

肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)

中华医学会呼吸病学分会

一、前言

肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)目前已成为重要的医疗保健问题。据欧美国家的初步流行病学资料显示,其发病率高,病死率亦高,临床上漏诊与误诊情况严重。我国目前尚无准确的流行病学资料。过去曾将肺血栓栓塞症视为少见疾病,但据国内部分医院的初步统计和依临床经验估计,在我国肺血栓栓塞症绝非少见病,而且近年来其发病例数有增加的趋势。为促进国内医学界对肺血栓栓塞症的规范诊断与治疗,提高我国对肺血栓栓塞症的医疗水平,我们在充分参考国外诊治经验与研究成果的基础上,结合国内情况,制订本指南(草案)。

二、名词与定义

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是以各种栓子阻塞肺动脉系统为其发病原因的一组疾病或临床综合征的总称,包括肺血栓栓塞症、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞等。

PTE为来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致疾病,以肺循环和呼吸功能障碍为其主要临床和病理生理特征。

PTE为PE的最常见类型,占PE中的绝大多数,通常所称PE即指PTE。

肺动脉发生栓塞后,若其支配区的肺组织因血流受阻或中断而发生坏死,称为肺梗死(pulmonary infarction, PI)。

引起PTE的血栓主要来源于深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)。PTE常为DVT的并发症。

PTE与DVT共属于静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE),为VTE的二种类别。

三、危险因素

PTE的危险因素同VTE,包括任何可以导致静脉血液淤滞、静脉系统内皮损伤和血液高凝状态的因素。易发生VTE的危险因素包括原发性和继发性两类。原发性危险因素由遗传变异引起,包括V因子突变、蛋白C缺乏、蛋白S缺乏和抗凝血酶缺乏等(表1),常以反复静脉血栓栓塞为主要临床表现。如40岁以下的年轻患者无明显诱因或反复发生VTE,或呈家族遗传倾向,应注意做相关遗传学检查。继发性危险因素是指后天获得的易发生VTE的多种病理生理异常。包括骨折、创伤、手术、恶性肿瘤和口服避孕药等。上述危险因素可以单独存在,也可同时存在,协同作用。年龄可

作为独立的危险因素,随着年龄的增长,VTE的发病率逐渐增高(表2)。

表1 VTE的原发危险因素*

抗凝血酶缺乏
先天性异常纤维蛋白原血症
血栓调节因子(thrombomodulin)异常
高同型半胱氨酸血症
抗心脂抗体综合征(anticardiolipin antibodies syndrome)
纤溶酶原激活物抑制因子过量
凝血酶原 20210A 基因变异
XIII 因子缺乏
V 因子 Leiden 突变(活性蛋白 C 抵抗)
纤溶酶原不良血症
蛋白 S 缺乏
蛋白 C 缺乏

注:*括号内数字为该人群中发生VTE的百分率(下同)

临床上对于存在危险因素、特别是同时存在多种危险因素的病例,应加强预防和及时识别DVT和PTE的意识。对VTE患者,应注意其中部分人存在隐藏的危险因素,如恶性肿瘤等。即使积极地应用较完备的技术手段寻找危险因素,临床上仍有相当比例的病例不能明确危险因素。

四、病理与病理生理

引起PTE的血栓可以来源于下腔静脉径路、上腔静脉径路或右心腔,其中大部分来源于下肢深静脉,特别是从腓静脉上端到髂静脉段的下肢近端深静脉(约占50%~90%)。来源于盆腔静脉丛的血栓似较前有增多趋势。颈内和锁骨下静脉内插入和留置导管和静脉内化疗使来源于上腔静脉径路的血栓亦较以前增多。右心腔来源的血栓所占比例较小。血栓栓塞既可以是单一部位的,又可以是多部位的。病理检查发现,多部位或双侧性的血栓栓塞更为常见。一般认为栓塞更易发生于右侧和下肺叶。发生肺血栓栓塞后有可能在栓塞局部继发血栓形成,参与发病过程。

栓子阻塞肺动脉及其分支达一定程度后,通过机械阻塞作用,加之神经体液因素和低氧所引起的肺动脉收缩,导致肺循环阻力增加,肺动脉高压,右室后负荷增高,右室壁张力增高,右室扩大,可引起右心功能不全,右心扩大致室间隔左移,使左室功能受损,导致心输出量下降,进而可引起体循环低血压或休克,主动脉内低血压和右房压升高,使冠状动脉灌注压下降,心肌血流减少,特别是右心室内膜下心肌处于低灌注状态。

