不能活动及呼吸衰竭被确认是导致 DVT 和 PE 发生的高危因素^[90]。罹患神经肌肉疾病如格林-巴利综合征（GBS）与重症肌无力（MG）的危重患者就存在这些发生 DVT 和 PE 的高危因素。例如，从已发表的 GBS 病例样本数据表明，发生症状性 DVT 的风险大约是 4-7%，发生 PE 的风险是 3-7%^[91-96]。因此，VTE 并发症的预防是治疗这些患者的一个关键因素。然而，专家小组没有发现任何对神经肌肉疾病住院或危重患者 VTE 预防的疗效有系统的研究。因此我们选择从住院的内科危重患者和 SCI 患者中最类似的病例组已有的数据来推测。

一些 meta 分析研究了住院的内科危重患者各种形式的 VTE 预防效用^[90,97-100]。新近的来自 4-8 个随机对照试验（5206-8605 例）的相关研究数据表明^[90]，在住院内科患者，与不采取预防相比，使用 UFH、LMWH 或磺达肝素预防发生症状性 DVT 的相对危险度（RR）为 0.47（95%CI 0.22-1），发生致死性 PE 的 RR 为 0.41（95%CI 0.22-0.76）。非致死性 PE、大出血和全因死亡率没有显著的统计学结果。低剂量 UFH（5000SCIUbid-tid）与 LMWH 比较，在 DVT、PE 或死亡率方面没有差异。虽然与 LMWH 相关的大出血事件的相对危险度显著下降（RR0.48，95%CI 0.24-0.99），但实际数下降不大，仅相当于每 1000 例患者减少了不到 5 例事件。当每日 2 次 UFH 与每日 3 次 UFH 相比（在混合治疗方案间接比照 Meta 分析，因为这些方案没有直接的相互比较），发生 PE、DVT、大出血或死亡的风险在统计学无显著差异。

机械 VTE 预防方法在住院或内科危重患者中还没有较完整的研究。在这类人群中，GCS 对症状性 DVT、非致死性 PE 或死亡的预防没有任何益处，而且 CLOTS1 试验结果显示 GCS 与皮肤破损/溃疡/水泡/坏死的风险增加显著相关（RR4.02，95%CI2.34-6.91）^[45,90]。无论是 GCS 还是 IPC，当加入到药物预防中时，均可以减低 DVT 的风险但不能降低手术患者 PE 风险^[101,102]。这方面的问题还没有在内科患者中被研究过。有人认为 LMWH 在这些患者中预防症状性 PE 比 UFHbid 更有效（RR0.58，95%CI0.34-0.97），但这是根据一个有少量 PE 发生的单一试验得出的结论^[90,103]。这里没有直接相关的数据用以指导在 ICU 的这类患者 VTE 预防的持续时间。

对神经肌肉疾病患者的建议：

1. 建议使用预防剂量的 UFH（bid 或 tid）、LMWH 或磺达肝素作为预防 VTE 的首选方法。（强烈推荐

荐，中等质量的证据)

2. 建议在药物预防可能导致出血风险过高的那些患者使用 IPC 预防 VTE。(强烈推荐，中等质量的证据)
3. 建议在神经肌肉疾病患者联合药物和机械 (IPC) 预防 VTE。(弱推荐低质量的证据)
4. 建议在不能使用药物预防和 IPC 的患者只用 GCS 预防 VTE。(弱推荐，低质量证据)
5. 建议预防 VTE 要持续一段较长的时间，至少在急性住院期间，或直到恢复行走的能力。(弱推荐和非常低质量的证据)

