

• 专家共识 •

# 《中国心肺复苏专家共识》之静脉血栓栓塞性 CA 指南



中国研究型医院学会心肺复苏专业委员会

执笔人: 米玉红 王立祥 程显声

100029 首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心(米玉红); 100039 北京, 解放军总医院第三医学中心(王立祥); 100037 北京, 中国医学科学院阜外医院(程显声)

通讯作者: 王立祥, Email: wjjjw@163.com

基金项目: 北京市教育委员会科技发展计划一般项目(KM201710025016); 全军医学科技“十二五”心肺复苏重点项目(BNS11J077)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.001

**Chinese expert consensus on cardiopulmonary resuscitation for venous thromboembolism induced cardiac arrest** Specialized Committee of Chinese Research Hospital Association; Mi Yuhong, Wang Lixiang, Cheng Xiansheng Emergency & Critical Care Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China (Mi YH); Emergency Center of the Third Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China (Wang LX); Fuwai Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China (Cheng XS)

Corresponding author: Wang Lixiang, Email: wjjjw@163.com

**Fund program:** Beijing Education Commission Science and Technology Development Planning Project of China (KM201710025016); Military Medical Science and Technology Project during the 12th Five-Year Plan Period (BWS11J077)

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓形成(deep venous thromboembolism, DVT)和肺动脉血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PE)。临床上因为栓子性质不同分为血栓栓塞、脂肪栓塞、羊水栓塞、菌栓、瘤栓甚至空气栓塞,本节重点探讨 PE。PE 突出特点为高发病率(仅次于心、脑血管疾病的第 3 种血管性疾病)<sup>[1-2]</sup>和高病死率(仅次于肿瘤及心肌梗死),并成为导致医院内患者非预期死亡的主要疾病<sup>[3]</sup>。基于 VTE 可防、可治、可控的特点,及早识别院内、院外高危人群及早预防避免发病、及时识别发病患者及时治疗降低病死率至关重要,而鉴于 VTE 引发心脏停搏(cardiac arrest, CA)的高病死率,如何因人而异、因地制宜地实施 CA 前期预警、预识、预防的心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)“三预”方针,开展 CA 中期标准化、多元化、个体化的 CPR“三化”方法,采用 CA 后期复生、超生、延生的 CPR“三生”方略,提高 VTE 引发致死性 CA 的防治成功率已成为业界专家学者的共识。为此,由中国研究型医院学会心肺复苏专业委员会组织,联合中国老年保健协会心肺复苏专业委员会、中华医学会科学普及分会心肺复苏专家指导委员会、北京医学会灾难医学与心肺复苏分会、全军重症医学专业委员会心肺复苏学组、武警部队危重病专业委员会心肺复苏学组等组成《中国心肺复苏专家共识》编委会,特颁布《中国心肺复苏专家共识》之静脉血栓栓塞性 CA 指南》。

## 1 VTE 的“三预”方针

### 1.1 预警: VTE 高危人群为高龄、肥胖、久坐(每天 $\geq 4$ h)

或者久卧(各种原因导致的卧床、制动 $\geq 3$  d)患者,接受髋关节或膝关节置换术、接受冠状动脉旁路移植术或心脏瓣膜置换术、存在明确 VTE 家族史或既往病史者、存在慢性心脏或肺脏基础疾病者、活动期肿瘤或孕期等患者,均视同为高危人群。住院患者的 VTE 分层中,依据属于内科患者还是外科患者也有不同的评分标准(表 1~2)<sup>[2-4]</sup>,如: Padua 评分主要针对内科患者: 0~3 分为 VTE 低危人群,  $\geq 4$  分为 VTE 高危人群; Caprini 评分主要针对外科患者: 0~2 分为 VTE 低危人群, 3~4 分为 VTE 中危人群,  $\geq 5$  分为 VTE 高危人群。

表 1 内科住院患者静脉血栓栓塞症(VTE)风险评估表(Padua 评分表)

危险因素	评分(分)
活动期肿瘤,患者先前有局部或远端转移和(或)6个月内接受过化疗和放疗	3
VTE 既往史	3
制动,患者身体原因或遵医嘱需卧床休息至少 3 d	3
已有血栓形成倾向,抗凝血酶缺陷症,蛋白 C 或蛋白 S 缺乏, Leiden V 基因、凝血酶原 G20210A 突变、抗磷脂抗体综合征	3
近期( $\leq 1$ 个月)创伤或外科手术	2
年龄 $\geq 70$ 岁	1
心脏和(或)呼吸衰竭	1
急性心肌梗死和(或)缺血性脑卒中	1
急性感染和(或)风湿性疾病	1
肥胖(BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	1
正在进行激素治疗	1

注: BMI 为体重指数; 0~3 分为低危,  $\geq 4$  分为高危

表2 手术患者静脉血栓栓塞症(VTE)风险评估表(Caprini评分表)

危险因素	评分(分)
年龄41~60岁,小手术,BMI>25 kg/m <sup>2</sup> ,腿肿胀,静脉曲张,妊娠或产后,有不明原因或者习惯性流产史,口服避孕药或激素替代疗法,脓毒症<1个月,严重肺病(包括肺炎)<1个月,肺功能异常,急性心肌梗死,充血性心力衰竭<1个月,炎性肠病史,卧床的患者	1
年龄61~74岁,关节镜手术,大型开放手术(>45 min),腹腔镜手术(>45 min),恶性肿瘤,卧床不起(>72 h),石膏固定,中央静脉通路	2
年龄≥75岁,VTE既往史,VTE家族史,Leiden V基因突变,凝血酶原G20210A突变,狼疮抗凝物阳性,抗心磷脂抗体阳性,血清同型半胱氨酸升高,肝素诱发的血小板减少症,其他先天性或获得性血栓形成倾向	3
卒中<1个月,择期关节置换术,髌、骨盆或下肢骨折,急性脊髓损伤<1个月	5

注: BMI为体重指数

1.2 预识: 预识的关键环节是基于对症状的准确判读<sup>[2-4]</sup>。必须强调的是,部分DVT或者PE患者可以表现为无症状,很难及时诊断。

DVT的主要症状: 当出现下肢肿胀、坠痛或者明显不对称性水肿(两侧周径差值≥3 cm)等时应该考虑到下肢DVT可能,可以通过下肢DVT诊断的Wells评分进一步评估可能性(表3),确诊需要进行双下肢静脉超声或者双下肢静脉造影检查证实。

表3 下肢深静脉血栓形成(DVT)诊断的临床特征评分(Wells评分)

病史及临床表现	评分(分)
肿瘤	1
瘫痪或近期下肢石膏固定	1
近期卧床>3 d或近4周内大手术	1
沿深静脉走行的局部压痛	1
全下肢水肿	1
与健侧相比,小腿周径增大>3 cm	1
DVT病史	1
凹陷性水肿(症状侧下肢)	1
浅静脉侧支循环(非静脉曲张)	1
与下肢DVT相近或类似的诊断	-2

