



(OSID码)

· 专题研究 ·



专家介绍 田红燕, 女, 主任医师, 教授, 博士生导师, 西安交通大学第一附属医院周围血管科主任, 学科带头人。致力于研究周围血管、肺血管及代谢性高血压的发病机制和治疗。曾在德国莱比锡大学 Park 医院进修周围血管疾病诊疗技术。任中华医学会心血管病分会肺血管病学组副组长; 中国医师协会腔内血管专业委员会血管炎性疾病专业委员会主任委员; 中华医学会医学工程分会血管外科与组织工程委员会青年委员; 中国医师协会腔内血管专业委员会静脉血栓栓塞症专业委员会副主任委员; 中国医师协会血管外科医师分会第一届委员会委员; 中国医疗保健国际交流促进会血管疾病高血压分会副主任委员; 中国国际医疗保健促进会血管外科分会血栓与抗凝学组常委; 中国医师协会心脏重症专业委员会委员, 国家自然科学基金评审专家。《血栓与止血杂志》常务编委, 《心血管微创医学杂志》周围血管分册副主编, 《实用心脑血管病杂志》编委。

急性肺栓塞的诊疗策略

田红燕¹, 孟燕¹, 潘龙飞²

【摘要】 急性肺栓塞是世界范围内导致患者猝死的主要原因之一, 已经受到越来越多医务工作者的重视。本文介绍了急性肺栓塞的概念和流行病学资料, 叙述了急性肺栓塞的诊断策略, 详细描述了急性肺栓塞的治疗策略及具体实施细节, 同时简述了特殊类型急性肺栓塞的诊断和治疗方法, 为临床医务工作者提供了系统的诊断和治疗策略。

【关键词】 肺栓塞; 急性肺栓塞; 诊断; 治疗方案

【中图分类号】 R 563.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.001

田红燕, 孟燕, 潘龙飞. 急性肺栓塞的诊疗策略 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (10): 1-8. [www.syxnf.net]

TIAN H Y, MENG Y, PAN L F. Diagnosis and treatment strategy of acute pulmonary embolism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (10): 1-8.

Diagnosis and Treatment Strategy of Acute Pulmonary Embolism TIAN Hongyan¹, MENG Yan¹, PAN Longfei²

1. Department of Peripheral Vascular, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

2. Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: TIAN Hongyan, E-mail: hongyanTian417@163.com

【Abstract】 Acute pulmonary embolism is one of the leading causes of sudden death worldwide and has been paid more and more attention by medical workers. This paper introduces the concept and epidemiological data of acute pulmonary embolism, describes the diagnosis strategy of acute pulmonary embolism, describes the treatment strategy and specific implementation details of acute pulmonary embolism in detail, and briefly describes the diagnosis and treatment of special type of acute pulmonary embolism, which provides a systematic diagnosis and treatment strategy for clinical medical workers.

【Key words】 Pulmonary embolism; Acute pulmonary embolism; Diagnosis; Treatment protocols

急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 是静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 最严重的临床表现, 是仅次于心肌梗死和脑卒中的全球第三大急性心血管综合征, 肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 的年发病率为 39/10 万~115/10 万^[1-2], 是患者死亡、就医和住院的主要原因。但是目前 APE 缺乏统一、系统的诊疗规范, 致使 APE 诊断率不高。本文通过对 APE 的诊断和治疗策略做一系统归纳和总结, 旨

在提高 APE 的诊断率和规范治疗率, 为广大读者和医务工作者提供诊断和治疗 APE 的具体思路。

1 APE 概述

APE 是 VTE 最严重的临床表现。而大部分 PE 可能无症状或者被偶然发现, 甚至直接猝死, 因此 APE 的流行病学资料准确性不高。但 APE 是患者死亡、就医和住院的主要原因。据 2004 年欧盟六国的统计资料显示, 有 317 000 例患者因 VTE 死亡, 其中, 34% 的患者突发致命性 APE, 而仅 7% 的患者在死亡前被确诊为 APE^[1-2]。

疑似 APE 患者早期危险分层是通过评估患者是否伴有休

1.710061 陕西省西安市, 西安交通大学第一附属医院周围血管科

2.710004 陕西省西安市, 西安交通大学第二附属医院急诊科

通信作者: 田红燕, E-mail: hongyanTian417@163.com

克或持续性低血压分为高危和非高危,对相关指南建议的诊断和治疗决策均有重要意义^[2]。

APE 常因临床表现无特异性而被漏诊,因此针对疑似 APE 者应尽快完善相关检查以确诊。而这些患者可能会表现为呼吸困难、胸痛、晕厥前兆或晕厥和/或咯血^[3]。临床常用的 APE 量表包括 Wells 评分和修正的 Geneva 评分(见表 1),其评估简便,并且已证实可以用来评估 APE 的临床可能性^[4]。

急性血栓形成时因为凝血和纤溶系统同时被激活,血浆

表 1 Wells 评分和修正的 Geneva 评分
Table 1 The Wells score and the revised Geneva score

项目	临床评分(分)	
	原始版	简化版
Wells 评分		
既往有 PE 或 DVT 病史	1.5	1
心率 ≥ 100 次/min	1.5	1
过去 4 周内进行过手术或制动	1.5	1
咯血	1	1
活动期肿瘤	1	1
有 DVT 的临床体征	3	1
其他诊断的可能性小于 APE	3	1
临床可能性		
三分类法		
低度可能	0~1	不适用
中度可能	2~6	不适用
高度可能	≥ 7	不适用
二分类法		
APE 不太可能	0~4	0~1
APE 可能	≥ 5	≥ 2
修正的 Geneva 评分		
既往有 PE 或 DVT 病史	3	1
心率		
75~94 次/min	3	1
≥ 95 次/min	5	2
过去 1 个月内进行过手术或发生过骨折	2	1
咯血	2	1
活动期肿瘤	2	1
单下肢疼痛	3	1
下肢深静脉触痛及单侧水肿	4	1
年龄 >65 岁	1	1
临床可能性		
三分类法		
低度可能	0~3	0~1
中度可能	4~10	2~4
高度可能	≥ 11	≥ 5
二分类法		
APE 不太可能	0~5	0~2
APE 可能	≥ 6	≥ 3

