

# 重症患者低分子肝素预防静脉血栓栓塞症需要监测抗 Xa 因子水平吗?

丁梦希<sup>1</sup> 宁雅婵<sup>2</sup> 宋礼坡<sup>2</sup> 李佩娟<sup>3</sup> 谢芳菲<sup>4</sup> 李双玲<sup>4</sup> 王春梅<sup>2</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学宣武医院全科医学科,北京 100053; <sup>2</sup>首都医科大学宣武医院重症医学科,北京 100053; <sup>3</sup>四川大学华西医院全科医学科,成都 610044; <sup>4</sup>北京大学第一医院重症医学科,北京 100191

通信作者:王春梅, Email: wangchunmei@xwhosp.org

**【摘要】** 危重症患者静脉血栓栓塞症(VTE)发生率高、病死率高,使用固定剂量低分子肝素(LMWH)预防后仍有 VTE 发生和出血风险。手术或外伤患者使用 LMWH 预防后抗 Xa 因子水平多不达标。危重症患者病情复杂,且抗凝血酶 III 水平低的患者比例较高,抗凝血酶 III 水平低可影响 LMWH 的预防效果,导致 VTE 发生。根据抗 Xa 因子水平调整 LMWH 剂量能否减少危重症患者 VTE 发生尚无定论。未来还需要进行高质量的多中心随机对照试验,以建立危重症患者精准预防 VTE 的新方法。

**【关键词】** 危重症患者; 低分子肝素; 静脉血栓栓塞症; 抗 Xa 因子水平

**基金项目:** 首都卫生发展科研专项(首发 2022-2-2016)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231103-00937

## Is monitoring of anti-factor Xa levels required for low molecular weight heparin prophylaxis of venous thromboembolism in critically ill patients?

Ding Mengxi<sup>1</sup>, Ning Yachan<sup>2</sup>, Song Lipo<sup>2</sup>, Li Peijuan<sup>3</sup>, Xie Fangfei<sup>4</sup>, Li Shuangling<sup>4</sup>, Wang Chunmei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of General Medicine, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China; <sup>2</sup>Department of Intensive Care Medicine, Xuanwu Hospital Capital Medical University, Beijing 100053, China; <sup>3</sup>Department of General Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610044, Sichuan, China; <sup>4</sup>Department of Intensive Care Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Wang Chunmei, Email: wangchunmei@xwhosp.org

**【Abstract】** The incidence and mortality of venous thromboembolism (VTE) are high in critically ill patients, and there is still a risk of VTE and bleeding after the use of fixed-dose low molecular weight heparin (LMWH) for prophylaxis. The level of anti-factor Xa is not up to standard after LMWH prophylaxis in patients with surgery or trauma. The condition of critically ill patients is complicated, and the proportion of patients with low antithrombin III is high, which can affect the prophylactic efficacy of LMWH and contribute to VTE occurrence. There is currently no consensus on whether adjusting LMWH dose according to anti-factor Xa levels can reduce VTE occurrence in critically ill patients. High-quality multicenter randomized controlled studies are needed in the future to establish new approaches for precise prevention of VTE in critically ill patients.

**【Key words】** Critically ill patient; Low molecular weight heparin; Venous thromboembolism; Anti-factor Xa level

**Fund program:** Capital Health Development Research Special Project (First 2022-2-2016)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231103-00937

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)。DVT 是血液在深静脉内不正常凝结引起的静脉回流障碍性疾病,常发生于下肢,血栓脱落可引起 PTE; PTE 与 DVT 有相同的易患因素,是 VTE 在不同部位、不同阶段的两种临床表现形式。DVT 可并发 PTE,导致死亡,是最常见的、可预防的医院死亡原因。预防医院获得性 VTE 是卫生服务的重点,是世界范围内提高患者安全的第一大医院战略<sup>[1-6]</sup>。

