

两种再灌注治疗中高危肺栓塞疗效及安全性观察

王丽¹, 高景蓬², 李倩¹, 刘浩¹, 谷伟¹

¹南京医科大学附属南京医院呼吸科, 江苏 南京 210006; ²嘉兴市第二医院呼吸科, 浙江 嘉兴 314000

[摘要] 目的:探讨介入联合静脉小剂量尿激酶与静脉组织纤溶酶原激活剂(RT-PA)100 mg 2 h给药治疗中高危肺栓塞的短期疗效及安全性。方法:中高危肺栓塞患者47例,根据治疗不同分为2组:尿激酶组24例:介入联合小剂量尿激酶溶栓+低分子肝素+华法林治疗;RT-PA组23例:RT-PA 100 mg+低分子肝素+华法林治疗。经过治疗10 d,监测D-二聚体变化,应用CT-PA的Mastora指数法评价疗效,同时评估出血风险。结果:治疗10 d后,2组均有疗效,D-二聚体及Mastora指数在治疗前后比较均有统计学差异($P < 0.05$),尿激酶组在改善Mastora指数上优于RT-PA组。出血并发症上,尿激酶组出血并发症低于RT-PA组,差异有统计学意义。D-二聚体与Mastora指数无相关性。结论:短期内,2种再灌注治疗均有效;而介入联合小剂量尿激酶组疗效更好,出血并发症更少,进一步仍需大规模临床研究推广。

[关键词] 肺栓塞;尿激酶;组织纤溶酶原激活剂;介入

[中图分类号] R563.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)05-703-03

doi:10.7655/NYDXBNS20180528

肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所导致的以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床和病理生理特征的疾病,发病率具有逐年上升的趋势,致死率达到25%~30%,严重威胁患者生命安全^[1]。计算机断层摄影肺血管造影(computed tomography pulmonary angiography, CTPA)是评估大面积肺栓塞的重要手段^[1]。对PTE患者选取合理的治疗方式减少其病死率尤为关键。目前溶栓和抗凝为治疗PTE的主要方法,对于血流动力学稳定的中高危急性PTE患者是否需要溶栓及介入治疗临床上仍有争议。本研究选取47例诊断为中高危的PTE患者进行回顾性研究,对介入联合静脉小剂量尿激酶+低分子肝素+华法林与静脉重组人组织型纤溶酶原激活物(recombinant human tissue type plasminogen activator, RT-PA)100 mg 2 h给药+低分子肝素+华法林的患者,通过测定CTPA的Mastora评分, D-二聚体改善情况,以及出血风险,对不同治疗方法治疗PTE患者的早期疗效及安全性进行评估。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性选择2013年3月—2017年4月在南京医科大学附属南京医院住院诊治的47例确诊的急性PTE患者。入选标准:中高危肺栓塞患者,均符合以下要求:①“中国急性PTE诊断与治疗指南(2015),

中华医学会心血管病学分会肺血管病学组”急性PTE的诊断标准^[2];②根据是否出现休克或者持续性低血压对疑诊或确诊PTE进行初始危险度分层,如患者血液动力学不稳定,出现休克或低血压,应视为高危患者;③不伴休克或低血压为非高危患者,采用PTE严重指数(pulmonary embolism severity index, PESI)以区分中危和低危患者,对中危患者,予超声心动图证实右心室功能障碍,同时伴有心肌损伤生物标志物肌钙蛋白升高者为中高危肺栓塞患者。排除标准:①既往明确诊断肺动脉高压(包括慢性血栓栓塞性肺动脉高压等)、中度或重度慢性阻塞性肺疾病、急性冠脉综合征、合并慢性心力衰竭、肝硬化等影响右心功能疾病者;②有溶栓或抗凝禁忌证者;③治疗后未在10 d复查的。

本研究为回顾性研究,药物治疗原则均未超说明书使用,符合治疗规范,故未进行伦理讨论。根据治疗方法的不同分为2组:①介入联合小剂量尿激酶组24例,男8例,女16例;年龄26~74岁,平均(57.75 ± 12.27)岁;治疗方法为:肺动脉造影+下肢血管造影+局部尿激酶25万U+50万U/24 h持续四周静脉给药7 d后,序贯低分子肝素0.4 mL,皮下注射,12 h给药1次,联合华法林,根据凝血酶原标准化比率(PT-INR)调整药量。②RT-PA组23例,男8例,女15例;年龄25~70岁,平均(58.43 ± 16.68)岁;治疗方法为:静脉2 h给入100 mg RT-PA,序贯低分子肝

素 0.4 mL,皮下注射,12 h 给药 1 次,联合华法林,根据 PT-INR 调整药量经过治疗 10 d。应用 CTPA 的 Mastora 指数法评价疗效,同时评估出血风险。2 组患者的年龄、性别、治疗前 Mastora 指数评分比较,差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 CTPA 检查方法

