



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.014  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.014  
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(11):1391-1398.

· 文献综述 ·

## 静脉血栓栓塞症复发现状及风险评估工具研究进展

林盼<sup>1</sup>, 田凌云<sup>1</sup>, 贺爱兰<sup>2</sup>, 高慧敏<sup>1</sup>, 粟亚男<sup>1</sup>, 杨秋红<sup>1</sup>, 李莞<sup>1</sup>, 唐红英<sup>2</sup>, 李映兰<sup>1,3</sup>

(1. 中南大学湘雅护理学院, 湖南长沙 410013; 2. 中南大学湘雅医院临床护理学教研室, 湖南长沙 410008; 3. 新疆医科大学护理学院, 新疆乌鲁木齐 830011)

### 摘要

静脉血栓栓塞症(VTE)复发率较高,严重影响患者生活质量,增加医疗风险及疾病负担。但VTE复发在很大程度上可以预防,准确评估患者VTE复发风险及给予复发风险分层是医护人员针对VTE复发防控工作的第一步。笔者综述VTE复发现状及危险因素,对国外VTE复发风险评估工具进行分析与总结,以期提高医护人员对VTE复发现状及危险因素的认知,为临床评估VTE复发风险提供可操作性指导,为VTE复发的医疗安全预警及风险管理提供参考。

### 关键词

静脉血栓栓塞; 复发; 危险性评估; 综述  
中图分类号: R654.3

## Risk assessment tools for venous thromboembolism recurrence: current status and research progress

LIN Pan<sup>1</sup>, TIAN Lingyun<sup>1</sup>, HE Ailan<sup>2</sup>, GAO Huimin<sup>1</sup>, SU Yanan<sup>1</sup>, YANG Qihong<sup>1</sup>, LI Wan<sup>1</sup>, TANG Hongying<sup>2</sup>, LI Yinglan<sup>1,3</sup>

(1. Xiangya Nursing School, Central South University, Changsha 410013, China; 2. Clinical Nursing Teaching and Research Department, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 3. Nursing School, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

### Abstract

The high recurrence rate of venous thromboembolism (VTE) seriously affects the patients' quality of life, and also increases the disease burden and healthcare risks. However, the VTE recurrence can be prevented to a large extent. Accurate assessment of the risk of VTE recurrence in patients and stratifying the risks of the VTE recurrence is the first step for medical workers to prevent and control VTE recurrence. Here, the authors address the current status of VTE recurrence and its risk factors, and overview the risk assessment tools of VTE recurrence in foreign countries, so as to improve medical workers' cognition of the current status of VTE recurrence and its risk factors, and provide practical guidance for assessment of VTE recurrence risk, and reference for medical safety warning and risk management of VTE recurrence.

### Key words

Venous Thromboembolism; Recurrence; Risk Assessment; Review  
CLC number: R654.3

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(72064037); 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2020D01C149); 国家老年疾病临床医学研究中心适宜技术推广基金资助项目(XYYYJSTG-07); “湘雅临床大数据系统”予以资助项目(2013096)。

**收稿日期:** 2020-06-30; **修订日期:** 2020-10-18。

**作者简介:** 林盼, 中南大学湘雅护理学院在读硕士研究生, 主要从事静脉血栓护理方面的研究。

**通信作者:** 李映兰, Email: yuyan0202@sina.com

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)复发是指经过急性期(2周内)治疗的VTE患者在症状和体征有明显的临床改善后,再次出现深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和/或肺栓塞(pulmonary embolism, PE)<sup>[1]</sup>。VTE复发2年内的发病率为16%,20年为44%<sup>[2]</sup>,每年因VTE复发而导致的病死率为3.6%~5.1%<sup>[3]</sup>。若首次VTE是因遗传导致,其复发可伴随患者一生<sup>[4]</sup>。抗凝的应用是VTE治疗的关键,持续抗凝治疗可降低VTE复发风险,但同时伴随出血可能,即便是出血风险较低的患者,也面临费用昂贵、治疗效果未达到预期等问题<sup>[5]</sup>。若能准确预测VTE的复发,部分患者就可以避免因持续抗凝治疗所导致的出血及其它隐患<sup>[6]</sup>。美国血液病学会(American Society of Hematology, ASH)、英国国家临床医疗质量标准署(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)等重要医疗组织均已发布指南,建议明确VTE复发的独立危险因素,权衡持续抗凝治疗的获益与VTE复发、出血风险,以帮助抗凝时间的制定<sup>[7-8]</sup>。然而,VTE复发具有高度异质性,复发风险在不同患者之间具有很大差异<sup>[9]</sup>。因此,有必要基于VTE复发的危险因素、基于不同患者人群,研制针对性的预测患者VTE复发风险的评估工具,有效指导临床决策。目前已存在多种VTE复发风险评估工具,但研究显示现有工具缺乏足够的实证检验,尚不能有效应用于临床评估<sup>[10]</sup>,亟需更加深入的研究。本文旨在介绍VTE复发现状、危险因素及国外VTE复发风险评估工具,以期提高医护人员对VTE复发相关知识的认知,了解现有VTE复发风险评估工具的优缺点,为医护人员合理地选择VTE复发风险评估工具进行评估及医疗团队进行VTE复发领域相关研究工作提供依据。