注: 临床可能性评价≤0分代表低度,1~2代表中度,≥3分代表高度;若双侧下肢均有症状,以症状严重的一侧为准

PE的主要症状: PE典型症状(胸痛、咯血合并呼吸困难三联征)非常少见,临床上具备三联征的患者几乎不到15%。而表现更多的是不明原因的活动后胸闷气短、不明原因的肺动脉高压、不明原因的晕厥等症状,甚至表现为不明原因的心动过速、不明原因的心房颤动(房颤)等。正是因为PE的突出特点是症状或体征的不典型性,所以很容易被误诊为其他疾病,如冠状动脉粥样硬化性心脏病、肺炎、胸膜炎、心力衰竭等。PE的识别需要借助于Wells评分进行初筛,以评估PE的可能性。采用Wells评分的三分法时,Wells评分≥7分为PE的高风险患者(78.4%),2~6分为中度风险患者(27.8%),<2分为低风险患者(3.4%)。采用Wells评分的二分法时,当评分<4分(或简易评分0~1分)为PE低风险患者,≥4分(或简易评分≥2分)考虑PE高风险患者(表4)。高度可能者需要通过肺动脉增强CT(computed tomographic pulmonary angiography, CTPA)、肺灌注/通气显像或者肺动脉增强核磁(magnetic resonance pulmonary

angiography, MRPA)检查。中/低度可能者可以根据D-二聚体进一步排除(图1~2)。

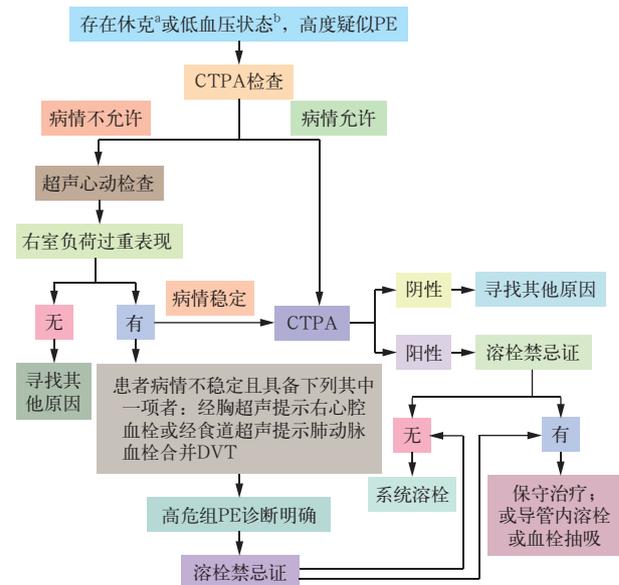
表4 肺动脉血栓栓塞症(PE)诊断的临床特征评分

Wells评分	原始版评分(分)	简化版评分(分)
PE或DVT病史	1.5	1
HR ≥ 100次/min	1.5	1
4周内制动或手术	1.5	1
咯血	1.0	1
活动期肿瘤	1.0	1
DVT症状与体征	3.0	1
PTE较其他诊断可能性更大	3.0	1

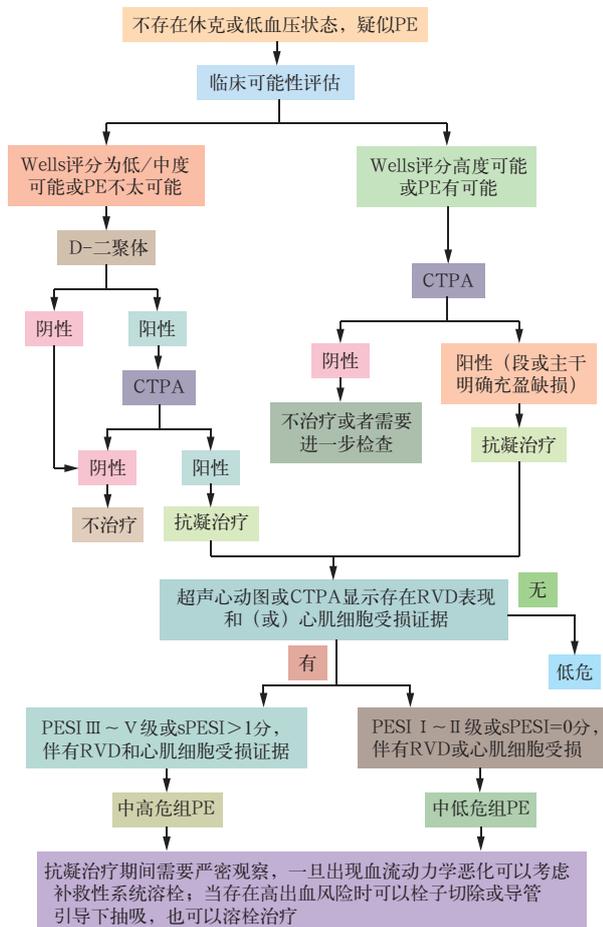
临床可能性	原始版评分(分)	简化版评分(分)
三分法		
低度可能	<2	不适用
中度可能	2~6	不适用
高度可能	≥7	不适用
二分法		
低度可能	<4	0~1
高度可能	≥4	≥2

注: DVT为深静脉血栓形成,HR为心率



注: a 休克定义为收缩压≤90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);  
b 低血压状态定义为收缩压下降40 mmHg持续15 min以上;  
PE为肺动脉血栓栓塞症,CTPA为肺动脉增强CT,  
DVT为深静脉血栓形成

图1 存在休克或低血压状态高度疑似PE诊治流程



注: PE 为肺动脉血栓栓塞症, CTPA 为肺动脉增强 CT, RVD 为右室功能不全, PESI 为肺栓塞严重程度指数, sPESI 为简易肺栓塞严重程度指数

图2 不存在休克或低血压状态疑似 PE 诊治流程

**1.2.1 PE 的危险分层:** 传统对 PE 的分类如“大块 PE、次大块 PE、非大块 PE”主要是强调脱落血栓的大小,但是单纯通过脱落血栓直径来反映栓子对机体的危害程度存在很大的缺陷,对于心肺储备功能差的患者,即便是很小的栓子脱落也会出现很明显的症状。为了更全面地从病理生理角度对急性 PE 的危险程度进行评估,2008 年欧洲心脏病协会(European Society of Cardiology, ESC)依据病死率的不同,对 PE 的危险分层赋予了新的概念<sup>[1]</sup>,一直沿用至今,并在 2014 年 ESC 的相关指南中不断完善<sup>[2]</sup>。目前 PE 的分类方法主要是依据 PE 是否伴有血流动力学障碍分为高危组、非高危组;非高危组又以是否合并右室功能不全(right ventricular dysfunction, RVD)或存在心肌细胞受损证据分为中危组和低危组。高危组 PE 定义为存在血流动力学障碍或伴有低血压状态[如收缩压(systolic blood pressure, SBP) < 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或降低 40 mmHg 持续 15 min 以上并需要血管活性药物维持]<sup>[1-2]</sup>。中危组 PE 定义为存在 RVD 和(或)脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肌钙蛋白 I(troponin I, TnI)升高等证据者;低危组 PE 定义为不伴有血流动力学障碍或右室负荷过重及心肌损伤等表现

者。3 组患者中,低危组 PE 患者因危险程度及恶化可能性均比较低,建议无需住院治疗;高危组 PE 患者属于危险程度最高、病死率最高的一组;中危组 PE 患者血压正常、住院比例最高,貌似病情“稳定”,但急性期仍会有 3%~15% 出现血流动力学恶化甚至死亡,所以主张中危组 PE 患者的急性期应予住院观察及治疗。2014 年 ESC 指南在原有的基础上将肺栓塞严重程度指数(pulmonary embolism severity index, PESI)及简易肺栓塞严重程度指数(simplify pulmonary embolism severity index, sPESI)纳入危险分层,主要是将 2008 年 ESC 指南中原有的中危组细分为中低危组和中高危组,即在 PESI III~V 级或 sPESI > 1 分,伴有 RVD、BNP、TnI 升高均阳性时定义为中高危组;而在 PESI I~II 级或 sPESI = 0 分,伴 RVD、BNP、TnI 升高 3 项中任何一项阳性时定义为中低危组<sup>[2]</sup>。详见图 1~2 和表 5~7。

表 5 急性肺动脉血栓栓塞症(PE)危险程度分层

死亡危险	休克或低血压	PESI III~V 级或 sPESI > 1 分	RVD	心肌损伤	推荐治疗
高危(>15%)	+	+	+	+	溶栓或肺动脉血栓摘除术
中危(3%~15%)	-	+	+	+	住院治疗
低危(<1%)	-	-	-	-	早期出院或门诊治疗

注: PESI 为肺栓塞严重程度指数, sPESI 为简易肺栓塞严重程度指数, RVD 为右室功能不全

表 6 急性肺动脉血栓栓塞症(PE)危险分层的常用指标

项目	危险分层指标
临床表现	休克 低血压(SBP < 90 mmHg, 或 SBP 下降超过 40 mmHg 持续 15 min 以上, 或 HR < 40 次/min, 需要使用血管活性药物维持血压)
右室功能不全征象	超声心动图提示右室扩张(RV/LV ≥ 0.9) CT 提示右室扩张 右心导管检查提示右室压力过高 BNP 或 NT-proBNP 升高
心肌损伤标志	TnI 或 TnT 阳性

