

广东省易栓症诊治多学科专家共识

广东省精准医学会血液分会出凝血青年专委会, 广东省易栓症多学科专家共识编写组

[摘要] 易栓症(Thrombophilia),是指因各种遗传性或获得性因素导致容易发生血栓形成和血栓栓塞的病理状态,其主要临床结局为静脉血栓栓塞症(Venous thromboembolism, VTE)。易栓症导致 VTE 可能表现为多种形式,如深静脉血栓形成(Deep vein thrombosis, DVT)、肺栓塞(Pulmonary embolism, PE)、颅内静脉血栓形成(Cerebral venous thrombosis, CVT)、门静脉血栓形成(Portal vein thrombosis, PVT)、肠系膜静脉血栓形成(Mesenteric vein thrombosis, MVT)等。除此之外,易栓症还可表现为年轻早发的急性冠脉综合征、缺血性卒中等动脉血栓事件。通常可将易栓症分成两大类:遗传性易栓症和获得性易栓症,其中遗传性易栓症为人体自身抗凝或凝血系统等的先天缺陷导致血液处于高凝状态。临床上,易栓症患者往往发病年龄早,而且一旦发病,常常导致非常严重的后果。为了提高广东省临床医生对于易栓症及其继发疾病的诊治水平,指导和规范广东省地区各级医院对易栓症的诊治工作,从事血栓相关领域的专家组成多学科协作小组(Multidisciplinary team, MDT),经过反复研讨,并广泛征求意见,制定本共识,主要针对遗传性易栓症以及特殊易栓人群的诊疗,为易栓症的临床诊疗决策提供参考。本共识将根据国内外研究进展定期修订与更新。

[关键词] 易栓症;凝血功能;诊治;共识

doi: 10.3969/j.issn.1009-976X.2023.05.00

中图分类号: R654.3

文献标识码: A

Expert consensus on the diagnosis and treatment of thrombophilia in guangdong province

Guangdong Province Precision Medicine Association Hematology Branch Hemostasis Youth Committee, Expert Consensus Writing Group on the Diagnosis and Treatment of Thrombophilia in Guangdong Province

Corresponding Author: HUANG Kai, huangk37@mail.sysu.edu.cn, Address: Department of Cardiovascular Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, No. 33 Yingfeng Road, Haizhu District, Guangzhou, Guangdong Province, China

[Abstract] Thrombophilia refers to a pathological condition where the risk of thrombosis is increased due to various genetic or acquired factors. The main clinical outcome of thrombophilia is venous thromboembolism (VTE), which can manifest in various forms such as deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), cerebral venous thrombosis (CVT), portal vein thrombosis (PVT), and mesenteric vein thrombosis (MVT). Moreover, thrombophilia also can cause arterial thrombotic events like early-onset acute coronary syndrome and ischemic stroke. Thrombophilia is typically categorized into two main types: genetic and acquired type. Genetic thrombophilia results from inherent defects in the body's anticoagulation or coagulation system, leading to a hypercoagulable state. Patients with thrombophilia often develop thrombotic condition at a young age, and once it occurs, it can lead to severe consequences. In order to enhance the diagnostic and treatment capabilities of clinical doctors in Guangdong Province and provide guidance and standardization for the diagnosis and treatment of thrombophilia at various levels of hospitals, a multidisciplinary team (MDT) of experts in the field of thrombosis was formed. After extensive discussions and seeking opinions from various sources, this consensus document was developed. It primarily focuses on the diagnosis and treatment of genetic thrombophilia and special population prone to clot formation, aiming to provide guidance for clinical decision-making in the management of thrombophilia. This consensus will be regularly revised and updated based on advances in domestic and international research.

[Key words] thrombophilia; coagulation function; diagnosis and treatment; consensus

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81800420)

通信作者:黄楷, Email: huangk37@mail.sysu.edu.cn

1 易栓症概述

1.1 易栓症前言

易栓症导致 VTE 的病理过程,仍可用经典血栓形成理论进行解释,其主要机制为 Virchow 三要素:内皮细胞损伤、血流淤滞、以及血液成分异常^[1,2]。因此,能够直接或间接影响上述三个基本环节的各种病理生理变化都可导致 VTE 的发生,易栓症患者通常存在由凝血-抗凝血、纤溶-抗纤溶失衡引起的血液高凝状态,往往表现为更高的 VTE 发生倾向^[2]。

现有研究表明,伴有遗传性凝血系统异常的患者在暴露于获得性危险因素中时,其发生 VTE 的风险显著高于无凝血系统异常人群^[3]。对于无 VTE 个人史但有 VTE 家族史的血栓形成倾向女性,妊娠期间其 VTE 发生的风险会增加 2 到 4 倍,且与患病亲属的数量正相关^[4]。对于伴有先天性抗凝血酶(Antithrombin, AT)缺陷的患者,其 VTE 风险增加 5~50 倍^[5]。而对于伴有遗传性蛋白 C 缺陷以及(或)蛋白 S 缺陷的人群,其 VTE 发生风险增加 6~11 倍,且若同时伴有服用口服避孕药,VTE 风险甚至可增至 600 倍^[6]。以上均说明了遗传性因素在易栓症的诊断以及 VTE 发生中扮演着重要的角色。

近年来,伴随着基因检测技术,尤其是高通量测序的发展,国内临床医生对遗传性易栓症的认识也在不断提高,为本病的诊治不断累积基础。目前,在有明显获得性血栓危险因素 VTE 患者中,即使多数指南认为易栓症的检测难以对血栓性疾病的临床决策作出建设性的指导^[7-9],但随着检测技术的提高以及检测速度的提升,未来可以向临床决策提供更多的信息,加深对疾病发生、发展的认识,有助于提高个案诊疗细节的水平。同时,VTE 应重在预防、减少和避免 PE 等严重不良事件的发生。对于不明原因的 VTE 患者,尤其是发病年龄较低的患者,应及时查找易栓病因,针对性干预,有利于患者早期规避获得性危险因素,降低遗传性与获得性危险因素叠加诱发 VTE 发生的风险。同时,易栓基因的检测在一定程度上也可辅助临床医生判断是否有必要对 VTE 患者进行长期监测以及延展性抗凝,降低 VTE 复发,从而提高患者生存质量,改善预后。

1.2 易栓症的分型

根据发病机制,临床上一般将易栓症分为两

类:获得性易栓症和遗传性易栓症。

1.2.1 获得性易栓症 获得性易栓症指的是由于多种后天因素异常,如极易引起血栓的一组疾病或其它不利因素造成的血栓易发倾向。获得性易栓症的相关危险因素详见表 1。