VTE 慢性期,有 20%~50% 的患者可发生血栓形成后综合征,其中 5%~10% 病情严重<sup>[2,5]</sup>;还有多达 5% 的 PTE 患者可发生慢性血栓栓塞性肺动脉高压<sup>[5]</sup>,这些均显著影响患者的生活质量。危重症患者是 VTE 的高危人群,低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)是首选预防 VTE 的方法<sup>[7]</sup>,现就危重症患者是否需要监测抗 Xa 活性水平指导 LMWH 预防 VTE 的剂量进行总结。

### 1 固定剂量 LMWH 预防后仍有 VTE 发生

VTE 在危重症患者中很常见,因病情、血栓预

防方法和检查手段不同, VTE 发生率差异较大<sup>[7-9]</sup>。目前已经确定的危重症患者继发 VTE 的危险因素包括: 高龄、肥胖、手术、癌症、卧床、感染、心肌梗死、既往 VTE 病史、口服避孕药、创伤、急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) >12 分、机械通气、留置中心静脉导管、血液净化治疗、使用肌松剂、镇静、缩血管药物、输注血小板等<sup>[2, 4, 7, 10]</sup>。危重症患者合并 VTE 多个高危因素是 VTE 的高危人群。VTE 的预防是关键, 预防方法主要分为物理预防和抗凝药物预防。抗凝药物包括普通肝素、LMWH、维生素 K 拮抗剂和新型口服抗凝药物等<sup>[1, 3-4]</sup>。与普通肝素相比, LMWH 的生物利用度约为 90%, 具有可预测的抗凝作用, 可以降低 VTE 发生率, 不增加出血风险, 且肝素诱导血小板减少症的发生率低于普通肝素, 广泛用于 VTE 的预防和治疗。EXCLAIM 研究在长期行动不便的急性内科患者中就依诺肝素与安慰剂进行对比, 结果显示, 使用依诺肝素可将 VTE 的发生率从 4.0% 降低到 2.5%, 但大出血事件的发生率从 0.3% 增加到 0.8%<sup>[11]</sup>。对于危重症患者, LMWH 预防 VTE 是首选, 新型口服抗凝药和抗血小板药阿司匹林等未推荐<sup>[1, 3-5, 12-13]</sup>。LMWH 用于 VTE 预防的剂量为 40 mg、每日 1 次, 不监测抗 Xa 活性水平<sup>[1, 14-17]</sup>。传统的凝血检测无法监测 LMWH 的抗凝效果, 抗 Xa 活性水平监测是 LMWH 监测的“金标准”。尽管大多数接受 LMWH 抗凝的患者可能不需要监测抗 Xa 水平<sup>[12]</sup>, 但随着临床应用, 发现肾功能不全、肥胖、妊娠妇女、儿童等特殊患者, 需要监测抗 Xa 水平<sup>[1, 4]</sup>; 并且有研究者发现, 对于手术和创伤患者, 固定剂量 LMWH 预防不足, “突破性” VTE 多发<sup>[18-19]</sup>。Wang 等<sup>[20]</sup>的前瞻队列研究显示, 给予 281 例外科住院患者 LMWH 预防后, “突破性” DVT 发生率为 22.0%。在危重症患者中也发现, 预防后 VTE 仍有 4.0%~37.2% 的失败率<sup>[7, 21-22]</sup>。危重症患者 VTE 发生率较高, 重在预防, 固定剂量 LMWH 因其优越性广泛用于 VTE 预防, 但在特殊人群中, 即便采取固定剂量 LMWH 预防, 仍有“突破性 VTE”的发生。

1999 年 Samama 等<sup>[23]</sup>的 Medenox 研究, 以危重症患者为研究对象, 将依诺肝素每日 40 mg 和每日 20 mg 的剂量与安慰剂进行比较, 结果显示, 每日 40 mg 依诺肝素的效果优于安慰剂, VTE 发生率显著降低。自此, 大多数危重症患者使用每日 1 次

