·指南与共识·

中国住院炎症性肠病患者静脉血栓栓塞症防治的专家共识意见

中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组

炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)是一类慢性非特异性肠道炎症疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease,CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)。IBD呈慢性病程、迁延不愈,易合并多种并发症,严重影响患者生命质量。IBD相关的并发症中,静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)是一类相对不常见,但可显著增加IBD病死率的疾病。VTE由深静脉血栓(deep venous thrombosis,DVT)和肺动脉栓塞(pulmonary embolism,PE)两大类组成。DVT是一类深静脉系统中血液异常凝集的疾病,以下肢DVT最为常见,还包括上肢深静脉、颅脑静脉窦等,另外腹腔内脏静脉血栓也是IBD合并DVT中值得关注的一类。DVT形成后栓子游走至肺动脉可引发PE。多个来自加拿大、欧洲、中国台湾的基于人群的调查显示,IBD患者VTE风险较健康人升高,且其风险与疾病活动密切相关[1-5]。

由于IBD患者合并VTE风险升高并可能带来严重不良后果,美国胃肠病协会(American College of Gastroenterology,ACG)、欧洲炎症性肠病学会(European Crohn's and Colitis Organization,ECCO)的指南推荐处于疾病活动期的UC患者应积极进行预防性抗凝治疗[6-7]。2015年,加拿大胃肠病学会(Canadian Association of Gastroenterology,CAG)制定了IBD患者VTE防治共识意见,指出IBD患者在疾病活动期或住院期间应积极开展预防性抗凝治疗[8]。近年来,由于中国IBD发病率呈迅速增长趋势,IBD患者高凝状态也引起了国内学者的广泛关注;多项临床研究显示IBD患者中存在凝血及血小板功能的异常[9-13]。在这些研究的基础上,国内学者总结了IBD患者中高凝状态形成的机制以及应对策略[14-17]。然而,在临床实践中,IBD患者合并VTE的防治仍未引起足够的重视。既往国内仅有数个案例报道IBD合并VTE事件[18-22]。最近,我国完成了一项IBD患者合并VTE情况调查的全国多中心回顾性研究,结果提示我国IBD患者VTE发生率与国外基于人群调查的结果相似,而我国住院IBD患者合并VTE的筛查及防治工作普遍不足[23]。

为提高IBD患者诊疗质量,对住院IBD患者能及时行VTE筛查和积极预防,减少VTE发生带来的不良后果,我们提出中国住院IBD患者VTE防治专家共识意见。本共识意见参考了国内外临床研究结果及VTE防治指南,结合我国国情和IBD患者特点,总结了关于中国住院IBD患者VTE防治的意见,力求为改善IBD患者预后提供指导和帮助。

中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组组织专家讨论制定本共识意见。由我国炎症性肠病专家组成共识意见专家小组,采用Delphi程序进行共识制定。专家分别进行文献检索、筛选、评价,确定共识意见需阐明的问题及推荐方案,通过电子邮件方式进行投票并由第三方计票,结果经专家讨论会讨论。初稿经炎症性肠病学组全体会议讨论修改,最终由专家审阅定稿形成本共识意见。投票等级分为a完全赞同(必不可少);b部分赞成,但有一定保留;c赞成,但有较大保留;d不赞成,但有一定保留;e完全不赞成。本共识意见中的推荐等级根据投票结果分为A级指标(强烈推荐),即a得票数为80%及以上;B级指标(推荐),a和b得票数相加为80%及以上;C级指标(建议考虑),即a、b和c得票数相加为80%及以上;未达C级指标则删去。

本共识意见分为4部分,包括IBD患者合并VTE风险、VTE筛查、VTE预防、合并VTE治疗。推荐意见18条,以下分别阐述。

一、IBD患者合并VTE的风险

1. 中国IBD疾病人群合并VTE的风险高于普通人群。等级判定:A

3项分别来自加拿大、英国、丹麦的大样本人群回顾性队列研究结果显示,IBD患者合并VTE风险较普通人升高2~3倍[1-3]。一项来自中国台湾地区基于人群的研究显示,IBD患者DVT发生率约为9.81/10 000人·年,发生风险是普通人的1.98倍;PE发生率为3.98/100 00人·年,发生风险是普通人群的1.8倍[4]。2017年一项基于我国IBD住院患者的全国多中心回顾性研究结果显示,住院IBD患者VTE发生率为41.45/10 000人·年,提示我国IBD患者合并VTE的风险较普通人群升高[23]。

2. 中、重度疾病活动是IBD患者发生VTE的重要危险因素。等级判定:B

多项研究表明约60%~80%的IBD患者在发生VTE事件时处于疾病活动期[2,6,24-26]。一项英国的研究结果显示,IBD活动期合并VTE风险是普通人群的8倍,而缓解期降低至2倍[2]。由于以上多个研究证据来源于使用激素治疗的患者,因此,本条共识意见中"中、重度疾病活动"的患者群体可以考虑为因疾病活动需要使用激素治疗的群体。

DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2018.02.002

通信作者:钱家鸣,100730 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科,Email:qianjiaming1957@126.com;曹倩,310018 杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院炎症性肠病中心,Email:caoq@zju.edu.cn

万方数据

3. 当IBD患者处于疾病活动期时，住院患者合并VTE风险高于非住院患者。等级判定：B

来自英国的研究表明，疾病活动的IBD患者住院期间VTE发生率为37.5/1000人·年，非住院期间发生率仅为6.4/1000人·年[2]。因此，疾病活动期住院IBD患者要警惕有发生VTE的风险。来自中国台湾地区的研究结果显示，住院超过2次的患者，其VTE发生风险较住院1次的患者升高[4]。住院可间接体现疾病活动，但同时住院本身也是发生VTE的独立危险因素。

