

论著·临床研究

低分子肝素钠联合华法令治疗对妇科恶性肿瘤术后 DVT 防治作用研究

向丽,王中显,龚世雄,王平

(武汉市第一医院妇产科,湖北武汉 430000)

摘要:目的 探讨低分子肝素联合华法令治疗对妇科恶性肿瘤患者术后深静脉血栓(DVT)形成的预防效果,观察并分析其对患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、P选择素(P-selection)水平的影响。方法 选择2014年9月至2017年7月由该院收治的144例妇科恶性肿瘤术后患者为研究对象进行研究,采用随机数字表法将其随机分为对照组72例和联合组72例,其中对照组患者给予低分子肝素钠治疗,联合组患者在对照组治疗基础上联合给予华法令钠片口服治疗。比较两组患者术后下肢DVT的发生率,治疗前后凝血指标包括:凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(PLT);下肢周径、血液流变学指标(全血低切黏度、全血中切黏度、全血高切黏度、血浆黏度);术后出血事件发生情况;比较两组患者治疗前后血清Hcy及P-selection水平变化情况。结果 联合组DVT发生率为5.56%,显著低于对照组的18.06%,差异有统计学意义($\chi^2=5.403, P=0.020$);治疗后联合组PT、APTT显著长于对照组,D-D、FIB则显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后联合组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后联合组下肢周径为(20.14±3.52)cm,明显小于对照组的(21.73±3.40)cm,差异有统计学意义($t=2.757, P=0.007$);对照组术后出血事件发生率为4.17%,联合组为9.72%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.719, P=0.190$);两组患者治疗前血清Hcy和P-selection水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后较治疗前均明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),且联合组血清Hcy和P-selection均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 低分子肝素钠联合华法令治疗对于行手术治疗的妇科恶性肿瘤患者术后DVT的形成具有显著的效果,其有利于改善血液高凝状态和血液流变性,减小下肢周径,降低患者术后血清Hcy和P-selection水平,而且不会增加抗凝治疗导致出血事件的发生风险,具有较高的临床推广应用价值。

关键词:妇科恶性肿瘤; 深静脉血栓; 低分子肝素钠; 华法令; 同型半胱氨酸; P-选择素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.16.018

中图法分类号:R730.6

文章编号:1673-4130(2019)16-1993-05

文献标识码:A

Study on the effect of low molecular weight heparin sodium combined with warfarin on prevention and treatment of DVT after operation of gynecological malignant tumors

XIANG Li, WANG Zhongxian, GONG Shixiong, WANG Ping

(Department of Obstetrics and Gynecology, Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China)

Abstract: Objective To investigate the preventive effect of low molecular weight heparin (LMWH) combined with warfarin on venous thrombosis (DVT) in patients with gynecological malignant tumors after operation, and to observe and analyze its effect on serum levels of homocysteine (Hcy) and P-selection. **Methods** A total of 144 patients with gynecological malignant tumors admitted to our hospital from September 2014 to July 2017 were selected as the research objects. They were randomly divided into control group (72 cases) and combination group (72 cases). The control group was treated with low molecular weight heparin sodium, and the combination group was treated with warfarin sodium tablets. The incidence of DVT in lower limbs was compared between the two groups. The coagulation indexes before and after treatment included prothrombin time (PT), partial activated thromboplastin time (APTT), D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB), platelet count (PLT), lower limb circumference, hemorheological parameters (whole blood low shear viscosity, whole blood high shear viscosity, plasma viscosity). The occurrence of bleeding events after operation and the changes of serum Hcy and P-selection levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The incidence of DVT in the combined group was 5.56%, significantly lower than that in the control

作者简介:向丽,女,主治医师,主要从事妇科肿瘤中西医结合方面的研究。

本文引用格式:向丽,王中显,龚世雄,等.低分子肝素钠联合华法令治疗对妇科恶性肿瘤术后DVT防治作用研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(16):1993-1997.

