

新型冠状病毒肺炎患者的血栓风险及治疗进展

汪琳, 陈亚梅, 曾鸣*

重庆医科大学附属永川医院呼吸与危重症医学科, 重庆

收稿日期: 2024年9月16日; 录用日期: 2024年10月9日; 发布日期: 2024年10月18日

摘要

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是一种呼吸道疾病,其主要通过呼吸道在人与人传播,由SARS-CoV-2病毒引起。COVID-19经过传播导致疫病在全世界范围内大流行,快速扩张,对人类的健康及全球经济发展造成了不可估量的危害。目前研究证据表明,COVID-19已发生多次变异,传染性极高,病毒载量增加,COVID-19大流行大大增加了许多患者发生静脉和动脉血栓栓塞事件的风险,因此,全面认识COVID-19血栓风险及治疗进展对新型冠状病毒感染患者的预后极其重要。本文简要叙述COVID-19血栓形成机制,并对血栓危险因素及治疗进展作一系统综述。

关键词

新型冠状病毒肺炎, COVID-19, 血栓风险, 治疗, 预后

Thrombotic Risk and Therapeutic Advances in Patients with COVID-19

Lin Wang, Yamei Chen, Ming Zeng*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Sep. 16th, 2024; accepted: Oct. 9th, 2024; published: Oct. 18th, 2024

Abstract

Novel coronavirus pneumonia (COVID-19) is a respiratory disease that spreads from person to person primarily through the respiratory tract and is caused by the SARS-CoV-2 virus. The spread of COVID-19 has resulted in a global pandemic and rapid expansion of the epidemic, posing an incalculable risk to human health and global economic development. Current research suggests that COVID-19 has undergone multiple mutations, is highly infectious, has an elevated viral load, and

*通讯作者。

文章引用: 汪琳, 陈亚梅, 曾鸣. 新型冠状病毒肺炎患者的血栓风险及治疗进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 872-878. DOI: 10.12677/acm.2024.14102741

that the COVID-19 pandemic has greatly increased the risk of venous and arterial thromboembolic events in many patients; therefore, a comprehensive understanding of the risk of COVID-19 thrombosis and therapeutic advances are extremely important for the prognosis of patients with novel coronavirus infections. This article briefly describes the mechanism of COVID-19 thrombosis and provides a systematic review of thrombotic risk factors and therapeutic advances.

Keywords

Novel Coronavirus Pneumonia, COVID-19, Thrombotic Risk, Treatment, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2)感染引起的急性传染性疾病。COVID-19 传播至今已 4 年, 各个年龄层均易感, 波及全球多个国家, 给全人类的身心健康及全球的经济发展带来不可预估的危害。

新冠病毒具有很强的感染能力, 会造成全身多个器官和系统的功能紊乱, 凝血功能异常就是其中一个重要的病理特征。COVID-19 患者会出现 D-二聚体以及 FIB 显著上升、纤维蛋白/FDP 改变、血小板参数改变、APTT 和 PT 改变等凝血参数异常, COVID-19 的高凝性和血栓倾向导致患者血栓风险升高[1]。COVID-19 相关血栓形成可累及身体的多个器官, 表现为动脉或静脉血栓形成, 例如缺血性卒中、心肌梗死、肠系膜缺血、肢体缺血、DVT 或 PE [2]。对 COVID 患者发生血栓的危险因素研究, 对指导 COVID 患者预防血栓形成有重要意义。COVID-19 患者的血栓预防包括物理预防和药物预防, 治疗包括基础治疗、抗凝治疗、外周溶栓治疗及腔内手术治疗等。本文回顾了 COVID-19 患者血栓的发生率、发生机制、危险因素、预防和治疗等方面, 对 COVID-19 感染出院后的患者给予血栓预防和治疗的指导。

2. 研究现状

2.1. COVID-19 流行现状

SARS-CoV-2 属于 β 型的一种冠状病毒, 其表面刺突蛋白 S 是致病原因, 具有靶向性。这种病毒能通过多种形式在人群中传播, 并且会不断产生新的变异株, 全球流行的病毒株曾主要分别为 2020 年 5 月在南非首次发现的 Beta 变异株, 同年 9 月在英国发现的 Alpha 变异株, 同年 10 月在印度发现的 Delta 变异株, 同年 11 月在巴西发现的 Gamma 变异株, 2021 年 11 月在南非发现的 Omicron 株, Omicron 变异株成为第 5 个关切变异株。研究表明, 与 Beta 变异株和 Delta 变异株相比, Omicron 变异株可能是 B.1.1.519 (20B)谱系的后代, 更容易逃避既往感染产生的免疫力, 且突破性感染比例明显比前两者高, 目前, 全球范围内已鉴定出了多个 Omicron 重组毒株。

