



上海医学

Shanghai Medical Journal

ISSN 0253-9934, CN 31-1366/R

《上海医学》网络首发论文

题目: 新型冠状病毒肺炎相关孤立性远端深静脉血栓的诊疗方案
作者: 史振宇, 符伟国
收稿日期: 2020-02-18
网络首发日期: 2020-02-25
引用格式: 史振宇, 符伟国. 新型冠状病毒肺炎相关孤立性远端深静脉血栓的诊疗方案 [J/OL]. 上海医学.
<http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1366.R.20200225.1444.004.html>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式 (包括网络呈现版式) 排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊 (光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊 (网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊 (网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物 (ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

• 新型冠状病毒专题 • 专家笔谈 •

新型冠状病毒肺炎相关孤立性远端深静脉血栓的诊疗方案

Diagnosis and treatment recommendation for novel coronavirus pneumonia related isolated distal deep vein thrombosis

史振宇 符伟国

作者单位：200032 上海，复旦大学附属中山医院血管外科

通信作者：符伟国，电子邮箱为 fu.weiguo@zs-hospital.sh.cn



作者简介：符伟国，本刊编委。教授，博士研究生导师。现任复旦大学附属中山医院血管外科主任，复旦大学血管外科研究所所长。担任中华医学会外科学分会血管外科学组副组长，中国医师协会血管外科医师分会副会长，海峡两岸医药卫生交流协会血管外科专家委员会主任委员，上海市医学会血管外科分会主任委员，上海市医师协会血管外科医师分会主任委员。作为通讯作者或第一作者发表论文近 200 篇，其中 SCI 收录 50 余篇，主编专著 2 部，主译 1 部。作为第一完成人获华夏医学科技一等奖、中华医学科技二等奖、上海市科技进步二等奖、上海医学科技一等奖等。

【摘要】自 2019 年 12 月以来，湖北省武汉市发现了多例新型冠状病毒肺炎 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) 患者。随着疫情的蔓延，国内其他地区和境外多国也陆续被波及。临床上，COVID-19 患者合并多个静脉血栓栓塞症发病的危险因素。孤立性远端深静脉血栓是静脉血栓栓塞症的常见亚型，容易向近端蔓延或发展为肺栓塞。本文以国家卫生健康委员会有关 COVID-19 诊疗方案和临床指南为基础，参考最新发布的《新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议（试行）》，并结合《孤立性远端深静脉血栓诊疗建议》撰写而成。适用于指导临床一线医护人员对 COVID-19 患者合并孤立性远端深静脉血栓进行及时的诊断，并根据 COVID-19 的临床分型给予患者合适的治疗。

【关键词】新型冠状病毒肺炎；静脉血栓栓塞症；孤立性远端深静脉血栓

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 是一种新型的呼吸道传染病。自 2019 年 12 月以来，

首先在我国湖北省武汉市发生，继而在武汉和湖北出现局部暴发。随着疫情的蔓延，我国其他地区和境外多国也陆续被波及。

COVID-19 的主要临床表现为发热、乏力、干咳。随着病情的加重，患者基本都会出现轻重程度不一的肺炎，相当一部分患者发生呼吸窘迫，甚至因呼吸衰竭、合并其他器官功能衰竭需入住重症监护室（intensive care unit, ICU）监护治疗。部分 COVID-19 患者在疾病进展过程中病情突然恶化，D-二聚体水平显著升高，甚至发生猝死。对此，国内呼吸科的同行和全国肺栓塞与深静脉血栓形成防治能力建设项目办公室及时发布了《新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议（试行）》^[1]，建议在 COVID-19 的防控和救治过程中，评估发生静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism, VTE）的风险，对高危者实施有效的预防，对出现下肢肿胀、氧合恶化、呼吸窘迫、血压下降等临床表现者需警惕 VTE 的发生，及时给予相应的治疗。

孤立性远端深静脉血栓（isolated distal deep venous thrombosis, IDVT）是下肢深静脉血栓（deep venous thrombosis, DVT）中一个常见亚型，包括发生在膝关节平面以下的胫前静脉、胫后静脉、腓静脉和肌间静脉血栓^[2]。根据国际血栓与止血协会（International Society of Thrombosis and Hemostasis, ISTH）的数据：IDVT 发病率占 DVT 的 20%~50%^[3]，且容易向近心端蔓延并发展为肺动脉栓塞（pulmonary embolism, PE）。IDVT 的症状多变且起病隐匿，导致其诊断困难，患者难以得到及时合理的治疗，给临床管理带来诸多隐患。为此 2019 年底上海市肺栓塞和深静脉血栓防治联盟血管外科学组发布了国内首个孤立性远端深静脉血栓诊疗建议。

