

低分子肝素在脊柱创伤患者血栓预防中的应用进展

A review of administration of low molecular weight heparin for the prevention of venous thromboembolism in spinal trauma patients

罗 凌¹, 张运剑¹, 夏国光¹, 刘亚军²

(1 北京市积水潭医院呼吸内科; 2 脊柱外科 100035)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2012.02.19

中图分类号: R683.2, R973.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2012)-02-0179-04

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是脊柱手术的严重并发症,肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是脊柱手术死亡的重要原因之一^[1,2]。脊柱创伤尤其伴脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的患者,卧床及制动时间较长,因而 VTE 发生率明显高于择期脊柱手术(脊柱畸形及退行性改变)及无 SCI 的患者^[3]。低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)可减少 VTE 的发生率,目前已广泛应用于矫形、创伤等骨科大手术^[4]。然而 LMWH 可能增加脊柱手术后硬膜外血肿(spinal epidural hematoma, SEH)的风险,导致不可逆的神经损伤,因此在脊柱手术中的应用存在争议。目前关于 LMWH 在脊柱创伤患者抗凝策略的文献很少。笔者主要针对 LMWH 在脊柱创伤患者血栓预防中应用时的具体问题做一综述。

1 脊柱创伤患者 VTE 的发生率

脊柱手术存在血栓栓塞风险,当伴有高危因素(如卧床、高龄、严重内科疾病、恶性肿瘤等)时风险更大^[5]。由于疾病机制、损伤程度及术后活动能力不同,择期脊柱手术和脊柱创伤手术 VTE 的发生率也不同。国内研究多为回顾性研究,大部分将两类脊柱手术一起研究,总体结果显示:在不进行抗凝时,各种脊柱手术深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和 PE 发生率分别为 0.7%~3.9%和 0.1%~1.6%;而抗凝后,其发生率分别降至 0~1.3%和 0~0.3%^[6-8]。Cheng 等^[1]在一项荟萃分析中纳入了 1990 年~2008 年 29 个脊柱外科相关 VTE 的研究,结果发现:在不抗凝时,无 SCI 的脊柱创伤患者 DVT 和 PE 发生率分别为 6%(0~19%)及 2%(0~2.9%)。而国外多数文献显示,不抗凝时,伴 SCI 的脊柱创伤患者 DVT 和 PE 的发生率分别为 60%~100%和 4%~10%^[3,5,9]。可能原因是 SCI 患者卧床时间较长且由于神经受损,下肢骨骼肌不能发挥肌肉泵作用,导致静脉扩张、血液瘀滞,最终使 VTE 的发生率增加;而抗凝后,伴或不伴 SCI 的脊柱创伤患者 VTE 的总体发生

率有所下降,但各个研究结果不一致,可能与抗凝药物的选择、药物剂量、抗凝时机以及疗程相关。

总之,脊柱创伤患者 DVT 和 PE 的发生率较高,伴 SCI 患者 VTE 的发生率高于无 SCI 患者。

2 LMWH 预防血栓的机制、剂型及剂量

2.1 LMWH 作用机制和剂型

LMWH 是普通肝素(unfractionated heparin, UFH)的短链剂。相对于 UFH, LMWH 对凝血因子 a 的抑制作用更强;由于分子量较小, LMWH 对血小板的抑制作用较弱,引起出血风险也更小。LMWH 的剂量以抗 a 活性表示,称为国际单位或抗 a 单位。各种 LMWH 的抗 a: a 的比值不同,推荐治疗剂量也不同。目前国内应用较多的是那曲肝素钙(速避凝)、依诺肝素钠(克赛)、达肝素钠(法安明)等,国外还有舍托肝素钠、贝米肝素钠、瑞肝素钠等。

