

# 药物预防骨科术后深静脉血栓的研究进展

戴滨\*(天津市天津医院药剂科,天津 300211)

中图分类号 R973\*.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0938-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.29

**摘要** 目的:为骨科手术患者采用药物预防深静脉血栓提供参考。方法:查阅国内、外近年来的相关文献进行综述。结果与结论:选用疗效确切、出血风险小的抗凝药,注意血栓预防的开始时间和持续时间,制订合理的药物治疗方案是预防骨科手术患者深静脉血栓的关键。

**关键词** 骨科;围术期;静脉血栓;预防

骨科术后由于创伤、应激和制动等因素导致血流缓慢、血液淤滞,易发生深静脉血栓(DVT)。DVT是一种严重的骨科术后并发症,不仅会增加患者的经济负担、浪费大量的医疗资源,还可能因继发肺栓塞(PE)而导致患者死亡。因此,预防骨科术后DVT至关重要。现对其药物预防措施综述如下。

## 1 预防DVT的常用药物

### 1.1 作用于血小板的药物

阿司匹林或环氧化酶1抑制剂已被用于临床预防血栓<sup>[1]</sup>。小剂量阿司匹林(50~100 mg/d)对抑制血小板活性是有效的,此剂量明显小于抗炎所需的剂量。

美国的一项研究显示,使用小剂量阿司匹林预防低风险患者骨科术后血栓形成是安全和有效的。试验包括1 568例髌和膝置换患者<sup>[2]</sup>。目前不推荐阿司匹林单独用于骨科围术期DVT的预防,因为阿司匹林与其他药物相比效果不明显。然而,Berend KR等<sup>[3]</sup>和Donohe CL等<sup>[4]</sup>认为,阿司匹林合并物理方法预防致死性PE在一定条件下是有效的。

### 1.2 普通肝素(UFH)

UFH是不同分子量的混合物,分子质量在3 000~30 000之间,平均为15 000。UFH通过静脉和皮下给药都是有效的,而口服无效。与华法林相比,UFH起效快、半衰期短。UFH自1916年被McLean发现以来,一直用于抗凝。UFH可与抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)结合,进而灭活凝血酶,不仅可防止纤维生成,而且能抑制V因子和Ⅷ因子激活血栓形成。因此,UFH可起到抗凝和抗栓的作用。治疗程度可用活化部分凝血酶时间(APTT)来反映。由于UFH快速的血浆清除率,需要不断调整剂量而使APTT控制在正常对照组患者的1.2~1.5倍。

对于中、低风险患者,小剂量的UFH疗法可使DVT和PE发生率降低,但对于DVT和PE高风险患者则效果不佳。这些患者需要监测APTT,通过调整剂量以达到理想的效果。UFH

过量可用鱼精蛋白来逆转。每1 mg鱼精蛋白可中和约100 u的UFH。

UFH的缺点是药动力学参数不稳定,需要监测APTT来调整剂量。半衰期短、生物利用度低和口服药缺乏也是该药的不利因素。另外,有少数患者(2%~4%)对UFH引起的小血小板减少症(HIT)非常敏感。这是一种由抗体介导的不良反应,能导致动、静脉血栓。HIT常预示血小板突然下降50%以上。

### 1.3 低分子肝素(LMWH)

LMWH是通过采用各种生物和化学方法对UFH进行人工合成,保留了UFH独有的能与ATⅢ相结合的戊糖基。其平均分子质量为4 500,多糖侧链由UFH分子的18 u下降到13 u。其侧链长度下降而分子提高APTT的能力并未下降,与ATⅢ结合的能力也得到了保留。LMWH不需监测APTT或者国际标准化比值(INR),给药方便,可在门诊使用。

LMWH有更高的生物利用度(约90%,UFH仅为29%),半衰期也延长到了4 h(UFH为1 h)。LMWH的抗凝能力和抗栓活性均有所提高。在实验模型和动物研究中,LMWH造成的微循环出血也比UFH少,但人体试验还未进行。Meta分析显示,与小剂量UFH、调整剂量UFH和华法林等预防DVT方案相比,LMWH预防效果要好,且没有出血性并发症的增加<sup>[5-6]</sup>。LMWH可抑制血栓形成,但不影响血小板聚集和纤维蛋白原与血小板结合,故出血的可能性小。另外,由UFH引起的小血小板减少和骨质疏松、华法林引起的肝损伤和营养不良,LMWH都鲜有报道。