此次 COVID-19 疫情防控过程中工作在第一线的武汉协和医院血管外科和超声科的同行发现，IDVT 发生增多，甚至导致可疑 PE，初步的数据显示 COVID-19 患者的 DVT 超声检出率为 22.7%。参考国家卫生健康委员会《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案（试行第五版）》^[4]，以及最新发布的《新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议（试行）》^[1]，结合之前发布的 IDVT 诊疗建议，进一步撰写了本建议。

本方案适用于指导临床一线医护人员对 COVID-19 患者合并 IDVT 实施及时的评估和诊断，并根据 COVID-19 的临床分型给予合适的治疗。需要强调的是，在患者的诊疗过程中，感染的预防与控制居第 1 位的，本方案并不能取代临床医务人员的判断，而是为加强对这些患者的并发症管理提供最新指导。

1 COVID-19 临床分型

根据新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)^[4], COVID-19 的临床分型如下。

①轻型: 临床症状轻微, 影像学未见肺炎表现。

②普通型: 有发热、呼吸道等症状, 影像学可见肺炎表现。

③重型: 具有下列任何一条, 即呼吸窘迫, 呼吸频率 ≥ 30 次/min; 静息状态下, 指氧饱和度 $\leq 93\%$; 动脉血氧分压(p_aO_2)/吸氧浓度(FiO_2) ≤ 300 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。

④危重型: 符合以下任何一种情况, 即出现呼吸衰竭, 且需要机械通气; 出现休克; 合并其他器官功能衰竭需入住 ICU 监护治疗。

2 COVID-19 相关 IDDVT 的危险因素

目前临床流行病学调查结果显示, 大部分 COVID-19 患者(87.9%)都有发热^[5], 除了体温升高失水外, 也可能因为物理降温或药物因素导致失水, 若合并腹泻、纳差等, 会导致机体的非显性和显性失水严重, 血液浓缩; 重型或危重型患者由于大量炎性介质释放, 以及激素和免疫球蛋白的应用也会导致血液高凝。血液黏稠度增高、高凝是 VTE 发生的危险因素。COVID-19 患者常见乏力^[5], 治疗过程中需要长期卧床, ICU 中的危重型患者可因低血压或休克、昏迷或镇静等因素而导致肢体静脉血液回流减慢, 血流淤滞会增加 VTE、IDDVT 的发生风险。中心静脉置管、体外膜式氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)、手术等操作会导致血管内皮损伤(ECMO 应用中由于全身肝素化和 ECMO 流量导致发生 VTE 可能性较小, 但拔管后局部静脉损伤会明显增加 VTE 风险), 是 VTE 发生的三大重要因素之一。此外, 在老年人和有基础疾病(如肿瘤、肥胖、糖尿病等)的人群中, VTE、IDDVT 的风险进一步增加。

3 COVID-19 相关 IDDVT 的诊断

IDDVT 的典型临床症状是小腿或者足踝区域的肿胀、疼痛、皮温升高, 抬高患肢或者睡后可缓解; 主要的诊断依据是临床症状, *D*-二聚体水平升高, 以及下肢静脉多普勒超声的阳性表现(小腿深静脉管腔内血流充盈缺损, 无法压扁)。因此, 对于 DVT 临床可能性 Wells 评分 ≥ 1 分^[6]的患者可通过测定 *D*-二聚体水平和下肢静脉多普勒超声检查来诊断。需要注意部分 IDDVT 患者无典型症状, 同时 COVID-19 患者因发热、感染和其他合并症导致基础 *D*-二聚体水平增高, 故不建议对无典型症状、*D*-二聚体水平轻度升高的 COVID-19 患者进行下肢静脉多普勒超声检查。对于 *D*-二聚体水平明显升高或者全身感染症状好转, 但 *D*-二聚体水平动态升高的无症状患者需行下肢静脉多普勒超声检查明确诊断。对于重型和危重型的可疑 COVID-19 相关 IDDVT 患者, 由于转运问题, 需要于床旁行下肢静脉多普勒超声检查。临床上需要与 COVID-19 相关 IDDVT 鉴别的主要是自发性小腿皮下血肿, 其原

