

中国炎症性肠病患者深静脉血栓情况调查： 一项全国多中心回顾性研究

柳婧 高翔 陈烨 梅俏 朱良如 韩英 田丰 张虎 张晓岚 缪应雷 于晓峰
施华秀 王承党 刘玉兰 王晓艳 李学锋 钱家鸣 胡品津 曹倩

【摘要】 目的 回顾性调查中国炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的血栓发生率、血栓筛查及预防性抗血栓现状。**方法** 回顾性纳入全国 16 个医院自 2011 年 1 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日就诊并确诊 IBD 的患者,收集分析患者人口学特征、血栓筛查、预防以及血栓事件信息。**结果** 研究共纳入 7 976 名 IBD 患者,15.99% 患者接受血栓筛查,主要为 D-二聚体和彩色多普勒超声,1.98% 患者接受预防性抗血栓治疗。在 34 名患者中共发生 48 例血栓事件,血栓事件发生率为 41.45/10 000 人·年,54.17% 为下肢深静脉血栓,12.5% 为肺栓塞,有 1 例患者死于肺栓塞。**结论** 中国基于医院 IBD 患者的血栓发生率与国外基于 IBD 人群的调查结果相似,但中国血栓筛查及预防性抗血栓治疗普遍不足。

【关键词】 炎症性肠病; 深静脉血栓; 肺栓塞血栓; 预防

Incidence of venous thrombosis in Chinese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter retrospective investigation Liu Jing*, Gao Xiang, Chen Ye, Mei Qiao, Zhu Liangru, Han Ying, Tian Feng, Zhang Hu, Zhang Xiaolan, Miao Yinglei, Yu Xiaofeng, Shi Huaxiu, Wang Chengdang, Liu Yulan, Wang Xiaoyan, Li Xuefeng, Qian Jiaming, Hu Pinjin, Cao Qian. * Inflammatory Bowel Disease Center, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310018, China
Corresponding author: CAO Qian, Email: caoq@srrsh.com

【Abstract】 Objective The aim of the current study was to investigate the incidence of VTE in Chinese IBD patients. **Methods** History of all IBD patients in 16 tertiary referral hospitals from January, 2011 to June, 2016 were retrospectively retrieved. IBD diagnostic information, screening for VTE, thromboprophylaxis, and VTE events were reviewed. IR and characteristics of VTE were analyzed. **Results** 7 976 IBD patients were followed up for 11 579.6 person-years. The median time of follow up was 9.3 months (interquartile range: 0.5-29). 15.99% of the patients underwent VTE screening, which primarily consists of d-dimer assessment and deep vein ultrasound. 1.98% of the patients received thromboprophylaxis. However, only 28 patients received proper prophylaxis, which included warfarin, heparin or low molecular weight heparin. None of these patients developed VTE. A total of 48 VTE events diagnosed in 34 patients were identified. The IR of VTE in Chinese IBD patients was 41.45/10,000 person-years. 29.4% of the patients developed VTE in multiple veins. DVT and PE accounted for 54.17%, 12.5% of all VTE events, respectively. Apart from DVT and PE, thrombosis of the portal vein systems accounted for 14.6% of VTE events, which was comparable to that of PE. One patient died due to PE. **Conclusions** Incidence of VTE among IBD patients from major hospitals in China is not lower than reports from other population-based studies. Thrombosis screening and thromboprophylaxis are not widely practiced. While DVT is the mostly common VTE, thrombosis of the portal vein system and PE are equally likely to

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.007

作者单位: 310018 杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院炎症性肠病中心(柳婧、曹倩);中山大学附属第六医院消化科(高翔、胡品津);南方医科大学附属南方医院消化科(陈烨);安徽医科大学第一附属医院消化科(梅俏);华中科技大学同济医学院附属协和医院消化科(朱良如);陆军总医院消化科(韩英);中国医科大学附属盛京医院消化科(田丰);四川大学华西医院消化科(张虎);河北医科大学第二医院消化科(张晓岚);昆明医科大学第一附属医院消化科(缪应雷);上海华东医院消化科(于晓峰);厦门大学附属中山医院消化科(施华秀);福建医科大学附属第一医院消化科(王承党);北京大学人民医院消化科(刘玉兰);中南大学湘雅三医院消化科(王晓艳);香港大学深圳医院消化科(李学锋);北京协和医院消化科(钱家鸣)

通信作者:曹倩,Email:caoq@srrsh.com

develop in IBD patients. Physicians need to recognize the importance of screening and thromboprophylaxis in IBD patients.

