

ICU 内预防静脉血栓药物治疗策略的研究进展

Research progress on drug treatment strategies for preventing venous thrombosis in ICU

饶绘(Rao Hui)¹, 张露(Zhang Lu)²

1. 湖北文理学院附属襄阳市中心医院检验科, 襄阳 441021;

2. 湖北文理学院附属襄阳市中心医院重症医学科, 襄阳 441021;

1. Laboratory of Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, China;

2. Intensive Care Medicine Department of Xiangyang Central Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, China

摘要: 重症医学科(ICU)是静脉血栓形成(VTE)的高危科室,药物预防是VTE预防的基石。近年来提出的针对ICU患者的ICU VTE评分及算法有助于预防方案的合理确定。在以低分子肝素为主,普通肝素为辅的药物预防框架下,阿司匹林等药物的适用范围和推荐也有所更新。肝素诱导的血小板减少症、预防失败和抗凝监测中存在的问题引起了临床关注,而ICU特有的高级生命支持手段的应用也为ICU VTE的预防提出了新挑战。本文对新型冠状病毒感染之外的成人ICU内预防静脉血栓药物治疗策略的研究进展做一综述。

关键词: 血栓形成; 静脉血栓; 重症医学科; 血栓预防; 肝素

[中图分类号] R543.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)04-0190-08

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.04.007

静脉血栓形成(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),具有较高的致死率和致死率。重症医学科(intensive care unit, ICU)是VTE发生的高危科室^[1],其VTE发生率约10%^[2],且有4%~15%的ICU患者即使预防仍会发生VTE^[3]。VTE的发生使患者的机械通气时间、ICU住院日和总住院日更长^[4]。对于多器官功能障碍的ICU患者,即使一个小的PE也可能是灾难性的^[5]。药物预防是VTE预防的基石,有效和安全的药物预防是对ICU的日常挑战。现对新型冠状病毒感染之外的成人ICU内预防静脉血栓药物治疗策略的研究进展进行综述。