## 1 VTE 复发的研究现状

目前研究根据有无发病诱因将VTE分为以下两类:非特发性VTE,指由暂时性或可逆性因素(如手术、重大创伤、肢体制动、长时间旅行、妊娠期/产褥期和雌性激素摄入等)或非可逆性因素(如与活动性肿瘤相关的蛋白C、蛋白S、抗凝血酶缺乏等)诱发的VTE;特发性VTE,指无诱因引起的VTE,又称无诱因VTE或自发性VTE<sup>[11]</sup>。国外研究<sup>[2,12]</sup>显示,特发性VTE患者停用抗凝治疗后,1年累积复发风险为10%、5年为25%、10年为

36%,其中特发性近端DVT患者和PE患者的复发风险最高,20年后可高达54%。对于非特发性VTE患者,具体的诱发因素不同,复发风险也不同:如由手术或重大创伤等因素引起的非特发性VTE患者1年累积复发风险为1%,5年为3%<sup>[13]</sup>,而由雌性激素摄入、妊娠期/产褥期或急性疾病等因素引起的非特发性VTE患者1年累积复发风险为5%,5年为15%<sup>[14]</sup>。多项研究显示,非特发性VTE患者复发风险较特发性VTE患者更低<sup>[2,12]</sup>,几乎90%的VTE复发情况发生于特发性VTE患者中<sup>[12]</sup>,但Prins等<sup>[15]</sup>认为由手术和重大创伤以外的暂时性因素引起的非特发性VTE患者,其复发风险与特发性VTE患者并无显著差异。此外,癌症是导致抗凝期间VTE复发最常见的原因<sup>[16]</sup>。Albertsen等<sup>[17]</sup>研究显示,癌症相关性VTE患者的复发风险明显高于总体人群,尽管对其采取抗凝治疗,复发风险仍高达20%,处于潜伏期的癌症相关性VTE患者复发风险则更高<sup>[18]</sup>。

VTE复发可显著增加血栓后综合征(post thrombotic syndrome, PTS)和慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)的发病率<sup>[19-20]</sup>,PTS和CTEPH会加重患肢肿胀和疼痛,进而影响其功能恢复,形成恶性循环,严重者可诱发右心衰竭<sup>[21]</sup>,对患者生活质量产生负面影响,增加患者疾病负担<sup>[22]</sup>。VTE复发还可诱发急性致死性肺水肿,常可危及生命,临床转归极差<sup>[12]</sup>。研究显示,在抗凝治疗的前3个月内,VTE复发的病死率为11.3%,停止抗凝治疗后VTE复发的病死率为3.6%<sup>[23]</sup>。PE复发的病死率为4%~9%<sup>[24]</sup>,比DVT复发高2~3倍<sup>[23]</sup>。老年患者VTE复发的总体病死率高达20.5%,其中特发性VTE患者复发的病死率为23%,癌症相关性VTE患者复发的病死率为29%<sup>[25]</sup>。由此可见,VTE复发不容忽视,亟需关注。

## 2 VTE 复发的危险因素

### 2.1 生理因素

影响VTE复发的生理因素主要包括性别、年龄和体质量指数(body mass index, BMI)。Khan等<sup>[2]</sup>发现男性VTE复发风险是女性的1.4倍,其原因可能是女性在妊娠期或产褥期实施血栓预防,从而降低VTE复发风险。王星等<sup>[26]</sup>研究显示年龄每增长10岁,VTE复发风险增加1.36倍。但也有研究<sup>[27]</sup>指出年龄与VTE复发之间并无相关性。韩雪

娇<sup>[11]</sup>认为BMI是VTE复发的危险因素之一,可能是由于超重/肥胖者( $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$ )行动不便导致血液黏稠度增大、流动性差,或与脂肪细胞促进炎症有关,此外,肥胖患者凝血因子IX、血糖和血脂异常也可导致VTE。

## 2.2 社会心理因素

研究显示,抑郁症状与VTE复发相关,有严重抑郁症状的患者VTE复发风险是具有轻度抑郁症状患者的4.1倍<sup>[28]</sup>,其原因可能如下:抑郁症状可导致凝血因子VIII活性升高,增加VTE复发风险<sup>[29]</sup>;抑郁患者吸烟率较高,且伴随不健康的生活习惯,如活动减少、暴饮暴食;抑郁患者患肥胖症、代谢综合征、高脂血症等疾病的风险增加;使用抗抑郁药物具有副作用<sup>[30]</sup>。