group (18.06%, $\chi^2=5.403, P=0.020$). PT and APTT in the combined group were significantly longer than those in the control group, while D-D and FIB in the combined group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the whole blood low shear viscosity, high shear viscosity and plasma viscosity in the combined group were significantly lower than those in the control group. The difference was significant ($P<0.05$). After treatment, the circumference of lower limbs in the combined group was (20.14±3.52) cm, which was significantly smaller than that in the control group (21.73±3.40) cm, and the difference was statistically significant ($t=2.757, P=0.007$); the incidence of bleeding events in the control group was 4.17%, and that in the combined group was 9.72%. There was no significant difference between the two groups ($\chi^2=1.719, P=0.190$). There was no significant difference in the levels of Hcy and P-selections between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of Hcy and P-selections in the combined group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Low molecular weight heparin sodium combined with warfarin has a significant effect on the formation of deep venous thrombosis in patients with gynecological malignant tumors after operation. It can improve the blood hypercoagulability and hemorheology, reduce the circumference of lower limbs, reduce the level of serum Hcy and P-selections after operation, and does not increase the risk of bleeding events caused by anticoagulation therapy. It has high clinical application value.

Key words: gynecological malignant tumors; deep venous thrombosis; low molecular weight heparin sodium; warfarin; homocysteine; P-selectin

深静脉血栓(DVT)多形成于下肢,是妇科恶性肿瘤患者治疗过程中常见的一种并发症,若发生后未及时治疗,会导致下肢功能障碍,严重时血栓脱落并随血液循环至肺部,可引发肺栓塞,严重影响患者的预后,甚至给患者生命安全带来威胁^[1]。据统计,血栓是导致恶性肿瘤患者死亡的第二大原因,而恶性肿瘤也是 DVT 形成的独立危险因素^[2],因此,采取有针对性且有效的预防和治理措施至关重要。在手术后 DVT 发病机制的研究中,机体抗血小板聚集能力的降低及血栓形成被认为发挥了至关重要的作用,其中同型半胱氨酸(Hcy)和血小板活化指标 P 选择素(P-selection)均参与了血栓的形成,并且可作为血栓形成的特异度分子标志物^[3]。目前临床在预防 DVT 形成上主要采取抗凝药物和物理两种措施,抗凝药物主要有普通肝素和低分子肝素,后者由于具有半衰期长、生物利用度高、不具有胎盘透过性等优点在临床应用更为广泛,即便是妊娠期患者也可应用^[4]。华法令是一种临床最为常用的双香豆素类抗凝药物,其抗凝作用主要是通过抑制维生素 K 依赖性凝血因子的形成而发挥的,但有关其联合低分子肝素在妇科肿瘤术后 DVT 预防中的研究较少^[5]。基于此,本研究则将低分子肝素钠和华法令两种药物联合应用与妇科肿瘤术后患者的抗凝治疗中,观察其在预防患者术后 DVT 形成中的效果,及其对患者血清 Hcy 和 P-selection 水平的影响,从而为其临床应用提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 9 月至 2017 年 7 月由本院收治的 144 例妇科恶性肿瘤术后患者为研究对象进行研究。研究对象纳入标准:(1)年龄>18 岁;

(2)需手术治疗的妇科恶性肿瘤患者,包括卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌等;(3)凝血功能正常;(4)术前多普勒超声检查无 DVT。排除标准:(1)血管存在严重硬化者;(2)患有下肢静脉炎者;(3)合并由充血性心力衰竭等引起的下肢水肿或肺水肿者;(4)近期凝血功能障碍或重要脏器有活动性出血者;(5)下肢皮肤存在开放性伤口或皮肤感染者。采用随机数字表法将所有患者随机分为对照组 72 例和联合组 72 例,两组患者年龄、疾病类型、手术方式等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准,且均在患者知情同意下进行,患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对两组患者均给予基本预防措施,包括勤翻身,尽早下床活动,多喝水,术后适当抬高下肢等,同时指导患者家属给予患者下肢腓肠肌、比目鱼肌、踝关节等人工按摩。术后 12 h 开始对两组患者应用低分子肝素钠注射液(意大利阿尔法韦士曼制药公司, H20090246, 0.3 mL:3 200 IUaXa)治疗,皮下注射,2 500 IU/次,1 次/d。联合组患者在上述治疗基础上联合给予华法令钠片(上海信宜药厂有限公司, 国药准字 H31022123, 2.5 mg×6 s)口服治疗,首次服用 2.5 mg,1 次/d,服用 1~3 d,根据凝血时间调整剂量为 2.5~5 mg/d。当凝血酶原时间的国际标准化比值为 2.0~3.0 时,停用低分子量肝素钠注射液。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标 观察并记录两组患者术后治疗期间 DVT 发生率,治疗前、治疗 2 周后凝血指标包括:凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、血小板计数