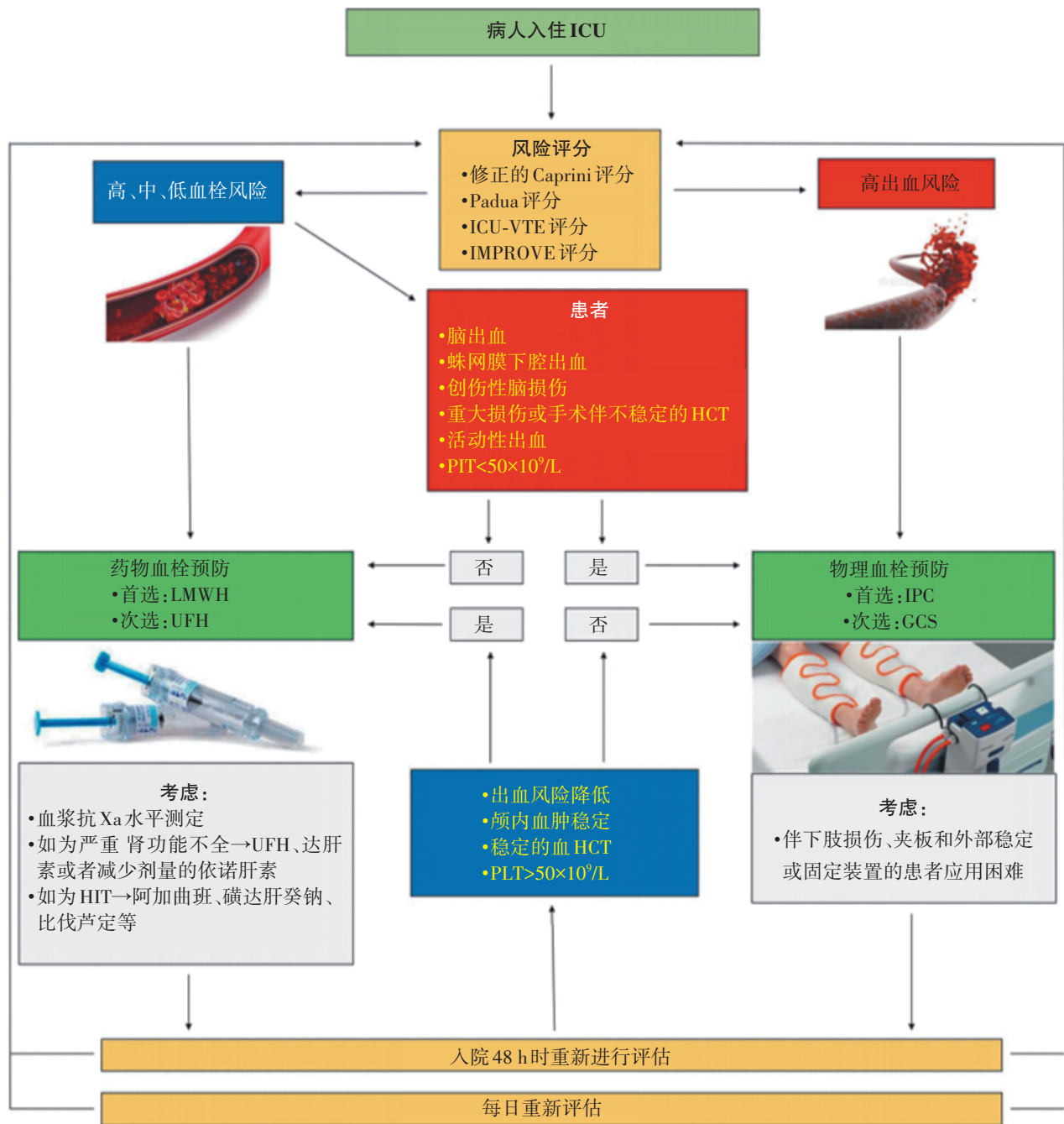
1 ICU患者VTE发生的危险因素和临床可能性

ICU患者的VTE风险变异大,而且有脓毒症、镇静制动、机械通气、中心静脉导管置入(central venous catheterization, CVC)和使用血管升压药等ICU患者特有的风险因素^[6]。从血栓形成的Virchow

三因素来分析,ICU患者由于创伤制动、镇静剂和神经肌肉阻滞剂的使用显著降低肢体静脉的血液流速,而机械通气和腹内高压进一步减少血液回流,促进下肢静脉血流瘀滞;血管损伤主要源自导管和/或手术干预、脓毒症和肾功能不全;高凝状态可能来自脓毒症、肾功能不全和红细胞生成素等的使用^[4]。所有风险因素均使ICU血栓预防的阈值降低。因此,除极少数抗凝绝对禁忌[活动性出血和严重的血小板减少($<50 \times 10^9/L$)]外,一般推荐进行药物预防^[4]。

尽管ICU患者大多VTE高危,但患者往往也同时伴有较高的出血风险。出血高风险包括血小板减少、肾脏替代治疗、抗血小板治疗、严重肝病、多发伤、外科操作和低体重^[7]等。因此,VTE预防的实施首先是对VTE风险和出血风险的逐日评估^[5](见图1),通过动态评估减少对高危患者预防不足和对低危患者预防过度和出血。当患者进入ICU时基线VTE风险评估更多使用临床常用的VTE风险评分,包括外科Caprini评分、内科Padua评分、IMPROVE

* 通讯作者:张露,Email:404477498@qq.com



注:ICU:重症医学科;HCT:血细胞压积;LMWH:低分子量肝素;UFH:普通肝素;IPC:间歇充气加压装置;GCS:压力梯度长袜;HIT:肝素诱导的血小板减少症;PLT:血小板计数

图1 建议ICU VTE预防每日评估算法^[5]

内科出血风险评分和外科出血风险评分等(见表1)。在ICU后续医源干预和治疗等情况下,纳入有创机械通气和CVC等的ICU VTE评分^[8]可能更特异(见表1)。该评分已被应用于ICU肿瘤患者^[9]。此外,针对有创机械通气ICU患者的VTE预测模型^[10]也被提出。不同的评分针对不同人群且侧重点

不同,使VTE的预防更加客观合理。目前基于西方人群研究的评分在我国ICU患者的应用尚有待于进一步验证和校正,且评分的阴性预测值较高,阳性预测值较低,实验室指标的加入可能进一步提高预测价值。

