

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.025

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.025

· 综述 ·

急性肺栓塞的治疗进展

刘雅莉, 屈小雪 综述 张薇 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)是我国发病率与病死率较高的疾病之一, 正确的危险分层及治疗能有效降低其病死率。对现阶段国内外医学界有关APE治疗方案(如抗凝、溶栓、导管介入及外科PE切除术)的最新研究进展进行总结, 有助于指导临床医师选择合适的治疗方法以降低病死率, 改善患者预后。

[关键词] 肺栓塞; 抗凝; 溶栓

Progress in treatment of acute pulmonary embolism

LIU Yali, QU Xiaoxue, ZHANG Wei

(Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Acute pulmonary embolism (APE) is one of the diseases with high morbidity and mortality in China. Correct risk stratification and treatment can effectively reduce mortality. This article summarizes the latest research progress of APE treatment schemes (such as anticoagulation, thrombolysis, catheter intervention and surgical pulmonary embolism resection) at home and abroad, so as to guide clinicians to choose appropriate treatment methods to reduce mortality and improve prognosis.

Keywords pulmonary embolism; anticoagulation; thrombolysis

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是由体循环的各种栓子脱落阻塞肺动脉及其分支引起肺循环障碍的临床病理生理综合征。常见的栓子有血栓、空气、羊水及脂肪等, 其中由血栓引起的PE也称肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE), 是PE中最常见的类型。PE临床表现以肺循环和呼吸功能障碍为主, 血栓阻塞肺动脉及其分支时, 右心室压力超负荷引起右心室衰竭是导致PE患者死亡的主要原因。在欧洲, PE临床发病率为0.4‰~1.0‰, PE患者总病死率为3%~8%, 其中发病1 h内的病死率高达10%, 未进行有效治疗的

PE患者病死率高达30%; 而及时得到诊断与治疗的PE患者则占死亡总数的2%~8%^[1-3]。我国PE发病率呈逐年上升趋势, 目前已成为住院患者主要死亡原因之一^[4-5]。正确的危险分层及治疗是降低PE病死率的关键因素。

1 PE的危险分层

根据2014年欧洲心血管病协会(European Society of Cardiology, ESC)发布的第3版APE诊疗指南^[6], 患者就诊时是否合并血流动力学异常或休

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-07

通信作者 (Corresponding author): 张薇, Email: weipoza@163.com

克将患者分为高危组和非高危组。

1.1 高危 PE

高危 PE 被定义为收缩压 $< 90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) 或收缩压在原有基础上下降 40 mmHg 持续超过 15 min 以上的血流动力学不稳定者(排除新发的心律失常、低血容量或脓毒血症等)。此类患者约占所有 PE 患者的 15% , 其病死率可高达 50% ^[7], 一旦确诊在抗凝治疗的同时给予再灌注治疗, 指南推荐全身溶栓、导管介入和外科 PE 切除术等治疗。

1.2 非高危 PE

非高危 PE 依据简化 PE 严重指数(simplified pulmonary embolism severity index, sPESI)(包括年龄、肿瘤、慢性心肺疾病、心率 $> 110 \text{ min}^{-1}$ 、血压 $< 100 \text{ mmHg}$ 、氧饱和度 $< 90\%$ 共 6 项, 每项 1 分)进行危险分层, 若 sPESI = 0 分则为低危组, 若 sPESI ≥ 1 分则为中危组, 再依据患者是否存在右心室功能障碍和心肌损伤将中危组分为中高危组(二者均存在)和中低危组(二者均无或存在 1 项), 患者占 PE 患者的绝大多数, 病死率达 25% 以上, 其中右心功能障碍的患者病死率为 $3\% \sim 15\%$ ^[8]。

1.2.1 中危 PE

中危 PE 患者有右心室劳损和心肌损伤而无全身性低血压的证据。指南^[6]建议中危组应该接受积极的抗凝和不溶栓治疗。然而, 对于恶化的中高危 PE 组, 建议早期给予补救性再灌注治疗, 如溶栓、导管介入或外科 PE 切除术。

