

# 《易栓症诊断与防治中国指南(2021 版)》更新解读

## Interpretation of “Chinese guidelines for diagnosis, prevention and treatment of thrombophilia(2021)”

唐亮<sup>1</sup> 胡豫<sup>1</sup>

[关键词] 易栓症; 静脉血栓栓塞; 诊断; 防治

Key words thrombophilia; venous thromboembolism; diagnosis; prevention and treatment

DOI: 10. 13201/j. issn. 1004-2806. 2022. 07. 001

[中图分类号] R543 [文献标志码] A



**专家简介:**胡豫, 医学博士、教授、主任医师、博士生导师, 华中科技大学同济医学院附属协和医院院长, 华中科技大学血液病研究所所长。第十三届全国政协委员、国家杰出青年科学基金获得者、国家科技进步二等奖获得者、全国创新争先奖章获得者、“长江学者”特聘教授、全国教书育人楷模获得者、何梁何利基金奖获得者。担任中华医学会血液学分会候任主委(血栓与止血学组组长)、中华医学会内科学分会常委、中国医师协会血液科医师分会副会长、中国病理生理学会实验血液学会副主委、国际血栓与止血学会教育委员会委员、湖北省医学会血液病分会主委。担任本专业国际刊物 *Thrombosis Research*、*Thrombosis and Haemostasis* 副主编, 《临床内科杂志》《临床急诊杂志》主编, 《中华血液学杂志》《临床血液学杂志》《中国医院管理》副主编, 《中华医院管理杂志》编委等。从事血液病医疗工作 30 余年, 主持临床一线工作。在各种疑难血液病的临床诊治方面具有丰富经验, 特别是对出凝血疾病如难治免疫性血小板减少症、易栓症, 恶性血液疾病如多发性骨髓瘤等具有较深造诣。

近年来, 血栓栓塞性疾病的发病率呈明显上升趋势, 高致死致残率使其成为国家重大健康问题。与此同时, 国内外针对易栓症的诊断和防治策略也在不断更新。鉴于遗传性易栓症在不同国家及种族之间存在显著差异, 以及静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)涉及多个器官系统、诊疗策略复杂多变的特点, 制订符合中国患者发病特点的指南至关重要, 同时也对规范和提高我国各级临床医生的诊治工作具有较大的指导意义。中华医学会血液学分会血栓与止血学组于 2021 年 11 月发表了最新(2021 版)《易栓症诊断与防治中国指南》(以下简称新版指南), 该指南较《2012 版易栓症诊断中国专家共识》(以下简称 2012 版共识)<sup>[1]</sup>在更新易栓症的病因分类、实验室检测、筛查指征、筛查时机等方面的基础上, 新增了易栓症的发病机

制、临床诊断、筛查流程、治疗、预防以及长期管理等方面详尽而全面的介绍。新版指南采用 GRADE (Grade of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) 证据等级和推荐程度评估系统, 旨在为临床医生提供切实可行的诊断和防治易栓症患者的建议。本文将从以下 5 个方面对新版指南进行解读。

### 1 新增易栓症的发病机制

由于易栓症的血栓栓塞类型主要为 VTE, 并且静脉血栓受血流动力学状态改变的影响很大, 大多数血栓形成于血液缓慢或者紊乱的区域<sup>[2]</sup>。新版指南将血栓形成经典的 Virchow 三要素: 血管壁损伤、血液瘀滞、血液成分异常作为易栓症的主要发病机制, 指出能够影响血栓形成三要素的病理生理变化都将导致易栓症的发生。

### 2 更新易栓症的病因分类

新版指南将遗传性易栓症的病因、获得性易栓症的危险因素以及相关获得性疾病进行了更加详尽的分类。

<sup>1</sup> 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所 (武汉, 430022)

通信作者: 胡豫, E-mail: dr\_huyu@126.com

唐亮, E-mail: lancet.tang@qq.com

### 2.1 遗传性易栓症的病因

新版指南将遗传性易栓症的常见病因归结为抗凝蛋白基因突变(抗凝血酶缺陷症、蛋白 C 缺陷症、蛋白 S 缺陷症、血栓调节蛋白缺陷等)以及促凝血蛋白基因突变(F5Leiden 突变、F2G20210A 突变、FⅧ水平升高等)。这些基因水平的改变导致抗凝血蛋白水平下降、促凝血蛋白水平升高,从而增加了血栓形成的风险。

