

抗凝药物在血流动力学稳定的肺栓塞患者治疗中的研究进展

孟媛¹, 党乐婷¹, 温红侠²

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院呼吸内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年3月17日; 录用日期: 2023年4月12日; 发布日期: 2023年4月19日

摘要

由于近年来新型口服抗凝药物的出现, 肺栓塞患者的药物治疗不再是单一的通过静脉注射肝素和/或维生素k拮抗剂进行抗凝治疗。新型抗凝药物的出现给肺栓塞患者提供更多、更优的治疗方案。在特殊人群, 如合并肥胖、肝衰竭、肾衰竭、高龄、恶性肿瘤、儿童和新型冠状病毒感染等, 可以根据不同人群选择不同的抗凝药物, 制定个体化的抗凝方案。

关键词

肺栓塞, 抗凝剂, 直接口服抗凝剂

Research Progress of Anticoagulant Drugs in the Treatment of Hemodynamically Stable Pulmonary Embolism Patients

Yuan Meng¹, Leting Dang¹, Hongxia Wen²

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Respiratory Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 17th, 2023; accepted: Apr. 12th, 2023; published: Apr. 19th, 2023

Abstract

Due to the emergence of new oral anticoagulants in recent years, medical treatment for patients with pulmonary embolism is no longer a single anticoagulant therapy with intravenous heparin and/or vitamin k antagonists. The emergence of new anticoagulant drugs provides more and bet-

ter treatment options for patients with pulmonary embolism. Especially in special populations, such as obesity, liver failure, kidney failure, the elderly, malignant tumors, children and novel coronavirus infection, different anticoagulant drugs can be selected according to different populations, and individualized anticoagulant programs can be developed.

Keywords

PE (Pulmonary Embolism), Anticoagulant, DOAC (Direct Oral Anticoagulants)

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺栓塞(Pulmonary embolism, PE)是指各种栓子堵塞肺动脉主干及其分支,从而引发一系列临床症状的综合征,在所有栓子中,90%以上是血栓,其他栓子还包括肿瘤、脂肪或空气等。不同危险分层的肺栓塞抗凝治疗方案也不同,对血流动力学不稳定伴右心功能不全的肺血栓栓塞症高危患者,应先行溶栓治疗,随后给予抗凝治疗;对血流动力学稳定,但右心室功能不全的肺血栓栓塞症中危组患者,根据有无禁忌症,可考虑是否给予溶栓治疗,但必要进行抗凝治疗;对血流动力学稳定且无右心功能不全的肺血栓栓塞症低危组患者,应给予抗凝治疗。而本文重点是阐述血栓性肺栓塞且血流动力学稳定的肺栓塞患者不同抗凝药物治疗的特点。

2. 抗凝药物的机制

2.1. 普通肝素(UFH)

来源于猪或牛组织,是一种肠外抗凝剂,通过抗凝血酶使凝血酶(IIa)和 Xa 因子失活,短半衰期使得 UFH 成为 PE 患者的首选抗凝剂,静脉注射途径是休克和/或低血压的首选给药方式。肝素诱导的血小板减少症(Heparin induced thrombocytopenia, HIT)引起了对 UFH 在 PE 治疗中的使用的担忧,据报道,死亡率为 20%~30%的患者的总发病率高达 7%,并因人群(外科与药物)、肝素使用时间和使用类型等因素而不同[1] [2]。使用肝素治疗剂量的患者建议每 2~4 天或更频繁地监测一些高风险患者的血小板。值得关注的药物不良反应是 HIT 和大出血,如颅内和胃肠道出血;另一个值得关注的副作用是约 30%的成年患者报告的骨密度显著降低,2%至 3%的成年患者接受肝素治疗至少 1 月或更长一段时间后出现症状性骨折[3]。

2.2. 低分子肝素(LMWHs)

