

中国急性血栓性疾病抗栓治疗共识

中国医药教育协会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会心脑血管学组, 急性血栓性疾病急诊专家共识组



扫码阅读

通信作者: 马青变, 女, 博士, 主任医师, 北京大学第三医院; 郑亚安, 男, 主任医师, 北京大学第三医院; 朱继红, 男, 博士, 主任医师, 北京大学人民医院; 陈玉国, 男, 博士, 主任医师, 山东大学齐鲁医院

doi: 10. 3969/j. issn. 1002 - 1949. 2019. 06. 001

急性血栓性疾病是临床常见的一大类急症, 属于急性非创伤性血管急症的范畴; 按照累及的血管系统分类可分为动脉系统血栓栓塞和静脉系统血栓栓塞, 按照解剖器官分类可以分为头颈部血栓栓塞、胸部血栓栓塞、腹部血栓栓塞、肢体血栓栓塞等。动脉系统血栓栓塞表现为受累血管支配的相应器官缺血, 甚至坏死, 及时的血管再灌注治疗可以挽救相应器官, 也直接影响患者的预后; 静脉系统血栓栓塞包括肺栓塞和深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT), 表现为受累静脉的回流障碍, DVT 血栓脱落后表现为肺血管栓塞, 重者可危及生命, 需要在时间窗内给予再灌注治疗。目前国内外尚缺乏针对急性血栓性疾病抗栓治疗的共识或者指南。因此, 中华医学会急诊医学分会和中国医药教育协会急诊医学分会组织相关领域专家组成共识编制组, 共同编制了《中国急性血栓性疾病抗栓治疗共识》, 旨在规范并提升临床医师对急性血栓疾病的诊断和抗栓治疗的实践能力, 为进一步开展临床实践和相关研究提供指导意见。

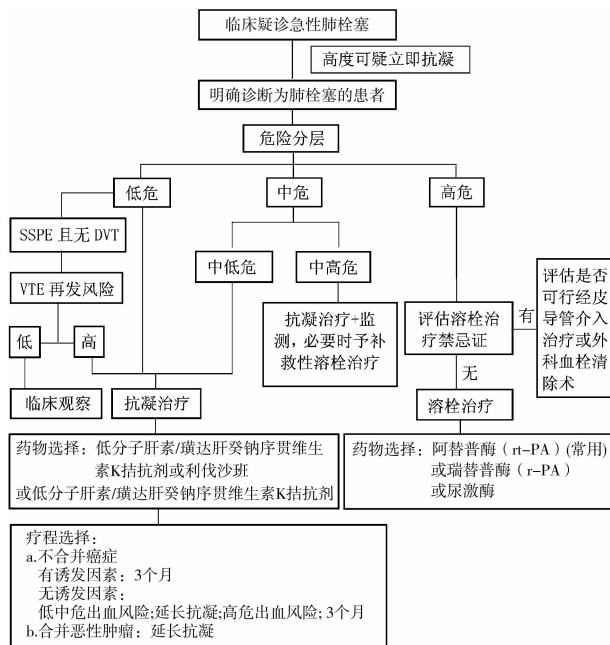
共识的制订过程包括: 提出关键问题, 系统收集相关文献, 撰写初稿, 提交共识编写组专家函审, 提出修改意见。修订后召开专家讨论会, 确定终稿, 再次提交共识编写组专家审核定稿。本共识按国际通用的方式, 标示了诊断方法、药物和各种治疗方法的应用推荐类别与证据水平。推荐类别: I 类为已证实和 (或) 一致认为有益和有效; II 类为疗效的证据尚不一致或存在争议, 其中相关证据倾向于有效的为 II a 类, 尚不充分的为 II b 类; III 类为已证实或者一致认为无用或无效, 甚至可能有害。证据水平: 证据来自多项随机对照临床试验或多项荟萃分析为 A 级, 证据来自单项随机对照临床试验或非随机研究为 B 级, 证据来自小型研究或专家共识为 C 级。

一、静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 的抗栓治疗

1 肺血栓栓塞症

肺血栓栓塞症是由来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致, 以肺循环和呼吸功能障碍为主要病理生

理特征和临床表现, 通常所称的急性肺栓塞即肺血栓栓塞症。急性肺栓塞是导致死亡的常见疾病, 每年可造成 50 000 ~ 200 000 人死亡。在心血管疾病中, 肺栓塞是继冠心病和卒中导致死亡的第三大病因^[1-2]。肺栓塞治疗中, 抗栓治疗对于降低患者病死率、预防 VTE 再发极为重要, 结合目前循证医学证据, 本共识对肺栓塞抗栓治疗形成推荐意见。肺栓塞抗栓治疗流程图见图 1。



注: SSPE 为亚段肺栓塞; DVT 为深静脉血栓; 诱发因素: 如手术、创伤、制动、妊娠、口服避孕药或激素替代治疗等

图 1 肺栓塞抗栓治疗流程图

1.1 急性肺栓塞早期死亡风险分层 根据患者血流动力学及肺栓塞严重指数 (pulmonary embolism severity index, PESI) 将急性肺栓塞的早期死亡风险分为高危、中危、低危。临床上出现休克或持续性低血压者为高危急性肺栓塞; 对不伴休克或持续低血压的非高危患者, 根据 PESI, 或其简化版 PESI

(sPESI)(见表 1),区分中危及低危患者。根据是否存在右心室功能障碍及心肌损伤生物标志物异常,将中危患者分为中高危及中低危(见表 1)^[3-4]。

表 1 急性肺栓塞早期死亡风险分层

早期死亡风险	风险指标和评分			
	休克或低血压	PESI 分级 III ~ V 级或 sPESI > 1 ^a	影像学提示右心功能不全 ^b	心脏相关实验室指标 ^c
高危	+	(+) ^d	+	(+) ^d
中危 中-高危	-	+	双阳性	
中-低危	-	+	一个(或没有)阳性	
低危	-	-	选择性检查;若检查,双阴性 ^e	

注:PESI 为肺栓塞严重指数;sPESI 为简化版肺栓塞严重指数;^aPESI 分级 III ~ V 级提示 30 天病死率中-极高,sPESI > 1 提示 30 天病死率高;^b右室功能不全超声心动图指标包括右室扩大和(或)收缩末期右室左室直径比值增高(大多数研究报告阈值为 0.9 ~ 1),右室游离壁运动功能减低,三尖瓣返流速度增快,或以上各指标联合;右室功能不全动脉造影(四腔心切面)指标包括收缩末期右室左室直径比值增高(阈值为 0.9 ~ 1);^c心肌损伤标志物异常(如肌钙蛋白 T/I 浓度升高)或(右)心功能不全所致心力衰竭(血浆脑钠肽浓度升高);^d对于伴有休克或低血压的急性肺栓塞患者无需评估 PESI 或 sPESI 或实验室检查;^e对于 PESI 分级 I ~ II 级或 sPESI = 0 的患者,若心脏相关实验室指标或影像学提示右心功能不全,也被列为中-低危组,这适用于影像学或实验室指标早于临床严重程度评估的情况

1.2 抗栓治疗 急性肺栓塞的抗栓治疗主要包括抗凝治疗、溶栓治疗、经皮导管介入治疗及外科血栓清除术,其目的在于恢复闭塞肺动脉的血流以挽救生命,或者预防潜在致命性栓塞的再发。

1.2.1 抗凝治疗

1.2.1.1 抗凝适应证

在急性肺栓塞患者中,及时抗凝是预防早期死亡和 VTE 再发的主要治疗方式,对于高或中度临床可能性的患者,等待诊断结果的同时应给予抗凝治疗。所有明确诊断为急性肺栓塞且无抗凝禁忌证,需要立即开始抗凝治疗^[11]。然而,对于亚段肺栓塞(subsegmental pulmonary embolism, SSPE)是否需要抗凝治疗目前尚无明确结论。

SSPE 是指 5 级及以下肺动脉血管的栓塞,临床可以无任何症状,或轻微症状,或由肺梗死导致的胸膜炎胸痛^[1]。其中无任何症状的肺栓塞通常在由于其他原因进行影像学检查时发现,可称为偶发性亚段肺栓塞(incidental SSPE)。随着 CT 肺动脉造影技术的发展,SSPE 的诊断率明显提高,在明确诊断为肺栓塞的患者中,SSPE 的比例已经从接近 5% 升高到超过 10%^[5]。

既往所有明确诊断为肺栓塞且无抗凝禁忌证的患者立即开始抗凝治疗,然而,Prasa 等^[6]表明,抗凝治疗对于许多 SSPE 者可能无益,并且可能由于不必要的使用抗凝剂而导致不良事件增加。抗凝治疗的主要目的在于预防 VTE 的再发,对于 SSPE 来讲,目前无明确证据表明 SSPE 是否和肺栓塞的 VTE 复发率相同。2010 年 Donato 等^[7]进行的一项队列研究发现,在未被抗凝治疗的 SSPE 患者中,随访 3 个月时复

发率和病死率均为 0。而 2013 年 den Ester 等^[8]对 3728 例肺栓塞患者进行的一项队列研究发现,SSPE 与近端肺栓塞患者的 VTE 复发率及病死率相同。因此,对于 SSPE 患者,需要临床医生根据患者的 VTE 再发风险及出血风险做出恰当临床判断。结合目前循证医学证据,对于 SSPE 伴低 VTE 再发风险的患者,建议进行临床观察;而对于 SSPE 伴高 VTE 再发风险的患者,建议进行抗凝治疗^[5]。

推荐意见 1:对于高或中度急性肺栓塞临床可能性的患者,等待诊断结果的同时应给予抗凝治疗。(I C)

推荐意见 2:所有明确诊断为急性肺栓塞(亚段肺栓塞 SSPE 除外)且无抗凝禁忌证,需立即开始抗凝治疗。(I C)

推荐意见 3:SSPE,且无下肢近端 DVT 患者,伴低 VTE 再发风险的患者,建议进行临床观察(II C),而对于 SSPE 伴高 VTE 再发风险的患者,建议进行抗凝治疗。(II C)

1.2.1.2 抗凝药物

在所有需要抗凝的肺栓塞患者中,至少需要抗凝治疗 3 个月,目前传统的抗凝治疗即及时给予肠道外抗凝药[普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)、磺达肝癸钠],并且尽早给予维生素 K 拮抗剂,通常需重叠治疗 5 d 以上,当国际标准化比值(INR)达到目标范围(2.0 ~ 3.0)并持续 2 d 以上时,停用肠道外抗凝药。近年来,新型口服抗凝药发展迅速,在某些情况下,可替代传统的抗凝治疗。在大多数的低中危肺栓塞患者中,可考虑利伐沙班、达比加群作为抗凝治疗替代方案。其中利伐沙班不需要提前肝素化,可立即应用^[9],或在应用肠道外抗凝药物 1 ~ 2 d 后开始应用,但需要在前 3 周增加药物剂量。而在应用达比加群作为替代方案时,仍需提前应用肠道外抗凝药。

推荐意见 4:对于高危肺栓塞患者,推荐立即静脉给予 UFH 抗凝治疗。(I C)

推荐意见 5:对于大多数中低危肺栓塞患者,推荐予 LMWH 或磺达肝癸钠抗凝治疗。(I A)

推荐意见 6:对于大多数中低危肺栓塞患者,推荐可以利伐沙班(15 mg 每天两次,持续治疗 3 周后改为 20 mg 每天一次)替代肠道外抗凝药维生素 K 拮抗剂治疗。(I B)

推荐意见 7:对于大多数中低危肺栓塞患者,推荐可以达比加群(150 mg 每天两次,对于年龄 > 80 岁或使用维拉帕米的患者,剂量为 110 mg 每天两次)替代维生素 K 拮抗剂治疗,联合肠道外抗凝治疗。(I B)

推荐意见 8:对于有严重肾功能不全肺栓塞患者,不推荐使用新型口服抗凝药。(III A)

初始抗凝治疗中,LMWH、磺达肝癸钠抗凝疗效优于 UFH,发生大出血、肝素诱导血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT)的风险也低。而 UFH 具有半衰期短、可迅速被鱼精蛋白中和的优点,推荐用于拟直接再灌注治疗以及严重肾功能不全[肌酐清除率(CrCl) < 30 mL/min]或重度肥胖患者^[2]。各抗凝药的使用剂量如下^[4]:①UFH:首先给予负荷剂量 2000 ~ 5000 IU 或 80 IU/kg 静脉注射,继之以 18 IU/(kg · h)持续静脉滴注。在初始 24 h 内需每 4 ~ 6 h

测定活化的部分凝血酶原时间 (APTT) 一次, 并根据 APTT 调整 UFH 的剂量, 每次调整剂量后 3 h 再测定 APTT, 使其尽快达到并维持于正常值的 1.5 ~ 2.5 倍。治疗达到稳定水平后, 改为每天测定 APTT 一次。应用 UFH 可能会引起 HIT, 在使用第 3 ~ 5 天必须复查血小板计数。若需较长时间使用 UFH, 应在第 7 ~ 10 天和第 14 天复查血小板计数, UFH 使用 2 周后则较少出现 HIT。② LMWH: 按照体质量给药, 无需监测, 但在妊娠期间需定期监测抗 Xa 因子活性。③ 磺达肝癸钠: 体质量 < 50 kg 患者 5 mg 每天一次, 体质量 50 ~ 100 kg 患者 7.5 mg 每天一次, 体质量 > 100 kg 患者 10 mg 每天一次。④ 维生素 K 拮抗剂: 华法林的初始剂量为 1 ~ 3 mg, 某些患者如老年、肝功能受损、慢性心力衰竭和高出血风险患者, 初始剂量还可适当降低。应尽早给予口服抗凝药, 最好与肠道外抗凝剂同日, 通常需重叠治疗 5 d 以上, 当 INR 达到目标范围 (2.0 ~ 3.0) 并持续 2 d 以上时, 停用 UFH、LMWH 或磺达肝癸钠。

近年来新型口服抗凝药发展迅速, 主要包括凝血因子 Xa 抑制剂 (利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班等)、凝血因子 IIa 抑制剂 (达比加群等)。目前多项研究表明在肺栓塞患者中, 新型口服抗凝药与肠道外抗凝序贯华法林抗凝治疗相比, 具有良好的有效性及安全性, 可替代标准的肠道外抗凝序贯华法林抗凝治疗^[10]。此外, 与肝素序贯华法林抗凝相比, 新型口服抗凝药具有快速起效、与食物药物相互作用少、无需监测、用药方便等特点, 且利伐沙班和阿哌沙班不需要提前肝素化^[9], 适合长期服用。但在以下各亚组患者中, 新型口服抗凝药是否可替代传统抗凝治疗方案, 目前尚无明确证据, 如肿瘤患者^[11]、妊娠哺乳期^[12-13]、肝肾功能异常^[14]、同时服用非甾体类消炎药 (NSAIDs) 类药物或抗血小板药、消化道出血风险高、高凝状态、肥胖患者^[15]。目前在我国, 只有利伐沙班、达比加群被批准可用于治疗肺栓塞。

虽然目前证据不多, 但部分文献证明, 对于肺栓塞合并恶性肿瘤患者的长期抗凝, LMWH 的有效性及安全性略强于华法林。2013 年的一项 RCT 表明, LMWH 在恶性肿瘤患者的 VTE 二级预防方面优于华法林^[16]。2015 年一项涉及 900 人的全球范围内的 RCT 证明, 在长期治疗 (6 个月) 中, 与华法林相比, LMWH 可以降低肺栓塞合并恶性肿瘤患者的非大出血概率, 而对 VTE 复发、大出血及病死率无影响^[17]。此外, 对于合并恶性肿瘤的肺栓塞患者, LMWH 无需监测, 尤其是伴有口服障碍 (如伴呕吐) 的患者, 方便长期应用^[5]; 且在恶性肿瘤患者需要实施侵入性干预措施或发生 HIT 时, LMWH 与华法林相比更容易控制及调整。

推荐意见 9: 在肺栓塞合并恶性肿瘤且适用新型口服抗凝药的患者中, 长期抗凝 (3 个月) 推荐应用达比加群、利伐沙班。(II B)

推荐意见 10: 对于合并恶性肿瘤的患者, 推荐应用 LMWH 作为长期抗凝药^[15]。(II C)

1.2.1.3 抗凝治疗疗程

急性肺栓塞抗凝治疗的目的在于预防 VTE 复发。目前

证据表明, 急性肺栓塞患者应接受至少 3 个月抗凝治疗。6 或 12 个月与 3 个月疗程相比, 急性肺栓塞的复发风险相似。长期抗凝可降低 VTE 复发风险约 90%, 但同时大出血风险每年增加 1% 以上, 长时程抗凝治疗因人而异^[4]。

目前证据表明, 在无明显诱因首次发生的肺栓塞患者中, 3 ~ 6 个月后继续抗凝治疗可预防 VTE 复发; 一旦停止抗凝, 则 VTE 复发风险与抗凝 3 ~ 6 个月相同。因此, 在这部分患者中, VTE 通常应该治疗 3 个月或延长抗凝治疗, 3 个月停止抗凝治疗或延长抗凝治疗主要取决于 VTE 复发风险, 其次是出血风险和患者偏好。如果 VTE 复发风险高, 出血风险为低中度, 通常选择延长抗凝治疗; 如果 VTE 复发风险低, 而出血风险高, 则通常在 3 个月时停止抗凝治疗^[18]。

恶性肿瘤是 VTE 复发的主要危险因素, 第一年 VTE 复发率约为 20%。因此, 恶性肿瘤患者在首次发生肺栓塞后应进行延长抗凝治疗^[3]。

目前尚无明确肺栓塞患者 VTE 复发评估风险体系, 下列情况具有长期高复发风险^[3]: ①既往有一次以上 VTE 发作; ②抗磷脂抗体综合征; ③遗传性血栓形成倾向; ④近端静脉残余血栓; ⑤出院时超声心动图检查提示持续性右心功能障碍。此外, 维生素 K 拮抗剂停用 1 个月后 D-二聚体阴性, 预示 VTE 不易复发。

基于现有证据, 可参照下述评估体系对抗凝治疗出血风险进行评估^[5]。其中, 低危 (0 个危险因素; 每年的大出血风险为 0.8%), 中危 (1 个危险因素; 每年大出血风险为 1.6%), 高危 (大于等于 2 个危险因素; 每年大出血风险 $\geq 6.5\%$) (见附表 2)。

总之, 是否继续抗凝治疗的风险获益比, 需要临床医生根据临床情况作出决定。另外, 延长抗凝治疗中, 应该定期 (如间隔 1 年) 进行评估是否需要继续抗凝。值得注意的是, “延长抗凝”一词并不是“终身治疗”的同义词; 它只是表明在急性事件发生后的三个月随访中, 无法确定抗凝疗程。在这些患者中, 应根据复发和出血风险之间的动态平衡, 定期重新评估撤销抗凝治疗的选择^[3]。

推荐意见 11: 有明确诱发因素 (如手术、创伤、制动、妊娠、口服避孕药或激素替代治疗等) 的急性肺栓塞患者, 建议抗凝治疗 3 个月, 优于 (i) 短疗程抗凝 (抗凝疗程 < 3 个月) (I B), (ii) 长疗程抗凝 (如 6、12、24 个月) (I B), (iii) 延长抗凝 (无预期抗凝终点) (I B)。

推荐意见 12: 对于无明显诱因首次发生肺栓塞, 伴有低-中度出血风险的患者, 推荐延长抗凝治疗 (无预期抗凝终点) (II B); 伴有高度出血风险的患者, 推荐 3 个月抗凝治疗 (I B)。

推荐意见 13: 对于无明显诱因的复发肺栓塞, 伴有低度出血风险的患者, 推荐延长抗凝治疗 (无预期抗凝终点) (I B); 伴有中度出血风险的患者, 推荐延长抗凝治疗 (无预期抗凝终点) (II B); 伴有重度出血风险的患者, 推荐 3 个月抗凝治疗 (II B)。

推荐意见 14: 对于肺栓塞合并恶性肿瘤的患者, 推荐延

长疗程抗凝(无预期抗凝终点)(对非高危出血患者, I B; 对高危出血患者, II B)。

1.2.2 溶栓治疗

1.2.2.1 溶栓治疗时间窗

推荐意见 15:急性肺栓塞发病 48 h 内开始行溶栓治疗, 疗效最好; 对于有症状的急性肺栓塞患者在 6 ~ 14 d 溶栓治疗仍有一定作用。

1.2.2.2 溶栓治疗适应证 中高危急性肺栓塞患者是否需要溶栓治疗一直存在争议。在患者出现血流动力学不稳定和休克之前, 早期发现和逆转右心室功能障碍可能对这种疾病的治疗至关重要, 而溶栓可以迅速改善右心室功能和肺灌注。然而, 溶栓治疗与一些不良反应相关, 如颅内出血 (intracerebral hemorrhage, ICH), 这是一种罕见的严重并发症^[19]。目前证据表明, 在中高危患者中, 溶栓治疗可以降低 VTE 再发率和病死率, 但增加出血风险^[19-21]。2017 年一项系统评价表明在中高危急性肺栓塞患者中, 溶栓辅助抗凝的治疗方法可能减轻肺动脉高压并阻止病情恶化, 但同时也会增加出血, 尤其是颅内出血风险。目前仍没有充分的证据支持全身溶栓可用于所有急性亚急性肺栓塞^[17]。因此, 对于中高危患者, 需密切监测病情变化, 一旦出现低血压, 应及时进行溶栓治疗。然而, 对于病情出现恶化, 但尚未达到低血压的患者, 当抗凝治疗出血风险低时, 也可能需要进行溶栓治疗, 比如, 患者出现心率进行性增快, 血压下降但收缩压仍 > 90 mm Hg, 颈静脉压增高, 肺换气功能恶化, 休克征象出现 (皮肤发冷、尿量减少、意识模糊), 超声心动图所示的右心功能恶化, 心肌损伤标志物升高^[5]。

推荐意见 16:对于高危肺栓塞患者, 推荐溶栓治疗。(I B)

推荐意见 17:对于没有休克或低血压的肺栓塞患者, 不推荐常规全身溶栓治疗。(III B)

推荐意见 18:推荐对中高危的急性肺栓塞患者严密监测以及及时发现血流动力学失代偿, 同时应及时行再灌注治疗。(I B)

推荐意见 19:推荐对中高危有血流动力学障碍临床征象的肺栓塞患者行溶栓治疗。(II a B)

1.2.2.3 溶栓治疗禁忌证

绝对禁忌证:出血性卒中; 3 ~ 6 个月缺血性卒中; 已知的结构性脑血管疾病 (如动静脉畸形) 或恶性颅内肿瘤; 近 3 周内重大外伤、手术或头部外伤; 疑似主动脉夹层; 1 个月内消化道出血; 已知的高出血风险。

相对禁忌证:年龄 ≥ 75 岁; 6 个月短暂性脑缺血发作 (TIA) 发作; 应用口服抗凝药; 妊娠或分娩后 1 周; 不能压迫止血部位的血管穿刺; 近期曾行心肺复苏; 难以控制的高血压 (收缩压 > 180 mm Hg 或舒张压 > 110 mm Hg); 严重肝功能不全; 感染性心内膜炎; 活动性溃疡。对于危及生命的高危急性肺栓塞患者, 大多数禁忌证应视为相对禁忌证。

1.2.2.4 溶栓治疗方案 我国临床上常用溶栓药物有尿激酶、阿替普酶 (rt - PA) 和瑞替普酶 (r - PA), 目前我国大多数

医院采用的是 rt - PA, 目前标准剂量为 rt - PA 100 mg 在 2 h 内静脉滴注。部分研究证明, 与标准剂量 rt - PA 相比, 低剂量 rt - PA 有效性以及安全性更好^[23], 尤其在体质量 < 65 kg 和右心功能障碍的患者中获益更多。针对国人的一项 RCT 研究显示, 半量 rt - PA (50 mg rt - PA 在 2 h 内静脉滴入) 溶栓治疗急性肺栓塞与全量 (100 mg rt - PA 在 2 h 内静脉滴入) 相比有效性相似, 以及可能具有更好的安全性^[24]。因此, 在 rt - PA 剂量方面, 本共识推荐 50 ~ 100 mg 持续静脉滴注 2 h, 体质量 < 65 kg 的患者总剂量不超过 1.5 mg/kg。

