

静脉血栓栓塞症临床研究进展的中国共识

冯起校 何双兰

【摘要】目的:为临床医生提供静脉血栓栓塞症临床研究的最新共识。**方法:**以北京2009第四届全国肺栓塞与肺血管病学术会暨第二届国际肺循环病研讨会内容为主,综合国内外有关文献。**结果:**VTE在我国绝非少见病,DVT的机械性预防措施有:足底静脉泵(VFP)、间歇充气加压装置(IPC)及梯度压力弹力袜(GCS)等;近年来开发的新型抗凝药物如抑制Xa因子针剂磺达肝癸钠、艾卓肝素、口服利伐沙班、艾比沙班,Ⅱa因子抑制剂阿加曲班等。**结论:**VTE是沉睡的“杀手”,危险在PTE,重点在DVT,核心是临床各个科室高度重视预防和干预VTE的高危险因素。

【关键词】VTE;临床研究的最新共识

【中图分类号】R654.4

【文献标识码】A

【文章编号】1006-1959(2009)12-0009-02

1 静脉血栓栓塞症(VTE)在我国并非少见病

VTE在我国绝非少见病,如北京朝阳医院自2002年以来,每年收治肺动脉栓塞(PE)患者均在200例以上,2009年前8个月已收治PTE患者206例,呈明显上升趋势^[1]。

任何导致血流淤滞、血管内皮损伤、血液高凝状态的疾病或情况(Virchow三要素),均可诱发静脉血栓形成。流行病学调查表明,几乎所有住院患者至少存在一项发生VTE的高危因素,40%的住院患者存在三种及以上VTE危险因素。

余楠生^[2]等报道髋关节置换术后深静脉血栓(DVT)发生率为20.6%,膝关节置换术后DVT发生率为58.2%。而北京朝阳医院对于488例急性卒中住院患者的研究表明:DVT的发生率为21.7%,但重度瘫痪患者DVT的发生率为40%;对202例RICU和EICU住院患者的调查发现:48h内,11.90%患者发生DVT;7d内,27.02%患者发生DVT。其中近端DVT占39.29%,远端DVT占60.71%。

北京协和医院最近4年期间手术后1个月内发生的急性肺栓塞患者共45例,37例(82.2%)发生于术后2周,占同期住院肺栓塞患者的13.2%(45/341),平均年龄(60±16)岁;最常见于普通外科(35.6%)、妇产科(13.3%)、骨科(13.3%)、胸外科(11.1%)等大手术,尤其是与恶性肿瘤相关手术(57.8%)。

我国的流行病学资料显示^[3],在ICU、脑卒中及心血管疾病患者中,VTE患病率分别为27.0%、21.7%、4.0%。老年内科住院患者VTE的患病率为9.7%,其中PTE为1.9%;呼吸衰竭患者的VTE患病率为16.4%,接受机械通气者为23.5%,位居各疾病之首;其次是急性脑梗死(15.6%)和急性感染性疾病(14.3%),COPD急性加重期(9.7%)。在有VTE病史、静脉曲张、中心静脉置管和永久起搏器置入患者中VTE的患病率更高,分别是24.8%、20.5%、18.9%、17.6%。

2 肺血栓栓塞症(PTE)的放射学诊断与鉴别

2.1 X线检查:胸片X线片是最早用于肺动脉栓塞诊断的影像学方法,异常率达72%(国外达80%),其中肺血不均匀极其重要。目前主要用于排除其他疾病,如气胸、胸腔积液、肺炎或肺癌。

2.2 CT肺动脉造影(CTPA)见表1。

表1 PIOPEdII推荐的单层CT和多层CT的CTPA扫描参数

扫描参数	设备类型			
	单排CT	4排CT	8排CT	16排CT
CT肺动脉造影检查				
重建层厚(mm)	3	1.25	1.25	1.25
床进速度(mm/rotation)	1.6	7.5	13.5	13.75
螺距	1.3~1.6	1.5	1.35:1	1.375:1
管电压(KVp)	120	120	140	140
管电流(mA)	240	400	最大	最大
机架旋转(sec)	1.0	0.8	0.5	0.5
造影剂总量(mL)	150	135	135	135
注射速率(mL/sec)	4	4	4	4
扫描范围	12cm	全肺	全肺	全肺
间接下肢CT静脉造影检查厚度				
层厚(mm)		7.5/7.5		7.5/7.5
床进速度(mm/rotation)		30.0		27.5
螺距		1.5:1		1.375:1
管电压(KVp)		120		120
管电流(mA)		180		190
机架旋转一周时间(sec)		1.1		1
扫描延迟时间(min)		3		3

1992年后研究显示单层螺旋CT肺动脉造影诊断肺栓塞的敏感性为53%~100%,特异性为78%~100%。CTPA诊断肺栓塞的准确性受到诸多因素的影响,其中层厚为主要因素^[4]。

2.3 MRA磁共振检查虽然是有发展前景的检查技术,但是对设备

和检查技术的掌握程度要求较高。其临床应用远不如CT检查广泛。结论:CT肺动脉造影(CTPA)是PTE诊断的“金标准”

