

· 综述 ·

脑肿瘤手术患者围手术期凝血功能障碍与其治疗研究进展

闫翔 曾敏 董佳 彭宇明 韩如泉

首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科 100070

通信作者: 彭宇明, Email: florapym766@163.com

【摘要】 脑肿瘤患者围手术期凝血功能障碍十分常见, 增加颅内出血、血肿形成和静脉血栓栓塞等严重并发症的风险, 极大地延长治疗时间、增加医疗负担。文章分析总结脑肿瘤手术患者凝血功能障碍和其治疗的研究进展, 为围手术期凝血功能障碍的预防和管理提供依据; 简要介绍脑肿瘤患者围手术期凝血功能障碍的发生率、危险因素、发病机制、预防和治疗进展。加强脑肿瘤患者围手术期凝血功能动态监测, 识别相关危险因素, 制定个体化防治方案, 有望减少术后凝血相关并发症, 促进患者早期康复。

【关键词】 脑肿瘤; 围手术期; 凝血功能障碍

基金项目: 北京市医院管理局重点医学专业发展计划 (ZYLX201708); 北京市医院管理局“登峰”人才培养计划 (DFL20180502); 首都卫生发展科研专项项目 (2018-2-2044)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.11.014

Progress in perioperative coagulation dysfunction and treatment in patients undergoing brain tumor resections

Yan Xiang, Zeng Min, Dong Jia, Peng Yuming, Han Ruquan

Department of Anesthesiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Peng Yuming, Email: florapym766@163.com

【Abstract】 Perioperative coagulation dysfunction is very common in patients with brain tumor, which increases the risks of intracranial hemorrhage and venous thromboembolism and other serious complications, and greatly extends treatment duration and medical costs. This paper analyzes and summarizes the progress in coagulation dysfunction and monitoring in patients undergoing brain tumor surgery, so as to provide evidence for perioperative prevention, control and management. The paper briefly introduces the incidence, risk factors, mechanisms and prevention and control and treatment of coagulation dysfunction in patients with brain tumors during perioperative period. It's necessary to closely monitor the dynamic changes of coagulation function, recognize the related risk factors and make individual management scheme in patients with brain tumors during perioperative period, so as to reduce coagulation-related complications and promote early recovery of patients.

【Key words】 Brain tumor; Perioperative management; Coagulation dysfunction

Fund program: Beijing Municipal Administration of Hospitals Clinical Medical Development of Special Funding Support (ZYLX201708); Beijing Municipal Administration of Hospitals of Ascent Plan (DFL20180502); Capital Development Research Fund Project (2018-2-2044)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.11.014

神经外科显微手术的发展和神经功能监测技术的普及, 使择期脑肿瘤患者术后神经损伤明显降低, 术后康复加快, 而颅内出血及静脉血栓成为延迟出院的重要因素。脑肿瘤患者围手术期抗血小板、抗凝药物的应用及复合手术的开展, 使得围手术期凝血功能管理更加复杂多变。凝血功能减退可致颅内出血, 是术后短期死亡的首要因素^[1], 危害程度不亚于恶性肿瘤本身; 凝血功能亢进增加静脉血栓、肺栓塞的发生率, 导致术后神经功能障碍及死亡风险明显增加, 住院时间和医疗花费明显增加^[2],

并且严重降低患者远期生活质量。

1 脑肿瘤术后凝血不良事件发生及危害

神经外科手术止血难度高, 手术时间长。凝血功能异常是围手术期出血及血栓发生的重要因素。脑肿瘤患者围手术期凝血功能异常可表现为脑实质内血肿、硬膜下血肿、静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE)。既往文献报道术后 24 h 内脑出血和卒中的发生率分别为 3.6% 和 3.4%, 其中 1.3% 的患者因颅内出血而行二次开颅手术^[1]; 同时

术后早期也是 VTE 的高风险期,深静脉血栓及肺栓塞的发生率分别为 2.6% 和 1.0%^[3]。深静脉血栓表现为回流区域疼痛、水肿,肺栓塞表现为呼吸急促及心脏负担加重,严重影响患者的预后,显著增加患者休克 [比值比 (odds ratio, OR)=10.9]、切口愈合延迟 (OR=8.2)、感染 (OR=6.0) 及死亡 (OR=3.8) 的风险^[4]。