注: SBP 为收缩压, HR 为心率, RV/LV 为右室横径/左室横径比值, BNP 为脑钠肽, NT-proBNP 为 N 末端脑钠肽前体, TnI 为肌钙蛋白 I, TnT 为肌钙蛋白 T; 1 mmHg=0.133 kPa

**1.2.2 PE 的诊断方法<sup>[1]</sup>:** 确定需要进行确诊检查(如 CTPA、肺灌注/通气显像等)的前提是对最初基本检查的准确判断,这也是对临床医生在 PE 基本检查方面所具有真实功底的最佳考验,有必要在此解析一下。

**1.2.2.1 基本检查<sup>[1-2]</sup>:** PE 最大的特点就是临床表现缺乏特异性。为了避免过诊甚至增加造影剂肾病的风险,进行基本检查的初筛很有必要。基本检查包括血气分析、D-二聚体、心电图、胸片、超声心动图等 5 项手段。正确理解及准确分析上述基本检查在 PE 诊断方面的特征性变化及局限,对尽早识别 PE、判断 PE 变化至关重要。① 心电图: 典

表 7 肺栓塞严重程度指数 (PESI) 及简易肺栓塞严重程度指数 (sPESI) 评分

预测因素	PESI 评分(分)	sPESI 评分(分)
个体因素		
年龄	年龄数字	+1 (年龄 > 80 岁)
男性	+10	
合并症		
肿瘤	+30	+1
心力衰竭	+10	+1
慢性肺病	+10	+1
临床特征		
HR ≥ 110 次 /min	+20	+1
SBP < 100 mmHg	+30	+1
呼吸频率 ≥ 30 次 /min	+20	
体温 < 36 °C	+20	
精神状态改变	+60	
SaO <sub>2</sub> < 0.90	+20	+1

注:HR 为心率, SBP 为收缩压, SaO<sub>2</sub> 为动脉血氧饱和度; 1 mmHg=0.133 kPa。PESI 评分 < 66 分(级别 I) 为很低危, 66~85 分(级别 II) 为低危, 86~105 分(级别 III) 为中危, 106~125 分(级别 IV) 为高危, >125 分(级别 V) 为极高危。sPESI 风险等级分类: 低风险组(0 分), 患者死亡风险 1.1%, 复发性栓塞或非致命性出血风险 1.5%; 高风险组(≥1 分), 患者死亡风险 8.9%, 具备 sPESI 任何一项即为高危。

型的心电图表现为 S<sub>I</sub>Q<sub>III</sub>T<sub>III</sub> 征象的 PE 不足 15%~20%, 更多见的心电图表现为窦性心动过速和(或)V1~4 导联 T 波改变或 ST 段异常和(或)完全或不完全性右束支传导阻滞、肺型 P 波或者房颤等。需要强调的是, 心电图的动态观察远比单次检查对 PE 诊断和治疗的指导意义更大。② 胸片: 典型 PE 的胸片表现大多为肺血管纹理变细、稀疏或消失, 肺野局部浸润影, 以胸膜为基底的实变影, 患侧膈肌抬高, 胸腔积液, 右下肺动脉干增宽, 肺动脉段膨隆, 右心室增大等征象。上述典型的 PE 胸片表现同样可以极不典型, 而胸片对 PE 诊断过程中真正的贡献在于可以帮助临床医生排除类似于 PE 症状的疾病, 如急性左心衰竭、气胸、胸腔积液等常见导致呼吸困难的疾病。③ 血气分析: PE 的血气分析多表现为低氧血症、低碳酸血症。需要注意的是, 在分析低氧血症时需考虑患者年龄、基础病、吸氧浓度及动脉血的送检时间。而动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO<sub>2</sub>) 会受到原有的肺功能的影响, 如慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pneumonia disease, COPD) 患者, 若基础状态即为 II 型呼吸衰竭, 在合并 PE 时 PaCO<sub>2</sub> 很可能在正常范围。需补充说明的是, 部分 PE 患者的血气分析也可完全正常, 解读基本检查不能过于僵硬。④ 超声心动图检查: 经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE) 直接征象包括: 右房、右室、甚至肺动脉可探及血栓; 间接征象包括: 右室扩大、右肺动脉直径增加、左室内径减小、室间隔运动异常、右室壁运动减弱、三尖瓣反流峰值速度 > 2.5 m/s。但其特异性低, 小的肺动脉血栓栓塞常无上述表现, 并受原有心、肺基础情况的影响,

所以有一定局限性。TTE 无创、可重复性好, 可以帮助临床医生动态观察 PE 患者的病情, 常用的指标有肺动脉收缩压、三尖瓣反流峰速、三尖瓣反流压差、肺动脉横径、右室横径/左室横径比值(right ventricular/left ventricular, RV/LV) 等。当出现肺动脉收缩压 ≥ 30 mmHg、三尖瓣反流峰速 > 2.5 m/s、三尖瓣反流压差 > 30 mmHg、肺动脉主干 > 30 mm 或者急性右心室扩张(RV/LV > 1) 等证据时有很大的意义。超声心动图还可以帮助医生进行鉴别诊断, 以除外左心性疾病、心包疾病等。⑤ D-二聚体: 作为继发纤溶亢进的重要指标, D-二聚体的阴性结果对急性 PE 有重要的排除诊断价值。D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子 XIII 交联后, 再经纤溶酶降解而来, 可反映体内血栓形成和纤维溶解情况。基于 D-二聚体属于动态的复合物, 并非单一化合物, 所以一次性血栓事件同样存在半衰期。D-二聚体是纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation product, FDP) 中唯一可以反映血栓形成后的机体自溶或药物溶栓效果的指标, 故将 D-二聚体作为反映筛选新血栓形成、溶栓效果的重要指标。另外, D-二聚体检测结果因受不同检测方法、不同危险分层、不同病理及生理状态的影响, 所以其阳性结果应考虑的因素有: 年龄、活动期肿瘤、创伤或术后患者、感染或炎症性疾病患者、孕妇或产后女性、是否有 DVT 病史等。50 岁以上的患者 D-二聚体的截断值(cut-off 值) 需对年龄进行校正<sup>[5]</sup>: cut-off 值 = 年龄(岁) × 10 μg/L。需要注意的是, 升高 cut-off 值降低了 CTPA 的使用概率, 但可能会增加亚段 PE 的漏诊率。所以 D-二聚体的 cut-off 值需要视患者具体的临床情况而定。

**1.2.2.2 确诊手段**<sup>[1-2,6-7]</sup>: CTPA 作为 PE 诊断手段日趋成熟, 有取代传统肺动脉造影的趋势。MRPA 虽具备了很多优势, 如可以用于孕妇、造影剂过敏或肾功能不全患者, 但由于检测结果受到操作者水平的限制, 所以尚不能广泛推广。肺灌注/通气显像对诊断肺亚段水平以下的栓塞具有很好的优势。单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT) 尤其是 SPECT/CT 可精确定位病变的位置、性质和程度, 将成为确诊 PE 的重要手段之一。

**1.3 预防:** 对患者进行 VTE 危险分层后, 应该及时给予生活方式的指导。住院患者院内 VTE 预防推荐意见见表 8<sup>[8-10]</sup>。

表 8 住院患者院内静脉血栓栓塞症(VTE) 预防推荐意见

VTE 发生风险	一般出血风险人群	高危出血风险或出血会导致严重后果的人群
非常低危	无需预防	无需预防
低危	机械预防措施	机械预防措施
中危	低分子肝素或机械预防措施	机械预防措施
高危	低分子肝素 + 机械预防措施	机械预防措施, 直至出血停止且可以加用抗凝药物为止
高危肿瘤手术	低分子肝素 + 机械预防措施, 且可延长低分子肝素至 4 周	
高危, 低分子肝素禁忌或无效者	磺达肝素钠、小剂量阿司匹林或机械预防措施; 或两者同时使用	

