

· 新进展 ·

肝素预防脑出血相关静脉血栓栓塞症的研究进展

扫描二维码
查看更多

左霞, 王晓慧, 刘煜亮, 陈虹

作者单位: 400042重庆市, 重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症学科

通信作者: 陈虹, E-mail: hongchen@hospital.cqmu.edu.cn

【摘要】 静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成和肺血栓栓塞症,是脑出血常见且严重的并发症。目前我国已启动VTE防治能力建设项目,主要防治措施包括机械预防和药物预防。近年来机械预防广泛使用,同时低分子肝素、普通肝素等药物预防也逐渐应用于临床,但由于肝素可能增加脑出血患者血肿扩大或再出血风险,造成不良结局,目前应用存在一定限制。本文介绍了肝素预防脑出血相关VTE的现状、有效性及安全性,为肝素在预防脑出血相关VTE方面的应用提供了参考。

【关键词】 脑出血; 静脉血栓栓塞症; 肝素; 预防; 综述

【中图分类号】 R 743.34 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.115

Research Progress on Heparin in Preventing Venous Thromboembolism Related to Cerebral Hemorrhage

ZUO Xia, WANG Xiaohui, LIU Yuliang, CHEN Hong

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: CHEN Hong, E-mail: hongchen@hospital.cqmu.edu.cn

【Abstract】 Venous thromboembolism (VTE), including deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism, is a common and serious complication of cerebral hemorrhage. Nowadays, China has launched a VTE prevention and control capacity building project, and the main prevention includes mechanical prophylaxis and pharmacological prophylaxis. Mechanical prophylaxis has been widely used in recent years, while pharmacological prophylaxis such as low molecular weight heparin and unfractionated heparin has been gradually applied in the clinic, but the application of heparin is still insufficient since heparin may increase the risk of hematoma enlargement or rebleeding in cerebral hemorrhage patients, resulting in an adverse outcome. This article introduces the current status, effectiveness, and safety of heparin for the prevention of VTE related to cerebral hemorrhage, and provides a reference for the use of heparin in preventing VTE related to cerebral hemorrhage.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Venous thromboembolism; Heparin; Prevention; Review

脑出血是脑卒中的严重类型,占我国脑卒中患者的23.4%^[1]。脑出血患者发病30 d内死亡率接近40%,且约50%的死亡发生在第1年内^[2-3]。最常见的脑出血为自发性脑出血,约占所有脑出血的75%,其主要原因为脑微血管病变^[4]。静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE),其是脑出血患者常见且严重的并发症,且脑出血患者VTE发生率是脑梗死患者的2~4倍^[5-6]。VTE引起的并发症是仅次于心肌梗死和脑梗死的第三大心血管死亡原因^[7]。

近年来脑出血患者VTE的发生率逐年升高,10年内增加了53.4%,且显著增加了脑出血患者的住院时间及费用^[8]。因此,我国应加强VTE的管理,2018年国家卫生健康委员会批准《全国肺栓塞和深静脉血栓形成防治能力建设项目》正

式启动^[9]。VTE的机械预防,如分级加压弹力袜及间歇充气加压泵已广泛应用于脑出血患者,而VTE的药物预防也逐渐用于临床,但脑出血的止血治疗与VTE的抗凝预防治疗存在矛盾,临床医师担心肝素等抗凝药物会加重脑出血症状,故VTE药物预防率较低^[10]。目前国内外对脑出血相关VTE的药物预防已有相关证据,指南推荐对长期制动的脑出血患者进行VTE药物预防(IIb级),药物主要为低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)及普通肝素(unfractionated heparin, UFH)^[4, 11-14],但在临床实践中尚无规范、广泛使用的脑出血相关VTE药物预防指导方案。本文介绍了肝素预防脑出血相关VTE的现状、有效性及安全性,以期为预防脑出血相关VTE提供参考。

1 肝素预防脑出血相关VTE的现状

目前,脑出血患者普遍进行了VTE的机械预防,药物预防率低。一项研究通过分析美国Premier数据库的数据发现,2006—2010年使用肝素预防脑出血相关VTE的脑出血患者占比为16.5%(5 395/32 690),其中入院前2 d使用肝素预防脑