表 2 VTE 的继发危险因素

创伤/骨折 髌部骨折(50%~75%) 脊髓损伤(50%~100%) 外科手术 疝修补术(5%) 腹部大手术(15%~30%) 冠状动脉搭桥术(3%~9%) 脑卒中(30%~60%) 肾病综合征 中心静脉插管 慢性静脉功能不全 吸烟 妊娠/产褥期 血液粘滞度增高	血小板异常 克罗恩病(Crohn's disease) 充血性心力衰竭(>12%) 急性心肌梗死(5%~35%) 恶性肿瘤 肿瘤静脉内化疗 肥胖 因各种原因的制动/长期卧床 长途航空或乘车旅行 口服避孕药 真性红细胞增多症 巨球蛋白血症 植入人工假体 高龄
--	---

栓塞部位肺血流减少,肺泡死腔量增大,肺内血流重新分布,通气血流比例失调,右房压升高可引起未闭合的卵圆孔开放,产生心内右向左分流,神经体液因素引起支气管痉挛,栓塞部位肺泡表面活性物质分泌减少,毛细血管通透性增高,间质和肺泡内液体增多或出血,肺泡萎陷,呼吸面积减小,肺顺应性下降,肺体积缩小并可出现肺不张,如累及胸膜可出现胸腔积液,以上因素导致呼吸功能不全,出现低氧血症和代偿性过度通气(低碳酸血症)或相对性低肺泡通气。

由于肺组织同时接受肺动脉、支气管动脉和肺泡内气体三重氧供,故肺动脉阻塞时较少出现肺梗死。如存在基础心肺疾病或病情严重影响到肺组织的多重氧供,则可能导致肺梗死。

栓塞所致病情的严重程度取决于以上机制的综合和相互作用。栓子的大小和数量、多个栓子的递次栓塞间隔时间、是否同时存在其它心肺疾病、个体反应的差异及血栓溶解的快慢对发病过程有重要影响。

五、临床征象

1. 症状 PTE 的临床症状多种多样,不同病例常有不同的症状组合,但均缺乏特异性。各病例所表现症状的严重程度亦有很大差别,可以从无症状到血流动力学不稳定,甚或发生猝死。以下根据国内外对 PTE 症状学的描述性研究,列出各临床症状、体征及其出现的比率。(1)呼吸困难及气促(80%~90%)是最常见的症状,尤以活动后明显。(2)胸痛:包括胸膜炎性胸痛(40%~70%)或心绞痛样疼痛(4%~12%)。(3)晕厥(11%~20%):可为 PTE 的惟一或首发症状。(4)烦躁不安、惊恐甚至濒死感(55%)。(5)咯血(11%~30%):常为小量咯血,大咯血少见。(6)咳嗽(20%~37%)。(7)心悸(10%~18%)。

需注意临床上出现所谓“PI 三联征”(呼吸困难、胸痛及咯血)者不足 30%。

2. 体征 (1)呼吸急促(70%):呼吸频率>20次/min,是最常见的体征。(2)心动过速(30%~40%)。(3)血压变化,严重时可出现血压下降甚至休克。(4)紫绀(11%~16%)。(5)发热(45%)^{万方数据}多为低热,少数患者可有中度以上的发热

(7%)(6)颈静脉充盈或搏动(12%)(7)肺部可闻及哮鸣音(5%)和(或)细湿音(18%~51%),偶可闻及血管杂音;(8)胸腔积液的相应体征(24%~30%)(9)肺动脉瓣区第二音亢进或分裂(23%), $P_2 > A_2$,三尖瓣区收缩期杂音。

3. 深静脉血栓的症状与体征:在注意 PTE 的相关症状和体征并考虑 PTE 诊断的同时,要注意发现是否存在 DVT,特别是下肢 DVT。下肢 DVT 主要表现为患肢肿胀、周径增粗、疼痛或压痛、浅静脉扩张、皮肤色素沉着、行走后患肢易疲劳或肿胀加重。约半数或以上的下肢深静脉血栓患者无自觉临床症状和明显体征。

4. 动脉血气分析:常表现为低氧血症,低碳酸血症,肺泡-动脉血氧分压差 $P_{(A-a)O_2}$ 增大。部分患者的结果可以正常。

5. 心电图:大多数病例表现有非特异性的心电图异常。较为多见的表现包括 V_1 - V_4 的 T 波改变和 ST 段异常,部分病例可出现 S_1 Q_{III} T_{III} 征(即 I 导 S 波加深,III 导出现 Q/q 波及 T 波倒置);其它心电图改变包括完全或不完全右束支传导阻滞,肺型 P 波,电轴右偏,顺时针转位等。心电图改变多在发病后即刻开始出现,以后随病程的发展演变而呈动态变化。观察到心电图的动态改变较之静态异常对于提示 PTE 具有更大意义。