**1.3.1 一般预防措施<sup>[8]</sup>**:建议高危VTE人群改善生活方式,如体育锻炼、减肥、避免久坐、戒烟、戒酒、控制血糖、控制血脂等;对住院高危VTE患者普及预防静脉血栓知识教育,鼓励患者早期下床活动及功能锻炼,避免长期卧床。

**1.3.2 物理预防措施<sup>[8-9]</sup>**:具体措施为足底静脉泵、间歇充气加压装置及梯度压力弹力袜。利用机械性原理促使下肢静脉血流加速,减少血液滞留,降低下肢DVT发病率,推荐与药物预防联合应用。单独使用物理预防仅适用于合并凝血异常疾病、有高出血风险的患者。如果患侧肢体无法或不宜接受物理预防,可在对侧肢体实施物理预防方法。物理预防的禁忌证:充血性心力衰竭,肺水肿或腿部严重水肿;急性期下肢DVT、血栓(性)静脉炎或PE;间歇充气加压装置和梯度压力弹力袜不适用于腿部局部情况异常(如皮炎、坏疽、近期接受皮肤移植手术)、下肢血管严重的动脉硬化或其他缺血性血管病、腿部严重畸形。

**1.3.3 药物预防措施<sup>[1-2, 10]</sup>**:对出血风险高的患者应权衡预防下肢DVT与增加出血风险的利弊。

**1.3.3.1 普通肝素**:普通肝素可以降低DVT的发生风险,但治疗窗窄,使用时应高度重视以下问题:监测血小板计数,预防肝素诱发血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT)引起的出血;长期应用肝素可能导致骨质疏松;一般静脉持续给药,起始剂量为80~100 U/kg静脉注射,之后以10~20 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>的速度静脉泵入,以后每4~6 h再根据活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)进行调整,使其延长至正常参考值的1.5~2.5倍(表9)<sup>[8]</sup>。普通肝素可引起HIT。在使用的第3~6天复查血小板计数,HIT诊断一旦成立,应停用普通肝素。

表9 根据APTT调整普通肝素剂量的方法

APTT	普通肝素调整剂量
<35 s (<1.2倍正常参考值)	静脉注射80 U/kg,然后静脉滴注 剂量增加4 U·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>
35~45 s (1.2~1.5倍正常参考值)	静脉注射40 U/kg,然后静脉滴注 剂量增加2 U·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>
46~70 s (1.5~2.3倍正常参考值)	无需调整剂量
71~90 s (2.3~3.0倍正常参考值)	静脉滴注剂量减少2 U·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>
>90 s (>3.0倍正常参考值)	停药1 h,然后静脉滴注 剂量减少3 U·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>

注:APTT为活化部分凝血活酶时间

**1.3.3.2 低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)**:需要根据体重、肾功能调整剂量。皮下注射,使用方便。出血的不良反应该少,HIT发生率低于普通肝素,绝大多数患者无需监测。临床按体重给药,每次100 U/kg,12 h 1次,皮下注射;受肾功能影响,如肌酐清除率小于30 mL/min者慎用;严重出血并发症较少,较安全;无需常规监测凝血功能。

**1.3.3.3 直接静脉IIa因子抑制剂(如阿加曲班)**:相对分子质量小,能进入血栓内部,对血栓中凝血酶抑制能力强于肝

素。HIT及存在HIT风险的患者更适合。属于针剂,半衰期短,需要持续静脉滴注(静滴)并监测APTT(方法同肝素)。

**1.3.3.4 新型口服抗凝药[NOAC,如Xa因子抑制剂(利伐沙班)或IIa因子拮抗剂(达比加群)]**:为新型的口服抗凝制剂,具有剂量相对固定且与药物及食物相互作用少、无需常规监测等特点。

**1.3.3.5 维生素K拮抗剂**:目前临床最常使用的维生素K拮抗剂(如华法林),可用于下肢DVT的长期预防。价格低廉,但因治疗剂量范围窄,个体差异大,很容易受到食物或药物影响,故需定期监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。治疗首日常与LMWH或普通肝素联合使用,建议剂量为2.5~6.0 mg/d。2~3 d后开始测定INR,当INR稳定在2.0~3.0并持续24 h后停LMWH或普通肝素,继续华法林治疗;INR>3.0会增加出血危险,所以应用华法林期间需要定期监测INR,以确保达到治疗效果时避免出血的发生。

**1.3.4 抗凝药物预防禁忌证**

**1.3.4.1 绝对禁忌证**:近期有活动性出血及凝血障碍;骨筋膜间室综合征;严重头颅外伤或急性脊髓损伤;血小板低于20×10<sup>9</sup>/L;肝素诱发HIT者,禁用肝素和LMWH;孕妇禁用华法林。

**1.3.4.2 相对禁忌证**:既往颅内出血;既往胃肠道出血;急性颅内损害或肿物;血小板减少至(20~100)×10<sup>9</sup>/L;类风湿视网膜膜病。

## 2 VTE的“三化”策略

**2.1 标准化**:主要参考2012年美国胸内科医生学会(American College of Chest Physicians, ACCP)9版(ACCP9)<sup>[8]</sup>,2014年ESC<sup>[2]</sup>,2016年ACCP10<sup>[3]</sup>及我国PE诊治与预防指南<sup>[11]</sup>对VTE治疗及预防疗程的推荐。急性PE一旦确诊,需根据危险分层决定治疗方案(图1~2)。对于高度怀疑PE患者,在确诊之前即应给予LMWH治疗,避免因过分强调尚未确诊而延迟LMWH的使用。

**2.1.1 溶栓治疗方案**:2014年的一项多中心随机双盲研究证实,与抗凝治疗相比,溶栓治疗可以显著减少中危组PE患者急性期血流动力学不稳定的发生率,但出血发生率尤其是致命性出血发生率明显升高;亚组分析结果显示,75岁以下中危组PE患者的溶栓治疗明显优于抗凝治疗组<sup>[12]</sup>。研究表明,基于致命性出血发生率的考虑及中危组PE患者抗凝治疗期间一旦出现血流动力学不稳定采用补救性溶栓治疗并不劣于初始溶栓治疗,目前公认的溶栓治疗适应证仍然为高危组PE患者或中危组PE患者在抗凝治疗期间出现血流动力学不稳定者<sup>[1]</sup>。

具体溶栓方法:尿激酶20 kU/kg溶于50 mL液体中,2 h内泵入;或者重组组织型纤溶酶原激活物(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)50 mg溶于50 mL液体中,2 h内泵入。溶栓结束后待APTT或活化凝血时间(activate coagulation time, ACT)<2.0倍正常参考值上限时,给予肝素持续静滴24~48 h(仅限于rt-PA溶栓后)。之后的抗凝

方法可以直接过渡为 NOAC (Xa 因子拮抗剂或 II b 因子拮抗剂) 或为 LMWH 与华法林重叠使用至 INR 达标 (INR 2.0~3.0) 后停用 LMWH。对于具备溶栓适应证但同时存在溶栓禁忌证的患者则采取保守治疗、导管内溶栓或血栓抽吸治疗。溶栓治疗禁忌证见表 10<sup>[3]</sup>。

表 10 溶栓治疗的出血风险与禁忌证

禁忌证	内容
绝对禁忌证	结构性颅内疾病,有颅内出血史,3个月内缺血性卒中,活动性出血,近期颅脑或脊柱外科手术,近期头外伤或颅脑损伤,出血倾向
相对禁忌证	SBP>180 mmHg, DBP>110 mmHg,近期发生的出血(非颅内出血),近期手术史,近期侵入性操作,缺血性卒中时间超过3个月,抗凝治疗(如维生素K拮抗剂),创伤性心肺复苏,心包炎或心包积液,糖尿病视网膜病变,妊娠,年龄>75岁,低体重(<60 kg),女性,黑种人