基金项目:重庆市卫生适宜技术推广项目(2022jstg005, 2019jstg023, 2018jstg012, 2017jstg31)

出血相关VTE的患者占使用肝素预防脑出血相关VTE患者的一半,第4天增加至67%,分析原因与当时指南对于药物预防脑出血相关VTE的推荐级别不高、担忧药物预防加重出血症状等相关^[15]。美国一项大型观察性研究发现,2009—2013年仅8.2%(6 081/74 283)的脑出血患者使用肝素预防脑出血相关VTE,其中97.5%(5 929/6 081)的患者在入院2 d内使用肝素,而91.8%(68 202/74 283)的脑出血患者接受了机械预防;该研究纳入的脑出血患者VTE发生率为3.7%(2 721/74 283),但患者是否定期筛查VTE尚不清楚,尚不能确定此为该人群真实的VTE发生率;尽管采用药物预防脑出血相关VTE的脑出血患者占比不足20%,但一旦决定使用药物预防,大部分患者能够在入院2 d内接受药物预防,说明虽然脑出血相关VTE药物预防未获得广泛认可,仅少部分患者接受,但接受的患者能够早期使用药物预防^[16]。而我国的研究表明,2015—2019年中国卒中中心联盟中有38 512例脑出血患者存在DVT风险,其中26.7%(10 279/38 512)的患者住院2 d内接受了脑出血相关VTE的预防措施,包括间歇充气加压泵、华法林或肝素,但肝素预防脑出血相关VTE的具体情况尚不清楚^[17-18]。

不同研究中脑出血患者VTE发生率差异较大,使用肝素预防情况下,1.6%~3.5%的脑出血患者会发生症状性VTE^[19-23],但这远低于VTE的真实发生率。定期筛查时,使用肝素预防情况下,脑出血患者VTE发生率为2.0%~39.7%^[24-27],波动范围较大,原因可能为各研究设计、样本量、纳入人群等不同。

2 肝素预防脑出血相关VTE的有效性

研究显示,未使用肝素预防情况下,脑出血患者VTE发生率高达14.7%,且5%的脑出血患者发生PTE相关死亡;而使用肝素预防情况下,脑出血患者VTE发生率降低了65%^[28-30]。最近一项纳入28项文献共3 697例脑出血患者的荟萃分析发现,与非药物预防相比,肝素预防与脑出血患者DVT发生风险降低有关〔3.4%(47/1 399)与14.7%(202/1 377),固定效应模型:RR=0.24,95%CI(0.18~0.32);随机效应模型:RR=0.27,95%CI(0.19~0.39)〕,与脑出血患者PTE发生风险降低有关〔0.9%(9/953)与4.3%(37/864),固定效应模型:RR=0.33,95%CI(0.19~0.57);随机效应模型:RR=0.37,95%CI(0.21~0.66)〕^[28]。

2.1 肝素预防脑出血相关VTE的药物类型

目前,各研究对预防脑出血相关VTE抗凝药物的选择存在差异^[21-27, 31-33],但常规抗凝药物为肝素类药物,主要包括LMWH及UFH。也有研究使用直接口服抗凝药预防脑出血相关VTE,但由于其疗效不确切、对肾功能有影响等原因,使用较少^[31]。

目前,尚未见关于LMWH与UFH预防脑出血相关VTE的优劣对比研究。LMWH因皮下注射方便、 $t_{1/2}$ 长、剂量与抗凝反应的相关性好等优点^[34],临床实用性更强;但UFH起效和失效快,可根据活化部分凝血活酶时间、活化凝血时间灵活调整剂量或停药,在脑出血患者中使用更为安全^[35]。一项研究

通过分析美国Premier数据库的数据发现,在5 395例使用抗凝药物的脑出血患者中,UFH占71.1%、LMWH占28.9%^[15],分析原因可能为UFH相较于LMWH可更安全地预防脑出血相关VTE。