表 1 ICU 常用的 VTE/出血风险评分列表(分)

| Caprini 评分 | Padua 评分 | ICU-VTE 评分 ^[8] | IMPROVE 出血风险评分 |
|--|---|---|--|
| 5分:1个月内卒中/脊髓损伤/多发伤、选择性下肢关节置换术、髋关节/骨盆/下肢骨折、>3h的大手术 | | | 活动性胃十二指肠溃疡(4.5) |
| 3分:年龄≥75岁、2~3h的大手术、肥胖(BMI>50 kg/m ²)、血栓史或家族史、现患恶性肿瘤或化疗、HIT、先天或后天血栓形成、抗磷脂抗体阳性、狼疮抗凝物阳性、血清同型半胱氨酸升高等 | 活动性肿瘤(3) (BMI>50 kg/m ²)、血栓史或家族史、现患恶性肿瘤或化疗、HIT、先天或后天血栓形成、抗磷脂抗体阳性、狼疮抗凝物阳性、制动(3) | CVC(5) 制动≥4 d(4) | 入院前3个月内出血(4) PLT<50×10 ⁹ /L(4) |
| 2分:年龄60~74岁、<60 min的大手术、>60 min的腹腔镜或关节镜手术、肥胖(BMI>40 kg/m ²)、既往恶性肿瘤等 | 已知的易栓状态(3) | VTE史(4) | 年龄>85岁(3.5) 肝衰竭(INR>1.5)(2.5) |
| 1分:年龄40~59岁、肥胖(BMI>30 kg/m ²)、下肢水肿、静脉曲张、近期大手术、卧床、制动、炎症性肠病、1个月内脓毒症/急性心肌梗死、充血性心力衰竭、严重肺部疾病、CVC、输血等 | 老年(≥70岁)(1) 心脏/呼吸衰竭(1) 急性心梗/脑梗(1) 急性感染/风湿性疾病(1) 肥胖(BMI≥30kg/m ²)(1) 激素替代治疗(1) | 有创机械通气(2) 住院期间最低Hb≥90 g/L(2) 入院时PLT>250×10 ⁹ /L(1) | 重度肾衰(GFR<30 mL·min ⁻¹ ·m ⁻²)(2.5) ICU/CCU住院(2.5) CVC(2) 活动性肿瘤(2) 风湿性疾病(2) 年龄40~84岁(1.5) 男(1) 中度肾衰(GFR 30~59 mL·min ⁻¹ ·m ⁻²)(1) |
| 0~1分:极低血栓风险 | | | |
| 积分判断 | 2: 低血栓风险 3~4: 中血栓风险 ≥5: 高血栓风险 | <4分: 低血栓风险 ≥4分: 高血栓风险 | <8分:低血栓风险 9~14分:中血栓风险 15~18分:高血栓风险 |
| 应用 | ICU外伤/手术患者VTE风险评估: 极低危(<10%):尽早活动,物理预防; 低危(10%~20%):药物预防/物理预防; 中危(20%~40%):药物预防和物理预防; 高危(40%~80%):药物预防和物理预防 | ICU非手术患者VTE风险评估 | ICU患者VTE风险评估 ICU内科出血风险评估 |
| 特点 | 外科应用广泛; 未针对ICU特有风险因素 | 内科应用广泛; 未针对ICU特有风险因素 | 针对ICU风险因素;不适用于ICU外科出血风险评估; 国内应用尚需验证 |

注:ICU:重症医学科;VTE:静脉血栓形成;BMI:体质指数;HIT:肝素诱导的血小板减少症;CVC:中心静脉导管置入;Hb:血红蛋白;PLT:血小板计数;INR:国际标准化比值;GFR:肾小球滤过率

2 ICU VTE 药物预防

药物预防是VTE预防的主要形式,药物预防需正确的启动、监测与剂量调整、良好的护理和适时的终止。用于预防的药物主要为低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)和普通肝素(unfractionated heparin, UFH),首选LMWH^[11](见表2)。

2.1 预防启动时机

VTE的启动应充分考虑血栓风险和出血风险,其中以严重创伤下VTE的启动时机最具有挑战性。创伤开始时低凝,在24~48 h后转为高凝,此时无进展性出血者均推荐启动抗凝^[12]。24 h内不能启动抗

