

低分子肝素临床应用中国专家共识

中国药师协会精准药学工作委员会,《低分子肝素临床应用中国专家共识》编委会

摘要: 血栓栓塞性疾病是全球主要疾病之一,低分子肝素 (low molecular weight heparins, LMWHs) 作为抗凝药物在预防和治疗血栓栓塞性疾病中发挥重要作用,但在临床应用中仍存在诸多不合理。为此,中国药师协会精准药学工作委员会组织多学科专家,基于国内外最新循证证据,采用 GRADE 分级系统,制定本共识,旨在规范 LMWHs 的合理应用。本共识内容涵盖 LMWHs 的药学特征、临床应用、主要不良反应的处置、与其他药物的联用以及药学监护等 5 个方面,确定了 14 个临床问题,并形成了 37 条推荐意见,旨在为临床医生、药师及相关专业人员提供全面的指导,以促进 LMWHs 的规范化使用,保障患者用药安全,改善患者预后。

关键词: 低分子肝素; 抗凝药物; 合理用药; 血栓栓塞性疾病; 专家共识

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** B

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20252043

Chinese Expert Consensus on the Clinical Application of Low Molecular Weight Heparins

Precision Pharmacy Working Committee of the Chinese Pharmacist Association, Expert Panel of the Chinese Expert Consensus on the Clinical Application of Low Molecular Weight Heparins

ABSTRACT: Thromboembolic diseases represent a leading global disease burden. Low molecular weight heparins (LMWHs), as anticoagulants, play a critical role in the prevention and treatment of these conditions. However, there are numerous instances of irrational use of LMWHs in clinical practice. To address this issue, the Precision Pharmacology Committee of the Chinese Pharmacists Association convened multidisciplinary experts to develop this consensus. Based on the latest domestic and international evidence, and utilizing the GRADE methodology, this consensus was developed to standardize the rational use of LMWHs. The consensus comprehensively addresses the pharmacological properties of LMWHs, clinical applications, management of adverse reactions, drug interactions, and pharmaceutical care, providing clinicians, pharmacists, and related healthcare professionals with evidence-based guidance. It has identified 14 clinical issues and formed 37 recommendations. This initiative aims to promote standardized application of LMWHs, ensure medication safety, and improve clinical outcomes.

KEYWORDS: low molecular weight heparin; anticoagulants; rational drug use; thromboembolic diseases; expert consensus

近年来,血栓栓塞性疾病的发病率和致死率持续居于全球疾病前列^[1-5]。血栓栓塞性疾病主要包括静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 和动脉血栓栓塞性疾病 (arterial thrombotic disease, ATD)。其中, VTE 包括肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 和深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT); ATD 包括急性冠脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS)、心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 相关栓塞及缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS)。低分子肝素 (low molecular weight heparins, LMWHs) 是一类以普通肝素 (unfractionated heparins, UFH) 为原料,经过物理或化学裂解而成的较低分子量的肝素,其平

均分子量介于 3 000~6 500 Da, 现已广泛用于预防和治疗各类血栓栓塞性疾病。中国常用的 LMWHs 主要有那屈肝素钙 (Nadroparin Calcium)、低分子量肝素钙 (Low Molecular Weight Heparins Calcium)、依诺肝素钠 (Enoxaparin Sodium)、达肝素钠 (Dalteparin Sodium)、贝米肝素钠 (Bemiparin Sodium) 和低分子量肝素钠 (Low Molecular Weight Heparins Sodium) 等。与 UFH 相比, LMWHs 在使用过程中发生出血和肝素诱导的血小板减少症 (heparin induced thrombocytopenia, HIT) 的概率较低。由于生产工艺的差异,各种 LMWHs 的分子结构、适应证、药动学及药效学特征等均有所不同,在临床应用中应注意区分。然

通信作者: 栾家杰, 男, 教授, 主任药师 E-mail: luanjiajie757@163.com

而,在临床实践中 LMWHs 应用仍存在一些不合理情况,主要表现为药物选择不当、用药剂量不足或过大、抗凝治疗起始时间或持续时间不当、联合用药不当及用药监测不及时等。

为进一步提高 LMWHs 临床合理应用水平,针对中国医疗机构 LMWHs 临床应用中存在的问题,中国药师协会于 2023 年 10 月启动了《低分子肝素临床应用中国专家共识》(以下简称“专家共识”)编写项目。该项目旨在制定 LMWHs 在各类血栓栓塞性疾病防治中的规范化使用标准,以保障患者用药安全并优化临床实践。编写团队由国内多学科临床专家(如呼吸与危重症医学科、心血管内科、血管外科、骨科、血液内科、重症医学科、妇产科、胸外科等)、临床药学专家、检验学专家、护理学专家及循证医学专家共计 27 位组成。编写团队结合国内外最新研究证据,经过多轮讨论与审校,最终形成专家共识。本专家共识内容涵盖 LMWHs 的药学特征、临床应用、主要不良反应的处置、与其他药物的联用以及药学监护 5 个方面,确定了 14 个临床问题,并形成了 37 条推荐意见。为确保共识的科学性与透明性,该共识在中国药师协会官方网站公开征求意见,并在国际实践指南注册与透明化平台(International Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.org/>)进行了注册,注册号:PREPARE-2023CN929。

1 共识制定方法

1.1 文献检索策略

在万方数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、PubMed、MEDLINE、Web of Science、Embase、the Cochrane Database、美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)、欧洲骨髓瘤网络及美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE);国家临床指南库(National Guideline Clearinghouse, NGC)、苏格兰跨学科临床指南网络(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)、国际临床指南网络(Guidelines International Network, GIN)及谷歌学术等数据库或网站,检索与静脉血栓栓塞症预防

与治疗、动脉血栓栓塞治疗、LMWHs 应用相关的其他疾病等临床实践指南/共识和临床研究等文献。检索时限均从建库至 2024 年 10 月。中文检索词包括:“静脉血栓栓塞”、“深静脉血栓”、“肺栓塞”、“肺血栓栓塞”、“急性冠脉综合征”、“心房颤动”、“缺血性脑卒中”、“ST 段抬高型心肌梗死”、“非 ST 段抬高型急性冠脉综合征”、“低分子肝素”、“低分子量肝素钠”、“低分子量肝素钙”、“那屈肝素”、“依诺肝素”、“达肝素”、“贝米肝素”等。英文检索词包括:“venous thromboembolism”、“deep venous thrombosis”、“pulmonary embolism”、“pulmonary thromboembolism”、“acute coronary syndromes”、“atrial fibrillation”、“ischemic stroke”、“ST-segment elevation myocardial infarction”、“non-ST-segment elevation acute coronary syndrome”、“low molecular weight heparins”、“LMWHs”、“low molecular weight heparins sodium”、“low molecular weight heparins calcium”、“nadroparin”、“enoxaparin”、“dalteparin”、“bemiparin”等。

1.2 证据和推荐意见形成

本专家共识证据和推荐意见分级采用推荐分级的评估、制订与评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)分级系统,相应的证据质量分级与推荐强度分级见表 1~2。

表 1 证据质量分级

Tab. 1 Classification of evidence quality

质量等级	定义
高(A)	非常确信真实值接近观察值
中(B)	对观察值有中等程度信心:观察值有可能接近真实值,但仍存在两者不同的可能性
低(C)	对观察值的确信程度有限:真实值可能与观察值不同
极低(D)	对观察值几乎没有信心:真实值很可能与观察值不同

表 2 推荐强度分级

Tab. 2 Recommended intensity grading

推荐强度	定义	推荐强度
强推荐使用	干预措施明显利大于弊	1
弱推荐使用	干预措施可能利大于弊	2
弱推荐反对使用	干预措施可能弊大于利或利弊关系不明确	2
强推荐反对使用	干预措施明显弊大于利	1

2 LMWHs 的药学特征

推荐意见 1:各种 LMWHs 在分子结构、分子

量和生物活性方面存在差异，导致它们之间一般不能完全相互替代；LMWHs 皮下注射时生物利用度、抗 Xa 因子/抗 IIa 因子活性比均高于 UFH(A1)。

LMWHs 是采用物理或化学的方法将 UFH 降解或解聚而成的具有较低分子量的肝素组分或片段。LMWHs 的制备方法主要有物理制备法、化学解聚法及生物解聚法等。不同的制备方法获得的 LMWHs 的分子结构、分子量和生物活性存在差异。因此，各种 LMWHs 在临床上一般不能完全相互替代^[6-7]。

因分子量大小不同，不同 LMWHs 的药动学特点不完全相同^[6-10]。那屈肝素和依诺肝素皮下注射生物利用度接近 100%，达肝素和贝米肝素皮下注射生物利用度可达 90% 以上，其他低分子量肝素钠和低分子量肝素钙制剂的药动学特征虽略有差异，但皮下注射生物利用度也维持在 90%~100%。各种 LMWHs 在皮下注射后 3~5 h 血浆抗 Xa 活性达到峰值。UFH 的抗 Xa 因子与抗 IIa 因子的比值约为 1。与 UFH 相比，LMWHs 的抗 IIa 因子活性低于其抗 Xa 因子活性，且不同 LMWHs 抗 Xa 因子活性和抗 IIa 因子活性并不相同，抗 Xa 因子/抗 IIa 因子活性比一般介于 1.9~8。

3 LMWHs 的临床应用

LMWHs 的临床应用比较广泛，主要用于 VTE 的预防和治疗、手术有关的血栓形成预防和治疗，ACS 的治疗以及预防血液透析时血栓的形成；此外，LMWHs 还在其他 ATD 疾病 (如 IS、

AF)、复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA)、脓毒症、慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 等超适应证领域中有应用^[11-22]。各种 LMWHs 的适应证不完全相同，见表 3。LMWHs 给药途径多采取皮下注射给药，但有些情况下先采用静脉注射，再采用皮下注射给药；血液透析时应通过血管内注射给药，禁止肌肉注射。

3.1 VTE 的防治

3.1.1 VTE 的预防 VTE 的预防，是指患者接受 VTE 风险与出血风险评估，并根据评估情况按照有关临床指南规范给予预防措施，包括基础预防、机械预防、药物预防和联合预防等。VTE 是住院患者常见的并发症之一。常见的 VTE 风险评估量表有 Caprini 评估量表、改良 Caprini 量表、Padua 评分表和 Khorana 评分模型等。对 VTE 高危者，积极恰当的预防可降低术后 VTE 发生率及 VTE 病死率。药物预防是 VTE 高危患者的重要干预措施，使用任何 VTE 预防药物都伴有出血风险，出血风险的评估应伴随整个血栓预防过程。IMPROVE 出血评分常用于内科住院患者的出血风险评估。

3.1.1.1 围术期 VTE 预防 推荐意见 2：推荐无大出血风险骨科大手术的患者在住院期间使用 LMWHs 进行血栓预防；人工全髋关节置换 (total hip arthroplasty, THA)、人工全膝关节置换 (total knee arthroplasty, TKA) 术后 12 h 开始使用；髋部骨折手术 (hip fractures surgery, HFS) 患者建议在入院之日开始综合预防，术前 12 h 停用

表 3 各种 LMWHs 的适应证*
Tab. 3 Indications of various LMWHs*

药品	预防性用药		治疗性用药				其他
	VTE预防	VTE治疗		ACS治疗			血液透析中预防血凝块形成
		DVT	PTE	STEMI	NSTE-ACS	UA	
那屈肝素	✓	✓	—	—	✓	✓	✓
依诺肝素	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
达肝素	✓	✓	—	—	✓	✓	✓
贝米肝素	✓	—	—	—	—	—	✓
低分子量肝素钙	✓	✓	—	—	—	—	✓
低分子量肝素钠	✓	✓	—	—	✓ [△]	✓	✓

注：“✓”-有适应证；“—”-无适应证；VTE-静脉血栓栓塞症；DVT-深静脉血栓形成；PTE-肺血栓栓塞；ACS-急性冠脉综合征；STEMI-ST段抬高型心肌梗死；NSTE-ACS-非ST段抬高型急性冠脉综合征；UA-不稳定性心绞痛。△-不同厂牌药品说明书有差异。*截至2024年10月30日国家药品监督管理局更新的药品说明书。
Note: “✓”-indicates indication; “—”-no indication; VTE-venous thromboembolism; DVT-deep vein thrombosis; PTE-pulmonary thromboembolism; ACS-acute coronary syndrome; STEMI-ST-segment elevation myocardial infarction; NSTE-ACS-non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; UA-unstable angina pectoris. △-different brand drug instructions may vary. *Updated drug instructions by the National Medical Products Administration as of October 30, 2024.

