

应用低分子肝素钙预防老年髋部骨折术前静脉血栓栓塞症的剂量研究

裴宝瑞 吴啸波 李力更 许博文

【摘要】 目的 评估低分子肝素 (low-molecular-weight heparin, LMWH) 钙预防剂量与治疗剂量预防老年髋部骨折患者静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 的安全性。方法 前瞻性收集 2013 年 9 月至 2015 年 7 月华北理工大学附属骨科医院创伤骨科收治的符合纳入及排除标准的老年髋部骨折患者 125 例, 随机分为试验组 ($n=56$) 和对照组 ($n=69$)。试验组术前按照 LMWH 钙常规治疗血栓剂量预防 VTE, 对照组应用常规预防血栓剂量, 比较两组患者 VTE 的发生率及凝血功能的变化。结果 通过下肢彩超及静脉造影检查, 试验组患者深静脉血栓的发生率为 10.7% (6/56), 对照组为 26.1% (18/69), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.709, P < 0.05$)。试验组无肺动脉栓塞发生, 对照组肺动脉栓塞发生率为 2.9%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者骨折后 2 d 和术前 1 d 的活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、血纤蛋白原 (fibrinogen, FBG) 和血小板计数 (platelet count, PLT) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 老年髋部骨折患者术前采用 LMWH 钙治疗剂量预防 VTE 的效果优于预防剂量。

【关键词】 髋骨折; 静脉血栓形成; 肝素, 低分子量

The efficacy of low molecular weight heparin calcium of preventive versus therapeutic dose in prevention of venous thromboembolism in elderly patients before hip fracture surgery Pei Baorui,

Wu Xiaobo, Li Ligeng, Xu Bowen. Department of Orthopedics and Traumatology, Orthopaedic Hospital, North China University of Technology, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Wu Xiaobo, Email: drwuxiaobo@foxmail.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and reliability of low molecular weight heparin calcium of preventive versus therapeutic dose in prevention of venous thromboembolism (VTE) in elderly patients before hip fracture surgery. **Methods** Between September 2013 and July 2015, 125 patients were recruited according to the diagnostic criteria and collected prospectively. They were divided into experimental group ($n=56$) and control group ($n=69$) randomly. Low molecular weight heparin calcium of therapeutic dose was administered for the experimental group versus preventive dose for the control group in prevention of VTE in elderly patients before hip fracture surgery. Comparisons were made between the two groups in respects of the incidence of VTE, APTT, FBG, and PLT. **Results** DVT was detected by means of B-mode ultrasonography and venography. The rate of DVT in the experimental group was 10.7% (6/56), and 26.1% (18/69) in control group. The differences between the two groups were statistically significant ($\chi^2=4.709, P < 0.05$). The PE rate was 2.9% in control group, but the rate of PE in experimental group was zero. The difference of PE rate was not statistically significant between the two groups ($P > 0.05$). The differences of APTT, FBG, and PLT between the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The efficacy of low molecular weight heparin calcium of therapeutic dose is better than that of preventive dose

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2016.02.003

基金项目: 河北省卫生厅医学科学研究重点课题计划 (20130665)

作者单位: 063000 唐山, 华北理工大学附属骨科医院创伤骨科

通讯作者: 吴啸波, E-mail: drwuxiaobo@foxmail.com

in prevention of VTE.

【Key words】 Hip fractures; Venous thrombosis; Heparin, Low-Molecular-Weight

随着人口老龄化现象的日益加剧,老年髋部骨折患者逐年增多,静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是老年髋部骨折的严重并发症,可导致下肢深静脉功能不全和致死性肺栓塞(pulmonary embolism, PE)^[1-2]。术前常规应用低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)能明显降低术前深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)的发生率,被国内外学者广泛推崇^[3-5]。但老年髋部骨折患者属于发生VTE的高危范畴患者,LMWH预防VTE的用药剂量尚存争议^[6-8]。本研究以2013年9月至2015年7月在本科住院治疗的老年髋部骨折患者为研究对象,比较LMWH钙预防剂量与治疗剂量对于VTE的预防效果,以评价两种用药剂量预防老年髋部骨折患者术前VTE的安全性及临床效果。

