



北京大学人民医院急诊科

急性肺栓塞：溶栓的利与弊

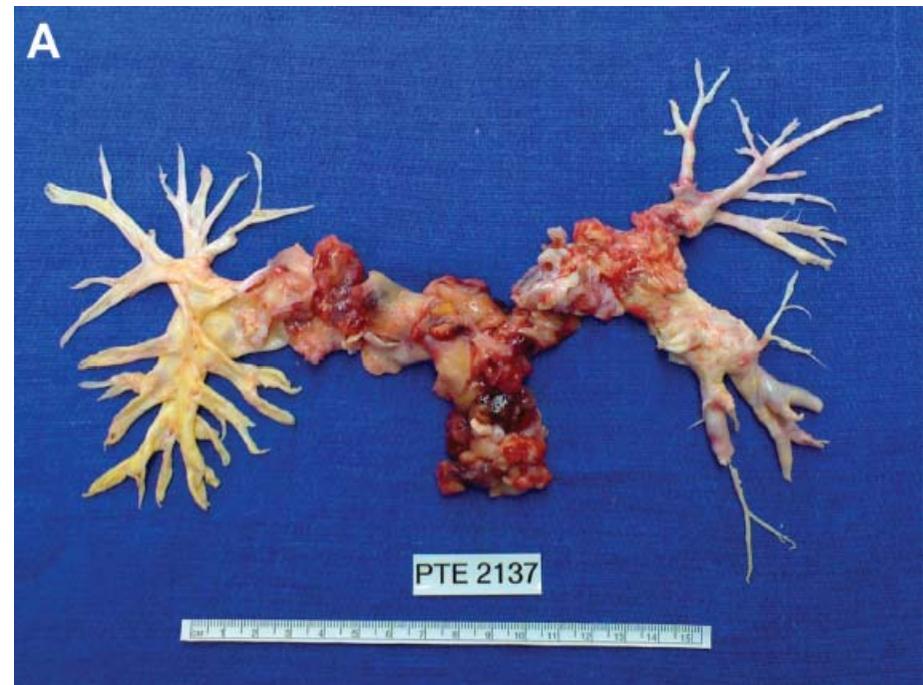
——解读**2011年AHA**指南

北京大学人民医院 急诊科

朱继红

肺栓塞——潜伏的致命杀手

- 肺栓塞是最常见的致命性急症，美国尸体解剖研究表明，在不明原因死亡的住院病人中，大约有**60%**死于肺栓塞，误诊率高达**70%**。



已有的国际指南

机构	中文	指南名称	最新指南
ESC	欧洲心脏病学会	急性肺血栓栓塞症诊断和治疗指南	2008
ACCP	美国胸科医师学会	静脉血栓栓塞症抗栓治疗指南	2008
	美国医师协会/美家庭医师委员会	静脉血栓栓塞性疾病的诊断和疗指南	2007
AAOS	美国骨科医师协会	AAOS全髋或膝关节置换术后症性肺栓塞预防指南	2007
NCCN	美国国立综合癌症网络	NCCN VTE临床治疗指南	2009
ASCO	美国临床肿瘤学会	ASCO VTE防治指南	2007



Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



Circulation 2011, 123:1788-1830: originally published online March 21, 2011

Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

A Scientific Statement From the American Heart Association

概念介绍

- 肺栓塞（**PE**）是因各种内源性或外源性栓子阻塞肺动脉系统而引起的肺循环障碍的临床病理生理综合征。
- **肺血栓栓塞症**：最常见
- 非血栓性肺栓塞：脂肪栓塞，羊水栓塞，空气栓塞，脓毒性栓塞（菌栓），肿瘤性栓塞（瘤栓），异物栓塞等。

决定肺栓塞预后的关键不在于阻塞面积的大小，而在于血流动力学的改变

- **APE**病情的严重程度与肺动脉内血栓的形状、分布及血栓量的多少不成正比。
- 急性肺栓塞相关的**早期死亡风险**（即住院或**30**天死亡率）是评估其严重程度的主要指标。
- 而**血流动力学的改变**与肺栓塞短期预后密切相关。