### 1.4 Xa因子抑制剂

近年研制的口服药利伐沙班(Rivaroxaban),是骨科术后的一种新型抗凝药。它是一种高选择性的Xa因子抑制剂,2011年7月被美国FDA批准用于全膝置换(TKR)和全髌置换(THR)术后预防DVT和PE。现已有大量的骨科术后使用利伐

dilatation could reflect nitrate tolerance in patients with coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 120(3): 351.

[21] Baan M, Sherding RG, Johnson SE. Effects of zinc-L-carnosine and vitamin E on aspirin-induced gastroduodenal injury in dogs[J]. *J Vet Intern Med*, 2011, 25(1): 39.

[22] Zhou Q, Zhou Y, Liu W. Low magnesium stimulated prostacyclin generation in cultured human endothelial

cells[J]. *Magnes Res*, 2008, 21(3): 177.

[23] Van Laecke S, Vanholder R. Magnesium and vascular dysfunction in malignant hypertension[J]. *Hypertension*, 2011, 58(2): e7.

[24] Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26(1): 35.

\* 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 022-28322056。E-mail: daibincn@sina.com

(收稿日期:2012-07-03 修回日期:2012-08-29)

沙班的Ⅲ期临床试验报道,每天1次服用利伐沙班在预防骨科术后DVT和PE方面比皮下注射依诺肝素更有优势<sup>[7-10]</sup>。

在一项利伐沙班预防THR术后DVT的随机研究(利伐沙班组869例,依诺肝素组864例)中,利伐沙班组的DVT发生率和死亡率为2%,依诺肝素组为9.3%( $P<0.001$ );主要的出血发生率利伐沙班组与依诺肝素组均为0.1%<sup>[11]</sup>。

利伐沙班是第一个在美国上市的口服Xa凝血因子抑制剂,对预防骨科术后DVT的疗效优于依诺肝素,且安全性与依诺肝素相似。利伐沙班每天1次口服固定剂量,无需监测凝血功能,口服后吸收快,生物利用度达60%~80%,现已成为临床抗凝的新选择。

磺达肝素钠是合成的戊多糖,间接抑制Xa因子,选择性地与ATⅢ结合,抑制血栓的形成和发展。磺达肝素钠起效快、半衰期长(18h),可于术后6~8h开始给药,皮下注射生物利用度高;对骨科术后DVT的预防比依诺肝素强,出血风险与依诺肝素相似,是理想的骨科围术期抗凝药<sup>[12-13]</sup>。2008年美国临床药理学学会(ACCP)《抗栓和溶栓临床实践指南》(第8版)给予磺达肝素钠与低分子肝素同样强烈的推荐力度<sup>[14]</sup>。

### 1.5 香豆素类

香豆素类是一类口服抗凝药,有抗维生素K的作用。香豆素类药通过抑制生物过程必需的羧基化来起到抗凝作用。其代表药物华法林是一种价格低廉的口服药,目前美国使用较为广泛<sup>[15]</sup>。

华法林含2个异构体混合体,左、右旋比例大致相当,可以很快地被胃肠道吸收并与血浆蛋白结合;虽然有很高的生物利用度,但需36~72h达到稳态浓度;有效剂量有个体差异。另外,药物之间的相互作用和疾病都会影响该药的药动学参数,因此需不断监测。华法林的效果可通过凝血酶原时间(PT)监测,临床已用INR代替。作为DVT的预防,理想的INR值在2~3之间,目标值是2.5。华法林用于THR术后DVT预防DVT发生率可降低达60%,其中近端DVT降低70%<sup>[15]</sup>。

华法林的优势在于口服给药、患者依从性好;缺点包括起效慢、需要频繁监测以获得稳态等。调整剂量的华法林,一般术前晚上开始服用,一直持续到术后出院。INR目标值直到术后第3天才能达到,如INR>3有增加出血的危险;另外,华法林易受富含维生素K的食物和药物的影响。

