

· 专家共识 ·

文章编号:2095-9958(2020)05-0353-08

DOI:10.3969/j.issn.2095-9958.2020.05.01

中国骨肿瘤大手术静脉血栓栓塞症防治专家共识

中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组

韩秀鑫¹ 初同伟^{2Δ} 董扬^{3Δ} 郭世炳^{4Δ} 郭卫^{5Δ} 郭征^{6Δ} 郝永强^{7Δ} 胡勇^{8Δ} 胡永成^{9Δ} 黄纲^{10Δ}
李浩森^{11Δ} 李亚平^{12Δ} 刘勇^{13Δ} 陆俭^{14Δ} 吕智^{15Δ} 孙保胜^{16Δ} 汤小东^{5Δ} 同志超^{17Δ} 屠重棋^{18Δ}
王晋^{19Δ} 吴玉仙^{20Δ} 杨彩虹^{21Δ} 张春林^{22Δ} 张晓晶^{23Δ} 张伟滨^{24Δ} 郑伟^{25Δ} 周勇^{26Δ} 朱夏^{27Δ}
邵增务^{28*} 李建民^{29*} 肖建如^{30*} 牛晓辉^{31*} 王国文^{1*} 林建华^{27*}

(1.天津医科大学肿瘤医院,天津 300060;2.陆军军医大学新桥医院,重庆 400037;3.上海交通大学第六人民医院,上海 200233;4.内蒙古医科大学第二附属医院,呼和浩特 010030;5.北京大学人民医院,北京 100044;6.空军军医大学西京医院,西安 710032;7.上海市第九人民医院,上海 200011;8.安徽医科大学第一附属医院,合肥 230022;9.天津医院,天津 300211;10.中山大学附属第一医院,广州 510080;11.南方医科大学第三医院,广州 510635;12.宁夏医科大学附属第一医院,银川 750000;13.北京协和医院,北京 100730;14.苏州大学附属第一医院,苏州 215006;15.山西医科大学第二医院,太原 030001;16.北京儿童医院,北京 100045;17.西安红会医院,西安 710054;18.四川大学华西医院,成都 610041;19.中山大学肿瘤医院,广州 510080;20.山东大学齐鲁医院青岛院区,山东青岛 266035;21.华中科技大学同济医院,武汉 430030;22.上海第十人民医院,上海 200070;23.辽宁省肿瘤医院,沈阳 110092;24.上海瑞金医院,上海 200025;25.西部战区总医院,成都 610083;26.空军军医大学唐都医院,西安 710038;27.福建医科大学附属第一医院,福州 350005;28.华中科技大学协和医院,武汉 430022;29.山东大学附属齐鲁医院,济南 250012;30.海军军医大学长征医院,上海 200433;31.北京积水潭医院,北京 100035)

【摘要】 静脉血栓栓塞症可使血管完全或不完全阻塞而引起静脉回流障碍,导致相应的机体变化。骨肿瘤患者行手术治疗的血栓栓塞症风险较高,目前国内尚无防治共识可供借鉴。中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组组织全国三十多位专家,参考国内外相关领域的最新研究成果,指南或共识,总结骨肿瘤大手术静脉血栓栓塞症的流行病学特点、风险因素、诊断流程及防治措施,形成本共识。该共识的实施有望提高国内相关医师对骨肿瘤大手术静脉血栓栓塞症的认识及诊疗水平。

【关键词】 骨肿瘤;大手术;静脉血栓栓塞症

Chinese expert consensus in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing major surgeries due to bone tumor

Bone Oncology Group, Chinese Medical Association Orthopaedic Society

HAN Xiuxin¹, CHU Tongwei^{2Δ}, DONG Yang^{3Δ}, GUO Shibing^{4Δ}, GUO Wei^{5Δ}, GUO Zheng^{6Δ}, HAO Yongqiang^{7Δ}, HU Yong^{8Δ}, HU Yongcheng^{9Δ}, HUANG Gang^{10Δ}, LI Haomiao^{11Δ}, LI Yaping^{12Δ}, LIU Yong^{13Δ}, LU Jian^{14Δ}, LV Zhi^{15Δ}, SUN Baosheng^{16Δ}, TANG Xiaodong^{5Δ}, TONG Zhichao^{17Δ}, TU Zhongqi^{18Δ}, WANG Jin^{19Δ}, WU Yuxian^{20Δ}, YANG Caihong^{21Δ}, ZHANG Chunlin^{22Δ}, ZHANG Xiaojing^{23Δ}, ZHANG Weibin^{24Δ}, ZHENG Wei^{25Δ}, ZHOU Yong^{26Δ}, ZHU Xia^{27Δ}, SHAO Zengwu^{28*}, LI Jianmin^{29*}, XIAO Jianru^{30*}, NIU Xiaohui^{31*}, WANG Guowen^{1*}, LIN Jianhua^{27*}