LMWHs, 术后 12 h 恢复用药; 药物预防时间最少 10~14 d, 人工 THA 术后患者建议延长至 35 d。有大出血风险者推荐机械预防, 待出血风险降低后, 建议与药物联合预防 (A1)。

骨科手术患者往往伴随高 VTE 风险, DVT 发生率为 4.50%~47.97%, 其中下肢骨折患者 VTE 风险明显更高^[23-24]。常见的骨科大手术为人工 THA, 人工 TKA 和 HFS, VTE 发生风险高。因此, 对接受骨科手术的患者推荐 Caprini 量表进行 VTE 危险度评分, 充分权衡患者的血栓栓塞风险和出血风险利弊, 并采取相应的静脉血栓预防措施。对于出血风险高的患者, 首选机械预防, 待出血风险降低后, 仍建议与药物预防联合应用。

LMWHs 是众多指南推荐的骨科手术预防静脉血栓的一线抗凝药物, THA、TKA 术后 12 h 开始使用, HFS 患者建议在确认血流动力学稳定后或伤后 24 h 内开始综合预防, 术前 12 h 停用 LMWHs, 术后 12 h 恢复用药, 不推荐手术前后 4 h 内使用^[23-25]。研究显示, 使用 LMWHs 可使 DVT 发生率减少 50%~60%, 可使 PTE 发生率降低 2/3^[26]。LMWHs 在预防 VTE 事件发生优于阿司匹林^[27]。与标准持续时间 (7~10 d) 血栓预防比较, 长期 (21 d) 预防使用 LMWHs 的 THA 患者发生症状性 VTE、PTE、非致命性 PTE、DVT、无症状 DVT 和近端 DVT 事件减少 74%; 与术后预防性使用 10~14 d 相比, 将 LMWHs 预防性使用延长至术后 35 d, 将每 1 000 人中出现症状的 VTE 减少 9 例, 且大出血不会明显增加^[28]。

推荐意见 3: 非骨科手术患者, 应进行 VTE 和出血风险评估, 若大出血风险较高或出血并发症的后果较严重, 建议应用机械预防, 出血风险降低后, 可开始应用药物预防; 若无大出血风险, VTE 中危者推荐使用 LMWHs 或机械预防, VTE 高危推荐使用 LMWHs 联合机械预防, 预防时间通常为 7~10 d (A1)。

非骨科手术患者未使用预防措施, 术后 DVT 发生率为 10%~40%, 且与手术复杂程度和时间长短有关, 不同手术差异较大。研究表明, 非骨科手术后使用 LMWHs, 可使 VTE 相关死亡率降低 70%, 但会增加一些出血和手术切口血肿的发生风险。

非骨科手术患者 VTE 风险与多种因素相关。VTE 中危且无高危出血者, 建议应用 LMWHs 或

机械预防, VTE 中危者, 若大出血风险较高或出血并发症的后果较严重, 建议应用机械预防。VTE 高危者, 若大出血风险不高, 推荐应用 LMWHs 联合机械预防。VTE 高危的腹盆腔手术, 如同时存在较高的大出血风险或出血可能引起严重后果, 建议应用机械预防, 待出血风险降低后, 可开始应用药物预防^[17,25]。

推荐意见 4: 肿瘤患者围手术期 VTE 药物预防推荐 LMWHs, 中危患者术后预防时长为 7~10 d; 高危患者的药物预防应于入院后开始, 术前 12 h 停药, 术后应重新评估 VTE 发生风险, 尽早给予药物预防; 高危患者和术后残留肿瘤、肥胖或有 VTE 病史的患者, 药物预防应延长至 28~35 d, 盆腹腔恶性肿瘤患者术后应预防性抗凝至术后 4 周 (A1)。

对因恶性肿瘤住院的患者应进行 VTE 风险评估, 并根据评估结果给予相应预防措施。肿瘤患者围术期往往伴高 VTE 风险, 区分低危和高危患者对优化血栓预防至关重要。美国胸科医师学会 (American College of Chest Physicians, ACCP)《非骨科外科患者 VTE 预防临床实践指南 (第 9 版)》推荐, 在外科患者中使用 Caprini 评估量表。对于胸部恶性肿瘤患者, 采用改良 Caprini 量表进行术前和术后动态评估^[19]。对肿瘤患者围术期推荐使用 LMWHs 进行围术期 VTE 预防; 对于高危患者, 还应增加机械预防, 高危患者的药物预防应于入院后开始, 术前 12 h 停药, 术后尽早给予药物预防; 中危患者术后药物预防应维持 7~10 d, 高危患者和术后残留肿瘤、肥胖或有 VTE 病史, 药物预防应延长为术后 28~35 d; 对于接受开腹、盆腔手术或腹腔镜结直肠癌手术的恶性肿瘤患者, 建议术后 LMWHs 使用延长 4 周^[14,19-22,29-31]。LMWHs 预防使用 30 d 可显著降低临床 VTE 发生率, 且未增加相关出血发生率^[22]。临床应在权衡出血风险与血栓栓塞风险后开始药物预防, 并根据药品说明书推荐的 LMWHs 预防剂量进行治疗。

3.1.1.2 内科住院患者 VTE 预防 推荐意见 5: 对于内科住院患者, 推荐采用 Padua 评分量表进行 VTE 风险动态评估, 恶性肿瘤患者可采用 Khorana 评分模型; VTE 高危风险、重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 中、高危风险和合并活动性恶性肿瘤的中、高危的内科住院患者推荐使用 LMWHs 预防 (A1)。

对于所有内科住院患者,应采用 Padua 评分表评估 VTE 风险,恶性肿瘤住院患者通常采用 Khorana 评分模型,并根据风险评估结果和出血风险选择合理的预防措施。LMWHs 比低剂量 UFH 发生大出血风险降低 52%,国内外指南推荐 LMWHs 为内科 VTE 预防的一线药物^[25,32-33]。在内科患者中延长 LMWHs 预防的研究显示,LMWHs 预防延长至 30 d 可降低 VTE 的发生率,但出血风险也增加^[34],不建议普通内科患者延长使用 LMWHs。62.4% 的 ICU 患者伴有 ≥ 2 种 VTE 危险因素,中、高危 ICU 患者可采用 LMWHs 进行 VTE 预防^[32,35]。对 VTE 中、高危的活动性恶性肿瘤患者(或临床疑似恶性肿瘤患者),若无抗凝禁忌证,推荐在整个住院期间使用 LMWHs 进行药物预防^[19,25,36]。

推荐意见 6: 推荐多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)相关 VTE 低危患者可使用阿司匹林或 LMWHs 预防血栓,高危患者采用预防剂量 LMWHs,极高危患者可采用治疗剂量 LMWHs 进行 VTE 预防,至少 6 个月(A1)。

MM 患者易并发 VTE,通常在 MM 诊断后 1 年内(大多数 6 个月内)或 MM 复发时发生。免疫调节剂联合其他药物(如糖皮质激素或蒽环类为主的多药化疗)可使 MM 相关 VTE 发生率增高至 10%~34%^[37]。国际骨髓瘤工作组、欧洲骨髓瘤网络及 NCCN 等均推荐对接受沙利度胺或来那度胺(联合地塞米松)治疗的 MM 患者,低危患者可使用阿司匹林或 LMWHs 预防血栓,高危患者推荐使用 LMWHs 预防血栓。高危患者采用预防剂量 LMWHs,极高危患者采用治疗剂量 LMWHs 进行 VTE 预防,VTE 预防至少 6 个月^[16]。1 项单中心队列研究显示,LMWHs 在预防新诊断的 MM 患者 VTE 方面比阿司匹林更有效^[38]。

推荐意见 7: 低出血风险的高血栓栓塞风险的严重弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)患者推荐使用 LMWHs 预防 VTE(B1)。

DIC 是一种以全身凝血激活为特征的获得性凝血功能紊乱综合征。抗凝治疗主要适用于 DIC 高凝期,是阻断 DIC 病理过程最重要的措施之一,其目的在于抑制广泛性毛细血管内微血栓形成的病理过程,防止血小板和各种凝血因子进一步消耗,为恢复其正常血浆水平、重建正常凝

血与抗凝血平衡创造条件。不建议 DIC 患者常规使用 LMWHs 预防 VTE,除非该患者具有高血栓栓塞风险且没有出血风险,高龄、最近经历手术、长期卧床、有心导管术和 VTE 史的 DIC 患者均有并发 VTE 的高危险性,目前常用 UFH、LMWHs 来预防 VTE 的发生,疗程 5~10 d 或更长^[39]。

3.1.2 VTE 的治疗

3.1.2.1 DVT 推荐意见 8: 不合并肿瘤的急性 DVT 患者,建议初始使用 LMWHs 抗凝,后调整为直接口服抗凝药或华法林抗凝治疗至少 3 个月;合并肿瘤的 DVT 患者推荐使用 LMWHs 或直接口服抗凝药(非消化道肿瘤患者)抗凝治疗至少 3 个月(B1)。

急性 DVT 如无抗凝禁忌,推荐立即开始抗凝治疗。抗凝治疗方案制订时应充分评估出血风险及患者的全身情况(如心、肺、肝、肾功能)。继发于可逆性危险因素(如手术、长途旅行、外伤等)的 DVT,推荐抗凝治疗 3 个月;特发性 DVT,推荐抗凝治疗 ≥ 3 个月;初发、无明显诱因的中心型 DVT,需评估出血风险,如为中低危,建议延长抗凝治疗(>3 个月);如为高危,推荐抗凝治疗 3 个月;复发性 DVT,如出血风险为中低危,建议延长抗凝治疗,优于 3 个月抗凝。对于不合并肿瘤的急性 DVT 患者初始治疗推荐使用 LMWHs,长期抗凝药物推荐使用直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOACs)或华法林,优于 LMWHs;若选择华法林,推荐在应用 LMWHs 治疗第 1 天即开始联合应用华法林,并于国际标准化比值(international normalized ratio, INR) ≥ 2.0 持续 24 h 以上时停用 LMWHs。合并肿瘤的 DVT 患者推荐 LMWHs 或 DOACs 抗凝治疗,抗凝治疗 ≥ 3 个月。如果肿瘤处于活动期或正在接受治疗,建议长期抗凝治疗,长期抗凝时,DOACs 的依从性优于 LMWHs。消化道肿瘤患者 DOACs 并发消化道大出血的风险高于 LMWHs。DVT 患者初始抗凝一般 <7 d,长期抗凝至少 3 个月^[40]。除了贝米肝素,其他 LMWHs 均可用于 DVT 治疗,且 LMWHs 的用药剂量均按体质量计算。

