抗凝治疗在老年重症社区获得性肺炎治疗中的研究进展

刘家琦[1] 龙怀聪[2]

[1]电子科技大学医学院,成都 611731;[2] 电子科技大学附属医院 四川省人民医院老年重症医学科,成都 610072

摘要 老年重症社区获得性肺炎(sCAP)是一种具有高发病率、死亡率和经济负担的疾病,随着抗生素的耐药率增加,以及老年 sCAP 患者的多系统受累特点,需进一步研究综合治疗方法。老年 sCAP 患者常伴有全身凝血及纤维溶解系统的异常。近年来,抗凝治疗在老年 sCAP 患者中的应用逐渐受到关注,不仅用于预防和治疗静脉血栓栓塞,还可能提高患者总体预后。本文探讨老年 sCAP 抗凝治疗的现状、研究进展以及未来研究方向。

关键词 抗凝治疗; 重症社区获得性肺炎; 老年人

中图分类号 R563.1 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz.202504100488

Advances in anticoagulant therapy for severe community-acquired pneumonia in older adults *LIU Jia-qi*[1], *LONG Huai-cong*[2]. [1]*School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China*; [2]*Department of Geriatric Critical Care Medicine, Sichuan People's Hospital Affiliated to University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China*

Corresponding author: LONG Huai-cong, E-mail: longhc69@163.com

Abstract Severe community-acquired pneumonia (sCAP) in older adults is characterized by high incidence and mortality rates and a substantial economic burden. Increasing rates of antibiotic resistance and multisystem involvement in older patients with sCAP highlight the need for further research into comprehensive treatment strategies. Older patients with sCAP often exhibit abnormalities in systemic coagulation and fibrinolysis. In recent years, anticoagulant therapy has attracted increasing attention in older patients with sCAP, not only for the prevention and treatment of venous thromboembolism but also for its potential to improve overall prognosis. This review discusses the current status, research advances, and future research directions of anticoagulant therapy in older patients with sCAP.

Key words Anticoagulant therapy; Severe community-acquired pneumonia; Elderly

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia,CAP)发病率随年龄增长明显升高:65~79 岁人群为 63/10 000 人年,80 岁以上人群增至 164.3/10 000 人年[1]。老年 CAP 临床表现不典型、病原学复杂,易漏诊、误诊或延误治疗而进展为重症社区获得性肺炎(severe community-acquired pneumonia,sCAP),病死率高达 50%[2]。目前临床仍以抗感染、氧疗、营养支持及免疫调节等综合治疗为主[3]。然而,抗菌药物耐药增加、多病共存及多系统受累等特点,使单纯抗感染治疗难以充分改善患者预后。凝血异常是老年 sCAP 的重要病理生理特征。重症肺炎患者常处于高凝状态,深静脉血栓形成(deep vein thrombosis,DVT)和静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)风险随年龄升高而增加,急性感染和年龄≥70 岁均为住院患者发生 VTE 的重要危险因素[4]。重症监护病房(intensive care unit,ICU)呼吸道感染患者中,sCAP 患者血栓栓塞事件发生率为 5.7%,且 VTE 是 90 d 死亡率的独立危险因素(OR = 3.58,95% CI:1.42~9.01)[5]。老年 VTE 患者更易出现非低风险肺栓塞、呼吸衰竭和心肌损伤[6]。本文综述抗凝治疗在老年 sCAP 中的应用现状、疗效与安全性,为临床决策提供参考。

一、老年 sCAP 患者血栓形成机制及抗凝治疗依据

1. 炎症-凝血相互作用:严重感染状态下,炎症反应与凝血激活相互促进,形成炎症-凝血放大环,是老年 sCAP 患者发生血栓形成和器官损伤的重要基础。生理状态下,炎症与凝血系统相互调节;病理状态下,二者过度激活可促进病理性血栓形成,并与严重感染相关多器官功能障碍密切相关[7,8]。组织