6. 胸部 X 线平片:多有异常表现,但缺乏特异性。可表现为:区域性肺血管纹理变细、稀疏或消失,肺野透亮度增加,肺野局部浸润性阴影,尖端指向肺门的楔形阴影,肺不张或膨胀不全,右下肺动脉干增宽或伴截断征,肺动脉段膨隆以及右心室扩大征,患侧横膈抬高,少~中量胸腔积液征等。仅凭 X 线胸片不能确诊或排除 PTE,但在提供疑似 PTE 线索和除外其它疾病方面,X 线胸片具有重要作用。

7. 超声心动图:在提示诊断和除外其它心血管疾病方面有重要价值。对于严重的 PTE 病例,超声心动图检查可以发现右室壁局部运动幅度降低,右心室和(或)右心房扩大;室间隔左移和运动异常,近端肺动脉扩张;三尖瓣返流速度增快,下腔静脉扩张,吸气时不萎陷。这些征象说明肺动脉高压、右室高负荷和肺原性心脏病,提示或高度怀疑 PTE,但

尚不能作为 PTE 的确定诊断标准。超声心动图为划分次大面积 PTE 的依据。检查时应同时注意右心室壁的厚度,如果增厚,提示慢性肺原性心脏病,对于明确该病例存在慢性栓塞过程有重要意义。若在右房或右室发现血栓,同时患者临床表现符合 PTE,可以作出诊断。超声检查偶可因发现肺动脉近端血栓而确定诊断。

8. 血浆 D-二聚体(D-dimer):D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物,为一个特异性的纤溶过程标记物。在血栓栓塞时因血栓纤维蛋白溶解使其血中浓度升高。D-二聚体对急性 PTE 诊断的敏感性达 92%~100%,但其特异性较低,仅为 40%~43%。手术、肿瘤、炎症、感染、组织坏死等情况均可使 D-二聚体升高。在临床应用中 D-二聚体对急性 PTE 有较大的排除诊断价值,若其含量低于 500 $\mu\text{g/L}$,可基本除外急性 PTE。酶联免疫吸附法(ELISA)是较为可靠的检测方法,建议采用。

9. 核素肺通气/灌注扫描:是 PTE 重要的诊断方法。典型征象是呈肺段分布的肺灌注缺损,并与通气显像不匹配。但是由于许多疾病可以同时影响患者的肺通气和血流状况,致使通气/灌注扫描在结果判定上较为复杂,需密切结合临床进行判读。一般可将扫描结果分为三类(1)高度可能:其征象为至少一个或更多叶段的局部灌注缺损而该部位通气良好或 X 线胸片无异常(2)正常或接近正常(3)非诊断性异常:其征象介于高度可能与正常之间。

10. 螺旋 CT 和电子束 CT 造影:能够发现段以上肺动脉内的栓子,是 PTE 的确诊手段之一。PTE 的直接征象为肺动脉内的低密度充盈缺损,部分或完全包围在不透光的血流之间(轨道征),或者呈完全充盈缺损,远端血管不显影(敏感性为 53%~89%,特异性为 78%~100%);间接征象包括肺野楔形密度增高影,条带状的高密度区或盘状肺不张,中心肺动脉扩张及远端血管分支减少或消失等。CT 对亚段 PTE 的诊断价值有限。CT 扫描还可以同时显示肺及肺外的其它胸部疾患。电子束 CT 扫描速度更快,可在很大程度上避免因心跳和呼吸的影响而产生的伪影。

11. 核磁共振成像(MRI):对段以上肺动脉内栓子诊断的敏感性和特异性均较高,避免了注射碘造影剂的缺点,与肺血管造影相比,患者更易于接受。适用于碘造影剂过敏的患者。MRI 具有潜在的识别新旧血栓的能力,有可能为将来确定溶栓方案提供依据。

12. 肺动脉造影:为 PTE 诊断的经典与参比方法。其敏感性约为 98%,特异性为 95%~98%。PTE 的直接征象有肺血管内造影剂充盈缺损,伴或不伴轨道征的血流阻断;间接征象有肺动脉造影剂流动缓慢,局部低灌注,静脉回流延迟等。如缺乏 PTE 的直接征象,不能诊断 PTE。肺动脉造影是一种有创性检查,发生致命性或严重并发症的可能性分别为 0.1% 和 1.5%,应严格掌握其适应证。如果其它无创性检查手段能够确诊 PTE,而且临床上拟仅采取内科治疗时,则不必进行此项检查。