2 脑肿瘤术后凝血功能异常的危险因素

围手术期凝血功能异常受术前患者的一般情况、合并症、治疗方案等多方面因素影响,需要个体化评估异常因素。

2.1 出血危险因素

颅内出血是术后短期内二次手术的首要原因^[1],阿司匹林或华法令增加颅内出血的危险,术前必需明确抗血小板药物、抗凝药物用药史及具体的停药时间。我国肝炎病毒感染多发,肝功能受损患者的血小板、凝血因子及纤维蛋白原数量减少、功能减退,呈出血倾向^[5]。长期服用抗癫痫药物的患者,血浆纤维蛋白原水平明显减低。丙戊酸治疗期间,肝的合成能力及巨核细胞的数量和功能减低,Ⅷ因子水平降低^[6],标准凝血试验对新型口服抗凝药敏感度较低,需血小板黏性试验评估其对凝血功能的具体影响^[7]。

不同手术类型、手术入路、肿瘤病理类型的患者,出血风险也存在差异。Nittby 等^[1]的回顾性研究中观察到急诊手术,后颅窝入路手术和脑膜瘤手术是术后早期出血的危险因素。术中出血导致的凝血因子和血小板的丢失和功能不良,液体输注对血液的稀释作用等,均对凝血功能均造成不同程度的损伤。

2.2 血栓危险因素

脑肿瘤患者 VTE 发生率高,一旦进展为肺栓塞,术后早期死亡风险将增加 18 倍^[2]。既往文献报道 VTE 的独立危险因素包括:年龄和 BMI 的增加、急诊入院、大型手术、肿瘤活动期、下肢瘫痪、血浆 D 二聚体浓度升高、脓毒血症等,也有研究观察到住院患者 VTE 的发生率是社区居民的 100 倍以上^[2]。术后的肢体瘫痪、呼吸功能支持、保留中心静脉置管、脑水肿脱水治疗、类固醇激素的应用、放疗和化疗同样增加了围手术期 VTE 的风险^[2,8]。

不同病理类型的脑肿瘤术后的 VTE 风险也存在差异,其中高级别恶性的胶质瘤术后的发生率最高可达 24%,术前Ⅷ因子活性增高,术后的血小板计数降低均是术后 VTE 发生的危险因素^[9-10]。一项

研究利用放射性标记纤维蛋白原观察高级别胶质瘤术后下肢静脉血栓的发生,发现 60% 的患者在术后存在隐匿性下肢静脉血栓,术后死亡风险增加了 4 倍^[11]。脑肿瘤的基因突变也可影响凝血功能,如脑肿瘤合并异柠檬酸脱氢酶-1 的突变可抑制血小板聚集和血液凝固,在整个外周循环中发挥抗血栓活性,VTE 的发生率显著低于异柠檬酸脱氢酶-1 无突变组^[12]。

3 脑肿瘤患者凝血功能变化的机制

3.1 脑肿瘤细胞本身生长、浸润、侵袭对凝血功能的影响

不同的肿瘤类型术后并发症的发生率也存在显著差异,脑膜瘤和胶质瘤患者风险较高,术后颅内出血发生率分别为 8.9% 和 4.5%^[13],VTE 发生率分别为 15% 和 7.1%^[14]。恶性脑肿瘤可过度表达组织因子 (tissue factor, TF),直接激活凝血级联反应,诱发高凝状态。可能的病理机制包括:肿瘤的浸润性生长、血管增生、内皮细胞增殖、血管内血栓形成及瘤组织假性坏死,使 TF 暴露于血液中,激活凝血途径,形成患者高凝状态和 VTE 的病理学基础^[15]。凝血的激活导致血小板、凝血因子、纤维蛋白原进行性消耗;血管内的血栓形成,又可促进局部血管内皮细胞分泌组织型纤溶酶原激活物,激活纤溶系统;继发纤溶亢进,可进一步破坏凝血功能,甚至发展为弥散性血管内凝血。