不同类型的 LMWH 抗 a: a 比值不同,它们预防血栓的效果以及出血风险是否相同呢? Slavik 等^[10]回顾性分析了先后两个时间段应用不同类型的 LMWH 预防因骨盆、股骨、复杂下肢创伤以及伴 SCI 的脊柱创伤入住 ICU 的重症患者 VTE 的效果,2002 年 12 月 1 日~2003 年 11 月 30 日应用依诺肝素,30mg, 2 次/d;2004 年 1 月 1 日~2004 年 12 月 31 日应用达肝素钠,5000IU, 1 次/d;依诺肝素组(63 例,含 SCI 患者 33 例)和达肝素钠组(72 例,含 SCI 患者 40 例)患者从受伤到首剂抗凝平均时间分别为 4.0d 和 3.2d($P>0.05$),两组平均抗凝时间分别为 23.0d 和 28.5d($P>0.05$),两组间人口统计学数据、临床特点、损伤特点、疾病严重程度、VTE 危险因素均相似;结果显示两组有症状的近端 DVT 和 PE 的发生率分别为 1.6%和 9.7%($P=0.103$),两组大出血发生率分别为 6.4%和 6.9%($P>0.05$),小出血发生率分别为 64%和 69%($P>0.05$),死亡率分别为 4.8%和 6.9%($P>0.05$)。Janni 等^[11]将 188 例膝或髌关节置换及脊柱手术的患者随机分为舍托肝素钠(58 例,18mg/次)、达肝素钠(67 例,30mg/次)以及依诺肝素钠(63 例,24mg/次)三组预防血栓,结果显示所有患者中仅 2 例发生 DVT,三组之间无显著性差异;21 例患者术后出现局部血肿或感染,三组分别为 13 例、4 例和 4 例($P<0.01$);提

第一作者简介:男(1979-),主治医师,医学硕士,研究方向:静脉血栓栓塞症

电话:(010)58516688 E-mail:luoling8259416@yahoo.com.cn

通讯作者:夏国光 E-mail:guoguangxia1958@sina.com

示三种 LMWH 对骨科手术相关的 DVT 预防作用相似,而安全性方面有待扩大样本量进一步评估。以上研究提示不同类型 LMWH 预防血栓的效果可能相似。

2.2 LMWH 预防血栓的合适剂量

应用 LMWH 预防血栓风险和收益的关键在于剂量,合适剂量应该是既能达到预防血栓目的,同时引起的出血风险最小。国内 LMWH 在脊柱手术血栓预防中的剂量参考其他骨科大手术 DVT 预防方案^[4]。邱贵兴等^[12]进行了一项随机、对照、多中心的关于 LMWH 在预防髌、膝关节术后 DVT 中的有效性及安全性评价的研究,观察组 68 例患者术前 12h 开始给予那曲肝素钙,剂量根据体重调整(体重 $\leq 50\text{kg}$ 用 3075IU, 体重 $\geq 80\text{kg}$ 用 6150IU, 介于两者之间用 4100IU), 术后 1 次/d, 剂量同术前, 共应用 10d, 对照组 52 例患者不给予任何血栓预防措施; 结果显示两组术后 DVT 分别为 8 例和 16 例 ($P < 0.01$), 观察组总的不良反应(皮下出血或局部血肿)发生率为 8.8%, 但无大出血, 对照组无不良反应, 提示上述剂量的 LMWH 预防髌、膝关节术后 DVT 安全有效。

Haentjens^[13]在一项前瞻性、随机、对照研究中给予 283 例骨科外伤患者(包括脊柱损伤、骨盆骨折、下肢外伤, 其中脊柱损伤 11 例)那曲肝素钙预防血栓, 所有患者随机分为固定剂量组(142 例, 3075IU, 1 次/d)和可调整剂量组(141 例, 剂量根据体重和手术情况调整, 40~60IU/kg, 1 次/d), LMWH 首剂均在伤后 8h 内给药并持续 6 周, 观察两组患者 VTE 的发生率和出血情况; 结果显示两组患者 DVT 发生分别为 1 例和 4 例, PE 分别为 1 例和 2 例, 两组大出血各为 5 例, 两组患者 VTE 发生率和出血风险相似。Hebbeler 等^[14]回顾分析了 129 例 SCI 恢复期的患者应用不同剂量的依诺肝素预防 VTE 的效果, 所有患者均同时应用弹力袜预防血栓, 根据依诺肝素的剂量分为低剂量组(80 例, 40mg, 1 次/日)和高剂量组(49 例, 30mg, 2 次/日); 两组从出现 SCI 到治疗时间分别为 20.6d 和 23.6d ($P > 0.05$), 两组平均应用依诺肝素时间分别为 42.7d 和 39.5d ($P > 0.05$); 低剂量组发生有症状的 DVT 和 PE 分别为 1 例和 0 例, 而高剂量组分别为 1 例和 1 例 ($P > 0.05$), 低剂量组和高剂量组分别有 5 例和 2 例出血 ($P > 0.05$)。提示依诺肝素一日 1 次和一日 2 次用药预防血栓的效果相似。

