

· 诊疗方案 ·

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

(接上期)

7 治疗

7.1 急性 PTE 的治疗

7.1.1 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。

7.1.2 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。当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他血管加压药物, 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 500ml 之内。

7.1.3 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。溶栓的时间窗一般为 14 天以内, 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与后果, 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 天内的胃肠道出血; 15 天内的严重创伤; 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 > 180mmHg, 舒张压 > 110mmHg); 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:

尿激酶: 负荷量 4400IU/kg, 静注 10 分钟, 随后以 2200IU/(kg·h) 持续静滴 12 小时; 另可考虑 2 小时溶栓方案: 20000IU/kg 持续静滴 2 小时。

链激酶: 负荷量 250000IU, 静注 30 分钟, 随后以 100000IU/h 持续静滴 24 小时。链激酶具有抗原性, 故用药前需肌注苯海拉明或地塞米松, 以防止过敏反应。

rtPA: 50 ~ 100mg 持续静滴 2 小时。

使用尿激酶、链激酶溶栓期间勿用肝素。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 小时测定 1 次凝血酶原时间(PT)或活化部分凝血酶激酶时间(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。

7.1.4 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的血栓。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 2000~5000IU 或按 80IU/kg 静注,继之以 18IU/(kg·h)持续静滴。在开始治疗后的最初 24 小时内每 4~6 小时测定 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。使用肝素抗凝力求达有效水平。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。可参考表 3 调整肝素剂量。

表 3 根据 APTT 监测结果调整静脉肝素用量的方法

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:80IU/kg 静推,然后按 18IU/(kg·h)静滴	4~6
APTT < 35s (< 1.2 倍正常值)	予 80IU/kg 静推,然后增加静滴剂量 4IU/(kg·h)	6
APTT 35~45s (1.2~1.5 倍正常值)	予 40IU/kg 静推,然后增加静滴剂量 2IU/(kg·h)	6
APTT 46~70s (1.5~2.3 倍正常值)	无需调整剂量	6
APTT 71~90s (2.3~3.0 倍正常值)	减少静滴剂量 2IU/(kg·h)	6
APTT > 90s (> 3 倍正常值)	停药 1 小时,然后减少剂量 3IU/(kg·h)后恢复静滴	6

肝素亦可用皮下注射方式给药。一般先予静注负荷量 2000~5000IU,然后按 250IU/kg 剂量每 12 小时皮下注射 1 次。调节注射剂量使注射后 6~8 小时的 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 0.2~0.4IU/ml(鱼精蛋白硫酸盐测定法)或 0.3~0.6IU/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 天必须复查血小板计数。若较长时间使用肝素,尚应在第 7~10 天和 14 天复查。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 天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:

Dalteparin 钠:200anti-Xa IU/kg 皮下注射,每日 1 次。单次剂量不超过 18000IU。

Enoxaparin 钠:1mg/kg 皮下注射, q12h; 或 1.5mg/kg 皮下注射,每日 1 次,单次总量不超过 180mg。

Nadroparin 钙:86anti-Xa IU/kg 皮下注射, q12h, 连用 10 天;或 171anti-Xa IU/kg 皮下注射,每日 1 次。单次总量不超过 17100IU。

Tinzaparin 钠:175anti-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 天内亦无需监测血小板数量。当疗程长于 7 天时,需开始每隔 2~3 天检查血小板计数。

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 30ml/min 的病例须慎用。若应用,需减量并监测血浆抗 Xa 因子活性。

建议肝素或低分子肝素须至少应用 5 天,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 天或更长。

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他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:在肝素/低分子肝素开始应用后的第 1~3 天内加用口服抗凝剂华法林,初始剂量为 3.0~5.0mg/d。由于华法林需要数天才能发挥全部作用,因此与肝素需至少重叠应用 4~5 天,当连续两天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。

7.1.5 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经溶栓和其他积极的内科治疗无效者。

7.1.6 经静脉导管溶解和抽吸血栓 用导管溶解和抽吸肺动脉内巨大血栓或行球囊血管成形,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。

7.1.7 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。

7.2 慢性栓塞性肺动脉高压的治疗

7.2.1 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。

7.2.2 介入治疗:球囊扩张肺动脉成形术。已有报道,但经验尚少。

7.2.3 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:3.0~5.0mg/d,根据 INR 调整剂量,保持 INR 为 2.0~3.0。

7.2.4 存在反复下肢深静脉血栓脱落者,可放置下腔静脉滤器。

7.2.5 使用血管扩张剂降低肺动脉压力。治疗心力衰竭。

8 预防

对存在发生 DVT-PTE 危险因素的病例,应根据临床情况采用相应预防措施。采用的主要方法: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;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、是否复合其他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。(全文完)

(2001-08-29 收稿)

[于小雪 编发]