同时,TF 还具有上调血管上皮生长因子、促进血管生成、肿瘤生长的作用,导致肿瘤生长和凝血紊乱的恶性循环^[16]。Navone 等^[17]观察到了脑胶质瘤患者术前血浆凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 缩短, D 二聚体、血管性血友病因子升高,术前合并这种高凝状态的患者总体生存率降低。Hua 等^[18]发现脑胶质瘤微环境中,凝血酶在促进肿瘤生长中起到了重要的作用,观察到凝血功能异常与脑肿瘤的侵袭性和远期预后存在相关性。此外,凝血途径生成的凝血酶还是中枢神经免疫炎症启动的关键蛋白,诱发神经炎症反应,与中枢神经系统的退行性病变、缺血性病变及术后的神经功能恢复相关^[19]。脑肿瘤细胞还可通过向血液中分泌循环微粒 (一种携带肿瘤抗原和组织因子的脱落小泡) 和 P-选择素,促进血小板的聚集形成血栓。

3.2 开颅手术对凝血功能的影响

术中和术后早期是凝血功能变化最剧烈的阶

段,其效应可一直维持到术后,脑肿瘤患者术前凝血异常的发生率为 37.6%,而术后 3 d 则升高到 95%^[20]。大型手术患者发生 VTE 的风险增加了 18 倍^[2],手术创伤、血脑屏障的破坏、TF 的释放,均可诱发应激、免疫及炎症反应。手术使脑组织的 TF 暴露,激活凝血,是术后高凝状态的一个重要因素。脑肿瘤患者术后的 D 二聚体和纤维蛋白原异常升高,血小板消耗性下降,提示存在高凝状态,需尽快完善检查,排除静脉血栓^[20]。

术中出血对凝血功能影响较大,失血量>循环血量的 40%时,PT 及 APTT 延长,凝血因子活性下降为基线的一半;当失血量>60%时,APTT、PT 明显延长,凝血因子活性不及基线的 40%,血栓弹力图(thrombelastography, TEG)试验 K 值(K value)明显延长,血凝块最大强度(maximal amplitude, MA)明显减少,提示纤维蛋白原及血小板功能明显减退^[21]。因此,根据出血情况,动态监测凝血功能变化十分重要。自体血液回输技术可回收丢失的红细胞,但无法解决凝血因子、血小板计数、纤维蛋白原浓度下降的问题^[22],在手术中应用时需予以全面关注。

3.3 围手术期治疗对凝血功能的影响

神经外科治疗方案的选择可使围手术期的凝血功能产生变化。凝血功能亢进的因素包括:脱水及类固醇激素治疗导致的血液浓缩状态,卧床导致的双下肢静脉回流缓慢,中心静脉置管时的血管内皮损伤,放疗、化疗和抗血管生成药物的直接细胞毒性作用^[23]。凝血功能减退的因素包括:抗血小板及抗凝治疗,抗癫痫治疗^[24],术中的循环管理方案等。Golparvar 等^[25]的研究发现,在胶质瘤患者术中应用 10 ml/kg 的羟乙基淀粉,血栓形成速度减慢,纤溶加快,整体凝血功能受到抑制。相比之下,等容量的乳酸林格液对凝血功能的抑制作用小于琥珀酰明胶及羟乙基淀粉^[26]。术中血小板及新鲜冰冻血浆的输注可以维持较好的凝血功能利于止血,但不必要的输血却可能增加潜在的并发症^[9]。

3.4 特殊类型脑肿瘤的凝血功能变化

尿崩症患者常合并明显的水电解质紊乱,VTE 发生率可达 30%^[27],其主要机制是肿瘤影响下丘脑-神经垂体功能,导致渴觉的丧失及抗利尿激素分泌减少,机体发生严重脱水伴高钠血症、血液浓缩^[28]。接受大剂量性激素及糖皮质激素治疗的患者,术后 VTE 的发生风险将进一步增加,此类患者在加强血液渗透压、电解质的监测的同时应注意监测凝血功能。