2.2 肝素预防脑出血相关VTE的时机

由于担心脑出血后过早使用肝素会增加脑水肿扩大风险,故确定使用肝素预防脑出血相关VTE的时机尤为重要。BOWRY等^[36]研究通过定期复查颅脑CT发现,脑水肿扩大均出现在脑出血后2 h内,脑出血后24 h血肿较脑出血后1 h的血肿缩小,这与止血机制驱动血肿收缩相关。因此推测脑出血患者脑出血后24 h血肿基本稳定,此时开始使用肝素预防脑出血相关VTE或许是安全的。同时,脑出血后VTE发生的高峰在入院后第2~7天^[37-38],而肝素预防开始时间是脑出血相关VTE发生的独立影响因素,即相较于早期使用肝素预防,脑出血72 h后使用肝素预防的脑出血患者VTE发生风险明显升高(4.7%比0.8%, $P=0.03$)^[22]。

前瞻性研究发现,脑出血后24~48 h予以患者小剂量肝素抗凝治疗是安全的^[24-27, 31]。2021年一项关于脑出血患者使用LMWH预防脑出血相关VTE的随机对照试验发现,发病后24 h与发病后72 h接受依诺肝素治疗的患者血肿扩大发生率、不良预后发生率、死亡率相似^[27]。BOEER等^[24]分别在发病第2、4、10天对脑出血患者皮下注射LMWH,结果显示,发病第2天予以LMWH抗凝治疗能明显降低PTE发生率,且未增加再出血风险。同样地,ORKEN等^[25]于脑出血后48 h给予患者依诺肝素,结果显示,患者未出现脑水肿扩大。多项回顾性研究表明,脑出血后24~48 h使用LMWH是安全的^[21-23, 32-33]。因此,脑出血后24~48 h使用肝素预防脑出血相关VTE利大于弊。

2.3 肝素预防脑出血相关VTE的剂量

KAMPHUISEN等^[39]对16项随机对照试验进行荟萃分析发现,低剂量LMWH($\leq 6 000$ U/d或 ≤ 86 U·kg⁻¹·d⁻¹)或低剂量UFH($\leq 5 000$ U/d)可降低急性脑梗死患者VTE发生风险,且未增加脑出血的发生风险。在脑出血患者中,由于对脑出血后血肿扩大或再出血的担忧,肝素剂量的选择十分关键。尽管目前各研究对肝素预防药物种类及剂量的选择存在差异^[21-27, 31-33],如LMWH为20~40 mg/d,UFH从2 500 U/次、2次/d到5 000 U/次、3次/d不等,但大部分研究显示,与VTE抗凝治疗剂量相比,肝素预防剂量为小剂量,且相较于不预防或机械预防,肝素预防可减少脑出血相关VTE的发生,未增加血肿扩大的风险^[40]。但TETRI等^[21]研究发现,依诺肝素20 mg/次、1次/d相较于40 mg/次、1次/d或者20 mg/次、2次/d,前者可能由于剂量太低无法有效预防脑出血相关VTE。

2.4 肝素预防脑出血相关VTE的疗程

相关指南对使用肝素预防脑出血相关VTE的疗程无明确推荐^[4, 12-14, 41],而相关研究多在住院期间对脑出血患者使用肝素^[26, 32],目前,使用肝素预防脑出血相关VTE的疗程尚不清楚。但脑出血患者使用肝素预防VTE的疗程可根据其是否存在VTE相关危险因素。神经功能障碍导致肢体瘫痪是

脑出血患者发生VTE的主要原因，因此在脑出血患者肢体功能得到明显改善，同时其他短暂的VTE相关危险因素如气管插管、感染、D-二聚体升高不存在时，肝素预防脑出血相关VTE的疗程已经足够^[19, 42-43]。QIAN等^[27]研究显示，脑出血患者能独立行走后停用LMWH，其症状性VTE发生率为2%，且住院期间未发生致命性VTE。