3.1.2.2 PTE 推荐意见 9: 推荐 LMWHs 用于急性中低危 PTE 的初始抗凝治疗(A1)。

在急性期 PTE 患者中,若无抗凝禁忌,应尽早启动抗凝治疗,推荐 LMWHs 用于急性中低危

PTE 的初始抗凝治疗, 高危患者推荐 UFH 初始抗凝治疗^[25,41]。急性 PTE 如果选择华法林长期抗凝, 推荐在应用 LMWHs 的 24 h 内重叠华法林, 调节 INR 目标值在 2.0~3.0, 达标后停用 LMWHs; 在改用 DOACs 之前, 初始 LMWHs 抗凝的最佳持续时间为 3~5 d^[42]。有明确可逆性危险因素急性 PTE, 在 3 个月抗凝治疗后, 如危险因素去除, 建议停止抗凝; 危险因素持续存在的 PTE, 在 3 个月抗凝治疗后, 建议继续抗凝。使用 DOACs 过程中, 若出现 VTE 复发, 建议暂时转换为 LMWHs 治疗。接受长期 LMWHs 抗凝治疗过程中, 若出现 VTE 复发, 建议适当增加 LMWHs 的剂量^[40-41]。目前, 中国常用的 LMWHs 中只有依诺肝素具有治疗 PTE 的适应证。

3.1.2.3 门静脉血栓形成 推荐意见 10: 推荐 LMWHs 或 UFH 用于急性门静脉血栓形成的治疗 (B1)。

抗凝对急性门静脉血栓形成 (portal vein thrombosis, PVT) 意义重大, 应在确诊时即开始抗凝, 但对慢性 PVT 作用有限, 对于非肝硬化 PVT 患者, 抗凝不一定会增加出血风险。无血栓形成危险因素患者, 抗凝至少 6 个月。对于肠系膜静脉血栓或既往有肠缺血或肠坏死、等待肝移植、有遗传性血栓形成倾向者, 应长期抗凝^[43]。对于急性 PVT 治疗, 首选 LMWHs 或 UFH^[44-45]。研究显示, 低分子肝素钙皮下注射 2 周后, 转为口服利伐沙班抗凝治疗 6 个月, 是治疗肝硬化 PVT 有效的抗凝方案^[46]; 那屈肝素钙皮下注射 1 个月后, 转为口服 DOACs 或华法林 5 个月的治疗, 对肝硬化 PVT 治疗是安全有效的^[47]。

3.2 动脉血栓栓塞的防治

3.2.1 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 推荐意见 11: 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者 PCI 围术期抗凝推荐使用 LMWHs、UFH 或磺达肝癸钠, 应避免 LMWHs 和 UFH 间的交叉使用 (A1)。

非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 确诊后即刻在抗血小板治疗基础上给予胃肠外抗凝药物治疗, 主要有 LMWHs、UFH 和磺达肝癸钠等^[48]。LMWHs 中那屈肝素、依诺肝素及达肝素等均有 NSTEMI-ACS 的适应证。对于择期 PCI 的 NSTEMI-ACS 患者, 使用依诺肝素或那屈肝素

与 UFH 的疗效和安全性相当^[49-50]。对于 NSTEMI-ACS 患者, 在等待冠状动脉造影期间皮下注射 LMWHs, 也可考虑将静脉注射 LMWHs 作为 PCI 围术期的抗凝治疗^[51-52]。研究显示, 术前接受皮下注射依诺肝素预处理后, PCI 术中改用 UFH 抗凝, 出血并发症风险增加, 提示应避免依诺肝素和 UFH 的交叉使用^[48]。对于 8 h 内使用过依诺肝素的 NSTEMI-ACS 患者, PCI 术中无需重复使用, >8 h, 依诺肝素可按照 $30 \text{ AxaIU} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量补充。不推荐已使用依诺肝素的患者在 PCI 术中换用其他抗凝药物^[25,53-55]。

3.2.2 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 推荐意见 12: 在 STEMI 早期辅助抗凝推荐 UFH, LMWHs 可作为院前溶栓治疗的次选抗凝药物 (A1)。

STEMI 发病率、致残率及致死率均较高。对于大部分不能于 120 min 内行直接 PCI 开通梗死血管的 STEMI 患者, 早期溶栓结合转运 PCI 是符合中国基本国情、适合中国多数基层医院作为首选的 STEMI 救治策略。STEMI 溶栓前临床常用的抗凝药物为 UFH 和 LMWHs, 国内外指南均推荐 LMWHs 作为院前溶栓治疗的辅助抗凝药物^[56-60]。应用特异性纤溶酶溶栓必须在有效的抗凝基础上进行, 确诊 STEMI 后应即刻肝素化, 即静脉注射 UFH $4000 \text{ U} (50 \sim 70 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1})$, 继以 $12 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 静脉滴注, 通常需维持 48 h。目前, LMWHs 中仅有依诺肝素能够用于静脉溶栓前的抗凝治疗, 可考虑作为除 UFH 以外的次选抗凝方案^[60]。研究显示, 依诺肝素在低风险择期 PCI 治疗期间安全、有效, 可作为一种替代抗凝剂^[61]。

3.2.3 房颤复律 推荐意见 13: 血液动力学不稳定需要立即/紧急心脏复律的房颤, 推荐使用按体质量调整剂量的 LMWHs (B1)。

AF 患者在复律过程中存在高卒中风险, 尤其对于没有口服抗凝药物治疗及 AF 持续时间 $\geq 12 \text{ h}$ 的患者, 需要给予系统的抗凝治疗^[62]。《急性心房颤动中国急诊管理指南 (2024)》推荐, 对于新诊断 AF 但未抗凝治疗或未接受标准剂量抗凝治疗的患者, 若无禁忌证, 可先给予 UFH 或 LMWHs, 直至经过充分评估并开始抗凝治疗; 2024 ESC EACTS 指南推荐妊娠期 AF 抗凝的首选药物是 UFH 或 LMWHs^[63]。血液动力学不稳定需要立即/紧急心脏复律的 AF, 推荐使用按体质量调

整剂量的 LMWHs; AF 持续时间<48 h 且卒中高风险, 推荐在复律前立即启动抗凝治疗, 可选择按体重调整剂量的 LMWHs, 随后长期口服抗凝药物治疗; AF 持续时间<48 h 且卒中低风险, 复律前可抗凝治疗(可选择按体质量调整剂量的 LMWHs)或不抗凝治疗, 复律后无需长期口服抗凝药物治疗^[25]。

3.2.4 缺血性脑卒中 推荐意见 14: 不推荐急性缺血性脑卒中无抗凝适应证的患者进行早期抗凝治疗以及缺血性脑卒中卧床患者常规使用 LMWHs 预防性抗凝治疗; 但对于已发生 DVT 及 PTE 高风险且无禁忌者, 可给予 LMWHs(B2)。

IS 患者常处于高凝和纤溶亢进状态, 很多患者会出现凝血功能的改变, 易再次发生血栓、梗死等不良事件。国内外指南对急性 IS 的早期抗凝治疗一直存在争议^[50-51]。对于大多数急性 IS 患者, 不推荐无选择地进行早期抗凝治疗; 对少数特殊急性 IS 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、肝肾功能等), 如出血风险较小, 致死性脑栓塞风险高, 可在充分沟通后谨慎选择使用; 特殊情况下溶栓后还需抗凝治疗的患者, 应在 24 h 后使用抗凝药物。由于抗凝治疗未显著改善神经功能及降低病死率, 且增加出血风险, 因此不推荐 IS 卧床患者常规使用 LMWHs 预防性抗凝治疗, 对于已发生 DVT 及 PTE 高风险且无禁忌者, 可给予 LMWHs^[50]。

3.3 血液透析辅助抗凝

推荐意见 15: 无出血风险患者, 间歇性血液透析推荐 UFH 或 LMWHs 抗凝; 连续性肾脏替代治疗存在使用枸橼酸禁忌时, 建议使用 UFH 或 LMWHs 抗凝(B1)。

无出血风险患者, 间歇性血液透析推荐 UFH、LMWHs 抗凝; 连续性肾脏替代治疗推荐使用局部枸橼酸盐抗凝, 也可选择 UFH、LMWHs 等其他抗凝剂。对于轻中度出血风险患者, 推荐局部枸橼酸盐抗凝, 也可选择小剂量 UFH 或 LMWHs^[64]。患者进行连续性肾脏替代治疗时, 如果存在使用枸橼酸禁忌且无出血风险, 推荐使用 UFH 或 LMWHs 抗凝^[65]。由于 LMWHs 药物作用高峰时间为 30 min, 且终末期肾病患者中 LMWHs 半衰期为 4~6 h, 因此一般在血液透析开始前 30 min 血管内注射给药, 血液透析患者无需追加剂量, 相对 UFH 使用更加简便。不

同 LMWHs 用于血液透析体外抗凝疗效和安全性具有差异, 临床使用需注意尽量避免交叉使用的情况, 如客观条件限制需更换用药, 需注意剂量匹配调整。

3.4 其他疾病领域的应用

3.4.1 RSA 推荐意见 16: 推荐合并抗磷脂综合征、血栓前状态以及自身免疫疾病的 RSA 患者抗凝治疗使用 LMWHs(B1)。

RSA 可能由抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)、血栓前状态(pre-thrombotic state, PTS)、内分泌异常、基因异常或免疫因素等所致^[11]。研究表明, 接受 LMWHs 治疗的 APS 患者出生率显著增加^[66]。LMWHs 联合小剂量阿司匹林治疗可能会改善妊娠结局并降低 RSA 患者不良事件的发生率^[67-68]。虽然 LMWHs 在国内尚未明确具有治疗 RSA 的适应证, 但 RSA 相关指南共识建议合并 APS、PTS 以及自身免疫疾病的 RSA 治疗方法选用 LMWHs 进行抗凝治疗, 但在使用 UFH 或 LMWHs 过程中如出现中到重度的肝功能受损、HIT、或较大的绒毛膜下血肿等情况下可选择磺达肝癸钠替代 UFH 或 LMWHs^[11,69]。

3.4.2 脓毒症 推荐意见 17: 推荐脓毒症或脓毒性休克患者使用 LMWHs 或 UFH 药物预防 VTE(B1)。

对于成人脓毒症或脓毒性休克患者, 除非存在相关禁忌证, 则推荐使用药物预防 VTE, 可使用 LMWHs 或 UFH^[70-71]。此外, LMWHs 可改善脓毒症相关急性肾损伤患者的肾功能^[72]。

3.4.3 胰腺炎 推荐意见 18: 对于无出血倾向的高脂血症胰腺炎患者, 在入院时皮下注射 LMWHs, 间隔时间 ≥ 12 h, 持续治疗 10~14 d(B1)。

胰腺炎与全身炎症反应和微循环紊乱有关, 这是导致高死亡率的原因, LMWHs 除了防止血栓形成外, 还具有减少细胞因子和炎症介质释放的特性, 有助于改善胰腺的微循环。研究表明, LMWHs 可提高重症胰腺炎的治疗效果并改善临床症状, 提高康复率并降低死亡率^[73-74]。对于高脂血症性急性胰腺炎, LMWHs 不仅能够促进脂蛋白脂肪酶由内皮细胞释放及入血, 而且能够促进肝脏的甘油三酯水解酶释放, 从而加速乳糜微粒和甘油三酯水解。对高脂血症性胰腺炎的病理变化有改善作用^[75]。虽然国内尚未明确 LMWHs 具有治

疗胰腺炎的适应证,但国内相关指南/共识推荐对于无出血倾向的高脂血症性胰腺炎患者,在入院时皮下注射 LMWHs $100\text{ IU}\cdot\text{kg}^{-1}$ (单次剂量 $\leq 5\,000\text{ IU}$),间隔时间 $\geq 12\text{ h}$,持续治疗 $10\sim 14\text{ d}$,治疗过程中需监测凝血功能^[76-78]。LMWHs 联合胰岛素被认为是重症高脂血症性胰腺炎患者的重要手段之一^[78]。