表 1 常见的获得性易栓症的相关危险因素

获得性易栓疾病	获得性易栓因素
抗磷脂综合征	大手术或创伤
恶性肿瘤	妊娠期及产褥期
肾病综合征	口服避孕药及激素替代治疗
炎症性胃肠疾病	促血小板生成(TPO)类药物
阵发性睡眠性血红蛋白尿症	肿瘤患者接受放疗
急性内科疾病(如心力衰竭、严重呼吸疾病等)	长期制动
干燥综合征	高龄
地中海贫血	肥胖
	深静脉置管等

1.2.2 遗传性易栓症 遗传性易栓症是由于基因层面的缺陷导致患者体内相关蛋白异常,进而造成的先天性血液高凝状态。根据遗传缺陷作用的不同机制,目前确切的遗传缺陷可分为四类:凝血因子异常、抗凝蛋白缺陷、纤溶功能障碍以及其它先天性的代谢缺陷,相关危险因素详见表 2。

1.3 遗传性易栓症的流行病学

目前,遗传性易栓症在流行病学方面的资料较为详实,能够在一定程度上反映遗传因素对 VTE 发生机理的重要意义。以往研究证实,种族差异性在遗传性易栓症人群中的表现尤为明显:据报告,多达 6% 的白人会受 FV Leiden 突变的影响^[10],其中有 2% 人群受凝血酶原基因突变的影响^[11],而抗凝血酶、蛋白 C 和蛋白 S 缺乏则较少见^[12],在黑色人种中,有研究表明多达 35% 的 VTE 患者合并遗传性易栓症,其中凝血因子 VIII 水平升高是易栓症发生的最主要原因^[3]。

而在我国,遗传性易栓症以抗凝血蛋白缺陷为主要病因,过往研究指出 G20210A、FV Leiden 突变的发生率很低^[13]。而在一项纳入 3493 名汉族志愿者的研究中,则发现蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶缺陷的总发生率分别达到 1.15%、1.49% 和 2.29%^[14],即蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶基因缺陷,是汉族人群患有遗传性易栓症的重要原因。我国幅员辽阔,民族多样性丰富,而遗传性易栓症的种族差异性也提示我们在进行易栓症检测时,要加以关注人群的地区差异,以选择合适的基因组合,

表2 遗传性易栓症的常见相关危险因素及分型

病因	遗传方式	血栓形成机制
凝血因子异常		
FV Leiden 突变	AD	FV 异常, 不被 APC 灭活
G20210A 突变	AD	凝血酶原水平增加, 凝血激活异常
抗凝因子缺陷		
蛋白 C 缺陷	AD	灭活 FV, FVIII 能力下降
蛋白 S 缺陷	AD	灭活 FV, FVIII 能力下降
抗凝血酶缺陷	AD	抑制凝血酶能力下降
凝血酶调节蛋白	AD	抑制凝血酶能力下降
纤维蛋白原异常	AD	形成不易纤溶的异常纤维蛋白
凝血酶原突变	AD	导致凝血酶原序列改变
vWF 部分变异	AR	凝血功能亢进
FVIII 部分变异	XR	血液促凝趋势增强
纤溶机制障碍		
纤维酶原异常	AD/AR	不能生成纤溶酶
F XII 缺陷	AD	激活纤溶酶原能力下降
t-PA 降低	AD	不能活化纤溶酶原
PAI-1 增高	AD	中和降低 t-PA
代谢缺陷		
高同型半胱氨酸异常	AR	内皮细胞中毒加速血管硬化, 止血紊乱
富组氨酸糖蛋白异常	AD	结合纤溶酶原使之失去功能

注: FV: Factor V; FXII: Factor XII; APC=活化蛋白 C; PAI-1: 纤溶酶原激活物抑制剂-1; t-PA: 组织型纤溶酶原激活物; AD: 常染色体显性遗传; AR: 常染色体隐性遗传; XR: X 染色体隐性遗传

使之更为高效及精确。需要注意的是, VTE 患者的遗传性易栓症的检出率, 目前仍在进一步调查研究中。

1.4 遗传性易栓症的临床特征

遗传性易栓症的临床特征与获得性易栓症相似, 均为以血栓易发倾向为主要表现, 且血栓主要以静脉血栓形式出现, 但也有部分患者可出现动脉血栓^[3]。一般来说, 血液成分中血小板的功能与数量的变化以及血管壁的损伤, 都与动脉血栓形成密切相关, 而静脉血栓则与血液成分中凝血因子性质与功能的变化更为相关, 且多见于血流淤滞的患者中^[15]。因此, 血栓性质(动脉血栓或静脉血栓)的不同可以在一定程度上反映出遗传性易栓症发病的不同机理, 可以协助遗传性易栓症的诊断与治疗。另外, 目前认为血栓形成的部位可能跟局部血流动力学因素明显相关, 而血栓发生的部位常常是流出道压力增加或阻塞明显的部位, 其临床原因可能是脉管畸形(如静脉窦瘤、动脉硬化狭窄)、流出道受压或受阻(如肝硬化、髂静脉压迫)、导管相关性血栓等等, 因此, 这些易栓症

的患者常常在临床上表现出除血栓相关并发症之外, 还有与原发病或诱因相关的其他表现。这也提示我们需要在临床上重视对血栓的合并症或诱因的诊治。

2 遗传性易栓症的诊断

2.1 遗传性易栓症的筛查对象

遗传性易栓症患者通常具有某些相似的临床特征, 这使得易栓症的筛查更加具有针对性。然而, 倘若广泛推广遗传性易栓症的病因筛查, 筛查费用将会给患者带来巨大负担, 造成不必要的资源浪费, 因此设置遗传性易栓症筛查的适应证有其必要性。

根据过往研究资料及专家组讨论, 建议将以下人群作为临床易栓症高危人群, 且建议进行遗传性易栓症筛查:

- (1) 年轻的 VTE 发病者 (<50 岁);
- (2) 无动脉粥样硬化基础病的情况下形成动脉血栓的患者;
- (3) 静脉血栓发生于罕见部位(如内脏静脉、