近10年中国、美国、加拿大已对脑出血相关VTE的肝素预防提出建议，见表1，但其推荐分级均为中等强度证据、弱推荐，因此需要大样本量、高质量的研究来指导药物预防。总的来说，建议在脑出血24 h后，最好是脑血肿稳定后，开始予以患者低剂量肝素以预防脑出血相关VTE，LMWH或UFH均可，但需要结合临床实际情况及个体差异选择用药。

3 肝素预防脑出血相关VTE的安全性

肝素预防脑出血相关VTE的主要不良结果为血肿扩大或再出血、重度残疾及死亡。

3.1 血肿扩大或再出血

研究显示，相较于非药物预防，肝素预防未明显增加脑出血患者血肿扩大或再出血风险^[26, 30]。目前研究普遍将血肿扩大定义为绝对出血量 ≥ 6 ml或相对出血量 $\geq 33\%$ ^[44]。研究显示，脑出血患者使用肝素预防可以降低致命性PTE发生率^[29-30]，但可能增加血肿扩大或再出血风险^[45]。因此，临床医师常由于担心肝素预防导致脑出血患者血肿扩大而延迟甚至不使用肝素预防脑出血相关VTE^[15]。对肝素预防脑出血相关VTE的开始时间和剂量的研究发现，在脑出血患者血肿稳定后使用低剂量肝素预防脑出血相关VTE是安全的，没有增加血肿扩大风险^[23-24, 26, 33, 46]。一项纳入3 697例脑出血患者的荟萃分析也发现，肝素预防与脑出血患者血肿扩大或再出血风险增加无关〔2.4% (32/1 319)与2.8% (37/1 301)，固定效应模型： $RR=0.75$ ，95% CI (0.48~1.18)；随机效应模型： $RR=0.80$ ，95% CI (0.49~1.30)〕^[28]，可能原因为大部分研究中肝素预防开始时间为脑出血后48 h~7 d，脑血肿稳定，肝素剂量均为小剂量，故血肿扩大的风险较低。

3.2 重度残疾

肝素预防脑出血相关VTE与重度残疾的相关性尚不明确。MUÑOZ-VENTURELLI等^[20]回顾性分析了INTERACT2试验的数据，结果显示，脑出血患者住院7 d内使用肝素预防脑出血相关VTE与发病90 d内出现重度残疾（改良Rankin量表评分为3~5分）有关〔 $OR=2.45$ ，95% CI (1.96~3.06)， $P<0.001$ 〕；PS匹配分析及粗略分析得出了同样的结论，尤其是在伴有轻度至中度神经功能障碍（美国国立卫生研究院

卒中量表评分 <15 分）的脑出血患者中。CHI等^[28]的Meta分析发现，使用肝素预防脑出血相关VTE的患者发生重度残疾的风险较高，但纳入分析的2项研究具有高度的异质性。

TETRI等^[21]研究发现，预防性使用依诺肝素没有增加脑出血患者重度残疾的风险，但预防性使用依诺肝素的存活患者功能预后较差，考虑与入院时临床状况较差有关。SHOJAEI等^[30]对2项临床随机对照试验及1项回顾性研究分析发现，与对照组相比，使用肝素预防脑出血相关VTE的患者发生重度残疾的风险未增加，但各研究间有较高的异质性。同样地，一项包含2 695例脑出血患者的研究显示，与非药物治疗组相比，药物治疗组出现重度残疾的风险未增加〔58.3%与42.8%， $RR=1.55$ ，95% CI (0.57~4.20)， $P=0.39$ 〕^[47]。

