

急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)

中华医学会心血管病学分会肺血管病学组

急性肺栓塞是常见的心血管系统疾病^[1],也是常见的三大致死性心血管疾病之一^[2]。近年来,对急性肺栓塞的认识不断提高,但临床实践中仍存在误、漏诊或诊断不及时,以及治疗不规范的情况。2010 年中华医学会心血管病学分会肺血管病学组、中国医师协会心血管内科医师分会专家组撰写的“急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识”^[3],对规范我国急性肺栓塞的诊断流程和治疗策略,提高我国急性肺栓塞诊治水平起到了积极的推动作用。此后 5 年,肺血管疾病领域发展迅速,发表了大量临床试验,对急性肺栓塞患者诊断、评估和治疗等提供了新的研究证据。中华医学会心血管病学分会肺血管病学组在 2010 年专家共识基础上,对新近的临床证据进行了系统研判,参考了国际最新急性肺栓塞诊断和治疗指南^[4],经认真研究讨论,制订了本共识。与我国 2010 年专家共识相比,本共识在易患因素、危险分层、诊断治疗策略、新型口服抗凝剂、慢性血栓栓塞性肺高压等方面进行了更新,并对妊娠期和肿瘤患者急性肺栓塞的治疗给出了正式推荐,旨在提供我国急性肺栓塞诊治的依据和原则,帮助临床医师做出医疗决策。需要注意的是,临床上面对具体患者时,应根据个体化原则制定诊疗措施。

一、专用术语与定义

肺栓塞是由内源或外源性栓子阻塞肺动脉引起肺循环和右心功能障碍的临床综合征,包括肺血栓栓塞、脂肪栓塞、羊水栓塞、空气栓塞、肿瘤栓塞等。

肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 是最常见的急性肺栓塞类型,由来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致,以肺循环和呼吸功能障碍为主要病理生理特征和临床表现,占急性肺栓塞的绝大多数,通常所称的急性肺栓塞即 PTE。

深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 是引起 PTE 的主要血栓来源,DVT 多发于下肢或骨盆深静脉,脱落后随血流循环进入肺动脉及其分支,PTE 常为 DVT 的合并症。

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 由于 PTE 与 DVT 在发病机制上存在相互关联,是同一疾病病程中两个不同阶段的临床表现,因此统称为 VTE。

本共识相关推荐主要针对 PTE。

二、流行病学

急性肺栓塞是 VTE 最严重的临床表现,多数情况下急性肺栓塞继发于 DVT,现有流行病学多将 VTE 作为一个整体来进行危险因素、自然病程等研究,其年发病率为 100 ~ 200/10 万人^[5-6]。

急性肺栓塞可没有症状,经偶然发现确诊,部分患者首发表现为猝死,因而难以获得准确的流行病学资料。根据现有流行病学模型估计^[6],2004 年总人口为 4.544 亿的欧盟六国,与急性肺栓塞有关的死亡超过 317 000 例。其中,突发致命性急性肺栓塞占 34%,死前未能确诊的占 59%,仅有 7% 的早期死亡病例死前确诊。急性肺栓塞的发生风险与年龄相关,40 岁以上人群,每增龄 10 岁发生风险增加约 1 倍。我国急性肺栓塞防治项目对 1997 年至 2008 年全国 60 多家三甲医院的急性肺栓塞患者进行登记注册,16 792 182 例住院患者中共有 18 206 例确诊为急性肺栓塞,发生率为 0.1%^[7]。

三、易患因素

VTE 的易患因素包括患者自身因素(多为永久性因素)与获得性因素(多为暂时性因素)。6 周到 3 个月内的暂时性或可逆性危险因素可诱发 VTE。不同的易患因素有着不同的相对危险度(odds ratio, OR)。常见的易患因素中,强易患因素(OR > 10, S)包括重大创伤、外科手术、下肢骨折、关节置换和脊髓损伤等;中等易患因素(OR 2 ~ 9, M)包括膝关节手术、自身免疫疾病、遗传性血栓形成倾向、炎症性肠道疾病、肿瘤、口服避孕药、激素替代治疗、中心静脉置管、卒中瘫痪、慢性心力衰竭或呼吸衰竭、浅

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.03.005

通信作者:黄岚,第三军医大学附属新桥医院全军心血管病研究所,Email:huanglan260@126.com;荆志成,中国医学科学院北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院血栓性疾病诊治中心,Email:jingzhicheng@vip.163.com

静脉血栓形成;弱易患因素($OR < 2$, W)包括妊娠、卧床 > 3 d、久坐不动(如长时间乘车或飞机旅行)、老龄、静脉曲张。随着研究深入,不断发现新的易患因素,VTE 与动脉疾病尤其是动脉粥样硬化有着共同的危险因素,如吸烟、肥胖(W)、高脂血症、高血压、糖尿病(W)等。3 个月内发生过心肌梗死或因心力衰竭(S)、心房颤动或心房扑动住院(S)等心内科常见临床情况的患者 VTE 风险显著增加。VTE 风险贯穿妊娠全程,包括体外受精(M)、妊娠初期 3 个月(M)、产后 6 周(M)。除了肿瘤本身,化疗(M)及应用促红细胞生成因子(M)等肿瘤相关治疗也增加 VTE 风险。感染(尤其是呼吸系统、泌尿系统感染或 HIV 感染)是住院期间 VTE 的常见诱发因素,一些临床常规操作如输血(M)和腹腔镜手术(如腹腔镜下胆囊切除术,W)也增加 VTE 风险。但在缺少任何已知获得性危险因素的情况下仍可发生急性肺栓塞。这些患者中部分可检测到遗传缺陷,涉及血管内皮、凝血、抗凝、纤溶等系统相关基因的变异,称为遗传性血栓形成倾向,或遗传性易栓症。目前,蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶 III 缺乏以及凝血因子 V Leiden 突变和凝血酶原 G20210A (PTG20210A)突变为明确的 VTE 危险因素。此外, $\beta 2$ 肾上腺素能受体(ADRB2)、脂蛋白酯酶(LPL)基因多态性、纤维蛋白原 Thr312Ala 及 G-455A 多态性、亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) C677T 及 A1298C 多态性都有报道提示与 VTE 相关。

四、自然病程

肺栓塞或 VTE 患者 30 d 全因死亡率为 9% ~ 11%,3 个月全因死亡率为 8.6% ~ 17%^[8-9]。VTE 存在复发风险,早期复发的累计比例 2 周时为 2.0%,3 个月时为 6.4%,6 个月时为 8%^[10-11]。复发率在前 2 周最高,随后逐渐下降,活动期肿瘤和抗凝剂未快速达标是复发风险增高的独立预测因素^[11-12]。VTE 晚期复发(6 个月后,多数在停用抗凝剂后)的累计比例 1 年时为 13%,5 年时为 23%,10 年时为 30%^[11]。有 VTE 复发史的患者更易反复复发,无明显诱因的 VTE 较有暂时性危险因素的 VTE 更易复发。抗凝治疗期间或停药后 D-二聚体水平升高者复发风险增加。

五、病理生理

急性肺栓塞导致肺动脉管腔阻塞,血流减少或中断,引起不同程度的血液动力学和气体交换障碍。轻者几无任何症状,重者因肺血管阻力突然增加,肺动脉压升高,压力超负荷导致右心室衰竭,是急性肺

栓塞死亡的主要原因。

1. 血液动力学改变:急性肺栓塞可导致肺循环阻力增加,肺动脉压升高。肺血管床面积减少 25% ~ 30% 时肺动脉平均压轻度升高;肺血管床面积减少 30% ~ 40% 时肺动脉平均压可达 30 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 以上,右心室平均压可升高;肺血管床面积减少 40% ~ 50% 时肺动脉平均压可达 40 mmHg,右心室充盈压升高,心脏指数下降;肺血管床面积减少 50% ~ 70% 时可出现持续性肺动脉高压;肺血管床面积减少 $> 85\%$ 时可导致猝死。

此外,急性肺栓塞时血栓素 A_2 等物质释放可诱发血管收缩。解剖学阻塞和血管收缩导致肺血管阻力增加,动脉顺应性下降。

2. 右心功能改变:肺血管阻力突然增加导致右心室压力和容量增加、右心室扩张,使室壁张力增加、肌纤维拉伸,通过 Frank-Starling 机制影响了右心室的收缩性,使右心室收缩时间延长。神经体液激活引起右心室变力和变时效应。上述代偿机制与体循环血管收缩共同增加了肺动脉压力,以维持阻塞肺血管床的血流,暂时稳定体循环血压。但这种即刻的代偿程度有限,未预适应的薄壁右心室无法产生 40 mmHg 以上的压力以抵抗增高的肺动脉阻力,最终可发生右心功能不全。右心室壁张力增加使右冠状动脉相对供血不足,同时右心室心肌氧耗增多,可导致心肌缺血,进一步加重右心功能不全。

3. 心室间相互作用:右心室收缩时间延长,室间隔在左心室舒张早期突向左侧,右束支传导阻滞可加重心室间不同步,致左心室舒张早期充盈受损,加之右心功能不全导致左心回心血量减少,使心输出量降低,造成体循环低血压和血液动力学不稳定。

4. 呼吸功能改变:急性肺栓塞时呼吸衰竭主要为血液动力学紊乱的结果。心输出量降低引起混合静脉血氧饱和度降低。此外,阻塞血管和非阻塞血管毛细血管床的通气/血流比例失调,导致低氧血症。由于右心房与左心房之间压差倒转,约 1/3 的患者超声可检测到经卵圆孔的右向左分流,引起严重的低氧血症,并增加反常栓塞和卒中的风险。

六、临床表现

急性肺栓塞缺乏特异性的临床症状和体征,易漏诊。

1. 症状:缺乏特异性,表现取决于栓子的大小、数量、栓塞的部位及患者是否存在心、肺等器官的基础疾病。多数患者因呼吸困难、胸痛、先兆晕厥、晕厥和(或)咯血而疑诊为急性肺栓塞。胸痛是急性

