

文章编号: 1672-3384 (2009) -03-0017-05

## 肺动脉血栓栓塞的挑战及诊治对策

【作者】 郭丹杰

北京大学人民医院心脏中心 (北京 100044)

【中图分类号】 R543.2

【文献标识码】 B

肺动脉栓塞 (pulmonary embolism, PE) 是内源性或外源性栓子堵塞肺动脉或其分支引起肺循环障碍的临床病理生理综合征, 包括肺血栓栓塞、脂肪栓塞、羊水栓塞、空气栓塞等。肺动脉血栓栓塞 (pulmonary thromboembolism, PTE) 是指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支, 最终导致肺循环和呼吸功能障碍。肺动脉血栓栓塞为肺动脉栓塞中最常见的类型。近几年随着临床医师对肺栓塞的认识, 使其正确诊断率提高, 漏诊、误诊率逐渐降低, 但肺栓塞的诊治仍存在一些挑战, 近期的一些研究及指南为我们提出了相应的对策。

### 肺栓塞患者的危险分层至关重要

急性肺栓塞患者的临床表现多样, 并且短期预后不同, 病情较轻者临床症状可逐步改善、较重者则病情逐步恶化甚至死亡。因此评价肺栓塞患者的风险, 对患者进行危险分层有助于进一步改善治疗及预后。针对血流不稳定的患者, 休克及持续性低血压与短期死亡率增加相关; 然而针对血压正常、血流动力学稳定的急性肺栓塞患者, 预后的评估为亟待解决的问题。

有研究显示, 经胸超声心动图 (TTE) 证实存在右心室功能障碍为肺栓塞患者短期心脏不良事件增加、心血管死亡率增高的预测因素。超声心动图提示右心功能障碍的指标包括右室扩张、右室运动减弱、间隔矛盾运动、三尖瓣反流、肺动脉高压等。经胸超声心动图是右室功能障碍可靠的检测手段, 它可识别入院时血流动力学状态稳定, 但存在潜在右心功能衰竭及高死亡风险的

患者。非高危肺栓塞患者, 右室功能障碍与脑钠肽及肌钙蛋白水平增高相关, 这两种生物标志物的增高提示右心室负荷增加。Benôit Frémont 等 2008 年 2 月在 Chest 杂志发表文章, 他们观察了 1416 例住院的急性肺栓塞患者, 其中 950 例入院时接受了超声心动图检查, 结果显示: 入院患者的死亡率为 3%, 以入院时超声心动图舒张末期右室与左室内径比值 (RV/LV)  $\geq 0.9$  作为预测死亡的指标, 敏感性为 72%, 特异性为 58%, 并且通过这种手段可筛查出临床预后差并可从溶栓治疗中获益的非高危肺栓塞患者。

血清肌钙蛋白的检测已广泛用于急性冠脉综合征的诊断。Boban Mathew 等在 2007 年美国胸科年会上报道 (发表于 2007 年 10 月 Chest 杂志), 肌钙蛋白水平增高  $> 0.06 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  可预测急性肺栓塞患者的短期高死亡率、ICU 住院率及住院时间延长。Cecilia Becattini 发表于 2007 年 Circulation 杂志的一项回顾性的研究, 荟萃分析了 1998 年至 2006 年 20 项急性肺栓塞的研究, 共包括 1985 例患者, 探讨了肌钙蛋白 (I 或 T) 水平增高与患者临床近期 (30d 以内) 死亡及不良事件的关系。不良事件包括休克、需要溶栓治疗、气管内插管、多巴胺输入、心肺复苏、肺栓塞复发。结果显示: 在 618 例肌钙蛋白水平升高的患者中 122 例死亡 (19.7%, 95% CI 16.6 ~ 22.8), 而在 1367 例肌钙蛋白水平正常的患者中, 51 例死亡 (3.7%, 95% CI 2.7 ~ 4.7)。肌钙蛋白水平增高与 30d 死亡率、肺栓塞死亡率及不良事件相关, 尤其在血流动力学稳定的急性肺栓塞亚组患者, 肌钙蛋白

水平增高者死亡率明显增高, (OR 5.90, 95% CI 2.68 ~ 12.95)。提示肌钙蛋白水平增高可预测急性肺栓塞患者短期高死亡风险及不良事件发生率。

