

美国胸科医师协会第九版抗栓治疗及血栓预防指南静脉血栓栓塞性疾病最新进展

周玉杰, 杨士伟(首都医科大学附属北京安贞医院 心内科 12 病房, 北京 100029)

静脉血栓栓塞性疾病(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。近日,美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)在Chest杂志上公布了第9版《抗栓治疗及血栓预防指南》(ACCP-9)^[1-4]。此版指南在第8版基础上,结合最新循证医学证据,对抗栓治疗进行了全面细致的推荐。本文将结合ACCP-9对VTE的最新进展进行阐述。

1 病因与诱因

Virchow于1856年提出了导致静脉血栓形成的三因素假说:静脉血流淤滞、血管损伤和高凝状态。经过大量试验证实,该假说目前已得到了公认。许多参与上述过程的临床情况均可诱发静脉血栓形成,主要包括:

(1) 肢体制动:各种疾病导致的长时间卧床或肢体制动,如急性心肌梗死、主要脏器功能衰竭、脑卒中、大型手术后等;

(2) 静脉受压:如股动脉或静脉穿刺术后压迫止血导致下肢静脉回流受阻,妊娠、腹腔巨大肿瘤或大量腹水导致盆腔静脉或下腔静脉回流受阻等;

(3) 静脉曲张:主要是指深静脉曲张,浅静脉曲张一般不会导致血栓形成;

(4) 静脉损伤:如外伤或手术累及静脉、静脉穿刺、静脉炎等;

(5) 高凝状态:各种遗传性或获得性血栓形成倾向,如抗凝因子缺乏(抗凝血酶III、C蛋白或S蛋白最常见)、弥漫性血管内凝血(disseminated

intravascular coagulation, DIC)、抗磷脂综合征、肾病综合征、恶性肿瘤、大量呕吐或腹泻导致的脱水、药物因素(长期口服避孕药、激素或抗肿瘤药物)等;

(6) 其他:如高龄、吸烟、肥胖等。

2 病理与病理生理

以上因素往往不是孤立的,而是多种因素同时存在,相互影响,有时很难明确始动因素,但静脉损伤通常是导致血栓形成的关键环节。内膜损伤以后迅速激活内源性和(或)外源性凝血途径,在损伤部位形成血栓(thrombosis)。

血栓的起始部(即头部)主要由血小板及少量纤维蛋白构成,称为白血栓(pale thrombus);血栓头部形成以后,下游血流缓慢和出现涡流,此时除血小板聚集以外,还有大量红细胞填充在纤维蛋白形成的网状结构内,称为混合血栓(mixed thrombus);当混合血栓阻塞管腔以后,远端血流完全停止,血液凝固,此时血栓主要由纤维蛋白和红细胞构成,称为红血栓(red thrombus)。白血栓与血管壁结合紧密,不易脱落;而红血栓与血管壁黏附力差,容易脱落,形成栓塞(embolism)。血液中存在凝血系统与抗凝血系统,凝血系统激活的同时抗凝血系统也被激活。因此在早期,血栓形成与溶解是一个动态过程,这一阶段血栓也最容易脱落而导致栓塞。如果促凝因素持续存在或血栓溶解不完全,未脱落的血栓可发生机化,血栓被肉芽组织取代。较大的血栓约2周可以完全机化,此时,血栓与血管壁紧密结合不易脱落,栓塞危险显著降

低。部分血栓机化过程中有新生血管长入,使被阻塞的远端部分血流重建。静脉血栓形成以后,若未能形成新生血管或建立有效的侧支循环,可引起局部淤血、水肿、出血,甚至坏死。血栓脱落可造成栓塞脏器缺血或坏死。