基金项目:成都市科技局技术创新研发项目(2024-YF05-01301-SN)

通信作者:龙怀聪,E-mail:longhc69@163.com,四川省成都市青羊区大石西路 62 号

因子(tissue factor,TF)是连接炎症与凝血的关键分子,可启动凝血级联反应并促进炎症反应;凝血酶等凝血产物也可进一步诱导炎症介质释放,而蛋白 C-血栓调节蛋白系统则通过抗凝和抗炎作用维持内环境平衡[9]。此外,内皮抗凝功能减弱、中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps,NETs)形成、单核细胞 TF 表达、血小板活化及补体系统参与,可共同放大血栓炎症反应[8~10]。因此,抗凝治疗的理论意义不仅在于预防深静脉血栓形成和肺栓塞,还可能通过抑制过度凝血激活,减轻微循环障碍和器官损伤。

2. 老年 sCAP 患者血栓风险增加的叠加因素:老年 sCAP 患者血栓风险升高与衰老、重症感染和治疗相关因素共同作用有关。衰老可使机体呈高凝状态,表现为促凝成分升高、纤溶酶原激活物抑制物-1 增加、纤溶能力下降及内皮抗凝功能减弱[11,12],使老年机体在感染和缺氧状态下更易发生病理性凝血激活。sCAP 所致低氧血症、内皮损伤和炎症因子释放可进一步上调 TF 表达,并诱导 NETs 形成,促进免疫血栓和微血管血栓形成[13,14]。此外,机械通气可通过胸内压升高、静脉回流减少和血流淤滞等机制增加 VTE 风险[15];长期卧床、中心静脉置管(central venous catheter,CVC)和共病状态也可进一步增加血栓形成风险[10]。老年 sCAP 患者血栓形成的主要机制见图 1。

3. 临床转归与抗凝治疗意义:临床研究显示,sCAP 患者常出现 C 反应蛋白、降钙素原和 D-二聚体水平升高,并伴有凝血酶原时间延长、肝素指数升高及肝素时间降低等凝血异常表现[7];CVC、D-二聚体水平升高、长期卧床和共病状态也与老年 sCAP 患者血栓形成密切相关[10]。因此,老年 sCAP 患者需早期评估 VTE 及出血风险,并在此基础上合理选择预防性或治疗性抗凝策略,以减少血栓相关不良事件并改善临床结局。

二、抗凝时机

1. 标准化风险评估:目前临床上常用 Caprini 或 Padua 评分评估老年重症患者的 VTE 风险。一项回顾性研究的亚组分析结果显示,对于 ICU 老年患者,Caprini 评分的预测能力优于 Padua 评分($P<0.001$)[16]。鉴于目前缺乏针对该人群的 VTE 预防国际指南,《老年重症患者静脉血栓栓塞症预防中国专家共识(2023)》基于现有证据建议,在老年重症患者入院或转科 24 h 内、病情变化、术后及出院前使用 Caprini 评分进行 VTE 风险评估[17]。老年 sCAP 患者应在入院后完成 Caprini 评分,识别 VTE 高风险个体,并依据出血风险制定和动态调整预防策略,对留置 CVC 者不推荐常规预防性抗凝[17]。疑诊或有临床症状的患者应进行 VTE 筛查(D-二聚