进行外科手术和神经血管介入的危重患者的 VTE 预防

术后 VTE，如 DVT 和 PE 在神经外科总体人群是导致发病率和死亡率增高的一项重要原因。神经外科患者和他们进行的手术各不相同，因此，择期脊柱手术、脑瘤切除术或微创介入手术患者的 VTE 发生率也不同。在大型脊柱重建手术患者 DVT 的发病率在 0-15.5%，PE 的发生率达 15%^[104]。在择期脊柱手术患者，VTE 总体发病率在 0.3-31%，估计总体汇总风险在 2.1%^[105]。在这类人群中 DVT 和 PE 的发生率均为 0.4%^[106-108]。采用独特体位策略的手术，如俯卧位或跪位，被证实与 VTE 的零发生率相关^[31]。进行开颅手术的脑肿瘤患者，DVT 和 PE 合并发生率在高级别胶质瘤低至 3%，高至 28.0%^[109,110]。有关神经系统疾病患者动脉内介入治疗的资料不多。许多患者在血管内介入治疗过程中进行抗凝，这可能会影响血栓栓塞事件的发生率。

在过去的 40 年中，大量的试验研究措施旨在减少包括神经外科开颅手术患者的 VTE 发生^[34,59,111-120]。最常见的干预措施包括使用 CS、IPC、LMWH 和 UFH。最近的两项 meta 分析，比较了针对潜在的风险包括 ICH 等进行 VTE 预防的益处^[112,117,121]。更近的一项 meta 分析包括 30 项前瞻性研究 (18 项随机试验和 12 项队列研究)，得出的结论是：LMWH 较 IPC 效果略差 (LMWH: RR0.60, 0.81CI 0.44-; ICP: RR0.41; 95%CI 0.21-0.78)，在后来的头对头试验疗效观察无差异 (RR1.97, 95%CI 0.64-6.06)^[117]。该 meta 分析表明，除了有限的 ICH 风险，一般情况使用 LMWH 和 ICP 是同样安全有效的^[122-128]。

然而，这些大型 meta 分析没有说明特定的神经外科患者人群中 VTE 预防的风险和收益。UFH 预防是有效的但与其它方法相比出血风险增加^[115,129]。在开颅手术患者麻醉诱导期或手术期预防用 LMWH 均与术后出血增加有关^[130,59, 61,62]。另一方面，别的研究也显示了在开颅神经外科患者围术期使用 LMWH 或 UFH 有类似的风险^[112,113,131]。大型前瞻性队列研究表明，在脑胶质瘤择期开颅手术以及普通开颅手术时使用 LMWH 是安全的^[34,132,133]。GCS、IPC 联合 LMWH 或 UFH，在复杂脊柱外科手术已有效地应用^[33,112,113,115,129,134-136]。下腔静脉滤器在严重 SCI 或复杂脊柱手术时使用均没有进行充分的研究。小样本研究表明在创伤患者使用有一些益处，但是，更多的证据表明可能存在利益的有限性和伤害的可能性^[137,140]。在择期开颅手术，使用 IPC 联合 LMWH 或 UFH 已被证明是有益的^[59,112-114,131,141]。

在颅内血管手术患者接受抗凝治疗时，发生 ICH 并发症风险可能增加。有一些证据表明，只要保持 APTT 严格控制，插入脑室外引流管 (EVD) 后立即置入弹簧圈并予以全肝素化不增加任何症状性或无症状性 EVD 相关出血^[142]。

择期脊柱外科手术的 VTE 预防建议：

1. 门诊背部外科手术采用的独特体位策略如俯卧位或跪位，与 VTE 的零发生率有关，由此建议在这类外科手术人群只使用 IPC 预防 VTE。(弱推荐，低质量证据)
2. 在标准择期脊柱手术，建议采取离床活动加上机械预防 (GCS 或 IPC) VTE，也可联合使用 LMWH。在患者发生 VTE 的风险增加时，建议以上三者联合治疗。(强烈推荐，中等质量的证据)
3. 由于增加出血风险，建议仅将 UFH 作为一种替代方法来预防 VTE。(强烈推荐和中等质量的证据)

