

## 中危肺血栓栓塞症溶栓治疗效果分析

孙 凯,袁 超,陈旭锋,李 琳,张劲松\*

(南京医科大学第一附属医院急诊中心,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:探讨中危肺血栓栓塞症溶栓效果。方法:将 76 例患者分为溶栓组和抗凝组,溶栓组(TG 组)用阿替普酶(rtPA) 100 mg 溶栓,后序贯标准抗凝治疗;抗凝组(AG 组)行常规标准抗凝治疗。比较两组患者 48 h 后肌钙蛋白 T、脑钠肽(NT-proBNP)、动脉血氧分压、二氧化碳分压变化以及呼吸频率、住院病死率、出血情况。结果:中危肺血栓栓塞症溶栓组与抗凝组均无死亡病例;溶栓组患者 NT-proBNP、动脉血氧分压、二氧化碳分压较抗凝组变化无显著性差异( $P > 0.05$ );溶栓组肌钙蛋白 T 改善较抗凝组有显著性差异( $P < 0.05$ );溶栓组发生 4 例出血病例,较抗凝组显著增加( $P < 0.05$ )。结论:中危肺血栓栓塞症患者溶栓治疗效果与单纯抗凝相比无显著优势,患者出血风险有所增加。

**[关键词]** 肺血栓栓塞症;危险分层;溶栓;抗凝

**[中图分类号]** R563.5

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2016)12-1478-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20161216

肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是由血栓阻塞肺动脉所致,是临床上最多见的肺栓塞类型。由于肺动脉阻塞致肺动脉压显著升高,引起右心后负荷加重,可诱发急性右心功能衰竭和心律失常,严重者发生猝死,是临床死亡风险极大的肺血管疾病<sup>[1]</sup>。临床上根据 PTE 患者血流动力学是否稳定、肺栓塞严重指数(pulmonary embolism severity index, PESI)评分以及是否合并右心功能障碍和心肌受损等指标,分为高危、中危(中高危和中低危)和低危 PTE,其中中危 PTE 的溶栓治疗存在争议,指南对该类患者的溶栓治疗也未有明确评价<sup>[2]</sup>。本研究对中危 PTE 患者溶栓治疗的效果进行分析和探讨。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选取 2013 年 1 月—2015 年 6 月在本院确诊为 PTE 的患者,对其进行危险分层,纳入符合中危 PTE 的患者 76 例,年龄 $<75$  岁,按照是否采用溶栓治疗分为溶栓组(TG 组)和抗凝组(AG 组)。PTE 诊断标准:CT 肺血管造影(CTPA)确诊病例,影像学征象为:肺动脉内低密度充盈缺损,部分或完全包围在不透光的血流之间(轨道征)或完全充盈缺损,远端

血管不显影<sup>[3]</sup>。PTE 危险分层:根据 PESI 对患者进行危险分层:Class I~V<sup>[4-5]</sup>。Class I~II 且无右心功能不全和无心肌标记物升高者为低危 PTE,予以排除。

排除标准:①为了避免不同溶栓方案导致结果产生误差,排除未按标准溶栓方案治疗的病例。溶栓方案参照 2014 ESC 指南<sup>[1]</sup>和 2010 年《急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识》标准<sup>[6]</sup>,采用阿替普酶(rtPA)100 mg 溶栓,持续静滴 2 h;②排除不能获得所需具体数据的病例;③排除合并干扰预后判断的疾病,如肿瘤、外伤、其他心功能不全的疾病等。

#### 1.2 方法

TG 组予以 rt-PA 100 mg,静脉注射 2 h,24 h 后序贯使用那屈肝素钙 4 100 U 皮下注射 q12 h+华法林 10 mg<sup>[6]</sup>;AG 组使用那屈肝素钙 4 100 U 皮下注射 q12 h+华法林 10 mg。那屈肝素钙和华法林重叠使用 7 d,后单用华法林治疗。期间监测凝血 INR 比值,调整华法林用量,使 INR 值达 2.0~3.0。统计治疗前和治疗后 24~48 h 的血肌钙蛋白 T(CTnT)、脑钠肽(NT-proBNP)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)变化以及患者呼吸频率变化、住院病死率及出血情况等。

