

肺栓塞: 影像学检查方案与治疗进展

(二) 肺栓塞治疗进展

张金山¹ 王艳萍² 于淼¹ 巩悦勤¹

肺栓塞的病理生理学变化相当复杂, 并且由于可能合并存在其他心肺疾患等因素的影响, 使得肺栓塞的治疗成为十分困难的临床问题。本文是文献综述《肺栓塞: 影像学检查方案与治疗进展》的第二部分, 以溶栓治疗为重点, 介绍有关肺栓塞治疗方面的进展。

肺栓塞的病理生理学与治疗目的

肺栓塞的病理生理反应取决于肺动脉血流受阻的程度、有无并存的心肺血管疾病以及在新鲜血栓部位聚集的激活血小板所释放的血管激素因子等。在无其他心肺疾患的情况下, 严重肺栓塞时, 肺动脉受阻导致右心室后负荷增加, 使得肺血管床减少 25% 或以上, 此时右心室压力、肺动脉压力增高以进行代偿。急剧升高的右心室后负荷导致右心室扩张, 心肌活动性下降, 三尖瓣闭锁不全, 造成右心室功能衰竭。此后右房压力升高, 心源性休克发生。存在其他心肺疾患时, 相对较小的栓子造成 1 或 2 支肺段动脉闭塞, 就可以造成相同的血流动力学改变^[1,2]。

肺栓塞患者的病程与预后难于估计。首次发作的肺栓塞即使不很严重, 也有可能进一步发展, 成为威胁到患者生命的严重状况; 小的肺动脉栓塞即使未能引起急性低氧血症或血液动力学状态变化, 也有可能引起长期持续存在的病变。因此, 一旦怀疑肺栓塞, 临床医生必须始终保持对发生猝死或病变长期迁延可能性的清醒认识^[1,2]。

肺栓塞治疗有三方面的目的: ①防止新的血栓形成, ④防止造成栓塞的栓子进一步增大, ④减少和防止因肺栓塞血管闭塞或心肺功能衰竭造成的病变长期存在。对于急性肺栓塞患者, 首要治疗目的在于通过清除和溶解肺血管床内的血栓栓子,

减轻血液动力学状态改变的病理变化^[1,2]。

肺栓塞治疗进展

一. 药物治疗

1 抗凝治疗

肺栓塞患者的传统治疗方法是予以肝素进行抗凝治疗。近年来, 通过化学合成或生物化学等高新技术, 已制备出多种抗凝药物, 用于血栓栓塞性疾病的治疗(表 1)。其中, 低分子量肝素的出现在静脉血栓临床治疗方面开辟了一个新的领域。与传统的肝素相比, 低分子量肝素对于血小板的作用要轻微的多, 故用于血小板异常的患者。低分子量肝素的主要优点是具有更好的生物活性以及较长的半衰期, 使其在通过皮下途径预防血栓形成方面的作用更好^[1]。

单独采用抗凝治疗时, 内源性纤维溶解过程被启动, 使肺动脉内血栓溶解。然而, 内源性纤维溶解系统可因纤维蛋白溶酶原激活剂抑制因子的增加、或由于抗血小板因子(如 C 蛋白以及 S 蛋白的缺乏而受损, 故血栓溶解程度有限。抗凝治疗应与溶栓疗法联合应用, 以取得好的治疗效果^[1,2]。

2 溶栓治疗

溶栓药物与肝素不同, 可以同时清除在深静脉和肺循环中的血凝块。肝素对于出血停止后已经形成的血凝块没有作用, 而溶栓药物则可以在血凝块变成完全成熟之前将其溶解。但溶栓药物并不能防止新的血栓再次堆积, 因此在溶栓治疗的同时应采用全剂量肝素给予抗凝治疗。

一些大的前瞻性研究和随访研究已经证实, 与单纯应用肝素治疗相比, 溶栓药物可以改善肺血流动力学状态, 使气体交换正常化, 降低右心室功能衰竭的危险, 并可使患者的活动力得到改善。溶栓治疗与肝素治疗比较, 在降低肺栓塞致死

