

· 指南与共识 ·

深静脉血栓形成的诊断和治疗指南

中华医学会外科学分会血管外科学组

第二届中国静脉论坛会议期间,由中华外科学分会血管外科学组责成安贞医院吴庆华教授负责制定我国的“DVT 诊治指南”,后与第三届静脉论坛轮值主席董国祥共同承担本指南的制定,由吴庆华和罗小云执笔。本草案的制定历时两年余,经多次专家会议讨论修改。2006 年 3 月在三亚的第三届静脉论坛工作会议上形成初稿,后经 2005 年 11 月 26 日和 2007 年 6 月 11 日北京医学会血管外科专业委员会会议以及 2007 年 8 月 25 日第三届中国静脉论坛预备会议等反复认真研究修改,2007 年 9 月在北京举行的第三届中国静脉论坛的会议上全体通过。当然仍有不尽完美之处,也存在一定的意见分歧,留待以后不断修改,完善。我国血管外科著名专家(按姓氏拼音字母顺序排列)陈翠菊、陈忠、陈学明、董宗俊、董国祥、段志泉、符伟国、管珩、郭伟、谷涌泉、顾福杭、景在平、蒋米尔、姜维良、李大军、李俊海、李建新、李晓强、栗力、刘昌伟、刘鹏、刘长建、刘增庆、罗小云、马杰、潘松龄、钱水贤、时德、沈来根、王嘉桔、汪忠镐、王玉琦、王深明、吴庆华、吴丹明、辛世杰、苑超、余波、张柏根、张建、张福先、张纪蔚、张强、张静菊、赵春起等先后参加本指南的制定。

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是血液在深静脉内不正常凝结引起的病症,多发生于下肢,血栓脱落可引起肺栓塞(pulmonary embolism, PE),合称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。DVT 是常见的一种病症,后果主要是肺栓塞和 DVT 后综合征,严重者可导致死亡和显著影响生活质量。国内临床对于 DVT 的诊断和治疗缺乏统一认识,疗效差异较大。为提高我国对 DVT 的诊治和预防水平,我们制订了 DVT 诊治指南。

一、流行病学和危险因素

目前国内还缺乏关于 DVT 发病率的准确统计资料。DVT 的主要原因是静脉壁损伤、血流缓慢和血液高凝状态。其危险因素包括原发性因素(表 1)和继发性因素(表 2)。DVT 多见于大手术或创伤后、长期卧床、肢体制动、晚期肿瘤患者或有明显家族史者。

表 1 DVT 的原发危险因素

原发性因素	
抗凝血酶缺乏	蛋白 C 缺乏
先天性异常纤维蛋白原血症	V 因子 Leiden 突变(活化蛋白 C 抵抗)
血栓调节蛋白(thrombomodulin)	纤溶酶原缺乏
高同型半胱氨酸血症	异常纤溶酶原血症
抗心磷脂抗体	蛋白 S 缺乏
纤溶酶原激活物抑制剂过多	XII 因子缺乏
凝血酶原 20210A 基因变异	

二、DVT 的临床表现

1. 症状:患肢肿胀、疼痛,活动后加重,抬高患肢可好转。偶有发热、心率加快。

2. 体征:血栓远端肢体或全肢体肿胀是主要特点,皮肤多正常或轻度淤血,重症可呈青紫色,皮温降低。如影响动

表 2 DVT 的继发危险因素

继发性因素	
损伤/骨折	血小板异常
脑卒中	手术
高龄	制动
中心静脉插管	恶性肿瘤化疗
下肢静脉功能不全	肥胖
吸烟	心功能衰竭
妊娠/产后	长途旅行
Crohn 病	口服避孕药
肾病综合征	狼疮抗凝物
血液高凝(红细胞增多症, Waldenstrom 巨球蛋白血症)	人工材料

