

· 老年人周围血管疾病诊治专栏 ·

## 下肢深静脉血栓后综合征相关危险因素研究进展

杜鑫, 贾文斌, 刘唯棕, 郝兴, 师柳明, 张玮, 马宏刚, 杨钰栋, 杨高潮, 王贵明\*

(山西医科大学第一医院血管外科, 太原 030002)

**【摘要】** 下肢深静脉血栓后综合征(PTS)是继发于下肢深静脉血栓形成(DVT)的一组疾病。目前 PTS 的发生机制尚不明确,但其较高的发病率及危害性已严重影响患者的生活质量。本文将对可能导致 PTS 的相关危险因素如性别、年龄、肥胖、遗传因素、急性期 DVT 的治疗方案、抗凝药物选择、DVT 复发、静脉曲张、是否穿戴弹力袜和下肢功能锻炼等进行综述,探讨降低 PTS 发生率的可能方案及干预措施。

**【关键词】** 危险因素;下肢深静脉血栓形成;血栓后综合征

**【中图分类号】** R658.3

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.12.198

## Research progress in risk factors of lower extremity deep vein post-thrombotic syndrome

DU Xin, JIA Wen-Bin, LIU Wei-Zong, HAO Xing, SHI Liu-Ming, ZHANG Wei, MA Hong-Gang, YANG Yu-Dong, YANG Gao-Chao, WANG Gui-Ming

(Department of Vascular Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi 030002, China)

**【Abstract】** Post-thrombotic syndrome (PTS) in lower extremity deep vein is a group of diseases secondary to lower extremity deep vein thrombosis (DVT). Although the pathogenesis of PTS remains unclear, its high incidence and harm seriously affect the patients' life quality. This article reviews its risk factors such as gender, age, obesity, genetic factors, treatment protocol for acute DVT, choice of anticoagulants, DVT recurrence, varicose veins, wearing stretch hoses, and functional exercises of the lower extremity, exploring possible solutions and interventions to reduce the incidence of PTS.

**【Key words】** risk factors; deep vein thrombosis; post-thrombotic syndrome

Corresponding author: WANG Gui-Ming, E-mail: 13513649533@126.com

下肢深静脉血栓后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS)是由下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)引起的,病程进展以慢性静脉功能不全为主要表现,临床表现为患肢的肿胀、浅静脉扩张、皮肤湿疹及色素沉着等,严重时还可出现反复的下肢静脉性溃疡,极大影响了患者的生活和工作。据报道,即使经过标准的抗凝治疗,仍有 20%~50% 的 DVT 患者发生 PTS,其中 5%~10% 可发展为严重 PTS<sup>[1,2]</sup>。PTS 发生的病理生理学改变复杂,发病机制尚不明确,目前认为主要是血栓形成导致静脉管腔阻塞、部分再通、瓣膜破坏造成静脉血液反流以及小腿肌肉泵功能减退等,最终导致患肢静脉高压,从而产生一系列症状和特征。有研究显示,PTS 对患者生活质量的影响已经超过了慢性肺病和糖尿病,严重的 PTS 对患者的影响与充血性心脏病和癌症相当<sup>[3,4]</sup>。PTS 的临床症状多样,尚缺乏有效的预防

和治疗手段。既往 PTS 未能引起临床医师的足够重视,可能是因为没有统一的诊断“金标准”,临床缺乏对其高发生率的认识。近年来,随着对 PTS 发病机制研究的逐渐深入及相关诊疗新技术的出现,根据具体病变类型和相关临床症状采取的个体化治疗方案,可通过缓解患肢症状降低 PTS 的发生率。

有学者认为,周围型 DVT 由于侧支循环建立及再通率高,严重 PTS 的发生率相对较低,此类患者临床多采用如抬高患肢、穿戴弹力袜等保守治疗方式。确诊 DVT 后给予患者有效的抗凝治疗并适当延长抗凝周期可降低 PTS 的发生率<sup>[5]</sup>。而对于一些中央型(或混合型)的肢体肿胀严重甚至是股青肿的 DVT 患者,减容联合腔内血管成形术可快速清除血栓,短期内迅速缓解症状。早期行减容术还可减少瓣膜在血栓机化过程中造成的损害,有效预防 PTS 的发生<sup>[6,7]</sup>。