2007年8月 Maziere F 等在《欧洲急救医学杂志》的文章观察了N端前脑钠肽(N-BNP)在肺栓塞危险分层中的作用。共入选60例肺栓塞患者, 其中发生不良事件的患者平均N-BNP水平增高, 提示N-BNP可用于肺栓塞的危险分层, 并可能成为肺栓塞患者出现住院并发症的预测因素。

脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding proteins, FABPs)是一组低分子量(14~15 kD左右)结合长链脂肪酸的胞质蛋白, 心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)主要分布于心肌细胞中。Puls M 等在2007年《欧洲心脏病杂志》报道, 急性肺栓塞患者入院时H-FABP水平增高( $>6\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )可提示右室功能障碍, 并与患者30d内死亡率增高及不良事件增加相关。

基于以上研究及其他大型研究, 欧洲心脏病学会(ESC)在2008年最新的急性肺动脉栓塞诊治指南(European Heart J, 2008, 29: 2276-2315)中强调了评估肺栓塞的严重程度及危险分层的重要性。指南中提到:“肺栓塞的严重程度”应依据肺栓塞早期死亡风险的评估, 而不是依据肺动脉内血栓形状、分布及解剖学负荷。因此, 建议替代以往“大面积”“次大面积”“非大面积”肺栓塞术语。依据危险分层指标对肺栓塞早期死亡(即住院或30d死亡率)的风险进行危险分层。危险分层指标包括临床特征、右心功能不全表现及心肌损伤标志物(表1)。并根据上述指标存在与否, 可在床旁快速区分高危及非高危肺栓塞患者(表2)。

急性肺栓塞患者预后的评价至关重要。尤其针对血流动力学稳定的患者, 寻找有效可行的手段, 及早、准确的筛查高危患者, 可使这些患者从积极的治疗中更明显获益。

## 2 肺栓塞患者的诊断流程

2008年ESC肺动脉栓塞指南与2000年指南相比, 在诊断手段及流程方面有一些更新。

表1 急性肺栓塞危险分层的主要指标

临床特征	内容
休克低血压	低血压定义: 收缩压 $<90\text{mmHg}$ 或血压降低 $>40\text{mmHg}$ 达15min以上除外新出现的心律失常、低血容量或败血症。
右心室功能不全表现	超声心动图示右心扩大、运动减弱或压力负荷过重; 螺旋CT示右心扩大; BNP或NT-proBNP升高; RHC(右心导管插入术)示右心室压力增大
心肌损伤标志物	心脏肌钙蛋白T或I阳性 <sup>b</sup>

注: b 心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)是新出现的标志物, 尚待确认。

表2 肺栓塞患者的危险分层

肺栓塞早期死亡风险	危险分层指标			推荐治疗方法
	临床表现(休克或低血压)	右心室功能不全	心肌损伤	
高危	+	+	+	溶栓或栓子切除术
中危	-	+	+	住院治疗
低危	-	-	-	早期出院或院外治疗

### 2.1 疑诊高危肺栓塞患者的诊断流程(图1)

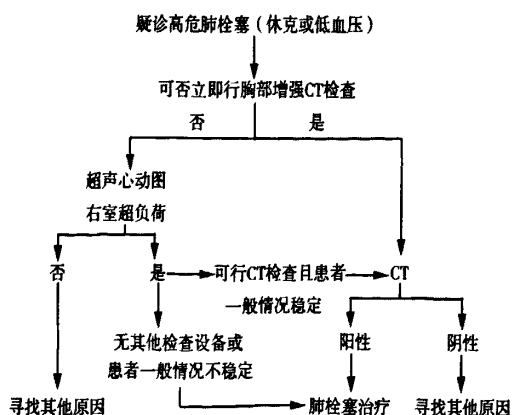


图1 疑诊高危(休克或低血压)肺栓塞患者的诊断程序

如果患者的一般状况不允许进行其他检查,

胸部增强 CT 可以作为首选。在有右室超负荷及最终经 CT 证实 PE 患者中,多数患者经食管超声可以发现肺动脉内的栓子,通过超声发现下肢深静脉血栓形成也可以帮助确诊。