(1. Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060; 2. Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037; 3. Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233; 4. The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030; 5. Peking University People's Hospital, Beijing 100044; 6. Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032; 7. Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai 200011; 8. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; 9. Tianjin Hospital, Tianjin 300211; 10. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080; 11. The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510635; 12. The First Affiliated Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan 750000; 13. Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730; 14. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006; 15. The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; 16. Beijing Children's Hospital, Beijing 100045; 17. Xi'an Honghui Hospital, Xi'an 710054; 18. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041; 19. Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510080; 20. Qingdao Branch of Qilu Hospital, Shandong University, Qingdao 266035, Shandong; 21. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030; 22. Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200070; 23. Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110092; 24. Shanghai Ruijing Hospital, Shanghai 200025; 25. General Hospital of Western Military Command of PLA, Chengdu 610083; 26. Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038; 27. The First Affiliated Hospital of Fujian Medical

^Δ共同第一作者

*通信作者:林建华, E-mail: jianhua@126.com; 王国文, E-mail: wgwhrb@163.com; 牛晓辉, E-mail: niuxiaohui@263.net; 肖建如, E-mail: jianruxiao83@163.com; 李建民, E-mail: gkljm@163.com; 邵增务, E-mail: szwpro@163.com

University, Fuzhou 350005; 28. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022; 29. Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012; 30. Changzheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433; 31. Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

【Abstract】 The venous thromboembolism (VTE) is a medical condition that the venous blood coagulate abnormally to form embolus, which can further obstruct the blood supply resulting in serious problems. Patients with bone tumor have higher susceptibility of VTE after complicated surgeries. There is still no practical guideline for the VTE prophylaxis for these special patients. Based on the current global literature about epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment of VTE, over thirty experts compiled this expert consensus in the prevention of VTE in patients with bone tumor undergoing complicated surgeries in China, aiming to improve the level of diagnosis and prevention of VTE.

【Key words】 Bone Tumor; Complicated Surgery; Venous Thromboembolism

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是指血液在静脉内异常凝结,使血管完全或不完全阻塞而引起静脉回流障碍,从而导致相应的机体变化。常见的类型包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)及肺动脉血栓栓塞症(pulmonary embolism, PE)。国内90家医院2007~2016年统计数据显示,因VTE住院的患者从3.2/10万人增加至17.5/10万人,VTE相关的死亡率约为2.1%^[1]。肿瘤确诊后2年内相关的VTE发生率为1%~10%^[2]。此外,23%~60%非致命的VTE患者会出现血栓后综合征,需要长期护理^[3]。

既往研究认为恶性肿瘤及骨科手术是VTE的高风险因素,二者同时出现会增加患者VTE的风险^[4,5]。研究显示原发性骨肿瘤的VTE发生率达5.2%,转移性骨肿瘤的VTE可增加至7.0%^[6]。然而,目前国内尚无相应的骨肿瘤静脉血栓栓塞症防治共识可供借鉴。为此,中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组组织全国30多位专家,参考国内外相关领域的最新指南、共识,经反复讨论形成《中国骨肿瘤大手术静脉血栓栓塞症防治专家共识(2019版)》。本专家共识将骨肿瘤大手术定义为脊柱、骨盆、髌、膝、肩关节周围恶性肿瘤进行的切除、重建手术。本专家共识仅为成人骨肿瘤深静脉血栓栓塞症防治提供指导意见,具体实施方案需根据临床具体情况而定。

1 骨肿瘤相关VTE的流行病学

一项回顾性研究发现252例原发性骨与软组织肉瘤术后DVT及PE的发生率分别为4%和1.2%^[7]。另有研究显示骨与软组织肿瘤VTE的整体发生率为2.7%,但恶性肿瘤患者可增高至6.7%^[8]。也有报道了相对较高的骨肿瘤术后VTE发生率。不同部位骨肿瘤术后静脉血栓发生率不尽相同,股骨近端骨肿瘤术后血栓发生率高于股骨远端,胫骨近端VTE发生率略低^[9]。综合既往骨与软组织肿瘤术后VTE

的研究报道,骨肿瘤VTE的发生率为5.7%±1.5%,软组织肿瘤术后VTE的发生率为7.0%±2.0%。

2 骨肿瘤相关VTE的风险因素及评估

静脉血栓形成包括三方面主要因素:高凝状态、静脉内膜损伤及静脉血流淤滞。恶性肿瘤细胞及其产物与宿主相互作用产生高凝状态,化疗引起血管内皮细胞的毒性反应及损伤^[10],患者活动能力下降、下肢静脉血液回流差,这些情况均会增加血栓形成的概率^[11]。