#### 1.3 统计学方法

用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计量资料比较采用  $t$  检验,计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验, $P \leq 0.05$  为差

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81470089)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:zhangjs@sina.com

异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

TG 组患者 36 例,年龄(57.53 ± 13.08)岁,男女比例 22:14; AG 组患者 40 例,年龄(60.68 ± 11.60)岁,男女比例 21:19。两组患者在年龄、发病情况(包括收缩压、心率、呼吸)等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 两组患者临床情况比较

CTnT 正常参考值为 $<0.1 \mu\text{g/mL}$ ,TG 组患者治疗前 CTnT 升高者占 58.3%, 溶栓治疗后升高者占 27.8%;AG 组治疗前 CTnT 升高者占 55%, 治疗后升高者占 45%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。NT-proBNP 正常值根据年龄值和性别不同而有所不同。两组患者治疗前后 NT-proBNP 的变化差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者治疗前后 PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub> 变化差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。

表 1 两组患者临床情况比较

| 组别   | CTnT 升高[n(%)] |           | NT-proBNP 升高[n(%)] |          | PaO <sub>2</sub> (mmHg) |               | PaCO <sub>2</sub> (mmHg) |              |
|------|---------------|-----------|--------------------|----------|-------------------------|---------------|--------------------------|--------------|
|      | 治疗前           | 治疗后       | 治疗前                | 治疗后      | 治疗前                     | 治疗后           | 治疗前                      | 治疗后          |
| TG 组 | 21(58.3)      | 10(27.8)* | 23(63.9)           | 15(41.7) | 81.08 ± 18.36           | 82.33 ± 16.74 | 34.60 ± 6.92             | 36.13 ± 5.44 |
| AG 组 | 22(55.0)      | 18(45.0)  | 30(75.0)           | 27(67.5) | 77.18 ± 18.76           | 80.42 ± 15.82 | 36.09 ± 6.83             | 35.65 ± 4.63 |

与 AG 组比较,\* $P < 0.05$ 。

TG 组有 4 例患者出现不同部位不同程度的出血,2 例皮下瘀斑、1 例消化道出血、1 例静脉穿刺处血肿,AG 组则无出血病例,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者均无致命性出血,无死亡病例; 两组患者住院时间比较,TG 组 (16.44 ± 3.28)d,AG 组(18.43 ± 2.76)d,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

溶栓可以快速溶解血栓,开通血管,解除肺动脉堵塞,而高危 PTE 患者由于血压低,右心功能障碍明显,极易发生猝死等恶性事件,所以 ESC 指南建议,溶栓是高危 PTE 的首选治疗<sup>[1]</sup>;而中危 PTE 由于缺乏强有力的循证医学证据,是否溶栓存在着争议。Meyer 等<sup>[7]</sup>的 PEITHO 研究纳入了 1 005 例中危 PTE 患者,506 例溶栓患者中有 32 例发生不同部位的出血,另有 10 例发生脑出血;而 499 例抗凝患者只有 1 例发生脑出血,溶栓虽然在降低患者死亡和改善血流动力学方面优于单纯抗凝,但两组 PTE 复发无显著性差异,且溶栓的出血性风险比抗凝大大增加。一项 Meta 分析显示<sup>[8]</sup>: 溶栓在降低中危 PTE 患者病死率和复发率方面并不优于单纯抗凝,且显著增加患者出血风险。本研究结果显示,中危 PTE 患者溶栓与单纯抗凝治疗除了溶栓组患者 CTnT 改善较抗凝组有显著性差异外,其他指标显示两者治疗效果无显著性差异,而出血病例显著增加,但未出现致命性出血和死亡。

