

急性肺血栓栓塞症的防治进展



急性肺血栓栓塞（PTE）治疗方法

- 抗凝治疗、溶栓治疗、介入治疗、外科手术。
- 选择原则—高度个体化。
- 应根据栓塞面积大小、血流动力学状态、基础心肺功能状态、基础疾病、并发症和合并症以及各种疗法的适应证和禁忌证等确定。

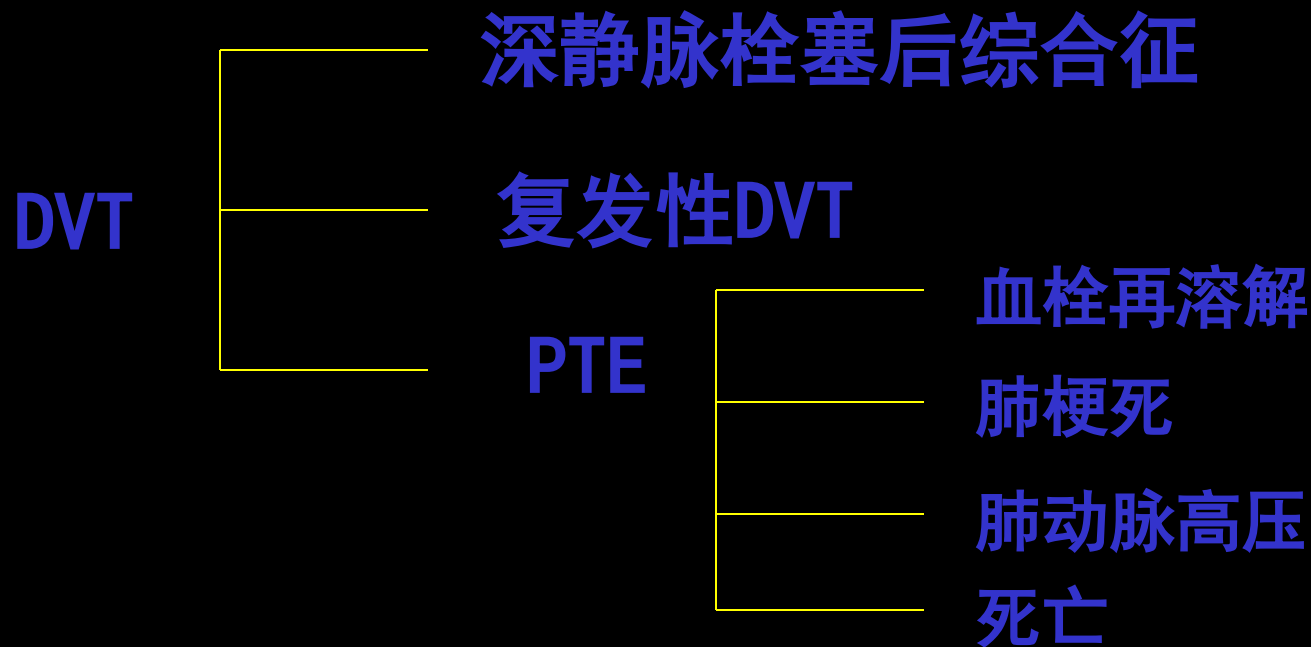


PTE防治须遵循下列概念

- 深静脉血栓形成（DVT）和（PTE）是静脉血栓栓塞（VTE）过程中的两种临床表现，常合并发生。PTE是DVT最严重的并发症，加强对DVT的预防和治疗可降低PTE的并发率和猝死危险性。



DVT、PTE演变过程 (1)





DVT、PTE演变过程（2）

- PTE来自下肢的DVT栓子占75—90%；
- 来自盆腔静脉、髂静脉或肾静脉、上下腔静脉或中心静脉留置导管的血栓形成占10—20%；
- 肺动脉原发性血栓形成极少数，近年来来自前列腺和子宫周围静脉丛的血栓者增多。



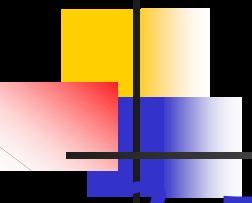
国内外PTE的流行病学

- 占住院病人死因的第三类，占术后死亡人数的5%；
- 病死率25—30%，及时治疗降至5—8%，术后死于PTE的病人中25—50%若能在急性期及时治疗可改善预后。