注: PE= 肺栓塞, DVT= 深静脉血栓形成, APE= 急性肺栓塞

D- 二聚体水平会升高,而 D- 二聚体诊断 APE 的阴性预测值较高^[1-2]。当机体出现肿瘤、炎症、出血、创伤以及组织坏死或进行手术时,体内会产生纤维蛋白,导致 D- 二聚体水平升高,但却不能因此预测 APE,因为 D- 二聚体诊断 APE 的阳性预测值不高^[1-2]。研究显示,急诊科约 30% 的疑似 APE 患者通过 D- 二聚体检测阴性结合临床可能性评估可以排除 APE,而不需要做进一步检查^[2]。另外有研究表明,根据年龄界限调整的 D- 二聚体检测可以提高其对 APE 的诊断效能^[5];一项荟萃分析结果表明,根据年龄调整的 D- 二聚体检测诊断 APE 的特异度由单独 D- 二聚体检测的 34% 提高到了 46%,同时保持了 $>97\%$ 的灵敏度^[6]。

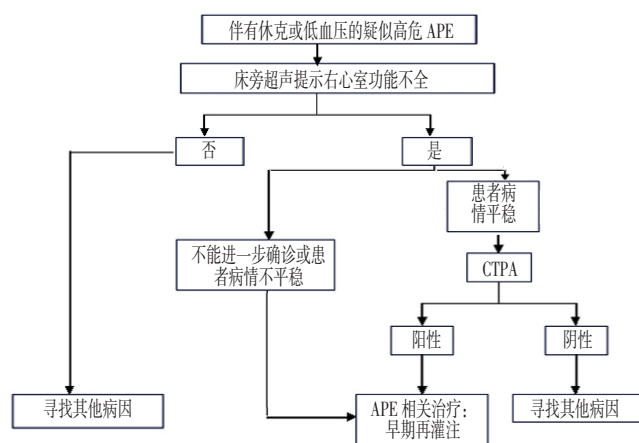
2 APE 诊断策略

目前疑似 APE 患者的筛查确诊率较低,仅为 10%~35%^[7]。因此,使用诊断流程非常重要,而临床评估系统、血浆 D- 二聚体检测及影像学检查的联合运用被证实可以有效筛查出 APE 患者^[1-2]。有研究者对急诊科、住院患者和初级护理部门中的疑似 APE 患者实施这些诊断策略后发现,患者抗凝治疗 3 个月后 VTE 复发率和心源性猝死率明显降低^[8]。欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)分别于 2014 年和 2019 年给出了明确的 APE 诊断流程建议,详见图 1~2^[1-2]。

疑似高危 APE 患者可能会表现为危及生命的休克或低血压,需要与急性瓣膜病、心包填塞、急性冠脉综合征(ACS)以及主动脉夹层相鉴别。如果患者的血流动力学障碍与 APE 所致的急性肺动脉高压和右心功能障碍有关,则最有用的初步检查方式可能是床旁经胸超声心动图,一旦证据确凿,或者同时发现了右心血栓形成,则建议尽早给予系统溶栓治疗。当然,一旦患者通过支持治疗血流动力学稳定后,应该完成 CT 肺动脉造影(CT pulmonary angiography, CTPA)进行确诊。如果疑似 ACS 患者同时不能排除 APE 的可能,其一旦直接进入导管室进行造影检查排除 ACS 后,也可同时进行 CTPA 检查以评估有无 APE 或者同时进行经皮导管介入治疗。

对于没有休克或低血压的疑似非高危 APE 患者,CTPA 是主要的确诊方式,但不是首选方式,因为大部分疑似 APE 患者可能不存在 APE。对于急诊科患者,建议将 D- 二聚体检测联合临床可能性评估作为诊断 APE 的首选方式,因为可能有 30% 的患者可以通过这一方式被排除,且其 3 个月内发生栓塞事件的风险 $<1\%$ ^[2]。但是由于 D- 二聚体诊断 APE 的阴性预测值较低,若临床可能性评估显示高度可能或 APE 可能,则进行 D- 二聚体检测的必要性不大^[2]。因而大多数医疗机构将 CTPA 作为 D- 二聚体检测阳性患者的第二检查方式,临床可能性评估显示高度可能或 APE 可能患者的首选检查。

疑似 APE 患者同时还应该进行下肢静脉加压超声检查。研究显示,30%~50% 的 APE 患者可能合并下肢深静脉血栓,一旦发现近心端下肢深静脉血栓,应尽早启动抗凝治疗,尤其对于肾功能不全、造影剂过敏或妊娠等有 CT 血管造影(CTA)相对禁忌证的患者^[7,9]。当然,对于拥有肺通气灌注扫描设备的医疗机构,下肢静脉加压超声检查在 D- 二聚体检测阳性和有 CTA 相对禁忌证的患者中也可作为首选检查方式,尤其是对于因 CT 射线检查可能增加乳腺癌风险的年轻女性患者。