以上研究提示脊柱创伤患者预防血栓时 LMWH 用量小于治疗剂量, 但关于 LMWH 应用最低和最高剂量尚无一致意见。2004 年美国胸科医师协会(The American College of Chest Physicians, ACCP)指南^[5]对于血栓风险高危手术患者(包括髌关节或膝关节置换、髌部骨折、严重创伤等), 推荐 LMWH 预防剂量 $> 3400\text{IU}/\text{日}$ 。故 LMWH 在脊柱创伤患者中血栓预防剂量可能是 3400IU/日至血栓治疗剂量, 具体剂量依患者体重、血栓形成及出血风险而定。

3 LMWH 预防血栓应用的时机和疗程

3.1 给药时机

在我国, 因脊柱创伤入院后行急诊手术的患者只占一小部分, 更多患者可能延迟手术, 这部分患者在受伤至手术之前何时开始抗凝? 脊柱创伤患者术前何时停用抗凝, 术后又何时开始抗凝? 目前尚无一致意见。

Aito 等^[15]将 275 例 SCI 患者分为早期应用那曲肝素钙抗凝组(99 例, 72h 内)和晚期应用抗凝组(176 例, 72h 后, 平均 12d), 两组患者同时联合弹力袜及空气压力泵预防血栓, 疗程至少 30d 甚至 2 个月以上, 在入院 30~45d 或者临床怀疑 DVT 时行超声检查, 结果发现早期抗凝组 DVT 的发生率为 2%, 而晚期抗凝组为 26% ($P < 0.05$), 提示早期 LMWH 抗凝联合物理方法预防血栓可显著降低 SCI 患者 DVT 的发生率。Ploumis 等^[3]对 21 项关于急性脊柱损伤患者(3 个月内)采用不同方法预防血栓疗效的临床研究进行荟萃分析, 发现早期(SCI 2 周内)血栓预防组 VTE 发生率较晚期(SCI 2 周后)血栓预防组显著降低, 比值比(odds ratio, OR)为 0.2, 95% 的可信区间为 0.1~0.4 ($P < 0.01$)。Christie 等^[16]为明确 SCI 患者在创伤后、术后应用 LMWH 抗凝的时机, 综述了相关文献, 在所有 312 篇关于 LMWH 在 SCI 患者血栓预防文章中仅 5 篇详细描述了上述问题, 创伤后 72h 内抗凝、手术当日上午停用抗凝、手术 24h 后恢复抗凝, 既降低了 VTE 的发生率, 也减少了与 LMWH 相关的出血。因此, 伴 SCI 患者为预防 VTE, 在创伤后 72h 内抗凝, 手术当日上午停用抗凝, 手术 24h 后恢复抗凝; 对无 SCI 脊柱创伤患者预防血栓的时机可借鉴伴 SCI 患者。

3.2 应用疗程

关于脊柱创伤患者预防血栓的疗程尚无一致意见。Ploumis 等^[3]建议无 SCI 的脊柱创伤患者充分抗凝时间最少 2 周。北美脊柱外科血栓预防指南^[17]推荐无 SCI 脊柱创伤患者应给予血栓预防措施直至患者完全下地自主活动。一项关于创伤及择期脊柱手术血栓预防策略的调查显示, 70.2% 医师认为无 SCI 的脊柱创伤患者血栓预防的疗程取决于患者完全下地自主活动的时间^[18]。

对伴 SCI 的脊柱创伤患者, 情况则有所不同。一项前瞻性随机对照研究^[19]显示, 107 例 SCI 患者即使在损伤后 72h 内开始给予 LMWH 或普通肝素联合空气压力泵(UFH-IPC), 持续 2 周, DVT 的发生率仍超过 60%。另一项前瞻性非随机研究纳入了 119 例在受伤后 2 周时下肢静脉超声检查除外 DVT 的 SCI 患者, 给予低剂量普通肝素(60 例, low-dose unfractionated heparin, LDUH, 5000IU, 3 次/d)或依诺肝素(59 例, 40mg, 1 次/d)抗凝, 6 周后复查发现两组 VTE 发生率分别为 22% 和 8% ($P = 0.052$), 两组各有 1 例患者因为严重出血停止抗凝^[20]。Jones 等^[21]统计美国加利福尼亚州 10 年间 16240 例成人及儿童 SCI 患者(部分应用血栓预防措施)入院 91d 内 VTE 累计发生率为 5.4%, 大多数血栓事件发生在损伤后 2~3 个月, 14 岁以下的儿童 VTE 发生率较成人明显减低。Chen 等^[22]统计了美