二、住院IBD患者合并VTE的筛查和诊断

4. 对住院IBD患者，建议首先进行VTE风险评估。等级判定：B

4.1 由于下肢DVT和PE在VTE中发生率较高且预后不良，故VTE的风险评估应首先针对下肢DVT和PE开展，推荐使用Wells评分对IBD患者中上述两类血栓的发生风险进行评估[27]。具体评估方法参考表1、表2。等级判定：B

表1　下肢深静脉血栓Wells评分[27]

病史及临床表现	评分
肿瘤（治疗6个月内或姑息治疗）	1
瘫痪或近期下肢需要石膏固定	1
近期卧床≥3 d或近4周内大手术	1
沿深静脉走行的局部压痛	1
全下肢水肿	1
患侧较健侧下肢肿胀周径长≥3 cm	1
既往有下肢深静脉血栓形成病史	1
凹陷性水肿（患侧下肢）	1
患侧有浅静脉的侧支循环（非静脉曲张）	1
类似或与下肢深静脉血栓形成相近的诊断（如蜂窝织炎、Baker囊肿等）	-2

注：评分结果：≤0分为低风险；1～2分为中等风险；3分为高风险

表2　肺动脉栓塞Wells评分[27]

病史及临床表现	评分
有下肢深静脉血栓症状	3
无其他诊断符合现症状	3
心动过速，心率＞100次/min	1.5
近期卧床≥3 d或近4周内大手术	1.5
既往有下肢深静脉血栓、肺栓塞形成病史	1.5
咯血	1
肿瘤（治疗6个月内或姑息治疗）	1

注：评分结果：＜2分为低风险；2～6分为中等风险；＞6分为高风险

4.2 除下肢DVT和PE之外，IBD患者也可能合并内脏静脉血栓，其风险评估目前尚无评分标准，建议结合临床症状开展评估。当出现疑似内脏静脉血栓症状，且无法完全以IBD疾病活动解释时，应警惕内脏静脉血栓的发生。等级判定：B

来自西方IBD人群的研究发现，下肢DVT和PE是IBD患者最常见的VTE类型，内脏静脉血栓的发生率尚无大样本数据调查。我国的研究调查则表明IBD患者合并VTE的常见部位以下肢深静脉为主，其次为内脏静脉、肺动脉、上肢静脉等[23]。VTE位置不同，出现的症状不同。下肢DVT常表现为下肢疼痛、红肿、皮温升高等；PE常表现为呼吸困难、胸痛、咳嗽、咯血等。内脏静脉血栓的症状和其他不典型的VTE症状还表现为腹痛、肝酶升高、肾区叩痛、上肢水肿等，对于这些患者，尽管无相关的评分指导，但一旦出现相关症状，也应视为患者血栓风险升高，建议对患者开展进一步筛查。

5. D-二聚体是血栓前状态的指标，检测方法方便易行且应用广泛，建议将其作为住院IBD患者VTE筛查的常规项目，但需除外IBD所致升高及其他引起D-二聚体增高疾病。等级判定：B

D-二聚体为交联纤维蛋白的降解产物，是纤溶功能的指标。在急性VTE生成后，纤溶功能继发亢进，进而D-二聚体升高，因此D-二聚体升高被视作血栓前状态的灵敏指标。当D-二聚体高于500 μg/L（纤维蛋白原当量单位）和250 μg/L（D-二聚体单位）则提示血栓前状态。D-二聚体检测是国内现有医疗水平下相对便宜、简便的检查，故推荐作为IBD患者VTE筛查的常规项目。炎症活动、消化道出血时D-二聚体亦升高，D-二聚体正常有助于除外VTE。

6. 根据风险评估并结合D-二聚体，对VTE事件做进一步筛查。筛查方法包括血管超声、CT血管造影等。采取的VTE筛查方法应根据各医院条件而定。等级判定：B

6.1 患者Wells评分为低风险，若同时D-二聚体为正常范围内，则血栓发生可能性较低，一般无需进行其他VTE筛查。等级判定：B

6.2 患者Wells评分为低风险，若同时D-二聚体升高，则应进一步开展血管超声、CT血管造影等检查排除血栓诊断。等级判定：B

6.3 患者Wells评分为中、高风险，建议无论D-二聚体是否升高，均应开展血管超声、CT血管造影等检查排除血栓诊断。等级判定：B

VTE建议筛查流程见图1和图2。对于VTE低风险人群（无临床症状、Wells评分为低风险），结合已有证据，推荐将D-二聚体正常作为VTE的排除依据。D-二聚体的灵敏度较高，但特异性较差，D-二聚体升高与炎症等非特异性的原因有关，因此对VTE的排除价值高，但确诊价值有限[28]。一项来自加拿大的前瞻性研究结果显示，在活动期IBD患者中，尽管血管超声未发现VTE的证据，但60%患者有D-二聚体升高。因此，对D-二聚体升高的患者，建议进一步行影像学筛查VTE[27]。目前尚无充分证据支持常规血管超声筛查能有效降低内科住院患者因VTE事件带来的不良预后[29]。因此，不推荐所有住院患者常规行血管超声筛查。

