

围手术期的溶栓治疗选择

黄巍峰, 李颖川*

作者单位: 200233 上海, 上海交通大学附属第六人民医院重症医学科

作者简介: 黄巍峰, 毕业于复旦大学, 博士, 副主任医师, 主要研究方向为危重孕产妇的诊断与治疗、静脉血栓栓塞症的防治与肺栓塞的抢救。李颖川, 主任医师, 博导, 主要研究方向为危重孕产妇的综合诊断与治疗、脓毒症与急性肺损伤。

* 通信作者, E-mail: yingchuan.li@sjtu.edu.cn

【关键词】 静脉血栓栓塞症; 肺栓塞; 围术期溶栓治疗

【中图分类号】R 543.6 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)03-011-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.03.03

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)已成为急性心梗和卒中后的第三大血管疾病, 是全球疾病负担的主要因素之一。VTE 又是肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的独立危险因素, PE 死亡患者占住院死亡患者的 5%~10%。如何在围手术期选择合适的溶栓治疗方案, 在安全性和有效性之间进行平衡, 是临床医务人员面临的严峻问题。

1 围手术期肺栓塞发生的流行病学

VTE 包括深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和 PE, 是同一疾病的不同发展阶段和形式。急性 PE 是 VTE 最严重的临床表现类型, 发生 PE 的病死率为 3.5%^[1]。在未采取预防措施的内科和外科患者中, DVT 的发病率高达 10%~40%, 而 DVT 继发的 PE 导致了 10% 的住院患者死亡^[2]和 40% 的妇科术后死亡结局事件^[3]。普通外科大型手术患者同时具有多种 VTE 危险因素时, 致死性的 PE 发生率达到 5%^[4]。亚洲人群中日本的调查数据显示未进行抗凝预防的有症状 PE 发生率为 1%^[5]。围手术期和术后长期卧床同样导致下肢血液回流阻滞, 导致 VTE 的发生增加。与其他外科手术的围手术期相比, 妇产科手术更多地涉及盆腔大血管、术中体位更易造成下肢静脉压迫。西方国家妇产科术后 VTE 的发生率可达 11%~29%。我国妇科手术后无预防措施的患者中 DVT 的发生率高达 9.2%~15.6%, DVT 患者中 PE 的发生率高达 46%^[6]。妊娠群体中 VTE 发生率约占 0.05%~0.20%, PE 发生率约为 0.03%。VTE 风险在产后即刻达到最高, 报告的发病率接近 0.5%, 在产后 6 周后恢复到非妊娠水平^[1]。由于妊娠期 PE 症状体征与非妊娠期无明显差异, 以呼吸困

难、胸痛、心动过速、咯血和虚脱为主, 因此在孕产妇, 特别是高危孕产妇群体中临床评估较为困难, 需要对 PE 的发生保持格外关注。

PE 发生的危险因素主要包括自身因素、恶性肿瘤、VTE 病史、重大创伤、外科手术、妊娠或产后、遗传性血栓形成倾向等。其中手术创伤以及导致的血流状态改变是术后 VTE 发生的重要因素。恶性肿瘤手术、时长大于 3 h 的手术、术后卧床大于 48 h、剖宫产手术以及住院时间大于 5 d 均可能促进术后 VTE 的发生。肿瘤患者围手术期患病的危险因素还与肿瘤类型、辅助放化疗、静脉置管等因素有关。在流行病学研究中, 手术被认为是增加孕期和产后即刻血栓形成风险的因素之一。而妊娠诱导的高凝状态和腔静脉压迫综合征增加了手术固有的血栓形成风险^[7]。更有研究发现妊娠妇女患血栓栓塞性疾病的风险是非妊娠妇女的 4~5 倍^[8]。一些癌症也增加了与妊娠相关的 DVT 风险, 手术可能会通过围术期卧床休息、炎症综合征和感染来增加这种血栓形成风险^[7]。