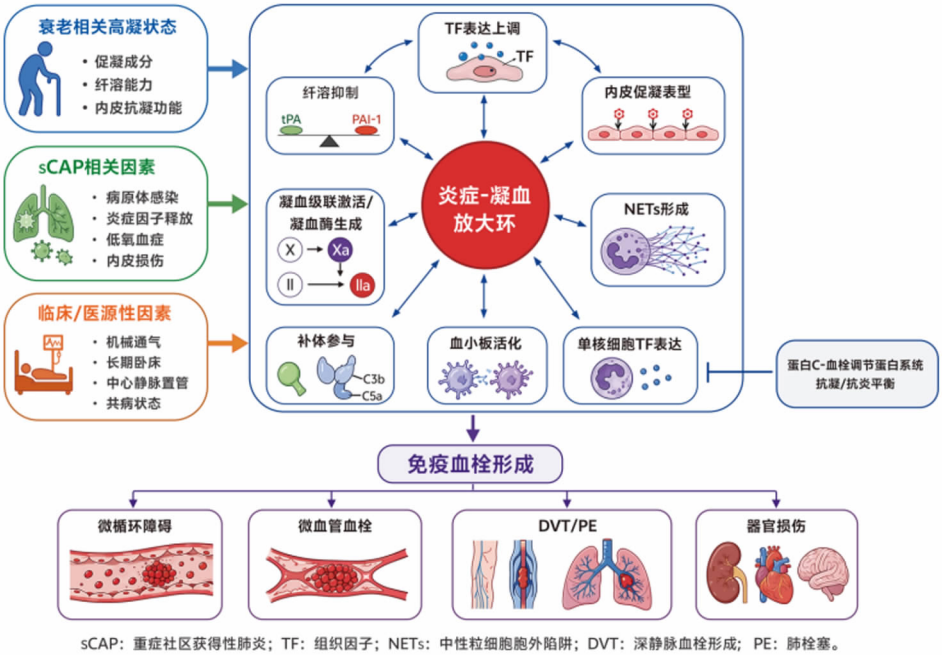


图 1 老年 sCAP 患者血栓形成机制示意图

体、超声或计算机断层扫描肺动脉造影),阳性患者给予 VTE 治疗,对于年龄≥90 岁的 VTE 患者,应结合初始临床表现(肺栓塞或单纯 DVT),权衡血栓与出血风险,制定个体化抗凝管理策略[17, 18]。阴性患者至少每周 1 次常规超声监测 DVT,提高 VTE 诊断的准确性[17]。

目前,Caprini 与 Padua 评分在准确性和适用性方面仍存在局限。有研究表明使用结构化电子健康记录数据的机器学习模型可以明显提高不同人群中的 1 年风险预测和 VTE 诊断[19]。未来应将该机器学习模型应用于临床实践中,验证、完善并探索在个性化治疗方案方面的潜在效益,以提高老年 sCAP 患者的 VTE 诊断率。

2. 抗凝的获益决策分析:随着衰老导致血栓形成风险增加的同时,出血风险也在进一步增加[11],同时抗凝药物存在潜在的出血风险,故对所有老年 sCAP 患者进行动态出血风险评估,从而充分权衡患者获益-风险比至关重要。2011 年发表的一项观察性研究对 10 866 例急性内科住院患者的院内出血发生情况及相关危险因素进行了分析,发现活动性胃十二指肠溃疡、入院前 3 个月出血、血小板计数低、高龄、肝肾衰竭、ICU 住院、CVC、风湿病、恶性肿瘤和男性均为入院后 14 d 内出血的独立危险因素,由此建立了一个国际医学预防登记(international medical prevention registry on venous thromboembolism,IMPROVE)模型来评估个体患者的出血风险[20]。2020 年国内一项研究验证了 IMPROVE 模型对中国内科住院患者的预测价值,表明评分≥7 分者出血风险显著增高[21],应谨慎决策抗凝治疗,并进行个体化动态评估。然而,因疾病异质性,IMPROVE 模型并非完美,未来仍需开展更多高质量临床研究,建立更契合老年 sCAP 患者特点的出血风险预测工具,优化抗凝治疗安全性。

三、预防性抗凝治疗药物及证据等级

老年 sCAP 患者预防性抗凝治疗应在 VTE 风险和出血风险评估基础上进行,并结合肾功能、体重、机械通气、长期卧床及 CVC 等因素个体化选择。不同药物或策略的适用情境及证据等级,见表 1。