复杂脊柱外科手术的 VTE 预防建议

1. 建议使用 IPC 联合 LMWH 或 UFH。（强烈推荐，中等质量的证据）
2. 建议在严重 SCI 或复杂脊柱外科手术不常规使用 IVC 滤器。（弱推荐，低质量证据）
3. 建议考虑可移除的预防性下腔静脉滤器作为临时措施，仅在患有 DVT 和 PE 的患者或那些有 PE 风险但不能进行抗凝治疗的 DVT 患者时使用。（弱推荐，低质量证据）

择期开颅手术的 VTE 预防建议

1. 建议开颅手术后 24 小时内使用 IPC 联合 LMWH 或 UFH。（强烈推荐，中等质量证据）
2. 建议在胶质瘤标准开颅手术后 24 小时内使用 IPC 联合 LMWH 或 UFH。（强烈推荐，中等质量证据）

对择期颅内/动脉内操作的 VTE 预防建议：

1. 建议使用 CS 和 IPC 直到患者可以走动时。（弱推荐，低质量证据）
2. 建议立即使用 LMWH 或 UFH 预防性抗凝治疗。（弱推荐和低质量的证据）

进行颅内血管内操作患者的 VTE 预防

1. 建议在已经检测 APTT 的卒中患者或其它神经性损伤导致偏瘫的患者 24 小时内启动 UFH 药物预防和/或 IPC、CS 机械预防 VTE。（弱推荐，低质量证据）如果在进行 rtPA 溶栓或使用其它抗血栓药物，那么要额外谨慎，并在至少 24 小时后再延迟启动药物预防。（弱推荐，低质量证据）
2. 择期手术的患者可以不使用 LMWH 或 UFH，其可能受益于早期下床活动和/或 IPC、CS 机械预防。（弱推荐，非常低质量的证据）

结论

开始制定神经危重症监护患者的对预防循证指南，审议者面对的最重要的挑战是缺乏随机、对照且有充分说服力的临床试验。很明显，还需要更多的研究来有效地解决 NICU 中 VTE 相关的多方面的临床问题。这方面的研究由于患者的复杂性和 VTE 的少见性而具有挑战性。

这些指南是未来临床研究的出发点，并应该用于神经危重症监护患者 VTE 预防最佳方法的检验。专家组提出的建议基于 GRADE 系统，该系统在确定推荐强度时考虑风险-收益比、患者的价值观和偏好及资源的可用性等因素。需要注意的是，弱推荐尤其需要针对患者的独特性来个性化，并在实施前仔细评估相关的利益方。专家组鼓励指南使用者考虑自己的临床经验，以及当他们在自己的实践中应用这些建议时考虑证据的细节部分。神经危重症监护协会希望这些指南在新的证据出现后再次予以更新。

参考文献

1. Goldhaber SZ. Evolving concepts in thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Chest*. 1992;101(4 Suppl):183S–5S.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4–8.
3. McRae S. Treatment options for venous thromboembolism: lessons learnt from clinical trials. *Thromb J*. 2014;12(1):27.
4. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol*. 2011;86(2):217–20.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756–64.
6. Patel R, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Mehta G, Rocker GM, et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study. *J Crit Care*. 2005;20(4):341–7.

7. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med.* 2001;161(10):1268–79.
8. Rolston JD, Han SJ, Lau CY, Berger MS, Parsa AT. Frequency and predictors of complications in neurological surgery: national trends from 2006 to 2011. *J Neurosurg.* 2014;120(3):736–45.
9. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke.* 2001;32(1):262–7.
10. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, Ermani M, Carollo C, Berti F, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer.* 1997;33(10):1592–6.
11. Dhimi MS, Bona RD, Calogero JA, Hellman RM. Venous thromboembolism and high grade gliomas. *Thromb Haemost.* 1993;70(3):393–6.
12. Bleau N, Patenaude V, Abenhaim HA. Risk of Venous thromboembolic events in pregnant patients with autoimmune diseases: a population-based study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014. doi:10.1177/1076029614553023.
13. Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke. *Stroke.* 2010;41(10 Suppl):S3–8.
14. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(1):188–97.
15. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(1):e2–220.
16. Roger VL, O'Donnell CJ. Population health, outcomes research, and prevention: example of the American Heart Association 2020 goals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(1):6–8.
17. Wijdicks EF, Scott JP. Pulmonary embolism associated with acute stroke. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(4):297–300.
18. Indredavik B, Rohweder G, Naalsund E, Lydersen S. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke.* 2008;39(2):414–20.
19. Minino AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep.* 2011;59(10):1–126.
20. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44(3):870–947.
21. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ, et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):7S–47S.
22. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, 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. *Lancet.* 2007;369(9570): 1347–55.
23. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. The effect of graduated compression stockings on long-term outcomes after stroke: the CLOTS trials 1 and 2. *Stroke.* 2013;44(4):1075–9.
24. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9891):516–24.
25. Sandercock PA, van den Belt AG, Lindley RI, Slattery J. Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: an overview of the completed randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(1):17–25.
26. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.*

- 1999;130(10):800–9.
27. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):338S–400S.
 28. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1187–94.
 29. Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD001922.
 30. Kamran SI, Downey D, Ruff RL. Pneumatic sequential compression reduces the risk of deep vein thrombosis in stroke patients. *Neurology*. 1998;50(6):1683–8.
 31. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol*. 2006;25(2): 101–61.
 32. Epstein NE. A review of the risks and benefits of differing prophylaxis regimens for the treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgery. *Surg Neurol*. 2005;64(4):295–301.
 33. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism after neurosurgery. *Thromb Haemost*. 1999;82(2):925–30.
 34. Frim DM, Barker FG, Poletti CE, Hamilton AJ. Postoperative low-dose heparin decreases thromboembolic complications in neurosurgical patients. *Neurosurgery*. 1992;30(6):830–2.
 35. Goldstein JN, Fazen LE, Wendell L, Chang Y, Rost NS, Snider R, et al. Risk of thromboembolism following acute intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;10(1):28–34.
 36. Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003;82(5):364–9.
 37. Kim KS, Brophy GM. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;11(1):28–33.
 38. Skaf E, Stein PD, Beemath A, Sanchez J, Bustamante MA, Olson RE. Venous thromboembolism in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. *Am J Cardiol*. 2005;96(12):1731–3.
 39. Diringer MN, Skolnick BE, Mayer SA, Steiner T, Davis SM, Brun NC, et al. Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the factor seven for acute hemorrhagic stroke (FAST) trial. *Stroke*. 2010;41(1):48–53.
 40. Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, Toratani N, Yoshimura S, Kawano H, et al. Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(4):313–9.
 41. Ogata T, Yasaka M, Wakugawa Y, Inoue T, Ibayashi S, Okada Y. Deep venous thrombosis after acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2008;272(1–2):83–6.
 42. Lyden PD, Shuaib A, Lees KR, Davalos A, Davis SM, Diener HC, et al. Safety and tolerability of NXY-059 for acute intracerebral hemorrhage: the CHANT Trial. *Stroke*. 2007;38(8): 2262–9.
 43. Maramattom BV, Weigand S, Reinalda M, Wijndicks EF, Manno EM. Pulmonary complications after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;5(2):115–9.
 44. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteni A, Renault A, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2005;65(6): 865–9.
 45. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1958–65.

