



医药导报

Herald of Medicine

ISSN 1004-0781,CN 42-1293/R

## 《医药导报》网络首发论文

题目： 磺达肝癸钠药理学实践专家共识  
作者：  
收稿日期： 2022-07-22  
网络首发日期： 2022-08-09  
引用格式： . 磺达肝癸钠药理学实践专家共识[J/OL]. 医药导报.  
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20220809.1039.002.html>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

编者按 血栓栓塞性疾病是严重危害人民健康的、致死率较高的一类疾病，给社会和国民经济带来沉重负担，抗凝治疗是血栓栓塞性疾病的主要的一种治疗方式。磺达肝癸钠作为其中一种胃肠外抗凝药物，因其在国内外适应证中的差异及对其应用了解的不足，使得医务工作者在使用过程中仍存在很多的困惑。临床应用中也存在许多不合理用药和超说明用药现象。在这种形式下加强磺达肝癸钠的合理使用尤为重要。

基于此，由中华医学会临床药学会牵头于2022年2月27日首先确立专家组成员。2022年3月20日在线上召开“第六届天府药理学论坛系列研讨会之胃肠外抗凝药物的临床与药学实践”，会议上正式启动“磺达肝癸钠药学实践专家共识”撰写项目，并对共识大纲进行专业细致的研讨，会后进行首轮专家调查问卷。2022年4月13日线上进行了第二轮专家调查问卷。2022年5月8日在线上召开“第六届天府药理学论坛系列研讨会之抗凝药物指南共识的解读与建立”，会议后进行了第三轮专家调查问卷并确定共识大纲核心内容。2022年6月22日在线上进行共识中期审稿，对共识初稿内容进行逐条修订，对其内容的准确性与药学特色进行了严格的把关。经过多次专家审稿和修订，编写小组对“磺达肝癸钠药学实践专家共识”的内容进行最后修订形成最终定稿。

本共识在专家咨询组、专家审核组、共识写作组共同努力下完成编写，旨在提高我国磺达肝癸钠合理用药的水平，造福广大患者。

## 磺达肝癸钠药学实践专家共识\*

中华医学会临床药学会《磺达肝癸钠药学实践专家共识》编写专家组

关键词 磺达肝癸钠；血栓栓塞性疾病；药学实践；专家共识

OSID (Open Science Identity) 开放科学 (资源服务) 标识码：



近年来，血栓栓塞性疾病愈发成为全球性重大健康问题，占全球死亡人数的四分之一<sup>[1]</sup>，主要包括两个方面：（1）静脉血栓栓塞性疾病（即静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism, VTE）：主要为肺血栓栓塞症（pulmonary thromboembolism, PTE）、深静脉血栓形成（deep vein thrombosis, DVT）；（2）动脉血栓栓塞性疾病：包括急性冠脉综合征（acute coronary syndrome, ACS）等。抗凝用药是血栓栓塞性疾病的重要防治措施。目前临床常用的抗凝药物主要有①胃肠外抗凝药物，肝素类，代表药物普通肝素（unfractionated heparin, UFH）、低分子肝素（low molecular weight heparin, LMWH）；②口服抗凝药如维生素 K 拮抗剂（vitamin K antagonist, VKAs），代表药物华法林，③新型口服抗凝药物（new oral anticoagulants, NOACs）<sup>[2]</sup>，代表药物达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班等。磺达肝癸钠是 1988 年法国人工合成的活化因子 X 选择性抑制剂，其单纯的戊糖结构显著增加对抗凝血酶（AT）的亲合力，通过其非共价键与抗凝血酶的活化部位特异性结合，使因子 Xa 的快速得到抑制，进而减少凝血酶的产生和纤维蛋白的形成。与 UFH 和 LMWH 不同，磺达肝癸钠预期不与血小板因子 IV 结合，也不与来自肝素诱导血小板减少症患者的血浆发生交叉反应。与 LMWH 相比，具有独特的抗凝活性和更长的半衰期（10~15 h），同时能显著降低出血风险等不良反应。磺达肝癸钠于 2009 年在中国获批上市，磺达肝癸钠在中国、欧洲、美国的药品说明书中获批适应证不同，详见表 1。鉴于我国在循环系统血栓防治的临床实践中磺达肝癸钠常处于超说明书用药的境地，特制订此共识以规范其临床应用。磺达肝癸钠药学实践专家共识推荐意见汇总见表 2。

表 1 磺达肝癸钠不同国家或地区获批适应证

适应症	
中国 NMPA	①用于下肢重大骨科大手术，如髌关节骨折、重大膝关节手术或髌关节置换术等患者，预防静脉血栓栓塞事件的发生。 ②用于无指征进行紧急（<120 min）经皮冠状动脉介入治疗（Percutaneous Transluminal Coronary Intervention, PCI）的不稳定性心绞痛 或非 ST 段抬高心肌梗死患者的治疗。 ③用于溶栓或初始不接受其他形式再灌注治疗的 ST 段抬高心肌梗死患者的治疗。
欧洲 EMA	①用于预防静脉血栓栓塞事件，成年患者正在进行腿部大手术，如髌关节或膝关节手术。也可以用于

高血栓风险的成年人，如正在进行腹部手术或因急性疾病被迫卧床的患者。

②治疗腿部浅静脉血栓。

③用于治疗深静脉血栓或肺栓塞。

④治疗成人不稳定性心绞痛/ST 段抬高的心肌梗死/非 ST 段抬高的心肌梗死。

美国 FDA ①用于预防可能导致肺栓塞的深静脉血栓形成：在接受髋关节骨折手术的患者中，包括延长抗凝预防时程；接受髋关节置换手术的患者；膝关节置换术患者；有血栓栓塞并发症风险的腹部手术患者。

②急性深静脉血栓的治疗。

③急性肺栓塞的治疗。

表 2 磺达肝癸钠药理学实践专家共识推荐意见汇总

推荐意见	推荐强度	证据质量
推荐意见 1：在住院患者的血栓风险评估中，外科建议使用 Caprini 评分，内科建议使用 Padua 评分来评估血栓风险，肿瘤患者建议 khorana 评分。对于血栓风险增加，出血风险相对较低的住院患者，尤其是急诊患者，可使用磺达肝癸钠进行血栓预防。	强推荐	B
推荐意见 2：磺达肝癸钠可用于 DVT 治疗的初始阶段（5-10d），尤其是用于对 UFH/LMWH 治疗禁忌的患者。治疗 DVT 剂量为每日 7.5mg，若体质量 >100 kg 应增加至每日 10 mg，体质量 <50 kg 应减少至每日 5 mg	强推荐	B
推荐意见 3：在血流动力学稳定的 PE 患者的初始抗凝中，除选择使用 UFH 和 LMWH 外，可选择磺达肝癸钠进行短期抗凝治疗。	强推荐	A
推荐意见 4：浅表静脉血栓形成（superficial vein thrombosis, SVT）距深静脉交界处 ≥3 cm，且长 ≥5 cm，推荐予磺达肝癸钠 2.5 mg，每日 1 次，优于其他抗凝治疗方案。推荐抗凝疗程 45 d。	强推荐	B
推荐意见 5：SVT 距深静脉交界处 <3 cm，且长 ≥5 cm，可选择治疗剂量（根据不同体重给予相应剂量）的磺达肝癸钠，每日 1 次，无论后续是否换用口服抗凝药物，建议抗凝 3 个月再进行评估是否需要继续使用抗凝治疗。	弱推荐	D
推荐意见 6：磺达肝癸钠可作为 LMWH 围手术期预防 VTE 的替代选择。评估手术风险后，对于区域麻醉的患者，磺达肝癸钠通常术前需停用 2-4d，术后 6-8h 且导管拔除至少 12h 后可考虑恢复给药（充分止血后）。	强推荐	B
推荐意见 7：磺达肝癸钠可用于人工膝关节或髋关节置换术患者围手术期 VTE 的预防。予磺达肝癸钠 2.5 mg qd，皮下注射；术后不早于 6h（硬膜外腔导管拔除后 4h），且仅在已确定止血后可考虑开始应用。	强推荐	B

