

低分子肝素钙治疗老年创伤后急性深静脉血栓的临床应用

陈宾¹ 林凤飞¹ 林朝晖¹ 郑科¹ 林盈²

【摘要】 目的 分析低分子肝素钙和利伐沙班对老年创伤后急性深静脉血栓患者溶栓治疗的临床效果及安全性。方法 前瞻性收集厦门大学附属福州第二医院2012年9月至2016年12月老年下肢骨折急性深静脉血栓形成患者76例,电脑随机数字法将其分配成低分子肝素钙组和利伐沙班组,每组患者38例,根据患者体重,低分子肝素钙组予以溶栓剂量q12 h皮下注射进行溶栓治疗,利伐沙班组给予溶栓剂量q12 h口服进行溶栓治疗,连续治疗1 w,比较两组患者的深静脉血栓变化情况及出血性事件发生率。结果 低分子肝素钙组溶栓有效率为92.105%(35/38),利伐沙班组溶栓有效率为71.053%(27/38),低分子肝素钙组中溶栓有效率高于利伐沙班组,差异有统计学意义($\chi^2=4.354, P=0.037$);低分子肝素钙和利伐沙班均可降低患者血浆D-dimer($F=10050.7, P<0.001$)及FIB水平($F=413.24, P<0.001$),低分子肝素钙组患者血浆D-dimer水平均显著低于利伐沙班组($F=53.21, P<0.001$);两组均无严重出血事件,低分子肝素钙组出血发生率为15.789%(6/38),利伐沙班组出血发生率为20.053%(8/38),两组出血性事件发生率差异无统计学意义。结论 对于创伤后急性深静脉血栓的老年患者,低分子肝素钙和利伐沙班均可进行有效的溶栓治疗,低分子肝素钙的溶栓疗效高于利伐沙班,在安全性方面,利伐沙班并无显著优势。低分子肝素钙治疗创伤后急性下肢静脉血栓疗效肯定,安全性高,值得临床推广。

【关键词】 肝素,低分子量; 利伐沙班; 静脉血栓形成

The clinical application of nadroparin calcium for treating acute traumatic deep vein thrombosis in elderly patients Chen Bin¹, Lin Fengfei¹, Lin Zhaohui¹, Zheng Ke¹, Lin Ying². ¹Department of Orthopaedics, ²Department of Ultrasound, the Fuzhou Second Affiliated Hospital of Xiamen University, Fuzhou 350007, China

Corresponding author: Lin Fengfei, Email: 596558644@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical effect and safety of nadroparin calcium and rivaroxaban on thrombolytic therapy in elderly patients with acute deep venous thrombosis after trauma. **Methods** A prospective study was conducted on 76 patients with acute deep vein thrombosis of lower extremity fracture in the Fuzhou Second Affiliated Hospital of Xiamen University from September 2012 to December 2016. All patients were randomly divided into nadroparin calcium group and rivaroxaban group according to the computer random number method, 38 patients in each group. According to the patient's body weight, nadroparin calcium group were given thrombolytic dose by subcutaneous injection of q12 h, rivaroxaban group with rivaroxaban thrombolytic dose of q12 h orally, both treatment last for 1 week, deep venous thrombus changes and the incidence of hemorrhagic events were compared between two groups. **Results** The effective rate of thrombolysis in nadroparin calcium group was 92.105% (35/38), higher than rivaroxaban group 71.053% (27/38), difference was statistically significant ($\chi^2=4.354, P=0.037$). Both nadroparin calcium and rivaroxaban decreased the plasma levels of D-dimer ($F=10050.7, P<0.001$) and FIB ($F=413.24, P<0.001$). The level of plasma D-dimer was significantly lower than that in the rivaroxaban group ($F=53.21, P<0.001$). No severe bleeding was observed in both groups, and the incidence of bleeding in nadroparin calcium group was 15.789% (6/38), rivaroxaban group was 20.053% (8/38) with no statistically different. **Conclusions**

For aged patients with acute deep venous thrombosis after trauma, both nadroparin calcium and rivaroxaban could be used for thrombolytic therapy with high effectiveness and better effect than rivaroxaban, while with no significant advantage on safety. Nadroparin calcium was safe and effective treatment for acute lower extremity traumatic venous thrombosis, it worth clinical promotion.

