

· 临床研究 ·

# 不同抗凝药物治疗心血管植入式电子装置导线相关静脉血栓形成的疗效和安全性

兰凯, 张杨春, 童琳, 蔡琳\*

(成都市第三人民医院心血管内科, 成都 610031)

**【摘要】目的** 探讨不同抗凝药物治疗心血管植入式电子装置(CIED)导线相关静脉血栓形成的有效性及安全性。**方法** 选取2018年1月至2019年12月于成都市第三人民医院心血管内科行植入CIED术后血管超声提示静脉血栓形成的患者38例,采用随机数表法分为华法林组19例和达比加群酯组19例。通过植入侧静脉数字减影血管造影术(DSA)及QAngio XA 计算机软件测量血管狭窄程度。比较2组患者抗凝治疗有效性及抗凝治疗后并发症发生情况。采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。根据数据类型,组间比较分别采用 $t$ 检验、 $t'$ 检验、 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。**结果** 2组患者用药后1、3、6个月抗凝治疗有效率比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$ );用药后12个月,达比加群酯组的抗凝治疗有效率较华法林组高,差异有统计学意义[94.74%(18/19)和68.42%(13/19); $P<0.05$ ]。在华法林组,与用药后1个月相比,用药后3、6、12个月抗凝治疗有效率显著增加,差异有统计学意义[21.05%(4/19)和57.89%(11/19)、68.42%(13/19)及68.42%(13/19);均 $P<0.05$ ];在达比加群酯组,与用药后1个月相比,用药后6、12个月抗凝治疗有效率显著增加,差异有统计学意义[26.32%(5/19)和84.21%(16/19)及94.74%(18/19);均 $P<0.05$ ]。2组间抗凝治疗后并发症发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 抗凝药物对CIED导线相关静脉血栓形成的治疗安全有效,且随着治疗时间延长,治疗的有效性增加。达比加群酯的远期治疗有效性可能优于华法林。

**【关键词】** 心血管植入式电子装置;深静脉血栓;治疗;心血管疾病

**【中图分类号】** R541

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.03.038

## Efficacy and safety of different anticoagulants for venous thrombosis due to cardiac implantable electronic device leads

LAN Kai, ZHANG Yang-Chun, TONG Lin, CAI Lin\*

(Department of Cardiology, Chengdu Municipal Third People's Hospital, Chengdu 610031, China)

**【Abstract】Objective** To analyze the efficacy and safety of different anticoagulants on cardiovascular implantable electronic devices (CIED) lead-related venous thrombosis. **Methods** A total of 38 patients with CIED lead-related venous thrombosis diagnosed with postoperative vascular ultrasound examination in our department from January 2018 to December 2019 were recruited in this study. They were randomly divided into warfarin group ( $n=19$ ) and dabigatran group ( $n=19$ ). Digital subtraction angiography (DSA) in the implanted veins and QAngio XA software were performed in both groups before and after treatment respectively to evaluate the change of vascular stenosis. The effectiveness of anticoagulant therapy and the incidence of complications after anticoagulant therapy were observed. SPSS 21.0 was used for statistical analysis. The data were analyzed by student's  $t$  test,  $t'$  test,  $\chi^2$ -square test or the Fisher exact test. **Results** There was no significant difference in the efficiency rate of anticoagulant therapy between the 2 groups at 1, 3 and 6 months after treatment (all  $P>0.05$ ). But in 12 months after treatment, the efficiency rate was significantly higher in the dabigatran group than the warfarin group [94.74% (18/19) vs 68.42% (13/19);  $P<0.05$ ]. In the warfarin group, the efficiency rate at 3, 6 and 12 months was obviously higher than that at 1 month after treatment [57.89% (11/19), 68.42% (13/19) and 68.42% (13/19) vs 21.05% (4/19), all  $P<0.05$ ]. The dabigatran group also got great improvement in the efficiency rate at 6 and 12 months when compared with that at 1 month [84.21% (16/19) and 94.74% (18/19) vs 26.32% (5/19), both  $P<0.05$ ]. There was no statistical difference in the incidence of complications between the 2 groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Anticoagulants are safe and effective in the

收稿日期: 2021-06-28; 接受日期: 2021-08-02

基金项目: 四川省科技计划项目(2012YJ0215)

通信作者: 蔡琳, E-mail: cailinwm@163.com

treatment of CIED-lead venous thrombosis, and the effectiveness is enhanced with prolonged treatment. Dabigatran is superior to warfarin in long-term effectiveness.