1.2.2 低危 PE

低危 PE 患者没有心脏功能障碍的证据, 且血流动力学稳定, 因此只需要抗凝治疗, 且病死率极低。

2 PE 的治疗

2.1 抗凝治疗

抗凝治疗是 PE 的基础性治疗方法, 只要没有禁忌证, 都应该使用。

2.1.1 传统抗凝治疗

多年来, 传统的抗凝药如肠道外抗凝剂(肝素、低分子肝素、磺达肝癸钠)及口服维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)是深静脉血栓治疗的金标准, 标准方案包括前 $5 \sim 10 \text{ d}$ 肠外抗凝和 VKAs 联合用药, 直至国际化标准比值(international normalized ratio, INR)达到目标治疗

范围($2.0 \sim 3.0$), 至少连用 2 d , 然后再停用肝素, 但 VKAs(如华法林)起效、失效慢, 服用期间需定期监测 INR, 且与多种食物、药物存在相互作用, 所以对患者依从性要求较高。

2.1.2 新型的口服抗凝药

近年来新型的口服抗凝药(new oral anticoagulant drugs, NOACs)的推出, 给 PE 患者提供了更可靠、有效的治疗药物, 其主要包括 2 种: 直接 Xa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班)和直接凝血酶抑制剂(达比加群酯)。NOACs 在静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)治疗中的临床 III 期试验研究如达比加群的 RE-COVER/RE-COVER II 实验、利伐沙班的 EINSTEIN-DVT/EINSTEIN-PE 实验、阿哌沙班的 AMPLIFY 实验以及依度沙班的 Hokusai-VTE 实验, 其结果均提示 NOACs 治疗深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)的疗效不劣于甚至优于传统的肝素桥接华法林方案, 且更方便安全^[9]。而最近的 XALIA 研究^[10]纳入了 $5\,142$ 例应用利伐沙班或传统方案(即初始治疗应用低分子肝素、普通肝素或磺达肝癸钠, 同时重叠华法林, 长期治疗应用华法林)治疗 DVT 的患者, 结果显示: 两组 VTE 的复发率分别为 1.4% 与 2.3% ($\text{HR} = 0.91$, $95\% \text{ CI } 0.54 \sim 1.54$, $P = 0.72$), 主要出血事件发生率分别为 0.8% 与 2.1% ($\text{HR} = 0.77$, $95\% \text{ CI } 0.4 \sim 1.5$, $P = 0.44$), 病死率分别为 0.4% 与 3.4% ($\text{HR} = 0.51$, $95\% \text{ CI } 0.24 \sim 1.07$, $P = 0.07$), 表明与传统方案组相比, 利伐沙班组具有更低的 VTE 复发率与病死率, 而主要出血事件两组无显著差异。Baber 等^[11]的临床研究表明: 达比加群酯、利伐沙班与华法林相比均增加消化道出血风险, 但阿哌沙班与华法林相比不增加消化道出血风险。Sharma 等^[12]的研究结果显示: 所有新型口服抗凝药物与华法林相比均减少颅内出血风险, 且不增加致命性出血风险。因此, NOACs 效果不劣于甚至优于华法林, 具有出血及血栓复发事件少、患者平均住院天数短、依从性较好等优点。但是, NOACs 的费用较贵, 不适用于肾小球滤过小于 $15 \sim 30 \text{ mL/min}$ 、机械瓣植入术后及中-重度二尖瓣狭窄的患者。此外, 在孕妇及青少年人群应用尚无依据。而关于 NOACs 拮抗剂问题, 目前通过美国 FDA 批准上市的是依达赛珠单抗(idarucizumab)为达比加群的特异性拮抗剂^[13]。而 Andexanet alfa 为直接及间接 Xa 因子抑制剂的拮抗剂, 尚未获 FDA 批准^[14]。Aripazine 的研究刚刚开始, 期待更多的研究结果发表^[15]。