1.2.3 经皮导管介入治疗

推荐意见 20:对于存在全身溶栓禁忌证或全身溶栓治疗失败的肺栓塞患者, 应考虑经皮导管介入治疗作为外科血栓清除术的替代方案。(II a C)

推荐意见 21:如果溶栓治疗的出血预期风险很高, 可考虑在中高危患者中进行经皮导管介入治疗。(II b B)

1.2.4 外科血栓清除术 高危急性肺栓塞以及选择性的中高危急性肺栓塞患者, 尤其是对于溶栓禁忌或失败的患者可应用外科血栓清除术, 但循证医学证据极少。术前溶栓增加出血风险, 但不是外科血栓清除术的绝对禁忌证。

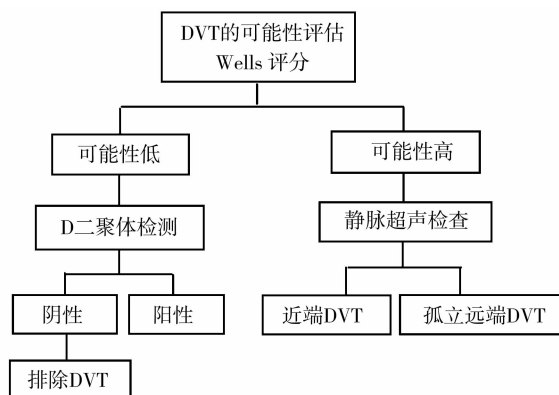
推荐意见 22:外科血栓清除术适用于存在溶栓治疗禁忌证或全身溶栓治疗失败的肺栓塞高危患者。(I C)

推荐意见 23:如果溶栓治疗的出血预期风险很高, 可考虑在中高危患者中进行外科血栓清除术。(II b C)

2 DVT

2.1 定义 DVT 是血液在深静脉内不正常凝结引起的静脉回流障碍性疾病, 常发生在下肢^[25]。根据下肢 DVT 形成的解剖部位将血栓分为中央型、周围型和混合型血栓^[26-27]。近端 DVT (髂 - 股静脉血栓形成, 亦称中央型 DVT) 是指包括腘静脉及以上的血栓。远端 DVT 是指腘静脉以下的血栓 (亦称周围型 DVT), 包括小腿肌肉静脉丛和小腿深静脉。混合型 DVT 即周围型和中央型 DVT 同时存在^[26]。

2.2 诊断流程 (见图 2)



注: Wells 评分见附表 3

图 2 DVT 诊断流程图

2.3 抗栓治疗 主要包括抗凝治疗、溶栓治疗、血管介入治疗及外科血栓清除术。见图 3。

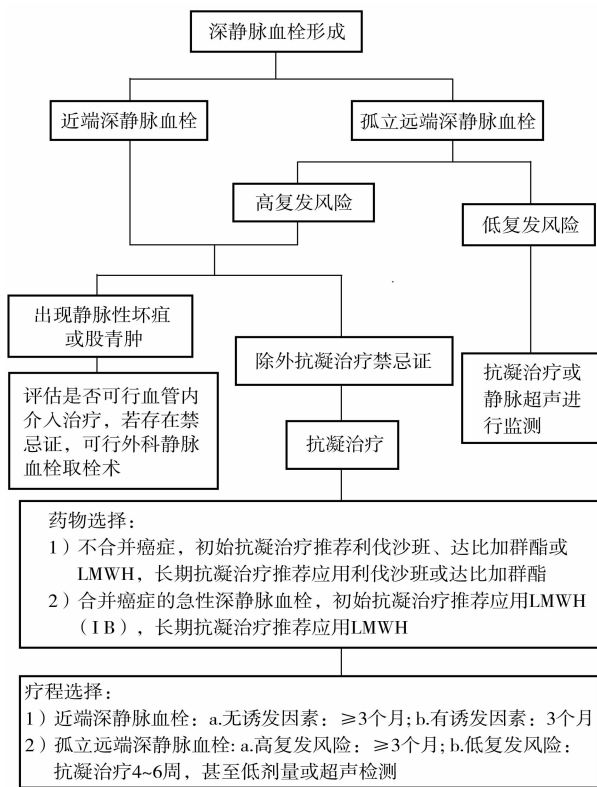


图 3 DVT 抗栓治疗流程图

2.3.1 抗凝治疗 抗凝治疗是首选治疗也是基本治疗, 对于降低肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 及血栓后综合征 (post-thrombosis syndrome, PTS) 发生率及减缓 DVT 进一步蔓延、再发及死亡有重要作用^[28]。

2.3.1.1 抗凝治疗适应证 孤立性远端 DVT 患者目前是否需要抗凝治疗仍存在争议^[29-30]。2016 年的一项 RCT 表明, 对于远端 DVT 患者, 肝素在有效性方面并不优于安慰剂, 但出血率较安慰剂组升高^[31]。孤立性远端 DVT 抗凝治疗的主要目的是预防远端血栓发展为近端血栓或肺栓塞。因此, 对于孤立性远端 DVT 进行危险分层, 据此进行抗凝治疗的选择是合理的, 危险分层见附表 4^[32]。

推荐意见 1: 对于所有明确诊断的近端 DVT 患者都应该接受抗凝治疗。

推荐意见 2: 具有高复发风险的孤立远端 DVT 应同近端 DVT 患者一样接受抗凝治疗; 复发风险低者, 可考虑缩短时间治疗 (4~6 周), 甚至降低抗凝药物剂量或者进行静脉超声进行监测。

2.3.1.2 抗凝治疗禁忌证 ①活动性出血及高危出血风险患者^[33]; ②肾功能损伤患者使用维生素 K 拮抗剂或 LMWH 增加出血风险^[28]; ③近期中枢神经系统出血患者^[33]; ④HIT。

2.3.1.3 抗凝药物

目前多项研究表明, 在不合并癌症的 DVT 患者中, 新型口服抗凝药与肠道外抗凝药华法林抗凝治疗相比, 具有良好的有效性及安全性^[32,34]。此外, 新型口服抗凝药具有快速起效, 与食物药物相互作用少, 无需监测, 用药方便等特

点^[35], 且利伐沙班和阿哌沙班不需要提前肝素化, 适合长期服用^[30]。然而, 在应用新型口服抗凝药之前应监测肝肾功能, 并根据肝肾功能情况进行 (肝肾功损害等)。对于合并癌症的 DVT 患者, 目前仍建议应用 LMWH^[36], 具体用法用量如下^[33]:

1) 维生素 K 拮抗剂 华法林通过减少凝血因子 II、VII、IX 与 X 的合成等环节发挥抗凝作用。治疗初始多与肠道外抗凝药合用, 建议剂量为 2.5~5 mg/d, >75 岁及存在高危出血风险者初始剂量可进一步减低, 2~3 d 后开始测定 INR 值, 当华法林的抗凝强度为 INR 2.0~3.0, 并持续 24 h 后停用肠道外抗凝药, 继续华法林治疗。

2) 肝素 ①UFH: 其主要作用机制是与抗凝血酶 (AT) 结合, 加速 AT 对 Xa 因子的中和。UFH 剂量差异较大, 使用时必须监测。通常首先静脉给予 80 U/kg 负荷剂量, 之后以 18 U/(kg·h) 静脉泵入, 以后每 4~6 h 根据 APTT 调整剂量, 使其延长至正常对照值的 1.5~2.5 倍。治疗达到稳定水平后, 可改为每天一次测定 APTT。对于每天需要应用较大剂量 UFH (一般指剂量 >35 000 U/d) 仍不能达到治疗范围 APTT 的患者, 推荐通过测定抗 Xa 因子水平以指导 UFH 剂量。UFH 可引起 HIT, 在使用 3~6 d 注意复查血小板。HIT 诊断一旦成立, 应立即停用 UFH。一般停用 10 d 内血小板数量开始逐渐恢复。肝素治疗的患者若出现严重的出血, 应立即停用或减量, 一般 4 h 后抗凝作用消失。严重者可用硫酸鱼精蛋白中和, 硫酸鱼精蛋白注射液 1~1.5 mg 可中和 1 mg 肝素。②LMWH 主要与 AT、Xa 因子结合形成复合物发挥来抗凝作用。LMWH 半衰期较长 (约 4 h), 皮下注射使用方便, 一般情况下无需监测凝血指标, HIT 发生率也显著低于 UFH, 目前已逐步取代 UFH。临床上按体重质量给药, 每次 100 U/kg, 每 12 h 一次。但需要注意的是, 对于有高度出血危险的患者以及严重肾功能不全的患者, 抗凝治疗应该首选 UFH 而不是 LMWH。③磺达肝癸钠: 是选择性 Xa 因子抑制剂。一般 5~7.5 mg 皮下注射, 1 次/d, 无需监测, 但由于其消除随体重减轻而降低, 对体质量 <50 kg 的患者慎用。中度肾功能不全的患者 (CrCl 30~50 mL/min) 应减量 50% 使用。严重肾功能不全的患者 (CrCl <30 mL/min) 禁用。

3) 新型口服抗凝药 如利伐沙班为特异性的直接抑制 Xa 因子, 阻断了凝血酶生成的爆发而抑制血栓形成。建议给予利伐沙班 15 mg 每天两次, 共 3 周, 此后, 20 mg 每天一次至少 3 个月, 并根据 DVT 的危险因素来决定长期治疗的时间。对于 CrCl 30~49 mL/min 的患者, 应进行获益-风险评估。如出血风险超过 VTE 复发风险, 必须考虑将剂量从 20 mg 每天一次降低为 15 mg 每天一次。对 CrCl 15~29 mL/min 的患者应慎用。达比加群酯: 一次 150 mg, 每天两次, 应接受至少 5 d 的肠外抗凝剂治疗后开始, 注意严重肾功能不全者应禁用。

推荐意见 3: 对于不合并癌症的急性 DVT 患者, 初始抗凝治疗推荐应用利伐沙班、达比加群酯或 LMWH (IC), 长

期抗凝治疗推荐应用利伐沙班或达比加群酯(II B)。

推荐意见 4:对于合并癌症的急性 DVT 患者,初始抗凝治疗推荐应用 LMWH(I B),长期抗凝治疗推荐应用 LMWH(II C)。

2.3.1.4 抗凝治疗疗程

抗凝治疗可预防 VTE 的复发,然而随着抗凝治疗疗程的延长,出血风险亦增加。因此,应根据抗凝治疗的风险获益比选择恰当的疗程。基于现有证据,可参照下述评估体系对抗凝治疗出血风险进行评估^[3]。其中,低危(0 个危险因素;每年的大出血风险为 0.8%),中危(1 个危险因素;每年大出血风险为 1.6%),高危(大于等于 2 个危险因素;每年大出血风险 $\geq 6.5\%$)(见附表 2)。

活动性癌症是 VTE 复发的主要危险因素,第一年 VTE 复发率约为 20%^[32]。因此,合并活动性癌症的 DVT 患者应进行延长抗凝治疗^[37-38]。

推荐意见 5:对于继发于可逆危险因素(如手术、长途旅行、外伤等)的近端 DVT 患者,推荐抗凝治疗 3 个月。(I B)

推荐意见 6:对于无诱发因素的 DVT 患者,无论是近端还是远端,推荐抗凝治疗 ≥ 3 个月。(I B)

推荐意见 7:对于无诱发因素的初发近端 DVT 患者,低、中度出血风险者予延长抗凝治疗(I B);高度出血风险者予 3 个月抗凝治疗。(I B)

推荐意见 8:对于无诱发因素的复发 DVT 患者,如出血风险低危,推荐延长抗凝治疗,优于 3 个月抗凝(I B);如出血风险中危,建议延长抗凝治疗,优于 3 个月抗凝(II B);如出血风险高危,建议 3 个月抗凝,优于延长抗凝(II B)。

推荐意见 9:对于恶性肿瘤相关的下肢 DVT 患者,推荐延长抗凝治疗。

推荐意见 10:对于高复发风险的孤立远端 DVT 患者,抗凝治疗至少 3 个月(与近端 DVT 相同)。

推荐意见 11:对于低复发风险的孤立远端 DVT 患者,抗凝治疗可以 4~6 周,甚至低剂量或超声检测。

2.4 溶栓治疗 溶栓方式有导管引导的溶栓治疗(catheter-directed thrombolysis, CDT)及全身溶栓,目前推荐首选 CDT 溶栓,CDT 是应用溶栓导管将溶栓药物直接注入血栓部位,而全身溶栓则是全身静脉用药,相比之下 CDT 具有血栓溶解率高、治疗时间短、出血量少、血栓后综合征(PTS)发生率低及并发症少等优势,为临床溶栓治疗首选^[25,39]。

推荐意见 12:CDT 适应证包括急性近端 DVT(髂、股、腘静脉)、全身状况好、预期生命 >1 年和低出血并发症的风险。

推荐意见 13:溶栓治疗的禁忌证包括溶栓药物过敏;近期(2~4 周内)有活动性出血,包括严重的颅内、胃肠、泌尿道出血;近期接受过大手术、活检、心肺复苏、不能实施压迫的穿刺;近期有严重的外伤;严重难以控制的高血压(血压 $>160/110$ mm Hg);严重的肝肾功能不全;细菌性心内膜炎;出血性或缺血性脑卒中病史;动脉瘤、主动脉夹层、动静脉畸形;年龄 >75 岁和妊娠者。

2.5 血管介入治疗 DVT 的血管介入治疗主要包括 CDT 和经皮机械血栓清除术(percutaneous mechanical thrombectomy, PMT),PMT 通常与溶栓相结合,另外还包括机械除栓治疗^[28,40]。

推荐意见 14:对于下肢 DVT 患者,不推荐常规血管内治疗。(II b C)

推荐意见 15:对于急性症状性髂股 DVT 且出血风险低者,可考虑进行血管介入治疗。(II a B)

推荐意见 16:进展的股腘静脉 DVT 患者,尽管已抗凝治疗或症状严重,可考虑进行血管介入治疗。(II b B)

推荐意见 17:低出血风险者如果出现静脉性坏疽或股青肿,应考虑血管介入治疗。(I B)

2.6 外科血栓清除术

推荐意见 18:对于出现静脉性坏疽或股青肿的患者,若存在 CDT 的禁忌证,可行外科静脉血栓清除术^[28]。(II a A)

推荐意见 19:以下患者可从外科血栓清除术中受益:急性髂股 DVT 首次发作;症状持续时长 <14 d;低出血风险者;可自主活动、具有良好功能和可接受的预期寿命^[28]。(II b C)

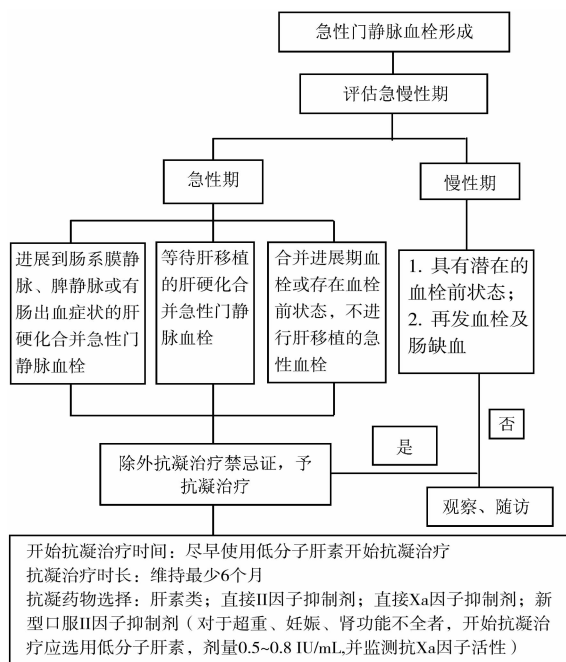
3 急性门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)

PVT 多继发于肝硬化。肝硬化可致凝血功能紊乱,不仅容易发生门脉高压相关胃十二指肠溃疡、门脉高压性胃病、食管胃静脉曲张破裂出血,也容易发生血栓形成。肝硬化患者中 10%~25% 可发生 PVT^[41],且发生率随着肝硬化严重程度增加而增加^[2]。

抗凝治疗是多数血栓性疾病的有效治疗措施。研究表明,抗凝治疗可改善 PVT 患者预后。抗凝治疗在不增加出血风险的基础上,可提高门静脉再通率^[42-44],显著降低 Child-Pugh 评分,改善纤维化程度,从而使病死率明显降低^[42-44]。但是,PVT 可引起门静脉高压、肠道淤血、消化道出血,抗凝治疗是否会增加出血风险尚有争议。另外,文献报道门静脉部分性血栓中有 30%~50% 可自发性溶解^[42,44],对此部分患者抗凝治疗的必要性也有不同意见。急性 PVT 抗栓治疗流程见图 4。

3.1 抗凝治疗有效性 抗凝治疗可有效抑制血栓扩展,有利于血栓自溶。文献报道,抗凝治疗后门静脉完全再通率 43%~75%,部分再通率 7%~43%,而未再通率 11%~40%,抗凝无效、血栓进展仅占 7%^[42,46-47]。2015 年一项 Meta 分析结果显示,肝硬化 PVT 接受抗凝治疗者门静脉再通情况明显高于未抗凝者($OR = 4.16, P = 0.0004$),血栓进展明显减少($OR = 0.061, P < 0.0001$)^[48]。

3.2 抗凝治疗适应证 文献报道,42 例门静脉部分血栓形成平均随访 27 个月,其中 19 例(45%)在没有对血栓进行干预的情况下发生了再通^[49]。综合文献报道,30%~50% PVT 患者在未抗凝情况下可自发再通^[49],但是,也有文献报道,在自发性再通者中有 21.4% 在后续的随访中发现血栓复发^[50]。现有关于抗凝治疗 PVT 的循证医学证据有限,多为小宗病例报道,尚缺乏大宗病例的随机、对照研究。另外,PVT 的分期、是否合并肝硬化、门静脉高压,使得病情错综复



注:急性期一般指血栓形成时间 < 60 d, 主要表现为急性腹痛、腹胀等症状;慢性期指血栓形成时间 > 60 d, 多表现为门静脉高压症的相关表现

图 4 急性 PVT 抗栓治疗流程图

杂, 是否采取抗凝治疗仍需持谨慎态度, 应尽量做到个体化。

推荐意见 1: 关于是否有必要对所有的 PVT 患者都进行抗凝治疗仍有争议。

3.2.1 PVT 的分期 急性期: 一般指血栓形成时间 < 60 d, 主要表现为急性腹痛、腹胀等症状, 但缺乏特异性, 易与其他腹部疾病混淆。慢性期: 指血栓形成时间 > 60 d, 多表现为门静脉高压症的相关表现。在临床中很难准确区分急、慢性血栓, 特别是对于既往有肝硬化病史者。但结合病史、症状、增强 CT 门静脉形态及侧枝循环建立情况, 有助于判断病史长短。

3.2.1.1 急性 PVT 的抗凝治疗

推荐意见 2: 对进展到肠系膜静脉、脾静脉或有肠出血症状的肝硬化合并急性 PVT 的患者应该进行抗凝治疗。

推荐意见 3: 所有等待肝移植的肝硬化合并急性 PVT 患者均应进行抗凝治疗。

推荐意见 4: 抗凝治疗也可用于合并进展期血栓或存在血栓前状态、不进行肝移植的急性 PVT 患者。

3.2.1.2 慢性 PVT 的抗凝治疗

推荐意见 5: 以下三种情况可进行抗凝治疗: 具有潜在的血栓前状态; 再发血栓及肠缺血; 在抗凝治疗前应采取措施治疗门静脉高压, 以降低出血风险。

3.3 肝硬化 PVT 的预防 肝硬化患者血浆处于高凝状态, 其发生静脉血栓的风险明显升高。研究证明, LMWH (如依诺肝素) 可以用来预防等待移植的肝硬化患者 PVT 的形成。2012 年, 意大利的一项非盲单中心随机对照试验对肝硬化患

者预防性抗凝治疗的安全性和有效性进行了研究^[51], 70 例肝硬化患者 (Child - Pugh 评分 B7 ~ C10) 被随机分为治疗组 (依诺肝素 4000 IU/d, 48 周) 和非治疗组。抗凝治疗组 PVT 发生率、肝功能失代偿、病死率均低于非治疗组, 未出现抗凝相关的出血并发症。但由于临床数据有限, 目前将 LMWH 推荐用于预防肝硬化 PVT 还为时尚早。

3.4 抗凝治疗开始时间

对于肝硬化合并 PVT 患者何时开始抗凝以及如何抗凝, 目前仍无明确指南或共识。现有研究大多支持早期进行抗凝治疗, 特别是对于急性期血栓形成, 开始抗凝的时间越早, 门静脉再通率越高^[46]。PVT 中约 60% 可累及肠系膜上静脉, 经抗凝治疗只有 2/95 的病例发生局限性肠坏死, 并使 39% 门静脉、80% 脾静脉、73% 肠系膜上静脉再通^[52]。早期抗凝治疗可有效防止血栓进展。PVT 未早期抗凝者, 以及血栓进展累及脾静脉、发生腹水者的门静脉再通率低^[52-53]。同时, 早期开始抗凝治疗可提高生存率。即使对于已有明确肠坏死, 抗凝治疗可改善症状, 预防血栓进展或复发。因此, 欧洲肝病研究协会推荐: 对于没有抗凝禁忌肝硬化合并 PVT 患者, 应尽早使用 LMWH 开始抗凝治疗^[54]。

但急性 PVT 依靠症状早期诊断较困难, 因此需要对肝硬化患者尤其是有血栓形成危险因素的患者定期筛查, 做到及时发现, 及时诊断。

推荐意见 6: 对于肝硬化合并 PVT 且无抗凝禁忌者, 应尽早使用 LMWH 开始抗凝治疗。(I A)

3.5 抗凝治疗时长 虽然多数研究认为延长抗凝时间是有益的, 但对于等待肝移植的失代偿期肝硬化患者, 是否会增加并发症以及对整体预后的影响仍然有待商榷, 而且, 目前尚无可以用来调整及停药的评价指标。欧洲肝病研究协会推荐: 抗凝治疗应维持最少 6 个月^[54]。另外, 对于伴有肠系膜上静脉血栓, 既往曾发生肠出血者建议长期抗凝; 对于等待肝移植者需延长抗凝治疗时间直至移植。

推荐意见 7: 急性 PVT 患者抗凝治疗应维持最少 6 个月。(I A)

3.6 抗凝药物

抗凝剂的种类很多, 作用靶点各不相同, 主要包括: ①间接 II 因子抑制剂: 肝素类 (UFH、LMWH) 和维生素 K 拮抗剂 (华法林); ②直接 II 因子抑制剂 (阿加曲班); ③直接 Xa 因子抑制剂 (利伐沙班); ④间接 Xa 因子抑制剂 (磺达肝癸钠); ⑤新型口服 II 因子抑制剂 (达比加群) 等。

LMWH 抗栓作用确切, 出血不良反应少, 无需监测凝血功能, 临床应用广泛。其实际使用剂量需根据体质量调整。对于肝、肾动脉不全者, 应适当减量, 但最适宜剂量难以确定。Cui 等^[55] 研究表明, LMWH 1 mg/kg (每天两次) 与 1.5 mg/kg (每天一次) 的治疗效果无差别, 但前者出血风险低。研究表明, 监测抗 Xa 水平并不能指导肝硬化患者的个体化治疗。抗 Xa 水平只能反映 LMWH 在血液中的浓度, 还易受抗凝血酶 III (AT III) 的影响, 该指标并不可靠。对于肾脏功

能异常及妊娠期患者,应严格监测并报告不良反应。

维生素 K 拮抗剂能抑制凝血酶合成,用于长期抗凝。但其安全范围小,个体差异大,药效易受食物和药物的影响,需长期监测,将 INR 控制在 2~3。但是肝硬化患者有着不同程度的凝血功能异常,因此有些学者认为将 INR 作为调整剂量的指标并不可靠。

利伐沙班是一种新型口服直接 Xa 因子抑制剂,使用时可以按固定剂量给药,无需因食物、体质量、轻度肝肾功能损害调整剂量,使用方便。另外,其生物利用度高,起效迅速,无需监测凝血功能。但肝功能 Child-Pugh 评分为 B 级、C 级的患者,为利伐沙班使用的禁忌证。目前利伐沙班治疗肝硬化 PVT 的经验尚少,仅有一些病例报道^[56-57]。