**【Key words】** cardiovascular implantable electronic devices; deep vein thrombosis; therapy; cardiovascular disease

*This work was supported by the Project of Sichuan Science and Technology Plan (2021YJ0215).*

*Corresponding author: CAI Lin, E-mail: cailinwm@163.com*

心血管植入式电子装置(cardiovascular implantable electronic devices, CIED)主要包括单、双腔植入式永久起搏器、埋藏式心脏转复除颤器、心脏再同步化治疗起搏器及除颤器等植入器械。目前绝大多数 CIED 的电极导线都是通过外周静脉到达心脏。电极导线与静脉血管内皮之间反复、持续地摩擦会破坏血管内皮,暴露内皮下组织,从而启动血管炎症过程与凝血机制,导致静脉血栓形成和纤维化,出现血管狭窄、代偿性扩张甚至闭塞<sup>[1-3]</sup>。不同文献报道的 CIED 导线相关静脉血栓形成发生率的差异很大,这可能与各研究者使用的静脉血栓检测方法(如血管超声、静脉造影、螺旋 CT 及磁共振血管造影等)不同<sup>[4-6]</sup>、随访时间的长短不一<sup>[7-9]</sup>以及静脉血栓形成的评判标准不同<sup>[10,11]</sup>等因素有关。目前,CIED 导线相关静脉血栓形成的防治尚无标准化指南和专家共识,研究者多参考深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)防治指南进行经验性治疗,其有效性尚无相关临床研究证实。鉴于此,本研究探讨了不同抗凝方案对 CIED 导线相关静脉血栓形成的疗效和安全性,以期为临床预防和治疗 CIED 相关并发症提供理论依据及实验基础。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月于成都市第三人民医院心血管内科行植入 CIED 术后血管超声检查提示静脉血栓形成的患者 38 例。纳入标准:使用 CIED 且经锁骨下静脉途径植入导线;术后任何 1 次血管超声提示有血栓形成。排除标准:非锁骨下静脉途径植入导线;术前已明确有锁骨下静脉或上腔静脉血栓形成或狭窄;术前已有导线植入锁骨下静脉;对造影剂过敏、拒绝有创检查及术后失访。

### 1.2 分组

采用随机数表法将患者分为华法林组 19 例和达比加群酯组 19 例。其中华法林组男性 11 例,女性 8 例,年龄(71.21±8.25)岁;达比加群酯组男性 11 例,女性 8 例,年龄(72.11±8.63)岁。华法林组

初始接受口服华法林(2.5 mg, 1 次/d)联合皮下注射常规剂量低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)治疗,待国际标准化比值(international normalized ratio, INR)达到 2.0 后停用 LMWH,仅华法林长期口服治疗,定期监测 INR,并据此调整华法林用量,使 INR 保持在 2.0~3.0 之间<sup>[12]</sup>。达比加群酯组给予口服达比加群酯(110 mg, 1 次/12 h)治疗。所有患者均在确诊 CIED 导线相关静脉血栓形成后立即接受上述相应抗凝治疗,持续时间≥1 年。

### 1.3 静脉血栓评价方法

2 组患者均行数字减影血管造影术(digital subtraction angiography, DSA),于 CIED 植入侧肘正中静脉穿刺,以 2~3 ml/s 的速度推注 20~30 ml 造影剂,电影记录头静脉、腋静脉、锁骨下静脉、无名静脉及上腔静脉的显影图像<sup>[13]</sup>。