肺栓塞的常见症状,多因远端肺栓塞引起的胸膜刺激所致。中央型急性肺栓塞胸痛表现可类似典型心绞痛,多因右心室缺血所致,需与急性冠状脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)或主动脉夹层鉴别。呼吸困难在中央型急性肺栓塞患者中急剧而严重,而在小的外周型急性肺栓塞患者中通常短暂且轻微。既往存在心力衰竭或肺部疾病的患者,呼吸困难加重可能是急性肺栓塞的唯一症状。咯血提示肺梗死,多在肺梗死后 24 h 内发生,呈鲜红色,数日内发生可为暗红色。晕厥虽不常见,但无论是否存在血液动力学障碍均可发生,有时是急性肺栓塞的唯一或首发症状。急性肺栓塞也可完全无症状,仅在诊断其他疾病或尸检时意外发现。

2. 体征:主要表现为呼吸系统和循环系统的体征,特别是呼吸频率增加(>20 次/min)、心率加快(>90 次/min)、血压下降及紫绀。低血压和休克罕见,但一旦发生常提示中央型急性肺栓塞和(或)血液动力学储备严重降低。颈静脉充盈或异常搏动提示右心负荷增加。下肢静脉检查发现一侧大腿或小腿周径较对侧大超过 1 cm,或下肢静脉曲张,应高度怀疑 VTE。其他呼吸系统体征还包括肺部听诊湿啰音及哮鸣音、胸腔积液等。肺动脉瓣区可出现第 2 心音亢进或分裂,三尖瓣区可闻及收缩期杂音。急性肺栓塞致急性右心负荷加重,可出现肝脏增大、肝颈静脉反流征和下肢水肿等右心衰竭的体征。

分析 1 880 例急性肺栓塞患者的临床表现发现,上述症状和体征出现频度分别为呼吸困难(50%)、胸膜性胸痛(39%)、咳嗽(23%)、胸骨后胸痛(15%)、发热(10%)、咯血(8%)、晕厥(6%)、单侧肢体肿胀(24%)和单侧肢体疼痛(6%)^[13]。

七、辅助检查

1. 动脉血气分析:血气分析指标无特异性。可表现为低氧血症、低碳酸血症、肺泡-动脉血氧梯度 $[P(A-a)O_2]$ 增大及呼吸性碱中毒,但多达 40% 的患者动脉血氧饱和度正常,20% 的患者 $P(A-a)O_2$ 正常。检测时应以患者就诊时卧位、未吸氧、首次动脉血气分析的测量值为准。

2. 血浆 D-二聚体:急性血栓形成时,凝血和纤溶同时激活,可引起血浆 D-二聚体水平升高。D-二聚体检测的阴性预测价值很高,水平正常多可排除急性肺栓塞和 DVT。但其他情况也会使 D-二聚体水平升高,如肿瘤、炎症、出血、创伤、外科手术等,所以 D-二聚体水平升高的阳性预测价值很低。测定血浆 D-二聚体的主要价值在于排除急性肺栓塞,尤

其是低度可疑患者,而对确诊无益。

检测 D-二聚体有多种方法,定量酶联免疫吸附实验(ELISA)或 ELISA 衍生方法的敏感度 $>95\%$,为高敏检测法;定量乳胶法和全血凝集法的敏感度均 $<95\%$,为中敏检测法。推荐使用高敏检测法对门诊和急诊疑诊的急性肺栓塞患者进行检测。

低度急性肺栓塞可疑的患者,通过高敏或中敏方法检测 D-二聚体水平正常则可排除急性肺栓塞。中度急性肺栓塞可疑的患者,即使检测示 D-二聚体水平正常,仍需进一步检查。高度急性肺栓塞可疑的患者不主张检测 D-二聚体水平,此类患者无论采取何种检测方法、结果如何,均不能排除急性肺栓塞,需行 CT 肺动脉造影进行评价。

D-二聚体的特异度随年龄增长而降低,80 岁以上的患者降至约 10%^[14]。建议使用年龄校正的临界值以提高老年患者 D-二聚体的评估价值。年龄校正的临界值(50 岁以上为年龄 $\times 10 \mu\text{g/L}$)在保持敏感度的同时,特异度从 34%~46% 增加到 97% 以上^[15]。使用年龄校正的 D-二聚体临界值,代替以往的标准 500 $\mu\text{g/L}$ 临界值,排除急性肺栓塞的可能性由 6.4% 升至 29.7%,无其他假阴性结果^[16]。

3. 心电图:表现无特异性。可表现为胸前导联 $V_1 \sim V_4$ 及肢体导联 II、III、aVF 的 ST 段压低和 T 波倒置, V_1 呈 QR 型, $S_1 Q_{III} T_{III}$ (即 I 导联 S 波加深,III 导联出现 Q/q 波及 T 波倒置),不完全性或完全性右束支传导阻滞。上述改变为急性肺动脉阻塞、肺动脉高压、右心负荷增加、右心扩张共同作用的结果,多见于严重急性肺栓塞。轻症可仅表现为窦性心动过速,约见于 40% 的患者。房性心律失常,尤其心房颤动也较多见。

4. 超声心动图:在提示诊断、预后评估及除外其他心血管疾病方面有重要价值。是基层医疗机构诊断急性肺栓塞的常用技术,而且便于急诊使用。超声心动图可提供急性肺栓塞的直接和间接征象。直接征象为发现肺动脉近端或右心腔血栓,如同时临床表现疑似急性肺栓塞,可明确诊断,但阳性率低。间接征象多是右心负荷过重的表现,如右心室壁局部运动幅度下降,右心室和(或)右心房扩大,三尖瓣反流速度增快以及室间隔左移,肺动脉干增宽等。既往无肺血管疾病的患者发生急性肺栓塞,右心室壁一般无增厚,肺动脉收缩压很少超过 35~40 mmHg,因此在临床表现基础上结合超声心动图特点,有助于鉴别急、慢性肺栓塞。

5. 胸部 X 线平片:急性肺栓塞如引起肺动脉高

压或肺梗死, X 线平片可出现肺缺血征象, 如肺纹理稀疏、纤细, 肺动脉段突出或瘤样扩张, 右下肺动脉干增宽或伴截断征, 右心室扩大征。也可出现肺野局部浸润阴影、尖端指向肺门的楔形阴影、盘状肺不张、患侧膈肌抬高、少量胸腔积液、胸膜增厚粘连等。胸片虽缺乏特异性, 但有助于排除其他原因导致的呼吸困难和胸痛。

6. CT 肺动脉造影: CT 具有无创、扫描速度快、图像清晰、较经济的特点, 可直观判断肺动脉栓塞的程度和形态, 以及累及的部位及范围。急性肺栓塞的直接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内的“轨道征”, 或者呈完全充盈缺损, 远端血管不显影; 间接征象包括肺野楔形条带状的高密度区或盘状肺不张, 中心肺动脉扩张及远端血管分布减少或消失等。同时可对右心室形态、室壁厚度进行分析。CT 肺动脉造影是诊断急性肺栓塞的重要无创检查技术, 敏感度为 83%, 特异度为 78% ~ 100%, 主要局限性是对亚段及亚段以下肺动脉内血栓的敏感度较差, 在基层医疗机构尚无法普及。

在临床应用中, CT 肺动脉造影应结合临床可能性评分。低危患者如 CT 结果正常, 可排除急性肺栓塞; 临床评分为高危的患者, CT 肺动脉造影结果阴性并不能除外单发的亚段肺栓塞。如 CT 显示段或段以上血栓, 能确诊急性肺栓塞, 但对可疑亚段或亚段以下血栓, 则需进一步结合下肢静脉超声、肺通气灌注扫描或肺动脉造影等检查明确诊断。

CT 静脉造影是诊断 DVT 的简易方法, 可与 CT 肺动脉造影同时完成, 仅需注射 1 次造影剂。联合 CT 静脉和肺动脉造影使急性肺栓塞诊断的敏感度由 83% 增至 90%^[17-18]。但 CT 静脉造影明显增加放射剂量, 用于年轻女性需慎重。加压静脉超声成像 (compression venous ultrasonography, CUS) 与 CT 静脉造影对 DVT 患者的诊断价值相似^[18], 建议采用 CUS 代替 CT 静脉造影。

7. 放射性核素肺通气灌注扫描: 典型征象是与通气显像不匹配的肺段分布灌注缺损。诊断急性肺栓塞的敏感度为 92%, 特异度为 87%, 且不受肺动脉直径的影响, 尤其在诊断亚段以下急性肺栓塞中具有特殊意义。但任何引起肺血流或通气受损的因素如肺部炎症、肺部肿瘤、慢性阻塞性肺疾病等均可造成局部通气血流失调, 单凭此项检查可能造成误诊, 部分有基础心肺疾病的患者和老年患者由于不耐受等因素也限制了其临床应用。此检查可同时行

双下肢静脉显像, 与胸部 X 线平片、CT 肺动脉造影相结合, 可显著提高诊断的特异度和敏感度^[19]。

8. 磁共振肺动脉造影 (MRPA): 在单次屏气 20 s 内完成 MRPA 扫描, 可确保肺动脉内较高信号强度, 直接显示肺动脉内栓子及急性肺栓塞所致的低灌注区。相对于 CT 肺动脉造影, MRPA 的一个重要优势在于可同时评价患者的右心功能。既往认为该法对肺段以上肺动脉内血栓诊断的敏感度和特异度均较高, 适用于碘造影剂过敏者^[20]。但近期 2 项大规模临床研究 (IRM-EP、PIOPED III) 结果表明 MRPA 敏感度较低, 尚不能作为单独检查用于排除急性肺栓塞, 目前国际上正在进行多中心临床试验探讨 MRPA 联合 CUS 排除急性肺栓塞的可行性。

9. 肺动脉造影: 肺动脉造影是诊断急性肺栓塞的“金标准”, 直接征象有肺动脉内造影剂充盈缺损, 伴或不伴“轨道征”的血流阻断; 间接征象有肺动脉造影剂流动缓慢, 局部低灌注, 静脉回流延迟。在其他检查难以确定诊断时, 如无禁忌证, 可行造影检查。对于疑诊 ACS 直接送往导管室的血液动力学不稳定的患者, 排除 ACS 后, 可考虑肺动脉造影, 必要时可同时行经皮导管介入治疗。

