



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

孤立性远端深静脉血栓的诊治现状

张力英¹, 王禄玉^{2,3}, 安志霞⁴, 秦浙学³, 罗小林³

【摘要】 孤立性远端深静脉血栓 (IDDVT) 是一种常见的临床疾病, 目前对该病的认识取得了一定的进展, 但也存在不少争议。本文首先介绍了IDDVT在不同研究中观察到的颇具异质性的发病率, 回顾了有关该病自然病程的研究, 发现IDDVT仍然具有较低的进展为近端深静脉血栓 (PDVT) 和肺栓塞 (PE) 的风险。对比多种诊断方法后认为, 血管加压超声 (CUS) 检查是IDDVT的最佳诊断方式, 且对疑似IDDVT患者可选择动态近端CUS检查或全腿CUS检查, 可有效监测IDDVT进展情况并指导临床治疗。综合IDDVT的治疗研究和国内外临床指南, 目前建议对于高风险IDDVT患者, 采用与PDVT/PE相同的抗凝治疗方案; 而对于低风险IDDVT患者, 则采用动态CUS检查。

【关键词】 静脉血栓形成; 孤立性远端深静脉血栓; 血管加压超声; 抗凝治疗; 综述

【中图分类号】 R 543 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.030

张力英, 王禄玉, 安志霞, 等. 孤立性远端深静脉血栓的诊治现状 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (2): 128-132. [www.syxnf.net]

ZHANG L Y, WANG L Y, AN Z X, et al. Diagnosis and treatment of isolated distal deep vein thrombosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (2): 128-132.

Diagnosis and Treatment of Isolated Distal Deep Vein Thrombosis ZHANG Liying¹, WANG Luyi^{2,3}, AN Zhixia⁴, QIN Zhexue³, LUO Xiaolin³

1. Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital of Shapingba District, Chongqing, Chongqing 400030, China

2. Department of Cardiovascular Medicine, Chinese Medicine Hospital of Jiangjin District, Chongqing, Chongqing 402284, China

3. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400037, China

4. Department of Internal Medicine, Bashan Hospital, Chongqing, Chongqing 400039, China

Corresponding author: LUO Xiaolin, E-mail: lwy920831@sina.com

【Abstract】 Isolated distal deep vein thrombosis (IDDVT) is a common clinical disease. At present, some progress has been made in the understanding of the disease, but there are also many controversies. This review firstly describes the rather heterogeneous incidence of IDDVT observed in different studies, reviews studies on the natural history of the disease, and finds that IDDVT still has a low risk of progression to proximal deep vein thrombosis (PDVT) and pulmonary embolism (PE). After comparing various diagnostic methods, it is considered that compression ultrasonography (CUS) is the best diagnostic method of IDDVT, and dynamic proximal CUS or full leg CUS can be selected for patients with suspected IDDVT, which can effectively monitor the progress of IDDVT and guide clinical treatment. Based on the treatment research of IDDVT and clinical guidelines at home and abroad, it is currently recommended that for high-risk IDDVT patients, the same anticoagulation regimen as PDVT/PE should be used; for low-risk IDDVT patients, dynamic CUS examination should be used.

【Key words】 Venous thrombosis; Isolated distal deep vein thrombosis; Compression ultrasonography; Anticoagulant therapy; Review

孤立性远端深静脉血栓 (isolated distal deep vein thrombosis, IDDVT) 是一种临床常见疾病, 占有下肢深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 的20%~60%^[1-4]。IDDVT指局限于膝以下的小腿深静脉血栓 (calf deep vein

thrombosis, CDVT), 可累及胫前静脉、胫后静脉、腓静脉和小腿肌间静脉 (比目鱼肌静脉、腓肠肌静脉), 但没有进展为近端深静脉血栓 (proximal deep vein thrombosis, PDVT) 或肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)。PDVT和PE的诊治已经通过大量研究取得显著进展并制定了相应的诊治指南, 但有关IDDVT的诊疗及转归的研究相对较少且存在较大的争议^[5], 这给临床中如何管理此类患者带来诸多困惑。既往研究在设计上的不同导致研究结果差异较大, 并导致各临床中心根据不同的研究结果制定的诊疗策略也存在较大差异。但是针对IDDVT患者更好的诊疗策略以及抗凝治疗能否给患者带来益