【Key words】 Inflammatory bowel disease; Deep vein thrombosis; Pulmonary embolism; Thromboprophylaxis

深静脉血栓(venous thromboembolism, VTE)是以下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis of the lower limb, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)为主的一类致死率极高的疾病^[1]。研究发现,炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中深静脉血栓的发生风险增加;早在 1936 年,就有报道溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)合并严重血栓并发症,在死亡的 UC 患者中无症状性小血栓检出率高达 39% ~ 41%^[2-5]。2001 年,一项加拿大基于人群的调查首次报道 IBD 患者相较于健康人的 VTE 风险约为 3 倍,其中克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者和 UC 患者 DVT 发生率分别为 31.4/10 000 和 30/10 000 人·年,PE 发生率分别 10.3/10 000 和 19.8/10 000 人·年^[6]。在这以后,丹麦、英国等国家和中国台湾地区的研究均证实,IBD 患者相对于健康人的血栓风险上升 2 ~ 3 倍^[7-9]。

IBD 血栓风险增加的机制尚不完全明确,研究发现 IBD 本身是血栓高危因素,疾病活动期、手术的 IBD 患者发生 VTE 的风险高于一般 IBD 患者,尤其是接受手术的 UC 患者中,内脏静脉血栓的发生率高达 3.3% ~ 4.8%^[10]。IBD 合并 VTE 中,血栓类型以 DVT 和 PE 居多,另外门静脉、肠系膜静脉、视网膜也有报道^[11-13]。2014 年加拿大胃肠病学学会发布共识意见指出,由于 IBD 患者血栓风险是健康人的 3 倍,而血栓致死率极高,因此推荐院内出血风险为中低危的 IBD 患者接受低分子肝素药物预防性抗血栓治疗^[14]。

尽管多个国家和地区均报道 IBD 患者中血栓风险增加,但我国 IBD 患者中 VTE 的发生率尚无调查数据。本研究拟在全国多个医院开展回顾性调查,旨在了解我国 IBD 患者中 VTE 的筛查、预防现状以及发生率,并简要分析 VTE 事件的特征。

资料与方法

一、研究对象及事件定义

本研究纳入全国 16 个医院自 2011 年 1 月 1 日至 2016 年 6 月 30 日期间就诊,在结合临床表现、影像、内镜、病理等依据下确诊为 IBD 的患者,包括 CD(ICD10 编码 K50)、UC(ICD10 编码 K51)和未定型 IBD (inflammatory bowel disease unclassified,

IBDU, ICD10 编码 K52),收集分析所有患者的基本人口学信息、IBD 诊断信息,就诊期间血栓筛查、预防和血栓诊断信息。

记录其初次就诊时间与最近就诊时间,定义二者差值为该患者随访时间;定义 VTE 为“任何发生于静脉系统的血栓,包括下肢深静脉、肠系膜静脉、海绵窦、锁骨静脉、肺栓塞等(ICD10 编码 I26、I80-I82、I63.6、I67.6、K55)”,VTE 的确诊应具有如下依据:四肢静脉应有静脉超声确诊依据,内脏系统、颅内静脉血栓应有 CT 确诊依据;定义 IBD 合并 VTE 为“血栓确诊晚于或同时期于 IBD 确诊”。对 IBD 合并 VTE 的患者,记录血栓诊断、诊断方法、治疗方法和血栓转归。患者资料来源于各医院 IBD 患者数据库及院内病历系统。

二、统计学方法

所有结果均进行描述统计,其中离散变量以百分比表示,连续变量若呈偏态分布,以中位数及四分位数表示,若呈正态分布,以平均值及标准差表示。正态分布的连续变量采用独立样本 *t* 检验,非正态分布的连续变量采用 Mann-Whitney *U* 检验,分类变量采用卡方检验,多因素分析采用二元 Logistic 回归。