腔静脉、颅内静脉窦)；

(4) 多个部位(两个以上)发生静脉血栓形成；

(5) 弱致病因素相关的 VTE(如小手术、口服避孕药、雌激素替代治疗)或特发性 VTE；

(6) 标准抗凝/抗血小板过程中,出现皮肤坏死、血栓加重或复发的患者；

(7) 复发性 VTE,出现次数超过两次,尤其是在年轻时出现静脉血栓栓塞症；

(8) ≥ 2 个直系家族成员发生有/无诱因的 VTE,尤其是直系亲属较年轻时出现静脉血栓栓塞症者；

(9) 与不良妊娠结局相关的 VTE(复发性流产、早产、死胎等)；

(10) 新生儿出现暴发性紫癜内脏血栓、皮肤出血性坏死者。

另外,有部分专家提出,对于大型手术的术前患者、妊娠期妇女、频繁使用性激素人群及频繁长途飞行的人群,若存在 VTE 病史或者家族史,也应考虑对其进行遗传性易栓症的筛查,因其自身多处于血栓风险的潜在状态,对其进行筛查有助于高危患者的防治。

下列情况不推荐进行遗传性易栓症检测：

(1) 对于遗传性易栓症发生 VTE 患者,其一级亲属在发生获得性易栓疾病或存在获得性易栓因素时,建议进行相应遗传性易栓症基因缺陷的检测,但检测人群不应常规扩大至非一级亲属^[16]。

(2) 对于合并肿瘤的 VTE 患者,鉴于患者需长期持续的抗凝药物治疗,不推荐进行易栓症的筛查^[17]。

(3) 如正处于抗凝治疗的 VTE 患者,或者急性 VTE 患者,体内抗凝蛋白水平降低,不推荐进行抗凝蛋白活性检测,但可进行相关基因检测^[18,19]。

(4) 若 VTE 患者已经明确合并获得性易栓症,也并非遗传性易栓症基因检测的禁忌,因为获得性易栓症常常作为遗传性易栓症患者血栓事件的诱发事件。

2.2 遗传性易栓症的常用实验室检测

目前遗传性易栓症的实验室检测仍局限于表型检测,即血浆中抗凝蛋白及各项凝血因子的数量及功能层面的检测。表型检测具有经济、可普及性等优势,但也受到如在 VTE 急性期,使用抗凝药物、女性经期等因素的干扰,选择不同的方法学也对表型检测结果有影响,如用发色底物法检测

蛋白 C 活性结果往往较凝固法结果偏高,有研究证实抗凝蛋白的表型与基因型的阳性符合率仅约 30%~50%^[20,21]。

2.2.1 常用实验室表型检测 目前我国比较常见的遗传性易栓症是各类抗凝蛋白的缺陷,如蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶,因此这些抗凝蛋白通常被推荐为遗传性易栓症筛选的表型检测的项目。如果各类抗凝蛋白活性下降得以检测到,则可进一步测定抗凝蛋白相关抗原,明确抗凝蛋白缺陷的类型。实施抗凝蛋白测定实验时,要注意抗凝药物的使用可对实验结果产生影响。当 VTE 患者在检测后,未发现抗凝蛋白活性缺陷时,则可以加做各类凝血因子活性、血浆同型半胱氨酸等其他易栓症的筛查和表型检测。目前实验室常用的易栓症筛查检测如下：

(1) 凝血因子浓度检测:凝血 VIII 因子(Coagulation factor VIII)、凝血 IX 因子(Coagulation factor IX)、凝血 XI 因子(Coagulation factor XI)、凝血 XII 因子(Coagulation factor XII)、纤维蛋白原(Fibrinogen)、**凝血酶-抗凝血酶复合物(Thrombin-antithrombin, TAT)**；

(2) 抗凝系统因子的检测:蛋白 C(Protein C)、抗凝血酶(Antithrombin, AT)、蛋白 S(Protein S)、组织因子途径抑制物(Tissue factor pathway inhibitor, TFPI)；

(3) 血管内皮细胞损伤标志物检测:**血栓调节蛋白(Thrombomodulin, TM)**、血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)；

(4) 凝血和纤溶系统标志物:D-二聚体(D-Dimer, 阴性排除指标)、组织型纤溶酶原激活物(Tissue type plasminogen activator, t-PA)、纤维蛋白原降解产物(Fibrin degradation product, FDP)、纤维蛋白单体(Fibrin monomer, FM)、纤溶酶原(Plasminogen, PLG)、纤溶酶原激活剂抑制剂(Plasminogen activator inhibitor, PAI)、**纤溶酶-抗纤溶酶复合物(Plasminogen inactivator complex, PIC)**、血栓前体蛋白；

(5) 血小板功能检测:血栓弹力图、血小板功能、糖蛋白-GMP-140；

(6) 排除获得性易栓症诊断指标:抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗 $\beta 2$ -GP1、肿瘤抗原系列、自身抗体系列、肾功能、骨髓形态学、病理组织活检、JAK2-V617F、CD59 等。

2.2.2 遗传性易栓症实验室检测的注意事项 遗

传性易栓症进行实验诊断时应注意如下要点,避免误诊漏诊:

(1)急性 VTE 患者,抗凝蛋白急速消耗,水平的短暂下降,因此不推荐在此时进行抗凝蛋白活性水平的检测;

(2)对患者使用肝素进行抗凝治疗时,因肝素对 AT 的测定有影响,应在停用后 24 小时方可测定 AT;

(3)对患者使用维生素 K 拮抗剂进行抗凝治疗,如华法林,将导致蛋白 C 和蛋白 S 降低。因此应于抗凝疗程结束后,或使用利伐沙班桥接华法林后进行检测,具体检测时间为桥接 1~2 周后检测 PC, 4~6 周后检测 PS;

(4)当狼疮抗凝物质为强阳性时,将会对以凝固法为机制的检测的结果产生影响;

(5)急性期的 VTE 患者,无需等待检测结果,即可进行初始抗凝治疗;

(6)遗传性易栓症患者出现血栓可以是以获得性易栓症为诱发,获得性易栓症亦可影响到抗凝蛋白活性水平的检测,因此仅凭一次实验室检测的结果,不应确诊遗传性抗凝蛋白缺陷,因此推荐在获得性因素控制稳定时,至少复诊两次阳性,间隔 4~6 周^[20]。

(7)使用 NOACs 的检测时间为停药至少 5 个半衰期^[17]。

2.3 遗传性易栓症的基因检测

基因检测是遗传性疾病的金标准。不同于既往实验室诊断,近年的研究表明易栓症基因 DNA 检测在遗传性易栓症的病因诊断中具有重要意义^[20, 22, 23],亚裔人群中血栓性疾病患者遗传性易栓症基因检出率最高达 77.1%;另外,正常人群中易栓症基因变异率同样不低。易栓症基因 DNA 检测分为一代测序家系验证和二代测序两种^[20]。易栓症基因 DNA 检测不受疾病状态、所用药物的影响,受干扰因素少;且用血量少(约 4 mL),阳性率(40%~70%),远高于实验室表型诊断。另外,基因 DNA 检测可以直接确诊及了解病因分子学机制,减少漏诊和误诊率,有助于明确传统实验室抗凝蛋白检测方法难以发现的抗凝异常,指导抗凝疗程、药物治疗的决策以及家族成员早期预防。