由于各研究设计、人群、肝素预防剂量及开始时间等不同，肝素预防脑出血相关VTE对重度残疾的影响存在差异，尚需要前瞻性、大样本量、随机对照研究进一步探讨。

3.3 死亡

美国一项多中心研究表明，VTE是脑出血患者出院时和出院后3个月随访时预后不良的独立影响因素^[19]。同样，我国一项多中心、前瞻性研究发现，脑出血患者发生VTE与出院时、出院后3个月、出院后1年的死亡独立相关^[48]。而相关研究表明，低剂量肝素可有效降低脑出血相关VTE风险^[24-25, 28, 30]。因此，推测预防脑出血相关VTE可以降低脑出血患者死亡率。然而目前研究表明，使用小剂量肝素预防脑出血相关VTE未明显降低患者死亡率^[20-21, 24, 32]。可能的原因为：（1）肝素导致血肿扩大的弊大于利；（2）肝素预防常用于预后较好的脑出血患者，且患者发生致死性血栓栓塞事件偏少，因此死亡率无太大改善；（3）目前研究大部分为单中心、回顾性研究，样本量少，研究人群异质性高，证据等级偏低；（4）大部分脑出血相关VTE的发生对脑出血患者死亡影响较小。

4 小结

综上，脑出血患者VTE的发生率逐年升高，相关研究表明，对长期制动的脑出血患者早期使用低剂量肝素以预防脑出血相关VTE是安全、有效的，但由于肝素预防导致患者脑出血血肿扩大或再出血的担忧、指南证据不足等原因，使用肝素预防脑出血相关VTE者占比不足20%。未来需要大样本量、随机对照试验、相关临床预测评分来指导脑出血相关VTE的药物预防策略，以提高药物预防比例。

作者贡献：左霞进行文章的构思与设计，资料收集，撰写论文；左霞、陈虹进行研究的实施与可行性分析；左霞、

表1 肝素预防脑出血相关VTE指南推荐

Table 1 Recommended guidelines for heparin in preventing VTE related to cerebral hemorrhage

年份	指南	LMWH	UFH	开始时间	推荐质量或强度
2016	神经危重症患者静脉形成的预防：基于循证的指南 ^[14]	推荐	推荐	入院48 h内	弱推荐，弱证据
2019	中国脑出血诊治指南（2019） ^[11]	推荐	推荐	发病后1~4 d	弱推荐，中等强度证据
2020	中国脑血管临床管理指南——脑出血临床管理 ^[12]	推荐	推荐	脑出血停止后	弱推荐，中等强度证据
2020	自发性脑出血的管理 ^[13]	推荐	未提及	发病后48 h	中等强度证据
2022	自发性脑出血患者管理指南 ^[4]	推荐	推荐	发病后24~48 h	弱推荐，中-高强度证据