【Key words】 Heparin, low-molecular-weight; Rivaroxaban; Venous thrombosis

创伤后深静脉血栓形成(venous thrombosis, DVT)是老年下肢骨折患者最常见的并发症之一。据流行病学调查,创伤后下肢急性深静脉血栓的形成和年龄正相关,年龄为下肢深静脉血栓形成的独立危险因素^[1]。老年下肢骨折患者需早期手术、离床康复的理念目前在骨科界已形成共识。而术前置入腔静脉滤器成为DVT患者预防致死性肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的主要方法。但腔静脉滤器价格昂贵,患者经济负担沉重,同时介入手术存在损伤血管内膜、血栓再形成、滤器移位或脱落等并发症^[2]。鉴于此,厦门大学附属福州第二医院骨科2012年9月至2016年12月对老年下肢骨折急性DVT分别采用低分子肝素钙、利伐沙班溶栓治疗的患者进行了前瞻性研究,分析老年创伤后急性DVT患者溶栓治疗的有效性及其安全性。

资料与方法

一、纳入及排除标准

纳入标准:(1)确诊下肢骨折的老年患者(年龄60周岁以上),非急诊手术治疗,且近期未接受任何抗凝或溶栓治疗;(2)伤后1 w内接受双下肢静脉彩超检查,静脉彩超检查示深静脉管腔内血流中断或部分中断,有实质性低回声,部分或完全占据管腔;(3)随访资料完整,可耐受1 w的溶栓治疗。

排除标准:(1)不愿接受溶栓治疗者;(2)近期消化道、颅脑等出血性疾病病史;或合并肝、肾、心脑血管等溶栓禁忌证;(3)急性动脉栓塞、急性脉管炎等疾病。

二、一般资料

选择2012年9月至2016年12月在厦门大学附属福州第二医院骨科治疗的下肢骨折合并急性DVT的老年患者,入选患者均尚未行手术治疗,病例均符合纳入标准。该设计为随机对照实验,采用随机化分组,在盲法(双盲)下进行。随机入组的方法:在excel中,以随机函数生成84个随机序列数(共生成三次,40+40+4)。然后按患者就诊顺序,依

次从前至后取用随机序列数。为奇数者入低分子肝素钙组,为偶数者入利伐沙班组。共纳入患者76例,每组38例。低分子肝素钙组:男性20例,女性18例,年龄60~97岁,平均(73±4)岁;利伐沙班组:男性22例,女性16例,年龄61~91岁,平均(70±4)岁;骨折部位:低分子肝素钙组髌部骨折13例,股骨干骨折3例,股骨髁间骨折3例,胫骨平台骨折5例,胫腓骨骨折4例,踝关节骨折6例,跟骨骨折4例;利伐沙班组髌部骨折15例,股骨干骨折4例,股骨髁间骨折2例,胫骨平台骨折4例,胫腓骨骨折6例,踝关节骨折4例,跟骨骨折3例。血栓形成部位:低分子肝素钙组股腘静脉血栓7例,腘静脉血栓6例,胫后静脉血栓16例,肌间静脉血栓9例;利伐沙班组股腘静脉血栓6例,腘静脉血栓8例,胫后静脉血栓13例,肌间静脉11例。

三、治疗方法

下肢静脉血栓检查由我院固定超声科医师完成(课题组成员林盈医师)采用固定多普勒彩超机(型号为美国GE Vivid7, 9L-D探头)完成。下肢深静脉血栓的彩色多普勒超声诊断标准参照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》第二版(2013)制定的诊断标准,即主要表现为静脉腔内有实性低回声,且不被加压探头压瘪,完全栓塞时不能探及血流信号,部分栓塞时可见血流充盈缺损。一经多普勒彩超确诊下肢静脉血栓形成,即刻予以溶栓治疗。其中低分子肝素钙组予以低分子肝素钙q12 h皮下注射,体重<50 kg,每次注射剂量0.4 ml(4100 AXaIu);体重50 kg~70 kg,每次注射剂量0.6 ml(6150 AXaIu);体重>70 kg,每次注射剂量0.9 ml(9200 AXaIu)。利伐沙班组予以利伐沙班15 mg/q12 h口服。低分子肝素钙组和利伐沙班组疗程均为7 d。溶栓治疗期间髌部、股骨干、股骨髁骨折患肢予以胫骨结节骨牵引制动,膝关节以远部位骨折采用石膏固定制动,7 d后复查下肢静脉彩超。