为减少溶栓出血不良反应,学者们也评估了低剂量溶栓药物疗效和出血风险。Wang 等<sup>[9]</sup>对比了

100 mg 和 50 mg rtPA 治疗 PTE 的效果,发现半量 rtPA 的溶栓效果与全量的效果相同,且半量 rtPA 出血风险明显降低。Sharifi 等<sup>[10]</sup>的 MOPETT 研究显示:PTE 患者 50 mg rtPA 溶栓和抗凝相比,病死率无显著性差异,且并不增加出血风险,在后期发生慢性血栓栓塞性肺高压和复发 PTE 方面,溶栓组明显优于抗凝组,另溶栓组住院时间较抗凝组显著降低。MOPETT 研究得出半量 rtPA 治疗 PTE 安全有效,患者远期获益更好的结论。

部分中危 PTE 患者由于存在右心功能障碍和(或)右心心肌损伤,病情容易进展和恶化,而溶栓能够快速溶解血栓,从而快速降低右心负荷,改善右心功能,能够大大降低患者的早期病情恶化<sup>[11]</sup>。虽然国内外指南并未推荐中危 PTE 行溶栓治疗,但溶栓可以快速缓解 PTE 病情的作用非常明确<sup>[12]</sup>。如何减少或避免溶栓的出血风险,或者进行严格的出血评估可能是中危 PTE 溶栓治疗的重点。另外,中危 PTE 有无明显的右心功能障碍和右心损伤可能是决定这类患者是否溶栓的关键,这些需要进一步大规模的临床研究。

### [参考文献]

- [1] Konstantimides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. Eur Heart J, 2014, 35 (43): 3033-3069
- [2] Bova C, Sanchez O, Prandoni P, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism[J]. Eur Respir J, 2014, 44(3):694-703
- [3] 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
- [4] Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Risk stratification of pulmonary embolism; clinical evaluation, biomarkers or both? [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(6): 1551-1553
- [5] Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(7): 1509-1514
- [6] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(1): 74-81
- [7] Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1402-1411
- [8] Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism; a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(10): 605-614
- [9] Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism; a randomized, multicenter, controlled trial [J]. *Chest*, 2010, 137(2): 254-262
- [10] Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(2): 273-277
- [11] Meyer G, Sanchez O, Jimenez D. Risk assessment and management of high and intermediate risk pulmonary embolism [J]. *Presse Med*, 2015, 44(12): e401-408
- [12] Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction; comparison of thrombolysis with heparin [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 341(1): 33-39

[收稿日期] 2016-04-27

(上接第 1421 页)

- ing the impact of the tumor microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 107
- [2] Montero JC, Chen X, Ocana A, et al. Predominance of mTORC1 over mTORC2 in the regulation of proliferation of ovarian cancer cells; therapeutic implications [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(6): 1342-1352
- [3] Finlay DK. mTORC1 regulates CD8<sup>+</sup> T-cell glucose metabolism and function independently of PI3K and PKB [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(2): 681-686
- [4] Sakaguchi S. Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 531-562
- [5] Zhang S, Ke X, Zeng S, et al. Analysis of CD8<sup>+</sup> Treg cells in patients with ovarian cancer; a possible mechanism for immune impairment [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(5): 580-591
- [6] Kuniwa Y, Miyahara Y, Wang HY, et al. CD8<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(23): 6947-6958
- [7] Li J, Huang ZF, Xiong G, et al. Distribution, characterization, and induction of CD8<sup>+</sup> regulatory T cells and IL-17-producing CD8<sup>+</sup> T cells in nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 189
- [8] Barnett B, Kryczek I, Cheng P, et al. Regulatory T cells in ovarian cancer; biology and therapeutic potential [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2005, 54(6): 369-377
- [9] Simeoni O, Piras V, Tomita M, et al. Tracking global gene expression responses in T cell differentiation [J]. *Gene*, 2015, 569(2): 259-266
- [10] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 21-35
- [11] Finlay DK, Rosenzweig E, Sinclair LV, et al. PDK1 regulation of mTOR and hypoxia-inducible factor 1 integrate metabolism and migration of CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(13): 2441-2453
- [12] Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance [J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(6): 425-434
- [13] Gillies RJ, Gatenby RA. Adaptive landscapes and emergent phenotypes; why do cancers have high glycolysis? [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2007, 39(3): 251-257
- [14] Shi LZ, Wang R, Huang G, et al. HIF1 $\alpha$ -dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(7): 1367-1376

[收稿日期] 2016-06-13