2.1.3 抗凝治疗的时程

关于抗凝治疗的疗程目前尚无定论, 杨铭心等^[16]的研究结果表明: 不同危险因素PE患者抗凝治疗3个月后, 除短暂危险因素组疗效显著外, 其他组多数未治愈, 说明急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)患者应接受至少3个月的抗凝治疗。Couturaud等^[17]认为: 对于没有明显血栓形成危险因素的初发PE患者, 在抗凝治疗6个月后继续使用华法林治疗18个月, 可以减少复发静脉血栓栓塞和出血的发生, 但一旦停用华法林之后, 获益也随之消失长期抗凝治疗可降低深静脉血栓复发的风险, 但同时大出血风险每年可增加1%以上。因此, 抗凝治疗的疗程应因人而异, 需要在出血与复发之间寻求风险与获益的最佳平衡点。

2.2 溶栓治疗

2.2.1 溶栓在高危PE患者中的应用

在高危PE患者中, 如果患者有可接受的出血风险, 则在高危PE中可以合理使用溶栓治疗(IIB)。溶栓的药物一般建议为阿替普酶50 mg、尿激酶 2×10^4 U/kg或重组链激酶 150×10^4 U通过2 h持续静脉滴注。溶栓治疗时间窗以发病后2周内为宜, 发病后4 h是溶栓治疗最佳时机。在高危PE中, 使用全身溶栓治疗可降低病死率。在一项比较溶栓与抗凝治疗的荟萃分析^[18]中, 溶栓和抗凝单独治疗的死亡患者明显减少(9.4% vs 19.0%)。美国心脏协会(American Heart Association, AHA)^[19]指出: 系统性纤溶对于高危急性PE和出血并发症的可接受风险的患者是合理的(IIaB), 然而必须权衡全身溶栓治疗的使用与增加大出血的风险。

2.2.2 溶栓在中危PE患者中的应用

中危急性PE是否能从溶栓治疗中获益, 研究目前尚存争议。从最早的MAPPET-3研究^[20]到最近的PEITHO研究^[21], 尤其后者针对1 005例中危急性PE患者给予替奈普酶+华法林对比安慰剂+华法林作随机对照试验, 结果发现: 溶栓组2.6%(13/506)的患者出现血流动力学不稳定或死亡, 对比安慰剂组为5.6%(28/499), 差异有统计学差异($P=0.02$), 但7 d及30 d病死率两组无差异; 颅内出血的发生率分别为6.3%(32/506)和1.2%(6/499), 差异具有统计学意义($P<0.001$); 脑血管意外的发生率分别为2.4%(12/506)和0.2%(1/499), 差异有统计学意义($P=0.003$); 且发现年龄在75岁以上出血风险明显增加。MopeTT试验^[22]纳入121例成人中度PE患者, 这项研究首次使

用“安全剂量”组织型纤溶酶原激活剂, 比传统剂量低50%。虽然研究^[22]显示: 对肺动脉高压和住院时间有一些益处, 但对复发性PE和全因病死率没有显著差异。Sinha等^[23]研究了溶栓疗法联合肝素与单独肝素治疗中危PE的效果, 结果表明: 两组在病死率、大出血发生率方面没有显著差异, 但溶栓组患者在住院时间方面有明显缩短, 在右心功能不全方面也有显著的改善, 且在血流动力学失代偿方面也有较低的发生率。以上研究结果表明, 在中危PE溶栓治疗中, 虽然与溶栓治疗相关的病死率没有显著降低, 但那些接受溶栓治疗的患者的异常血流动力学、肺动脉高压发生率明显降低, 住院时间明显缩短, 右心功能明显改善。但重要的是, 溶栓剂与增加出血率有关, 避免这种结果的关键可能是使用MopeTT试验中低剂量的溶栓剂。因此, 目前很难得出确定的结论, 除建议对半剂量或低剂量溶栓剂进行进一步的试验外, 还应进一步研究比较全身溶栓和新型超声辅助导管导向溶栓治疗PE的结果以进一步得出结论。