注：LMWH=低分子肝素，UFH=普通肝素。

刘煜亮进行资料整理;左霞、王晓慧进行论文的修订;陈虹负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WANG W Z, JIANG B, SUN H X, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135 (8): 759-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250.
- [2] LI X Q, ZHANG L, WOLFE C D A, et al. Incidence and long-term survival of spontaneous intracerebral hemorrhage over time: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 819737. DOI: 10.3389/fneur.2022.819737.
- [3] JOLINK W M, KLIJN C J, BROUWERS P J, et al. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 2015, 85 (15): 1318-1324. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002015.
- [4] GREENBERG S M, ZIAI W C, CORDONNIER C, et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2022, 53 (7): e282-361. DOI: 10.1161/STR.0000000000000407.
- [5] SHU L Q, HAVENON A, LIBERMAN A L, et al. Trends in venous thromboembolism readmission rates after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke*, 2023, 25 (1): 151-159. DOI: 10.5853/jos.2022.02215.
- [6] LI L X, MURTHY S B. Cardiovascular events after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2022, 53 (7): 2131-2141. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.036884.
- [7] RASKOB G E, ANGCHAI SUK S I R I P, BLANCO A N, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34 (11): 2363-2371. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304488.
- [8] OTITE F O, KHANDELWAL P, MALIK A M, et al. Ten-year temporal trends in medical complications after acute intracerebral hemorrhage in the United States [J]. *Stroke*, 2017, 48 (3): 596-603. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015746.
- [9] 国家卫生健康委员会. 全国肺栓塞和深静脉血栓形成防治能力建设基金项目 [EB/OL]. (2018-12-29) [2023-08-14]. <https://www.thrombosischina.cn/sj/?id=13>.
- [10] LI D, SUN H X, RU X J, et al. The gaps between current management of intracerebral hemorrhage and evidence-based practice guidelines in Beijing, China [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 1091. DOI: 10.3389/fneur.2018.01091.
- [11] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南 (2019) [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52 (12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.
- [12] CAO Y, YU S L, ZHANG Q, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of intracerebral haemorrhage [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5 (4): 396-402. DOI: 10.1136/svn-2020-000433.
- [13] SHOAMANESH A, PATRICE LINDSAY M, CASTELLUCCI L A, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, 7th Edition Update 2020 [J]. *Int J Stroke*, 2021, 16 (3): 321-341. DOI: 10.1177/1747493020968424.
- [14] NYQUIST P, BAUTISTA C, JICHICI D, et al. Prophylaxis of venous thrombosis in neurocritical care patients: an evidence-based guideline: a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society [J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24 (1): 47-60. DOI: 10.1007/s12028-015-0221-y.
- [15] PRABHAKARAN S, HERBERS P, KHOURY J, et al. Is prophylactic anticoagulation for deep venous thrombosis common practice after intracerebral hemorrhage? [J]. *Stroke*, 2015, 46 (2): 369-375. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008006.
- [16] CHERIAN L J, SMITH E E, SCHWAMM L H, et al. Current practice trends for use of early venous thromboembolism prophylaxis after intracerebral hemorrhage [J]. *Neurosurgery*, 2018, 82 (1): 85-92. DOI: 10.1093/neuros/nyx146.
- [17] GU H Q, YANG X, WANG C J, et al. Clinical characteristics, management, and in-hospital outcomes in patients with stroke or transient ischemic attack in China [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4 (8): e2120745. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20745.
- [18] LIU Z Y, GU H Q, WEI M P, et al. Comparison between healthcare quality in primary stroke centers and comprehensive stroke centers for acute stroke patients: evidence from the Chinese Stroke Center Alliance [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 38: 100863. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100863.
- [19] DING D L, SEKAR P, MOOMAW C J, et al. Venous thromboembolism in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a multicenter study [J]. *Neurosurgery*, 2019, 84 (6): E304-310. DOI: 10.1093/neuros/nyy333.
- [20] MUÑOZ-VENTURELLI P, WANG X, LAVADOS P M, et al. Prophylactic heparin in acute intracerebral hemorrhage: a propensity score-matched analysis of the INTERACT2 study [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11 (5): 549-556. DOI: 10.1177/1747493016641113.
- [21] TETRI S, HAKALA J, JUVELA S, et al. Safety of low-dose subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intracerebral haemorrhage [J]. *Thromb Res*, 2008, 123 (2): 206-212. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.01.018.
- [22] FAUST A C, FINCH C K, HURDLE A C, et al. Early versus delayed initiation of pharmacological venous thromboembolism prophylaxis after an intracranial hemorrhage [J]. *Neurologist*, 2017, 22 (5): 166-170. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000141.
- [23] IANOSI B, GAASCH M, RASS V, et al. Early thrombosis prophylaxis with enoxaparin is not associated with hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26 (2): 333-341. DOI: 10.1111/ene.13830.
- [24] BOEER A, VOTH E, HENZE T, et al. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54 (5): 466-467. DOI: 10.1136/jnnp.54.5.466.

