

• 述评 •

肺栓塞诊治进展

宋浩明 王乐民

肺栓塞(pulmonary embolism, PE)是由于肺动脉或其分支被栓子堵塞而引发的严重疾患,其中 99% 的栓子为静脉或右心系统形成的血栓回流到肺动脉,所以 PE 通常指肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)^[1]。在我国 PE 是常见病。2008 年公布了欧洲心脏病协会(ESC)的急性 PE 诊治指南^[2]以及美国胸科医师学会(ACCP)第 8 版血栓栓塞症抗栓治疗指南^[3],本文对 PE 诊治进展作一小结。

1 肺栓塞的分类和危险分层

最新 ESC 指南指出,评估 PE 的严重性应依据肺栓塞早期死亡的风险,而不是依据肺动脉内血栓形状、分布及解剖学特点。因此,建议对肺栓塞早期死亡(即住院或 30 d 死亡率)的风险进行危险分层,取代原来的急性大面积肺栓塞、急性次大面积肺栓塞等分类^[2]。

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记物。临床特征包括休克和低血压(收缩压<90 mmHg 或血压降低>40 mmHg 达 15 min 以上,排除新出现的心律失常、低血容量或败血症)。右心功能不全表现包括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,B 型利钠肽或 N 末端 B 型利钠肽原升高,右心导管置入术示右心室压力增大。心肌损伤标记物变化包括心脏肌钙蛋白 T 或 I 阳性。

根据是否存在上述情况,可在床旁快速区分高危及非高危 PE 患者(见表 1)。该危险分层方法也可用于疑诊 PE 的患者,有助于针对不同的患者选择最佳的治疗方案。

2 诊断

2.1 临床判断

Geneva 和 Wells 评分系统可以很好地通过临床表现和危险因素预测 PE 发生的可能(见

表 2)。

表 1 PE 早期死亡风险的危险分层

肺栓塞相关 早期死亡风险	危险分层指标			可能的 治疗推荐
	休克或 低血压	右心室 功能不全	心肌 损伤	
高危>15%	+	(+) ^a	(+) ^a	溶栓或栓子切除术
中危 3%~15%	-	+	+	住院治疗
		+	-	
		-	+	
低危<1%	-	-	-	早期出院或家庭治疗

注:a 有休克或低血压时,不必证实右室功能不全或心肌损伤即可分类到高危。

2.2 血清 D-二聚体测定

D-二聚体对诊断 PE 的敏感性高,但特异性低。目前被推荐用于低或中度可能性的患者,对于这部分患者,D-二聚体阴性可以明确排除 PE^[2-5]。

2.3 CT 检查

在临床实践中,CT 血管造影术已成为可疑 PE 患者肺血管系统成像的首选方法^[6-8]。它能提供肺动脉乃至节段水平的显影。多个研究结果支持多排 CT (multidetector computed tomography, MDCT)可作为单一标准排除 PE 的证据。CT 检查阴性但有高临床可能性的患者是否应进一步进行通气/灌注显像或肺血管造影检查,目前仍存在争议^[9]。

2.4 通气/灌注显像(V/Q 显像)

单光子发射计算机断层成像(SPECT)能提高诊断的准确性^[10]。PIOPED II 研究证实,V/Q 显像阳性者能确诊高临床可能性 PE 患者,而灌注扫描正常则可排除 PE^[11]。对于 V/Q 显像判断为中度和低度可能性的病例,需进行肺动脉造影、螺旋 CT 等其他检查。

2.5 肺血管造影

肺动脉造影具有良好的敏感性和特异性,可

作者单位:200065 上海,同济大学附属同济医院心内科

以发现肺动脉亚段内 1~2 mm 的小血栓,是诊断或排除 PE 的金标准^[2]。肺血管造影为有创检查,有一定危险性,死亡率约为 0.2%(95%CI: 0%~0.3%)^[12],目前已较少应用。

表 2 Geneva 校正分数和 Wells 分数

变量	Geneva 校正分数	变量	Wells 分数
易患因素		易患因素	
年龄>65 岁	+1	既往深静脉血栓或 PE	+1.5
既往深静脉血栓或 PE	+3	近期手术或制动	+1.5
一个月内外科手术或骨折	+2	癌症	+1
恶性肿瘤活跃期	+2		
症状		症状	
单侧下肢痛	+3	咯血	+1
咯血	+2		
临床体征		临床体征	
心率 75~94 次/分	+3	心率>100 次/分	+1.5
心率≥95 次/分	+5	深静脉血栓临床体征	+3
下肢深静脉触痛和单侧水肿	+4	临床判断	
临床概率		PE 外的其他诊断选择	+3
低	0-3	临床概率(3 级)	
中	4-10	低	0-1
高	≥11	中	2-6
		高	≥7
		临床概率(2 级)	
		非 PE	0-4
		PE	>4