注:SBP为收缩压,DBP为舒张压;1 mmHg=0.133 kPa

### 2.1.2 抗凝治疗方案

具体方法:肿瘤相关的PE患者建议使用LMWH;非肿瘤相关的PE患者可以考虑使用华法林(INR 2.0~3.0)或NOAC(如利伐沙班、达比加群等)。

抗凝治疗疗程:对于无明确触发因素的首发PE患者的抗凝治疗疗程,ACCP10<sup>[3]</sup>在原有ACCP9<sup>[8]</sup>的基础上进行了部分更新,并建议在顺利抗凝治疗3个月后,如需要继续抗凝无需更改抗凝药物种类;如口服抗凝药物治疗期间控制不满意或血栓复发,应改为LMWH治疗。抗凝疗程大致分为4种:①初始治疗(5~10 d):包括抗凝治疗、再灌注治疗或介入治疗;②长期治疗(10 d~3个月):针对存在明确触发因素的VTE患者,如存在雌激素替代治疗、孕期、腿部外伤或长途>8 h者;③延长治疗(3个月~不限期或终身):针对无明确触发因素的VTE患者(特发的),抗凝疗程通常会限定在12个月之内;④肿瘤相关的VTE患者因考虑血栓复发可能性大,建议不限期治疗,即没有停药计划。但是指南强调,对于不限期抗凝治疗患者,需要每年评估抗凝治疗的必要性及出血风险,以确保抗凝治疗的获益最大化。抗凝可以减少抗凝治疗期间VTE的复发率,但对于无明确触发因素或肿瘤相关的PE患者,延长抗凝治疗的疗程只能延缓复发的时间,并不能真正降低抗凝结束后VTE的复发率。现有指南提及的无明确触发因素应理解为暂时没有发现明确触发因素更加准确,解除导致患者出现静脉血栓的危险因素才是解决抗凝结束后复发的最根本方法,在找不到触发因素时只能遵循ACCP10建议的抗凝期间需要依据定期(每年1次)评价患者出血风险及血栓事件可能性大小来决策抗凝疗程。抗凝相关出血风险评估见表11<sup>[3]</sup>。

2.2 多元化:治疗措施的选择基于PE急性期的病情严重程度、诱发因素及患者基础疾病的不同,甚至需要内科、介入科、医学影像科、超声科甚至心外科等多科的协作。多学科肺栓塞诊疗小组(pulmonary embolism response teams, PERT)的建立使实现PE的多元化治疗成为可能。对于出

表 11 静脉血栓栓塞症(VTE)抗凝治疗出血风险

危险因素	危险因素
年龄>65岁(1分)	年龄>75岁(2分)
既往出血史	肿瘤
转移癌	肾功能衰竭
肝功能衰竭	血小板减少
原发性卒中	糖尿病
贫血	抗血小板治疗
不易控制的抗凝治疗	伴有功能减退的合并症
近期手术史	经常摔倒
酗酒	

注:ACCP10指出患者出血风险低危为无出血危险因素;中危为1个出血危险因素;高危为≥2个出血危险因素

现心搏、呼吸停止的PE患者,第一时间应该给予胸外按压。但是对于存在胸外按压禁忌证如多发创伤合并肋骨骨折、心脏外科手术后的患者,建议采用腹部提压心肺复苏术(active abdominal compression-decompression cardiopulmonary resuscitation, AACD-CPR)。及时给予系统溶栓序贯抗凝治疗是治疗高危PE患者的首选方法,大多数VTE患者按照现有指南可以顺利给予静脉溶栓或者抗凝治疗,但是临床上经常也会遇到具备溶栓或者抗凝治疗适应证,但同时又存在溶栓或者抗凝治疗禁忌证的患者。现有研究推荐存在血流动力学不稳定的PE患者可以采用在体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)<sup>[13]</sup>及下腔静脉(inferior vena cava, IVC)滤器置入<sup>[1]</sup>保驾下进行溶栓治疗;血流动力学稳定的PE患者如存在近期手术、既往有卒中或颅内占位性病变、既往心肺储备功能差、孕妇、活动期肿瘤、下肢近端静脉漂浮血栓等情况时,需要借助于其他手段如介入碎栓、血栓抽吸、开胸取栓、IVC滤器置入等治疗<sup>[14]</sup>。

### 2.3 个体化

2.3.1 出血性卒中后3个月或6个月内是溶栓治疗的禁忌证:一项卒中后3个月内发生PE患者接受溶栓治疗的研究表明,溶栓治疗未增加颅内出血的发生率<sup>[15]</sup>。所以患者术后1周内出现PE,推荐应用机械方法处理。术后1~2周内溶栓风险可能取决于手术性质。近期局部缺血性卒中不是溶栓治疗的绝对禁忌证,但尚无数据量化卒中后溶栓治疗时间窗。

2.3.2 急性脑梗死:患者由于反常栓子横跨卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)导致同时出现卒中和PE者并非罕见<sup>[16]</sup>。急性PE患者随后出现卒中占1%~10%,更常见。PE是卒中后2~4周最常见死因<sup>[17-18]</sup>。卒中指南建议推迟抗凝治疗,房颤合并局部缺血性卒中患者2周后进行抗凝,但对于合并PE患者抗凝治疗的意见不统一。英国卒中指南推荐近端DVT或PE时予以抗凝,而美国心脏协会(American Heart Association, AHA)指南不推荐中至重度卒中患者进行初始抗凝治疗<sup>[19-20]</sup>。所以应评估患者的风险-获益比。但常规做法是对所有的脑梗死和PE患者进行抗凝治疗。PE患者伴有原发性出血性卒中或近期显著出血转化时,考虑IVC滤网置入和推迟抗凝是合理的。

**2.3.3 使用 LMWH 时溶栓剂和剂量的选择:**阿替普酶是 PE 应用最广泛的溶栓剂,国内研究显示,与 100 mg 相比,50 mg 阿替普酶可以达到同样的溶栓效果且出血发生率较少<sup>[21]</sup>。已接受肝素治疗的患者,阿替普酶治疗前停用肝素,检查 APTT。阿替普酶治疗后 2 h,当 APTT < 2.0 倍正常参考值上限时重新应用肝素。若溶栓的临床反应良好,溶栓治疗 24 h 后改用 LMWH。如果溶栓前应用 LMWH,每日 1 次和每日 2 次给药分别推迟至最后 1 次注射 LMWH 18 h 和 8~10 h 后开始溶栓。两项半量阿替普酶治疗次大面积 PE 的随机临床试验(randomized clinical trial, RCT)研究表明,与单用抗凝剂相比溶栓疗效较好,且未增加出血风险,其与标准剂量抗凝剂治疗疗效相似,但出血风险降低<sup>[21-22]</sup>。

**2.3.4 CA 或有 CA 前表现但无确切 PE 放射学证据:**临床怀疑 PE 急性恶化不适合行 CTPA 的患者,超声心动图检查表明急性右心室超负荷,往往提示急性 PE 可能性大。溶栓治疗可提高曾患心脏病、确诊或高度怀疑为 PE 患者的自主循环和存活率<sup>[23-25]</sup>。英国胸科协会指南推荐对 CA 或有 CA 前表现的患者应用阿替普酶 50 mg<sup>[26]</sup>。有症状患者,循环恢复后也可行紧急肺动脉栓子切除术<sup>[27]</sup>。但是对于 CA 原因不明的患者,接受 CPR 后禁止溶栓治疗。大型 RCT 表明原因不明的院外 CA 患者溶栓治疗与病死率下降无关<sup>[28]</sup>。

**2.3.5 溶栓治疗禁忌患者的手术和非手术治疗:**重症 PE 合并持续的血流动力学障碍患者,若存在溶栓治疗禁忌证,应考虑通过开放手术或导管介入为基础的方法取栓<sup>[29-30]</sup>。目前指南限制外科栓子切除,只允许在溶栓失败或存在溶栓禁忌证时应用。虽然将外科栓子切除术扩大到高危 PE 的初始治疗越来越被重视,然而仍需要 RCT 数据证实<sup>[31]</sup>。

**2.3.6 初始治疗无应答的急性 PE:**如果急性 PE 患者对初始抗凝治疗无应答,且循环不稳定和(或)呼吸衰竭日益恶化,应考虑溶栓。研究显示,中危组 PE 患者接受肝素作为初始治疗,其中 23% 可以延迟溶栓,与早期接受溶栓治疗患者相比病死率并无差异<sup>[32]</sup>。但是 Meyer 等<sup>[12]</sup>研究表明,与抗凝治疗相比,中危 PE 患者接受溶栓治疗组血流不稳定的发生率明显下降,但是出血发生率明显增加,于是依旧主张中危 PE 患者抗凝治疗观察,如出现血流动力学不稳定随时给予溶栓治疗。