注: APE=急性肺栓塞, CTPA=CT 肺动脉造影

图1 疑似高危 APE 患者的诊断流程

Figure 1 Diagnostic process for patients with suspected high-risk APE

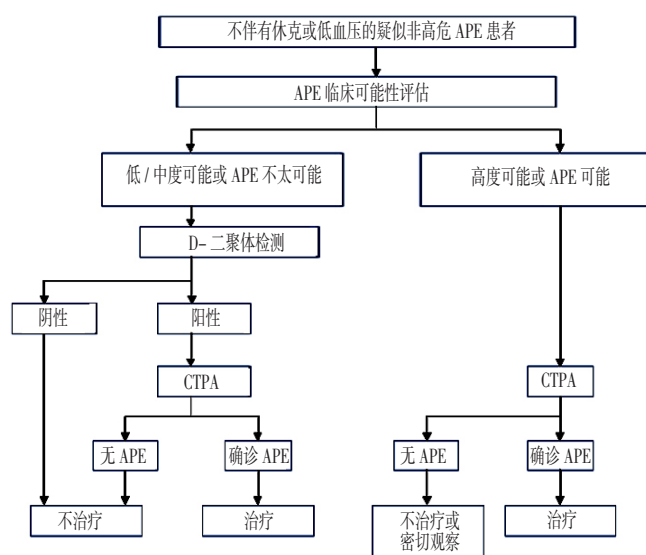


图2 疑似非高危 APE 患者的诊断流程

Figure 2 Diagnostic process for patients with suspected not high-risk APE

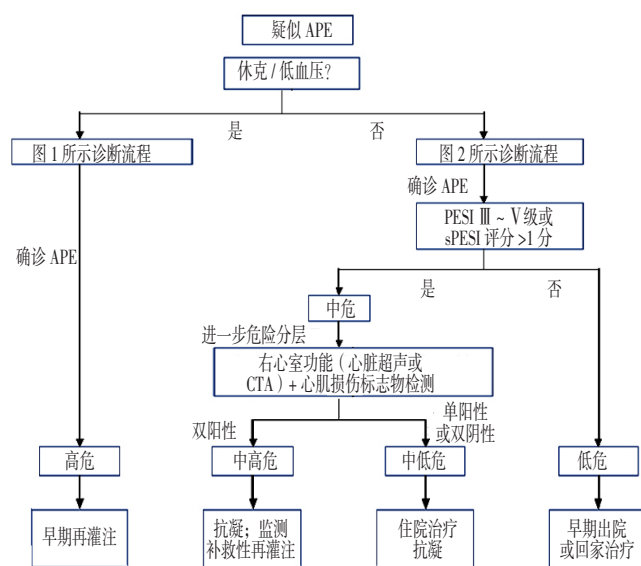
当然也有越来越多的证据表明,可能存在 APE 的过度诊断^[10]。来自美国的研究显示,CTPA 使 APE 的表观发病率上升了 80%,但对死亡率无明显影响^[10]。有学者认为,通过 CTA 偶然发现的 PE 患者应该接受治疗,尤其是那些肿瘤合并近心端 PE 的患者,但是这种建议缺乏有效的证据支持^[11]。目前看来,对于非创伤性胸痛患者,“胸痛三联”(针对冠状动脉疾病、APE 和主动脉夹层)的 CTA 检查对冠状动脉疾病的排除相对准确,但考虑到目前发表的研究中 APE 和主动脉夹层的发生率不高(<1%),这种诊断方法的获益风险比(包括辐射增加和造影剂使用)仍需要充分评估^[12]。

3 APE 治疗策略

APE 治疗策略详见图 3。大多数 APE 患者可能没有血流动力学障碍,因此排除严重肾功能障碍后,根据体质量给药的低分子肝素或磺达肝癸钠可以作为首选治疗药物。无休克或低血压的患者在确诊 APE 后需要根据肺栓塞严重指数

(PESI) 分级或简化的肺栓塞严重指数(sPESI)评分、影像学检查和心肌损伤标志物检测进一步进行早期死亡风险分层,具体评估方法见表 2。对于早期死亡风险为低危的患者,如果依从性好,应考虑早期出院和门诊治疗;对于其他早期死亡风险患者,应通过超声心动图(或 CTA)检查和肌钙蛋白检测评估其右心功能。全身溶栓是死亡风险为高危 APE 患者首选的早期再灌注治疗方案;对于有溶栓禁忌证的患者以及溶栓不能改善血流动力学的患者,在有外科手术条件的医疗机构,建议进行外科手术取栓,在有条件进行介入治疗的医疗结构,经皮导管介入也可以作为另一种手术方式。当然,手术决策最好由包括胸外科和心脏介入等专家在内的多学科团队进行评估。足量系统溶栓治疗,作为早期再灌注的首选治疗方式,可以预防潜在的危及生命的血流动力学障碍,然而这一获益却被出血性脑卒中或大出血的高风险所抵消^[13]。因此,对于早期死亡风险为中高危的 APE 患者,不建议将系统溶栓作为常规治疗,但如果出现血流动力学障碍的临床表现,则应予以考虑。对于极有可能出现血流动力学障碍并且系统溶栓预期出血风险较高的早期死亡风险为中高危的 APE 患者,外科手术取栓或经皮导管介入治疗可作为补救性替代治疗措施。对于早期死亡风险为中低危的患者,建议进行抗凝治疗,因为现有证据不支持早期再灌注治疗,并且没有证据表明卧床休息对这些患者有临床获益^[1-2]。

3.1 稳定血流动力学治疗和呼吸支持治疗 急性右心衰竭所致的心排量下降是早期死亡风险为高危的 APE 患者的主要死因,因此,稳定血流动力学治疗对其至关重要。研究表明,积极扩容治疗并不会使此类患者获益,反而会引起机械拉伸过度,或反射性抑制收缩,从而使右心室功能恶化;相反,适量(500 ml)的液体刺激可能有助于提高血压正常的 APE 患者的心排量^[2]。药物治疗、外科手术或介入再灌注治疗



注: PESI=肺栓塞严重指数, sPESI=简化的肺栓塞严重指数

图3 APE 风险管理策略

Figure 3 Risk management strategy in APE

表2 APE患者早期死亡风险分层

Table 2 Risk stratification of early death in APE patients

早期死亡风险	休克或低血压	PESI III ~ V级或sPESI评分>1分	影像学检查示右心室功能不全	心肌损伤标志物检测
高危	+	+	+	+
中危				
中高危	-	+	+	+
中低危	-	+	单阳性或双阴性	
低危	-	-	选择性评估; 如评估, 则双阴性	