2.6 超声心动图和下肢静脉压迫超声(compression venous ultrasonography,CUS)

超声心动图诊断 PE 的敏感性仅为 60%~70%,但对有休克或低血压表现的可疑高危 PE 患者,在急诊处理决策中床旁超声心动图检查是很有用的。超声心动图检查如未发现右心室超负荷或功能不全,可作为血流动力学稳定的依据,排除 PE^[13]。

CUS 已经在很大程度上替代了静脉造影诊断深静脉血栓^[2,14]。CUS 对近端深静脉血栓形成诊断的敏感性超过 90%,特异性为 95%。已证实 30%~50%的 PE 患者有深静脉血栓形成^[15]。

2.7 诊断步骤

ESC 指南根据危险分层的结果,将可疑 PE 分为高危和非高危两组,并制定了简洁的诊断步骤(见图 1、图 2)。

3 治疗

3.1 溶栓治疗

在出现症状后的 48 h 之内进行溶栓治疗,患者可获最大收益;但对于有症状 6~14 d 的患者溶栓治疗仍有益^[2]。常用的溶栓药物是链激酶

(SK)、尿激酶(UK)及重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)^[3]。

对于溶栓的疗效目前存在争议。在 Wan 等^[16]的一项大型、随机和前瞻性研究中,溶栓治疗对包括高危患者在内的急性 PE 患者中,确实是有利的;但若不包括这些患者时,就没有益处了。因此,溶栓治疗只是伴心源性休克、持续性低

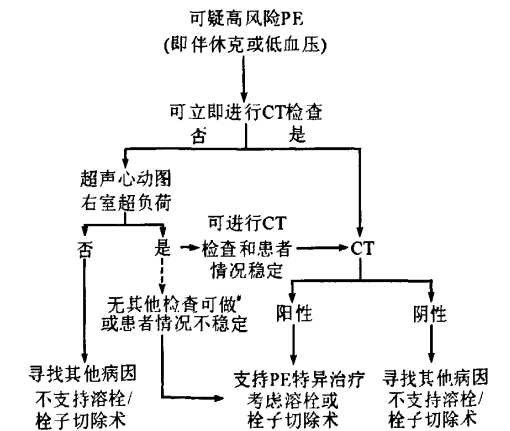


图 1 对可疑高风险 PE 患者的建议诊断步骤

注:* 经食管超声心动图可在大部分有右室负荷和 PE 的患者中检出肺动脉血栓,并最终在螺旋 CT 中得到证实。

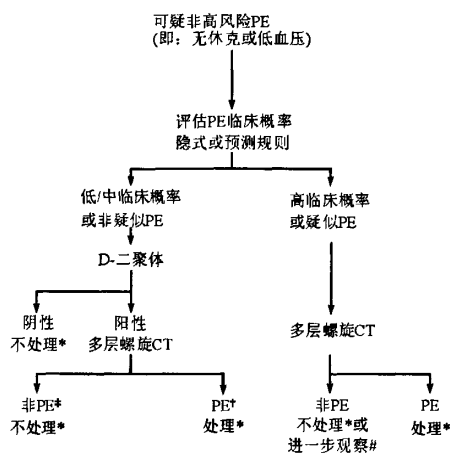


图 2 对可疑非高风险 PE 患者的建议诊断步骤

注: * PE 患者实施抗凝治疗; # 如果高临床概率患者的多层螺旋 CT 结果为阴性, 可考虑在终止 PE 治疗前行进一步的观察; † 如果最近端的血栓, 至少位于肺段内的, CT 就有诊断价值; ‡ 如果 CT 结果阴性, 需做下肢远端静脉超声来排除 PE。

(图 1,2 摘自 Eur Heart J, 2008, 29(18):2276-2315)

血压的高危 PE 患者的一线治疗方案。ACCP-8 的 PE 抗栓指南认为, 出现血流动力学改变的患者只要没有明显的出血风险, 均推荐使用溶栓治疗(1B), 且采用外周静脉在短时间内(2 h)滴入(1B), 并尽快使用, 以防出现心源性休克^[3]。