血管紧张素转换酶 2 (ACE2)由于其高结合亲和力而作为 SARS-CoV-2 的受体, 其在人肺泡细胞、心肌细胞、血管内皮和其他各种部位中无处不在。除了 ACE2 外, 跨膜蛋白酶丝氨酸 4 (The transmembrane protease serine 4, TMPRSS4)也在胃肠道、肺部广泛表达[3]。SARS-CoV-2 病毒通过 S 蛋白直接结合宿主受体 ACE2, 进行附着在宿主细胞上, TMPRSS2 通过蛋白水解、裂解及激活 S 蛋白, 促进 SARS-CoV-2 病毒

细胞膜融合,病毒开始复制,导致细胞凋亡和坏死。由于下呼吸道内肺泡上皮细胞的 ACE2 和 TMPRSS2 的大量表达,使得肺成为 SARS-CoV-2 的主要靶器官[4]。同时,ACE2 在大、小动脉和静脉的血管内皮细胞上的表达水平也很高,使得机体的另一个主要器官——血管内皮成为感染的重要靶点[5]。内皮损伤和凝血酶生成的激活是免疫性血栓形成的主要机制,导致血栓形成增加。

2.2. COVID-19 血栓风险

COVID-19 最常见的表现与病毒感染呼吸道上皮细胞有关,症状范围从轻度上呼吸道或下呼吸道症状到缺氧、呼吸衰竭,需要吸氧治疗,在某些情况下需要机械通气。严重者主要表现为双侧肺炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、全身性炎症、凝血激活、心肌损伤、多器官功能衰竭[6]。由 SARS-CoV-2 感染引起的多种并发症或结果是血栓形成的高危因素,并增加危及生命的风险。

COVID-19 大流行大大增加了许多患者发生静脉和动脉血栓栓塞事件的风险。有研究显示,在严重的 COVID-19 感染中,14%的患者经历了血栓形成事件[7]。Kenny Ye Ph.D.等研究表明下肢动脉血栓形成与 SARS-CoV-2 感染之间存在关联[8]。越来越多的关于血栓并发症的报道,包括肺栓塞(pulmonary embolism, PE)、深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)、心肌梗死和缺血性中风[9]-[12]。目前的临床资料显示,PE 和 DVT 是 COVID-19 最常见的血栓形成事件[13][14]。研究显示 PE 多发生于外周动脉而非中央肺动脉,提示局部血栓形成起主要作用[15]。Saskia Middeldorp 等人对 198 名 COVID-19 住院患者进行的单中心队列研究[16],结果显示,在中位随访 7 天期间,39 例患者(20%)被诊断患有 VTE,其中 25 例(13%)尽管常规行血栓预防,但仍发生症状性 VTE。7、14 和 21 天 VTE 的累积发生率分别为 16%、33%和 42%。对于有症状的 VTE,分别为 10%、21%和 25%。VTE 似乎与死亡相关(校正 HR, 2.4; 95% CI, 1.02~5.5),ICU 的 VTE 累积发病率高于病房。有学者对 COVID-19 患者深静脉血栓组和非深静脉血栓组进行了比较,静脉血栓发生率为 35.2%,血栓位于下肢近端静脉的占 5.6%,而位于下肢远端静脉的占 35.2%。DVT 患者表现出高水平的 D-二聚体[10]。

2.3. COVID-19 诱导血栓形成的机制

COVID-19 引起的血栓栓塞事件可对患者造成致命后果。内皮损伤、高凝性和导致血栓栓塞事件的血流动力学途径之间存在显著的相互作用[17]。COVID-19 与血管凝血病之间的强烈关联可能表明,在疾病的临床进展过程中存在多种分子通路失调,从而导致相关血栓形成。这些途径主要分为两大类,失调的 RAAS 和失调的免疫反应。