2.2 疑诊非高危肺栓塞患者的诊断程序 (图 2)

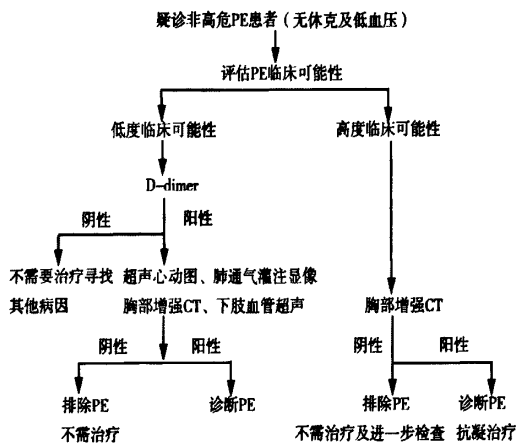


图 2 疑诊非高危 PE 患者 (无休克或低血压) 诊断程序

对并存多个风险因素的患者,出现不明原因的呼吸困难、胸痛、晕厥和休克,或伴有单侧或双侧不对称性下肢肿胀、疼痛等,对诊断具有重要的提示意义。结合心电图、X 线胸片、动脉血气分析等检查,可以初步疑诊肺栓塞,然后进一步评估肺栓塞的临床可能性。

宜尽快行 D-二聚体 (D-dimer) 检查,对于排除肺栓塞具有重要价值。超声心动图可以迅速在床旁进行,对于诊断肺栓塞和排除其他疾病具有重要价值,若同时发现下肢深静脉血栓的证据则更增加了诊断的可能性。核素肺通气/灌注扫描结果正常或接近正常时可基本除外肺栓塞;如结果为非诊断性异常,则需要做进一步检查,包括胸部增强 CT 或磁共振等。有专家建议,将胸部增强 CT 作为一线确诊手段。

3 急性肺栓塞的治疗

随着更多循证证据的公布,2008 年 ESC 指南提出了更明确、更细化的肺栓塞治疗的策略。

3.1 溶栓治疗

随机试验已证实,溶栓治疗可迅速解除血栓堵塞导致的血管闭塞,并对血流动力学参数改善有益。在纤维蛋白溶酶原激活剂意大利多中心研究中,连续血管造影显示重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂 (rtPA) 100mg, 2h 静点后,血管阻塞减少 12%,而肝素组患者未发现任何变化。rtPA 使肺动脉压降低 30%,心脏指数升高 15%。一项大的溶栓治疗试验表明,rtPA 溶栓治疗后 3h,超声心动图平均右室舒张末期面积显著缩小。

不同溶栓药物的比较方面,USPET 试验 (即尿激酶-链激酶肺栓塞试验) 表明,尿激酶、链激酶静点 12~24 h 疗效相当。目前更多的随机试验表明,与尿激酶以  $4400\text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  的速度静脉点滴 12~24h 相比,100mg rtPA 静脉 2h 时输注可更快出现血管造影方面及血流动力学改善,尽管尿激酶静点完成后二者的溶栓效果无明显差异。同样,rtPA 静脉 2h 输注优于链激酶静脉 12h (以每小时 100 000U 的速度),但相同剂量链激酶静点 2h 溶栓效果与 rtPA 相同。此外,2 项关于 rtPA 100mg, 2h 静脉输注与快速输注 ( $0.6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 15min) 方案比较的试验表明,2h 给药方案有轻微加快症状改善并轻微增加出血率的趋势,但两者无明显差异。经导管肺动脉内局部注入 rtPA (低剂量) 未显示比静脉溶栓有任何优势。因此这种给药方式应尽量避免,因其可增加穿刺部位出血的风险。

已经过临床研究证实的溶栓药物及其用法见表 3。肝素不宜与链激酶或尿激酶同时使用,但可与阿替普酶同时使用。

表 3 已证实的用于肺栓塞的溶栓药物

药物名称	用法用量
链激酶	250 000U 静脉负荷, 给药时间 30min, 继以每小时 100 000U 维持 12~24h; 快速给药: 150 万 U 静点 2h
尿激酶	$4400\text{U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静脉负荷量 10min, 继以每小时 $4400\text{U} \cdot \text{kg}^{-1}$ 维持 12~24h; 快速给药: 300 万 U 静点 2h
rtPA	100mg 静点 2h 或 $0.6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静点 15min (最大剂量 50mg)