对于其他口服抗凝剂,如达比加群,目前仍缺少其在 PVT 中应用效果的相关报道。

较早研究多使用 UFH 或 LMWH,剂量也往往较大。欧洲研究中,约 25% 的病例使用 UFH 抗凝,约 65% 的病例使用 LMWH 序贯维生素 K 拮抗剂(维持 INR 2~3)抗凝^[52]。

在目前治疗 PVT 中,较多应用 LMWH 和维生素 K 拮抗剂。欧洲肝病研究协会推荐:对于超重、妊娠、肾功能不全者,开始抗凝应选用 LMWH,剂量介于 0.5~0.8 IU/mL,并监测抗 Xa 因子活性(I A)。口服维生素 K 拮抗剂用于长期抗凝治疗,并维持 INR 2~3^[54]。

哪种抗凝药物更安全、更有效,尚有不同观点。Billroth III 共识指出,LMWH 和维生素 K 拮抗剂的疗效相似^[58]。但 LMWH 较维生素 K 拮抗剂的出血风险更低^[46,51]。选择抗凝剂时还需要考虑到其不良反应的救治。对于维生素 K 拮抗剂,一旦发生出血,可使用凝血酶原复合物(PCC)快速、有效纠正。而 LMWH 尚缺乏有效拮抗剂。

推荐意见 8:对于超重、妊娠、肾功能不全者,开始抗凝应选用 LMWH,剂量介于 0.5~0.8 IU/mL,并监测抗 Xa 因子活性。(I A)

3.7 抗凝治疗并发症

食管胃底静脉曲张出血是肝硬化合并 PVT 患者进行抗凝治疗最严重的并发症。引起出血的最主要原因是门静脉高压。一般认为,肝病所致的凝血功能障碍和抗凝治疗都不会引起出血的发生,但会加重已有的出血。现有研究显示,肝硬化者行抗凝治疗的出血发生率为 5%~35%,其中包括门静脉高压引起的出血。为了减少出血风险,可在抗凝治疗前对曲张的静脉进行预处理,应用非选择性 β 受体阻滞剂、内镜下静脉曲张结扎术,或者联合治疗可以更好地预防静脉曲张出血。Condat 等^[59]研究表明,食管胃底静脉曲张行预处理后再行抗凝治疗不会增加出血风险($RR=0.9, P=0.9$)和加重出血程度。Francoz 等^[60]研究显示,接受维生素 K 拮抗剂抗凝治疗平均 8.1 个月后,19 例患者中只有 1 例发生食管静脉曲张结扎治疗术后溃疡出血,且该患者的出血可被质子泵抑制剂、输血等治疗纠正。因此,推荐静脉曲张内镜结扎待其完全愈合后再开始抗凝治疗。但如前所述,抗凝治疗开始

时间的延后会降低 PVT 的再通率。或许,对于中等程度曲张且无出血的静脉,运用非选择性 β 受体阻滞剂是不错的选择,但有待形成共识。血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 的急性 PVT 患者在抗凝治疗中更容易发生出血,抗凝治疗前输注血小板能降低出血的风险。在进行抗凝治疗前要充分评估风险,采取合适的方案和应对措施。

在 PVT 接受 UFH 抗凝者中,肝素诱导 HIT 的发生率高达 20%^[61]。而接受 LMWH 抗凝者的发生率较低。欧洲肝病研究协会推荐:抗凝治疗中,尤其是采用 UFH 抗凝者,如果血小板计数低于 $150 \times 10^9/L$ 或较基数下降 $\geq 50\%$,应警惕 HIT^[54]。

推荐意见 9:急性 PVT 抗凝治疗中,尤其是采用 UFH 抗凝者,如果血小板计数低于 $150 \times 10^9/L$ 或较基数下降 $\geq 50\%$,应警惕 HIT。(I A)

3.8 溶栓治疗

溶栓治疗 PVT 的经验较少,现存多为个案报道,缺乏大宗病例的对照研究。

溶栓治疗可采用经皮-肝途径,或经颈静脉-肝途径。文献报道门静脉开通率与单纯抗凝治疗相似。但约 50% 的病例发生了手术相关大出血,其中部分致命^[62-64]。两种途径中,经颈静脉-肝途径的并发症率低于经皮-肝途径。

文献报道,经外周静脉输入组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)对于肠系膜上静脉血栓有效^[64]。

经颈静脉肝内门体分流术(trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)可有效降低门静脉压力,提高急性期的溶栓效率^[65-67]。

切开取栓术的门静脉再通率只有 30%,且复发率高^[68]。

不进行溶栓或取栓,单纯腔内球囊扩张成形、支架植入术对术后发生的门静脉及肠系膜上静脉主干血栓是安全、有效的^[68]。

慢性 PVT 的远期结果较好。文献报道其 5 年生存率超过 70%^[70]。因而采取有创治疗前,需考虑风险/收益比。

二、动脉血栓性疾病的抗栓治疗

1 急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)

ACS 是一组由于急性心肌缺血引起的临床综合征,包括 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和不稳定型心绞痛(UA),通常将后两者合称为非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)。

2018 年发布的心肌梗死通用定义(第四版)^[71]仍将心肌梗死(MI)分为 5 型,1 型:斑块破裂或斑块侵蚀引起的急性动脉粥样硬化血栓形成;2 型:心肌供氧和需求失衡所致,与动脉粥样硬化血栓形成无关;3 型:猝死性心肌梗死;4 型:与经皮冠脉介入治疗(PCI)相关的 MI 为 4a 型,与 PCI 相关的支架内血栓形成为 4b 型,与 PCI 相关的再狭窄为 4c 型;5 型:为冠状动脉旁路移植术相关的 MI。本共识主要针对 1 型 MI。

ACS 在全球的发病率高,病死率高。动脉粥样硬化不稳

定斑块破裂或糜烂,导致冠状动脉内血栓形成是大多数 ACS 发病的主要病理基础,规范的抗凝及抗血小板治疗能够显著降低 ACS 患者不良心血管事件的发生率。结合目前循证医学证据和美国心脏病学会、欧洲心脏病学会及中国的指南推荐,本共识对 ACS 急性期的抗栓治疗形成推荐意见,使用 GRADE 方法对证据的质量和推荐意见的强度进行分级。ACS 抗栓治疗流程图见图 5。

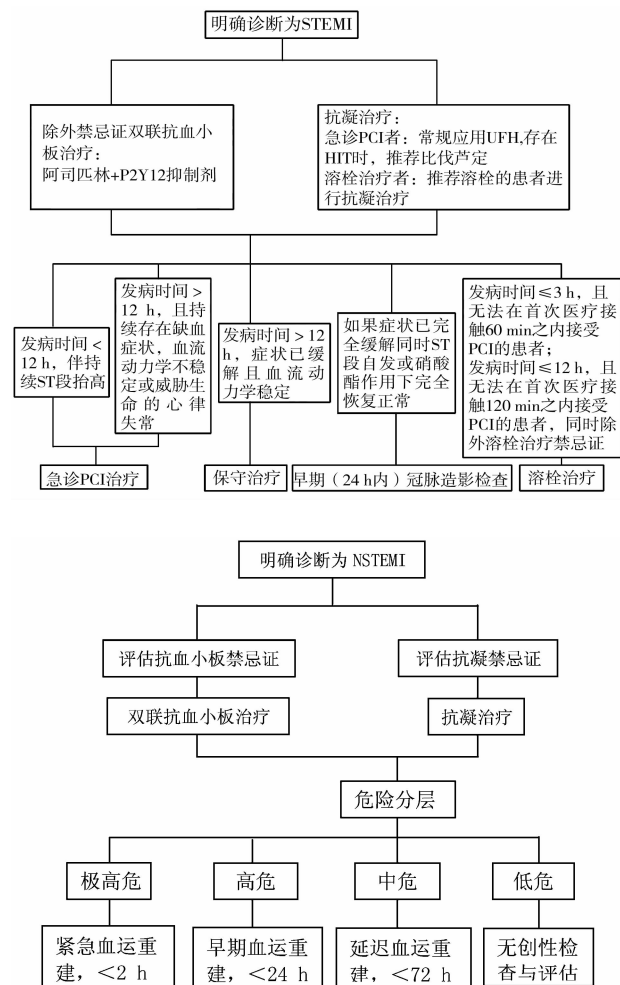


图 5 ACS 抗栓治疗流程图

1.1 ACS 的诊断

1.1.1 STEMI 和 NSTEMI 的诊断标准 MI 的诊断标准: 检出心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)值升高和(或)下降,

至少一次数值高于 99% 参考值上限,并至少伴有下述一项: 急性心肌缺血的症状;新的缺血性 ECG 改变;发生病理性 Q 波;新近存活心肌丢失的影像证据或新发节段性室壁运动异常;经冠脉造影包括冠脉内影像或尸解确定的冠脉血栓。为了即时的治疗决策如再灌注治疗,实践中结合 ECG 表现将 MI 分为 STEMI 和 NSTEMI; ECG 表现为相邻两个以上导联 ST 段弓背向上抬高、新出现的左束支传导阻滞或超急性期 T 波改变,定义为 STEMI;就诊时 ECG 没有 ST 段抬高的定义为 NSTEMI。

1.1.2 UA 的诊断标准 cTn 阴性,缺血性胸痛, ECG 表现为一过性 ST 段压低或 T 波低平、倒置,少见 ST 段抬高(变异型心绞痛除外)。

1.2 STEMI 的抗栓治疗 STEMI 通常是由于急性血栓形成导致冠状动脉持续、完全闭塞,使得相应的心肌细胞严重而持久的缺血所致。抗栓治疗主要包括抗血小板治疗、抗凝治疗和溶栓治疗。

1.2.1 抗血小板治疗

推荐意见 1:所有无禁忌证的 STEMI 患者均推荐尽早开始阿司匹林治疗。负荷量给予阿司匹林嚼服 300 mg,继之 75 ~ 100 mg/d 口服维持。(I A)

推荐意见 2:所有无禁忌证的 STEMI 患者均推荐尽早合用 P2Y12 受体抑制剂抗血小板治疗^[72](I A)。行 PCI 的患者应首选替格瑞洛(负荷量 180 mg,维持量 90 mg,每天两次),当替格瑞洛无法获得或存在禁忌证时使用氯吡格雷(负荷量 300 ~ 600 mg,维持量 75 mg/d)。(I A)

推荐意见 3:长期口服氯吡格雷的 STEMI 患者推荐再次给予 P2Y12 受体抑制剂负荷量治疗。(I B)

推荐意见 4:溶栓治疗的 STEMI 患者推荐阿司匹林联合氯吡格雷治疗(年龄 ≤ 75 岁者,氯吡格雷负荷量 300 mg,年龄 > 75 岁者不给负荷量维持量)。(I A)

在有效的抗凝和抗血小板治疗情况下,血小板膜糖蛋白 II b/III a(GP II b/III a 主要用于 PCI 紧急情况下、无复流或血栓并发症时,也推荐用于高危患者或尽管接受合适的药物治疗症状仍存在缺血的患者,不建议早期常规使用。国内目前使用的主要为替罗非班,具体用法:静脉推注 2 μg/kg,再以 0.15 μg/(kg · min)维持滴注 24 h。

推荐意见 5:STEMI 患者不推荐常规使用 GP II b/III a 受体拮抗剂^[11]。(II B)

1.2.1 抗凝治疗

未接受直接 PCI 的 STEMI 患者可选用以下几种胃肠外抗凝药物,具体用法如下:①依诺肝素:年龄 < 75 岁,静推 30 mg,维持皮下注射 1 mg/kg,12 h 一次;年龄 ≥ 75 岁,皮下注射 0.75 mg/kg,12 h 一次,≤ 8 d;②磺达肝癸钠:静推 2.5 mg,继以皮下注射 2.5 mg/d,≤ 8 d;③UFH:60 U/kg 弹丸注射(最大剂量 ≤ 4000 U),12 U/(kg · h)(最大剂量 ≤ 1000 U/h)维持静点 24 ~ 48 h,监测 APTT 在正常值 1.5 ~ 2.0 倍(50 ~ 70 s)。

推荐意见 6:所有 PCI 的 STEMI 患者推荐使用一种胃肠

注:极高危缺血患者,包括:①心源性休克或血流动力学不稳定;②危及生命的心律失常或心脏骤停;③心肌梗死机械性并发症;④急性心力衰竭伴难治性心绞痛和 ST 段改变;⑤再发 ST-T 动态演变,尤其是伴有间歇性 ST 段抬高。高危缺血患者,包括:①cTn 动态改变;②ST 段或 T 波动态演变(有或无症状);③GRACE 评分 > 140 分。中危缺血患者,包括:①糖尿病;②肾功能不全,估算肾小球滤过率(eGFR) < 60 mL/(min · 1.73 m²);③左心室功能下降(左心室射血分数 < 40%)或充血性心力衰竭;④早期心肌梗死后心绞痛;⑤近期行 PCI 治疗;⑥既往行冠状动脉旁路移植治疗;⑦109 分 < GRACE 评分 < 140 分;⑧无创检查时反复出现缺血症状

外抗凝药物。(I A)

推荐意见 7:不推荐磺达肝癸钠常规用于直接 PCI 的 STEMI 患者。(I B)

直接 PCI 的 STEMI 患者可选择下述药物:①UFH:在无 GP II b/III a 受体拮抗剂时,70 ~ 100 U/kg;合用 GP II b/III a 受体拮抗剂时,50 ~ 70 U/kg,对于出血高风险或 HIT,推荐比伐芦定替代 UFH;②比伐芦定:0.75 mg/kg 弹丸注射后,1.75 mg/(kg·min)维持注射至 PCI 术后 3 ~ 4 h;一项研究^[73]表明,在行 PCI 治疗的患者中,应用磺达肝癸钠可能会带来潜在的损害,因此,在这部分患者中,不推荐常规应用磺达肝癸钠。

推荐意见 8:未接受直接 PCI 治疗的 STEMI 患者推荐使用一种胃肠外抗凝药物(I B),溶栓治疗后的患者推荐使用一种胃肠外抗凝药物,两种情况用法相同(I A)。

1.2.3 溶栓治疗

1.2.3.1 溶栓治疗适应证

推荐意见 9:发病 ≤ 3 h 且无法在首次医疗接触 60 min 之内接受直接 PCI 的 STEMI 患者推荐溶栓治疗,有条件时可在救护车上开始溶栓治疗。(II B)

推荐意见 10:发病 ≤ 12 h 且无法在首次医疗接触 120 min 之内接受直接 PCI 的 STEMI 患者,且无禁忌证者推荐溶栓治疗。(I A)

推荐意见 11:发病 12 ~ 24 h 仍有进行性缺血性胸痛和至少 2 个胸前或肢体导联 ST 段抬高 > 0.1 mV,或血流动力学不稳定的 STEMI 患者,若无直接 PCI 条件,溶栓治疗是合理的。(II aC)

推荐意见 12:发病超过 12 h,症状已缓解或消失的 STEMI 患者不建议溶栓治疗。(III C)

1.2.3.2 溶栓治疗禁忌证

绝对禁忌证:既往任何时间脑出血病史;脑血管结构异常(如动静脉畸形);3 个月内缺血性卒中或短暂性脑缺血发作史;颅内恶性肿瘤(原发或转移);可疑或确诊主动脉夹层;活动性出血或出血性素质(不包括月经来潮);3 个月内的严重头部闭合性创伤或面部创伤;2 个月内颅内或脊柱手术。

相对禁忌证:年龄 ≥ 75 岁;慢性、严重、未得到良好控制的高血压(收缩压 > 180 mm Hg 或舒张压 > 110 mm Hg),需在控制血压的基础上(收缩压 < 160 mm Hg)开始溶栓治疗;心肺复苏胸外按压持续时间 > 10 min;痴呆或已知其他颅内病变;3 周内创伤或进行过大手术或 4 周内发生过内脏出血;2 周内不能压迫止血部位的血管穿刺;感染性心内膜炎;妊娠;活动性消化性溃疡;终末期肿瘤或严重肝肾疾病;正在应用抗凝药物。

1.2.3.3 溶栓药物

目前国内常用的 rt-PA,可选择性激活血凝块中的纤溶酶原,产生较强的局部溶栓作用。但半衰期短,需要持续静脉给药。rt-PA 先静脉推注 15 mg,继而 30 min 内静脉滴注 0.75 mg/min(最大剂量不超过 50 mg),其后 60 min 内再给予 0.5 mg/min(最大剂量不超过 35 mg)。对低体质量、出血

风险高的患者,推荐半量给药法:在静脉肝素治疗基础上,给予 50 mg 溶于 50 mL 专用溶剂,首先静脉注射 8 mg,继以 42 mg 于 90 min 内静脉滴注完毕。

r-PA 的半衰期比 rt-PA 长,可静脉推注直接给药,使用更方便。瑞替普酶:推荐 10 mU + 10 mU 分两次静脉注射,每次缓慢推注 2 min 以上,两次给药间隔 30 min。注射时应使用单独的静脉通路,不宜与其他药物混合。替奈普酶:单次给药,用注射用水 3 mL 稀释 16 mg/支替奈普酶后 5 ~ 10 s 静脉注射。

重组人尿激酶原:20 mg 溶于 10 mL 生理盐水,3 min 内静脉推注,继以 30 mg 溶于 90 mL 生理盐水,30 min 内静脉滴注。

纤维蛋白特异性溶栓药必须在有效的抗凝抗栓基础上进行。

尿激酶不具有纤维蛋白特异性,出血并发症的发生率高于纤维蛋白特异性溶栓剂,但价格便宜,在国内基层医院仍有使用。具体用法:150 万 U 溶于 100 mL 生理盐水中 30 min 内静脉滴注,溶栓前不抗凝。

推荐意见 13:STEMI 溶栓治疗推荐使用纤维蛋白特异性溶栓药(rt-PA、r-PA、重组人尿激酶原等),优于链激酶、尿激酶等非纤维蛋白特异性溶栓药。(I B)

1.3 NSTE-ACS 的抗栓治疗 NSTE-ACS 通常是由于冠状动脉严重狭窄或易损斑块破裂、糜烂所致的急性血栓形成,伴或不伴血管收缩、微血管栓塞,引起冠状动脉血流减少导致心肌缺血。NSTE-ACS 主要是富含血小板的白血栓,不建议溶栓治疗,抗栓治疗主要包括抗血小板和抗凝治疗。

1.3.1 抗血小板治疗 阿司匹林是抗栓治疗的基石,以往未接受治疗的 NSTE-ACS 患者,负荷量给予阿司匹林 300 mg,维持量 75 ~ 100 mg/d。P2Y₁₂ 受体抑制剂可选用氯吡格雷(负荷量 300 ~ 600 mg,维持量 75 mg/d),或替格瑞洛(负荷量 180 mg,维持量 90 mg,每天两次),可权衡缺血和出血的风险进行药物种类的选择。

推荐意见 14:所有无禁忌证的 NSTE-ACS 患者均推荐尽早给予阿司匹林治疗。(I A)

推荐意见 15:所有无禁忌证的 NSTE-ACS 患者均推荐尽早合用 P2Y₁₂ 受体抑制剂抗血小板治疗。(I A)

推荐意见 16:GP II b/III a 受体拮抗剂不推荐在冠状动脉解剖不明确的情况下常规使用(I A)。仅在 PCI 术中出现血栓并发症或有明确无复流证据等紧急情况下建议使用。(II C)

1.3.2 抗凝治疗 NSTE-ACS 胃肠外抗凝药物可选择下述药物,具体用法如下:①UFH:60 ~ 70 U/kg(最大剂量 ≤ 4000 U)静注,继以 12 U/(kg·h)(最大剂量 ≤ 1000 U/h)维持静点 ≤ 48 h,或至 PCI 结束。如拟行早期 PCI,初始剂量 70 ~ 100 U/kg 静脉注射。②依诺肝素:1 mg/kg 皮下注射,12 h 一次,≤ 8 d 或至 PCI 结束。③磺达肝癸钠:2.5 mg,皮下注射,每天一次,≤ 8 d 或至 PCI 结束。

推荐意见 17:NSTE-ACS 确诊后即应该在抗血小板治

疗基础上联用一种胃肠外抗凝药物。(I B)

推荐意见 18: PCI 围术期的 NSTE - ACS 患者不建议交叉使用 LMWH 和 UFH, 否则会增加出血风险。(III B)

1.4 特殊人群的抗栓治疗

1.4.1 合用口服抗凝药物(OAC)患者的抗血小板治疗 长期 OAC 是高危房颤患者预防血栓栓塞的重要治疗措施。当此类患者接受 PCI 治疗后, 往往需要双联抗血小板治疗(DAPT)^[74]。但几项大型注册研究^[75]显示, 三联抗栓治疗导致大出血的风险是 OAC 或 DAPT 单独用药的 3 ~ 4 倍。HAS - BLED 评分(见附表 5)有助于评价房颤患者抗凝出血风险。对低出血风险(HAS - BLED 评分 ≤ 2 分)的 ACS 合并房颤患者, 可予 OAC + 阿司匹林及氯吡格雷三联抗栓治疗持续 6 个月, 再予 OAC + 阿司匹林或氯吡格雷治疗至 12 个月^[76]。高出血风险(HAS - BLED 评分 ≥ 3 分)的 ACS 合并房颤患者, 应根据缺血风险给予 OAC + 氯吡格雷双联治疗, 或 OAC + 阿司匹林 + 氯吡格雷三联抗栓治疗持续 1 个月, 再 OAC + 阿司匹林或氯吡格雷双联抗栓至 12 个月^[76]。需要注意的是, 房颤患者的血栓栓塞和出血风险是不断变化的, 对于所有患者应该动态评估。

推荐意见 19: 长期 OAC 的 ACS 患者接受 PCI 治疗后, DAPT 的疗程需根据出血风险而定。

1.4.2 合并肾功能不全患者的抗血小板治疗 在合并肾功能不全的患者中, 应用抗血小板及抗凝药物时, 部分需根据肾功能调整剂量, 具体见附表 6。

1.4.3 血小板减低患者的抗血小板治疗

推荐意见 20: ACS 患者血小板计数(50 ~ 100) × 10⁹/L 且无活动性出血的情况下, 可行 PCI, PCI 后给予 DAPT 治疗 1 个月, 1 个月后改为氯吡格雷单药治疗; 如未行 PCI, 可予氯吡格雷单药治疗, 无论何种治疗, 均推荐合用质子泵抑制剂(PPI)。

推荐意见 21: 血小板减少患者不推荐使用替格瑞洛。

推荐意见 22: ACS 患者血小板计数 < 50 × 10⁹/L 则停用所有抗血小板治疗, 避免 PCI。

1.4.4 胃肠道出血高风险患者的 DAPT 治疗 胃肠道出血风险包括: 胃肠道溃疡或出血病史, 同时服用华法林、非甾体类抗炎药或糖皮质激素, 或者具有下列两项或更多危险因素: 年龄 ≥ 65 岁、胃食管反流、幽门螺杆菌感染、长期饮酒等^[77]。

推荐意见 23: 胃肠道出血风险高的患者使用 DAPT 时建议联用 PPI (I B), 出血风险低的患者不推荐常规联用 PPI。

总之, 抗栓治疗是 ACS 药物治疗的基石, 要严格评估患者的缺血和出血风险, 制定个性化的用药方案, 使用过程中要严密监测出血倾向、血小板水平和凝血功能, 及时调整方案, 才能使患者最终获益。

2 急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)

缺血性脑卒中是由于脑的供血动脉(颈动脉和椎动脉)狭窄或闭塞、脑供血不足导致的脑组织坏死的总称。AIS 占全部卒中的 60% ~ 80%^[78-79]。AIS 治疗的关键在于尽早开通阻塞血管, 挽救缺血半暗带。结合目前循证医学证据, 本