2.3 介入治疗

急性高危PE或伴临床恶化的中危PE患者, 若有肺动脉主干或主要分支血栓, 并存在高出血风险或溶栓禁忌, 或经溶栓或积极的内科治疗无效, 在具备专业的条件或技术下, 可给予导管介入治疗。介入治疗包括经皮导管导向溶栓术、超声辅助导管导向溶栓术、血栓清除术(包括经皮导管碎栓血栓抽吸术, Straub螺旋抽吸术、Amplatz Thrombectomy Device碎栓术等)、肺动脉内球囊成形术以及腔静脉滤器植入术(vena cava filter implantation, IVC)等。PERFECT研究^[24]是一项前瞻性多中心的注册研究, 该研究纳入了28例高危PE患者和73例中危PE患者, 所有患者接受导管内机械或者药物机械治疗和/或导管内低剂量溶栓治疗; 实验结果表明导管内治疗可显著改善右室张力, 降低肺动脉压力, 且未出现大出血及颅内出血等并发症。Sag等^[25]的实验结果表明: 导管内溶栓治疗对于静脉溶栓治疗失败后的患者而言, 也是一个有效治疗策略。最后, IVC虽然没有直接治疗PE, 却是预防PE加重、复发的关键步骤。Duan等^[26]研究表明: 患者行IVC后由深静脉血栓脱落引起的PE率从60%~70%降至0.9%~5.0%。以上研究表明介入治疗具有较高的临床成功率以及较低的不良事件发生率, 并可以显著改善右心室功能, 降低肺动脉压力及复发率, 使PE患者明显获益。

2.4 外科 PE 切除术

传统上, 由于外科 PE 切除术 (surgical pulmonary embolectomy, SPE) 具有较高的病死率和侵袭性, 所以 SPE 一般作为高危 PE 患者的最后选择, 适用于溶栓禁忌证或溶栓无效的患者。近年来, 随着技术水平的提高, SPE 的病死率明显下降, 其适用范围也扩展到血液动力学稳定但右心功能衰竭的患者。Kalra 等^[27]最近发表了一篇关于 1 590 例 SPE 手术的系统回顾和荟萃分析, 发现住院总病死率为 26.3%, 长期全因病死率为每年 6.5%。Azari 等^[28]在一项研究中比较了 78 例溶栓患者和 30 例 SPE 患者, 虽然手术治疗患者的病死率无明显改善, 但 1 年后右室舒张功能明显改善。Lee 等^[29]进行的一项大的 SPE 多中心序列研究 ($n=5\ 257$) 中, 9% 的患者为大出血, 19.8% 的患者需要输血, 卒中的发生率低于 1%, 明显低于溶栓组。因此, 随着 SPE 病死率的降低、短期及长期疗效的改善, 这种治疗策略越来越受欢迎。但对于高危 PE 患者, 术前长期低氧血症和低血压造成的脑损伤是一个关键的问题, 尤其是在体循环, 需要进行长期的干预, 此时, 体外膜氧合 (extracorporeal membrane, ECMO) 是 SPE 前患者血流动力学稳定的重要治疗选择, 对于挽救危重患者至关重要。

3 结语

APE 发病急骤、病情变化快、病死率高, 应重视动态评估患者病情, 及时给予正确危险分层及治疗, 以降低病死率, 改善预后。近年来, PE 的各种治疗方式均取得了重大改进。如新型口服抗凝药物为广大患者提供了更安全、方便的治疗方式, 但其在特殊人群中的使用以及拮抗剂问题需要进一步研究。溶栓在中危 PE 患者是否能够明显获益有待进一步观察, 而随着技术改进, 导管介入已逐渐成为有前景的选择, SPE 也越来越引起人们的关注。未来, PE 治疗的研究还应着眼于新的治疗方案 (如纤溶增强剂) 和改进的方法, 预测长期并发症和定义个体患者的最佳治疗。

参考文献

1. Nagamalesh UM, Prakash VS, Naidu KCK, et al. Acute pulmonary thromboembolism: epidemiology, predictors, and long-term outcome-a single center experience[J]. Indian Heart J, 2017, 69(2): 160-164.
2. Zhang Z, Zhai Z, Yang Y, et al. Diabetes mellitus is associated with

increased bleeding in pulmonary embolism receiving conventional anticoagulant therapy: findings from a "realworld" study[J]. Thromb Thrombolys, 2017, 43(4): 540-549.