结 果

一、患者特征

研究纳入患者 7 976 名,随访时间为 9.3(0.5, 29)个月,总计随访 11 579.6 人·年。纳入患者中 CD 共 3 856 名,UC 共 3 947 名,IBDU 共 173 名,平均年龄 38.2 ± 14.9 岁,其中男性患者占 62.8%,显著多于女性患者($P < 0.01$),基本人口学信息见表 1。

二、血栓筛查及预防

纳入的 7 976 名患者中,15.99% (1 275/7 976) 接受血栓相关检查,主要包括 D-二聚体、彩色多普勒超声,其中 94.2% (1 201/1 275) 接受 D-二聚体筛查,4.9% (63/1 275) 接受彩色多普勒超声检查,其余 11 名患者接受 CT 肺动脉造影、腹部 CT 血管成像等。

来自 8 个医院共计 158 名患者(1.98%)接受血栓相关预防治疗,其患者信息见表 2。其中,仅 28

表 1 患者基本人口学信息及诊断信息($n=7\ 976$)

类别	人数(%)
IBD 诊断	
溃疡性结肠炎	3 947(49.5%)
克罗恩病	3 856(48.3%)
未定型 IBD	173(2.2%)
性别	
男	5 007(62.8%)
女	2 069(37.2%)
年龄(岁)	
0~20	929(11.6%)
21~40	3 970(49.8%)
41~60	2 478(31.1%)
>60	599(7.5%)

名患者接受国际公认的 IBD 患者血栓药物预防,包括华法林、肝素、低分子肝素,10.1%(16/158)患者服用阿司匹林和/或氯吡格雷抗血小板治疗。在 158 名患者中,120 名患者(75.9%)同时接受中药治疗,主要包括黄花红、丹参多酚酸盐、银杏达莫等。

表 2 预防血栓患者信息

类别	人数(患者总计来自的医院个数)
预防血栓措施	
华法林	3(4)
肝素/低分子肝素	25(5)
阿司匹林/氯吡格雷	16(6)
其它中药治疗	120(1)
性别	
男	78(8)
女	80(6)
年龄(岁)	
0~20	7(1)
20~40	55(5)
40~60	70(5)
>60	26(5)

表 3 血栓事件发生率(发生率单位:10 000 人·年)

类别	VTE		DVT		PE		其他	
	事件数	发生率	事件数	发生率	事件数	发生率	事件数	发生率
IBD 诊断								
溃疡性结肠炎	25	46.61	12	22.37	3	5.59	10	18.64
克罗恩病	22	36.66	13	21.66	3	5.00	6	10.00
未定型 IBD	1	46.42	1	46.42	0	0.00	0	0.00
性别								
男	25	35.21	14	19.72	4	5.63	7	9.86
女	23	51.34	12	26.79	2	4.46	9	20.09
年龄(岁)								
0~20	1	6.71	0	0.00	0	0.00	1	6.71
20~40	23	37.61	11	17.99	3	4.91	9	14.72
40~60	17	52.59	10	30.94	2	6.19	5	15.47
>60	7	94.53	5	67.52	1	13.50	1	13.50
总计	48	41.45	26	22.45	6	5.18	16	13.82

VTE:深静脉血栓;DVT:下肢深静脉血栓;PE:肺栓塞;IBD:炎症性肠病

三、血栓事件

在 7 976 名患者中,一共 34 名患者报告 VTE 事件,其中 25 名患者(73.5%)为住院期间确诊血栓,入院至血栓确诊间隔 2(0,7.5) d。10 名患者(29.4%)为多发 VTE 形成,总计 VTE 事件 48 例,静脉血栓发生率为 41.45/10 000 人·年;发生血栓事件的患者中无一例进行预防性抗血栓治疗,IBD 合并 VTE 事件发生率见表 3。