四、观察内容及检测指标

1.彩色多普勒检查:治疗1 w后行下肢静脉彩色

多普勒检查,了解血管有无再通,血栓有无溶解。

2.实验室指标:血浆D-二聚体(D-dimer)和纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)的检测:两组患者分别于治疗前及治疗第3天、第7天抽取静脉血5 ml置于枸橼酸钠(0.109 mol/L,抗凝剂与静脉血比例1:9)抗凝管内,3 000 r/min离心10 min分离血浆。血浆D-dimer测定采用免疫比浊法,检测试剂为瑞典Medi-irox AB公司的D-dimer Calibrator,血浆FIB测定采用凝固法,检测试剂为德国Siemens公司的Dade Thrombin Reagent。

3.并发症观察:观察有无呕血、黑血等消化道出血症状,有无气促、咯血等肺栓塞表现,有无头痛、呕吐等颅内出血表现,有无皮肤淤斑等皮下出血表现。

五、疗效判定标准^[3]:结合下肢静脉彩超及患者的临床特点进行疗效评价,有效率=(治愈例数+显效例数)/总例数×100%。

1.治愈:彩超检查提示下肢静脉壁光滑,血管完全再通,血栓全部溶解。

2.显效:彩超检查提示下肢静脉部分再通,血栓部分溶解。

3.无效:彩超检查提示下肢深静脉仍显示低回声,无血流信号。

六、统计学处理

采用美国SAS8.2软件进行数据处理分析,计量资料采用Kolmogorov-Smirnov检验是否符合正态分布,符合正态分布的年龄数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;如两独立样本均数比较方差不齐(年龄资料),采用近似 t 检验Satterthwaite法;分类资料的假设检验(性别分布和血栓形成部位分布资料)采用卡方检验分析,骨折部位分布资料、不良并发症分布资料采用Fisher精确概率法分析。单项有序分类资料(患者溶栓疗效比较资料)的假设检验采用Mantel Haenszel检验方法;不同时间点血浆D-dimer及FIB水平采用重复

测量数据方差分析,检验水准 α 值取双侧0.05。

结 果

一、一般情况

两组患者的年龄、性别、骨折部位、血栓形成部位分布差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。具体见表1。

二、两组患者溶栓疗效比较

低分子肝素钙组38例,治愈22例,显效13例,无效3例(均为肌间静脉血栓病例),总有效率为92.105%(35/38),其中3例无效病例均为肌间静脉血栓病例患者,3例股静脉血栓、2例胫后静脉血栓患者溶栓成功的同时残留肌间静脉血栓,该类型病例归于显效病例。利伐沙班组38例,治愈16例,显效11例,无效11例,总有效率为71.053%(27/38),肌间静脉血栓患者治疗无效病例为6例,1例股静脉血栓、1例腓静脉血栓、3例胫后静脉血栓患者治疗无效,2例腓静脉血栓、3例胫后静脉血栓溶栓成功的同时残留肌间静脉血栓,该类型病例归于显效病例;(1)低分子肝素钙组患者治疗总有效率显著高于利伐沙班组($\chi^2=4.354, P=0.037$);(2)低分子肝素钙组内,不同部位的溶栓再通的效果差异有统计学意义($\chi^2=17.334, P=0.006$);利伐沙班组内,不同部位的溶栓再通效果差异有统计学意义($\chi^2=9.097, P=0.028$);(3)低分子肝素钙组和利伐沙班组血栓的再通效果差异有统计学意义($\chi^2=4.134, P=0.042$),具体见表2~4。

三、低分子肝素钙组和利伐沙班组患者血浆D-dimer及FIB水平比较

治疗前两组患者血浆D-dimer及FIB水平比较差异无统计学意义($t=-0.962, P=0.332; t=1.231, P=0.221$)。对资料进行重复测量一元方差分析,结

表1 两组老年创伤后急性深静脉血栓患者的一般情况比较

组别	例数	性别	年龄	骨折部位(例)							血栓形成部位(例)			
		(例,男/女)	(岁,±s)	髌部	股骨干	股骨踝间骨折	胫骨平台	胫腓骨	踝关节	跟骨	股髁静脉	腓静脉	胫后静脉	肌间静脉
低分子肝素钙组	38	20/18	73±4	13	3	3	4	4	6	4	7	6	16	9
利伐沙班组	38	22/16	70±9	15	4	2	4	6	4	3	6	8	13	11
统计值		$\chi^2=0.213$	$t=1.500$										$\chi^2=0.167$	
P值		0.645	0.141				0.058						0.645	