若患者出现疑似VTE症状，其VTE风险已属中高危，此时无论是否存在D-二聚体升高，均应根据当地条件，进一步

万方数据

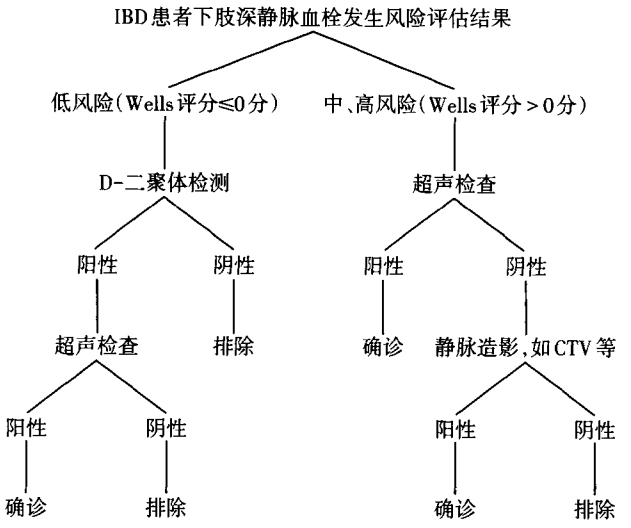


图1 下肢深静脉血栓筛查流程

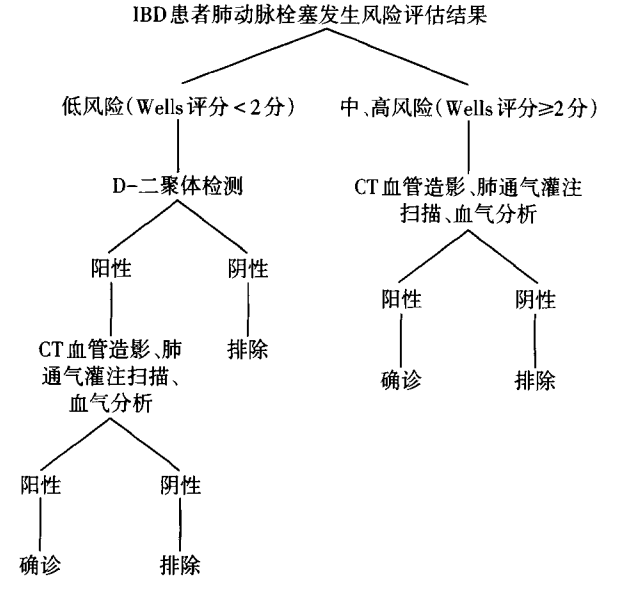


图2 肺动脉栓塞筛查流程

采用血管超声、CT肺动脉造影(CTPA)等筛查方式排除血栓诊断[27,30-31]。临床医生应依据患者症状选择筛查方式,高度疑诊下肢DVT时,若血管超声检查为阴性,可进一步进行静脉造影(如股静脉造影)检查,或多次复查超声;若影像学检查结果均为阴性,可初步排除VTE诊断。

7. 当患者存在内脏静脉血栓疑似症状时,无论D-二聚体是否升高,均建议开展进一步VTE筛查。具体筛查方式应根据各医院条件而定,建议结合腹部血管超声、腹部增强CT、CT血管造影等方式。等级判定:B

IBD患者合并内脏静脉血栓的临床表现多样,如腹痛、转氨酶升高、腰背痛等,当这些表现与IBD症状类似,但患者的临床症状无法用IBD本身疾病活动解释时,应警惕存在内脏静脉血栓并进行排查。内脏静脉血栓可合并下肢DVT,也可单独出现,以后者居多[23]。因此在筛查内脏静脉血栓时,应以腹部血管超声或其他腹部影像学筛查为重点。

三、住院IBD患者VTE的预防

8. 对住院IBD患者应开展VTE风险评估,并采取VTE预防措施。推荐使用Padua评分评估VTE发生风险。总体原则应遵循2018版《医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议》[32]。等级判定:A

8.1 对处于疾病重度活动期的成年住院IBD患者,临床医生与患者及家属充分沟通后,建议在住院期间采取相应VTE预防措施。等级判定:B

8.2 对住院的重度UC患者,推荐常规进行预防性药物抗凝治疗,并应积极控制炎症。等级判定:B

美国、英国、加拿大以及欧洲的IBD诊疗指南、共识意见均建议对重度IBD患者开展常规预防性抗VTE治疗[6-8,33-34]。多个研究表明,住院患者中,IBD患者的VTE风险是非IBD患者的1.5~2倍[2,35-37]。无症状VTE的发生率是有症状VTE的3倍。住院IBD患者发生VTE后,死亡风险是未合并VTE的IBD患者2.5倍[35]。我国一项多中心回顾性调查研究结果显示,34例合并VTE的IBD患者中1例死亡[23]。因此需积极预防IBD患者发生VTE。

根据2018版《医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议》,IBD为VTE高危人群,应积极关注VTE的防治,建议使用Padua评分对内科住院的IBD患者进行血栓风险评估,见表3[32-33]。疾病重度活动IBD患者,其手术、制动、激素使用概率增加,根据Padua评分,患VTE风险为高危,故建议在充分沟通和知情同意下采取VTE预防措施。

表3 Padua评分表[32]

危险因素	评分
活动性恶性肿瘤,且有局部或远端转移和(或)6个月内接受过化疗和放疗	3
既往有VTE病史	3
制动,患者身体原因或遵医嘱需卧床休息至少3 d	3
已有血栓形成倾向,抗凝血酶缺陷症,蛋白C或S缺乏,Leiden V因子或凝血酶原G20210A基因突变,抗磷脂抗体综合征	3
近期(≤1个月)创伤或外科手术	2
年龄≥70岁	1
心脏和(或)呼吸衰竭	1
急性心肌梗死和(或)缺血性脑卒中	1
急性感染和(或)风湿性疾病	1
肥胖(体质指数≥30 kg/m^2)	1
正在进行激素治疗	1

注:0~3分为低危,≥4分为高危

重度UC患者发生VTE的风险很高[37]。美国胃肠病协会指南、ECCO指南、加拿大胃肠病协会共识意见中均强调重度UC患者是VTE预防的重点对象,应常规行预防性抗凝治疗[6-8]。