推荐意见 8: 磺达肝癸钠可用于髋部骨折手术(hip fracture surgery, HFS)患者围手术期 VTE 的预防。建议术后不早于 6 h(硬膜外腔导管拔除后 4 h), 且仅在已确定止血后予磺达肝癸钠 2.5 mg, 皮下注射 qd。	强推荐	B
推荐意见 9: 肿瘤住院患者 VTE 预防推荐的胃肠外抗凝药物可选用 LMWH、磺达肝癸钠和 UFH。	强推荐	B
推荐意见 10: 磺达肝癸钠用于房颤患者复律后的抗凝治疗, 前 1 周 7.5mg qd (体质量<100 kg) 或者 10mg qd (体质量>100 kg), 随后 3 周 2.5mg qd。	弱推荐	D
推荐意见 11: 磺达肝癸钠对肝硬化合并门静脉血栓 (Portal vein thrombosis, PVT) 的患者相对安全有效, 但需注意肝硬化本身对血小板计数的影响。	弱推荐	D
推荐意见 12: 血栓性抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 患者, 尤其免疫源性血小板计数减少的患者, 可考虑使用磺达肝癸钠。复发性血栓形成后, 治疗性抗凝选择包括 VKAs (INR 维持在 2-3)、LMWH、磺达肝癸钠或根据血栓风险在抗凝的基础上联合抗血小板治疗。	弱推荐	D
推荐意见 13: 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患者, 若患者血栓风险评估为中、高危风险时, 可考虑予磺达肝癸钠进行静脉血栓预防。	弱推荐	D
推荐意见 14: 对于既往有 HIT 病史或血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 的妊娠期女性患者, 若必须考虑抗凝用药, 可谨慎使用磺达肝癸钠。	弱推荐	D
推荐意见 15: 血栓前状态 (prethrombotic state, PTS) 合并复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 的妊娠患者, 建议在备孕当月月经结束后开始抗凝治疗。首选 LMWH, 若存在使用禁忌, 可谨慎使用磺达肝癸钠。	弱推荐	C
推荐意见 16: 磺达肝癸钠可替代 LMWH 和华法林用于儿童 VTE 治疗, $0.1mg \cdot kg^{-1}$ , qd。	弱推荐	C
推荐意见 17: 对于磺达肝癸钠所致的出血, 体外试验提示活化凝血酶原复合物浓缩物(Activated prothrombin complex concentrate, aPCC)或重组活化因子VII (Recombinant activated factor VII, rFVIIa) 可以部分逆转磺达肝癸钠的活性。透析可部分去除磺达肝癸钠。	强推荐	C

本专家共识基于循证医学证据, 通过三轮德尔菲法, 将第一轮达成共识的推荐意见纳入, 第一轮未达成共识的推荐意见及新提出的推荐意见进入第二、三轮, 最终 $\geq 80\%$ 的专家意见一致定义为达成共识。推荐级别, 根据《循证医学证据检索评估》的建议, 将推荐级别分为强推荐和弱推荐<sup>[3]</sup>, 证据质量高、价值观念与偏好越清晰越趋同、成本与资源耗费越小, 考虑为强推荐。反之, 则考虑弱推

荐。证据质量依据（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE）分级系统，分为 A、B、C、D 四级<sup>[4]</sup>。见表 3。方法学质量评价：对检索到的文献进行质量评价，其中对指南使用 AGREE II 工具，对系统评价使用 AMSTAR 工具，对 RCT 使用 Cochrane 工具，对观察性研究使用对应的方法学质量评价工具。

表 3 证据质量分类依据

证据质量	依据
A	证据基于多项高质量的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）或 Meta 分析
B	证据基于单项临床 RCT 或多项非随机对照研究
C	证据基于单项非随机对照研究
D	证据基于病例观察、个案报道

## 1 磺达肝癸钠临床应用专家建议部分

### 1.1 磺达肝癸钠用于 VTE 的防治建议

**推荐意见 1:** 在住院患者的血栓风险评估中，外科建议使用 Caprini 评分，内科建议使用 Padua 评分来评估血栓风险，肿瘤患者建议 khorana 评分。对于血栓风险增加，出血风险相对较低的住院患者，尤其是急症患者，可使用磺达肝癸钠进行血栓预防。（同意率：95.56%，推荐强度：强推荐；证据质量：B）

研究显示，大部分急症患者在住院期间和出院后发生 VTE 的风险均升高<sup>[5]</sup>。对于所有急症住院患者，应进行全面的病史采集和体格检查评估 VTE 风险，内科常使用 padua 评分<sup>[6]</sup>，外科常使用 caprini 评分<sup>[7]</sup>。一项随机双盲试验中，纳入 60 岁及以上因充血性心力衰竭、伴有慢性肺病的急性呼吸道疾病或急性传染病或炎症的住院患者 849 例，每日 1 次皮下注射磺达肝癸钠（425 例）或安慰剂 2.5 mg（414 例），主要疗效结局是通过常规双侧静脉造影检测到的静脉血栓栓塞以及症状性静脉血栓栓塞，次要结局为出血和死亡。随访 1 个月。予磺达肝癸钠治疗的患者静脉血栓栓塞风险相对降低了 46.7%，安慰剂组有 5 例患者发生了有症状的静脉血栓栓塞，磺

达肝癸钠组没有发生血栓( $P = 0.029$ ), 每组有 1 例(0.2%)发生大出血。随访结束时, 磺达肝癸钠组 14 例患者(3.3%)和安慰剂组 25 例患者(6.0%)死亡<sup>[8]</sup>。在一项随机双盲研究中, 随机分配 1049 例接受选择性膝关节大手术的患者, 接受皮下剂量的磺达肝癸钠 2.5 mg 每日 1 次或依诺肝素 30 mg 每日 2 次, 两种治疗均在术后开始。主要疗效结局为静脉血栓栓塞, 直至术后第 11 天, 通过双侧静脉造影检测到的 DVT、有症状的 DVT 或有症状的肺栓塞 (Pulmonary embolism, PE)。主要安全结局是大出血。磺达肝癸钠组静脉血栓发生率显著降低, 第 11 天磺达肝癸钠组发生栓塞 12.5%(361 例患者中 45 例), 依诺肝素组发生栓塞 27.8% (363 例患者中 101 例)。主要出血(包括伴有出血的明显出血)的出现频率磺达肝癸钠组较高( $P=0.006$ ), 但两组出血导致死亡、再次手术或发生在关键器官的发生率无显著差异<sup>[9]</sup>。结果提示在接受膝关节重大手术的外科患者中, 术后每日 1 次 2.5 mg 磺达肝癸钠在预防 DVT 方面明显优于每日 2 次 30 mg 依诺肝素。