表2 两组急性深静脉血栓患者的溶栓疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	无效
低分子肝素钙组	38	22(57.9)	13(34.2)	3(7.9)
利伐沙班组	38	16(42.1)	11(28.9)	11(28.9)
χ^2 值			4.354	
<i>P</i> 值			0.037	

果显示:经用药,不同组别患者血浆D-dimer水平的差异有统计学意义($F=53.21$, $P<0.001$),两组在不同时间点的D-dimer水平差异有统计学意义($F=10050.7$, $P<0.001$);不同组别患者血浆FIB水平差异无统计学意义($F=0.83$, $P=0.366$),两组在不同时间点的FIB水平差异有统计学意义($F=413.24$, $P<0.001$);数据显示,低分子肝素钙和利伐沙班均可降低患者血浆D-dimer及FIB水平,低分子肝素钙组患者治疗3 d、7 d时血浆D-dimer水平均显著低于利伐沙班组。具体见表5。

四、不良反应

治疗期间两组患者均未出现肺部栓塞的症状和体征,均无致死性肺栓塞病例。低分子肝素钙组患者出血发生率为15.789%(6/38),利伐沙班组患者出血并发症发生率为20.053%(8/38);两组患者抗凝并发症发生率比较差异无统计学意义($P=1.000$),见表6。

讨 论

一、年龄是创伤患者发生DVT的独立危险因素^[4]

文献报道下肢创伤患者急性DVT的发生率高达40%~80%,但临床上50%~80%为无症状性DVT^[5],发病具隐匿性,其中致死性PE发生率可达2%,且75%的致死性PE都与股静脉DVT有关^[6-7]。老年下肢创伤患者伤后患肢制动、长期卧床等因素更促进了下肢静脉血栓形成^[8]。据流行病学调查显示,80岁下肢骨折患者较30岁患者急性DVT的发生率增加30倍。通过HIS系统对厦门大学附属福州第二医院2010年9月至2016年12月住院的创伤患者行统计分析显示,60岁以上下肢骨折患者伤后

如未予以抗凝治疗,DVT发生率高达47.5%。即使入院后及时予以抗凝治疗,DVT发生率仍高达9.85%。

二、DVT的早期筛查和诊断

D-dimer用于诊断DVT的灵敏度高达82%~94%,但特异性不强^[9]。值得警惕的是,本次研究中发现,虽然部分老年急性DVT患者血浆D-dimer轻度升高($<500 \mu\text{g/L}$),但可见FIB存在不同程度的升高,同时发现急性DVT存在FIB和D-dimer双向增高。因此可以认为,创伤患者血浆FIB和D-dimer同时升高对急性DVT形成具有早期筛查价值,并可以用于溶栓疗程监测和疗效评价^[10-12]。

血管造影仍为诊断DVT的金标准,但彩色多普勒超声检查具有无创、便捷、经济、敏感、可重复等特点,日益成为诊断DVT的首选方法。彩色多普勒超声可以根据回声强弱,对血栓成分进行定性,判断血栓的新鲜程度(新鲜血栓多提示低回声),并可根据血栓附壁程度判断血栓脱落风险性(漂浮血栓脱落风险大,附壁血栓脱落风险小)。彩色多普勒超声具有高可重复性,可以对溶栓的效果进行动态评价及随访,因此彩色多普勒超声是目前诊断DVT和评价溶栓疗效最理想的方法。

三、新型抗凝药物对老年急性DVT的溶栓疗效和安全性探讨

Garry等^[13]及Almosni等^[14]认为虽然远端DVT导致PE的概率较低,但老年患者远端DVT存在向近端延伸的风险,因此远端DVT仍需抗凝溶栓治疗。目前临床上针对急性DVT常用抗凝溶栓药物主要包括以低分子肝素钙为代表的新型低分子肝素和以利伐沙班为代表的直接凝血酶抑制剂。

低分子肝素是一种低分子量的肝素,由具有抗血栓形成和抗凝作用的普通肝素解聚而成,具有很高的抗凝血酶活性(30 IU/ml),具有抗凝及溶栓双重功能。本研究结果显示,低分子肝素钙组患者溶栓总有效率(92.105%),显著高于利伐沙班组(71.053%),二者差异具有统计学意义。低分子肝素钙组患者治疗3、7 d时血浆D-dimer及FIB水平均低于利伐沙班组,