新版指南强调了遗传性易栓症的种群差异。虽然文献报道在欧美地区 F5Leiden 突变、F2G20210A 突变是发生 VTE 的最常见原因<sup>[3-6]</sup>,但在我国的遗传学研究显示,蛋白 C 系统基因缺陷最为常见<sup>[7]</sup>。因此,欧美地区以及高加索血统的人群以促凝血水平增加为主要病因,而在我国以抗凝血蛋白缺陷为主要病因,这将为我国临床医生对易栓症患者进一步的病因筛查提供更有力的依据。

### 2.2 获得性易栓症的危险因素及相关疾病

新版指南将年龄增加、多发性外伤、大手术、骨折、人工材料(心瓣膜、留置导管)等因素归为 VTE 的常见高危因素,这些因素将导致 VTE 的风险增加。抗磷脂综合征、活动性恶性肿瘤、骨髓增殖性肿瘤、肾病综合征、急性卒中、慢性心肺疾病等获得性疾病因使促凝血水平增强、抗凝血水平减低、改变炎症/自身免疫机制,从而增加了血栓形成倾向。

### 3 更新易栓症的诊断

VTE 是一种多因素疾病,是基因-基因或基因-

环境(遗传因素和获得性因素)相互作用的总和<sup>[8-9]</sup>,因此诊断易栓症应对患者促血栓形成状态进行全面评估,而不是单纯的临床诊断。对于易栓症的诊断,新版指南进行了更加详细的规范,包括病史采集、实验室检查、临床诊断和病因诊断等方面。

#### 3.1 病史采集要点

①根据易栓症常见病因询问既往有无基础疾病:VTE 病史、感染、手术、外伤、充血性心力衰竭、慢性呼吸系统疾病、自身免疫疾病、血液系统疾病及实体肿瘤等;②用药史:了解患者有无口服避孕药、雌激素替代治疗、化疗、靶向药、免疫调节剂等;③是否正在妊娠、近期分娩或剖宫产、既往有无不良妊娠史等;④家族史:患者近亲有无 VTE 相关病史,父母有无近亲结婚、遗传性疾病等。

#### 3.2 实验室检查

对于易栓症的实验室检查,新版指南除了常规血细胞检查、凝血指标检查、免疫指标检查、尿常规、肝肾功能等一般检查外,还提出高通量测序基因诊断的方法(表 1)。用于临床的血栓基因诊断系统由多个基因组成,这些基因的缺陷可导致血栓栓塞的发生<sup>[10]</sup>。有研究报道使用高通量测序对凝血、血小板或血栓性疾病患者进行基因分析,48.9%的患者能够查出遗传缺陷<sup>[10]</sup>。可见高通量测序在易栓症精准诊断方面具有不可忽视的发展前景。

表 1 新版指南推荐实验室检查

检测项目	检测内容
血细胞检查	全血细胞分类与计数、网织红细胞计数、外周血涂片
一般检查	尿常规、大便常规、肝功能、肾功能、球蛋白、血脂、乳酸脱氢酶、血型、血糖、同型半胱氨酸等
凝血指标检查	凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体、纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物(FDP)、纤维蛋白原(Fg)、内外源性凝血因子水平、血管性血友病因子(VWF)水平、抗凝血酶活性、蛋白 C 活性、蛋白 S 游离抗原
免疫指标检查	红细胞沉降率、C 反应蛋白、狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体、抗 β <sub>2</sub> -糖蛋白 I (抗 β <sub>2</sub> -GP I) 抗体、其他自身免疫抗体以及免疫球蛋白、补体水平
高通量测序	
基因诊断	

### 3.3 临床诊断

由于易栓症引起的血栓栓塞涉及多个器官系统,临床表现复杂多样,新版指南推荐结合多器官临床表现、D-二聚体、影像学检查进行临床诊断。易栓症常见血栓部位列举如下:①下肢深静脉血栓形成:临床表现为下肢不对称肿胀、疼痛和浅静脉曲张,可根据下肢肿胀平面初步估计静脉血栓形成的部位。疼痛性质多为钝痛和胀痛。影像学检查主要为静脉超声显像,对于高度疑诊但超声检查阴性患者可行静脉造影。②肺栓塞:临床表现缺乏特

异性,主要表现为胸痛、咯血、呼吸困难、气促、心悸、晕厥等,严重时可发生低血压休克甚至猝死。慢性肺栓塞可形成肺动脉高压和肺心病。影像学检查主要为计算机断层扫描肺动脉造影、核素肺通气、灌注显像、磁共振肺动脉造影。③颅内静脉血栓形成:根据疾病发生的功能区域,临床表现复杂多样,常出现头痛、视力障碍、视乳头水肿、呕吐等颅内高压表现,严重时出现意识障碍甚至脑疝危及生命。影像学检查主要为计算机断层扫描(CT)/计算机断层扫描静脉造影(CTV)和磁共振成像