13. 深静脉血栓的辅助检查(1)超声技术:通过直接观察血栓、探头压迫观察或挤压远侧肢体试验和多普勒血流探测等技术,可以发现 95% 以上的近端下肢静脉内的血栓。静脉不能被压迫或静脉腔内无血流信号为 DVT 的特定征象和诊断依据。对腓静脉和无症状的下肢深静脉血栓,其检查阳性率较低。(2)MRI:对有症状的急性 DVT 诊断的敏感性和特异性可达 90%~100%。部分研究提示, MRI 可用于检测无症状的下肢 DVT。MRI 在检出盆腔和上肢深静脉血栓方面有优势,但对腓静脉血栓其敏感性不如静脉造影。(3)肢体阻抗容积图(IPG):可间接提示静脉血栓形成。对有症状的近端 DVT 具有很高的敏感性和特异性,对无症状的下肢静脉血栓敏感性低。(4)放射性核素静脉造影:属无创性 DVT 检测方法,常与肺灌注扫描联合进行。另适用于对造影剂过敏者。(5)静脉造影:是诊断 DVT 的“金标准”,可显示静脉堵塞的部位、范围、程度及侧支循环和静脉功能状态,其诊断敏感性和特异性均接近 100%。

六、诊断方案

1. 根据临床情况疑诊 PTE(1)对存在危险因素,特别是并存多个危险因素的病例,需有较强的诊断意识。(2)临床症状、体征,特别是在高危病例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。(3)结合心电图、X 线胸片、动脉血气分析等基本检查,可以初步疑诊 PTE 或排除其它疾病。(4)宜尽快常规行 D-二聚体检测(ELISA 法),据以作出可能的排除诊断。(5)超声检查可以迅速得到结果并可在床旁进行,虽一般不能作为确诊方法,但对于提示 PTE 诊断和排除其它疾病具有重要价值,宜列为疑诊 PTE 时的一项优先检查项目。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。

2. 对疑诊病例合理安排进一步检查以明确 PTE 诊断:(1)有条件的单位宜安排核素肺通气/灌注扫描检查或在不能进行通气显像时进行单纯灌注扫描,其结果具有较为重要的诊断或排除诊断意义。若结果呈高度可能,对 PTE 诊断的特异性为 96%,除非临床可能性极低,基本具有确定诊断价值,结果正常或接近正常时可基本除外 PTE,如结果为非诊断性异常,则需要做进一步检查,包括选做肺动脉造影。(2)螺旋 CT/电子束 CT 或 MRI 有助于发现肺动脉内血栓的直接证据,已成为临床上经常应用的重要检查手段。有专家建议,将螺旋 CT 作为一线确诊手段。应用中需注意阅片医师的专业技能与经验对其结果判读有重要影响。(3)肺动脉造影目前仍为 PTE 诊断的“金标准”与参比方法。需注意该检查具有侵入性,费用较高,而且有时其结果亦难于解释。随着无创检查技术的日臻成熟,多数情况下已可明确诊断,故对肺动脉造影的临床需求已逐渐减少。

3. 寻找 PTE 的成因和危险因素(1)对某一病例只要疑诊 PTE,即应同时运用超声检查、核素或 X 线静脉造影、MRI 等手段积极明确是否并存 DVT。若并存,需对两者的发病联

系作出评价。(2)无论患者单独或同时存在 PTE 与 DVT,应针对该例情况进行临床评估并安排相关检查以尽可能地发现其危险因素,并据以采取相应的预防或治疗措施。

实施 PTE 诊断方案中的几个相关问题(1)为便于临床上对不同程度的 PTE 采取相应的治疗,建议将 PTE 作以下临床分型:大面积 PTE(massive PTE):临床上以休克和低血压为主要表现,即体循环动脉收缩压 $< 90 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)或较基础值下降幅度 $\geq 40 \text{ mm Hg}$,持续 15 min 以上。须除外新发生的心律失常、低血容量或感染中毒症所致血压下降。非大面积 PTE(non-massive PTE):不符合以上大面积 PTE 标准的 PTE。此型患者中,一部分人的超声心动图表现有右心室运动功能减弱或临床上出现有心功能不全表现,归为次大面积 PTE(submassive PTE)亚型。(2)在上述诊断原则的基础上,各医疗单位可根据其自身设备、技术与工作情况,对检查与诊断方案作适度调整。但须注意,无论是 PTE 还是 DVT,没有客观证据,不能确立诊断。(3)对高度疑诊 PTE,但因不具备检查条件或因病情暂不能进行相关确诊检查的病例,在能比较充分地排除其它的可能诊断,并且无显著出血风险的前提下,可考虑给予抗凝甚或溶栓治疗,以免延误病情。