1. 肝素类:目前用于 VTE 预防的肝素类药物主要包括低分子肝素(low-molecular-weight heparin,LMWH)、普通肝素(unfractionated heparin,UFH)和磺达肝素钠。UFH 和 LMWH 主要通过增强抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ,AT-Ⅲ)对凝血因子的抑制作用,减少凝血酶生成和纤维蛋白形成;磺达肝素钠则通过选择性增强 AT-Ⅲ对 Xa 因子的抑制发挥抗凝效应[25, 35]。此外,肝素还具有一定抗炎作用,可通过结合组蛋白、促炎细胞因子和趋化因子,以及抑制白细胞与内皮细胞黏附等途径减轻炎症反应[36~38]。但在老年 sCAP 预防性抗凝治疗中,其核心临床价值仍是降低 VTE 和微血栓形成风险。

对于 VTE 高风险且出血风险可接受的老年 sCAP 患者,LMWH 可作为首选预防药物。中国《老年重症患者静脉血栓栓塞症预防专家共识(2023)》推荐 LMWH 用于老年重症患者 VTE 预防,常用预防剂量包括依诺肝素 40 mg qd 或达肝素5 000 U qd 皮下注射[17]。一项纳入 9 619 例危重患者的荟萃分析显示,LMWH 在降低 DVT 发生率方面可能优于 UFH[24];老年 sCAP 相关荟萃分析也提示,小剂量 LMWH 可降低住院病死率,改善急性生理学与慢性健康状况评分,并缩短机械通气和 ICU 住院时间,且安全性较好[23]。

老年 sCAP 患者常合并肾功能减退、低体重或

表 1 老年 sCAP 患者预防性抗凝药物的适应证及证据等级

药物或策略	主要适用情境	证据等级及推荐强度
LMWH	VTE 高风险且出血风险可接受;肾功能相对稳定者	中等至较高等级证据;优先推荐[17, 22~24]
UFH	严重肾功能不全、需快速停药或 LMWH 不适用者	中等等级间接证据;替代推荐[17, 22, 24]
磺达肝素钠	不适合使用肝素类药物且肾功能允许者	低等级间接证据;谨慎使用[24, 25]
DOACs	急性期后病情稳定、需由针剂转换为口服预防者	低等级直接证据;不推荐急性期常规首选[17, 24, 26~28]
华法林	DOACs 不适用或无法获得时的长期口服抗凝个体化选择	低等级间接证据;不推荐急性期常规预防[29]
雾化肝素	机械通气、急性肺损伤或肺内凝血活化明显者	低等级证据;探索性局部抗凝策略[30~33]
血液净化相关肝素抗凝	接受血液净化治疗时维持体外循环通畅	低等级证据;特殊场景应用[34]

注:证据等级根据老年重症共识、住院内科患者 VTE 预防指南、Meta 分析及直接/间接证据综合判定。sCAP:重症社区获得性肺炎;VTE:静脉血栓栓塞症;LMWH:低分子肝素;UFH:普通肝素;DOACs:直接口服抗凝药

肥胖,预防性抗凝剂量需个体化调整。肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)<30 mL/min 者应谨慎使用经肾脏清除的 LMWH,可结合血栓风险、出血风险及药物可及性选择 UFH 或达肝素等替代方案[17]。体重指数<18.5 kg/m^2 或≥30 kg/m^2 者,可结合体重调整剂量,必要时监测抗 Xa 因子活性[17,39]。不同 LMWH 种类在老年 sCAP 患者中的疗效和安全性差异尚不明确,临床应优先选用有明确推荐剂量的药物。磺达肝素钠在老年 sCAP 中的直接证据不足,严重肾功能不全者应避免使用。

2. 口服抗凝药:常用口服抗凝药包括华法林和直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants,DOACs),后者主要包括达比加群、利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班。达比加群为直接凝血酶抑制剂,利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班为 Xa 因子抑制剂;华法林则通过抑制维生素 K 依赖性凝血因子合成发挥抗凝作用[26,29,40]。

