

## · 共识与指南 ·

# 欧洲卒中组织(ESO)关于无活动能力的急性缺血性卒中患者静脉血栓栓塞的预防指南

## European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke

Martin Dennis, Valeria Caso, L Jaap Kappelle, Aleksandra Pavlovic, Peter Sandercock 代表欧洲卒中组织 著  
刘品一 黄丽丽 徐运 译

**【摘要】** 背景 静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞,是无活动能力的急性缺血性卒中患者的常见并发症。本文阐述了欧洲卒中组织(European Stroke Organisation, ESO)关于无活动能力的急性缺血性卒中患者 VTE 预防的指南。有关出血性卒中的指南已发表。**方法** 一个多学科小组确定了相关问题并使用推荐意见分级评估、制定和评价系统根据随机对照试验证据制定推荐意见。本文经过 ESO 内部及外部评审,并得到 ESO 指南委员会和 ESO 执行委员会批准。**结果** 我们发现的主要是中等质量证据,包括评估梯度压力弹力袜(graduated compression stocking, GCS)、间歇充气加压装置(intermittent pneumatic compression, IPC)以及使用普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)和类肝素进行预防性抗凝治疗的随机对照试验和系统评价,但未发现评估神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NES)的随机试验。我们推荐临床医生对无活动能力的患者使用 IPC,但不应使用 GCS。在无活动能力的缺血性卒中患者中,如果降低 VTE 风险的益处足以抵消其使用导致的颅内出血风险增高,则应考虑使用 UFH(5 000 U, 2~3 次/d)、LMWH 或类肝素进行预防性抗凝治疗。如果确定具有预防性抗凝治疗的指征,应考虑使用 LMWH 或类肝素而非 UFH,因为前两者能更明显地降低 DVT 风险,使用更加便利,人员成本更低,患者舒适度更高(每天仅需注射 1 次),但这些优势应与 LMWH 和类肝素的更高颅内出血风险、更高药物成本以及在肾功能不全老年患者中使用的相关风险进行权衡。**结论** IPC、UFH 或 LMWH 和类肝素可降低无活动能力的急性缺血性卒中患者的 VTE 风险,但需要进一步研究来评价 NES 是否有效。其中证据最强的预防手段是 IPC。需要更好的方法在卒中发病后最初数周内根据 VTE 风险和抗凝药的出血风险对患者进行分层。

**【关键词】** 卒中;深静脉血栓形成;肺栓塞;指南

### 1 引言

最近,欧洲卒中组织(European Stroke Organisation,

ESO)更新了其临床指南编写和出版政策<sup>[1]</sup>。其中有 2 个重要更新:第一,决定 ESO 将使用推荐意见分级评估、制定和评价(Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation, GRADE)系统作为指南编写指导,因为其优于其他系统<sup>[2-3]</sup>。第二,决定 ESO 不再将指南作为单一文件进行编写和出版,而是分成多份文件,每份文件都聚焦于一个具体感兴趣主题(称为“模块”);这种方法使我们能更详细和深入地讨论每个模块,同时为制定和更新流程提供更大的灵活性,从而有助于实现及时提供

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2017.03.001

From the Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK (Martin Dennis, Peter Sandercock); Stroke Unit, University of Perugia, Perugia, Italy (Valeria Caso); Department of Neurology and Neurosurgery, Rudolf Magnus Institute for Neuroscience, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, the Netherlands (L Jaap Kappelle); Faculty of Medicine, Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia (Aleksandra Pavlovic)

译者单位:210008 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科

原文见: Eur Stroke J, 2016, 1 (1): 6-19. DOI: 10.1177/2396987316628384.

最新指南的目的。

本文作者应邀代表 ESO 制定急性缺血性卒中患者静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的预防指南。本指南主要针对缺血性卒中而非所有类型卒中,因为此前出版的 ESO 脑出血管理指南包含了 VTE 的预防策略<sup>[4]</sup>。其中对脑出血患者的推荐意见是:“我们不推荐短期或长期使用梯度压力弹力袜(graduated compression stocking, GCS)来预防深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT),而是推荐无活动能力的脑出血患者使用间歇加压充气装置(intermittent pneumatic compression, IPC)来改善转归并降低 DVT 风险(中等质量证据;强烈推荐)。缺乏来自随机对照试验(randomised controlled trial, RCT)的证据来制定有关怎样、何时以及哪些患者在脑出血后应当给予抗凝治疗来预防 DVT 或改善转归的推荐意见(低质量证据;弱推荐)。”

VTE 包括 DVT 和肺栓塞(pulmonary embolism, PE),是卒中患者的常见并发症。队列研究和临床试验中的 VTE 患病率估计值存在很大差异,取决于患者特征以及筛查时间和方法。严重卒中及其相关的丧失活动能力、脱水、感染、合并症(癌症和心力衰竭)、肥胖症及既往血栓形成病史均与更高的 VTE 发生率有关<sup>[5-7]</sup>。VTE 风险似乎在卒中后早期阶段最高,在随后数周和数月内则有所下降<sup>[6-7]</sup>。虽然临床显性 DVT 仅见于约 5% 的住院患者,但如果使用各种影像学方法进行筛查,则能在更多的患者中检测到 DVT。不同影像学方法检测到的近端或远端 DVT 检出率估计值存在差异:双功能超声为 20%<sup>[6]</sup>;放射性同位素标记的纤维蛋白原扫描为 73%<sup>[8-9]</sup>;磁共振直接血栓成像为 43%<sup>[10]</sup>。同样,在临床实践中仅有 1%~2% 的住院卒中患者被诊断为 PE,而在那些对 PE 进行筛查的研究中 PE 患病率要高得多,其中一项研究为 10%<sup>[10]</sup>。另外,在医院尸检更加普遍的时期进行的一项早期研究中,约半数卒中后死亡患者被发现存在 PE<sup>[11]</sup>。

