**《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议》写作组**

**中华医学会老年医学分会**

**中华医学会呼吸病学分会**

**《中华老年医学杂志》编辑委员会**

**《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会**

静脉血栓栓塞症（VTE）是住院患者的常见并发症和重要死亡原因之一。临床上，外科住院患者VTE的预防已受到重视，而内科住院患者VTE的预防则相对不足。内科患者VTE通常发病隐匿、临床症状不明显、诊治成本高，因此，科学评估内科患者VTE风险从而对高风险内科患者采取预防措施显得尤为重要。

近年来，新的内科住院患者VTE预防的循证医学证据不断出现，由此在2009年版本的基础上，我们再次组织国内相关学科的专家对内科住院患者VTE的患病率、危险因素、预防方法原则进行了讨论，形成此专家建议，供临床医师参考。

**一、概述**

（一）相关定义：VTE是包括深静脉血栓形成（DVT）和肺血栓栓塞症（PTE）在内的一组血栓栓塞性疾病，是遗传性和获得性等多种危险因素共同作用的全身性疾病。

DVT是指血液在深静脉内异常凝结，导致静脉回流障碍的疾病。好发于下肢深静脉，可无症状或局部疼痛、压痛和远端肢体水肿。发生于腘静脉以上的近端DVT是PTE栓子的重要来源。

PTE是指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致疾病，可导致呼吸循环功能障碍，常表现为呼吸困难、胸闷、胸痛，严重时可发生低血压、休克甚至猝死。

（二）内科住院患者VTE患病率与危险因素

1.患病率：致死性PTE是猝死的主要原因之一，综合医院死于PTE的患者中仅25％有近期手术史，其他均为因内科疾病而制动的患者，占内科患者总死亡人数的10％。国际大规模临床研究结果显示，内科住院患者如不采取血栓预防措施，VTE的患病率为4.96％～14.90％，约有5％可能患致死性PTE。在危重患者中VTE的患病率更高，重症监护病房（ICU）患者VTE患病率为28％～33％；急性心肌梗死（AMI）患者为22％；慢性心力衰竭患者为26％，且其危险性随左心室射血分数的减低而增加；急性脑卒中偏瘫患者VTE的患病率达30％～50％。恶性肿瘤患者发生VTE的风险至少增加６倍，并导致其生存率下降。恶性肿瘤患者的治疗会进一步增加VTE发生的风险，如手术、放疗、化疗、激素等治疗。

国内的研究结果显示，VTE患病率在ICU患者中为27％，在脑卒中患者为12.4％～21.7％，在心血管疾病患者中为4.0％。老年内科住院患者VTE的患病率为9.7％，其中PTE为1.9％，慢性阻塞性肺疾病（COPD）急性加重期患者DVT的患病率为9.7％。呼吸衰竭患者的VTE患病率为16.4％，接受机械通气者为23.5％，位居各疾病之首；其次是急性脑梗死（15.6％）和急性感染性疾病（14.3％）。中国肺癌患者中，VTE发生率为13.2％，其中下肢DVT单独发生率6.2％，PTE单独发生率4.9％，同时发生DVT和PTE的患者为2.1％。

２.危险因素：内科住院患者发生VTE的危险因素包括以下３个方面：（１）导致急性入院的因素，如急性呼吸衰竭、急性脑卒中、急性心力衰竭、急性感染性疾病、AMI及其他导致活动受限（＞３d）的情况等；（２）基础和慢性疾病，如VTE病史、静脉曲张、慢性心力衰竭、恶性肿瘤、偏瘫、年龄＞75岁、慢性肺部疾病、糖尿病、肥胖、胶原血管病及易栓症等；（３）能增加VTE患病危险的治疗措施，如机械通气、中心静脉置管、抗肿瘤治疗、永久性起搏器置入、激素替代治疗等。存在两项以上危险因素的患者发生VTE的风险更高。

３.内科住院患者VTE预防现状：来自国际急症内科住院患者VTE调查结果显示，住院的VTE高危患者中仅39％～40％进行了预防。我国内科VTE高危患者接受预防的仅为13.0％～20.2％，其中ICU的VTE预防比率为16.9％；COPD急性加重患者VTE预防率为26.6％。