Table 5 Risk stratification according to expected pulmonary embolism-related early mortality rate

ESC 2008

PE-related early MORTALITY RISK	RISK MARKERS			Potential treatment implications	
	CLINICAL (shock or hypotension)	RV dysfunction	Myocardial injury		
HIGH >15%	+	(+) ^a	(+) ^a	Thrombolysis or embolectomy	
NON HIGH	Inter mediate 3–15%	+	+	Hospital admission	
		–	+		–
		–	–		+
Low <1%	–	–	–	Early discharge or home treatment	

^aIn the presence of shock or hypotension it is not necessary to confirm RV dysfunction/injury to classify as high risk of PE-related early mortality.

PE = pulmonary embolism; RV = right ventricle.

PE的临床分型

ESC2008指南	AHA2011指南
高危	大块
中危	次大块
低危	低危

短期死亡率

- ICOPER研究
- 共2392例，其中大块PE108例，占4.5%。
- 90天死亡率：
 - 大块PE为52.4%
(95%CI, 43.3%-62.1%)
 - 非大块PE为14.7%
(95%CI, 13.3%-16.2%)

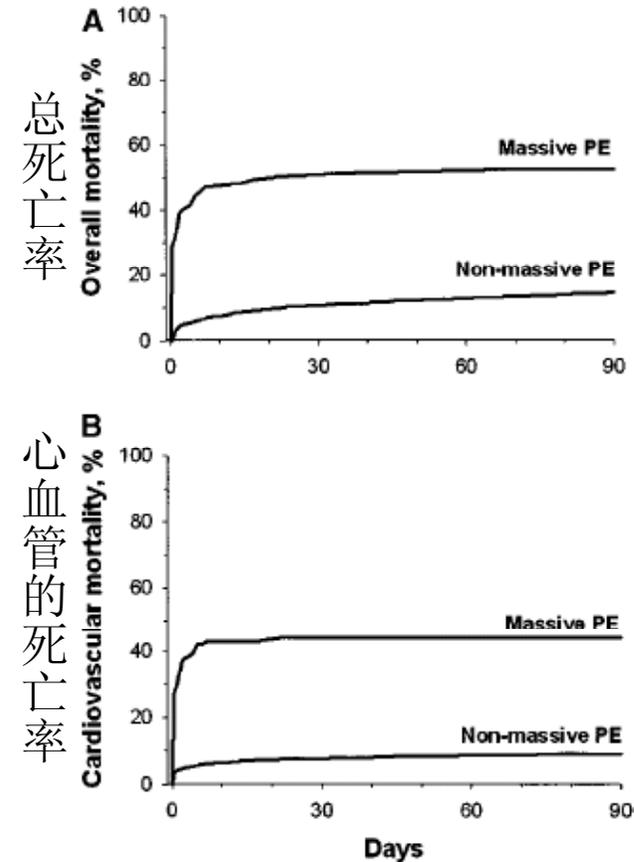


Figure 1. Overall mortality (A) (log-rank $P < 0.001$) and cardiovascular mortality (B) (log-rank $P < 0.001$) in 108 patients with massive PE and in 2284 patients with non-massive PE.