率方面的优势具有非常显著的统计学意义。许多研究结果表明, 溶栓药物, 而非肝素可使肺部循环状态恢复到发生肺栓塞之前的水平^[1,2]。溶栓治疗可以带来肝素所不能达到的血凝块迅速溶解, 使血液动力学方面更为迅速的好转。但是, 目前采用的溶栓药物治疗仍然十分有限, 仅占病例总数的 10%。这种情况一部分是因为在大多数医院每年只有少量严重肺栓塞患者, 大多数临床医生对溶栓药物的使用仍无经验。此外, 尚无可靠材料证实溶栓治疗确可降低死亡率^[1-3]。

溶栓治疗药物剂量可为固定剂量(链激酶与重组型组织纤维蛋白酶原激活剂)或由体重决定(尿激酶)。肺栓塞的溶栓治疗与急性心梗的治疗不同, 可以在发病 14 天内安全地进行。发病时间较长的患者对于治疗的反应与发病后即刻接受药物治疗者同样好^[3]。

美国食品与药物联合会(FDA)推荐 3 种溶栓治疗方案: ①链激酶(1977): 250 000 IU 于 30min 内团块状注入, 随后以 100 000/h 滴注 24h; ④尿激酶(1978): 4 400 IU/kg, 10min 内团块状注入, 随后以 4 400 IU/kg 持续滴注 18~24h; ④重组型组织纤维蛋白酶原激活剂(recombinant human tissue plasminogen activator, rtPA, 1990): 100mg, 在 2h 内静脉滴注。

3 种溶栓药物均可导致血栓溶解, 但据报道链激酶疗效稍差, 出血性合并症较其它两药为多。尿激酶与 rtPA 是目前临床上应用最多的溶栓药物。rtPA 的半衰期非常短, 它在发生心肌梗塞、需要进行搭桥的患者中有良好的安全纪录。有研究报告采用 100mg rtPA 在 2h 内给予可比 24h 内注入更为安全有效。该研究同时证实, rtPA 在被从循环中清除之后仍可有持续的溶栓作用。短时间给药使溶栓效果增加, 而需要输血的病例减少。超高剂量尿激酶(3 000 000 IU, 2h 内给予; 前 1 000 000 IU 在 10min 内以团块状注射的方式给予)

¹ 100853 中国人民解放军总医院放射科

² 100853 北京 307 医院放射科

表 1* 抗血栓形成药物与机械器械

肝素类药物	采用生物技术合成的蛋白
低分子量肝素	组织型纤维蛋白酶原激活剂
中分子量肝素	水蛭素, 突变物及碎片
高分子量肝素	C 蛋白与 S 蛋白
化学改型肝素	纤维蛋白酶原调节剂
硫酸皮肤素	纤维蛋白酶原调节剂/纤维蛋白酶复合物
肝素	抗凝血酶原 III
半合成肝素偶合物	抗凝血酶原 III- 肝素复合物
化学合成抗血栓形成低寡糖	重组肝素协同因子 II
糖酐酯	纤维蛋白酶原调节剂
合成高硫酸酯复合物	靶物为葡萄糖蛋白的蛋白与缩氨酸
聚阴离子药物	生理的和机械的有器械
海藻糖	血管成形术与硬化斑块切除术
生物技术衍生的氨基糖原糖甙类生物	连续加压装置
氨基糖原糖甙与其他药物的结合物	内皮种植
抗血小板药物	声波
Ticlopidine 和同类抗血小板药物	激光
Pletal 和同类磷酸二酯酶抑制剂	支架
前列腺素调解剂	血管扩张剂
二十碳 11- 烯酸和同类药物	新的药物输入系统与构成
Ω-3 脂肪酸和鱼油类产物	口服
靶物为生物膜葡萄糖蛋白的抗体	经皮
调节血小板功能的缩氨酸及蛋白	连续释放
内皮表面调节剂	靶物特异性抗血栓形成药物(抗体介导)
核酸衍生物	能够向靶区输入药物的导管与器械
硫化粘多糖混合物	联合疗法治疗血栓形成性疾患
去氧加压素和同类缩氨酸	肝素/ 抗血小板药物
生长因子类缩氨酸	华法令/ 抗血小板药物
蛋白降解物	溶栓剂/ 肝素
维生素	溶栓剂/ 抗血小板药物
血液粘滞度调节剂	重组药物复合物
合成及自然多聚体	水蛭素/ 抗血栓形成药物
己酮可可硷	水蛭素/ 靶物为葡萄糖蛋白的抗体
毒素(纤维降解物)	
高分子电解质	