(MRI)/磁共振静脉造影(MRV)。<sup>④</sup>门静脉血栓形成:常见的临床表现为腹痛和消化道出血,可出现胆管病变或肠缺血症状,门脉高压时可出现食管胃底静脉曲张和脾肿大。影像学检查可先行多普勒超声,再行CT/CTV或MRI/MRV。<sup>⑤</sup>肠系膜静脉血栓形成(MVT):急性期表现为持续数小时至数周、与腹部体征不相称的脐周绞痛。与肠系膜缺血相比,这种绞痛发作不是突然发生,呈持续性钝痛,可伴有阵发性加重,可有恶心和呕吐。亚急性期或慢性期疼痛逐渐减轻。腹部检查可能有腹部膨隆等体征,大便隐血可能呈阳性。诊断MVT最准确的方式是MRV,紧急情况下推荐CTV作为初始筛查。

#### 4 更新易栓症的病因筛查及流程

##### 4.1 易栓症的病因筛查及时机

易栓症病因筛查主要是建立在VTE的遗传学基础上。一旦确定病因不仅可以确定潜在的复发风险,指导治疗持续时间,也有助于高危患者以及一级亲属提供血栓预防。然而易栓症的病因筛查费用昂贵,涉及项目繁杂,为了避免这种不必要的资源浪费,必须考虑筛查的适应证。新版指南推荐对符合其指征的患者进行病因学筛查。新版指南延续了2012版共识的病因筛查指征,但新增了对有VTE病史或家族史,拟行大型手术、妊娠、使用性激素类药物及频繁长途飞行前的人群进行筛查。这些因素对于血栓栓塞的发生具有潜在危险性,抢先筛查有助于高危患者的早期防治。

错误的筛查时机不仅会带来不准确的筛查结果,还会导致不恰当的临床决策。因此,易栓症病因筛查时机的选择显得至关重要:<sup>①</sup>因VTE急性期和抗凝用药会影响抗凝蛋白水平,故抗凝蛋白水平检测应在血栓急性期后,停止抗凝治疗2周以上进行。<sup>②</sup>抗凝蛋白活性水平还受其他获得性因素(如肝硬化、弥散性血管内凝血、妊娠、维生素K缺乏或口服华法林等)影响出现一过性降低,因此不应该仅凭一次实验室检测结果确诊遗传性抗凝血蛋白缺乏。<sup>③</sup>LA的检测应在抗凝治疗前或停用口服抗凝药至少1周后进行,阳性结果应在12周后复测排除一过性异常。<sup>④</sup>基因检测可在任意时间点进行,高通量测序的阳性结果需要再次采集样本用一代测序验证。

##### 4.2 易栓症的筛查流程

新版指南再次强调易栓症不是单一疾病,而是由多因素共同作用的结果。因此,患者可能同时存在多种易栓症危险因素,筛查时不能满足和局限于第一发现。指南推荐通过目的基因直接测序、出凝血基因二代测序筛查是否属于遗传性病因,通过皮肤、黏膜、淋巴结、关节、内脏等多系统累及,判断是否属于自身免疫性疾病,随后对患者进行血液疾

病、恶性肿瘤、感染性疾病、内分泌变化的病因筛查。

#### 5 新增易栓症的治疗与管理

对于遗传性易栓症,由于尚无根治方法,新版指南建议主要针对血栓栓塞症进行抗栓治疗。目前针对VTE的治疗方法有药物抗凝(口服或胃肠外用药)、溶栓(系统溶栓或导管接触溶栓)、介入治疗和手术治疗,应根据具体血栓发生部位结合相应专科指南选择合适的治疗方式。

对于获得性易栓症,新版指南建议除了抗栓治疗以外,应积极治疗原发疾病,祛除和纠正诱因。

##### 5.1 新增易栓症的长期管理

易栓症长期管理的主要目标为预防血栓事件复发。预防措施包括基础预防、物理预防和药物预防(常用抗凝药物有艾多沙班、阿哌沙班、利伐沙班、肝素、华法林等)。新版指南建议进行多学科评估,结合患者的易栓症病因、年龄、性别、合并症和依从性,确定抗凝药物的种类、剂量、用药途径、抗凝时程,探索个性化防治方案。