3.4.4 糖尿病足 推荐意见 19: LMWHs 可用于糖尿病足行手术血流重建术后的抗凝治疗(B1)。

微血栓形成是糖尿病足发生的主要原因之一,在严重肢体缺陷患者,小剂量 LMWHs 联合阿司匹林能显著降低血管腔内微创治疗的糖尿病足患者的血管闭塞/再狭窄率^[79]。在严重肢体缺血患者中,LMWHs 联合阿司匹林能显著降低血管腔内微创治疗(如球囊扩张及支架植入)的糖尿病足患者的血管闭塞/再狭窄风险。因此,在某些特定情况下,如术后血栓风险较高、无严重出血风险、无需频繁监测凝血功能、适合长期使用、可与抗血小板药物联合使用、无严重肾功能不全、有围手术期抗凝治疗需求以及无过敏史或免疫原性风险等,LMWHs 可用于糖尿病足行手术血流重建术后的抗凝治疗^[80]。

3.4.5 CKD 推荐意见 20: 严重低蛋白血症,伴高 VTE 风险且出血风险低的 CKD 患者可使用 LMWHs 预防血栓性疾病(B1)。

CKD 患者由于体内血脂以及蛋白质代谢异常,机体处于高凝状态,因此为避免患者发生血栓栓塞的风险,临床上常给予 CKD 高凝状态患者相应的抗凝治疗。无论患者年轻与否,如果其已有严重低蛋白血症等危险因素,应进行预防性抗凝治疗。膜性肾炎患者如血清白蛋白 $<20\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (BCP 法)或 $<25\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (BCG 法),伴高 VTE 风险且出血风险低的患者可使用 LMWHs 联合阿司匹林预防血栓栓塞性疾病^[81]。

3.5 特殊人群的应用

3.5.1 老年人 推荐意见 21: 老年患者使用 LMWHs,出血风险增加,应加强相关监测,必要时酌情减量;无禁忌时,合并 VTE 的老年肿瘤患者推荐应用 LMWHs 进行初始与长期抗凝(B1)。

研究表明,老年患者出血风险相对较高,同时该群体也是血栓栓塞事件的高危人群,且伴随肾功能下降,LMWHs 的消除与代谢也会减弱^[25-26,82-83]。因此,老年患者应当注意积极进行临

床监测,关注出血风险。如同时应用糖皮质激素,血栓栓塞和消化道出血风险均升高;如联合抗血小板药物,则出血风险较高,可酌情应用抑酸剂,以降低消化道出血风险。治疗过程中需要加强评估,3~5 d 复查血常规、凝血功能、大便常规,且需观察有无皮肤出血点、瘀斑等,警惕出血事件发生。对于老年人群 VTE 的防治,推荐入院时使用 LMWHs,术前 12 h 停用,术后 12 h 恢复使用。对无法进行药物注射的患者,可选择口服抗凝药物。手术患者抗凝药物应用应持续至术后 $10\sim 14\text{ d}$,VTE 风险较高者可延长至术后 4~5 周^[15]。

VTE 高风险贯穿整个肿瘤病程,对于合并 VTE 的老年肿瘤患者应积极进行风险评估及药物治疗。该类老年患者中危风险即需要 LMWHs 预防,无禁忌时,基础抗凝方案可选择 LMWHs;如患者存在不适宜使用 DOACs 的情况(如不良药物相互作用或胃肠道高出血风险的患者),推荐使用 LMWHs^[84-85]。

推荐意见 22: 高危老年创伤患者需要药物预防 VTE 时,推荐首选预防剂量的 LMWHs(B1)。

VTE 是严重创伤患者中可预防的、导致发病率和死亡率增加的重要因素之一。年龄是 VTE 的一个独立风险因素,老年创伤患者(≥ 65 岁)具有较高的血栓栓塞和出血风险。在高血栓风险老年创伤患者中,LMWHs 相较于 UFH 在预防 VTE 方面更有效,且未增加出血并发症的风险。因此,LMWHs 是高危老年创伤患者的首选预防药物^[86]。

3.5.2 妊娠和哺乳期妇女 推荐意见 23: 推荐 LMWHs 作为预防妊娠期与产褥期 VTE 的抗凝药物;VTE 高危孕产妇在无明确禁忌证的前提下,可考虑使用 LMWHs 进行预防性抗凝治疗,且应根据患者体质量调整用药剂量(B1)。

LMWHs 在人体中几乎不会透过胎盘,目前尚未发现孕妇接受 LMWHs 治疗会损害胚胎或胎儿的证据。研究表明,妊娠妇女 VTE 发病率是非妊娠妇女的 4~50 倍,自妊娠早期始发生血栓的风险就有所增加,产后最高,尤其是产后 1 周^[87]。在无明确禁忌证的情况下,VTE 高危孕产妇可采用 LMWHs 等药物预防,并且根据孕产妇的体质量调整药物的预防剂量。国内外指南均指出,妊娠期及产褥期有 VTE 高危因素的孕产妇,合理应用抗凝药物可有效预防血栓栓塞性疾病的发生^[25,87-88]。

推荐意见 24: 推荐患有 VTE 的孕妇, 应用 LMWHs 至产后至少 6 周, 若产后存在高危因素者, 可延长抗凝至产后 3 个月; 对于具有中、高 VTE 复发风险的孕妇, 产前使用预防剂量或中等剂量 LMWHs(B1)。

患有 VTE 的孕妇, 建议应用 LMWHs 至产后 6 周。对于具有 VTE 中、高复发风险的孕妇, 建议产前使用预防剂量或中等剂量 LMWHs^[87]。分娩后仍存在 VTE 高危因素的妇女, 建议延长抗凝预防至产后 6 周至 3 个月^[25,87]。对已使用 LMWHs 的患者, 哺乳期建议继续使用 LMWHs。使用 LMWHs 治疗的孕妇, 如果计划进行硬膜外麻醉或蛛网膜下腔麻醉, 建议在术前 12 h 停用 LMWHs。目前尚无贝米肝素用于妊娠患者的临床资料, 故孕妇需慎用; 并且尚无足够的资料证明贝米肝素是否可经乳汁分泌。因此, 建议若哺乳期妇女需要用药, 应停止哺乳。

推荐意见 25: 有置入机械人工心脏瓣膜既往史的妊娠患者, 若孕早期未使用华法林治疗, 可选择 LMWHs; 若孕前已使用华法林治疗且治疗量 $>5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 在 6~12 周时要换用 LMWHs, 在 12 周后依旧延用华法林, 使用 LMWHs 期间每 1~2 周监测抗 Xa 因子水平以调整 LMWHs 剂量 (B1)。

对于行心脏机械瓣膜置换术的妊娠患者, 由于需要终身抗凝, 在孕前通常会长期服用华法林, 该药会通过胎盘, 可能影响胎儿发育。因此, 孕期需换用 LMWHs。研究表明, 华法林与不良功能结局的发生呈剂量依赖关系, 其不良结局主要发生在华法林剂量 $>5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的治疗方案中^[89]。如患者在孕早期未使用华法林进行治疗, 可选择体质量依赖剂量的 LMWHs 进行抗凝治疗; 如果孕前使用了 $>5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的华法林治疗, 在 6~12 周时要换用 LMWHs, 在 12 周后依旧延用华法林; $<5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 可根据患者意愿延用华法林。剂量稳定后可每 2~4 周检测抗 Xa 因子水平, 其中主动脉瓣机械瓣膜置换术推荐抗 Xa 因子活性为 $0.8 \sim 1.2 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 二尖瓣机械瓣膜置换术为 $1 \sim 1.2 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 并依据抗 Xa 因子活性调整 LMWHs 剂量^[90]。

推荐意见 26: LMWHs 可以显著改善胎盘介导的胎儿宫内生长受限孕妇的胎儿和新生儿结局, 特别是降低宫内胎儿死亡的风险 (B2)。

既往一项相关研究将 570 名被诊断患有胎盘介导的胎儿宫内生长受限孕妇纳入自我皮下注射

接受 LMWHs(依诺肝素 $4000 \text{ IU} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗, 观察怀孕 20 周后宫内胎儿死亡情况。结果表明, 使用 LMWHs 可以显著改善胎盘介导的宫内生长受限孕妇的胎儿和新生儿结局, 特别是降低宫内胎儿死亡的风险^[91]。

3.5.3 儿童 推荐意见 27: LMWHs 可用于治疗儿童中心静脉置管或脐静脉置管相关血栓, 股动脉、大脑静脉窦和单、双侧肾静脉血栓形成以及原发和继发 VTE; 儿童首次发生 VTE, 可使用 LMWHs 进行抗凝治疗 $\geq 5 \text{ d}$, 后续 LMWHs 治疗疗程: 原发性者疗程 6~12 个月, 继发性者疗程 ≥ 3 个月 (B1)。

《中国血栓性疾病防治指南》^[25] 指出, 发生新生儿中心静脉置管或脐静脉置管相关血栓时, 可单用 6 周~3 个月 LMWHs 抗凝治疗, 也可 UFH 序贯 LMWHs, 抗凝治疗 3~5 d 后需拔出导管。单侧肾静脉血栓形成, 没有损伤或未累及下腔静脉时, 可使用 LMWHs 进行抗凝治疗, 用法用量同一般 VTE 治疗。若双侧肾静脉血栓形成, 已存在肾脏受累的证据可直接开始 LMWHs 抗凝治疗, 或溶栓后给予 LMWHs 抗凝治疗。新生儿股动脉血栓形成, 初始 UFH 治疗后可转为 LMWHs 抗凝治疗 5~7 d。儿童动脉缺血性卒中, 如证明为心源性栓子, 建议应用 LMWHs 抗凝治疗。儿童原发性 VTE 建议使用 LMWHs 抗凝治疗 6~12 个月, 继发性 VTE 建议使用 LMWHs 治疗 ≥ 3 个月。血液透析的儿童患者, 透析期间可应用 LMWHs 以维持循环通路^[92]。

在皮下注射 4~6 h 后监测抗 Xa 因子活性以调整其剂量, 预防性使用通常无需监测抗 Xa 因子水平。儿童使用依诺肝素进行剂量调整研究证据较充分^[93-96], 以下剂量调整方法供参考, 见表 4。

3.5.4 肝肾功能不全患者 推荐意见 28: 对于肝肾功能不全患者, 使用 LMWHs 时应根据肝功能 Child-Pugh 分级和肾功能 (CKD 分期) 进行个体化决策 (B1)。

3.5.4.1 肝功能不全 Child-Pugh A 级或 B 级患者: 可使用 LMWHs。鉴于肝硬化患者存在止血功能再平衡, 应严格评估出血与血栓风险, 以决定采用预防剂量或治疗剂量。优先选择不主要经肝脏代谢的品种 (如达肝素、那屈肝素), 并监测肝酶及出血体征^[97]。

Child-Pugh C 级患者: 由于出血风险显著增

表 4 儿童患者使用依诺肝素后剂量调整方法及抗 Xa 因子监测频率

Tab. 4 Dose adjustment methods and monitoring frequency of anti-Xa factor in pediatric patients after enoxaparin use

抗Xa因子水平/ IU·mL ⁻¹	剂量调整	重复监测抗Xa因子水平时间
<0.35	增加25%	下次给药后4 h
0.35~0.49	增加10%	下次给药后4 h
0.5~1	维持不变	次日监测, 稳定可每 1~4 周监测 (给药后 4 h)
1.1~1.5	减少20%	下次给药前
1.6~2	减少30%	下次给药前及给药后4 h
>2	减少40%	下次给药前及每 12 h 监测 1 次, 直到<0.5 IU·mL ⁻¹

高, 证据有限, 使用 LMWHs 应极为谨慎, 仅在预期抗凝获益远大于风险时考虑, 并建议采用预防剂量或酌情减量, 密切监测。

3.5.4.2 肾功能不全 CKD 1~3 期患者: 可使用常规剂量的 LMWHs。CKD 4 期患者: 应谨慎使用, 剂量需根据肌酐清除率进行调整, 并考虑监测抗 Xa 因子水平。CKD 5 期及透析患者: 多数 LMWHs 的药品说明书将此列为禁忌症。然而, 在无替代抗凝方案且临床必需时 (如合并急性 VTE、机械瓣膜术后), 可在充分知情同意下, 基于超说明书用药原则, 选择一种药动学数据较明确的 LMWHs (如依诺肝素), 并必须大幅减量且严格监测抗 Xa 因子水平, 以平衡血栓与出血风险^[98-99]。