1.400030重庆市沙坪坝区人民医院心血管内科

2.402284重庆市江津区中医院心血管内科

3.400037重庆市, 陆军军医大学第二附属医院心血管内科

4.400039重庆市, 重庆巴山医院内科

通信作者: 罗小林, E-mail: lwy920831@sina.com

处仍然存在较大的争议。因此,本文主要从IDDVT的流行病学、自然病程、诊断及治疗策略进行综述,以期更好地帮助临床医生管理此类患者。

1 IDDVT的流行病学

不同人群中IDDVT发病率不同,主要原因为研究对象以及采用的检查方法存在较大差异。临床中对IDDVT的筛查情况包括:外科手术患者在围术期进行DVT筛查、对有症状的疑似DVT或PE患者进行筛查等。目前社区人群中IDDVT发病率相关报道较少,2000年OGER^[6]报道显示,342 017名法国社区居民中IDDVT的发病率为0.58‰;随着防治意识的提升,2016年DELLUC等^[7]重新调查该社区的发病率为0.34‰。有研究者对疑似DVT的患者进行血管加压超声检查(compression ultrasonography, CUS)发现,5 250名受检者中约有4.8%诊断为IDDVT,且40%的血栓局限在腓肠肌静脉和比目鱼肌静脉^[8]。2012年Worcester VTE研究^[9]结果显示,1 495名下肢DVT患者中有11.1%诊断为IDDVT。PALARETI等^[4]通过总结既往研究发现,在疑似DVT患者中有4%~15%为IDDVT,而在疑似PE患者中IDDVT检出率为7%~11%。由此可见,IDDVT是一种常见的临床疾病,深入认识其自然病程和临床诊治方案具有重要意义。

2 IDDVT的自然病程

鉴于PDVT可能导致致死性PE,远期也可并发肺动脉高压或血栓后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS),因此IDDVT是否会进展至PDVT或PE是临床中值得关注的问题。但目前关于IDDVT的自然病程研究相对较少。1998年,一项回顾性研究报道显示,26例未抗凝的IDDVT患者在2周随访中有2例(8%)进展为PDVT^[10]。另一项回顾性研究显示,71例IDDVT患者中有11例(15.5%)进展为PDVT,且主要为肿瘤患者^[11]。2003年,MACDONALD等^[12]发表的一项前瞻性研究结果显示,未接受抗凝治疗的185例IDDVT患者在3个月随访中仅有3%累及腓肠肌,且没有发生PE;恶性肿瘤是IDDVT病情进展的唯一危险因素。荷兰斯坦顿大学医院发表的前瞻性研究结果显示,7%的IDDVT患者累及近端深静脉,6%的患者发生PE;而进展为PDVT和发生PE者主要为接受骨科手术、恶性肿瘤及卒中患者^[13]。而一项系统评价结果显示,在未接受治疗的IDDVT患者中,约有10%进展为PDVT。IDDVT进展至PE的风险很低,Worcester VTE研究^[9]和CALTHRO研究^[14]显示,IDDVT患者PE发生率为2.6%和1.6%。综上,IDDVT仍然有进展为PDVT和PE的风险,应该得到更多的关注。

IDDVT可自然消失,2项研究结果显示,IDDVT 3个月内完全消失的比例分别为45.7%^[12]和88.0%^[10];另一项研究也发现,8.3%的IDDVT能够在72 h内完全消失,且51.0%的IDDVT在3个月内完全消失^[13]。与PDVT和PE类似,IDDVT同样也面临血栓复发的风险,但其复发率低于PDVT和PE^[15],且复发者多为双侧IDDVT^[16]。研究显示,在5年的随访中,PDVT复发的风险是IDDVT的4.8倍^[17]。同时有研究者通过5年的随访发现,有7%的IDDVT患者发生了PTS,其发生率低于PDVT患者^[18-19]。

总之,由于缺乏大样本量的前瞻性队列研究,IDDVT的

自然病程目前仍不是很清楚,目前认为IDDVT患者确实存在病情进展的风险,但进展至PDVT和PE的风险相对较低,且后期复发及并发PTS的风险也比PDVT患者低。

3 IDDVT的诊断与鉴别诊断

IDDVT的诊断与PDVT的诊断流程相同,包括危险因素的识别、临床表现及体征、辅助检查。

3.1 危险因素的识别 目前证据发现,IDDVT的危险因素与PDVT、PE存在一定差异^[20]。RIETE研究纳入11 086例下肢DVT患者发现,老年(年龄≥75岁)、妊娠期或围生期女性、既往有静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)病史或肿瘤是PDVT的主要危险因素,而IDDVT的主要诱因一般为短暂性危险因素,包括住院、近期手术史或创伤史、旅行及下肢静脉曲张^[21]。