3.2 抗凝治疗

抗凝是 PE 的基础治疗, 推荐使用的抗凝药物有普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)、磺达肝癸钠(fondaparinux)和华法林。磺达肝癸钠^[17]是一种人工合成的 Xa 因子抑制剂, 在血栓栓塞疾病防治中具有卓越的疗效和可靠的安全性。ACCP-8 的 PE 抗栓指南认为, 对于确诊 PE 的患者, 推荐采用皮下注射 LMWH、在监测下静脉或皮下注射 UFH、无监测下按体重调节剂量皮下注射 UFH 或磺达肝癸钠(1A)。对于急性 PE 患者, LMWH、UFH 或磺达肝癸钠作为初始治疗, 至少 5 d(1C); 维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)在应用 LMWH、UFH 或磺达肝癸钠的第一天同时启用, 国际标准化比值(INR) ≥ 2.0 且保持稳定至少 24 h 后, 可停用肝素(1A)^[3]。对于非大面积 PE, 推荐使用 LMWH^[18], 同时不推荐监测指标(1A)。如伴有肾功能衰竭, 则推荐使用 UFH(2C)^[3]。

华法林作为 VKA 的代表在 PE 的长期抗凝治疗中得到了广泛的应用^[6]。ACCP-8 的 PE 抗栓指南认为, 继发于可逆危险因素 PE 患者, 推荐治疗至少 3 个月(1A)。无诱因的 PE 患者, VKA 治疗也至少 3 个月(1A)。此后应对所有患者进行风险获益评估, 以决定是否进行长期抗凝治疗(1C)。对于出血风险较低的患者以及第二次发生但无诱因的患者, 均推荐长期抗凝治疗(1A)。治疗期间应调整 VKA 剂量, 使 INR 目标值维持在 2.0~3.0(1A); 部分无诱因的患者 3 个月后可以降低 INR 目标值, 维持在 1.5~1.9(1A)。

3.3 介入治疗和外科肺动脉取栓术

常用的介入治疗包括导管血栓吸除术、导管、导丝碎栓术、球囊扩张碎栓术等^[19], 外科肺动脉取栓术也是急性 PE 的治疗手段^[20], 但两者均存在风险。ACCP-8 的 PE 抗栓指南认为, 只有当血流动力学不稳定, 出现低血压和休克且没有足够时间进行溶栓或者存在溶栓禁忌证时, 由专家在场进行介入或外科治疗(1A)^[3]。

3.4 下腔静脉滤器置入术

目前有永久和临时性滤器两种^[21,22]。虽然大多数急性 PE 的栓子来源于深静脉血栓形成的栓子脱落, 但 ESC 指南和 ACCP-8 的 PE 抗栓指南均不推荐 PE 患者常规使用下腔静脉滤器(1A)。对于因存在禁忌证而不能进行抗凝治疗的部分患者, 可应用该治疗(1C)。一旦禁忌证解除以后, 安装滤器的患者需进行长期抗凝治疗^[2,3]。

3.5 慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)的治疗

欧美国家的研究发现, 1%~4% 的 PTE 患者可发展为 CTEPH^[23], 其预后较差。临床上可采用肺动脉血栓内膜剥脱术等方法治疗^[24]。成功的肺动脉内膜剥脱术效果极好, 3 年的存活率为 80%^[25]。ESC 指南推荐此方法应尽可能作为一线治疗方案^[2]。