40 mg 依诺肝素的剂量。目前鲜见关于危重症患者 LMWH 给药方案的新研究<sup>[24]</sup>。

## 2 固定剂量 LMWH 抗 Xa 活性水平不达标

1994 年 Alhenc-Gelas 等<sup>[25]</sup>的研究表明, 与固定剂量 LMWH 相比, 根据抗 Xa 水平监测调整剂量并不能改善患者发生 VTE; 并且多年来临床无监测抗 Xa 活性水平的能力, 故 LMWH 预防 VTE 应固定剂量<sup>[14-17]</sup>。但 LMWH 固定剂量不利于妊娠妇女、儿童、肥胖和肾功能不全患者, 建议监测抗 Xa 峰值调整 LMWH 剂量<sup>[12, 26-27]</sup>。越来越多的研究数据表明, 在不同的患者中, 固定剂量 LMWH 以不同的速率代谢, 需要监测抗 Xa 以量化依诺肝素抗凝程度<sup>[28-29]</sup>。通过监测抗 Xa 水平发现, 大多数的手术及创伤患者在使用依诺肝素 40 mg、每日 1 次时抗凝作用不足<sup>[18, 30]</sup>。Pannucci 等<sup>[19]</sup>针对每日 40 mg 依诺肝素预防结直肠手术患者 VTE 的研究显示(单中心非随机临床试验), 在监测抗 Xa 峰值水平的 106 例患者中, 72 例(67.9%)抗凝治疗不足(抗 Xa 峰值 <0.3 kU/L); 体质量与抗 Xa 峰值呈负相关, 其中 47 例患者的抗 Xa 谷值无法监测, 即大多数患者每日至少 12 h 未检测到抗凝。说明大多数结肠直肠手术患者固定剂量依诺肝素的抗凝预防不足。尽管采取了符合指南的 LMWH 预防措施, “突破性” VTE 事件在手术患者中仍很常见。几项多中心随机临床试验表明, 在接受每日 40 mg 依诺肝素的腹部和盆腔手术患者中, 有症状和无症状 VTE 的发生率在 4.8%~12.6%<sup>[31-32]</sup>。术后抗 Xa 水平不足的患者更可能发生无症状或有症状的 VTE, 两者显著相关<sup>[18-19]</sup>。2021 年美国创伤外科协会建议, 对于创伤和外科重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者, 根据抗 Xa 监测调整依诺肝素剂量, 且抗 Xa 监测目标为峰值, 预防 VTE 目标值范围为 0.2~0.4 kU/L, 能够让更多患者抗 Xa 水平在目标范围内, 虽然能否降低 VTE 尚无定论, 但可以降低出血风险<sup>[33]</sup>。2020 年西部创伤协会建议, 对需要入住 ICU 的中重度创伤、烧伤和肿瘤外科患者, 考虑监测依诺肝素抗 Xa 水平, 但证据不足; 对抗 Xa 水平的适当目标存在一些争论, 共识建议峰值范围 0.2~0.4 kU/L 或谷值范围 0.1~0.2 kU/L<sup>[34]</sup>。一项包含 24 项观察性研究的荟萃分析显示, 在采用固定剂量 LMWH 预防 VTE 的创伤患者中, 抗 Xa 水平不足的现象普遍存在(62.8%); 同时研究表明, 达到足够的抗 Xa 峰值水平(0.2~0.5 kU/L)或谷值水平(0.1~0.2 kU/L)与显著

降低 VTE 风险相关 ( $P=0.03$ ), 且不会增加出血并发症的风险。尽管如此, 该研究也显示根据抗 Xa 水平调整 LMWH 剂量与降低 VTE 风险之间的关联并不显著 ( $P=0.08$ )。该荟萃分析仅纳入创伤患者群体, 并且将抗 Xa 谷值和峰值水平的研究结果合并分析, 而没有区分它们在降低 VTE 风险上的独立效果。因此, 未来需要开展更多高质量的随机对照试验, 以验证根据抗 Xa 水平调整 LMWH 剂量是否可以有效降低 VTE 风险<sup>[35]</sup>。固定剂量 LMWH 对多数患者预防 VTE 适宜, 但对特殊人群如妊娠、儿童、外伤、手术等患者, 使用固定剂量 LMWH 预防 VTE 后抗 Xa 活性不足比较常见。抗 Xa 水平达标与 VTE 降低相关, 但根据抗 Xa 水平调整 LMWH 剂量能否降低 VTE 发生尚无定论。