目前,老年 sCAP 患者急性期预防性使用口服抗凝药的直接证据不足,DOACs 不宜作为急性危重期常规首选药物。中国专家共识认为,对于经历 ICU 抢救后病情相对平稳但仍需长期预防 VTE 的慢性老年重症患者,可考虑由针剂转换为口服抗凝药,此时可优先考虑 DOACs[17]。但国际指南在急性住院内科患者中更推荐 LMWH 而非 DOACs 用于预防 VTE[24]。因此,老年 sCAP 患者使用 DOACs 前,应充分评估肝肾功能、胃肠道出血(gastrointestinal bleeding,GIB)风险及药物相互作用;对于腹腔积液、Child-Pugh B 级或 C 级肝功能异常、合并明显凝血功能障碍或严重肾功能不全者,应避免或慎用 DOACs[17,28]。

DOACs 相比华法林具有食物和药物相互作用(drug-drug interaction,DDI)较少、无需常规监测凝血功能等优势,但老年患者多重用药、肾功能减退和胃肠道出血风险增加。利伐沙班与达比加群较易发生 DDI,必要时可通过调整给药间隔时间、剂量或监测药物浓度降低风险[26,41]。既往发生 GIB 者,是否重启 DOACs 需综合评估再出血风险与血栓风险[27]。目前尚缺乏针对老年 sCAP 患者的随机对照试验,且新型冠状病毒感染相关荟萃分析显示,持续口服抗凝药未显著改善重症患者预后[42]。

3. 肝素的非全身性抗凝应用

(1)肝素雾化抗凝:雾化肝素可降低肺内凝血活性,减轻炎症反应与微血栓形成[30]。研究显示,重症肺炎拔管失败患者 D-二聚体水平显著升高,提示微血栓形成可能与预后不良相关[31]。一项纳入 252 例接受有创机械通气的成人重症监护患者的 III 期试验结果显示,与安慰剂组相比,雾化肝素组第 5 天发展为急性呼吸窘迫综合征和第 5 天改良肺损伤评分恶化的患者更少,第 60 天存活患者中居家者的比例更高,但对死亡率、身体功能评分和不良事件发生率无显著影响。同时,肺损伤较重者获益可能更大[32]。此外,研究表明肝素雾化可防止因阻塞导致紧急气管导管更换[33]。

(2)肝素在血液净化中的应用:在老年 sCAP 的治疗中,抗凝治疗不仅限于全身抗凝治疗以改善微循环和预防血栓形成,还包括基于肝素的血液净化技术。后者在动物实验(严重肺炎球菌肺炎和脓毒性休克的狒狒模型)中显示出肾保护作用,并与较轻的急性肾损伤、代谢紊乱和休克相关,且安全性较高[34]。然而,血液净化的抗凝作用主要局限于体外循环,与传统全身抗凝在机制和应用场景上存在显著差异。

四、治疗性抗凝治疗药物

1. 适应证与启动指征:老年 sCAP 患者经影像学确诊 DVT 或 PE 后,应立即启动治疗性抗凝,以降低死亡率和复发风险[43]。对临床高度疑似 VTE 的高危患者(如出现不明原因氧合恶化、呼吸困难或单侧肢体肿胀等),即使因病情不稳定未能完成影像学检查,亦建议在等待确诊期间经验性启动抗凝治疗[17,43]。

2. 药物使用方案:根据《高龄卧床高危静脉血栓栓塞症防治中国专家共识》[44],高龄患者抗凝治疗宜选用较低剂量肝素类药物,包括:依诺肝素 20~40 mg,1~2 次/d、那屈肝素钙 0.2~0.4 mL,1~2 次/d、达肝素 2 500~5 000 U,1~2 次/d。严重肾功能不全(GFR<30 mL/min)患者仍推荐使用普通肝素,因其经肾外途径排泄、半衰期短,可减少药物蓄积及出血风险[17]。尽管低分子肝素易在肾功能不全患者体内蓄积,研究显示达肝素在该人群中的安全性不劣于普通肝素[45]。另有研究提示,联合血栓通注射液较单用低分子肝素能更有效地改善老年急性 DVT 患者的患肢肿胀、凝血功能及血液流变学指标[46]。启用华法林时,建议与低分子肝素联用 5~7 d 直至其抗凝效果充分显现,高龄患者应避免负荷剂量[44]。