《2017 亚洲静脉血栓栓塞指南: 静脉血栓栓塞预防的更新建议》<sup>[10]</sup>推荐在 VTE 预防中使用抗凝剂如 UFH、LMWH、磺达肝癸钠和新型口服抗凝剂。《2018 英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)指南: 超过 16 岁的患者静脉血栓栓塞: 降低医院获得性深静脉血栓形成或肺栓塞的风险》<sup>[11]</sup>推荐为静脉血栓栓塞风险大于出血风险的急病患者给予至少 7d 静脉血栓栓塞药物预防 VTE, LMWH 为首选, 若 LMWH 存在禁忌, 可选择磺达肝癸钠。《非手术患者静脉血栓栓塞的预防抗凝治疗和血栓形成的预防, 第 9 版: 美国胸科医师学会 (American College of Chest Physicians, ACCP) 循证临床实践指南》<sup>[12]</sup>推荐: 对于血栓风险增加的住院急症患者, 建议予 LMWH、小剂量 UFH 或磺达肝癸钠(1B 级)进行抗凝血栓预防。

**推荐意见 2:** 磺达肝癸钠可用于 DVT 治疗的初始阶段 (5-10d), 尤其是用于对 UFH/LMWH 治疗禁忌的患者。治疗 DVT 剂量为每日 7.5mg, 若体质量 >100 kg 应增加至每日 10 mg, 体质量 <50 kg 应减少至每日 5 mg (同意率: 97.78%, 推荐强度: 强推荐; 证据质量: B)

一项随机对照双盲研究纳入 2205 例急性症状性 DVT 患者, 在初始治疗中, 每日 1 次皮下注射磺达肝癸钠 7.5 mg (体质量 <50 kg 为 5 mg, 体质量 >100kg 为 10 mg)

或每 12 小时 1 次依诺肝素  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  至少 5 d 直至与其桥接的 VKAs 的国际标准化比值 (International Normalized Ratio, INR) 大于 2.0, 观察症状性静脉血栓栓塞并发病复发的发生率及初始治疗期间大出血和死亡事件。结果显示 1098 例使用磺达肝癸钠的患者中 43 例(3.9%)有复发的血栓栓塞事件, 1107 例使用依诺肝素的患者中有 45 例(4.1%), 大出血发生率磺达肝癸钠组 1.1%, 依诺肝素组 1.2%。死亡率分别为 3.8% 和 3.0%。结果说明磺达肝癸钠与依诺肝素在治疗症状性 DVT 患者中一样安全有效<sup>[13]</sup>。

《2021 ACCP 静脉血栓栓塞症 (VTE) 的抗栓治疗 (第 2 次更新)》推荐<sup>[14]</sup> 对于急性 DVT 或 PE 的患者, 可使用 LMWH 或磺达肝癸钠初始抗凝治疗(1B 级)。

《中国血栓性疾病防治指南》推荐<sup>[2]</sup>: 抗凝治疗主要基于血栓风险、出血风险及影像学检查结果的综合评估, 对于急性 DVT 一旦确诊, 如无抗凝禁忌, 《美国血液学学会 (American Society of Hematology, ASH) 2018 年静脉血栓栓塞管理指南: 肝素诱导的血小板减少》<sup>[15]</sup>推荐对于急性肝素诱导血小板减少 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 合并血栓形成, 停用肝素并开始使用磺达肝癸钠抗凝治疗(强烈推荐); 磺达肝癸钠和 NOACs 均是上述情况患者抗凝用药的合理选择。

**推荐意见 3:** 在血流动力学稳定的 PE 患者的初始抗凝中, 除选择使用 UFH 和 LMWH 外, 可选择磺达肝癸钠进行短期抗凝治疗。(同意率: 97.83%, 推荐强度: 强推荐; 证据质量: A)

一项大型随机临床试验<sup>[16]</sup>纳入了 2213 例急性 PE 患者, 分别予磺达肝癸钠(根据说明书不同体重给予相应剂量) 每日 1 次皮下注射或连续静脉输注 UFH 使活化部分凝血酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 高于正常值的 1.5-2.5 倍至少 5 d, 接受磺达肝癸钠治疗的 1103 例 PE 患者中有 42 例(3.8%)有复发性血栓栓塞事件, 接受 UFH 治疗的 1110 例 PE 患者中有 56 例(5.0%)。接受磺达肝癸钠治疗的患者中有 1.3% 发生大出血事件, 而接受 UFH 治疗的患者发生大出血事件率为 1.1%。两组患者在 3 个月时的死亡率相似。上述结局提示在血流动力学稳定的 PE 患者的初始治疗中, 每日 1 次皮下注射磺达肝癸钠至少与静脉注射调整剂量的 UFH 一样有效和安全。



《2012 ACCP 静脉血栓的治疗和预防指南》<sup>[17]</sup>中推荐对于急性 PE，抗凝选用 LMWH 或磺达肝癸钠优于 UFH。（I 类推荐，B 级证据）。《中国血栓性疾病防治指南》<sup>[2]</sup>中也提到对于临床高度可疑急性 PTE，在等待诊断结果过程中，建议应用胃肠外抗凝治疗，如 UFH、LMWH、磺达肝癸钠等（2C）。急性 PTE 的初始抗凝治疗建议选择 LMWH、UFH、磺达肝癸钠或负荷剂量的利伐沙班（2B）。

**推荐意见 4：**浅表静脉血栓形成（superficial vein thrombosis, SVT）距深静脉交界处 $\geq 3$  cm，且长 $\geq 5$  cm，推荐予磺达肝癸钠 2.5 mg，每日 1 次，优于其他抗凝治疗方案。推荐抗凝疗程 45 d。（同意率：95.56%，推荐强度：强推荐；证据质量：B）

CALISTO 试验<sup>[18]</sup>：随机选取 3002 例 SVT 患者，距深静脉交界处 $\geq 3$  cm，长度 $\geq 5$  cm，予磺达肝癸钠 2.5 mg 皮下注射 qd 或安慰剂，持续 45 d。主要疗效结局包括任何原因或症状性 VTE 事件（PE、DVT、延申至交界处的 SVT、47 d 时 SVT 复发），1502 例磺达肝癸钠组患者中 13 例（0.9%）和 1500 例安慰剂组患者中 88 例（5.9%）发生主要终点事件（RR 降低，85%； $P < 0.01$ ）。与安慰剂组相比，磺达肝癸组 DVT 或 PE 的发生率降低 85%（0.2% 比 1.3%； $P < 0.01$ ）。磺达肝癸钠组严重不良事件发生率为 0.7%，安慰剂为 1.1%。该研究表明磺达肝癸钠 2.5 mg，每日 1 次，连续 45 d，对治疗急性、有症状的腿部 SVT 的患者有效，且没有严重的副作用。一项 meta 分析显示<sup>[19]</sup>，对于 SVT 患者不同治疗手段包括（1）非甾体类抗炎药（包括阿司匹林剂量高于 100 mg d<sup>-1</sup>），（2）抗凝治疗：说明书中规定剂量的口服或胃肠外抗凝，（3）手术治疗：任何急性手术干预（如静脉结扎或手术切除/剥离受影响的浅静脉），（4）观察/安慰剂（也包括患者接受阿司匹林剂量 $\leq 100$  mg d<sup>-1</sup>或梯度弹力袜），结果显示磺达肝癸钠的不良事件发生率最低，每 100 名患者年随访中有 1.4 个事件（95% CI=0.5-2.8），所有治疗类别的大出血发生率均较低且相似。

《2021 ACCP 静脉血栓栓塞（VTE）的抗栓治疗（第 2 次更新）》指出<sup>[14]</sup>，对于接受抗凝治疗的 SVT 患者，建议予磺达肝癸钠 2.5 mg qd 优于其他抗凝治疗方案（弱推荐，低质量证据）。《2021 欧洲血管外科学会（European Society For Vascular Surgery, ESVS）静脉血栓管理临床实践》指出 SVT 距深静脉交界处 $\geq 3$  cm，长 $\geq 5$  cm，推荐予磺达肝癸钠 2.5 mg，qd，推荐抗凝疗程 45 d（I，B）<sup>[20]</sup>。