**2.3.7 妊娠合并重症 PE:**已证实非高危 PE 患者使用 LMWH 治疗是安全的,同时可有效预防 PE 复发,且该药不能通过胎盘屏障<sup>[33]</sup>。妊娠早期(3 个月内)华法林可导致胎儿畸形,任何时期应用该药多与胎儿神经系统异常有关,英国产科指南建议妊娠时禁止使用该药<sup>[34]</sup>。如果预产期前 1 个月发生 PE,应采用可回收的 IVC 滤器。必要时采用机械破碎、低剂量导管溶栓和手术血栓切除,主要取决于局部情况<sup>[35]</sup>。孕期 PE 如果出现血流动力学不稳定应给予系统性溶栓,但如果出血风险较高(例如围生期),推荐手术或机械取栓<sup>[36-37]</sup>。

**2.3.8 急性 PE 合并右心房血栓:**急性 PE 患者右心房血栓发生率为 4%~8%。主要包括两种类型:A 型早期病死率较高,血栓长而薄,蠕虫状移动与临床重症 PE 相关。心排量低、肺动脉压高和严重三尖瓣关闭不全,使血凝块从外周静脉缓慢转移至肺血管。B 型由静止的非特异性血栓组成,60% 的病例与 PE 无关,且早期病死率低。还有一小部分血栓是中间产物(C 型),其特点包括可移动、非蠕虫状、有阻塞右心房或心室血流的潜在风险。CTPA 确诊 A 型血栓非常有效,敏感度为 100%,但无右心室扩张患者由于不完全对比灌注可能会存在假阳性。右心房血栓的最佳治疗方案仍不清楚。溶栓治疗患者虽然血流动力学改善明显,但病死率(36%)更高。因此,现有研究推荐:对于 A 型血栓考虑溶栓;B 型血栓接受抗凝治疗;外科手术取栓适合于卵圆孔未闭的骑跨血栓(无手术条件者,抗凝治疗为合理选择,除非溶栓治疗具有强烈适应证);当 C 型血栓非常巨大并随时有可能堵塞到右房或右室流出道时需要考虑手术取栓<sup>[38-39]</sup>。

**2.3.9 急性 PE 和 IVC 滤器置入<sup>[1-2]</sup>:**如果急性 PE 患者存在抗凝禁忌证或 1 个月内需要暂停抗凝治疗时应植入可回收的 IVC 滤器。ACCP10 推荐一般急性 PE 限制使用 IVC 滤器,只在少数存在抗凝禁忌证患者中使用。目前证据不支持 PE 和近端 DVT 患者常规放置 IVC 滤器。如有必要,可使用可取出式滤器,且最好在推荐时间内取出。

**2.3.10 ECMO:**随着对 ECMO 的应用日趋成熟,对于高危 PE 患者可以应用 ECMO 作为溶栓前后的保驾措施,为下一步介入或者手术赢得时间<sup>[13]</sup>。

### 3 VTE 的“三生”攻略

#### 3.1 复生

**3.1.1 自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)的判断:**呼气末二氧化碳浓度(end tidal carbon dioxide concentration,  $C_{ET}CO_2$ )或者呼气末二氧化碳分压(end tidal carbon dioxide partial pressure,  $P_{ET}CO_2$ )已被认为是除了体温、脉搏、呼吸、血压、血氧之外的第 6 个基本生命体征,并用来体现 ROSC 与否。目前更多使用的是  $P_{ET}CO_2$ ,一般 ROSC 的 CA 患者平均  $P_{ET}CO_2 > 25$  mmHg,当  $P_{ET}CO_2 < 14$  mmHg 时 CA 患者无存活;2013 年 AHA 在提高 CPR 质量专家共识中建议,无过度通气下将  $P_{ET}CO_2 > 20$  mmHg 作为 CPR 的目标;2015 年建议将  $P_{ET}CO_2 < 10$  mmHg 作为 CPR 20 min 插管患者终止 CPR 的指标之一。

**3.1.2 ROSC 后的 PE 患者需要依据 ABCDE 法则进行评估,**包括气道(airway, A)、呼吸(breath, B)、循环(circulation, C)、诊断和鉴别诊断(differential diagnosis, D)及评估(evaluation, E),重点是评价患者在血流动力学不稳定甚至因 CA 出现一过性中断血供后重要器官的受损程度。

**3.2 超生:**CPR 在 PE 患者 ROSC 中同样有效,不能因为 PE 患者 ROSC 的重要环节是解除右心室流出道的梗阻而放弃最佳的 CPR 机会。溶栓治疗是非常关键的方法,可以采用

系统溶栓,导管碎栓、溶栓,血栓抽吸或者直接手术取栓,有条件时需要 ECMO 保驾确保安全。溶栓治疗后 ACT 或者 APTT < 2.0 倍正常参考值上限时,及时给予抗凝治疗,以防止溶栓后继发高凝诱发血栓事件的进一步加重。

PE 患者在溶栓治疗或者抗凝治疗期间,仍需要进一步监测病情变化。部分中高危 PE 患者抗凝治疗期间会出现血流动力学不稳定,需要及时给予补救式溶栓治疗。同时需要监测患者其他器官功能,并及时给予支持治疗(器官支持治疗手段略)。

寻找 VTE 事件的原因:2014 年 ESC 将 VTE 患者的危险因素分为有明确触发因素和无明确触发因素两种。住院患者可以为骨科/非骨科手术或外伤后制动等外科明确触发因素,但是更多的 PE 患者是基于原有的内科性疾病,如先天性易栓症(蛋白 S、蛋白 C 或抗凝血酶Ⅲ等含量或活性下降)或后天获得性易栓症(如抗磷脂抗体综合征、高同型半胱氨酸血症、活动期肿瘤、心力衰竭、卒中偏瘫患者、肾病综合征、风湿免疫性疾病、终末期心力衰竭或 COPD 等常见疾病),治疗 PE 时需要兼顾基础疾病的控制。需要强调的是,临床上绝大部分患者无明确触发因素,并且存在 1 个或多个内科基础疾病,尤其是动脉粥样硬化性心血管疾病(如糖尿病、血脂代谢紊乱)、肥胖或代谢紊乱综合征等疾病值得关注。我们研究发现,动脉粥样硬化危险因素也在静脉血栓形成方面起着不可忽视的作用<sup>[40]</sup>。

### 3.3 延生

**3.3.1 慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH):**CTEPH 是急性 PE 的严重并发症,具有极高的致死、致残率<sup>[41]</sup>。CTEPH 多由于急性 PE 未及时诊断、未规范治疗、部分潜在的易栓因素没有得到控制等原因导致。基于绝大多数急性 PE 患者经过及时抗凝治疗 3 个月内肺动脉压力均可以降至正常,所以准确了解 CTEPH 的危险因素、病生理变化、诊断及治疗的进展,对 CTEPH 及早诊断并采取及时、恰当的治疗至关重要<sup>[42]</sup>。

**3.3.1.1 CTEPH 表现:**CTEPH 早期因症状不典型或者不明显,诊断较为困难,通常以呼吸困难为主,可伴有下肢水肿、疲劳、不典型胸痛等,随着病情进展,逐渐出现右心衰竭,可以表现为反复晕厥。查体时可闻及 P2 亢进,剑突下可触及心尖抬举样搏动,可闻及收缩期杂音;右心功能进一步恶化可表现为颈静脉怒张,肝颈静脉回流征阳性,肝肿大,水肿等。CTEPH 患者常伴有中到重度低氧血症,一旦肺动脉高压合并右向左分流即出现艾森曼格综合征时,其低氧血症表现会更加明显且无法通过吸氧改善,严重影响着患者的生活质量。

**3.3.1.2 CTEPH 诊断时机:**急性 PE 经过正规抗凝治疗 3 个月后,如右心导管仍存在平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)  $\geq 25$  mmHg、肺动脉楔压(pulmonary arterial wedge pressure, PAWP)  $\leq 15$  mmHg 方可诊断<sup>[43]</sup>。诊