共识对 AIS 治疗形成推荐意见。AIS 抗栓治疗流程图见图 6。

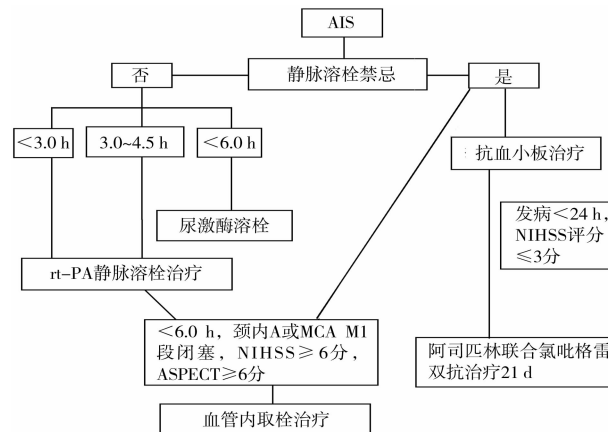


图 6 AIS 抗栓治疗的流程图

2.1 AIS 的评估与诊断

AIS (急性脑梗死) 诊断标准: ①急性起病; ②局灶性神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木, 语言障碍等), 少数为全面神经功能缺损; ③症状或体征持续时间不限(当影像学显示有责任病灶时), 或持续 24 h 以上(当缺乏影像学责任病灶时); ④排除非血管性病因; ⑤脑 CT/MRI 排除脑出血。

用卒中量表评估病情严重程度。常用量表为美国国立卫生研究院卒中量表(the National Institutes of Health Stroke Scales, NIHSS)(见附表 7)^[84-86]。

2.2 AIS 的抗栓治疗 AIS 的抗栓治疗包括静脉溶栓、抗血小板、抗凝及血管内介入治疗^[83]。其目的在于恢复闭塞动脉的血流以挽救生命并改善功能, 或者预防潜在致命性血栓的再发。

2.2.1 静脉溶栓治疗 静脉溶栓是目前最主要恢复血流的措施, 药物包括静脉重组组织纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt - PA)^[87-88]、尿激酶^[9-10]和替奈普酶^[12, 89]。

2.2.1.1 静脉溶栓治疗推荐意见

推荐意见 1: 对缺血性卒中中发病 3 h 内(I A) 和 3.0 ~ 4.5 h (I B) 的患者, 应按照适应证、禁忌证和相对禁忌证(见表 2, 3) 严格筛选患者, 尽快静脉给予 rt - PA 溶栓治疗。用药期间及用药 24 h 内应严密监护患者(见表 4)(I A)。

推荐意见 2: 如没有条件使用 rt - PA, 且发病在 6 h 内, 应按照适应证和禁忌证(见表 5) 严格筛选患者, 考虑静脉给予尿激酶。用药期间应严密监护患者(见表 4)。(II B)

推荐意见 3: 小剂量 rt - PA 静脉溶栓(0.6 mg/kg) 出血风险低于标准剂量, 可以减少病死率, 但并不降低残疾率, 可结合患者病情严重程度、出血风险等因素个体化确定决策。(II A)

推荐意见 4: 静脉推注替奈普酶治疗轻型卒中的安全性及有效性与 rt - PA 相似, 但不优于 rt - PA。对于轻度神经功能缺损且不伴有颅内大血管闭塞的患者可以考虑应用替奈普酶。(II B)

推荐意见 5:不推荐在临床试验以外使用其他溶栓药物。

(I C)

表 2 3 h 内 rt-PA 静脉溶栓的适应证、禁忌证及相对禁忌证

适应证

1. 有缺血性卒中导致的神经功能缺损症状
2. 症状出现 < 3 h
3. 年龄 ≥ 18 岁
4. 患者或家属签署知情同意书

禁忌证

1. 颅内出血(包括脑实质出血、脑室内出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下/外血肿等)
2. 既往颅内出血史
3. 近 3 个月有严重颅外伤史或卒中史
4. 颅内肿瘤、巨大颅内动脉瘤
5. 近期(3 个月)有颅内或椎管内手术
6. 近 2 周有大型外科手术
7. 近 3 周内有胃肠或泌尿系统出血
8. 活动性内脏出血
9. 主动脉弓夹层
10. 近 1 周内有不压迫止血部位的动脉穿刺
11. 血压升高:收缩压 ≥ 180 mm Hg, 或舒张压 ≥ 100 mm Hg
12. 急性出血倾向, 包括血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 或其他情况
13. 24 h 内接受过 LMWH 治疗肝素治疗(APTT 超出正常范围上限)
14. 口服抗凝剂且 INR > 1.7 或凝血酶原时间(PT) > 15 s

15. 48 h 内使用凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂, 各种敏感的实验室检查异常(如 APTT、INR、血小板计数、ECT; TT 或恰当的 Xa 因子活性测定等)

16. 血糖 < 2.8 mmol/L 或 > 22.22 mmol/L

17. 头 CT 或 MRI 提示大面积梗死(梗死面积 > 1/3 大脑中动脉供血区)

相对禁忌证

下列情况需谨慎考虑和权衡溶栓风险与获益(即虽然存在一项或多项相对禁忌证, 但并非绝对不能溶栓)

1. 轻型卒中非致残性卒中
2. 症状快速改善的卒中
3. 惊厥发作后出现的神经功能损害症状(与此次卒中发生相关)
4. 颅外段颈部动脉夹层
5. 近 2 周内严重外伤近 3 周有胃肠或泌尿系统出血
6. 近 3 个月内有心肌梗死史
7. 孕产妇
8. 痴呆
9. 既往疾病遗留较重神经功能残疾
10. 未破裂且未经治疗的动静脉畸形、颅内小动脉瘤(< 10 mm)
11. 少量脑内微出血(1 ~ 10 个)
12. 使用违禁药物
13. 类卒中

表 3 3.0~4.5 h rt-PA 静脉溶栓的适应证、禁忌证和相对禁忌证

适应证

1. 有缺血性卒中导致的神经功能缺损症状
2. 症状持续 3.0 ~ 4.5 h
3. 年龄 ≥ 18 岁
4. 患者或家属签署知情同意书

禁忌证

同表 2

相对禁忌证(在表 2 的基础上另行补充如下)

1. 使用抗凝药物, INR ≤ 1.7, PT ≤ 15 s
2. 严重卒中(NIHSS 评分 > 25 分)

表 4 静脉溶栓的监护及处理

1. 患者收入重症监护病房或卒中单元进行监护
2. 定期进行血压和神经功能检查, 静脉溶栓治疗中及结束后 2 h 内, 每 15 min 进行一次血压测量和神经功能评估; 然后每 30 min 一次, 持续 6 h; 以后每小时一次直至治疗后 24 h
3. 如出现严重头痛、高血压、恶心或呕吐, 或神经症状体征恶化, 应立即停用溶栓药物并行脑 CT 检查
4. 如收缩压 ≥ 180 mm Hg 或舒张压 ≥ 100 mm Hg, 应增加血压监测次数, 并给予降压药物
5. 鼻饲管、导尿管及动脉内测压管在病情许可的情况下应延迟安置
6. 溶栓 24 h 后, 给予抗凝药或抗血小板药物前应复查颅脑 CT/MRI

表 5 6 h 内尿激酶静脉溶栓的适应证及禁忌证

适应证

1. 有缺血性卒中导致的神经功能缺损症状
2. 症状出现 < 6 h
3. 年龄 18 ~ 80 岁
4. 意识清楚或嗜睡
5. 脑 CT 无明显早期脑梗死低密度改变
6. 患者或家属签署知情同意书

禁忌证

同表 2

2.2.1.2 药物的使用方法 rt-PA: 0.9 mg/kg(最大剂量为 90 mg)静脉滴注, 其中 10% 在最初 1 min 内静脉推注, 其余持续滴注 1 h。尿激酶: 100 万 ~ 150 万 IU 溶于生理盐水 100 ~ 200 mL, 持续静脉滴注 30 min。替奈普酶: 0.4 mg/kg 静脉滴注。

2.2.2 抗血小板治疗 大型临床试验研究卒中后 48 h 内口服阿司匹林的疗效, 结果显示, 阿司匹林能显著降低随访期末死亡或残疾率, 减少复发, 仅轻度增加症状性颅内出血的风险^[86-87]。早期(发病后 24 h 内)联合使用氯吡格雷和阿司匹林 21 d 可减少轻型卒中(NIHSS 评分 ≤ 3 分)患者 90 d 内缺血性卒中复发率^[88]。

2.2.2.1 抗血小板治疗方案的推荐意见

推荐意见 6:对于不符合静脉溶栓适应证且无禁忌证的 AIS 患者, 应在发病后尽早给予口服阿司匹林 150 ~ 300 mg/d。(I A)

推荐意见 7:溶栓治疗者, 阿司匹林等抗血小板药物应在

溶栓 24 h 开始使用 (I B), 如果患者存在特殊情况 (如合并疾病), 在评估获益大于风险后可考虑在 rt-PA 静脉溶栓 24 h 内使用抗血小板药物。(III C)

推荐意见 8: 对于不能耐受阿司匹林 AIS 患者, 可考虑选用氯吡格雷等抗血小板治疗。(III C)

推荐意见 9: 对于未接受静脉溶栓治疗的轻型卒中患者 (NIHSS 评分 ≤ 3 分), 在发病 24 h 内应尽早启动双重抗血小板治疗 (阿司匹林和氯吡格雷) 并维持 21 d, 有益于降低发病 90 d 内的卒中复发风险, 但应密切观察出血风险。(I A)

2.2.3 抗凝治疗 急性期抗凝治疗目前仍存在争议^[89-91]。

2.2.3.1 抗凝治疗的推荐意见

推荐意见 10: 对于大多数 AIS 患者, 不推荐无选择地早期进行抗凝治疗。(I A)

推荐意见 11: 对于少数特殊 AIS 患者 (如放置心脏机械瓣膜) 是否进行抗凝治疗, 需综合评估 (如病灶大小、血压控制、血压控制、肝肾功能等), 如出血风险较小, 致残性脑梗死风险高, 可在充分沟通后谨慎选择使用。(III C)

推荐意见 12: 特殊情况下溶栓后还需抗凝治疗的 AIS 患者, 应在 24 h 后使用抗凝剂。(I B)

推荐意见 13: 对于存在同侧颈内动脉严重狭窄的缺血性卒中患者, 使用抗凝治疗的疗效尚待进一步证实。(III B)

2.3 AIS 的血管内治疗

2.3.1 血管内治疗方案推荐

推荐意见 14: 发病 6 h 内, 符合以下标准时, 强烈推荐机械取栓治疗: 卒中前 mRS 评分 0~1 分; 缺血性卒中由颈内动脉或 MCA M1 段闭塞引起; 年龄 ≥ 18 岁; NIHSS 评分 ≥ 6 分; ASPECTS 评分 ≥ 6 分。(I A)

推荐意见 15: 有血管内治疗指征的 AIS 患者应尽快实施治疗, 当符合静脉 rt-PA 溶栓标准时, 应接受静脉溶栓治疗, 同时直接桥接机械取栓治疗。(I A)

推荐意见 16: 静脉溶栓禁忌的 AIS 患者, 建议将机械取栓作为大血管闭塞的治疗方案。(I A)

推荐意见 17: 距最后看起来正常时间在 6~16 h 的前循环大血管闭塞患者, 当符合 DAWN 或 DEFUSE 3 研究入组标准时, 强烈推荐机械取栓治疗 (I A)。DAWN 研究及 DEFUSE 3 研究筛查标准见附表 8。

推荐意见 18: 距最后看起来正常时间在 16~24 h 的前循环大血管闭塞患者, 当符合 DAWN 研究入组标准时, 推荐使用机械取栓治疗 (II a B)。不同时间窗下筛选患者的影像方案推荐见附表 9。

推荐意见 19: 进行机械取栓时, 建议患者到院至股动脉穿刺的时间在 90 min 以内, 到院至血管再通的时间在 120 min 以内。(II a B)

推荐意见 20: 推荐首选支架取栓装置进行机械取栓 (I A); 也可酌情首选使用当地医疗机构批准的其他取栓或抽吸装置。(II b B)

推荐意见 21: 机械取栓后, 再通血管存在显著狭窄时, 建议密切观察, 如狭窄 $> 70\%$ 或狭窄影响远端血流 (mTICI < 2 b 级) 或导致反复再闭塞时, 可以考虑血管成形术 [球囊扩张

和 (或) 支架置入]。(II b B)

推荐意见 22: 大脑中动脉 M2 或 M3 段闭塞的患者, 可以考虑在发病 6 h 内 (至股动脉穿刺时间) 进行机械取栓治疗。(II b B)

推荐意见 23: 大脑前动脉、椎动脉、基底动脉、大脑后动脉闭塞患者, 可以考虑在发病 6 h 内 (至股动脉穿刺时间) 进行机械取栓。(II b C)

推荐意见 24: 发病 6~24 h 的急性基底动脉闭塞患者, 可以考虑在影像检查评估后实施机械取栓; 或者按照当地伦理委员会批准的血管内治疗随机对照试验进行。(II b B)

推荐意见 25: 发病 24 h 以上的大血管闭塞患者, 机械取栓的获益性尚不明确。(II b C)

推荐意见 26: 卒中前 mRS 评分 > 1 分, ASPECTS 评分 < 6 分或 NIHSS 评分 < 6 分的颈内动脉或大脑中动脉 M1 段闭塞的患者, 可以考虑在发病 6 h 内 (至股动脉穿刺时间) 进行可回收支架机械取栓, 需要进一步随机试验证据证实。(II b B)

推荐意见 27: 在机械取栓过程中, 建议达到 mTICI 2b/3 级的血流再灌注, 以提高临床良好预后率。(I A)

推荐意见 28: 缩短发病到血管内治疗恢复再灌注时间与良好的临床预后密切相关, 推荐在治疗时间窗内应尽早开通血管, 以早期恢复血流再灌注 (mTICI 2b/3 级)。(I B)

推荐意见 29: 在机械取栓过程中, 推荐结合患者情况使用球囊引导导管或中间导管等材料以提高血管开通率。(II a C)

推荐意见 30: 在机械取栓过程中, 可以考虑对串联病变 (颅外和颅内血管同时闭塞) 进行血管内治疗。(II b B)

推荐意见 31: AIS 患者血管内治疗时, 推荐根据患者危险因素、操作技术特点和其他临床特征个体化选择麻醉方案, 尽可能避免取栓延误。(II a B)

推荐意见 32: AIS 患者的血管内治疗应由多血管团队共同决定达成, 包括至少一名血管神经病学医师和一名神经介入医师, 应在经验丰富的中心实施机械取栓。(II a C)

推荐意见 33: 机械取栓时可以考虑应用血管成形、支架置入等补救措施, 以使再灌注血流达到 mTICI 2b/3 级。(II b B)

推荐意见 34: 机械取栓时, 可以在静脉溶栓基础上对部分适宜患者进行动脉溶栓 (II a B); 发病 6 h 内的大脑中动脉供血区的 AIS, 当不适合静脉溶栓或静脉溶栓无效且无法实施机械取栓时, 严格筛选患者后实施动脉溶栓是合理的。(I B)

2.3.2 动脉溶栓方案

推荐意见 35: 考虑动脉溶栓的 AIS 患者, 单纯动脉溶栓建议选择 rt-PA 或尿激酶, 但目前最佳剂量及关注速率尚不确定。

推荐意见 36: rt-PA 灌注速率 1 mg/min; 总剂量不超过 40 mg; 静脉溶栓后的 AIS 患者, 动脉溶栓时 rt-PA 不超过 30 mg。

推荐意见 37: 尿激酶灌注速率 1 万~3 万 U/min; 总剂量

不超过 10 万 U; 静脉溶栓后的 AIS 患者, 动脉溶栓时尿激酶不超过 40 万 U。

2.3.3 抗凝方案

推荐意见 38: 血管内治疗术中的抗凝治疗目前尚无定论, 不推荐无选择的早期抗凝治疗, 少数特殊患者, 在谨慎评估风险获益比后可慎重选择; 对于已行静脉溶栓的患者, 术中可以使用肝素盐水, 但不推荐术中肝素化。(II b C)

推荐意见 39: 对于心房颤动导致的 AIS, 在发病 4 ~ 14 d 内开始口服抗凝治疗是合理的。(II a B)

2.3.4 抗血小板治疗

推荐意见 40: 抗血小板治疗前应复查头颅 CT 排除颅内出血, 抗血小板药物应在静脉溶栓后 24 ~ 48 h 开始使用。(I A)

推荐意见 41: 明确串联病变或原位狭窄病变, 需要进行血管成形术时, 可术前给予口服或鼻饲负荷量 DAPT(阿司匹林 300 mg + 氯吡格雷 300 mg), 术后继续给予阿司匹林 100 ~ 300 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d 1 ~ 3 个月。

推荐意见 42: 明确串联病变或原位狭窄病变, 需要进行血管成形术时, 可也以术中 GP I b/III a 受体拮抗剂(替罗非班或依替巴肽)。术后根据 CT 复查结果, 在停止使用 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂治疗前 4 h 给予重叠 DAPT。(II b B)

1) 替罗非班用法: 首先通过静脉给药或联合导管内给药给予负荷量[0.4 μg/(kg · min)]持续 30 min(总剂量不超过 1 mg), 后静脉泵入[0.1 μg/(kg · min)]维持 24 h。

2) 依替巴肽用法: 首先通过静脉或联合导管内推注 135 ~ 180 μg/kg, 继之持续静脉输注 0.5 ~ 2.0 μg/(kg · min), 维持 18 ~ 24 h。

3 急性外周动脉缺血

3.1 急性外周动脉缺血的病因

急性外周动脉缺血是指各种原因所致的除冠状动脉以外全身各部位动脉的急性闭塞, 主要包括主动脉、颈动脉、椎动脉、内脏动脉及四肢动脉的急性闭塞, 可引起远端组织、器官的急性缺血, 从而产生相应的临床表现, 严重时可达远端供血组织、器官的坏死, 预后不良, 多数情况可危及生命。按病因一般可分为: ①急性动脉栓塞: 远隔部位的血栓、斑块或进入血管内的异物成为栓子, 随血流停留在口径相似的动脉内、阻塞血流造成相应组织供血障碍; ②急性动脉血栓形成: 多数在慢性动脉硬化狭窄的基础上, 狭窄不断加重, 最终形成血栓、管腔闭塞; ③急性动脉夹层: 由于动脉内膜撕裂, 形成假腔并不断扩大, 压迫、阻塞真腔, 导致远端组织、器官缺血。由于急性颈动脉、椎动脉缺血有其特殊性, 本文以下所述外周动脉仅包括主动脉、内脏动脉和四肢动脉。

3.2 急性外周动脉缺血的临床表现

急性外周动脉缺血一般为急性发病, 但在部分慢性动脉硬化狭窄基础上发生动脉血栓形成的患者, 前期可有不同程度的慢性缺血症状, 当形成血栓、管腔完全闭塞后表现为缺血症状突然加重。

疼痛是最常见、最主要的症状, 多表现为突发、剧烈疼痛, 常规镇痛药物往往效果不佳。

具体临床表现与动脉病变具体部位直接相关。①当肢体动脉急性闭塞时, 表现为肢体突发疼痛(pain)、苍白(pallor)、无脉(pulselessness)、麻痹(paralysis)和感觉异常(paresthesia)等典型的“5P”症状。症状的严重程度常取决于血管闭塞的位置和侧支循环代偿的情况。②当内脏动脉急性闭塞时, 表现为相应器官部位的突发剧烈疼痛和相应的功能障碍, 如肠梗阻肠坏死(肠系膜上动脉)、高血压伴肾功能不全(肾动脉)、高热伴血小板升高(脾动脉)、肝功能异常(肝动脉)等。③当主动脉急性闭塞时, 根据主动脉闭塞的水平, 除双下肢急性缺血的表现外, 还可能出现相应内脏动脉缺血的表现。

3.3 急性外周动脉缺血的治疗

急性外周动脉缺血可致远端组织、器官严重缺血, 可在数小时内发生不可逆性损伤, 往往预后差, 死亡率高。因此应尽早诊断、评估并决定治疗方案, 尽早进行血管重建^[92-99]。理想的治疗应遵循个体化原则, 综合考虑患者临床表现的紧迫性、是否合并基础疾病及病变动脉解剖情况等^[93]。急性外周动脉缺血患者往往合并心、脑血管疾病, 在患者一般情况稳定的前提下, 可选择开放手术(取栓、搭桥等)或腔内手术治疗^[95]。当合并严重的心肌缺血、心肌梗死、充血性心力衰竭、严重肺部疾病或肾功能衰竭时, 开放手术的风险增高, 腔内治疗是首选的血运重建方法。急性外周动脉缺血抗栓治疗流程见图 7。

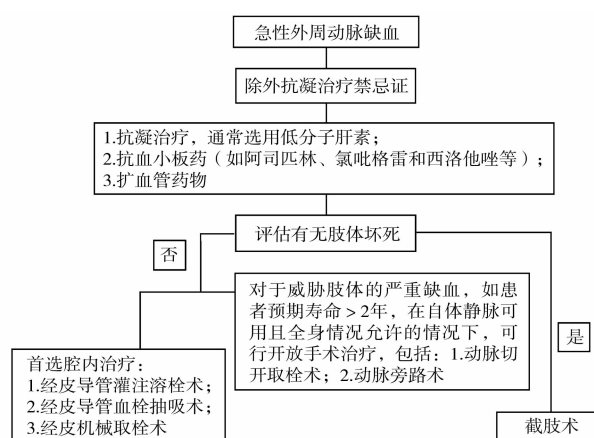


图 7 急性外周动脉缺血抗栓治疗流程图

3.3.1 药物治疗

抗凝药物通常选用肝素或 LMWH^[93-96]。抗凝药物不但可以抑制血栓进展, 也有抗炎作用, 可减轻缺血症状。但需监测血小板计数, 警惕肝素诱导 HIT。此外, 可应用抗血小板药(如阿司匹林、氯吡格雷和西洛他唑等), 可以预防心血管及其他部位动脉硬化闭塞症的进展^[95-97], 主要用于度过急性期之后的后期治疗。前列腺素类药物, 如前列地尔或贝前列素钠等, 可以有效地减轻静息痛, 促进肢体溃疡愈合^[98-99]。缺血可致剧烈疼痛, 进而引起血管痉挛, 可加重远端组织缺血, 也可诱发心、脑血管意外。适当、有效的镇痛治疗是必不可少的。给药方案一般遵循阶梯原则, 从对乙酰氨基酚等非甾体类抗炎药开始, 如无效可尝试阿片类镇痛药物。对于缺血性溃疡或坏疽合并感染的患者, 需要在病原学检查结果的指导下, 有针对性地全身使用广谱、足量、

足疗程的抗菌药物治疗。

推荐意见 1: 药物治疗仅作为急性外周动脉缺血的基础治疗, 以及手术后的长期治疗。

推荐意见 2: 对所有急性外周动脉缺血患者, 如无禁忌, 一旦确诊应立即开始抗凝治疗。

3.3.2 开放手术治疗 开放手术治疗的具体术式包括:

①动脉切开取栓术: 是因心源性或其他来源栓子脱落引起的急性动脉栓塞的首选治疗方法。②动脉旁路术: 存在动脉硬化狭窄基础、狭窄的急性缺血, 可考虑采用解剖旁路或解剖外旁路术。首选自体大隐静脉作为移植材料, 其远期通畅率优于人工血管。如需行膝下动脉旁路可选择自体静脉加人工血管的复合旁路术。③截肢术: 对于肢体已严重坏死、顽固缺血性静息痛、合并感染或败血症的病例, 肢体无法挽救时, 需在患者全身情况恶化之前截肢。此时紧急截肢是救命的唯一选择^[100]。

推荐意见 3: 对于威胁肢体的严重缺血, 如患者预期寿命 > 2 年, 在自体静脉可用且全身情况允许的情况下, 急性外周动脉缺血可行开放手术治疗^[101]。

3.3.3 腔内治疗 腔内治疗的最大优势是创伤小、并发症发生率低且疗效好。腔内治疗方法包括: ①经皮导管灌注溶栓术: 经外周静脉进行系统溶栓往往治疗效果有限。而经动脉内置管、局部灌注溶栓是有效的微创治疗方法。但血栓完全溶解需要时间, 对于急性缺血、同时侧枝循环较差者应慎重选择。②经皮导管血栓抽吸术: 可快速取出血栓, 恢复动脉血流, 是最常用的治疗急性外周动脉缺血的有效治疗方法。③经皮机械取栓术: 近年来出现了多种腔内机械取栓装置, 可以快速复通血管, 缩短缺血再灌注时间^[96]。