### 1.6 凝血酶抑制剂

骨科术后抗凝也可选择凝血酶抑制剂。达比加群是直接凝血酶抑制剂,由勃林格殷格翰公司研发,具有可口服、强效、无需特殊用药监测、药物相互作用少等特点<sup>[16]</sup>。Salazar CA等<sup>[17]</sup>研究发现,凝血酶抑制剂预防DVT的作用与低分子肝素、维生素K抑制剂相当,但发生出血性并发症的风险更大。在其预防DVT的Ⅲ期临床试验中,Eriksson BI等<sup>[18]</sup>在进行的随机、双盲试验中发现,对施行THR术的患者,达比加群的有效性和安全性等同于伊诺肝素。

### 1.7 中药

近年来,有部分学者进行了中西药联用或单纯以中药预防骨科术后DVT的研究,结果表明有效,且出血并发症更少、更安全<sup>[19-20]</sup>。但由于中药预防骨科术后DVT的相关研究较少,现仍缺乏循证医学方面的依据。

## 2 骨科术后预防DVT的时机和时限

### 2.1 时机

欧洲一般在术前10~12h开始抗凝治疗,而北美是从术

后12~24h开始<sup>[21]</sup>。我国多数医院参照美国的预防方式,即术后使用LMWH预防,但也有医院在术前开始使用。目前建议手术4~6h后给以半量抗凝药,或术后12~24h后给以全量抗凝药<sup>[22]</sup>。Raskob GE等<sup>[23]</sup>研究发现,术前应用LMWH易造成出血且抗凝效果不佳。该研究比较了围手术期不同时间给予相同剂量的LMWH,结果术后6h开始给药抗凝效果最佳且不增加出血风险。Papakostidis C等<sup>[24]</sup>也认为,初次抗凝时间应选择术后6~9h,术后2h开始抗凝会增加出血风险,也未提高预防效果。ACCP《血栓形成预防指南》(第8版)<sup>[25]</sup>未给出明确的初次抗凝时间,但对于高出血风险患者,初次抗凝应选在术后12~24h。

Bergqvist D等<sup>[26]</sup>的研究建议术后6h开始使用半量抗凝药,预防DVT更有效而且无明显风险。有出血风险的患者应延迟到术后12~24h。在一个包括33个试验的Meta分析中,Leonardi MJ等<sup>[27]</sup>报道DVT预防的患者中约有3%发生出血并发症,值得重点关注。

### 2.2 时限

ACCP《血栓形成预防指南》(第8版)<sup>[25]</sup>推荐骨科术后血栓预防应持续10d以上,而THR和TKR以及髌骨骨折患者应将抗凝时间延长到术后10~35d。Schellong S等<sup>[28]</sup>通过对238例患者的研究发现,尽管在骨科术后使用了长达36.8d的抗凝药进行预防,但仍有9.9%的患者发生DVT。Kher A等<sup>[29]</sup>认为,4~5周的疗程比在医院内7~15d的疗程效果要好50%左右。目前,延长骨科术后的预防时间在实施过程中有一定困难,因为我国大多数常用抗凝药需要注射,患者出院通常意味着中断治疗。因此,口服抗血栓药将成为一种新方法。

## 3 骨科围术期血栓预防建议

作为抗凝领域内权威指南之一,ACCP《抗栓和溶栓临床实践指南》(第8版)在《CHEST》上刊登,对第7版进行了进一步更新,提出很多新的观点和建议。不同骨科手术静脉血栓的发生率不同,所以预防方法也存在差异。

THR患者建议术前12h和/或术后12~24h给予LMWH,或术后4~6h给予半量,第2天给予全量。另一方案是术后6~8h给予磺达肝素2.5mg或术后应用华法林(INR目标值2.5,范围2~3)。第七届ACCP会议上报告的5个试验显示,使用LMWH组患者比华法林组患者DVT发生率下降33%,但出血发生率未增加。欧洲一项研究显示,术后使用磺达肝素(2.5mg)比依诺肝素(术后40mg)静脉血栓发生率下降50%而未增加出血风险<sup>[30]</sup>。