2.3.1 一代测序家系验证 对于已经确诊存在遗传性易栓基因的家系成员(如父母、子女、兄弟姐妹、旁系亲属等)适用一代测序验证,只针对具体突变位点的检测,总价格较低,可提前了解家系成

员的血栓风险并加以预防。

2.3.2 二代测序 也被称作高通量测序技术,具有高通量,高精度的特征,适用于尚未明确基因突变位点的可疑患者,可以同时检测多个基因位点,但总价较一代测序家系验证高。将目前已知的凝血及血栓形成相关的基因,建立囊括这些基因位点的高通量测序技术,对遗传性易栓症进行精准预测,将会是未来易栓症诊断的重要方向。

但易栓症的基因检测同样存在一定的局限性,比如费用较高、不能诊断获得性易栓症、大片段基因缺失不能检出、对全基因组测序后总会得到的海量生物信息分析的过程复杂而繁琐,同时 VTE 遗传风险因素具有高度异质性。因此, VTE 遗传缺陷的种族差异性提示我们对遗传学检测设计、遗传分析及数据解读时,均需密切结合本地人群的遗传学特点才能做到不漏诊、不误判。

3 易栓症的管理及治疗

目前尚无针对易栓症的根治方案,所以易栓症患者相对非易栓症患者罹患血栓的风险更大且更加严重,因此,更加要求达到最佳的药物防治目标。“最佳”是需要根据患者的病情变化制定的方案,包括选择最合适的抗凝药物、应用时机、定期监测与调整、出血风险评估、疗程、严密随访、不良事件的发现与处理等等。此外,也要积极查找血栓形成的诱因或原发病,并有针对性地预防及控制。由于易栓症的患者绝大多数以 VTE 为首发血栓性事件,本共识以 VTE 防控为主,提出建议,而如果同时合并动脉血栓或无动脉硬化基础合并动脉血栓等特殊情况,强烈推荐 MDT 诊治。

3.1 易栓症患者的风险评估

临床上,门诊或入院患者根据专科特点选用评分量表来评估患者的血栓风险,如外科常用的 Caprini 血栓评分量表,或内科常用的 Padua 血栓风险评估量表。目前,易栓症的诊断金标准仍依靠基因检测,而系统的易栓症评估往往只在住院病人中进行。患者在未诊断为易栓症时,常常以评分结果来判断血栓风险,在无禁忌情况下,无论患者是否诊断为易栓症,当相应评分显示为高风险时均应采取 VTE 基础预防措施^[24]。但如果是已经诊断为易栓症患者,即属于血栓发生的高危人群。评估 VTE 风险为高危,且没有较高出血风险的患者,根据 VTE 风险及出血风险评估结果,使用药物预防联合进行机械预防。在使用药物预防前需进

行出血风险评估,如存在较高出血风险,应首先采用机械预防。血栓高危患者一旦出血风险降低或消失,立即加用药物预防^[1,6]。推荐复杂病例或特殊病例,对原发病进行治疗前,应进行MDT讨论。

3.2 应用抗凝药期间出血风险评估

易栓症患者在使用抗凝药物进行血栓预防前,需进行系统评估患者的出血风险。另外,由于患者出血风险和血栓风险可能会随着时间的推移而改变,因此,当患者重新更换抗凝药物或病情变化等情况时,及时进行出血风险再评估,并且在应用抗凝药物期间也应定期评估。手术患者应参照相关出血危险因素进行出血风险评估^[25,26];非手术患者应用评估DVT风险的常用工具——IMPROVE评分表进行出血风险评估^[26,27]。

3.3 易栓症患者常用预防血栓的手段

若已知易栓症患者的暴露因素,那么积极控制这些因素尤其重要;若易栓症患者暴露因素未知,则可以按VTE防控措施进行常规预防。

3.3.1 基本预防 针对易栓症患者的侵入性操作应该更为小心,术中避免造成血管内膜的损伤;规范使用止血带;早期活动(包括被动及主动的踝泵运动、直腿伸踝运动等血栓防治体操活动);避免脱水(在患者病情允许的前提下,予以患者适度补液,避免血液浓缩)等;做好患者的健康宣教,向患者讲解血栓预防相关知识,指导患者养成科学合理的饮食习惯,建议患者改善生活方式,如戒烟限酒、控制血糖及血脂等^[19]。

3.3.2 机械预防 医护人员应告知易栓症患者及家属或长期主要照顾者血栓的发生风险和后果及采取机械预防措施的必要性,指导正确应用机械预防措施,告知应用方法、持续时间及应用期间注意事项、可能出现的不良反应和应对方案。机械预防手段包括肢体间歇循环驱动泵、分级压力弹力袜、足底静脉泵、经皮电刺激装置等^[24]。

3.3.3 药物预防 用药前应评估患者是否存在与药物预防相关的潜在禁忌,并对患者进行肾功能、凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间的基线评估,患者出血风险降低而血栓风险持续存在时,建议首选药物预防为主的血栓防治方案(药物选择及应用见下文3.4.2)^[28]。医务人员应告知患者及家属或长期主要照顾者遵医嘱按时服药,不得随意调整药物剂量或停药,及时复查相关实验室检查结果,按要求(门诊)随访。指导观察有无局部或全身出血倾向,清楚讲解潜在药物不良反应和

与其他药物、食物之间的相互作用。嘱避免磕碰等意外伤害。若因其他疾病就医时,需要主动告知医护人员正在服用的抗凝药物^[29-31]。

3.4 易栓症患者发生血栓的治疗

3.4.1 易栓症患者发生血栓治疗概述 易栓症患者发生血栓的治疗原则是以抗栓药物基础,及时予溶栓或去栓手段以及开放流出道处理。抗栓治疗根据患者发生血栓的类型来决定是以抗凝或抗板为主,还是抗凝及抗板双通道处理;溶栓、取栓及开放流出道则需要专科医生,如呼吸科、介入或血管外科医生选择具体的治疗方案,可以参考深静脉血栓形成等相关专科指南。但是如果存在较大的出血风险或正发生活动性出血时,若易栓症患者合并DVT,腔静脉滤网的植入是绝对的适应征。目前推荐可回收滤网的植入,并在时间窗内取出。