包括依诺肝素和达肝素,为平均分子量小于 UFH 的 50%,具有皮下注射和按体重给药的优点。LMWHs 在深静脉血栓形成和 VTE 预防方面优于 UFH,并可能进一步降低肺栓塞的发生和死亡率,但肝素诱导的血小板减少症的影响尚不确定[4]。尽管与 UFH 相比,低分子肝素的 HIT 风险较低,但建议将基线血小板计数作为考虑 HIT 发展的基础。已知既往有 HIT 病史的患者,为防止再次出现 HIT,应避免使用低分子肝素进行治疗,可选择其他更安全的抗凝药物[3]。

2.3. 维生素 K 拮抗剂(VAK)

通过拮抗维生素 K 使肝脏合成凝血酶原及因子 VII、IX、X 减少而起到抗凝作用,代表药物如华法

林等 VKA 在 PE 治疗中继续发挥作用,尤其是在严重肾功能不全、抗磷脂综合征和经济困难且无力支付 DOAC 的患者中。华法林监测建议采用国际标准化比值(INR)监测。在患者使用华法林治疗前几天的初始高凝状态下建议使用 UFH、LMWH 或磺达肝素桥接至少 5 天,直到 INR 达到 2~3 [5]。几十年来, VKA 一直是口服抗凝的金标准,而富含维生素 K 的食物,如油、脂肪、肝脏、坚果和绿色蔬菜,可能会限制其疗效。INR 监测和食物及药物的相互作用限制了华法林的使用。

2.4. 磺达肝癸钠

是第一个合成的五糖和选择性靶向 Xa 因子的选择性新型抗凝剂,被批准用于预防和治疗深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE),理论上不会导致 HIT。与直接口服抗凝剂相比,磺达肝癸钠具有 100% 的皮下注射绝对生物利用度,起效快,半衰期长(终末半衰期为 17~21 h),直接经过肾脏排泄,不良反应较少,在预防包括 COVID-19 患者在内的急症患者的 VTE 方面起着关键作用。报告表明,磺达肝癸钠是孕妇的一种可用治疗选择,当存在 LMWH 使用禁忌证或耐受性不佳时[6]。Dempfle 等人在德国进行了一项回顾性、多中心、队列研究,包括产前、围产期和/或产后接受磺达肝癸钠治疗 ≥ 7 天预防/VTE 的女性,所有受试者均接受 LMWH 作为一线治疗和普通肝素,由于肝素过敏(41.7%)或 HIT (10.0%),治疗改为磺达肝癸钠。在治疗期间,没有观察到 VTE 事件或肝酶增加。研究结果显示,磺达肝癸钠用于孕妇耐受性良好[7]。

2.5. 直接口服抗凝剂(DOAC)

包括利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班和达比加群酯。与传统口服抗凝药相比,利伐沙班抗凝效果显著,且方便安全[8]。应用利伐沙班和阿哌沙班前不需要胃肠外抗凝,可做到单药抗凝;而达比加群和依度沙班应用前则需要 5 天胃肠外抗凝的桥接[9]。

2.5.1. 利伐沙班

一种直接 Xa 因子抑制剂,其口服生物利用度为 10 mg 剂量约 80%至 100%,20 mg 剂量的可达 66%,剂量 ≥ 15 mg 通过食物改善。不建议在 CrCL < 30 mL/min 的患者中使用,且禁用于 CrCL < 15 mL/min 的药物,利伐沙班不可用于透析[10] [11]。

2.5.2. 达比加群酯

直接凝血酶(IIa)抑制剂,对于 CrCl > 30 mL/min 的患者,静脉外抗凝 5~10 d 后,治疗剂量为每天两次口服 150 mg [12]。达比加群应在下一剂肠外抗凝剂结束前 0~2 h 开始使用或在 UFH 停止时开始使用。任何能增加出血风险的药物、食物等,如抗血小板药物、抗凝剂和溶栓药物,都将被视为主要的药物相互作用[12]。建议在开始达比加群治疗进行肾功能评估。建议对严重肾损害患者(CrCl < 30 mL/min 或更低)的达比加群剂量进行剂量调整。达比加群禁忌用于机械心脏瓣膜患者[13]。且在预防 VTE 复发方面与华法林一样有效,并且无论患者是否出现有症状的 PE (伴有或不伴有 DVT)或仅伴有有症状的 DVT,其出血风险都较低。