（三）VTE预防效果评价：VTE预防包括机械预防和药物预防。

1.机械预防效果评价：包括分级加压弹力袜（GCS）、间歇充气加压泵（IPC）和足底静脉泵（VFP）。目前单独机械性预防措施在内科住院患者中的疗效尚缺乏大规模随机对照临床研究。一项涉及全球９个国家的3114例急性脑卒中患者，比较过膝长筒袜与膝下长筒袜预防VTE的效果，结果显示过膝长筒袜组VTE发生率（6.3％）低于膝下长筒袜组（8.8％），而皮肤破损的发生率两组间差异无统计学意义。缺血性脑卒中患者GCS＋IPC联合预防VTE与单用GCS 相比，应用10d后经超声诊断的DVT发生率在联合预防组为4.7％，而单用组为15.9％。单纯机械预防不能替代药物预防。

２.药物预防效果评价：包括低剂量普通肝素（LDUH）、低分子肝素（LMWH）、磺达肝癸钠和新型口服抗凝药。

（１）LDUH：皮下注射LDUH可以预防VTE。早期研究结果证实，与应用安慰剂比较使用LDUH降低无症状DVT的患病率，但住院病死率的差异无统计学意义。在ICU患者中，与安慰剂组比较使用LDUH患者VTE发生的相对危险降低55.0％。LDUH的有效剂量为5000U，LDUH ３次／d的疗效是否优于２次／d尚不明确。LDUH ３次／d组的主要出血事件增加，而LDUH ２次／d组的VTE事件虽有增加但不显著。基于患者依从性和耐受性，LDUH ２次／d可能优于３次／d。

（２）LMWH：LMWH皮下注射预防内科住院患者VTE的疗效明显。多中心随机对照临床研究结果显示，LMWH组的总体VTE危险比安慰剂组减少50％，有效剂量为依诺肝素40 mg皮下注射，１次／d；达肝素5000U，１次／d。在221例重症COPD 机械通气治疗患者中，那屈肝素组较安慰剂组的DVT相对危险降低了45％，而大出血发生率未增加。亚组分析结果显示，充血性心力衰竭患者（纽约心功能分级Ⅲ、Ⅳ级）中，依诺肝素40 mg／d组的VTE患病率为4.0％，安慰剂组为14.6％。

采用GCS联合LMWH与单独采用GCS的预防VTE发生率低（０.８％比８.１％，P＝0.01），提示机械预防联合药物预防可能优于单独机械预防。

LMWH预防用药时间一般为6～14d。在一项超过4000例患者延长使用LMWH的随机研究中，分别给予LMWH ６～14d和30d，经下肢加压超声（CUS）筛查证实，VTE患病率分别为4.9％和2.8％，有症状的VTE分别为1.1％和０.3％，但延长预防组出血和大出血发生率增加，全因病死率无差异。2010年一项入组6085例急症内科患者的临床研究结果再次证实，延长预防时间可能导致大出血风险增加。

直接比较LDUH和LMWH疗效的４项临床随机对照试验结果显示，DVT患病率和出血事件二者间差异无统计学意义；一项系统回顾分析结果显示，用LDUH和LMWH进行血栓预防时二者大出血发生率相似。但在另一项纳入８项研究的荟萃分析中，LMWH 比LDUH组大出血的发生率减低52％。在1762例急性缺血性脑卒中患者中，LMWH（依诺肝素，40 mg／d）较LDUH（5000 U，２次／d）预防DVT尤其是近端DVT的发生更有效，且不增加出血并发症。荟萃分析结果显示，急性缺血性脑卒中患者无症状DVT 患病率在LDUH组为22％，而在达那肝素和依诺肝素组为13％。由于LMWH的疗效不亚于LDUH，并且其生物利用度更好，蛋白结合率更低，不良反应更少，加之不需要监测活化部分凝血活酶时间（APTT）、全血激活凝血时间（ACT）等凝血指标，临床应用简便易行。

（３）磺达肝癸钠：磺达肝癸钠2.5 mg １次／d可有效预防内科住院患者VTE的发生。６～14 d后，磺达肝癸钠组VTE总患病率为5.2％，安慰剂组为10.5％［8］。在充血性心力衰竭（美国纽约心功能分级Ⅲ、Ⅳ级）、急性呼吸系统疾病、急性感染性疾病患者及入院时同时存在多个危险因素的患者中，磺达肝癸钠预防VTE的疗效优于安慰剂。