## 2.3 疾病因素

合并恶性肿瘤<sup>[31]</sup>、自身免疫性疾病(如抗磷脂综合征)<sup>[32]</sup>、肾病综合征和终末期肾病<sup>[33]</sup>、代谢综合征<sup>[34]</sup>、遗传性蛋白S缺乏症<sup>[35]</sup>、残留肺血管阻塞<sup>[36]</sup>、下腔静脉钙化<sup>[37]</sup>等疾病的患者VTE复发风险较高。谢秋兰等<sup>[38]</sup>研究表明合并慢性内科疾病(主要包括冠心病、心力衰竭、脑卒中、慢性阻塞性肺疾病等)是PE复发的独立危险因素。由合并疾病引起的VTE复发,其发病机制大多可用Virchow三联征解释,即静脉壁损伤、血流缓慢和血液高凝状态是导致血栓形成的三要素,合并疾病后各种原因如脑卒中患者可能需要长期卧床制动,心力衰竭患者心脏射血分数下降等可引起静脉回流受阻、血流淤滞,血液呈高凝状态,或影响凝血系统功能,增加VTE复发风险<sup>[39]</sup>。此外,初始血栓栓塞位置是DVT复发的独立危险因素之一,相比近端DVT,远端DVT复发风险更低<sup>[40]</sup>,但也有研究<sup>[12]</sup>显示20年后远端DVT的复发风险可高达30%,复发时发生PE的风险相当大,因此仍不可忽视远端DVT复发。

## 2.4 实验室指标

研究表明,凝血因子XI异常<sup>[41]</sup>、先天性抗凝血酶缺乏<sup>[42]</sup>、凝血因子V Leiden(factor V Leiden, FVL)突变和凝血酶原G20210A变异<sup>[43]</sup>、平均血小板体积增高<sup>[44]</sup>、血清同型半胱氨酸升高<sup>[45]</sup>、纤维蛋白凝块特性异常(包括纤维蛋白凝块渗透系数降低和凝块溶解时间延长)<sup>[46]</sup>等为VTE复发的危险因素。

## 2.5 治疗因素

治疗因素主要包括服用抗凝药持续时间、深静脉创伤性操作、手术创伤等。Khorana等<sup>[47]</sup>研究

表明在接受抗凝药利伐沙班治疗至少6个月的VTE患者中,VTE复发风险可降低54%,且不会增加大出血风险。在临床中部分大手术、恶性肿瘤及终末期患者为明确诊断及治疗而行静脉造影、静脉滤器置入等深静脉创伤性操作,对患者静脉造成损伤,可增加DVT复发风险<sup>[34]</sup>。研究显示,VTE患者在术后6个月内VTE复发的风险较高,为4.6%,且不同手术类型复发风险不一致,非骨科手术后1个月内的复发风险高于骨科手术<sup>[48]</sup>。

## 3 VTE 复发风险评估工具

### 3.1 适用于特发性 VTE 患者复发的风险评估工具

#### 3.1.1 Vienna 静脉血栓复发风险预测模型(Vienna prediction model, VPM)

VPM是由澳大利亚学者Eichinger等<sup>[49]</sup>于2010年设计,用于评估特发性VTE患者复发风险,包含3个预测因素:性别、初始血栓栓塞位置(远端DVT、近端DVT、PE)和D-二聚体血清值。为了更加方便地计算复发风险评估,研究者基于该模型研发了诺模图和网络风险计算器。在诺模图中,每一个预测因素的得分范围均为0~100分,根据最后的总得分将患者分为低风险、中等低风险、中等高风险和高风险4个类别,并对每一个VTE患者单独估计12个月和60个月时的累积复发风险。但诺模图仅能预测特定时间,即停止抗凝治疗3周后、3、9个月和15个月时的复发风险,而网络风险计算器则可以预测从停止抗凝治疗3周后至15个月之内的任何时间点的复发风险,能为患者提供更加灵活的复发风险咨询,临床实用性更强,适用性更广<sup>[50]</sup>。Marcucci等<sup>[51]</sup>对VPM进行验证,发现VPM低估了验证队列中的VTE复发风险,表明VPM并不适合预测患者的累积复发风险,尚需进一步验证及评估VPM的临床应用效果。

#### 3.1.2 DASH 评分

Tosetto等<sup>[52]</sup>于2012年基于Cox比例风险回归模型构建了DASH评分(D-dimer, age, sex, hormonal therapy, DASH),用于预测特发性VTE患者的复发风险。该模型包含4个预测因素:D-二聚体血清值、年龄、男性和使用激素。对预测因素分别赋分,抗凝治疗后D-二聚体检测呈阳性为正2分,年龄 $\leq 50$ 岁为正1分,男性为正1分,女性患者VTE初期治疗时使用激素为负2分,总分在负2分至正4分之间,根据最后的总得分计算患者停止抗凝治疗后

1、2 和 5 年内的累积复发风险，总分  $\leq 1$  分的患者 VTE 年复发风险  $< 5\%$ ，2 分的患者  $> 5\%$ ， $\geq 3$  分的患者  $> 10\%$ 。研究<sup>[53]</sup>指出年复发风险  $< 5\%$  即 DASH 评分  $\leq 1$  分的患者属于低复发风险组，患者可停止抗凝治疗，而年复发风险  $> 5\%$  即 DASH 评分  $\geq 2$  分的患者属于高复发风险组，建议继续抗凝治疗。Tosetto 等<sup>[52]</sup>对 DASH 评分进行验证，研究显示 DASH 评分可以准确识别低复发风险患者，但对于高复发风险患者的预测能力有待验证。MacDonald 等<sup>[54]</sup>研究表明年龄  $> 65$  岁的老年 VTE 患者复发风险  $> 5\%$ ，但他们的 DASH 评分却  $\leq 1$  分，因此，需对 DASH 评分应用于老年患者 VTE 复发的风险评估做进一步的研究。