3. Yun JL, Li XY. Prevalence of pulmonary embolism at autopsy among elderly patients in a Chinese general hospital[J]. J Geriatr Cardiol, 2016, 13(11): 894-898.
4. 丁洁, 郭晓纲. 肺栓塞危险因素与预后评价的研究进展[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2016, 9(1): 58-66.
DING Jie, GUO Xiaogang. Progress in risk factors and prognosis evaluation of pulmonary embolism[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine. Electronic Edition, 2016, 9(1): 58-66
5. 李新妙. 肺栓塞流行病学及危险因素分析[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
LI Xinmiao. Epidemiology and risk factors of pulmonary embolism[D]. Changchun: Jilin University, 2016.
6. Konstantinides SV. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Eur Heart J, 2014, 35(45): 3145-3146.
7. Becattini C, Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016(1): 404-412.
8. Verschuren F, Bonnet M, Benoit MO, et al. The prognostic value of pro-B-Type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism[J]. Thromb Res, 2013, 131(6): 235-239.
9. Konstantinides K, Torbicki A, Agnelli G, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(45): 3145-3193.
10. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study[J]. Lancet Haematol, 2016, 3(1): e12-e21.
11. Baber U, Mastoris I, Mehran R. Balancing ischaemia and bleeding risks with novel oral anticoagulants[J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(12): 693-703.
12. Sharma M, Corneliu VR, Patel JP, et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism CLINICAL PERSPECTIVE: systematic review and meta-analysis[J]. Circulation, 2015, 132(3): 194-204.
13. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. REVERSE AD trial[J]. N Engl J Med, 2015, 373(6): 511-520.
14. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the

- reversal of factor Xa inhibitor activity[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(25): 2413-2424.
15. Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants current status and future potential[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (8): 1736-1745.
 16. 杨铭心, 何俊毅, 白淑倩, 等. 不同危险因素肺栓塞患者抗凝3个月的临床疗效[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(17): 2539-2542.
YANG Mingxin, HE Junyi, BAI Shuqian, et al. Clinical efficacy of anticoagulation for 3 months in patients with pulmonary embolism with different risk factors[J]. *Chinese Journal of Clinicians. Electronic Edition*, 2016, 10(17): 2539-2542.
 17. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 62(6): 1678.
 18. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused[J]. *Am J Med*, 2012, 125(5): 465-470.
 19. 李震南, 熊长明, 何建国. 大面积肺栓塞和次大面积肺栓塞的处理: 解读2011年美国心脏协会科学声明[J]. *中华全科医师杂志*, 2012, 11(2): 96-98.
LI Zhennan, XIONG Changming, HE Jianguo. Management of massive and submassive pulmonary embolism: interpretation of the 2011 American Heart Association Scientific Statement[J]. *Chinese Journal of General Practitioners*, 2012, 11(2): 96-98.
 20. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(15): 1143-1150.
 21. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
 22. 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.
 23. Sinha SK, Sachan M, Goel A, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy in acute submassive pulmonary embolism: follow-up study[J]. *J Clin Med Res*, 2017, 9(2): 163-169.
 24. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry[J]. *Chest*, 2015, 148(3): 667-73.
 25. Sag S, Nas OF, Kaderli AA, et al. Catheter-directed ultrasound-accelerated thrombolysis may be life-saving in patients with massive pulmonary embolism after failed systemic thrombolysis[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42(3): 322-328.
 26. Duan PF, Ni CF. Randomized study of different approaches for catheter-directed thrombolysis for lower-extremity acute deep venous thrombosis[J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115(8): 652-657.
 27. Kalra R, Bajaj NS, Arora P, et al. Surgical embolectomy for acute pulmonary embolism: systematic review and comprehensive meta-analyses[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(3): 982-990.
 28. Azari A, Beheshti AT, Moravvej Z, et al. Surgical embolectomy versus thrombolytic therapy in the management of acute massive pulmonary embolism: Short and long-term prognosis[J]. *Heart Lung*, 2015, 44(4): 335-339.
 29. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, et al. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State between 1999-2013[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 155(3): 1084-1090. e12.

本文引用: 刘雅莉, 屈小雪, 张薇. 急性肺栓塞的治疗进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(7): 1532-1536. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.025

Cite this article as: LIU Yali, QU Xiaoxue, ZHANG Wei. Progress in treatment of acute pulmonary embolism[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(7): 1532-1536. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.025