单因素分析发现,合并 VTE 的患者相较于无 VTE 患者的 IBD 确诊年龄更高(43.4 ± 15.1 vs. 36.7 ± 14.6 , $P=0.006$),血栓发生率在 UC、CD 和 IBDU 之中无显著差异($P=0.863$),血栓发生率的性别差异亦不显著($P=0.903$)。DVT 的发生率与年龄相关,年龄越大发生率越高(46.4 ± 14.3 vs. 36.7 ± 14.6 , $P=0.05$),而与 IBD 分型($P=0.882$)、性别无关($P=0.707$)。肺栓塞的发生则没有年龄(44.8 ± 13.9 vs. 36.7 ± 14.6 , $P=0.286$)、IBD 分型($P=0.555$)和性别($P=0.603$)的差异。其他类型的血栓发生,也没有年龄(40.3 ± 17.3 vs. 36.7 ± 14.6 , $P=0.786$)、IBD 分型($P=0.309$)和性别($P=0.987$)的差异。二元 Logistic 回归进一步证实,IBD 确诊时的年龄是 VTE 的独立危险因素(相对危险度 $OR=1.030$,95% 置信区间[1.009,1.053])。

IBD 合并 VTE 的血栓类型最常见为 DVT,占 54.17%(26/48),其次为 PE,占 12.5%(6/48),还有 14.58%(7/48)累及门静脉系统,包括门静脉、肠系膜静脉、脾静脉、肝静脉。在合并血栓的 34 例 IBD 患者中,16 例(47.1%)在出现血栓症状后才进行超声或 CT 检查确诊。确诊血栓后的主要治疗方式为华法林和低分子肝素,部分患者使用机械预防

和静脉滤器等。70.6% (24/34) 患者症状缓解或治愈,死亡报告 1 例,死因为肺栓塞(表 4,5)。

表 4 血栓事件信息

血栓类型	患者数
下肢深静脉	19
下肢深静脉 + 肺栓塞	4
肺栓塞 + 手臂静脉	1
下肢深静脉 + 肺栓塞 + 颈内静脉	1
下肢深静脉 + 下腔静脉	1
下肢深静脉 + 门静脉 + 肝静脉 + 下腔静脉	1
门静脉	3
肠系膜静脉	1
门静脉 + 肠系膜静脉 + 脾静脉	1
脾静脉	1
左颈部 + 左上肢深静脉	1
总计	34

讨 论

来自加拿大、英国、丹麦、美国等地的基于人群的报道显示,IBD 患者中血栓的发病率相较于健康人群增高。加拿大 IBD 人群中血栓发生率为 30/10 000 人·年,随后来自英国、丹麦等国家和中国台湾地区基于人群研究报道 IBD 合并血栓的发生率为 10~30/10 000 人·年不等^[6-9],基于中国 16 家医院的调查,本研究报道的发生率为 41.45/10 000 人·年,这一发生率不低于已有报道。本研究中 IBD 合并血栓事件以 DVT 和 PE 为主,其中,DVT 发生率为 22.45/10 000 人·年,高于台湾人群 9.81/10 000 人·年,与加拿大人群的 30/1 000 人·年接近;PE 发生率 5.18/10 000 人·年,略高于中国台湾地区人群 3.98/10 000 人·年^[9]。CD 和 UC 的血栓发生率并无差异,而年龄与血栓发生率呈显著正相关,这与其它研究的结论一致^[8];且在本研究调查的 16 家医院范围内,60 岁以上的 IBD 患者血栓发生率高达 94.53/10 000 人·年,远高于台湾高龄人群的 10.9/10 000 人·年以及丹麦高龄人群

的 54.6/10 000 人·年^[8-9]。

本研究中 IBD 患者合并血栓类型以 DVT 和 PE 为主,同时下腔静脉、门静脉、肠系膜静脉等静脉系统也有累及,且累及门静脉系统的血栓发生率与 PE 相当。这与既往研究结果类似^[11-13]。除外因具有临床症状而易检出的血栓事件,无症状性血栓的发生率更可高达 40%^[3-5];另外,IBD 患者的动脉血栓风险或许亦增加,如累及脑血管、视网膜动脉、肾动脉、冠状动脉、主动脉的血栓等^[15-18]。尽管动脉和静脉血栓形成机制存在差异,但系统炎症或可同时增加二者发生的风险^[19]。