2.3.1. 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统失调及 ACE2 的作用

SARS-CoV-2 通过 Spike 蛋白和 ACE2 之间的相互作用与宿主细胞结合,ACE2 将血管紧张素 II 转化为血管紧张素 1~7。SARS-CoV2 利用 ACE2 内化人类细胞,可能导致 ACE2 活性降低,导致血管紧张素 II 增加和血管紧张素 1~7 减少。重要的是,血管紧张素 II 具有促炎和促血栓作用,而血管紧张素 1~7 现在被认为是一种重要的抗炎和抗血栓肽。血管紧张素 1~7 与内皮上的 Mas 受体结合,增加一氧化氮和前列环素的产生,从而抑制血小板活化。Si Zhang 等[18]发现,通过 RT-PCR 和 Western blot 检测,人类血小板在 RNA 和蛋白质水平上都表现出 ACE2 的强劲表达,ACE2 在内皮细胞上广泛表达,所以 SARS-CoV-2 可以直接感染内皮细胞。因此,COVID-19 患者脉管系统中 RAAS 失调可能引发一系列事件,导致凝血功能障碍加重。

2.3.2. 免疫反应失调

一些研究强调了 COVID-19 患者先天免疫和适应性免疫的变化。严重者先天免疫反应失调,随后促

炎细胞因子“细胞因子风暴”的大量释放,参与了疾病的发病机制。另一方面,先天免疫反应失调导致随后激活各种可能导致血液凝固的途径“免疫血栓形成”,包括补体系统的作用、中性粒细胞外诱捕网、直接激活 ACE2/丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)途径,增强血小板活化等[18]。

2.4. COVID-19 发生血栓危险因素

在 COVID-19 大流行之后发表的全球文献清楚地指出,血栓性并发症是严重影响患者发病和死亡的主要原因,并发症的管理应侧重于与患者结局相关的危险因素的控制。有研究确定了血栓形成事件的一些危险因素,包括年龄、肺部疾病的严重程度以及是否需要无创或有创机械通气[19]。此外,高水平的 D-二聚体、入住 ICU、未使用抗凝药物也是 COVID-19 患者发生 DVT 的危险因素[10]。有研究显示,男性、肥胖、MV、胸部 CT 严重实质异常、ICU 入院、D-二聚体或 WBC 值升高(入院时和最靠近 CTPA 时)是 COVID-19 中 PE 的危险因素。年龄和常见合并症与 PE 的发生无关[9]。换言之,所有导致血液浓缩、血流变缓和黏度增加的病因都可导致静脉血栓栓塞。在疾病的急性期,血栓形成的风险似乎特别高,大多数事件发生在住院的第一周[20]。低白蛋白血症、SOFA 评分升高和 D-二聚体升高是 DVT 的独立危险因素[21]。

2.5. COVID-19 患者的血栓预测、预防与治疗

由于静脉血栓栓塞的风险似乎随着 COVID-19 的严重程度而增加,因此许多被诊断患有静脉血栓栓塞的患者将有或面临多器官衰竭的风险,早期对 COVID-19 患者进行血栓预测及预防性治疗至关重要。

2.5.1. COVID-19 患者的血栓预测

COVID-19 血栓形成高危患者应进行早期血栓预防,血栓评分系统(3D-PAST、IMPROVE 评分、Caprini 评分和 Padua 评分)、D-二聚体是监测血栓形成的良好指标。3D-PAST 血栓风险评估模型基于一项大队列、多中心的回顾性研究,灵敏度为 83%,特异性为 53%,评估 COVID 血栓风险并指导进行预防,适用于仅因 COVID-19 住院的患者[22]。IMPROVE-DD 模型经外部验证,对 COVID-19 高危住院患者有较好的识别作用。Padua 模型分值与 COVID 住院患者的预后具有相关性,对合并多种基础疾病的患者,推荐使用 Padua 评分[23][24]。Caprini-COVID-19 血栓风险评估模型适用于存在创伤或者需外科手术治疗的患者,可帮助患者预测 VTE,指导早期干预[25]。D-二聚体监测在 COVID-19 血栓形成中很重要。由于临床特征不能评估深静脉血栓的诊断,D-二聚体检测可以与其他评估结合使用,对于低风险的 DVT 患者,如果 D-二聚体水平正常,则可以安全地排除诊断,对于临床判定的 DVT 高危患者,应降低 Ddimer 阴性预测值,需要进行超声检查。有报道称,vWF 水平升高与 SARS-CoV2 感染患者的疾病严重程度和死亡率相关[26]。循环 vWF 和 D-二聚体之间存在强烈的正相关,D-二聚体是严重 COVID-19 患者凝血激活和预后不良的标志,是炎症细胞的基础。虽然 D-二聚体最初升高,但是凝血酶原时间(PT),活化部分凝血活素时间(APTT)等常规凝血功能检查指标及血小板计数通常是正常的,不能作为评估血栓形成风险的可靠指标。也有报道称,VIII 因子和血管性血液病因子(vWF)升高,可能存在抗磷脂抗体,补体系统活性升高,但需要监测这些生物标志物并不实用。此外,有研究发现 D-二聚体和炎症标志物似乎在出院后血栓形成的预测中不起重要作用[27]。目前临床上需要更结构化的临床试验和前瞻性队列研究,为降低新冠肺炎患者血栓风险提供更好的策略。