需要注意的是,易栓症患者发生血栓是一个复杂的多因素协同的过程,与遗传因素和环境触发因素(手术、创伤、妊娠、急性疾病、癌症等)和各种生活方式(肥胖、吸烟、压力、久坐生活方式等)有关^[32,33]。因此,即使患者存在易栓症,也建议根据个体情况对危险因素进行整体评估,以确定优化治疗方式。易栓症患者发生血栓的治疗目前不应该因易栓症存在而影响治疗方式,因为易栓症只是决定治疗风险的众多因素之一^[34]。延长抗凝时间的决策应基于个体化情况,而不局限于其易栓症情况。对于遗传性易栓症的患者,在仔细评估和权衡血栓发作次数、刺激因素、易栓症类型、症状严重程度、出血的风险和患者的意愿之后,应考虑延长抗凝治疗时间。

3.4.2 抗凝药物的选择 对于易栓症患者,抗凝治疗是基础手段。目前,临床应用的抗凝药物根据作用机制的不同,主要分为五大类:①凝血酶间接抑制剂,主要包括普通肝素和低分子肝素;②凝血酶直接抑制剂,如阿加曲班;③凝血因子直接抑制剂,主要有直接口服抗凝药(Direct oral anticoagulants, DOACs),如达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班等;④凝血因子Xa间接抑制剂,常用药物为磺达肝癸钠;⑤维生素K拮抗剂,主要为香豆素类,如华法林^[30,35]。根据血栓形成不同部位,具体抗凝治疗方案可参考具体专科指南和共识。在使用抗凝药物进行治疗之前,结合患者的具体情况,探索个体化抗凝治疗方案。而对于复杂病例可以考虑进行MDT。一般来说,抗凝药物治疗需要分为三个阶段:早期充分抗凝,慢性期维持抗

表3 抗凝药物的治疗原则

时期	原则	目标	抗凝建议 ^b
早期	充分抗凝 (VTE发生14~21天内)	临床缓解(如Wells-DVT) D-二聚体、血栓标志物等下降趋势 影像学(如彩超见血栓不进展)	低分子肝素100 U/kg q12h(14天) 或利伐沙班15 mg bid(21天) 或其他抗凝药物
慢性恢复期	维持抗凝 (3~6月不等)	临床缓解(如Wells-DVT评分) D-二聚体、血栓标志物等下降趋势 影像学(如彩超见血栓减少或再通)	低分子肝素100 U/kg q12h 或 qd 或利伐沙班20 mg qd(3~6月) 或其他抗凝药物
后遗症期	延展抗凝 (6月或1~2年,甚至长期)	防止后遗症发生或加重(VCSS评分)及血栓复发	低分子肝素100U/kg q12h 或 qd 或利伐沙班10~20 mg qd 或其他抗凝药物

注:a如果所在中心条件允许;b选择其他抗凝药,建议申请会诊或MDT

凝;后遗症期延展抗凝(如表3)。

需要注意的是,表格所述抗凝方案是针对一般成年易栓症患者发生VTE的防治建议,但在临床实践中,对于特殊人群或特殊情况的易栓症处理需要更加谨慎。

3.5 特殊情况的管理

特殊易栓症人群因为可能本身存在明显的个体差异,或特殊的病理状态导致凝血系统功能异常,或药物代谢困难。因此,住院期间推荐应用肝素类药物作为血栓防治的首选一线药物,并尽可能将肝素类药物抗Xa因子浓度控制在治疗范围,并定期监测其浓度。主要原因是:①减少个体年龄、体重、代谢等差异带来的误差;②肝素类药物拮抗剂为最便宜且经济的鱼精蛋白,且容易获得。此外,选择抗凝药物时应予特殊注意:①抗凝血酶缺陷患者使用肝素类药物效果不佳,应避免使用普通肝素或低分子肝素,胃肠外抗凝可选择阿加曲班等凝血酶直接抑制剂;②蛋白C和蛋白S缺陷患者谨慎使用华法林,否则可能导致血栓倾向加重、皮肤坏死;

以下将各类特殊人群易栓症的临床注意要点总结如下:

3.5.1 妊娠患者 对于妊娠患者,建议首选低分子肝素进行预防和治疗血栓形成,而哺乳期可选择低分子肝素或华法林^[4,36,37]。妊娠期获得性易栓症患者(如:APS、脓毒血症)可合并血小板减少,并非抗凝治疗绝对禁忌。当血小板 $>50 \times 10^9/L$:存在血栓形成证据,即刻启动抗凝:血小板 $(25 \sim 50) \times 10^9/L$:需评价血栓形成与出血风险,可试用半量抗凝或提升血小板计数同时加用足量抗凝:血小板计数 $<25 \times 10^9/L$:抗凝需慎重,MDT会诊后决定是否抗凝。但以下情况不推荐首选低分子肝素:①患

者合并绒毛下血肿;②有出血倾向;③合并肝肾功能异常等,建议在出血风险评估允许后,可采用磺达肝癸钠替代抗凝。

华法林一般仅限于心脏机械瓣膜置换术后孕妇的抗凝治疗。某些特殊情况,如严重遗传性ATIII缺乏孕期可以使用华法林抗凝效果明确且不增加母胎并发症风险。DOACs由于可通过胎盘,妊娠患者尽量避免使用^[38]。

3.5.2 遗传性易栓症 对于遗传性易栓症,患者需要长期服用口服抗凝药物,如华法林或DOACs。华法林是易栓症传统的治疗药物,DOACs对易栓症患者总体上是安全有效的,各种类型的易栓症患者经DOACs治疗后VTE复发率和出血事件发生率都很低,且具有可对比性^[39]。我们需要注意的是使用DOACs期间发生的VTE复发大多与不遵守治疗要求有关,这突出了对高风险患者进行健康教育的重要性。

3.5.3 老年患者 老年患者由于基础疾病多、合并多种危险因素、服用多种药物等,不仅发生血栓栓塞和死亡风险高,出血风险也增加^[40]。老年患者病理生理状态会发生许多变化,从而影响抗凝药物在体内的药代动力学和毒性^[41]。VTE高危的老年患者选择药物预防时,首选低分子肝素,标准预防剂量:依诺肝素0.4 mL,每日1次;达肝素5000 U每日1次,皮下注射。对于合并严重肾功能不全时,应根据肌酐清除率调整低分子肝素剂量,或选择普通肝素、达肝素进行药物预防^[42]。对于患有急性VTE的老年患者,建议初始治疗使用标准剂量的DOACs或低分子肝素,对于需要长期抗凝治疗的患者,建议使用较低剂量的DOACs^[41]。对于口服抗凝药,现有数据表明,与华法林相比,DOACs在老年患者(年龄 ≥ 75 岁)中总体上具有更