关于慢性栓塞性肺动脉高压:对于证实存在肺动脉内血栓栓塞的病例,尚不能即确认其属于急性 PTE,因其中部分病例(约占 1%~5%)可能为慢性栓塞性肺动脉高压或慢性栓塞性肺动脉高压的急性加重。此时需注意追溯该例有无呈慢性、进行性病程经过的肺动脉高压的相关表现,如进行性的呼吸困难、双下肢水肿、反复晕厥、胸痛和紫绀、低氧血症,并能除外慢性阻塞性肺疾病、原发性肺动脉高压、间质性肺疾病、结缔组织病、左心功能不全等。在此类病例常可发现 DVT 存在。影像学检查证实肺动脉阻塞,并可见提示慢性肺动脉血栓栓塞的征象:肺动脉内偏心分布、有钙化倾向的团块状物,贴近血管壁,部分叶或段的肺动脉呈截断现象;肺动脉管径不规则。右心导管检查示:静息肺动脉平均压 $> 20 \text{ mm Hg}$,活动后肺动脉平均压 $> 30 \text{ mm Hg}$ 。心电图示:右心室肥厚征。超声波检查若示:右心室壁增厚,符合慢性肺原性心脏病诊断标准,对于明确该病例存在慢性病程有重要意义。

七、治疗

急性 PTE 的治疗

1. 一般处理:对高度疑诊或确诊 PTE 的患者,应进行严密监护,监测呼吸、心率、血压、静脉压、心电图及血气的变化,对大面积 PTE 可收入重症监护治疗病房(ICU);为防止栓子再次脱落,要求绝对卧床,保持大便通畅,避免用力;对于有焦虑和惊恐症状的患者应予安慰并可适当使用镇静剂,胸痛者可予止痛剂;对于发热、咳嗽等症状可给予相应的对症治疗。

2. 呼吸循环支持治疗:对有低氧血症的患者,采用经鼻导管或面罩吸氧,如合并严重的呼吸衰竭时,可使用经鼻

(面)罩无创性机械通气或经气管插管行机械通气。应避免做气管切开,以免在抗凝或溶栓过程中局部大量出血。应用机械通气中需注意尽量减少正压通气对循环的不利影响。

对于出现右心功能不全,心排血量下降,但血压尚正常的病例,可予具有一定肺血管扩张作用和正性肌力作用的多巴酚丁胺和多巴胺,若出现血压下降,可增大剂量或使用其它血管加压药物,如间羟胺、肾上腺素等。对于液体负荷疗法需持审慎态度,因过大的液体负荷可能会加重右室扩张并进而影响心排出量,一般所予负荷量限于 500 ml 之内。

3. 溶栓治疗:溶栓治疗可迅速溶解部分或全部血栓,恢复肺组织再灌注,减小肺动脉阻力,降低肺动脉压,改善右室功能,减少严重 PTE 患者的病死率和复发率。

溶栓治疗主要适用于大面积 PTE 病例,即出现因栓塞所致休克和(或)低血压的病例;对于次大面积 PTE,即血压正常但超声心动图显示右室运动功能减退或临床上出现右心功能不全表现的病例,若无禁忌证可以进行溶栓;对于血压和右室运动均正常的病例不推荐进行溶栓。

溶栓治疗宜高度个体化。溶栓的时间窗一般定为 14 d 以内,但鉴于可能存在血栓的动态形成过程,对溶栓的时间窗不作严格规定。溶栓应尽可能在 PTE 确诊的前提下慎重进行。对有溶栓指征的病例宜尽早开始溶栓。