46. Boer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(5):466–7.
47. Orken DN, Kenangil G, Ozkurt H, Guner C, Gundogdu L, Basak M, et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurologist*. 2009;15(6):329–31.
48. O’Carroll CB, Capampangan DJ, Aguilar MI, Bravo TP, Hoffman-Snyder CR, Wingerchuk DM, et al. What is the effect of low-molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis compared with mechanical methods, on the occurrence of hemorrhagic and venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage? A critically appraised topic. *Neurologist*. 2011;17(4):232–5.
49. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J. Thromb Haemost*. 2011;9(5):893–8.
50. Tetri S, Hakala J, Juvela S, Saloheimo P, Pyhtinen J, Rusanen H, et al. Safety of low-dose subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intracerebral haemorrhage. *Thromb Res*. 2008;123(2):206–12.
51. Wasay M, Khan S, Zaki KS, Khealani BA, Kamal A, Azam I, et al. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. *J Pak Med Assoc*. 2008;58(7):362–4.
52. Lansberg MG, O’Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, NguyenHuynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e601S–36S.
53. Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klinische Wochenschr*. 1988;66(23):1182–3.
54. Kshetry VR, Rosenbaum BP, Seicean A, Kelly ML, Schiltz NK, Weil RJ. Incidence and risk factors associated with in-hospital venous thromboembolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2014;21(2):282–6.
55. Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, Ashley WW, Sicard GA, Rich KM. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009;110(5):1010–4.
56. Mack WJ, Ducruet AF, Hickman ZL, Kalyvas JT, Cleveland JR, Mocco J, et al. Doppler ultrasonography screening of poor-grade subarachnoid hemorrhage patients increases the diagnosis of deep venous thrombosis. *Neurol Res*. 2008;30(9):889–92.
57. Vespa P. Deep venous thrombosis prophylaxis. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):295–7.
58. Olkowski BF, Devine MA, Slotnick LE, Veznedaroglu E, Liebman KM, Arcaro ML, et al. Safety and feasibility of an early mobilization program for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Phys Ther*. 2013;93(2):208–15.
59. Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest*. 2008;134(2):237–49.
60. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011;155(9):625–32.
61. Abdullah JM, Zainuddin N, Sulong S, Jaafar H, Isa MN. Molecular genetic analysis of phosphatase and tensin homolog and p16 tumor suppressor genes in patients with malignant glioma. *Neurosurg Focus*. 2003;14(4):e6.
62. Diringner MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society’s Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211–40.
63. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical

- practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e227S–77S.
64. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, 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.