国 18 个 SCI 中心为期 2 年半的调查数据, 发现 1649 例 SCI 患者(部分应用血栓预防措施)恢复期有症状的 DVT 发生率为 10%, PE 发生率为 3%。以上研究提示急性期及恢复期的 SCI 患者形成 VTE 风险均高。因此, 2008 年 ACCP 指南^[23]推荐伴 SCI 的患者术后抗凝时间至少 3 个月或者一直持续到康复期结束。

以上研究提示对于无 SCI 的脊柱创伤患者, 术后血栓预防时间至少 2 周, 或直至患者完全下地自主活动; 伴 SCI 患者推荐术后抗凝时间至少 3 个月或者一直持续到康复期结束, 康复期仍需警惕血栓形成。

4 存在 LMWH 应用禁忌证时预防血栓的策略

LMWH 应用常见禁忌证是重要器官活动性出血。2008 年 ACCP 指南^[23]建议对于伴有重要器官活动性出血的脊柱创伤患者, 可先行物理方法预防血栓, 待出血停止后再更换或增加药物抗凝。需关注的是, 该指南提到无明显出血的头颅外伤、内脏器官的挫裂伤、骨盆骨折引起的腹膜后血肿、伴完全性 SCI 的脊柱创伤, 均不是 LMWH 应用的禁忌证。LMWH 应用的另一个禁忌证是肝素相关的血小板减低症 (heparin induced thrombocytopenia, HIT), 此类患者血栓形成的风险高, 因此应尽早给予物理方法预防血栓形成。

5 LMWH 预防血栓的效果

国内外单独评价无 SCI 患者血栓预防策略的研究很少, 多数为回顾性研究, 将伴或不伴 SCI 的脊柱创伤患者合在一起分析。

张洪斌等^[8]回顾性分析了 1330 例行脊柱手术(胸腰椎骨折后路经椎弓根内固定术、胸腰椎骨折前路减压内固定术、颈椎骨折前路减压内固定术、颈椎后路单开门椎管成形术)患者的资料, 住院后行 D-二聚体的监测, 对 D-二聚体阳性而下肢静脉超声阴性或存在血栓高危因素(既往有血栓发生史, 肥胖, 下肢静脉曲张, 合并 SCI、骨盆损伤、大血管损伤, 需大量输血和准备实施大手术)的 760 例患者作为干预组, 给予血栓预防措施, 而 570 例 D-二聚体阴性患者作为对照组, 不采用任何血栓预防措施。血栓预防方案为从伤后 36h 内或术前开始, LMWH 5000IU, 1 次/d, 皮下注射; 手术前 3d 增加到 2 次/d; 手术开始前 12h 停用 1 次, 手术后的前 3d 仍为 2 次/d, 此后恢复到 1 次/d, 连用 10~14d; 对于近 2 个月内有颅内出血、恶性高血压、严重肝肾肾功能不全及有高度出血危险者不用 LMWH, 而应用足底静脉泵或下肢间断气囊压迫装置结合肢体康复训练预防血栓形成。结果显示: 对照组 DVT 和 PE 发生率分别为 3.86% 和 1.23%, 干预组分别为 1.32% 和 0.26% ($P < 0.05$)。在两组患者中, 根据四种术式各随机选择 50 例, 比较手术出血量和手术后 24h 伤口引流量及术后出血相关并发症的发生情况; 结果显示, 干预组术后 24h 伤口引流量明显大于对照组 ($P < 0.05$), 但手术出血量及出血并发症两组差