推荐意见 4: 腔内治疗已经逐步取代开放手术, 成为外周动脉重建的首选方案。

3.4 急性外周动脉缺血的长期治疗和随访

对于肢体缺血时间长、平面高、侧枝循环差者, 应警惕急性肾功能衰竭, 可给予碱化尿液、利尿, 必要时早期开始血液滤过或血液透析。缺血再灌注可引起组织水肿, 严重时可能出现骨筋膜室(骨间隔)综合征, 应该及时行骨筋膜室切开减压。

急性外周动脉缺血者均应长期口服抗血小板药物。根据远端吻合口部位及流出道血管的条件及通畅情况应适当加用抗凝药。尤其是对于因房颤引起的急性外周动脉栓塞病例, 长期抗凝治疗是合理的。可选择华法林或新型口服抗凝药(如利伐沙班、达比加群等)。如果联合使用抗血小板药物和抗凝药物, 需特别关注有无出血风险^[102]。

推荐意见 5: 急性外周动脉缺血血运重建后要密切关注缺血再灌注损伤导致的局部和全身并发症。

推荐意见 6: 在无禁忌的前提下, 急性外周动脉缺血血管重建术后均应长期口服抗血小板药物。

此外, 应监测、控制血压、血糖、血脂等动脉硬化的危险因素。

三、心房颤动的抗凝治疗

心房颤动是最常见的持续性心律失常。作为一种增龄

性疾病, 心房颤动患病率在 50 岁以下人群中约为 1%, 80 岁以上人群中则攀升至 15%^[103-104]。心房颤动的卒中和体循环动脉栓塞发生率分别为 1.92% 和 0.24%, 其中缺血性卒中的发生风险是非心房颤动患者的 4~5 倍。研究^[105-109]已证实, 口服抗凝药能有效预防 2/3 以上的此类卒中事件。

急性心房颤动发病急、病情复杂, 需要给予更积极、更全面的抗凝方案。结合目前循证医学证据, 本共识对急性心房颤动的抗凝治疗形成推荐意见。

1 心房颤动的临床评估

无论紧急就诊的心房颤动为何种临床分型, 常规问诊和查体之外, 首先需要完成以下评估:

1.1 是否为瓣膜性心房颤动。

1.2 是否为 48 h 内新发的心房颤动 如患者能明确心房颤动为 48 h 内新发, 且排除其他复律禁忌, 应该在复律治疗前后给予规范的抗凝治疗。

1.3 是否合并血流动力学障碍 无论心房颤动是否为 48 h 内新发, 如合并心力衰竭、低血压状态或快心室率导致的血流动力学障碍, 需要紧急复律; 经食道超声排除左心耳和(或)左心房血栓的同时, 积极抗凝。

1.4 是否合并卒中或体循环动脉栓塞 拟行抗凝治疗前应初步判断是否合并血栓栓塞事件, 尤其是缺血性卒中。根据梗死面积、部位和时间, 评估急性期出血转化风险, 进一步决定抗凝启动时机和方案。

1.5 是否合并出血性疾病 国际血栓形成和止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)定义的大出血, 主要包括脑出血、内镜治疗或外科手术止血的消化道出血等。

1.6 是否合并凝血功能障碍 重点询问有无血液系统、系统性疾病或肝脏疾病。

1.7 是否合并肝、肾功能损害 为抗凝药物的种类、使用剂量和用药途径的选择提供重要参考。

1.8 详细询问合并用药的种类、剂量和途径 重点药物包括抗血小板药、非甾体类抗炎药、抗菌药物和抗真菌药, 评估合并用药与抗凝药物的相互作用, 为抗凝药物的种类选择和使用剂量提供参考。

2 心房颤动的抗凝治疗

急诊就诊的心房颤动可能囊括了不同病程和不同临床分型, 包括初发心房颤动、阵发性心房颤动、持续性心房颤动或永久性心房颤动。以下推荐意见主要适用于非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)。瓣膜性心房颤动或因可逆性原因(围手术期、心肌梗死后或甲状腺功能亢进等)引发的心房颤动, 将单独说明。

推荐意见 1: 强烈建议急诊心房颤动患者接受抗凝治疗, 除非卒中风险小(CHA₂DS₂-VASc < 2)或有特殊禁忌证。(I A)

推荐意见 2: 发作短于 48 h 的初发或阵发性心房颤动, 可予急诊复律。复律前尽快启动肝素或新型口服抗凝药抗凝治疗。心房颤动发作 < 24 h 甚至 12 h 的患者复律前给予抗凝治疗将更为安全^[103,110-112]。(I A)

肠外抗凝药包括肝素和 LMWH(II b A)。口服抗凝治疗药物包括华法林(II A)、达比加群、利伐沙班或艾多沙班(II C)。具体用法如下:①肝素:首先予静脉注射 5000 IU; 10 500 IU 溶解于 500 mL 盐水,持续静脉滴注。监测抗凝强度:每 1 h 测定静脉血,全血激活凝固时间(ACT)300 ~ 350 s 或 APTT 60 ~ 80 s 为肝素化评价指标。②LMWH 选择依诺肝素、那曲肝素或达肝素。无肾功能不全患者标准剂量为 100AXa IU/kg,皮下注射, Q12 h;肾功能不全患者剂量及用法详见药物篇。③达比加群适用于 CrCl > 30 mL/min 的人群,首选剂量 150 mg 每天两次;75 岁以上老年人,或 CrCl 30 ~ 50 mL/min,给予 110 mg 每天两次。④利伐沙班可用于 CrCl > 15 mL/min 的人群,标准剂量为 20 mg 每天一次;低体质量, 75 岁以上老年人,或 CrCl 30 ~ 50 mL/min,给予 15 mg 每天一次。⑤艾多沙班可用于 CrCl > 15 mL/min 的人群,标准剂量为 60 mg 每天一次。中度或重度肾损害(CrCl 15 ~ 50 mL/min),低体质量(≤60 kg),与 P-糖蛋白抑制剂(包括环孢素、决奈达隆、红霉素或酮康唑)联合用药,艾多沙班的推荐剂量为 30 mg 每天一次。

推荐意见 3:对于心房颤动发作时间超过 48 h 或持续时间不详者,出现血流动力学障碍,排除永久性心房颤动、左心房血栓、左心房严重扩大等因素,建议积极复律。复律前后抗凝方案同推荐意见 2。

推荐意见 4:对于心房颤动发作时间超过 48 h 或持续时间不详者,血流动力学稳定,则无需紧急复律,建议选择口服抗凝药,抗凝治疗选择应根据患者偏好和病史。(II a B)

瓣膜性心房颤动是指二尖瓣狭窄(中至重度)和机械瓣置换术后的瓣膜病,目前仅华法林有明确疗效。推荐华法林初始剂量 3 mg 每天一次,根据 INR 调整剂量;INR 总体目标值为 2 ~ 3,机械瓣置换术后的患者推荐目标值为 2.5 ~ 3.5。要求 TTR > 65% ~ 70%。NVAf 可选择华法林、达比加群、利伐沙班或艾多沙班。达比加群、利伐沙班和艾多沙班的推荐剂量同推荐意见 2。

推荐意见 5:不建议采用阿司匹林作为心房颤动的抗凝替代治疗。(III C)

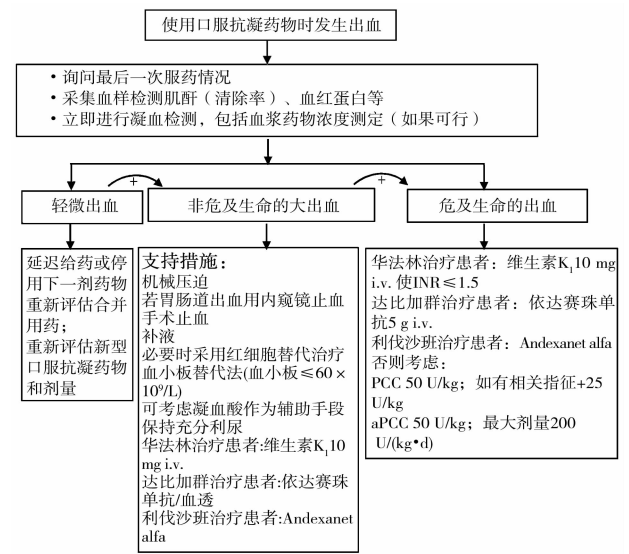
CHA2DS2 - VASc 积分(见附表 10) ≥2 分的男性或 ≥3 分的女性心房颤动患者血栓事件的年发生率较高,抗凝治疗带来的临床净获益明显^[107,113-115]。越来越多的临床研究也提示,CHA2DS2 - VASc 积分 ≥1 分的男性或 ≥2 分的女性心房颤动患者服抗凝药物亦有较明显的临床净获益^[116-118]。

HAS - BLED 评分有助于评价心房颤动患者抗凝出血风险(见附表 5),评分 ≤2 分为低出血风险,评分 ≥3 分时提示出血风险增高^[119]。HAS - BLED 评分也能很好的预测心房颤动患者的出血风险,HAS - BLED ≥3 分较 0 分患者的出血风险比值比为 8.56^[120]。需注意,心房颤动患者的血栓栓塞风险和出血风险并非一成不变,而是不断变化的。对于所有患者,尤其是急诊心房颤动患者应定期评估其血栓栓塞和出血风险^[103,107,121,122]。

推荐意见 6:采用 CHA2DS2 - VASc(I A)和 HAS - BLED(II a B)评分,对所有考虑抗凝治疗的患者进行卒中和

出血风险评估。

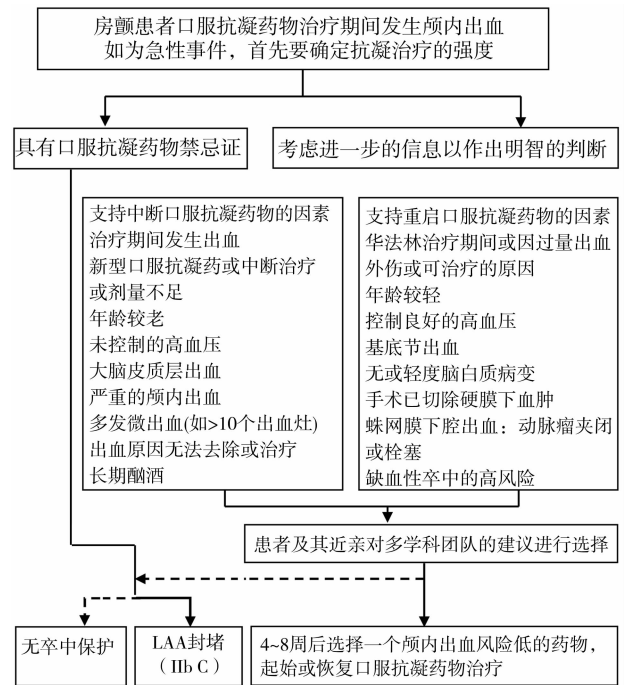
3 心房颤动合并出血性疾病的急诊处理^[121-123](见流程图 1)



流程图 1 使用口服抗凝药物时发生出血事件的处理流程^[123]

推荐意见 7:服用抗凝药物的心房颤动患者,合并出血性疾病时,应根据出血的严重程度和部位进行个体化管理。发生轻度出血或局部出血时,首先应延迟或暂停给药,行局部压迫止血。根据情况评估是否需要采取手术,给予补液、输血、血流动力学支持治疗等措施。(I C)

3.1 心房颤动合并颅内出血的急诊处理(见流程图 2)



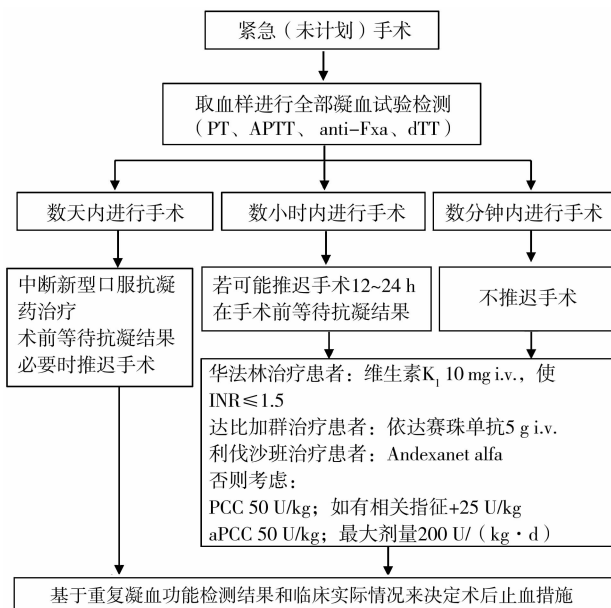
流程图 2 心房颤动合并颅内出血的急诊处理流程

心房颤动患者合并颅内出血,除立即停用抗凝药物外,尚需考虑启动或继续抗凝治疗的时机,可参考下述几点:①对于缺血性卒中高风险的心房颤动患者,仔细考虑风险和获益后,建议在急性自发性脑出血(包括硬膜下、蛛网膜下腔

和脑内出血)使用新型口服抗凝药进行抗凝治疗;②颅内出血后抗凝的最佳时机尚不清楚,但应延迟至急性期(~ 48 h)以后,可能至少 4 周后;③复发性颅内出血高风险的颅内出血幸存者,例如可能患有淀粉样血管病的患者,建议行左心耳封堵(II b C)。

3.2 心房颤动合并消化道出血的急诊处理 心房颤动患者合并消化道出血,可参考下述治疗策略^[124-125]:①治疗期间发生胃肠道出血,应该首先确认出血严重程度和部位;②如果出血还算稳定或没有影响血红蛋白水平,“等待和观望”也是合理的选择;③如果出血危及生命,应该通过急诊内镜介入或外科手术来探查并治疗出血源头。

3.3 心房颤动合并急性外伤或需急诊手术的抗凝治疗^[123] (见流程图 3)



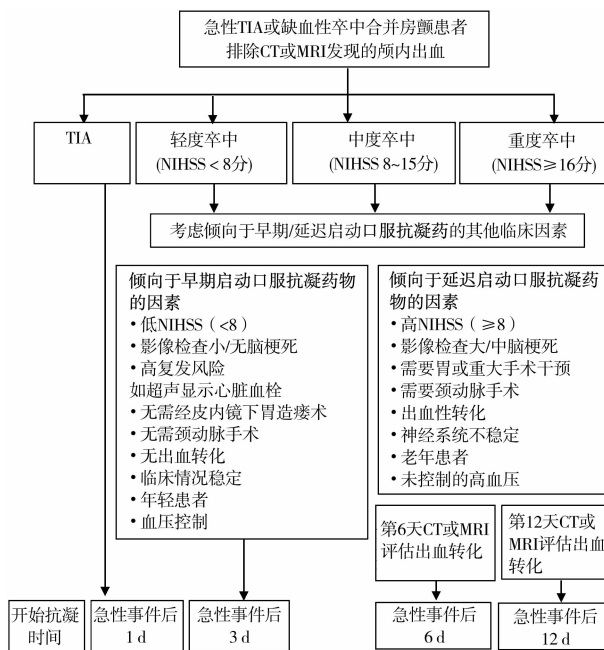
流程图 3 心房颤动合并急性外伤或需急诊手术的抗凝治疗

3.4 心房颤动合并急性一过性脑缺血或缺血性卒中的急诊处理(II a C) (见流程图 4) 心房颤动患者合并急性一过性脑缺血或缺血性卒中的急诊处理,可参考下述治疗策略^[121]:①对于合并急性缺血性卒中的心房颤动患者,不建议 48 h 内早期使用肝素或维生素 K 拮抗剂抗凝治疗;②在缺血性卒中的急性期,不应使用肝素作为桥接治疗,因为可能增加症状性颅内出血的风险而缺乏净获益;③对于无禁忌证的急性脑卒中合并心房颤动患者,建议长期口服抗凝药物作为二级预防(I A)。

四、特殊情况下的抗栓治疗

1 抗栓治疗与消化道出血治疗

无论是抗血小板还是抗凝治疗不可避免地带来出血并发症的增加,其中以消化道出血最为常见。因此,消化道出血的防治对于长期抗栓治疗患者非常重要。消化道出血后,如停止抗栓药物可能使心脑血管系统血栓的发生率升高,而重启抗栓治疗可能再次发生消化道出血。临床医生经常处于上述两难的境地。本共识将对治疗策略进行阐述,希望为临床医生的临床决策提供实用的指导建议。



流程图 4 心房颤动合并急性一过性脑缺血或缺血性卒中的急诊处理

1.1 抗栓治疗与消化道出血

研究^[126]显示,与标准疗程比较,延长 DAPT 可增加严重出血发生率。对于 DAPT 12 个月后的选择,可参考 DAPT 评分^[127],有助于筛选出可以从延长 DAPT 获益的患者^[128]。DAPT 评分 ≥ 2 分的患者延长使用的净获益更大,而评分 < 2 分的患者延长使用非但不减少缺血事件,还可增加出血风险,因而不建议继续使用。

推荐意见 1:消化道出血是抗血小板治疗最常见的不良反应,应该基于出血风险合理选择,重视防范。

PPI 可减轻消化道损伤并预防出血。胃肠出血风险较高者应使用 PPI:①胃肠道溃疡或出血病史;②长期使用非甾体类消炎药(NSAIDs)或糖皮质激素;③具有下列两项或更多危险因素:年龄 ≥ 65 岁、消化不良、胃食管反流病(GERD)、幽门螺杆菌(Hp)感染或长期饮酒。建议在 DAPT 基础上合用 PPI(3 ~ 6 个月),6 个月后可考虑改为 H₂ 受体拮抗剂或间断服用 PPI。

推荐意见 2:对于有消化道出血风险的抗栓治疗患者,推荐 PPI 和抗血小板药物常规联用。

氯吡格雷是一种需要 CYP450 代谢的前体药物,由于氯吡格雷部分地由 CYP2C19 代谢为活性代谢物,使用抑制此酶活性的药物将导致氯吡格雷活性代谢物水平的降低。氯吡格雷与 PPI 之间具有潜在的相互作用。不同的 PPI 可能对氯吡格雷代谢的影响不同^[129]。2013 年美国关于胃食管反流病的指南中指出:对于同时服用氯吡格雷的胃食管反流病患者,并不需要改变 PPI 处方^[130]。

因此,不推荐使用特定的 PPI 类型。

推荐意见 3:不同 PPI 对氯吡格雷抗血小板作用的影响存在差异,但尚无临床预后终点研究证据。与氯吡格雷合用药时,不推荐特定的 PPI。PPI 对替格瑞洛抗血小板作用

无影响。

近年来新型直接口服抗凝药物 (direct oral anticoagulants, DOACs) 越来越多地应用于临床,其预防血栓栓塞不劣于或优于华法林,总体出血发生率,尤其是颅内出血发生率明显下降,但 DOACs 相关的胃肠道出血发生率较华法林升高。临床中更为棘手的情况是同时需要阿司匹林、氯吡格雷与 DOACs 的三联抗栓治疗,将大大增加出血风险。应该慎重选择抗血小板治疗和抗凝治疗的药物及强度,尽量缩短联合治疗的时间,并预防性给予抑酸药物,保护胃肠道。

抗栓治疗过程中一旦发生消化道出血,应综合评估缺血与出血风险并调整抗栓治疗策略。2011 年出血学术研究会 (Bleeding Academic Research Consortium, BARC) 制定了统一的出血分类标准 (见附表 11)^[131]。小出血 (BARC 出血分型 3 型以内) 患者,可在充分止血及监测下继续服用抗栓药物;严重出血 (BARC 出血分型 3 型以上) 患者,应考虑减少药物种类及剂量。

推荐意见 4: 新型 DOACs 胃肠道出血风险较华法林未见明显降低,长期用药患者应该重视防范消化道出血;如需抗凝联合抗血小板治疗应更严格掌握适应证,并重视预防出血。

1.2 抗栓治疗消化道出血后的输血策略

血小板输注对于服用抗血小板药物的血小板计数正常的消化道出血患者无益。由于阿司匹林和氯吡格雷引起血小板功能的不可逆阻滞,在急性消化道出血患者停用该药物后,其阻滞效果仍持续数天。有人提议对急性出血患者输注血小板,尽管血小板计数正常。一项病例对照研究探讨了消化道出血患者是否需要输注血小板,结果显示,血小板输注不能减少出血,而且可能会增加总体病死率。在另一项回顾性观察研究中,探讨了 ICU 消化道出血患者的血小板输注作用。血小板输注组和非输注组之间的总住院时间、输血量 and 血红蛋白水平没有明显的差异^[132]。鉴于临床结果没有明显的改善,不建议在血小板计数正常的消化道出血患者输注血小板^[15]。

推荐意见 5: 不建议对血小板计数正常的消化道出血患者输注血小板。

输注红细胞可增加血小板 P-选择素的表达和聚集活性,增加血栓形成倾向。有研究纳入 921 例严重急性消化道出血的患者,分别采取限制性输血策略 (仅当血红蛋白 < 7 g/dL 时输血) 或自由输血策略 (仅当血红蛋白 < 9 g/dL 时输血)。结果 6 周限制输血组患者的存活率高于严格输血组。

也有研究采用不同的定义,限制性输血策略 (当血红蛋白 < 8 g/dL 时) 与自由输血策略 (当血红蛋白 < 10 g/dL 时)。随机对照试验荟萃分析显示,限制性输血组病死率降低 (RR 0.65, 95% CI 0.44 ~ 0.97), 再出血率降低 (RR 0.58, 95% CI 0.40 ~ 0.84); 而与输血相关的血栓栓塞事件没有差异^[133]。一项 5861 例患者的回顾性研究显示,红细胞的数量是需要重复内镜检查、手术和 30 d 病死率的预测因子^[134]。一项 1677 例上消化道出血患者的回顾性队列研究发现,在出血后 24 h 内输注红细胞与再出血的风险增加显著和独立相关^[134]。另一项 2228 例患者的回顾性队列研究,发现超过 4 个单位的输血与远期出血风险增加相关,但病死率未见增高^[135]。根据现有数据,建议采用限制性输血策略。但在患有活动性心血管疾病的患者中,输血的原则需要基于对失血量和心血管状态的评估做到个体化。

推荐意见 6: 消化道出血后输血应该采用限制性输血;对于血压下降的大量活动性出血患者,可能需要更个体化的输血策略。

1.3 消化道出血后重启抗栓治疗的时机

消化道出血患者为控制出血而需要停止服用抗血小板药物,而原发病需要继续服用以免发生血栓并发症,二者之间由此产生矛盾,如何平衡二者,是临床工作的难点。消化道出血经积极治疗病情稳定后,应考虑尽早恢复抗栓治疗。如果内镜检查显示溃疡基底清洁,可以考虑在第 1 天恢复;在接受内镜治疗的出血患者中,抗血小板药物可在治疗后 72 h 恢复。各指南对恢复抗栓治疗的建议详见表 6。

一项 RCT 研究^[136]显示,高风险心脏病患者立即恢复服用阿司匹林至关重要,不会增加致命性出血的风险,并可显著提高 30 d 的生存率。另一项回顾性研究^[137]显示,118 例服用低剂量阿司匹林治疗的患者中,40% 患者停药,2 年后心血管事件和心脏病死亡的风险增加了 7 倍。单独接受埃索美拉唑治疗和联用阿司匹林治疗的患者,两组溃疡愈合率几乎相同,没有证据表明阿司匹林会延迟消化性溃疡的愈合^[138]。因此,阿司匹林对心脑血管疾病的血栓事件保护作用比胃肠道出血风险的增加更为重要。

使用双联抗血小板药物可使消化道出血的风险相对于单药治疗增加三倍^[139]。不推荐同时停用双联抗血小板药物,因为短至 7 d 的中位时间就可以出现冠状动脉支架血栓,而单停用氯吡格雷,冠状动脉支架血栓形成的中位时间可长达 122 d^[140]。