资料与方法

一、纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄 ≥ 65 岁;(2)拟择期行骨折内固定术或人工髋关节置换术;(3)髋部单发股骨转子间骨折、股骨转子下骨折或股骨颈骨折。

排除标准:(1)开放性骨折、多发性骨折和病理性骨折;(2)对LMWH药物过敏;(3)凝血功能异常有关的活动性出血或出血风险增加;(4)出血性脑血管意外;(5)其他部位存在恶性肿瘤;(6)严重心功能、肝功能和肾功能异常患者。

二、一般资料与分组方法

前瞻性收集2013年9月至2015年7月本院住院收治的符合纳入及排除标准的老年髋部骨折

患者125例,本研究均分别依据张英泽教授组织制订的入院即刻血栓评估表^[6]及Caprini风险评估表^[9]进行评估。按入院即刻血栓评估表评估,本组病例均达到年龄 > 60 岁及髋部骨折2项高危因素;按照Caprini风险评估表进行评估,本组病例评分均 ≥ 5 分,故本研究所有患者均属极高度危险发生VTE范畴。

125例老年髋部骨折患者伤后2~18h入院,将其按照随机数字表随机分为试验组和对照组。试验组共56例,男24例(42.9%),女32例(57.1%);年龄65~90岁,平均年龄(75 \pm 11)岁。其中股骨颈骨折患者31例(55.4%),股骨转子间骨折17例(30.4%),股骨转子下骨折8例(14.3%)。对照组共69例,男30例(43.5%)、女39例(56.5%);年龄66~93岁,平均年龄(78 \pm 12)岁。其中股骨颈骨折患者38例(55.1%),股骨转子间骨折21例(30.4%),股骨转子下骨折10例(14.5%)。

两组患者术前一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组具有可比性,见表1。

本项研究经过我院伦理委员会批准,详细告知患者相关事项,所有患者均同意并签署知情同意书。

三、术前VTE的临床预防

入院后鼓励患者多饮水,进行双下肢肌肉主动功能练习,常规适度补液行水化治疗,使用足底静脉泵或间歇充气加压装置治疗。两组患者入院后24h内且血流动力学稳定之后,给予LMWH钙注射液(河北常山生化药业股份有限公司)皮下注射,直至术前12h。

试验组:本组患者按照LMWH钙常规治疗血栓剂量用药,2次/d。用药剂量:体重 < 50 kg,0.4ml(4100IU);体重50~70kg,0.6ml(6150IU);体

表1 两组髋部骨折患者术前一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	体重 (kg, $\bar{x}\pm s$)	体重指数 (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	受伤至手术时间 (d, $\bar{x}\pm s$)	骨折分型(例)		
		男	女					H1	H2	H3
试验组	56	24	32	75 \pm 11	65 \pm 7	22.7 \pm 3.5	6 \pm 4	31	17	8
对照组	69	30	39	78 \pm 12	67 \pm 7	23.9 \pm 2.9	6 \pm 4	38	21	10
统计值		$\chi^2=-0.007$		$t=-1.472$	$t=-1.866$	$t=-1.712$	$t=-1.496$	$\chi^2=-0.156$		
P值		> 0.05		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05		

注: H1为股骨颈骨折, H2为股骨转子间骨折, H3为股骨转子下骨折

重 > 70 kg, 0.9 ml (9 200 IU)。

对照组: 本组患者按照 LMWH 钙常规预防血栓剂量用药, 1 次/d。用药剂量: 体重 < 50 kg, 0.2 ml (2 050 IU); 体重 50 ~ 70 kg, 0.3 ml (3 075 IU); 体重 > 70 kg, 0.4 ml (4 100 IU)。