* Current trends in antithrombotic drug and devices development. Sminars in Thrombosis and Hemostasis 1996, 22(suppl 1): p5

被证实与在 2h 内给予固定剂量的重组型组织纤维蛋白酶原激活剂同样有效而安全。

关于给药途径是否可带来治疗效果上的差别, 有报道认为通过周围静脉给药与通过肺动脉导管给药无明显差别^[4], 但另外一些研究认为, 通过肺动脉导管局部给药可以得到更好的疗效。对于动脉循环血栓溶解的实验研究发现, 在血栓内部进行溶栓治疗药物灌注似乎是最为有效的方法, 不仅可使血栓内药物中浓度增高, 而且全身副作用最小。同样, 肺内注药可减少药物进入侧枝循环所造成的损失, 因此可以减少整体剂量。所有这些可以使得血栓迅速溶解, 症状减轻, 出血性并发症降低, 同时可以节约治疗费用^[3,5]。

3. 关于抗凝治疗与溶栓治疗的适应证与禁忌证

抗凝治疗 一旦临床高度怀疑肺栓塞, 应马上对患者给予肝素治疗, 而不应

一味等待更明确的诊断。如不给予抗凝治疗, 急性血栓栓塞后数分钟甚或数秒钟内, 血栓栓子将会发生显著的增殖。在 48h 内给予抗凝治疗, 可使急性肺栓塞复发的危险性得到显著降低^[2,6,7]。

溶栓治疗 1980 年, 国际卫生协会 (National Institute of Health, NIH) 推荐在下列情况下对肺栓塞进行溶栓治疗: ① 肺叶或多个肺段的血流受阻, ④ 出现血液动力学改变时, 无需考虑肺栓塞的解剖范围^[8]。目前, 多数作者的看法是, 对于所有确诊为肺栓塞的患者, 即使病人初始临床症状处于稳定状态, 都应该考虑给予溶栓治疗。溶栓治疗可以被认为是临床高度怀疑肺栓塞患者的最有效的治疗方法^[8,12]。

通常应在有足够的证据表明深静脉血栓或肺栓塞时进行溶栓治疗, 但是溶栓治疗开始与否更多的取决于病人的临床症状。肺栓塞引起严重低氧血症或低血

压时, 标准的治疗方法是立即开始溶栓治疗。当病人处在不稳定状况下时, 迅速建立诊断对于挽救生命是非常重要的。对疑诊为严重的肺栓塞的患者, 在患者接近垂死状态时, 临床医生应该毫不迟疑的给予溶栓治疗^[8,11]。

抗凝治疗与溶栓治疗的禁忌证见表 3。

二. 介入治疗

1. 经导管植入下腔静脉滤器

若肺栓塞或深静脉血栓栓塞患者因存在禁忌证而不能接受抗凝治疗, 可以通过导管向下腔静脉内植入过滤装置, 以期在大的血栓进入肺循环前将其捕获。表 4 所列放置腔静脉过滤装置的适应证^[1]。