溶栓治疗的主要并发症为出血。用药前应充分评估出血的危险性,必要时应配血,做好输血准备。溶栓前宜留置外周静脉套管针,以方便溶栓中取血监测,避免反复穿刺血管。

溶栓治疗的绝对禁忌证有活动性内出血,近期自发性颅内出血。相对禁忌证有:2 周内的大手术、分娩、器官活检或不能以压迫止血部位的血管穿刺;2 个月内的缺血性中风;10 d 内的胃肠道出血;15 d 内的严重创伤;1 个月内的神经外科或眼科手术;难于控制的重度高血压(收缩压 $> 180 \text{ mm Hg}$,舒张压 $> 110 \text{ mm Hg}$);近期曾行心肺复苏;血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$;妊娠;细菌性心内膜炎;严重肝肾功能不全;糖尿病出血性视网膜病变;出血性疾病等。对于大面积 PTE,因其对生命的威胁极大,上述绝对禁忌证亦应被视为相对禁忌证。

常用的溶栓药物有尿激酶(UK)、链激酶(SK)和重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)。三者溶栓效果相仿,临床上可根据条件选用。rtPA 可能对血栓有较快的溶解作用。目前尚未确定完全适用于国人的溶栓药物剂量。以下方案与剂量主要参照欧美的推荐方案,供参考使用。

UK:负荷量 $4\ 400 \text{ IU/kg}$,静脉注射 10 min,随后以 $2\ 200 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续静脉滴注 12 h;另可考虑 2 h 溶栓方案: $20\ 000 \text{ IU/kg}$ 持续静脉滴注 2 h。

SK:负荷量 $250\ 000 \text{ IU}$,静脉注射 30 min,随后以 $100\ 000 \text{ IU/h}$ 持续静脉滴注 24 h。链激酶具有抗原性,故用药前需肌肉注射苯海拉明或地塞米松,以防止过敏反应。

rtPA $50 \sim 100 \text{ mg}$ 持续静脉滴注 2 h。

表 2 根据 APTT 监测结果调整静脉肝素剂量的方法

APTT	初始剂量及调整剂量	下次 APTT 测定的间隔时间(h)
治疗前测基础 APTT	初始剂量 80 IU/kg 静脉注射, 然后按 18 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 静脉滴注	4~6
APTT < 35 (< 1.2 倍正常值)	予 80 IU/kg 静脉注射, 然后增加静脉滴注剂量 4 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	6
APTT 35 ~ 45 (1.2 ~ 1.5 倍正常值)	予 40 IU/kg 静脉注射, 然后增加静脉滴注剂量 2 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	6
APTT 46 ~ 70 (1.5 ~ 2.3 倍正常值)	无需调整剂量	6
APTT 71 ~ 90 (2.3 ~ 3.0 倍正常值)	减少静脉滴注剂量 2 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	6
APTT > 90 (> 3 倍正常值)	停药 1 h, 然后减少剂量 3 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 后恢复静脉滴注	6

使用 UK、SK 溶栓期间勿同用肝素。对以 rtPA 溶栓时是否需停用肝素无特殊要求。

溶栓治疗结束后, 应每 2~4 h 测定 1 次凝血酶原时间 (PT) 或活化部分凝血激酶时间 (APTT), 当其水平低于正常值的 2 倍, 即应重新开始规范的肝素治疗。

溶栓后应注意对临床及相关辅助检查情况进行动态观察, 评估溶栓疗效。

4. 抗凝治疗: 为 PTE 和 DVT 的基本治疗方法, 可以有效地防止血栓再形成和复发, 同时机体自身纤溶机制溶解已形成血栓。目前临床上应用的抗凝药物主要有普通肝素 (以下简称肝素)、低分子肝素和华法林 (warfarin)。一般认为, 抗血小板药物的抗凝作用尚不能满足 PTE 或 DVT 的抗凝要求。

临床疑诊 PTE 时, 即可安排使用肝素或低分子肝素进行有效的抗凝治疗。

应用肝素/低分子肝素前应测定基础 APTT、PT 及血常规 (含血小板计数、血红蛋白), 注意是否存在抗凝的禁忌证, 如活动性出血、凝血功能障碍、血小板减少、未予控制的严重高血压等。对于确诊的 PTE 病例, 大部分禁忌证属相对禁忌证。

肝素的推荐用法 (供参考): 予 2 000~5 000 IU 或按 80 IU/kg 静脉注射, 继之以 18 IU·kg⁻¹·h⁻¹ 持续静脉滴注。在开始治疗后的最初 24 h 内每 4~6 h 测定 APTT 根据 APTT 调整剂量, 尽快使 APTT 达到并维持于正常值的 1.5~2.5 倍。达稳定治疗水平后, 改每天上午测定 APTT 1 次。使用肝素抗凝务求达有效水平。若抗凝不充分将严重影响疗效并可导致血栓复发率的显著增高, 可调整肝素剂量 (表 2)。