四、观察指标

所有患者均于骨折后 2 d 及术前 1 d 行双侧全下肢深静脉彩色多普勒超声检查, 并检测活化部分凝血酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FBG) 和血小板计数 (platelet count, PLT)。DVT 诊断标准按照 Lensing 诊断标准确定^[10]。对于彩超检查结果为阴性, 但高度怀疑 DVT 患者, 行下肢静脉造影检查。如高度疑似 PE, 立即行胸部多排螺旋 CT (multidetector computed tomography, MDCT) 检查以确诊。

五、统计学处理

应用 SPSS 17.0 (SPSS 公司, 美国) 统计学软件对于相关数据进行整理及分析。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 检验是否符合正态分布, 符合正态分布的组间年龄、体重、体重指数、受伤至手术时间、PLT、APTT、FBG 及血栓检出时间的比较采用两独立样本的 *t* 检验, 计数资料中, 组间 PE 的发生情况比较采用 Fisher 确切概率法检验, 组间性别、骨折分型及 DVT 发生情况的比较均采用 Pearson χ^2 检验, 检验水准 α 值取双侧 0.05。

结 果

一、凝血功能比较

两组患者均在骨折后第 2 天及术前 1 d 行凝血功能指标的检验, 试验组和对照组骨折后第 2 天及术前 1 d 的 PLT、APTT 和 FBG 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

二、VTE 发生情况

试验组中 6 例患者发生 DVT (10.7%), 对

照组中 18 例患者发生 DVT (26.1%), 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=4.709$, $P < 0.05$); 试验组血栓检出时间为伤后 2 ~ 11 d, 平均 (3.8±0.7) d, 对照组为伤后 2 ~ 14 d, 平均 (6.3±0.7) d, 两组比较差异无统计学意义 ($t=-1.840$, $P > 0.05$); 术前对照组发生 PE 的患者 2 例 (2.9%), 试验组无 PE 发生, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

三、不良反应

试验组和对照组未发现血尿、便血、咳血及全身重要组织器官出血, 无凝血功能指标显著异常及药物过敏等不良反应发生。

讨 论

一、预防老年髋部骨折患者 DVT 发生的重要性
Carpintero 等^[11] 研究证实, 在无预防措施的干预下, 髋部骨折患者静脉造影近端 DVT 的检出率高达 27%, 伤后 3 个月内致命性 PE 的发生率为 1.4% ~ 7.5%, 采取正确的预防措施后 DVT 的发生率可减少 60%。多数老年髋部骨折患者全身重要脏器功能减弱, 骨折后血液处于高凝状态, 肢体活动受限, 极易发生 DVT, 并可发生致命性 PE, PE 已成老年患者髋部骨折围手术期死亡的主要原因^[12-13]。White 等^[14] 研究显示老年髋部骨折患者围手术期 DVT 的发生率为 36% ~ 60%, PE 的发生率为 4% ~ 24%, 致命性 PE 的发生率为 1.0% ~ 13%。刘亚波等^[15] 对于髋部骨折患者术前 VTE 进行了回顾性研究, 该组病例术前 DVT 的发生率为 10.40%, 与本研究试验组 DVT 的发生率相近, 但高于对照组的数值, 因该组患者平均年龄为 59.2 岁, 明显低于本组患者平均年龄, 因此两者无可比性。许多学者的研究证实, 临床上 DVT 和 PE 的实际发生率要远远多于临床确诊病例, 对于老年患者髋部骨折尤其如此^[1, 4, 16], 因此积极有效的预防老年髋部骨折患者 DVT 的发生至关重要。

表 2 两组髋部骨折患者骨折后及术前凝血功能的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PLT ($\times 10^9$)		APTT (s)		FBG (g/L)	
		骨折后 2 d	术前 1 d	骨折后 2 d	术前 1 d	骨折后 2 d	术前 1 d
试验组	56	205±11	198±32	25.7±3.8	31.7±2.8	3.9±1.8	3.7±1.2
对照组	69	215±10	203±29	27.5±3.0	30.3±2.5	3.9±1.2	3.8±1.5
<i>t</i> 值		-0.465	-0.361	-0.867	0.582	-0.775	-0.645
<i>P</i> 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