尽管检出率尚不确定,但普遍认为 VTE 是住院卒中患者残疾和死亡的重要原因。因为 VTE 被视为一种重要但潜在可预防的死因,所以临床医生应当评估卒中患者的 VTE 风险并提供最有效和安全的预防措施。本指南旨在提供能使缺血性卒中患者获得最佳转归的推荐意见。

## 2 方法

ESO 指南委员会邀请主要作者(Martin Dennis)组建和主持一个工作组。该工作组最初由 Martin Dennis、Valeria Caso、L Jaap Kappelle 和 Aleksandra Pavlovic 组成,随后 Perter Sandercock 加入其中,他是几项相关 Cochrane 系统评价的主要作者。在本文末尾和补充附录 S1 中提供了工作组成员的利益冲突。该工作组由神经科医生和内科医生组成,但护理或其他学科的成员并未参与编写这些推荐意见。

工作组采取的步骤简要总结如下:(1)工作组提出和确定关于研究对象、干预措施、对照组和转归指标(population, intervention, comparator, outcome, PICO)的问题并达成共识。(2)工作组对选定的转归指标的重要性进行排序并达成共识。(3)确定所有无混杂因素的相关 RCT 和系统评价/汇总分析。Cochrane 卒中组信息专家(Brenda Thomas)利用受控词汇表和描述各个 PICO 主题的自由词组合为每个数据库制定检索策略,并在 2014 年 12 月进行了文献检索(补充附录 S2)。(4)选择符合条件的研究。幸运的是,针对每个 PICO 问题都发现了一篇相关的 Cochrane 评价。因此仅由一名作者(Martin Dennis)对检索到的文献的标题和摘要进行筛选以确定未纳入系统评价的任何潜在相关研究。(5)由 Martin Dennis 针对每个 PICO 问题对每篇 Cochrane 评价内的数据进行检查并从附加研究报告中提取数据。Perter Sandercock 负责相关系统评价结果和指南草稿的交叉检查。(6)使用 ReviewManager 5 软件对提取的数据进行分析,以随机效应模型为基础进行分析,结果以优势比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示, $I^2 > 50%$  视为存在显著异质性。(7)对工作组采用下列标准对每个转归指标的可用证据质量进行评级并达成共识:纳入研究的类型,研究设计和方法学局限性(即偏倚风险),结果的不一致性(或异质性),证据的间接性,不准确性,报道偏倚,治疗效果的量级,剂量效应关系的证据以及所有潜在混杂因素的影响。证据质量分为 4 个等级,分别为高、中、低和极低(表 1)<sup>[2-3]</sup>。最小的重要差异被定义为视为具有临床意义的最小效应量。然而,几乎没有已发表的信息是关于临床医生、患者或其家属在 VTE 预防方面认为什么效应量是重要的。因此,指南写作组决定有症状转归指标的任何增加或减少都视为具有临床意义,而不根据最小的重要

表 1 证据质量分级标准

等级	定义
高	进一步研究几乎不可能改变效应估计值的可信度
中	进一步研究有可能对效应估计值的可信度产生重要影响,并可能改变估计值
低	进一步研究极有可能对效应估计值的可信度产生重要影响,并可能改变估计值
极低	效应估计值极不确定

表 2 推荐意见强度分类的定义

推荐强度	标准
支持干预的强推荐	干预的有利影响明显超过其不利影响
支持干预的弱推荐	干预的有利影响很可能超过其不利影响
反对干预的弱推荐	干预的不利影响很可能超过其有利影响
反对干预的强推荐	干预的不利影响明显超过其有利影响

差异进行任何判断。(8)对多种转归指标的证据质量进行评级,当一个临床问题有多种转归指标时,总体证据质量等级以最重要的转归指标为基础<sup>[12-13]</sup>。(9)工作组成员确定推荐意见的方向和强度并达成共识。对于每个 PICO 问题,根据 GRADE 方法,推荐意见的方向为“支持”或“反对”,推荐意见的强度则是根据有利影响和不利影响之间的平衡,同时兼顾证据质量、患者偏好以及资源利用(表 2)而定义为强或弱<sup>[12-13]</sup>。对于目前尚未进行过随机试验的情况,除建议在将来应进行相关随机试验之外不对临床实践做出任何推荐。(10)工作组成员确定推荐意见的措词并达成共识。对于强烈的推荐意见,措词为“我们推荐……”,而对于较弱的推荐意见,措词为“考虑……”,意思是医生和患者应当更慎重地考虑这对特定患者来说是否为正确选择。本文经过全体工作组成员批准,然后由 2 名对本文完整性不承担任何责任的外部审查员进行评审,最后提交 ESO 指南委员会和 ESO 执行委员会批准和发表。

### 3 研究对象

本指南专门针对因缺血性卒中紧急住院治疗并存在活动能力降低的患者,但不考虑脑出血患者、无需住院治疗的患者、活动能力完好的患者或住院治疗后期(14 d 后,此时 VTE 风险较低)患者<sup>[6-7]</sup>。在入组试验前没有必要对所有患者进行 CT 扫描(我们对确诊的或推定的缺血性卒中患者感兴趣),因此我们纳入了那些包含混合性群体患者的试验,但排除了只包含明确出血性卒中患者的试验。

#### 3.1 干预措施

我们同时关注主要目的为降低 VTE 风险的非

药物和药物干预。这些干预措施包括 GCS、IPC、神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulators, NES)、普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)、类肝素和口服抗凝药以及这些干预措施的组合。对于抗凝药,我们仅考虑那些对 VTE 预防剂量进行评价的试验,因为更高的剂量可能具有不同的效益与风险平衡。