**推荐意见 5:** SVT 距深静脉交界处  $<3$  cm, 且长  $\geq 5$  cm, 可选择治疗剂量 (根据不同体重给予相应剂量) 的磺达肝癸钠, 每日 1 次, 无论后续是否换用口服抗凝药物, 建议抗凝 3 个月再进行评估是否需要继续使用抗凝治疗。(同意率: 84.78%, 推荐强度: 弱推荐; 证据质量: D)

一项前瞻性病例对照研究, 共有 147 例有 SVT 的患者予皮下注射亭扎肝素治疗。该研究的复合主要终点是 120 天的复发性静脉血栓事件, 包括 DVT 和/或 PE, 患者被分为 A 组(98 例)和 B 组(49 例), A 组患者予可变剂量的亭扎肝素治疗 60 d, B 组予标准中间剂量的亭扎肝素 90 d。研究表明<sup>[21]</sup>, 对于 SVT 长度  $\geq 5$  cm 且血栓栓塞风险高危的患者, 如广泛、复发、位于大腿水平、影响大隐静脉 (great saphenous vein, GSV) 或小隐静脉 (small saphenous vein, SSV)、距深静脉交界处  $<3$  cm、恶性肿瘤相关等, 可接受较长时间的治疗剂量或中等剂量抗凝, 或者在初始治疗 30~45 d 后改用预防抗凝剂量, 总共疗程 3 个月。专家共识写作组根据上述证据充分讨论, 考虑到磺达肝癸钠对于抗凝的有效性和安全性, 故给出上述推荐意见也适用于磺达肝癸钠。

## 1.2 磺达肝癸钠用于外科围手术期的预防建议

**推荐意见 6:** 磺达肝癸钠可作为 LMWH 围手术期预防 VTE 的替代选择。评估手术风险后, 对于区域麻醉的患者, 磺达肝癸钠通常术前需停用 2-4d, 术后 6-8h 且导管拔除至少 12h 后可考虑恢复给药 (充分止血后)。(同意率: 100%, 推荐强度: 强推荐; 证据质量: B)

在一项随机双盲对照研究中, 安排入组患者全身麻醉下行腹部手术, 予每日 1 次 2.5 mg 磺达肝癸钠或 5000 U 达肝素皮下注射, 连续 5-9d。术后 6h 开始使用磺达肝癸钠。术前 2h、术后 12h 分别给予前两剂达肝素 2500 U。主要结局衡量指标是双侧下肢静脉造影检测到的深静脉血栓和症状, 确诊 DVT 或 PE 直到第 10 天为止。主要的安全结局指标是治疗期间大出血。在 2048 例可评估疗效的患者中, 静脉血栓栓塞率: 磺达肝癸钠组为 4.6%(1027 例中有 47 例), 而达肝素组为 6.1%(1021 例中有 62 例)。大出血: 磺达肝癸钠组为 3%(1433 例中有 49 例), 达肝素组 2%(1425 例中有 34 例)( $P = 0.122$ )。结果提示对于接受高危血栓风险腹部手术的患者, 术后磺达

肝癸钠至少与围术期的达肝素一样有效<sup>[22]</sup>。一篇关于接受抗凝治疗患者的围手术期注意事项及处理的综述也提到，如果患者麻醉方式为区域麻醉，建议在区域麻醉针穿刺或导管操作前 3-4d 停用磺达肝癸钠。留置导管是禁忌证。通常在拔除导管 12h 后第一次给药<sup>[23]</sup>。

《抗血小板和抗凝药物治疗患者的脊椎和疼痛的介入程序(第二版)》建议：由于磺达肝癸钠半衰期长，建议在中、高风险疼痛手术前需停用 5 个半衰期或 4d。对于低风险手术，需与治疗医生一起进行评估，以指导是否停用磺达肝癸钠。如果需要更保守的方法，可停用 2 个半衰期或 2d。对于低出血风险和中出血风险的手术，我们建议术后间隔 6h 恢复抗凝治疗<sup>[24]</sup>。

**推荐意见 7：**磺达肝癸钠可用于人工膝关节或髋关节置换术患者围手术期 VTE 的预防。予磺达肝癸钠 2.5 mg qd，皮下注射；术后不早于 6h（硬膜外腔导管拔除后 4h），且仅在已确定止血后可考虑开始应用。（同意率：100%，推荐强度：强烈推荐；证据质量：B）

一项包含人工髋关节置换术（total hip replacement, THR）、人工膝关节置换术（total knee replacement, TKR）两项的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组的磺达肝癸钠剂量-反应研究<sup>[25]</sup>，TKR 共纳入 432 例患者，THR 共纳入 411 例患者，患者被分配接受每天 1 次的磺达肝癸钠皮下注射(0.75, 1.5, 2.5, 或 3.0 mg)或安慰剂。抗凝时间为第 2 天至第 11-15 天(至少 10d, 手术时间为第 1 天)。第一次给药时间为术后 22-26 h, 在第 2 天晚上 11 时前；随后在第 3 天至第 15 天上午 7: 00-11: 00 给药。第 2 天的第一次剂量和第 3 天的第二次剂量间隔至少 12h。对于 TKR 研究，所有接受磺达肝癸钠组的静脉血栓栓塞发生率均显著低于接受安慰剂组( $P<0.01$ )。0.75, 1.5, 2.5, 3.0 mg 的磺达肝癸钠与安慰剂相比，VTE 的相对风险降低分别为 47.6%, 67.4%, 75.2% 和 85.5%，大出血和小出血发生率无统计学意义。对于 THR 研究，与安慰剂组相比，1.5, 2.5 或 3.0 mg 磺达肝癸钠组静脉血栓栓塞发生率显著降低( $P<0.01$ )。0.75, 1.5, 2.5 和 3.0 mg 的磺达肝癸钠与安慰剂相比，VTE 的相对风险降低分别为 28.4%, 86.4%, 78.1% 和 57.7%。结果表明，磺达肝癸钠能有效预防 TKR 或 THR 患者的静脉血栓栓塞，而不增加出血或其他不良事件的风险。另一项国内的 meta 分析，比较了磺达肝癸钠与依诺肝素预防骨科大手术后静脉血栓栓塞

症疗效与安全性，包括 1 篇膝关节手术，1 篇髌部骨折手术，3 篇髌关节置换术，发现磺达肝癸钠对骨科大手术后 VTE 的预防疗效优于依诺肝素，虽然大出血的风险较依诺肝素稍高，但并不增加总体死亡率<sup>[26]</sup>。

《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》<sup>[27]</sup>及《中国老年患者膝关节手术围手术期麻醉管理指导意见》<sup>[28]</sup>提到对于全髌或全膝关节置换术，予磺达肝癸钠 2.5 mg，皮下注射，每日 1 次，术后 6-24 h（硬膜外腔导管拔除后 4 h）开始应用。TKR 围手术期需常规预防 DVT，建议术后 12h 开始至少使用 10-14 d；优先使用 LMWH，如 LMWH 存在禁忌，替代药物包括磺达肝癸钠、直接 Xa 因子抑制剂（阿哌沙班、利伐沙班）、小剂量 UFH。《2021 亚太膝关节和髌关节置换术和髌部骨折手术静脉血栓的药物预防共识》<sup>[29]</sup>也有提到，目前亚洲地区广泛使用的 VTE 预防的药物包括阿司匹林、UFH、LMWH、VKA、磺达肝癸钠、NOACs。