2013 年中华医学会骨科学分会创伤骨科学组发表了《创伤骨科患者深静脉血栓形成筛查与治疗的专家共识》(简称《专家共识》)^[5]。《专家共识》对于指导创伤骨科医师在临床工作中筛查与治疗创伤骨科患者深静脉血栓有极其重要的指导意义。《专家共识》建议住院期间对于创伤患者应进行静脉血栓形成危险度评分(the risk assessment profile for thromboembolism, RAPT)^[17], 以评估 DVT 的风险, 但笔者认为 RAPT 评分标准包含因素相对偏少, 应用于创伤骨科患者是否属最佳选择仍有待商榷。Caprini 血栓风险评估表为个体化的深静脉血栓风险评估标准, 依据患者评分推荐相应的预防干预措施。已经国内外许多学者研究证实其临床应用的客观有效性^[18-19]。张英泽教授组织制订的入院即刻血栓评估表依据创伤患者 VTE 风险评估, 将其分为低危、中危、高危、极高危四类, 该标准包含因素较为全面, 尤其适合对于创伤骨科患者的 VTE 风险评估标准, 可全面指导创伤骨科医师预防和治疗 VTE, 有极为广阔的临床应用前景^[6]。

二、预防老年髋部骨折患者 DVT 的药物

目前临床上 LMWH 是预防 DVT 最常见应用的药物, 2012 年美国胸科医师协会发布了 VTE 预防指南的 ACCP-9, 在该指南中, LMWH 被推荐应用于多数骨科手术的术前预防 VTE 的发生^[7]。LMWH 是由普通肝素酶解或化学降解得到的低分子碎片, 主要通过抑制 Xa 作用而达到抗凝效果, 较少引起血小板减少及功能障碍。LMWH 因其存在 95% 的生物利用率, 半衰期是肝素的 4 倍, 允许每日用药 1~2 次, 微弱抑制血小板的作用, 可减少约 70% 的 DVT 发生率以及无需实验室监测等优点, 被广泛推崇并应用于临床^[20-21]。LMWH 钠和 LMWH 钙是临床常用的抗凝药物, 因不同制药厂商品制剂的降解方法和制造工艺不同, 其在平均分子量、半衰期、生物利用度、抗 Xa/抗 IIa 比值等方面均有差别^[22]。许多学者对于不同 LMWH 商品制剂之间的差异进行了相关研究^[22-24]。但鉴于研究设计、用药剂量、用药时间及观测指标等诸多方面存在差异, 此类研究无可比性, 目前尚无法得出此类各商品制剂的 LMWH 疗效之间存在差异^[25]。Egger 等^[23]学者对于 1 190 例普外科手术患者采用 LMWH 钠和 LMWH 钙预防深静脉血栓的有效性 & 安全性进行了前瞻性随机对照研究, 研究结果显示两种药物预防深静脉血栓的效果 & 安全性差异无统计学意义。

鉴于老年髋部骨折患者属极高度危险发生 DVT 的范畴, 探讨 LMWH 预防此类患者发生 DVT 的用药剂量极其重要。目前国际上对于 LMWH 钙普遍采用根据体重差异而给予相应的用药剂量, 许多研究证实其安全性和有效性^[22-23]。在临床实际中, 发现采用治疗剂量 LMWH 钙预防老年髋部骨折患者术前 VTE 的效果较为满意, 目前关于 LMWH 钙肝素预防剂量与治疗剂量预防老年髋部骨折患者术前 VTE 的相关研究尚未见报道^[12, 26]。Song 等^[27]学者对于 LMWH 钙用药剂量预防食管切除术后预防 DVT 效果进行了前瞻性随机对照临床试验研究, 结果显示采用 LMWH 钙 4 100 IU 每日 2 次皮下注射的效果优于其每日 1 次皮下注射的疗效, 且用药安全性差异无统计学意义, 其研究结论与本研究相似。本研究结果证实**采用治疗剂量 LMWH 钙对于 VTE 的预防效果要优于采用预防剂量 LMWH 钙的疗效, 且 LMWH 钙的两种用药剂量对于凝血功能的影响差异无统计学意义。**采用治疗剂量 LMWH 钙治疗有助于减少老年髋部骨折患者术前 DVT 的发生, 使得多数此类患者早期手术治疗成为可能, 可减少相关并发症的发生, 从而达到良好功能恢复的终极目标。