4 围手术期凝血功能障碍及并发症的治疗

4.1 完善术前凝血功能检查及用药史

脑肿瘤患者术前应明确抗血小板药物及抗凝药用药史。在术前标准凝血功能的基础上,高危患者(如慢性肝、肾功能不全的患者)应筛查血小板功能,如进行旋转式血栓弹力计(rotational thromboelastometry, ROTEM)检查或者 TEG 试验。

4.2 术后出血预防及处理

脑肿瘤进展较快的限期手术患者需考虑逆转策略。阿司匹林或氯吡格雷等抗血小板治疗一般术前停 5~10 d,复查血小板聚集率,术中血小板功能低下最有效的逆转策略是补充血小板。Naidech 等^[29]在急性脑出血的患者中,观察到静脉注射去氨加压素可促进释放血管性血友病因子,改善血小板活性,减少颅内出血,可在补充血小板的同时联合使用去氨加压素减少出血。

口服华法林抗凝的患者,可单次静脉给予维生素 K 10 mg 拮抗。如维生素 K 快速拮抗效果差,首选联合凝血酶原浓缩物复合物(prothrombin complex concentrates, PCCs),次选新鲜冰冻血浆。国际标准化比值(international normalized ratio, INR)<1.4 后手术治疗较为安全^[30]。

非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs, 又称新型口服抗凝药)包括凝血 II 因子抑制剂(达比加群等)和 Xa 抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班、贝曲西班等)。NOACs 起效快,1~3 h 达抗凝效果峰值,半衰期 10~14 h。一旦发生出血应立即停药,在末次给药 4 h 内,口服活性炭吸附可降低药物吸收^[31],NOACs 致颅内出血风险不高于华法林,APTT、TT 及血小板黏弹性实验均可用于监测凝血功能异常^[32],术中使用血小板黏弹性试验较为便捷。目前有 3 种 NOACs 拮抗剂仍处于研究中:idaracizumab(逆转达比加群)、andexanet(逆转阿哌沙班、贝曲西班、利伐沙班以及肝素)、ciraparantag(可逆转所有 NOACs 和肝素)^[33],均未在国内批准上市。而无拮抗剂时,最常用的是 PCCs,可以逆转 NOACs 的抗凝作用,将 PT 及 TT 恢复到接近正常水平^[14]。当出血风险控制后,需考虑术后恢复抗凝治疗,避免缺血并发症及后续不良事件的风险^[34]。

抗纤溶药(如氨甲环酸),可抑制血凝块降解,多用于治疗外伤、心脏、骨科手术患者的大出血。近

期一项荟萃分析发现,术中应用氨甲环酸可能利于减少脑内出血和血肿扩大的风险,仅轻微增加缺血性不良事件的风险^[35]。因此,脑肿瘤术中大出血时应用氨甲环酸可能有助于减少出血。

4.3 术后血栓预防及处理

脑肿瘤患者术后需根据出血及 VTE 风险决定是否行抗凝治疗。2016 年 ITAC-CME 的指南中指出,脑肿瘤不是 VTE 抗凝治疗的禁忌证,目前药物预防 VTE 首选低分子肝素,次选利伐沙班抗凝治疗,联合使用间歇充气加压装置及梯度压力弹力袜可进一步降低下肢静脉血栓的风险^[36]。荟萃分析证实,围手术期预防性应用低分子肝素可显著降低神经外科手术后下肢静脉血栓和肺栓塞的发生率^[37]。术后持续高风险患者应在心血管内科的指导下,将围手术期低分子肝素过渡为长期抗血栓治疗。相比于华法林,NOACs 具有半衰期更短,且无需常规监测凝血功能等优点,在恶性肿瘤术后化疗的高危人群中应用日渐增多。然而,两项国际多中心的随机对照实验中已观察到,应用利伐沙班抗凝患者 VTE 的发生率为 6%,风险比(hazard ratio, HR)为 0.66,大出血的发生率为 2%(HR=1.96)^[38],而阿哌沙班抗凝后 VTE 的发生率为 4.2%(HR=0.42),大出血的发生率 3.5%(HR=2.0)^[39],表明 NOACs 虽可有效降低 VTE 的发生率,但也增加了出血风险,因此其在脑肿瘤手术患者中应用需均衡利弊。