因可能是感染引发的凝血系统障碍或者使用抗凝药物，可通过下肢静脉多普勒超声检查和D-二聚体水平动态检测来鉴别诊断。因肺炎与肺栓塞临床很难鉴别，当 COVID-19 相关IDDVT 患者出现胸闷、氧合降低等症状，应及时行肺动脉 CT 血管成像(computed tomography angiogram, CTA)检查明确诊断。对于重型或者危重型患者无法转运行肺动脉 CTA 检查者，若无抗凝禁忌，可行强化抗凝治疗。

4 COVID-19 相关 IDDVT 的抗凝治疗

IDDVT 的治疗首选抗凝治疗，目前对于 IDDVT 的最佳抗凝治疗方式尚无定论。美国胸科医师协会 (American College of Chest Physicians, ACCP) 第 10 版指南建议，对 IDDVT 的治疗需与急性近端 DVT 的抗凝治疗保持一致（即抗凝时间至少 3 个月，级别 1B）^[7]。最近的 meta 分析结果显示：①抗凝治疗（治疗剂量或预防剂量）降低了 IDDVT 患者的 VTE 复发率（20 项研究共 2 936 例患者，OR 值为 0.5，95%CI 为 0.31~0.79），且不增加大出血风险（OR 值为 0.64，95%CI 为 0.15~2.73）；②抗凝治疗降低了 PE 发生率（15 项研究共 1 997 例患者，OR 值为 0.48，95%CI 为 0.25~0.91）；③抗凝治疗疗程>6 周的患者 VTE 复发率更低（4 项研究共 1 136 例患者，OR 值为 0.39，95%CI 为 0.17~0.90）^[8]。同期的另外一项 meta 分析也得出了相似的结论^[9]。对于抗凝药物剂量，有研究^[10]结果表明，治疗剂量相对非治疗剂量可显著降低 180 d 内近端 DVT 和 PE 的发生率（OR 值为 0.34，95% CI 为 0.14~0.83），但是增加了出血风险（OR 值为 4.35，95% CI 为 1.27~14.9）。此外，Yoon 等^[11]的研究发现，观察组、预防性抗凝组、治疗性抗凝组的 VTE 复发率分别为 35%、30%、10%（ $P=0.0003$ ），表明治疗剂量的抗凝治疗（包括低分子肝素、华法林、新型口服抗凝药）可更好地预防 DVT 进展和 PE 发生。

对 COVID-19 合并 IDDVT 治疗的建议：急性（起病 2 周以内）COVID-19 合并 IDDVT 患者评估其出血风险较低时应接受抗凝治疗^[1]；无持续性 VTE 进展因素的患者（如长期卧床、长期呼吸机辅助治疗、肿瘤等），3 个月的抗凝治疗较为适宜^[12]。对于不同临床分型的 COVID-19 合并 IDDVT 患者的推荐抗凝治疗方案如下。

①轻型、普通型 COVID-19 患者：直接口服抗凝药（利伐沙班、艾多沙班、达比加群等，目前国内临床主要使用的是利伐沙班）、低分子肝素和华法令。抗凝治疗剂量建议首选治疗剂量，即利伐沙班 20 mg 口服，每天 1 次；低分子肝素 1 支每 12 h 皮下注射 1 次；华法令起始剂量每天 1 片口服。监测凝血酶原时间，根据国际标准化比值（INR）调整剂量，维持 INR 2.0~3.0^[12]。需要注意的是，同时使用抗病毒药物洛匹那韦或利托那韦的患者首选低分子肝素 1 支每 12 h 皮下注射 1 次。

②重型、危重型 COVID-19 患者：抗凝治疗首选低分子肝素 1 支每 12 h 皮下注射 1 次，对于存在 VTE 进展风险（如初始抗凝后血栓进展、长期呼吸机辅助治疗、恶性肿瘤等）的患者每次剂量建议按照 1.0 mg/kg 体重来计算。患者经治疗病情好转后，可离开 ICU，正常进食后改用上述口服抗凝药物利伐沙班或华法林的抗凝治疗方案。

③其他患者：对于高龄（ ≥ 80 岁）、低体重（ ≤ 50 kg）和轻中度肾功能不全（肌酐清除率为 30~80 mL/min）的患者，可采用预防抗凝治疗剂量，即低分子肝素 1 支每天皮下注射 1 次，或者低分子肝素半支每 12 h 皮下注射 1 次；利伐沙班 10 mg 口服，每天 1 次。对于重度肾功能不全（肌酐清除率 <30 mL/min）但未进行血液透析或者床旁超滤的患者，建议应用普通肝素。对于妊娠期患者，推荐上述低分子肝素抗凝方案。