CIED 导线相关静脉 DSA 检查结果由 2 名专业医师判读,再由 2 名技师通过 QAngio XA 计算机软件测量血管狭窄程度。血管狭窄程度百分比=(近心端正常血管直径-血管最狭窄处管腔直径)/近心端正常血管直径×100%。本研究将血管狭窄程度分为轻度、中度、重度及闭塞 4 个等级:狭窄程度≤50%为轻度,50%~70%为中度,70%~99%为重度,管腔无造影剂通过为闭塞<sup>[14]</sup>。38 例血栓形成患者中轻度狭窄 5 例,中度狭窄 19 例,重度狭窄 11 例,完全闭塞 3 例。

### 1.4 随访

所有患者分别于抗凝治疗后 1、3、6 及 12 个月再次行植入侧静脉造影检查,血管狭窄程度较前减轻≥1 个等级为治疗有效,较前无改善或加重≥1 个等级为治疗无效。记录患者服药期间出血、囊袋血肿及血栓栓塞事件等并发症发生情况。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布者以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验或  $t'$  检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。所有统计均进行双侧检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者临床资料比较

2组患者在性别、年龄、体质量指数、既往病史、入院首次实验室指标及手术操作等方面比较,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ;表1)。

表1 2组患者临床资料比较

| Table 1 Comparison of clinical data between two groups<br>( $n=19$ ) |                    |                    |           |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|
| Item                                                                 | Warfarin group     | Dabigatran group   | $P$ value |
| Age (years, $\bar{x}\pm s$ )                                         | 71.21 $\pm$ 8.25   | 72.11 $\pm$ 8.63   | 0.883     |
| Male/female( $n$ )                                                   | 11/8               | 11/8               | 1.000     |
| BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x}\pm s$ )                       | 23.99 $\pm$ 4.99   | 23.98 $\pm$ 5.06   | 0.992     |
| Smoking[ $n(\%)$ ]                                                   | 5(26.32)           | 6(31.58)           | 0.721     |
| History of disease[ $n(\%)$ ]                                        |                    |                    |           |
| Hypertension                                                         | 14(73.68)          | 15(78.95)          | 0.703     |
| Atrial fibrillation                                                  | 8(42.11)           | 10(52.63)          | 0.516     |
| COPD                                                                 | 4(21.05)           | 2(10.53)           | 0.374     |
| Myocardial infarction                                                | 3(15.79)           | 4(21.05)           | 0.676     |
| Stroke                                                               | 7(36.84)           | 8(42.11)           | 0.740     |
| Laboratory indicator( $\bar{x}\pm s$ )                               |                    |                    |           |
| HbA1c(%)                                                             | 6.72 $\pm$ 0.71    | 6.71 $\pm$ 0.71    | 0.964     |
| TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )                                         | 0.98 $\pm$ 0.48    | 1.00 $\pm$ 0.47    | 0.813     |
| TC( $\text{mmol}/\text{L}$ )                                         | 4.04 $\pm$ 1.15    | 4.16 $\pm$ 1.11    | 0.701     |
| D-Dimer( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )                                   | 0.46 $\pm$ 0.26    | 0.48 $\pm$ 0.24    | 0.732     |
| eGFR( $\text{ml}/\text{min}$ )                                       | 68.60 $\pm$ 23.72  | 67.34 $\pm$ 24.69  | 0.874     |
| Hb( $\text{g}/\text{L}$ )                                            | 135.68 $\pm$ 17.47 | 133.42 $\pm$ 17.60 | 0.813     |
| LVEF(%)                                                              | 48.05 $\pm$ 14.77  | 48.95 $\pm$ 14.66  | 0.746     |
| TR[ $n(\%)$ ]                                                        | 7(36.84)           | 10(52.63)          | 0.328     |
| Temporary pacemaker<br>implantation[ $n(\%)$ ]                       | 8(42.11)           | 10(52.63)          | 0.516     |
| Venipuncture frequency( $\bar{x}\pm s$ )                             | 4.32 $\pm$ 1.06    | 4.26 $\pm$ 1.10    | 0.081     |
| Operation time( $\text{h}$ , $\bar{x}\pm s$ )                        | 2.26 $\pm$ 0.58    | 2.22 $\pm$ 0.55    | 0.939     |
| Leads number( $\bar{x}\pm s$ )                                       | 2.74 $\pm$ 0.45    | 2.68 $\pm$ 0.48    | 0.724     |
| Defibrillation lead[ $n(\%)$ ]                                       | 6(31.58)           | 11(57.89)          | 0.103     |

BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HbA1c: glycated hemoglobin A1c; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; eGFR: estimated glomerular filtration rate; Hb: hemoglobin; LVEF: left ventricular ejection fraction; TR: tricuspid regurgitation.