10. 下肢深静脉检查: 由于急性肺栓塞和 DVT 关系密切, 且下肢静脉超声操作简便易行, 其在急性肺栓塞诊断中有一定价值, 对可疑急性肺栓塞的患者应检测有无下肢 DVT 形成。除常规下肢静脉超声外, 对可疑患者推荐行 CUS 检查, 即通过探头压迫静脉等技术诊断 DVT, 静脉不能被压陷或静脉腔内无血流信号为 DVT 的特定征象。CUS 诊断近端血栓的敏感度为 90%, 特异度为 95%^[21]。

11. 遗传性易栓症相关检查: 根据 2012 年“易栓症诊断中国专家共识”^[22], 建议存在以下情况的患者接受遗传性易栓症筛查: (1) 发病年龄较轻 (< 50 岁); (2) 有明确的 VTE 家族史; (3) 复发性 VTE; (4) 少见部位 (如下腔静脉, 肠系膜静脉, 脑、肝、肾静脉等) 的 VTE; (5) 无诱因 VTE; (6) 女性口服避孕药或绝经后接受雌激素替代治疗的 VTE; (7) 复发性不良妊娠 (流产, 胎儿发育停滞, 死胎等); (8) 口服华法林抗凝治疗中发生双香豆素性皮肤坏死; (9) 新生儿暴发性紫癜。已知存在遗传性易栓症的 VTE 患者其一级亲属在发生获得性易栓疾病或存在获得性易栓因素时建议行相应遗传性缺陷检测。

抗凝蛋白缺陷是中国人最最常见的遗传性易栓症, 建议筛查的检测项目包括抗凝血酶、蛋白 C 和蛋白 S 的活性。抗凝蛋白活性下降的个体, 有条件

时应测定相关抗原水平,明确抗凝蛋白缺陷的类型。哈萨克、维吾尔等高加索血统的少数民族人群除了筛查上述抗凝蛋白,还应检测凝血因子 V Leiden 突变和 PTG20210A 突变。上述检测未发现缺陷的 VTE 患者,建议进一步检测血浆同型半胱氨酸 (MTHFR 突变),血浆因子 VIII、IX、XI 和纤溶蛋白缺陷等。

八、诊断

急性肺栓塞不仅临床表现缺乏特异性,常规检查如胸片、心电图、血气分析、超声心动图等也缺乏特异性。多排螺旋 CT、放射性核素肺通气灌注扫描、肺动脉造影常能明确诊断,但费用高,尤其肺动脉造影具有侵入性,许多基层医院尚不具备检查条件。结合我国实际情况,参照欧洲心脏病学会 (ESC) 2014 年急性肺栓塞诊疗指南^[4],我们推荐对怀疑急性肺栓塞的患者采取“三步走”策略,首先进行临床可能性评估,然后进行初始危险分层,最后逐级选择检查手段明确诊断。

临床可能性评估:常用的临床评估标准有加拿大 Wells 评分和修正的 Geneva 评分^[23-24],二者简单易懂,所需临床资料易获得,适合基层医院。最近, Wells 和 Geneva 评分法则均进一步简化,更增加了临床实用性,有效性也得到证实 (表 1、2)。

表 1 急性肺栓塞临床可能性评估的 Wells 评分标准

项目	原始版 (分)	简化版 (分)
既往肺栓塞或 DVT 病史	1.5	1
心率 ≥ 100 次/min	1.5	1
过去 4 周内手术或制动史	1.5	1
咯血	1	1
肿瘤活动期	1	1
DVT 临床表现	3	1
其他鉴别诊断的可能性低于肺栓塞	3	1

注:临床可能性根据各项得分总和推算;三分类法(简化版不推荐三分类法)中总分 0~1 分为低度可能,2~6 分为中度可能, ≥ 7 为高度可能;二分类法中,对于原始版评分标准而言 0~4 分为可能性小, ≥ 5 分为可能,对于简化版评分标准而言 0~1 分为可能性小, ≥ 2 分为可能;DVT 为深静脉血栓形成

初始危险分层:对可疑急性肺栓塞的严重程度进行初始危险分层以评估其早期死亡风险(住院或 30 d 病死率)。主要根据患者当前的临床状态,只要存在休克或持续低血压即为可疑高危急性肺栓塞。休克或持续性低血压是指收缩压 < 90 mmHg 和(或)下降 ≥ 40 mmHg,并持续 15 min 以上,排除新发心律失常、血容量下降、脓毒血症。如无休克或持续性低血压则为可疑非高危急性肺栓塞。此分层

表 2 急性肺栓塞临床可能性评估的 Geneva 评分标准

项目	原始版 (分)	简化版 (分)
既往肺栓塞或 DVT 病史	3	1
心率		
75~94 次/min	3	1
≥ 95 次/min	5	2
过去 1 个月内手术史或骨折史	2	1
咯血	2	1
肿瘤活动期	2	1
单侧下肢痛	3	1
下肢深静脉触痛和单侧肿胀	4	1
年龄 > 65 岁	1	1

注:临床可能性根据各项得分总和推算;三分类法中,对于原始版评分标准而言总分 0~3 分为低度可能,4~10 分为中度可能, ≥ 11 分为高度可能,对于简化版评分标准而言 0~1 分为低度可能,2~4 分为中度可能, ≥ 5 分为高度可能;二分类法中,对于原始版评分标准而言 0~5 分为可能性小, ≥ 6 分为可能,对于简化版评分标准而言 0~2 分为可能性小, ≥ 3 分为可能;DVT 为深静脉血栓形成

意义重大,需据此决定下一步的诊疗策略。

伴休克或持续性低血压的可疑急性肺栓塞:此类患者临床可能性评估分值通常很高,为可随时危及生命的可疑高危急性肺栓塞患者。诊断首选 CT 肺动脉造影,应与急性血管功能障碍、心脏压塞、ACS 和主动脉夹层进行鉴别诊断。如因患者或医院条件所限无法行 CT 肺动脉造影,则首选床旁超声心动图检查,以发现急性肺高压和右心室功能障碍的证据。对于病情不稳定不能行 CT 肺动脉造影者,超声心动图证实右心室功能障碍即可启动再灌注治疗,无需进一步检查,如发现右心血栓则更支持急性肺栓塞的诊断。如果经胸超声心动图检查时声窗不理想,可选择经食管超声心动图,以查找肺动脉血栓进一步支持急性肺栓塞的诊断。床旁影像学检测还推荐采用 CUS 检查下肢静脉。一旦患者病情稳定应考虑 CT 肺动脉造影以最终确诊。对可疑 ACS 而直接送往导管室的不稳定患者,冠状动脉造影排除 ACS 后,如考虑急性肺栓塞可行肺动脉造影。诊断流程见图 1。

不伴休克或持续性低血压的可疑急性肺栓塞:首先进行临床可能性评估,在此基础上决定下一步诊断策略。对于临床概率为低、中或急性肺栓塞可能性小的患者,进行血浆 D-二聚体检测,可减少不必要的影像学检查和辐射,建议使用高敏法。临床概率为低或急性肺栓塞可能性小的患者,如高敏或中敏法检测 D-二聚体水平正常,可排除急性肺栓塞;临床概率为中的患者,如中敏法检测 D-二聚体阴性,需进一步检查;临床概率为高的患者,需行 CT

肺动脉造影明确诊断。诊断流程见图 2。

九、治疗

(一) 危险度分层

治疗方案应根据病情严重程度而定,必须迅速准确地对患者进行危险度分层,然后制定相应的治疗策略(图 3)。

首先根据是否出现休克或持续性低血压对疑似或确诊急性肺栓塞的患者进行初始危险度分层,识别早期死亡高危患者。出现休克或持续性低血压的血液动力学不稳定为高危患者,立即进入紧急诊断流程(图 1),一旦确诊,应迅速启动再灌注治疗。

对不伴休克或持续性低血压的非高危患者,需进行有效临床预后风险评分,采用肺栓塞严重指数(pulmonary embolism severity index, PESI),或其简化版本(sPESI)^[25-26],以区分中危和低危患者。原始版 PESI 较繁琐,本共识建议采用简化版,即 sPESI(表 3)。对中危患者,需进一步评估风险。超声心动图或 CT 血管造影证实右心室功能障碍,同时伴有心肌损伤生物标记物肌钙蛋白升高者为中高危,应严密监测,以早期发现血液动力学失代偿,必要时启动补救性再灌注治疗。右心室功能和(或)血肌

钙蛋白正常者为中低危。

(二) 急性期治疗

1. 血液动力学和呼吸支持:急性右心衰竭导致的心输出量不足是急性肺栓塞患者死亡的首要原因。急性肺栓塞合并右心衰竭患者的支持治疗极其重要。临床证据表明,积极扩容不仅无益,反而有可能因过度机械牵张或反射机制抑制心肌收缩力而恶化右心功能^[27]。对心脏指数低、血压正常的急性肺栓塞患者,给予适度的液体冲击(500 ml)有助于增加心输出量^[28]。

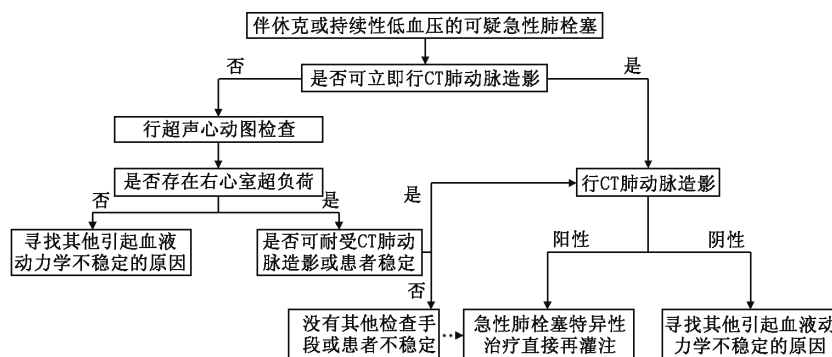
在药物、外科或介入再灌注治疗的同时,通常需使用升压药。去甲肾上腺素通过直接正性变力性作用可改善右心室功能,同时通过刺激外周血管 α 受体升高体循环血压,也能改善右心室冠状动脉灌注,但应限于低血压患者。多巴酚丁胺和(或)多巴胺对心脏指数低、血压正常的急性肺栓塞患者有益,但心脏指数超过生理范围可导致血流由阻塞血管向未阻塞血管的进一步重新分配,从而加重通气/血流比失调。肾上腺素兼具去甲肾上腺素和多巴酚丁胺的优点,而无体循环扩血管效应,可能对急性肺栓塞伴休克的患者有益。