术前合并多项凝血功能异常的风险时,尽可能在术前纠正,限期手术尽量在手术期间监测血小板黏弹性试验,综合评估各凝血组分功能,进行个体化治疗。术后早期继续监测,预防颅内出血,术后远期应注意高血栓风险人群长期抗凝的衔接问题。

5 展 望

人口老龄化、术前治疗的多样化、新型口服抗凝药的推广等使围手术期凝血功能更加复杂多变,加强脑肿瘤患者围手术期凝血功能的动态监测,识别相关危险因素,制定个体化防治方案,有望减少术后凝血相关并发症,促进患者早期康复,提高患者远期生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Nittby HR, Maltese A, Ståhl N. Early postoperative haematomas

in neurosurgery [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158 (5): 837-846. DOI:10.1007/s00701-016-2778-4.

- [2] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1): 3-14. DOI:10.1007/s11239-015-1311-6.
- [3] Jeraq M, Cote DJ, Smith TR. Venous thromboembolism in brain tumor patients [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 906: 215-228. DOI: 10.1007/5584_2016_117.
- [4] Spinazzi EF, Shastri D, Raikundalia M, et al. Impact of venous thromboembolism during admission for meningioma surgery on hospital charges and postoperative complications [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 59: 218-223. DOI:10.1016/j.jocn.2018.09.018.
- [5] 郑伟, 俞洪, 康仙慧, 等. 血小板在肝移植中功能及应用的再认识 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40 (6): 598-601. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.06.020.
- [6] Zighetti ML, Fontana G, Lussana F, et al. Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(5): e49-e52. DOI:10.1111/epi.12952.
- [7] Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, et al. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, 139(5): 665-673. DOI:10.5858/arpa.2014-0170-OA.
- [8] Cote DJ, Dubois HM, Karhade AV, et al. Venous thromboembolism in patients undergoing craniotomy for brain tumors: A U.S. nationwide analysis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(8): 870-876. DOI:10.1055/s-0036-1592306.
- [9] Streiff MB, Ye X, Kickler TS, et al. A prospective multicenter study of venous thromboembolism in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: hazard rate and risk factors [J]. *J Neurooncol*, 2015, 124(2): 299-305. DOI:10.1007/s11060-015-1840-z.
- [10] Thaler J, Ay C, Kaider A, et al. Biomarkers predictive of venous thromboembolism in patients with newly diagnosed high-grade gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16 (12): 1645-1651. DOI:10.1093/neuonc/nou106.
- [11] Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, et al. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile [J]. *J Neurooncol*, 1992, 14(2): 119-125. DOI:10.1007/bf00177615.
- [12] Unruh D, Schwarze SR, Khoury L, et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132(6): 917-930. DOI:10.1007/s00401-016-1620-7.
- [13] Gerlach R, Tölle F, Raabe A, et al. Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study [J]. *Stroke*, 2002, 33 (6): 1618-1623. DOI:10.1161/01.str.0000017219.83330.ff.
- [14] Robba C, Bertuetti R, Rasulo F, et al. Coagulation management in patients undergoing neurosurgical procedures [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(5): 527-533. DOI:10.1097/ACO.0000000000000496.
- [15] Brecknell JE, McLean CA, Hirano H, et al. Disseminated intravascular coagulation complicating resection of a malignant meningioma[J]. *Br J Neurosurg*, 2006, 20(4): 239-241. DOI:10.

