



(扫描二维码查看原文)

· 前沿进展 ·

倪庆仁, 男, 西安市中心医院、西安市血液病研究所、血液内科主任医师, 教授。对于急性白血病、再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、难治性血小板减少性紫癜等疾病的治疗有着独到的见解, 近年来致力于出血性疾病的诊疗, 尤其是精准抗凝。现任西安医学会血液分会委员, 对于难治性白血病的化疗方案曾荣获西安市卫生局新技术一等奖。

血栓预防策略及研究进展

倪庆仁¹, 戴进前¹, 张迪², 史瑞¹, 牟佼¹, 宋艳萍¹

【摘要】 近年血栓性疾病发病率有渐增之势, 其已成为主要疾病负担, 也是导致人类死亡的主要原因之一。抗凝药预防和治疗血栓性疾病的有效性已得到临床证实, 但抗凝治疗是一把双刃剑, 一方面可降低血栓事件发生率, 另一方面则会导致出血并发症, 而精准抗凝治疗可以确保血栓性疾病患者更多获益。本文主要综述了血栓形成的机制、血栓预防的现状与研究进展, 以期对血栓性疾病患者制定合理的临床决策提供参考。

【关键词】 血管疾病; 血栓形成; 抗凝治疗; 预防

【中图分类号】 R 543 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.01.002

倪庆仁, 戴进前, 张迪, 等. 血栓预防策略及研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (1): 6-9. [www.syxnf.net]

NI Q R, DAI J Q, ZHANG D, et al. Strategy and research progress of thrombosis prevention [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (1): 6-9.

Strategy and Research Progress of Thrombosis Prevention NI Qingren¹, DAI Jinqian¹, ZHANG Di², SHI Rui¹, MOU Jiao¹, SONG Yanping¹

1. Department of Hematology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China

2. Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles 90048, America

Corresponding author: SONG Yanping, E-mail: xjtusyp@163.com

【Abstract】 In recent years, the incidence of thrombotic diseases has been increasing, and it has become a major disease burden and one of the main causes of human death. The effectiveness of anticoagulant drugs in the prevention and treatment of thrombotic diseases has been clinically proven, but anti-coagulation therapy is a double-edged sword. On the one hand, it can reduce the incidence of thrombotic events. On the other hand, it can cause bleeding complications. Coagulation therapy can make more benefits for patients with thrombotic diseases. This article mainly reviews the mechanism of thrombosis, the strategy and research progress of thrombosis prevention, in order to provide a reference for making reasonable clinical decisions for patients with vascular diseases.

【Key words】 Vascular diseases; Thrombosis; Anticoagulant therapy; Prevention

临床上将血栓形成和血栓栓塞两种病理过程引起的疾病称为血栓性疾病, 其可严重威胁人类的生命健康, 且近年来其发病率有渐增之势, 已成为目前医学研究的重点和热点之一。当前临床针对血栓性疾病的治疗方案仍以抗凝、溶栓和抗血小板等为主^[1], 抗凝治疗中除华法林、肝素、低分子肝素等传统抗凝药使用较为广泛外, 新型口服抗凝药也在临床中开始广泛应用, 但个体差异较大。精准抗凝是一种新型抗

凝治疗策略, 其需要重视患者的病情评估、兼顾患者的出血风险, 进而制定针对性的抗凝方案。本文主要综述了血栓形成的机制、血栓预防策略及研究进展, 以期对血栓性疾病患者制定合理的临床决策提供参考。

1 血栓形成的机制

机体存在复杂的凝血系统和抗凝系统, 生理环境下血液保持流体状态并可在血管内无障碍地循环, 若血管破裂则血液会立即凝固在血管受损位置^[2]。凝血是很多疾病的重要环节, 在静脉系统中, 血管损伤、血流淤滞、凝血因子过多均会促进静脉血栓形成, 若部分血凝块移行至肺脏发生嵌顿, 则形成肺栓塞; 在动脉系统中, 急性冠脉综合征 (包括不稳

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目 (2017JM8025)