骨肿瘤大手术患者术后发生VTE的风险因素可分为患者相关因素、肿瘤相关因素以及治疗相关因素。患者相关因素包括老年患者(>60岁^[12])、糖尿病、既往VTE病史^[13]及脑血管疾病^[12]等。肿瘤相关因素涉及肿瘤的性质、是否为转移性肿瘤、是否合并内脏转移等。研究发现恶性肿瘤(4.8%)较良性肿瘤(0.95%)出现VTE的风险更高^[12],转移性肿瘤是术后出现VTE的独立因素^[14],合并肺部转移也会增加VTE的风险^[15]。治疗相关因素包括手术、化疗及放疗等。手术通常会增加VTE的发生率,骨与软组织肿瘤术后VTE常发生在下肢及骨盆的手术^[12]。肿瘤体积较大或需要切除后重建,亦增加VTE的风险^[8]。患者行化疗后VTE发生率可从1%(1/100例)增加至8.5%(6/71例)^[16]。术前较低的血蛋白水平^[17]、术中氧饱和度下降^[15]、失血量较多及输血^[13]、术后伤口并发症^[18]以及较长的住院时间^[17]等也都是VTE发生的相关风险因素。

鉴于骨肿瘤术后较高的VTE发生率,临床上应积极行VTE的风险评估并予相应的预防措施。目前,针对VTE的风险有多种的评估工具,包括Khorana评分^[19]、Padua风险评分^[20]、Rogers评分^[21]及Caprini风险评估模型^[22]等。其中,Caprini风险评估模型广泛应用于外科系统及静脉血栓预防指南^[23-25]。因此本专家共识亦采用该模型评估骨肿瘤患者术后发生

VTE的风险,详见表1。

表1 Caprini风险评估模型及VTE风险分级

危险因素得1分	
年龄40~59岁	败血症(<1个月)
计划小手术	近期大手术
肥胖(BMI>30 kg/m ²)	静脉曲张
下肢肿胀	肺功能异常(如COPD)
严重肺部疾病(<1个月)	急性心肌梗死(<1个月)
卧床的内科患者	充血性心力衰竭(<1个月)
炎性肠病史	其他高危因素
输血(<1个月)	下肢石膏或支具固定
中心静脉置管	
女性特有危险因素得1分	
不明原因死胎、反复流产(≥3次)	因脓毒血症或胎儿生长停滞造成早产
妊娠期或产后(<1个月)	口服避孕药或激素替代治疗
危险因素得2分	
年龄60~74岁	既往恶性肿瘤
关节镜手术(>1 h) [△]	限制性卧床(>72 h)
大手术(<1 h) [△]	肥胖(BMI>40 kg/m ²)
腹腔镜手术(>1 h) [△]	
危险因素得3分	
年龄≥75岁	现患恶性肿瘤或化疗
大手术持续2~3 h [△]	狼疮抗凝物阳性
肥胖(BMI>50 kg/m ²)	抗心磷脂抗体阳性
VTE病史	血清同型半胱氨酸酶升高
血栓家族史	肝素引起的小血小板减少
V因子Leiden阳性	未列出的先天性或后天血栓症
凝血酶原20210A阳性	
危险因素得5分	
脑卒中(<1个月)	髋关节、骨盆或下肢骨折(<1个月)
选择性下肢关节置换术	多发创伤(<1个月)
急性脊柱损伤(瘫痪)(<1个月)	大手术(超过3 h) [△]

注:资料参考《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》2016年版。[△]表示只能选择1个手术因素。总分、DVT风险及VTE分级:0~1分,<10%,低危;2分,10%~20%,中危;3~4分,20%~40%,高危;≥5分,40%~80%,极高危

3 骨肿瘤相关VTE的诊断

临床需要加强对患者的巡视及检查,及时发现VTE的早期症状及体征,如DVT患者通常会现下肢肿胀、疼痛及压痛等临床症状;PE患者通常会现不明原因的呼吸困难、胸痛、咳嗽、咯血、心动过速、情绪不安、晕厥、氧饱和度下降等临床症状。当怀疑患者出现VTE时,应该尽快完善相应的检查。

3.1 验前概率及评估

根据Bayes理论,疾病发病率越低阴性预测价值越高;反之,发病率越高阳性预测价值越高。医师可

以据此判断患者的验前概率(pretest probability, PTP),从而提高检查的针对性。对于PTP较低的患者,简单的检查方案即可达到满意的结果。例如,低PTP的患者可疑出现VTE时,阴性的D-二聚体结果可以较放心地排除VTE,这样可使约30%可疑VTE的患者无需影像检查即可安全地排除VTE^[26]。但是,对于高PTP的患者,阴性的D-二聚体结果并不能安全地排除VTE。此外,使用PTP还可以指导抗血栓治疗的时机。ACCP抗血栓治疗指南建议:对于高PTP的患者,如果检查结果要4小时后报告,可即刻开始抗血栓治疗;对于低PTP的患者,可以等到24小时结果报告后开始相应治疗^[25]。