血管扩张剂降低肺动脉压力和肺血管阻力,但缺乏肺血管特异性,经体循环给药后可能导致体循环血压进一步降低。吸入一氧化氮可能改善急性肺栓塞患者的血液动力学状态和气体交换^[29]。

急性肺栓塞患者常伴中等程度的低氧血症和低碳酸血症,低氧血症通常在吸氧后好转。当给予机械通气时胸腔内正压会减少静脉回流,恶化血液动力学不稳定的急性肺栓塞患者的右心功能。因此,机械通气时呼气末正压要慎用,应给予较低的潮气量(约 6 ml/kg 去脂体重)以保持吸气末平台压力 < 30 cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa),尽量减少不良血液动力学效应。

2. 抗凝:给予急性肺栓塞患者抗凝治疗的目的在于预防早期死亡和 VTE 复发。

肠道外抗凝剂:对于高或中度临床可能性的患者,等待诊断结果的同时应给予肠道外抗凝剂。普通



虚线箭头所示路径证据欠充分

图 1 可疑高危急性肺栓塞患者的诊断流程图

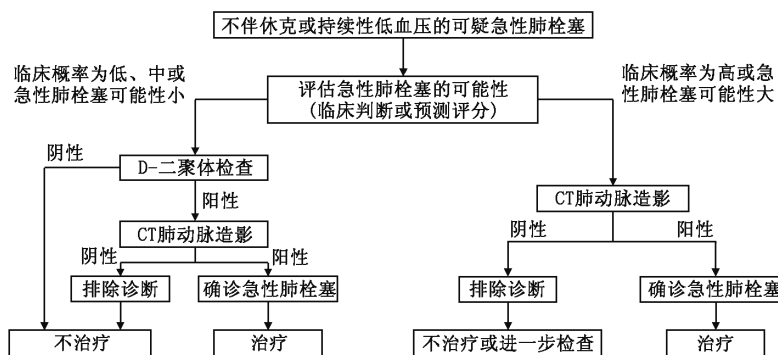
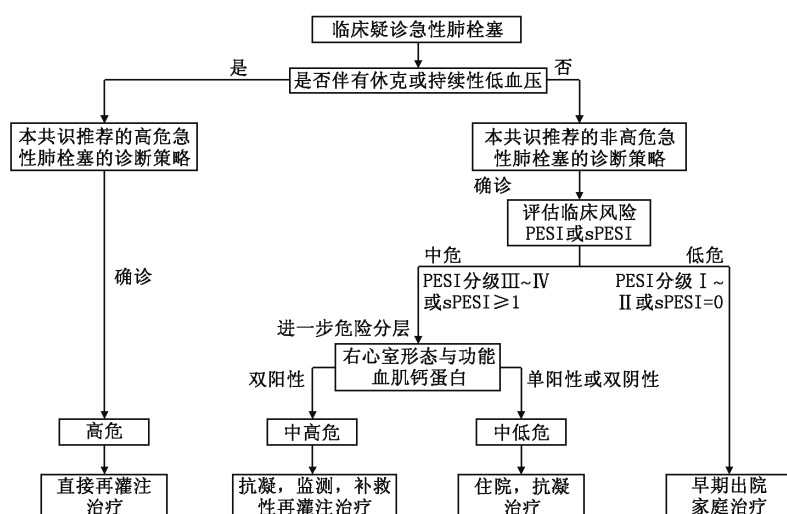


图 2 可疑非高危急性肺栓塞患者的诊断流程图



PESI: 肺栓塞严重指数, sPESI: 简化版肺栓塞严重指数

图3 基于危险度分层的急性肺栓塞的治疗策略

表3 肺栓塞严重指数(PESI)及其简化版本(sPESI)的评分标准

项目	原始版本(分)	简化版本(分)
年龄	以年龄为分数	1(若年龄>80岁)
男性	10	-
肿瘤	30	1
慢性心力衰竭	10	1
慢性肺部疾病	10	1
脉搏≥110次/min	20	1
收缩压<100 mmHg	30	1
呼吸频率>30次/min	20	-
体温<36℃	20	-
精神状态改变	60	-
动脉血氧饱和度<90%	20	1

注:原始版本评分中,总分≤65分为I级,66~85分为II级,86~105分为III级,106~125分为IV级,>125分为V级;危险度分层:原始版本评分I~II级或简化版本评分0分为低危,原始版本评分III~IV级或简化版本评分≥1分为中危,原始版本评分V级为高危;简化版本中存在慢性心力衰竭和(或)慢性肺部疾病评为1分;1 mmHg=0.133 kPa

肝素、低分子量肝素或磺达肝癸钠均有即刻抗凝作用。初始抗凝治疗,低分子量肝素和磺达肝癸钠优于普通肝素,发生大出血和肝素诱导血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)的风险也低。而普通肝素具有半衰期短,抗凝效应容易监测,可迅速被鱼精蛋白中和的优点,推荐用于拟直接再灌注的患者,以及严重肾功能不全(肌酐清除率<30 ml/min)或重度肥胖患者。低分子量肝素和普通肝素主要依赖抗凝血酶系统发挥作用,如有条件,建议使用前和使用中检测抗凝血酶活性,如果活性下降,需考虑更换抗凝药物。(1)普通肝素:首先给予

负荷剂量2 000~5 000 IU或80 IU/kg静脉注射,继之以18 IU·kg⁻¹·h⁻¹持续静脉滴注。抗凝必须充分,否则将严重影响疗效,增加血栓复发率。在初始24 h内需每4~6 h测定活化的部分凝血活酶时间(APTT)1次,并根据APTT调整普通肝素的剂量(表4),每次调整剂量后3 h再测定APTT,使其尽快达到并维持于正常值的1.5~2.5倍。治疗达到稳定水平后,改为每日测定APTT 1次。应用普通肝素可能会引起HIT,在使用的第3~5天必须复查血小板计数。若需较长时间使用普通肝素,应在第7~10天和14天复查血小板计数,普通肝素使用2周后则较少出现HIT。若

患者出现血小板计数迅速或持续降低>50%,或血小板计数<100×10⁹/L,应立即停用,一般停用10 d内血小板数量开始恢复。(2)低分子量肝素:所有低分子量肝素均应按体重给药。一般不需常规监测,但在妊娠期间需定期监测抗Xa因子活性,其峰值应在最近一次注射后4 h测定,谷值应在下次注射前测定,每天给药2次的抗Xa因子活性目标范围为0.6~1.0 IU/ml,每天给药1次的目标范围为1.0~2.0 IU/ml。(3)磺达肝癸钠:磺达肝癸钠是选择性Xa因子抑制剂,2.5 mg皮下注射,每天1次,无需监测。其清除随体重减轻而降低,对体重<50 kg的患者慎用。严重肾功能不全(肌酐清除率<30 ml/min)的患者,可造成磺达肝癸钠体内蓄积而增加出血风险,应禁用。中度肾功能不全(肌酐清除率30~50 ml/min)的患者应减量50%。

表4 根据部分凝血活酶时间(APTT)调整普通肝素剂量的方法

APTT	调整普通肝素剂量的方法
<35 s(<1.2倍正常对照值)	静脉注射80 IU/kg,然后静脉滴注剂量增加4 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹
35~45 s(1.2~1.5倍正常对照值)	静脉注射40 IU/kg,然后静脉滴注剂量增加2 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹
46~70 s(1.5~2.3倍正常对照值)	无需调整剂量
71~90 s(2.3~3.0倍正常对照值)	静脉滴注剂量减少2 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹
>90 s(>3倍正常对照值)	停药1 h,然后静脉滴注剂量减少3 IU·kg ⁻¹ ·h ⁻¹

口服抗凝药:应尽早给予口服抗凝药,最好与肠道外抗凝剂同日。50 多年来,维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)一直是口服抗凝治疗的基石,包括华法林、硝苄丙酮香豆素、苯丙香豆素、茚哚二酮等,其中华法林国内最常用。近年来,一些新型口服抗凝药也开始用于临床。(1)华法林: VKA 类药物,通过抑制依赖维生素 K 凝血因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)合成发挥抗凝作用。通常初始与普通肝素、低分子量肝素或磺达肝癸钠联用。亚洲人华法林肝脏代谢酶与西方人存在较大差异,中国人的平均华法林剂量低于西方人。我国心房颤动抗栓临床试验的结果表明,华法林的维持剂量约为 3 mg^[30]。为减少过度抗凝的情况,根据 2013 年“华法林抗凝治疗的中国专家共识”^[31],不建议给予负荷剂量,推荐初始剂量为 1~3 mg,某些患者如老年、肝功能受损、慢性心力衰竭和出血高风险患者,初始剂量还可适当降低。为达到快速抗凝的目的,应与普通肝素、低分子量肝素或磺达肝癸钠重叠应用 5 d 以上,当国际标准化比值(INR)达到目标范围(2.0~3.0)并持续 2 d 以上时,停用普通肝素、低分子量肝素或磺达肝癸钠。国内外已将华法林量效有关的基因多态性检测商品化,主要是 CYP2C9 和 VKORC1,通过基因多态性检测有助于初始剂量的选择。但基因多态性仅能解释 30%~60% 的华法林个体差异,临床仍需综合考虑患者的体表面积、肝肾功能及合并用药等因素来选择合适的剂量。目前,国外指南不推荐对所有服用华法林的患者常规进行基因检测,如有条件其可作为华法林剂量调整的辅助手段。(2)非维生素 K 依赖的新型口服抗凝药:近年来大规模临床试验为非维生素 K 依赖的新型口服抗凝药(non-vitamin K-dependent new oral anticoagulants, NOAC)用于急性肺栓塞或 VTE 急性期治疗提供了证据,包括达比加群、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班。达比加群是直接凝血酶抑制剂。RE-COVER 试验比较了达比加群(150 mg, 每天 2 次)与华法林对 VTE 患者的疗效^[32],主要终点事件为有症状、客观确诊的 VTE 患者的 6 个月复发率,共纳入 2 539 例,仅 21% 的患者有急性肺栓塞,9.6% 的患者同时有急性肺栓塞和 DVT,二者均给予肠道外抗凝剂,平均 10 d,有效性终点达比加群不劣于华法林(HR 1.10, 95% CI 0.65~1.84),大出血事件差异无统计学意义,但达比加群的所有出血事件较少(HR 0.71, 95% CI 0.59~0.85)。RE-COVER II 研究纳入了患者 2 589 例^[33],进一步验证了这一结果。利伐沙班是直接