3.5.5 高 BMI 和低体质量患者 推荐意见 29: 体质量过低或过重的患者在选择抗凝治疗时, 应考虑体质量对剂量的影响, 酌情调整, 并进行治疗监测 (B1)。

体质量会影响抗凝药物的吸收、分布和消除, 其治疗效果会在体质量过低或过重 (体质量 <50 kg、体质量 >120 kg 或 BMI >40 kg·m⁻²) 下发生改变。对于体质量或 BMI 属于说明书推荐的超常范围外的人群, 选择抗凝治疗时应考虑体质量影响并进行治疗监测, 但国内 LMWHs 说明书均未对高 BMI 和低体质量患者具体用法用量给予明确

表 5 高 BMI 与低体质量肿瘤患者 VTE 预防推荐剂量

Tab. 5 Recommended doses for VTE prevention in tumor patients with high BMI and low body weight

药物名称	BMI范围/ kg·m ⁻²	推荐剂量	体质量范围/kg	推荐剂量
依诺肝素	>40	40 mg 每 12 h 皮下注射 1 次或 0.5 kg·mg ⁻¹ 每天皮下注射 1 次	25~40	20 mg 每天皮下注射 1 次
	>50	60 mg 每 12 h 皮下注射 1 次或 0.5 kg·mg ⁻¹ 每天皮下注射 1 次	41~50	30 mg 每天皮下注射 1 次
达肝素	>40	7 500 U 每天皮下注射 1 次或 40~75 U·kg ⁻¹ 每天皮下注射 1 次或 5 000 U 每 12 h 皮下注射 1 次	25~50	2 500 U 每天皮下注射 1 次或 100 U·kg ⁻¹ 每天皮下注射 1 次

建议。《NCCN 指南: 癌症相关性静脉血栓栓塞性疾病 (2023)》^[14], 仅针对肿瘤患者 VTE 预防给予了明确建议, 具体剂量调整参照表 5。

3.5.6 非肝素诱导血小板减少患者 推荐意见 30: 非肝素诱导血小板减少时, 血小板计数 <50×10⁹·L⁻¹ 是 VTE 预防用药的相对禁忌证, 血小板计数 <10×10⁹·L⁻¹ 禁止使用; 但对于中高危及 VTE 的肿瘤患者, 血小板计数 <50×10⁹·L⁻¹ 时可考虑适当减量 LMWHs 抗凝治疗, 同时联合血小板输注 (B2)。

引起血小板异常的疾病包括癌症相关的 HIT、原发性免疫性 HIT、脾切除和血小板减少性紫癜等。对于肿瘤相关血小板减少患者, VTE 的风险不会随着血小板的降低而降低, 血小板减少并未显示出对复发的 VTE 有任何保护作用, 但与出血率的增加有关。血小板计数 <10×10⁹·L⁻¹ 禁止使用^[100-101]。血小板计数 <50×10⁹·L⁻¹ 是 VTE 预防用药的相对禁忌证^[14]。血小板计数 <50×10⁹·L⁻¹ 与血小板计数 >50×10⁹·L⁻¹ 的患者相比, VTE 的发生率与复发率都显著升高^[102]。当血小板计数 >50×10⁹·L⁻¹ 时, 给予正常剂量抗凝药物是安全的。而血小板计数 <50×10⁹·L⁻¹ 时, 出血风险增加^[103], 应使用低剂量抗凝药物, 同时考虑通过血小板输注维持血小板计数 ≥50×10⁹·L⁻¹。

3.6 桥接抗凝

推荐意见 31: 接受抗血小板药物治疗的患者, 若围手术期评估停药后需桥接治疗, 可在术前 2~3 d 停用抗血小板药物后使用 LMWHs 桥接治疗, 直至术前 24 h 停药; 无其他合并症的接受华法林治疗并需择期手术者, 在停用华法林第 2 天启用 LMWHs 治疗, 术前 12~24 h 给予 LMWHs 1 次剂量; 若为接受较大外科手术或侵入操作并伴高血栓风险者, 推荐中断华法林时, 使用 LMWHs 桥接抗凝 (B1)。

桥接可以作为抗血栓药物治疗者接受有创操作前的一个替代治疗, 不同类型抗血栓药物围手术期桥接获益不尽相同, 其目的是在减小高危患

者围手术期血栓栓塞风险的同时,尽可能减小术后的出血风险。因瓣膜性心脏病、AF、VTE、PCI或其他血栓栓塞性疾病需长期使用抗血栓药物者,为降低围手术期出血的风险,同时不增加动脉血栓和VTE的风险,术前5 d停用华法林(术前1 d检测INR,若INR仍 >1.5 ,需及早手术则可口服小剂量维生素K 1~2 mg,使INR尽快恢复正常)或术前2~3 d停用抗血小板药以恢复血小板功能;可给予短效抗凝药物,包括LMWHs或UFH进行替代治疗,并在术前12~24 h停用LMWHs。若为接受较大外科手术或侵入操作(如颅脑手术或ICD置入)和(或)血栓风险评估中、高危者,推荐停用华法林,应用短效抗凝药物桥接抗凝^[17,25,104]。若已接受治疗剂量LMWHs桥接抗凝行高出血风险手术患者,建议术后48~72 h继续使用治疗剂量LMWHs;若接受治疗剂量LMWHs桥接抗凝行非高出血风险手术者,建议术后24 h继续治疗剂量的LMWHs治疗^[17,105]。

肿瘤相关的VTE如果采用华法林作为长期用药,在转换时应有至少5~7 d的过渡期,在此期间,联合使用注射用抗凝药物(如UFH、LMWHs或磺达肝癸钠)与华法林,直至INR ≥ 2 ,然后停用注射用抗凝药物^[19]。

服用DOACs药物患者通常不需要桥接治疗,尤其在择期手术中。而桥接治疗仅在特定情况下(如高出血风险手术)考虑使用。如果使用桥接抗凝治疗,要重视LMWHs在肾功能损伤患者中的清除能力。通常DOACs更换为UFH和LMWHs,UFH和LMWHs可以在下一剂DOACs到期时开始使用(最后一次服用DOACs后的12~24 h,对于q12 h的DOACs,12 h启动,对于qd的DOACs,24 h启动)。若UFH/LMWHs更换为DOACs,UFH停用2~4 h后,可启动DOACs;LMWHs则在下一个剂量开始时启动DOACs。低出血风险手术患者,术后24 h后恢复LMWHs治疗;高出血风险患者术后48~72 h后恢复抗凝治疗^[99]。

4 LMWHs的主要不良反应处置

4.1 出血

推荐意见32:在使用LMWHs时可采用定位标记注射法和调整注射速度减少皮下出血的发生率。使用LMWHs期间如出现小出血,停药后症状一般会消失,无需特殊处理;如发生大出血,应立即停用抗凝药物并进行止血干预,必要时使

用鱼精蛋白快速逆转(B1)。

LMWHs使用后可能出现不同部位的皮肤出血反应,如皮肤黏膜出血、牙龈出血等,偶有严重HIT;少见注射部位严重皮疹、局部或全身过敏反应发生;部分患者可出现皮肤注射部位出现皮下血肿、瘀血、瘀斑甚至坏死等情况。研究显示,可采用定位标记注射法和调整注射速度减少皮下出血的发生率^[106-107]。与其他抗凝药物一样,LMWHs用药时可能发生牙龈出血、鼻出血及眼底出血等小出血症状,停药后症状一般会消失,无需特殊处理;但是在使用过程中需注意对患者出血风险的评估和监测,特别是在有出血倾向的器官损伤、介入性操作或与影响凝血的药物联合用药的个体中。

若发生大出血,如血红蛋白下降至少 $20\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$,为纠正失血,此时需要输血至少2 U(红细胞悬液或全血);若可导致严重或致命临床后果(如脏器衰竭、休克或死亡)则需内科抢救或外科止血;明确出血原因与部位以及患者的出、凝血状态;延迟抗凝药物的给药时间或中止药物治疗;选用相应的拮抗药物,LMWHs常用鱼精蛋白(缓慢静脉输入,不能 $>5\text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$)作为拮抗剂,不同LMWHs拮抗剂用法用量有所区别,见表6。同时可选用一般止血药物,输注新鲜血浆、凝血酶原浓缩物或进行血浆置换,局部加压包扎或外科干预等手段进行处理^[11,25]。

4.2 肝素诱导的HIT

推荐意见33:对于确诊HIT的患者,停用肝素类抗凝药物,推荐非肝素类抗凝药如阿加曲班、比伐卢定、磺达肝癸钠或DOACs等抗凝替代治疗;合并血栓形成的HIT患者,不推荐使用华法林,如正在使用华法林,建议停用并通过静脉内给予维生素K逆转其效应后更换为其他非肝素类抗凝药(A1)。

HIT是一种由抗体介导的肝素类药物不良反应,主要表现为血小板数量显著降低,严重者可引发静、动脉血栓栓塞,即HIT伴血栓形成(HIT with thrombosis, HITT)。目前的临床指南建议利用验前概率评分(如4Ts评分)结合相关实验检查对疑似HIT患者进行排除诊断或诊断,并对临床可能性较高的患者和确诊患者进行替代抗凝治疗^[25,101,108]。

在使用肝素类药物时需常规监测血小板计

表 6 不同 LMWHs 相应拮抗剂 (鱼精蛋白) 用法用量

Tab. 6 Dosage and administration of corresponding antagonists(protamine) for different LMWHs

药物名称	拮抗剂(鱼精蛋白)用法用量
那屈肝素	0.6 mL(6 mg)硫酸鱼精蛋白大约能中和950IU那屈肝素, 注射鱼精蛋白的用量也需考虑注射那屈肝素后的时间。
依诺肝素	①若在前8 h内给予的依诺肝素钠, 1 mg鱼精蛋白可中和100 IU(1 mg)依诺肝素钠的抗凝作用。 ②若在给予依诺肝素钠8 h以后, 不超过12 h给予鱼精蛋白, 或有必要给予第2剂鱼精蛋白, 可按照每100 IU(1 mg)依诺肝素滴注0.5 mg 鱼精蛋白。 ③若在给予依诺肝素钠12 h后, 则根据临床情况(如LMWHs剂量、肾功能、出血严重程度)决定是否有鱼精蛋白用药指征。
达肝素	鱼精蛋白1 mg可中和100 IU达肝素所引起的凝血时间延长, 但抗Xa因子活性只能被中和约25%~50%; 鱼精蛋白本身对初期止血有抑制作用, 故只能在紧急情况下使用。
贝米肝素	1.4 mg/100 IU抗Xa因子的硫酸鱼精蛋白静脉给药后2 h可部分降低抗Xa的活性。
低分子肝素钙	1 mg 鱼精蛋白可中和166 IU 低分子肝素钙产生的抗凝作用。鱼精蛋白不能完全中和低分子肝素的抗Xa因子活性, 约中和60%。
低分子肝素钠*	1 mg 鱼精蛋白可中和100 IU 低分子肝素钠产生的抗凝作用, 同时注意低分子肝素钠的半衰期。

注: *不同厂牌的药品说明书略有差异。

Note: *The instructions for different brands of medicines may vary slightly.