表 6 抗栓治疗消化道出血的推荐

指南来源	是否允许长期	是否 ASA + PPI	急性出血时停止	出血停止后是	出血停止后是
使用 ASA/NSAID	优于氯吡格雷	抗凝抗血小板?	否允许使用 ASA	否允许使用氯吡格雷	
DSGH	是,但是 + PPI 但是 + 大剂量 PPI	是	是	是,出血停止 24 h	是,出血停止 3 d
ACG	是,但是 + PPI	未讨论	是	是,出血停止 1 ~ 7 d	未讨论
ICG	是,但是 + PPI	是	是	是,出血停止尽早	未讨论
BSG	未讨论	未讨论	是	未讨论	是,出血停止 5 d

注: DSGH 为丹麦胃肠病学和肝病学会; ACG 为美国胃肠病学院; ICG 为国际协商一致准则; BSG 为英国胃肠病学会; ASA 为阿司匹林; NSAID 为非甾体类消炎药; PPI 为质子泵抑制剂

平衡停用抗血小板药物的风险和益处,建议应避免 PCI 后停止所有抗血小板治疗。对于低风险胃肠道再出血的患者,不应停用抗血小板药物。当仅使用一种抗血小板药物时,应继续使用阿司匹林,因为它导致再出血的风险低。另一方面,对于具有高血栓形成风险的患者,氯吡格雷停药不应超过 5 d。重启抗血小板药物时应由消化科、心血管医师等多学科协作,做出决策。

推荐意见 7:对服用抗血小板药物的血栓形成高危患者,出血停止后应在 1~7 d 恢复该药物治疗;接受双联抗血小板药物治疗的患者,应至少恢复一种抗血小板药物。

使用 DOACs 或华法林的患者,治疗策略应依据血栓形成风险和出血风险之间的平衡。一旦出血得到控制,恢复抗凝药物的治疗决策,应由消化科、心血管医师等组成的多学科团队共同商讨,如果可行,患者及家属亦应参与其中。CHA2DS2-VASC 评分可用于评估持续抗凝治疗的必要性^[141]。对于高危的心血管患者,不应延迟恢复抗凝药物。一项针对心房颤动患者的大型前瞻性队列研究显示,单一抗凝药的恢复与全因病死亡率降低相关^[142]。一项回顾性研究分析了 1329 例心房颤动抗凝治疗发生消化道出血的患者,49.1% 患者重启华法林治疗,出血稳定 7 d 后重启抗凝治疗,与 30 d 后重启比较,明显降低病死率且未增加出血^[143]。另一项研究分析了 4602 例心房颤动抗凝治疗发生消化道出血的患者,重启抗凝和抗血小板治疗的患者总病死率、血栓栓塞的发生率均较低^[144]。大多数关于维生素 K 拮抗剂的数据显示,恢复口服抗凝药物与降低病死率有关^[145]。有研究表明,达比加群和华法林具有相似的抗栓作用,而再出血少。

由于维生素 K 逆转华法林后,再次抗凝治疗需要一定的起效时间,因此,推荐一旦止血成功,就应早期恢复华法林,特别是对高危血栓栓塞的患者。DOACs 作用在停药后 1~2 d 消失,因此,一旦出血得到控制,DOACs 可以早一些恢复(1~2 d),同时要记住抗凝作用在数小时内就可迅速实现,因此可能增加再出血的风险。如果高危血栓栓塞的患者需要早期抗凝治疗,可考虑使用肝素或依诺肝素桥接治疗。

推荐意见 8:使用 DOACs 或华法林的血栓形成高危患者发生溃疡出血,出血停止后,应在 1~7 d 恢复 DOACs 或华法林。

关于消化道出血的治疗措施,流程参见“心房颤动抗凝治疗”部分。本共识不涵盖胃肠外抗栓药物相关的消化道出血情况。

2 妊娠相关静脉血栓形成与抗凝治疗

2.1 孕产妇是静脉血栓形成的高危人群,目前我国仍缺乏规范诊治方案。

首先,妊娠期血液处于高凝状态,妊娠末期最为明显,本身是预防产后止血的生理机制。妊娠后凝血因子 II、V、VII、VIII、IX、X 均增加,蛋白 S、AT III 等抗凝物质下降,妊娠晚期 PT 及 APTT 轻度缩短;血浆纤维蛋白原含量比非孕妇女增加 40%~50%,于妊娠末期可达 4.5 g/L。

D-二聚体作为反映体内高凝状态与继发纤溶亢进的特异性标志物,孕期显著增高,参考如下:非孕 < 0.5 mg/L,早

孕期(≤13 周)≤0.64 mg/L,中孕期(14~27 周)≤2.3 mg/L,晚孕期(≥28 周)3.14 mg/L。

其次,血流动力学方面,下腔静脉受增大子宫压迫,静脉回流阻力增加,静脉淤滞为静脉血栓形成提供条件。且妊娠期下肢 DVT 大多见于左侧,系右髂动脉压迫左髂静脉使左下肢静脉血流淤滞加重以及妊娠子宫压迫下腔静脉所致。

妊娠相关 VTE 是产科应重视与规范管理的疾病。妊娠人群的 VTE 风险是非妊娠人群的 3~4 倍,VTE 复发风险是同年龄非妊娠女性的 4~6 倍,VTE 可以发生在妊娠的不同时期,产褥期风险最高,发病率为产前的 2~5 倍,尤以产后 6 周内风险最高。VTE 危害极高,是导致孕产妇死亡的重要原因之一。

但因该阶段临床表现缺乏特异性,如正常孕妇在妊娠中晚期也可出现下肢水肿、容量负荷增加可致胸闷憋气症状;加上妊娠期顾忌肺动脉 CT 血管造影技术(CTPA)等放射线暴露对胎儿的影响,导致妊娠期 VTE 的及时诊断受到限制。尽管临床上存在孕产妇 VTE 预防和治疗的实际应用需要,但我国目前尚缺乏妊娠期 VTE 防治相关的指南或共识,具体防治方案亦尚未明确。

推荐意见 1:对高危病例,即既往有血栓病史或血栓家族史的病例,孕早期(6~8 周)、进入围产期(28~30 周)分别常规筛查凝血功能,完善易栓症/血栓前状态检查。对于孕期存在危险因素,产后 6 周筛查,以评估产褥期结束,是否仍然需要抗凝治疗。

推荐意见 2:警惕妊娠不同时期 VTE 形成,随妊娠进展,机体面临更高的 VTE 风险,产褥期(产后 6 周以内)是 VTE 形成风险最高的时期。

表 7 孕期凝血和生理解剖特点

高凝状态	凝血因子 II、V、VII、VIII、IX、X 等促凝血物质增加 蛋白 S 减少,对活化的蛋白 C 抵抗增加 抗凝血酶 III(AT III)等抗凝物质下降
静脉淤滞	早孕期(6 周起)血容量增加,静脉扩张 妊娠的进展,子宫增大,压迫下腔静脉,回流阻力增加 妊娠晚期静脉血流速度明显降低,出现静脉瘀滞状态 右髂动脉压迫左髂静脉使左下肢静脉血流淤滞加重
血管损伤	妊娠合并症:妊娠期高血压疾病、糖尿病等 妊娠并发症:产后出血,产褥感染等

2.2 基于风险分层的分级管理,有效预防不同时期产科血栓事件。

及时对妊娠人群进行 VTE 风险分层并根据分层结果(高、中、低危)匹配合理的预防方案,可有效降低妊娠人群的 VTE 风险;及时对妊娠期间出现 VTE 症状的人群进行诊治,可改善该患者的妊娠结局。2015 年英国 RCOG 指南的 VTE 评分中涵盖基础危险因素、产科危险因素、暂时性或潜在可逆的危险因素三方面。以加权赋分的形式在妊娠不同时期评估 VTE 风险,启动相应孕期预防性抗凝策略,即产褥期对筛查评估高危的产妇,阴道分娩后 6~12 h、剖宫产术后 12~24 h 即恢复抗凝治疗。

基础因素包括既往 VTE 病史和抗凝血酶缺陷、蛋白 C

缺陷、蛋白 S 缺陷、凝血因子 V 基因 Leiden 突变(即基因第 10 外显子的单核苷酸突变)、凝血酶原基因 G20210A 突变等家族遗传性因素,高龄,肥胖,制动,静脉注射毒品,合并抗磷脂抗体综合征、系统性红斑狼疮等慢性疾病;产科因素则包括多胎、卵巢过度刺激、剖宫产、子痫前期、产后出血、早产、辅助生殖技术受孕等;妊娠剧吐、脱水、感染及长距离旅行是 VTE 的暂时性/潜在可逆的风险因素。

推荐意见 3:所有妇女应常规妊娠早期/妊娠期间、产时/产后进行 VTE 危险因素评分(见表 8),如果有相关病情的新发或进展则应随即评估,分别根据评分结果指定预防性抗凝治疗。

表 8 产科 VTE 风险评估和管理流程

自身危险因素	
VTE 史(除大手术相关的独立事件)	4
大手术引发的 VTE 史	3
已知高血栓形成倾向*	3
合并内科或外科疾病	
癌症、1 型 DM 肾病期、镰状细胞病、系统性红斑狼疮、心肺疾病	3
炎性多关节炎、炎症性肠病、肾病综合征	
非直系家族史或直系亲属雌激素相关 VTE 史	1
已知低血栓形成倾向*(无 VTE)	1
年龄 >35 岁	1
肥胖(BMI >40 kg/m ²)	2
肥胖(BMI >30 kg/m ²)	1
产次 ≥3	1
吸烟	1
大静脉曲张	1
产科危险因素	
自然分娩中转剖腹产	2
子痫前期	1
ART/IVF(仅产前)	1
多胎妊娠	1
择期剖宫产	1
中位产钳术或伴有旋转的分娩	1
产程过长(>24 h)	1
产后出血(>1000 mL 或需输血)	1
早产(当前分娩 <37 周)	1
胎死宫内	1
一过性危险因素	
卵巢过度刺激综合征(OHSS)	4
妊娠或产褥期任何外科手术(会阴缝合术除外)	
如阑尾切除、产后绝育术等	3
妊娠剧吐,其他原因导致严重呕吐	3
全身感染	1

注:*高血栓形成倾向:抗凝血酶缺乏;蛋白 C 或蛋白 S 缺乏;凝血因子 V 基因 Leiden 突变及凝血酶原基因 G20210A 突变; *低血栓形成倾向:LeidenV 因子或凝血酶原 G20210A 杂合突变

PT 低于正常值的 1.5 倍或 PTA >60% 考虑抗凝不足;PT 超过正常值的 2.5 倍或 PTA <25% 考虑抗凝过度。同时要注意观察有无出血倾向,如鼻衄、牙龈出血、尿血,腹内出血所表现的腹痛,颅内出血所表现的昏迷等。如有出血征象,即使凝血参数在适当范围,也提示抗凝过度。

推荐意见 4:LMWH 治疗期间通过对凝血功能和全身出血倾向监测评估抗凝用药的有效性。

2.3 LMWH 是防治产科静脉血栓重要而安全的措施

目前用于 VTE 预防的方式有物理预防和药物预防,物理预防包括:间歇充气压缩装置、弹力袜等措施,但目前认为物理预防仅在药物预防禁忌的情况下或联合药物预防使用,不建议单独用于妊娠患者 VTE 预防。

LMWH 是产前和产后预防血栓形成的首选药物。相比 UFH,LMWH 发生出血等并发症的风险很低,同时不通过胎盘,发生肝素诱导的血小板减少(HIT)的风险低(0.04%),为安全有效的妊娠期及产褥期 VTE 的治疗及预防用药。

警惕 LMWH 使用增加产时出血风险,使用 LMWH 抗凝治疗者应在计划性引产或剖宫产前 24 h 停用 LMWH。对于局部麻醉及镇痛,也应在停用 LMWH 24 h 后。在自然分娩后 6~12 h 或剖宫产术后 12~24 h 恢复用药。

对于产前或产后使用 LMWH 抗凝预防的孕产妇需定期在门诊进行风险评估。高出血风险的患者应避免使用 LMWH,有 VTE 风险但合并出血风险的患者则应由专业医生进行风险评估。

以下情况 LMWH 应禁用或慎用:出血性疾病[血友病、血管性血友病(von Willebrand),获得性凝血病]、产前或产后活动性出血、大出血风险增加的患者(如前置胎盘)、肝素诱导的 HIT(血小板 <75 × 10⁹/L)、既往 4 周内急性卒中(出血性或缺血性)、严重肾病[CrCl < 30 mL/(min · 1.73 m²)]、严重肝病(PT 高于正常范围或有门脉血管曲张)、未控制的高血压(收缩压 >200 mm Hg 或舒张压 >120 mm Hg)、对一种 LMWH 过敏的患者通常对其他 LMWH 也过敏。

少数特殊患者使用 UFH 优于 LMWH。因静脉用 UFH 的半衰期短,且其抗凝作用几乎可被鱼精蛋白完全逆转,故当需要快速逆转抗凝作用时(如分娩或围手术期),UFH 是 LMWH 的合理替代品。对于严重肾功能不全的患者,因 LMWH 只通过肾脏代谢,而 UFH 通过肾脏和肝脏代谢,因此后者优于前者。静脉用 UFH 的初始剂量推荐应用负荷量(如 80 U/kg),继以连续静脉滴注[如 18 U/(kg · h)],每 6 h 调整静脉给药速度。通过 APTT 对 UFH 进行监测。注射后 6 h 检测 APTT,调整 UFH 的剂量以维持 APTT 为平均对照值或患者基线 APTT 值的 1.5~2.5 倍。

不常规推荐放置下腔静脉滤器,除非经过充分抗凝后仍反复发生肺栓塞,或分娩前后存在严重的抗凝治疗禁忌证时。主要的并发症包括移位、增加肢体远端 DVT 的风险及感染。目前如利伐沙班、达比加群等新型抗凝药物仍有待进一步 RCT 研究提出足够的循证依据。尽管抗血小板药物用于孕妇预防性抗凝有积极的结果,如有氯吡格雷用于冠脉支架术后孕妇预防性抗凝治疗的报道,但其潜在风险仍有

争议。

2.4 溶栓治疗应严格把握指征

因溶栓治疗存在包括出血、流产、早产、胎盘早剥、胎死宫内等风险,特别是抗凝治疗近期分娩面临的凝血功能障碍,溶栓治疗需要结合患者危险因素、发生 VTE 孕周,栓子范围,呼吸-循环情况进行个体化评估,指定治疗方案,权衡抗凝-溶栓治疗与终止妊娠的时机。

溶栓药物的主要作用机制是直接或间接激活纤维蛋白溶解酶原,使其转变为纤溶酶,而纤溶酶可以溶解血栓中的纤维蛋白,从而溶解血栓。

推荐意见 5:高危的肺栓塞或出现严重血流动力学障碍,应考虑静脉输注肝素治疗基础上进行溶栓治疗,因为单纯的抗凝治疗并不能改善已形成血栓对循环的梗阻作用。

推荐意见 6:目前临床上常用的溶栓药物包括:链激酶、尿激酶及组织型纤溶酶原激活剂或重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA),其中尿激酶属于妊娠期的 B 类药物,在产科和血管外科综合评估适应证和医患沟通后,可以使用。

总之,由于妊娠这个特殊的生理时期的血液高凝状态,使得妊娠相关的心栓栓塞的预防、诊断和治疗呈现一些特殊情况。考虑到母胎安全和参考内科外科的指南外,也应考虑到诊断和治疗的个体化。

五、抗栓药物

1 药品目录(见表 9~11)

表 9 抗凝药物

药品分类	药品名称
间接凝血酶抑制剂	
普通肝素	普通肝素(Unfractionated Heparin, UFH)
低分子肝素(LMWH)	达肝素(Dalteparin) 依诺肝素(Enoxaparin) 那屈肝素(Nadroparin)
Xa 因子抑制剂	磺达肝癸钠(Fondaparinux) 利伐沙班(Rivaroxaban) 阿哌沙班(Apixaban) 艾多沙班(Edoxaban)
直接凝血酶抑制剂	比伐芦定(Bivalirudin) 阿加曲班(Argatroban) 达比加群酯(Dabigatran)
维生素 K 拮抗剂	华法林(Warfarin)

表 10 抗血小板药物

药品分类	药品名称
血小板环氧化酶抑制剂	阿司匹林(Aspirin)
P2Y12 受体拮抗剂	氯吡格雷(Clopidogrel) 替格瑞洛(Ticagrelor)
磷酸二酯酶(PDE)抑制剂	西洛他唑(Cilostazol) 双嘧达莫(Dipyridamole)
血小板糖蛋白(GP) II b/III a 依替巴肽(Eptifibatide)受体拮抗剂	替罗非班(Tirofiban)

表 11 溶栓药物

药品分类	药品名称
溶栓药物	阿替普酶(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 降纤酶(defibrase) 尿激酶(urokinase, UK) 瑞替普酶(reteplase, r-PA) 尿激酶原(prourokinase)

2 药物过量的处理(见表 12、13)

表 12 抗血小板药物

药品中文名称	可否通过血液净化
阿司匹林	可
氯吡格雷	否
双嘧达莫	否
替格瑞洛	否
替罗非班	可
西洛他唑	否
依替巴肽	可

表 13 抗凝药物

药品中文名称	拮抗剂	可否通过血液净化
阿加曲班	/	可
阿哌沙班	Andexanet alfa	否
比伐芦定	/	可
达比加群酯	依达赛珠单抗	可
达肝素	鱼精蛋白	否
华法林	维生素 K	否
磺达肝癸钠	Andexanet alfa	可
利伐沙班	Andexanet alfa	否
那屈肝素	鱼精蛋白	否
普通肝素(UFH)	鱼精蛋白	否
依诺肝素	鱼精蛋白	否

注:Andexanet alfa 在国内未上市

六 抗栓治疗的实验室监测

1 止血和血栓形成机制

血管损伤发生时, vWF 可从内皮细胞分泌进入血浆和内皮下基质,以多聚体蛋白形式与血小板表面糖蛋白 Ib/IX/V 受体结合,介导剪切力下血小板与血管壁的黏附。随之,血小板被激活,聚集形成血小板栓子,为凝血因子激活提供磷脂界面。

启动外源性凝血因子激活途径的组织因子与 FVIIa 按 1:1 结合形成复合物,激活 FX 和 FIX。FIXa 在磷脂界面上与其辅因子 FVIIIa 结合形成 X 酶复合物,激活 FX。FXa 与其辅因子 FVa、钙离子在磷脂界面形成凝血酶原酶复合物,将凝血酶原转变为凝血酶。通过该途径产生的少量凝血酶一方面可激活 FXI,通过 FIXa 和 FVIIIa 激活 FX;另一方面,还可直接激活辅因子 FV 和 FVIII,增加 X 酶和凝血酶原酶复合物形成;最终形成凝血酶级联放大产生的效应。

而纤维蛋白原是凝血瀑布的最终底物。级联放大产生

的凝血酶切掉纤维蛋白原的短肽(纤维蛋白 A 和 B),形成纤维蛋白单体。这些单体组装成粗纤维蛋白丝,形成纤维蛋白凝块。同时,凝血酶激活 FXIII,在纤维蛋白单体 γ 链之间形成共价键,形成稳定的铰链纤维蛋白凝块。

调节凝血酶产生的抗凝蛋白,主要包括组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)、蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶。内皮细胞释放的 TFPI 可灭活组织因子 - FVIIa 复合物,抑制外源性凝血因子激活途径的启动。而凝血酶一旦与血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)结合,即获得激活蛋白 C 为活化蛋白 C(activated protein, APC)的能力;APC 可联同其辅因子蛋白 S、磷脂界面和钙离子裂解 FVa 和 FVIIIa,抑制凝血酶级联放大产生。此外,内皮表面存在的硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)可作为抗凝血酶(丝氨酸蛋白酶抑制剂)的辅因子,结合至抗凝血酶的 D-螺旋精氨酸残基,引起抗凝血酶构象改变和反应中心暴露,可增强抗凝血酶抑制凝血因子(凝血酶、FXa、FIXa、FXIa)的作用 1000 倍。

纤溶系统是凝块移除系统,由纤溶酶原、纤溶酶原激活剂和多种抑制剂组成。纤溶酶是溶解纤维蛋白的酶,主要的激活剂是内皮细胞产生的 t-PA,而纤溶酶原激活抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)具有阻断 t-PA 激活纤溶酶的能力。此外,凝血酶激活的纤溶抑制剂(thrombin activatable fibrinolytic inhibitor, TAFI)可催化剪切纤维蛋白凝块的赖氨酸残基,使之不能被纤溶酶识别,也具有抑制纤溶活性的能力。

总之,止血过程是内皮细胞、血小板、凝血因子、抗凝蛋白和纤溶系统之间复杂的相互作用,最终目的是阻止损伤部位血液丢失和修复损伤;而参与止血过程的各成分异常或调节失衡即可能导致出血或血栓形成^[149]。

2 抗血小板治疗监测

2.1 血小板功能试验的种类 血小板功能试验可以检测体外血小板活化的程度,目前用于抗血小板药物治疗监测的试验见表 14。

表 14 血小板功能试验的种类和特点

试验名称	检测变量	样本类型	优点	缺点
血小板聚集试验	光透射增加程度	PRP	可使用多种诱导剂,应用广泛	标准化程度有限
血小板功能分析 PFA-100	血小板封闭小孔时间	全血	检测程序标准化,操作简单	抗血小板治疗监测临床研究有限
血栓弹力图(血小板图)	血液凝固形成的力	全血	止血全貌检测	抗血小板治疗监测临床研究有限
VASP 试验	VASP 磷酸化程度	全血	样本可长期保存,对 P2Y12 受体抑制剂最为特异	检测程序复杂
VerifyNow	光透射增加程度	全血	检测程序标准化,操作简单	价格昂贵

注:VASP 为舒血管剂激活的磷蛋白;PRP 为富含血小板的血浆

2.2 抗血小板治疗监测的推荐

推荐意见 1:不推荐使用血小板功能试验常规监测抗血小板治疗;但对于经 PCI 植入支架的患者,存在不良临床预后高风险时,可考虑测定血小板功能试验指导抗血小板治疗药物方案选择。

因为根据残余血小板反应性调整氯吡格雷剂量没有显示临床获益,所以不推荐使用血小板功能试验常规监测抗血小板治疗。

对于 PCI 术后使用氯吡格雷,存在不良临床预后高风险的患者,如果血小板功能试验提示治疗中高血小板反应性(high on-treatment platelet reactivity, HPR),可考虑换用替格瑞洛。

推荐意见 2:如需监测 P2Y12 抑制剂治疗中残余血小板反应性,推荐使用对药物反应性特异的 ADP 诱导的血小板功能试验。不推荐血小板功能试验用于阿司匹林疗效监测。

根据现有临床证据,推荐 ADP 诱导的血小板聚集试验、VerifyNow P2Y12 试验、ADP 诱导的血小板弹力图和 VASP 试验用于 P2Y12 抑制剂治疗监测。

ADP 诱导的高 HRP 是不良血栓事件的独立预测指标,特别是 PCI 后使用氯吡格雷抗血小板治疗的患者发生早期支架血栓形成的强独立预测指标。

阿司匹林治疗下的高血小板反应性与支架内血栓形成无显著相关。

推荐意见 3: P2Y12 抑制剂治疗过程中发生过不良出血事件且存在再次出血风险的患者,可考虑监测血小板功能试验用于指导减弱抗血小板的治疗(例如,替格瑞洛换为氯吡格雷、缩短抗血小板治疗期限等)。

3 抗凝治疗监测

3.1 抗凝治疗监测试验的种类 抗凝治疗主要指抑制纤维蛋白凝块形成的治疗,可使用对各种抗凝药物特异的、反映凝血因子活性为基础的试验监测,见表 15。

表 15 抗凝治疗监测试验的种类和应用

试验名称	意义与应用
PT	反映 FVII、FX、FV、FII 和 Fg 的活性;可用于监测维生素 K 拮抗剂治疗
APTT	反映 PK、HMWK、FXII、FXI、FIX、FVIII、FX、FV、FII、Fg 的活性;可用于监测 UFH 治疗
TT	反映 Fg 水平和功能
抗 Xa 活性	定量反映 UFH、低分肝素和利伐沙班的血浆浓度
ECT	Ecarin 激活 FII 裂解 Fg,可反映 DTI 的水平
dTT	定量反映 DTI 血浆浓度