2 其他介入治疗方法

曾有文献报道通过经皮经血管成形导管进行经皮经静脉血栓切除术和利用溶栓导丝进行经导管机械溶栓成功^[12,13]。Inoue 等^[13]报道, 经导管血栓抽吸术与机械溶栓的成功率分别为 25% 和 100%。Isoda 等对 1 例急性严重肺栓塞患者, 采用经皮腔内成形球囊导管进行机械溶栓获得成功^[4]。这些经验表明, 介入疗法在肺栓塞的治疗中很有前途, 可在药物溶栓治疗失败或存在溶栓治疗禁忌证的情况下选择应用。

通过导管进行机械溶栓时, 近端大血栓被溶解而消散, 使肺部血流灌注量明显提高。在此过程中, 小的血栓碎片虽将进入周围肺动脉, 有可能引起远端微小肺动脉栓塞, 但周围肺血管的体积远较血栓的体积为大, 这种微小栓塞并不引起严重后果, 而且血栓消散后血管畅通, 右心功能得到改善, 患者从中得到的益处远胜于微小栓塞可能带来的损失^[4]。

表 3* 肺栓塞或深静脉血栓栓塞患者植入腔静脉滤器的适应证

伴有抗凝治疗禁忌证
对抗凝治疗不敏感
抗凝治疗后仍有血栓栓塞复发
深静脉内有大的、可自由漂移的血栓栓子自卵圆孔进入动脉系统造成的栓塞
慢性肺栓塞引起的慢性肺动脉高压
不能承受增加肺部负担的心肺功能衰竭

* Acute pulmonary embolism. Aggressive therapy with anticoagulants and thrombolytics. Postgraduate Medicine 1995, 97, p66

表 2* 肺栓塞患者采用肝素或溶栓药物治疗的禁忌证

临床表现	分期	肝素	溶栓药物
压迫止血不能停止 的体表出血	活动期	绝对禁忌证	绝对禁忌证
	0~ 2 周	非禁忌证	相对禁忌证
	> 2 周	非禁忌证	非禁忌证
体内出血	活动期	绝对禁忌证	绝对禁忌证
	0~ 2 周	相对禁忌证	相对禁忌证
	> 2 周	非禁忌证	非禁忌证
神经外科或 眼部手术	0~ 2 周	相对禁忌证	绝对禁忌证
	2~ 6 周	相对禁忌证	相对禁忌证
	> 6 周	非禁忌证	非禁忌证
实质脏器活检	0~ 2 周	相对禁忌证	绝对禁忌证
	2~ 6 周	非禁忌证	相对禁忌证
	> 6 周	非禁忌证	非禁忌证
大量使用肝素导致 血小板减少	任何时候	绝对禁忌证	非禁忌证
大创伤或大手术	0~ 2 周	非禁忌证	相对禁忌证
	> 2 周	非禁忌证	非禁忌证
大动脉穿刺	在鞘内进行时	非禁忌证	非禁忌证
	0~ 2 周	非禁忌证	相对禁忌证
	> 2 周	非禁忌证	非禁忌证
妊娠	进行时	非禁忌证	相对禁忌证
	0~ 2 周	非禁忌证	相对禁忌证
	> 2 周	非禁忌证	非禁忌证

* Acute pulmonary embolism. Aggressive therapy with anticoagulants and thrombolytics. Postgraduate Medicine 1995, 97: p65

三. 外科手术治疗

当确诊为肺栓塞的患者处在不稳定状态下,应立即进行溶栓治疗或急诊外科血栓切除术以清除血栓。在这种情况下,进行治疗的益处远大于相对禁忌证所可能带来的危险^[2, 4, 12, 13]。

1. 急诊血栓切除术

封闭式心肺复苏不能使血液通过闭塞的肺循环,因此,肺栓塞引起心脏功能异常是立即进行开胸术的确切指征。按摩肺动脉可清除近端血栓,并且有可能部份减轻右心室流出道的急性梗阻。如果病人存活,就应该进行血栓外科切除术^[2, 4, 12, 13]。由于这一手术死亡率很高,故应作为有溶栓治疗绝对禁忌证或病人情况不允许进行溶栓治疗时的最后选择^[4, 5, 8, 12]。