肺栓塞严重指数 (PESI)

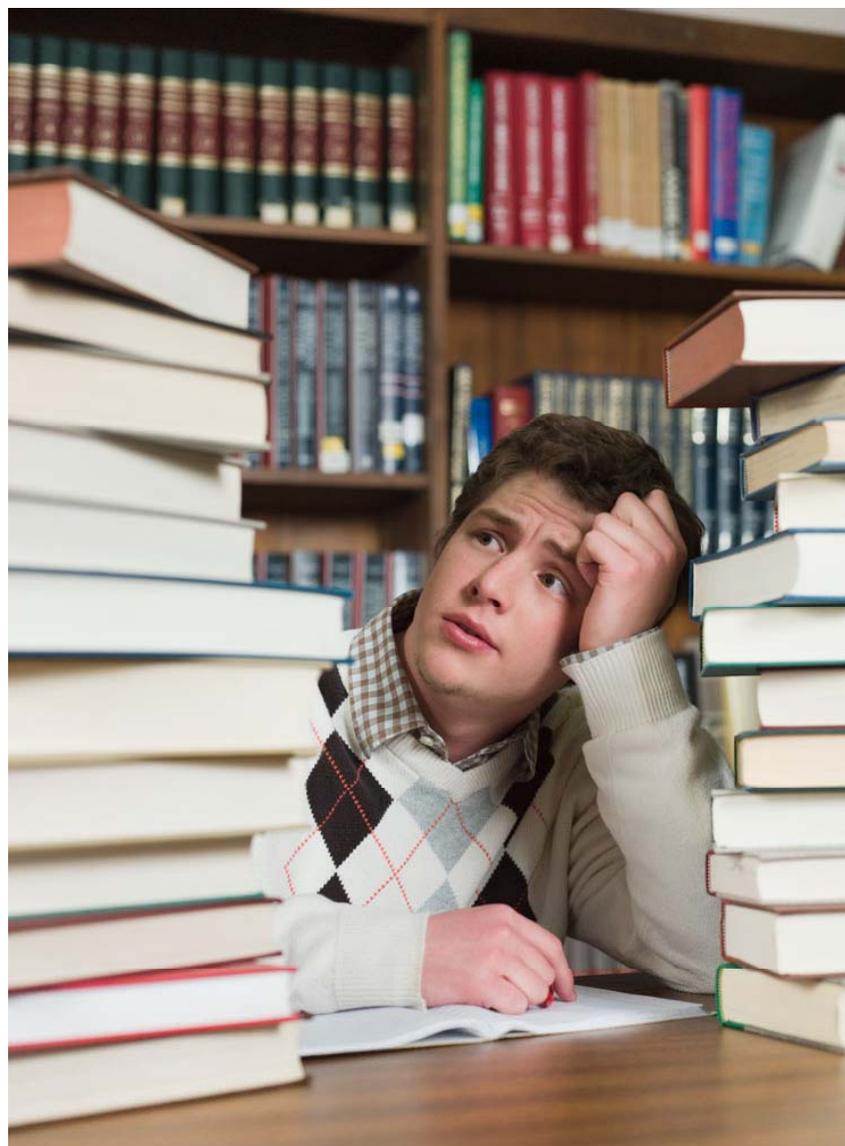
1.

预测指标	积分
流行病学特点	
年龄 (岁)	年龄数
男性	+10
合并疾病	
癌症	+30
心衰	+10
慢性肺病	+10
临床特征	
脉搏 ≥ 110 bpm	+20
SBP < 100 mmHg	+30
R ≥ 30 bpm	+20
T $< 36^{\circ}\text{C}$	+20
神志改变	+60
SaO ₂ $< 90\%$	+20

备注：括号内为**30**天死亡率

- **≤ 65 分 (0-1.6%)**， I 级， 极低危；
- **66-85分 (1.7-3.5%)** ， II 级， 低危；
- **86-105分 (3.2-7.1%)** ， III 级， 中危；
- **106-125分 (4.0-11.4%)** ， IV 级， 高危；
- **> 125 分 (10.0-24.5%)** ， V 级， 极高危。

溶栓？ 抗凝？



空间越多，争论越多

In summary, thrombolytic therapy is the first-line treatment in patients with high-risk PE presenting with cardiogenic shock and/or persistent arterial hypotension, with very few absolute contraindications. Routine use of thrombolysis in non-high-risk patients is not recommended, but may be considered in selected patients with intermediate-risk PE and after thorough consideration of conditions increasing the risk of bleeding. Thrombolytic therapy should be not used in patients with low-risk PE.