DOACs 是老年 VTE 治疗性抗凝的重要组成部分。虽然主要临床研究在初始与长期治疗阶段采用标准剂量且未按年龄调整,奠定了老年患者常规接

受标准起始剂量的基础[47],但临床实践中仍需依据个体情况调整剂量。长期二级预防时,利伐沙班 10 mg qd 相较于更高剂量(15 mg 或 20 mg)在维持相同抗栓疗效的同时,能显著降低出血风险(3.7% *vs*. 14.7%),应作为优选[48]。其他 DOACs 的剂量需结合肾功能及用药情况选择:达比加群酯110 mg,1 ~2 次/d 用于无严重肾功能不全及多重用药者;利伐沙班在 GFR ≥ 15 mL/min 时需减量;阿哌沙班 2.5 mg bid 适用于 GFR≥15 mL/min 且体重≤60 kg 者;高出血风险或低体重者可考虑艾多沙班 15 ~ 30 mg[44]。因此,DOACs 应遵循"标准起始,按需调量"原则。延长抗凝时,低剂量阿哌沙班或利伐沙班能有效预防复发并降低出血风险[49]。DOACs 均经肾清除,使用 DOACs 期间应密切监测肾功能,至少每年评估一次,并根据肾功能调整剂量;已有肾功能损害者需提高评估频率。

3. 治疗疗程和药物选择方案:VTE 的抗凝治疗疗程可分为 3 个阶段:初期(发病后第一周)、长期(发病后 3 个月内)和延长期(3 个月以上,可能无限期)。标准疗程为 3 个月,是否延长取决于永久性危险因素(如癌症或无诱因 VTE)与个体血栓/出血风险的评估[47]。《高龄卧床高危静脉血栓栓塞症防治中国专家共识》建议:非肿瘤患者首选 DOACs 进行3 个月初始抗凝;若非一过性因素所致 VTE,推荐长期 DOACs 治疗;若不适用 DOACs,可改用华法林。肿瘤相关 VTE 患者推荐长期使用 LMWH 抗凝[44]。

五、总结与展望

抗凝治疗对预防和治疗 VTE 的发生具有重要临床意义,因此静脉和口服抗凝药均可在适宜情况下选择。综合现有证据,低分子肝素是老年 sCAP 患者预防性抗凝治疗的首选药物,不仅能有效预防 VTE,还可改善病情、降低死亡率,且不增加出血风险。慢性 sCAP 患者可考虑逐步转换为口服抗凝药以持续预防 VTE,已形成 VTE 的患者应个体化选择抗凝方案。此外,肝素雾化抗凝对机械通气患者可能具备临床潜力;基于肝素的血液净化技术在动物实验中的进展也为未来临床研究提供了支持。抗凝治疗过程中需动态评估老年 sCAP 患者的血栓与出血风险。未来可结合生物标志物、影像学检查、VTE 与出血风险评估量表,全面权衡抗凝治疗的风险与获益,密切监测药物相互作用,以减少院内不良事件,最大化临床获益。未来还需开展前瞻性研究,明确老年 sCAP 患者血栓发生与死亡率之间的关联,以指导更精准的抗凝治疗策略。

参 考 文 献

1 Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of community-acquired pneumonia and unmet clinical needs[J]. Adv Ther, 2020, 37(4): 1302-1318.

2 File TM Jr, Ramirez JA. Community-acquired pneumonia[J]. N Engl J Med, 2023, 389(7): 632-641.

3 中华医学会急诊医学分会, 中国老年社区获得性肺炎急诊诊疗专家共识组. 中国老年社区获得性肺炎急诊诊疗专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(10): 1319-1327.