脉,可出现远端动脉搏动减弱或消失。血栓发生在小腿肌肉静脉丛时,可出现血栓部位压痛(Homans 征和 Neuhof 征阳性):

Homans 征:患肢伸直,踝关节背屈时,由于腓肠肌和比目鱼肌被动牵拉而刺激小腿肌肉内病变的静脉,引起小腿肌肉深部疼痛,为阳性。

Neuhofs 征(即腓肠肌压迫试验):刺激小腿肌肉内病变的静脉,引起小腿肌肉深部疼痛,为阳性。

后期血栓机化,常遗留静脉功能不全,出现浅静脉曲张、色素沉着、溃疡、肿胀等,称为 DVT 后综合征(postthrombosis syndrome, PTS)。

血栓脱落可引起肺动脉栓塞的表现。

三、DVT 的诊断

(一)DVT 的辅助检查

1. 阻抗体积描记测定:对有症状的近端 DVT 具有很高的敏感性和特异性,且操作简单,费用较低。但对无症状

DVT 的敏感性差,阳性率低。

2. 血浆 D 二聚体测定:用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测,敏感性较高 (> 99%)。急性 DVT, D 二聚体大于 500 μg/L 有重要参考价值。

由于术后短期内患者 D 二聚体几乎都呈阳性,因此对于 DVT 的诊断或者鉴别诊断价值不大,但可用于术前 DVT 高危患者的筛查。另外,它对静脉血栓栓塞的诊断并非特异,如肿瘤、炎症、感染、坏死等很多可产生纤维蛋白的情况, D 二聚体也可大于 500 μg/L,故预测价值较低,不能据此诊断 DVT。该检查对 80 岁以上的高龄患者特异性较低,不宜用于这些人群。

3. 彩色多普勒超声探查:其敏感性、准确性均较高,为无创检查,适用于对患者的筛选、监测。仔细的非介入性血管超声可以使敏感性保持在 93% ~ 97%, 特异性保持在 94% ~ 99%。高度可疑者,如阴性应每日复查。

结合有无血栓的好发因素,在进行超声检查前可以将患者分为高、中、低度 DVT 可能性。如果连续两次超声检查均为阴性,对于低可能性患者可临床观察,对于中度和高度可能性患者可给予抗凝治疗,对于高发病率组的患者,如果第 2 次扫描仍阴性应考虑进行静脉造影。

4. 放射性核素血管扫描检查:利用核素在下肢深静脉血流或血块中浓度增加,通过扫描而显像,对 DVT 诊断是有价值的无创检查。

5. 螺旋 CT 静脉造影 (computed tomo-venography, CTV):是近年出现的新的 DVT 诊断方法,可同时检查腹部、盆腔和下肢深静脉情况。

6. 静脉造影:是 DVT 诊断的“金标准”。

(二) DVT 的临床可能性评估和诊断流程

1. DVT 的临床可能性评估:可参考 Wells 临床评分 (表 3)。

表 3 下肢 DVT 诊断的临床特征评分

临床特征	评分
肿瘤	1
瘫痪、或近期下肢石膏固定	1
近期卧床 > 3 天,或大手术后 12 周内	1
沿深静脉走行的局部压痛	1
整个下肢的水肿	1
与健侧相比,小腿肿胀大于 3 cm (胫骨粗隆下 10 cm 处测量)	1
既往有 DVT 病史	1
凹陷性水肿 (有症状腿部更严重)	1
有浅静脉的侧支循环 (非静脉曲张性)	1
其他诊断 (可能性大于或等于 DVT)	-2