对非高危患者不推荐常规溶栓，但中危患者在充分评估出血风险的前提下，可选择性溶栓。

关于溶栓.....

✚ 药物介绍

✚ 对早期预后的影响？

✚ 对中危**PE**的影响

✚ 对中期预后的影响？

✚ 综合决策

溶栓药物

溶栓药物	是否获 FDA批准 用于PE?	是否直接激 活血浆纤维 蛋白溶酶 原?	用法	纤维蛋白 特异性 (相对于 纤维蛋白 原)	血浆纤溶酶原 激活物抑制物 (PAI) 抵抗
链激酶	是	否	25万单位IV, 10万单 位/h静点维持12-24小 时	-	-
尿激酶	是	否	4400U/kg IV, 4400U/kg.h静点维持 12-24小时	-	-
alteplase	是	是	100mg 静点2小时	++	++
Reteplase	否	是	两次10U IV, 间隔30'	+	+
Tenecteplase	否	是	IV:<60kg者, 30- 50mg, 每增加10kg增 加5mg。	+++	+++

抗凝是消极地预防血栓扩大
而溶栓则是积极地分解血栓

溶栓的

利

- 更快地缓解症状：比如呼吸困难、胸痛以及精神痛苦；
- 在不需要机械通气或血管活性药物的条件下稳定呼吸和心血管功能；
- 减轻右室扩张；
- 改善运动耐力；
- 预防PE再发生
- 提高生存率

溶栓的

弊

- 出血风险增加：包括致命性出血，如颅内出血
- 输血
- 费用增加
- 住院时间延长

溶栓能使肺灌注更快地恢复

- **J Am Coll Cardiol.1992.9;20(3):520-6.**
- 溶栓组20例，t-PA100mg 2h；抗凝组16例，1750U/h。
- 结果：
 - ①用药2小时后，肺血管阻塞面积：溶栓组显著下降，（**28.3%→24.8%**）；而抗凝组无变化。
 - ②用药2小时后，平均肺动脉压：溶栓组显著下降，（**30.2%→21.4%**），而抗凝组较前上升（**22.3%→24.8%**）。
 - ③肺CT扫描：发病当天、第7天及第30天复查肺CT扫描，在随访过程中，两组无显著性差异，但均较发病时有显著降低。
- 结论：与单用肝素相比，联用r-PA对血流的改善更快、更明显。

对PE再发率或早期死亡率的影响

- A meta-analysis, Circulation 2004,110:744-749.
- 11家研究，共748例

对象	PE再发或30天死亡率		OR (CI)
	溶栓组	抗凝组	
所有PE	6.7%	9.6%	0.67
大块PE*	9.4	19	0.45
非大块PE	5.3	4.8	1.07

注：* 有显著性差异

中危PE的早期死亡率不到3%

- **EMPEROR**研究（2008年）：在正常血压的PE中直接由PE导致的30天死亡率为0.9%(CI 0-1.6)。
- 注册研究显示，单用肝素抗凝的次大块PE，其直接由PE导致的短期死亡率可能在3.0%以下。
- 因此，即便是联合溶栓治疗高度有效，比如死亡率相对下降30%，但对于次大块PE来讲，其死亡率的降低可能不到1%。

中危**PE**的治疗目的不是降低死亡率

- 因此，应用**PE**导致的继发性改变，如持续的右室功能不全、慢性血栓栓塞性肺动脉高压（**CTEPH**）以及生活质量变差等来替代死亡率作为治疗的目的。

溶栓对中期预后的影响

- 溶栓能否降低由持续性肺动脉高压导致的呼吸困难及运动耐力下降？
- 在APE患者中，右室收缩压（RVSP）和慢性阻塞性肺动脉高压（CTEPH）的发生率？
- 随访研究——随访6个月或更长的时间