文献报告了多种PTP的评估工具^[27],其中Wells PE评分^[28]或改良Geneva评分^[29]适用于可疑PE的患者;Wells DVT评分^[30]适用于可疑DVT的患者。具体工具见表2。

3.2 DVT、PE的辅助检查及流程

3.2.1 DVT辅助检查及流程

超声:简单便捷,是四肢DVT诊断的首选方法,彩色多普勒超声检查还可以提高盆腔内血管血栓的检测能力。CT静脉造影:适用于病情危重或肢体采用夹板固定等不便超声检查的患者,可同时检查腹部、盆腔、下肢深静脉的情况。静脉造影:该技术是DVT诊断的金标准,但部分患者可能出现造影剂过敏等情况。在其他检查难以确定诊断时,如无静脉造影禁忌证,可行该项检查。血浆D-二聚体:其变化反映了凝血激活及继发性纤溶的过程,对诊断急性DVT具有较高的灵敏度。临界值目前多用500 μg/L,但是癌症患者的D-二聚体水平普遍较高,手术干预也会对结果造成明显干扰,判定值有待进一步研究确定^[31]。

依据一项采用Wells评分评估DVT发病率的荟萃分析结果^[32],2018年美国ASH指南^[33]估计低、中、高PTP的DVT发病率为≤10%(低)、≤25%(中)及≤50%(高)三级。当患者可疑DVT时,首先评估PTP,根据PTP分级采取不同的检查策略。低PTP患者先行D-二聚体检查,阴性结果可排除DVT;如果无法检测D-二聚体,可直接行下肢超声检查,阴性超声结果亦可排除DVT;阳性D-二聚体联合阳性超声方可确诊DVT。中PTP患者直接行下肢超声检查,阳性结果可诊断下肢DVT;下肢超声阴性结果可排除DVT;近端超声阴性结果需后期复查超声。对于高PTP患者直接行下肢超声检查,阴性结果必须后期复查超声。

表2 患者PTP评估工具					
改良 Geneva(PE)	得分	Wells(PE)	得分	Wells(DVT)	得分
年龄大于65岁	1	临床DVT症状及体征	3	肿瘤活动期	1
既往DVT或PE史	3	既往DVT或PE史	1.5	麻痹、瘫痪或制动	1
1个月内手术或骨折史	2	4周内手术或制动	1.5	近期卧床超过3d或4周内大手术	1
肿瘤活动期	2	肿瘤	1	沿深静脉走行的局部压痛	1
单一肢体疼痛	3	不能以其他疾病解释	3	小腿肿胀直径较对侧增加3cm	1
咯血	2	咯血	3	既往DVT史	1
心率75~94次/分	3	心率≥100次/分	1.5	明显指压性水肿	1
心率≥95次/分	5			非曲张性同侧浅静脉扩张	1
下肢触痛或单侧肢体肿胀	4			非DVT的其他可能诊断	-2
低:0~3分,中:4~10分,高≥11分		低:0~1分,中:2~6分,高>6分		低:0分,中:1~2分,高>2分	

具体流程见图1。

3.2.2 PE辅助检查及流程

CT肺动脉造影:是一项有创检查,是诊断肺栓塞的金标准;在其他检查难以确定诊断并且无静脉造影禁忌证时,可行该项检查。肺通气灌注扫描:敏感度较高,与其他检查结合可提高诊断的特异度和敏感度。CT或增强CT可判断肺动脉栓塞大小及位置,但对亚段及以远肺动脉血栓的敏感性较差。经胸超声心动检查:对于临床怀疑PE并伴有休克或低血压患者,通常无条件行肺动脉增强CT,此时可行床旁经胸多普勒超声心动检查,观察右心高负荷表现,并明确诊断。血浆D-二聚体:可辅助诊断PE。

依据一项采用Wells评分评估PE的荟萃分析结果^[27],2018年美国ASH预防指南估计低、中、高PTP的PE发病率分别为≤5%(低)、≤20%(中)及≤50%(高)三级。当患者可疑PE时,首先评估PTP,低PTP患者先行D-二聚体检查,阴性结果可排除PE;如果无法检测D-二聚体或其结果阴性,可行肺通气灌注检查,正常结果可排除PE,高度阳性结果诊断PE,模棱两可的结果需进一步完善下肢近端超声检查,阳性结果确诊PE,阴性结果排除PE。当肺通气灌注扫描或近端超声无法施行时,还可直接行CT肺动脉造影,阴

性结果排除PE,阳性结果确诊PE。对于中PTP患者,模棱两可的肺通气灌注检查结果进一步行CT肺动脉造影检查,阴性结果排除PE,阳性结果确诊PE。对于高PTP患者,应直接行CT肺动脉造影检查,阳性结果确诊PE。当结果为阴性或无法施行该检查时,需辅助肺通气灌注扫描、D-二聚体及超声检查,从而明确有无PE。具体流程见图2。