3 流行病学

临床症状和体征都不具有特异性,因此很难明确普通人群中DVT的患病率(prevalence)。美国2001年的调查显示,VTE每年的发病率为71/100000,欧洲的资料与美国相似。约1/3的患者同时合并DVT和PE,其余2/3的患者系单纯DVT。超过1/3的VTE患者会复发,美国每年至少50000例患者死于VTE,而由于缺乏尸检资料,实际的死亡率可能远高于这一数字。我国目前尚缺乏关于VTE发病率和死亡率的大规模调查。DVT多见于下肢,也可见于盆腔和腹腔,上肢少见,但随着锁骨下静脉穿刺和置管操作的增多,近年来又有升高的趋势。

4 临床表现

DVT典型的局部症状和体征包括:肢体(多为单侧)可凹性水肿,皮温升高,沿静脉走行区域可有局部压痛,浅静脉显露(侧支循环,而非浅静脉曲张)。有些病例皮肤呈紫蓝色,系静脉内淤积的还原型血红蛋白所致,称为蓝色炎性疼痛症(phlegmasia cerulea dolens)或股蓝肿;若下肢水肿组织内压超过微血管灌注压而导致局部皮肤发白,称为白色炎性疼痛症(phlegmasia alba dolens)或股白肿。小腿深静脉血栓形成因侧支循环丰富可无临床症状,偶有腓肠肌疼痛或压痛、发热及肿胀。

必须注意,DVT是PE的高危因素,有些DVT患者以PE为首发表现,而局部症状和体征不明显。膝以上部位(近段)DVT容易导致PE,而膝以下部位(远段)DVT较少导致PE。

5 辅助检查

5.1 D-二聚体(D-dimers) D-二聚体是纤维蛋白降解产物,它是血栓形成的非特异性标志,见于几乎所有的血栓形成和溶解过程。因此,D-二聚体主要用于VTE的排除诊断。所有怀疑DVT的患者均应进行D-二聚体检测,常用检测方法包括两

种:乳胶凝集法和ELISA法,而ELISA法测量的结果特异度更高。D-二聚体<500ng/ml(ELISA法)的阴性预测值达95%。

5.2 静脉超声(duplex ultrasonography) 包括B型超声和彩色多普勒超声两种,腔内探测到低回声影、静脉不可压缩、远端静脉扩张及血流缓慢或淤滞为DVT的特征性表现(图1)。超声检查受操作者的主观影响较大,限制了其临床应用。



图1 髂静脉远端扩张,箭头所示为低回声影,不可压缩

5.3 静脉造影(venography) 目前依然是诊断DVT的金标准,但不推荐作为首选检查。腔内造影剂充盈缺损或突然中断是DVT的特征性表现(图2)。造影剂从足部浅静脉注入,近心端使用止血带压迫以使造影剂进入深静脉。

5.4 其他检查 如阻抗容积描记法、静脉血流描记法、放射性核素(¹²⁵I纤维蛋白原)检查等目前已不常用,磁共振静脉成像(magnetic resonance venography)具有与静脉造影类似的敏感度和特异度,但费用较高。

6 诊断与鉴别诊断

6.1 诊断 ACCP-9认为,单凭临床评估做出DVT的诊断不太可靠,万一误诊会带来严重的后果。对于疑诊DVT的患者,建议根据风险评估分层来指导诊断过程,而不是所有患者均做套餐式检查(证据2B)。

(1) 对于下肢DVT风险评估低危的患者,推荐D-二聚体检测或静脉超声检查,优于不做诊断检查(证据1B)、血管造影(证据1B)以及全腿超声检查(证据2B)。



图2 箭头所示为髂静脉充盈缺损

(2) 对于下肢 DVT 风险评估中危的患者, 推荐行高敏感 D-二聚体水平检测、近端加压超声检查或全腿超声检查, 优于不做诊断检查 (证据 1B) 或血管造影 (证据 1B)。

(3) 对于下肢 DVT 风险评估高危的患者, 推荐行近端加压超声检查或全腿超声检查, 优于不做诊断检查 (证据 1B) 或血管造影 (证据 1B)。

6.2 鉴别诊断 典型症状和体征结合特异性的辅助检查, 一般不难诊断。不典型患者需要和以下疾病鉴别:

(1) 其他原因导致的双下肢水肿: 如心力衰竭、肾功能衰竭、肝功能衰竭、黏液性水肿、静脉功能不全、淋巴回流障碍及药源性 (如钙拮抗剂), 通过病史及相应的辅助检查不难鉴别。

(2) 下肢动脉疾病: 症状轻微者可表现为单侧下肢疼痛、感觉障碍等, 与 DVT 类似。但下肢动脉疾病患者皮肤颜色多苍白, 皮温降低, 下肢脉搏减弱或消失, 一般无水肿, 踝臂指数 (ankle brachial index, ABI) 或下肢血管超声检查可以鉴别。

7 治疗

7.1 急性期治疗

7.1.1 制动 在积极有效地抗凝治疗下, 患者在能耐受的情况下推荐离床活动。

7.1.2 抗凝治疗 一旦确定诊断应立即开始抗凝治疗, 如果临床高度可疑而诊断性检查延搁, 在等待结果时就应开始治疗, 诊断明确后继续治疗。

(1) 对于急性 DVT 或 PE 的患者, 推荐肠外抗凝剂 (1B 级) 或利伐沙班作为初始抗凝治疗;

建议低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 或磺达肝癸钠治疗, 优于静脉 (2C 级) 或皮下注射 (2B 级) 普通肝素治疗; 对于伴有低血压的 PE 患者, 建议溶栓治疗 (2C 级)。

(2) 对于近端 DVT 或 PE 患者, 推荐抗凝治疗时间持续 3 个月, 优于较短时间 (1B 级)。

(3) 对于由手术或一过性非手术危险因素所引起的首次近端 DVT 或 PE 患者, 推荐持续 3 个月的抗凝治疗 (1B 级; 对于由非手术危险因素引起且出血风险为低度或中度时, 推荐级别降为 2B 级)。

(4) 对于无诱因的首次发生近端 DVT 或 PE 患者, 如果伴有低度或中度出血风险, 建议长期抗凝治疗 (2B 级); 如果伴有高度出血风险, 推荐持续 3 个月抗凝治疗 (1B 级)。

(5) 对于合并癌症的首次发生近端 DVT 或 PE 患者, 推荐长期抗凝治疗 (1B 级; 如果伴有高度出血风险, 推荐级别降为 2B 级)。建议低分子量肝素治疗, 优于维生素 K 拮抗剂 (2B 级)。建议维生素 K 拮抗剂或低分子量肝素治疗, 优于对达比加群或利伐沙班 (2B 级)。建议使用弹力袜来预防下肢深静脉血栓形成后综合征 (PTS) (2B 级)。

(6) 对于广泛浅静脉血栓形成的患者, 建议使用预防性剂量的磺达肝癸钠或低分子量肝素, 优于无抗凝治疗 (2B 级), 并建议磺达肝癸钠优于低分子量肝素 (2C 级)。

普通肝素是由分子量大小不等的葡萄糖胺聚糖构成的混合物, 通过其特定的戊糖序列与抗凝血酶结合 (使其酶活性增加数百至数千倍), 进而催化凝血酶、凝血因子 X a 以及其他凝血酶 (丝氨酸蛋白酶类) 的失活。除了与抗凝血酶结合外, 肝素也可与细胞和血浆蛋白结合, 引起不可预知的药代动力学和药效学特性, 并引发非出血性不良反应, 如肝素诱导的血小板减少症和骨质疏松症。与普通肝素相比, 低分子量肝素对凝血因子 X a 与 II a 的比值显著增强, 同时对细胞和血浆蛋白的结合较弱。因此, 低分子量肝素制剂具有更多可预见的药代动力学和药效学特性, 且半衰期较长, 发生非出血性不良反应的风险较低。低分子量肝素可每天皮下注射 1 次或 2 次, 而无需监测凝血功能。基于其诸多