3.2 临床表现及体征 IDDVT常起病隐匿,临床症状轻微,部分表现为小腿局限性压痛,而多数患者无明显临床症状和体征。因此很难通过临床症状和体征明确诊断,而更多地需要依赖辅助检查来协助诊断。

3.3 辅助检查

3.3.1 D-二聚体检测 D-二聚体诊断DVT的安全性和有效性已得到广泛研究,但一项研究显示,D-二聚体诊断PDVT的灵敏度高于其诊断IDDVT的灵敏度^[22]。尽管如此,对5 622例患者进行的系统评价结果发现,如果D-二聚体检测阴性而不予治疗,则疑似PE或DVT患者3个月VTE发生率为0.14%^[23]。因此,目前一般建议对疑似DVT或PE患者采用D-二聚体检测联合血栓可能性评分进行诊断。

3.3.2 静脉造影 既往静脉造影是诊断DVT的“金标准”,其诊断正确率高,可以有效判断有无血栓、血栓部位、范围和侧支形成情况,但随着多普勒超声的广泛应用,其逐渐被取代。

3.3.3 CUS CUS凭借其优越的分辨率已经取代静脉造影而广泛应用于DVT的诊断。研究证实,相比于静脉造影,CUS诊断DVT的灵敏度为94%,特异度为99%^[24]。而另有研究显示,CUS诊断IDDVT的灵敏度高达94%~100%,特异度达91%~100%,阳性预测值为80%,阴性预测值为94%;特别是在肌间静脉血栓的诊断中,CUS比静脉造影的灵敏度、特异度和诊断正确率均高^[24-25]。

目前针对IDDVT有两种检查策略。一种策略认为PDVT均是由IDDVT发展而来,因此对疑似患者采用近端深静脉CUS检查,如果未发现血栓,则在1周后复查;复查发现PDVT则启动抗凝治疗,复查未发现PDVT则不进行抗凝治疗^[26-27]。有研究证实该策略是安全的,其发现在3个月的随访中未接受抗凝治疗的疑似患者VTE发生率为0.6%^[26-27]。但该策略的不足之处为需要重复检查,造成检查费用增加。另一种策略为对患者进行全腿CUS检查,包括近端深静脉和远端深静脉以及肌间静脉,一旦发现PDVT和/或CDVT则予以抗凝治疗,反之则不予以抗凝治疗,也不再重复检查。同样有研究证实该策略是安全的,其发现未接受抗凝治疗的疑似患者3个月VTE发生率为0.57%^[28]。但全腿CUS检查耗时长,并且对检查者要求较高。后一种策略虽然能够增加IDDVT的检出率,但由此增加的抗凝治疗并未能降低患者3个月VTE发生率,反而可能

增加抗凝治疗相关的出血风险。一项前瞻性的随机对照研究对比了两种检查策略（近端深静脉CUS检查联合D-二聚体和全腿CUS检查），结果显示，两组患者3个月VTE发生率分别为0.9%和1.2%，提示两种策略的安全性相当；但该研究同时指出，尽管全腿CUS检查能够增加CDVT的检出率，但增加抗凝治疗并没有降低VTE发生率，反而可能增加出血风险^[29]。

4 IDDVT的治疗策略

抗凝治疗能否给IDDVT患者带来益处目前仍存在较大争议。既往认为IDDVT患者存在病情进展的风险，因此一般会给予患者抗凝治疗^[30]。但针对IDDVT患者是否需要进行抗凝治疗的随机对照研究非常少。1985年，LAGERSTEDT等^[31]研究发现，与未接受抗凝治疗的患者相比，接受抗凝治疗3个月〔抗凝药物：华法林，国际标准化比值（international normalized ratio, INR）为2~3〕的IDDVT患者病情进展和复发风险降低（8/28比0/23， $P<0.01$ ）。此后，PINEDE等^[15]研究发现，接受6周抗凝治疗的IDDVT患者比接受12周抗凝治疗的患者出血风险低〔12.8%比21.6%； $RR=0.59$ ，95% CI （0.31, 1.26）〕，复发率也较低〔2.0%比3.4%， $RR=0.58$ ，95% CI （0.10, 3.36）〕。2015年，HORNER等^[32]研究显示，3个月的抗凝治疗能够降低血栓进展发生率（0比11.4%），但由于样本量小而没有达到统计学差异（ $P=0.11$ ）。但另一项针对IDDVT的随机对照研究发现，在弹力袜的基础上加用低分子肝素抗凝治疗10 d并没有降低血栓进展发生率（3.7%比3.8%， $P=0.99$ ），也没有提高血栓再通比例（66.6%比60.4%， $P=0.23$ ）^[33]。由此可见，抗凝治疗对于IDDVT的疗效并不明确，而对低风险的IDDVT患者进行抗凝治疗能否带来获益也引起了更多的关注。CACTUS研究^[34]针对门诊低风险IDDVT患者，随机予以低分子肝素或安慰剂持续治疗6周，结果显示，抗凝治疗与安慰剂相比并没有降低VTE发生率（3.3%比5.4%， $P=0.54$ ），反而增加了出血风险（4%比0， $P=0.03$ ）。