凝的例外情况一般包括创伤性脑损伤、脊柱损伤和严重实体器官损伤等^[11]。在没有多发脑挫伤的情况下,孤立性蛛网膜下腔/脑室内出血和硬膜下血肿/硬膜外出血量≤8 mm,在首次头颅CT扫描24 h后可以考虑启动药物预防^[13]。对脊柱损伤患者,一旦出血被控制,72 h内使用LMWH或调整剂量的UFH^[14]。对于没有活动性出血或绝对抗凝禁忌证的实质性脏器损伤患者,一般推荐在受伤后48 h内启动药物预防,但对实质脏器IV~V级损伤的患者,由于外科介入治疗的可能性大,抗凝需要更加谨慎^[13]。对出现创伤性凝血病的患者,推荐在初步复苏及纠正凝血功能后考虑启动药物预防^[13]。此

表2 ICU VTE 预防药物

| 类别 | 抗凝药物* | | 抗凝药物* | 选择性Xa抑制剂: | 抗血小板药物 | 辅助类药物 |
|------------------|---|--------------------------------------|---|---|----------------------------------|---------------|
| 药物 | LMWH: 依诺肝素 达肝素 那屈肝素 | UFH | 肠道外直接IIa抑制剂: 阿加曲班 比伐芦定 | 选择性Xa抑制剂: 磺达肝癸钠 | 抗血小板药物: 阿司匹林 | 辅助类药物: 他汀类 |
| VTE预防适用情形 | VTE预防主要药物 | | 严重肾功能不全; 抗凝需迅速逆转; ECMO等特殊情况下 | 疑诊HIT时 | 全髋置换、全膝置换和髌关节骨折手术的非DVT高风险者备选预防药物 | 不推荐单独用于VTE预防 |
| 特点 | 对肾功能不全者有蓄积出血风险;HIT发生风险(较低);鱼精蛋白可部分中和;肾功能不全、高BMI等情形下有剂量调整需求 | 内皮保护等多效性;鱼精蛋白中和;HIT发生风险;半衰期短;生物利用度低等 | 不依赖抗凝血酶;阿加曲班不受肾功能影响,比伐芦定用于HIT血栓预防时,剂量依肾功能不同而调整 | 不与PF4结合,剂量与体重相关,半衰期较长 | 出血风险 | - |
| 预防剂量举例(正常体重和肾功能) | 40 mg qd 或 30 mg bid 依诺肝素; 2500 或 5000 U qd 达肝素; 2850 U qd 那屈肝素(外科) | 5000 U bid UFH | 阿加曲班起始剂量宜低,0.5 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ ,监测APTT以调整剂量;比伐芦定用于HIT时使用0.12~0.15 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ ,依肾功能不同调整剂量 | 2.5 mg qd 磺达肝癸钠(≥50 kg 体重);对<50 kg 体重者不推荐使用 | 100 mg qd | - |
| 监测 | 抗Xa监测(肾功能不全、高BMI等情形下)等 | APTT、抗Xa等 | APTT(1.5~2.5倍);dTT等 | 抗Xa等 | - | - |

注: *:DOAC在ICU的使用尚缺乏有效性和安全性的数据

ICU:重症医学科;VTE:静脉血栓形成;LMWH:低分子量肝素;UFH:普通肝素;BMI:体质指数;HIT:肝素诱导的血小板减少症;APTT:活化部分凝血活酶时间;PF4:血小板4因子;dTT:稀释的凝血酶时间;DVT:深静脉血栓形成;qd:每日1次;bid:每日2次

外,对动脉瘤蛛网膜下腔出血患者,推荐入院即启动间歇充气加压装置(intermittent pneumatic compression,IPC)物理预防,在动脉瘤经外科手术关闭或血管介入固定治疗后24 h即可启动UFH药物预防^[14]。急性肝衰竭或终末期肝病患者血栓和出血风险处于微妙平衡,建议谨慎使用药物预防^[5,11]。

2.2 预防药物

用于预防VTE的药物有多重类型,主要有以下类别(表2):

2.2.1 LMWH

LMWH是VTE预防的主要药物,具有较高的生物利用度、皮下给药和更长的血浆半衰期等特点。与UFH相比,使用LMWH更少出现PE、症状型DVT、大出血和肝素诱导的血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT)^[15]。与第一代LMWH相比,第二代LMWH贝米肝素可使ICU血