PTE治疗的病理和病理生理基础

- 根据血栓面积大小，对呼吸、心血管功能不同PTE临床分为3种类型
 - 1 非大面积PTE：肺血管内血栓较小，右心室后负荷增加，心肌做功、氧耗增加，但右室功能正常。
 - 2 次大面积PTE：肺血管内血栓较大，右心室后负荷增加，右室功能障碍，右室壁运动减弱，但血压与组织灌注仍维持在恰当水平。



3 大面积PTE：肺血管内血栓很大，使右室扩大，负荷明显增加，并发右室衰竭，而又因右室压力增高与主动脉之间压力梯度缩小，左室搏出量减少，血压可下降（ $SP < 90\text{mmHg}$ 或在15分钟以上时间血压下降 $> 10\text{mmHg}$ ）或休克（与心律失常、低血容量或感染等因素无关）。



正确的临床判断临床分型

- 危险分类、治疗决策、预后评估作为明智决择。



抗凝概况

- 1961年临床试验确定PTE肝素抗凝治疗地位；
- 2019年第5界北美血栓会议提出肝素治疗的有效剂量及aPTT须达到范围；



- 2019—2000年非巨块型PTE单用肝素抗凝，病死率低于5%；
- 大面积或次大面积型PTE单用抗凝治疗无效，治疗的大面积或次大面积PTE溶栓治疗后须建立肝素抗凝；
- LMWH更适用于出血等危险者。



普通肝素或低分子肝素的作用机制

- 使抗凝血酶Ⅲ中和凝血酶的速率增加1000倍；
- 抑制凝血酶生成及血小板促凝活性。



抗凝治疗的意义

- 降低急性**PTE**病死率
- 减少严重出血并发症
- 降低**PTE**复发率
- 医疗费用较低



临床常用抗凝药

- 普通肝素
- 低分子肝素
- 华法令



抗凝治疗适应证

- 不伴血流动力学障碍的急性**PTE**
- 非近端肢体**DVT**
- 肺栓塞溶栓后的抗凝治疗



抗凝治疗禁忌证

- 活动性内脏出血
- 凝血机制障碍
- 血小板减少证
- 严重的未控制的高血压
- 急性细菌性心内膜炎
- 严重肝肾功能不全、肝素过敏及近期手术史



肺栓塞抗凝治疗方案

- 开始时静脉泵入普通肝素，然后过渡为口服华法令；
- 开始时皮下注射低分子肝素，然后过渡为口服华法令；
- 整个疗程一直使用皮下注射低分子肝素。



普通肝素使用方法

- **持续静脉泵入**：首剂负荷量 80u/kg （或 $5000\sim 10000\text{u}$ 静推）继之以 18u/kg/h 速度泵入；
- **间隙静脉滴注**： 5000u , $q4\text{h}$ ；或 7500u , $q6\text{h}$ 静脉滴注；
- **间隙皮下注射**：一般先静注 $3000\sim 5000\text{u}$, 然后按 250u/kg , $q12\text{h}$ 皮下注射



aPTT的调节

aPTT时间 (S)	剂量调整 (u/kg/h)	其他措施	aPTT间隔 (h)
<35(<1.2倍N)	+4	加冲击量80u/kg	6
35~45(1.2~1.5倍N)	+2	加冲击量40u/kg	6
46~70(<1.5~2.3倍N)	0	0	6
71~90(2.3~3.0倍N)	-2	0	6
<90(<3倍N)	-3	停药1小时	6

■ 注：N代表正常值



普通肝素用药原则

- **快速、足量和个体化**，大多数患者的足够SH抗凝量为**1000~2000u/h**
- 使最初**24h**内的**aPTT**延长至正常值的**1.5~2.5**倍，维持**5~7**天后过渡到口服抗凝药
- 复发性**PTE**或**DVT**的急性期，肝素抗凝疗程应**7~10**天甚至延长到**21**天或更长



LMWH特点

- 是SH的短链剂，更能预测抗凝剂量-效应关系，抗Xa因子的作用强于抗IIa因子2~4倍，药物吸收完全、皮下注射、生物利用度高（>90%）、 $T_{1/2}$ 较长，较少发生血小板减少，一般不需监测凝血指标，适用于非大面积肺栓塞治疗及PTE和DVT的院外治疗。