注: PESI= 肺栓塞严重指数, sPESI= 简化的肺栓塞严重指数; 高危定义为收缩压 <90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 或较基础值下降 ≥ 40 mm Hg, 持续时间 >15 min, 并除外由新发心律失常、低血容量或败血症引起的低血压。右心室功能不全的超声心动图标准为: 右心室扩张和/或舒张末期右心室与左心室直径比值 >0.9 或 1.0; 右心室游离壁运动减弱; 右房室瓣反流速度增加; 或以上各项的组合。在 CT 血管造影 (CTA) (心脏四腔图) 中, 右心室功能不全定义为舒张末期右心室与左心室直径比值 >0.9 或 1.0。心肌损伤标志物检测阳性包括肌钙蛋白 I 或肌钙蛋白 T 水平升高, 或右心室功能不全导致的心力衰竭指标异常 (如血浆钠尿酸水平升高)。低血压或休克患者可不评估 PESI 分级或 sPESI 评分, 也可不进行心肌损伤标志物检测, 若进行检测, 则会表现为阳性

的同时 (或等待特异性治疗期间), 经常需要使用血管活性药物。去甲肾上腺素可通过直接正性肌力作用来改善患者的右心室功能, 同时可通过刺激外周血管 α 受体和提高体循环压力来改善患者的冠状动脉血流, 但其仅适用于伴有低血压的 APE 患者。不过, 将心排量过度提高可能会导致通气-灌注失调, 因为该过程会将高阻血管的血流重新分配到低阻血管中。相对而言, 肾上腺素则结合了去甲肾上腺素和多巴酚丁胺的优点, 但却没有后者的全身血管舒张作用。因此, 肾上腺素可能更适合出现休克的 APE 患者。血管扩张剂可降低肺动脉压和肺血管阻力, 但给药后并不能特异性作用于肺血管系统。一项小型临床研究结果显示, 吸入一氧化氮可改善 APE 患者的血流动力学和气体交换^[14]。初步研究资料表明, 左西孟旦可通过舒张肺血管和增强右心室收缩功能来恢复 APE 患者的右心室-肺动脉耦合^[15]。

低氧血症和低碳酸血症在 APE 患者中较为常见, 且多数病情较轻, 但当患者合并卵圆孔未闭时, 其低氧血症症状会加重, 尤其是右心房压超过左心房压者^[2]。而机械通气引起

的胸腔内正压可以减少 APE 患者的静脉血液回流, 加重右心衰竭, 因此应使用低潮气量 (约 6 ml/kg) 进行机械通气治疗以保持吸气末压力 <30 cm H₂O (1 cm H₂O=0.098 kPa)。此外, 试验证据表明, 体外膜肺对于早期死亡风险为高危的 APE 患者可能有效, 但仅有个案报道^[2]。

3.2 抗凝治疗 APE 患者抗凝治疗的目的是预防早期死亡和复发性症状性或致命性 VTE, 抗凝治疗的标准时间为 ≥ 3 个月^[1-2]。APE 患者抗凝治疗前 5~10 d 建议给予肠外抗凝剂 (包括普通肝素、低分子肝素或磺达肝癸钠)^[1-2]。后期如选择维生素 K 拮抗剂 (VKA) 作为后续抗凝剂, VKA 可与肠外抗凝剂重叠使用; 如选择直接口服抗凝药物如达比加群或依度沙班, 则需要桥接肠外抗凝剂使用; 如果选择利伐沙班或阿哌沙班进行抗凝治疗, 则直接口服治疗或使用肠外抗凝剂 1~2 d 后开始口服治疗^[1-2]; 如果直接使用利伐沙班或阿哌沙班进行抗凝治疗, 则需要在利伐沙班初始使用的前 3 周或阿哌沙班初始使用的前 7 d 给予负荷剂量^[1-2]。在某些情况下, 抗凝治疗超过 3 个月或者无限期抗凝, 可能是为了预防血栓再次形成, 这时需要权衡血栓再次形成与出血的风险^[1-2]。

3.2.1 肠外抗凝治疗 临床可能性评估为高度或中度可能的 APE 患者在等待确诊性检查结果的同时, 应启动肠外抗凝治疗, 可静脉注射普通肝素、皮下注射低分子肝素或皮下注射磺达肝癸钠, 更建议选择低分子肝素或磺达肝癸钠, 因为其具有较低的大出血和肝素诱导的血小板减少症风险^[16]。但普通肝素更适用于需要早期再灌注治疗的患者, 或者严重肾功能损伤 (肌酐清除率 <30 ml/min) 或严重肥胖的患者, 因为其 $t_{1/2}$ 短, 易于监测, 可以被鱼精蛋白迅速逆转^[2]。采用普通肝素进行治疗时需要监测活化部分凝血活酶时间 (APTT) (见表 3)。低分子肝素用量建议见表 4。

采用低分子肝素进行治疗时不需要常规监测凝血指标, 但孕产妇应考虑在妊娠期间定期监测抗 Xa 因子活性 (抗 Xa 水平)^[2]。抗 Xa 因子活性的峰值应在最后 1 次注射低分子肝素 4 h 后测量, 而低谷值应在下次注射低分子肝素前 4 h 测量^[11]。

磺达肝癸钠是一种选择性 Xa 因子抑制剂, 每日皮下注射 1 次, 按患者体质量调整剂量, 无需监测凝血指标; 严重肾功能不全 (肌酐清除率 <30 ml/min) 患者禁用磺达肝癸钠, 因为药物累积会增加出血的风险; 中度肾功能不全 (肌酐清