数, 若血小板计数显著减少 (为初始值的30%~50%), 则需立即停止肝素类药物治疗, 并预防和治疗 HIT 相关的血栓并发症发生, 换用非肝素抗凝替代治疗。虽然 LMWHs 引发 HIT 的风险低于 UFH, 亦不推荐使用, 推荐非肝素类药物如阿加曲班、比伐卢定或 DOACs。华法林起效慢, 至少需要 3~5 d 才能起到抗凝作用。HIT 患者使用华法林初期不但起不到抗凝作用, 反而可能会因抑制蛋白 C 和蛋白 S 活性, 导致皮肤坏死、静脉性肢体坏疽。若患者在确诊急性 HIT 时已使用华法林, 建议停用并通过静脉内给予维生素 K 逆转其效应后更换为其他非肝素类抗凝药^[108]。DOACs 被认为是 HIT 患者急性治疗和长期抗凝的有效口服抗凝替代药物^[107]。对于亚急性 HIT 患者, 建议使用 DOACs 而非华法林进行治疗^[107]。不建议 HIT 患者进行预防性血小板输注。对于出现严重血小板减少的患者, 建议在发生出血或需接受有高度出血风险的侵入性操作时输注血小板^[25,109]。

4.3 其他不良反应

LMWHs 过敏反应较为罕见, 可能会出现一些注射部位荨麻疹、瘙痒、红斑等, 在使用 LMWHs 过程中如出现过敏反应时应立即停药, 并选择合理的替代药物进行抗凝治疗。如因注射 LMWHs 发生明显皮疹瘙痒者, 可局部外用糖皮质激素类药物。

部分患者使用 LMWHs 后, 体内某些酶的水平增加, 例如转氨酶。若为转氨酶升高并不完全等同于肝功能损伤, 因此可结合肝功能检测结果综合评价^[110]。

5 LMWHs 与其他药物联用

5.1 LMWHs 与其他抗凝药物、抗血小板药物和

溶栓药物的联合应用

推荐意见 34: LMWHs 与其他抗凝药物、抗血小板药物及溶栓药物通常不推荐联用, 有严格适应证时除外; 如果有联合应用的适应证, 应在密切的临床和实验室监测下使用 (B1)。

叠加抗凝会增加出血风险, 通常不建议 LMWHs 与其他抗凝药物联合使用。但在华法林治疗初期应联用 LMWHs, 华法林通过抑制维生素 K 依赖的凝血因子 (主要是 II、VII、IX、X) 在肝内的合成而起到抗凝作用, 华法林消除半衰期约为 30 h, 口服后 4~5 d 才能达到稳态血药浓度。另一方面, 华法林抗凝起效时间要在先前形成的凝血因子 (II 因子半衰期最长) 耗竭后才能发挥作用, 在这期间, 蛋白 C 水平下降迅速, 会造成蛋白 C 相对缺乏, 从而, 在华法林抗凝初期会诱导一个高凝状态。所以华法林治疗初期需要和 LMWHs 重叠, 至 INR 稳定于目标值 (一般 INR 2.0~3.0) 时再停用 LMWHs。临床 LMWHs 与其他抗凝药物必须合用时, 应注意监测出血风险。

LMWHs 与阿司匹林、阿昔单抗、贝前列素、氯吡格雷、替格瑞洛、依替巴肽、依洛前列素、噻氯匹定、替罗非班等抗血小板药物联用时, 同样增加出血风险, 通常不建议联用。但对于血栓负荷重 (ACS、PCI 围术期), 同时合并动、静脉血栓等特殊病理状态的患者, 只要无特殊禁忌证, 一般仍应同时给予负荷剂量抗血小板治疗, 在使用过程中应当加强监测^[48]。

LMWHs 与阿替普酶、链激酶、尿激酶、瑞替普酶、替奈普酶等溶栓药物联用时会增加出血风险, 通常不建议联用。但是在溶栓治疗 STEMI 时, 应同时给予抗凝, 目前, LMWHs 仅有依诺肝

素能够用于静脉溶栓的抗凝治疗^[111]。

5.2 与 LMWHs 产生相互作用的其他药物联用

推荐意见 35: LMWHs 与非甾体抗炎药、右旋糖酐 40、全身性糖皮质激素等药物不推荐联用,如必须联用,应密切监测出血风险;LMWHs 与可升高血钾的药物联用时,应密切进行临床和实验室监测,包括定期监测血清钾 (B1)。

LMWHs 可能与以下药物产生相互作用,影响药物疗效与安全性,见表 7。为了避免药物间可能产生的相互作用,应详细询问患者正在使用的药物。

6 LMWH 的药学监护

6.1 疗效监护

推荐意见 36: LMWHs 预防 VTE 使用期间,应密切观察患者有无 VTE 临床表现发生,LMWHs 有可预见的剂量-抗凝血效应反应,大多数患者无须常规剂量调整和抗凝活性监测;但在某些高风险情况下,如妊娠、儿童、高 BMI 或低 BMI 以及肝肾功能不全等特殊人群,可以考虑监测抗 Xa 因子活性水平 (B1)。

药学监护的疗效指标包括了临床疗效和实验室指标监测,临床疗效主要指患者使用 LMWHs 预防 VTE 期间有无肢体肿胀、周径增粗、疼痛或压痛、浅静脉扩张、皮肤色素沉着、行走后患者易疲劳或肿胀加重等 DVT 症状以及呼吸困难、气促、胸膜样胸痛、咳嗽、咯血、心悸等 PTE 症状。抗凝活性的实验室指标监测主要包括:凝血功能(凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、凝血酶时间、INR、纤维蛋白原、D-二聚体等)、抗 Xa 因

子活性以及血栓弹力图监测。凝血功能监测多用于口服抗凝药物、患者术前止血功能评估、出血性疾病筛查、溶栓治疗效果监测以及缺血性心脑血管事件的危险性评估^[112-113]。LMWHs 由于药动学和药效学个体间差异较小,有可预见的剂量-抗凝血效应反应,患者的血药浓度更容易预测,因而不需要进行常规剂量调整和抗凝活性监测^[15,25,33,114-115]。

对于妊娠、高 BMI 或低 BMI 以及肝肾功能不全等特殊人群,因为个体差异明显,常规剂量无法满足防治需求,易引起药物过量导致出血风险^[14],可以考虑监测抗 Xa 因子活性,一般在使用 LMWHs(或调整剂量)后 4~6 h 监测。ACCP 指南^[116]对 LMWHs 治疗的抗 Xa 因子目标水平给予了建议(见表 8);《中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识》^[117]对 LMWHs 预防剂量与治疗剂量的抗 Xa 因子水平安全范围分别推荐为 0.3~0.7 IU·mL⁻¹、0.5~1.0 IU·mL⁻¹,但是各类 LMWHs 尚无推荐的明确目标范围,有待进一步研究。

6.2 不良反应监护

推荐意见 37: 为了确保患者用药安全,对 LMWHs 使用中可能发生的不良反应进行监护,主要有出血、HIT、过敏及肝肾功能异常等,必要时根据具体情况进行针对性处理 (B1)。

密切观察病人在 LMWHs 抗凝期间是否有牙龈出血、皮肤瘀斑、鼻出血、眼结膜出血、便血等出血不良反应;特殊人群(如妊娠、儿童、高 BMI 或低 BMI 以及肝肾功能不全等)可以进行抗 Xa 因子监测^[118]。

表 7 与 LMWHs 会产生相互作用的其他药物

Tab. 7 Other drugs that interact with LMWHs

药物	相互作用原因和影响	处理方案
非甾体类抗炎药	会减少血管扩张性前列腺素的产生,从而使肾血流量和肾排泄减少,同时该类药物的还可能抑制血小板功能,与 LMWHs 联用可能增加出血风险	不建议同时使用,如必需联合应用,应加强临床监测
全身性糖皮质激素	可能因为胃肠道黏膜受损、血管脆性增加导致出血风险升高	
右旋糖酐 40	血容量扩充剂,能够增加血容量,改善微循环,理论上可能会间接增强 LMWHs 的抗凝效果,增加出血风险	
抗菌药物 (大剂量青霉素、四环素类、甲氧苄啶)	可能增加高钾血症的发生率	应加强对血钾水平的监测
抗肿瘤药		
钾盐		
血管紧张素转换酶抑制剂		
保钾利尿药		
免疫抑制剂 (他克莫司)		

表 8 LMWHs 治疗 VTE 的抗 Xa 因子目标范围
Tab. 8 Target range of anti-Xa factors for VTE treatment with LMWHs

药物	给药频率/次·d ⁻¹	抗Xa因子目标范围/IU·mL ⁻¹
那屈肝素	1	1.3
	2	0.6~1.0
依诺肝素	1	>1.0
	2	0.6~1.0
达肝素	1	1.05

注：*国内LMWHs说明书均未对LMWHs治疗VTE的抗Xa因子目标范围给予明确建议；表中抗Xa因子目标范围为给予LMWHs后4 h测定结果。

Note: *The instructions for domestic LMWHs do not provide clear recommendations on the target range of anti-Xa factor for LMWHs in the treatment of VTE; the target range of anti-Xa factor in the table is the result measured 4 hours after the administration of LMWHs.

在 LMWHs 治疗前、治疗中应监测血小板计数，如血小板计数低于原值的 30%~50% 和 (或) 出现血栓栓塞，推荐进行 HIT 监测。特殊人群 (如肝肾功能异常等) 需定期监测肝、肾功能，至少每 1~2 个月 1 次，根据监测结果判定是否需要调整剂量或者换用其他抗凝药物^[118]。选用 LMWHs 抗凝治疗前，充分评估患者过敏史，如存在肝素类药物过敏史者禁用。全身过敏症状较为罕见 (如发热、发冷、头晕、胸闷等)，局部过敏症状主要有皮疹，并伴有瘙痒、麻木感，皮疹瘙痒严重者。

7 结语

LMWHs 临床应用涉及多学科，合理应用 LMWHs 是提高血栓栓塞性疾病防治疗效、降低不良反应发生以及减少血栓事件发生和复发的关键。对于特殊患者的使用，需充分评估患者的血栓和出血风险，同时还需要临床医学、药学、检验及护理等多学科共同协作，制定个体化治疗方案。

本共识全面梳理并归纳了各种 LMWHs 的药学特征、适应证、不良反应的处置、与其他药物联合使用以及药学监护等，同时对 LMWHs 超适应证和特殊人群的合理应用也进行了深入分析，并给出了具体的推荐意见，以期 LMWHs 的临床应用提供指导。此外 LMWHs 作为生物类似药，其质量监管、超适应证用药等方面仍然缺乏高质量的循证学证据，有待医务人员在临床实践中共同努力，为规范 LMWHs 的合理使用提供更多的临床实践参考证据。

利益冲突 参与制定本共识的专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

编委会成员 (以姓氏拼音排序):

陈 进 四川大学华西医院临床流行病学与循证医学中心
顾智淳 上海交通大学医学院附属仁济医院药理学部
郭 林 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院运动医学中心
郭 璐 四川省人民医院呼吸与危重症医学科
胡雅毅 四川大学华西二院妇产科
姜小敢 皖南医学院第一附属医院 (弋矶山医院) 重症医学科
李 辉 首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科
李晓宇 复旦大学附属中山医院药理学部
李 燕 南京医科大学附属南京医院介入血管科
刘 澄 南京鼓楼医院血管外科
刘 俊 皖南医学院第一附属医院 (弋矶山医院) 药理学部
栾家杰 海南医科大学第二附属医院药理学部
马国峰 浙江大学医学院附属邵逸夫医院呼吸与危重症医学科
门剑龙 天津医科大学总医院精准医学中心
潘 杰 苏州大学附属第二医院药理学部
钱菊英 复旦大学附属中山医院心血管内科
沈 珑 上海交通大学医学院附属仁济医院心血管内科
唐可京 中山大学附属第一医院药理学部
唐 亮 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科
向 倩 北京大学第一医院/北京大学临床药理研究所
徐 航 南京鼓楼医院药理学部
许东航 浙江大学医学院附属第二医院药理学部
易 群 四川省肿瘤医院呼吸与危重症医学科
俞凌燕 浙江大学医学院附属第二医院药理学部
曾英彤 广东省人民医院药理学部
张进华 福建省妇幼保健院药理学部
张敬一 中国人民解放军北部战区总医院药理学部