2.5.3. 依度沙班

2015 年在美国和欧洲获批的用于治疗 PE 的 X 因子抑制剂,批准主要基于 Hokusai VTE 研究,该研究评估了 3319 名 PE 患者[14]表明依度沙班较华法林出血风险低,被批准用于非瓣膜性心房颤动患者中风和全身性栓塞的预防治疗,并用于 VTE 的治疗,但阿哌沙班和利伐沙班没有预防复发性 VTE 或预防全膝关节和髋关节置换术的适应症[15]。

3. 不同抗凝药物的优劣

目前的抗凝管理指南倾向于直接口服抗凝剂(DOAC)作为治疗 PE 的初始和长期治疗;相比之下,

DOAC 的出血风险有所不同, 与华法林相比, DOAC 显示出血风险较小; 然而, 与华法林相比, 在房颤患者使用达比加群、利伐沙班和依多沙班的胃肠道出血可能更高。低分子量肝素(LMWH)可作为 DOAC 和 VKA 治疗的替代治疗。而 PE 抗凝治疗的持续时间至少为三个月, 在特定情况下可延长。对于因手术或非手术引起的 PE 患者, 建议抗凝时间为三个月。在无原因 PE 患者中, 出血风险决定持续时间, 但在高出血风险患者中, 持续时间仍为三个月[16]。出血仍然是抗凝治疗的难题。硫酸鱼精蛋白和维生素 K 等逆转剂已分别用于治疗肝素和华法林引起的相关出血。鱼精蛋白硫酸盐是一种逆转 UFH 和 LMWH 相关出血的逆转剂。由于 UFH 半衰期短, 大多数情况下可能不需要使用逆转剂。鱼精蛋白只能部分逆转 LMWH。由于其体积小, 精蛋白无法逆转磺达肝素[17]。维生素 K 优先口服给药, 不建议皮下注射。4 因子凝血酶原复合物浓缩物(4F-PCC)作为华法林相关性出血的逆转剂, 而非新鲜冷冻血浆(FFP)。逆转剂 andexanetandexanet alfa 已可用于阿哌沙班和利伐沙班相关出血, 而伊达鲁单抗已被开发并用作达比加群的逆转剂, 对达比加群的亲和力较普通凝血酶高。

4. 特殊人群抗凝药物管理

PE 在特殊人群中抗凝是一个难点, 如合并肥胖、肾功能不全、肝损伤、癌症、老年及新冠肺炎的患者, 在选择 DOAC、LMWH、UFH 和 VKA 等治疗方面, 应根据不同抗凝药的适应症给予更便捷、安全的治疗方案。

4.1. 肥胖

相关 Meta 分析[18]得出与 VKA/LMWH 相比, DOAC 治疗肥胖和病态肥胖患者的 VTE 复发率没有差异, 但 DOAC 与 VKA-LMWH 相比可能降低 MB 的风险。DOAC 治疗肥胖患者 VTE 的临床数据目前来看比较局限, 我们应在该人群中进行大量随机对照试验[19]。

4.2. 肾功能障碍(CKD)

关于 DOAC 在 CKD 患者中的临床数据有限, 一些正在进行的研究可能提供 DOAC 优于 VKA 的证据。目前, 在轻至中度 CKD 患者中, DOAC 优于华法林, 并且在晚期 CKD 患者可能会考虑使用 DOAC; 应减量应用的抗凝药物包括利伐沙班、达比加群、依多沙班, 阿哌沙班可按标准剂量应用; 在 CKD4 期, 除达比加群禁用外, 其余均减量应用。欧洲建议禁止 eGFR < 15 mL/min 或血透患者使用所有 DOAC, 而美国食品和药物管理局允许在这些患者中使用阿哌沙班。欧洲心脏病学会(ESC)和加拿大心血管病学会的指南推荐轻至中度 CKD 患者服用 DOAC 而非华法林。ESC 指南建议在严重 CKD 患者中优先使用 DOAC [20]。