TKR患者建议术后12~24h使用LMWH,术后6~8h使用磺达肝素(2.5mg)或者调整华法林剂量(术前和/或术后使用,INR目标值2.5,范围2~3)。另外,间歇充气加压装置(IPC)也可作为辅助治疗方案。

髌骨骨折患者在出血可控的条件下可选择LMWH、磺达肝素或调整华法林剂量(INR目标值2.5,范围2~3),也可使用小剂量UFH。阿司匹林单独使用未被推荐。

膝部关节镜手术患者不用常规预防血栓形成。如有额外的DVT风险,如止血带使用时间长,可给予LMWH预防。

脊柱手术如无附加风险,不推荐抗凝预防。如有术后高风险可使用小剂量UFH、LMWH或IPC。如多风险可考虑机械方法和药物方法联合使用。Epstein NE<sup>[31]</sup>的一项包括139例脊柱患者的研究显示,在接受IPC和早期活动治疗后DVT的发生率为2.8%,PE发生率为0.7%。

## 4 讨论

综上,骨科手术是DVT发生的危险因素,特别是致命性PE是骨科围术期最危险的并发症之一。因此,正确评价骨科围术期DVT高危患者,并及时给予适当的药物预防和物理预防,是防止骨科围术期DVT发生的关键。

### 参考文献

- [ 1 ] Snyder BK.Venous thromboembolic prophylaxis: the use of aspirin[J].*Orthop Nurs*,2008,27(4):225.
- [ 2 ] Vulcano E, Gesell M, Esposito A, et al. Aspirin for elective hip and knee arthroplasty: a multimodal thromboprophylaxis protocol[J].*Int Orthop*,2012,36(10):1 995.
- [ 3 ] Berend KR, Lombardi AV Jr. Multimodal venous thromboembolic disease prevention for patients undergoing primary or revision total joint arthroplasty: the role of aspirin[J].*Am J Orthop*,2006,35(1):24.
- [ 4 ] Donohe CL, Sayana MK, Thakral R, et al. Aspirin for lower arthroplasty thromboprophylaxis: review of international guidelines[J].*Ir J Med Sci*,2011,180(3):627.
- [ 5 ] Christie S, Thibault-Halman G, Casha S.Acute pharmacological DVT prophylaxis after spinal cord injury[J].*J Neurotrauma*,2011,28(8):1 509.
- [ 6 ] Sobieraj DM, Coleman CI, Tongbram V, et al.Comparative effectiveness of low-molecular-weight heparins versus other anticoagulants in major orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis[J].*Pharmacotherapy*,2012,32(9):799.
- [ 7 ] Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al.Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial[J].*Lancet*,2009,373(9 676):1 673.
- [ 8 ] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J].*N Engl J Med*,2008,358(26):2 765.
- [ 9 ] Kwong LM.Rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: a new option for thromboprophylaxis[J].*Orthopedics*,2012,35(6):932.
- [10] Eriksson BI, Rosener N, Friedman RJ.Concomitant use of medication with antiplatelet effects in patients receiving either rivaroxaban or enoxaparin after total hip or knee arthroplasty [J].*Thromb Res*,2012,130(2):147.
- [11] Gulseth MP, Michaud, Nutescu EA.Rivaroxaban: An oral direct inhibitor of factor Xa[J].*Am J Health Syst Pharm*,2008,65(16):1 520.
- [12] Mismetti P, Samama CM, Rosener N, et al.Venous thromboembolism prevention with fondaparinux 1.5 mg in renally impaired patients undergoing major orthopaedic surgery.A real-world, prospective, multicentre, cohort study[J].*Thromb Haemost*,2012,107(6):1 151.
- [13] Donath L, Lützner J, Werth S, et al.Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis with fondaparinux or low molecular weight heparin in a large cohort of consecutive patients undergoing major orthopaedic surgery - findings from the ORTHO-TEP registry[J].*Br J Clin Pharmacol*,2012,74(6):947.
- [14] Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al.Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines(8th Edition) [J].*Chest*,2008,133(6):71.
- [15] Markel DC, York S, Liston MJ, et al.Venous thromboembolism: management by American Association of Hip and Knee Surgeons[J].*J Arthroplasty*,2010,25(1):3.
- [16] Schulman S, Majeed A.A benefit-risk assessment of dabigatran in the prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery[J].*Drug Saf*,2011,34(6):449.
- [17] Salazar CA, Malaga G, Malasquez C, et al.Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement[J].*Cochrane Database Syst Rev*,2010,13(4):5 981.
- [18] Eriksson BI, Dahl OE, Rosener N, et al.Re-model Study Group.Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the Re-model randomized trial[J].*J Thromb Haemost*,2007,5(11):2 178.
- [19] 蒋科卫,温建民,毕春强,等.益气活血中药预防骨科大手术后深静脉血栓的临床观察[J].北京中医药大学学报:中医临床版,2010,17(1):7.
- [20] 刘忠玉,辛景义.脉血康胶囊预防创伤骨科下肢深静脉血栓的临床观察[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(7):631.
- [21] Rocha E, Imberti D, Paschina E.Low-molecular-weight heparins: before or after surgery[J].*Clin Drug Investing*,2007(5):357.
- [22] 中华医学会骨科学分会.中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J].中华骨科杂志,2009,29(6):602.
- [23] Raskob GE, Hirsh J.Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery[J].*Chest*,2003,124(6):379.
- [24] Papakostidis C, Harwood PJ, Karadimas EJ, et al.The timing of drug administration for thromboprophylaxis following orthopaedic surgery: evidence and controversies related to treatment initiation and duration[J].*Curr Vasc Pharmacol*,2011,9(1):11.
- [25] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al.Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J].*Chest*,2008,133(6):381.
- [26] Bergqvist D, Hull RD. Effective thromboprophylaxis administered close to the time of major orthopedic surgery: a review[J].*Am J Orthop*,2006,35(5):226.
- [27] Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. The rate of bleeding complications after pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis: a systematic review of 33 randomized controlled trials[J].*Arch Surg*,2006,141(8):790.
- [28] Schellong S, Hesselseherd HJ, Pasr WD, et al.Rates of