**推荐意见 8：**磺达肝癸钠可用于髌部骨折手术(hip fracture surgery, HFS)患者围手术期 VTE 的预防。建议术后不早于 6 h（硬膜外腔导管拔除后 4 h），且仅在已确定止血后予磺达肝癸钠 2.5 mg，皮下注射 qd。（同意率：100%，推荐强度：强烈推荐；证据质量：B）

一项日本的前瞻性研究，共纳入了 84 例接受 HFS 手术的患者，27 例患者予磺达肝癸钠 1.5 或 2.5 mg qd，28 例患者接受依诺肝素 2000 U qd，1-2 次，连续 14 d。29 例患者未接受治疗。所有患者于 HFS 术后 7 d 行下肢超声检查，评估 DVT 程度。比较 VTE 发生率，入院时、HFS 后 7，14 d 的 D-二聚体值，以及磺达肝癸钠和依诺肝素的不良反应。磺达肝癸钠组 VTE 发生率及第 7 天和第 14 天 D-二聚体值均明显低于未接受治疗组( $P<0.05$ )。依诺肝素组第 7 天 D-二聚体值明显低于未接受治疗组，但 VTE 发生率无明显差异。3 例出现不良反应：2 例接受磺达肝癸钠治疗的患者发生大出血（大出血定义为需手术干预或在第 7 天或第 14 天与第 1 天比较时，术后血红蛋白丢失大于  $2\text{ g dL}^{-1}$ ），1 例接受依诺肝素治疗的患者发生小出血（小出血定义为不符合大出血标准的显性出血）。结果提示磺达肝癸钠是预防 HFS 后静脉血栓栓塞的较好药物。但接受磺达肝癸钠的患者应监测出血情况<sup>[30]</sup>。

《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》建议，髌部骨折手术：伤后 12 h 内手术患者：予磺达肝癸钠 2.5 mg，术后 6-24 h 皮下注射。磺达肝癸钠半衰期长，不建议术前使用<sup>[27]</sup>。

### 1.3 磺达肝癸钠用于具体病种的建议

**推荐意见 9：**肿瘤住院患者 VTE 预防推荐的胃肠外抗凝药物可选用 LMWH、磺达肝癸钠和 UFH。（同意率：100%，推荐强度：强推荐；证据质量：B）

VTE 是恶性肿瘤的常见并发症，多达 10% 的癌症患者会出现临床明显的 VTE<sup>[31]</sup>。一项日本的结直肠癌手术患者静脉血栓的多中心、开放标签、前瞻性观察研究，共纳入 619 例患者，所有患者予磺达肝癸钠 1.5 或 2.5 mg，皮下注射 qd，治疗 4-8 d，术后 24 h 开始。主要终点是任何重大出血事件，次要终点是任何有症状的静脉血栓栓塞事件。大出血发生率为 0.81% (95%CI= 0.3-1.9)，小出血发生率为 9.5% (95%CI= 7.3-12.1)，无致命出血或有症状的静脉血栓栓塞。结果表明，结直肠癌手术后 24h 给予磺达肝癸钠 1.5 或 2.5 mg 安全有效<sup>[32]</sup>。一项预防泌尿系统恶性肿瘤患者术后血栓栓塞的前瞻性随机对照研究，共有 298 例患者（磺达肝癸钠组 152 例，LMWH 组 146 例）进行治疗。先予小剂量 UFH 5000U，bid，直到术后第 1 天，予磺达肝癸钠 2.5 mg，qd 或 LMWH 2000 U，q12h，直到术后第 5 天。主要终点评估为术后出血。21 例患者发生出血（磺达肝癸钠组 12 例，LMWH 组 9 例）。两组患者术后出血发生率及其他不良事件发生率差异无统计学意义。结果提示磺达肝癸钠其良好的安全性支持其在泌尿系统恶性肿瘤术后预防性使用<sup>[33]</sup>。

《肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南》<sup>[34]</sup>建议对所有诊断为活动性肿瘤或临床怀疑患有肿瘤并且没有此类治疗禁忌证的住院患者进行预防性抗凝治疗。《美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）临床实践指南：癌症相关性静脉血栓栓塞性疾病（2022.V2）》推荐<sup>[35]</sup>：住院病人的预防性抗凝治疗可选择 LMWHs、磺达肝癸钠和 UFH。《ASH 2021 年静脉血栓栓塞管理指南：癌症患者的预防和治疗》推荐<sup>[36]</sup>：对于接受手术的癌症患者使用 LMWH 或磺达肝癸钠进行血栓预防，而不是 UFH（条件推荐，低级证据）。《癌症患者静脉血栓栓塞的治疗和预防的国际临床实践指南》推荐<sup>[37]</sup>：对于内科癌症患者，当肌酐清除率为 $\geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时，使用 LMWH 或磺达肝癸钠预防，或使用 UFH 降低死

亡率(1B级)。《癌症患者静脉血栓栓塞的预防和治疗：美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)临床实践指南更新》推荐<sup>[38]</sup>：当患者对其他LMWH和NOACs使用有禁忌证时，可考虑使用磺达肝癸钠。

**推荐意见 10：**磺达肝癸钠用于房颤患者复律后的抗凝治疗，前1周7.5mg qd(体质量<100 kg)或者10mg qd(体质量>100 kg)，随后3周2.5mg qd。(同意率：95.65%，推荐强度：弱推荐；证据质量：D)

在房颤复律患者的抗凝人群中的研究目前证据较少，暂无指南推荐，在一项多中心，随机，开放标签，对照，两平行组，II期初步研究中，纳入344例房颤患者，经食道心脏超声(transoesophageal echocardiography, TEE)后进行电复律的房颤患者随机予磺达肝癸钠(174例)或标准治疗(UFH+VKA)(170例)。评估磺达肝癸钠与标准治疗在超声心动图引导下房颤复律患者中的疗效和安全性。主要终点为发生脑神经事件、全身性血栓栓塞、全因死亡和大出血事件的综合发生率。磺达肝癸钠组174例中有3例(1.7%)，标准治疗组170例患者中有2例(1.2%)。磺达肝癸钠组血栓消失的比率高(11/14；78.6%)，标准治疗(7/14；50.0%)。不良事件发生率相似(磺达肝癸钠组为45.4%，标准治疗组为46.5%)<sup>[39]</sup>。结果提示在TEE引导的复律患者的初步研究中，磺达肝癸钠的耐受性良好，与标准治疗组的疗效相似。磺达肝癸钠对血栓溶解的趋势更大。

**推荐意见 11：**磺达肝癸钠对肝硬化合并门静脉血栓(Portal vein thrombosis, PVT)的患者相对安全有效，但需注意肝硬化本身对血小板计数的影响。(同意率：78.26%，推荐强度：弱推荐；证据质量：D)

一项病例对照研究<sup>[40]</sup>表明磺达肝癸钠对失代偿性肝硬化患者急性PVT形成有效，纳入本研究的7例患者予磺达肝癸钠2.5 mg，皮下注射 qd，2例患者在给药后7天、4例患者给药后14 d、1例患者给药后21天，PVT完全消失，靶血管通畅；再通率为100%。再通后停用磺达肝癸钠，予抗血小板治疗(阿司匹林100 mg 口服 qd)，所有患者门静脉再通后一个月内没有复发。所有患者均未发生出血、肝功能不全或血小板减少等副作用( $P>0.05$ )。表明磺达肝癸钠对失代偿性肝硬化患者的急性PVT是有效和安全的。一项综述<sup>[41]</sup>显示使用抗凝药物(主要是LMWH)治疗肝硬化患者的PVT似乎有效并且耐受性良好，其中血小板减少患者首选磺达肝癸钠