1.710003 陕西省西安市中心医院血液病研究所

2.90048 美国洛杉矶, 雪松西奈山医疗中心

通信作者: 宋艳萍, E-mail: xjtusyp@163.com

定型心绞痛及心肌梗死)的发生与内皮受损、斑块破裂导致血栓形成有关,心房颤动可引起血流动力学改变,血栓形成、脱落并移行至脑部,进而增加患者卒中发生风险^[3]。

2 血栓预防策略

2.1 静脉血栓的预防策略 目前,国内静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)发病率有上升趋势,其包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)两种类型。血栓预防是安全、有效的,主要分为基础预防、物理预防和药物预防。研究表明,提前采取预防措施可明显降低血栓事件发生率,延长患者生存时间及改善患者生活质量^[4-5]。《静脉血栓栓塞抗栓治疗指南》推荐Caprini风险评估量表用于外科住院患者VTE风险评估,Padua评分用于内科住院患者VTE风险评估,并根据VTE风险分层采用基础预防、物理预防、药物预防或物理联合药物预防^[6-7]。

2.2 动脉血栓的预防策略 动脉血栓栓塞常表现为受累血管支配的相应器官缺血甚至坏死,故及时恢复血管再灌注能挽救相应器官,并直接影响患者预后^[8]。动脉血栓常发生于心脑血管,故血栓性心血管疾病是临床上最常见的心血管疾病类型,其中血栓栓塞导致的急性心肌梗死可直接威胁患者的生命健康^[9]。目前,血小板在动脉血栓形成中占主导地位,故抗血小板药物仍是防治血栓性缺血性心脏病的基石。美国食品药品监督管理局在对氯吡格雷的处方用药建议中指出,当前临床工作中较为常用且科学的针对急性心脑血管疾病的抗凝治疗方案如下:首先对患者CYP2C19等位基因进行筛查,以判断缺血和出血风险,在给予阿司匹林(负荷剂量为300 mg)治疗的基础上,针对快代谢基因型(CYP2C19基因多态性检测结果为G636G+G681G)、中间代谢基因型(CYP2C19基因多态性检测结果为G636GG+G681GA或G636GA+G681G)患者采用P2Y₁₂受体抑制剂——氯吡格雷(负荷剂量为300~600 mg,维持剂量为75 mg/d)治疗,而针对慢代谢基因型(CYP2C19基因多态性检测结果为G636G+G681A、G636A+G681G、G636GA+G681GA)患者则选择替格瑞洛(负荷剂量为180 mg,维持剂量为90 mg/d)治疗^[10]。另外,血管内皮受损及斑块破裂也是动脉血栓形成的主要原因,目前预防动脉斑块破裂主要采用他汀类药物,其代表药物阿托伐他汀钙是3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂,能阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径,从而抑制胆固醇的合成、调节脂蛋白、降低血浆胆固醇水平、抑制低密度脂蛋白生成,从而起到调脂、保护斑块的作用,但过度预防会对血管内皮修复产生不利影响^[11]。

3 血栓预防研究进展

3.1 下肢深静脉血栓 目前,抗凝治疗仍是预防下肢深静脉血栓的基本方案^[12]。研究表明,积极有效的抗凝治疗不仅可有效抑制血栓形成及蔓延,同时还能有效促进血栓自溶及管腔再通,进而降低肺栓塞发生率及病死率^[13]。目前,临床工作中较为常用的预防下肢深静脉血栓的抗凝药较多,包括肝素、低分子肝素、华法林及新型口服抗凝药,其中低分子肝素及华法林被认为是一线抗凝药,新型口服抗凝药主要包括

直接凝血酶抑制剂和选择性Xa因子抑制剂^[14]。BERG等^[15]通过分析7种新型口服抗凝药预防全髋、膝关节置换术后VTE的效果发现,利伐沙班、阿哌沙班的抗凝效果优于低分子肝素,依度沙班、Ym150、TAK-442、达比加群酯、贝曲沙班的抗凝效果与低分子肝素相当;此外,与安慰剂相比,7种新型口服抗凝药预防全髋、膝关节置换术后VTE效果最佳的是阿哌沙班,其次为利伐沙班、依度沙班、Ym150、TAK-442、达比加群酯、贝曲沙班^[16]。此外,与采用华法林抗凝治疗相比,采用新型口服抗凝药治疗者无需频繁监测凝血功能指标,药物治疗窗更宽,抗凝效果较好,且出血等并发症发生率较低。