3.2 抗凝治疗监测的推荐

3.2.1 维生素 K 拮抗剂治疗监测

推荐意见 4: 维生素 K 拮抗剂抗凝效应受到年龄、性别、基因多态性(CYP2C9、VKORC 等)、药物与药物、药物与食物及一些尚不能解释因素的影响;所以在给药初始和在达到稳态后,都需要监测患者凝血酶原时间国际标准化比值(prothrombin time - international normalized ratio, PT - INR)。

推荐意见 5: PT - INR 由患者 PT 值转换计算而来 [PT - INR = (患者 PT) / (正常人平均 PT 的几何平均数)^[151]] , 所以 对于治疗前基线 PT 值高于参考区间的患者, 应明确 PT 值升 高的原因, 并与实验室沟通选择恰当的替代监测方法^[150]。

常见的 PT 基线值升高见于高滴度狼疮抗凝物、异常免 疫球蛋白存在等干扰。PT 基线值升高会损害 PT - INR 与维 生素 K 拮抗剂之间的剂量效应关系, 导致对患者稳态剂量和 剂量调整的误判。实验室应根据患者 PT 基线值升高的具体 原因, 为临床提供恰当的替代监测试验。例如, 高滴度狼疮 抗凝物导致的 PT 基线值升高, 可考虑换用对狼疮抗凝物不 敏感的 PT 试剂进行检测。

3.2.2 UFH 治疗监测

推荐意见 6: UFH 由于可与内皮细胞、单核细胞及一些 血浆蛋白(玻联蛋白、富含组氨酸的糖蛋白、血小板 4 因子) 结合, 所以治疗效果存在巨大的个体间和个体内差异, 一般 采用 APTT 或抗 Xa 因子活性监测。

APTT 易于开展, 是反映内源性凝血途径因子活性的试 验, 但其监测 UFH 治疗的可靠性受到除 FVII 外几乎所有因 子活性的影响。抗 Xa 活性测定虽然难于常规开展, 但所受 干扰因素少, 所以常规推荐采用抗 Xa 活性标定的试剂特异 的 APTT(即 UFH 理想治疗区间浓度 0.3 ~ 0.7 U/mL 对应的 APTT 值区间)用于 UFH 监测。

但是, 如果在使用 UFH 前, APTT 基线值升高(存在狼疮 抗凝物或因子缺乏)或缩短(纤维蛋白原或 FVIII 显著升高); 或者存在 UFH 抵抗(抗凝血酶缺陷、肝素清除增加或肝素结 合蛋白增加)时, 不应再使用 APTT 监测, 而应使用抗 Xa 活 性测定^[151]。

3.2.3 LMWH 和 DOACs 监测

推荐意见 7: LMWH 由于不与内皮细胞和血浆蛋白结 合, 皮下注射后生物利用度高, 通常不推荐常规监测; DOACs 由于稳定的药效学特点, 且固定剂量给药, 有更宽泛的治疗 窗, 所以通常也不推荐常规监测^[197]; 但在特殊临床情况下, 需要检测其体内药物是否过量或是否正在服用该种药物。

LMWH(抗 Xa 活性测定)、利伐沙班(改良抗 Xa 活性测 定)、达比加群[稀释的凝血酶时间(dTT)和 ECT]虽然都有 特异的、剂量效应关系良好的监测试验(见表 14), 但其检测 结果与临床不良事件的相关性差, 且难以常规开展, 所以特 异监测试验的价值有限^[153]。

在特殊临床情况下, LMWH 和 DOACs 治疗需要检测药 物是否过量, 或是否正在服用该种药物。例如, 昏迷且需急 诊手术的患者需要明确是否在服用抗凝药物; 肾功能突然恶 化的患者需要判断体内抗凝药物是否堆积。为满足此需求, 临床应与实验室联合评价 LMWH 和 DOACs 对本机构所使用 常规凝血试验的影响。利用快速可获得的常规试验, 迅速判 断药物过量或正在使用某药物, 对于药物过量的纠正和急诊 手术的安全非常重要。

一般而言, 当对某抗凝药物敏感性低的凝血试验明显 延长或受到影响时, 通常提示过量^[159]。例如, 当 PT 正常,

APTT 轻度延长, TT 超出检测范围时, 通常提示该患者正在 服用达比加群; 而当 PT 明显延长(达比加群对 PT 不敏感) 时, 常常提示达比加群过量^[153]。

4 抗栓治疗的理想区间

推荐意见 8: 每种抗栓药物的理想治疗区间应基于治 疗的有效性和出血风险之间的平衡性而设定; 所以同一种抗栓 治疗药物在不同临床指征下, 理想治疗区间可能不同; 且在 同一临床指征下, 也可能因患者具体特点、试验或试剂差异 等因素干扰理想抗栓治疗区间的确定。

每种临床指征下抑制血栓形成和出血风险之间的平衡 关系, 需临床研究来建立, 即根据观测到的临床事件来确定 特定临床指征下的治疗区间^[151]。临床与实验室间应沟通合 作, 基于实验室可提供的监测试验, 针对特定临床指征定义 特异的抗栓治疗理想区间(表 16 提供的抗栓治疗区间仅供 参考)。

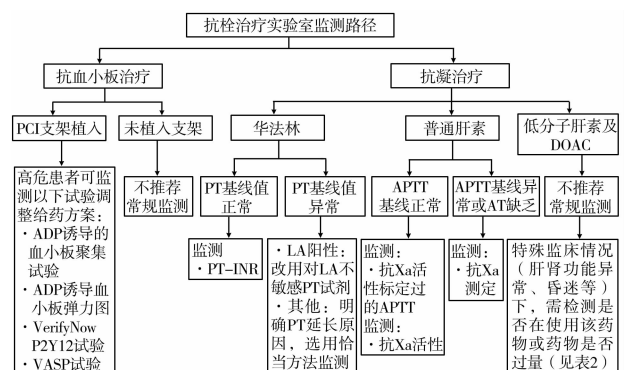
表 16 抗栓治疗的理想区间(供参考)

药物	抗栓目的	监测试验	理想区间
抗血小板 药物	预防 PCI 后 支架血栓	VerifyNow	85 ~ 208 PRU ^[155]
		血栓弹力图(血小 板图)ADP 诱导的 聚集最大振幅	31 ~ 47 mm ^[155]
		VASP 试验	16% ~ 50 % ^[155]
维生素 K 拮抗剂	DVT、AF	PT - INR	2.0 ~ 3.0 ^[156]
普通肝素 (UFH)	急性 VTE	抗 Xa 活性	0.3 ~ 0.7 U/mL ^[151]
		抗 Xa 活性标定的 APTT	0.3 ~ 0.7 U/mL 肝素浓度对应的 APTT 值区间 ^[151]

注: PCI 为经皮冠状动脉介入; DVT 为深静脉血栓形成; AF 为心 房颤动; VTE 为静脉血栓栓塞; APTT 为部分凝血酶原时间; PT - INR 为凝血酶原时间国际标准化比值; VASP 为舒血管剂激活的磷蛋白

5 抗栓治疗的实验室监测路径

抗栓治疗的实验室监测路径见图 8。



注: PCI 为经皮冠状动脉介入; DOAC 为直接口服抗凝药物; PT 为凝血酶原时间; APTT 为部分凝血酶原时间; ADP 为二磷酸腺苷; PT - INR 为凝血酶原时间国际标准化比值; VASP 为舒血管剂激活的磷蛋白

图 8 抗栓治疗监测推荐路径

附表 1 肺栓塞严重指数 (PESI) 及其简化版本 (sPESI) 的评分标准

项目	原始版本(分)	简化版本(分)
年龄	以年龄为分数	1(若年龄 > 80 岁)
男性	10	-
肿瘤	30	1
慢性心力衰竭	10	1
慢性肺部疾病	10	
脉搏 ≥ 110 次/min	20	1
收缩压 < 100 mm Hg	30	1
呼吸频率 > 30 次/min	20	-
体温 < 36 ℃	20	-
精神状态改变	60	-
动脉血氧饱和度 < 90%	20	1

注:原始版本评分中,总分 ≤ 65 分为 I 级,66 ~ 85 分为 II 级,86 ~ 105 分为 III 级,106 ~ 125 分为 IV 级, > 125 分为 V 级;危险度分层:原始版本评分 I ~ II 级或简化版本评分 0 分为低危,原始版本评分 III ~ IV 级或简化版本评分 ≥ 1 分为中危,原始版本评分 V 级为高危;简化版本中存在慢性心力衰竭和(或)慢性肺部疾病评分为 1 分;1 mm Hg = 0.133 kPa

附表 2 抗凝治疗出血危险因素及大出血风险分级^a

危险因素 ^b	危险因素 ^b
年龄 > 65 岁	糖尿病
年龄 > 75 岁	贫血
既往出血史	抗血小板治疗
恶性肿瘤	抗凝治疗管理不善
转移性恶性肿瘤	其它合并症
肾衰竭	近期手术史 ^c
肝衰竭	酒精滥用
血小板减少	非甾体抗炎药应用史
卒中病史	

	预估的大出血风险 ^d		
	低危 ^e (0 个高危因素)	中危 ^e (1 个高危因素)	高危 ^e (≥ 2 个高危因素)
抗凝治疗 0 ~ 3 个月 ^f			
基线风险 (%)	0.6	1.2	4.8
增高风险 (%)	1.0	2.0	8.0
总风险 (%)	1.6 ^g	3.2	12.8 ^h
抗凝治疗超过 3 个月 ^f			
基线风险 (%/年)	0.3 ⁱ	0.6	≥ 2.5
增高风险 (%/年)	0.5	1.0	≥ 4.0
总风险 (%/年)	0.8 ^j	1.6 ^j	≥ 6.5

注:a.来自 2016 ACCP 静脉血栓栓塞症(VTE)抗血栓治疗。b.大多数研究评估接受维生素 K 拮抗剂抗凝治疗患者的出血危险因素,本表未涉及不同抗凝剂出血的风险。随着以下危险因素的变化,出血风险会发生相应的变化:①危险因素的严重程度(例如,转移性肿瘤的位置和程度;血小板计数);②时间间隔(例如,手术间隔或距离上次出血事件的时间间隔);③如何有效地去除先前的出血原因(例如,上胃肠道出血)。c.对于肠胃外抗凝(例如,前 10 d)是重要的,但对于长期(3 个月)或延长抗凝不太重要。d.尽管有证据表明抗凝治疗出血风险与危险因素相关,但本大出血分级表并未被证实。此外,只合并一条危险因素,但如果严重,也将导致高出血风险(例如,过去 2 d 内的大手术;严重的 HIT)。e.中危患者的大出血风险是低危患者的 2 倍,高危患者的大出血风险是低危患者的 8 倍。f.我们估计延长抗凝与未延长抗凝相比,抗凝大出血风险会增加 2.6 倍。前 3 个月抗凝治疗的大出血的风险可能大于延

长抗凝治疗期,因为①初始肠胃外治疗的抗凝强度可能高于维生素 K 拮抗剂治疗;②抗凝治疗在前 3 个月内不太稳定;③在治疗的前 3 个月内,可能会发现抗凝血诱发大出血的倾向。然而,在急性冠脉综合征患者的研究中,并未发现肠胃外抗凝(例如 UFH、LMWH)大出血的风险高于对照组的 2.6 倍。g.1.6%即初始 UFH 或 LMWH 治疗以及随后进行维生素 K 拮抗剂治疗的大出血的总和。我们假设与基线相比,抗凝治疗的大出血风险是其 2.6 倍(脚注 f)。h.与 Hull 在高危患者中观察到的大出血发生率一致。i.我们估计将低危组患者的大出血风险作为基线水平,并据此调整中、高危组大出血风险(脚注 e)。j.与 VTE 延长抗凝治疗的前瞻性研究中的大出血发生率一致

附表 3 Wells 评分

病史及临床表现	评分
1. 活动性癌症(正在进行或过去 6 个月治疗或姑息治疗)	1
2. 下肢瘫痪,麻痹或近期石膏固定	1
3. 最近 3 d 或更长时间卧床,或在过去 12 周内需要全身或局部麻醉的主要手术	1
4. 沿深静脉系统走行的局部压痛	1
5. 全下肢水肿	1
6. 小腿肿胀至少比健侧腿周径长 > 3 cm(在胫骨结节下方 10 cm 处测量)	1
7. 凹陷性水肿(局限于症状腿)	1
8. 既往有深静脉形成病史	1
9. 有浅静脉侧支循环(非静脉曲张)	1
10. 类似或与 DVT 相近疾病诊断	-2

注:临床可能性分度:低度 ≤ 0;中度 1 ~ 2;高度 > 3

附表 4 首发孤立远端 DVT 的危险因素

高风险状态	低风险状态
1. 既往 DVT 病史	1. 继发于手术或其他诱发因素(膏药、制动、创伤、长途旅行等)的孤立远端 DVT,已进行充分的活动
2. 男性患者	2. 服用避孕药或替代激素治疗期间发生孤立的远端 DVT(提供的治疗已中断)
3. 年龄 > 50	
4. 癌症	
5. 无诱发因素的孤立远端 DVT	
6. 再次发生的孤立远端 DVT,且持续活动受阻	
7. 涉及到腓静脉分叉的孤立远端 DVT	
8. 超过 1 个小腿静脉的孤立远端 DVT	
9. 双下肢的孤立远端 DVT	
10. 存在容易诱发的疾病(如炎症性肠病)	
11. 存在血栓形成倾向	
12. 关节与肌肉相关的孤立远端 DVT	

附表 5 HAS - BLEED 评分

临床特点	记分
高血压(H)	1
肝肾功能异常(各 1 分)(A)	1 或 2
卒中(S)	1
出血(B)	1
INR 值易波动(L)	1
老年(如年龄 > 65 岁)(E)	1
药物或酗酒(各 1 分)(D)	1 或 2
最高值	9 分

注:高血压定义为收缩压 > 160 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa);肝功能异常定义为慢性肝病(如肝纤维化)或显著的肝功能异常生化证据(胆红素 > 2 倍正常上限,谷丙转氨酶/谷草转氨酶 > 3 倍正常上限);肾功能异常定义为慢性透析或肾移植或血清肌酐 ≥ 20 μmol/L;出血指既往出血史和(或)出血易感性;INR 值易波动指 INR 不稳定,在治疗窗内的时间 < 60%;药物指合并应用抗血小板药物或非甾体类抗炎药

附表 6 慢性肾病患者抗血小板和抗凝药物的调整

慢性肾病 CKD 分期	肾功能正常或 CKD 1~2 期 eGFR > 60 mL/min	CKD 3 期 eGFR 30 ~ 59 mL/min	CKD 4 期 eGFR 15 ~ 29 mL/min	CKD 5 期 eGFR < 15 mL/min
P2Y12 抑制剂				
氯吡格雷	剂量无需调整	剂量无需调整	剂量无需调整	仅用于选择性指征 (如预防支架内血栓)
替格瑞洛	剂量无需调整	剂量无需调整	剂量无需调整	不建议
抗凝药物				
普通肝素 (UFH)	冠脉造影前:溶栓前静推 4000 U,维持 12 U/(kg·h) 滴注,维持 APTT 1.5~2.0 倍,至少接受 48 h		剂量无需调整	剂量无需调整
依诺肝素	1 mg/(kg·12 h)		1 mg/kg, 每天一次	不建议使用
磺达肝癸钠	2.5 mg, 每天一次		eGFR < 20 mL/min 时不推荐	
比伐芦定	负荷量 0.7 mg/kg i. v., 1.75 mg/(kg·h) 维持		不减少负荷量, 调整维持量至 1 mg/(kg·h)	透析患者不减少负荷量, 调整维持量至 0.25 mg/(kg·h)

附表 7 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)

检查	评分
1a	<p>意识水平:即使不能全面评价(如气管插管、语言障碍、气管创伤、绷带包扎等),检查者也必须选择 1 个反应。只在患者对有害刺激无反应时(不是反射),记录 3 分</p> <p>0 = 清醒,反应敏锐 1 = 嗜睡,最小刺激能唤醒患者完成指令、回答问题或有反应 2 = 昏睡或反应迟钝,需要强烈反复刺激或疼痛刺激才有非固定模式的反应 3 = 仅有反射活动或自发反应,或完全没有反应、软瘫、无反应</p>
1b	<p>意识水平提问:(仅对最初回答评分,检查者不要提示) 询问月份,年龄。回答必须正确,不能大致正常。失语和昏迷者不能理解问题记 2 分,患者因气管插管、气管创伤、严重构音障碍、语言障碍或其他任何原因不能说话者(非失语所致)记 1 分</p> <p>0 = 都正确 1 = 正确回答一个 2 = 两个都不正确或不能说话</p>
1c	<p>意识水平指令:要求睁眼、闭眼、非瘫痪手握拳、张口。若双手不能检查,用另一个指令(伸舌)。仅对最初的反应评分,有明确努力但未完成也给予评分。若对指令无反应,用动作示意,然后记录评分。对创伤、截肢或其他生理缺陷者,应给予一个适宜的指令</p> <p>0 = 都正确 1 = 正确完成一个 2 = 都不正确</p>
2	<p>凝视:只测试水平眼球运动。对自主或反射性(眼头)眼球运动记分。若眼球侧视能被自主或反射性活动纠正,记录 1 分。若为孤立性外周神经麻痹(III、IV、V),记 1 分。在失语患者中,凝视是可测试的。对眼球创伤、绷带包扎、盲人或有视觉或视野疾病的患者,由检查者选择一种反射性运动来测试。建立与眼球的联系,然后从一侧向另一侧运动,偶尔能发现凝视麻痹</p> <p>0 = 正常 1 = 部分凝视麻痹(单眼或双眼凝视异常,但无被动凝视或完全凝视麻痹) 2 = 被动凝视或完全凝视麻痹(不能被眼头动作克服)</p>
3	<p>视野:用手指或视威胁方法监测上、下象限视野。如果患者能看到侧面的手指,记录正常。如果单眼盲或眼球摘除,检查另一只眼。明确的非对称盲(包括象限盲)记 1 分。患者全盲(任何原因)记 3 分,同时刺激双眼。若人濒临死亡记 1 分,结果用于回答问题 11</p> <p>0 = 无视野缺失 1 = 部分偏盲 2 = 完全偏盲 3 = 双侧偏盲(全盲,包括皮质盲)</p>
4	<p>面瘫:言语指令或动作示意,要求患者示齿、扬眉和闭眼。对反应差或不能理解的患者,根据有害刺激时表情的对称情况评分。有面部创伤/绷带、经口气管插管、胶布或其他物理障碍影响面部检查时,应尽可能移至可评估的状态</p> <p>0 = 正常 1 = 最小(鼻唇沟变平、微笑时不对称) 2 = 部分(下面部完全或几乎完全瘫痪,中枢性瘫) 3 = 完全(单或双侧瘫痪,上下面部缺乏运动,周围性瘫)</p>
5	<p>0 = 上肢于要求位置坚持 10 s,无下落 1 = 上肢能抬起,但不能维持 10 s,下落时不撞击床或其他支持物 2 = 能对抗一些重力,单上肢不能达到或维持坐位 90°或卧位 45°,较快下落到床上 3 = 不能抗智能管理,上肢快速下落 4 = 无运动 9 = 截肢或关节融合,解释: 5a 左上肢 5b 右上肢</p> <p>上肢运动:上肢伸展;坐位 90°,卧位 45°。要求坚持 10 s,对失语的患者用语言或动作鼓励,不用有害刺激。评定者可以抬起患者的上肢到要求的位置,鼓励患者坚持。仅评定患侧</p>

检查	评分
6 下肢运动:下肢卧位抬高 30°, 坚持 5 s; 对失语的患者用语言或动作鼓励, 不用有害刺激。评定者可以抬起患者的上肢到要求的位置, 鼓励患者坚持。仅评定患侧	0 = 于要求位置坚持 5 s, 不下落 1 = 在 5 s 末下落, 不撞击床 2 = 5 s 内较快下落到床上, 但可抗重力 3 = 快速落下, 不能抗重力 4 = 无运动 9 = 截肢或关节融合, 解释: 6a 左下肢 6b 右下肢
7 共济失调: 目的是发现双侧小脑病变的迹象。实验时双眼睁开, 若有视觉缺损, 应确保实验在无缺损视野内进行。双侧指鼻、跟膝胫试验, 共济失调与无力明显不呈比例时记分。如患者不能理解或肢体瘫痪不记分。盲人用伸展的上肢摸鼻。若为截肢或关节融合, 记录 9 分, 并解释清楚	0 = 没有共济失调 1 = 一侧肢体有 2 = 两侧肢体均有 如有共济失调: 左上肢 1 = 是 2 = 否 右上肢 1 = 是 2 = 否 9 = 截肢或关节融合, 解释: 右上肢 1 = 是 2 = 否 9 = 截肢或关节融合, 解释: 左下肢 1 = 是 2 = 否 9 = 截肢或关节融合, 解释: 右下肢 1 = 是 2 = 否 9 = 截肢或关节融合, 解释:
8 感觉: 用针检查。测试时, 用针尖刺激和撤除刺激观察昏迷或失语患者的感觉和表情。只对卒中有关的感觉缺失评分。偏身感觉丧失需要精确检查, 应测试身体多处部位: 上肢(不包括手)、下肢、躯干、面部。严重或完全的感觉缺失, 记 2 分。昏迷或失语者可记 1 或 0 分。脑干卒中双侧感觉缺失记 2 分。无反应及四肢瘫痪者记 2 分。昏迷患者(1a=3)记 2 分	0 = 正常, 没有感觉缺失 1 = 轻到中度, 患侧针刺感不明显或钝性或仅有触觉 2 = 严重到完全感觉缺失, 面、上肢、下肢无触觉
9 语言: 命名、阅读测试。要求患者叫出物品名称、读所列的句子。从患者的反应以及一般神经系统检查中对指令的反应判断理解能力。若视觉缺损干扰测试, 可让患者识别放在手上的物品, 重复和发音。气管插管者手写回答。昏迷患者(1a=3), 3 分, 给恍惚或不合作者选择一个记分, 但 3 分仅给哑人或一点都不执行指令的人	0 = 正常, 无失语 1 = 轻到中度: 流利程度和理解能力有一些缺损, 但表达无明显受限 2 = 严重失语, 交流时通过患者破碎的语言表达, 听者须推理、询问、猜测, 能交换的信息范围有限, 检查者感交流困难 3 = 哑或完全失语, 不能讲或不能理解
10 构音障碍: 不要告诉患者为什么做测试。读或重复附表上的单词。若患者有严重的失语, 评估自发语言时发音的清晰度。若患者气管插管或其他物理障碍不能讲话, 记 9 分。同时注明原因	0 = 正常 1 = 轻到中度, 至少有一些发音不清, 虽有困难, 但能被理解 2 = 言语不清, 不能被理解 9 = 气管插管或其他物理障碍, 解释:
11 忽视症: 若患者严重视觉缺失影响双侧视觉的同时检查, 皮肤刺激正常, 则记分为正常。若患者失语, 但缺失表现为关注双侧, 记分正常。通过检验患者对左右侧同时发生的皮肤感觉和视觉刺激的认识能力来判断患者是否有忽视。把标准图显示给患者, 要求他来描述。医生鼓励患者仔细看图, 识别图中左右侧的特征。如果患者不能识别一侧图的部分内容, 则定为异常。然后医生请患者闭眼, 分别测上或下肢针刺觉来检查双侧皮肤感觉。若患者有一侧感觉忽略则为异常	0 = 没有忽视症 1 = 视、触、听、空间觉或个人的忽视; 或对任何一种感觉的双侧同时刺激消失 2 = 严重的偏身忽视; 超过一种形式的偏身忽视; 不认识自己的手, 只对一侧空间定位

附表 8 DAWN 及 DEFUSE 3 筛查标准

研究名称	筛查影像	影像筛选标准
DAWN	NCCT、MRI、CTA、MRA、CTP、DWI	CTA/MRA 显示 ICA 颅内段和(或)MCA M1 段闭塞; NCCT/DWI < 1/3 的 MCA 供血区 临床 - 梗死不匹配标准: ≥ 80 岁, NIHSS ≥ 10 分, 梗死体积 < 21 mL < 80 岁, NIHSS ≥ 10 分, 梗死体积 < 31 mL < 80 岁, NIHSS ≥ 20 分, 31 mL < 梗死体积 < 51 mL
	NCCT、MRI、CTA、MRA、CTP、DWI、MRP	ICA 颅内段或 M1 闭塞 梗死核心体积 < 70 mL 缺血组织/梗死体积 ≥ 1.8 缺血半暗带体积 ≥ 15 mL