**3.1.3 DAMOVES 评分** DAMOVES 评分 (D-dimer, age, mutation, obesity, varicose veins, eight, sex, DAMOVES) 评分是由西班牙学者 Franco Moreno 等<sup>[55]</sup>于 2015 年研制的用于预测特发性 VTE 患者复发风险的评估工具。共包含 7 个变量：D-二聚体、年龄、性别、肥胖、凝血因子 VIII、遗传性血栓性血友病和静脉曲张。与 Vienna 风险预测模型相同，均采用诺模图计算患者的风险评分和 VTE 累积复发风险，得分  $< 11.5$  分被认为是低复发风险 ( $< 5\%$ )。Franco Moreno 等<sup>[56]</sup>于 2017 年对模型的识别与验证效果进行评价，研究显示该诺模图的受试者工作特征曲线下面积 (the area under the receiver operator characteristic curve, AUC) 为 0.83，一般认为，当 AUC 值在 0.50~0.70 提示评估效果较差，0.70~0.90 之间为中等，有一定的准确性，在 0.90 以上时评估效果较好<sup>[57]</sup>，因此该评分的预测能力为中等，能较为有效识别 VTE 复发风险。

### 3.2 适用于所有 VTE 患者复发的风险评估工具

**3.2.1 L-TRRiP 风险预测模型** 荷兰学者 Timp 等<sup>[58]</sup>于 2019 年构建了 L-TRRiP 风险预测模型 (Leiden thrombosis recurrence risk prediction model, L-TRRiP)，包括 18 个变量，其中临床变量 8 个 (男性、初始血栓栓塞位置和类型、手术、妊娠期 / 产褥期、使用激素、石膏固定术、长期卧床不动、心血管疾病史)；实验室指标 8 个 (D-二聚体、凝血因子 VIII 相关抗原、血友病因子、C 反应蛋白、凝血因子 V、凝血因子 X、纤维蛋白原、活化蛋白 C)；遗传预测变量 2 个 (凝血因子 V Leiden 突变和 O 型血)。模型分 A、B、C、D 四种：A 模型，包括所有变量，鉴别性能最好；

B 模型，包括临床变量和实验室指标；C 模型，包括临床变量和遗传预测变量；D 模型，仅包括临床变量。预测效能上，A 模型具有最高的预测能力，AUC 值为 0.73，B、C、D 模型则分别为 0.72、0.70、0.69。该模型的最大优点在于其对于非特发性和特发性 VTE 患者均适用 (癌症患者除外)，具有良好的判别性能，能进行有效的风险分层，可操作性强<sup>[59]</sup>。由于 L-TRRiP 风险预测模型构建的患者群体 90% 来自欧洲，且排除了年龄  $\geq 70$  岁的老年人<sup>[59]</sup>，因此，还需开展多区域多中心研究，扩大样本人群，进一步验证其临床适用性。

**3.2.2 人工神经网络模型 (artificial neural networks, ANNs)** ANNs 模型是机器学习技术 (machine learning, ML) 的一种，它是通过一系列相互作用的神经元来分析复杂的数据，模仿人类的决策能力，类似于人类大脑中的学习功能<sup>[59]</sup>。ML 已被证实是分析和评估潜在风险的强有力工具<sup>[60]</sup>。Romano 等<sup>[61]</sup>基于 VTE 复发相关临床变量及实验室指标于 2016 年研发了一个用于评估 VTE 复发风险的 ANNs 模型，其输入层包含 44 个神经元 (如性别、年龄、D-二聚体检测值和初始血栓栓塞位置等)，中间层包含 5 个神经元，输出层为 1 个神经元。分析患者的数据后，输出层神经元以“是”或“不是” (1 或 -1) 的形式报告是否可能再发 VTE。结果显示使用模型预测的结果和实际观察的结果相关性达 0.97，且绝对误差很小，大多数情况下接近 0，平均偏差为 2.5%，表明该模型可以有效预测 VTE 的复发。

### 3.3 适用于特殊 VTE 患者复发的风险评估工具

**3.3.1 改良渥太华评分 (modified Ottawa scores, MOS)** MOS 是由 Louzada 等<sup>[62]</sup>于 2012 年基于初始渥太华评分而研制的一种临床决策规则，用于对癌症相关性 VTE 患者抗凝治疗前 6 个月内的 VTE 复发风险进行分层。包括 5 个评估指标，女性、肺癌、VTE 既往史各计为正 1 分，乳腺癌、TNM I 期或 II 期 (肿瘤没有转移) 各计为 -1 分，总分在 -3~3 分之间。根据总分将患者分为低危组 ( $\leq -1$  分)、中危组 (0 分) 和高危组 ( $\geq 1$  分)，复发风险分别对应为 5.1%、9.8% 和 13.9%<sup>[63]</sup>。临床医生可根据评分结果有针对性地提供个体化的抗凝治疗，如加强高危人群的治疗或限制低危人群的治疗时间<sup>[64]</sup>。Alatri 等<sup>[65]</sup>使用 MOS 对 11 123 例癌症相关性 VTE 患者进行验证，结果显示 MOS 的准确性和区分力不高，敏感性、特异性