 65. Gearhart MM, Luchette FA, Proctor MC, Lutomski DM, Witsken C, James L, et al. The risk assessment profile score identifies trauma patients at risk for deep vein thrombosis. *Surgery*. 2000;128(4):631–40.
 66. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg*. 2004;240(3):490–6.
 67. Sharma OP, Oswanski MF, Joseph RJ, Tonui P, Westrick L, Raj SS, et al. Venous thromboembolism in trauma patients. *Am Surg*. 2007;73(11):1173–80.
 68. Imberti D, Ageno W. A survey of thromboprophylaxis management in patients with major trauma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2005;34(6):249–54.
 69. Nathens AB, McMurray MK, Cuschieri J, Durr EA, Moore EE, Bankey PE, et al. The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient. *J Trauma*. 2007;62(3): 557–62.
 70. Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, Griffin RL, McGwin G Jr, Rue LW 3rd. Traumatic brain injury is associated with the development of deep vein thrombosis independent of pharmacological prophylaxis. *J Trauma*. 2009;66(5):1436–40.
 71. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, Rozycki G, Luchette FA. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST practice management guidelines work group. *J Trauma*. 2002;53(1):142–64.
 72. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma*. 2007;24(Suppl 1):S14–20.
 73. Simanek R, Vormittag R, Hassler M, Roessler K, Schwarz M, Zielinski C, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro-oncology*. 2007;9(2): 89–95.
 74. Robins HI, O’Neill A, Gilbert M, Olsen M, Sapiente R, Berkey B, et al. Effect of dalteparin and radiation on survival and thromboembolic events in glioblastoma multiforme: a phase II ECOG trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(2):227–33.
 75. Perry SL, Bohlin C, Reardon DA, Desjardins A, Friedman AH, Friedman HS, et al. Tinzaparin prophylaxis against venous thromboembolic complications in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 2009;95(1):129–34.
 76. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1959–65.
 77. Cage TA, Lamborn KR, Ware ML, Frankfurt A, Chakalian L, Berger MS, et al. Adjuvant enoxaparin therapy may decrease the incidence of postoperative thrombotic events though does not increase the incidence of postoperative intracranial hemorrhage in patients with meningiomas. *J Neurooncol*. 2009;93(1):151–6.
 78. Miranda AR, Hassouna HI. Mechanisms of thrombosis in spinal cord injury. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14(2):401–16.
 79. Aito S, Pieri A, D’Andrea M, Marcelli F, Cominelli E. Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients. *Spinal Cord*. 2002;40(6): 300–3.
 80. Green D, Lee MY, Lim AC, Chmiel JS, Vetter M, Pang T, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med*. 1990;113(8): 571–4.
 81. Merli GJ, Crabbe S, Doyle L, Ditunno JF, Herbison GJ. Mechanical plus pharmacological prophylaxis for deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Paraplegia*. 1992;30(8): 558–62.
 82. Wilson JT, Rogers FB, Wald SL, Shackford SR, Ricci MA. Prophylactic vena cava filter insertion in patients with traumatic spinal cord injury: preliminary results. *Neurosurgery*. 1994; 35(2):234–9.