(UFH 和 LMWH 可能导致血小板计数下降), 但研究者认为需要更大规模的前瞻性研究来进一步确定适合抗凝的患者。

**推荐意见 12:** 血栓性抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 患者, 尤其免疫源性血小板计数减少的患者, 可考虑使用磺达肝癸钠。复发性血栓形成后, 治疗性抗凝选择包括 VKAs (INR 维持在 2-3)、LMWH、磺达肝癸钠或根据血栓风险在抗凝的基础上联合抗血小板治疗。(同意率: 93.84%, 推荐强度: 弱推荐; 证据质量: D)

对于血栓性 APS 患者, 目前文献较少, 病例报道了 4 例难治性血栓患者使用磺达肝癸钠, 其中 3 例 APS 在 40 个月的随访中仍无事件<sup>[42]</sup>。

2020 年第 16 届国际抗磷脂抗体大会工作组报告抗磷脂综合征的治疗趋势<sup>[43]</sup>, 其中提到在标准强度下, 有血栓复发的 APS 患者不应使用 DOACs。其他治疗方案可能包括增加 VKAs 目标 INR 范围, 标准治疗剂量 LMWH, 如果 VKAs 或 LMWH 不合适, 可选择磺达肝癸钠, 或抗凝的基础上联合抗血小板治疗。

**推荐意见 13:** 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患者, 若患者血栓风险评估为中、高危风险时, 可考虑予磺达肝癸钠进行静脉血栓预防。(同意率: 89.13%, 推荐强度: 弱推荐; 证据质量: D)

《2021 国际共识: 炎症性肠病患者静脉和动脉血栓性事件的预防》提到, 对于任何原因的 IBD 患者在住院期间均应给予血栓预防。LMWH 或磺达肝癸钠推荐优于小剂量 UFH。在住院期间应保持预防措施。仅对有 VTE 高危因素的患者, 才应考虑出院后延长预防时间<sup>[44]</sup>。

#### 1.4 磺达肝癸钠用于特殊人群的建议

**推荐意见 14:** 对于既往有 HIT 病史或血小板计数低于  $50 \times 10^9/L$  的妊娠期女性患者, 若必须考虑抗凝用药, 可谨慎使用磺达肝癸钠。(同意率: 84.78%, 推荐强度: 弱推荐; 证据质量: D)

肝素类药物是静脉血栓栓塞高风险妊娠妇女的首选抗凝剂, 因其不透过胎盘, 不会导致致畸或胎儿出血。HIT 临床实际发生率很低, HIT 治疗多为小样本的随机前瞻研究、回顾性病例对照研究或个案报道。但是对于既往 HIT 的妊娠期妇女抗凝药选择受限, 研究也较少。在一项个案报道中<sup>[45]</sup>, 2 名孕妇予磺达肝癸钠治疗。病

例 1 中，一例 30 岁的女性从妊娠第 17 周开始予磺达肝癸钠 2.5 mg，qd，整个孕期持续使用，直至产后 6 周，剖腹产手术前 24 h 停用磺达肝癸钠，未观察到血栓形成事件或异常母体出血，新生儿未发现不良反应。病例 2 中，一例 35 岁的妇女从妊娠第 13 周开始予磺达肝癸钠 2.5 mg，qd，观察到 26 周未发现不良反应。

《ESC 指南：妊娠期心血管疾病的管理（2018）》<sup>[46]</sup>指出磺达肝癸钠用于妊娠期的研究很少，微量通过胎盘屏障，对胎儿一般无危害，妊娠期可谨慎使用。《澳大利亚和新西兰血栓与止血学会(Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand, THANZ) 共识声明：HIT 的诊断和管理》<sup>[47]</sup>推荐 HIT 急性期停用肝素类抗凝药物，选用非肝素类抗凝药，主要为比伐卢定、阿加曲班、磺达肝癸钠或 NOACs；维持治疗多以 VKAs 替代，个别情况下(如孕妇)可使用达肝素，慎用磺达肝癸钠。《肝素诱导的血小板减少症中国专家共识（2017）》<sup>[48]</sup>指出磺达肝癸钠用于既往有 HIT 病史的患者可能是安全的。虽证据不足，在妊娠合并急性或亚急性 HIT 患者仍建议使用磺达肝癸钠。

**推荐意见 15：**血栓前状态（prethrombotic state, PTS）合并复发性流产（recurrent spontaneous abortion, RSA）的妊娠患者，建议在备孕当月月经结束后开始抗凝治疗。首选 LMWH，若存在使用禁忌，可谨慎使用磺达肝癸钠。（同意率：84.78%，推荐强度：弱推荐；证据质量：C）

有研究表明 PTS 与 RSA 密切相关<sup>[49]</sup>。对于各种病因所致的 PTS 合并 RSA 患者，治疗目的在于减少或消除血栓栓塞事件的风险，减少流产及各种产科并发症的发生，从而改善妊娠结局。针对 PTS 和自身免疫异常所致的 RSA，目前认为使用抗凝和/或抗血小板治疗能明显改善妊娠结局。在一项回顾性研究中<sup>[50]</sup>，300 例易栓症的复发性流产患者，分为依诺肝素治疗组（n=220）与磺达肝癸钠治疗组（n=80）进行治疗，依诺肝素 100 U kg<sup>-1</sup> 皮下注射，q12h，磺达肝癸钠 2.5 mg 皮下注射，qd，均为受孕当月月经干净后开始或发现尿人体绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin, HCG）阳性当天给药，并持续整个孕期（分娩前 24 h 停药），分娩后 24 h 继续给药至产后 10 d。两组均未发生子痫前期和胎盘早剥。两组活产率、胎儿生长受限（fetal growth restriction, FGR）发生率、中期妊娠胎儿丢失率、再次发



生早期妊娠自然流产率比较差异无统计学意义。磺达肝癸钠治疗组不良反应发生率低于依诺肝素组。一项回顾性分析中<sup>[51]</sup>，共纳入 120 例 PTS 合并 RSA 的患者，68 例使用 LMWH，52 例使用磺达肝癸钠，比较两组的妊娠结局及不良反应。本研究中磺达肝癸钠与 LMWH 治疗 PTS 所致 RSA 的妊娠结局无显著差异，但磺达肝癸钠不良反应发生率低，安全性高。

《复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识 2021》<sup>[52]</sup>推荐 PTS 引起的 RSA 首选抗凝治疗，推荐单独使用 LMWH 或联合低剂量的阿司匹林。虽然没有明确说明可使用磺达肝癸钠，但在文中提到了磺达肝癸钠的优势。

**推荐意见 16：**磺达肝癸钠可替代 LMWH 和华法林用于儿童 VTE 治疗， $0.1\text{mg kg}^{-1}$ ，qd。（同意率：84.78%，推荐强度：弱推荐；证据质量：C）

一项磺达肝癸钠治疗儿童 VTE 的长期回顾性队列研究<sup>[53]</sup>，纳入 277 例 18 岁以下患者，磺达肝癸钠的初始给药剂量为  $0.1\text{mg kg}^{-1}$ ，平均治疗持续时间为 93 d，91% 的患者血栓状况有所改善，7 例患者在使用磺达肝癸钠期间出现新的血栓，7 例患者出现大出血，主要发生在出血风险增加的潜在疾病患者中，表明与其他抗凝药相比，儿童长期使用磺达肝癸钠具有相似的疗效和安全性，是儿童 VTE 治疗的一个合理选择。一项磺达肝癸钠在 1-18 岁儿童中的前瞻性药代动力学和安全性研究<sup>[54]</sup>，纳入 24 例患儿，使用  $0.1\text{mg kg}^{-1}$ ，qd，结局提示磺达肝癸钠安全且有效地达到与成人抗凝药相同的浓度。