表3 两组老年创伤后急性深静脉血栓患者的不同部位溶栓情况比较

组别	例数	股腓静脉			腓静脉			胫后静脉			肌间静脉			χ^2 值	<i>P</i> 值
		通	部分通	不通	通	部分通	不通	通	部分通	不通	通	部分通	不通		
低分子肝素钙组	38	7	0	0	6	0	0	12	4	0	2	4	3	17.334	0.006
利伐沙班组	38	5	0	1	7	0	1	7	3	3	2	3	6	9.097	0.028

表4 两组急性深静脉血栓患者不同部位溶栓再通效果 [例(%)]

组别	例数	血栓再通效果		
		通	部分通	不通
低分子肝素钙组	38	27(71.1)	8(21.0)	3(7.9)
利伐沙班组	38	21(55.3)	6(15.8)	11(28.9)
χ^2 值		4.134		
P值		0.042		

提示低分子肝素钙对下肢骨折患者急性DVT溶栓效果优于利伐沙班。研究中显示,低分子肝素钙对近端VTE患者的溶栓效果最佳,低分子肝素钙组中所有的髂、股、腘静脉血栓全部溶解,血管完全再通,溶栓失败的3例均为肌间静脉血栓。考虑到75%的致死性PE都与股静脉DVT有关,意味着高PE风险的DVT患者从溶栓治疗中受益最大。需要引起重视的是,利伐沙班对1例股静脉血栓、1例腘静脉血栓溶栓无效,意味对高PE风险DVT患者的疗效低于低分子肝素钙。低分子肝素钙对高PE风险DVT患者取得了100%的溶栓疗效。低分子肝素钙对肌间静脉血栓疗效欠佳,显现出与利伐沙班相似的溶栓效应。对肌间静脉血栓溶栓效果差的原因,笔者推测小腿静脉存在许多交通支,肌间静脉为小静脉,血流量少,形成血栓时,静脉回流压力大,血液经交通支回流,进一步减少了肌间静脉回流血量,降低了直接作用于静脉血栓的药物浓度,导致溶栓疗效欠佳。

与普通肝素和尿激酶相比,低分子肝素抑制血

小板的功能、微血管的通透性和出血等不良反应少;而利伐沙班无论是预防剂量(10 mg, qd)还是溶栓剂量(15 mg po, q12 h)均对血小板功能无影响,不改变APTT且不延长出血时间。理论上,利伐沙班较低分子肝素钙具有更高的安全性^[15-17]。但本研究中,利伐沙班和低分子肝素钙在出血性事件发生率上无统计学差异。Eriksson等^[18]也认为利伐沙班和低分子肝素钙二者的出血性事件差异无统计学意义。因此,笔者认为急性DVT溶栓治疗使用推荐治疗量时,低分子肝素钙具有等同于利伐沙班的安全性。

本次研究结果显示,无论是低分子肝素钙还是利伐沙班都对老年下肢骨折患者的急性DVT具有较好的溶栓效果,同时具有近乎相同的安全性。尤其是低分子肝素钙,对高PE风险的近端DVT患者具有更佳的溶栓疗效,值得临床推广使用。本科自2013年以来,对下肢骨折急性DVT患者使用低分子肝素钙溶栓治疗,均取得显著疗效,无一例患者采用腔静脉滤器置入,亦无患者住院期间发生致死性PE。目前腔静脉滤器置入有滥用趋势,腔静脉滤器置入术适应证明确指出^[9,19]为:具有抗凝溶栓禁忌、溶栓失败的股髂DVT患者,或在抗凝溶栓过程出现严重并发症的DVT患者可使用腔静脉滤器置入。本研究再次证明,对于大多数急性DVT患者,腔静脉滤器置入是不必要的,临床医师应严格把握该术的适应证。当然,本研究为非多中心研究,样本量小且来源单一,下一步需进行多中心前瞻性研究,为治疗下肢骨折患者急性DVT提供更高级别的临床证据支持。