Xa 因子抑制剂。依据 EINSTEIN-DVT 和 EINSTEIN-PE 试验,以依诺肝素桥接华法林为对照,验证了利伐沙班单药口服(15 mg, 每天 2 次, 3 周;继以 20 mg, 每天 1 次)在控制 VTE 复发方面的有效性不劣于依诺肝素桥接华法林的标准治疗(HR 1.12, 95% CI 0.75~1.68),二者主要安全性事件(大出血或临床相关的非大出血)发生率相当,而利伐沙班大出血发生率更低^[34-35]。目前我国已批准其用于 VTE 治疗。阿哌沙班是直接 Xa 因子抑制剂。依据 AMPLIFY 研究^[36],阿哌沙班单药口服治疗(10 mg, 每天 2 次, 7 d;继以 5 mg, 每天 2 次)在减少有症状的 VTE 复发或其相关死亡方面不劣于依诺肝素桥接华法林(RR 0.84, 95% CI 0.60~1.18)。安全性方面,阿哌沙班大出血发生率及大出血合并临床相关的非大出血的复合事件发生率更低(RR 0.31, 95% CI 0.17~0.55)。依度沙班是直接 Xa 因子抑制剂。Hokusai-VTE 研究显示,依度沙班在主要有效性事件(复发性症状性 VTE 或致死性急性肺栓塞)方面不劣于华法林,而主要安全性事件(大出血或临床相关的非大出血)发生率更低^[37]。上述试验结果提示 NOAC 治疗 VTE 的疗效不劣于甚至优于标准的肝素桥接华法林方案,且更安全^[38]。目前,NOAC 可替代华法林用于初始抗凝治疗。利伐沙班和阿哌沙班可作为单药治疗(不需合用肠道外抗凝剂),但急性期治疗的前 3 周(利伐沙班)或前 7 d(阿哌沙班)需增加口服剂量。达比加群和依度沙班必须联合肠道外抗凝剂应用。以上 4 种新型口服抗凝药均不能用于严重肾功能损害的患者。新型口服抗凝剂价格昂贵,且无拮抗剂,虽然利伐沙班 2009 年就已经批准预防关节置换后的 DVT 形成,但 2015 年刚在中国批准治疗 DVT 预防急性肺栓塞的适应证,因预防和治疗剂量不同,目前仅在少数大的医学中心使用,尚需积累更多的安全性和疗效的数据。

3. 溶栓治疗:溶栓治疗可迅速溶解血栓,恢复肺组织灌注,逆转右心衰竭,增加肺毛细血管血容量及降低病死率和复发率。欧美多项随机临床试验证实,溶栓治疗能够快速改善肺血液动力学指标,提高患者早期生存率^[39-41]。国内一项大样本回顾性研究证实,尿激酶或重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)溶栓联合抗凝治疗急性肺栓塞,总有效率达 96.6%,显效率为 42.7%,病死率为 3.4%,疗效明显优于对症治疗组和单纯抗凝治疗组^[42]。另外,国内外也有大量临床试验高度肯定了第 3 代溶栓剂重

组人组织型纤溶酶原激酶衍生物(r-PA)静脉溶栓治疗急性肺栓塞的方法。

临床常用溶栓药物及用法:我国临床上常用的溶栓药物有尿激酶和 rt-PA 阿替普酶以及 r-PA。我国“急性肺栓塞尿激酶溶栓、栓复欣抗凝治疗多中心临床试验”采用 $20\,000\text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 2\text{ h}^{-1}$ 尿激酶静脉滴注,总有效率为 86.1%,无大出血发生,安全、有效、简便易行^[43]。本共识建议急性肺栓塞尿激酶的用法为 $20\,000\text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 2\text{ h}^{-1}$ 静脉滴注。目前我国大多数医院采用的方案是 rt-PA 50~100 mg 持续静脉滴注,无需负荷量。我国 VTE 研究组开展了 rt-PA 治疗急性肺栓塞的临床研究,入选急性肺栓塞患者 118 例,65 例采用半量(50 mg)持续静脉滴注 2 h,53 例采用全量(100 mg)持续静脉滴注 2 h,结果显示半量 rt-PA 溶栓治疗急性肺栓塞与全量相比有效性相似且更安全,尤其是体重 <65 kg 的患者出血事件明显减少^[44]。关于半量和全量的疗效比较,尚无定论。本共识推荐 50~100 mg 持续静脉滴注 2 h,体重 <65 kg 的患者总剂量不超过 1.5 mg/kg。r-PA 的化学名称是瑞替普酶,是目前国内临床上唯一的第 3 代特异性溶栓药,广泛应用于急性心肌梗死、卒中、急性肺栓塞、下肢深静脉栓塞等血栓性疾病的溶栓治疗。目前大多数研究推荐 r-PA 18 mg (相当于 10 MU)溶于生理盐水静脉推注 >2 min,30 min 后重复推注 18 mg^[45-46]。也有研究推荐 r-PA 18 mg 溶于 50 ml 生理盐水静脉泵入 2 h,疗效显著优于静脉推注 r-PA 和静脉尿激酶的疗效^[47]。

溶栓禁忌证:(1)绝对禁忌证:出血性卒中;6 个月内缺血性卒中;中枢神经系统损伤或肿瘤;近 3 周内重大外伤、手术或头部损伤;1 个月内消化道出血;已知的出血高风险患者。(2)相对禁忌证:6 个月内短暂性脑缺血发作(TIA)发作;应用口服抗凝药;妊娠或分娩后 1 周;不能压迫止血部位的血管穿刺;近期曾行心肺复苏;难以控制的高血压(收缩压 >180 mmHg);严重肝功能不全;感染性心内膜炎;活动性溃疡。对于危及生命的高危急性肺栓塞患者大多数禁忌证应视为相对禁忌证。

溶栓时间窗:肺组织氧供丰富,有肺动静脉、支气管动静脉、肺泡内换气三重氧供,肺梗死的发生率低,即使发生也相对较轻。急性肺栓塞溶栓治疗的主要目的是尽早溶解血栓疏通血管,减轻血管内皮损伤,减少慢性血栓栓塞性肺高压的发生。急性肺栓塞发病 48 h 内开始行溶栓治疗,疗效最好,对于有症状的急性肺栓塞患者在 6~14 d 内溶栓治疗仍

有一定作用。

溶栓注意事项:(1)溶栓前应行常规检查,血常规、血型、APTT、肝肾功能、动脉血气、超声心动图、胸片、心电图等作为基线资料,用以与溶栓后资料对比判断疗效。(2)备血,并向家属交待病情,签署知情同意书。(3)使用尿激酶溶栓期间勿同时使用普通肝素,rt-PA 溶栓时是否停用普通肝素无特殊要求,输注过程中可继续应用。(4)使用 rt-PA 时,可在第 1 h 内泵入 50 mg,如有无不良反应,则在第 2 h 内序贯泵入另外 50 mg。溶栓开始后每 30 min 做 1 次心电图,复查动脉血气,严密观察生命体征。(5)溶栓治疗结束后,每 2~4 h 测定 APTT,水平低于基线值的 2 倍(或 <80 s)时,开始规范的肝素治疗。常规使用普通肝素或低分子量肝素。由于溶栓的出血风险,以及有时可能需立即停用并逆转肝素的抗凝效应,推荐溶栓治疗后数小时继续给予普通肝素,然后可切换成低分子量肝素或磺达肝癸钠。如患者在溶栓开始前已接受低分子量肝素或磺达肝癸钠,普通肝素输注应推迟至最近一剂低分子量肝素注射后 12 h(每天给药 2 次),或最近一剂低分子量肝素或磺达肝癸钠注射后 24 h(每天给药 1 次)。

4. 外科血栓清除术:1924 年成功实施了第 1 例外科肺动脉血栓清除术。近来,包括心脏外科医生在内的多学科综合团队再次将血栓清除术引入高危急性肺栓塞和选择性的中高危急性肺栓塞的治疗,尤其对于溶栓禁忌或失败的患者。在血液动力学失稳前,多学科迅速干预并实施个体化血栓清除术,可使围手术期的死亡率降低至 6% 或更低。术前溶栓增加出血风险,但不是外科血栓清除术的绝对禁忌证。研究表明,术后患者存活率、世界卫生组织(WHO)心功能分级和生活质量均有所提高。

5. 经皮导管介入治疗:经皮导管介入治疗可去除肺动脉及主要分支内的血栓,促进右心室功能恢复,改善症状和存活率,适用于溶栓绝对禁忌证的患者。介入方法包括猪尾导管或球囊导管行血栓碎裂,液压导管装置行血栓流变溶解,抽吸导管行血栓抽吸以及血栓旋切。对无溶栓禁忌证的患者,可同时经导管溶栓或在机械捣栓基础上行药物溶栓。

汇总 35 项介入治疗的非随机研究资料表明,在纳入的 594 例患者中,介入治疗的临床成功率为 87%^[48]。由于 67% 的患者同时接受辅助局部溶栓治疗,单纯导管机械性干预本身的作用尚难以确定。介入相关并发症发生率约为 2%,主要包括右心功能恶化导致的死亡、远端栓塞、肺动脉穿孔并肺出