#### 3.2 对照组

我们想知道以降低 VTE 风险为目的的干预措施与标准治疗相比能否获得更好的转归。因此,我们的对照组是不包括特异性 VTE 预防干预措施的治疗组。我们试图检索在缺血性卒中早期阶段使用感兴趣干预措施的所有无混杂因素的随机试验。作为急性缺血性卒中患者的标准治疗方法,背景治疗通常包括抗血小板药,因此我们未纳入那些直接对抗凝药与抗血小板药进行比较的试验。不过,我们纳入了对兼容性预防干预措施的组合进行评估的试验(即比较组合治疗方案与任意单独一种干预措施,例如对外部加压联合抗凝药与单独外部加压或单独抗凝药进行比较)。此外,我们还纳入了比较 2 种相似干预措施(例如 LMWH 与 UFH)的试验证据。

#### 3.3 转归指标

GRADE 方法建议循证指南应考虑对患者及其家属具有重要意义的转归指标,并且更加强调对他们来说最重要的转归指标。因此,我们不单将 DVT 和 PE 作为转归指标,还关注患者生存和功能转归的机会,同时考虑到预防措施所致不良反应的风险(例如出血和皮肤破损)。基于本指南的目的,我们通过讨论而非对单项得分或等级进行合计得出了下列商定优先顺序的转归指标。因此,该顺序是基于我们而非患者或其家属的判断。(1)随访时死亡或生活依赖。(2)生存(或死亡):包括全因死亡,因为难以确切识别哪些死亡归因于 VTE。(3)功能状态:由于避免了 VTE 而获得更快或更全面的恢复,或由于 VTE 预防措施的不良反应(例如出血和压疮)而出现更缓慢或不完全的恢复。功能状态通常利用改良 Rankin 量表、牛津障碍量表、国际卒中试验(International Stroke Trial, IST)简单问题或 Barthel 指数进行衡量。(4)颅内出血:一些旨在减少 VTE 的干预措施可能会增加有症状或无症状颅内出血、

梗死的出血性转化或出血进入其他颅内隔室。(5)有症状 PE(致死性和非致死性):尽管 PE 显然很重要,但它们常常是无法识别的。发热、咳嗽、呼吸困难、神经功能恶化和猝死有许多其他原因<sup>[14]</sup>。仅在影像学或尸检中检测到的 PE 的临床意义尚不清楚。没有随机试验常规应用影像学检查对 PE 进行筛查。大多数 PE 是有症状的或在尸检中发现的。(6)主要(或严重)颅外出血,例如由于抗凝治疗导致或加重的胃肠道或软组织出血,重则可能引起死亡,轻则仅仅影响康复。(7)有症状 DVT:常导致患者感到不适。其主要影响是具有可识别或未被识别的 PE 风险。更长期的后果例如腿部静脉炎后综合征未被视作卒中患者的常见问题。很少有研究将导致这些症状的 DVT 与仅通过系统影像学筛查检测到的 DVT 区分开来(参见下文)。(8)任何 DVT(包括无症状 DVT):仅对引起 PE 的患者有意义,但即使导致死亡,PE 也常常不能被识别。近端 DVT 被认为比局限于小腿静脉的 DVT 更重要,因为它们与更高的 PE 高风险相关。无症状 DVT 的重要性也因用于检测 DVT 的影像学模式而异。例如,通过放射性标记的纤维蛋白原同位素扫描筛查确诊的 DVT 的临床意义可能不如通过双功能超声检测到的 DVT;前者检测到 DVT 的频率通常极高,而且许多阳性扫描结果并未得到进一步超声或对比增强静脉造影的确认。(9)继发于由机械装置导致跌倒的骨折或继发于长期使用肝素而引起的骨质疏松可能对患者的恢复、功能转归和生存产生影响。它们也可能影响患者的舒适度。(10)任何出血(包括轻微瘀伤):其意义在于可影响患者舒适度、易出现皮肤破损并引起顾虑。(11)弹力袜和 IPC 装置导致的皮肤破损可能影响功能转归,特别是伴有周围动脉病的患者,因为这可能导致截肢。它们可能影响患者舒适度,但通常并不严重。

其他转归指标也应考虑在内,包括致死性 PE 以及健康相关生活质量(health-related quality of life, HRQOL)调整的生存情况。但是,我们发现很少有证据与这些转归指标相关。由于在试验中很难可靠地确定死亡原因,因此缺乏专门针对致死性 PE 的证据。同样,HRQOL 测量指标的实用意义反映了一般人群而非卒中患者或其家属的价值观。因此,虽然质量调整生命年(quality adjusted life years, QALY)在围绕资源利用的决策方面对整个社会有益,但作为一种转归指标对患者的意义可能不大。

我们也没有正式地考虑干预措施可能对未来脑缺血事件的影响,但一些临床医生在做出决策前可能会考虑到这一点。

### 3.4 检索策略

我们将检索范围限定于在卒中患者中进行的试验,或者在混合患者组中进行的但单独提供卒中患者信息的试验,因为根据外科手术患者和其他疾病患者外推的意义有限(预防措施可在手术制动前启动),卒中后 VTE 的风险要高于许多其他疾病,近期脑梗死会增高颅内出血风险,而且卒中患者常因伴有肢体麻痹而长期无法活动。

我们没有纳入治疗或对照组分配方法未进行充分遮蔽的试验(例如通过顺序交替、出生日期、医院号码、星期几或开放随机数列表进行分配),因为预先知道治疗分配可能引起分配偏倚并因此导致对疗效的错误估计。我们没有将检索范围限定于英语。我们只检索了已发表的研究(论文、摘要和学位论文),但纳入了检索到的来源于 Cochrane 系统评价的未发表数据。检索策略参见补充附录 S1。