2. 建立心肺旁路通道

对于肺栓塞造成的心肺功能衰竭,建立股静脉-股动脉心肺旁路通道是一种很好的方法,因为它可以提供灌注和气体交换,使病人能够等待更进一步的治疗。由于在建立侧枝通道时造成的股静脉和动脉导管孔洞,在成功地溶解了血凝块之

后,应将患者置于密切监视下,直到全身溶栓效果终止^[4, 13]。

小 结

1 急性肺栓塞患者有发生早期死亡或长期持续发病的危险。适当的治疗可以降低死亡率和长期发病率。一旦疑诊为肺栓塞,应立即给予肝素进行抗凝治疗。

2 溶栓治疗可以被认为临床高度怀疑肺栓塞患者的最有效的治疗方法。溶栓治疗应发现下肢深静脉血栓或肺栓塞证据时即刻开始,不应因等待进一步明确诊断而延误。

3 肺栓塞引起严重低氧血症或低血压时,标准的治疗方法是立即开始溶栓治疗。对于不稳定的肺栓塞患者,如果有溶栓治疗的绝对禁忌证或溶栓治疗失败时,可以采用外科血栓切除术。

4 存在溶栓治疗的绝对禁忌证或溶栓治疗失败时,采用介入方法进行经导管溶栓或血栓抽吸是有前途的治疗方法。

5 当肺循环被血栓闭塞时,标准的封闭式心肺复苏不能奏效。此时对于肺栓

塞引起全心功能紊乱的患者,应该进行急诊血栓切除或建立股静脉-股动脉心肺旁路通道。

参考文献

1 Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolism. Progress in Cardiovascular Diseases, 1991, 34: 113-134.

2 Handler JA, Field CF. Acute pulmonary embolism. Aggressive therapy with anticoagulants and thrombolytics. Postgraduate Medicine, 1995, 97: 61-72.

3 Hartmannsgruber WBM, Trent FL, Stolfus DP. Thrombolytic therapy for treatment of pulmonary embolism in the postoperative period: case report and review of the literature. Journal of Clinical Anesthesiology, 1996, 8: 669-674.

4 Isoda K, Satomura K, Hamabe A, et al. A case of acute massive pulmonary thromboembolism treated by mechanical clot fragmentation using a percutaneous transluminal angioplasty balloon. Jpn Circ J, 1997, 61: 531-535.

5 Bookstein JJ, Fellmen B, Roberts A, et al. Pulse Spray pharmaomechanical thrombolysis: preliminary clinical results. AJR, 1989, 152: 1097-1100.

6 Dalen JE. When can treatment be withheld in patients suspected pulmonary embolism? Arch Intern Med, 1993, 153: 1415-1418.

7 Miller GAH, Sutton GC, Kerr IH, et al. Comparison of streptokinase and heparin in the treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. BMJ, 1971, 2: 681-684.

8 Thrombolytic therapy in thrombosis: a National Institute of Health consensus development conference. Ann Intern Med, 1980, 93: 141-144.

9 Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, et al. Randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. Lancet, 1988, 2: 293-298.

10 Fareed J. Current trends in antithrombotic drug and devices development. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 1996, 22(suppl 1): 3-8.

11 Aschauer M, Pilger E, Szolar DH, et al. Extended infusion of rtPA lysis of pulmonary emboli: influence of time after onset of symptoms on outcome. Cardiovasc Intervent Radiol, 1995, 18: 288-290.

12 Nakasaki Y, Higo M, Yamamoto M. A case report of acute massive pulmonary embolism successfully treated by mechanical clot fragmentation using a percutaneous transluminal angioplasty balloon. Jpn Circ J, 1997, 61: 531-535.

ly treated with transvenous pulmonary embolism by catheter. Koku to Junkan Junkan, 1989, 37: 1363-1366.

13 Inoue I, Takanashi A, Inoue T, et al. Strategy of treatment for acute massive pulmonary embolism

in patients with contradiction for thrombolysis. J Jpn Coll Angiol, 1994, 34: 875-879.

(1999-06-08 收稿)