各种LMWH的推荐用法

- 那屈肝素钙（**Nadroparin,速避凝**）<50kg, 0.4ml
 - 50~59kg, 0.5ml
 - 60~69kg, 0.6ml
 - 70~79kg, 0.7ml
 - 80~89kg, 0.8ml
 - >90kg, 0.9ml 2次/日*5天
- 诺肝素钠（**Enoxaparin,克赛**）100 IU/kgQ12h*10天
- 达肝素钠（**Dalteparin,法安明**）100 IU/kgQ12h* 5天
- 瑞肝素钠（**Reviparin**）
 - 35~45kg, 3500IU
 - 45~60kg, 4200IU
 - >60kg, 6300IU 2次/日*5
- 亭扎肝素钠（**Tinzaparin**）175 IU/kg 1次/日*5天



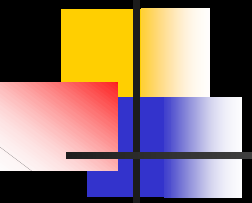
维生素K拮抗剂

- 用SH/LMWH3~7天后或达到治疗性aPTT水平后都应口服维生素K拮抗剂作为长期抗凝维持治疗。因维生素K拮抗剂对已活化的凝血因子无效，起效慢，因此不适用于血栓形成的急性期。



常用维生素K拮抗剂使用方案

- 华法令：首剂**3~7.5mg**口服，次日**3~5mg**、维持量**2.5~5mg/日**
- 新抗凝片：第一天**2~4mg**，维持量**1~2mg/日**
- 双香豆素或新双香豆素，第一天**200mg**、第二天**100mg**，维持量**25~75mg/日**



特 点

- 口服**2~3**天后效果最明显，最初**3~5**天内有促凝血可能，应在使用肝素稍后（第**3**天）开始给药并与肝素合用**4~5**天，**避免冲击剂量。**
- 调节剂量使**INR**达**2.0~3.0**（抗磷脂综合征**INR****2.5~3.5**），**连续两天达2.0~3.0**后可停用肝素。
- 不可单独使用作为抗凝治疗的开始。

- 
- 在妊娠头三个月、产前**6**周、心包渗出、动脉瘤以及消化道溃疡者可选用肝素或低分子肝素，不用华法令。




口服抗凝剂的疗程

- **临时性危险因素**：危险因素去除后继续抗凝**3个月**
- **初次发病**且找不到明确危险因素：治疗**6个月**以上；
- **复发病例/危险因素不能去除的病例**：应更长期甚至终生抗凝，包括恶性肿瘤、易栓症、抗心磷脂抗体综合征、复发性**VTE**等。



口服抗凝药的监测

- 凝血酶原时间（PT）：是外源性凝血功能的综合检查，正常**11~13**秒，超过正常对照值**3**秒为延长。当患者PT/正常参比PT（PTR）达到**2.0~3.0**时，为如华法令治疗的理想比值

- 
- 许多因素如食物、药物、肝功能等影响华法令的代谢作用，最常见的情况为广谱抗菌素的使用或停用都可能导致胃肠菌群改变，影响胃肠道对维生素K的吸收，从而影响到凝血功能



影响华发令作用的药物

起加强作用的

乙胺碘呋酮
广谱抗生素
洛法他汀
流感疫苗
别嘌吟醇
水合氯醛
奥美拉唑
扑热息痛

奎尼丁
苯妥英
水杨酸
保泰松
氯贝特
甲硝唑
甲状腺药
西咪替丁

起抑制作用的

巴比妥类
口服避孕药
萘夫西林
硫糖铝
肾上腺皮质激素

利福平
曲唑酮
消胆胺
利眠宁



影响华发令作用的疾病

■ 起加强作用的疾病

- 甲状腺功能亢进 老年
- 充血性心力衰竭 肝病
- 维生素K缺乏 发热
- 胆道疾病 吸收不良
- 恶性肿瘤 营养不良

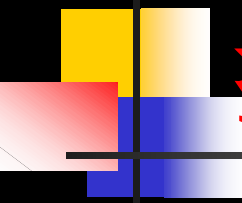
起抑制作用的疾病

- 食中维生素K摄入过多
- 遗传性华发令耐药
- 甲状腺功能减低
- 肾病综合征



抗凝治疗并发症

- **出血** 发生率约3%~7%，应查血小板计数和其他凝血指标，与抗凝强度及自身状况有关
- **肝素导致的血小板减低（HIT）** 是肝素直接引起血小板聚集或由肝素依赖性的IgG抗体导致
- **其他** 皮肤坏死、过敏反应、骨质疏松