目前国内外学术界通常采用抗 Xa 因子活性、APTT、凝血酶生成和血栓弹力图等指标监测 LMWH 抗凝效果, 其中抗 Xa 因子活性监测被认为是监测抗凝效果的金标准^[28-29]。目前许多商品化抗 Xa 活性检测试剂盒存在批内误差大、受干扰因素多等缺点, 其临床广泛应用仍有待于检测试剂质量的进一步完善。血栓弹力图作为凝血检测的筛选和补充, 可对凝血全貌检测和评估, 对 DVT 有较好的排除诊断价值。但监测过程中存在诸多影响因素, 没有统一的正常值且正常值范围过大, 不利于临床解读等局限性, 目前在国内尚未普遍使用^[29]。Thomas 等^[28]学者采用抗 Xa 因子活性, APTT 和凝血酶生成指标对 LMWH 抗凝效果进行检测研究, 研究结果显示 APTT 虽属监测 LMWH 抗凝效果次优指标, 但 Thomas 认为 APTT 尤为适用于需动态监测 LMWH 的抗凝效果。FBG 是评估患者存在高凝状态及纤溶亢进较为特异性的指标, PLT 直接参与血栓形成, 故本研究采用 APTT、FBG 和 PLT 指标监测 LMWH 抗凝效果及凝血功能。

Xa 因子的拮抗剂 - 利伐沙班, 因其用药方便, 无需监测凝血状态且生物利用度极高, 被越来越多的学者用于 VTE 的预防^[30]。但 **ACCP-9 预防指南**

中推荐利伐沙班仅用于全髋关节及全膝关节置换术后的 VTE 预防治疗, 并不建议应用于髌部骨折围手术期 VTE 的预防与治疗, 对于髌部骨折仍推荐采用 LMWH 预防围手术期 VTE 的发生^[7]。

三、本研究的局限性与展望

本研究的不足之处为研究病例数量相对偏少, 因考虑临床的可操作性, 未能对纳入本研究的患者每天动态进行双侧全下肢深静脉彩色多普勒超声检查。未采用抗 Xa 因子活性和血栓弹力图等指标监测 LMWH 抗凝效果, 在后续的研究中, 将对此进一步进行完善。