在抗凝治疗过程中建议动态监测血常规、D-二聚体水平和出血情况，及时调整或终止抗凝治疗。使用肝素类药物有可能会引起肝素诱导的血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia, HIT）。对于使用肝素类药物期间出现 HIT 的患者，推荐应用其他抗凝药，如阿加曲班、比伐卢定、利伐沙班、磺达肝癸钠等。

5 COVID-19 相关 IDVT 物理治疗

IDVT 在急性期（起病 2 周内）主要的物理治疗是抬高患肢，少活动，禁止按摩患肢。对于急性期是否可以穿戴弹力袜目前尚存争议。建议在起病 2 周后，患肢肿胀逐渐消退后穿戴弹力袜（2 级压力梯度的弹力袜）来进一步减轻症状，预防血栓后遗症发生。重型或危重型 COVID-19 合并 IDVT 患者在长期卧床期间不必穿戴弹力袜。

6 COVID-19 相关 IDVT 的滤器植入

有潜在 PE 风险的 DVT 患者可植入下腔静脉滤器预防 PE 发生，由于植入滤器本身存在一定风险和并发症发生，一般建议对有抗凝禁忌或抗凝后出现并发症（如出血等）的 DVT 患者可考虑植入滤器。IDVT 患者的血栓负荷较低，植入滤器更需谨慎。Yoon 等^[11]对 IDVT 患者的研究发现，植入滤器组与仅抗凝治疗组相比，植入滤器并未显著性降低 PE 发生率（2.5% 比 3.7%， $P=0.27$ ），且约有 10% 的植入滤器的患者发生植入滤器的相关并发症（滤器移位、腔静脉穿孔等）。因此，建议 COVID-19 合并 IDVT 患者不建议植入滤器，对存在抗凝后血栓进展，合并抗凝禁忌证、抗凝出现出血并发症的患者可考虑植入滤器，首选可回收滤器，注意防止重型和危重型患者转运和植入滤器操作过程中发生交叉感染。

7 COVID-19 相关 IDVT 的多学科协作

血管外科是诊治 IDVT 的主力军，鉴于目前处于疫情特殊时期，对 COVID-19 相关 IDVT 的诊治更需要多学科协作。有血管外科医师参与一线工作的单位可对患者及时进行

评估治疗,没有血管外科医师的单位可请血管专科医师进行网上或者远程会诊。希望本建议为一线医护人员对 COVID-19 相关 IDVT 的诊治提供有益的参考。

志谢 向在百忙之中提供 COVID-19 相关 IDVT 宝贵诊治经验的华中科技大学同济医学院附属协和医院李毅清、王维慈、杨超、李沁医师,武汉大学人民医院邓宏平医师表示诚挚的谢意!

(本文即将刊登在《上海医学》2020 年第 4 期,部分细节内容若有更新,以纸质版为准)

参考文献

- [1] 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,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,全国肺栓塞与深静脉血栓形成防治能力建设项目办公室. 新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议(试行)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(00): E007-E007.
- [2] PALARETI G, SCHELLONG S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(1): 11-19.
- [3] ROBERT-EBADI H, RIGHINI M. Management of distal deep vein thrombosis [J]. Thromb Res, 2017, 149: 48-55.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-02-05].
<http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [5] China Medical Treatment Expert Group for 2019-nCoV. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. MedRxiv preprint, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
- [6] 中华医学会外科分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(4): 250-257.
- [7] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352.
- [8] FRANCO L, GIUSTOZZI M, AGNELLI G, et al. Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis [J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(6): 1142-1154.
- [9] LIM M S, ARIYARAJAH A, OLDMEADOW C, et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing Anticoagulation versus No Anticoagulation and Shorter versus Longer duration of Anticoagulation for Treatment of Isolated Distal Deep Vein Thrombosis [J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43(8): 836-848.
- [10] UTTER G H, DHILLON T S, SALCEDO E S, et al. Therapeutic Anticoagulation for Isolated Calf Deep Vein Thrombosis [J]. JAMA Surg, 2016, 151(9): e161770.

[11] YOON D Y, RIAZ A, TETER K, et al. Surveillance, anticoagulation, or filter in calf vein thrombosis [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2017, 5(1): 25-32.

[12] SCHELLONG S M, GOLDBABER S Z, WEITZ J I, et al. Isolated Distal Deep Vein Thrombosis: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry [J]. Thromb Haemost, 2019, 19(10): 1675-1685.

(收稿日期：2020-02-18)

(本文编辑：陈蔚)