PTS 形成机制复杂,危险因素较多且危害严重,

收稿日期: 2021-05-26; 接受日期: 2021-11-24

通信作者: 王贵明, E-mail: 13513649533@126.com

对PTS相关危险因素进行研究已成为医护人员的重点关注问题。本文就PTS相关危险因素的研究进展进行综述,以期临床更好地预防PTS发生和发展、改善DVT患者预后提供帮助。

## 1 年龄和性别

有研究发现,随着年龄的增加PTS发生风险也相应增加<sup>[8-10]</sup>,Kahn等<sup>[11]</sup>发现老年患者PTS的患病风险更高。但Tick等<sup>[12]</sup>的研究显示 $\geq 60$ 岁的DVT患者发生PTS的可能性较低。这种差异可能与患者的再就诊率低等原因有关。所以,对于老年患者来说,预防PTS的发生可能对老年患者的生活质量改善有积极作用。

在性别方面,荷兰的一项涉及1668例患者的大型病例对照研究显示,女性患者罹患PTS的风险高于男性<sup>[13]</sup>。Stain等<sup>[14]</sup>对406例患者的随访研究发现,男性患者PTS发生率较女性低。但有研究则显示男性较女性PTS发病率高<sup>[15]</sup>。最近的一项涉及3153例DVT患者的长期及短期随访研究发现<sup>[16]</sup>,女性患者1年内发生PTS的概率约为男性的1.7倍。总体上,年龄或性别与PTS发生及严重程度并没有明确的一致性关系,还有待多中心大样本量临床研究进一步总结。

## 2 肥胖

有学者认为肥胖是所有人发生静脉血栓栓塞症的危险因素。肥胖会使机体处于一种长期的慢性低炎症状态,在这种情况下,各种凝血因子和炎症因子等的综合作用会使血液处于高凝状态。同时,肥胖者因缺乏有效的功能锻炼,下肢肌肉泵功能较弱,会增加下肢的静脉压,造成静脉回流减缓,导致PTS的发生。有前瞻性的研究显示,较大的体质量指数(body mass index, BMI)伴随着高的PTS风险。也有研究发现, BMI $>25$ 是近端DVT后PTS发生的独立预测危险因素<sup>[15]</sup>。Galanaud等<sup>[17]</sup>的研究认为, BMI $>30$ 的肥胖患者PTS风险较非肥胖患者增加2倍。近年来,也有相关研究认为减重可能对PTS的预防有积极作用<sup>[16,18]</sup>。减重影响PTS的发生机制尚不清楚,但肥胖患者的血液容积增加,通过减肥降低中心静脉压有可能会降低PTS的风险。

## 3 遗传因素

下肢DVT的遗传性危险因素主要包括蛋白C、蛋白S缺乏或异常,抗凝血酶Ⅲ缺乏,高同型半胱氨酸血症,抗磷脂综合征,凝血酶原20210A基因变异及V因子Leiden突变等。有队列研究发现,存在V因子、凝血酶原基因位点突变或血浆中Ⅷ因子水平

较高的患者预后可能发展为PTS<sup>[15]</sup>。但Kahn等<sup>[19]</sup>研究却发现存在V因子、凝血酶原基因点突变的DVT患者,其PTS发生率较低。有研究对1657例患者分别进行了1年和8年的随访,发现蛋白C、蛋白S缺乏或异常,抗凝血酶Ⅲ缺乏,抗磷脂综合征,凝血酶原20210A基因变异, V因子Leiden突变,凝血酶原基因点突变或Ⅷ因子高水平等,均未对PTS的发生产生影响,但建议患者适当延长抗凝周期<sup>[16]</sup>。因此,目前尚没有足够证据表明遗传性危险因素可增加PTS的风险,同样,对于存在遗传性危险因素的患者是否需要延长抗凝治疗时间也存在争议。但部分学者认为,对于可能的遗传因素导致的易栓症患者,适当的延长抗凝周期对于患者预后积极的作用<sup>[20,21]</sup>。