血、体循环出血、心脏压塞、心脏传导阻滞或心动过缓、溶血、对比剂肾病以及穿刺并发症。

6. 静脉滤器:不推荐急性肺栓塞患者常规置入下腔静脉滤器。在有抗凝药物绝对禁忌证以及接受足够强度抗凝治疗后仍复发的急性肺栓塞患者,可选择静脉滤器置入。观察性研究表明,静脉滤器置入可减少急性肺栓塞患者急性期病死率,但增加 VTE 复发风险^[49]。尚无证据支持对近端静脉有漂浮血栓的患者常规置入静脉滤器。

永久性下腔静脉滤器的并发症很常见,但较少导致死亡,早期并发症包括置入部位血栓,发生率可达 10%。上腔静脉滤器置入有导致严重心脏压塞的风险。晚期并发症包括约 20% 的 DVT 复发和高达 40% 的血栓后综合征。无论是否应用抗凝剂及抗凝时程的长短,5 年后下腔静脉堵塞的发生率约 22%,9 年后约 33%。

非永久性下腔静脉滤器分为临时性和可回收性,临时性滤器必须在数天内取出,而可回收性滤器可放置较长时间。置入非永久性滤器后,一旦可安全使用抗凝剂,应尽早取出。长期留置滤器的晚期并发症发生率在 10% 以上,包括滤器移位、倾斜、变形,腔静脉穿孔,滤器断裂,碎片栓塞以及装置本身血栓形成。

7. 早期出院和家庭治疗:应筛选不良事件风险低的急性肺栓塞患者早期出院和行院外治疗。PESI 是迄今最有效的多风险预测模型。低 PESI 分级(I 级或 II 级)可作为急性肺栓塞患者接受家庭治疗的标准^[50]。sPESI 对于鉴别低危急性肺栓塞敏感度很高,但在选择早期出院和家庭治疗患者方面的价值尚缺乏直接证据。N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)可用于筛选适于家庭治疗的患者,有研究显示临床评估为低危急性肺栓塞,同时 NT-proBNP 水平 <500 ng/L 的 152 例患者,随访 3 个月,无一例发生死亡、VTE 复发或大出血^[51]。

8. 急性肺栓塞的治疗策略:合并休克或持续性低血压的急性肺栓塞(高危急性肺栓塞):急性肺栓塞患者出现休克或持续性低血压时住院期间死亡风险极高,尤其是在入院后数小时。应及时给予血液动力学和呼吸支持。起始抗凝首选静脉普通肝素。直接再灌注治疗是高危急性肺栓塞患者的最佳选择。有溶栓禁忌或溶栓失败伴血液动力学不稳定的患者,可行外科血栓清除术。对全量全身溶栓有禁忌或溶栓失败者,也可行经皮导管介入治疗。

不伴休克或持续性低血压的急性肺栓塞(中危

或低危急性肺栓塞):不推荐常规全身溶栓治疗。皮下注射低分子量肝素或磺达肝癸钠是大多数不伴血液动力学障碍的急性肺栓塞患者治疗的最佳选择,除外合并严重肾功能不全患者。急性肺栓塞确诊后,应采用有效的临床评分评估风险(推荐 sPESI)和危险分层。对中危患者,应行超声心动图或 CT 肺动脉造影评估右心室功能,并进行血肌钙蛋白检测,以进一步危险分层。对中高危患者,应严密监测,以及早发现血液动力学失代偿,一旦出现即启动补救性再灌注治疗。对中低危患者,建议给予抗凝治疗。PESI 分级 I 级或 II 级以及 sPESI 评分为 0 的低危患者,可考虑早期出院和家庭治疗。

(三)抗凝治疗时程

急性肺栓塞患者抗凝治疗的目的在于预防 VTE 复发。目前证据表明急性肺栓塞患者应接受至少 3 个月的抗凝治疗。抗凝治疗 6 或 12 个月与 3 个月相比患者急性肺栓塞复发风险相似。长期抗凝可降低 VTE 复发风险约 90%,但同时大出血风险每年增加 1% 以上,长时程抗凝治疗应因人而异。

1. 有明确诱发危险因素的急性肺栓塞:一些暂时性或可逆性危险因素,如手术、创伤、制动、妊娠、口服避孕药或激素替代治疗,可诱发 VTE,称为有明确诱发危险因素的急性肺栓塞。此类患者,如已去除暂时性危险因素,推荐口服抗凝治疗 3 个月。

2. 无明确诱发危险因素的急性肺栓塞:无明确诱发危险因素的急性肺栓塞患者的复发风险较高,应给予口服抗凝治疗至少 3 个月。此后,根据复发和出血风险决定抗凝治疗时程。

可根据下列情况鉴别患者是否具有长期高复发风险:(1)既往有 1 次以上 VTE 发作;(2)抗磷脂抗体综合征;(3)遗传性血栓形成倾向;(4)近端静脉残余血栓;(5)出院时超声心动图检查存在持续性右心室功能障碍。此外,VKA 停用 1 个月后 D-二聚体阴性预示 VTE 不易复发。

目前,尚无评价接受抗凝治疗的 VTE 患者出血风险评分体系。基于现有证据,出血危险因素主要有:(1)高龄(尤其 >70 岁);(2)既往胃肠道出血史;(3)既往出血性或缺血性卒中史;(4)慢性肾脏疾病或肝脏疾病;(5)联用抗血小板治疗;(6)其他严重急性或慢性疾病;(7)抗凝治疗管理不善;(8)未严格监测凝血功能。

对于首次发作的无诱因急性肺栓塞且出血风险低者,可考虑长期抗凝治疗。对于复发的无诱因 DVT 或急性肺栓塞患者,建议长期抗凝治疗。血栓

形成倾向分子携带者、系统性红斑狼疮患者、蛋白 C 或蛋白 S 缺陷者、纯合型凝血因子 V Leiden 突变或纯合型凝血酶原 G20210A (PTG20210A) 突变者,在首次无诱因 VTE 发作后均需长期抗凝治疗。目前尚无对杂合型凝血因子 V Leiden 突变或杂合型 PTG20210A 突变者长期抗凝治疗临床获益的证据。长期抗凝并不意味着终生抗凝,仅指抗凝治疗时程不限于急性发作后 3 个月,对于这些患者需定期评估,根据复发和出血风险决定是否停止抗凝治疗。

3. 肿瘤合并急性肺栓塞:活动期肿瘤是 VTE 复发的重要危险因素,最初 12 个月的复发率约 20%,肿瘤患者发生急性肺栓塞后应接受长期抗凝治疗。随机试验显示,DVT 合并肿瘤患者给予达肝素(前 4~6 周 200 IU/kg 每日 1 次,随后减量至 75% 初始剂量维持至 6 个月)比华法林更能有效预防 VTE 复发^[52],建议给予 VTE 合并肿瘤患者至少 3~6 个月的低分子量肝素治疗。6 个月后给予何种治疗方案尚不明确,建议只要肿瘤仍处于活动期,即应长期给予低分子量肝素或华法林治疗。

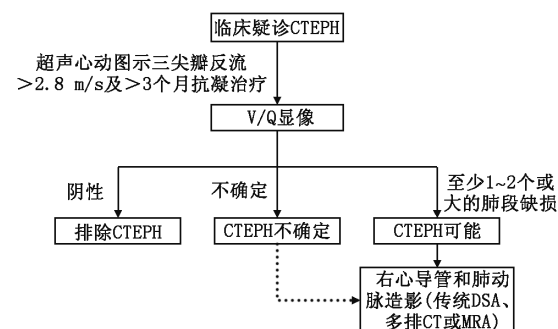
4. 长期抗凝治疗的药物选择:大部分患者可长期应用华法林,肿瘤患者长期应用低分子量肝素更为安全有效。RE-MEDY、RE-SONATE、EINSTEIN 研究和 AMPLIFY 扩展研究分别评估了新型口服抗凝剂达比加群、利伐沙班和阿哌沙班治疗 VTE 的长期抗凝效果^[34,53-54],结果显示有效,且较常规华法林治疗更安全,可替代后者用于长期抗凝治疗。近期 2 项纳入 1 224 例患者的临床试验结果显示^[55-56],标准口服抗凝治疗结束后,长期阿司匹林治疗可使无诱因 DVT 或急性肺栓塞患者复发风险降低 30%~35%。虽然降低复发风险的效果不及口服抗凝剂的一半,但阿司匹林相关的出血发生率很低,对不能耐受或拒绝口服抗凝药者,可考虑口服阿司匹林。

十、慢性血栓栓塞性肺高血压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)

CTEPH 是以呼吸困难、乏力、活动耐力减低为主要表现的一组综合征,是急性肺栓塞的远期并发症,2 年内有症状的急性肺栓塞累计发生率为 0.1%~9.1%^[57]。对于急性肺栓塞抗凝治疗 3 个月后仍合并呼吸困难、体力减退或右心衰竭的患者,均应评估是否存在 CTEPH。

CTEPH 的诊断需满足以下条件:(1)肺动脉平均压 ≥ 25 mmHg,肺小动脉楔压 ≤ 15 mmHg;(2)肺灌注扫描至少一个肺段灌注缺损,肺动脉 CT 成像或肺动脉造影发现肺动脉闭塞。核素肺通气/灌注

(V/Q)扫描是诊断 CTEPH 的首选影像学检查,敏感度和特异度分别为 96%~97% 和 90%~95%。CT 肺动脉造影和右心导管也是 CTEPH 诊断的必要检查,前者可确定机化血栓位置,后者可评估肺动脉高压的严重程度。肺动脉造影是明确肺血管解剖结构的“金标准”,可判断是否存在慢性血栓栓塞、栓塞位置及外科手术可行性,并排除其他诊断。CTEPH 诊断流程见图 4。