## 4 结果

我们检索到大量潜在符合条件的文献:(1)在 Cochrane 卒中组试验注册库使用检索条件“DVT/PE”和所有干预措施检索到 315 篇文献(检索日期为 2014 年 11 月 10 日);(2)在 Cochrane 卒中组试验注册库使用检索条件“缺血性或未限定卒中”以及干预措施“抗血小板或抗凝”检索到 3 134 篇文献(检索日期为 2014 年 11 月 10 日);(3)在 Cochrane 图书馆数据库[Cochrane 系统评价数据库(Cochrane Database of Systematic Reviews, CDSR)、Cochrane 对照试验中心注册库(Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL)、疗效评价数据库(Database of Reviews of Effects, DARE)和卫生技术数据库(Health Technology Database, HTA)]检索到 560 篇文献(Cochrane 数据库 2014 年第 10 期);(4)利用 MEDLINE(Ovid)检索到 1 100 篇文献(2008 年至 2014 年 11 月);(5)利用 EMBASE(Ovid)检索到 5 984 篇文献(2008 年至 2014 年 11 月);(6)利用 CINAHL(Ebsco)检索到 696 篇文献(1982 年至 2014 年 11 月)。

然而,我们发现了几篇与我们的 PICO 问题直接相关的近期 Cochrane 系统评价<sup>[15-17]</sup>。我们对这些 Cochrane 系统评价与其他已发表的系统评价、现

表 3 卒中患者 VTE 预防效果的合并评估值

转归指标	RCT 数量	事件/患者(n, %)		绝对差异		异质性		效应量 OR <1.0 表示获益		
		GCS	对照	(%)	I <sup>2</sup>	P 值	OR	95% CI	P 值	
未次随访时死亡或生活依赖	1	865/1 256(68.9)	888/1 262(70.4)	-1.5	n/a		0.93	0.79~1.10	0.41	
治疗期间死亡	2	131/1 321(9.9)	114/1 294(8.8)	+1.1	0	1.0	1.13	0.87~1.47	0.39	
治疗期间发生肺栓塞	2	13/1 321(1.0)	20/1 294(1.6)	-0.6	n/a		0.65	0.33~1.30	0.23	
治疗期间发生 DVT	2	206/1 321(15.6)	228/1 294(17.6)	-2.0	79	0.03	0.88	0.72~1.08	0.23	
治疗期间发生皮肤破损	1	64/1 256(5.1)	16/1 262(1.3)	+3.8	n/a		3.47	2.22~5.41	<0.001	
IPC		IPC 对照								
未次随访时死亡或生活依赖	1	1 126/1 428(78.9)	1 127/1 428(78.9)	0	n/a		1.00	0.83~1.19	0.96	
治疗期间死亡	3	167/1 502(11.1)	199/1 500(13.3)	-2.2	21	0.28	0.82	0.66~1.02	0.07	
存活至 6 个月	1	n/a	n/a	-2.8 <sup>a</sup>	n/a		HR=0.86	0.74~0.99	0.042	
治疗期间发生肺栓塞	1	29/1 428(2.0)	35/1 428(2.5)	-0.5			0.83	0.50~1.35	0.45	
治疗期间发生有症状 DVT	2	67/1 489(4.5)	90/1 487(6.1)	-1.6	23	0.25	0.73	0.53~1.01	0.06	
治疗期间发生任何 DVT(包括无症状)	3	240/1 500(16.0)	310/1 502(20.6)	-4.6	0	0.48	0.73	0.61~0.88	<0.001	
治疗期间发生皮肤破损	1	44/1 428(3.1)	20/1 428(1.4)	+1.7	n/a		2.15	1.31~3.53	0.002	
小剂量抗凝治疗		抗凝药 对照								
未次随访时死亡或生活依赖	6	3 281/5 363(61.2)	6 300/10 197(61.8)	-0.6	30	0.21	1.00	0.93~1.07	0.97	
治疗期间死亡	11	464/5 234(8.9)	934/10 075(9.3)	-0.6	29	0.18	0.95	0.85~1.07	0.41	
治疗期间发生颅内出血	9	49/5 434(0.9)	50/10 254(0.5)	+0.4	0	0.76	1.68	1.11~2.55	0.01	
治疗期间发生肺栓塞	10	41/5 501(0.7)	102/10 322(1.0)	-0.3	22	0.26	0.69	0.49~0.98	0.04	
严重颅内出血	9	31/5 798(0.5)	38/10 029(0.40)	+0.1	0	0.74	1.65	1.0~2.72	0.05	
治疗期间发生任何 DVT(包括无症状)	9	66/392(16.8)	195/393(49.6)	-32.8	66	0.21	0.21	0.15~0.29	<0.001	
未次随访时死亡或生活依赖	1	LMWH/类肝素 450/876(51.4)	UFH 437/870(50.2)	+1.2	n/a		1.05	0.87~1.26	0.63	
治疗期间死亡	7	193/1 570(12.3)	174/1 442(12.1)	+0.2	0	0.51	1.0	0.80~1.25	0.98	
治疗期间发生颅内出血	7	13/1 570(0.8)	15/1 442(1.0)	-0.2	0	0.96	0.78	0.37~1.66	0.52	
治疗期间发生肺栓塞	6	8/686(1.1)	12/564(2.1)	-1.0	0	0.69	0.57	0.23~1.41	0.23	
严重颅内出血	7	12/1 570(0.8)	2/1 442(0.1)	+0.7	0	0.55	3.79	1.30~11.06	0.01	
治疗期间发生任何 DVT(包括无症状)	7	140/1 352(10.3)	206/1 233(16.7)	-6.4	0	0.52	0.55	0.44~0.70	<0.001	

<sup>a</sup>利用 6 个月存活的患者比例得到绝对差异,但差异的统计学意义是基于生存分析,这种检验的敏感性要高于对患者比例的单纯比较

VTE: 静脉血栓栓塞; DVT: 深静脉血栓形成; GCS: 梯度压力弹力袜; IPC: 间歇充气加压装置; LMWH: 低分子肝素; UFH: 普通肝素; OR: 优势比; CI: 可信区间