基于目前的研究证据，美国胸科医师协会建议仅在有症状时对IDDVT患者进行抗凝治疗，无症状者2周内进行超声随访，若累及近端深静脉则再进行抗凝治疗^[5]。2021年，欧洲心脏病学会专家共识建议，对存在静脉血栓高风险的IDDVT患者，建议进行全剂量抗凝治疗至少3个月，类似于PDVT；对低风险的患者予以4~6周的小剂量低分子肝素抗凝治疗或者超声随访是安全有效的^[35]。2019年底，由我国血管外科专家牵头制定的《孤立性远端深静脉血栓诊疗建议》^[36]提出：对急性IDDVT患者（发病2周以内）评估其出血风险较低时应给予治疗剂量的抗凝治疗，疗程为3个月。

5 小结及展望

IDDVT是一种常见的疾病，尽管其发展成为PDVT或PE的风险较低，但仍然有病情进展、复发以及导致远期并发症的风险。对疑似IDDVT的患者采用动态近端CUS检查或全腿CUS检查的策略均是相对安全的，并且未接受抗凝治疗的检查结果阴性的患者随访3个月VTE发生率很低。对于有症状的或血栓进展高风险的IDDVT患者，目前建议其管理策略与PDVT或PE相同，并给予足剂量和疗程的抗凝治疗。对于低风险的

IDDVT患者，建议进行近端深静脉动态CUS检查，若出现血栓进展，则再进行抗凝治疗，否则不进行抗凝治疗。但仍需要大样本量的随机对照研究来明确不同类型IDDVT患者的最佳管理策略，以更好地指导临床工作。

作者贡献：张力英进行文章的构思和设计、文献资料的收集和整理、论文的撰写；王禄玉、安志霞、秦浙学负责文献资料的整理、英文的修订、论文的审校；罗小林负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] RIGHINI M. Is it worth diagnosing and treating distal deep vein thrombosis? No [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (Suppl 1): 55-59. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02468.x.
- [2] RIGHINI M, PARIS S, LE GAL G, et al. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data [J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95 (1): 56-64.
- [3] GALANAUD J P, SEVESTRE-PIETRI M A, BOSSON J L, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102 (3): 493-500. DOI: 10.1160/TH09-01-0053.
- [4] PALARETI G, SCHELLONG S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10 (1): 11-19. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04564.x.
- [5] KEARON C, AKL E A, COMEROTA A J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e419S-496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301.
- [6] OGER E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83 (5): 657-660.
- [7] DELLUC A, TROMEUR C, LE VEN F, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116 (5): 967-974. DOI: 10.1160/TH16-03-0205.
- [8] LABROPOULOS N, WEBB K M, KANG S S, et al. Patterns and distribution of isolated calf deep vein thrombosis [J]. *J Vasc Surg*, 1999, 30 (5): 787-791. DOI: 10.1016/s0741-5214(99)70002-9.
- [9] SPENCER F A, KROLL A, LESSARD D, et al. Isolated calf deep vein thrombosis in the community setting: the Worcester Venous Thromboembolism study [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 33 (3): 211-217. DOI: 10.1007/s11239-011-0670-x.
- [10] MASUDA E M, KESSLER D M, KISTNER R L, et al. The natural history of calf vein thrombosis: lysis of thrombi and development of reflux [J]. *J Vasc Surg*, 1998, 28 (1): 67-73. DOI: 10.1016/s0741-5214(98)70201-0.