临床可能性:低度 ≤ 0; 中度 1 ~ 2 分; 高度 ≥ 3。若双侧下肢均有症状,以症状严重的一侧为准。

2. DVT 诊断流程: DVT 的诊断必须有客观性辅助检查才能确诊,其评估流程请参考图 1。

四、DVT 的治疗

(一) 早期 DVT 的治疗

抗凝治疗是静脉血栓栓塞症的标准治疗,大量临床随机

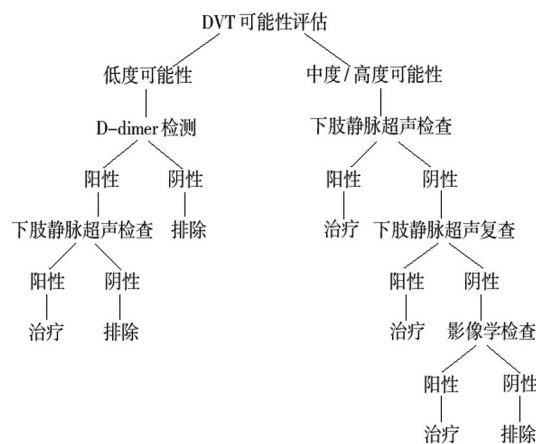


图 1 诊断流程图

对照试验已证实抗凝治疗可抑制血栓蔓延,降低肺栓塞发生率和病死率,以及复发。DVT 的早期抗凝治疗可皮下注射低分子肝素或肝素 (指普通肝素,下同)。

根据病情需要,在治疗的第 1 天可以开始联合应用维生素 K 拮抗剂,在 INR 稳定并大于 2.0 后,停用肝素。

1. 普通肝素的应用:肝素剂量个体差异较大,因此静脉给予肝素必须进行监测,以确保疗效和安全性。目前常用的监测是激活的部分凝血酶原时间 (aPTT),肝素的治疗效果应尽快达到和维持抗凝前的 1.5 ~ 2.5 倍。但 aPTT 并不总是可靠地反映血浆肝素水平或肝素抗血栓活性。检验室可以根据相当于血浆肝素水平 (0.3 ~ 0.7) IU/ml 酰胺水解测定的抗因子 X 活性确定本试验室 aPTT 的治疗范围。有条件医院可通过直接检测肝素水平进行调整剂量,对于要求每天需要大剂量肝素而又达不到 aPTT 治疗范围的肝素抵抗患者,肝素的剂量可根据抗因子 Xa 的测定来调整。间断静脉注射肝素比持续静脉给药有更高的出血风险。治疗 DVT 的肝素的用法 (供参考):肝素的起始剂量可以一次性给予 6250 U,随后根据 aPTT 结果调整肝素剂量。

推荐:对于有客观依据确诊为 DVT 的患者,推荐使用皮下注射低分子肝素或静脉、皮下注射肝素。对于临床高度怀疑 DVT 的患者,如无禁忌,在等待检查结果期间,可考虑抗凝治疗,根据确诊结果决定是否继续抗凝治疗。推荐在治疗的第 1 天开始联合应用维生素 K 拮抗剂和低分子肝素或肝素,在 INR 达到 2.0 后,停用肝素。对于急性 DVT 的患者皮下注射肝素可替代静脉肝素的治疗。

2. 低分子肝素的应用:低分子肝素比肝素的药物动力学和生物效应具有更好的预测性。如果根据体重调整剂量的低分子肝素皮下注射每天一次或两次,大多数患者不需要实验室监测。肾功能不全或孕妇慎用。

最近研究显示低分子肝素和普通肝素在静脉血栓形成复发、肺栓塞、大出血危险统计学差异无显著性,两者结果相同。恶性肿瘤患者使用低分子肝素生存期好于肝素。不同的低分子肝素之间的安全性和有效性无明显差异。低分子

肝素疗效和风险与肝素相当。低分子肝素的主要优势是使用简便,大多无需监测。

推荐:对于急性 DVT 患者,推荐皮下注射低分子肝素 1 次/12 h;对于严重肾功能衰竭的患者,建议使用静脉肝素,谨慎考虑低分子肝素。

3. 溶栓治疗:理论上使用溶栓药溶解静脉血栓,迅速减轻血管阻塞可作为 DVT 患者的治疗措施之一。早期溶栓治疗有效,但是溶栓治疗可能增加出血的风险。溶栓药治疗早期 DVT 可减少 PTS 的发生尚不确定。