有的指南以及我们检索到的各项随机试验进行交叉查阅以确保所有相关研究均被纳入。我们从 Cochrane 评价中排除了一些与我们的 PICO 问题不符的研究,特别是那些仅关注出血性卒中的研究或有关治疗剂量而非预防剂量的抗凝试验。

表 3 以及补充附录 S2 的图 1.1~4.6 和证据列表对检测 GCS、IPC、抗凝药以及比较 LMWH/类肝素与 UFH 的 RCT 的汇总分析结果进行了总结。在 IPC 试验中,使用优势比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示效应量,使用风险比(hazard ratio, HR)和 95% CI 表示生存情况,使用绝对差异表示具有统计学意义的差异。在解读绝对获益和损害时,必须考虑到不同转归指标的相对临床重要性(参见上文)。

#### 4.1 GCS

对于无活动能力的急性缺血性卒中住院患者而言,与不使用 GCS 相比,使用 GCS 能提高生存率、

改善功能状态或降低 VTE 风险而不引起不良反应吗?

表 3 以及补充附录 S2 的证据列表和图 1.1~1.5 对证据进行了总结。汇总分析包括 1 项大样本试验( $n=2\ 518$ )<sup>[18]</sup>和 1 项小样本试验( $n=97$ )<sup>[19]</sup>,其结果表明 GCS 对死亡(治疗期间和随访时)、6 个月时死亡或生活依赖以及治疗期间的 DVT(有症状或无症状)或 PE 均没有显著影响。CLOTS 试验对 1 种长筒 GCS 进行了评估,而一项小样本试验则评估了 2 种长筒 GCS。由于缺乏足够的效能证实 GCS 对最重要的转归指标(例如生存、功能状态和有症状 PE)的影响,因此该证据的质量被判定为中等。唯一有统计学意义的是 GCS 会增加患者出现皮肤破损的风险,不过因为该转归指标未采用盲法评估,所以该证据被判定低质量。

#### 推荐意见

我们不推荐急性缺血性卒中患者使用 GCS(证

据质量:中等;推荐强度:强烈反对)。

#### 4.2 IPC

对于无活动能力的急性缺血性卒中住院患者而言,与不使用 IPC 相比,使用 IPC 能提高生存率、改善功能状态或降低 VTE 风险而不引起不良反应吗?

表 3 以及补充附录 S2 的证据列表和图 2.1~2.6 对证据进行了总结。汇总分析纳入了 1 项大样本试验( $n=2\ 876$ )<sup>[20-21]</sup>和 2 项小样本试验<sup>[22-23]</sup>。结果表明,IPC 具有减少治疗期间死亡的强烈趋势( $OR\ 0.82, 95\%\ CI\ 0.66\sim 1.02$ ),而且能显著提高 6 个月时生存率( $HR\ 0.86, 95\%\ CI\ 0.74\sim 0.99$ )。IPC 对功能状态、PE 或有症状 DVT 的影响无统计学意义( $OR\ 0.73, 95\%\ CI\ 0.53\sim 1.01$ )。由于缺乏足够的效能证实 GCS 对最重要的转归指标(例如生存、功能状态和有症状 PE)的影响,因此该证据的质量被判定为中等。IPC 能显著降低所有 DVT(包括无症状 DVT)的风险( $OR\ 0.73, 95\%\ CI\ 0.61\sim 0.88$ ),该证据被判定为高质量。IPC 同样会增高明显皮肤破损的风险( $OR\ 2.15, 95\%\ CI\ 1.31\sim 3.59$ ),但该结论是基于低质量证据,因为评估该转归指标时未使用盲法。不过,该推荐意见仍然被判定为强烈推荐。

#### 推荐意见

我们推荐无活动能力的急性缺血性卒中患者使用 IPC(长筒,贯序)。腿部存在开放伤口的患者不得使用,已存在 DVT、心力衰竭、严重周围血管疾病或意识模糊的患者则应谨慎使用,因为这些患者在无人监护情况下尝试活动时可能会跌倒和受伤(证据质量:中等;推荐强度:强烈推荐)。

#### 4.3 NES

对于无活动能力的急性缺血性卒中住院患者而言,与不使用 NES 相比,使用 NES 能提高生存率、改善功能状态或降低 VTE 风险而不引起不良反应吗?

我们没有找到相关的 RCT。目前没有直接证据表明 NES 能降低缺血性卒中患者的 VTE 风险,因此我们对此不做任何推荐,只是建议使用电刺激预防 VTE 仅应限于临床研究。

#### 4.4 抗凝药

对于无活动能力的急性缺血性卒中住院患者而言,与不使用抗凝药相比,给予预防剂量的抗凝药能提高生存率、改善功能状态或降低 VTE 风险而不引起不良反应吗?

表 3 以及补充附录 S2 的证据列表和图 3.1~3.6 对证据进行了总结。汇总分析纳入了有关 UFH 的 1 项大样本试验( $n=14\ 578$ )<sup>[24]</sup>和 4 项小样本试验<sup>[8-9,25-26]</sup>、8 项有关 LMWH 或类肝素的小样本试验<sup>[27-34]</sup>以及 1 项有关类肝素的小样本试验<sup>[35]</sup>。预防性应用抗凝药对治疗期间或随访时出现的死亡或未次随访时的功能状态没有显著影响。该证据被判定为高质量。不过,抗凝治疗能显著减少有症状 PE( $OR\ 0.69, 95\%\ CI\ 0.49\sim 0.98$ )。由于对该转归指标的评估不够精确且未使用盲法,因此该证据质量被判定为中等。抗凝治疗还能减少 DVT( $OR\ 0.21, 95\%\ CI\ 0.15\sim 0.29$ ),但因为各项试验之间存在显著异质性,几乎所有 DVT 均无症状,而且多数结果为阳性的试验仅根据同位素扫描结果进行诊断,其可靠性存疑且临床意义有限,所以该证据被判定为低质量。抗凝治疗还会显著增加有症状颅内出血( $OR\ 1.68, 95\%\ CI\ 1.11\sim 2.55$ )和有症状颅外出血( $OR\ 1.65, 95\%\ CI\ 1.0\sim 2.75$ )的风险。由于评估过程不够精确且未使用盲法,该证据质量被判定为中等。