抗凝治疗期间手术或介入治疗

- 一般性皮下组织手术和介入性治疗可继续抗凝治疗，出血性危险较大时，可暂时**INR**调节在**1.5~2.0**
- 需行经皮放置下腔静脉滤器者，也可将**INR**调整在**1.5**左右（或**PA**活动度**40%**）
- 涉及深部组织而又不易局部止血的手术，可考虑暂缓手术（一般**12**小时）

- 
- 需急诊手术者可尽快用维生素K中和抗凝剂，只有当**INR**低于**1.5**时才考虑手术
 - 要立即重建正常止血效果，可输入凝血酶原复合物**500~1500u**
 - 为防止手术后血栓栓塞的危险性，可术后用肝素预防性处理**5000u/8~12**小时，使**PTR**在 **1.5**，组织完全愈合后继续口服抗凝治疗。



抗凝治疗成本—效益比

- 对大部分病人来说，在长期抗凝治疗方案中华法令（**INR2.0-3.0**）的成本-疗效比是最佳的。
- 孕妇、华法令过敏的病病人的以及没有实验室条件进行华法令监测时，可选择皮下注射肝素或低分子肝素长期治疗。



溶栓治疗概况

- 1964, 1969 溶栓治疗PTE有散在报道;
- 1977, 1978 美国FDA批准SK、UK用于PTE治疗;
- 2019—2019 国内程显声等进行SK和栓复欣多中心临床试验。



70S'溶栓治疗的随机对照试验

- 三大缺点：

- 1、溶栓药输注时间长12—24小时（以为血栓较大）、效不佳，大出血多；

- 2、实验室多采血量次数多（每 4—6小时）；

- 3、系列肺动脉造影评定治疗效果方法复杂，创伤、穿刺部位易出血，费用昂贵。

- UPET（1973），USPET（1974）的投药方案后被废弃，不再应用临床。



90S' 溶栓治疗有效性与安全性的临床试验

- 大剂量高浓度溶栓药在短时间内输入，以取得最大溶栓效果并减少出血并发症。
- PAIMS-2 (1992) PE Trial-4 (1993) 证实这种方案有效可挽救生命。



(1992年) r-TPA100mg+H (N18) H (N18) 肺A造影

血栓

溶解

无改变

PA

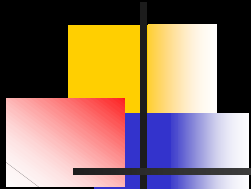
30—

21mmHg

血管阻塞减少 (2°) 减少12% 无改变

(124°) 35%

5%



(1993年) r-TPA100mg+H(N46) H(N55) (V/Q)

改善 (Q) 14.6% 1.5% P<0.0001

LV壁运动改善 39% 17% P=0.005

LV壁运动减弱 2.4% 17% P=0.005

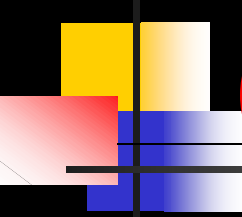
LV舒张末期面积 明显减少 无 P=0.01

复发PTE 无 5例 P=0.06



2019年90S' 随机临床试验显示溶栓可降低PTE病死率

- 大面积PE：肝素组（4例）全部死亡
SK+H组（4例）全部存活



(2019年)APE国内多种心研究

■	UK溶栓组(101例)	抗凝组(26例)
总有效率	86.1%	61.5%

病程	<1周(55例)	1-2周(29例)	>2周(11例)
----	----------	-----------	----------

总有效率	92.7%	79.3%	81.8%
------	-------	-------	-------



溶栓治疗大面积PTE的探索

- 1974年 UK治疗伴休克的PTE，溶栓后2h、72h PA分别下降30%、40%，CI增加15%和40%；
- 2019年 719例右室功能不全但血压正常PTE者抗凝治疗550例，复发率18.7%，病死率10.5%；溶栓联合抗栓治疗169例复发率7.7%；病死率4.1%。



出血并发症

(一) 国际PTE调查(2000年)

7个国家，52家医院，2454例PTE患者，
溶栓者304名

- 大出血者22%
- 颅内出血者3%

★溶栓前须认真筛选病人。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/408026133011006050>