表3 静脉泵入普通肝素时 APTT 的监测与药物调整

Table 3 APTT monitoring and drug adjustment during intravenous pumping of unfractionated heparin

APTT 监测	初始剂量及调整剂量	下次 APTT 测定的间隔时间 (h)
治疗前检测基础值	初始剂量: 80 U/kg 静脉注射, 继以 18 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 静脉滴注	4~6
<35 s (<1.2 倍参考值)	80 U/kg 静脉注射, 随后在初始静脉滴注剂量基础上增加 4 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ , 即以 22 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 静脉滴注	6
35~45 s (1.2~1.5 倍参考值)	40 U/kg 静脉注射, 随后在初始静脉滴注剂量基础上增加 2 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ , 即以 20 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 静脉滴注	6
46~70 s (1.5~2.3 倍参考值)	无需调整	6
71~90 s (2.3~3.0 倍参考值)	在初始静脉滴注剂量基础上减少 2 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ , 即以 16 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 静脉滴注	6
>90 s (>3.0 倍参考值)	停药 1 h, 随后在初始静脉滴注剂量基础上减少 3 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ , 即以 15 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 重新开始静脉滴注	6

注: APTT= 活化部分凝血活酶时间

表4 低分子肝素用量建议

Table 4 Low molecular weight heparin dosage recommendations

低分子肝素	剂量	频次
依诺肝素	1.0 mg/kg	1次/12 h
	或 1.5 mg/kg	1次/d
达肝素钠	100 U/kg	1次/12 h
	或 200 U/kg	1次/d
那曲肝素	86 U/kg	1次/12 h
	或 171 U/kg	1次/d
磺达肝癸钠	5 mg (体质量 <50 kg)	
	7.5 mg (体质量 50~100 kg)	1次/d
	10 mg (体质量 >100 kg)	

除率为30~50 ml/min)患者也会因为药物累积增加出血的风险,因此,对于这些患者磺达肝癸钠的剂量应减少50%^[17]。

3.2.2 VKA 对于 APE 患者,口服抗凝剂治疗最好与肠外抗凝治疗同时开始。近50多年来,VKA一直是口服抗凝治疗的“金标准”,其中华法林、阿西诺香醇、菲普罗克素、菲尼酮和氟尼酮仍是 APE 患者的主要口服抗凝药^[18]。对于 APE 患者,VKA 与普通肝素、低分子肝素或磺达肝癸钠至少重叠使用5 d,直到国际标准化比值(INR)连续2 d为2.0~3.0,则可单独使用华法林^[11]。华法林可在<60岁或其他健康门诊患者中以10 mg剂量起始,在高龄和住院患者中以5 mg剂量起始,每日剂量根据未来5~7 d的INR进行调整,目标水平为INR处于2.0~3.0^[11]。有研究表明,根据药物遗传学检测结合基因型和临床数据可以推荐华法林的剂量^[19-20]。但是,药物遗传学检测好像并未提高 VKA 的用药质量,根据患者的临床数据给药可能优于固定负荷剂量,要把重点放在改善抗凝治疗的基础设施建设上,如优化INR检测与向患者提供反馈以及个体化剂量调整的流程^[21]。

3.2.3 直接口服抗凝剂(DOAC) 使用DOAC治疗VTE的试验结果表明,这些药物的疗效并非劣效于标准肝素/VKA,而且可能更安全(尤其是在大出血方面)^[22]。目前,DOAC可作为VTE的标准治疗的替代方案,且欧盟已批准利伐沙班、达比加群和阿哌沙班用于VTE的治疗^[1-2]。欧洲心律协会(European Heart Rhythm Association)发表了在不同临床情况下DOAC的应用和出血并发症处理的实用性建议^[23]。DOAC在新的美国胸科医师学会(ACCP)指南中的地位较以往有所提高,且优于VKA,其具体用法及代谢特点见表5^[24]。

表5 DOAC在APE患者抗凝治疗中的用法及其代谢特点

Table 5 The use and metabolic characteristics of DOAC in anticoagulation therapy for APE patients

DOAC	用法	肾脏清除
达比加群	胃肠外抗凝治疗至少5 d, 150 mg/次, 2次/d	++++
利伐沙班	15 mg/次, 2次/d × 21 d; 继以 20 mg/次, 1次/d	++
阿哌沙班	10 mg/次, 2次/d × 7 d; 继以 5 mg/次, 2次/d	+
依度沙班	胃肠外抗凝治疗至少5 d, 60 mg/次, 1次/d	++

注: DOAC= 直接口服抗凝剂

表6 APE患者溶栓治疗方案

Table 6 Thrombolytic therapy for APE patients

溶栓药物	治疗方案
链激酶	25 万 U 负荷量, 30 min; 继以 10 万 U/h, 12~24 h 快速给药方案: 150 万 U, 2 h
尿激酶	4 400 U/kg 负荷量, 10 min; 继以 2 200 U · kg ⁻¹ · h ⁻¹ , 12 h 快速给药方案: 2 万 U/kg, 2 h
rt-PA	50 mg, 2 h

注: rt-PA= 重组组织型纤溶酶原激活剂

表7 溶栓治疗禁忌证

Table 7 Contraindications for thrombolytic therapy

项目	内容
绝对禁忌证	既往有出血性脑卒中或不明原因脑卒中病史 既往6个月内发生过缺血性脑卒中 合并中枢神经系统损伤或肿瘤 近3周内发生过重大创伤/手术/颅脑创伤 近1个月内发生过消化道出血 有出血倾向
相对禁忌证	近6个月内发生过TIA 正在口服抗凝药 妊娠期或产后1周 穿刺部位无法压迫 心肺复苏后造成胸部创伤 合并难治性高血压(收缩压>180 mm Hg) 患有晚期肝病 患有感染性心内膜炎 患有活动期消化性溃疡