83. Khansarinia S, Dennis JW, Veldenz HC, Butcher JL, Hartland L. Prophylactic Greenfield filter placement in selected high-risk trauma patients. *J Vasc Surg.* 1995;22(3):231–5.
84. Rogers FB, Shackford SR, Ricci MA, Wilson JT, Parsons S. Routine prophylactic vena cava filter insertion in severely injured trauma patients decreases the incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg.* 1995;180(6):641–7.
85. Harris S, Chen D, Green D. Enoxaparin for thromboembolism prophylaxis in spinal injury: preliminary report on experience with 105 patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 1996;75(5):326–7.
86. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecularweight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1996;335(10):701–7.
87. Consortium for Spinal Cord Medicine. Prevention of thromboembolism in spinal cord injury. 2nd ed. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1999.
88. Worley S, Short C, Pike J, Anderson D, Douglas JA, Thompson K. Dalteparin vs low-dose unfractionated heparin for prophylaxis against clinically evident venous thromboembolism in acute traumatic spinal cord injury: a retrospective cohort study. *Journal Spinal Cord Med.* 2008;31(4):379–87.
89. Wade WE, Chisholm MA. Venous thrombosis after acute spinal cord injury: cost analysis of prophylaxis guidelines. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79(6):504–8.
90. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, 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. *Chest.* 2012;141(2_suppl):e195S–e226S.
91. Gaber TA, Kirker SG, Jenner JR. Current practice of prophylactic anticoagulation in Guillain–Barre syndrome. *Clin Rehabil.* 2002;16(2):190–3.
92. Henderson RD, Lawn ND, Fletcher DD, McClelland RL, Wijdicks EF. The morbidity of Guillain–Barre syndrome admitted to the intensive care unit. *Neurology.* 2003;60(1):17–21.
93. Hewer RL, Hilton PJ, Smith AC, Spalding JM. Acute polyneuritis requiring artificial respiration. *Q J Med.* 1968;37(147):479–91.
94. Ng KK, Howard RS, Fish DR, Hirsch NP, Wiles CM, Murray NM, et al. Management and outcome of severe Guillain–Barre syndrome. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 1995;88(4):243–50.
95. Moore P, James O. Guillain–Barre syndrome: incidence, management and outcome of major complications. *Crit Care Med.* 1981;9(7):549–55.
96. Ropper AH, Kehne SM. Guillain–Barre syndrome: management of respiratory failure. *Neurology.* 1985;35(11):1662–5.
97. Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD003747.
98. King CS, Holley AB, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: a metaanalysis. *Chest.* 2007;131(2):507–16.
99. Phung OJ, Kahn SR, Cook DJ, Murad MH. Dosing frequency of unfractionated heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Chest.* 2011;140(2):374–81.
100. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1476–86.
101. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD005258.
102. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2010(7):CD001484.
103. Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1305–14.
 104. Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB, Bradford DS. Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery. *Spine*. 1999;24(14):1471–6.
 105. Glotzbecker MP, Bono CM, Wood KB, Harris MB. Thromboembolic disease in spinal surgery: a systematic review. *Spine*. 2009;34(3):291–303.
 106. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):132S–75S.
 107. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation*. 2004;110(24 Suppl 1):IV4–12.
 108. Smith JS, Fu KMG, Polly DW, Sansur CA, Berven SH, Broadstone PA, et al. Complication rates of three common spine procedures and rates of thromboembolism following spine surgery based on 108,419 procedures: a report from the scoliosis research society morbidity and mortality committee. *Spine*. 2010;35(24):2140–9.
 109. Quevedo JF, Buckner JC, Schmidt JL, Dinapoli RP, O’Fallon JR. Thromboembolism in patients with high-grade glioma. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(4):329–32.
 110. Semrad TJ, O’Donnell R, Wun T, Chew H, Harvey D, Zhou H, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg*. 2007;106(4): 601–8.
 111. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2000;160(15): 2327–32.
 112. Agnelli G, Piovela F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D’Angelo A, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med*. 1998;339(2):80–5.
 113. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, Koopman MM, Que GT, d’Azemar P, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost*. 1996;75(2): 233–8.
 114. Paoletti C, Maubec E, Raggueneau JL, George B, Robine D, Matheron R, et al. [Clinical tolerance of CY 216 (Fraxiparin) in the prevention of thromboembolic accidents after neurosurgery]. *Agressologie: revue internationale de physio-biologie et de pharmacologie appliquees aux effets de l’agression*. 1989; 30(6):363–6.
 115. Voth D, Schwarz M, Hahn K, Dei-Anang K, al Butmeh S, Wolf H. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a prospective double-blind comparison of two prophylactic regimen. *Neurosurgical review*. 1992;15(4):289–94.
 116. Barnett HG, Clifford JR, Llewellyn RC. Safety of mini-dose heparin administration for neurosurgical patients. *J Neurosurg*. 1977;47(1):27–30.
 117. Bostrom S, Holmgren E, Jonsson O, Lindberg S, Lindstrom B, Winso I, et al. Post-operative thromboembolism in neuro surgery. A study on the prophylactic effect of calf muscle stimulation plus dextran compared to low-dose heparin. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986;80(3–4):83–9.
 118. Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F. Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg*. 1978;49(3):378–81.
 119. Bynke O, Hillman J, Lassvik C. Does peroperative external pneumatic leg muscle compression prevent post-operative venous thrombosis in neurosurgery? *Acta Neurochir (Wien)*. 1987;88(1–2):46–8.
 120. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, Goldstein BS, Shapiro RM, Zervas NT, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery*. 1978;83(3):354–8.