预防性抗凝治疗相对安全,一项回顾性研究发现,196例存在直肠出血的住院IBD患者,使用抗凝治疗后仅6%患者出现少量出血,但无一例患者出现严重出血事件[38]。一项

万方数据

荟萃分析表明，在IBD患者（UC为主）中使用治疗剂量肝素不会增加出血风险[39]。

9. IBD患者因非IBD疾病活动而住院者，即使处于IBD缓解期，对于以下患者：40岁以上、因急性发作的疾病（发病急、病情变化快、症状重）住院且卧床时间≥3 d，合并其他VTE危险因素者，在不违背本次住院急性疾病诊疗原则且排除禁忌的前提下，可酌情考虑预防性抗凝治疗并密切观察。等级判定：C

住院是VTE的潜在诱发因素。英国的研究表明，处于疾病缓解期的住院IBD患者中，VTE绝对风险是疾病活动期的非住院IBD患者的3倍，而与处于疾病缓解期的非住院IBD患者相比较，这一风险可高达20倍；住院IBD患者即使处于疾病缓解期，其VTE风险较非IBD的其他住院患者上升1.48～1.85倍[35]。结合《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议》以及2018版《医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议》，合并VTE危险因素患者应重视VTE的预防，其中的高危因素包括：呼吸衰竭、COPD急性加重、急性脑梗死、心力衰竭（NYHA Ⅲ/Ⅳ级）、急性感染性疾病、急性冠脉综合征、VTE病史、恶性肿瘤、慢性肾脏疾病（肾病综合征）、遗传或获得性易栓症、肢体静脉曲张、中心静脉置管、雌激素或孕激素替代治疗、BMI＞30 kg/m^2、年龄＞75岁等[32,40]。

10. 对于住院IBD患者，无论是否处于疾病活动期，如将接受腹腔、盆腔等外科手术，在不违背围手术期处置原则的前提下，应开展围手术期预防性抗凝治疗，并密切观察。推荐使用Caprini评分指导围手术期预防性抗凝治疗的策略。总体原则应遵循2018版《医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议》[32]。等级判定：C

10.1 即将接受手术的IBD患者，其Caprini评分至少为3分，有药物抗凝指征，建议预防性药物抗凝治疗；若患者Caprini评分高于3分，建议手术住院期间在使用抗凝药物预防VTE的同时，加用机械预防。等级判定：B

10.2 Caprini评分高于3分的患者，建议术后抗凝治疗持续4周。如无特殊情况，不建议术后长期抗凝。等级判定：C

接受手术治疗的IBD患者（尤其是UC患者）的VTE风险是同样接受手术治疗的非IBD患者的2倍[41]。在接受结直肠手术的患者中，IBD患者合并VTE风险是肿瘤患者的7倍[42]。Caprini评分包括40余类不同的形成VTE的危险因素，用于评估VTE发生风险，并根据评分结果采取不同的预防措施，建议尽早活动、机械预防（0～1分）；药物或机械预防（2分）；药物加用机械预防（≥3分），见表4[43]。2018版《医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议》推荐把Caprini评分用于指导外科患者预防性抗凝策略[32]。根据Caprini评分，接受大手术的IBD患者的VTE风险评分至少为3分，因此均推荐药物预防性抗凝。行腹腔手术的IBD患者使用抗凝药物，其出血风险并未显著增加；但接受骨科手术的IBD患者中，出血风险会增加[36]。

接受盆腔、腹腔等外科手术的IBD患者，若存在其他VTE危险因素，如既往VTE病史、家族史、肿瘤病史等，推荐使用抗凝药物的同时加用机械预防[44]。

表4　Caprini评分表[43]

以下每个危险因素记1分

□年龄41～60岁；　□肥胖（BMI＞25 kg/m^2）；
□卧床的内科患者；　□IBD病史；
□近期大手术史（1个月内）；　□充血性心力衰竭（1个月内）；
□脓毒症（1个月内）；　□严重肺部疾病、含肺炎（1个月内）；
□肺功能异常（COPD）；　□急性心肌梗死；
□下肢水肿；　□静脉曲张；
□计划小手术；　□口服避孕药或激素替代治疗；
□妊娠期或产后（1个月内）；
□不良孕产史，包括不明原因的死胎、复发性自然流产（≥3次）、早产伴毒血症、生长受限胎儿分娩史；
□其他高危因素_____。

以下每个危险因素计2分

□年龄61～74岁；　□中心静脉置管；
□关节镜手术；　□大手术（＞45 min）；
□恶性肿瘤史；　□腹腔镜手术（＞45 min）；
□卧床（＞72 h）；　□固定石膏（1个月内）。

以下每个危险因素计3分

□年龄≥75岁；　□血栓家族史；
□深静脉血栓或肺动脉栓塞史；　□凝血酶原20210A阳性；
□凝血因子Ⅴ Leiden基因突变；　□狼疮抗凝物阳性；
□ 血清同型半胱氨酸升高；　□肝素诱导的血小板减少症；
□抗心磷脂抗体阳性；　□其他先天或后天VTE形成。

以下每个危险因素计5分

□脑卒中（1个月内）；　□多发性创伤（1个月内）；
□选择性下肢关节置换术；　□髋关节、骨盆或下肢骨折；
□急性脊髓损伤（瘫痪，1个月内）。

总分：_____（注：以上因素中，同类因素选择记分最高项，如肥胖、手术等）

评分	预防措施
0～1分	尽早活动，机械预防
2分	药物或机械预防
≥3分	药物加用机械预防

虽然约17%的VTE事件发生于术后院外，但尚无足够研究结果支持术后长期抗凝治疗利大于弊。根据美国胸科医师协会的相关指南及《中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南》推荐，对于术后IBD患者，若合并肿瘤病史、既往VTE病史等原因所致Caprini评分高于3分，建议术后继续抗凝4周或直至出院，但不推荐长期抗凝治疗[27,44-45]。