4.3. 肝功能障碍(CLD)

肝硬化患者通常国际标准化比值(INR)和活化部分凝血活酶时间(APTT)异常升高。住院期间发生 VTE 的肝硬化患者是未发生 VTE 患者住院死亡风险的两倍[21]。与深静脉血栓形成相比, 肺栓塞在肝硬化中明显具有更高的死亡风险。华法林可用于肝功能障碍患者。肝病导致的基线 INR 升高可能导致华法林治疗期间 INR 目标不明确。目前在肝病中使用 DOAC 证据不足, 传统治疗并不是肝硬化患者的最佳方案, 未来研究需要证实有助于管理血栓形成而不增加出血风险并改善 VTE 相关肝硬化患者的预后。

4.4. 癌症

PE 与癌症之间的病理生理学和流行病学联系已得到充分证实。据估计, 大约 15% 的癌症患者将经历 VTE [22]。癌症患者 VTE 的风险是正常人群的 4~7 倍[23]。几十年来, LMWH 被认为是癌症相关 PE 的

一线治疗,但近几年 DOAC 已取代 LMWH 的地位并成为癌症患者并发 PE 抗凝治疗的首选药物,治疗应无限期持续或直至癌症康复[24]。一项针对 576 名癌症和急性 VTE 患者[25]的随机临床试验报告称,DOAC 在复发性 VTE 方面不劣于 LMWH,出血率也相似。美国血液协会 2021 年静脉血栓栓塞管理指南指出使用 LMWH 对癌症患者进行初始治疗,对癌症手术者使用 LMWH 或磺达肝癸钠,对接受全身性治疗且接受静脉血栓栓塞高风险的非卧床癌症患者使用 LMWH 或 DOAC,或 LMWH 或 DOAC 用于初始治疗,DOAC 用于短期治疗,以及 LMWH/DOAC 用于其长期治疗[26]。

4.5. 妊娠

UFH 和 LMWH 仍然是目前可用于 VTE 的药物,包括妊娠期和产褥期 PE。UFH 不会穿过胎盘,不会分泌到母乳中,而且剂量易滴定[27]。所有的 DOAC 都可通过胎盘,也可以转移到母乳中。尽管目前还没有明确的证据表明胚胎病或胎儿毒性。维生素 K 拮抗剂用于妊娠前三个月可致畸,并在母乳中分泌[28]。由于这些原因,低分子肝素目前是妊娠相关 PE 患者的首选药物,抗凝治疗应持续 6 个月,直到分娩后。据报道,妇女中使用利伐沙班和伊多沙班会增加子宫出血风险[29] [30] [31]。而与华法林相比,达比加群可降低异常子宫出血的风险[32]。

4.6. 老年

在 3665 名[33] 75 岁或以上患者研究中表明 DOAC 比常规治疗更有效、更安全。对稳定期 PE 的初始治疗建议包括 DOAC (阿哌沙班或利伐沙班)或初始 LMWH,其次是达比加群或依度沙班。肾功能降低($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$)的患者可能首选低分子肝素或 UFH 和华法林[34]。

4.7. 抗磷脂抗体综合征

首次 PE 发作可能是不确定抗凝治疗的指征[35]。关于血栓性抗磷脂综合征欧洲抗风湿病联盟指南建议对于三阳性 APS 患者(即存在 LA、 α2GP1 和 aCL),不应使用利伐沙班,应从 DOAC 切换到 VKA,如果非三重阳性,则考虑继续使用 DOAC [36]。

4.8. 儿童

与成人相比罕见,4 岁以下婴儿的峰值和青春期的第二个峰值,由于儿童期缺乏管理指南,PE 治疗已从成人 PE 指南进行推断。一般来说,血流动力学状态和基础疾病应决定治疗的选择。通常,标准抗凝治疗应使用普通肝素或低分子量肝素,如我们的病例所示[37]。