2.5.2. COVID-19 患者的血栓预防

COVID-19 患者的血栓预防包括物理预防和药物预防,对并发血栓栓塞的 COVID-19 患者,首选治疗方法是抗凝治疗。

对于所有住院患者来说,严重感染、炎症的患者卧床导致发生静脉血栓栓塞的风险增加,一般治疗

是使用药物和机械预防方法,并应尽可能促进早期活动。COVID-19 的严重凝血功能障碍可能需要更大程度的抗凝治疗,因为药物血栓预防已被证明对 COVID-19 住院患者有益。在大流行早期,建议将血栓预防剂量升级为经验治疗剂量抗凝,或升级为中等剂量抗凝(通常为 0.5 mg/kg 依诺肝素每日两次或 1 mg/kg 依诺肝素每日一次,或同等剂量),以更好地平衡血栓和出血风险。然而,这种方法是否应适用于所有 COVID-19 患者仍存在争议,有研究表明病情较重的患者出血风险增加[28][29]。在 COVID-19 危重患者中,治疗剂量的肝素治疗仅适用于有记录的血栓栓塞性并发症。所有患者均可使用低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)预防剂量预防静脉血栓栓塞。国际指南建议使用 LMWH 或磺达肝癸钠预防 VTE,如果确诊,则使用体重调整后的 LMWH 治疗剂量。有研究建议,对于没有活动性或高出血风险的 COVID-19 患者,使用 LMWH 或普通肝素(unfractionated heparin, UFH)预防性抗凝治疗。雾化吸入肝素可能是 COVID-19 患者尤其是重症患者治疗的重要方法[30]。研究发现[31],不建议在 COVID-19 患者中使用治疗剂量的利伐沙班和其他直接口服抗凝剂。血小板在血栓形成中起重要作用,有研究抗血小板药物对 COVID-19 患者的影响,结果显示,服用阿司匹林的患者住院时间较短,但对 28 天死亡率没有影响[32]。尚无指南支持在 COVID-19 患者中使用阿司匹林预防血栓栓塞,目前还需进一步临床试验评估抗血小板药物对 COVID-19 患者的影响。

尽管给予抗凝预防治疗,但报告血栓栓塞率仍然很高。Klok 等人报道,采用了全身血栓预防措施,ICU 患者的血栓并发症发生率仍为 31% [33]。Lodigiani 等人报道,使用了预防性抗凝治疗的 COVID-19 患者,静脉和动脉血栓栓塞并发症的发生率约为 8% [6]。这项研究是回顾性的,因为只有有症状的患者被调查 PE/VTE,所以真实事件发生率可能被低估。Leonard-Lorant 等研究表明,30% 的 COVID-19 患者 CT 肺血管造影显示急性 PE 阳性, D-二聚体阈值较高[34]。Grillet 等人报告了 COVID-19 患者中急性 PE 的高患病率(23%),并指出这些患者更有可能需要在重症监护环境中进行护理,并需要机械通气[35]。常规抗凝在预防相当大一部分血栓性并发症方面的无效,可能与血栓性微血管病(TMA)有关,对 TMA 机制的进一步研究可能为血栓预防提供新治疗靶点。

2.5.3. COVID-19 患者的血栓治疗

根据《新型冠状病毒感染诊疗方案》(试行第十版)[36],对于具有重症高风险因素、病情进展较快的中型病例,以及重型和危重型病例,无禁忌证情况下可给予治疗剂量的低分子肝素或普通肝素。发生血栓栓塞事件时,按照相应指南进行治疗,包括基础治疗、抗凝治疗、外周溶栓治疗及腔内手术治疗。

3. 结语或展望

COVID-19 不仅是呼吸道疾病,也是一种多系统疾病,根据病毒超载、遗传因素、免疫反应、细胞因子风暴和合并症等多种因素,患者可能存在血栓风险。早期对 COVID-19 患者采取措施是预防 COVID-19 及防止其发生血栓事件和不良结局的关键一步。此外,预防性使用抗凝剂在减少血栓事件中的疗效仍有争议[37],需要进一步临床试验和前瞻性研究提供证据。COVID-19 大流行与血栓事件之间仍然有许多问题未得到解决,相信随着对 COVID-19 的不断探索,构建科学、安全、有效的血栓预防及治疗方案指日可待。