注: TIA= 短暂性脑缺血发作

3.3 溶栓治疗 APE患者的溶栓治疗较单纯普通肝素抗凝治疗能更迅速地恢复肺动脉灌注。而早期开通阻塞的肺动脉可迅速降低患者肺动脉压,同时改善其右心室功能。但APE患者溶栓治疗的血流动力学获益仅限于最初几天,治疗1周后,获益不大^[1-2]。

建议对于合并低血压(即收缩压<90 mm Hg,持续15 min以上)且无溶栓治疗禁忌证的APE患者,采用溶栓治疗^[24]。APE患者低血压越严重、持续时间越长,其休克与心肌损伤的相关特征越明显,则系统溶栓治疗的指征越明显;反之,如果APE患者低血压短暂或不明显,没有休克或心肌损伤的特征,但有出血的危险因素,则其更倾向于选择初始抗凝治疗而不是系统溶栓治疗。如果APE患者不进行系统溶栓治疗,而其低血压持续存在或变得更明显,或休克、心肌损伤的临床特征进展或恶化,则可启动系统溶栓治疗。APE患者溶栓治疗方案见表6,溶栓治疗禁忌证见表7^[1-2]。对于APE患者,推荐采用2 h溶栓治疗方案,而不建议第一代溶栓药所使用的12~24 h方案^[13]。瑞替普酶和去氨普酶在改善APE患者血流动力学参数方面与重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)类似,但目前上述药物均未被推荐用于APE患者的治疗^[13, 25]。

从 36 h 内临床和超声心动图指标改善情况来看, 90% 的 APE 患者对溶栓治疗反应良好, 而最大的获益时间是症状出现后 48 h 内, 当然对于症状持续 6~14 d 的患者, 溶栓治疗仍然是有用的^[2]。对于危及生命的早期死亡风险为高危的 APE 患者而言, 大多数溶栓治疗禁忌证是相对的; 而对于没有血流动力学障碍的患者, 溶栓治疗的临床获益尚存在争议^[13]。试验数据汇总分析显示, 接受溶栓治疗的 APE 患者颅内出血发生率为 1.9%~2.2%, 且其与年龄增长和合并症有关^[13]。一项包括 121 例早期死亡风险为中危的 APE 患者和另一项包括 118 例伴有血流动力学不稳定或严重肺栓塞的 APE 患者的试验结果均表明, APE 患者使用减少剂量的 rt-PA 进行治疗是安全的^[2]。对于右心活动性血栓患者, 溶栓治疗的效果仍存在争议, 在一些系列报道中患者有良好结局, 但在其他报道中, 溶栓治疗后患者短期病死率仍超过 20%^[2]。

3.4 外科血栓切除术 血栓切除术历史悠久, 技术成熟, 可用于早期死亡风险为高危的 APE 患者或部分早期死亡风险为中高危的 APE 患者, 特别是有溶栓治疗禁忌证或溶栓治疗失败的患者^[2]。

3.5 介入治疗 介入治疗是通过导管介导的治疗方式, 对肺动脉血栓进行清除治疗, 其目的是清除主肺动脉的血栓, 以恢复 APE 患者右心室功能, 改善患者胸痛、气促等症状, 提高存活率。介入治疗适用于同时具备下述情况的伴有低血压的 APE 患者: (1) 出血风险高; (2) 系统溶栓治疗失败; (3) 在系统溶栓治疗起效前 (如在数小时内) 发生可能导致死亡的休克。APE 的介入治疗包括在出血风险不高的情况下给予导管介导的溶栓治疗, 或在出血风险高的情况下给予不溶栓的导管介入治疗。对于有绝对溶栓治疗禁忌证的 APE 患者来说, 介入治疗的方式包括: (1) 猪尾导管或球囊导管碎栓术; (2) 应用流体力学装置进行的血栓消融术; (3) 血栓抽吸术; (4) 血栓旋切术。而对于无绝对溶栓治疗禁忌证的 APE 患者, 导管介导的溶栓治疗或机械联合药物溶栓治疗可作为选择。研究显示, 低剂量导管介导的溶栓治疗后早期 APE 患者右心室功能恢复的程度与标准剂量全身溶栓治疗后相似^[24]。系统溶栓治疗最重要的限制是增加了出血的风险, 包括颅内出血。由于导管介导的介入治疗使用较低剂量的溶栓药物 (溶栓药物用量约为系统溶栓药物用量的 1/3), 因此偏远部位 (如颅内、胃肠道) 出血风险较低。然而, 介入治疗较系统溶栓治疗 APE 患者更有效的原因可能为: (1) 将药物直接注入肺动脉使局部溶栓药物的浓度较高; (2) 血栓捣碎后局部导管注入的药物增加, 渗透率增加, 由此增强内源性或药物溶栓的力度。观察性研究也表明, 导管介入治疗可以有效地清除 APE 患者的肺动脉血栓, 降低肺动脉压, 改善右心室功能, 且并不会增加大出血发生风险^[24]。目前将导管介导的溶栓治疗与系统溶栓治疗进行比较的随机试验或观察性研究较少, 对于需要溶栓治疗且出血风险不高的患者, 第 10 版美国胸科医师学会静脉血栓栓塞症治疗指南 (ACCP 10) 更倾向于系统溶栓治疗而非导管介入溶栓治疗, 因为与单纯抗凝治疗相比, 支持系统溶栓治疗的证据更多^[24]。