断 CTEPH 的影像学“金标准”为肺动脉造影,CTPA 因分辨率高、无创等优势趋于取代肺动脉造影,但 CTPA 敏感度低于肺灌注/通气显像。2015 年 ESC 指南明确推荐 CTEPH 的诊断流程为:依据症状、体征及病史等疑似 CTEPH 时进行超声心动图检查,存在中度或高度肺动脉高压的可能时,进行肺灌注/通气显像,如果为阳性即定为 CTEPH 并进一步行右心导管或肺动脉造影;如果为阴性则进一步寻找其他原因。

**3.3.1.3 CTEPH 治疗:**一旦诊断为 CTEPH,患者无论选择何种治疗方案,均需要终身抗凝<sup>[1]</sup>。肺动脉内膜剥脱术(pulmonary endarterectomy, PEA)成为治疗 CTEPH 证据级别最高的外科手术治疗手段。对于没有适应证或者顽固的肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、复发的 PAH 患者可以考虑介入治疗,如肺动脉球囊扩张术(balloon pulmonary angioplasty, BPA)或联合靶向药物治疗等。

介入治疗<sup>[42]</sup>:鉴于如栓塞部位手术难度过大、肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)升高程度与可行手术的栓塞部位程度不匹配( $PVR > 1.5 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$ )或年龄、并发症等原因无法行手术的患者约占 1/3,且另有一部分患者即使 PEA 术很成功,但术后仍存在 PAH,此部分患者可尝试进行 BPA 治疗。BPA 虽然能够有效降低肺动脉压,但术后肺水肿的发生率较高,需缜密的术前病情评估并限于在经验丰富的 CTEPH 治疗中心开展。基于 BPA 缺乏长期预后的 RCT 研究,2015 年 ESC 指南对 BPA 的推荐力度仅为 II b/C 类。PEA 和 BPA 可以有效减轻右心衰竭症状,但是否手术治疗或者手术方式的选择,还需结合患者情况(如年龄、肺血管阻力、栓子部位及右室衰竭程度)、手术团队的经验及整体的医疗条件而定。在疾病的不同阶段会选择不同的治疗方案,也可以将 PEA 及 BPA 联合应用。

药物治疗<sup>[43-47]</sup>:药物治疗适用于不能接受手术治疗、顽固性 PAH 及术后复发的患者,但均不能作为手术治疗的替代方案。目前治疗 PAH 的药物包括钙离子通道拮抗剂(calcium channel blockers, CCBs)、内皮素受体拮抗剂(endothelin receptor antagonists, ERAs)、磷酸二酯酶-5 抑制剂(phosphodiesterase type 5 inhibitors, PDE-5)、前列环素类似物和前列环素受体激动剂以及可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)激动剂。然而目前有明确证据证明对 CTEPH 有效的药物只有利奥西呱。利奥西呱作为 sGC 激动剂作用于-氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷(nitric oxide-soluble guanosine cyclophosphate-cyclic guanosine monophosphate, NO-sGC-cGMP)信号转导通路,sGC 能够被 NO 激活而催化 cGMP 的合成。PAH 患者 NO 合成不足,NO 供体类药物虽然有效但半衰期短,利奥西呱作为 sGC 激动剂可以直接激活 sGC,也能稳定 NO-sGC 结合,从而上调第二信使 cGMP。研究表明,利奥西呱能够有效降低肺血管阻力,并提高 6 min 步行实验结果,获益时间甚至长达 1 年,是

唯一作为 I 类推荐的 CTEPH 靶向药物。西地那非用于治疗 PAH 的主要机制是通过抑制 PDE-5 上调 cGMP 水平作用于 NO-sGC-cGMP 信号转导通路,但由于缺少数据,只作为 II b/B 类推荐。波生坦和马西替坦作为 ERAs,能明显降低肺血管阻力,且在 PEA 术前 16 周使用能够明显改善右室功能及右室重构<sup>[48-49]</sup>。在 2015 年 ESC 指南中波生坦和马西替坦可用于症状性 CTEPH 且不宜行 PEA 的患者,推荐级别为 II b/B 类。前列环素类似物及前列环素受体激动剂通过调节前列环素代谢途径来起作用,同样适用于 PAH,作为 CTEPH 的靶向药物则同样因数据不足而作为 II b/B 类推荐。

### 3.3.2 捐赠者

**3.3.2.1** 终末期的 CTEPH 患者,在患者生前或者家属同意捐赠的条件下,可以考虑作为器官、组织的捐赠者。

**3.3.2.2** 捐赠者具备条件:由主管医生确认患者处于如下状态视为可以作为捐赠者:患者处于需要机械通气和(或)循环支持的严重神经损伤和(或)其他器官衰竭状态,无法避免发生心脏死亡;预计患者在撤除心肺支持治疗后 60 min 内死亡;主管医师应该告知患者家属,签署知情同意;患者符合脑死亡标准。属于中国 III 类器官者先撤除心肺支持治疗,在心脏停搏后观察 2~5 min,根据心脏死亡判定标准宣告患者心脏死亡,之后方可进行器官获取。

**3.3.2.3** 捐赠程序:捐赠者的主管医师参与整个捐赠过程(器官切除除外);器官捐赠协调员(由红十字会负责培训,并认定资质)主要负责与家属沟通获得捐赠知情同意;人体器官获取组织(Organ Procurement Organizations, OPO)小组主要负责器官切取,不参与撤除心肺支持治疗过程;医院器官捐赠委员会/医院器官移植伦理委员会监管捐赠相关的法律文件是否完善、捐赠过程是否符合知情同意原则;监督心脏死亡器官捐赠(donation after cardiac death, DCD)上报病历,备案管理;其他相关人员包括器官切取所需麻醉师、手术室工作人员等,主要协助 OPO 小组完成器官切取工作。

**3.3.2.4** 潜在器官捐赠者条件:由主管医生确认,如患者经核实身份并筛查具有下列任何一项者视为不宜作为捐赠者:身份明确为在被拘捕或羁押于政府部门期间死亡、在精神病院内发生的死亡个案、中毒导致死亡、与医院有医疗纠纷、死亡原因需要公安司法部门进一步调查等;年龄一般不超过 65 岁;无人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染;无药物滥用、无静脉注射毒品、无同性恋或双性恋等高危活动史;无恶性肿瘤病史,但部分中枢神经系统肿瘤和一些早期的恶性肿瘤在经过成功的治疗后可以考虑;无活动性、未经治疗的全身性细菌、病毒或者真菌感染;血流动力学和氧合状态相对稳定。

**3.3.2.5** 撤除治疗与上报的工作程序:主管医师负责发现潜在器官捐赠者,会诊讨论,明确患者预后不良,目前医疗手段无法使其避免死亡;主管医师负责告知家属并充分了解患者的病情,接受决定撤除心肺支持治疗;关于撤除心肺支持治疗的讨论与器官捐赠的讨论应该相互分开;主管医

师在明确潜在捐赠者符合相关条件,并且在家属提出终止治疗后,应该把潜在器官捐赠者的相关情况正式上报省级人体器官捐赠委员会(Provincial Organ Donation Committee, PODC);PODC 指派器官捐赠协调员组织捐赠工作,并通知 OPO 小组准备器官获取工作。