- [25] ORKEN D N, KENANGIL G, OZKURT H, et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage [J]. *Neurologist*, 2009, 15 (6): 329–331. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3181a93bac.
- [26] PACIARONI M, AGNELLI G, ALBERTI A, et al. PREvention of VENous thromboembolism in hemorrhagic stroke patients —PREVENTIHS study: a randomized controlled trial and a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Neurol*, 2020, 83 (6): 566–575. DOI: 10.1159/000511574.
- [27] QIAN C, HUHTAKANGAS J, JUVELA S, et al. Early vs. late enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with ICH: a double blind placebo controlled multicenter study [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 202: 106534. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106534.
- [28] CHI G, LEE J J, SHENG S, et al. Systematic review and meta-analysis of thromboprophylaxis with heparins following intracerebral hemorrhage [J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122 (7): 1159–1168. DOI: 10.1055/s-0042-1744541.
- [29] WIJDICKS E F, SCOTT J P. Pulmonary embolism associated with acute stroke [J]. *Mayo Clin Proc*, 1997, 72 (4): 297–300. DOI: 10.4065/72.4.297.
- [30] SHOJAEI F, CHI G, MEMAR MONTAZERIN S, et al. Clinical outcomes of pharmacological thromboprophylaxis among patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 212: 107066. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.107066.
- [31] 蔡庆宇, 刘海洲. 利伐沙班和低分子肝素钙预防中重度脑出血术后下肢深静脉血栓形成的效果比较 [J]. *医学信息*, 2021, 34 (8): 150–152. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.08.040.
- [32] WASAY M, KHAN S, ZAKI K S, et al. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage [J]. *J Pak Med Assoc*, 2008, 58 (7): 362–364.
- [33] KANANEH M F, FONSECA-PARICIO M J, LIANG J W, et al. Ultra-early venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH) [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30 (2): 105476. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105476.
- [34] BANIK N, YANG S B, KANG T B, et al. Heparin and its derivatives: challenges and advances in therapeutic biomolecules [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (19): 10524. DOI: 10.3390/ijms221910524.
- [35] HIRSH J, WARKENTIN T E, SHAUGHNESSY S G, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety [J]. *Chest*, 2001, 119 (1 Suppl): 64S–94. DOI: 10.1378/chest.119.1_suppl.64s.
- [36] BOWRY R, PARKER S A, BRATINA P, et al. Hemorrhage enlargement is more frequent in the first 2 hours: a prehospital mobile stroke unit study [J]. *Stroke*, 2022, 53 (7): 2352–2360. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037591.
- [37] KELLY J, RUDD A, LEWIS R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke [J]. *Stroke*, 2001, 32 (1): 262–267. DOI: 10.1161/01.str.32.1.262.
- [38] SAMUEL S, ILUONAKHAMHE E K, ADAIR E, et al. High dose subcutaneous unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in overweight neurocritical care patients [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40 (3): 302–307. DOI: 10.1007/s11239-015-1202-x.
- [39] KAMPHUISEN P W, AGNELLI G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? [J]. *Thromb Res*, 2007, 119 (3): 265–274. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.03.010.
- [40] SMYTHE M A, PRIZIOLA J, DOBESH P P, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41 (1): 165–186. DOI: 10.1007/s11239-015-1315-2.
- [41] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症管理专家共识 (2020版) [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100 (19): 1443–1458. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200318-00818.
- [42] MELMED K R, BOEHME A, IRONSIDE N, et al. Respiratory and blood stream infections are associated with subsequent venous thromboembolism after primary intracerebral hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2021, 34 (1): 85–91. DOI: 10.1007/s12028-020-00974-8.
- [43] CHENG X, ZHANG L, XIE N C, 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. DOI: 10.1007/s12035-015-9487-5.
- [44] DOWLATSHAHI D, DEMCHUK A M, FLAHERTY M L, et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes [J]. *Neurology*, 2011, 76 (14): 1238–1244. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182143317.
- [45] SCHLUNK F, BÖHM M, BOULOUIS G, et al. Secondary bleeding during acute experimental intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2019, 50 (5): 1210–1215. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021732.
- [46] WU T C, KASAM M, HARUN N, et al. Pharmacological deep vein thrombosis prophylaxis does not lead to hematoma expansion in intracerebral hemorrhage with intraventricular extension [J]. *Stroke*, 2011, 42 (3): 705–709. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600593.
- [47] PAN X, LI J H, XU L, et al. Safety of prophylactic heparin in the prevention of venous thromboembolism after spontaneous intracerebral hemorrhage: a meta-analysis [J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2020, 81 (3): 253–260. DOI: 10.1055/s-0039-3400497.
- [48] LI J X, WANG D D, WANG W J, et al. In-hospital venous thromboembolism is associated with poor outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a multicenter, prospective study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29 (8): 104958. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104958.

(收稿日期: 2023-12-25; 修回日期: 2024-04-10)

(本文编辑: 陈素芳)