3.2 心房颤动 研究表明,有效的抗凝治疗能在一定程度上降低非瓣膜性心房颤动患者全身性栓塞等不良心血管事件发生风险,如采用华法林、利伐沙班、达比加群酯等抗凝药可有效降低心房颤动患者近70%的栓塞发生风险,获益较大,但有少部分患者会面临大出血风险^[16-17]。目前,针对非瓣膜性心房颤动患者的精准抗凝治疗方案为:首先需要对患者进行CHA₂DS₂-VASc评分,其中CHA₂DS₂-VASc评分≥2分者建议接受长期抗凝治疗;男性患者CHA₂DS₂-VASc评分为1分时,需要采取哪种预防性方案仍存在争议,且65~74岁男性被认为是血栓形成的危险因素;女性患者CHA₂DS₂-VASc评分为0~1分时,并不建议实施抗凝治疗,但对于出血风险较低的患者仍可建议选择选择性抗凝治疗^[18]。

3.3 冠心病 目前,血小板减少被认为是经皮冠状动脉介入治疗后诱发缺血性事件的重要因素,而缺血性事件又会加重患者病情,增加心肌梗死发生风险,进而影响患者预后^[19]。氯吡格雷是一种应用较为广泛的抗血小板药物,其进入机体后主要依赖细胞色素P450酶系统完成药物激活,但其进入机体后产生的活性代谢产物与CYP2C19等位基因变异有关。因此,美国食品药品监督管理局在对氯吡格雷的处方用药建议中指出,为了获得最佳治疗效果,冠心病患者使用氯吡格雷前需完成CYP2C19等位基因型检测,其中氯吡格雷较适用于快代谢基因型及中代谢基因型冠心病患者,而替格瑞洛较适用于慢代谢基因型冠心病患者,究其原因替格瑞洛并不需要经过肝药酶代谢转换为活性产物,因此,替格瑞洛又被认为是氯吡格雷抵抗者的有效替代药物^[20]。近年有报道,采用双联抗血小板治疗方案预防经皮冠状动脉介入治疗后缺血性事件时,可在不增加不良反应的前提下适当延长氯吡格雷使用时间,以改善患者预后^[21]。

4 小结

精准医疗是通过基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术,精确寻找疾病的发病原因和治疗靶点,并对疾病不同状态和过程进行精确分类,最终实现对疾病和特定患者进行个体化精准治疗的目的^[22]。血栓作为各类疾病的常见并发症,其发病机制为血流动力学发生改变或血液性质发生改变,若未得到有效治疗则可能带来严重后果。

目前,精准抗凝治疗的常用药物包括华法林、肝素、低分子肝素及直接新型口服抗凝药等,尽管可发挥较强的抗凝效果,但使用期间仍需要注意以下问题:(1)要判断所选择

的抗凝药是否有效,联合抗凝是否具有更好的效果,是否可减少血栓负荷等;(2)过度使用抗凝药会增加出血风险,甚至导致致命性出血。因此,使用抗凝药时需在治疗时间窗内,既要保证有效的药物治疗剂量,同时还需要避免出血事件的发生,故不同疾病患者进行精准抗凝时也需要精准的监测,但目前尚无良好的监测方法,仍需要进一步探索。