外审专家组成员 (以姓氏拼音排序):

白晓霞 浙江大学医学院附属妇产科医院产科
边 原 四川省人民医院药剂科
蔡奕波 浙江省肿瘤医院结直肠外科
方国英 杭州市妇产科医院药剂科
郝堂娜 大连医科大学附属第二医院药剂科
梁峰冰 浙江大学医学院附属邵逸夫医院产科

卢圆圆 湖北省妇幼保健院药学部
 罗 琼 浙江大学医学院附属妇产科医院产科
 宋盛晗 首都医科大学附属北京朝阳医院血管外科
 王 刚 杭州市第一人民医院药剂科
 王 珺 山东省立医院药学部
 王 娜 重庆医科大学附属第二医院药学部
 王鑫炎 浙江中医药大学附属第一医院 (浙江省中医院) 妇产科
 吴晓虹 浙江大学医学院附属邵逸夫医院呼吸与危重症医学科
 徐慧敏 浙江大学医学院附属第二医院药剂科
 俞婷婷 南京大学医学院附属鼓楼医院老年医学科
 张 睿 中山大学孙逸仙纪念医院产科
 朱素燕 宁波大学附属第一医院药学部

秘书组成员 (以姓氏拼音排序):

江 佳 皖南医学院第一附属医院 (弋矶山医院) 药学部
 汪 盛 皖南医学院第一附属医院 (弋矶山医院) 药学部
 许慧芳 皖南医学院第一附属医院 (弋矶山医院) 药学部
 朱 珠 苏州大学附属第二医院药学部

REFERENCES

- [1] LUTSEY P L, ZAKAI N A. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(4): 248-262.
- [2] 席霖枫, 张竹, 谢万木, 等. 静脉血栓栓塞症年度进展 2022[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2023, 46(2): 187-191.
 Xi L f, Zhang Z, Xie W m, et al. Annual review of venous thromboembolism in 2022[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2023, 46(2): 187-191.
- [3] WANG H, ZHANG H, ZOU Z Y. Changing profiles of cardiovascular disease and risk factors in China: A secondary analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2023, 136(20): 2431-2441.
- [4] WANG F, MUBARIK S, ZHANG Y, et al. Risk assessment of dietary factors in global pattern of ischemic heart disease mortality and disability-adjusted life years over 30 years[J]. *Front Nutr*, 2023(10): 1151445.
- [5] SUN J H, QIAO Y N, ZHAO M, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15-39 years in 204 countries/territories, 1990-2019: A systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 222.
- [6] HAO C, SUN M J, WANG H M, et al. Low molecular weight heparins and their clinical applications[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019(163): 21-39.
- [7] 张进华. 肝素类药物临床应用精要[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

- [8] Enoxaparin [M/OL]//Drugs and Lactation Database(LactMed®). Bethesda(MD): National Institute of Child Health and Human Development, 2006 [2024-11-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500600/>.
- [9] AMERALI M, POLITOU M. Tinzaparin-a review of its molecular profile, pharmacology, special properties, and clinical uses[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2022, 78(10): 1555-1565.
- [10] MULLOY B, HOGWOOD J, GRAY E, et al. Pharmacology of heparin and related drugs[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(1): 76-141.
- [11] 国家妇幼健康研究会生殖免疫学专业委员会专家共识编写组. 复发性流产抗血栓药物治疗中国专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2022, 42(12): 1207-1217.
 Experts Consensus Group on Reproductive Immunology, Maternal and Child Health Research Association. Antithrombotic drug use for recurrent spontaneous abortion: A Chinese expert consensus[J]. *Chin J Reprod Contracept*, 2022, 42(12): 1207-1217.
- [12] 植艳茹, 李海燕, 陆清声. 住院患者静脉血栓栓塞症预防护理与管理专家共识[J]. *解放军护理杂志*, 2021, 38(6): 17-21.
- [13] VALGIMIGLI M, ABOYANS V, ANGIOLILLO D, et al. Antithrombotic treatment strategies in patients with established coronary atherosclerotic disease[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023, 9(5): 462-496.
- [14] STREIFF M B, HOLMSTROM B, ANGELINI D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2024, 22(7): 483-506.
- [15] STEVENS S M, WOLLER S C, KREUZIGER L B, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2021, 160(6): e545-e608.
- [16] 中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组, 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 多发性骨髓瘤相关静脉血栓栓塞症防治中国专家共识 (2022 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(9): 726-731.
 Plasma Cell Disease Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Thrombosis and Hemostasis Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Expert consensus on the prevention and treatment of multiple myeloma related venous thromboembolism in China(2022)[J]. *Chin J Hematol*, 2022, 43(9): 726-731.
- [17] 刘凤林, 张太平. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(5): 469-474.
- [18] LIU F L, ZHANG T P. Guidelines for perioperative thrombosis prevention and management in China[J]. *Chin J Pract Surg*, 2016, 36(5): 469-474.
- [19] ANDREOTTI F, GEISLER T, COLLET J P, et al. Acute, periprocedural and longterm antithrombotic therapy in older adults: 2022 Update by the ESC Working Group on Thrombosis[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(4): 262-279.
- [19] 中国胸外科静脉血栓栓塞症研究组. 中国胸部恶性肿瘤围手术期静脉血栓栓塞症预防与管理指南 (2022 版)[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(8): 721-731.
 China Embolism-thrombosis after Surgery of Thorax Study Group. Guideline for the prevention and management of perioperative venous thromboembolism in thoracic malignancies in China(2022 version)[J]. *Chin J Surg*, 2022,

- 60(8): 721-731.
- [20] WEI Q, WEI Z Q, JING C Q, et al. Incidence, prevention, risk factors, and prediction of venous thromboembolism in Chinese patients after colorectal cancer surgery: A prospective, multicenter cohort study[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(10): 3003-3012.
 - [21] GU Z C, DAI M F, WEI Q, et al. Enhancing thromboprophylaxis after colorectal cancer surgery in China: Bridging the gap between evidence and implementation through pathway optimization[J]. *Pharmacotherapy*, 2024, 44(7): 549-557.
 - [22] KNOLL W, FERGUSSON N, IVANKOVIC V, et al. Extended thromboprophylaxis following major abdominal/pelvic cancer-related surgery: A systematic review and meta-analysis of the literature[J]. *Thromb Res*, 2021(204): 114-122.
 - [23] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中国医师协会骨科医师分会创伤专家工作委员会, 等. 中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2021, 23(3): 185-192.
Traumatic Orthopedics Group, Society of Orthopedics, Chinese Medical Association; Group of External Fixation and Limb Reconstruction, Society of Orthopaedics, Chinese Medical Association; Trauma Experts Working Committee, Society of Orthopaedists, Association of Chinese Doctors. Guidelines for prevention of perioperative venous thromboembolism in Chinese orthopedic trauma patients(2021)[J]. *Chin J Orthop Trauma*, 2021, 23(3): 185-192.
 - [24] 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[J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(2): 65-71.
 - [25] 《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.
 - [26] FALCK-YTTER Y, FRANCIS C W, JOHANSON N A, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e278S-e325S.
 - [27] WU H C, ZHOU L, WANG Q, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery: A systematic review and meta-analysis[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2024, 35(4): 187-195.
 - [28] SOBIERAJ D M, LEE S, COLEMAN C I, et al. Prolonged versus standard-duration venous thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: A systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(10): 720-727.
 - [29] MORÁN L O, MATEO F J P, BALANYÀ R P, et al. SEOM clinical guidelines on venous thromboembolism(VTE) and cancer(2023)[J]. *Clin Transl Oncol*, 2024, 26(11): 2877-2901.
 - [30] FALANGA A, AY C, DI NISIO M, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(5): 452-467.
 - [31] FARGE D, FRERE C, CONNORS J M, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10): e566-e581.
 - [32] 《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议》写作组, 中华医学会老年医学分会, 中华医学会呼吸病学分会, 等. 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议(2015)[J]. *中华老年医学杂志*, 2015, 34(4): 345-352.
 - [33] KAHN S R, LIM W, DUNN A S, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e195S-e226S.
 - [34] HULL R D, SCHELLONG S M, TAPSON V F, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: A randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(1): 8-18.
 - [35] GE J B, LI Y F, JIN X J, et al. Venous thromboembolism risk assessment and thromboprophylaxis among hospitalized acute medical patients in China: The RAMP study[J]. *Thromb Res*, 2010, 126(4): 270-275.
 - [36] ALIKHAN R, GOMEZ K, MARAVEYAS A, et al. Cancer-associated venous thrombosis in adults(second edition): A British Society for Haematology Guideline[J]. *Br J Haematol*, 2024, 205(1): 71-87.
 - [37] BRADBURY C A, CRAIG Z, COOK G, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials[J]. *Blood*, 2020, 136(9): 1091-1104.
 - [38] BAO L, FANG L J, XIAO M Y, et al. Validation of the IMPEDE VTE score for prediction of venous thromboembolism in Chinese patients with multiple myeloma: A single-center retrospective cohort study[J]. *Thromb Res*, 2024(236): 130-135.
 - [39] LEVI M, TOH C H, THACHIL J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(1): 24-33.
 - [40] Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing[M/OL]. London: National Institute for Health and Care Excellence(NICE), 2012. [2024-11-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553315/>.
 - [41] OPITZ C F, MEYER F J. Pulmonary embolism: An update based on the revised AWMF-S2k guideline[J]. *Hamostaseologie*, 2024, 44(2): 111-118.
 - [42] ZHAO Y, CHENG Y, YAO Q, et al. Optimal initial duration of low molecular weight heparin lead-in before direct oral anticoagulants for short-term outcomes of hospitalized patients with non-high-risk acute pulmonary embolism[J]. *QJM*, 2024, 117(11): 781-788.
 - [43] VILLA E, BIANCHINI M, BLASI A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5): 1151-1184.
 - [44] LOFFREDO L, PASTORI D, FARCOMENI A, et al. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 480-487. e1.
 - [45] 杨博, 杨长青. 门静脉血栓形成基础与临床诊治探索[J]. 2022(12): 1292-1297.
 - [46] ZHANG J, DANG X H, ZHANG L J, et al. A pilot study of safety and efficacy comparison of low molecular heparin calcium sequential oral anticoagulants in the treatment of cirrhotic portal vein thrombosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 36(9): 1119-1125.
 - [47] ZHOU T, SUN X, ZHOU T, et al. Efficacy and safety of