# 化疗联合分子靶向药物治疗三阴性乳腺癌的研究进展

唐小飞<sup>1\*</sup>,董志<sup>1#</sup>,傅洁民<sup>2</sup>,曾凡新<sup>2</sup>(1.重庆医科大学药学院药理教研室,重庆 400016;2.重庆医药工业研究院,重庆 400061)

中图分类号 R979.1<sup>9</sup>;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0941-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.30

**摘要** 目的:对化疗联合分子靶向药物治疗三阴性乳腺癌的研究进展进行综述,为三阴性乳腺癌的临床治疗提供理论依据。方法:根据国内外的文献报道,综述了针对三阴性乳腺癌的化疗、分子靶向治疗以及化疗联合分子靶向药物治疗等主要研究内容。结果与结论:针对三阴性乳腺癌的化疗和分子靶向治疗的研究取得了一定的成果,但是目前尚缺乏针对三阴性乳腺癌的临床治疗指南;而化疗联合分子靶向药物治疗比单一治疗策略效果更好,临床获益更大。

**关键词** 三阴性乳腺癌;化疗;靶向治疗;表皮生长因子

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤,其发病率在世界范围内呈上升趋势<sup>[1]</sup>,其中三阴性乳腺癌(TNBC)占10%~20%<sup>[2-3]</sup>。TNBC即为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和表皮生长因子受体2(HER-2)均为阴性表达的乳腺癌。TNBC的生物学行为和临床病理特征具有一定的特殊性,如肿块直径较大,发生淋巴结、脊髓、脑膜、脑、肝和肺的转移率较高,也可发生骨转移,并且是否转移与肿瘤的大小无关<sup>[4]</sup>。TNBC虽然对放疗敏感,且放疗局控率较好,但尚缺乏针对TNBC的化疗指南,其复发率较高、预后较差。然而随着生物技术的不断发展,TNBC发生、发展中的各种机制不断被发现,为TNBC的分子靶向治疗提供了有力的依据。目前针对化疗药物联合分子靶向药物治疗TNBC也进行了广泛的研究。