2.2 2组患者抗凝治疗的有效性比较

2组患者用药后1、3、6个月抗凝治疗有效率比较,差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。用药后12个月,达比加群酯组的抗凝治疗有效率较华法林组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。在华法林组,与用药后1个月相比,用药后3、6、12个月抗凝治疗有效率显著增加,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ );而在达比加群酯组,与用药后1个月相比,用药后3个月抗凝治疗有效率虽然有所增加,

但差异无统计学意义( $P>0.05$ );用药后6、12个月抗凝治疗有效率显著增加,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ ;表2)。

表2 2组抗凝治疗有效性比较

| Table 2 Comparison of curative effect between two groups<br>[ $n=19$ , $n(\%)$ ] |                |                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|-----------|
| Treatment time                                                                   | Warfarin group | Dabigatran group | $P$ value |
| 1 month                                                                          | 4(21.05)       | 5(26.32)         | 0.703     |
| 3 months                                                                         | 11(57.89) *    | 11(57.89)        | 1.000     |
| 6 months                                                                         | 13(68.42) *    | 16(84.21) *      | 0.252     |
| 12 months                                                                        | 13(68.42) *    | 18(94.74) **     | 0.036     |

Compared with 1 month, \* $P<0.05$ ; compared with 3 months, # $P<0.05$ .

2.3 2组患者抗凝治疗的安全性比较

患者在服用抗凝药物治疗期间,共有2例发生少量出血,其中华法林组1例为消化道出血,在抗凝治疗后第8天出现,表现为用药后胃部不适,多次大便潜血阳性,使用质子泵抑制剂联合胃黏膜保护剂治疗2周后症状好转,大便潜血转阴;达比加群酯组1例为鼻出血,在抗凝治疗后第11天出现,经耳鼻喉科专科处理后未再发生,以上2例患者均未停用抗凝药物。共有2例患者出现囊袋血肿,华法林组和达比加群酯组各1例,均为CIED术后1周发现植入侧静脉血栓形成,随即使用抗凝治疗,患者表现为CIED囊袋部位肿胀、有波动感,超声检查提示囊袋血肿,分别为启动抗凝治疗后第4天和第5天出现,停用抗凝药物后分别经加压包扎7d和5d后囊袋血肿完全吸收,后继续使用抗凝治疗再未出现囊袋血肿。所有患者在随访期间无静脉血管狭窄程度加重、静脉血栓脱落及肺栓塞等其他并发症出现。2组间抗凝治疗后并发症发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ;表3)。

表3 CIED导线相关静脉血栓形成患者抗凝并发症发生情况

| Table 3 Incidence of anticoagulation complications in patients with CIED lead-related venous thrombosis<br>[ $n=19$ , $n(\%)$ ] |                |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|
| Item                                                                                                                            | Warfarin group | Dabigatran group |
| Bleeding event                                                                                                                  |                |                  |
| Intracerebral hemorrhage                                                                                                        | 0(0.00)        | 0(0.00)          |
| Gastrointestinal hemorrhage                                                                                                     | 1(5.26)        | 0(0.00)          |
| Epistaxis                                                                                                                       | 0(0.00)        | 1(5.26)          |
| Pocket hematoma                                                                                                                 | 1(5.26)        | 1(5.26)          |
| Venous stenosis aggravation                                                                                                     | 0(0.00)        | 0(0.00)          |
| Thrombus detachment                                                                                                             | 0(0.00)        | 0(0.00)          |
| Pulmonary embolism                                                                                                              | 0(0.00)        | 0(0.00)          |