好的安全性和有效性^[41]。老年患者通常对华法林的抗凝作用比较敏感,需要更频繁地监测 INR。DOACs 药代动力学受年龄、肝肾功能等因素的影响,但是,年龄对药物剂量影响的程度不清楚,建议根据肾功能情况进行剂量调整^[42]。值得注意的是,长期使用低分子肝素的老年患者,骨折的风险可能会增加。因此对此类患者,应考虑定期监测骨密度,同时补充钙剂和维生素 D^[43]。

3.5.4 儿童患者 儿童凝血系统发育不成熟,处在不断发育的过程中,因此抗凝治疗药物剂量存在差异。目前儿童中广泛使用的抗凝药物包括普通肝素、低分子肝素和华法林。因低分子肝素疗效显著、安全性高,儿童 VTE 通常优先选择低分子肝素治疗。目前据已有的文献显示,不同月份、年龄患儿有不同剂量低分子肝素用量(足月儿及早产儿起始推荐剂量分别为 1.7 mg/(kg·次)、2 mg/(kg·次),2 次/日,而>2 月者剂量为 1 mg/kg/次,2 次/日)^[44,45],使用低分子肝素时可于皮下注射 4~6 小时后监测抗 Xa 因子调整用药剂量,其目标抗 Xa 因子水平为 0.5~1U/mL^[43,46]。

而对于长期治疗的儿童推荐选择口服抗凝药如华法林、利伐沙班进行单药治疗,并需要定期到门诊进行调整。需要注意的是,利伐沙班的说明书仍暂不推荐用于 18 岁以下患者,尽管 EINSTEIN-Jr 研究证实了利伐沙班在儿童 VTE 患者治疗中的安全性及疗效,但仍缺乏国内相应研究结果进

行支持,对不同人种人群中不同年龄阶段患儿的疗效性及安全性仍待评价^[47]。

3.5.5 极端体重人群 有研究显示,肥胖和低体重(BMI \geq 30 kg/m²或 BMI<18.5 kg/m²)均是 VTE 的独立危险因素,发生率高且预后不佳。低分子肝素可以根据体重调整用药剂量,方便极端体重患者使用,但是肥胖或低体重患者低分子肝素的吸收、分布、代谢等药代动力学参数存在相对不确定性。建议对该类患者进行抗 Xa 因子监测,指导低分子肝素的用药剂量。抗 Xa 因子监测可用于评估体重过低或超重患者的抗凝效果和安全性^[48]。

3.5.6 肝肾功能不全 (1)肝功能不全患者对于肝功能不全尤其是肝硬化的患者,推荐首选低分子肝素预防 VTE,剂量为标准剂量。如需口服抗凝药物,应根据说明书使用,并定期监测肝功能和凝血指标。其中,利伐沙班不建议用于中重度肝功能损害患者;阿哌沙班、艾多沙班在严重肝功能损害时不建议使用;达比加群不建议用于重度肝功能损害的患者。华法林原研药品说明书中未限制肝功能不全患者用药,是严重肝功能不全患者唯一推荐的口服抗凝药^[49]。

(2)肾功能不全患者普通肝素可用于肾功能不全患者,是严重肾功能不全患者的首选抗凝药物,无需调整剂量。依诺肝素在肌酐清除率为 15~30 mL/min 的患者中推荐预防剂量为每日一次 2000AxaIU,治疗剂量为每日一次 100 AxaIU/kg,不

表 4 FDA 及 EMA 对于肝功能不全患者的口服抗凝药推荐

口服抗凝药	Child-Pugh 评分	FDA 建议	EMA 建议
华法林	A		
	B	根据 INR 调整剂量	根据 INR 调整剂量
	C		
利伐沙班	A	无需调整剂量	无需调整剂量
	B	不建议使用	不建议使用
	C		
阿哌沙班	A	无需调整剂量	无需调整剂量
	B		
	C	不建议使用	不建议使用
艾多沙班	A	无需调整剂量	当 AST/ALT>2 倍正常值上限或总胆红素>1.5 倍正常值上限时谨慎使用
	B		
	C	不建议使用	不建议使用
达比加群	A	无需调整剂量	
	B		不建议用于 AST/ALT>2 倍正常值上限或肝脏疾病预计会影响生存的患者
	C	不建议使用	

注:FDA = 美国食品药品监督管理局; EMA = 欧洲药品管理局

建议用于肌酐清除率小于 15 mL/min/m² 的患者。华法林几乎完全通过肝脏代谢清除,因此几乎适

用于所有的肾功能不全患者,但国内药品说明书禁用于重度肾功能不全患者。DOACs 在肾功能不

表 5 基于肾功能的 DOACs 剂量调整

DOACs	肾功能情况	调整剂量
达比加群	CrCl > 50 mL/min/m ²	150 mg bid
	CrCl = 30~50 mL/min/m ²	110 mg bid
	CrCl < 30 mL/min/m ²	禁用
利伐沙班	CrCl > 30 mL/min/m ²	无需调整剂量
	CrCl < 30 mL/min/m ²	不推荐使用
阿哌沙班	CrCl > 15 mL/min/m ²	当 CrCl > 15 mL/min/m ² 时剂量为 5 mg bid; 当以下三项中符合两项及以上时, 调整剂量为 2.5 mg bid: 肌酐 ≥ 133 μmol/L, 年龄 > 80 岁, 体重 < 60 kg;
	CrCl < 15 mL/min/m ²	不推荐使用
艾多沙班	CrCl > 50 mL/min/m ²	无需调整剂量
	CrCl = 30~50 mL/min/m ²	30 mg qd
	CrCl < 30 mL/min/m ²	不推荐使用

注: DOACs: 直接口服抗凝剂; CrCl: 肌酐清除率

全患者中的剂量调整详见下表 5^[43]。

3.5.5 不寻常血栓位置 内脏静脉(如门静脉、肝静脉、脾静脉或肠内静脉)和脑静脉窦血栓栓塞较少见。与典型的下肢深静脉血栓或肺栓塞相比,不寻常血栓栓塞的治疗不确定性更大,因此在临床诊治中,往往建议寻求 MDT 的协助。这种类型的血栓在诊断上需要考虑以下几点^[50]: ①遗传性易栓症与上述静脉形成 VTE 风险增加有关,特别是由于凝血酶原基因突变或凝血因子 V Leiden 突变引起的易栓症。②除易栓症外,同样也有许多其他特异性因素影响血栓形成发展。这些因素包括肿瘤引起的外源性机械压迫、门静脉血栓形成时的肝硬化以及妊娠或使用口服避孕药导致的雌激素水平升高。③内脏静脉血栓形成也可能是阵发性夜间血红蛋白尿和骨髓增殖性肿瘤的临床表现之一。④不寻常静脉发生血栓形成的发病率较低,病因调查建议导向对易栓症的检测。