既往研究报道,在 IBD 患者中,无症状的内脏血栓发生率可高达 3%~4%^[10]。本研究中,多数患者未接受任何血栓筛查,存在漏诊 VTE 可能;但从另一方面,既往报道的 VTE 发生率多是基于临床调查,即患者出现症状继而进行检查后确诊,鲜有针对每一例患者进行血栓筛查的流行病学调查^[14],因此本研究中 VTE 发生率仍然具有一定的临床参考价值。接受筛查的患者中,筛查方式以 D-二聚体为主,极少数患者进行超声检查,总体血栓筛查率偏低。由于是回顾性研究,血栓检查和症状出现时间的先后顺序可能存在偏差以及资料缺失,因此,血栓症状发生后再进行检查的比例应该高于本研究结果中的 47.1%。美国胸科医师协会推荐将 D-二聚体筛查作为血栓高危人群的首选筛查方式,并且在 D-二聚体显著升高的患者中,进一步进行下肢深静脉超声检查^[20]。IBD 患者 D-二聚体普遍升高^[21],是血栓发生的高危人群,因此针对 D-二聚体升高的 IBD 患者,应进一步行超声检查。

相较于接受血栓筛查的患者比例,接受血栓预防治疗的比例更低。血栓事件极大提高 IBD 患者的死亡风险^[1],且在住院期间以及疾病活动期血栓风险进一步升高,肝素是安全的治疗药物^[22-23],因此在 2014 年加拿大胃肠病学学会发布的共识中,推荐

表 5 血栓事件

血栓部位	人数	确诊方式	症状		转归		
			无症状人数	有症状	治愈或缓解	死亡	不详
仅下肢深静脉	19	下肢静脉超声	5	下肢水肿	13	0	6
下肢深静脉合并下腔静脉*	2	下肢静脉超声、腹部超声	0	下肢水肿、肝功能异常	2	0	0
肺栓塞合并四肢深静脉/手臂静脉/颈部静脉	6	V/Q、腹部超声	0	下肢水肿合并胸痛	4 [#]	1	1
门静脉/肠系膜静脉/脾静脉/肝静脉	6	腹部 CT/小肠 CTE、腹部超声	2	腹痛、呕吐、肾区叩痛	4	0	2
颈部静脉合并上肢静脉	1	颈部及四肢超声	0	上肢水肿	1	0	0

注:* 肝功能异常的 1 例患者同时合并门静脉、肝静脉血栓;[#]1 例患者进展为慢性阻塞性肺动脉高压;V/Q:肺通气-血流成像;CT:计算机断层扫描成像

无严重出血的住院 IBD 患者常规使用肝素类抗凝药物^[14]。本研究发现,中国 IBD 患者的血栓风险可能并不低于西方国家;但本研究的调查对象仅限于数家医院,样本量远低于国外基于人群的研究,因此并不能完全作为我国 IBD 患者群体的代表。在报道的血栓事件中,73.5% 为住院期间确诊,提示血栓在住院 IBD 患者中或高发;报道血栓的 34 名患者中,1 例患者死于肺栓塞,1 例演变为慢性肺动脉高压,提示血栓事件预后不良。报道血栓的患者中无一例接受预防性抗血栓治疗,因此我国 IBD 患者,尤其是住院患者中,预防性抗血栓治疗的必要性和有效性值得研究。

总之,中国基于医院 IBD 患者深静脉血栓发生率与国外基于人群调查的结果相近。但血栓筛查普遍率较低,IBD 患者中预防性抗血栓治疗几乎为空白。血栓发生的危险因素分析、血栓筛查以及预防性抗血栓治疗的价值有待进一步研究。

志谢 感谢以下人员对本研究工作的开展提供的支持:陈春晓、张晓琦、朱兰香、王玉芳、张燕、郑长青、黄梅芳、张红杰、唐文、冯百岁、刘小伟、阳惠湘、曹晓沧、王巧民、吕小平、白飞虎、冉志华、张启芳、李俊霞。感谢以下人员对本研究数据收集工作提供的帮助:周辛欣、杨欣艳、杨庆帆、陈俊榕、罗娟、陈宁、赵晓蕾、韩玮、郭获、沈永华、李卉、赵霞、张家铭、陈川、朱敏、郭亚慧、江平、庄艳、王斯琪、田力、陈彦君、沈峻、杨红、张海莲、徐家琴、周峰、林连捷、马晶晶、练光辉、周丹丹、郑运全、陈金通、刘晔雯