### 3 讨论

流行病学调查研究结果表明,全球每年置入的 CIED 数量超过 75 万台,经静脉植入的电极导线超过 100 万根<sup>[15]</sup>。随着 CIED 植入数量的快速增长,关于其植入后并发症的报道也越来越多。由于锁骨下静脉、上腔静脉侧支循环丰富,大部分静脉血栓患者没有临床症状,因此,导线相关静脉血栓形成是 CIED 并发症中容易被忽视的一种,但静脉血栓形成会导致起搏器更换或升级时,原有导线难以拔出,新的导线无法植入,以及出现植入侧上肢肿胀、颈静脉充盈或怒张、面部水肿、头痛等上腔静脉综合征,严重者甚至出现肺栓塞等不良事件,导致患者死亡。因此,CIED 并发症越来越受到临床医师的重视。

植入 CIED 电极导线后所致静脉血栓形成的发生机制是多方面的,其确切机制尚不完全明确。目前推测的可能发生机制包括切开后结扎头静脉或穿刺锁骨下静脉会导致血栓向深部大静脉延伸;电极导线对血管内皮损伤会造成血管壁产生炎症反应;纤溶酶原激活物抑制剂-1 在电极导线植入后显著升高<sup>[16]</sup>,使血液保持高凝状态等。

抗凝治疗是所有 DVT 治疗的基石,有助于保持静脉血管的通畅,减少血栓的形成与复发。CIED 导线相关静脉血栓形成是上肢 DVT 的一种类型。华法林是维生素 K 抑制剂,通过抑制维生素 K 在肝脏内合成凝血因子 II、VII、IX、X 来发挥抗凝作用。作为经典抗凝药物的代表,在临床上使用了数十年,其作用机制明确,价格便宜,服用方便,已成为临床抗凝治疗的一线用药,目前广泛应用于肺栓塞、心房血栓形成及下肢静脉血栓形成等 DVT 形成的抗凝治疗,也是最早应用于 CIED 导线相关静脉血栓形成抗凝治疗的药物<sup>[11,12]</sup>。对于 CIED 导线相关静脉血栓形成的抗凝治疗,临床推荐初始华法林联合普通肝素或 LMWH 使用 5~7 d,直至 INR 值达到 2.0~3.0<sup>[17]</sup>,而后使用华法林治疗>3 个月。但也因华法林存在个体化剂量差异明显,与多种食物药物相互作用大,需要频繁监测 INR 值等缺点,造成临床使用不便。达比加群酯为凝血因子 II a 抑制剂,可直接抑制凝血酶,是一种新型口服抗凝药。具有无需监测 INR 值、食物药物相互作用小、药物起效时间快、出血并发症特别是颅内出血的风险低<sup>[18]</sup>等

特点,逐渐成为非瓣膜性心房颤动及 DVT 等疾病抗凝治疗的 I 类推荐。达比加群酯在静脉血栓栓塞的抗凝作用已得到大量临床试验的肯定<sup>[19,20]</sup>,但其在 CIED 导线相关静脉血栓形成抗凝治疗效果,尚未有研究报道。本研究发现,这两种抗凝治疗对 CIED 导线相关静脉血栓形成疗效确切,且达比加群酯组在抗凝治疗 1 年后的有效率较华法林组更加显著 ( $P<0.05$ )。进一步分析各组的治疗结果,发现无论是华法林组还是达比加群酯组,随着治疗时间的延长,抗凝治疗的有效率逐渐增加,且随着抗凝时间的延长,达比加群酯的治疗效果可能较华法林更佳。

本研究还发现,启动抗凝治疗后,患者出血及囊袋血肿等抗凝并发症的发生概率很低,达比加群酯作为新型口服抗凝药的代表,对 CIED 导线相关静脉血栓形成的治疗安全性不劣于华法林。

综上所述,对于 CIED 导线相关静脉血栓形成的患者,抗凝治疗是安全有效的。与标准剂量的华法林抗凝治疗相比,达比加群酯的远期治疗有效性更优,且其治疗安全性不劣于华法林,或可作为临床治疗 CIED 导线相关静脉血栓形成的首选治疗药物。但本研究受样本量不多的限制,所得结论的外延有一定的局限性,后续将开展更大规模、更多抗凝药物分组、更长治疗周期的研究,以便获得更为可靠的结论,进一步指导抗凝药物在 CIED 导线相关静脉血栓形成治疗中的临床应用。