参考文献

- [1] Srivastava, S., Garg, I., Bansal, A. and Kumar, B. (2020) COVID-19 Infection and Thrombosis. *Clinica Chimica Acta*, **510**, 344-346. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.046>
- [2] Cheng, N.M., Chan, Y.C. and Cheng, S.W. (2022) COVID-19 Related Thrombosis: A Mini-Review. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, **37**, 326-337. <https://doi.org/10.1177/02683555211052170>
- [3] Kerslake, R., Randeva, H., Jonigk, D., Werlein, C., Robertus, J., Katopodis, P., et al. (2022) Protein Expression of

- Transmembrane Protease Serine 4 in the Gastrointestinal Tract and in Healthy, Cancer, and SARS-CoV-2 Infected Lungs. *Molecular Medicine Reports*, **25**, Article No. 138. <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12654>
- [4] Perico, L., Benigni, A., Casiraghi, F., Ng, L.F.P., Renia, L. and Remuzzi, G. (2020) Immunity, Endothelial Injury and Complement-Induced Coagulopathy in COVID-19. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 46-64. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
 - [5] Nägele, M.P., Haubner, B., Tanner, F.C., Ruschitzka, F. and Flammer, A.J. (2020) Endothelial Dysfunction in COVID-19: Current Findings and Therapeutic Implications. *Atherosclerosis*, **314**, 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>
 - [6] Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., *et al.* (2020) Venous and Arterial Thromboembolic Complications in COVID-19 Patients Admitted to an Academic Hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, **191**, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
 - [7] Tacquard, C., Mouriaux, C., Delabranche, X., Bourdon, C., Eckly, A., Magnenat, S., *et al.* (2023) Platelet Dysfunction and Thrombus Instability in Flow Conditions in Patients with Severe COVID-19. *Thrombosis Research*, **221**, 137-148. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.11.004>
 - [8] Goldman, I.A., Ye, K. and Scheinfeld, M.H. (2020) Lower-Extremity Arterial Thrombosis Associated with COVID-19 Is Characterized by Greater Thrombus Burden and Increased Rate of Amputation and Death. *Radiology*, **297**, E263-E269. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202348>
 - [9] Cui, L., Cheng, W., Mou, Z., Xiao, D., Li, Y., Li, Y., *et al.* (2021) Risk Factors for Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: A Systemic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, **111**, 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.017>
 - [10] Yu, Y., Tu, J., Lei, B., Shu, H., Zou, X., Li, R., *et al.* (2020) Incidence and Risk Factors of Deep Vein Thrombosis in Hospitalized COVID-19 Patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **26**. <https://doi.org/10.1177/1076029620953217>
 - [11] Capaccione, K.M., Leb, J.S., D'souza, B., Utukuri, P. and Salvatore, M.M. (2021) Acute Myocardial Infarction Secondary to COVID-19 Infection: A Case Report and Review of the Literature. *Clinical Imaging*, **72**, 178-182. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.11.030>
 - [12] Kakovan, M., Ghorbani Shirkouhi, S., Zarei, M. and Andalib, S. (2022) Stroke Associated with COVID-19 Vaccines. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **31**, Article 106440. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440>
 - [13] Hanff, T.C., Mohareb, A.M., Giri, J., Cohen, J.B. and Chirinos, J.A. (2020) Thrombosis in COVID-19. *American Journal of Hematology*, **95**, 1578-1589. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982>
 - [14] Ren, B., Yan, F., Deng, Z., Zhang, S., Xiao, L., Wu, M., *et al.* (2020) Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients with Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*, **142**, 181-183. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047407>
 - [15] Kwee, R.M., Adams, H.J.A. and Kwee, T.C. (2021) Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 and Value of D-Dimer Assessment: A Meta-Analysis. *European Radiology*, **31**, 8168-8186. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08003-8>
 - [16] Middeldorp, S., Coppens, M., van Haaps, T.F., Foppen, M., Vlaar, A.P., Müller, M.C.A., *et al.* (2020) Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 1995-2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
 - [17] Sastry, S., Cuomo, F. and Muthusamy, J. (2022) COVID-19 and Thrombosis: The Role of Hemodynamics. *Thrombosis Research*, **212**, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.02.016>
 - [18] Zhang, S., Liu, Y., Wang, X., Yang, L., Li, H., Wang, Y., *et al.* (2020) SARS-CoV-2 Binds Platelet ACE2 to Enhance Thrombosis in COVID-19. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7>
 - [19] Salisbury, R., Iotchkova, V., Jaafar, S., Morton, J., Sangha, G., Shah, A., *et al.* (2020) Incidence of Symptomatic, Image-Confirmed Venous Thromboembolism Following Hospitalization for COVID-19 with 90-Day Follow-Up. *Blood Advances*, **4**, 6230-6239. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003349>
 - [20] Tacquard, C., Mansour, A., Godon, A., Gruel, Y., Susen, S., Godier, A., *et al.* (2021) Anticoagulation in COVID-19: Not Strong for Too Long? *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, **40**, Article 100857. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100857>
 - [21] Chen, S., Zhang, D., Zheng, T., Yu, Y. and Jiang, J. (2020) DVT Incidence and Risk Factors in Critically Ill Patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **51**, 33-39. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02181-w>
 - [22] Lee, Y., Jehangir, Q., Lin, C., Li, P., Sule, A.A., Poisson, L., *et al.* (2022) 3D-PAST: Risk Assessment Model for Predicting Venous Thromboembolism in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 3949.