（４）新型口服抗凝药：新型抗凝药物用于VTE预防主要应用在外科手术特别是骨科，用于内科患者VTE预防的研究较少。尚无短期服用（＜14 d）阿哌沙班进行内科患者VTE预防的研究结果。内科急症住院患者服用阿哌沙班2.5 mg／d 30 d与应用依诺肝素40 mg／d ６～14 d比较，前者预防效果未显优势，但出血风险增加［49］。转移癌患者在化疗开始４周内服用不同剂量的阿哌沙班（５mg、10 mg 与20 mg）12周后对比发现，服用阿哌沙班者未发生VTE且出血风险无增加。已抗凝治疗６～12个月的内科患者每天两次服用阿哌沙班２.5 mg 或５.０ mg 观察12个月，与安慰剂比较，服用阿哌沙班的患者VTE复发率低于服用安慰剂的患者且出血风险无明显增加。

利伐沙班用于内科急症VTE预防不劣于依诺肝素，延长利伐沙班治疗期可降低VTE风险，但显著升高出血风险。比较利伐沙班和依诺肝素对VTE的预防作用，纳入8101例内科急症住院患者，10d时，利伐沙班（10 mg／d）组与依诺肝素（40 mg／d）组VTE发生率均为２.７％，临床相关性出血率分别为２.８％和１.２％；35d时利伐沙班组与依诺肝素组VTE 发生率分别４.４％和５.７％，出血率分别为４.１％和１.７％。

（５）维生素K拮抗剂（VKA）：服用VKA预防内科住院患者VTE 的研究较少。一项前瞻性随机试验观察了311例进展期乳腺癌接受化疗患者口服华法林的疗效，研究结果显示有症状的VTE患病率在低剂量华法林组〔凝血酶原国际标准化比率（INR）维持在１.３～1.9〕为０.８％，而安慰剂组为４.５％。对2185例肺癌患者荟萃分析发现，使用VKA或普通肝素均可降低患者VTE发生率，但两者均增加了出血风险。

**二、预防指征与方法**

（一）需要进行VTE预防的内科患者：应对所有内科住院患者进行VTE 风险评估，并考虑是否需要进行VTE预防。如何评估内科住院患者的VTE风险，各国指南推荐的风险因素和评估标准不尽相同，可考虑选择以下两种方法之一进行VTE风险评估和预防。

１.美国胸科医师学院内科患者VTE预防指南第９版中Padua预测评分标准：见表１。积分≥４的患者VTE患病风险高，须按照推荐的措施进行VTE预防。

表1 内科住院患者静脉血栓栓塞症风险因素Padua评分标准



２.对下列内科住院患者进行VTE 预防：40岁以上因急性内科疾病住院患者，卧床＞３d，同时合并下列病症或危险因素之一：呼吸衰竭、慢性阻塞性肺病（COPD）急性加重、急性脑梗死、心力衰竭（美国纽约心功能分级Ⅲ或Ⅳ级）、急性感染性疾病（重症感染或感染中毒症）、急性冠状动脉综合征、VTE病史、恶性肿瘤、炎性肠病、慢性肾脏疾病、下肢静脉曲张、肥胖（体质指数＞30 kg／m２）及年龄＞75岁。

该评分模型建立基于对1180例内科住院患者前瞻性观察，60.3％的患者为低风险，39.7％的患者为高风险。在未进行VTE预防的患者中，高风险患者和低风险患者发生VTE的比率分别为11.0％和0.3％〔风险比（HR）＝32；95％CI：4.1～251.0〕，在高风险患者中，DVT、非致命PTE、致命PTE发生率分别为6.7％、3.9％和0.4％。

（二）VTE预防方法推荐：建议对所有符合上述条件的内科住院患者和（或）Padua评分≥４分的VTE高风险内科住院患者进行预防。根据个体情况选择一种机械预防和（或）一种药物预防措施；预防一般需６～14d，目前无临床证据表明需延长预防时间。预防过程中应对患者的VTE和出血风险进行动态评估。