别无显著性 ($P > 0.05$)。但此研究未将 SCI 患者和无 SCI 患者进行专门分析。

Platze 等^[24]回顾性分析 978 例脊柱创伤患者(518 例出现神经系统症状, 其中 222 例出现偏瘫或四肢瘫)术后给予预防血栓措施后 VTE 的发生情况, 其中 945 例(其中 153 例同时应用弹力袜预防血栓)术后接受了 LMWH 抗凝 (1.0~1.5mg/kg), 21 例单独应用弹力袜, 12 例患者未用任何血栓预防措施, 结果显示所有患者有症状的 DVT 发生率为 1.7%, PE 发生率为 0.9% (所有 VTE 患者仅接受 LMWH 预防血栓), 平均发生时间在术后 17 ± 4 d, 术后大出血发生率为 0.6%。在这项研究中, 以 VTE 为终点指标进行 Logistic 回归分析发现, 神经损伤增加了 VTE 的风险, 而抗凝降低了这种风险。但此研究并未将 SCI 患者和无 SCI 患者进行专门分析, 也没有详细描述 VTE 患者术前神经损伤的情况。

2008 年 ACCP 指南^[23]未专门提出无 SCI 的脊柱创伤患者血栓预防措施, 而是参照严重创伤患者血栓预防策略, 即在无活动性出血时, 尽早开始血栓预防, 可选择 LMWH 或者 LMWH 联合物理方法(空气压力泵和/或弹力袜); 当存在抗凝禁忌时, 可先选择物理方法, 一旦出血风险降低, 用药物代替或联合物理方法预防血栓。因此, LMWH 在无 SCI 的脊柱创伤患者围手术期血栓预防中安全有效, 在无禁忌证时, 应尽早给予 LMWH 或者 LMWH 联合物理方法预防血栓。

SCI 是血栓形成的高危因素。一项前瞻、随机、对照、多中心研究入选了 107 例急性 SCI 患者, 在损伤后 72h 内随机给予 2 周 UFH-IPC (UFH 5000IU, 3 次/d) 或 LMWH (依诺肝素 30mg, 2 次/d) 预防血栓(如果患者行手术, 则术前停用一剂 UFH 或 LMWH, 术后 24h 后重新开始应用), 2 周时评估两组患者 VTE 及大出血的发生率, 结果发现 UFH-IPC 组和 LMWH 组 DVT 发生率为分别为 63.3% 和 65.5% ($P = 0.81$), 两组 PE 发生率分别为 18.4% 和 5.2% ($P = 0.03$), 两组大出血发生率分别为 5.3% 和 2.6% ($P = 0.14$), 其中 2/3 出血为上消化道出血, 两组均未因抗凝引起出血而加重神经系统症状^[19]。该研究提示, LMWH 和 UFH-IPC 预防 DVT 作用相当, 而前者可明显降低 PE 发生率, 两者引起出血的风险均小。Green 等^[25]纳入了 41 例急性 SCI 患者, 所有患者在伤后 72h 内入组, 并在受伤 24h 后随机给予 UFH (5000IU, 3 次/d) 或 LMWH (3500IU, 1 次/d), 持续 8 周(如患者行手术则在手术当日早晨停用 UFH 或 LMWH, 术后 24h 重新使用); 结果发现 UFH 组中 5 例患者发生 VTE (2 例为致死性 PE), 2 例出现严重出血需要终止抗凝, 而 LMWH 组中没有 VTE 或严重出血患者。Ploumis 等^[9]对 21 项急性脊柱损伤患者应用不同方法预防血栓的临床研究进行了荟萃分析, 发现对急性 SCI 患者, UFH 较 LMWH 发生 DVT 及出血风险更高, OR 分别为 2.6 (95% 的可信区间为 1.2~5.6, $P < 0.01$) 和 7.5 (95% 的可信区间为 1.0~58.4, $P < 0.05$), 而 PE 的发生率相似。以上研究显示对

于 SCI 患者 LMWH 在预防 VTE 的有效性 & 安全性方面优于 UFH。2008 年 ACCP 指南^[23]不推荐在 SCI 患者中单独应用 UFH 或物理方法预防血栓。以上研究对象是完全性脊髓损伤的患者,对于不完全 SCI 患者常需要尽早施行手术减压以避免神经功能完全丧失。由于抗凝可能造成 SEH 压迫神经导致完全脊髓损伤;故对于不完全 SCI 患者,抗凝治疗需更谨慎。2008 年 ACCP 指南^[23]推荐不完全 SCI 患者在创伤后 1~3d 暂不予抗凝治疗,先行 CT 或 MRI 明确是否存在脊柱血肿(SEH 及蛛网膜下腔血肿),如证实血肿存在,则推荐早期应用物理方法而不是药物预防血栓。