栓高危患者的VTE发生率更低,且注射部位不良及发症更少^[16]。

LMWH在体内通常遵循一级消除药代动力学而不需要常规监测,但对肾功能不全等患者有因蓄积而导致出血的风险。对严重肾功能不全患者,建议使用UFH、达肝素或减少剂量的依诺肝素并监测抗Xa^[11,17-18]。PROTECT的亚组研究提示严重肾功能不全患者使用达肝素比UFH有较高的近端DVT发生率^[19]。除肾功能不全外,极端体重或妊娠等状态下的患者可进行基于体重的剂量调整或辅以抗Xa检测^[13]。对于低体重的ICU患者,与不调整剂量组相比,使用减少剂量(依诺肝素30 mg qd)的预防效果相近,而复合出血风险低(5%比12.5%, $P=0.02$)^[7]。ICU亦可见肾脏清除率升高(>130 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²)的情况,依诺肝素是水溶

性药物,在清除率升高的情况下会相应出现抗凝剂量不足^[20],此时可根据肌酐清除率和抗 Xa 调整抗凝剂量^[20]。

抗 Xa 用于评估肝素或低分子肝素等对因子 Xa 的抑制程度,可反映取血时的药物浓度。除对部分特殊人群外,抗 Xa 调整的 VTE 预防被推荐用于低出血风险的外伤或手术 ICU 患者^[13]。一般检测药物峰浓度进行评估(第 3 次注射后 4 h 取血)^[21]。但每日注射次数和超重等因素可能改变皮下吸收,使达峰时间改变而影响结果^[6]。药物谷浓度也被发现与 VTE 发生相关^[22],但谷浓度低水平时的试验精密度有所下降,可能需要制备低水平的定标曲线或改变曲线拟合方式^[6]。

抗 Xa 的靶值依抗凝药物的类型和频次而不同(成人 LMWH 预防剂量靶值 0.2~0.4 IU/mL)。对抗 Xa 活性波动大的患者建议每天两次的注射方案^[6]。当测得抗 Xa 水平过低时,可调整剂量后复测。如果在加大 LMWH 剂量后抗 Xa 水平仍过低,需要考虑存在肝素抵抗、抗凝血酶缺乏、潜在的基础疾病或状况导致的高血栓负荷等因素的可能^[13]。确定为肝素抵抗时,可换用阿加曲班预防 VTE。近年来对新型冠状病毒感染者的 VTE 预防中,提出了中等剂量和治疗剂量等各种升级的预防方案,但在 ICU 的应用不如非 ICU^[23]。分析早期应用 LMWH 的治疗剂量可能通过减少血栓形成而影响潜在的疾病进程,但当疾病进展到更严重的器官损害终末期时,过度增加抗凝剂量则弊大于利。因此,剂量升级方案尚未得到 ICU 相关指南的一致推荐^[23]。

对一过性重度血小板减少($<50 \times 10^9/L$)的患者,欧洲指南认为低剂量的 LMWH 是相对安全的^[24]。对有高出血风险且血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 的患者建议不预防或使用 IPC^[11]。

2.2.2 UFH UFH 不依赖于肾功能、半衰期较短、鱼精蛋白可逆转,是体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)、严重肾功能不全(肌酐清除率 creatinine clearance, CrCl <30 mL/min)或抗凝可能需要迅速逆转(心房颤动、侵入性手术等情况下)的抗凝选择。UFH 和 LMWH 的主要并发症是出血和肝素诱导的血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT),UFH 使用后可监测活化部分凝血活酶时间和血小板计数。UFH 诱发 HIT

的风险较高,对心血管手术病人建议 UFH 的应用尽可能短期,在出血风险降低后立即更换为 LMWH^[11]。疑诊 HIT 时,建议停用肝素并立即启用非肝素抗凝药物,而非仅仅停用肝素^[11,17]。