和阳性预测值也均较低, AUC 值为 0.58, 尚不能准确预测癌症相关性 VTE 患者的复发风险。另有研究表明在伴有 PE 的癌症相关性 VTE 患者中, 采用 MOS 评估得到的低危、中危、高危组患者 6 个月内 VTE 的累积复发风险并无明显差异<sup>[66]</sup>, MOS 尚不能预测此类 VTE 患者的复发风险。

**3.3.2 HERDOO2 规则** HERDOO2 规则 (hyperpigmentation, edema, redness of either lower extremity, D-dimer, obesity, older age, HERDOO2) 是由 Rodger 等<sup>[27]</sup>于 2008 年研制的针对女性特发性 VTE 患者复发风险的评估工具, 主要用于识别低复发风险的女性患者, 是唯一经过前瞻性验证的临床决策规则<sup>[67]</sup>。该研究指出, 女性患者在 5~12 个月的口服抗凝治疗后, 若仅出现其中一个或没有出现以下任何标准: 血栓后症状 (腿部色素沉着、水肿或发红)、D-二聚体  $\geq 250 \mu\text{g/L}$ 、BMI  $\geq 30\text{kg/m}^2$ 、年龄  $\geq 65$  岁, 则判定为低复发风险, 可停止抗凝治疗; 符合 2 个或 2 个以上标准的女性患者被视为高复发风险, 建议继续抗凝治疗。Rodger 等<sup>[68]</sup>对 7 个国家的 44 个护理中心共 2 785 例患者进行前瞻性研究以验证 HERDOO2 规则的临床有效性, 证实了 HERDOO2 规则可有效识别低复发风险的女性患者, 提示可以安全地停止抗凝治疗, 但需要进一步的研究确定非白人女性患者使用 HERDOO2 规则识别 VTE 复发风险的有效性。此外, 研究<sup>[69]</sup>认为 HERDOO2 规则所使用的特发性 VTE 的定义与其他 VTE 复发风险评估工具不一致, 临床决策运用时应注意。

#### 4 小结与展望

综上所述, VTE 复发现状严峻。国内外学者近年来逐渐关注 VTE 复发领域, 对于 VTE 复发的研究主要集中于探讨其危险因素, 在不同地区、不同类别 (DVT 和 PE) VTE 复发的独立危险因素方面均有相关研究。尽管在研究 VTE 复发危险因素方面取得了实质性进展, 但对于 VTE 复发的风险评估工具研究尚处于探讨阶段, 主要表现在以国外风险评估工具研制为主, 且存在的风险评估工具预测性能多为中等, 国内尚未发现风险评估工具研发相关研究, 因此未来需对现存风险评估工具的预测效能及临床适用性开展前瞻性、多中心的大样本研究加以验证评价。我国学者需基于国内患者 VTE 复发临床特征, 开展多地区、多中心及大样

本研究充分挖掘 VTE 复发危险因素, 研制并验证适用于我国 VTE 患者的复发风险评估工具, 以上对于 VTE 复发患者的个体化防护和结局改善具有深远意义。

#### 参考文献

- [1] 刘泽霖. 静脉血栓栓塞复发的诊断[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(2):94-96.  
Liu ZL. The Diagnosis for Recurrent Vein Thrombosis Embolism[J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 2014, 20(2):94-96.
- [2] Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long Term Risk of Symptomatic Recurrent Venous Thromboembolism after Discontinuation of Anticoagulant Treatment for First Unprovoked Venous Thromboembolism Event: Systematic Review and Meta-analysis[J]. BMJ, 2019, 366:l4363. doi: 10.1136/bmj.l4363.
- [3] van der Wall SJ, van der Pol LM, Ende-Verhaar YM, et al. Fatal recurrent VTE after anticoagulant treatment for unprovoked VTE: a systematic review[J]. Eur Respir Rev, 2018, 27(150):180094. doi: 10.1183/16000617.0094-2018.
- [4] Ahmad A, Sundquist K, Palmér K, et al. Risk prediction of recurrent venous thromboembolism: a multiple genetic risk model[J]. J Thromb Thrombolysis, 2019, 47(2):216-226. doi: 10.1007/s11239-018-1762-7.
- [5] Bikdeli B, Krumholz HM, Hines HH Jr. Minimizing Recurrent Venous Thromboembolism[J]. BMJ, 2019, 366:l4686. doi: 10.1136/bmj.l4686.
- [6] Arshad N, Bjøri E, Hindberg K, et al. Recurrence and mortality after first venous thromboembolism in a large population-based cohort[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(2):295-303. doi: 10.1111/jth.13587.
- [7] No authors listed. 2018 exceptional surveillance of venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing (NICE guideline CG144) [Internet][M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2018.
- [8] Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Optimal Management of Anticoagulation Therapy[J]. Blood Adv, 2018, 2(22):3257-3291. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893.
- [9] Ensor J, Riley RD, Moore D, et al. Systematic Review of Prognostic Models for Recurrent Venous Thromboembolism (VTE) Post-treatment of First Unprovoked VTE[J]. BMJ Open, 2016, 6(5):e011190. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011190.
- [10] Martins TD, Annichino-Bizzacchi JM, Romano AVC, et al. Principal Component Analysis on Recurrent Venous Thromboembolism[J].