2 围手术期溶栓的主要方案

PE 治疗应当根据病情严重程度, 迅速对患者进行危险度评估分层, 并制定相应的治疗方案。中华医学会心血管病学分会肺血管病学组在 2015 年的中国专家共识^[9]中以 PE 严重指数(PESI)及其简化版本(sPESI)作为 PE 患者的危险度分层标准。美国心脏协会发表于 2019 年的科学声明中提到当前风险分层方案的缺点有待进一步严格研究加以纠正, 并提出了一些有可能改进 PE 死亡预测模型的变量, 包括患者临床症状、生物标志

和影像学评估等相关变量^[10]。PE 溶栓治疗目的在于迅速溶解血栓,减轻血管内皮损伤,降低病死率和复发率。共识指出急性 PE 发病 48 h 内开始进行溶栓治疗疗效较好,6~14 d 内治疗也有一定作用^[9]。

2018 年新版《肺血栓栓塞诊治与预防指南》^[11](以下简称 18 版指南)是国内目前较为通用的指南,推荐以尿激酶 2 万 U/kg 静滴 2 h、或链激酶 150 万/kg 静滴 2 h、或重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)50 mg 静滴 2 h 作为急性 PE 的溶栓方案。国内一项回顾性研究表明尿激酶或 rt-PA(阿替普酶)溶栓联合抗凝治疗急性 PE,总有效率达 96.6%,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^[12]。这 3 种药物在效果上相仿,可根据条件选用,阿替普酶在起效时间上可能具有一定优势。在指南中基于安全性考虑建议使用 50 mg rt-PA 的半量溶栓方案(相对于欧美指南既往推荐的 100 mg rt-PA),对于半量方案已有研究证实其安全性较优,但疗效对比方面尚无明确结论。此外国内外临床试验正在研究替奈普酶(t-PA)及第 3 代溶栓剂重组人组织型纤溶酶原激活酶衍生物(r-PA)静脉溶栓治疗急性 PE 的方法。欧洲的肺栓塞国际溶栓试验(PEITHO)是针对中危险度 PE 最大的全身溶栓(systemic thrombolysis)RCT 研究,共纳入 1 006 例患者。研究评估了在随机分组后 7 d 内,用替奈普酶进行全身溶栓治疗与单纯抗凝治疗对全因死亡率或血流动力学衰竭的影响,结果表明溶栓治疗明显降低 PE 主要疾病结局的发生率(2.6% vs 5.6%, $P=0.015$),其中主要受益因素是替奈普酶治疗的患者血流动力学衰竭的发生率较低(1.6% vs 5.0%, $P=0.002$);但同时研究也显示从溶栓治疗中获益是以大出血的发生率增加为代价的(6.3% vs 1.5%, $P<0.001$),替奈普酶治疗的患者中有 2% 发生颅内出血,而单纯抗凝治疗组仅为 0.2%;7 d 的总死亡率替奈普酶组为 2.4%,单纯抗凝治疗组为 3.2% ($P=0.42$)。还有几项荟萃分析也证实了全身溶栓的益处会被出血的风险限制,而溶栓外周给药的最佳策略尚处于研究阶段^[10]。目前大多数研究推荐 r-PA 18 mg 静脉推注 >2 min, 30 min 后重复推注 18 mg。也有推荐 r-PA 18 mg 溶于 50 mL 生理盐水静脉泵入 2 h,疗效优于静注 r-PA 或静注尿激酶。NICE 指南(2020)指出对于血流动力学不稳定的患者提供药物全身溶栓治疗需要谨慎考虑^[13]。

对于围手术期患者,若在外科手术早期出现急性高危 PE,溶栓治疗应当谨慎,若发生在术后 1 周内,不建议进行溶栓治疗,必要时可考虑介入治疗^[9];若发生在手术 1 周后,建议考虑溶栓治疗^[11]。对于妊娠合并 PE 的情形,由于溶栓治疗本身具有较大的出血风险,出于对孕产妇及胎儿安全的考虑应慎重进行溶栓,更倾向于使用低分子肝素进行抗凝治疗。对于择期引产或剖宫产的孕妇,应在分娩前至少 24 h 停用肝素。欧洲心脏病协