１.机械性预防措施：无机械预防禁忌证的患者建议用以下方法预防VTE：（１）无抗凝药物应用禁忌的患者建议机械预防与药物预防联合应用；（２）出血性和（或）缺血性脑卒中，抗凝预防弊大于利的患者及有抗凝禁忌的患者建议单用机械预防。（３）患肢无法或不宜应用机械性预防措施者可以在对侧实施预防。

机械预防禁忌证：严重下肢动脉硬化性缺血、充血性心力衰竭、肺水肿、下肢DVT（GCS除外）、血栓性静脉炎、下肢局部严重病变如皮炎、坏疽、近期手术及严重畸形等。

２.药物预防措施：对于存在危险因素的内科住院患者，必须仔细权衡血栓与出血风险（见附录一），如无禁忌证，根据患者情况，可选择以下１种药物进行预防。（１）LDUH 5000U，皮下注射，１次／12h。LDUH禁忌证：活动性出血、活动性消化道溃疡、凝血功能障碍、外伤与术后渗血、先兆流产、产后恶性高血压、细菌性心内膜炎、严重肝肾功能损害及对肝素过敏者。LDUH应用中需重视的几个问题：①密切观察出血并发症和严重出血危险，一旦发生，除立即停用肝素外，可静脉注射硫酸鱼精蛋白（１mg／100U肝素）；②用药期间对年龄＞75岁、肾功能不全、进展期肿瘤等出血风险较高的人群宜监测APTT以调整剂量；③监测血小板计数，警惕肝素诱导的血小板减少症（HIT），如血小板计数下降50％以上，并除外其他因素引起的血小板下降，应立即停用肝素（见附录二）。（２）LMWH：皮下注射１次／d。LMWH的禁忌证：对LMWH过敏，其余禁忌证同普通肝素。LMWH应用中需要注意的问题：①每２～３d监测血小板计数；②不推荐常规监测凝血因子Xa，但对于特殊患者（如肾功能不全、肥胖）如有条件可进行测定，并据此调整剂量。（３）磺达肝癸钠：用药前请仔细阅读药物说明书

（三）一些特殊临床情况下的VTE预防

１.恶性肿瘤：因内科急症住院的VTE高危恶性肿瘤患者，建议常规给予血栓预防；因化疗或糖皮质激素治疗而入院的恶性肿瘤患者，不建议常规进行VTE预防。

２.AMI：AMI患者不需要常规进行VTE预防。因AMI患者虽有较高的VTE风险，但其常规治疗中已经包括充分的抗凝治疗。

VTE高危的AMI患者如无禁忌证，可延长LMWH治疗时间至２周，延长治疗期间改为预防剂量，也可联合使用机械性预防措施。

３.COPD急性加重：COPD急性加重患者有高凝倾向。对合并感染、卧床、红细胞增多症、心衰难以纠正、因呼吸衰竭需要无创或有创机械通气的患者，如无禁忌证均可考虑使用普通肝素（UFH）或LMWH抗凝预防血栓形成，疗程7～10d，或直到危险因素去除。COPD 急性加重一旦合并DVT和PTE时应予相应抗凝治疗，发生高危PTE可予溶栓治疗。

４.急性脑卒中：缺血性脑卒中患者应尽早考虑LDUH或LMWH，并建议联合机械性预防措施预防VTE，但用药前必须仔细权衡血栓和出血的风险。

建议对出血性脑卒中患者使用机械性措施预防VTE。

５.肾功能不全：肾功能不全会延长LMWH的半衰期而增加出血风险，因此基于安全考虑，严重肾功能不全的患者，建议选择LDUH作为预防性抗凝治疗的药物。

对肌酐清除率＜30 ml／min的患者，如选择LMWH，建议减量；如有条件，建议每１～２d监测凝血因子Xa水平，据此调整剂量。

６.ICU患者：ICU中高危VTE患者如无禁忌证，应使用LDUH或LMWH进行预防，并建议联合应用机械方法预防VTE。

对同时有高出血风险的患者，先采取GCS和（或）IPC预防血栓直至出血风险降低，然后用药物代替机械方法预防血栓，或二者联合应用。

对药物和机械预防措施均有禁忌证的患者，应加强临床监护和床旁超声检查，以便尽早发现和预防VTE。

７.其他人群：对于过度肥胖或消瘦的VTE高风险内科患者应根据体质量调整预防药物的剂量。

对高龄患者采用药物预防，需加强临床监测。由于高龄患者通常伴有肾功能损害、多种并发症、对口服抗凝药易过敏、其他合并用药互相作用，VTE预防可能导致高龄VTE高风险患者加剧出血。出血风险高的高龄患者可行机械预防。