## 4 DVT的治疗方案

有研究发现,与周围型相比,中央型DVT患者继发PTS风险增加2倍<sup>[14]</sup>。Sharifi等<sup>[22]</sup>的研究对患者行随机对照实验,发现与单纯抗凝相比,腔内治疗联合抗凝能显著降低急性中央型DVT患者6个月PTS的发生率。Enden等<sup>[23]</sup>研究发现,溶栓联合抗凝组髂股段静脉血栓的患者2年内PTS的发生率显著低于单纯抗凝组(41.1%和55.6%)。而另一项多中心的随机对照研究则认为,溶栓组与单纯抗凝组患者两年内PTS发生率或生活质量无明显差异,且溶栓组具有更高的出血风险<sup>[24]</sup>。ATTRACT实验的亚组分析发现,对髂股段血栓患者采用药物机械溶栓,其早期腿部症状可得到明显缓解,2年内的PTS严重程度评分降低,中重度PTS发生率明显降低<sup>[25]</sup>。Comerota等<sup>[26]</sup>研究认为,溶栓后残余血栓量 $>50\%$ 的患者较残余血栓量 $<50\%$ 患者PTS发病率明显增高。美国胸科医师学会发布的第10版《静脉血栓栓塞(VTE)抗栓治疗指南》推荐<sup>[27]</sup>,对于出血风险较低的急性中央型DVT患者,溶栓联合抗凝治疗可有效减轻患者临床症状,预防PTS发生,同样的结果也在相关的研究中得到了证实<sup>[6,28]</sup>。因此,对于急性期DVT患者,早期积极抗凝联合溶栓治疗提高血管通畅率,减少下肢静脉腔残余血栓量,保证下肢静脉回流的通畅性,可有效缓解患者下肢肿胀等不适,降低PTS的严重程度。

## 5 抗凝药物使用

目前有指南提出DVT前3个月内抗凝治疗被证明是最有效的,而延迟抗凝治疗将显著增加PTS发生的风险<sup>[27,29]</sup>。也有研究发现,延长抗凝治疗的周期和增加抗凝强度不能降低PTS的发生率,第1个月的足量有效抗凝会降低PTS的发生率<sup>[19]</sup>。

一项纳入 406 例患者的队列研究发现,抗凝时间 < 6 个月、6~12 个月及 >12 个月组的患者 PTS 的发生率无明显差异<sup>[14]</sup>。另一项针对口服维生素 K 拮抗剂 3 个月的 244 例 DVT 患者的研究发现,国际标准化比值(international normalized ratio, INR) < 2.0 较 2.0 ≤ INR < 3.0 患者 PTS 发生率增加 3 倍<sup>[15]</sup>。Hull 等<sup>[30]</sup>的研究认为,单用低分子肝素抗凝可能比低分子肝素联合维生素 K 拮抗剂治疗 DVT 的效果差。目前,关于应用低分子肝素、维生素 K 拮抗剂及新型靶向口服抗凝剂治疗 DVT 是否会对 PTS 发生产生影响,尚无大型临床证据供参考,临床医师应结合患者的临床特征及血栓形成危险因素给予患者个体化治疗。

## 6 复发 DVT

防止 PTS 发生最重要的是预防 DVT 的复发<sup>[1,14]</sup>。有研究发现同侧 DVT 的复发会使 PTS 发生的风险增加 10 倍<sup>[15]</sup>,这可能与复发的血栓会使静脉瓣膜的功能和流出道梗阻进一步恶化有关。有部分研究发现,残留的静脉血栓是导致血栓复发和 PTS 发生的危险因素,有效减容和预防 DVT 的复发能够降低 PTS 的发生率<sup>[31,32]</sup>。对 DVT 患者积极采取有效的抗凝治疗及生活干预等预防血栓的复发,对急性期 DVT 患者进行有效血栓清除以减少瓣膜功能的缺失及管腔的狭窄等减少同侧 DVT 的复发,可降低 PTS 的严重程度。

## 7 静脉曲张

静脉曲张是 DVT 和 PTS 发生的危险因素<sup>[11]</sup>。静脉曲张患者存在下肢静脉反流,在长期站立及久坐等过程中会增加下肢静脉压力和促进慢性静脉功能不全的早期发展。早期积极预防和减缓下肢静脉曲张的进展可能对于缓解下肢 DVT 后 PTS 发生的时间及严重程度上有积极的作用。