(PLT);下肢周径、血液流变学指标(全血低切黏度、全血中切黏度、全血高切黏度、血浆黏度);检测并比较两组患者治疗前、治疗2周血清Hcy及P-selection水平变化情况。观察并记录两组患者出血事件的发生情况。

应用彩色多普勒超声测定DVT,DVT的诊断标准为^[6]:术后患者双侧或一侧下肢出现突发的肿胀、疼痛、活动受限、增粗、行走和站立疼痛加剧、腓窝压痛、腓肠肌压痛、浅静脉怒张、皮肤温度升高等症状和体征,血管彩色多普勒超声检查有充盈缺损现象及血流不畅;血管腔无法被压缩,显示其中有团块;对远端肢体压迫后血流速度无明显变化。下肢周径测量:在膝关节上15 cm处用皮尺测量下肢周径。凝血指标

检测:采集患者血液样本3 mL,置于0.109 mol/L枸橼酸钠抗凝试管中,应用日本Sysmex CA-1500凝血四项分析仪测定PT、APTT;采用凝血酶比浊法检测FIB,试剂来自于GIAGNOSTTCA STAGO;采用美国雅培公司的CD-1600血细胞仪检测PLT。血液流变学指标检测:抽取患者空腹肘静脉血,采用LBY-N6型血液流变仪(中国天津天美公司)检测血液流变学指标;血清Hcy及P-selection检测:抽取患者肘静脉血3 mL,3 000 r/min离心10 min后留取上层血清,采用酶联免疫法测定,Hcy试剂盒由上海妍谨生物科技有限公司提供,P-selection试剂盒由上海杏宜生物科技有限公司提供,均严格按照试剂盒说明书进行操作。

表1 两组患者一般资料比较(n)

组别	n	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤类型(n)				手术方式(n)			
			宫颈癌	卵巢癌	子宫 内膜癌	恶性 葡萄胎	子宫 全切术	子宫全切除联合 双侧附件切除术	子宫广泛切除联合 盆腔淋巴结清扫术	卵巢肿瘤 细胞减灭术
对照组	72	40.53 ± 7.26	31	23	16	2	30	17	17	8
联合组	72	41.12 ± 7.50	34	20	15	3	32	18	15	7
t/ χ^2		0.478			0.580				0.285	
P		0.633			0.900				0.963	

1.4 统计学处理 应用SPSS23.0统计软件对本研究记录所得的所有数据资料进行统计学分析,应用 $\bar{x} \pm s$ 描述计量资料,组内比较应用配对t检验,组间比较应用独立样本t检验;采用百分率(%)描述计数资料,组间比较应用 χ^2 检验。以P < 0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者DVT发生率比较 住院治疗期间,联合组共计4例发生DVT,发生率为5.56%;对照组共计13例发生DVT,发生率为18.06%。两组比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.403, P = 0.020$)。

2.2 治疗前后两组患者凝血功能指标比较 治疗前两组患者各项凝血功能指标比较差异均无统计学意

义(P > 0.05),治疗后PT、APTT较治疗前均显著延长,且联合组明显长于对照组,D-D、FIB较治疗前则显著降低,且联合组显著低于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05),两组治疗前后PLT相比差异无统计学意义(P > 0.05)。见表2。

2.3 治疗前后两组患者血液流变学指标比较 治疗前两组患者各项凝血功能指标比较差异均无统计学意义(P > 0.05),治疗后全血低切黏度、全血中切黏度、全血高切黏度、血浆黏度较治疗前均显著降低,且联合组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度显著低于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05),两组全血中切黏度相比差异无统计学意义(P > 0.05)。见表3。