3.5.6 肿瘤 癌症患者,特别是产生粘蛋白的腺癌,静脉血栓栓塞发生风险增加。虽然遗传性易栓症增加了风险,但癌症患者中 VTE 的管理不会受到是否患有遗传性易栓症的影响。没有理由对同时患有癌症和静脉血栓栓塞的患者进行易栓症检测。如许多指南所述,此类患者抗凝剂治疗的持续时间取决于癌症的持续存在时间或癌症治疗时间^[51-53]。

3.5.7 出血风险高或正在出血的患者合并血栓的情况 抗凝治疗的主要不良反应是出血,因此血

栓防治策略的选择需充分权衡出血风险。对于出血风险高或已有出血的患者,无论是否合并血栓形成,建议优先选择物理预防。当出血停止或出血风险降低之后,应尽早开始使用抗凝药物,并密切监测和评估^[24]。对于已有出血且合并血栓的患者,需根据出血的严重程度来选择治疗方案。对于非大出血的患者,建议停用抗凝药物。如果确定患者不需要住院、手术或输血,并且已经止血,则可以继续使用抗凝药物。如果停药后出血仍无法控制,需使用相应的抗凝药物拮抗剂。对于大出血患者,建议立即停止使用抗凝药物。若为服用抗凝药物导致的出血,对于服用剂量较大、时间较短者推荐采用洗胃、活性炭治疗;除给予患者内、外科的常规救治措施以外,若出现威胁生命或关键部位出血,推荐使用相应抗凝药物的拮抗剂^[43]。若为非因服用抗凝药物导致的出血,需查明出血原因。如果是血管源性出血,应采用物理手段止血。例如,对于应激性胃溃疡出血,需要在胃镜下止血;对于腹腔出血,可能需要手术止血。对于存在持续渗血同时合并下肢静脉血栓的情况,可植入滤器以防止血栓脱落造成肺栓塞^[35]。

4 抗血小板药物的选择与应用

4.1 抗血小板药物的分类

抗血小板药物主要包括血栓素 A₂ 抑制剂(如阿司匹林)、P2Y₁₂ 受体拮抗剂(如氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛)、糖蛋白(Glycoprotein, GP) IIb/IIIa

受体抑制剂(阿西单抗和替罗非班),以及磷酸二酯酶抑制剂(如双嘧达莫和西洛他唑)。抗血小板药物能够抑制血小板的各种功能、活化和聚集,在动脉血栓性疾病的一级预防和二级预防中发挥着重要作用。其中,目前仅有阿司匹林在静脉血栓栓塞性疾病中有相关的循证依据和推荐。

4.2 抗血小板药物在易栓症中的应用

4.2.1 VTE 患者 有研究显示,阿司匹林能够降低复发性 VTE 的风险^[54,55]。然而,由于阿司匹林传统抗栓机制与 VTE 发生机制存在区别,阿司匹林在 VTE 的预防中的指南推荐仍有争议。由于阿司匹林在预防 VTE 复发方面的疗效远不如抗凝药物,对于计划接受延长抗凝治疗的患者,不建议将阿司匹林作为抗凝治疗的替换方案。但如果决定停用抗凝药物,或存在抗凝药的禁忌症,可选择阿司匹林预防 VTE 复发^[35,56]。阿司匹林预防 VTE 的证据还需要进一步大规模的随机对照研究证实。

4.2.2 抗磷脂综合征患者 血栓性抗磷脂综合征常用的抗凝药物包括华法林及肝素或低分子肝素,可单用亦可联合抗血小板药物阿司匹林。产科抗磷脂综合征患者根据不同妊娠临床表现,以及既往有无血栓病史和病理妊娠史,可考虑选用小剂量阿司匹林、低分子肝素,或阿司匹林联合低分子肝素治疗^[57]。CHEST 指南建议:在接受标准强度 VKA 期间出现新发或进行性血栓形成的患者,可选择提高目标 INR 范围、标准治疗剂量低分子量肝素、过渡到磺达肝素或添加抗血小板治疗。另外,对于极严重的抗磷脂综合征治疗,建议联合糖皮质激素、肝素、血浆置换或免疫球蛋白静脉注射作为一线治疗方法^[58]。

结语:易栓症是由遗传因素环境因素两者相互交错而成的一种病理状态,最终导致血栓的形成,因此,它往往涉及多个学科的情况。对于特殊或复杂的病例,强烈推荐进行 MDT 诊治。此外,本共识在补充了旧版指南未讨论部分的同时,希望对相关医务人员的工作提出了一定的指导与建议。相关医务人员也应在充分了解患者情况的基础上,知晓到检测存在的局限性,正确地指导患者进行检测与治疗。

编委会专家:马元琛(广东省人民医院)、马丽萍(中山大学孙逸仙纪念医院)、叶洁瑜(南方医科大学南方医院)、冯莹(广州医科大学附属第二医院)、朱国献(深圳市第二人民医院)、朱峥嵘(佛山市第一人民医院)、刘春丽(广州医科大学附属第

一医院)、刘灏(南方医科大学南方医院)、许杰(中山大学孙逸仙纪念医院)、孙竞(南方医科大学南方医院)、李海磊(香港大学深圳医院)、杨澄宇(广州医科大学附属第三医院)、杨默(中山大学附属第七医院)、肖扬(深圳市前海蛇口自贸区医院)、何丽雅(广州市妇女儿童医疗中心)、张艳(暨南大学附属华侨医院)、张紫机(中山大学附属第一医院)、张智辉(广州医科大学附属第二医院)、陈海飞(罗湖区人民医院)、陈慧(中山大学孙逸仙纪念医院)、欧湘红(广东省第二人民医院)、钟兴明(广东省生殖医院)、姚陈(中山大学附属第一医院)、骆曦图(广州医科大学附属第三医院)、徐海婵(北京大学深圳医院)、黄应雄(中山大学附属第一医院)、黄启涛(佛山市第一人民医院)、黄楷(中山大学孙逸仙纪念医院)、彭艳斌(北京大学深圳医院)、傅应云(深圳市人民医院)、曾振华(南方医科大学南方医院)、赖建禧(中国研究型医院学会血栓与止血专业委员会)、缪健航(中山市人民医院)。