优势,低分子量肝素在许多临床实践中已取代了普通肝素。磺达肝癸钠,一种人工合成的抗凝血酶介导的凝血因子X选择性抑制剂(催化因子X a因子的失活,而不抑制凝血酶)。磺达肝癸钠仅与抗凝血酶结合,因此,磺达肝癸钠相关的血小板减少症和骨质疏松症发生可能性很小。磺达肝癸钠皮下注射生物利用度为100%,且半衰期较低分子量肝素长,只需每日固定剂量皮下注射1次,无需监测凝血功能。

7.1.3 溶栓治疗 与抗凝比较,溶栓能更加迅速地改善影像学 and 血流动力学异常,但临床预后指标如死亡率或症状缓解率无显著差异。大多数DVT患者不推荐常规应用静脉溶栓治疗,下列情况应该考虑:新发生的大面积髂、股DVT患者,尽管经足量肝素治疗仍存在因静脉闭塞继发肢体坏疽危险的患者。早期溶栓获益大,溶栓的时间窗为14天,随着时间延长溶栓的疗效逐渐降低。

7.1.4 介入和外科治疗

(1) 导管溶栓治疗:不推荐常规使用;对闭塞性髂、股DVT,需要挽救肢体的患者可以考虑;最常用的溶栓药是尿激酶和tPA。

(2) 导管抽吸或破碎血栓和外科血栓切除术:对绝大多数DVT患者不推荐。适应证:某些病情危重不能接受溶栓治疗或没有充分的时间进行静脉溶栓的患者;创伤后、术后或产后血栓形成的近端DVT患者,并且年龄小于40岁;某些“股青肿”患者。外科血栓切除术常并发血栓复发,很多患者需要二次扩张和(或)再次介入治疗和长期抗凝。

7.2 长期治疗 DVT患者需要长期治疗,尤其是危险因素未知或不能去除的患者,长期治疗的时间未完全明确,但有延长的趋势。

7.2.1 抗凝治疗 首选维生素K拮抗剂,国际标准化比值(INR)维持在2.0~3.0;对于VKA有禁忌(如妊娠)或合并癌症患者,低分子量肝素治疗至少3~6个月,妊娠期DVT患者的长期治疗中可考虑皮下注射普通肝素。

7.2.2 腔静脉滤器(vena cava filter, IVCF) 对于大多数DVT患者,不推荐在抗凝基础上常规使用IVCF。适应证:近端静脉血栓形成患者存在抗

凝禁忌或并发症;某些急性上肢DVT患者,如存在抗凝禁忌证,应考虑置入上腔静脉滤器;经充分的抗凝治疗DVT仍复发。禁忌证:静脉解剖异常、妊娠、欲置入部位近端出现栓子。一旦置入滤器即应恢复抗凝治疗,因为单用滤器不能有效治疗DVT。

8 预防

8.1 非骨科手术的VTE预防 VTE是外科手术患者常见的可预防的死亡原因。ACCP-9在权衡了血栓和出血风险后,对非骨科手术的最佳血栓预防策略做了如下推荐:

(1) 当VTE发生风险很低(发生率<0.5%)时,推荐不予特殊的药物(1B级)或器械(2C级)抗栓预防,而不是早期下床活动。

(2) 当VTE发生风险较低(发生率为0.5%~1.5%)时,建议使用器械抗栓预防(倾向于用间歇充气加压装置),优于不做预防(2C级)。

(3) 当VTE发生风险为中度(发生率为1.5%~3%)且不伴有大的出血风险时,建议使用低分子量肝素(2B级)、低剂量普通肝素(2B级)或间歇充气加压装置(2C级),优于不做预防。

(4) 当VTE发生风险较高(发生率为3%~6%)且不伴有大的出血风险时,推荐使用药物抗栓预防,如低分子量肝素(1B级)或低剂量普通肝素(1B级),优于不做预防。并建议联用器械抗栓预防,如弹力袜或间歇充气加压装置(2C级)。

(5) 对于VTE发生风险较高且将行腹部或盆部肿瘤手术的患者,推荐延长术后低分子量肝素抗栓预防时间(至术后4周),优于有限的药物预防期限(1B级)。

(6) 对于有中度至高度的VTE发生风险且伴有大出血风险或出血后果极其严重的患者,建议使用器械抗栓预防(倾向于使用间歇充气加压装置),优于不做预防;当出血风险降为较低时,药物抗栓预防才可启用(2C级)。