表5 两组老年创伤后急性深静脉血栓患者在不同时间点血浆D-dimer及FIB水平比较

组别	例数	D-dimer($\mu\text{g/L}$)			F值	P值	FIB(g/L)			F值	P值
		治疗前	治疗3 d	治疗1 w			治疗前	治疗3 d	治疗1 w		
低分子肝素钙组	38	2786 \pm 179	793 \pm 81	461 \pm 66	4203.912	<0.001	7.7 \pm 2.4	4.2 \pm 1.3	3.4 \pm 1.2	67.861	<0.001
利伐沙班组	38	2918 \pm 201	1159 \pm 162	520 \pm 107	2251.773	<0.001	6.9 \pm 3.0	5.1 \pm 1.8	4.5 \pm 1.3	13.433	<0.001
统计值		$t=-0.962$	$F=53.212$				$t=1.231$	$F=0.833$			
P值		0.332	<0.001				0.221	0.366			

表6 两组老年创伤后急性深静脉血栓患者并发症发生情况比较[例(%)]

组别	例数	不良反应			合计
		黑便	皮下出血	肺栓塞	
低分子肝素钙组	38	1(2.6)	5(13.2)	0(0)	6(15.8)
利伐沙班组	38	2(5.3)	6(15.8)	0(0)	8(21.1)
χ^2 值		0.707			
P值		1.000			

参 考 文 献

- 1 Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(4): 436-443.
- 2 钱宇轩, 杨涛, 郝斌. 介入技术治疗下肢深静脉血栓的进展 [J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2016, 2(3): 241-245.
- 3 郭发金, 马娜, 吴明晓, 等. 超声对老年骨创伤患者下肢深静脉血栓的评价及随访 [J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(11): 1217-1220.
- 4 张恒林, 谢文凯, 羊才丰, 等. 老年创伤骨折患者伤情特点及血栓形成的危险因素 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(9): 677-681.
- 5 臧加成, 马信龙, 马剑雄, 等. 不同部位骨折深静脉血栓发生率的流行病学研究 [J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(9): 540-545.
- 6 Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in management of venous thromboembolism [J]. *Boold Rev*, 2005, 19(4): 179-202.
- 7 王月, 王铁铸, 吕志伟, 等. 老年髋部骨折术后下肢深静脉血栓形成的预防 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2013, 28(2): 137-138.
- 8 Chu CC, Haga H. Venous thromboembolism associated with lower limb fractures after trauma: dilemma and management [J]. *J Orthop Sci*, 2015, 20(2): 364-372.
- 9 中华医学会骨科学分会创伤骨科科学组. 创伤骨科患者深静脉血栓形成筛查与治疗的专家共识 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2013, 15(12): 1013-1017.
- 10 Rao CN, Reddy P, Liu Y, et al. Extracellular matrix-associated serine protease inhibitors are single-gene products with differential glycosylation: cDNA cloning of the 33-kDa inhibitor reveals its identity to tissue factor pathway inhibitor-2 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1996, 335(1): 82-92.
- 11 Cheng X, Zhang L, Xie NC, et al. High plasma levels of D-Dimer are independently associated with a heightened risk of deep vein thrombosis in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(8): 5671-5678.
- 12 Tadeusiewicz J, Nowak P. The role of post-translational modification of fibrinogen in the pathogenesis of thrombosis [J]. *Pol Merkuri Lek*, 2015, 38(224): 107-112.
- 13 Garry J, Duke A, Labropoulos N. Systematic review of the complications following isolated calf deep vein thrombosis [J]. *Br J Surg*, 2016, 103(7): 789-796.
- 14 Almosni J, Meusy A, Frances P, et al. Practice variation in the management of distal deep vein thrombosis in primary vs. secondary cares: A clinical practice survey [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(3): 526-530.
- 15 吴祥, 胡斯旺, 徐义国, 等. 应用利伐沙班预防胸腰椎骨折后路手术后静脉血栓形成的临床观察 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2015, 30(5): 516-517.
- 16 Long A, Zhang Y. Efficacy and safety of rivaroxaban versus low-molecular weight heparin therapy in patients with lower limb fractures [J]. *Thromb Thrombolysis*, 2014, 38(3): 299-305.
- 17 Lassen MR, Haas S, Kreutz R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after Fracture-Related orthopedic surgery in routine clinical practice [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(2): 138-146.
- 18 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2765-2775.
- 19 程志远, 彭晓新, 张雁伟. 腔静脉滤器预防肺栓塞及其并发症 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2007, 4(1): 19-21.

(收稿日期: 2017-10-08)

(本文编辑: 吕红芝)

陈宾, 林凤飞, 林朝晖, 等. 低分子肝素钙治疗老年创伤后急性深静脉血栓的临床应用 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2018, 4(2): 86-91.