中期预后——改善生活质量

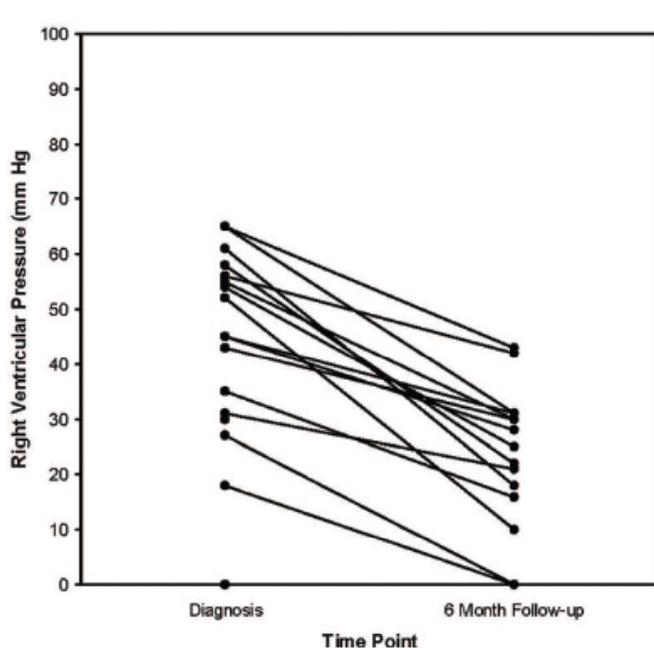
- 仅见4篇文献报道了随访结果
- 数据表明，在随访期间，与单用肝素相比，溶栓能有效降低右室收缩压（RVSP）和肺动脉压（PASP）。

随访研究结果

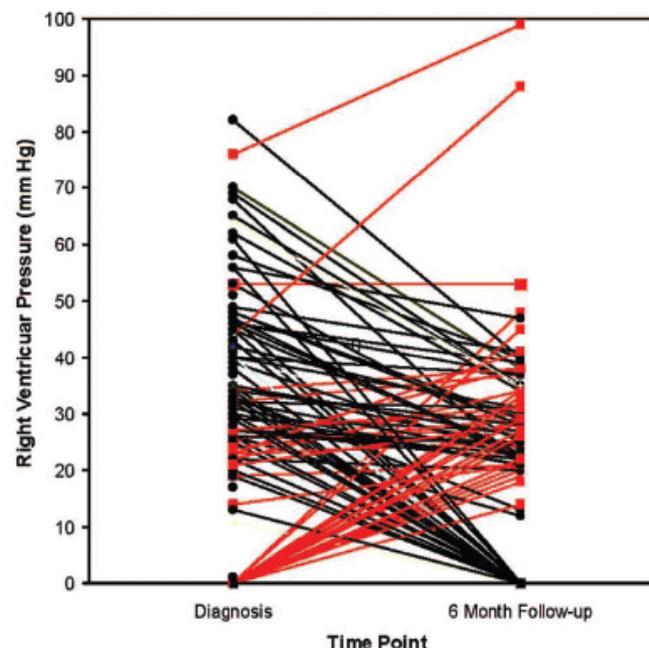
参考文献	肝素组				溶栓组			
	发病时 PASP	随访 PASP	变化	病例 数	发病时 PASP	随访 PASP	变化	病例 数
142, 143	47 ± 13	33 ± 7	30 ± 24	13	61 ± 14	24 ± 5	61 ± 22	7
144	27 ± 2	22 ± 14	17 ± 7	11	28 ± 1.9	17 ± 1.3	39 ± 7	12
145	23 ± 21	17 ± 18	26 ± 99	144	40 ± 21	20 ± 14	50 ± 61	18
汇总	32 ± 12	24 ± 9	25 ± 43	168	43 ± 12	20 ± 7	50 ± 30	37