使用第二代双源 CT 机(Definition Flash, 西门子公司,德国)。患者仰卧于检查床上,采用高压注射器经肘静脉注射对比剂碘海醇(300 mgI/mL),总量 50 mL,注射速度 4 mL/s。采用对比剂自动跟踪触发技术,感兴趣区在肺动脉主干,触发阈值为 120 HU,达到阈值后延迟 6 s 自动开始扫描,采用 FLASH 模式大螺距扫描技术,扫描参数:管电压 120 kV,管电流 120 mAs,旋转时间 0.28 s/转,螺距 3.4,准直距 2 mm,在工作站以 1 mm 层厚,层间距 0.7 mm。扫描方向为头足方向,扫描范围自胸廓入口到肋膈角底部。

1.2.2 肺动脉栓塞指数分析

Mastora 肺动脉栓塞指数由 2 位高年资医师分别独立测定。Mastora PTE 指数测定:每位患者的肺动脉被分为 5 个纵隔动脉(肺动脉干、右肺动脉、左肺动脉、右侧叶间动脉、左侧叶间动脉),6 个肺叶动脉,20 个肺段动脉。根据中心和周围动脉阻塞面积的百分比,将动脉阻塞程度分为 5 个等级:I 级:阻塞程度 <25%,II 级:25%~49%,III 级:50%~74%,IV 级:75%~99%,V 级:100%。栓塞指数的计算为各级动脉阻塞程度评分之和,因此,总的最大可能阻塞分值为 155:[(5×5)+(6×5)+(20×5)]。通过比较治疗前后肺动脉栓塞指数的变化评估疗效。

1.2.3 D-二聚体检测方法

采用免疫比浊法,于治疗后前后采集 2 组患者的清晨空腹静脉血,3.8%枸橼酸钠 0.2 mL+静脉血 1.8 mL,混匀,3 000 r/min,离心 15 min,离心后收集上清液于 -70 °C 冰箱保存待检。检测时 37 °C 迅速解冻。D-二聚体的测定应用日本 Sysmex CA7000/CS 5100 仪器。D-二聚体检测试剂盒为美国德灵公司产品,并严格按试剂盒说明书进行认真操作。

1.2.4 出血评估

评估出血部位:皮肤,球结膜,尿路,消化道,颅内,鼻,牙龈,咯血,每个部位计 1 分。

1.3 统计学方法

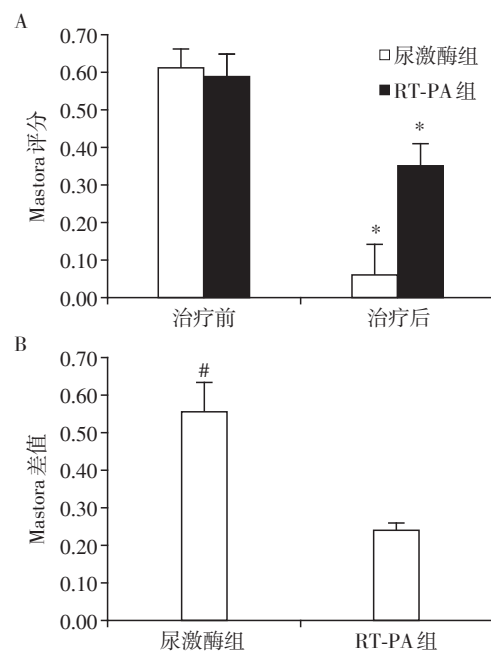
使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。所有数值变量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较应

用配对样本 *t* 检验。分类变量数据采用构成比进行描述,采用卡方检验进行分析。相关性分析采用 Pearson 相关,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后 2 组患者 Mastora 指数比较

治疗 10 d 后,两组均能改善 Mastora 指数($P < 0.05$,图 1A),尿激酶组与 RT-PA 组在改善 Mastora 指数上有统计学差异,且前者大于后者($P < 0.05$,图 1B)。



与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与 RT-PA 组比较, # $P < 0.05$ 。

图 1 两组治疗前后 Mastora 评分比较

2.2 两组治疗前后 D-二聚体差值比较

尿激酶组治疗前后 D-二聚体比较差值为 (2.824±3.852) $\mu\text{g/mL}$, PT-PA 组治疗前后 D-二聚体差值为 (0.860±0.757) $\mu\text{g/mL}$, 两者比较, $P=0.022$, 提示两组治疗前后 D-二聚体变化有统计学意义。