（四）几点说明

由于VTE的发生发展系十分复杂的病理、生理过程，预防VTE 前必须进行个体化评估，权衡抗凝与出血的利弊，预防前应认真阅读药物和器械相关说明书。

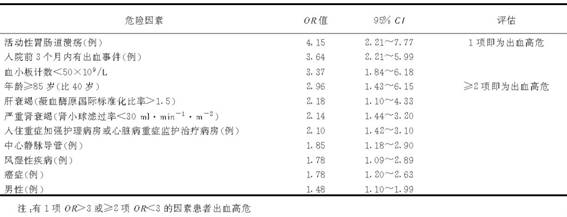
应用抗凝药物时如发生严重出血，应立即停药，及时采取相应处理措施。即使进行积极的VTE预防，仍有发生VTE的风险，一旦发生，应采取相应治疗措施（见附录三）。

**附录**

**一、出血危险因素评估**

VTE预防的同时应考虑患者的出血风险，但该风险不会降低内科住院患者尤其是VTE 高风险患者进行VTE预防的必要性。对15156例患者调查发现，内科患者住院14d内出血率为3.2％，主要出血风险因素包括：活动性胃十二指肠溃疡、已有出血、血小板减少，另外年龄、肝肾功能不全、中心静脉导管、ICU、风湿、恶性肿瘤、男性等因素也可能增加出血风险。对已有出血或出血高风险的患者，美国胸科医师学院建议首先使用机械预防（GCS或IPC）直至出血停止或出血风险已降低，但之后仍需进行药物预防。内科住院患者的出血风险评估见表２。１项出血OR＞３的因素即为高危患者，存在２项及以上出血OR＜３的因素为高危患者。

表2 内科住院患者的出血风险评估



**二、肝素诱导的HIT**

HIT是肝素类药物的一种严重不良反应，与免疫介导相关，表现为血小板减少（减少30％以上）、动脉和（或）静脉血栓形成。其典型症状出现在应用UFH或LMWH后５～10d。UFH导致HIT的发生率是LMWH的10倍。内科HIT患病率为１％，外科为１％～５％。新的血栓形成可发生在静脉或动脉中的任何部位，５％～10％的HIT患者因新发血栓栓塞死亡。

对于HIT高风险患者，建议在应用肝素类药物后第４～14天每隔２～３d测定血小板计数。

当高度怀疑或确定HIT诊断时，应停用所有UFH、LMWH和VKA，推荐给予非肝素抗凝药，如凝血酶抑制剂阿加曲班、水蛭素或达那肝素。

肾功能不全的HIT患者，建议首选凝血酶抑制剂阿加曲班。

对于血小板显著降低的HIT患者，输血小板仅适用于出血患者或行有创性操作且具有高出血风险的患者。

需长期抗凝时可以应用VKA，但仅在血小板数恢复至＞100×10^9／L或恢复到HIT前的水平后才能服用。初始预防剂量必须较低（华法林３～５mg，苯丙羟基香豆素３～６mg），并与阿加曲班、水蛭素或达那肝素合用至少５d。

**三、内科患者VTE的治疗原则**

（一）VTE的药物治疗

1.PTE的溶栓治疗：（１）溶栓治疗适用于急性高危PTE（出现休克与低血压者）且没有溶栓绝对禁忌证的患者，建议经外周静脉给药。（２）常用的３种溶栓方案：①尿激酶20000 U／kg持续静脉滴注２h；②组织型纤溶酶原激活剂50mg持续静脉滴注２h；③链激酶150万单位持续静脉滴注２h。（３）对于中‐高危PTE（同时合并右室功能不全和心肌损伤），且没有溶栓禁忌证，应先进行抗凝治疗，如病情恶化，可考虑溶栓。