当患者出现高危DVT或PE时,应及时与专科医师沟通,寻求诊疗指导。

4 骨肿瘤VTE的预防

根据Caparini评分,骨肿瘤大手术患者VTE的风险级别高,建议高危风险的恶性骨肿瘤患者围手术期在无禁忌证情况下,常规预防VTE^[34]。临床医师应根据具体情况制定基本预防、机械预防和药物预防综合方案^[35]。

4.1 基本预防

应对住院骨肿瘤大手术患者进行血栓预防知识的宣教,使其充分认识VTE防治的重要性和必要性^[36,37]。宣教内容包括:①讲解静脉血栓知识,鼓励并指导患者勤翻身,早期功能锻炼,下床活动等;②术后抬高患肢,加强肌肉锻炼,促进深静脉回流;③术

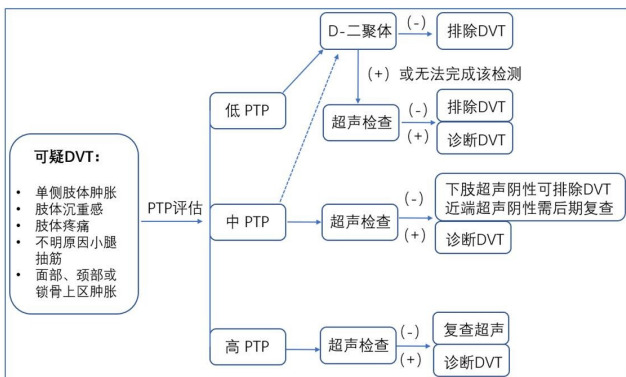


图1 可疑DVT诊断流程图

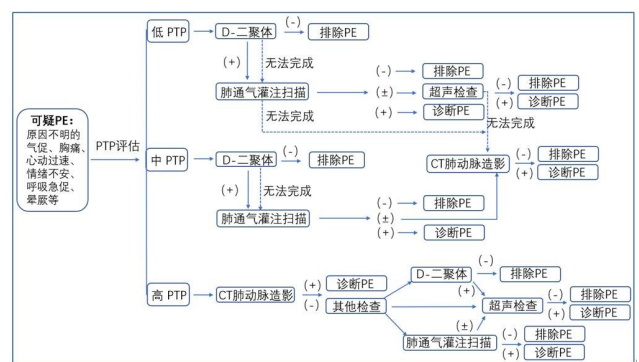


图2 可疑PE诊断流程图

后适度补液,多饮水,避免脱水;④建议患者改善生活方式,如戒烟、戒酒、控制血糖及血脂等。

4.2 机械预防

机械预防包括间歇性气动压缩装置(intermittent pneumatic compression, IPC)、足底静脉泵(venous foot pump, VFP)和分级弹力加压袜(graduated compression stockings, GCS)等,可促进静脉血回流,降低VTE的发生率。机械预防具有操作简单、并发症少及不增加出血等优点^[36,37]。对于中、高VTE风险的骨肿瘤患者应联合应用机械和药物进行预防。存在药物预防禁忌证的患者可暂时给予机械预防,禁忌证消失后,建议继续与药物联合预防^[37]。对于脊柱、骨盆肿瘤手术患者在围手术期无禁忌证情况,应予机械预防。术前和术后可使用IPC/VFP和GCS,术中使用GCS^[37]。对于髌、膝关节周围肿瘤切除重建手术患者,应用椎管内麻醉时,可选择单独使用机械预防^[38]。对于不能早期下地活动的患者,出院后继续使用机械预防,直至VTE风险消失。在临床应用过程中应避免错误的使用方法,否则可能会增加相关并发症(如GCS加重皮肤溃疡和坏死)^[34]。使用各种机械预防过程中,应特别注意观察皮肤情况^[39]。机械预防禁忌证^[34]:分为绝对和相对禁忌证,详见表3。

4.3 药物预防

恶性骨肿瘤大手术患者在无药物禁忌证的情况下,符合指征的患者需要接受VTE药物预防^[34]。因骨肿瘤患者个体情况及手术方式差别较大,应充分考虑抗凝药物使用和VTE风险的利弊,合理选择抗凝药物。常用药物包括:普通肝素、低分子肝素、Xa因子抑制剂及维生素K拮抗剂等^[40]。

普通肝素(unfractionated heparin, UFH):是严重肾功不全患者的首选抗凝药物,该药有增加患者出血甚至大出血风险,需要常规监测活化部分凝血酶原时间从而调整其剂量。因某些患者可发生肝素诱导的血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT),现临床较少使用^[40]。UFH禁用于HIT患