由于儿童抗凝治疗相关的循证医学证据较少，国外指南中很多的推荐意见主要来自成人的循证医学证据以及临床实践经验。美国 2015 年《儿童抗凝血药物使用指南》<sup>[55]</sup>推荐儿童抗凝血药物包括：UFH、LMWH、华法林、磺达肝癸钠，其中磺达肝癸钠具有每日 1 次的优势。

## 1.5 磺达肝癸钠致出血或过量的处理建议

**推荐意见 17：**对于磺达肝癸钠所致的出血，体外试验提示活化凝血酶原复合物浓缩物 (Activated prothrombin complex concentrate, aPCC) 或重组活化因子 VII (Recombinant activated factor VII, rFVIIa) 可以部分逆转磺达肝癸钠的活性。透析可部分去除磺达肝癸钠。（同意率：95.65%，推荐强度：强推荐；证据质量：C）

磺达肝癸钠没有特异性的逆转剂，维生素 K 和鱼精蛋白无法逆转磺达肝癸钠的抗凝作用<sup>[56]</sup>。一项临床前(动物)模型发现，aPCC 可纠正内源性凝血酶潜能并缩短出血持续时间<sup>[57]</sup>。在给予治疗剂量的磺达肝癸钠健康志愿者中，大剂量 rFVIIa (90 $\mu\text{g kg}^{-1}$ )可部分纠正延长的 aPTT、内源性凝血酶潜能以及体内凝血酶原活化水平<sup>[56, 58]</sup>。采用体外凝血试验的研究数据也提示活化 aPCC 或 rFVIIa 可以部分逆转磺达肝癸钠的活性，透析可部分去除磺达肝癸钠<sup>[59, 60]</sup>。

## 2 总结与说明

本共识旨在为临床药师及临床医生提供磺达肝癸钠在血栓栓塞性疾病中的使用参考。部分问题因目前研究成果有限，尚形成标准，有待后续进一步研究更新。本共识并非磺达肝癸钠的临床使用标准，仅作为学术指导建议，不作为法律依据。在临床实际工作中，具体临床处理方案因人而异。随着医学科技发展，本共识内容将进一步完善。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

### 专家审核组（按姓氏拼音排序）：

巴桑拉姆 西藏自治区人民医院  
陈孝 中山大学附属第一医院  
杜光 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
陈琦 贵州省人民医院  
董亚琳 西安交通大学第一附属医院  
葛卫红 南京大学医学院附属鼓楼医院  
郭瑞臣 山东大学齐鲁医院  
郭代红 中国人民解放军总医院  
郭玉金 济宁市第一人民医院  
姜玲 中国科学技术大学附属第一医院  
林厚文 上海交大医学院附属仁济医院  
龙恩武 四川省医学科学院·四川省人民医院  
缪丽燕 苏州大学附属第一医院

齐晓勇 河北省人民医院  
童荣生 四川省医学科学院·四川省人民医院  
武新安 兰州大学第一医院  
杨勇 四川省医学科学院·四川省人民医院  
张健 上海交通大学医学院附属新华医院  
张晓坚 郑州大学第一附属医院  
张毕奎 中南大学湘雅二医院

**专家咨询组（按姓氏拼音排序）：**

党大胜 中国人民解放军北部战区总医院  
封卫毅 西安交通大学第一附属医院  
顾智淳 上海交大医学院附属仁济医院  
贾乐川 宁夏医科大学总医院  
劳海燕 广东省人民医院  
马满玲 哈尔滨医科大学附属第一医院  
牟燕 山东第一医科大学第一附属医院  
邱峰 重庆医科大学附属第一医院  
苏强 南充市中心医院  
徐航 南京大学医学院附属鼓楼医院  
于波涛 西部战区总医院  
叶云 西南医科大学附属医院  
张青霞 首都医科大学宣武医院  
张进华 福建医科大学附属协和医院  
郑英丽 中国医学科学院阜外医院  
郑萍 南方医科大学南方医院  
赵志刚 首都医科大学天坛医院  
张伟 河南省人民医院

**共识写作组（按姓氏拼音排序）：**

边原 四川省医学科学院·四川省人民医院

董丽娥 中国人民解放军西部战区总医院  
董丽梅 西南医科大学附属医院  
韩丽珠 四川省医学科学院·四川省人民医院  
李黎 贵州省人民医院  
雷洋 四川省医学科学院·四川省人民医院  
王娜 重庆医科大学附属第二医院  
尹琪楠 四川省医学科学院·四川省人民医院

## 参考文献

- [1] WENDELBOE A M, RASKOB G E. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects[J]. *Circ Res*, 2016,118(9): 1340-1347.
- [2] 中国血栓性疾病防治指南专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. *中华医学杂志*, 2018,98(36): 2861-2888.
- [3] 循证医学证据检索与评估\_杨克虎 田金徽主编\_2018年\_14528844[M].
- [4] ATKINS D, BEST D, BRISS P A, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2004,328(7454): 1490.
- [5] SPYROPOULOS A C, ANDERSON F J, FITZGERALD G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE[J]. *Chest*, 2011,140(3): 706-714.
- [6] BARBAR S, NOVENTA F, ROSSETTO V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010,8(11): 2450-2457.
- [7] GOULD M K, GARCIA D A, WREN S M, 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[J]. *Chest*, 2012,141(2 Suppl): e227S-e277S.
- [8] COHEN A T, DAVIDSON B L, GALLUS A S, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial[J]. *BMJ*, 2006,332(7537): 325-329.
- [9] BAUER K A, ERIKSSON B I, LASSEN M R, et al. Fondaparinux Compared with Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism after Elective Major Knee Surgery[J]. *The New England Journal of medicine*, 2001,345(18): 1305-1310.
- [10] LIEW N C, ALEMANY G V, ANGCHAIKUSIRI P, et al. Asian venous thromboembolism guidelines: updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism[J]. *International Angiology*, 2017,36(1).
- [11] UK N G C. Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018.
- [12] KAHN S R, LIM W, DUNN A S, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012,141(2 Suppl): e195S-e226S.
- [13] BULLER H R, DAVIDSON B L, DECOUSUS H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140(11): 867-873.
- [14] STEVENS S M, WOLLER S C, KREUZIGER L B, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. *Chest*, 2021,160(6): e545-e608.