## 8 是否穿戴弹力袜

DVT 患者坚持穿戴弹力袜可缓解下肢肿胀、沉重和疼痛等症状,但是否能够预防 PTS 目前仍然存在争议<sup>[33]</sup>。荷兰的一项研究显示,96 例弹力袜治疗的实验组患者中 19 例发生 PTS,而未使用弹力袜的 98 例对照组患者中有 42 例发生 PTS<sup>[34]</sup>。尽管一些国内外的指南均建议急性期有症状的 DVT 患者穿戴弹力袜至少 2 年,踝关节最小压力维持在 30~40 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。但是 Aschwanden 等<sup>[35]</sup>研究发现,穿戴弹力袜时间 ≥ 6 个月并没有表现出明显优势,但患者的短期内下肢肿胀不适症状可明显缓解,其可能原因在于研究所观察的临床终点为下肢皮肤改变及静脉溃疡

的发生。一项关于弹力袜穿戴长度的随机对照研究表明,穿戴大腿长度与膝下长度弹力袜的中央型 DVT 患者 2 年后严重 PTS 的发生率无显著差异,但大腿长度的弹力袜穿着的不适感更强<sup>[36]</sup>。同时,弹力袜穿着的不适感和患者的依从性较差等通常是压力治疗失败的常见原因<sup>[37]</sup>,是压力治疗在下肢深静脉血栓形成患者物理预防 PTS 发生失败的原因。虽然穿戴弹力袜对于 PTS 的发生率并没有明显改善,但是对于 DVT 患者缓解下肢肿胀及憋闷等症状有着积极的作用。

## 9 下肢功能锻炼

慢性期 DVT 患者通过针对性进行下肢运动功能锻炼,可以改善腓肠肌功能,增加下肢肌肉泵作用,促进下肢静脉回流。有研究发现,虽然目前运动训练对预防和治疗 PTS 的作用还不能确定,但功能锻炼并不会增加 PTS 的风险,反而可改善 PTS 的症状,使患者受益<sup>[38]</sup>。Kahn 等<sup>[39]</sup>对 30 例 PTS 患者进行 6 个月的规律腿部锻炼,发现患者下肢憋闷不适等症状得到改善。因此,鼓励患者在术后长期做腿部力量训练和有氧运动可能是有必要的。通过适当的下肢功能锻炼,可促进下肢静脉回流,减少下肢静脉淤血及促进下肢静脉侧支循环建立,减轻下肢不适感。

PTS 对患者产生深远而消极的影响,尽管目前采取积极的手术方式对患肢静脉血栓有效减容,但 PTS 的发生率仍然较高。机械取栓及溶栓术是否会对静脉瓣膜功能造成损伤还需进一步研究。因此,对于 DVT 患者进行积极有效的干预措施来预防和降低 PTS 的发生就显的尤为重要,防止 DVT 复发、积极有效的抗凝治疗、穿戴弹力袜、适当的下肢功能锻炼等可改善 DVT 患者的预后。

### 【参考文献】

- [1] Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome[J]. *Blood*, 2009, 114(21): 4624-4631. DOI: 10.1182/blood-2009-07-199174.
- [2] Kahn SR. The post-thrombotic syndrome[J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2016(1): 413-418. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.413.
- [3] Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(10): 1173-1178. DOI: 10.1001/archinte.165.10.1173.
- [4] Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(7): 1105-1112. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03002.x.
- [5] Bauer G. Thrombosis: early diagnosis and abortive treatment with heparin[J]. *Lancet*, 1946, 1(6396): 447-454. DOI: 10.1016/S0140-6736(46)91429-8.
- [6] Rabinovich A, Kahn SR. The postthrombotic syndrome: current evidence and future challenges[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(2): 230-241. DOI: 10.1111/jth.13569.
- [7] 赵堂海, 王海波, 郭明金, 等. 取栓联合腔内血管成形术治疗