总之,脊柱创伤患者 VTE 的发生率较高,LMWH 能安全有效预防血栓,但在临床应用中要注意 LMWH 使用的时机、剂量、疗程、禁忌证等问题。

6 参考文献

- Cheng JS, Arnold PM, Anderson PA, et al. Anticoagulation risk in spine surgery[J]. *Spine*, 2010, 35(9 Suppl): 117-124.
- 王圣林, 聂颖, 王超, 等. 脊柱手术后并发肺栓塞 11 例临床分析[J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(20): 1397-1400.
- Ploumis A, Ponnappan RK, Maltenfort MG, et al. Thromboprophylaxis in patients with acute spinal injuries: an evidence-based analysis[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2009, 91(11): 2568-2576.
- 中华医学会骨科学分会. 预防骨科大手术深静脉血栓形成指南(草案)[J]. *中华骨科杂志*, 2007, 27(10): 790-792.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy[J]. *Chest*, 2004, 126(9): 338-400.
- 于峥嵘, 李淳德, 岳晓东, 等. 脊柱手术后静脉血栓栓塞的风险与预防[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2008, 18(6): 434-437.
- 闫德明, 刘拥军, 刘红军, 等. 脊柱手术后静脉血栓栓塞症 15 例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2006, 6(19): 3846-3847.
- 张洪斌, 杨佐明, 李永民, 等. 脊柱外科病人围手术期血栓预防及相关因素分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2009, 24(8): 695-697.
- Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(24): 1601-1606.
- Slavik RS, Chan E, Gorman SK, et al. Dalteparin versus enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis in acute spinal cord injury and major orthopedic trauma patients: 'DETECT' trial[J]. *J Trauma*, 2007, 62(5): 1075-1081.
- Janni W, Bergauer F, Rjosk D, et al. Prospective randomized study comparing the effectiveness and tolerance of various low-molecular-weight heparins in high risk patients [J]. *Zentralbl Chir*, 2001, 126(1): 32-38.
- 邱贵兴, 杨庆铭, 余楠生, 等. 低分子肝素预防髌、膝关节手术后下肢深静脉血栓形成的多中心研究[J]. *中华骨科杂志*, 2006, 26(12): 819-822.
- Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium)[J]. *Injury*, 1996, 27(6): 385-390.
- Hebbeler SL, Marciniak CM, Crandall S, et al. Daily vs twice daily enoxaparin in the prevention of venous thromboembolic disorders during rehabilitation following acute spinal cord injury[J]. *J Spinal Cord Med*, 2004, 27(3): 236-240.
- Aito S, Pieri A, D'Andrea M, et al. Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients[J]. *Spinal Cord*, 2002, 40(6): 300-303.
- Christie S, Thibault-Halman G, Casha S. Acute pharmacological DVT prophylaxis after SCI[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(8): 1509-1514.
- Bono CM, Watters WC, Heggeness MH, et al. An evidence-based clinical guideline for the use of antithrombotic therapies in spine surgery[J]. *Spine J*, 2009, 9(12): 1046-1051.
- Ploumis A, Ponnappan RK, Sarbello J, et al. Thromboprophylaxis in traumatic and elective spinal surgery: analysis of questionnaire response and current practice of spine trauma surgeons[J]. *Spine*, 2010, 35(3): 323-329.
- Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin [J]. *J Trauma*, 2003, 54(6): 1116-1124.
- Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the rehabilitation phase after spinal cord injury: prophylaxis with low-dose heparin or enoxaparin[J]. *J Trauma*, 2003, 54(6): 1111-1115.
- Jones T, Ugalde V, Franks P. Venous thromboembolism after spinal cord injury: incidence, time course, and associated risk factors in 16240 adults and children[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005, 86(12): 2240-2247.
- Chen D, Apple DF Jr, Hudson LM, et al. Medical complications during acute rehabilitation following spinal cord injury-current experience of the Model Systems[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1999, 80(11): 1397-1401.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(6): 381-453.
- Platzer P, Thalhammer G, Jaendl M, et al. Thromboembolic complications after spinal surgery in trauma patients[J]. *Acta Orthop*, 2006, 77(5): 755-760.
- Green D, Lee MY, Lim AC, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin[J]. *Ann Intern Med*, 1990, 113(8): 571-574.

(收稿日期:2011-05-16 修回日期:2011-11-22)

(本文编辑 李伟霞)