针对不同类型的血栓事件状况,新版指南提供了以下建议:<sup>①</sup>VTE急性期治疗结束后,对于是否需要延长、长期/终生抗凝预防,应充分评估患者血栓复发风险和出血可能性,权衡风险和收益;如需要延长、长期/终生抗凝,应定期、规律对血常规、肝肾功能、凝血功能、D-二聚体、抗凝血参数(如抗FXa活性)、血栓影像学进行监测,评估预防效果和出血风险。<sup>②</sup>对于尚未发生血栓事件的易栓症,只需进行基础预防,通常无须采取预防性抗凝,但应避免VTE诱发因素。<sup>③</sup>对于血栓初次发生的易栓症患者,抗凝治疗3~6个月,同时积极祛除诱发因素和纠正病因;若病因暂时无法祛除,应延长抗凝(6~12个月),之后再次评估。<sup>④</sup>对于血栓反复发作且无明显出血风险的易栓症患者,应进行长期/终生抗凝。<sup>⑤</sup>对于危及生命的血栓事件(伴有休克的肺栓塞、严重颅内压升高的静脉窦血栓形成、肠坏死风险的门静脉/肠系膜静脉血栓等),高出血风险的抗凝绝对禁忌可视为相对禁忌。

##### 5.2 抗凝药物的选择

长期以来普通肝素、低分子肝素和华法林一直是VTE预防和治疗的基石。随着新型口服抗凝药的问世,其起效快、半衰期短、药物相互作用少、不需要实验室监测、给药途径方便的特点为临床医生提供了更多有效且安全的选择。新版指南建议:<sup>①</sup>对于反复发作且无明显出血风险的易栓症患者强烈推荐小剂量艾多沙班、阿哌沙班作为长期抗凝的初始选择;<sup>②</sup>抗凝血酶缺陷患者使用普通肝素或低分子量肝素效果不佳;<sup>③</sup>有血小板减少症存在的胃肠外抗凝可选择阿加曲班等凝血酶直接抑制剂;<sup>④</sup>蛋白C和蛋白S缺陷患者,因可引起血栓倾向加

重、皮肤坏死不宜直接使用华法林等香豆类抗凝剂;⑤对于同时存在出血风险或围术期预防的患者,建议使用阿加曲班等半衰期短的抗凝药物。

### 5.3 抗凝治疗的不良反应

抗凝治疗的主要不良反应是出血,严重者可致残甚至危及生命。新版指南强调需要对患者进行出血评估,综合考虑出血风险,选择合适的用药方案。

### 5.4 VTE 的复发

对于抗凝治疗过程中 VTE 加重或抗凝预防过程中 VTE 复发,新版指南建议应考虑评估 VTE 是否确实加重或复发;非血栓栓子;确认患者用药的依从性;发生肝素诱导的血小板减少症;用药种类是否合适;用药方案是否合适;药物相互作用降低抗凝药物浓度;慢性腹泻导致脱水以及影响口服药物吸收;存在附加的易栓症因素而高凝状态较重。对于增加抗凝剂量甚至联合溶栓的情况下 VTE 加重或复发,应考虑血管壁因素。

## 6 结语

随着国内外大量临床流行病学调查以及临床试验的涌现,关于易栓症的诊断和防治方法不断更新与完善,本指南也会继续根据研究进展进行实时更新。本指南符合我国患者的特点,为我国临床工作者提供了诊断和防治的经验与建议,这对于提高我国诊治易栓症的水平具有重要意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] 易栓症诊断中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志,2012,33(11):982-982.

- [2] Mammen EF. Pathogenesis of venous thrombosis[J]. Chest,1992,102(6 Suppl):640s-644s.
- [3] Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system[J]. Ann Intern Med,2003,138(2):128-134.
- [4] Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders [J]. Blood, 2008,112(1):19-27.
- [5] Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G→A20210 gene variant[J]. Ann Intern Med,1998,129(2):89-93.
- [6] Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia(EMET-Study)[J]. Thromb Haemost, 1997, 77(3):444-451.
- [7] Tang L, Hu Y. Ethnic diversity in the genetics of venous thromboembolism[J]. Thromb Haemost, 2015, 114(5):901-909.
- [8] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease[J]. Lancet,1999,353(9159):1167-1173.
- [9] Varga EA, Kujovich JL. Management of inherited thrombophilia; guide for genetics professionals [J]. Clin Genet,2012,81(1):7-17.
- [10] Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders [J]. Blood, 2019,134(23):2082-2091.

(收稿日期:2022-02-15)