### 3 危重症患者抗凝血酶 III 水平低较多见

危重症患者病情复杂, 存在创伤、APACHE II > 12 分、机械通气、留置中心静脉导管、长时间制动以及严重炎症等多种危险因素, 同时合并肾脏清除率、药物生物利用度和凝血的变化, 容易发生 VTE<sup>[2, 4, 7, 10, 24, 28-29, 34]</sup>。抗凝血酶 III 是一种主要由肝脏产生的单链糖蛋白, 作用于 FVIIa、FIXa 等凝血因子的含丝氨酸残基的活性中心, 使其灭活, 是抗凝血酶中最重要的一种, 对凝血酶的灭活 80% 依赖抗凝血酶 III, 以此起到预防血栓形成的作用。抗凝血酶 III 单独灭活凝血因子速度慢, 但与肝素结合后, 其灭活速度增加 1000 倍, 因此抗凝血酶 III 数量减少或功能紊乱可影响抗凝效果, 可能导致 VTE 形成<sup>[9, 36]</sup>。危重症患者的抗凝血酶 III 水平低。一项研究纳入 227 例外科 ICU 患者, 抗凝血酶 III 水平低于正常值的 80% 被认为是低水平, 结果显示 66.9% 的患者抗凝血酶 III 水平较低, 且与抗凝血酶 III 水平正常的患者相比, 抗凝血酶 III 水平低的患者 VTE 发生率更高 (28.9% 比 16.0%,  $P=0.04$ )<sup>[37]</sup>。一项多中心前瞻性队列研究纳入 1103 例严重脓毒症成人患者, 发现抗凝血酶 III 活性的降低与病死率升高显著相关; 且抗凝血酶 III 活性约为 50% 时, 病死率急剧升高<sup>[38]</sup>。一项回顾性队列研究纳入 85 例脓毒症患者, 根据 28 d 预后分为存活组和死亡组, 结果显示, 死亡组抗凝血酶 III 活性明显低于存活组 [(53.67 ± 28.57)% 比 (80.96 ± 24.18)% ,  $P<0.01$ ], 且随着脓毒症病情的加重, 患者抗凝血酶 III 活性逐渐下降<sup>[39]</sup>。危重症患者合并多种危险因素, 抗凝血酶 III 低多见, 且抗凝血酶 III 低可影响 LMWH 抗凝效