推荐:治疗急性期的严重髂股静脉血栓在适当的抗凝治疗下,可考虑使用溶栓治疗。

4. 导管溶栓:导管溶栓与全身溶栓相比具有一定的优势,但有报道导管溶栓与局部和全身出血有关系,并且需要在与常规抗凝比较,对效益/风险进行仔细的评估后,方可适用于患者。

国内有全身和导管溶栓的临床对照研究认为置管溶栓技术与常规的药物溶栓相比,显效率高,治疗时间短,并发症少。有小样本支持局部应用溶栓药的病例报道。鉴于国内尚无充分的循证医学证据,目前对导管溶栓仍需严格掌握适应证。

推荐:建议导管溶栓的使用应限于某些选择性患者,如较严重的髂股静脉血栓患者。

5. 手术取栓:手术静脉取栓主要用于早期近端 DVT,手术取栓通常的并发症是血栓复发。但其远期疗效如 PTS、通畅率等仍不确定。因此对于严重患者,如某些严重的髂股静脉血栓形成,股青肿患者可考虑应用。

国内尚无手术与非手术临床随机对照试验。有临床对照试验显示手术有利于减少血栓形成后综合征的发生率。国外只有极少数的小样本的随机临床对照试验结果证实手术可减少肺栓塞和早期血栓形成的复发以及瓣膜功能远期疗效好。对于远期疗效,目前绝大多数为观察性病例分析。

推荐:对于某些选择性患者,如较严重的髂股静脉血栓形成,可考虑使用取栓术。

6. 下腔静脉滤器:下腔静脉滤器可以预防和减少肺栓塞的发生。放置下腔静脉滤器的适应证是抗凝治疗有禁忌或有并发症的近段 DVT 患者,充分抗凝治疗的情况下反复发作的血栓栓塞,肝素诱发性血小板减少综合征,反复肺栓塞发作合并肺动脉高压,行肺动脉手术取栓和内膜剥脱术时同时应用。置入滤器后,应该立即行抗凝治疗,在抗凝治疗基础上置入下腔静脉滤器虽然可减少肺栓塞的发生,但不能提高初患 VTE 患者的早期和晚期生存率。但随着时间的延长,放置滤器患者有更高的深静脉血栓复发的趋势。国外资料显示在充分抗凝治疗后,致死性肺栓塞发生率可以在 1% 以下。因此下腔静脉滤器适用于肺栓塞的高危患者。

推荐:对于大多数 DVT 患者,推荐不常规应用腔静脉滤器;对于抗凝治疗有禁忌或有并发症,或者充分抗凝治疗的情况下反复发作血栓栓塞症的患者,建议放置下腔静脉滤器。

7. 体位治疗:早期 DVT 患者在进行抗凝治疗的同时推荐进行一段时间严格的卧床休息以防止血栓脱落造成肺栓塞。但对慢性 DVT 患者,运动和腿部加压的患者比卧床休息的患者其疼痛和肿胀的消除速率显著要快。因此并不严格要求患者卧床休息。

推荐:早期深静脉血栓患者建议卧床休息为主,抬高患肢。

(二) DVT 的长期治疗

DVT 患者需长期抗凝治疗以防止出现(15%~50%)有症状的血栓发展和/或复发性静脉血栓事件。

通常应用长期抗凝治疗的患者的最佳疗程根据观察可以分为 5 个等级。分级如下:(1)继发于一过性危险因素的首次发作的 DVT;(2)伴有癌症并首次发作的 DVT;(3)首次发作的自发性 DVT(定义为无已知的危险因素下发生的 DVT);(4)首次发作的 DVT,具有与血栓栓塞复发危险性增高有关的凝血酶原基因和预后标志(包括抗凝血因子 III,蛋白 C 或蛋白 S 缺乏,凝血酶原基因突变,如因子 V Leiden 或凝血酶原 20210 基因突变),带有抗磷脂抗体,高半胱氨酸血症,或者因子 V III 的水平高于正常 90%,或经反复检查的 B 超证实持续性残留血栓的患者;(5)反复多次发作的 DVT(两次或更多次的 VTE 发作)。