会(ESC)发布于 2018 年的临床实践指南^[1]中提出在开始妊娠期溶栓或抗凝治疗前建议确定药物临床安全性,仅在伴有严重低血压(收缩压 <90 mmHg 持续 15 min)或休克的高危患者群体中应用,这与美国胸科协会(ACCP)^[14]等其他 PE 治疗指南基本一致。rt-PA、链激酶、尿激酶在动物实验中未被证明具有致畸作用^[15-16],但由于妊娠期妇女通常被排除在使用溶栓治疗 VTE 的试验对象之外,尚无法确定妊娠期间使用溶栓治疗的优势和缺点。有研究对 MEDLINE 妊娠期全身性溶栓的病例进行检索,获得 26 份相关病例报告中共有 183 例患者,平均年龄为 28.8 岁,平均胎龄为 25.8 周,其中 PE 患者为 24 例,使用 rt-PA 的为 12 例(50.0%),使用链激酶的为 10 例(41.7%),使用尿激酶的为 2 例(8.3%);有报告临床结局的包括使用链激酶发生 3 例大出血,使用 rt-PA 发生 2 例轻度出血和 1 例胎盘早剥;对于胎儿只有报告使用链激酶 1 例死亡和使用 rt-PA 1 例继发于急性呼吸窘迫综合征的死亡^[17]。对于 PE 合并恶性肿瘤和活性出血的患者,18 版指南综合考虑临床获益与风险,建议以抗凝治疗为主,未建议进行溶栓治疗^[11]。

围手术期患者通常合并有创伤、卧床等 VTE 危险因素,发生 PE 后此类患者出血风险通常较高,18 版指南建议此时可考虑导管介入局部溶栓和手术取栓,并注意评估手术相关出血风险,以制定抗凝药物方案,如术前停用和术后恢复、桥接抗凝的时机等。ACCP 指南中指出不伴有低血压的患者从溶栓治疗中获得的收益很大程度上被治疗导致的出血风险抵消了;进行导管介入溶栓治疗以及手术治疗前,通常考虑进行介入性治疗的专业技术和条件、出血风险等因素,相对于外周静脉给药的全身溶栓,使用更低剂量的溶栓药物(通常是四分之一,例如 20~24 mg rt-PA^[10])进行局部溶栓,可能降低大出血和颅内出血的发生风险^[14]。进行导管介入治疗时使用的局部溶栓药物通常是 rt-PA,试验表明第一次通过肝脏时这种药物的清除率超过 90%,半衰期为 3.5 min,而同样情况下尿激酶的半衰期则延长了 4 倍。较短的半衰期对于降低溶栓的风险,以及减少因出血的发生而导致需要停止溶栓治疗的情形非常重要^[18]。根据美国心血管和介入放射学会(SCVIR)组织的国际咨询委员会建议,rt-PA 在介入治疗中不应超过 2 mg/h^[19]。只有很少的研究将 rt-PA 与尿激酶进行比较,且研究之间在结果上存在差异。

在系统性溶栓治疗失败或生效之前可能发生患者死亡及休克的情形下,建议使用导管辅助溶栓,可单纯介入或导管导向溶栓(catheter-directed thrombolysis, CDT)。此时应注意单纯介入很可能造成栓子进入外周形成新的血栓;在某些情况下血栓切除术可与 CDT 同时或串联进行。如今应用较多的 CDT 技术为超声辅助溶栓(ultrasound-assisted thrombolysis, USAT),其相对于标准 CDT 最大的优势是在较短的时间内更有效地注入溶