4.9. 新冠肺炎

VTE 是新型冠状病毒肺炎的并发症之一。新冠肺炎与促炎细胞因子的早期反应有关。这可能导致细胞因子风暴、血管通透性增加、血栓形成、多器官功能衰竭和死亡风险增加[38]。对于轻 - 中型、D-二聚体 < 2 倍正常值上限、危重型 COVID-19 住院患者可使用预防剂量的胃肠外抗凝治疗(LMWH/UFH/磺达肝癸钠);对于重型 D-二聚体明显增高($>2\sim 4$ 倍正常值上限)或进行性增高、低氧血症加重等,同时没有抗凝禁忌,给予治疗剂量的 LMWH/UFH 抗凝[39]。

5. 总结与展望

抗凝治疗是 PE 患者治疗的基石,为了防止新的血栓形成及旧血栓复发,一旦明确诊断若无禁忌应尽早开始抗凝治疗。DOACs 是近几年出现的新型口服抗凝药,与传统口服抗凝剂华法林相比,疗效好、安全性高、药物相互作用少、出血风险低,为 PE 抗凝治疗提供了更多的选择。且考虑到不同肺栓塞患者的特殊性,应在以后的治疗过程中对不同疾病合并的 PE 患者给予个体化治疗,降低不良反应发生。

参考文献

- [1] Salter, B.S., *et al.* (2016) Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 2519-2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.073>
- [2] Cuker, A., *et al.* (2018) American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Blood Advances*, **2**, 3360-3392. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>
- [3] Hirsh, J., *et al.* (2001) Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin: Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest*, **119**, 64S-94S. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.64S
- [4] Tran, A., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Low Molecular Weight Heparin versus Unfractionated Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism in Trauma Patients. *Annals of Surgery*, **275**, 19-28. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005157>
- [5] Guyatt, G.H., *et al.* (2012) Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, **141**, 7S-47S. <https://doi.org/10.1378/chest.141.4.1129a>
- [6] Bauersachs, R.M. (2023) Fondaparinux Sodium: Recent Advances in the Management of Thrombosis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, **28**. <https://doi.org/10.1177/10742484221145010>
- [7] Dempfle, C., *et al.* (2021) Fondaparinux Pre-, Peri-, and/or Postpartum for the Prophylaxis/Treatment of Venous Thromboembolism (FondaPPP). *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **27**. <https://doi.org/10.1177/10760296211014575>
- [8] 李莹, 等. 利伐沙班在深静脉血栓形成患者中的药动学研究[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(20): 1768-1774.
- [9] Essien, E.O., Rali, P. and Mathai, S.C. (2019) Pulmonary Embolism. *Medical Clinics of North America*, **103**, 549-564. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.013>
- [10] Kim, I.S., *et al.* (2019) Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants with Amiodarone, P-Glycoprotein Inhibitors, or Polypharmacy in Patients with Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiology*, **73**, 515-521. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.12.018>
- [11] Vazquez, S.R. (2018) Drug-Drug Interactions in an Era of Multiple Anticoagulants: A Focus on Clinically Relevant Drug Interactions. *Hematology, ASH Education Program*, **2018**, 339-347. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.339>
- [12] Yan, Z., *et al.* (2019) The Relationship between Red Blood Cell Distribution Width and Metabolic Syndrome in Elderly Chinese: A Cross-Sectional Study. *Lipids in Health and Disease*, **18**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-0978-7>
- [13] Eikelboom, J.W., *et al.* (2013) Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 1206-1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300615>
- [14] Büller, H.R., *et al.* (2013) Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 1406-1415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638>
- [15] Stacy, Z.A., *et al.* (2016) Edoxaban: A Comprehensive Review of the Pharmacology and Clinical Data for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. *Cardiology and Therapy*, **5**, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s40119-016-0058-2>
- [16] Kearon, C., *et al.* (2016) Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, **149**, 315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- [17] Smythe, M.A., *et al.* (2016) Guidance for the Practical Management of the Heparin Anticoagulants in the Treatment of Venous Thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **41**, 165-186. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1315-2>
- [18] Mai, V., *et al.* (2021) Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Obesity: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Pharmacological Research*, **163**, Article ID: 105317. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105317>
- [19] Martin, K.A., *et al.* (2021) Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Obesity for Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Updated Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **19**, 1874-1882. <https://doi.org/10.1111/jth.15358>
- [20] Hindricks, G., *et al.* (2021) 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, **42**, 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