参 考 文 献

- [1] Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008,103(9):2272-2280. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02052.x.
- [2] Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Archives of internal medicine*,1936,58(1):17-31.
- [3] Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, et al. Vascular complications of inflammatory bowel disease[J]. *Mayo ClinProc*, 1986,61(2):140-145.
- [4] Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets[J]. *Gut*, 1993,34(2):247-251.
- [5] Sloan WP, Bargen JA, Gage RB. Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: a review of 2,000 cases [J]. *Gastroenterology*, 1968,54(4):Suppl:819-822.
- [6] Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study [J]. *ThrombHaemost*, 2001,85(3):430-434.
- [7] Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study [J]. *Lancet*, 2010,375(9715):657-663. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2.
- [8] Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study [J]. *Gut*, 2011, 60(7):937-943. DOI: 10.1136/gut.2010.228585.
- [9] Chung WS, Lin CL, Hsu WH, et al. Inflammatory bowel disease increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the hospitalized patients: a nationwide cohort study [J]. *Thromb Res*, 2015,135(3):492-496. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.025.
- [10] Fichera A, Cicchiello LA, Mendelson DS, et al. Superior mesenteric vein thrombosis after colectomy for inflammatory bowel disease: a not uncommon cause of postoperative acute abdominal pain[J]. *Dis Colon Rectum*, 2003,46(5):643-648. DOI: 10.1097/O1.DCR.0000064694.01021.91.
- [11] Johns DR. Cerebrovascular complications of inflammatory bowel disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 1991,86(3):367-370.
- [12] Schneiderman JH, Sharpe JA, Sutton DM. Cerebral and retinal vascular complications of inflammatory bowel disease[J]. *Ann Neurol*, 1979,5(4):331-337. DOI: 10.1002/ana.410050405.
- [13] Hatoum OA, Spinelli KS, Abu-Hajir M, et al. Mesenteric venous thrombosis in inflammatory bowel disease[J]. *J ClinGastroenterol*, 2005,39(1):27-31.
- [14] Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology [J]. *Gastroenterology*, 2014,146(3):835-848. e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.042.
- [15] Levy PJ, Tabares AH, Olin JW. Lower extremity arterial occlusions in young patients with Crohn's colitis and premature atherosclerosis: report of six cases[J]. *Am J Gastroenterol*, 1997,92(3):494-497.
- [16] Umit H, Asil T, Celik Y, et al. Cerebral sinus thrombosis in patients with inflammatory bowel disease: a case report[J]. *World J Gastroenterol*, 2005,11(34):5404-5407.
- [17] Younes-Mhenni S, Derex L, Berruyer M, et al. Large-artery stroke in a young patient with Crohn's disease. Role of vitamin B6 deficiency-induced hyperhomocysteinemia [J]. *J Neurol Sci*, 2004,221(1-2):113-115. DOI: 10.1016/j.jns.2004.03.016.
- [18] Novacek G, Haumer M, Schima W, et al. Aortic mural thrombi in patients with inflammatory bowel disease: report of two cases and review of the literature[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2004,10(4):430-435.
- [19] Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008,6(1):41-45. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.016.
- [20] 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-94S. DOI: 10.1378/chest.11-2301.
- [21] Nguyen GC, Wu H, Gulamhusein A, et al. The utility of screening for asymptomatic lower extremity deep venous thrombosis during inflammatory bowel disease flares: a pilot study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013,19(5):1053-1058. DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182802a65.
- [22] Ra G, Thanabalalan R, Ratneswaran S, et al. Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients[J]. *J Crohns Colitis*, 2013,7(10):e479-485. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.03.002.
- [23] Shen J, Ran ZH, Tong JL, et al. Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007,26(5):653-663. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03418.x.

(收稿日期:2017-03-13)

(本文编辑:张敏 谢朝辉)