溶栓治疗能降低CTEPH的发生率

- chest. 2009;136:1202-1210
- 前瞻性，入院时血压正常的PE患者
- 抗凝组：共144例，39例（27%）出现右室压力升高，18例（46%）表现为静息状态下呼吸困难或运动耐力下降。
- 溶栓组：无一例患者出现右室压力升高。
- 平均6分钟步行距离：溶栓组为364米，抗凝组为334米。



溶栓组



抗凝组

溶栓治疗的禁忌症

- 因为样本量有限以及各研究标准不一，目前的临床研究对制定**PE**溶栓禁忌症作用有限。因此，**PE**溶栓治疗的禁忌症必须根据作者的经验以及借鉴**STEMI**的指南。禁忌症包括绝对禁忌症和相对禁忌症。但临床医生是能否溶栓的最佳决策者。

溶栓的安全性

- a meta-analysis
- circulation.2004,110:744-749.

结果	溶栓 (发病人数/总病例数, 百分比)	肝素 (发病人数/总 病例数, 百分比)	OR (95%CI)
严重出血	34/374 (9.1)	23/374 (6.1)	1.42 (0.81-2.46)
轻微出血 * *	53/233 (22.7)	22/221 (10.0)	2.63 (1.53-4.54)
颅内出血	2/374 (0.5)	1/374 (0.3)	1.04 (0.36-3.04)

* * 有统计学差异

治疗决策的综合评判

- 低危PE患者从溶栓中获益的可能性较小，
- 合并低血压的患者最有可能从溶栓中获益。
- 中危PE的治疗争议最大，需要临床医生根据临床情况进行决策。

- 两个标准可有助于判定患者是否能从溶栓中获益：（1）有循环或呼吸功能衰竭；或（2）右室损伤为中至重度。
- 循环衰竭：包括任何阶段的低血压或休克指数持续大于1。
- 呼吸功能不全：判定标准为低氧，即不吸氧时 $SpO_2 < 95\%$ ，或病人自感呼吸窘迫。

在这个世界上，智者总是谨言，而庸人则常常更肯定自己是对的。

——罗素

大块PE



APE伴下列情况之一：

- 1、持续低血压：**SBP<90mmHg**至少持续**15**分钟或需要应用升压药，并除外其他原因引起的低血压，如心律失常、低血容量、脓毒症或左室功能不全；
- 2、无脉；
- 3、持续的严重心动过缓（**<40次/分**，伴休克的症状或体征）

次大块PE



APE伴下列情况之一：

- **右室功能不全：** 至少出现下列中的一项
 - 超声心动图提示右室扩张（在四腔心切面 $RV/LV > 0.9$ ）或右室收缩功能异常
 - **CT提示右室扩张（ $RV/LV > 0.9$ ）**
 - **BNP升高（ $> 90 \text{ pg/mL}$ ）**
 - **NT-pro-BNP升高（ $> 500 \text{ pg/mL}$ ）；or**
 - 心电图异常（新出现的完全性/不完全性**RBBB**，前间隔导联**ST段**抬高或压低，或**T波倒置**）
- 2. **有心肌坏死的证据：**
 - **TnI $> 0.4 \text{ ng/mL}$ or**
 - **TnT $> 0.1 \text{ ng/mL}$**

低危PE



1. 定义:

- 血压正常
- 无右室功能不全的证据
- 无心肌坏死的证据

2. 短期死亡率≈1%,

3. 低危之中也有高危（高龄，基础疾病多）

危险分层很重要，临床决策要个体化

APE的死亡率

文献	年份	病例数	随访时间	死亡率 (%)			
				大块PE	次大块PE	溶栓的 大块PE	溶栓的 次大块 PE
138	1997	719	30	—	9.6	—	4.7
9	1999	2284	90	52.4	14.7	46.3	21
71, 139	2007	6264	90	9.3	3.0	1.3	7.7
140	2008	1840	住院期间	14.6	3.0	0	9.5
141	2007	32263	住院期间	3.6		—	