4 Barba R, Zapatero A, Losa JE, et al. Venous thromboembolism in acutely ill hospitalized medical patients[J]. Thromb Res, 2010, 126(4): 276-279.

5 Lee WC, Chang CC, Ho MC, et al. Associations between severe influenza-complicated thromboembolism events, intensive care unit stays and mortality, and associated risk factors: a retrospective cohort study[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2024, 18(9): e13354.

6 García Ortega A, Jiménez D, Pedro-Tudela A, et al. Age-related differences in the presentation management and clinical outcomes of 100, 000 patients with venous thromboembolism in the RIETE registry[J]. Arch Bronconeumol, 2024, 60(3): 143-152.

7 Pertseva T, Kireieieva T, Krykhtina M, et al. Diagnostic role of systemic inflammation blood coagulation and Padua prediction score in lung thrombosis risk estimation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia[J]. Wiad Lek, 2019, 72(2): 149-153.

8 Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism[J]. Circ Res, 2021, 128(12): 2017-2036.

9 Foley JH, Conway EM. Cross talk pathways between coagulation and inflammation[J]. Circ Res, 2016, 118(9): 1392-1408.

10 Ma X, Xu Y, Qian J, et al. Analysis of influencing factors of community-acquired pneumonia with deep venous thrombosis in elderly communities[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(6): 1997-2006.

11 Papazoglou AS, Moysidis DV, Kartas A, et al. Oral anticoagulation challenges and therapeutic dilemmas in the very elderly: to treat and how to treat octogenarians and nonagenarians? [J]. Pol Arch Intern Med, 2023, 133(6): 16508.

12 Tzoran I, Hoffman R, Monreal M. Hemostasis and thrombosis in the oldest old[J]. Semin Thromb Hemost, 2018, 44(7): 624-631.

13 Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(5): 319-329.

14 Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia[J]. Eur Respir Rev, 2022, 31(166): 220123.

15 Viarasilpa T, Panyavachiraporn N, Marashi SM, et al. Prediction of symptomatic venous thromboembolism in critically ill patients: the ICU-venous thromboembolism score[J]. Crit Care Med, 2020, 48(6): e470-e479.

16 Chen X, Huang J, Liu J, et al. Venous thromboembolism risk factors and prophylaxis of elderly intensive care unit patients in a Chinese general hospital[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(4): 4453-4462.