约 92% 患者对溶栓治疗有反应, 表现为 36h 内临床及超声心动图的改善。症状出现 48h 内溶栓获益最大, 但溶栓治疗对症状发生 6~14d 的患者仍有效。

溶栓治疗同时带来显著的出血风险, 尤其存在潜在疾病及并存多种疾病时。随机试验的数据表明, 大出血累计率为 13%, 颅内出血/致命性出血发生率为 1.8%。最近的多项研究中, 危及生命的大出血已少见。溶栓相关出血发生率下降与近 10 年来采用无创手段确诊肺栓塞有关。

在评价溶栓出血风险与临床获益时, 自然病史及高危、中危、低危肺栓塞危险分层是非常重要的。因此, 急性心肌梗死溶栓的绝对禁忌证, 如 3 周内接受外科手术或 1 月内胃肠道出血病史; 对于中危、高危肺栓塞患者, 则是相对禁忌证。

肺栓塞溶栓治疗的绝对禁忌证有: ①活动性内出血; ②近期自发性颅内出血; ③中枢神经系统肿瘤。相对禁忌证有: ①2 个月内缺血性卒中发作; ②近期 (3 周以内) 重大创伤/手术/头部外伤; ③1 月内胃肠道出血; ④妊娠及产后 1 周; ⑤不可压迫的穿刺; ⑥近期接受心肺复苏; ⑦难于控制的高血压 (收缩压 > 180mmHg, 舒张压 > 110mmHg); ⑧进展性肝脏疾病; ⑨血小板计数 <  $1.0 \times 10^{10}/L$ 、出血性疾病; ⑩感染性心内膜炎。

心源性休克和 (或) 持续低血压的高危肺栓塞患者, 无绝对禁忌证, 溶栓治疗是一线治疗。对非高危患者不推荐常规溶栓治疗。但对于一些中危患者全面考虑出血风险后可给予溶栓治疗。溶栓治疗不用于低危患者。

### 3.2 初始抗凝治疗

肺栓塞初始抗凝治疗的目的是减少死亡及再发栓塞事件。快速抗凝只能通过非口服形式给药, 如静脉普通肝素, 皮下注射低分子量肝素或皮下注射磺达肝素。考虑未治疗患者较高的死亡率, 在怀疑肺栓塞的患者等待进一步确诊过程中即应进行抗凝治疗。

在非口服抗凝治疗后给予患者口服维生素 K 拮抗剂 (VKAs)。一项随机对照研究表明, 单独应用维生素 K 拮抗剂治疗, 与肝素加维生素 K 拮抗剂治疗相比, 前者再发静脉血栓栓塞 (VTE) 风险高 3 倍。若已应用静脉普通肝素, 则  $80U \cdot kg^{-1}$  静脉负荷, 然后  $18U \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$  静脉点滴, 随后肝素的剂量调整应根据活化部分凝血活酶时间 (APTT) 结果而定, 使 APTT 维持在正常对照的 1.5~2.5 倍, 具体剂量调整见表 4。应在静脉负荷治疗 4~6h 后检测 APTT, 然后每次剂量调整后 3h 复查, 或达到目标治疗剂量后每天复查 1 次。

表 4 基于 APTT 的静脉肝素剂量调整

APTT (秒)	剂量调整
<35 (<1.2 倍 对照)	$80U \cdot kg^{-1}$ 负荷; 增加滴注速度 $4U \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$
35~45 (1.2~1.5 倍 对照)	$40U \cdot kg^{-1}$ 负荷; 增加滴注速度 $2U \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$
46~70 (1.5~2.3 倍 对照)	不调整
71~90 (2.3~3.0 倍 对照)	降低滴注速度 $2U \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$
>90s (>3.0 倍 对照)	停用 1h, 然后降低滴注速度 $3U \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$

低分子肝素应谨慎用于肾功能不全患者。静脉普通肝素对严重肾功能损害 (肌酐清除率 <  $30mL \cdot min^{-1}$ ) 患者是优选的初始抗凝方案, 因其不经肾脏代谢, 而且对高出血风险患者, 其抗凝作用可迅速被抑制。对其他急性肺栓塞患者, 低分子肝素可替代普通肝素, 无需监测。