注: NCCT 为平扫计算机断层扫描; CTA 为计算机断层扫描血管成像; CTP 为计算机断层扫描灌注成像; MRA 为磁共振血管成像; DWI 为磁共振弥散加权成像; MRP 为磁共振灌注成像; ICA 为颈内动脉; MCA 为大脑中动脉; M1 为大脑中动脉 M1 段

附表 9 不同时间窗下筛选患者的影像方案推荐

时间窗	影像评估方案	操作流程
0 ~ 6 h	CT: 排除出血、计算 ASPECT 评分 CTA/MRA/DSA: 确定大血管闭塞情况, 评价侧支循环 CTP/DWI: 评估梗死核心、半暗带(可选)	静脉溶栓窗内, 符合 6 h 内取栓标准, 启动溶栓后同步筛查大血管闭塞情况
6 ~ 16 h	CT: 排除出血、计算 ASPECT 评分 CTA/MRA/DSA: 确定大血管闭塞情况 CTP/PWI/DWI: 评估梗死核心、半暗带	符合 DEFUSE 3 研究标准或符合 DAWN 研究标准
16 ~ 24 h	CT/MRI: 排除出血、计算 ASPECT 评分 CTA/MRA: 确定大血管闭塞情况 CTP/DWI: 评估梗死核心	符合 DAWN 研究标准

注: DSA 为数字减影血管造影; PWI 为磁共振灌注成像; CTA 为计算机断层扫描血管成像; CTP 为计算机断层扫描灌注成像; MRA 为磁共振血管成像; DWI 为磁共振弥散加权成像

附表 10 非瓣膜性心房颤动 (NVAF) 卒中危险CHA2DS2 - VASc

危险因素	积分
充血性心衰/左心室功能障碍(C)	1
高血压(H)	1
年龄 ≥75 岁(A)	2
糖尿病(D)	1
卒中/短暂性脑缺血/血栓栓塞病史(S)	2
血管疾病(V)	1
年龄 65 ~ 74 岁(A)	1
性别, 女性(Sc)	1
总积分	9

附表 11 BARC 出血分型

出血类型	临床指征
0 型	无出血
1 型	无需立即干预的出血, 患者无需因此就医或住院, 包括出血后未经咨询医生而自行停药等情况
2 型	任何明显的、有立即干预征象的出血 (如出血量多于根据临床情况估算的出血量, 包括仅在影像学中发现的出血), 尚达不到以下 3 ~ 5 型标准, 但符合以下至少 1 项者: ①需要内科、非手术干预; ②需住院或提升治疗级别; ③需要进行评估
3 型	
3a 型	明显出血且血红蛋白下降(30 ~ 50) g/L; 需输血的明显出血
3b 型	明显出血且血红蛋白下降 ≥50 g/L; 心脏压塞; 需外科手术干预或控制的出血 (除外牙齿、鼻部、皮肤和痔疮); 需静脉应用血管活性药物的出血
3c 型	颅内出血 (除外微量脑出血、脑梗死后出血性转化, 包括椎管内出血); 经尸检、影像学检查、腰椎穿刺证实的亚型; 损害视力的出血
4 型	冠状动脉旁路移植术 (CABG) 相关的出血: ①围术期 48 h 内颅内出血; ②胸骨切开术后为控制出血而再次手术; ③48 h 内输入 ≥1000 mL 全血或浓缩红细胞; ④24 h 内胸管引流 ≥2 L
5 型	致死性出血
5a 型	未经尸检或影像学检查证实的临床可疑的致死性出血
5b 型	经尸检或影像学检查证实的确切的致死性出血

专家名单(执笔):

白 颐 董淑杰 高伟波 葛洪霞 韩金涛 李 蕾 李晓桐 栾景源 马青变 乔 蕊 孙阿萍 王黛黛 王军红 王永清 叶圣龙

共识专家组成员(均为共同第一作者,并按姓名汉语拼音排序):

艾 芬 安莹波 白 颐 曹 钰 车在前 陈 辉 陈 怡 陈凤英 陈晓辉 陈玉国 崇 巍 崔丽艳 代传扬 董淑杰 窦清理 杜俊凯 冯 杰 高恒波 高伟波 葛洪霞 关键 管 军 郭 伟 郭 杨 郭治国 韩金涛 何小军 何新华 洪玉才 胡佳文 贾春梅 姜冰玉 蒋 丽 兰 超 李 斗 李 杰 李 硕 李 欣 李 岩 李 燕 李 颖 李彩霞 李俊红 李 蕾 李连祥 李素彦 李 选 李晓桐 梁 璐

林珮仪 刘德红 刘继海 刘笑然 逯林欣 栾景源 罗凌青 吕菁君 马青变 马荆芳 孟新科 米玉红 宁玉珍 潘龙飞 裴 俏 裴红红 钱 欣 乔 蕊 秦廷军 秦宇红 曲 芸 商德亚 邵 菲 史 菲 史继学 司君利 宋晓健 宋振举 苏立军 孙阿萍 唐存亮 唐永军 唐泽海 唐子人 万 智 王 聪 王 晶 王 鑫 王 宇 王黛黛 王国栋 王国兴 王海嵘 王军红 王力军 王晓梅 王旭东 王映珍 王永清 王玉玲 王子超 温 伟 吴彩军 伍国峰 咸会波 向旭东 邢吉红 熊 辉 徐 峰 燕宪亮 杨 军 杨蓉佳 叶圣龙 余 涛 俞梦越 翟所迪 詹 红 张 斌 张 红 张 静 张 娟 张 蕊 张海钢 张海燕 张洪波 张剑锋 张金英 张向阳 张新颜 郑亚安 郑悦亮 周 彤 周 轶 周敏杰 周启棣 周长勇 朱海燕 朱继红

参考文献

[1] Yoo HH, Queluz TH, El Dib R. Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, (1): CD010222.

[2] Ponziani FR. What we should know about portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A changing perspective [J]. World Journal of Gastroenterology, 2012, 18(36):5014 - 5020.

[3] Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2014, 35(43):3033 - 3069.

[4] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(3):197 - 211.

[5] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. Chest, 2016, 149(2):315 - 352.

[6] Prasad V, Rho J, Cifu A. The diagnosis and treatment of pulmonary embolism: a metaphor for medicine in the evidence - based medicine era [J]. Arch Intern Med, 2012, 172(12):955 - 958.

[7] Donato AA, Khoche S, Santora J, et al. Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography [J]. Thromb Res, 2010, 126(4):e266 - 270.

[8] den Exter PL, van Es J, Kloek FA, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism [J]. Blood, 2013, 122(7):1144 - 1149.

[9] Eldredge JB, Spyropoulos AC. Direct oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism. Curr Med Res Opin, 2018, 34(1):131 - 140.

[10] Dentali F, Di Minno MND, Gianni M, et al. Non - vitamin K oral anticoagulants in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta - analysis of the literature [J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(4):507 - 514.

[11] Larsen TB, Nielsen PB, Skjoth F, et al. Non - vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta - analysis of safety and efficacy outcomes [J]. PLoS One, 2014, 9(12):e114445.

[12] Konigsbrugge O, Langer M, Hayde M, et al. Oral anticoagulation with rivaroxaban during pregnancy: a case report [J]. Thromb Haemost, 2014, 112(6):1323 - 1324.

[13] Myers B, Neal R, Myers O, et al. Unplanned pregnancy on a direct oral anticoagulant (Rivaroxaban): A warning [J]. Obstet Med, 2016, 9(1):40 - 42.

- [14] 陆艳辉, 李雅敏, 王静, 等. 新型口服抗凝药物——抗凝治疗新选择[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(8):989-996.
- [15] Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(1):206-232.
- [16] Lee AY, Bauersachs R, Janas MS, et al. CATCH; a randomised clinical trial comparing long-term tinzaparin versus warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in cancer patients[J]. BMC Cancer, 2013, 13:284.
- [17] Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2015, 314(7):677-686.
- [18] Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism; The PADIS-PE Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2015, 314(1):31-40.
- [19] Gao GY, Yang P, Liu M, et al. Thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism: A meta-analysis[J]. Thromb Res, 2015, 136(5):932-937.
- [20] Riera-Mestre A, Becattini C, Giustozzi M, et al. Thrombolysis in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis[J]. Thromb Res, 2014, 134(6):1265-1271.
- [21] Chen H, Ren C, Chen H. Thrombolysis versus anticoagulation for the initial treatment of moderate pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Respir Care, 2014, 59(12):1880-1887.
- [22] Barrett L, Horner D. BET 1: A glass half full? Thrombolysis for the treatment of submassive pulmonary embolism[J]. Emerg Med J, 2017, 34(5):331-334.
- [23] Brandt K, McGinn K, Quedado J. Low-Dose Systemic Alteplase (tPA) for the Treatment of Pulmonary Embolism. Ann Pharmacother, 2015, 49(7):818-824.
- [24] Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial[J]. Chest, 2010, 137(2):254-262.
- [25] 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]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(9):807-812.
- [26] 伍群, 肖扬, 伍旭辉. 人工髋、膝关节置换术后深静脉血栓诊治的研究进展[J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(11):1117-1120.
- [27] 《血管与腔内血管外科杂志》编辑部, 下肢静脉疾病外科治疗专家协作组. AngioJet 机械血栓清除术治疗急性下肢深静脉血栓形成的专家共识(2016版)[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2017, 3(1):555-558.
- [28] Min SK, Kim YH, Joh JH, et al. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: Korean Practice Guidelines[J]. Vasc Specialist Int, 2016, 32(3):77-104.
- [29] Robert-Ebadi H, Righini M. Management of distal deep vein thrombosis[J]. Thromb Res, 2017, 149:48-55.
- [30] Garry J, Duke A, Labropoulos N. Systematic review of the complications following isolated calf deep vein thrombosis[J]. Br J Surg, 2016, 103(7):789-796.
- [31] Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Haematol, 2016, 3(12):e556-e562.
- [32] Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function[J]. Eur Heart J, 2018, 39(47):4208-4218.
- [33] 静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治共识专家组. 静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治专家共识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4):241-244.
- [34] 《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.
- [35] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 利伐沙班临床应用中国专家建议——深静脉血栓形成治疗分册[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2013, 5(4):209-213.
- [36] Carrier M, Blais N, Crowther M, et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus[J]. Curr Oncol, 2018, 25(5):329-337.
- [37] Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 1.2015[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(9):1079-1095.
- [38] Di Nisio M, Lee AY, Carrier M, et al. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(5):880-883.
- [39] Meissner MH, Glociczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum[J]. J Vasc Surg, 2012, 55(5):1449-1462.
- [40] 中国医师协会介入医师分会, 中华医学会放射学分会介入专业委员会, 中国静脉介入联盟. 下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识(第2版)[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(1):1-10.
- [41] Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(3):366-374.
- [42] Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis[J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(6):448-451.
- [43] Senzolo M, Rossetto V, Burra P, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. Liver Int, 2012, 32(6):919-927.
- [44] Huang JS, Luo X, Yu JX, et al. [Indigenous and imported low molecular weight heparin in the treatment of chronic hepatitis B and cirrhosis with hepatitis B virus: a prospective randomized controlled clinical study[J]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2007, 19(7):408-411.
- [45] Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(7):435-446.
- [46] Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(7):776-783.
- [47] Werner KT, Sando S, Carey EJ, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(6):1776-1780.
- [48] Qi X, De Stefano V, Li H, et al. Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Eur J Intern Med, 2015, 26(1):23-29.
- [49] Amitrano L, Guardascione MA. Management of portal vein thrombosis in cirrhotic patients[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2009, 1(3):e2009014.

- [50] Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, et al. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4):568-574.
- [51] Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5):1253-1260.
- [52] Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1):210-218.
- [53] Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez M, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(12):1412-1417.
- [54] EASL Clinical Practical Guidelines: Vascular diseases of the liver[J]. *Journal of Hepatology*.
- [55] Cui SB, Shu RH, Yan SP, et al. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(8):914-919.
- [56] Lenz K, Dieplinger B, Buder R, et al. Successful treatment of partial portal vein thrombosis (PVT) with low dose rivaroxaban[J]. *Z Gastroenterol*, 2014, 52(10):1175-1177.
- [57] Martinez M, Tandra A, Vuppalaanchi R. Treatment of acute portal vein thrombosis by nontraditional anticoagulation[J]. *Hepatology*, 2014, 60(1):425-426.
- [58] Reiberger T, Puspok A, Schoder M, et al. Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Bilroth III)[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2017, 129(Suppl 3):135-158.
- [59] Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(2):490-497.
- [60] Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation[J]. *Gut*, 2005, 54(5):691-697.
- [61] Randi ML, Tezza F, Scapin M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative disorders and unusual splanchnic or cerebral vein thrombosis[J]. *Acta Haematol*, 2010, 123(3):140-145.
- [62] Ferro C, Rossi UG, Bovio G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, mechanical aspiration thrombectomy, and direct thrombolysis in the treatment of acute portal and superior mesenteric vein thrombosis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30(5):1070-1074.
- [63] Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, et al. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16(5):651-661.
- [64] Hmoud B, Singal AK, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(3):257-263.
- [65] Karawi MA, Quaiz M, Clark D, et al. Mesenteric vein thrombosis, non-invasive diagnosis and follow-up (US + MRI), and non-invasive therapy by streptokinase and anticoagulants[J]. *Hepatogastroenterology*, 1990, 37(5):507-509.
- [66] Semiz-Oysu A, Keussen I, Cwikiel W. Interventional radiological management of prehepatic obstruction of [corrected] the splanchnic venous system[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30(4):688-695.
- [67] Sehgal M, Haskal ZJ. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunts during lytic therapy of extensive portal splenic and mesenteric venous thrombosis: long-term follow-up[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2000, 11(1):61-65.
- [68] Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(54):2098-2100.
- [69] Cao G, Ko GY, Sung KB, et al. Treatment of postoperative main portal vein and superior mesenteric vein thrombosis with balloon angioplasty and/or stent placement[J]. *Acta Radiol*, 2013, 54(5):526-532.
- [70] Bertrand C, Dominique V. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006, 3(9):505-515.
- [71] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)[J]. *Glob Heart*, 2018, 13(4):305-338.
- [72] Levine GN, Bates ER, Bitl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(10):1082-1115.
- [73] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction - The OASIS-6 randomized trial[J]. *J Am Med Assoc*, 2006, 295(13):1519-1530.
- [74] Gao XF, Chen Y, Fan ZG, et al. Antithrombotic Regimens for Patients Taking Oral Anticoagulation After Coronary Intervention: A Meta-analysis of 16 Clinical Trials and 9,185 Patients[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(8):499-509.
- [75] Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, et al. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etexilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting[J]. *Clin Cardiol*, 2016, 39(10):555-564.
- [76] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性冠状动脉综合征特殊人群抗血小板治疗中国专家建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(4):255-266.
- [77] 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性冠状动脉综合征抗栓治疗合并出血防治多学科专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(10):813-824.
- [78] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics - 2011 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2011, 123(4):e18-e209.
- [79] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8):759-771.
- [80] Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved Reliability of the Nih Stroke Scale Using Video Training[J]. *Stroke*, 1994, 25(11):2220-2226.
- [81] Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22(5-6):389-395.
- [82] Lyden P, Raman R, Liu L, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Certification Is Reliable Across Multiple Venues[J]. *Stroke*, 2009, 40(7):2507-2511.
- [83] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [84] 陈清棠, 贺茂林, 徐忠宝, 等. 急性脑梗死(6h 以内) 静脉溶栓治疗[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2001, 18(5):259-261.

- [85] Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(17):1573–1582.
- [86] Sandercock P, Collins R, Counsell C, et al. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke[J]. *Lancet*, 1997, 349(9065):1569–1581.
- [87] Lister N. CAST: randomised placebo – controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group[J]. *Lancet*, 1997, 349(9066):1641.
- [88] Wang YJ, Wang YL, Zhao XQ, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1):11–19.
- [89] Sandercock PAG, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (4): CD000024.
- [90] Whiteley WN, Adams HP, Bath PMW, et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low – molecular – weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta – analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Neurology*, 2013, 12(6):539–545.
- [91] Xinyang Y, Jing L, Chun W, et al. Low – molecular – weight heparin is more effective than aspirin in preventing early neurologic deterioration and improving six – month outcome[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6):1537–1544.
- [92] Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9501):1925–1934.
- [93] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter – society consensus for the management of peripheral arterial disease[J]. *Int Angiol*, 2007, 26(2):81–157.
- [94] Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(6):815S–43S.
- [95] Collaborati HPS. Randomized trial of the effects of cholesterol – lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high – risk conditions[J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2007, 45(4):645–653.
- [96] Diehm N, Schillinger M, Minar E, et al. TASC II section E3 on the treatment of acute limb ischemia: Commentary from European interventionists[J]. *J Endovasc Ther*, 2008, 15(1):126–128.
- [97] Pilger E, Pabst E, Kostner G, et al. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double – blind trial[J]. *J Intern Med*, 2007, 261(3):276–284.
- [98] Dormandy JA. Prostanoid drug therapy for peripheral arterial occlusive disease – – the European experience[J]. *Vasc Med*, 1996, 1(2):155–158.
- [99] Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta – analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV[J]. *Vasa Zeitschrift Fur Gefasskrankheiten*, 2004, 33(3):137.
- [100] Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(16):1105–1011.
- [101] Bradbury AW, Particp BTI. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial in perspective[J]. *J Vasc Surg*, 2010, 51(5 Suppl):1s–4s.
- [102] Johnson WC, Williford WO, Study DVAC. Benefits, morbidity, and mortality associated with long – term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: A prospective randomized study[J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2002, 35(3):413–421.
- [103] Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(1):e3–e40.
- [104] Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study[J]. *Lancet*, 2015, 386(9989):154–162.
- [105] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2006 WRITING COMMITTEE MEMBERS Developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, 57(11):E101–E198.
- [106] Mittal MK, Rabinstein AA. Anticoagulation – related intracranial hemorrhages[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(4):351–359.
- [107] Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. *Chest*, 2018, 154(5):1121–1201.
- [108] Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long – term anticoagulant therapy (RE – LY) trial[J]. *Circulation*, 2011, 123(21):2363–2372.
- [109] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta – analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921):955–962.
- [110] Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(13):1187–1192.
- [111] Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, et al. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications [J]. *JAMA*, 2014, 312(6):647–649.
- [112] Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention [J]. *Circulation*, 2018, 138(5):527–536.
- [113] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta – analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12):857–867.
- [114] Lip GYH, Al – Khatib SM, Cosio FG, et al. Contemporary Management of Atrial Fibrillation: What Can Clinical Registries Tell Us About Stroke Prevention and Current Therapeutic Approaches[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(4)pii: e001179.
- [115] Gorst – Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, et al. Dabigatran adherence

- in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis; a nationwide cohort study[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2015, 13(4):495-504.
- [116] Lip GYH, Skjoth F, Rasmussen LH, et al. Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Patients With Nonvalvular AF With 0 or 1 Stroke Risk Factor Based on the CHA(2)DS(2)-VASc Score[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, 65(14):1385-1394.
- [117] Fauchier L, Lecoq C, Clementy N, et al. Oral Anticoagulation and the Risk of Stroke or Death in Patients With Atrial Fibrillation and One Additional Stroke Risk Factor; The Loire Valley Atrial Fibrillation Project[J]. *Chest*, 2016, 149(4):960-968.
- [118] Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, et al. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1; Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Stroke*, 2016, 47(5):1364-1367.
- [119] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation; the Euro Heart Survey[J]. *Chest*, 2010, 138(5):1093-1100.
- [120] Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation; the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(2):173-180.
- [121] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Kardiol Pol*, 2016, 74(12):1359-1469.
- [122] Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes[J]. *Circ Res*, 2017, 120(9):1501-1517.
- [123] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation; executive summary[J]. *Europace*, 2018, 20(8):1231-1242.
- [124] Steiner T, Bohm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(6):399-412.
- [125] Desai J, Kolb JM, Weitz JI, et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants - defining the issues and the management strategies[J]. *Thromb Haemostasis*, 2013, 110(2):205-212.
- [126] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. *岭南心血管病杂志:英文版*, 2015, 372(1):60-61.
- [127] Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. DAPT Score Utility for Risk Prediction in Patients With or Without Previous Myocardial Infarction[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 67(21):2492-502.
- [128] Han Y, Xu B, Xu K, et al. Six Versus 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent; Randomized Substudy of the I-LOVE-IT 2 Trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(2):e003145.
- [129] Vaduganathan M, Cannon CP, Cryer BL, et al. Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial[J]. *Am J Med*, 2016, 129(9):1002-1005.
- [130] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease (vol 108, pg 308, 2013)[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(10):1672.
- [131] Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials; a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. *Circulation*, 2011, 123(23):2736-2747.
- [132] Navin Victor, Jayadev Umakanthan, Apurva Gandhi, et al. 419: role of platelet transfusion in gastrointestinal bleeding in patients on anti-platelet therapy[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(12 Suppl).
- [133] Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 2(5):354.
- [134] Fabricius R, Svenningsen P, Hillingsø J, et al. Effect of Transfusion Strategy in Acute Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: A Nationwide Study of 5861 Hospital Admissions in Denmark[J]. *World Journal of Surgery*, 2016, 40(5):1129.
- [135] Restellini S, Kherad O, Jairath V, et al. Red blood cell transfusion is associated with increased rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(3):316-322.
- [136] Joseph JYS, James YWL, Jessica YLC, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial[J]. *Chinese General Practice*, 2010, 152(1):1-9.
- [137] Derogar M, Sandblom G, Lundell L, et al. Discontinuation of low-dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events[J]. *Clinical Gastroenterology & Hepatology the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 2013, 11(1):38-42.
- [138] Chun-Peng L, Wen-Chi C, Kwok-Hung L, et al. Esomeprazole alone compared with esomeprazole plus aspirin for the treatment of aspirin-related peptic ulcers[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(7):1022-1029.
- [139] Abraham NS, Christine H, Peter R, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients[J]. *Circulation*, 2013, 128(17):1869-1877.
- [140] Eisenberg MJ, Richard PR, Danielle L, et al. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents[J]. *Circulation*, 2009, 119(12):1634-1642.
- [141] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation[J]. *JAMA*, 2001, 285(22):2864-2870.
- [142] Qureshi WT, Nasir U. Restarting oral anticoagulation among patients with atrial fibrillation with gastrointestinal bleeding was associated with lower risk of all-cause mortality and thromboembolism[J]. *Evid Based Med*, 2016, 21(4):152.
- [143] Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(4):662-668.
- [144] Staerk L, Lip GYH, Olesen JB, et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study[J]. *BMJ*, 2015, 351(2):h5876.
- [145] Scott MJ, Veitch A, Thachil J. Reintroduction of anti-thrombotic therapy after a gastrointestinal haemorrhage: if and when[J]. *Br J Haematol*,

- 2017, 177(2):185-197.
- [146] Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. Hereditary risk factors of thrombophilia and the individual probability of first venous thromboembolism (VTE) in pregnancy and puerperium[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13:221.
- [147] Obstetricians RCO. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium[J]. 2009.
- [148] Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, et al. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH) [J]. Vasa Zeitschrift Fur Gefasskrankheiten, 2016, 45(2):87.
- [149] Jackson SP. Arterial thrombosis - insidious, unpredictable and deadly [J]. Nat Med, 2011, 17(11):1423-1436.
- [150] Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, et al. Stability of International Normalized Ratios in Patients Taking Long-term Warfarin Therapy[J]. JAMA, 2016, 316(6):661-663.
- [151] Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(1):165-186.
- [152] Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(4):627-630.
- [153] Corina E, Thorsten S. Acute stroke in patients on new direct oral anticoagulants: how to manage, how to treat[J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(14):1991-2001.
- [154] Favaloro EJ, Lippi G. The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing[J]. Biochem Med (Zagreb), 2012, 22(3):329-341.
- [155] Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(24):2261-2273.
- [156] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. Eur Heart J, 2016, 37(21):229-246.