11. 对于计划行剖宫产的妊娠IBD患者，推荐住院期间使用抗凝药物（产后出血者慎用）。合并VTE危险因素的患者建议延长预防性抗凝治疗至产后6周。最终的围产期抗凝策略应与产科医生协商后决定。等级判定：B

IBD、住院和妊娠均是VTE的危险因素。来自英国、瑞典、美国的研究发现，计划行剖宫产的妊娠IBD患者在围产期住院的VTE风险是非妊娠患者的6倍，且产后的VTE风险相较于产前更高[46-48]。妊娠IBD患者更倾向于剖宫产，这是

万方数据

VTE的独立危险因素。因此推荐行剖宫产的妊娠IBD患者在住院期间使用抗凝药物预防VTE,但产后出血者慎用。若妊娠患者存在VTE危险因素(具体见第9条目),例如既往VTE病史,建议延长预防性抗VTE治疗至产后6周。

12. 预防性抗凝治疗主要包括药物抗凝和机械预防,其中抗凝药物推荐低分子肝素、低剂量普通肝素或磺达肝癸钠。不推荐抗血小板药物如阿司匹林、氯吡格雷代替上述药物用于预防性抗凝治疗。推荐使用间歇性充气加压进行机械预防,若无条件使用间歇性充气加压,可次选人工被动活动、过膝加压弹力袜等。等级判定:B

12.1 使用药物预防性抗凝前应评估患者出血风险。活动性大出血、失血性休克、严重凝血功能障碍是药物抗凝治疗的绝对禁忌症;出血导致的血红蛋白明显下降、需要输血等是药物抗凝治疗的相对禁忌症,此时应严格评估利弊,谨慎使用药物预防VTE。等级判定:B

12.2 对合并严重消化道出血的患者,或者可能发生活动性大出血、失血性休克、血红蛋白短期内明显变化、需要输血的患者,推荐仅使用间歇性充气加压进行机械预防。若无条件使用间歇性充气加压,可次选人工被动活动、过膝加压弹力袜。当胃肠道出血症状减轻或得到控制、血流动力学稳定后,推荐及时改为药物预防性抗凝治疗。等级判定:B

药物使用推荐选用以下三种之一:低分子肝素、低剂量普通肝素或磺达肝癸钠。药物具体使用方法参考我国《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议(2015)》,在药物预防性抗凝过程中注意监测出血风险[40]。新型口服抗凝药物如直接Xa因子抑制剂(如利伐沙班)用于VTE预防仍缺乏足够证据,因此不推荐[31,49]。

既往研究表明,预防性抗凝治疗不会显著增加出血风险,但可显著降低内科及外科住院的IBD患者合并VTE的风险[3,36]。抗凝治疗的收益和出血风险两者间的平衡始终是临床医生关注的对象,因此在使用药物预防性抗凝治疗前,应评估患者出血风险,推荐参考《医院内VTE栓塞症防治与管理建议》中相关评估方法评估患者的出血风险,对出血风险低危的患者开展药物预防性抗凝[32]。

在出血风险高危的患者中不推荐药物性抗凝,此时建议换为机械预防。其中间歇性充气加压对下肢DVT的预防有效,推荐严重活动性出血患者使用,但此项目尚未在临床常规开展[50]。人工被动活动适用于我国国情,易于在临床开展,因此推荐为次选。过膝加压弹力袜预防VTE效果优于膝下弹力袜,可作为下肢DVT的初级预防;然而CLOTS1研究发现其降低6个月内死亡率的效果差异并无统计学意义,且远期疗效不确定,因此不推荐将其作为机械预防的首选[51]。

13. 对既往无VTE病史、VTE风险评估为低危的青少年住院IBD患者,由于VTE发生率低,即使处于疾病重度活动期,不常规建议药物预防性抗凝治疗。等级判定:C

虽然IBD患者比非IBD患者的VTE风险升高,但青少年IBD患者发生VTE的绝对风险远低于高龄IBD患者[3,35,52]。丹麦的研究结果显示,青少年IBD患者的VTE发生率为8.9/10 000人·年,而年龄大于60岁的IBD患者为54.6/10 000人·年[3]。再结合药物预防治疗的依从性,不推荐在低龄IBD人群中使用药物预防性抗凝。

四、住院IBD患者合并VTE的治疗

14. 住院IBD患者合并VTE的治疗应遵循中国《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》[27]。首选低分子肝素联合维生素K拮抗剂作为深静脉VTE的治疗药物。与血管外科、介入科等合作决定是否联合手术、介入治疗。等级判定:B

根据《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第3版)》,建议首选低分子肝素联合维生素K拮抗剂治疗VTE[27]。国际标准化比值(INR)稳定在2.0~3.0并持续24 h后停用低分子肝素,继续华法林治疗。对于高度怀疑VTE形成者,即使未确诊,建议在无绝对药物禁忌情况下首先开始药物抗凝治疗;VTE确诊后进一步考虑是否选择溶栓、下腔静脉滤器植入等介入治疗。