表 5 列举了目前已证实可用于急性肺栓塞治疗的几种低分子量肝素。接受低分子量肝素治疗的患者, 不需监测, 但对于急性肾衰竭和妊娠的患者, 应常规监测抗 Xa 因子水平。由于有导致肝素诱导的血小板减少症 (heparin induced thrombopenia, HIT) 的风险, 使用普通肝素或低分子量肝素的, 应监测血小板计数。按体重调整剂量皮下给药并且无需监测的选择性 Xa 因子抑制剂磺达肝癸钠 (fondaparinux), 可作为低分子量肝素的替代药物。

表5 皮下注射低分子肝素及磺达肝癸钠治疗肺栓塞的用法用量

药物	剂量	用量
依诺肝素	$1.0\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $1.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	每12h 1次 每天1次
亭扎肝素	$175\text{U} \cdot \text{kg}^{-1}$	每天1次
磺达肝癸钠	5mg (体重<50kg)	每天1次
	7.5mg (体重50~100kg)	
	10mg (体重>100kg)	

磺达肝癸钠的半衰期长达15~20h,可以一天1次皮下给药(表6)。一项包括2213例无溶栓适应证的急性肺栓塞患者的开放性研究发现,按体重调整剂量和固定剂量使用磺达肝癸钠,3个月时静脉血栓栓塞复发率分别为3.8%和5.0%,而大出血的发生率则与接受静脉注射普通肝素的患者相似,分别为1.3%和1.1%。由于没有发现接受磺达肝癸钠治疗的患者发生血小板减少症,因此不必监测血小板计数。磺达肝癸钠的禁忌证为肌酐清除率 $<20\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的严重肾衰竭。

普通肝素、低分子量肝素和磺达肝癸钠抗凝治疗应持续5d以上。两项针对近端深静脉血栓形成(DVT)的随机临床试验发现,如果能给予足

够长期的抗凝剂治疗,使用普通肝素治疗5~7d与10~14d同样有效。维生素K拮抗剂应尽早应用,最好在抗凝剂治疗的当天开始应用。当国际标准化比值(INR)连续两天以上维持在2.0~3.0时,非口服抗凝剂应停止应用。用华法林起始剂量可为5mg或者7.5mg,随后的治疗剂量应根据INR进行调整,使其维持在2.5左右(2.0~3.0)。快速起效的口服抗凝剂可替代非口服抗凝剂作为静脉血栓栓塞的起始治疗药物。一些新的口服抗凝药物,特别是因子Xa和IIa因子抑制剂,无须监测,正处于临床评估阶段。

### 3.3 长期抗凝治疗

肺栓塞患者长期抗凝治疗的目的是预防致死性及非致死性静脉血栓栓塞事件。大部分患者应用维生素K拮抗剂,而针对肿瘤患者,低分子量肝素可安全有效地替代维生素K拮抗剂。应用维生素K拮抗剂应使INR维持在2.5左右(2.0~3.0)。由暂时或可逆性风险因素导致的肺栓塞患者推荐抗凝时程为3个月,对于不明原因的肺栓塞患者建议抗凝至少3个月,对于再次发生的不明原因的肺栓塞患者建议长期抗凝治疗。

文章编号:1672-3384(2009)-03-0021-04

## PCI患者抗血小板治疗中应关注的几个安全性问题

【作者】 张抒扬 吴伟

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院心内科 (北京 100730)

【中图分类号】 R973.2; R543.31

【文献标识码】 B

血小板的异常激活和聚集是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)病理生理表现中极为重要的一个环节。易损动脉粥样斑块破裂和(或)血管内皮损伤造成内皮下基质成分与循环中血小板接触,直接引起血小板黏附和异常活化,是导致冠状动脉管腔闭塞和发生心肌梗死

的关键步骤。另一方面,目前接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的病人越来越多,支架内血栓形成等PCI术后短期或长期血栓相关并发症同样与血小板功能密切相关。如何对ACS或PCI术后病人进行抗血小板治疗?抗血小板治疗的病人出现特殊情况如