- nadroparin calcium-warfarin sequential anticoagulation in portal vein thrombosis in cirrhotic patients: A randomized controlled trial[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(9): e00228.
- [48] BYRNE R A, ROSSELLO X, COUGHLAN J J, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(38): 3720-3826.
- [49] 朱建华, 邱原刚, 陈君柱, 等. 经皮冠状动脉介入治疗中静脉注射那屈肝素的抗血栓疗效及安全性评价[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(4): 335-339.
- ZHU J H, QIU Y G, CHEN J Z, et al. Comparison of the antithrombotic effect and safety between intravenous nadroparin and unfractionated heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Chin J Cardiol*, 2005, 33(4): 335-339.
- [50] 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.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [51] POWERS W J, RABINSTEIN A A. Response by powers and rabinstein to letter regarding article, "2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association"[J]. *Stroke*, 2019, 50(9): e277-e278.
- [52] SILVAIN J, BEYGUI F, BARTHÉLÉMY O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2012(344): e553.
- [53] COLLET J P, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14): 1289-1367.
- [54] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征诊断和治疗指南 (2024)[J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(6): 615-646.
- Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the management of non-ST elevation acute coronary syndromes(2024)[J]. *Chin J Cardiol*, 2024, 52(6): 615-646.
- [55] ORTEL T L, NEUMANN I, AGENO W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(19): 4693-4738.
- [56] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380-393.
- [57] 中华医学会, 中华医学会临床药学会, 中华医学会杂志社, 等. ST 段抬高型心肌梗死基层合理用药指南[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(4): 397-409.
- Chinese Medical Association, Chinese Society of Clinical Pharmacy, Chinese Medical Journals Publishing House, et al. Guideline for rational medication of ST-segment elevation myocardial infarction in primary care[J]. *Chin J Gen Pract*, 2021, 20(4): 397-409.
- [58] IBÁÑEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Rev Esp Cardiol(Engl Ed)*, 2017, 70(12): 1082.
- [59] LI Y H, LEE C H, HUANG W C, et al. 2020 focused update of the 2012 guidelines of the Taiwan society of cardiology for the management of ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2020, 36(4): 285-307.
- [60] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 《急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南》第 2 版[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(1): 40-65.
- [61] ALTURKMANI H, URETSKY B, PATEL S, et al. Safety and efficacy of enoxaparin during low-risk elective percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2024(218): 63-67.
- [62] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology(ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association(EHRA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [63] VAN GELDER I C, RIENSTRA M, BUNTING K V, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(36): 3314-3414.
- [64] 共识专家组. 抗凝技术在危重症肾脏替代治疗应用的中国专家共识 (2023 年版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2023, 39(2): 155-164.
- Expert Consensus Working Group. Chinese expert consensus on the application of anticoagulant technology in renal replacement therapy for critical patients(2023)[J]. *Chin J Nephrol*, 2023, 39(2): 155-164.
- [65] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(11): 1016-1024.
- Chinese Society of Nephrology. Guidelines for the anticoagulant management of continuous renal replacement therapy[J]. *Chin J Nephrol*, 2022, 38(11): 1016-1024.
- [66] NIELSEN J R, KOLTE A M, BLIDDAL S, et al. Evaluating risk factors in recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and its impact on live birth outcomes[J]. *J Reprod Immunol*, 2024(165): 104297.
- [67] LING Q, XU J F, TIAN Y, et al. Effect of IVIG therapy on pregnant women with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2024(15): 1381461.
- [68] LIU F, SHI D M, JIN R, et al. Clinical efficacy and adverse effects of LMWH combined with ASA in the treatment of RSA: A meta-analysis and systematic review[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2024, 103(37): e39603.
- [69] 赵久良, 沈海丽, 柴克霞, 等. 抗磷脂综合征诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(9): 1000-1007.
- ZHAO J L, SHEN H L, CHAI K X, et al. Recommendations for management of antiphospholipid syndrome in China[J]. *Chin J Intern Med*, 2022, 61(9): 1000-1007.
- [70] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021,

- 47(11): 1181-1247.
- [71] EGI M, OGURA H, YATABE T, et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020(J-SSCG 2020)[J]. *J Intensive Care*, 2021, 9(1): 53.
- [72] LI J C, HUANG S T, FENG F, et al. Relationship between low molecular weight heparin calcium therapy and prognosis in severe acute kidney injury in sepsis: Mendelian randomized analysis and retrospective study[J]. *Front Pharmacol*, 2024(15): 1389354.
- [73] CA S, GONDESI K, K K P, et al. Efficacy of low-molecular-weight heparin in the treatment of severe acute pancreatitis: A comparative study at a tertiary health center[J]. *Cureus*, 2024, 16(7): e65736.
- [74] PATONI C, BUNDUC S, FRIM L, et al. Low molecular weight heparin decreases mortality and major complication rates in moderately severe and severe acute pancreatitis-a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2023(10): 1241301.
- [75] HE W H, YU M, ZHU Y, et al. Emergent triglyceride-lowering therapy with early high-volume hemofiltration against low-molecular-weight heparin combined with insulin in hypertriglyceridemic pancreatitis: A prospective randomized controlled trial[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(9): 772-778.
- [76] 《高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识》专家组. 高甘油三酯血症性急性胰腺炎诊治急诊专家共识——高甘油三酯血症性急性胰腺炎的治疗策略[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(30): 3781-3793, F01.
Expert Group of Emergency Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemic Acute Pancreatitis. Emergency expert consensus on diagnosis and treatment of hypertriglyceridemic acute pancreatitis[J]. *Chin Gen Pract*, 2021, 24(30): 3781-3793, F01.
- [77] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. *浙江实用医学*, 2021, 26(6): 511-519, 535.
- [78] 中华医学会急诊医学分会, 上海市医学会急诊专科分会. 急性胰腺炎急诊诊治专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33(4): 470-479.
- [79] FITRIDGE R, CHUTER V, MILLS J, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes mellitus and a foot ulcer[J]. *J Vasc Surg*, 2023, 78(5): 1101-1131.
- [80] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(4): 251-258.
- [81] Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S): S1-S276.
- [82] MONT M A, JACOBS J J. AAOS clinical practice guideline: Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2011, 19(12): 777-778.
- [83] LIEBERMAN J R, HSU W K. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(9): 2097-2112.
- [84] STREIFF M B. Association between cancer types, cancer treatments, and venous thromboembolism in medical oncology patients[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2013, 11(6): 349-357.
- [85] LYMAN G H. Venous thromboembolism in the patient with cancer: Focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis[J]. *Cancer*, 2011, 117(7): 1334-1349.
- [86] DEUSENBERRY C M, BARDSLEY C, SHARON M, et al. Low molecular weight heparin is superior for venous thromboembolism prophylaxis in high-risk geriatric patients[J]. *Am Surg*, 2023, 89(12): 5837-5841.
- [87] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症预防和诊治专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(4): 236-243.
- [88] SHIELDS L E, GOFFMAN D, CAUGHEY A B. ACOG practice bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(4): e168-e186.
- [89] VITALE N, DE FEO M, DE SANTO L S, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(6): 1637-1641.
- [90] Society for Maternal-Fetal Medicine(SMFM) Electronic Address: pubs@smfm.org, PACHECO L D, SAADE G, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #61: Anticoagulation in pregnant patients with cardiac disease[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(2): B28-B43.
- [91] XU J F, TANG Y X, PENG B, et al. Effect of low-molecular-weight heparin on placenta-mediated fetal growth restriction in a tertiary referral hospital: A 7-year retrospective cohort study[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2024, 165(1): 220-228.
- [92] WARAD D, RAO A N, MULLIKIN T, et al. A retrospective analysis of outcomes of dalteparin use in pediatric patients: A single institution experience[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(2): 229-233.
- [93] MONAGLE P, CHAN A K C, GOLDENBERG N A, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e737S-e801S.
- [94] MALOWANY J I, MONAGLE P, KNOPPERT D C, et al. Enoxaparin for neonatal thrombosis: A call for a higher dose for neonates[J]. *Thromb Res*, 2008, 122(6): 826-830.
- [95] KLAASSEN I L M, SOL J J, SUIJKER M H, et al. Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review[J]. *Blood Rev*, 2019(33): 33-42.
- [96] MONAGLE P, MICHELSON A D, BOVILL E, et al. Antithrombotic therapy in children[J]. *Chest*, 2001, 119(1): 344S-370S.
- [97] VILLA E, CAMMÀ 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. e4.
- [98] WANG D Y, FAN G H, LEI J P, et al. LMWHs dosage and outcomes in acute pulmonary embolism with renal insufficiency, an analysis from a large real-world study[J]. *Thromb J*, 2022, 20(1): 26.
- [99] 王乔宇, 武明芬, 柳鑫, 等. 2021 中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(21): 2999-3016.
WANG Q Y, WU M F, LIU X, et al. Guidelines for the selection and pharmaceutical care of anticoagulants for the prevention and treatment of venous thromboembolism in

- China of 2021[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37(21): 2999-3016.
- [100] KEY N S, KHORANA A A, KUDERER N M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 496-520.
- [101] CUKER A, AREPALLY G M, CHONG B H, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22): 3360-3392.
- [102] NAPOLITANO M, SACCULLO G, MARIETTA M, et al. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: An expert consensus[J]. *Blood Transfus*, 2019, 17(3): 171-180.
- [103] SAMUELSON BANNOW B T, WALTER R B, GERNSHEIMER T B, et al. Patients treated for acute VTE during periods of treatment-related thrombocytopenia have high rates of recurrent thrombosis and transfusion-related adverse outcomes[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 44(4): 442-447.
- [104] WITT D M, NIEUWLAAT R, CLARK N P, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Optimal management of anticoagulation therapy[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22): 3257-3291.
- [105] DOUKETIS J D, SPYROPOULOS A C, MURAD M H, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: An American college of chest physicians clinical practice guideline[J]. *Chest*, 2022, 162(5): e207-e243.
- [106] 王丽娟. 定位标尺应用于腹部皮下注射低分子肝素对降低皮下出血及并发症的应用分析[J]. *吉林医学*, 2022, 43(8): 2205-2208.
- WANG L J. Application analysis of positioning ruler applied in abdominal subcutaneous injection of low-molecular-weight heparin to reduce subcutaneous hemorrhage and complications[J]. *Jilin Med J*, 2022, 43(8): 2205-2208.
- [107] 廖爱红. 改良式腹部注射配合精细化护理对降低低分子肝素钙皮下注射不良反应的作用[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(12): 180-183.
- LIAO A H. Effect of improved abdominal injection combined with refined nursing on reducing adverse reactions of low molecular weight heparin calcium subcutaneous injection[J]. *China Mod Dr*, 2021, 59(12): 180-183.
- [108] WANG T F, SANFILIPPO K M, DOUKETIS J, et al. Peri-procedure management of antithrombotic agents and thrombocytopenia for common procedures in oncology: Guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(12): 3026-3038.
- [109] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(6): 408-417.
- [110] WATANABE H, HIRAI K, NAKAZAWA Y, et al. Effect of enoxaparin and daikenchuto coadministration on hepatic disorder markers in gynecological cancer patients after abdominal surgery[J]. *Biol Pharm Bull*, 2024, 47(4): 758-763.
- [111] 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. 经皮冠状动脉介入治疗围术期非口服抗凝药物临床应用中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(6): 428-437.
- Section of Interventional Cardiology of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Specialty Committee on Prevention and Treatment of Thrombosis of Chinese College of Cardiovascular Physicians. Chinese expert consensus on use of parenteral anticoagulants during the percutaneous coronary intervention period[J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(6): 428-437.
- [112] LOWE G D O. Fibrinogen assays for cardiovascular risk assessment[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(5): 693-695.
- [113] MACKIE I J, KITCHEN S, MACHIN S J, et al. Guidelines on fibrinogen assays[J]. *Br J Haematol*, 2003, 121(3): 396-404.
- [114] SAUNDERS J A, VAZQUEZ S R, HILL J A, et al. Clinical outcomes associated with anti-Xa-monitored enoxaparin for venous thromboembolism prophylaxis[J]. *Pharmacotherapy*, 2024, 44(3): 224-230.
- [115] 张鸿艳, 任静, 门剑龙. 抗凝药物的实验室监测[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(6): 565-570.
- ZHANG H Y, REN J, MEN J L. Laboratory monitoring of the anticoagulant drugs[J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2019, 24(6): 565-570.
- [116] GARCIA D A, BAGLIN T P, WEITZ J I, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e24S-e43S.
- [117] 刘晓辉, 宋景春, 张进华, 等. 中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(12): 1169-1179.
- LIU X H, SONG J C, ZHANG J H, et al. Chinese experts consensus for standardized diagnosis and treatment of antithrombotic drug-related bleeding[J]. *Med J Chin People's Liberation Army*, 2022, 47(12): 1169-1179.
- [118] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(9): 701-708.
- Chinese Experts Consensus Group on Low Molecular Weight Heparin for Prevention and Treatment of Spontaneous Abortion. Chinese experts consensus on prevention and treatment of spontaneous abortion with low molecular weight heparin[J]. *Chin J Reprod Contracept*, 2018, 38(9): 701-708.

收稿日期: 2025-08-01
(本文责编: 沈倩)