表2 两组患者治疗后凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)		APTT(s)		D-D($\mu\text{g/L}$)		FIB(g/L)		PLT($\mu\text{g/mL}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	72	10.95 ± 3.84	12.15 ± 1.83*	28.47 ± 4.03	30.34 ± 3.52*	351.73 ± 82.70	197.94 ± 35.29*	4.39 ± 1.45	3.47 ± 0.78*	242.36 ± 75.73	240.37 ± 76.17*
联合组	72	10.90 ± 4.07	13.93 ± 2.01*	28.20 ± 3.92	32.30 ± 2.39*	370.35 ± 92.36	177.27 ± 25.63*	4.42 ± 1.08	2.83 ± 0.61*	243.78 ± 70.10	231.09 ± 61.00*
t		0.076	5.556	0.408	3.909	1.274	4.021	0.141	3.605	0.117	0.807
P		0.940	0.000	0.684	0.000	0.205	0.000	0.888	0.000	0.907	0.421

注:与治疗前相比,* P < 0.05

2.4 治疗前后两组患者下肢周径比较 对照组治疗后下肢周径较治疗前明显增加,差异有统计学意义

(P < 0.05),联合组则无明显变化,差异无统计学意义(P > 0.05),且联合组治疗后下肢周径显著小于对照

组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者治疗后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	低切黏度		中切黏度		高切黏度		血浆黏度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	72	9.55±1.48	7.51±0.63*	5.87±0.53	4.43±0.52*	4.73±0.70	4.14±0.62*	1.69±0.42	1.37±0.38*
联合组	72	9.60±1.67	6.91±0.81*	5.83±0.59	4.31±0.69*	4.65±0.69	3.83±0.50*	1.72±0.38	1.23±0.26*
t		0.190	4.961	0.428	1.179	0.691	3.303	0.449	2.580
P		0.849	0.000	0.669	0.241	0.491	0.001	0.654	0.011

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$

表 4 两组患者治疗前后下肢周径比较($\bar{x} \pm s$,cm)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	72	19.28±2.29	21.73±3.40*
联合组	72	19.46±2.56	20.14±3.52
t		0.445	2.757
P		0.657	0.007

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$

2.5 两组患者出血事件发生情况比较 对照组治疗过程中 3 例发生出血,出血发生率为 4.17%;联合组 7 例发生出血,出血发生率为 9.72%。两组患者出血发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.719, P = 0.190$)。

2.6 治疗前后两组患者血清 Hcy、P-selection 水平比较 治疗前两组患者血清 Hcy 和 P-selection 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗 2 周后两组血清 Hcy 和 P-selection 较治疗前均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且联合组明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 治疗前后两组患者血清 Hcy、P-selection 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy($\mu\text{g/L}$)		P-selection(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	72	21.27±3.25	16.09±3.12*	46.43±3.84	25.87±3.32*
联合组	72	21.20±3.09	11.14±3.62*	45.72±3.90	17.21±3.54*
t		0.132	8.789	1.101	15.141
P		0.895	0.000	0.273	0.000

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$

3 讨论

DVT 是指由血流缓慢、血液高凝状态、静脉壁损伤等多种因素导致的血液在深静脉中非正常凝结,属于下肢静脉回流障碍类疾病,若不及时诊断和处理,多数会发展形成血栓后遗症,甚至并发肺栓塞,长时间影响患者生活质量,并有可能造成极为严重的后果。恶性肿瘤和 DVT 之间的关系近年来受到越来越多学者的关注。国外有学者研究指出,相比非恶性肿瘤患者,恶性肿瘤患者 DVT 的形成风险要高 6~7