#### 推荐意见

对于无活动能力的急性缺血性卒中患者,如果降低 VTE 风险的获益足以抵消颅内及颅外出血风险的增高,应考虑使用 UFH(5 000U, 2~3 次/d)或 LMWH 进行预防性抗凝治疗(证据质量:中等;推荐强度:弱推荐)。

#### 4.5 LMWH、类肝素或 UFH

对于无活动能力的急性缺血性卒中住院患者而言,与使用预防剂量的 UFH 相比,给予 LMWH 或类肝素能提高生存率、改善功能状态或降低 VTE 风险而不引起不良反应吗?

表 3 以及补充附录 S2 的证据列表和图 4.1~4.6 对证据进行了总结。汇总分析纳入了比较 LMWH 与 UFH 的 1 项大样本试验( $n=1\ 762$ )<sup>[36]</sup>和 2 项小样本试验<sup>[37-38]</sup>以及 4 项比较类肝素与 UFH 的小样本试验<sup>[39-42]</sup>。其对随访期间的死亡以及死亡或残疾均无显著影响。由于对这些转归指标的评估不够精确,因此该证据质量被判定为中等。LMWH 具有减少 PE 和有症状颅内出血的非显著性趋势,同时能显著增高严重颅外出血风险( $OR\ 3.79, 95\%\ CI\ 1.30\sim 11.03$ )。由于对这些转归指标的评估不够精确,因此该证据质量被判定为中等。LMWH 能显著

减少 DVT (主要为无症状) ( $OR\ 0.55, 95\% CI\ 0.44 \sim 0.70$ ), 该证据被判定为高质量。

#### 推荐意见

如果确定具有预防性抗凝治疗的指征, 应考虑使用 LMWH 或类肝素而非 UFH, 因为前两者能更明显地降低 DVT 风险, 使用更加便利, 人员成本更低, 患者舒适度更高 (每天仅需注射 1 次), 但这些优势应与更高的颅内出血风险、更高的药物成本以及在肾功能不全老年患者中使用的相关风险进行权衡 (证据质量: 中等; 推荐强度: 弱推荐)。

我们没有找到与下列临床相关问题有关的可靠证据: (1) 如何准确发现那些急性期或亚急性期 VTE 风险显著增高从而有必要采取预防措施的卒中患者。各项 RCT 的纳入标准在活动受限或腿部乏力程度方面存在差异。样本量最大的试验 (CLOTS-1 和 CLOTS-3) 使用的纳入标准是: 患者在没有人协助的情况下无法走到卫生间, 无论何种原因导致无活动能力; 这是判断患者是否需要采取预防措施的一种简单而实用的标准<sup>[18,20]</sup>。(2) 我们没有准确权衡获益 (VTE 风险降低) 与损害 (预防性治疗的不良反应风险增高) 的预测工具, 而这对于在有望获得更大效益的患者中提供针对性的预防措施具有重要价值<sup>[43]</sup>。(3) NES 对 VTE 预防的有效性。实验性研究表明 NES 确实能增高深静脉血流, 但尚未证实它能降低 DVT 或 PE 风险。(4) 无症状 VTE 筛查策略以及对无症状 DVT 患者进行治疗以改善转归的有效性。

## 5 讨论

我们回顾了来自 RCT 和汇总分析的证据 (主要为中等质量) 来为无活动能力的急性缺血性卒中患者的 VTE 预防提供指导。我们反对使用 GCS, 因为它们无法改善任何重要转归指标而且会增高皮肤破损风险。我们强烈推荐使用 IPC, 因为它不仅可降低 DVT 风险, 而且还能改善总体生存情况, 尽管它会导致皮肤破损并引起部分患者不适。对于经过选择的部分患者应考虑使用 LMWH、类肝素或 UFH 进行预防性抗凝, 因为其常规使用能降低 PE 和 DVT 风险, 但同时也会增高严重出血风险。总的来说, 在生存和功能状态方面的净效益目前尚未得到证实。但是, 我们承认任何关于抗凝治疗的推荐意见都存在争议, 其部分原因在于长久以来在很多医疗系统中要么是常规使用抗凝治疗, 要么是常规禁用抗凝

治疗。一项系统评价认为紧急抗凝治疗能减少早期心脑缺血性事件<sup>[16]</sup>, 但我们并未将该转归指标纳入考虑范围。尚不清楚在生存或功能状态方面无法得到改善是否归因于出血风险增高与 VTE 及缺血事件复发风险降低相抵消。迄今为止, 尚未发现任何临床指标能可靠地识别能从预防性抗凝治疗中获益较多或获益更少的患者亚组<sup>[43]</sup>。那些提示 VTE 风险极高的临床特征, 例如活动期恶性肿瘤、脓毒症、既往 VTE 病史或凝血功能障碍, 尚未在随机试验中进行过一致评估, 因此没有可靠的证据表明这些患者能从抗凝治疗中获得更大的益处。一些临床医生认为推迟抗凝治疗的启动时间能降低颅内出血风险, 但这种做法会导致患者在 VTE 风险增高的阶段无法得到相应的保护。没有试验能为此提供可靠的证据。

我们没有对预防措施的联合应用 (例如 IPC 联合抗凝治疗) 做出推荐, 因为唯一与此相关的信息来源于 CLOTS-3 试验的一项亚组分析, 而且没有证明联合应用抗凝药对 IPC 的效果有任何显著影响 (通过近端 DVT 的相对风险降低值进行判断)<sup>[20]</sup>。我们也没有对 NES 的使用做出推荐, 因为没有找到相关 RCT。不过, 我们建议有必要进一步研究来比较 NES 与 IPC 的效果。