2.2.3 其他抗凝药物 疑诊 HIT 时,可启用阿加曲班、比伐芦定或磺达肝癸钠。阿加曲班是伴肾功能衰竭 HIT 患者的首选,还可为肝素抵抗或连续肾脏替代疗法提供抗凝,但对多器官功能障碍者,初始剂量宜减少^[17]。比伐芦定是需行 PCI 治疗的急性/亚急性 HIT 患者的首选,并适用于心脏外科手术后^[11,25]。肝、肾功能均异常的 HIT 患者可根据肝、肾功能异常程度减量使用阿加曲班或比伐芦定^[26]。磺达肝癸钠也适用于 HIT 患者,并已在装有左心辅助装置的 HIT 患者中得到应用^[27]。

直接口服抗凝药(direct oral anticoagulant, DOAC)利伐沙班已被批准用于 DVT 的预防和治疗^[28],但存在需口服给药、肾依赖性及缺乏可获得的逆转药物等问题^[5],目前 DOAC 在 ICU 的使用尚缺乏有效性和安全性的数据^[4,13]。

2.2.4 抗血小板药物 阿司匹林已被指南推荐用于全髋置换、全膝关节置换和髌关节骨折手术的非 DVT 高风险患者的 VTE 预防备选药物^[11]。阿司匹林用于机械通气 ICU 患者的预防可使 DVT 的发生率降低^[29]。

2.2.5 辅助类药物 与未使用他汀相比,他汀类药物的使用被发现与更低的 DVT 发生相关^[30]。虽然他汀不能单独用于 VTE 预防,但其在这方面的作用可视为使用他汀的一项额外获益^[31]。

2.3 停药时机

药物预防的停止取决于 VTE 风险和出血风险的评估。肾功能不全、心输出量低而外周灌注不足、低血压、与白蛋白结合力改变、急性时相反应和广泛水肿等情况下可能出现药物预防过量^[4]。而出现脑出血、蛛网膜下腔出血、活动性出血和血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 等出血风险增加时,及近期需要开颅手术及脊柱手术等时,可暂时调整预防策略为物理预防,在出血风险变化后及时评估 VTE 风险并恢复药物预防。对药物预防禁忌的 VTE 高风险患者,可酌情选用临时性下腔静脉滤器。

2.4 预防失败

尽管经过了指南推荐的预防,仍有 4%~15% 的

ICU患者发生VTE^[3]。预防失败的原因可能来自固定剂量抗凝难以应对个体血栓阈值的变化^[4]。对VTE高危ICU患者推荐采用更积极和联合物理预防等多模式的策略^[32]。值得关注的是,脓毒症和脓毒症休克患者预防后的VTE发生率高达37.2%,提示有必要研究针对脓毒症的预防方案^[33]。PROTECT试验也确定了药物预防失败风险高的3个亚组:体重指数高、个人或家族VTE史及使用血管加压药物^[34],分析部分与给药途径相关^[3, 35]。脂肪组织的血管密度小,而血管加压药物也可使外周循环减少,使LMWH皮下给药的生物利用度降低^[17]。静脉途径UFH给药或基于抗Xa的LMWH剂量调整是潜在的解决方案^[3, 34]。

预防失败很少通过临床表现而被发现,因为ICU患者常因基础疾病、药物治疗和机械通气而无法表达,与DVT相关的常见标志如肿胀等也常被归因于其他因素^[4]。D-二聚体(D dimer, D-D)常规可测得,高敏感度D-D检测对低风险VTE患者有阴性排除价值^[36],但这一诊断策略不适用于肿瘤患者^[37]。有报道CVC 3 d后的D-D升高与ICU患者导管血栓相关^[38]。预防失败经影像学确认后转入治疗阶段。

3 联合预防

3.1 不同药物的联合预防

一种抗凝药和一种抗血小板药物联用时,建议使用最小允许剂量。对长期联用抗血小板药物(anti-platelet agents, APA)治疗的中/高VTE风险患者,建议围术期评估出血风险^[11]。如果VTE风险超过出血风险,建议进行药物抗凝^[11]。如果出血风险超过VTE的风险,建议不停止APA治疗,考虑换用IPC代替药物抗凝,并监测出血表现或不明原因的贫血^[11]。近期进行过冠状动脉支架植入接受二联APA治疗的患者,在接受VTE高风险的手术时,建议在手术后不久优先恢复二联APA治疗^[11]。