15. 确诊为急性内脏静脉血栓的IBD患者,若有相关症状,则推荐抗凝治疗;若无症状,建议与血液科讨论,必要时抗凝治疗。等级判定:B

若患者确诊为无症状急性内脏静脉血栓(即内脏静脉血栓为偶然发现),且在进一步检查评估(可请专科会诊等)、排除合并下肢DVT和PE、排除潜在的血栓危险因素的前提下,可不使用抗凝药物治疗。内脏静脉血栓的研究证据较少,因此治疗参考了美国胸科医师协会的推荐[53]。对于无症状的内脏静脉血栓,若累及范围广,或在随访的影像学检查发现有所进展,也应该考虑抗凝治疗。当无法区分症状来自于VTE还是IBD疾病活动时,推荐选择抗凝治疗[53]。

16. 合并VTE的IBD患者,包括有症状的内脏静脉血栓患者,其抗凝治疗疗程应结合患者IBD活动性考虑,并兼顾是否合并可逆的VTE危险因素。等级判定:A

16.1 疾病活动期初发VTE的住院IBD患者,应至少药物抗凝治疗至IBD缓解后3个月,甚至长期使用抗凝药物。等级判定:B

16.2 疾病缓解期初发VTE的住院IBD患者,若无其他VTE危险因素,建议长期药物抗凝治疗,并定期(推荐3个月)随访调整抗凝治疗策略。等级判定:B

16.3 疾病缓解期初发VTE的住院IBD患者,若存在与IBD无关的、可逆的VTE危险因素,药物抗凝治疗应不少于3个月、且至少持续治疗至危险因素解除后1个月。等级判定:B

一项欧洲多中心随访发现,在无VTE危险因素而初发VTE的IBD患者中,停止抗凝药物后,有近1/3的患者会出现复发,且IBD是复发的独立危险因素[44]。因此推荐持续抗凝,但抗凝方案应随患者的出血风险、疾病活动性变化而调整。根据美国胸科医师指南,若患者仅出现1次孤立的远端下肢DVT,则复发风险减半,只需抗凝治疗3个月[53-54]。

在合并VTE的IBD患者中,仅1/4的患者存在其他的VTE危险因素,包括手术、外伤、服用避孕药、深静脉置管[25,54]。这与我国多中心调查的结果一致[23]。存在其他VTE危险因

万方数据

素的IBD患者VTE复发风险较低，因此推荐抗凝治疗3个月，而非持续性的抗凝治疗，这与美国胸科医师协会的指南推荐相符[46]。IBD疾病活动是VTE的危险因素之一，IBD疾病活动期的VTE复发风险高，因此推荐抗凝治疗延续至疾病缓解后3个月[2]。

17. IBD患者若在住院期间发生VTE，通常无需常规检测是否存在遗传、获得性易栓症（如蛋白S、蛋白C、抗凝血酶活性、抗磷脂抗体谱测定等）。但若医院有条件，可在保证VTE防治的基础上积极寻找VTE形成的潜在基础疾病，如上述遗传、获得性凝血功能异常等。等级判定：C

遗传性的凝血功能异常在IBD患者中并无显著增加[55-58]。IBD患者的凝血功能异常，如蛋白C、蛋白S、抗凝血酶活性减少等，多与疾病活动性有关[59-61]。凝血功能异常的检测结果不会影响VTE的治疗策略，因此只在有条件且不耽误治疗时推荐。

18. 青少年IBD患者合并VTE的防治策略应参考相关指南，并与儿科医生共同制定[62]。等级判定：B

18.1 对于小于18岁的初发VTE的IBD患者，应与儿科医生共同商议治疗策略。若存在与IBD无关的可逆VTE危险因素，推荐使用抗凝药物至少3个月，且至少持续至危险因素解除后1个月。等级判定：B

18.2 对于小于18岁的IBD合并VTE的患者，应与儿科医生共同商议治疗策略。若处于疾病活动期，则应至少药物抗凝至IBD疾病缓解后的3个月，而非总共抗凝3个月或持续使用抗凝药物。等级判定：C

有病例回顾研究发现青少年IBD患者的VTE复发率大概为10%，但支持证据较少[63]。因此，目前推荐青少年IBD合并VTE的治疗与预防复发策略应参考已有的相关指南，并与儿科医生共同协商[62]。

执笔人：高翔（VTE风险）、曹倩（VTE筛查）、何瑶（VTE预防）、王玉芳（VTE治疗）

投票人名单（按姓氏汉语拼音顺序排序）：曹倩（浙江大学医学院附属邵逸夫医院）；曹晓沧（天津医科大学总医院）；陈旻湖（中山大学附属第一医院）；窦艳（中国人民解放军总医院）；杜奕奇（上海长海医院）；甘华田（四川大学华西医院）；高翔（中山大学附属第六医院）；顾芳（北京大学第三医院）；韩英（解放军陆军总医院）；何瑶（中山大学附属第一医院）；胡品津（中山大学附属第六医院）；胡益群（厦门大学附属中山医院）；黄梅芳（武汉大学中南医院）；霍丽娟（山西医科大学第一医院）；江学良（济南军区总医院）；李瑾（武汉大学中南医院）；李俊霞（北京大学第一医院）；李延青（山东大学齐鲁医院）；梁洁（空军军医大学西京消化病医院）；刘玉兰（北京大学人民医院）；刘占举（上海市第十人民医院）；梅俏（安徽医科大学第一附属医院）；缪应雷（昆明医科大学第一附属医院）；庞智（苏州市立医院）；钱家鸣（北京协和医院）；王承党（福建医科大学附属第一医院）；王化虹（北京大学第一医院）；王玉芳（四川大学华西医院）；吴开春（空军军医大学西京消化病医院）；吴小平（中南大学湘雅二医院）；杨红（北京协和医院）；于成功（南京大学医学院附属鼓楼医院）；张红杰（南京医科大学第一附属医院）；张晓岚（河北医科大学第二医院）；张亚历（南方医科大学南方医院）；郑鹏远（郑州大学第五附属医院）；郑萍（同济大学附属东方医院）；郑长青（中国医科大学附属盛京医院）；智发朝（南方医科大学南方医院）；钟捷（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；朱维铭（南京军区南京总医院）；邹开芳（华中科技大学同济医学院附属协和医院）

血液专业和血管外科专业审阅人：朱铁楠（北京协和医院），刘暴（北京协和医院）

参 考 文 献

[1] Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study[J]. Thromb Haemost, 2001, 85(3): 430-434.