- Clin Appl Thromb Hemost, 2019, 25:1076029619895323. doi: 10.1177/1076029619895323.
- [11] 韩雪娇. 特发性静脉血栓栓塞复发危险因素及Meta-分析抗凝药在延长期使用的有效性及安全性[D]. 天津:天津医科大学, 2016.
- Han XJ. The risk factors of recurrence unprovoked venous thromboembolism and Meta-analysis efficiency and safety of oral anticoagulants on extended treatment of unprovoked venous thromboembolism[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2016.
- [12] Kyrle P, Kammer M, Eichinger S, et al. The Long-term Recurrence Risk of Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism: An Observational Cohort Study[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(12):2402–2409. doi: 10.1111/jth.13524.
- [13] Bjøri E, Arshad N, Johnsen Hs, et al. Hospital-related First Venous Thromboembolism and Risk of Recurrence[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(12):2368–2375. doi: 10.1111/jth.13492.
- [14] De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Pregnancy and Puerperium Without Antithrombotic Prophylaxis[J]. Br J Haematol, 2006, 135(3):386–391. doi: 10.1111/j.1365–2141.2006.06317.x.
- [15] Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism According to Baseline Risk Factor Profiles[J]. Blood Adv, 2018, 2(7):788–796. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017160.
- [16] 《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.
- Expert committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of thrombotic diseases. Chinese guidelines for prevention and treatment of thrombotic diseases[J]. National Medical Journal of China, 2018, 98(36):2861–2888. doi:10.3760/cma.j.issn.0376–2491.2018.36.002.
- [17] Albertsen IE, Nielsen PB, Søgaard M, et al. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: A Danish Nationwide Cohort Study[J]. Am J Med, 2018, 131(9):1067–1074. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.04.042.
- [18] Piran S, Schulman S. Management of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Review[J]. Thromb Res, 2018, 164(Suppl 1):S172–177. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.019.
- [19] Kreidy R. Contribution of Recurrent Venous Thrombosis and Inherited Thrombophilia to the Pathogenesis of Post Thrombotic Syndrome[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(1):87–90. doi: 10.1177/1076029613497423.
- [20] Belcaro G, Dugall M, Hu S, et al. Prevention of Recurrent Venous Thrombosis and Post-thrombotic Syndrome[J]. Minerva Cardioangiol, 2018, 66(3):238–245. doi: 10.23736/S0026–4725.18.04618–2.
- [21] Mullin CJ, Klinger JR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension[J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(3):339–351. doi: 10.1016/j.hfc.2018.02.009.
- [22] Makedonov I, Kahn SR, Galanaud JP. Prevention and Management of the Post-Thrombotic Syndrome[J]. J Clin Med, 2020, 9(4):923. doi: 10.3390/jcm9040923.
- [23] Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic Review: Case-fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding Events among Patients Treated for Venous Thromboembolism[J]. Ann Intern Med, 2010, 152(9):578–589. doi: 10.7326/0003–4819–152–9–201005040–00008.
- [24] 陆路. 静脉血栓形成复发因素的Meta分析[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- Lu L. Meta-analysis of factors for venous thrombosis recurrence[D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2013.
- [25] Lauber S, Limacher A, Tritschler T, et al. Predictors and Outcomes of Recurrent Venous Thromboembolism in Elderly Patients[J]. Am J Med, 2018, 131(6):703.e7–703.e16. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.015.
- [26] 王星. 静脉血栓栓塞症复发危险因素的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(9):1–3. doi:10.3969/j.issn.1008–5971.2015.09.001.
- Wang X. Progress on Risk Factors of Recurrence of Venous Thrombus Embolism[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2015, 23(9):1–3. doi:10.3969/j.issn.1008–5971.2015.09.001.
- [27] Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying Unprovoked Thromboembolism Patients at Low Risk for Recurrence Who Can Discontinue Anticoagulant Therapy[J]. CMAJ, 2008, 179(5):417–426. doi: 10.1503/cmaj.080493.
- [28] von Känel R, Margani A, Stauber S, et al. Depressive Symptoms as A Novel Risk Factor for Recurrent Venous Thromboembolism: A Longitudinal Observational Study in Patients Referred for Thrombophilia Investigation[J]. PLoS One, 2015, 10(5):e0125858. doi: 10.1371/journal.pone.0125858.
- [29] Robicsek O, Makhoul B, Klein E, et al. Hypercoagulation in chronic post-traumatic stress disorder[J]. Isr Med Assoc J, 2011, 13(9):548–552.
- [30] Mollard LM, Le Mao R, Tromeur C, et al. Antipsychotic Drugs and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study[J]. Eur J Intern Med, 2018, 52:22–27. doi: 10.1016/j.ejim.2018.02.030.
- [31] van Es N, Louzada M, Carrier M, et al. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A prospective cohort study[J]. Thromb Res, 2018, 163:41–46. doi:

- 10.1016/j.thromres.2018.01.009.
- [32] Borjas-Howard JF, Leeuw K, Rutgers A, et al. Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Autoimmune Diseases: A Systematic Review of the Literature[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(2):141–149. doi: 10.1055/s-0038–1661387.
- [33] Rattazzi M, Villalta S, De Lucchi L, et al. Chronic Kidney Disease is Associated with Increased Risk of Venous Thromboembolism Recurrence[J]. *Thromb Res*, 2017, 160:32–37. doi: 10.1016/j.thromres.2017.10.011.
- [34] Stewart LK, Kline JA. Metabolic Syndrome Increases Risk of Venous Thromboembolism Recurrence after Acute Deep Vein Thrombosis[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1):127–135. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000561.
- [35] Huang X, Xu F, Assa CR, et al. Recurrent Pulmonary Embolism Associated with Deep Venous Thrombosis Diagnosed as Proteins Deficiency Owing to A Novel Mutation in PROS1: A Case Report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(19):e0714. doi: 10.1097/MD.00000000000010714.
- [36] Wan T, Rodger M, Zeng W, et al. Residual Pulmonary Embolism as A Predictor for Recurrence after a First Unprovoked Episode: Results from the REVERSE Cohort Study[J]. *Thromb Res*, 2018, 162:104–109. doi: 10.1016/j.thromres.2017.11.020.
- [37] Ahmed AK, Finocchi V, Al-Agib S. Inferior Vena Cava Calcification, A Possible Link with Recurrent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Case Study and Review of Literature[J]. *BJR Case Rep*, 2018, 4(3):20180018. doi: 10.1259/bjrcr.20180018.
- [38] 谢秋兰. 宁夏地区复发性肺血栓栓塞症影响因素分析[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2013.  
Xie QL. Relevant factors of recurrent pulmonary embolism in Ningxia[D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2013.
- [39] 李观强, 吴凡, 韦利, 等. ABO血型与深静脉血栓 发生风险关系的病例对照研究及Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(6):677–685. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.06.007.  
Li GQ, Wu F, Wei L, et al. Relationship between ABO blood group system and the risk of deep vein thrombosis: a case- control study and Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(6):677–685. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2020.06.007
- [40] 刘建龙, 张蕴鑫. 急性深静脉血栓诊疗新理 念[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(12):1495–1504. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2018.12.001.  
Liu JL, Zhang YX. New concepts in diagnosis and treatment of acute deep vein thrombosis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(12):1495–1504. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2018.12.001.
- [41] Kyrle PA, Eischer L, Sinkovec H, et al. Factor XI and Recurrent Venous Thrombosis: An Observational Cohort Study[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(5):782–786. doi: 10.1111/jth.14415.
- [42] Sokol J, Timp JF, le Cessie S, et al. Mild Antithrombin Deficiency and Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: Results from the MEGA Follow-up Study[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(4):680–688. doi: 10.1111/jth.13960.
- [43] Federici EH, Al-Mondhiry H. High Risk of Thrombosis Recurrence in Patients with Homozygous and Compound Heterozygous Factor V R506Q (Factor V Leiden) and Prothrombin G20210A[J]. *Thromb Res*, 2019, 182:75–78. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.030.
- [44] Araz O, Albez FS, Ucar EY, et al. Predictive Value of Mean Platelet Volume for Pulmonary Embolism Recurrence[J]. *Lung*, 2017, 195(4):497–502. doi: 10.1007/s00408–017–0020–7.
- [45] 凯丽比努尔·阿布都热合曼. 同型半胱氨酸及抗磷脂抗体与深静脉血栓形成和复发关系的研究[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(68):13300–13301. doi:10.3877/j.issn.2095–8242.2017.68.020.  
Kalbinur·ABDRHM. Relations of homocysteine and antiphospholipid antibody with the formation and recurrence of deep venous thrombosis[J]. *Journal of Clinical Medical Literature: ElectronicEdition*, 2017, 4(68):13300–13301. doi:10.3877/j.issn.2095–8242.2017.68.020.
- [46] Cieslik J, Mrozinska S, Broniatowska E, et al. Altered Plasma Clot Properties Increase the Risk of Recurrent Deep Vein Thrombosis: A Cohort Study[J]. *Blood*, 2018, 131(7):797–807. doi: 10.1182/blood-2017-07-798306.
- [47] Khorana AA, Berger JS, Wells PS, et al. Risk for Venous Thromboembolism Recurrence among Rivaroxaban-treated Patients who Continued Versus Discontinued Therapy: Analyses among Patients with VTE[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(7):1396–1408. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.357.
- [48] Nemeth B, Lijfering WM, Nelissen RGH, et al. Risk and Risk Factors Associated With Recurrent Venous Thromboembolism Following Surgery in Patients With History of Venous Thromboembolism[J]. *JAMA Network Open*, 2019, 2(5):e193690. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3690.
- [49] Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model[J]. *Circulation*, 2010, 121(14):1630–1636. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214.
- [50] Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer Levels Over Time and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: An Update of the Vienna Prediction Model[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(1):e000467. doi: 10.1161/JAHA.113.000467.
- [51] Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of