- 1080/02688690600852647.
- [16] Franchini M, Montagnana M, Targher G, et al. Pathogenesis, clinical and laboratory aspects of thrombosis in cancer [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2007, 24(1): 29-38. DOI:10.1007/s11239-007-0028-6.
 - [17] Navone SE, Guarnaccia L, Locatelli M, et al. Significance and prognostic value of the coagulation profile in patients with glioblastoma: implications for personalized therapy [J]. *World Neurosurg*, 2019, 121: e621-e629. DOI:10.1016/j.wneu.2018.09.177.
 - [18] Hua Y, Tang L, Keep RF, et al. The role of thrombin in gliomas [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3 (9): 1917-1923. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01446.x.
 - [19] De Luca C, Colangelo AM, Alberghina L, et al. Neuro-immune hemostasis: homeostasis and diseases in the central nervous system[J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 459. DOI:10.3389/fncel.2018.00459.
 - [20] Guo X, Zhang F, Wu Y, et al. Coagulation alteration and deep vein thrombosis in brain tumor patients during the perioperative period [J]. *World Neurosurg*, 2018, 114: e982-e991. DOI:10.1016/j.wneu.2018.03.128.
 - [21] 罗圆圆, 汪德清, 周玲玲, 等. 体外模拟大量失血模型输血前凝血功能研究 [J]. *中国输血杂志*, 2018, 31 (11): 1237-1239. DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2018.11.007.
 - [22] Guo XY, Duan H, Wang JJ, et al. Effect of intraoperative using cell saver on blood sparing and its impact on coagulation function [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2004, 26 (2): 188-191.
 - [23] Goh KY, Tsoi WC, Feng CS, et al. Haemostatic changes during surgery for primary brain tumours [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63(3): 334-338. DOI:10.1136/jnnp.63.3.334.
 - [24] 黄宇明, 李志梅, 赵永青, 等. 抗癫痫药物影响血浆纤维蛋白原水平分析 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2007, 15 (3) : 189-190, 193. DOI:10.3969/j.issn.1006-351X.2007.03.011.
 - [25] Golparvar M, Saghaei M, Hamidi H, et al. Comparative evaluation of the effects of hydroxyethyl starch on coagulation state of patients during brain tumor surgeries in comparison to crystalloids by thromboelastography[J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19 (1): 8-12.
 - [26] 宋玉洁, 徐振东, 薛庆生, 等. 离体应用促凝药对液体稀释后凝血功能的影响 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 39(8): 732-735, 750. DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4378.2018.08.005.
 - [27] Crowley RK, Sherlock M, Agha A, et al. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66 (4): 475-482. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02754.x.
 - [28] Miljic D, Miljic P, D oknic M, et al. Adipsic diabetes insipidus and venous thromboembolism (VTE): recommendations for addressing its hypercoagulability [J]. *Hormones (Athens)*, 2014, 13(3): 420-423. DOI:10.14310/horm.2002.1496.
 - [29] Naidech AM, Maas MB, Levasseur-Franklin KE, et al. Desmopressin improves platelet activity in acute intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2014, 45 (8): 2451-2453. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.006061.
 - [30] Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: executive summary. A statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and the society of critical care medicine[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(12): 2251-2257. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002057.
 - [31] Ollier E, Hodin S, Lanoiselée J, et al. Effect of activated charcoal on rivaroxaban complex absorption [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(7): 793-801. DOI:10.1007/s40262-016-0485-1.
 - [32] Bliden KP, Chaudhary R, Mohammed N, et al. Determination of non-Vitamin K oral anticoagulant (NOAC) effects using a new-generation thrombelastography TEG 6s system [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 43 (4): 437-445. DOI:10.1007/s11239-017-1477-1.
 - [33] Levy JH, Douketis J, Weitz JI. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15 (5): 273-281. DOI:10.1038/nrcardio.2017.223.
 - [34] Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage[J]. *JAMA*, 2015, 313(8): 824-836. DOI:10.1001/jama.2015.0846.
 - [35] Hu W, Xin Y, Chen X, et al. Tranexamic acid in cerebral hemorrhage: a meta-analysis and systematic review [J]. *CNS Drugs*, 2019, 33 (4): 327-336. DOI:10.1007/s40263-019-00608-4.
 - [36] Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(10): e452-e466. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30369-2.
 - [37] Wang X, Zhou YC, Zhu WD, et al. The risk of postoperative hemorrhage and efficacy of heparin for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism in adult patients undergoing neurosurgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Investig Med*, 2017, 65 (8): 1136-1146. DOI:10.1136/jim-2016-000235.
 - [38] Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (8): 720-728. DOI:10.1056/NEJMoa1814630.
 - [39] Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 711-719. DOI:10.1056/NEJMoa1814468.

(本文编辑:华云)