3.6 腔静脉滤器植入术 腔静脉滤器植入术适用于有绝对抗凝治疗禁忌证的 APE 患者和尽管充分抗凝治疗但仍有客观证据证实 PE 复发的患者。观察性研究表明, 腔静脉滤器的植入可能会减少 APE 患者病死率, 但可增加 VTE 复发风险^[1-2]。约 10% 行腔静脉滤器植入术的患者术后会出现包括滤器内血栓在内的早期并发症, 晚期并发症更为常见, 约 20% 的患者出现 DVT 复发, 高达 40% 的患者出现血栓后综合征^[2]。无论患者是否使用了抗凝药, 或者抗凝药持续使用了多久, 其 5 年和 9 年发生腔静脉滤器堵塞的比例分别为 22% 和 33%^[2]。因此, 植入非永久性滤器时, 建议在抗凝治疗的情况下尽早取出滤器。而对于可以标准抗凝治疗的患者, 并不建议常规使用腔静脉滤器^[24]。

4 特殊类型 APE

4.1 妊娠相关 APE APE 是孕产妇死亡的主要原因, 且孕产妇分娩后患 APE 的风险较高, 尤其是剖宫产者。虽然妊娠期疑似 APE 的孕妇有可能在行影像学检查确诊的过程中使胎儿暴露于电离辐射, 但是这种担忧有可能会遗漏高危 APE 患者。同时, 如果妊娠期间因无法确诊而被误诊为 APE 也会增加孕妇和胎儿因抗凝治疗带来的出血风险以及对分娩过程的影响。因此, 提高诊断的确定性十分必要。

由于 D-二聚体水平可能在整个妊娠期均是升高的, 因此通过 D-二聚体是否升高来评估孕妇是否患有 APE 的作用有限。因此相关的前瞻性研究正在获得更多的关于 D-二聚体阈值的证据, 后期有可能通过不同的 D-二聚体检测方法来提高 D-二聚体对疑似 APE 孕妇的诊断准确性, 同时结合下肢静脉加压超声检查, 一旦发现超声检查结果为阳性 (即通过下肢静脉超声明确存在下肢深静脉血栓), 即可开始启动抗凝治疗^[4]。妊娠期确诊 APE 者可优先选择肺灌注显像, 以减少电离辐射对胎儿的影响。

由于肝素不会通过胎盘屏障, 在乳汁中分泌量也很少, 因此围生期 APE 的治疗以肝素或普通肝素抗凝治疗为主^[26]。体质量较大或肾功能异常的产妇在使用低分子肝素时可以根据抗 Xa 活性来调整剂量。低分子肝素要在实施硬膜外镇痛前至少停用 12 h, 拔除硬膜外导管 12~24 h 后才可恢复使用。分娩后可以口服 VKA 进行抗凝治疗, 至少 6 周, 总体治疗时间为 3 个月^[24]。除非情况危急, 围生期尽量避免进行溶栓治疗。

4.2 肿瘤相关 APE 癌症患者发生 VTE 的总体风险是普通人群的 4 倍^[27]。癌症患者术后发生 VTE 的风险尤其高, 因此需要保持持续的警惕性。首先, D-二聚体阴性仍然具有较高的排除 APE 的价值, 若有条件进行根据年龄调整的 D-二聚体检测, 可进一步提高 APE 诊断的正确率。其次, 由于目前 CTA 检查的广泛应用, 会在癌症患者中发现越来越多的无症状性 PE, 考虑到癌症患者 PE 的高风险性, 建议这部分患者也接受专科医生的评估, 以给予合适的抗凝治疗^[2]。

癌症患者合并 APE 时, 应首选低分子肝素进行抗凝治疗, 且至少持续 3~6 个月, 并定期评估出血风险-抗凝治疗获益比^[28]。约有 10% 不明原因的 PE 患者可能在未来 5~10 年内确诊为癌症, 且大多数患者发生在 PE 确诊后的前 1~2 年^[28]。有学者建议, 盆腔和腹部 CT 结合乳腺 X 线检查和痰细胞学

检查是对此类患者最有效、危害最小的筛查策略^[28]。然而,如此广泛的筛查策略与基本的临床评估相比,患者在5年生存率方面并无获益^[28]。

5 小结

综上所述,APE尤其是早期死亡风险为高危和中高危的患者,病情凶险、病死率高,因此要求医务工作者尽快做出及时、正确的诊断,并给予合适的治疗,以降低病死率。本文根据2014年和2019年ESC急性肺栓塞指南^[1-2]建议的诊断流程、危险分层及治疗策略对APE做了系统综述,临床医务工作者可以根据本文提及的诊断流程和治疗策略快速地对APE做出及时、正确的判断,同时参考本文中APE的可能病因进一步追查。另外,值得注意的是,在求因的过程中,应确保患者接受足疗程的抗凝治疗,并且对于具备溶栓治疗指征的早期死亡风险为高危的APE患者应积极采取合理的溶栓治疗。

作者贡献:田红燕、孟燕进行文章的构思与设计,撰写论文,对文章整体负责、监督管理;田红燕、孟燕、潘龙飞进行文献/资料收集;孟燕、潘龙飞进行文献/资料整理、论文的修订,负责文章的质量控制及审校;孟燕进行英文的修订。

本文无利益冲突。

本文文献检索策略:

检索数据库:万方数据知识服务平台、中国知网、Web of Science、PubMed;检索年限:2005—2020年;检索词:肺栓塞、静脉血栓栓塞症、深静脉血栓、血栓、D-二聚体、溶栓、抗凝及上述检索词的对应英文;检索方法:布尔逻辑检索。