预防性治疗试验没有纳入所有卒中住院患者, 而是选择性纳入了被认为 VTE 风险足够高而有必要采取预防措施的患者。因此, 我们在将这些推荐意见应用于急性卒中住院患者之前应评估其风险。那些在没有他人帮助情况下无法走至卫生间的患者可能是风险足够高从而有必要采取预防措施。在这类患者中, 20% 会在 30 d 内发生任何 DVT (包括无症状 DVT), 5% 会发生有症状 DVT, 2% 会发生可识别的 PE<sup>[6-7]</sup>。然而, 即使 VTE 风险高到有充足理由进行预防干预, 在个体患者中采取预防措施的决策仍然应取决于治疗目的。临床团队应考虑患者的卒中前状态、卒中严重程度、合并症、预后评估结果以及患者和家属的愿望及理念。VTE 预防的主要目的在于降低 VTE 风险, 从而延长患者的生存期并减少可避免的残疾, 后者可能会干扰或延缓其康复治疗并最终影响功能转归。对于以姑息治疗或临终关怀为主要目的患者而言, VTE 预防可能并不合适。

基于 VTE 的病理生理学机制, 许多本文未提及的其他干预措施预期可能会降低 VTE 发生率, 包括使用抗血小板药、避免脱水以及早期活动。但是, 这

些措施预计具有更为广泛的获益,例如避免进一步的心脑缺血性事件以及改善功能转归。急性缺血性卒中患者常规服用阿司匹林,因为它在降低卒中复发率和改善功能转归方面具有微小但显著有益的作用<sup>[44]</sup>。虽然一项 Cochrane 评价认为阿司匹林对降低 PE 发生率具有微小却明显的作用,但这并非缺血性卒中患者使用阿司匹林的主要目的<sup>[44]</sup>。因此,阿司匹林被视为缺血性卒中患者常规治疗方案的一部分,在指南中未被提及。我们的详细检索策略没有找到任何与避免脱水<sup>[45]</sup>或早期活动能否降低 VTE 发生率直接相关的随机试验。有关血液稀释的试验可能与输液问题有一定相关性,但血液稀释的目的在于通过增加脑血流量以改善神经功能转归。随机试验以及随后的系统评价均表明血液稀释对此无效,尽管有较弱的证据表明它有可能降低 VTE 风险<sup>[46]</sup>。因为无活动能力是卒中后 VTE 的一项主要危险因素,所以预期早期活动能降低相关风险。但是,早期活动不仅包括行走,还包括端坐,而事实上后者可能会增加静脉血液淤积,从而在理论上增高 VTE 风险。作为唯一一项评估早期活动的 RCT AVERT 试验未能证实早期活动对改善卒中患者的总体功能转归有益,而且最终报告了早期活动对治疗组和对照组临床 VTE 的影响。

我们需要对现有数据进一步分析并且进行更多的研究,从而确立更好的方法来指导我们对能从干预措施中获得最大益处的患者进行 IPC 和抗凝药物的针对性预防。

#### 参考文献

- [1] Ntaios G, Bornstein NM, Caso V, et al; European Stroke Organisation. The European Stroke Organisation Guidelines: a standard operating procedure[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(Suppl A100): 128-135. DOI: 10.1111/ijss.12583.
- [2] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7652): 1049-1051. DOI: 10.1136/bmj.39493.646875.AE.
- [3] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. Grade: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [4] Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(7): 840-855. DOI: 10.1111/ijss.12309.
- [5] Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, et al. Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke[J]. *QJM*, 2004, 97(5): 293-296. DOI: 10.1093/qjmed/hch050.
- [6] Dennis M, Mardi N, Graham C, et al; for the CLOTS, trials collaboration. The timing, extent, progression and regression of DVT in immobile stroke patients: observational data from the CLOTS randomized trials[J]. *J Thromb Haem*, 2011, 9(11): 2193-2200. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04486.x.
- [7] Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. for the CLOTS, trials collaboration. Can clinical features distinguish between immobile patients with stroke at high and low risk of deep vein thrombosis? Statistical modelling based on the CLOTS trials cohorts[J]. *J Neurol Neurosurg Psych*, 2011, 82(10): 1067-1073. DOI: 10.1136/jnnp.2010.235945.
- [8] McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, et al. Low dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke[J]. *Lancet*, 1977, 2(8042): 800-801. DOI: 10.1016/S0140-6736(77)90728-0.
- [9] McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke[J]. *Age Ageing*, 1986, 15(2): 84-88. DOI: 10.1093/ageing/15.2.84.
- [10] Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging[J]. *Stroke*, 2004, 35(10): 2320-2325. DOI: 10.1161/01.STR.0000140741.13279.4f.
- [11] Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep vein thrombosis of the legs after strokes[J]. *BMJ*, 1976, 1(6019): 1178-1183. DOI: 10.1136/bmj.1.6019.1178.
- [12] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? [J]. *BMJ*, 2008, 336(7651): 995-958. DOI: 10.1136/bmj.39490.551019.BE.
- [13] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7654): 1170-1173. DOI: 10.1136/bmj.39504.506319.80.
- [14] Kelly J, Hunt BJ, Rudd A, et al. Pulmonary embolism and pneumonia may be confounded after acute stroke and may co-exist[J]. *Age Ageing*, 2002, 31(4): 235-239. DOI: 10.1093/ageing/31.4.235.
- [15] Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low molecular weight heparin or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (3): CD000119. DOI: 10.1002/14651858.CD000119.pub3.
- [16] Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (3): CD000024. DOI: 10.1002/14651858.CD000024.pub4.
- [17] Naccarato M, Chiodo Grandi F, Dennis M, et al. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (8): CD001922. DOI: 10.1002/14651858.CD001922.pub3.
- [18] Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al; CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9679): 1958-1965. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60941-7.
- [19] Muir KW, Watt A, Baxter G, et al. Randomised trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke[J]. *QJM*, 2000, 93(6): 359-364. DOI: 10.1093/qjmed/93.6.359.
- [20] CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet* 2013; 382: 516-524. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61050-8.
- [21] CLOTS trials collaboration. Effect of intermittent pneumatic compression on disability, living circumstances, quality of life, and hospital costs after stroke: secondary analyses from CLOTS 3, a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(12): 1186-1192. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70258-3.
- [22] Prasad BK, Banerjee AK, Howard H. Incidence of deep vein thrombosis and the effect of pneumatic compression of the calf in elderly hemiplegics[J]. *Age Ageing*, 1982, 11(1): 42-44. DOI: 10.1093/ageing/11.1.42.
- [23] Spinelli M, Corea F, Bignamini V, et al. Early vital and functional