者,有HIT病史的患者慎用^[41]。

低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH):是临床一线最常见的VTE防治药物,也是癌症患者首选的抗凝药物^[42]。其特点是抗凝效果稳定,通常不增加患者大出血风险,一般无需常规凝血监测。对于髌、膝关节周围肿瘤切除重建手术患者起始给予预防剂量(依诺肝素:4000 IU),术前12 h开始给药,也可以根据具体情况调整药物或剂量。其中依诺肝素可用于VTE的紧急治疗^[42]。达肝素钠可用于癌症患者症状性VTE的延长治疗。若LMWH需长期使用(超过3个月),需将其剂量减少至初始量的3/4^[43]。

Xa因子抑制剂:可分两类:①间接Xa因子抑制剂:如磺达肝癸钠,适用于HIT患者或代替LMWH^[44]。由于磺达肝癸钠代谢增加肾脏排泄负担,所以严重肾功能不全患者禁用;体重<50 kg患者或年龄>75岁老年患者慎用^[34];慎用于严重肝功能损害的患者。②直接Xa因子抑制剂:如利伐沙班,一般用于髌膝关节置换手术患者VTE的预防和治疗^[40],其特点是应用方便、效果肯定,但应注意其可能引发出血^[45]。严重肾功不全患者禁用,中度肾功不全慎用^[34]。虽然国内外利伐沙班在恶性骨肿瘤患者应用的安全性和有效性的证据较少^[34],但现有证据支持其可能是将来替代LMWH的潜力药物。对于髌、膝关节周围肿瘤切除重建手术患者不适合注射给药和机械预防的患者,可考虑口服Xa因子抑制剂如利伐沙班(10 mg起始,术后6~10 h开始使用),并根据具体情况酌情调整药物剂量^[34]。

维生素K拮抗剂(VKA):华法林适合癌症患者VTE的长期治疗,但要和肠外抗凝药物(UFH、LMWH或磺达肝癸钠)同时使用 ≥ 5 d,直到INR ≥ 2 ,停用肠外抗凝药物^[34,45]。用于治疗HIT时需每周两次监测INR。华法林可安全用于肾功能不全患者,不建议肝功能异常患者使用。

抗血小板药:阿司匹林,骨肿瘤患者不建议使

表3 机械预防禁忌证

绝对禁忌证	相对禁忌证
①急性DVT;	①大血肿;
②严重的动脉功能不全(如充血性心力衰竭、肺水肿或下肢严重水肿仅适合分级加压弹力袜);	②皮肤溃疡、伤口、皮炎、坏疽及近期接受皮肤移植手术;
③下肢血管严重动脉硬化、狭窄及缺血性血管病(如严重糖尿病足等)	③血小板减少症(血小板 $< 20 \times 10^9/L$)或出血点;
	④轻度动脉功能不全(仅适合分级加压弹力袜);
	⑤周围神经病变(仅适合分级加压弹力袜);
	⑥下肢严重畸形

用^[34,46]。国内外多项研究发现,阿司匹林预防VTE的效果与安慰剂并无明显区别^[46]。此外,研究数据表明VTE治愈后,不推荐应用阿司匹林预防VTE的复发^[47]。

选择药物预防时还应该考虑以下情况:①对于VTE风险级别低的恶性骨肿瘤患者,术前不建议药物预防;VTE级别高的恶性骨肿瘤患者术前给予抗凝药物预防VTE,但应在术前12~72 h前停用,并改用桥接药物。桥接药物一般选择低分子肝素,预防剂量根据出血风险和VTE发生风险评估来综合制定^[48]。术后12~72 h根据患者具体情况(如引流量、抗凝药物药理等)予以抗凝药物。持续时间一般10~14 d,特殊情况可延长至术后1个月^[49,50]。各种抗凝药物的半衰期、清除率等药理性质不同,应根据药物说明书选择药物具体应用时间。②椎管内麻醉手术患者,不建议术前应用抗凝药物预防VTE。若非肿瘤原因使用抗凝药物,术前应与麻醉医师沟通,了解抗凝药物与硬膜外置管拔出时间的关联性,必要时改用全麻或其他麻醉方式。③长期服用氯吡格雷或阿司匹林的患者,应在术前停用此类抗凝药物(氯吡格雷7 d;阿司匹林5 d),桥接应用低分子肝素^[51]。④对于骨肿瘤大手术患者建议动态监测D-二聚体,评估出凝血风险,选择合适的治疗方案。

5 骨肿瘤VTE的治疗

5.1 DVT的治疗

对于明确DVT的患者,建议根据体重予以普通肝素、低分子肝素治疗;对于恶性肿瘤合并DVT患者长期应用低分子肝素能够获得较好的治疗结果;排除禁忌证后,还可以用于急性期治疗。在应用普通肝素、低分子肝素或磺达肝素等药物期间,如拟更换华法林,应与华法林叠加使用至少5 d,直至INR≥2。对于DVT患者,用低分子肝素或华法林治疗持续时间最短3个月;对于存在危险因素或高VTE级别的癌症患者建议长期抗凝并监测出血风险;对于急性DVT有抗凝绝对禁忌证的患者建议放置下腔静脉滤器,具体情况可咨询相关专科^[42]。详细DVT治疗流程图见图3。