3.2 药物预防联合机械预防

药物预防是无出血风险或抗凝禁忌证患者VTE预防的首选形式^[11],如出血风险很高或存在药物预防禁忌,可进行物理预防^[11],后者包括IPC和压力梯度长袜(graduated compression stockings, GCS)等,首选IPC^[5]。ICU患者静脉血流速度明显减低,

而物理预防有可能提高下肢静脉血流速度^[4]。药物预防是否联合物理预防,美国指南不推荐联合使用^[15],但欧洲指南认为是否需要联合取决于VTE风险的大小^[11]。

4 ECMO治疗时的VTE预防

以ECMO为代表的ICU特有高级生命支持下,出血、导管/体内血栓形成都是常见的问题^[39]。ECMO中使用的插管,尤其是静脉插管的直径非常接近于受累血管,使内皮损伤增加^[4]。ECMO时,血液暴露于机械压力和非生物的管道表面,可诱发机体应激反应。机械压力可引起血小板和凝血因子激活并与装置表面粘附及凝血酶生成,高剪切力还可引起血管性血友病因子高分子片段被切割,加之患者基础疾病可通过免疫和内皮途径影响凝血系统,因此,ECMO抗凝方案宜针对较长时间的导管插入和体外循环。但尽管经过了精确地滴定调整,研究显示成年患者在ECMO期间或拔管后7 d内DVT总发生率仍高达52.8%,其中静脉-静脉和静脉-动脉ECMO DVT发生率分别为53.5%和34.0%^[40]。可见,针对ECMO体外循环的抗凝方案还不足以预防VTE。从VTE预防的角度来看,以ECMO为代表的生命支持下的VTE预防还需要更多的考虑和研究,这包括即使ECMO撤机后仍需采用足量的抗凝。

5 小结

ICU特有的VTE风险因素和高级生命支持等治疗措施的应用提高了对ICU VTE药物预防个体化管理的要求。VTE和出血的临床可能性评估有助于预防方案的合理确定。在以LMWH为主,UFH为辅的药物预防框架下,HIT、抗凝监测、预防失败等临床关注的问题有待于进一步研究。

作者贡献声明 饶绘负责撰写文章;张露完成审阅和修订

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 全国肺栓塞和深静脉血栓形成防治能力建设专家委员会《医院内静脉血栓栓塞症防治质量评价与管理

- 指南(2022版)》编写专家组. 医院内静脉血栓栓塞症防治质量评价与管理指南(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(42):3338-3348.
- [2] Gao X, Zeng L, Wang H, et al. Prevalence of venous thromboembolism in intensive care units: A meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(22):6691-6704.
- [3] Lewis TC, Cortes J, Altshuler D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis: a narrative review with a focus on the high-risk critically ill patient [J]. *J Intensive Care Med*, 2018, 34(11-12):877-888.
- [4] Boddi M, Peris A. Deep vein thrombosis in intensive care [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 906:167-181.
- [5] Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, et al. Thromboprophylaxis in critically ill patients: balancing on a tightrope [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2021, 87(11):1239-1254.
- [6] Cauchie P, Piagnerelli M. What do we know about thromboprophylaxis and its monitoring in critically ill patients? [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8):864-873.
- [7] Knox H, Edwin SB, Giuliano C, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in low body weight critically ill patients [J]. *J Intensive Care Med*, 2024, 39(5):493-498.
- [8] Viarasilpa T, Panyavachiraporn N. Prediction of symptomatic venous thromboembolism in critically ill patients: the ICU-venous thromboembolism score [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(6):e470-e479.
- [9] Mei R, Wang GX, Chen RX, et al. The ICU-venous thromboembolism score and tumor grade can predict in-hospital venous thromboembolism occurrence in critical patients with tumors [J]. *World J Surg Oncol.*, 2022, 20(1):245.
- [10] Lin J, Zhang Y, Lin W, et al. Development and validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in patients with invasive mechanical ventilation [J]. *Cureus*, 2022, 14(7):e27164.
- [11] Afshari A, Ageno W, Ahmed A, et al. ESA VTE guidelines task force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: executive summary [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35(2):77-83.
- [12] Nichols C, Schellenberg M, Lewis MR, et al. Venous thromboembolism chemoprophylaxis compliance in the surgical intensive care unit [J]. *Am Surg*, 2023, 89(10):4050-4054.
- [13] Rappold JF, Sheppard FR, Carmichael II SP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the trauma intensive care unit: an American association for the surgery of trauma critical care committee clinical consensus document [J]. *Trauma Surg Acute Care Open*, 2021, 6(1):e000643.
- [14] Nyquist P, Jichici D, Bautista C, et al. Prophylaxis of venous thrombosis in neurocritical care patients: an executive summary of evidence-based guidelines: A statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and society of critical care medicine [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3):476-479.
- [15] Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22):3198-3225.
- [16] Abbas MS. Bemiparin versus enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism among Intensive Care Unit patients [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2017, 21(7):419-423.
- [17] Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35(2):142-146.
- [18] Veatch J, Hashim Y, Dhillon NK, et al. Which trauma patients require lower enoxaparin dosing for venous thromboembolism prophylaxis? [J]. *Am Surg*, 2020, 86(10):1424-1427.
- [19] Pai M, Adhikari NKJ, Ostermann M, et al. Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: A subgroup analysis of the PROTECT trial [J]. *PLoS ONE*, 2018, 13(6):e0198285.
- [20] Baptista JP, Silva CM, Baptista L, et al. Renal function in the ICU: always look both ways before initiating venous thromboprophylaxis [J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(7):896-897.
- [21] Sikes L, Charles K, Antigua A, et al. Anti-factor Xa level monitoring for enoxaparin prophylaxis and treatment in high-risk patient groups [J]. *HCA Healthc J Med*, 2023, 4(2):105-109.
- [22] Dhillon NK, Smith EJT, Gillette E, et al. Trauma patients with lower extremity and pelvic fractures: Should anti-factor Xa trough level guide prophylactic enoxaparin dose? [J]. *Int J Surg*, 2018, 51(3):128-132.
- [23] Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Thromboprophylaxis in patients with COVID-19: A brief update to the CHEST guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2022, 162(1):213-225.
- [24] Aamer A, Kozek-Langenecker S, Mullier F, et al. European

- guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis Patients with preexisting coagulation disorders and after severe perioperative bleeding[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35(2):96-107.
- [25] Pappalardo F, Agracheva N, Covello RD, et al. Anticoagulation for critically ill cardiac surgery patients: is primary bivalirudin the next step? [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(4):1013-1017.
- [26] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 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.
- [27] Benken ST, Tillman N, Dajani S, et al. A retrospective evaluation of fondaparinux for confirmed or suspected heparin-induced thrombocytopenia in left-ventricular-assist device patients[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2014, 9(3):55.
- [28] 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]. *中华血管外科杂志*, 2017, 2(4):201-208.
- [29] Gupta E, Siddiqi FS, Kunjal R, et al. Association between aspirin use and deep venous thrombosis in mechanically ventilated ICU patients [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 44(3):330-334.
- [30] Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K, et al. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(2):e83-e93.
- [31] Lim GB. Thromboprophylaxis with statins [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(3):130.
- [32] Helms J, Middeldorp S, Spyropoulos AC. Thromboprophylaxis in critical care[J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(1):75-78.
- [33] Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock[J]. *Chest*, 2015, 148(5):1224-1230.
- [34] Lim W, Meade M, Lauzier F, et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients[J]. *Crit Care Med*. 2015, 43(2), 401-410.
- [35] Roberts DJ, Hall RI. Drug absorption, distribution, metabolism and excretion considerations in critically ill adults[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(9):1067-1084.
- [36] 中国研究型医院学会血栓与止血专业委员会. D-二聚体实验室检测与临床应用中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(35):2743-2756.
- [37] Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis [J]. *BMJ*, 2014, 10(3):g1340.
- [38] 王宁, 郭振江, 张媛媛, 等. 危重症患者中心静脉导管相关性血栓危险因素分析及列线图预测模型的建立 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(9):1047-1051.
- [39] Abruzzo A, Gorantla G, Thomas SE. Venous thromboembolic events in the setting of extracorporeal membrane oxygenation support in adults: A systematic review [J]. *Thromb Res*, 2022, 212(4):58-71.
- [40] Iannattone PA, Yang SS, Koolian M, et al. Incidence of venous thromboembolism in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review [J]. *ASAIO J*, 2022, 68(12):1523-1528.

(收稿日期:2024-02-16)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)