[2] Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study[J]. Lancet, 2010, 375(9715): 657-663. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2.

[3] Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study[J]. Gut, 2011, 60(7): 937-943. DOI: 10.1136/gut.2010.228585.

[4] Chung WS, Lin CL, Hsu WH, et al. Inflammatory bowel disease increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the hospitalized patients: a nationwide cohort study[J]. Thromb Res, 2015, 135(3): 492-496. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.025.

[5] 董旭暘，吕红，陈轩馥，等. 炎症性肠病13例血栓并发症临床特点分析[J]. 中国实用内科杂志，2018，(03)：213-216. DOI：10.19538/j.nk2018030110.

[6] Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(3): 501-523; quiz 524. DOI: 10.1038/ajg.2009.727.

[7] van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations[J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(1): 1-33. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.005.

[8] Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian association of gastroenterology[J]. Gastroenterology, 2014, 146(3): 835-848.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.042.

[9] 黄庆科，黄智铭. 炎症性肠病患者的vWF、血小板检测及其临床意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2003，(3)：282-283. DOI：10.3969/j.issn.1006-5709.2003.03.028.

[10] 汪亮，何莉. 炎症性肠病的凝血功能研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2015，(8)：946-949. DOI：10.3969/j.issn.1006-5709.2015.08.014.

万方数据

[11] 沈骏,周笑甜,冉志华,等.凝血和纤溶状态的变化对炎症性肠病疾病活动性的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2008,(4):305-308. DOI:10.3969/j.issn.1006-5709.2008.04.015.

[12] 刘维新,张绅,戴聪,等.血液学检查常见指标与炎症性肠病炎症活动度及严重程度的相关性[J].世界华人消化杂志,2013,(33):3654-3660. DOI:10.11569/wcjd.v21.i33.3654

[13] 徐帆,陈璐,涂斌.凝血功能紊乱与炎症性肠病的关联研究[J].现代中西医结合杂志,2017,(22):2506-2508. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2017.22.039.

[14] 周欣,程计林.炎症性肠病血栓栓塞及其血栓前状态的研究进展[J].国外医学(消化系疾病分册),2000,(4):209-213.

[15] 李延青,张岩.炎症性肠病高凝状态与干预策略[J].医学与哲学,2017,(8):10-12,30. DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2017.04b.03.

[16] 田玲玲,黄留业.炎症性肠病与血栓栓塞性疾病[J].世界华人消化杂志,2017,(07):589-595. DOI:10.11569/wcjd.v25.i7.589.

[17] 甘冠华,杨丽敏,王进.炎症性肠病患者血栓形成机制及抗凝治疗现状[J].世界华人消化杂志,2016,(02):236-241. DOI:10.11569/wcjd.v24.i2.236.

[18] 刘桂敏,杨栋,唐晓颇.溃疡性结肠炎并发血栓栓塞二例[J].中华内科杂志,1999,(4):279. DOI:10.3760/j.issn:0578-1426.1999.04.024.

[19] 郑家驹.依诺肝素治疗溃疡性结肠炎合并左腓肠肌静脉血栓1例[J].现代消化及介入诊疗,2007,(4):260-261. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2007.04.022.

[20] 贾树杰,李书香,马擘.溃疡性结肠炎并发下肢深静脉血栓2例分析[J].中国误诊学杂志,2006,(21):4272-4273. DOI:10.3969/j.issn.1009-6647.2006.21.177.

[21] 丁永杰,时国朝,程齐俭,等.溃疡性结肠炎合并多发栓塞一例及文献复习[J].中国呼吸与危重监护杂志,2012,(3):278-281. DOI:10.3969/j.issn.1671-6205.2012.03.017.

[22] 刘宗涛.溃疡性结肠炎并颈内动脉血栓栓塞、脑梗死一例报告[J].中华神经科杂志,2005,(11):700,708. DOI:10.3760/j.issn:1006-7876.2005.11.018.

[23] 柳婧,高翔,陈烨,等.中国炎症性肠病患者深静脉血栓情况调查:一项全国多中心回顾性研究[J].中华炎性肠病杂志:中英文,2017,1(1):24-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367X.2017.01.007.

[24] Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(1):97-101. DOI:10.1046/j.1572-0241.2003.04026.x.

[25] Papay P, Miehsler W, Tilg H, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2013, 7(9):723-729. DOI:10.1016/j.crohns.2012.10.008.

[26] Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism?[J]. Gut, 2004, 53(4):542-548. DOI:10.1136/gut.2003.025411.

[27] 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].中华普通外科杂志,2017,(9):807-812. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.09.032.

[28] Nguyen GC, Wu H, Gulamhusein A, et al. The utility of screening for asymptomatic lower extremity deep venous thrombosis during inflammatory bowel disease flares:a pilot study[J]. Inflamm Bowel Dis, 2013,19(5):1053-1058. DOI:10.1097/MIB.0b013e3182802a65.

[29] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, 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. DOI:10.1378/chest.11-2296.

[30] Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl):e351S-e418S. DOI:10.1378/chest.11-2299.

[31] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis[J]. N Engl J Med, 2003,349(13):1227-1235. DOI:10.1056/NEJMoa023153.