栓剂,目前 EKOSonic endovascular system 作为介入治疗设备已经获得 FDA 的准许^[10]。介入治疗的同时需要给予肝素联合使用(包括普通肝素或低分子肝素),否则极易形成血栓而立即闭塞。CDT 治疗过程中需要每天监测出凝血指标 1~2 次,以防止出血风险和血栓的二次形成。纤维蛋白原通常在栓塞的急性期升高,而在 CDT 期间轻微下降。若发生纤维蛋白原水平的显著降低,则可能表明纤维蛋白溶解和出血的风险存在,需要对患者进行仔细检查^[20]。妊娠期妇女大多数患者的介入治疗条件与其他患者没有差异^[1]。对妊娠期血管内溶栓治疗的报道较少,包括 CDT 和血栓切除术,许多结论由于样本量小而受到限制。

在对围手术期尤其是妇科及产科发生 PE 的患者进行溶栓治疗选择时,首先要考虑药物及治疗手段对于患者的安全性,更要做好血液动力学监测和呼吸支持的准备,严格判断溶栓禁忌证,在危及生命时绝对溶栓禁忌证也可作为相对禁忌证,以拯救患者生命为首。其次由于围手术期的特殊性质,其血栓形成风险较大,在进行手术前后,包括妊娠妇女的引产或剖宫产时,需要对其 VTE 的发生进行风险评估,若发生急性 PE,则应当及时进行危险分层,结合患者情况进行相应的救治。

【参考文献】

- [1] Regitz-zagrosek V, Roos-hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. *European Heart Journal*, 2018, 39(34): 3165-3241.
- [2] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) [J]. *CHEST*, 2008, 133(6 Suppl): 381S-453S.
- [3] Davis J D. Prevention, diagnosis, and treatment of venous thromboembolic complications of gynecologic surgery [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001, 184(4): 759-775.
- [4] 刘凤林,张太平. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南 [J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(5): 321-327.
- [5] Sakon M, Maehara Y, Yoshikawa H, et al. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006, 4(3): 581-586.
- [6] Qu Hong, Li Zhan, Zhai Z, et al. Predicting of venous thromboembolism for patients undergoing gynecological surgery [J]. *Medicine*, 2015, 94(39): e1653.
- [7] Ducloy-Bouthors A S, Baldini A, Abdul-Kadir R, et al. European

- guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery during pregnancy and the immediate postpartum period [J]. *European Journal of Anaesthesiology*, 2018, 35(2): 130-133.
- [8] 乔艳,张龔. 妇产科静脉血栓性疾病的临床与检验指标评价 [J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(3): 149-151.
- [9] 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.
- [10] Giri J, Sista A K, Weinberg I, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current status and principles for the development of novel evidence: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 140(20): e774-e801.
- [11] 王辰. 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.
- [12] 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症治疗、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.
- [13] National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing [EB/OL]. www.nice.org.uk/guidance/ng158
- [14] Kearon C, Akl E A, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report [J]. *CHEST*, 2016, 149(2): 315-352.
- [15] H SM, A MC. The use of tissue plasminogen-activator in pregnancy: A taboo treatment or a time to think out of the box [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 868-869.
- [16] Gartman E J. The use of thrombolytic therapy in pregnancy [J]. *Obstetric Medicine*, 2013, 6(3): 105-111.
- [17] Ho V T, Dua A, Lavingia K, et al. Thrombolysis for venous thromboembolism during pregnancy: a literature review [J]. *Vascular and Endovascular Surgery*, 2018, 52(7): 527-534.
- [18] Enden T, Haig Y, Klow N E, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial [J]. *The Lancet*, 2012, 379(9810): 31-38.
- [19] Semba CP, Bakal CW, Calis KA, et al. Alteplase as an alternative to urokinase. Advisory panel on catheter-directed thrombolytic therapy [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2000, 11(3): 279-287.
- [20] Bækgaard N, Klitfod L, Jørgensen M. Should catheter-directed thrombolysis be monitored? [J]. *Phlebology*, 2016, 31(1 Suppl): 5-10.

(收稿日期:2020-07-27 编辑:吕永胜)