作者贡献:倪庆仁进行文章的构思与设计;倪庆仁、宋艳萍进行文章的可行性分析、质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理;戴进前、张迪、史瑞、牟佼进行文献/资料收集;倪庆仁、戴进前进行文献/资料整理,撰写并修订论文。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 安兆威,黄鹏,姜伟伟,等.支架术后双抗血小板治疗对老年冠心病病人血小板聚集率、血栓事件影响的研究[J].血栓与止血学,2019,25(1):76-78.DOI:10.3969/j.issn.1009-6213.2019.01.027.
- [2] 姚常,黄文军,周国忠,等.CYP2C19基因多态性与氯吡格雷抵抗的关系及对冠心病PCI患者短期预后的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(20):5039-5041.DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.20.038.
- [3] GOLUKHOVA E Z, GRIGORYAN M V, RYABININA M N, et al.High on-treatment platelet reactivity determinants on dual antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease before elective percutaneous coronary intervention [J].Kardiologiia, 2018, 58(4):5-14.DOI:10.18087/cardio.2018.4.10104.
- [4] 张春秀.老年冠心病介入术后长期双联抗血小板治疗的疗效及安全性分析[J].中国社区医师,2019,35(4):105,108.DOI:10.3969/j.issn.1007-614x.2019.04.067.
- [5] CAVALLARI L H, LEE C R, BEITELSHEES A L, et al.Multi-site investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention [J].JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11(2):181-191.DOI:10.1016/j.jcin.2017.07.022.
- [6] OZAWA T, SUDA M, IKEGAMI R, et al.Dual antiplatelet therapy guided by CYP2C19 polymorphisms after implantation of second-generation drug-eluting stents for management of acute coronary syndrome [J].Int Heart J, 2018, 59(1):21-26.DOI:10.1536/ihj.17-005.
- [7] HAHN J Y, SONG Y B, OH J H, et al.6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial [J].Lancet, 2018, 391(10127):1274-1284.DOI:10.1016/s0140-6736(18)30493-8.
- [8] CUISSET T, DEHARO P, QUILICI J, et al.Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study [J].Eur Heart J, 2017, 38(41):3070-3078.
- [9] ZEITOUNI M, SILVAIN J, GUEDENEY P, et al.Periprocedural myocardial infarction and injury in elective coronary stenting [J].Eur Heart J, 2018, 39(13):1100-1109.DOI:10.1093/eurheartj/ehx799.
- [10] 任聪慧,孙经武,刘成洲,等.精准医疗在经皮冠状动脉介入术后抗血小板药物选择中的作用[J].国际心血管病杂志,2017,44(5):309-313.DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.016.
- REN C H, SUN J W, LIU C Z, et al.The role of precision medicine in antiplatelet drug selection after percutaneous coronary intervention [J].International Journal of Cardiovascular Disease, 2017, 44(5):309-313.DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.05.016.
- [11] 孙缙红,王剑,张杰.抗血小板联合抗凝治疗预防糖尿病下肢动脉硬化闭塞症支架植入后再狭窄疗效观察[J].中国药师,2016,19(5):935-938.DOI:10.3969/j.issn.1008-049X.2016.05.034.
- SUN J H, WANG J, ZHANG J.Clinical efficacy of antiplatelet combined with anticoagulation therapy for restenosis prophylaxis after stent placement in diabetic patients with leg atherosclerosis obliterans [J].China Pharmacist, 2016, 19(5):935-938.DOI:10.3969/j.issn.1008-049X.2016.05.034.
- [12] 刘群亮,葛卫宁,孙国志.自拟髂静脉血栓方辅治下肢深静脉血栓形成的临床观察[J].疑难病杂志,2011,10(10):783-784.DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2011.10.028.
- [13] SUMAROKOV A B, BURYACHKOVSKAYA L I, LOMAKIN N V, et al.Duration of dual antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease after implantation of endovascular stents [J].Kardiologiia, 2018, 17(1):41-52.DOI:10.18087/cardio.2018.1.10081.
- [14] 王有余,杨小东,王晓民,等.冠状动脉分期杂交治疗的抗凝和抗血小板临床经验总结[J].中国心血管病研究,2018,16(5):453-455.DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2018.05.019.
- WANG Y Y, YANG X D, WANG X M, et al.Clinical experience of anticoagulation and antiplatelet therapy for staged hybrid coronary revascularization [J].Chinese Journal of Cardiovascular Review, 2018, 16(5):453-455.DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2018.05.019.
- [15] BERG J M T, ZWART B, VAN'T HOF A W J, et al.Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention or after acute coronary syndrome: practical lessons from a review [J].Neth Heart J, 2017, 25(12):655-663.DOI:10.1007/s12471-017-1023-y.
- [16] 仲程豪,杨兵,周秀娟.经皮左心耳封堵术后的抗凝/抗血小板药物治疗方案[J].医学综述,2018,24(14):2823-2827.DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2018.14.023.
- ZHONG C H, YANG B, ZHOU X J.Anticoagulation/antiplatelet therapy strategy after left atrial appendage occlusion [J].Medical Recapitulate, 2018, 24(14):2823-2827.DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2018.14.023.