- [11] KAZMERS A, GROEHN H, MEEKER C. Acute calf vein thrombosis: outcomes and implications [J] . *Am Surg*, 1999, 65 (12) : 1124-1127.
- [12] MACDONALD P S, KAHN S R, MILLER N, et al. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis [J] . *J Vasc Surg*, 2003, 37 (3) : 523-527. DOI: 10.1067/mva.2003.149.
- [13] SINGH K, YAKOUB D, GIANGOLA P, et al. Early follow-up and treatment recommendations for isolated calf deep venous thrombosis [J] . *J Vasc Surg*, 2012, 55 (1) : 136-140. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.07.088.
- [14] PALARETI G, COSMI B, LESSIANI G, et al. Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: the blind, prospective CALTHRO study [J] . *Thromb Haemost*, 2010, 104 (5) : 1063-1070. DOI: 10.1160/TH10-06-0351.
- [15] PINEDE L, NINET J, DUHAUT P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis [J] . *Circulation*, 2001, 103 (20) : 2453-2460. DOI: 10.1161/01.cir.103.20.2453.
- [16] SEINTURIER C, BOSSON J L, COLONNA M, et al. Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study [J] . *J Thromb Haemost*, 2005, 3 (7) : 1362-1367. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01393.x.
- [17] BAGLIN T, DOUKETIS J, TOSETTO A, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis [J] . *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (11) : 2436-2442. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04022.x.
- [18] TICK L W, DOGGEN C J M, ROSENDAAL F R, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome with non-invasive venous examinations in patients 6 weeks after a first episode of deep vein thrombosis [J] . *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (12) : 2685-2692. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04065.x.
- [19] KAHN S R, SHRIER I, JULIAN J A, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis [J] . *Ann Intern Med*, 2008, 149 (10) : 698-707. DOI: 10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004.
- [20] GALANAUD J P, SEVESTRE-PIETRI M A, BOSSON J L, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study [J] . *Thromb Haemost*, 2009, 102 (3) : 493-500. DOI: 10.1160/TH09-01-0053.
- [21] GALANAUD J P, QUENET S, RIVRON-GUILLOT K, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients [J] . *J Thromb Haemost*, 2009, 7 (12) : 2028-2034. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03629.x.
- [22] GOODACRE S, SAMPSON F C, SUTTON A J, et al. Variation in the diagnostic performance of D-dimer for suspected deep vein thrombosis [J] . *QJM*, 2005, 98 (7) : 513-527. DOI: 10.1093/qjmed/hci085.
- [23] CARRIER M, RIGHINI M, DJURABI R K, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies [J] . *Thromb Haemost*, 2009, 101 (5) : 886-892.
- [24] MILLER N, SATIN R, TOUSIGNANT L, et al. A prospective study comparing duplex scan and venography for diagnosis of lower-extremity deep vein thrombosis [J] . *Cardiovasc Surg*, 1996, 4 (4) : 505-508. DOI: 10.1016/0967-2109(95)00148-4.
- [25] MATTOS M A, MELENDRES G, SUMNER D S, et al. Prevalence and distribution of calf vein thrombosis in patients with symptomatic deep venous thrombosis: a color-flow duplex study [J] . *J Vasc Surg*, 1996, 24 (5) : 738-744. DOI: 10.1016/s0741-5214(96)70006-x.
- [26] BIRDWELL B G, RASKOB G E, WHITSETT T L, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis [J] . *Ann Intern Med*, 1998, 128 (1) : 1-7. DOI: 10.7326/0003-4819-128-1-199801010-00001.
- [27] WELLS P S, ANDERSON D R, BORMANIS J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management [J] . *Lancet*, 1997, 350 (9094) : 1795-1798. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)08140-3.
- [28] JOHNSON S A, STEVENS S M, WOLLER S C, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis [J] . *JAMA*, 2010, 303 (5) : 438-445. DOI: 10.1001/jama.2010.43.
- [29] BERNARDI E, CAMPORESE G, BÜLLER H R, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial [J] . *JAMA*, 2008, 300 (14) : 1653-1659. DOI: 10.1001/jama.300.14.1653.
- [30] KEARON C, KAHN S R, 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 (6 Suppl) : 454S-545S. DOI: 10.1378/chest.08-0658.
- [31] LAGERSTEDT C I, OLSSON C G, FAGHER B O, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis [J] . *Lancet*, 1985, 2 (8454) : 515-518. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)90459-3.
- [32] HORNER D, HOGG K, BODY R. The anticoagulation of calf thrombosis (ACT) project: results from the randomized controlled external pilot trial [J] . *J Vasc Surg*, 2015, 61 (6) : 1652. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.04.410.