## 1 TNBC的化疗

研究<sup>[5]</sup>表明,与其他类型的乳腺癌相比,TNBC对化疗药物有较高的敏感性。可能与TNBC患者大部分为乳腺癌易感基因1(BRCA1)突变携带者有关。BRCA1的作用主要是通过同源重组参与基因修复来维持基因组的稳定、调节细胞周期等,因此BRCA1失活也将增加那些破坏DNA的化疗药物的敏感性。目前主要用于TNBC治疗的化疗药物包括蒽环类、紫杉醇类和铂类。由于它们均存在潜在的耐药机制,因此化疗时一般都采用多药联合和序贯化疗。目前较好的方案有环磷酰胺+表阿霉素+5-氟尿嘧啶(5-FU)序贯多西紫杉醇、阿霉素序贯多西紫杉醇、阿霉素+环磷酰胺序贯紫杉醇、环磷酰胺+甲氨蝶呤+5-FU以及紫杉类+卡铂等<sup>[6-9]</sup>。

根据目前的多项研究表明,TNBC是一种对化疗比较敏感

的肿瘤。化疗能够提高患者的病理完全缓解率,并且绝大部分TNBC患者都有临床完全缓解或部分缓解。通过化疗还能增加TNBC患者的无瘤生存率和总生存率。不过,针对TNBC的化疗方案还有待进一步研究,使TNBC的临床治疗更加完善。

## 2 TNBC的分子靶向治疗

肿瘤的分子靶向治疗,是指在细胞分子水平上,药物特异地针对明确的致癌位点(肿瘤细胞内的一个蛋白分子或基因片段)发生作用,通过阻断肿瘤细胞或相关细胞的信号转导,控制细胞基因的表达,从而抑制或杀死肿瘤细胞。虽然TNBC的多个激素受体及HER-2受体均为阴性表达,但随着TNBC分子特征研究的深入,越来越多潜在的位点被运用于靶向治疗药物的开发。多项研究结果显示,针对TNBC的分子靶向治疗主要的几个靶点及其相应的代表药物见表1。

表1 TNBC的治疗靶点及其代表药物

作用靶点	代表药物
表皮生长因子受体(EGFR)	吉非替尼(Gefitinib) <sup>[10-11]</sup> 、埃罗替尼(Erlotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、西妥昔单抗等
血管内皮生长因子(VEGF)	贝伐珠单抗、舒尼替尼、索拉非尼 <sup>[12]</sup> 、阿西替尼 <sup>[13]</sup> 等
多聚二磷酸腺苷核糖聚合物(PARP)	奥拉帕尼(Olaparib(AZD-2281))、Iniparib(BSI-201)、Veliparib(ABT-888)等 <sup>[14]</sup>
Src激酶	达沙替尼(Dasatinib)等 <sup>[15]</sup>
磷脂酰肌醇-3羟基激酶/酪氨酸和雷帕霉素(PKB/mTOR)	NVP-BEZ235 <sup>[16]</sup> 、LY294002 <sup>[17]</sup> 等
雌激素受体(AR)	比卡鲁胺(Bicalutamide) <sup>[18]</sup>
热休克蛋白90(HSP90)	阿螺旋霉素(Alvespimycin)(17-DMAG) <sup>[19]</sup>
胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)	BMS-754807 <sup>[20]</sup> 、AG1024
硫酸软骨素黏蛋白4(CSPG4)	单抗隆抗体(mAb) <sup>[21]</sup>
生长素	YM155 <sup>[22]</sup>

proximal deep vein thrombosis as assessed by compression ultrasonography inpatients receiving prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin after major orthopedic surgery[J].*Thromb Haemost*, 2005, 94(3):532.

[29] Kher A, Samama MM. Primary and secondary prophylaxis of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins, prolonged thromboprophylaxis an alternative to vita-

min katagonista[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(3):473.

[30] Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison[J]. *Lancet*, 2002, 359(9319):1715.

[31] Epstein NE. Efficacy of pneumatic compression stocking prophylaxis in the prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following 139 lumbar laminectomies with instrumented fusions[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2006, 19(1):28.

(收稿日期:2012-06-20 修回日期:2012-12-12)

\* 硕士研究生。研究方向:新药筛选与药理毒理。电话:023-62505956-844。E-mail:xf\_tang@126.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:神经药理学。电话:023-68486678。E-mail:zhidong073@hotmail.com