肝素亦可用皮下注射方式给药。一般先予静脉注射负剂量 2 000~5 000 IU, 然后按 250 IU/kg 剂量每 12 h 皮下注射 1 次。调节注射剂量使注射后 6~8 h 的 APTT 达到治疗水平。

肝素治疗前常用的监测指标是 APTT。APTT 为一种普通凝血状况的检查, 并不是总能可靠地反映血浆肝素水平或抗栓活性。对这一情况需加注意。若有条件测定血浆肝素水平, 使之维持在 0.2~0.4 IU/mL (鱼精蛋白硫酸盐测定法) 或 0.3~0.6 IU/mL (酰胺分解测定法), 可能为一种更好的调整肝素治疗的方法。各单位实验室亦可预先测定在本实验室中与血浆肝素的上述治疗水平相对应的 APTT 值, 作为调

整肝素剂量的依据。

因肝素可能会引起血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT), 在使用肝素的第 3~5 d 必须复查血小板计数。若较长时间使用肝素, 尚应在第 7~10 d 和 14 d 复查。HIT 很少于肝素治疗的 2 周后出现。若出现血小板迅速或持续降低达 30% 以上, 或血小板计数 < 100 × 10⁹/L, 应停用肝素。一般在停用肝素后 10 d 内血小板开始逐渐恢复。需注意 HIT 可能会伴发 PTE 和 DVT 的进展或复发。当血栓复发的风险很大而又必须停用肝素时, 可考虑放置下腔静脉滤器, 但需警惕滤器处合并腔静脉血栓。

低分子肝素 (LMWH) 的推荐用法: 根据体重给药 (anti-Xa), IU/kg 或 mg/kg。不同低分子肝素的剂量不同, 详见下文, 每日 1~2 次, 皮下注射。对于大多数病例, 按体重给药是有效的, 不需监测 APTT 和调整剂量, 但对过度肥胖者或孕妇宜监测血浆抗 Xa 因子活性 (plasma anti-xa activity) 并据以调整剂量。

各种低分子肝素的具体用法。

alteparin 钠 200 anti-Xa IU/kg 皮下注射, 每日 1 次。单次剂量不超过 18 000 IU。

enoxaparin 钠 1 mg/kg 皮下注射, 12 h 1 次, 或 1.5 mg/kg 皮下注射每日 1 次, 单次剂量不超过 180 mg。

nadroparin 钙 36 anti-Xa IU/kg 皮下注射, 12 h 1 次, 连用 10 d, 或 171 anti-Xa IU/kg 皮下注射, 每日 1 次。单次剂量不超过 17 100 IU。

tinzaparin 钠 175 anti-Xa IU/kg 皮下注射, 每日 1 次。

不同厂家制剂需参照其产品使用说明。

由于不需要监测和出血的发生率较低, 低分子肝素尚可用于在院外治疗 PTE 和 DVT。

低分子肝素与普通肝素的抗凝作用相仿, 但低分子肝素引起出血和 HIT 的发生率低。除无需常规监测 APTT 外, 在应用低分子肝素的前 5~7 d 内亦无需监测血小板数量。当疗程长于 7 d 时, 需开始每隔 2~3 d 检查血小板计数。

低分子肝素由肾脏清除, 对于肾功能不全, 特别是肌酐清除率低于 30 ml/min 的病例须慎用。若应用需减量并监测血浆抗 Xa 因子活性。

肝素或低分子肝素须至少应用 5 d, 直到临床情况平稳。对大面积 PTE 或髂股静脉血栓, 肝素约需用至 10 d 或更长。

重组水蛭素 (lepirudin) 和其他小分子血栓抑制剂: 重组

水蛭素较肝素抗凝作用更为有效。对合并有血小板减少的 VTE 和 HIT 的病例,可使用重组水蛭素和其它小分子血栓抑制剂抗凝。一般先予重组水蛭素抗凝,直到血小板数升至 $100 \times 10^9/L$ 时再予华法林治疗。

华法林:可以在肝素/低分子肝素开始应用后的第 1~3 d 加用口服抗凝剂华法林,初始剂量为 3.0~5.0 mg/d。由于华法林需要数天才能发挥全部作用,因此与肝素/低分子肝素需至少重叠应用 4~5 d,当连续 2 d 测定的国际标准化比率 (INR) 达到 2.5 (2.0~3.0) 时,或 PT 延长至 1.5~2.5 倍时,即可停止使用肝素/低分子肝素,单独口服华法林治疗。应根据 INR 或 PT 调节华法林的剂量。在达到治疗水平前,应每日测定 INR,其后 2 周每周监测 2~3 次,以后根据 INR 的稳定情况每周监测 1 次或更少。若行长期治疗,约每 4 周测定 INR 并调整华法林剂量 1 次。