121. Kshetry VR, Rosenbaum BP, Seicean A, Kelly ML, Schiltz NK, Weil RJ. Incidence and risk factors associated with in-hospital venous thromboembolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2014;21(2):282–6. doi:10.1016/j.jocn.2013.07.003.
122. Epstein NE. Efficacy of pneumatic compression stocking prophylaxis in the prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following 139 lumbar laminectomies with instrumented fusions. *J Spinal Disord Tech*. 2006;19(1):28–31.
123. Nelson LD Jr, Montgomery SP, Dameron TB Jr, Nelson RB. Deep vein thrombosis in lumbar spinal fusion: a prospective study of antiembolic and pneumatic compression stockings. *J South Orthop Assoc*. 1996;5(3):181–4.
124. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J. Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med*. 1989; 149(3):679–81.
125. Wood KB, Kos PB, Abnet JK, Ista C. Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery: a comparison study of external devices. *J Spinal Disord*. 1997;10(3):209–14.
126. Ferree BA, Wright AM. Deep venous thrombosis following posterior lumbar spinal surgery. *Spine*. 1993;18(8):1079–82.
127. Ferree BA. Deep venous thrombosis following lumbar laminotomy and laminectomy. *Orthopedics*. 1994;17(1):35–8.
128. Ferree BA, Stern PJ, Jolson RS, Roberts JM, Kahn A III. Deep venous thrombosis after spinal surgery. *Spine*. 1993;18(3): 315–9.
129. Wen DY, Hall WA. Complications of subcutaneous low-dose heparin therapy in neurosurgical patients. *Surg Neurol*. 1998; 50(6):521–5.
130. Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery*. 1998; 43(5):1074–81.
131. Constantini S, Kanner A, Friedman A, Shoshan Y, Israel Z, Ashkenazi E, et al. Safety of perioperative minidose heparin in patients undergoing brain tumor surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *J Neurosurg*. 2001;94(6):918–21.
132. Macdonald RL, Amidei C, Baron J, Weir B, Brown F, Erickson RK, et al. Randomized, pilot study of intermittent pneumatic compression devices plus dalteparin versus intermittent pneumatic compression devices plus heparin for prevention of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. *Surg Neurol*. 2003;59(5):363–72.
133. Macdonald RL, Amidei C, Lin G, Munshi I, Baron J, Weir BK, et al. Safety of perioperative subcutaneous heparin for prophylaxis of venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy. *Neurosurgery*. 1999;45(2):245–51.
134. Minshall CT, Eriksson EA, Leon SM, Doben AR, McKinzie BP, Fakhry SM. Safety and efficacy of heparin or enoxaparin prophylaxis in blunt trauma patients with a head abbreviated injury severity score > 2. *J Trauma*. 2011;71(2):396–9.
135. Nurmohamed MT, ten Cate H, ten Cate JW. Low molecular weight heparin(oids). Clinical investigations and practical recommendations. *Drugs*. 1997;53(5):736–51.
136. Rokito SE, Schwartz MC, Neuwirth MG. Deep vein thrombosis after major reconstructive spinal surgery. *Spine*. 1996;21(7):853–8.
137. Rosner MK, Kuklo TR, Tawk R, Moquin R, Ondra SL. Prophylactic placement of an inferior vena cava filter in high-risk patients undergoing spinal reconstruction. *Neurosurg Focus*. 2004;17(4):E6.
138. Ozturk C, Ganiyusufoglu K, Alanay A, Aydogan M, Onat L, Hamzaoglu A. Efficacy of prophylactic placement of inferior vena cava filter in patients undergoing spinal surgery. *Spine*. 2010;35(20):1893–6.
139. Gorman PH, Qadri SF, Rao-Patel A. Prophylactic inferior vena cava (IVC) filter placement may increase the relative risk of deep venous thrombosis after acute spinal cord injury. *J Trauma*. 2009;66(3):707–12.
140. Britt LD, Zolfaghari D, Kennedy E, Pagel KJ, Minghini A. Incidence and prophylaxis of deep vein thrombosis in a high risk

trauma population. *Am J Surg.* 1996;172(1):13-4.

141. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, Black PM. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest.* 2002;122(6):1933-7.
142. Hoh BL, Nogueira RG, Ledezma CJ, Pryor JC, Ogilvy CS. Safety of heparinization for cerebral aneurysm coiling soon after external ventriculostomy drain placement. *Neurosurgery.* 2005; 57(5):845-9.

长治医学院附属和济医院琚小红翻译，医脉通卢静洁审核，医脉通屈胜胜编辑排版，医脉通核发

医脉通指南翻译组出品

“医脉通指南翻译组”是由医脉通组织的，
平等协作的国际指南翻译组织。

现长期招募翻译，审核专家

欢迎点击下方链接加入我们：

<http://group.medlive.cn/topic/92419>