倍,恶性肿瘤是 DVT 形成的独立危险因素^[7-8]。恶性肿瘤患者 DVT 形成最主要的因素可能是肿瘤细胞激活机体的凝血系统,导致血液呈现高凝状态,从而诱发血栓形成。几乎所有类型的肿瘤细胞都会对凝血系统产生激活作用,妇科恶性肿瘤也不外例外。据统计,妇科恶性肿瘤患者术后 8 d 内静脉血栓栓塞(VTE)的发生率约为 23%,术后 1 个月内接近 40%,术后 3 个月内超过 35%^[9]。妇科恶性肿瘤手术患者术后 DVT 发生的原因可能为:(1)肿瘤细胞分泌黏附分子、炎症因子等活性物质,激活凝血系统,促使血液呈现高凝状态;(2)盆腔静脉密集,且与直肠、膀胱、生殖系统等静脉相通,盆腔容易出现淤血,使血流回流速度减慢;(3)术中血管内膜受损;(4)手术时间过长;(5)术后应用止血药物;(6)术中失血量过高;(7)术后卧床时间过长^[10-11]。因此,对妇科恶性肿瘤手术患者术后尽早采取抗凝治疗对于降低 DVT 发生风险,改善患者预后具有重要意义。

抗凝药物是目前临床常用的 DVT 预防措施,其中低分子肝素是临床应用最为广泛且效果较好的静脉血栓预防和治疗药物。低分子肝素是由普通肝素经裂解形成的平均相对分子质量在(40~60)×10³的较小的第二代肝素,其主要通过对凝血酶的这一直和凝血活性因子 Xa 的抑制作用来发挥抗凝作用。相比普通肝素,低分子肝素注射吸收好、生物利用度高、半衰期长、出血不良反应少且无需实验室监测,其活性/抗凝血活性是普通肝素的 2~4 倍,皮下注射给药的生物利用度几乎为 100%,应用方便,每天 1 次即可。有研究指出,低分子肝素类药物可使得术后 DVT 的发生率降低超过 70%,且不会增加出血的发生风险^[12]。除低分子肝素外,华法令口服也是抗凝治疗历史最长且应用最为广泛的 DVT 预防和治疗措施,美国心脏学会和美国心脏病学院共同发表的华法令治疗应用指南中明确指出 DVT 是最为主要的华法令治疗以适应证。华法令可通过抑制肝脏中凝血因子 II、VII、IX、X 等依赖维生素 K 类凝血因子的合成来发挥作用,使凝血酶原时间延长,从而可抑制血栓形成^[13]。但由于凝血因子 II 的半衰期较长,可达 60~72 h,而

凝血因子Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的半衰期仅6~24 h,因此,华法令需要服用2~3 d后才发挥抗凝效果。临床往往先对患者应用低分子肝素治疗,然后联合应用华法令,待监测凝血酶原时间的国际标准化比值稳定在2.0~3.0时停止应用低分子肝素钠。本研究结果显示,联合应用低分子肝素和口服华法令治疗的联合组DVT发生率为5.56%,显著低于单纯应用低分子肝素的对照组的18.06%;联合组治疗后APTT、PT、FIB及D-D凝血指标改善也相比对照组更为显著,且联合组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度显著低于对照组,差异有统计学意义;治疗后下肢周径无明显增加,但对照组患者下肢周径较治疗前则明显增加,提示低分子肝素钠和华法令口服的联合预防措施对妇科恶性肿瘤术后患者DVT的形成中相比单纯应用低分子肝素更为有效,其可显著改善患者术后的凝血功能和血液流变性。此外,比较两组患者出血事件发生率结果显示差异无统计学意义,说明联合华法令口服治疗,并根据凝血酶原时间监测结果来调整药物剂量并不会增加出血不良反应的发生风险。