抗凝治疗的持续时间因人而异。一般口服华法林的疗程至少为 3~6 个月。部分病例的危险因素短期可以消除,例如服雌激素或临时制动,疗程可能为 3 个月即可;对于栓子来源不明的首发病例,需至少给予 6 个月的抗凝;对复发性 VTE、合并肺心病或危险因素长期存在者,如癌症患者、抗心磷脂抗体综合征、抗凝血酶 III 缺乏、易栓症等,抗凝治疗的时间应更为延长,达 12 个月或以上,甚至终生抗凝。

妊娠的前 3 个月和最后 6 周禁用华法林,可用肝素或低分子量肝素治疗。产后和哺乳期妇女可以服用华法林。育龄妇女服用华法林者需注意避孕。

华法林的主要并发症是出血。INR 高于 3.0 一般无助于提高疗效,但出血的机会增加。华法林所致出血可以用维生素 K 拮抗。华法林有可能引起血管性紫癜,导致皮肤坏死,多发生于治疗的前几周。

5. 肺动脉血栓摘除术:适用于经积极的保守治疗无效的紧急情况,要求医疗单位有施行手术的条件与经验。患者应符合以下标准 (1) 大面积 PTE,肺动脉主干或主要分支次全堵塞,不合并固定性肺动脉高压者(尽可能通过血管造影确诊);(2) 有溶栓禁忌证者;(3) 经溶栓和其它积极的内科治疗无效者。

6. 经静脉导管碎解和抽吸血栓:用导管碎解和抽吸肺动脉内巨大血栓或行球囊血管成型,同时还可进行局部小剂量溶栓。适应证:肺动脉主干或主要分支大面积 PTE 并存在以下情况者:溶栓和抗凝治疗禁忌,经溶栓或积极的内科治

疗无效,缺乏手术条件。

7. 静脉滤器:为防止下肢深静脉大块血栓再次脱落阻塞肺动脉,可于下腔静脉安装滤器。适用于:下肢近端静脉血栓,而抗凝治疗禁忌或有出血并发症,经充分抗凝而仍反复发生 PTE,伴血流动力学变化的大面积 PTE,近端大块血栓溶栓治疗前,伴有肺动脉高压的慢性反复性 PTE,行肺动脉血栓切除术或肺动脉血栓内膜剥脱术的病例。

对于上肢 DVT 病例还可应用上腔静脉滤器。

置入滤器后,如无禁忌证,宜长期口服华法林抗凝,定期复查有无滤器上血栓形成。

慢性栓塞性肺动脉高压的治疗:

1. 严重的慢性栓塞性肺动脉高压病例,若阻塞部位处于手术可及的肺动脉近端,可考虑行肺动脉血栓内膜剥脱术。

2. 介入治疗:球囊扩张肺动脉成型术。已有报道,但经验尚少。

3. 口服华法林可以防止肺动脉血栓再形成和抑制肺动脉高压进一步发展。使用方法为 3.0~5.0 mg/d,根据 INR 调整剂量,保持 INR 为 2~3。

4. 存在反复下肢深静脉血栓脱落者,可放置下腔静脉滤器。

5. 使用血管扩张剂降低肺动脉压力,治疗心力衰竭。

八、预防

对存在发生 DVT-PTE 危险因素的病例,宜根据临床情况采用相应预防措施。采用的主要方法 (1) 机械预防措施:包括加压弹力袜、间歇序贯充气泵和下腔静脉滤器 (2) 药物预防措施:包括小剂量肝素皮下注射、低分子肝素和华法林。

对重点高危人群,包括普通外科、妇产科、泌尿外科、骨科(人工股骨头置换术,人工膝关节置换术,髌骨骨折等)、神经外科、创伤、急性脊髓损伤、急性心肌梗死、缺血性中风、肿瘤、长期卧床、严重肺部疾病(慢性阻塞性肺疾病、肺间质疾病、原发性肺动脉高压等)的患者,根据病情轻重、年龄、是否复合其它危险因素等来评估发生 DVT-PTE 的危险性,制订相应的预防方案。建议各医院制订对上述病例的 DVT-PTE 预防常规并切实付之实施。

(收稿日期 2001-03-09)

(本文编辑:王娟)