### 【参考文献】

- [1] Karavidas A, Lazaros G, Matsakas E, et al. Early pacemaker lead thrombosis leading to massive pulmonary embolism[J]. Echocardiography, 2004, 21(5): 429-432. DOI: 10.1111/j.0742-2822.2004.03078.x.
- [2] Schiffler DR, Kozler LM, Saul BI, et al. An unusual case of multiple right atrial thrombi in a patient with a dual-chamber pacemaker — a case report[J]. Angiology, 1999, 50(10): 855-858. DOI: 10.1177/000331979905001010.
- [3] Spittell PC, Hayes DL. Venous complications after insertion of a transvenous pacemaker[J]. Mayo Clin Proc, 1992, 67(3): 258-265. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)60103-7.
- [4] Bracke F, Meijer A, Van Gelder B. Venous occlusion of the access vein in patients referred for lead extraction: Influence of patient and lead characteristics[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2003, 26(8): 1649-1652. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.t01-1-00247.x.

- [5] Lickfett L, Bitzen A, Arepally A, *et al.* Incidence of venous obstruction following insertion of an implantable cardioverter defibrillator. A study of systematic contrast venography on patients presenting for their first elective ICD generator replacement[J]. *Europace*, 2004, 6(1): 25–31. DOI: 10.1016/j.eupc.2003.09.001.
- [6] van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, *et al.* Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15(11): 1258–1262. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2004.04081.x.
- [7] Oginosawa Y, Abe H, Nakashima Y. The incidence and risk factors for venous obstruction after implantation of transvenous pacing leads[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002, 25(11): 1605–1611. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.01605.x.
- [8] Antonelli D, Turgeman Y, Kaveh Z, *et al.* Short-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker insertion[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1989, 12(2): 280–282. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1989.tb02660.x.
- [9] Goto Y, Abe T, Sekine S, *et al.* Long-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker implantation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998, 21(6): 1192–1195. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1998.tb00177.x.
- [10] Zuber M, Huber P, Fricker U, *et al.* Assessment of the subclavian vein in patients with transvenous pacemaker leads[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998, 21(12): 2621–2630. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1998.tb00039.x.
- [11] Sticherling C, Chough SP, Baker RL, *et al.* Prevalence of central venous occlusion in patients with chronic defibrillator leads[J]. *Am Heart J*, 2001, 141(5): 813–816. DOI: 10.1067/mhj.2001.114195.
- [12] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, *et al.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(Suppl 6): 454S–545S. DOI: 10.1378/chest.08–0658.
- [13] Spiezia L, Simioni P. Upper extremity deep vein thrombosis[J]. *Intern Emerg Med*, 2010, 5(2): 103–109. DOI: 10.1007/s11739-009-0320-x.
- [14] Da Costa SS, Scalabrini Neto A, Costa R, *et al.* Incidence and risk factors of upper extremity deep vein lesions after permanent transvenous pacemaker implant: a 6-month follow-up prospective study[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002, 25(9): 1301–1306. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.01301.x.
- [15] Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009 — a World Society of Arrhythmia’s project[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2011, 34(8): 1013–1027. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03150.x.
- [16] Abe H, Takahara K, Nakashima Y, *et al.* Effect of low dose aspirin on augmented plasminogen activator inhibitor type 1 activity in patients with permanent pacemakers[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1994, 17(2): 146–151. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1994.tb01365.x.
- [17] Bernardi E, Piccioli A, Marchiori A, *et al.* Upper extremity deep vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and management[J]. *Semin Vasc Med*, 2001, 1(1): 105–110. DOI: 10.1055/s-2001-14547.
- [18] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139–1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
- [19] Schulman S, Kearon C, Kakkar Ak, *et al.* Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(24): 2342–2352. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598.
- [20] Edwards JL. Extended anticoagulation in venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(24): 2329. DOI: 10.1056/NEJMc1304815.

(编辑: 和雨璇)