ACCP-8 指南推荐所有的 CTEPH 患者均应长期使用 VKA(1C)。对于不能进行外科手术的患者可予以肺血管扩张药物治疗和肺动脉成形术

(2C)^[3],其中高压球囊血管成形术可用来治疗无手术指征的 CTEPH^[26],但其确切的疗效尚有待进一步评估。

参考文献

- [1] 王乐民,魏林,主编.肺栓塞与深静脉血栓形成[M]第二版,北京:人民卫生出版社,2007.
- [2] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, 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, 2008, 29 (18): 2276-2315.
- [3] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl): 454S-545S.
- [4] Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department; the revised Geneva score[J]. Ann Intern Med, 2006, 144(3): 165-171.
- [5] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism; a systematic review [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(2): 296-304.
- [6] Van Strijen MJ, de Monye W, Kieft GJ, et al. Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism; a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(1): 17-25.
- [7] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism[J]. N Engl J Med, 2006, 354(22): 2317-2327.
- [8] Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism; optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT [J]. Radiology, 2003, 227: 455-460.
- [9] Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism; a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2007, 298(23): 2743-2753.
- [10] Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, et al. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism; automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques[J]. J Nucl Med, 2006, 47(6): 968-973.
- [11] Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, et al. Acute pulmonary embolism; sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study[J]. Radiology, 2008, 246(3): 941-946.
- [12] Perrier A, Bounameaux H. Acute pulmonary embolism; diagnosis. In: Peacock AJ, Rubin L, eds. Pulmonary Circulation[M]. London: Arnold, 2004, 414-428.
- [13] Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, et al. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction[J]. Eur J Echocardiogr, 2005, 6(1): 11-14.
- [14] Goodman LR, Stein PD, Matta F, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent; data from PIOPED II [J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189(5): 1071-1076.
- [15] Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients[J]. Thromb Haemost, 2006, 95(6): 963-966.
- [16] Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism; a meta-analysis of the randomized controlled trials[J]. Circulation, 2004, 110(6): 744-749.
- [17] Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux [J]. N Engl J Med, 2007, 356(25): 2653-2655.
- [18] Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism; a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. Ann Intern Med, 2004, 140(3): 175-183.
- [19] Pelage JP, El Hajjam M, Lagrange C, et al. Pulmonary artery interventions; an overview [J]. Radiographics, 2005, 25(6): 1653-1667.
- [20] Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism; results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 129(5): 1018-1023.
- [21] Ahmed W, Mehmood M, Akhter N, et al. Role of inferior vena cava filter implantation in preventing pulmonary embolism[J]. J Coll Phys Surg Pak, 2007, 17(6): 350-352.
- [22] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism; the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study[J]. Circulation, 2005, 112(3): 416-422.
- [23] Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism[J]. Chest, 2006, 130(1): 172-175.

(下转第 135 页)

系,近年来逐渐受到重视。栓塞后由于机械阻塞及血流剪切力的变化,启动了复杂的炎症反应。活化的血小板、受损的肺动脉内皮及浸润的白细胞释放炎症介质,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、5-脂加氧酶等。这些炎症介质促进肺血管局部血栓形成,抑制血栓溶解,并参与肺血管重塑。MCP-1 主要由血管内皮细胞、平滑肌细胞和趋化至血管壁的巨噬细胞表达,具有趋化单核巨噬细胞、T 淋巴细胞的作用,在机体损伤、炎症修复方面起重要作用。张运剑等^[13]发现血浆 MCP-1 水平与 CTEPH 患者肺动脉压力正相关,提示 MCP-1 参与了 CTEPH 的肺血管重建过程。

3 展望

肺血管内皮功能障碍贯穿了 CTEPH 的整个病理生理过程,肺血管重塑是关键环节,是肺动脉高压研究中应重视的问题,对早期识别或延缓栓塞后肺动脉高压的产生和发展有重要临床意义。

参考文献

- [1] Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Long-term outcome of pulmonary embolism [J]. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15 (5):499-503.
- [2] Tapon, Humbert. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3(7):564-567.
- [3] Irene Lang, Kim Kerr. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Proceedings of the American thoracic society*, 2006, 3(7):568-570.
- [4] Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(2):325-331.
- [5] Brouwer JL, Lijfering WM, Ten Kate MK, et al. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(1):93-99.
- [6] Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2000, 15(2):395-399.
- [7] Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Thromb Haemost*, 2003, 90(3):372-376.
- [8] Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(11):1270-1275.
- [9] Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V, et al. Fibrinogen Aalpha Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(4):736-741.
- [10] Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2008, 23(6):555-559.
- [11] Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine [J]. *Genes Dev*, 2008, 15, 22(10):1276-1312.
- [12] Tuder RM, Yun JH. Vascular endothelial growth factor of the lung: friend or foe[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(3):255-260.
- [13] 张运剑, 陆慰萱, 夏国光, 等. 实验性大鼠肺血栓栓塞单核细胞趋化蛋白-1 和血小板源生长因子-B 表达的改变与肺血管重建[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 4(5):365-368.

(收稿: 2009-03-03 修回: 2009-03-31)

(本文编辑: 丁媛媛)

(上接第 132 页)

- [24] Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3(7):601-607.
- [25] Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(10):1122-1127.
- [26] Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(12 Suppl. S):73S-80S.

(收稿: 2009-03-20 修回: 2009-03-31)

(本文编辑: 丁媛媛)