２.DVT的溶栓治疗：（１）急性下肢近端DVT患者，尤其是髂股静脉血栓患者，如出血风险较低，可考虑经导管溶栓治疗；（２）对于某些广泛的急性近端DVT患者，如出血风险较小，且不具备经导管溶栓的条件，可经外周静脉溶栓。

３.VTE的抗凝治疗：（１）抗凝是VTE最基本的疗法。当疑诊VTE时，如无禁忌即应开始抗凝治疗。（２）对于溶栓治疗的患者，溶栓结束后每４～６h 测定APTT，当APTT降至正常值２倍以下时，开始抗凝治疗。（３）UFH 80U／kg静脉注射，续以18 U/kg/h 静脉滴注，每４～６h 测定１次APTT，使之达到并维持于正常值的1.5～2.5倍。（４）LMWH应根据体质量给药，每日１～２次皮下注射。如依诺肝素１mg／kg，２次／d；达肝素钠100U／kg，２次／d或200U／kg，l次／d；那屈肝素86U／kg ，２次／d或0.01 ml／kg。（５）在UFH／LMWH开始应用后的24h内加用口服抗凝剂华法林，初始剂量为３～５mg／d。由于华法林需要数天才能发挥全部作用，因此与UFH／LMWH需至少重叠应用４～５d，当连续２d测定的INR大于2.0时，即可停用UFH／LMWH，单独口服华法林治疗。应根据INR调节华法林的剂量。在达到治疗水平前，应每日测定INR，其后２周每周监测２～３次，以后根据INR的稳定情况每周监测１次或更少。若考虑长期治疗，约每４～８周测定INR并调整华法林剂量。（６）抗凝治疗的持续时间因人而异。一般口服华法林的疗程至少为３～６个月。部分病例的危险因素短期可以消除，疗程可能为３个月即可；对于栓子来源不明的首发病例，需至少给予６个月的抗凝；对复发性VTE或危险因素长期存在者，如恶性肿瘤患者、抗磷脂抗体综合征、易栓症等，抗凝治疗的时间应更为延长，达12个月或以上，甚至终生抗凝。血浆D‐二聚体持续升高为适当延长抗凝治疗时间的指征之一。

（二）非药物治疗

对于某些由于出血风险无法实施溶栓治疗，或病情严重不允许进行系统溶栓治疗的高危PTE 患者，如技术条件允许，可肺动脉导管介入治疗。外科血栓切除术：对于大面积PTE有溶栓禁忌证或内科治疗无效者，可考虑行肺动脉栓子取出术；对于某些急性髂股静脉DVT（症状＜7d，机体功能状态良好，预期生存时间＞１年），如技术水平等条件允许，可考虑行血栓切除术。

**顾问组成员：**陈可冀（中国中医科学院西苑医院心血管科）；程显声（中国医学科学院阜外心血管病医院肺血管病诊治中心）；高润霖（中国医学科学院阜外心血管病医院心内科）；陆慰萱（北京协和医院呼吸科）；钟南山（广州医学院附属第一医院广州呼吸疾病研究所）

**写作组成员姓名（单位）**（按姓氏汉语拼音排序）：白小涓（中国医科大学盛京医院老年病科）；陈晓春（福建医科大学附属协和医院老年神经内科）；丁国宪（南京医科大学第一附属医院老年内分泌科）；董碧蓉（四川大学华西医院老年科）；樊瑾（解放军总医院老年心内科）；方保民（北京医院呼吸内科）；高海青（山东大学齐鲁医院老年病科）；蹇在金（中南大学湘雅二医院老年医学科）；黎健（北京医院北京老年医学研究所）；李小鹰（解放军总医院老年心内科）；林展翼（广东省老年医学研究所心血管内科）；马辛（首都医科大学附属北京安定医院老年科）；史旭波（首都医科大学附属同仁医院心内科）；孙莉（陕西省人民医院老年病科）；拓西平（第二军医大学附属长海医院老年病科）；王辰（中日医院，国家呼吸病学临床研究中心，首都医科大学呼吸病学系）；王建业（北京医院泌尿外科）；王林（天津医科大学第二医院老干部保健科）；谢万木（首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸科）；严祥（兰州大学第一医院老年消化科）；杨媛华（首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸科）；翟振国（首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸科）；张存泰（华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科）；张抒扬（北京协和医院心内科）