V/Q:核素肺通气/灌注,DSA:数字减影血管造影,CT:计算机断层成像,MRA:磁共振血管造影;虚线箭头所示路径证据欠充分

图 4 慢性血栓栓塞性肺高血压 (CTEPH) 的诊断流程图

CTEPH 患者可能反复发作急性肺栓塞,应与急性肺栓塞鉴别。区分二者的关键在于急、慢性肺栓塞的鉴别^[58]。病史较长,既往有 VTE 病史,存在显著肺动脉高压而无体循环低血压及心动过速或肺血管杂音,常提示慢性肺栓塞。慢性肺栓塞时肺动脉收缩压多 >60 mmHg,且伴有右心室长期后负荷增加的表现,如心电图 V₁ 导联以 R 波为主且无心动过速,超声心动图或 CT 等影像学检查提示右心室肥厚、支气管动脉扩张。血栓及肺动脉的影像学特点也有助于二者鉴别,慢性肺栓塞常表现为偏心性贴壁充盈缺损、血栓钙化或有再通迹象、网格状充盈缺损、肺动脉狭窄或在狭窄部位完全闭塞,栓塞血管供血区局部透光度增加、邻近组织透光度正常,二者分界清楚,呈马赛克征。

肺动脉血栓内膜剥脱术仍是 CTEPH 首选的治疗方法,死亡率目前低至 4.7%,可缓解大部分患者的症状,血液动力学接近正常。CTEPH 患者是否可行手术取决于多种因素,通常的标准为术前纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级 II~IV 级并且手术可到达主干、叶或段肺动脉的血栓部位。高龄不是外科手术的禁忌证,也不受肺动脉阻力阈值或右心室功能障碍程度限制。未行手术治疗的 CTEPH 患者,或肺动脉内膜剥脱术后持续或残留肺高血压的患者预

后差。肺动脉球囊扩张是部分无法行外科手术的 CTEPH 患者的替代治疗。CTEPH 的内科治疗包括抗凝、利尿和吸氧。无论是否行肺动脉内膜剥脱术,均建议终身抗凝治疗。目前尚无新型口服抗凝剂治疗 CTEPH 有效性和安全性的数据。现有证据不支持常规置入静脉滤器。对于不能手术、术后持续存在或复发的 CTEPH 患者,可使用鸟苷酸环化酶激动剂利奥西呱(riociguat)或其他批准的肺高血压靶向药物进行治疗。2013 年发表的 CHEST-1 临床试验结果显示利奥西呱对 CTEPH 有显著的改善作用^[59],新近发表的 CHEST-2 研究表明利奥西呱长期治疗可使患者持续获益^[60],该药在欧洲和美国均批准用于 CTEPH 治疗。CTEPH 治疗流程见图 5。

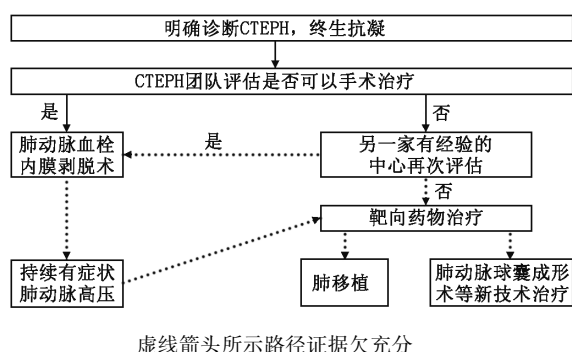


图5 慢性血栓栓塞性肺高血压(CTEPH)的治疗流程图

十一、特殊情况下急性肺栓塞的诊断与治疗

(一)急性肺栓塞与妊娠

急性肺栓塞是妊娠相关死亡的主要原因。因担心电离辐射对胎儿的影响而未做 CT 等检查,可能漏诊急性肺栓塞。而妊娠女性误诊为急性肺栓塞,抗凝治疗也会对孕妇和胎儿有影响,如分娩方法、未来避孕以及未来妊娠期间的血栓预防。

1. 妊娠急性肺栓塞的诊断:妊娠对急性肺栓塞的临床表现影响不大,但由于妊娠女性常有气促主诉,解读该症状需谨慎。因妊娠末 3 个月时仰卧位的氧分压降低,应在直立体位抽取动脉血气标本。建议采用有效的急性肺栓塞诊断评分法进行诊断评估。为避免不必要的辐射,D-二聚体检测很有必要,阴性结果与非妊娠患者具有相同临床意义,由于整个妊娠期间血浆 D-二聚体水平都会生理性增高,其阳性预测价值有限。如果 D-二聚体结果异常,需行下肢加压超声,发现近端 DVT 可进一步证实急性肺栓塞的诊断,提示需抗凝治疗,从而避免不必要的胸部影像学检查。疑诊急性肺栓塞的妊娠患者,若胸片正常,应行肺通气/灌注显像以除外急性肺栓塞。

多个回顾性研究表明,正常的肺通气/灌注显像结果具有与 CT 阴性结果相同的价值,可排除妊娠急性肺栓塞^[61-63]。若胸片异常或无法行肺通气/灌注显像,可考虑 CT 肺动脉造影。一般认为引起胎儿损伤的危险阈值为 50 mSv,常规胸片和 CT 肺动脉造影均低于这一数值。肺动脉造影对胎儿的放射暴露过高(2.2~3.7 mSv),妊娠期间应尽量避免^[64]。

2. 妊娠急性肺栓塞的治疗:无休克或持续性低血压的妊娠患者,推荐进行低分子量肝素抗凝治疗,需根据体重调整剂量,一般无需监测,但对于极端体重或有肾脏疾病的患者应监测抗 Xa 因子活性。也可使用普通肝素,但需监测 APTT,长期应用可能导致骨质疏松。由于缺乏证据,不建议使用磺达肝羧酸钠。华法林能通过胎盘,妊娠早期会引起胚胎病,妊娠晚期会引起胎儿和新生儿出血以及胎盘早剥,整个妊娠期间华法林都有引起中枢神经系统异常的可能。新型口服抗凝剂禁用于妊娠患者。华法林可用于哺乳期女性,产后可用华法林替代肝素治疗。抗凝治疗至少维持至产后 6 周,总疗程至少 3 个月。

Leonhardt 等^[65] 研究显示,28 例妊娠女性接受了溶栓治疗,多数应用 rt-PA 100 mg,2 h 内给药,发现其并发症的风险与非妊娠人群相似。除非情况危急,围产期禁用溶栓治疗。

(二)急性肺栓塞与肿瘤

肿瘤患者 VTE 的总体风险是普通人群的 4 倍,肺癌、结肠癌和前列腺癌患者最易发生 VTE,而多发性骨髓瘤、脑部肿瘤和胰腺癌的 VTE 相对风险最高,分别为正常对照人群的 46、20 和 16 倍,转移阶段的胃癌、膀胱癌、子宫癌、肾癌和肺癌患者亦是 VTE 的高发人群。肿瘤术后最初 6 周 VTE 的风险较健康对照人群高 90 倍以上,仅次于髋关节或膝关节置换术,且在术后 4~12 个月仍维持 30 倍的较高水平。多因素分析显示,肿瘤使急性肺栓塞患者 30 d 死亡、休克或急性肺栓塞复发的风险增加 3 倍。RIETE 注册研究显示,肿瘤和非肿瘤急性肺栓塞患者 3 个月全因死亡率分别为 26.4% 和 4.1%,35 000 多例 VTE 患者中,肿瘤是全因死亡率和急性肺栓塞相关死亡率最强的独立危险因素^[66]。

1. 肿瘤患者急性肺栓塞的诊断:D-二聚体阴性与非肿瘤患者具有同样的阴性诊断价值,但多数肿瘤患者 D-二聚体水平非特异性增高。有研究显示,将 D-二聚体的临界值提高至 700 μg/L 或使用年龄校正的临界值,可使肿瘤患者急性肺栓塞的排除比例由 8.4% 升至 13% 或 12%,而相应假阴性比例没

有明显变化^[67]。

2. 肿瘤患者急性肺栓塞的治疗:肿瘤患者初发急性肺栓塞应采取与有症状的急性肺栓塞相同的治疗策略。慢性期抗凝包括续用低分子量肝素、换用华法林或停止抗凝,需综合考虑抗肿瘤治疗成功与否、预期 VTE 复发风险、出血风险以及患者意愿,制定个体化的治疗决策。低分子量肝素或华法林治疗的肿瘤患者 VTE 复发时,可考虑换用最高允许剂量的低分子量肝素或选用静脉滤器置入^[68]。如因出血无法抗凝,可首先考虑静脉滤器置入,但肿瘤患者在缺乏抗凝剂的情况下,置入滤器血栓形成的发生率非常高。

(三)急性肺栓塞与复方口服避孕药(COC)

COC 是健康育龄女性经常使用的药物,具有可靠的避孕效果,还能带来许多避孕以外的益处,如防治多种妇科疾病,降低卵巢癌、子宫内膜癌发病风险等,但服用 COC 的女性 VTE(包括急性肺栓塞)风险可增加约 3 倍,新型 COC 的风险可能更高(约 4 倍),年发病率 8~10/万,多与合并吸烟、肥胖、家族史、年龄等危险因素有关^[69-70]。研究证实,服用 COC 第 1 年的风险最高,服药时间越长风险越低,停药后 3 个月风险即恢复到用药前^[71]。指导女性使用 COC,需识别是否合并上述危险因素,以避免协同作用,这是降低女性使用 COC 发生 VTE 风险的关键。对于服用 COC 需行大手术的女性,美国妇产科医师学会(ACOG)建议术前 COC 应停用 1 个月以上,如近期必须手术应考虑预防性抗凝^[72]。

综上所述,本共识根据国内外最新研究证据,制定了急性肺栓塞简便易行的“三步走”诊断策略,强调早期危险分层,逐级选择检查手段明确诊断;治疗上强调高危急性肺栓塞患者积极早期再灌注干预及增加了新型口服抗凝剂应用;此外更新了 CTEPH、妊娠期和肿瘤患者急性肺栓塞诊治等相关内容。以规范和提高我国临床医师的诊疗行为。

利益冲突 无

撰写组成员(按姓氏汉语拼音排序):傅立军(上海儿童医学发展中心),高旭滨(第三军医大学附属新桥医院),管丽华(上海复旦大学附属中山医院),韩雅玲(沈阳军区总医院),何建国(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院),黄岚(第三军医大学附属新桥医院),霍勇(北京大学第一医院),晋军(第三军医大学附属新桥医院),荆志成(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院),李江(中南大学附属湘雅二医院),刘崇(上海市肺科医院),沈节艳(上海交通大学医学院附属仁济医院),孙新(第四军医大学附属西京医院),王红(成都军区昆明总医院),王珂(大连医科大学附属第一医