维生素 K 拮抗剂在 DVT 的应用:调整剂量的维生素 K 拮抗剂如华法令对防止复发性的 VTE 非常有效。检测维生素 K 拮抗剂抗凝效果的标准是凝血酶原时间和 INR。

1. 抗凝强度:国外对于维生素 K 拮抗剂的抗凝治疗强度已由随机试验得到证实。低标准强度(INR 1.5~1.9)治疗的效果差,而且并未减少并发出血的发生率。而高强度的华法令治疗(INR 3.1~4.0)并不能提供更好的抗血栓治疗效果。高强度治疗与临床高风险(20%)的严重出血有关。国内仅有小样本的观察报道,尚缺乏有力的证据。

推荐:推荐维生素 K 拮抗剂在整个治疗过程中应使 INR 维持在 2.0~3.0,需定期监测。

2. 长期治疗的疗程:随机试验和前瞻性队列研究显示继发于一过性危险因素的首次发作的 DVT 患者进行三个月的治疗已足以减少 VTE 的复发。在原发性 DVT 患者中进行的延长抗凝治疗疗程的随机试验将疗程延至 1~2 年与按传统进行 3~6 个月治疗的对照组患者作对比,发现延长疗程能够非常有效地降低复发性 VTE 的发生率,但治疗期间出血的危险增加,因此对于原发性 DVT 的患者是否进行延长疗程的抗凝治疗应充分考虑其利弊后再作决定。

具有血栓形成倾向的患者 VTE 复发的危险性较高。其中包括蛋白 C,蛋白 S,因子 V Leiden 和凝血酶原 20210A 突变,凝血因子 V III 水平上升,同型半胱氨酸水平升高和出现抗磷脂抗体阳性等。随机试验的分层分析和非随机临床试验研究证明延长华法令的疗程是有益的。

推荐:对于继发于一过性危险的 DVT 初次发作患者,推荐使用维生素 K 拮抗剂至少 3 个月;对于特发性 DVT 的初次发作患者,推荐使用维生素 K 拮抗剂至少 6 至 12 个月或

更长时间的抗凝;对于有两次以上发作的 DVT 患者,建议长期治疗。对于长期抗凝治疗患者,应定期进行风险效益评估,以决定是否继续治疗。

静脉血栓形成后综合征(PTS):静脉血栓形成后综合征(PTS)定义为曾患过静脉血栓形成的患者出现的一系列症状体征群,PTS 发生率约为 20%~50%。通常与慢性静脉功能不全有关。最主要的症状是慢性体位性肿胀、疼痛或局部不适。症状的严重程度随着时间的延长而变化,最严重的表现是踝部的静脉性溃疡。通常症状均非急性,是否需要治疗由患者的自觉程度决定。随机试验证实穿弹力袜对 PTS 是有效的。

3. 静脉血栓形成后综合征的物理治疗:目前仅有小样本

的对照试验显示间歇性气压治疗和弹力袜有助于减轻症状。

推荐:对于因 PTS 导致下肢轻度水肿的患者,建议使用弹力袜,对于因 PTS 导致下肢严重水肿的患者,建议使用间歇性加压治疗。

附:DVT 的临床分期:急性期:指发病后 7 d 以内;亚急性期:指发病第 8~30 d(1 个月);慢性期:发病 30 d 以后。本指南中所指的早期,包括急性期和亚急性期。

吴庆华 董国祥 罗小云 执笔

(收稿日期:2007-12-18)

(本文编辑:张美娟)