### 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn310.
- [2] Konstantinides 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, 3069a-3069k. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- [3] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report [J]. Chest, 2016, 149 (2): 315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- [4] Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study [J]. Lancet, 2008, 371 (9610): 387-394. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60202-0.
- [5] Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2013, 346: f2492. DOI: 10.1136/bmj.f2492.
- [6] 米玉红. 急性肺血栓栓塞症的诊断与治疗规范及面临的问题 [J]. 中国急救医学, 2017, 37 (1): 17-22. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.01.005.  
Mi YH. Diagnosis and treatment of acute pulmonary thromboembolism and its problems [J]. Chin J Crit Care Med, 2017, 37 (1): 17-22. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2017.01.005.
- [7] Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism [J]. Lancet, 2016, 388 (10063): 3060-3073. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
- [8] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): e227S-277S. DOI: 10.1378/chest.11-2297.
- [9] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141 (2 Suppl): e195S-226S. DOI: 10.1378/chest.11-2296.
- [10] Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance [J]. BMJ, 2010, 340: c95. DOI: 10.1136/bmj.c95.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (14): 1060-1087. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.  
Pulmonary Embolism and Pulmonary Angiology Group of the Respiratory Medicine Branch of the Chinese Medical Association, Working Committee on Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease of the Respiratory Medicine Branch of the Chinese Medical Association, National Collaborative Group on Prevention and Treatment of Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism [J]. Natl Med J China, 2018, 98 (14): 1060-1087. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
- [12] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097.
- [13] Pavlovic G, Banfi C, Tassaux D, et al. Peri-operative massive pulmonary embolism management: is veno-arterial ECMO a therapeutic option? [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2014, 58 (10): 1280-1286. DOI: 10.1111/aas.12411.
- [14] Latacz P, Simka M, Brzegowy P, et al. Treatment of high- and intermediate-risk pulmonary embolism using the AngioJet

- percutaneous mechanical thrombectomy system in patients with contraindications for thrombolytic treatment: a pilot study [J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2018, 13 (2): 233–242. DOI: 10.5114/witm.2018.75848.
- [ 15 ] Karlinski M, Kobayashi A, Mikulik R, et al. Intravenous alteplase in ischemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in Central and Eastern Europe [J]. *Int J Stroke*, 2012, 7 (8): 615–622. DOI: 10.1111/j.1747–4949.2011.00733.x.
- [ 16 ] Bagate F, Bedet A, Mekontso Dessap A, et al. Paradoxical brain embolism shadowing massive pulmonary embolism [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36 (8): 1527. e1–1527. e2. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.05.024.
- [ 17 ] Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke [J]. *Stroke*, 2001, 32 (1): 262–267.
- [ 18 ] Pongmoragot J, Rabinstein AA, Nilanont Y, et al. Pulmonary embolism in ischemic stroke: clinical presentation, risk factors, and outcome [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2 (6): e000372. DOI: 10.1161/JAHA.113.000372.
- [ 19 ] Swain S, Turner C, Tyrrell P, et al. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack: summary of NICE guidance [J]. *BMJ*, 2008, 337: a786. DOI: 10.1136/bmj.a786.
- [ 20 ] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44 (3): 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
- [ 21 ] 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. DOI: 10.1378/chest.09–0765.
- [ 22 ] 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. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.027.
- [ 23 ] Perrott J, Henneberry RJ, Zed PJ. Thrombolytics for cardiac arrest: case report and systematic review of controlled trials [J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44 (12): 2007–2013. DOI: 10.1345/aph.1P364.
- [ 24 ] Er F, Nia AM, Gassanov N, et al. Impact of rescue–thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary embolism [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (12): e8323. DOI: 10.1371/journal.pone.0008323.
- [ 25 ] Ruiz–Bailén M, Aguayo–de–Hoyos E, Serrano–Córcoles MC, et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism. A case series [J]. *Resuscitation*, 2001, 51 (1): 97–101. DOI: 10.1016/S0300–9572(01)00384–7.
- [ 26 ] British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism [J]. *Thorax*, 2003, 58 (6): 470–483. DOI: 10.1136/thorax.58.6.470.
- [ 27 ] Kadner A, Schmidli J, Schönhoff F, et al. Excellent outcome after surgical treatment of massive pulmonary embolism in critically ill patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008, 136 (2): 448–451. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.11.021.
- [ 28 ] Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, et al. Thrombolysis during resuscitation for out–of–hospital cardiac arrest [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (25): 2651–2662. DOI: 10.1056/NEJMoa070570.
- [ 29 ] 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. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.023.
- [ 30 ] Reis SP, Zhao K, Ahmad N, et al. Acute pulmonary embolism: endovascular therapy [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, 8 (3): 244–252. DOI: 10.21037/cdt.2017.12.05.
- [ 31 ] Moriarty JM, Edwards M, Plotnik AN. Intervention in massive pulmonary embolism: catheter thrombectomy/thromboaspiration versus systemic lysis versus surgical thrombectomy [J]. *Semin Intervent Radiol*, 2018, 35 (2): 108–115. DOI: 10.1055/s–0038–1642039.
- [ 32 ] Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 (15): 1143–1150. DOI: 10.1056/NEJMoa021274.
- [ 33 ] Greer IA, Nelson–Piercy C. Low–molecular–weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy [J]. *Blood*, 2005, 106 (2): 401–407. DOI: 10.1182/blood–2005–02–0626.
- [ 34 ] Parboosingh J. The effects of medication during pregnancy [J]. *Can Fam Physician*, 1981: 1013–1015.
- [ 35 ] Gartman EJ. The use of thrombolytic therapy in pregnancy [J]. *Obstet Med*, 2013, 6 (3): 105–111. DOI: 10.1177/1753495X13488771.
- [ 36 ] O’Keeffe SA, McGrath A, Ryan JM, et al. Management of a massive pulmonary embolism in a pregnant patient with mechanical fragmentation followed by delayed catheter–directed thrombolysis in the early postpartum period [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008, 21 (8): 591–594. DOI: 10.1080/14767050802165604.
- [ 37 ] Oami T, Oshima T, Oku R, et al. Successful treatment of pulmonary embolism–induced cardiac arrest by thrombolysis and targeted temperature management during pregnancy [J]. *Acute Med Surg*, 2018, 5 (3): 292–295. DOI: 10.1002/ams2.345.
- [ 38 ] Finlayson GN. Right heart thrombi: consider the cause [J]. *Can J Cardiol*, 2008, 24 (12): 888. DOI: 10.1016/S0828–282X(08)70713–X.
- [ 39 ] Ruiz–Bailén M, López–Caler C, Castillo–Rivera A, et al. Giant right atrial thrombi treated with thrombolysis [J]. *Can J Cardiol*, 2008, 24 (4): 312–314. DOI: 10.1016/S0828–282X(08)70183–1.
- [ 40 ] 米玉红, 祁璇, 闫树凤, 等. 院外规范化治疗对急性肺栓塞患者复发的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27 (8): 893–900. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671–0282.2018.08.015.
- [ 41 ] Mi YH, Qi X, Yan SF, et al. The effect of out–hospital standardized anticoagulation treatment on the recurrence of acute pulmonary thromboembolism in patients with high risk of coagulation [J]. *Chin J Emerg Med*, 2018, 27 (8): 893–900. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671–0282.2018.08.015.
- [ 42 ] Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26 (143). pii: 160112. DOI: 10.1183/16000617.0112–2016.
- [ 43 ] 王丹丹, 米玉红. 步入肺循环——从慢性血栓栓塞性肺动脉高压开始 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27 (8): 833–839. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671–0282.2018.08.003.
- [ 44 ] Wang DD, Mi YH. Step into pulmonary vasculature, begin from chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Chin J Emerg Med*, 2018, 27 (8): 833–839. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671–0282.2018.08.003.
- [ 45 ] Lau EL, Tamura Y, McGoon MD, et al. The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 (4): 879–882. DOI: 10.1183/13993003.01177–2015.
- [ 46 ] Pepke–Zaba J, Deleroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry [J]. *Circulation*, 2011, 124 (18): 1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- [ 47 ] Simonneau G, D’Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long–term extension study (CHEST–2) [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45 (5): 1293–1302. DOI: 10.1183/09031936.00087114.
- [ 48 ] Ghofrani HA, D’Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
- [ 49 ] Jaïs X, D’Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo–controlled trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52 (25): 2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.
- [ 50 ] Surie S, Reesink HJ, Marcus JT, et al. Bosentan treatment is associated with improvement of right ventricular function and remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36 (11): 698–703. DOI: 10.1002/clc.22197.
- [ 51 ] Ghofrani HA, Simonneau G, D’Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT–1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double–blind, placebo–controlled study [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (10): 785–794. DOI: 10.1016/S2213–2600(17)30305–3.

(收稿日期: 2018–10–18)