果, 容易发生 VTE。

## 4 总结

危重症患者病情复杂, 存在镇静、机械通气、留置中心静脉导管、长时间制动以及严重炎症等, 同时合并肾脏清除率、药物生物利用度和凝血的变化, 是 VTE 的高危人群, 也是出血高危人群<sup>[24, 28-29, 34]</sup>。目前正在进行的 AXaLPE 研究是监测 LMWH 抗 Xa 因子水平指导危重症患者 VTE 的预防, 探讨抗 Xa 因子活性水平指导 LMWH 预防 VTE 的效果, 以及抗 Xa 因子活性水平峰值或谷值监测最佳时机<sup>[40]</sup>。总之, 危重症患者 LMWH 预防 VTE, 抗 Xa 水平监测调整 LMWH 剂量能否降低危重症患者 VTE 的发生尚无定论; 根据监测抗 Xa 峰值还是谷值调整 LMWH 剂量鲜有研究, 尚属未知。未来还需要进行高质量的多中心随机对照研究, 建立危重症患者精准预防 VTE 的新方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients [J]. *Blood Adv*, 2018, 2 (22): 3198-3225. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018022954.
- [2] 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 (第三版) [J/CD]. *中国血管外科杂志 (电子版)*, 2017, 9 (4): 250-257. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7429.2017.04.003.
- [3] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (36): 2861-2888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.002.
- [4] Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, et al. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (8): 2467. DOI: 10.3390/jcm9082467.
- [5] Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (19): 4693-4738. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
- [6] 中国老年医学学会重症医学分会, 浙江省重症医学临床医学研究中心. 老年重症患者静脉血栓栓塞症预防中国专家共识 (2023) [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (6): 561-572. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230502-00329.
- [7] 中华医学会重症医学分会. 重症监护病房患者深静脉血栓形成预防指南 [J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (9): 514-517. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.002.
- [8] Boonyawat K, Crowther MA. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41 (1): 68-74. DOI: 10.1055/s-0034-1398386.
- [9] 初贵珍. 抗凝血酶原 III 活性监测指导危重患者抗凝临床观察 [J]. *健康必读*, 2023, 30 (10): 57-58.
- [10] Wang KL, Chu PH, Lee CH, et al. Management of venous thromboembolisms: part I. The consensus for deep vein thrombosis [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2016, 32 (1): 1-22. DOI: 10.6515/acs20151228a.
- [11] EXCLAIM (Extended Prophylaxis for Venous ThromboEmbolism in Acutely Ill Medical Patients With Prolonged Immobilization) Study. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized



- trial [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153 (1): 8–18. DOI: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00004.
- [ 12 ] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e24S–e43S. DOI: 10.1378/chest.11-2291.
- [ 13 ] Schijns W, Deenen MJ, Aarts EO, et al. The effect of obesity on anti-Xa concentrations in bariatric patients [J]. *Obes Surg*, 2018, 28 (7): 1997–2005. DOI: 10.1007/s11695-018-3130-2.
- [ 14 ] Fleming F, Gaertner W, Ternent CA, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guideline for the prevention of venous thromboembolic disease in colorectal surgery [J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61 (1): 14–20. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000982.
- [ 15 ] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e227S–e277S. DOI: 10.1378/chest.11-2297.
- [ 16 ] Brenner B, Hull R, Arya R, et al. Evaluation of unmet clinical needs in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in high-risk patient groups: cancer and critically ill [J]. *Thromb J*, 2019, 17: 6. DOI: 10.1186/s12959-019-0196-6.
- [ 17 ] McGowan KE, Makari J, Diamantouros A, et al. Reducing the hospital burden of heparin-induced thrombocytopenia: impact of an avoid-heparin program [J]. *Blood*, 2016, 127 (16): 1954–1959. DOI: 10.1182/blood-2015-07-660001.
- [ 18 ] Pannucci CJ, Rockwell WB, Ghanem M, et al. Inadequate enoxaparin dosing predicts 90-day venous thromboembolism risk among plastic surgery inpatients: an examination of enoxaparin pharmacodynamics [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2017, 139 (4): 1009–1020. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003159.
- [ 19 ] Pannucci CJ, Fleming KI, Bertolaccini CB, et al. Assessment of anti-factor Xa levels of patients undergoing colorectal surgery given once-daily enoxaparin prophylaxis: a clinical study examining enoxaparin pharmacokinetics [J]. *JAMA Surg*, 2019, 154 (8): 697–704. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1165.
- [ 20 ] Wang CM, Guo XF, Liu LM, et al. Prevention of deep vein thrombosis by panax notoginseng saponins combined with low-molecular-weight heparin in surgical patients [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28 (9): 771–778. DOI: 10.1007/s11655-022-2894-3.
- [ 21 ] Eck RJ, Hulshof L, Wiersema R, et al. Incidence, prognostic factors, and outcomes of venous thromboembolism in critically ill patients: data from two prospective cohort studies [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 27. DOI: 10.1186/s13054-021-03457-0.
- [ 22 ] Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Chest*, 2015, 148 (5): 1224–1230. DOI: 10.1378/chest.15-0287.
- [ 23 ] Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with Enoxaparin Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (11): 793–800. DOI: 10.1056/NEJM199909093411103.
- [ 24 ] Cauchie P, Piagnerelli M. What do we know about thromboprophylaxis and its monitoring in critically ill patients? [J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (8): 864. DOI: 10.3390/biomedicines9080864.
- [ 25 ] Alhenc-Gelas M, Jestin-Le Guernic C, Vitoux JF, et al. Adjusted versus fixed doses of the low-molecular-weight heparin fragmin in the treatment of deep vein thrombosis. Fragmin-Study Group [J]. *Thromb Haemost*, 1994, 71 (6): 698–702.
- [ 26 ] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e691S–e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.
- [ 27 ] Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e737S–e801S. DOI: 10.1378/chest.11-2308.
- [ 28 ] Cornelli U, Fareed J. Human pharmacokinetics of low molecular weight heparins [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 25 Suppl 3: 57–61.
- [ 29 ] Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety [J]. *Chest*, 1998, 114 (5 Suppl): 489S–510S. DOI: 10.1378/chest.114.5\_supplement.489s.
- [ 30 ] Baumgartner JM, McKenzie S, Block S, et al. Prophylactic enoxaparin doses may be inadequate in patients undergoing abdominal cancer surgery [J]. *J Surg Res*, 2018, 221: 183–189. DOI: 10.1016/j.jss.2017.08.053.
- [ 31 ] ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (13): 975–980. DOI: 10.1056/NEJMoa012385.
- [ 32 ] FX140 Study Investigators. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4 (8): 1693–1700. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02083.x.
- [ 33 ] Rappold JF, Sheppard FR, Carmichael Ii SP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in the trauma intensive care unit: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee clinical consensus document [J]. *Trauma Surg Acute Care Open*, 2021, 6 (1): e000643. DOI: 10.1136/tsaco-2020-000643.
- [ 34 ] Ley EJ, Brown CVR, Moore EE, et al. Updated guidelines to reduce venous thromboembolism in trauma patients: a Western Trauma Association critical decisions algorithm [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020, 89 (5): 971–981. DOI: 10.1097/TA.0000000000002830.
- [ 35 ] Verhoef K, Raffael K, Connell M, et al. Relationship between anti-Xa level achieved with prophylactic low-molecular weight heparin and venous thromboembolism in trauma patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2022, 93 (2): e61–e70. DOI: 10.1097/TA.0000000000003580.
- [ 36 ] 杰克热·阿不都克热木古丽, 吾尔也提·阿不都克热木. 凝血抑制物抗凝血酶Ⅲ的临床研究 [J]. *检验医学与临床*, 2010, 7 (16): 1769–1770. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2010.16.065.
- [ 37 ] Bhatti UF, Dhillon NK, Mason R, et al. Antithrombin III levels in critically ill surgical patients: do they correlate with VTE? [J]. *Trauma Surg Acute Care Open*, 2023, 8 (1): e001009. DOI: 10.1136/tsaco-2022-001009.
- [ 38 ] Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma (FORECAST) Group. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: a multicenter cohort study using a cubic spline model [J]. *Thromb Res*, 2019, 181: 17–23. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.07.002.
- [ 39 ] 曹昭, 吴明燕, 李悦, 等. 降钙素原和白细胞介素-6与抗凝血酶Ⅲ联合检测对脓毒症患者病情严重程度及预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (10): 1033–1038. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221114-00981.
- [ 40 ] Wang CM, Ning YC, Song LP, et al. Anti-factor Xa level monitoring of low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism in critically ill patients (AXaLPE): protocol of a randomised, open-label controlled clinical trial [J]. *BMJ Open*, 2023, 13 (10): e069742. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069742.

(收稿日期: 2023-11-03)

(责任编辑: 保健媛 李银平)