院),王乐民(上海同济大学附属同济医院),王勇(首都医科大学附属北京世纪坛医院),温绍君(首都医科大学附属北京安贞医院),吴炳祥(哈尔滨医科大学附属第二医院),杨振文(天津医科大学总医院),杨震坤(上海交通大学医学院附属瑞金医院),姚桦(广东省人民医院),于世勇(第三军医大学附属新桥医院),曾和松(华中科技大学附属同济医院),张庆(四川大学华西医院),张尉华(吉林大学附属第一医院),张卓莉(北京大学附属第一医院)

审阅组成员(按姓氏汉语拼音排序):曹克将(江苏省人民医院),程显声(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院),方全(北京协和医院),方唯一(上海交通大学附属胸科医院),傅向华(河北医科大学附属第二医院),高润霖(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院),高炜(北京大学第三医院),葛均波(复旦大学附属中山医院),胡大一(北京大学人民医院),黄从新(武汉大学人民医院),黄德嘉(四川大学华西医院),雷寒(重庆医科大学),马爱群(西安交通大学医学院第一附属医院),马长生(首都医科大学附属北京安贞医院),马依彤(新疆医科大学第一附属医院),孙英贤(中国医科大学附属第一医院),万征(天津医科大学总医院),王建安(浙江大学医学院附属第二医院),吴书林(广东省人民医院),杨杰孚(北京医院),杨新春(首都医科大学附属北京朝阳医院),杨跃进(中国医学科学院北京协和医学院阜外医院),叶平(中国人民解放军总医院),于波(哈尔滨医科大学附属第二医院),张瑞岩(上海交通大学医学院附属瑞金医院),张运(山东大学齐鲁医院),赵水平(中南大学附属湘雅二医院)

参 考 文 献

- [1] 程显声. 进一步提高肺动脉栓塞诊断与处理水平[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(9): 517. DOI: 10. 3760/j. issn: 1001-0939. 2000. 09. 001.
- [2] Wolfe TR, Allen TL. Syncope as an emergency department presentation of pulmonary embolism[J]. J Emerg Med, 16(1): 27-31.
- [3] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会. 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. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 0578-1426. 2010. 01. 026.
- [4] Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Eur Heart J, 2014, 35(45): 3145-3146. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehu393.
- [5] Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(3): 370-372. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 108. 162545.
- [6] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality[J]. Thromb Haemost, 2007, 98(4): 756-764.
- [7] Yang Y, Liang L, Zhai Z, et al. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e26861. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0026861.
- [8] Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15, 520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry[J].

- Circulation, 2008, 117 (13): 1711-1716. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 107. 726232.
- [9] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) [J]. Lancet, 1999, 353 (9162): 1386-1389.
 - [10] Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis [J]. Lancet, 2010, 376 (9757): 2032-2039. DOI: 10. 1016/S0140-6736(10)60962-2.
 - [11] Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence [J]. Am J Hematol, 2012, 87 Suppl 1: S63-S67. DOI: 10. 1002/ajh. 23128.
 - [12] Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, et al. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study [J]. Blood, 2011, 118 (18): 4992-4999. DOI: 10. 1182/blood-2011-05-357343.
 - [13] Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry) [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (6): 700-706. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2010. 05. 071.
 - [14] Righini M, Goehring C, Bounameaux H, et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism [J]. Am J Med, 2000, 109 (5): 357-361.
 - [15] 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.
 - [16] Righini M, Van Es J, Den EPL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study [J]. JAMA, 2014, 311 (11): 1117-1124. DOI: 10. 1001/jama. 2014. 2135.
 - [17] 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. DOI: 10. 1056/NEJMoa052367.
 - [18] Goodman LR, Stein PD, Matta F, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPE II [J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189 (5): 1071-1076. DOI: 10. 2214/AJR. 07. 2388.
 - [19] Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPE II study [J]. Radiology, 2008, 246 (3): 941-946. DOI: 10. 1148/radiol. 2463070270.
 - [20] Ley S, Kauczor HU. MR imaging/magnetic resonance angiography of the pulmonary arteries and pulmonary thromboembolic disease [J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2008, 16 (2): 263-273, ix. DOI: 10. 1016/j. mric. 2008. 02. 012.
 - [21] Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism [J]. Ann Intern Med, 1998, 129 (12): 1044-1049.
 - [22] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断中国专家共识(2012 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33 (11): 982. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-2727. 2012. 11. 024.
 - [23] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer [J]. Thromb Haemost, 2000, 83 (3): 416-420.
 - [24] Le GG, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score [J]. Ann Intern Med, 2006, 144 (3): 165-171.
 - [25] 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. DOI: 10. 1111/j. 1538-7836. 2010. 03888. x.
 - [26] Righini M, Roy PM, Meyer G, et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9 (10): 2115-2117. DOI: 10. 1111/j. 1538-7836. 2011. 04469. x.
 - [27] Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs [J]. Anesthesiology, 1984, 60 (2): 132-135.
 - [28] Mercat A, Diehl JL, Meyer G, et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism [J]. Crit Care Med, 1999, 27 (3): 540-544.
 - [29] Szold O, Khoury W, Biderman P, et al. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature [J]. Lung, 2006, 184 (1): 1-5. DOI: 10. 1007/s00408-005-2550-7.
 - [30] 胡大一, 张鹤萍, 孙艺红, 等. 华法林与阿司匹林预防非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞的随机对照研究 [J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34 (4): 295-298. DOI: 10. 3760/j. issn: 0253-3758. 2006. 04. 004.
 - [31] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (1): 76-82. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1426. 2013. 01. 027.
 - [32] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2009, 361 (24): 2342-2352. DOI: 10. 1056/NEJMoa0906598.
 - [33] Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis [J]. Circulation, 2014, 129 (7): 764-772. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 113. 004450.
 - [34] Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2010, 363 (26): 2499-2510. DOI: 10. 1056/NEJMoa1007903.
 - [35] Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [J]. N Engl J Med, 2012, 366 (14): 1287-1297. DOI: 10. 1056/NEJMoa1113572.
 - [36] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (9): 799-808. DOI: 10. 1056/NEJMoa1302507.
 - [37] Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (15): 1406-1415. DOI: 10. 1056/NEJMoa1306638.
 - [38] van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [J]. J Thromb Haemost, 2014, 12 (3): 320-328. DOI: 10. 1111/jth. 12485.
 - [39] Meyer G, Sors H, Charbonnier B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism [J]. J Am Coll Cardiol, 1992, 19 (2): 239-245.
 - [40] Dalla-Volta S, Palla A, Santolucando A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2 [J]. J Am Coll Cardiol, 1992, 20 (3): 520-526.

- [41] Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism[J]. *Chest*, 1990, 98(6):1473-1479.
- [42] 邹治鹏, 何建国, 程显声, 等. 230 例急性肺动脉血栓栓塞症患者对治疗、抗凝治疗和溶栓治疗的住院转归[J]. *中国循环杂志*, 2006, 21(3):219-221.
- [43] 程显声, 何建国, 高明哲, 等. 急性肺血栓栓塞症溶栓及抗凝治疗多中心临床分析[J]. *中华内科杂志*, 2002, 41(1):6-10. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1426.2002.01.004.
- [44] 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.
- [45] 陆慰萱. 静脉血栓栓塞症[M]. 刘大为, 主编. 实用重症医学. 北京: 人民卫生出版社, 2010:515-539.
- [46] 张明亮, 张萍萍, 汪凡, 等. 瑞替普酶与尿激酶在急性肺栓塞溶栓治疗中的比较研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2010, 4(1):86-89. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0785.2010.01.019.
- [47] 肖明, 张化勇, 马林, 等. 注射用重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物不同给药方式治疗急性肺栓塞的效果及安全性研究[J]. *临床误诊误治*, 2015, 28(10):89-92. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2015.10.032.
- [48] Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, 20(11):1431-1440. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.08.002.
- [49] Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(16):1675-1683. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.058.
- [50] Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9785):41-48. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60824-6.
- [51] Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(6):1235-1241. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03831.x.
- [52] Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(2):146-153. DOI: 10.1056/NEJMoa025313.
- [53] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8):709-718. DOI: 10.1056/NEJMoa1113697.
- [54] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(8):699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541.
- [55] Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(21):1959-1967. DOI: 10.1056/NEJMoa1114238.
- [56] Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(21):1979-1987. DOI: 10.1056/NEJMoa1210384.
- [57] Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(2):462-468. DOI: 10.1183/09031936.00049312.
- [58] Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism[J]. *Thorax*, 2014, 69(2):174-180. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204667.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(10):1170-1175.
- [62] Balan KK, Critchley M, Vedavathy KK, et al. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy[J]. *Br J Radiol*, 1997, 70(832):338-340. DOI: 10.1259/bjr.70.832.9166067.
- [63] Bourjeily G, Khalil H, Raker C, et al. Outcomes of negative multidetector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism[J]. *Lung*, 2012, 190(1):105-111. DOI: 10.1007/s00408-011-9329-9.
- [64] Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, et al. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease[J]. *Thromb Haemost*, 1989, 61(2):189-196.
- [65] Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 21(3):271-276. DOI: 10.1007/s11239-006-5709-z.
- [66] Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry[J]. *Thromb Res*, 2013, 131(1):24-30. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.10.007.
- [67] Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(4):831-836. DOI: 10.1160/TH10-02-0093.
- [68] Carrier M, Le GG, Cho R, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(5):760-765. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03326.x.
- [69] Dragoman MV. The combined oral contraceptive pill - recent developments, risks and benefits[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(6):825-834. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.06.003.
- [70] Suchon P, Al Frouh F, Henneuse A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive. The PIL Genetic Risk Monitoring (PILGRIM) Study[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 115(1):135-142. DOI:10.1160/TH15-01-0045.
- [71] Peragallo UR, Coeytaux RR, McBroom AJ, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(2 Pt 1):380-389. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182994c43.
- [72] Committee on Practice Bulletins - Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 84: Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 110(2 Pt 1):429-440. DOI:10.1097/01.AOG.0000263919.23437.15.

(收稿日期:2015-05-27)

(本文编辑:徐静)