参考文献

- [1] KONSTANTINIDES S V, MEYER G, BECATTINI C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (4): 543-603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- [2] KONSTANTINIDES S V, TORBICKI A, AGNELLI G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (43): 3033-3069, 3069a-3069k. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- [3] POLLACK C V, SCHREIBER D, GOLDBERGER S Z, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57 (6): 700-706. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.071.
- [4] CERIANI E, COMBESCU C, LE GAL G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (5): 957-970. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x.
- [5] PENALOZA A, ROY P M, KLINE J, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10 (7): 1291-1296. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04769.x.
- [6] SCHOUTEN H J, GEERSING G J, KOEK H L, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Clin Res Ed*, 2013, 346: f2492. DOI: 10.1136/bmj.f2492.
- [7] RIGHINI M, LE GAL G, AUJESKY D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2008, 371 (9621): 1343-1352. DOI: 10.1016/S0140-6736 (08) 60594-2.
- [8] GEERSING G J, ERKENS P M, LUCASSEN W A, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2012, 345: e6564. DOI: 10.1136/bmj.e6564.
- [9] RIGHINI M, LE GAL G, AUJESKY D, et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 (3): 406-412. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03264.x.
- [10] WIENER R S, SCHWARTZ L M, WOLOSIN S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found [J]. *BMJ*, 2013, 347: f3368. DOI: 10.1136/bmj.f3368.
- [11] 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.
- [12] AYARAM D, BELLOLIO M F, MURAD M H, et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis [J]. *Acad Emerg Med*, 2013, 20 (9): 861-871. DOI: 10.1111/acem.12210.
- [13] MEYER G, VICAUT E, DANAYS T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (15): 1402-1411. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097.
- [14] SZOLD O, KHOURY W, BIDERMAN P, et al. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature [J]. *Lung*, 2006, 184 (1): 1-5. DOI: 10.1007/s00408-005-2550-7.
- [15] KERBAUL F, GARIBOLDI V, GIORGI R, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (8): 1948-1954. DOI: 10.1097/01.ccm.0000275266.33910.8d.
- [16] COSSETTE B, PELLETIER M E, CARRIER N, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative [J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44 (6): 994-1002. DOI: 10.1345/aph.1M615.
- [17] GARCIA D A, BAGLIN T P, WEITZ J I, et al. Parenteral

- anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): e24S-43S. DOI: 10.1378/chest.11-2291.
- [18] DE CATERINA R, HUSTED S, WALLENTIN L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on thrombosis—task force on anticoagulants in heart disease [J]. Thromb Haemost, 2013, 110 (6): 1087-1107. DOI: 10.1160/TH13-06-0443.
- [19] PIRMOHAMED M, BURNSIDE G, ERIKSSON N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (24): 2294-2303. DOI: 10.1056/NEJMoa1311386.
- [20] KIMMEL S E, FRENCH B, KASNER S E, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (24): 2283-2293. DOI: 10.1056/nejmoa1310669.
- [21] VERHOEF T I, RAGIA G, DE BOER A, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (24): 2304-2312. DOI: 10.1056/NEJMoa1311388.
- [22] VAN DER HULLE T, KOOIMAN J, DEN EXTER P L, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [J]. J Thromb Haemost, 2014, 12 (3): 320-328. DOI: 10.1111/jth.12485.
- [23] HEIDBUCHEL H, VERHAMME P, ALINGS M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary [J]. Eur Heart J, 2013, 34 (27): 2094-2106. DOI: 10.1093/eurheartj/eh134.
- [24] KEARON C, AKL E A, ORNELAS 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.
- [25] KLINE J A, NORDENHOLZ K E, COURTNEY D M, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial [J]. J Thromb Haemost, 2014, 12 (4): 459-468. DOI: 10.1111/jth.12521.
- [26] ROMUALDI E, DENTALI F, SQUIZZATO A, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature: a reply to a rebuttal [J]. J Thromb Haemost, 2013, 11 (4): 788-789. DOI: 10.1111/jth.12163.
- [27] CRONIN-FENTON D P, SØNDERGAARD F, PEDERSEN L A, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006 [J]. Br J Cancer, 2010, 103 (7): 947-953. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605883.
- [28] FARGE D, DEBOURDEAU P, BECKERS M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. J Thromb Haemost, 2013, 11 (1): 56-70. DOI: 10.1111/jth.12070.
- (收稿日期: 2020-08-13; 修回日期: 2020-09-03)
(本文编辑: 崔丽红)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

《实用心脑血管肺血管病杂志》绿色通道投稿须知

为进一步满足广大医务工作者科研、工作需求,《实用心脑血管肺血管病杂志》开通了投稿绿色通道,凡符合以下条件的稿件编辑部将提供优化研究设计方案、优化统计学处理、优化参考文献等编辑深加工服务并由资深编辑负责论文的修改、润色,享受优先审稿、优先外审、优先出版及减免版面费等优惠政策,欢迎您积极踊跃投稿!

- (1) 最新权威指南/指南解读、述评、Meta分析/系统评价类型文章,其中确有重大指导作用者缴费后1~2个月优先出版;
- (2) 国家级及省级以上基金项目支持文章,其中确有重大影响力者缴费后1~2个月内优先出版;
- (3) 省级基金项目支持文章及前瞻性研究、大型临床随机对照试验、大样本量调查研究缴费后2~3个月内优先出版;
- (4) 系统阐释、深入研究某一种/一组疾病规律的专题研究(由4~6篇文章组成)缴费后2~3个月内优先出版;
- (5) 介绍自主研发/研制或具有专利号的医疗技术、仪器、设备等相关文章,缴费后2~3个月内优先出版;
- (6) 优秀或获奖博士生导师学位论文(须附导师推荐意见)缴费后2~3个月内优先出版。

凡符合上述条件的稿件请登录本刊官网(www.syxnf.net)“作者投稿系统”进行投稿,并在填写文题信息时标注“绿色通道”、提交基金项目证明文件、论文推荐函以备登记、审核,请务必保证所留信息正确、无误,不符合上述条件而标注“绿色通道”、相关证明材料不全、联系方式不完整或未提交论文推荐函者将直接退稿处理。

凡符合上述条件的稿件审稿时间将控制15~30d以内,并可申请减免版面费、网络首发等,未尽事宜详询电话:0310-2066998/0310-2067168,微信号:zuozhequn, E-mail: syxnfxbzz@chinagp.net.cn。

(本刊编辑部)