(7) 对于任一危险层次的患者,建议不予下腔静脉滤网作为初级预防(2C级)或静脉加压超声作为检测(2C级)。

8.2 骨科手术的VTE预防 对于大型的骨科手术,

虽然并发深静脉血栓形成的发生率在下降,但一旦发生后果很严重。ACCP-9制定了侧重于骨科手术后并发PE和DVT的最优预防策略,包括药物治疗和器械方法。

(1)对于将行骨科大手术的患者,推荐使用以下任一抗栓药物:低分子量肝素,磺达肝癸钠,达比加群、阿哌沙班、利伐沙班(用于全髋关节置换术或全膝关节置换术,但不包括髌部骨折手术),低剂量肝素,调整剂量维生素K拮抗剂或阿司匹林(推荐级别均为1B级),或至少使用10~14天的间歇充气加压装置(IPCD)(推荐级别:1C级),优于不用抗栓预防治疗。对于所推荐的预防性抗栓药物,建议使用低分子量肝素,优于其他替代药物(推荐级别:2C/2B级)。

(2)对于接受药物预防的患者,建议住院期间加用间歇充气加压装置(推荐级别:2C级)。建议延长血栓预防时间至到术后35天(推荐级别:2B级)。

(3)对于出血风险较高的患者,建议使用间歇充气加压装置预防或不做预防(推荐级别:2C级)。

(4)对于拒绝注射的患者,推荐使用阿哌沙班或达比加群(推荐级别均为1B级)。

(5)对于药物和器械抗栓预防均有禁忌证的患者,不建议使用下腔静脉过滤器作为初级预防(推荐级别:2C级)。不推荐出院前使用多普勒(或二维)超声行血栓筛查(推荐级别:1B级)。

(6)对于单纯性下肢外伤而需要下肢固定的患者,建议不予血栓预防治疗(推荐级别:2B级)。

(7)对于将行膝关节镜手术且没有VTE病史的患者,建议不予血栓预防治疗(推荐级别:2B级)。

8.3 非手术患者的VTE预防 ACCP-9为内科住院患者、门诊癌症患者、长期活动受限者、长途旅行者以及无症状血栓形成者的深静脉血栓形成的预防提供了治疗推荐。

(1)对于血栓形成风险较高的急性住院患者,推荐使用低分子量肝素、低剂量普通肝素(每日2次或3次)或磺达肝癸钠这些抗凝药(推荐级别:1B级)进行血栓预防,不建议在患者活动受限期过后或出院后继续使用抗凝药进行血栓预防(推荐

级别:2B级)。

(2)对于血栓形成风险较低的急性住院患者,不推荐使用药物或器械进行血栓预防(推荐级别:1B级)。

(3)对于血栓形成风险较高同时伴有出血且有较大出血可能的急性住院患者,建议使用分级加压袜(GCS)(推荐级别:2C级)或间歇充气加压装置(推荐级别:2C级)进行器械血栓预防。

(3)对于重症患者,建议使用低分子量肝素或低剂量普通肝素进行血栓预防(推荐级别:2C级)。

(4)对于出血且有较大出血可能的重症患者,建议使用分级加压袜(graded compression stockings, GCS)和(或)间歇充气加压装置进行器械血栓预防,直至出血风险降为最低(推荐级别:2C级)。

(5)对于无其他VTE危险因素的门诊肿瘤患者,不建议使用低分子量肝素或低剂量普通肝素进行血栓预防(推荐级别:2B级),也不推荐预防性使用维生素K拮抗剂(推荐级别:1B级)。

因此,对于非手术患者的VTE预防性治疗时需权衡血栓形成和出血的风险、患者的临床特点以及主观意愿。

参考文献

- [1] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, 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-e494S.
- [2] 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):e351S-e418S.
- [3] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery 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):e278S-e325S.
- [4] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, 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.