参 考 文 献

- Prensky C, Urruela A, Guss MS, et al. Symptomatic venous thromboembolism in low-energy isolated fractures in hospitalised patients [J]. *Injury*, 2013, 44(8): 1135-1139.
- 邱贵兴. 老年骨质疏松性骨折的治疗策略 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2015, 1(1): 1-5.
- 张英泽. 老年股骨颈骨折诊治中的重要问题 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2015, 1(1): 6-8.
- Bateman L, Vuppala S, Porada P, et al. Medical management in the acute hip fracture patient: a comprehensive review for the internist [J]. *Ochsner J*, 2012, 12(2): 101-110.
- 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组. 创伤骨科患者深静脉血栓形成筛查与治疗的专家共识 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2013, 15(12): 1013-1017.
- 王海立, 张奇, 王娟, 等. 血栓风险评估与处置表对预防骨盆与髌臼骨折深静脉血栓形成的临床价值初探 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2010, 12(12): 1108-1111.
- Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians Evidence-Based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): 351-418.
- Bang SM, Jang MJ, Kim KH, et al. Prevention of venous thromboembolism, 2nd edition: Korean Society of Thrombosis and Hemostasis Evidence-based Clinical Practice Guidelines [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(2): 164-171.
- Caprini JA. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16(5): 448-452.
- Lensing AW, Büller HR, Prandoni P, et al. Contrast venography, the Gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement [J]. *Thromb Haemost*, 1992, 67(1): 8-12.
- Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, et al. Complications of hip fractures: A review [J]. *World J Orthop*, 2014, 5(4): 402-411.
- Marsland D, Mears SC, Kates SL. Venous thromboembolic prophylaxis for hip fractures [J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(Suppl 4): 593-604.
- Heidari N, Jehan S, Alazzawi S, et al. Mortality and morbidity following hip fractures related to hospital thromboprophylaxis policy [J]. *Hip Int*, 2012, 22(1): 13-21.
- White JJ, Khan WS, Smitham PJ. Perioperative implications of surgery in elderly patients with hip fractures: an evidence-based review [J]. *J Perioper Pract*, 2011, 21(6): 192-197.
- 刘亚波, 杨帆, 张力丹. 髌部骨折患者术前静脉血栓栓塞症的预防与治疗 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2010, 12(12): 1123-1125.
- 曾炳芳, 谢雪涛. 重视创伤肢体深静脉血栓形成的预防 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2010, 12(12): 1101-1103.
- Greenfield LJ, Proctor MC, Rodriguez JL, et al. Posttrauma thromboembolism prophylaxis[J]. *J Trauma*, 1997, 42(1): 100-103.
- Bahl V, Hu HM, Henke PK, et al. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method [J]. *Ann Surg*, 2010, 251(2): 344-350.
- Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, et al. Validation of the caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients [J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 212(1): 105-112.
- 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 Suppl): 381-453.
- Prisco D, Cenci C, Silvestri E, et al. Pharmacological prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery [J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2014, 11(3): 192-195.
- Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, et al. A randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy, safety, cost-effectiveness and effect on PAI-1 levels of the three low-molecular-weight heparins--enoxaparin, nadroparin and dalteparin. The ESCAPE-END study [J]. *Pharmacology*, 2006, 78(3): 136-143.
- Egger B, Schmid SW, Naef M, et al. Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1, 190 general surgical patients [J]. *Dig Surg*, 2000, 17(6): 602-609.
- Guler T, Polat ZA, Yayci E, et al. Effects of low molecular weight heparins and unfractionated heparin on viability of human umbilical vein endothelial cells [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 287(2): 217-222.
- Turpie AG. Can we differentiate the low-molecular-weight heparins? [J]. *Clin Cardiol*, 2000, 23 Suppl 1: 14-17.
- Fuji T, Fujita S, Kawai Y, et al. Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery [J]. *Thromb Res*, 2014, 133(6): 1016-1022.
- Song JQ, Xuan LZ, Wu W, et al. Low molecular weight heparin once versus twice for thromboprophylaxis following esophagectomy: a randomised, double-blind and placebo-controlled trial [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(7): 1158-1164.
- Thomas O, Lybeck E, Strandberg K, et al. Monitoring low molecular weight heparins at therapeutic levels: dose-responses of, and correlations and differences between aPTT, anti-factor Xa and thrombin generation assays [J]. *PLoS One*. 2015, 10(1): 1-16.
- 杨军, 王毅, 张福江, 等. 血栓弹力图在骨科大手术围手术期抗凝治疗预防深静脉血栓中的动态监测作用 [J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(5): 333-336.
- Kinov P, Tanchev PP, Ellis M, et al. Antithrombotic prophylaxis in major orthopaedic surgery: an historical overview and update of current recommendations [J]. *Int Orthop*, 2014, 38(1): 169-175.

(收稿日期: 2015-09-18)

(本文编辑: 吕红芝)

裴宝瑞, 吴啸波, 李力更, 等. 应用低分子肝素钙预防老年髌部骨折术前静脉血栓栓塞症的剂量研究 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2016, 2(2): 76-80.