2.3 Mastora 差值与 D-二聚体差值之间相关性比较

Mastora 差值与 D-二聚体差值之间相关系数 $r=0.258$, $P=0.08$, 提示 D-二聚体与 PTE 的堵塞程度无相关性。

2.4 出血并发症比较

尿激酶组出血仅为皮肤穿刺处出血 1 例; PT-PA 组出血例数: 穿刺处出血 6 例, 鼻出血 2 例, 球结膜出血 1 例, 共 9 例。两组均无颅内出血等内脏出血。出血并发症上, 尿激酶组较 PT-PA 组少, 差异有统计学意义。

3 讨 论

PTE主要是由于各种栓子堵塞肺动脉系统而导致一系列临床综合征,严重者出现休克症状,威胁着患者的生命健康。根据目前最新指南,PTE治疗仍然是以溶栓和抗凝为主。指南推荐:对于高危或中高危PTE患者可采用再灌注溶栓治疗^[2]。在临床上,国内多采用指南推荐的RT-PA 100 mg静脉溶栓,或目前王辰院士推荐的RT-PA 50 mg静脉溶栓治疗,但对于介入科及心内科医师,多采用介入联合小剂量尿激酶持续溶栓治疗。目前临床缺乏大规模临床研究对比两种溶栓治疗的有效性及其安全性。

本研究采用回顾性研究,搜集从2013年1月—2017年4月急性中高危PTE患者,根据治疗方式不同,分为两组:介入联合小剂量尿激酶+低分子肝素+华法林治疗组和RT-PA 100 mg+低分子肝素+华法林治疗组。分别治疗10 d后,观察两组D-二聚体变化及Mastora指数变化。结果显示:两组均能改善Mastora指数,且D-二聚体下降的差值也有统计学意义,即两种治疗均有效;进一步分析疗效,尿激酶组患者治疗10 d血栓溶解程度高于RT-PA组。分析其原因可能如下:RT-PA优先选择性地激活血凝块表面的纤溶酶原,溶解血栓,可改善肺动脉压,动静脉氧合,肺灌注,从而缓解症状^[3]。而尿激酶直接作用于内源性纤维蛋白溶解系统,能催化裂解纤溶酶原成纤溶酶,发挥溶栓作用,恢复组织的血液再灌注,从而改善心肺循环的血流动力学,阻止PTE的发展。研究报道,溶栓联合抗凝疗法可加快血栓的溶解,增强肺毛细血管的功能,改善深静脉瓣的生理功能,从而提高疗效,降低患者病死率^[4]。局部予以尿激酶,血栓部位有效浓度高,序贯持续给药维持一定的药物浓度,既有效,不良反应也小。当然,本研究所用药物剂量是否为最优剂量,目前尚无进一步研究。

D-二聚体高低并不能反映病情的严重程度,D-二聚体与PTE的堵塞程度无相关性。在出血并发症上,介入联合小剂量尿激酶溶栓+低分子肝素+华法林出血并发症不多,而国外指南推荐RT-PA 100 mg组出血并发症较多,多为皮肤黏膜出血,没有颅内出血等大出血,这与国内外学者研究一致^[5],两者有

统计学差异。分析其原因可能:肺栓塞后,体内凝血及抗凝系统发生失衡,促凝反应强烈。100 mg RT-PA对局部新鲜血栓溶解作用较强,短期应用,血浆内浓度高,有很好的溶解血栓作用,但同时也增加了出血风险。而尿激酶催化纤溶酶原中的精氨酸键断裂,形成血纤维蛋白溶酶,分解血凝块的纤维蛋白聚合物,并且可能参与纤维蛋白溶解以外的过程,对相对较老的血栓有一定溶解作用,其血浆半衰期仅20 min,小剂量持续应用后,血浆内可持续存在溶栓效应,因浓度低,既达到溶栓效果,也可以避免大出血风险,发生出血后可以予以拮抗治疗^[6]。

本研究入选病例数较少,研究时间相对较短,年龄均偏轻,因此,需进一步对老年急性中高危PTE患者溶栓治疗和出血不良反应进行评估,进而采取合理、有效的治疗方法。

[参考文献]

- [1] Adibi A, Nouri S, Moradi M, et al. Clinical and echocardiographic findings of patients with suspected acute pulmonary thromboembolism who underwent computed tomography pulmonary angiography [J]. *J Res Med Sci*, 2016,21:118
- [2] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016,44(3):197-211
- [3] 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
- [4] Vedantham S, Piazza G, Sista AK, et al. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1):68-80
- [5] Dilektaşlı AG, Demirdoğru Cetinoglu E, Acet NA, et al. Catheter-directed therapy in acute pulmonary embolism with right ventricular dysfunction: a promising modality to provide early hemodynamic recovery [J]. *Med Sci Monit*, 2016,22:1265-1273
- [6] Mohan B, Chhabra ST, Aslam N, et al. Mechanical breakdown and thrombolysis in subacute massive pulmonary embolism: A prospective trial [J]. *World J Cardiol*, 2013, 5(5):141-147

[收稿日期] 2017-09-04