- [17] 刘树红, 朱爱武, 高顺元. 不同抗凝强度华法林对非瓣膜病心房颤动预防脑栓塞的对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(2): 277-278. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2012.02.051.
- [18] DE LUCA L, D' ASCENZO F, MUSUMECI G, et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry [J]. EuroIntervention, 2017, 13(4): 459-466. DOI: 10.4244/eij-d-17-00092.
- [19] 李涛, 梁素梅, 刘燕. 不同抗凝或抗血小板方案对老年患者实施心律植入装置术后囊袋血肿的意义[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(10): 913-916.
- LI T, LIANG S M, LIU Y. Effect of different antiplatelet or anticoagulation therapy on postoperative pocket hematoma after electrophysiological devices placement [J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2016, 39(10): 913-916.
- [20] 武振林, 陈佳伟, 马聪颖, 等. 高龄急性冠脉综合征并房颤患者 PCI 术后抗血小板/抗凝与预后[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(5): 515-518. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2017.05.15.
- WU Z L, CHEN J W, MA C Y, et al. Anti-platelet/anti-coagulation and their prognosis in advanced aged patients with ACS complicated atrial fibrillation after PCI [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2017, 26(5): 515-518. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2017.05.15.
- [21] 晋章明, 余志杰. 冠心病合并房颤抗凝与双联抗血小板治疗的效果比较[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(1): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2019.01.020.
- JIN Z M, YU Z J. Comparison of the effects of anticoagulant and double antiplatelet therapy on coronary heart disease combined with atrial fibrillation [J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2019, 25(1): 60-62. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2019.01.020.
- [22] 杨咪, 杨小丽. 理性审视精准医疗发展中的问题及其对策探讨[J]. 中国全科医学, 2017, 20(7): 886-890. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.07.024.
- YANG M, YANG X L. Problems in the development of precision medicine and corresponding countermeasures [J]. Chinese General Practice, 2017, 20(7): 886-890. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.07.024.

(收稿日期: 2020-10-15; 修回日期: 2020-12-09)

(本文编辑: 谢武英)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

《实用心脑血管病杂志》绿色通道投稿须知

为进一步满足广大医务工作者科研、工作需求,《实用心脑血管病杂志》开通了投稿绿色通道,凡符合以下条件的稿件编辑部将提供优化研究设计方案、优化统计学处理、优化参考文献等编辑深加工服务并由资深编辑负责论文的修改、润色,享受优先审稿、优先外审、优先出版及减免版面费等优惠政策,欢迎您积极踊跃投稿!

- (1) 最新权威指南/指南解读、述评、Meta 分析/系统评价类型文章,其中确有重大指导作用者缴费后 1~2 个月优先出版;
- (2) 国家级及省级以上基金支持文章,其中确有重大影响力者缴费后 1~2 个月内优先出版;
- (3) 省级基金支持文章及前瞻性研究、大型临床随机对照试验、大样本量调查研究缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (4) 系统阐释、深入研究某一种/一组疾病规律的专题研究(由 4~6 篇文章组成)缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (5) 介绍自主研发/研制或具有专利号的医疗技术、仪器、设备等相关文章,缴费后 2~3 个月内优先出版;
- (6) 优秀或获奖博士生导师学位论文(须附导师推荐意见)缴费后 2~3 个月内优先出版。

凡符合上述条件的稿件请登录本刊官网(www.syxnf.net)“作者投稿系统”进行投稿,并在填写文题信息时标注“绿色通道”、提交基金项目证明文件、论文推荐函以备登记、审核,请务必保证所留信息正确、无误,不符合上述条件而标注“绿色通道”、相关证明材料不全、联系方式不完整或未提交论文推荐函者将直接退稿处理。

凡符合上述条件的稿件审稿时间将控制 15~30 d 以内,并可申请减免版面费、网络首发等,未尽事宜详询电话: 0310-2066998/0310-2067168, 微信号: zuozhequn, E-mail: syxnfghbz@chinagp.net.cn。

(本刊编辑部)