- [15] CUKER A, AREPALLY G M, CHONG B H, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2018,2(22): 3360-3392.
- [16] BULLER H R, DAVIDSON B L, DECOUSUS H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2003,349(18): 1695-1702.
- [17] KEARON C, AKL E A, COMEROTA A J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012,141(2 Suppl): e419S-e496S.
- [18] DECOUSUS H, PRANDONI P, MISMETTI P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs[J]. *N Engl J Med*, 2010,363(13): 1222-1232.
- [19] DUFFETT L, KEARON C, RODGER M, et al. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2019,119(3): 479-489.
- [20] KAKKOS S K, GOHEL M, BAEKGAARD N, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021,61(1): 9-82.
- [21] NIKOLAKOPOULOS K M, KAKKOS S K, PAPAGEORGOPOULOU C P, et al. Extended-Duration Treatment of Superficial Vein Thrombosis of the Lower Limbs with Tinzaparin[J]. *Vascular specialist international*, 2018,34(1): 1-9.
- [22] AGNELLI G, BERGQVIST D, COHEN A T, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery[J]. *Br J Surg*, 2005,92(10): 1212-1220.
- [23] SHAIKH S, KUMARI R, HEGADE G, et al. Perioperative considerations and management of patients receiving anticoagulants[J]. *Anesthesia: Essays and Researches*, 2017,11(1): 10.
- [24] NAROUZE S, BENZON H T, PROVENZANO D, et al. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition)*[J]. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2018: 1.
- [25] FUJI T, FUJITA S, OCHI T. Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients[J]. *International Orthopaedics*, 2008,32(4): 443-451.
- [26] 李虎, 王健, 肖军, 等. 比较磺达肝癸钠与依诺肝素预防骨科大手术后静脉血栓栓塞症疗效与安全性的Meta分析[J]. *南方医科大学学报*, 2013,33(3): 370-375.
- [27] 田伟. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. *中华骨科杂志*, 2016,36(2): 65-71.
- [28] 中国老年患者膝关节手术围手术期麻醉管理指导意见(2020版)[J]. *中华医学杂志*, 2020,100(45): 3566-3577.
- [29] 尹琪楠, 韩丽珠, 边原, 等. 2021年版《亚太膝关节和髋关节置换术和髋部骨折手术静脉血栓栓塞共识: 静脉血栓栓塞症的药物预防》解读[J]. *医药导报*, 2022,41(5): 599-602.
- [30] SASAKI S, MATSUURA H, MIYAKOSHI N, et al. Prospective study on the efficacies of fondaparinux and enoxaparin in preventing venous thromboembolism after hip fracture surgery[J]. *Journal of Orthopaedic Science*, 2011,16(1): 64-70.
- [31] BARSAM S J, PATEL R, ARYA R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism[J]. *British Journal of Haematology*, 2013,161(6): 764-777.
- [32] HATA T, YASUI M, MURATA K, et al. Safety of fondaparinux to prevent venous thromboembolism in Japanese patients undergoing colorectal cancer surgery: a multicenter study[J]. *Surgery Today*, 2014,44(11): 2116-2123.
- [33] HATA K, KIMURA T, TSUZUKI S, et al. Safety of fondaparinux for prevention of postoperative venous thromboembolism in urological malignancy: A prospective randomized clinical trial[J]. *International Journal of Urology*, 2016,23(11): 923-928.
- [34] 马军, 秦叔逵, 吴一龙, 等. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019,46(13): 653-660.
- [35] STREIFF M B, HOLMSTROM B, ANGELINI D, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021,19(10): 1181-1201.

- [36] LYMAN G H, CARRIER M, AY C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer[J]. *Blood Advances*, 2021,5(4): 927-974.
- [37] FARGE D, FRERE C, CONNORS J M, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2019,20(10): e566-e581.
- [38] MANDALÀ M, FALANGA A, ROILA F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Annals of Oncology*, 2011,22: i85-i92.
- [39] COHEN A, STELLBRINK C, Le HEUZEY J Y, et al. Safety of Fondaparinux in transoesophageal echocardiography-guided Electric cardioversion of Atrial Fibrillation (SAFE-AF) study: a pilot study[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015,108(2): 122-131.
- [40] ZHANG Z, ZHANG J, HE P, et al. Fondaparinux is effective for acute portal vein thrombosis in decompensated cirrhotic patients[J]. *Medicine*, 2017,96(42): e8256.
- [41] BASILI S, PASTORI D, RAPARELLI V, et al. Anticoagulant therapy in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: insights for the clinician[J]. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2018,11: 1320788676.
- [42] SAYAR Z, MOLL R, ISENBERG D, et al. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management[J]. *Thromb Res*, 2021,198: 213-221.
- [43] COHEN H, CUADRADO M J, ERKAN D, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends[J]. *Lupus*, 2020,29(12): 1571-1593.
- [44] OLIVERA P A, ZUILY S, KOTZE P G, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021,18(12): 857-873.
- [45] GERHARDT A, ZOTZ R B, STOCKSCHLAEDER M, et al. Fondaparinux is an effective alternative anticoagulant in pregnant women with high risk of venous thromboembolism and intolerance to low-molecular-weight heparins and heparinoids[J]. *Thromb Haemost*, 2007,97(3): 496-497.
- [46] REGITZ-ZAGROSEK V, BLOMSTROM LUNDQVIST C, BORGHI C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *European Heart Journal*, 2011,32(24): 3147-3197.
- [47] JOSEPH J, RABBOLINI D, ENJETI A K, et al. Diagnosis and management of heparin - induced thrombocytopenia: a consensus statement from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand HIT Writing Group[J]. *Medical Journal of Australia*, 2019,210(11): 509-516.
- [48] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学杂志编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2018,98(6): 408-417.
- [49] 李洁. 2016年中国“复发性流产诊治的专家共识”与2017年欧洲“复发性流产诊治指南”的解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2018,34(11): 822-825.
- [50] 郭仲杰, 刘春霞, 郭晓霞, 等. 依诺肝素与磺达肝癸钠用于复发性流产患者妊娠期抗凝治疗的对比[J]. *当代医学*, 2020,26(30): 5-8.
- [51] ZHAO L, BI S, FU J, et al. Retrospective Analysis of Fondaparinux and Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Women With Recurrent Spontaneous Abortion[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021,12: 717630.
- [52] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组. 复发性流产合并血栓前状态 诊治中国专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021,41(10): 861-875.
- [53] SHEN X, WILE R, YOUNG G. FondaKIDS III: A long-term retrospective cohort study of fondaparinux for treatment of venous thromboembolism in children[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(8): e28295.
- [54] YOUNG G, YEE D L, O'BRIEN S H, et al. FondaKIDS: a prospective pharmacokinetic and safety study of fondaparinux in children between 1 and 18 years of age[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011,57(6): 1049-1054.
- [55] LAW C, RAFFINI L. A Guide to the Use of Anticoagulant Drugs in Children[J]. *Pediatric Drugs*, 2015,17(2): 105-114.

- [56] BIJSTERVELD N R, MOONS A H, BOEKHOLDT S M, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers[J]. *Circulation*, 2002,106(20): 2550-2554.
- [57] CORBONNOIS G, MARTIN M, HACQUARD M, et al. Fondaparinux reversal with activated prothrombin complex concentrate in anesthetised bleeding rats[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2017,109(3): 560-563.
- [58] BIJSTERVELD N R, VINK R, Van AKEN B E, et al. Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long-acting pentasaccharide idraparinux in healthy volunteers[J]. *British Journal of Haematology*, 2004,124(5): 653-658.
- [59] FRONTERA J A, LEWIN III J J, RABINSTEIN A A, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage[J]. *Neurocritical Care*, 2016,24(1): 6-46.
- [60] DESMURS-CLAVEL H, HUCHON C, CHATARD B, et al. Reversal of the inhibitory effect of Fondaparinux on Thrombin generation by rFVIIa, aCCP and PCC[J]. *Thrombosis Research*, 2009, 123(5): 796-798.

收稿日期 2022-07-22 修回日期 2022-07-31

基金项目 \*国家重点研发计划（2020YFC2005500）；四川省科技厅自然科学基金（2022NSFSC0818）；四川省科技厅重点研发计划（2019YFS0514）；个体化药物治疗四川省重点实验室开放课题(2021ZD01)。

通信作者 童荣生，四川省医学科学院·四川省人民医院药学部，成都 610072，

E-mail: 2207132448@qq.com。