在手术后患者DVT的形成中,体内血小板活化、血小板聚集性增强发挥着关键性的作用。P-selection是细胞膜黏附蛋白中选择素家族的成员,主要存在于血管内皮细胞的Weibel-Palade小体内和血小板 α 颗粒膜表面,后者是血液中P-selection的主要来源,临床以血液中P-selection的含量来判断机体血小板活化状态,并将血液中的P-selection作为血小板活化及血栓形成的特性性分子标志物^[8]。Hcy是心脑血管疾病的一个独立危险因素,可促进动脉粥样硬化的发生和发展。有研究者指出,高水平Hcy是静脉血栓性疾病发生的独立危险因素,高Hcy可通过抑制血管内皮细胞生长、促进血管平滑肌细胞增殖等作用,导致血管内皮损伤,并打破机体凝血系统和纤溶系统的平衡,使血液处于高凝状态,进而促进血栓的形成^[14]。国内有学者研究指出,高血Hcy水平与DVT发生的风险很高存在正相关关系^[15]。基于此,笔者进一步对低分子肝素联合华法令口服联合治疗对妇科恶性肿瘤术后患者血清Hcy和P-selection水平影响进行观察,结果显示,联合组和对照组患者治疗后血Hcy和P-selection均较治疗前显著降低,且治疗后联合组患者血Hcy和P-selection也显著低于对照组,提示Hcy和P-selection与患者术后DVT的形成密切相关,而且低分子肝素和华法令能通过促进其水平的降低来达到有效预防DVT形成的目的。

4 结 论

低分子肝素钠联合华法令治疗对于行手术治疗的妇科恶性肿瘤患者术后DVT的形成具有显著的效果,其有利于改善血液高凝状态,加速静脉血流回流

速度,从而有利于减少血栓的形成。

参考文献

- [1] 申丽华,张忠伟,朱彪. 肿瘤并发静脉血栓形成 196 例临床分析[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(4): 338-345.
- [2] 刘胜楠,陆胜莲,顾仲毅,等. 妇科恶性肿瘤手术患者静脉血栓栓塞症危险因素分析及风险评估表的应用[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(10): 1244-1249.
- [3] 杨松运,何兴川,李健. 血浆P-选择素水平对髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的诊断价值[J]. 山东医药, 2010, 50(19): 33-35.
- [4] MERLI G J, HOLLANDER J E, LEFEBVRE P, et al. Costs of hospital visits among patients with deep vein thrombosis treated with rivaroxaban and LMWH/warfarin[J]. J Med Econ, 2016, 19(1): 84-90.
- [5] 牛艺臻,江浩,尹如铁. 妇科恶性肿瘤相关静脉血栓栓塞症的防治进展[J]. 现代预防医学, 2016, 43(8): 1413-1416.
- [6] 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[J]. 中华普通外科杂志, 2008, 23(3): 235-238.
- [7] LECI-TAHIRI L, ZHERKA-SARACINI H, TAHIRI A, et al. Bilateral jugular vein thrombosis due to malignant tumor[J]. J Med Case Rep, 2018, 12(1): 42.
- [8] 郭慧,陈锋,熊吉信,等. 不同患肢和年龄的继发性下肢深静脉血栓患者诱发因素分析[J]. 中国全科医学, 2017, 20(2): 219-223.
- [9] SENDERS J T, GOLDBERGER N H, COTE D J, et al. Venous thromboembolism and intracranial hemorrhage after craniotomy for primary malignant brain tumors: a National Surgical Quality Improvement Program analysis[J]. J Neurooncol, 2018, 136(1): 135-145.
- [10] 许志华,张丽娜,赵希朋. 恶性肿瘤合并急性肺栓塞的临床分析[J]. 山东医药, 2016, 56(1): 54-56.
- [11] 张雪,姜达,刘嘉寅,等. 预防性抗凝预防低中危血栓风险恶性肿瘤化疗患者血栓形成的疗效[J]. 肿瘤, 2016, 36(10): 1151-1155.
- [12] 唐虹,施耘,阮建春. 低分子肝素钙联合丹参注射液治疗对烧伤感染后深静脉血栓形成的预防作用研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(29): 4134-4136.
- [13] 王永东,刘建云. 华法林对下肢深静脉血栓的抗凝作用及影响因素分析[J]. 中国药房, 2017, 28(12): 1609-1612.
- [14] 高丽霞,丁秋兰,吴克雄,等. 血栓及血栓前状态与凝血因子V基因多态性和APCR及Hcy的相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6): 1850-1855.
- [15] 黎先萍,李娟. 血清D-二聚体、同型半胱氨酸及Wells评分对剖宫产后并发下肢深静脉血栓的临床预判价值[J]. 现代预防医学, 2017, 44(22): 4214-4217.