- <https://doi.org/10.3390/jcm11143949>
- [23] 《新型冠状病毒感染住院患者血栓预防和抗凝管理临床路径与实施规范》工作组, 中华医学会呼吸病学分会, 中国医师协会呼吸医师分会, 等. 新型冠状病毒感染住院患者血栓预防和抗凝管理临床路径与实施规范[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(4): 336-351.
- [24] 《新型冠状病毒感染住院患者血栓预防和抗凝管理指南》工作组, 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 等. 新型冠状病毒感染住院患者血栓预防和抗凝管理指南[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(12): 863-885.
- [25] Tsaplin, S., Schastlivtsev, I., Zhuravlev, S., Barinov, V., Lobastov, K. and Caprini, J.A. (2021) The Original and Modified Caprini Score Equally Predicts Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 9, 1371-1381.E4. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.02.018>
- [26] Goshua, G., Pine, A.B., Meizlish, M.L., Chang, C., Zhang, H., Bahel, P., et al. (2020) Endotheliopathy in COVID-19-Associated Coagulopathy: Evidence from a Single-Centre, Cross-Sectional Study. *The Lancet Haematology*, 7, e575-e582. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30216-7)
- [27] 吴洲鹏, 赵纪春, 马玉奎. 新型冠状病毒感染出院后的 VTE 的诊治与预防[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30(5): 517-522.
- [28] Sadeghipour, P., Talasaz, A.H., Rashidi, F., et al. (2021) Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The Inspiration Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325, 1620-1630. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152>
- [29] Vaughn, V.M., Yost, M., Abshire, C., Flanders, S.A., Paje, D., Grant, P., et al. (2021) Trends in Venous Thromboembolism Anticoagulation in Patients Hospitalized with COVID-19. *JAMA Network Open*, 4, e2111788. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11788>
- [30] 李红蔚, 李莉, 吴琦. 肝素在 COVID-19 中的治疗作用[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(5): 759-764.
- [31] Lopes, R.D., de Barros e Silva, P.G.M., Furtado, R.H.M., et al. (2021) Therapeutic versus Prophylactic Anticoagulation for Patients Admitted to Hospital with COVID-19 and Elevated D-Dimer Concentration (ACTION): An Open-Label, Multicentre, Randomised, Controlled Trial. *The Lancet*, 397, 2253-2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
- [32] RECOVERY Collaborative Group (2022) Aspirin in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial. *The Lancet*, 399, 143-151. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01825-0)
- [33] Klok, F.A., Kruip, M.J.H.A., van der Meer, N.J.M., Arbous, M.S., Gommers, D.A.M.P.J., Kant, K.M., et al. (2020) Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145-147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- [34] Léonard-Lorant, I., Delabranche, X., Séverac, F., Helms, J., Pauzet, C., Collange, O., et al. (2020) Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*, 296, E189-E191. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>
- [35] Grillet, F., Behr, J., Calame, P., Aubry, S. and Delabrousse, E. (2020) Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*, 296, E186-E188. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>
- [36] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16(1): 1-9.
- [37] Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., et al. (2020) High Risk of Thrombosis in Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Intensive Care Medicine*, 46, 1089-1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>