- the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(05):775–781. doi: 10.1111/jth.12871.
- [52] Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH)[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(6):1019–1025. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x.
- [53] Tosetto A, Testa S, Martinelli I, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(10):1963–1970. doi: 10.1111/jth.13781.
- [54] MacDonald S, Chengal R, Hanxhiu A, et al. Utility of the DASH score after unprovoked venous thromboembolism; a single centre study[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(3):631–633. doi: 10.1111/bjh.15597.
- [55] Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, et al. A Risk Score for Prediction of Recurrence in Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism (DAMOVES)[J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 29:59–64. doi: 10.1016/j.ejim.2015.12.010.
- [56] Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, et al. Predicting recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: Retrospective validation of the DAMOVES score[J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 41:e15–e16. doi: 10.1016/j.ejim.2017.03.022.
- [57] 储爱琴, 程兰, 许庆珍, 等. 两种血栓风险评估模型筛查住院患者深静脉血栓形成的效果[J]. *中国临床保健杂志*, 2020, 23(2):247–251. doi:10.3969/j.issn.1672-6790.2020.02.027.
- Chu AQ, Cheng L, Xu QZ, et al. The screening effect of two thrombus risk assessment models on deep venous thrombosis in hospitalized patients[J]. *Chinese Journal of Clinical Healthcare*, 2020, 23(2):247–251. doi:10.3969/j.issn.1672-6790.2020.02.027.
- [58] Timp JF, Braekkan SK, Lijfering WM, et al. Prediction of recurrent venous thrombosis in all patients with a first venous thrombotic event: The Leiden Thrombosis Recurrence Risk Prediction model (L-TRRiP)[J]. *PLoS Med*, 2019, 16(10):e1002883. doi: 10.1371/journal.pmed.1002883.
- [59] Fei Y, Hu J, Li WQ, et al. Artificial neural networks predict the incidence of portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(3):439–445. doi: 10.1111/jth.13588.
- [60] Wang G, Kalra M, Orton GG, et al. Machine learning will transform radiology significantly within the next 5 years[J]. *Med Phys*, 2017, 44(6):2041–2044. doi: 10.1002/mp.12204.
- [61] Romano AVC, Martins TD, Maciel R, et al. Artificial Neural Network for Prediction of Venous Thrombosis Recurrence[J]. *Blood*, 2016, 128(22):3771. doi: 10.1182/blood.V128.22.3771.3771.
- [62] Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism[J]. *Circulation*, 2012, 126(4):448–454. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051920.
- [63] Astruc N, Ianotto JC, Metges JP, et al. External validation of the modified Ottawa score for risk stratification of recurrent cancer-associated thrombosis[J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 36:e11–12. doi: 10.1016/j.ejim.2016.08.001.
- [64] Ahn S, Lim KS, Lee YS, et al. Validation of the clinical prediction rule for recurrent venous thromboembolism in cancer patients: the Ottawa score[J]. *Support Care Cancer*, 2013, 21(8):2309–2313. doi: 10.1007/s00520-013-1792-9.
- [65] Alatri A, Mazzolai L, Font C, et al. Low discriminating power of the modified Ottawa VTE risk score in a cohort of patients with cancer from the RIETE registry[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(8):1630–1636. doi: 10.1160/TH17-02-0116.
- [66] Mulder FI, Kraaijpoel N, Di Nisio M, et al. The Ottawa score performs poorly in cancer patients with incidental pulmonary embolism[J]. *Thromb Res*, 2019, 181:59–63. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.005.
- [67] Rodger MA, Le Gal G, Langlois NJ, et al. "HERDOO2" Clinical Decision Rule to Guide Duration of Anticoagulation in Women with Unprovoked Venous Thromboembolism. Can I Use Any d-Dimer?[J]. *Thromb Res*, 2018, 169:82–86. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.020.
- [68] Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study[J]. *BMJ*, 2017, 356:j1065. doi: 10.1136/bmj.j1065.
- [69] Mrozińska S, Cieślak J, Broniatowska E, et al. Unfavorably altered plasma clot properties in women with a HERDOO2 score equal to or greater than 2 and prediction of recurrent venous thromboembolism[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, 128(10):572–579. doi: 10.20452/pamw.4317.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 林盼, 田凌云, 贺爱兰, 等. 静脉血栓栓塞症复发发现及风险评估工具研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(11):1391–1398. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.014

Cite this article as: Lin P, Tian LY, He AL, et al. Risk assessment tools for venous thromboembolism recurrence: current status and research progress [J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(11):1391–1398. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.11.014