- [21] Wu, H. and Nguyen, G.C. (2010) Liver Cirrhosis Is Associated with Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients in a Nationwide US Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **8**, 800-805. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.05.014>
- [22] Khorana, A.A., et al. (2022) Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Nature Reviews Disease Primers*, **8**, 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00336-y>
- [23] Beyer-Westendorf, J., et al. (2019) Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOAC) as an Alternative Treatment Option in Tumor-Related Venous Thromboembolism. *Deutsches Ärzteblatt International*, **116**, 31-38. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0031>
- [24] Konstantinides, S.V., et al. (2019) 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Respiratory Journal*, **54**, Article ID: 1901647.
- [25] Agnelli, G., et al. (2020) Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1599-1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103>
- [26] Lyman, G.H., et al. (2021) American Society of Hematology 2021 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Prevention and Treatment in Patients with Cancer. *Blood Advances*, **5**, 927-974. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>
- [27] Lim, W., et al. (2018) American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Diagnosis of Venous Thromboembolism. *Blood Advances*, **2**, 3226-3256. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024828>
- [28] Regitz-Zagrosek, V., et al. (2018) 2018 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy. *European Heart Journal*, **39**, 3165-3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
- [29] Martinelli, I., et al. (2016) Recurrent Venous Thromboembolism and Abnormal Uterine Bleeding with Anticoagulant and Hormone Therapy Use. *Blood*, **127**, 1417-1425. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-665927>
- [30] Scheres, L., et al. (2018) Abnormal Vaginal Bleeding in Women of Reproductive Age Treated with Edoxaban or Warfarin for Venous Thromboembolism: A Post Hoc Analysis of the Hokusai-VTE Study. *BJOG*, **125**, 1581-1589. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15388>
- [31] Brekelmans, M.P., et al. (2017) Abnormal Vaginal Bleeding in Women with Venous Thromboembolism Treated with Apixaban or Warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*, **117**, 809-815. <https://doi.org/10.1160/TH16-11-0874>
- [32] Huisman, M.V., et al. (2018) Less Abnormal Uterine Bleeding with Dabigatran than Warfarin in Women Treated for Acute Venous Thromboembolism. *J Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 1775-1778. <https://doi.org/10.1111/jth.14226>
- [33] van Es, N., et al. (2014) Direct Oral Anticoagulants Compared with Vitamin K Antagonists for Acute Venous Thromboembolism: Evidence from Phase 3 Trials. *Blood*, **124**, 1968-1975. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-571232>
- [34] Tritschler, T., et al. (2018) Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, **320**, 1583-1594. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14346>
- [35] Tektonidou, M.G., et al. (2019) EULAR Recommendations for the Management of Antiphospholipid Syndrome in Adults. *Annals of Rheumatic Diseases*, **78**, 1296-1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
- [36] Zuily, S., et al. (2020) Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 2126-2137. <https://doi.org/10.1111/jth.14935>
- [37] Maggio, A., et al. (2022) Pulmonary Embolism in Children, a Real Challenge for the Pediatrician: A Case Report and Review of the Literature. *Acta Biomedica*, **93**, e2022055.
- [38] Henderson, L.A., et al. (2020) On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis & Rheumatology*, **72**, 1059-1063. <https://doi.org/10.1002/art.41285>
- [39] 工作组新型冠状病毒感染住院患者血栓预防和抗凝管理临床路径与实施规范等, 新型冠状病毒感染住院患者血栓预防和抗凝管理临床路径与实施规范[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023: 1-16.