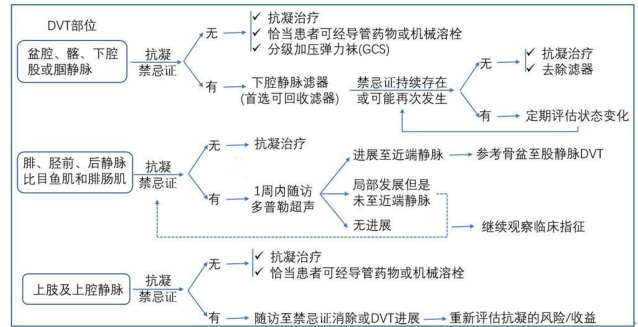


图3 DVT治疗流程图

5.2 PE的治疗

对于确诊PE的患者,建议首先对患者进行风险分层,对无抗凝禁忌证的患者,确诊后应立即予以抗凝治疗;对有抗凝禁忌证且PE来自下肢、骨盆或腹部的深静脉血栓,建议放置下腔静脉滤器^[25,52];对于大块肺栓塞、中或重度右心室增大或心功能障碍的患者,酌情予以溶栓或取栓治疗^[52-54]。详细PE治疗流程图见图4。

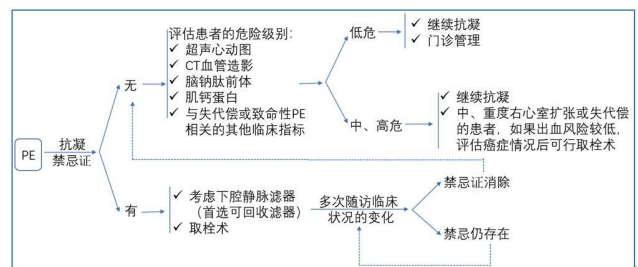


图4 PE治疗流程图

6 其他

6.1 复发性VTE

恶性肿瘤患者尽管接受了抗凝治疗,但是较高的VTE复发率依然是临床常见的问题。参考治疗措施:在治疗期间VTE复发的癌症患者,首选低分子肝素,需增加剂量1/4,延长抗凝治疗超过3个月^[34]。

6.2 无症状偶发性VTE

无症状偶发性VTE指通过影像学或其他检查无意中发现的DVT或PE,其治疗参考常规预防抗凝治疗,定期专科复查^[55]。

参考文献

[1] Zhang Z, Lei J, Shao X, et al. Trends in Hospitalization and In-Hospital Mortality From VTE, 2007 to 2016, in China. Chest, 2019,155(2):342-353.
[2] Blix K, Gran OV, Severinsen MT, et al. Impact of time since diagnosis and mortality rate on cancer-associated venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer

- (STAC) cohort. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(7): 1327–1335.
- [3] Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 28(4): 465–476.
- [4] Osborne NH, Wakefield TW, Henke PK. Venous thromboembolism in cancer patients undergoing major surgery. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(12): 3567–3578.
- [5] Behranwala KA, Williamson RC. Cancer-associated venous thrombosis in the surgical setting. *Ann Surg*, 2009, 249(3): 366–375.
- [6] Mohammed KA, Hinyard L, Schoen MW, et al. Description of venous thromboembolism in hospitalized patients with metastatic cancer: a national sample. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(2): 136–143.
- [7] Mitchell SY, Lingard EA, Kesteven P, et al. Venous thromboembolism in patients with primary bone or soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(11): 2433–2439.
- [8] Morii T, Mochizuki K, Tajima T, et al. Venous thromboembolism in the management of patients with musculoskeletal tumor. *J Orthop Sci*, 2010, 15(6): 810–815.
- [9] Ruggieri P, Montalti M, Pala E, et al. Clinically significant thromboembolic disease in orthopedic oncology: an analysis of 986 patients treated with low-molecular-weight heparin. *J Surg Oncol*, 2010, 102(5): 375–379.
- [10] Otten HM, Mathijssen J, Ten CH, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med*, 2004, 164(2): 190–194.
- [11] Li M, Guo Q, Hu W. Incidence, risk factors, and outcomes of venous thromboembolism after oncologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 2019, 173: 48–56.
- [12] Tsuda Y, Goto T, Ikegami M, et al. Incidence of, and risk factors for, postoperative venous thromboembolism in patients with benign or malignant musculoskeletal tumors. *J Orthop Sci*, 2013, 18(4): 613–617.
- [13] Mendez GM, Patel YM, Ricketti DA, et al. Aspirin for prophylaxis against venous thromboembolism after orthopaedic oncologic surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99(23): 2004–2010.
- [14] Kim SM, Park JM, Shin SH, et al. Risk factors for post-operative venous thromboembolism in patients with a malignancy of the lower limb. *Bone Joint J*, 2013, 95-B(4): 558–562.
- [15] Ratasvuori M, Lassila R, Laitinen M. Venous thromboembolism after surgical treatment of non-spinal skeletal metastases – An underdiagnosed complication. *Thromb Res*, 2016, 141: 124–128.
- [16] Damron TA, Wardak Z, Glodny B, et al. Risk of venous thromboembolism in bone and soft-tissue sarcoma patients undergoing surgical intervention: a report from prior to the initiation of SCIP measures. *J Surg Oncol*, 2011, 103(7): 643–647.
- [17] Groot OQ, Ogink PT, Janssen SJ, et al. High risk of venous thromboembolism after surgery for long bone metastases: a retrospective study of 682 patients. *Clin Orthop Relat Res*, 2018, 476(10): 2052–2061.
- [18] Kaiser CL, Freehan MK, Driscoll DA, et al. Predictors of venous thromboembolism in patients with primary sarcoma of bone. *Surg Oncol*, 2017, 26(4): 506–510.
- [19] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 2008, 111(10): 4902–4907.
- [20] Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(11): 2450–2457.
- [21] Rogers SJ, Kilaru RK, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*, 2007, 204(6): 1211–1221.
- [22] Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*, 2005, 51(2–3): 70–78.
- [23] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南. *中华骨科杂志*, 2016, 36(2): 65–71.
- [24] 李辉, 姜格宁. 胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识(2018版). *中国肺癌杂志*, 2018, 21(10): 739–752.
- [25] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e419S–e496S.
- [26] Righini M, Nendaz M, Le Gal G, et al. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(9): 1869–1877.
- [27] Ceriani E, Combescore C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(5): 957–970.
- [28] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patient's probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*, 2000, 83(3): 416–420.
- [29] Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*, 2006, 144(3): 165–171.
- [30] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*, 1997, 350(9094): 1795–1798.
- [31] 马睿, 任静, 门剑龙. 血栓风险标志物在癌症相关静脉血栓栓塞症监测中的研究进展. *临床检验杂志*, 2017, 35(12): 942–945.
- [32] Geersing GJ, Zuithoff NP, Kearon C, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ*, 2014, 348: g1340.
- [33] Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*, 2018, 2(22): 3226–3256.
- [34] Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16

- (11): 1289–1303.
- [35] Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*, 2001, 88(7): 913–930.
- [36] Hou H, Yao Y, Zheng K, et al. Does intermittent pneumatic compression increase the risk of pulmonary embolism in deep venous thrombosis after joint surgery? *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(3): 246–251.
- [37] Cohen AT, Skinner JA, Warwick D, et al. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(7): 887–892.
- [38] Lieberman JR, Heckmann N. Venous thromboembolism prophylaxis in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty patients: from guidelines to practice. *J Am Acad Orthop Surg*, 2017, 25(12): 789–798.
- [39] Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 373(9679): 1958–1965.
- [40] Ferreira JL, Wipf JE. Pharmacologic therapies in anticoagulation. *Med Clin North Am*, 2016, 100(4): 695–718.
- [41] Prandoni P. How I treat venous thromboembolism in patients with cancer. *Blood*, 2005, 106(13): 4027–4033.
- [42] Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(9): 1079–1095.
- [43] Planes A, Samama MM, Lensing AW, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement—comparison between two low-molecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost*, 1999, 81(1): 22–25.
- [44] Michota F, Merli G. Anticoagulation in special patient populations: are special dosing considerations required? *Cleve Clin J Med*, 2005, 72 Suppl 1: S37–S42.
- [45] Grandoni F, Alberio L. Direct oral anticoagulant drugs: on the treatment of cancer-related venous thromboembolism and their potential anti-neoplastic effect. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1): E46.
- [46] Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, et al. Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, 147(8): 525–533.
- [47] Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012, 366(21): 1959–1967.
- [48] 中华医学会外科学分会. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南. *中华外科杂志*, 2016, 54(5): 321–327.
- [49] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e278S–e325S.
- [50] Imberti D, Ambrosoli A, Cimminiello C, et al. Periprocedural management of rivaroxaban-treated patients. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(5): 685–691.
- [51] 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 非瓣膜病心房颤动患者新型口服抗凝药的应用中国专家共识. *中华心律失常学杂志*, 2014, 18(5): 321–329.
- [52] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123(16): 1788–1830.
- [53] Fanikos J, Goldhaber SZ. Risk factors for the assessment of patients with pulmonary embolism. *J Natl Compr Canc Netw*, 2006, 4(9): 871–880.
- [54] Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. *Arch Intern Med*, 2005, 165(19): 2197–2199.
- [55] Watson HG, Keeling DM, Laffan M, et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol*, 2015, 170(5): 640–648.