秘书组:黄楷(中山大学孙逸仙纪念医院)、杨善(中山大学孙逸仙纪念医院)、沈润楠(中山大学孙逸仙纪念医院)、曹淋(广州医科大学)、徐嘉堂(中山大学孙逸仙纪念医院)、田圳銮(中山大学孙逸仙纪念医院)、郭松亮(中山大学光华口腔医学院)

参 考 文 献

- [1] Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention [J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12 (3): 147-158.
- [2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断与治疗中国指南(2021年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42 (11): 881-888.
- [3] Patel RK, Ford E, Thumpston J, Arya R. Risk factors for venous thrombosis in the black population [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90(5): 835-838.
- [4] Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41 (1): 92-128.
- [5] Franchini M, Veneri D, Salvagno GL, et al. Inherited thrombophilia [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2006, 43(3): 249-290.
- [6] Hotoleanu C. Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 906: 253-272.
- [7] Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: routine testing for Factor V Leiden (R506Q) and prothrombin (20210G>A) mutations in adults with a history

- of idiopathic venous thromboembolism and their adult family members [J]. *Genet Med*, 2011, 13(1): 67-76.
- [8] Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline [J]. *J Mal Vasc*, 2009, 34(3): 156-203.
- [9] Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia [J]. *Br J Haematol*, 2010, 149(2): 209-220.
- [10] Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(14): 912-917.
- [11] Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis [J]. *Blood*, 1996, 88(10): 3698-3703.
- [12] Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis [J]. *Hum Genet*, 2001, 109(4): 369-384.
- [13] Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden [J]. *Lancet*, 1995, 346(8983): 1133-1134.
- [14] 朱铁楠, 赵永强, 丁秋兰, 等. 汉族人群蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶活性水平及活性缺乏发生率的研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(2): 127-130.
- [15] Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(19): e012877.
- [16] Howard LS, Hughes RJ. NICE guideline: management of venous thromboembolic diseases and role of thrombophilia testing [J]. *Thorax*, 2013, 68(4): 391-393.
- [17] Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1177-1187.
- [18] Graham N, Rashed H, Hunt BJ. Testing for thrombophilia: clinical update [J]. *Br J Gen Pract*, 2014, 64(619): e120-122.
- [19] Tientadukul P, Chinthamitr Y, Sanpakit K, et al. Inappropriate use of protein C, protein S, and antithrombin testing for hereditary thrombophilia screening: an experience from a large university hospital [J]. *Int J Lab Hematol*, 2011, 33(6): 593-600.
- [20] 丁秋兰, 王学锋. 遗传性易栓症的表型和基因诊断流程 [J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(2): 127-132.
- [21] Rothberg JM, Hinz W, Rearick TM, et al. An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing [J]. *Nature*, 2011, 475(7356): 348-352.
- [22] 李蕾, 吴希, 许冠群, 等. 基于新一代测序技术的易栓症基因检测 Panel 的建立及其在中国静脉血栓患者遗传背景研究中的临床应用 [J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(4): 394-401.
- [23] Lee EJ, Dykas DJ, Leavitt AD, et al. Whole-exome sequencing in evaluation of patients with venous thromboembolism [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(16): 1224-1237.
- [24] 国际血管联盟中国分部护理专业委员会. 住院患者静脉血栓栓塞症预防护理与管理专家共识 [J]. *解放军护理杂志*, 2021, 38(6): 17-21.
- [25] 陆清声, 张伟, 王筱慧, 等. 上海长海医院院内静脉血栓栓塞症预防指南 [J]. *解放军医院管理杂志*, 2018, 25(11): 1032-1037.
- [26] 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.
- [27] 林小娟, 张进华. 静脉血栓防治相关出血风险评估模型研究进展 [J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(10): 1111-1113.
- [28] Skeik N, Westergaard E. Recommendations for VTE Prophylaxis in Medically Ill Patients [J]. *Ann Vasc Dis*, 2020, 13(1): 38-44.
- [29] Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis [J]. *Circulation*, 2014, 129(7): 764-772.
- [30] Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(11): 1289-1303.
- [31] 吴丹明, 周玉斌, 汤海涛. 下肢深静脉血栓形成的抗凝治疗及其疗程的探讨 [J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2014, (1): 4-6, 22.
- [32] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 2010-2021.
- [33] Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families [J]. *Blood*, 2009, 114(10): 2031-2036.
- [34] Kearon C. Influence of hereditary or acquired thrombophilias on the treatment of venous thromboembolism [J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19(5): 363-370.
- [35] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版) [J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2017, 9(4): 250-257.
- [36] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e691S-e736S.
- [37] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症预防和诊治专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(4): 236-243.
- [38] 中华医学会内科学分会, 王建祥, 张奉春, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(7): 498-510.

- [39] Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(4): 645-656.
- [40] Bauersachs RM, Herold J. Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail [J]. *Hamostaseologie*, 2020, 40(1): 74-83.
- [41] Papazoglou AS, Moysidis DV, Kartas A, et al. Oral anticoagulation challenges and therapeutic dilemmas in the very elderly: to treat and how to treat octogenarians and nonagenarians? [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2023, 133(6).
- [42] 中国老年医学学会重症医学分会, 浙江省重症医学临床医学研究中心. 老年重症患者静脉血栓栓塞症预防中国专家共识(2023)[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(6): 561-572.
- [43] 王乔宇, 武明芬, 柳鑫, 等. 2021 中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(21): 2999-3016.
- [44] Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22): 3292-3316.
- [45] 戴婷婷, 黄建华, 尹桃, 等. 儿童静脉血栓栓塞症的治疗——2018 美国血液病学会静脉血栓栓塞管理指南解读 [J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(6): 649-653.
- [46] 王稳, 胡群. 儿童静脉血栓栓塞的危险因素及抗凝治疗进展 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2022, 27(5): 340-343.
- [47] Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(1): e18-e27.
- [48] 《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.
- [49] Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With? Liver Disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19): 2162-2175.
- [50] Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women [J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2356-2361.
- [51] Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): e452-e466.
- [52] Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 654-656.
- [53] 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-e496S.
- [54] Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(21): 1979-1987.
- [55] Milan M, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. Aspirin and recurrent venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis: retrospective cohort study [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(10): 2205-2206.
- [56] Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. *Chest*, 2021, 160(6): e545-e608.
- [57] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10): 1296-1304.
- [58] Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(8): 1656-1664.