- outcome of acute ischaemic stroke patients: influence of deep vein thrombosis prevention with pneumatic compression devices [J]. *J Neurol*, 2006, 253(Suppl 2): 135.
- [24] International Stroke Trial (IST) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke[J]. *Lancet*, 1997, 349 (9065): 1569-1581. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)04011-7.
- [25] Duke RJ, Turpie AG, Bloch RF, et al. Clinical trial of low-dose subcutaneous heparin for the prevention of stroke progression: natural history of acute partial stroke and stroke-in-evolution// Reivich M, Hurtig HI. *Cerebrovascular Disease*[M]. New York, NY: Raven Press, 1983: 399-405.
- [26] Pince J. Thromboses veineuses des membres inferieurs et embolies pulmonaires au cours des accidents vasculaires cerebraux. A propos d'un essai comparatif de traitement preventif. These pour le doctorat d'etat en medecine[M]. Universite Paul Sabatier, Toulouse, 1981.
- [27] Chaudhry HR, Arora H, Yadav K, et al. Low molecular weight heparin in acute ischemic stroke [J]. *The Antiseptic*, 2002, 99(1): 31-32.
- [28] Elias A, Milandre L, Lagrange G, et al. Prevention of deep venous thrombosis of the leg by a very low molecular weight heparin fraction (CY 222) in patients with hemiplegia following cerebral infarction: a randomized pilot study (30 patients)[J]. *Revue Med Interne*, 1990, 11(1): 95-98. DOI: 10.1016/S0248-8663(05)80622-8.
- [29] Hommel M; FISS-bis Investigators Group. Fraxiparine in Ischaemic Stroke Study (FISS bis)[J]. *Cerebrovasc Dis*, 1998, 8(Suppl 3): 19.
- [30] Kay R, Wong KS, Lu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(24): 1588-1593. DOI: 10.1056/NEJM199512143332402.
- [31] Kwiecinski H, Pniewski J, Kaminska A, et al. A randomized trial of fraxiparine in acute ischaemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 1995, 5(4): 234.
- [32] Prins MH, Gelema R, Sing AK, et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/ Fragmin) in stroke patients [J]. *Haemostasis*, 1989, 19(5): 245-250. DOI: 10.1159/000215979.
- [33] Sandset PM, Dahl T, Stiris M, et al. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1990, 16(Suppl): 25-33.
- [34] Vissinger H, Husted S. Trial of tinzaparin versus placebo in ischaemic stroke. Unpublished work.
- [35] Turpie AGG, Levine MN, Hirsh J, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke[J]. *Lancet*, 1987, 1(8532): 523-526. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)90173-5.
- [36] Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an openlabel randomised comparison [J]. *Lancet*, 2007, 369(9570): 1347-1355. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60633-3.
- [37] Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K, et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study [J]. *Acta Neurol Scand*, 2002, 106(2): 84-92. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2002.01215.x.
- [38] Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin. Results of the PROTECT Trial [J]. *Stroke*, 2006, 37 (1): 139-144. DOI: 10.1161/01.STR.0000195182.67656.ee.
- [39] Dumas R, Woitinas F, Kutnowski M, et al. A multicentre double blind randomized study to compare the safety and efficacy of once-daily ORG 10172 and twicedaily low-dose heparin in preventing deep-vein thrombosis in patients with acute ischaemic stroke[J]. *Age Ageing*, 1994, 23(6): 512-516. DOI: 10.1093/ageing/23.6.512.
- [40] Turpie AGG, Levine MN, Powers PJ, et al. A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke[J]. *Ann Intern Med*, 1992, 117(5): 353-357. DOI: 10.7326/0003-4819-117-5-353.
- [41] Hagelucken C, Egberts J. A multi-centre, assessorblind, randomised pilot study of three different doses of Org 10172 (375, 750 and 1250U), administered subcutaneously once daily, compared with low dose heparin, administered subcutaneously twice daily, in the prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) in patients with a non-haemorrhagic stroke of recent onset (protocol 85144)[M]. Organon International B.V. (Internal report SDGRR No. 3158). Oss, the Netherlands, 1992.
- [42] Stiekema JC, Egberts JF, Voerman J. An open, randomised, pilot multi-centre study of Org 10172 versus heparin administered for the purpose of deep vein thrombosis prophylaxis in patients with a non-haemorrhagic stroke of recent onset [M]. Organon International B.V. (Internal report SDGRR No. 2310). Oss, The Netherlands, 1988.
- [43] Whiteley W, Adams HP, Bath PMW, et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(6): 539-545. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70079-6.
- [44] Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (3): CD000029. DOI: 10.1002/14651858.CD000029.pub3.
- [45] Visvanathan A, Dennis M, Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (9): CD011138. DOI: 10.1002/14651858.CD011138.pub2.
- [46] Asplund K. Haemodilution for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (4): CD000103. DOI: 10.1002/14651858.CD000103.
- [47] The AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9988): 46-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60690-0.

(收稿日期:2017-02-20)