- 急性下肢深静脉血栓形成[J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(3): 205-207. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2011.03.011.
- Zhao TH, Wang HB, Guo MJ, *et al.* Multidisciplinary transluminal intervention for the treatment of acute deep venous thrombosis of the lower extremities[J]. Chin J Gen Surg, 2011, 26(3): 205-207. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2011.03.011.
- [8] Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, *et al.* Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome; a randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2004, 141(4): 249-256. DOI: 10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00004.
- [9] van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, *et al.* Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the post-thrombotic syndrome[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(5): 939-942. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01333.x.
- [10] Kahn SR, Kearon C, Julian JA, *et al.* Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(4): 718-723. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01216.x.
- [11] Kahn SR, Shrier I, Julian JA, *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.
- [12] Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, *et al.* Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(12): 2075-2081. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03180.x.
- [13] Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, *et al.* Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(12): 2075-2081. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03180.x.
- [14] Stain M, Schönauer V, Minar E, *et al.* The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(12): 2671-2676. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01648.x.
- [15] van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, *et al.* Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the post-thrombotic syndrome[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(5): 939-942. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01333.x.
- [16] Ende-Verhaar YM, Tick LW, Klok FA, *et al.* Post-thrombotic syndrome: short and long-term incidence and risk factors[J]. Thromb Res, 2019, 177: 102-109. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.03.003.
- [17] Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, *et al.* Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(3): 474-480. DOI: 10.1111/jth.12106.
- [18] 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.
- [19] Kahn SR, Kearon C, Julian JA, *et al.* Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(4): 718-723. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01216.x.
- [20] Bikkeli B, Chatterjee S, Desai NR, *et al.* Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(13): 1587-1597. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.775.
- [21] Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, *et al.* Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(7): 1480-1483. DOI: 10.1111/jth.13336.
- [22] Sharifi M, Mehdipour M, Bay C, *et al.* Endovenous therapy for deep venous thrombosis: The TORPEDO trial[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 76(3): 316-325. DOI: 10.1002/ccd.22638.
- [23] Enden T, Haig Y, Kløw NE, *et al.* Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(9810): 31-38. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61753-4.
- [24] Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, *et al.* Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis[J]. N Engl J Med, 2017, 377: 2240-2252. DOI: 10.1056/NEJMoa1615066.
- [25] Comerota AJ, Kearon C, Gu CS, *et al.* Endovascular thrombus removal for acute iliofemoral deep vein thrombosis[J]. Circulation, 2019, 139(9): 1162-1173. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037425.
- [26] Comerota AJ, Grewal N, Martinez JT, *et al.* Postthrombotic morbidity correlates with residual thrombus following catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis[J]. J Vasc Surg, 2012, 55(3): 768-773. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.10.032.
- [27] Kearon C, Akl EA, Ormelas J, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- [28] Jeraj L, Jezovnik MK, Poredos P. Insufficient recanalization of thrombotic venous occlusion-risk for postthrombotic syndrome[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28(7): 941-944. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.03.031.
- [29] Urbanek T, Labropoulos N. Can we predict and prevent the post-thrombotic syndrome[J]? Vasa, 2021, 50(1): 11-21. DOI: 10.1024/0301-1526/a000932.
- [30] Hull RD, Townshend G. Long-term treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin: an update of the evidence[J]. Thromb Haemost, 2013, 110(1): 14-22. DOI: 10.1160/TH12-12-0931.
- [31] González-Fajardo JA, Martin-Pedrosa M, Castrodeza J, *et al.* Effect of the anticoagulant therapy in the incidence of post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism: comparative study of enoxaparin versus coumarin[J]. J Vasc Surg, 2008, 48(4): 953-959. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.05.033.
- [32] Jeraj L, Jezovnik MK, Poredos P. Insufficient recanalization of thrombotic venous occlusion-risk for postthrombotic syndrome[J]. J Vasc Interv Radiol, 2017, 28(7): 941-944. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.03.031.
- [33] Azirar S, Appelen D, Prins MH, *et al.* Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 9(9): CD004177. DOI: 10.1002/14651858.cd004177.pub2.
- [34] Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, *et al.* Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis[J]. Lancet, 1997, 349(9054): 759-762. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)12215-7.
- [35] Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, *et al.* Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial[J]. J Vasc Surg, 2008, 47(5): 1015-1021. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.01.008.
- [36] Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, *et al.* Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome; a randomized, controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2004, 141(4): 249-256. DOI: 10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00004.
- [37] Raju S, Hollis K, Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy[J]. Ann Vasc Surg, 2007, 21(6): 790-795. DOI: 10.1016/j.avsg.2007.07.014.
- [38] 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.
- [39] Kahn SR, Shrier I, Shapiro S. Six-month exercise training program to treat post-thrombotic syndrome: a randomized controlled two-centre trial[J]. CMAJ, 2011, 183(1): 37-44. DOI: 10.1503/cmaj.100248.