[32] 中国健康促进基金会血栓与血管专项基金专家委员会,中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会.医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议[J].中华医学杂志,2018,(18):1383-1388. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.18.003.

[33] Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults[J]. Gut, 2011, 60(5):571-607. DOI:10.1136/gut.2010.224154.

[34] Bitton A, Buie D, Enns R, et al. Treatment of hospitalized adult patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(2):179-194; author reply 195. DOI:10.1038/ajg.2011.386.

[35] Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(9):2272-2280. DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.02052.x.

[36] Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization-based major comorbidity of inflammatory bowel disease in Canada[J]. Can J Gastroenterol, 2007,21(8):507-511.

[37] Wang JY, Terdiman JP, Vittinghoff E, et al. Hospitalized ulcerative colitis patients have an elevated risk of thromboembolic events[J]. World J Gastroenterol, 2009,15(8):927-935.

[38] Ra G, Thanabalan R, Ratneswaran S, et al. Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients[J]. J Crohns Colitis, 2013,7(10):e479-485. DOI:10.1016/j.crohns.2013.03.002.

[39] Shen J, Ran ZH, Tong JL, et al. Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007,26(5):653-663. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03418.x.

[40] 《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防的中国专家建议》写,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

万方数据

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.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.04.002.

[41] Merrill A, Millham F. Increased risk of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with inflammatory bowel disease: a study of national surgical quality improvement program patients[J]. Arch Surg, 2012,147(2):120-124. DOI:10.1001/archsurg.2011.297.

[42] Scarpa M, Pilon F, Pengo V, et al. Deep venous thrombosis after surgery for inflammatory bowel disease: is standard dose low molecular weight heparin prophylaxis enough?[J]. World J Surg, 2010,34(7):1629-1636. DOI:10.1007/s00268-010-0490-8.

[43] Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism[J]. Am J Surg, 2010, 199(1 Suppl):S3-10. DOI:10.1016/j.amjsurg.2009.10.006.

[44] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical 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): e227S-e277S. DOI: 10.1378/chest.11-2297.

[45] 刘凤林,秦净.从指南到实践:解析《中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南》[J].协和医学杂志, 2018,(2):144-149. DOI:10.3969/j.issn.1674-9081.2018.02.008.

[46] Sultan AA, Tata LJ, West J, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population - based cohort study from the United Kingdom[J]. Blood, 2013,121(19):3953-3961. DOI:10.1182/blood-2012-11-469551.

[47] McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the patient with inflammatory bowel disease: fertility, treatment, delivery, and complications[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2016,45(2): 285-301. DOI:10.1016/j.gtc.2016.02.006.

[48] Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, et al. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009,7(3): 329-334. DOI:10.1016/j.cgh.2008.10.022.

[49] 中华医学会外科学分会血管外科学组.利伐沙班临床应用中国专家建议——深静脉血栓形成治疗分册[J].中国血管外科杂志(电子版), 2013,(4):209-213.

[50] Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial [J]. Lancet, 2013, 382 (9891):516-524. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61050-8.

[51] Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. The effect of graduated compression stockings on long - term outcomes after stroke: the CLOTS trials 1 and 2[J]. Stroke, 2013,44(4):1075-1079. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.680298.

[52] Nylund CM, Goudie A, Garza JM, et al. Venous thrombotic events in hospitalized children and adolescents with inflammatory bowel disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013,56(5):485-491. DOI:10.1097/MPG.0b013e3182801e43.

[53] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012,141 (2 Suppl):e419S-e496S. DOI:10.1378/chest.11-2301.

[54] Nguyen GC, Sharma S. Feasibility of venous thromboembolism prophylaxis during inflammatory bowel disease flares in the outpatient setting: a decision analysis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19 (10) : 2182 - 2189. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829c01ef.

[55] Bernstein CN, Sargent M, Vos HL, et al. Mutations in clotting factors and inflammatory bowel disease[J]. Am J Gastroenterol, 2007,102(2):338-343. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00974.x.

[56] Kader HA, Berman WF, Al-Seraihy AS, et al. Prevalence of factor V G1691A(Leiden), prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase C677T thrombophilic mutations in children with inflammatory bowel disease [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002,35(5):629-635.

[57] Liang J, Wu S, Feng B, et al. Factor V Leiden and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta - analysis [J]. J Gastroenterol, 2011,46(10):1158-1166. DOI:10.1007/s00535-011-0441-7.

[58] Zhong M, Dong XW, Zheng Q, et al. Factor V Leiden and thrombosis in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis[J]. Thromb Res, 2011,128(5):403-409. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.07.014.

[59] Magro F, Dinis-Ribeiro M, Araújo FM, et al. High prevalence of combined thrombophilic abnormalities in patients with inflammatory bowel disease [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003,15(11):1157-1163. DOI:10.1097/01.meg.0000085474.12407.ce.

[60] Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Mouzas IA, et al. Resistance to activated protein C and low levels of free protein S in Greek patients with inflammatory bowel disease[J]. Am J Gastroenterol, 2000,95(1):190-194. DOI:10.1111/j.1572-0241.2000.01683.x.

[61] Cakal B, Gokmen A, Yalinkilic M, et al. Natural anticoagulant protein levels in Turkish patients with inflammatory bowel disease [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2010,21(2):118-121. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328335d025.

[62] Monagle P, AKC C, Goldenberg NA, 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. DOI: 10.1378/chest.11-2308.

[63] Lazzerini M, Bramuzzo M, Maschio M, et al. Thromboembolism in pediatric inflammatory bowel disease: systematic review [J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(10): 2174-2183. DOI: 10.1002/ibd.21563.

(收稿日期:2018-02-25)

(本文编辑:张敏　古敏怡)

万方数据