17 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.
18 Lafaie L, Poenou G, Hanon O, et al. Anticoagulation and venous thromboembolism in patients aged 90 years and older: data from the RIETE registry[J]. J Am Geriatr Soc,2024,72(1):113-125.
19 Chen R,Petrazzini BO,Malick WA,et al. Prediction of venous thromboembolism in diverse populations using machine learning and structured electronic health records[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2024,44(2):491-504.
20 Decousus H,Tapson VF,Bergmann JF,et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators[J]. Chest,2011,139(1):69-79.
21 Zhang Z,Zhai Z,Li W,et al. Validation of the IMPROVE bleeding risk score in Chinese medical patients during hospitalization: findings from the DissolVE-2 study[J]. Lancet Reg Health West Pac,2020,4:100054.
22 Fernando SM,Tran A,Cheng W,et al. VTE prophylaxis in critically ill adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. Chest,2022,161(2):418-428.
23 杨惠邻,钱红,沈锋,等. 小剂量低分子肝素可改善老年重症肺炎患者预后:一项 1173 例患者的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学,2020,32(1):26-32.
24 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.
25 Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, et al. Anticoagulants: a short history, their mechanism of action, pharmacology, and indications[J]. Cells,2022,11(20):3214.
26 Ferri N,Colombo E,Tenconi M,et al. Drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice[J]. Pharmaceutics,2022,14(6):1120.
27 Pálinkás D,Teutsch B,Gagyi EB,et al. No association between gastrointestinal rebleeding and DOAC therapy resumption: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomedicines,2023,11(2):554.
28 Andreotti F,Rocca B,Husted S,et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis[J]. Eur Heart J,2015,36(46):3238-3249.
29 Vega AJ,Smith C,Matejowsky HG,et al. Warfarin and antibiotics: drug interactions and clinical considerations[J]. Life (Basel),2023,13(8):1661.
30 Dixon B,Schultz MJ,Hofstra JJ,et al. Nebulized heparin reduces levels of pulmonary coagulation activation in acute lung injury[J]. Crit Care,2010,14(5):445.
31 孙鑫,刘单霞,韦兆吉,等. 重症肺炎机械通气患者拔管失败的危险因素分析及预测模型建立[J]. 内科急危重症杂志,2025,31(1):65-68.
32 Dixon B,Smith RJ,Campbell DJ,et al. Nebulised heparin for patients with or at risk of acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med,2021,9(4):360-372.
33 Borsi SH,Shoushtari MH,Raji H,et al. The efficacy of daily administration of nebulized heparin on the prevention of endotracheal tube blockage in patients with pneumonia[J]. Cureus,2024,16(1):e53244.
34 Chen L,Kraft BD,Roggli VL,et al. Heparin-based blood purification attenuates organ injury in baboons with Streptococcus pneumoniae pneumonia[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2021,321(2):L321-L335.
35 Gray E,Hogwood J,Mulloy B. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin[J]. Handb Exp Pharmacol,2012,(207):43-61.
36 Hogwood J,Pitchford S,Mulloy B,et al. Heparin and non-anticoagulant heparin attenuate histone-induced inflammatory responses in whole blood[J]. PLoS One,2020,15(5):e0233644.
37 Pagliano P,Sellitto C,Conti V,et al. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update[J]. Infection,2021,49(4):607-616.
38 Vitiello A,Ferrara F. Low molecular weight heparin, anti-inflammatory/immunoregulatory and antiviral effects,a short update[J]. Cardiovasc Drugs Ther,2023,37(2):277-281.
39 Dean CL. An overview of heparin monitoring with the anti-Xa assay[J]. Methods Mol Biol,2023,2663:343-353.
40 Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol,2023,19(12):911-923.
41 Steffel J,Collins R,Antz M,et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. Europace,2021,23(10):1612-1676.
42 Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF, et al. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19[J]. J Intern Med,2021,289(3):411-419.
43 Matyushkin AV. Features of the course and therapeutic aspects of deep vein thrombosis in elderly and senile patients[J]. Khirurgiia (Mosk),2022,(6):133-139.
44 中国老年保健医学研究会血栓防治分会,《中华老年心脑血管病杂志》编辑委员会,司全金. 高龄卧床高危静脉血栓栓塞症防治中国专家共识[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2024,26(12):1381-1389.
45 Park D,Southern W,Calvo M,et al. Treatment with dalteparin is associated with a lower risk of bleeding compared to treatment with unfractionated heparin in patients with renal insufficiency[J]. J Gen Intern Med,2016,31(2):182-187.
46 Zhang Q,Tang X,Shen J. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin calcium combined with Xueshuantong injections in the treatment of elderly acute deep venous thrombosis patients[J]. Am J Transl Res,2021,13(4):3120-3128.
47 Gross PL,Chan NC. Thromboembolism in older adults[J]. Front Med (Lausanne),2021,7:470016.
48 Lu K,Liao QQ,Zhu KW,et al. Efficacy and safety of different doses of rivaroxaban and risk factors for bleeding in elderly patients with venous thromboembolism: a real-world, multicenter, observational, cohort study[J]. Adv Ther,2024,41(1):391-412.
49 Weitz JI,Lensing AWA,Prins MH,et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism[J]. N Engl J Med,2017,376(13):1211-1222.

(2025-04-10 收稿 2026-06-24 修回)