3 下肢深静脉血栓(DVT)的影像学诊断

Loud比较了间接CTV检查和下肢超声检查对DVT的显示,对于股静脉,以下肢静脉超声检查作为诊断的“金标准”,间接CTV诊断DVT的敏感性为71%~100%,特异性为94%~100%,阳性预测值为67%~100%,阴性预测值为97%~100%。

尽管间接CT静脉造影检查有一些优点,但是由于静脉的回流时间依赖于患者的心功能情况。因此,不同患者下肢静脉造影剂最佳峰值时间有明显的差距,引起确定扫描延迟时间的困难。此外,放射剂量的增加也在一定程度上限制了这项技术对年轻患者的应用^[5]。

4 需要进行VTE预防性治疗的患者

4.1 需要进行VTE预防性治疗的内科患者:应对所有内科住院患者进行VTE风险评估,并考虑是否需要应用VTE的预防性治疗。建议对于下列内科住院患者进行VTE的预防性治疗^[6]:40岁以上因急性内科疾病住院患者,卧床≥3d,同时合并下列病症或危险因素之一:呼吸衰竭、COPD急性加重、心房颤动、急性脑梗死、心力衰竭(NYHAⅢ或Ⅳ级)、急性感染性疾病(重症感染或感染中毒症)、急性冠状动脉综合征、VTE病史、恶性肿瘤、炎症肠病、慢性肾脏疾病、下肢静脉曲张、肥胖(体质指数>30kg/m²)及高龄(年龄≥75岁)。

4.2 需要进行VTE预防性治疗的外科患者:大手术是VTE的极高危险因素。其他常见继发性危险因素包括^[7]:老年、创伤、既往VTE病史、肥胖、瘫痪、制动、术中应用止血带、全身麻醉、恶性肿瘤、中心静脉插管、慢性静脉瓣膜功能不全等。当骨科大手术患者伴有其他危险因素时发生VTE的危险性更大。

5 VTE预防性治疗的方法

5.1 机械性预防措施^[8]:足底静脉泵(VFP)、间歇充气加压装置(IPC)及梯度压力弹力袜(GCS)等,利用机械性原理促使下肢静脉血流加速,避免血液滞留,降低术后下肢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、有高危出血因素患者。当出血风险降低后,建议与药物联合应用。对于患肢体无法或不宜采取物理预防的患者,可在对侧肢体实施预防。应用前宜筛查禁忌。

下列住院患者需要应用机械方法预防VTE:①无机械预防性治疗禁忌证的VTE高危患者,建议与药物预防联合应用;②对抗凝药物治疗有禁忌证的VTE高危患者;③出血性卒中或缺血性卒中,抗凝治疗弊大于利的患者。患肢无法或不宜应用机械性预防措施者可以在对侧实施预防。机械方法预防VTE的禁忌证:严重下肢动脉硬化性缺血、充血性心力衰竭、肺水肿、下肢DVT(GCS除外)、血栓性静脉炎、下肢局部严重病变如皮炎、坏疽、近期手术及严重畸形等。

5.2 药物预防性治疗:对于存在危险因素的住院患者,如无禁忌证,根据患者情况,可选择以下一种药物进行预防。单独应用阿司匹林无助于预防VTE。

5.2.1 低剂量普通肝素(LDUH)^[9]:VTE高危患者可以应用LDUH进行预防,有效地治疗剂量是5000U,皮下注射,1次/12h,6~14d。LDUH应用中需要特别重视的几个问题:①密切观察出血并发症和严重出血危险,一旦发生,除立即停用肝素外,可静脉注射硫酸鱼精蛋白(1mg/100U肝素);②用药时间对≥75岁老年人、肾功能不全、进展期肿瘤等出血风险较高的人群宜监测APTT以调整剂量;③监测血小板计数,警惕肝素诱导的血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT),如血小板计数下降50%以上,并除外其他因素引起的血小板下降,应立即停用肝素。

5.2.2 LMWH:VTE高危患者可以皮下注射LMWH进行预防。预防VTE的有效剂量:伊诺肝素40mg,1次/d,达肝素5000U,1次/d。建议治疗时间为6~14d。禁忌证同普通肝素。LMWH应用中需要注意的问题:①定期监测血小板计数,每2~3d1次;②不推荐常规监测凝血因

子Xa,但对于特殊患者(如肾功能不全、肥胖)如有条件可进行测定,并据此调整剂量。不适于CCr<30ml/min患者;Cr30~50ml/min患者需监测Xa因子活性。缺点:①动物来源;②抗Xa大于IIa活性;③皮下注射给药;④有发生肝素诱导的血小板减少症(HIT)的风险;⑤长期应用有导致骨质疏松的风险。

5.2.3 华法林钠(VKA):进展期乳腺癌接受化疗患者可以口服华法林钠,INR维持在1.3~1.9为宜。缺点:①不可预测的药理性质;②治疗窗很窄—很难保证在治疗剂量范围内;③与很多药物和食物之间存在相互作用;④起效慢(需要数天达到有效剂量和数周达到稳定剂量);⑤大出血和微小出血风险增加。

5.2.4 磺达肝癸钠(fondaparinux):根据国外资料,内科VTE高危患者可以皮下注射磺达肝癸钠进行预防。其有效剂量为2.5mg,1次/d,建议治疗6~14d。禁忌证:对磺达肝癸钠过敏,其余禁忌证同普通肝素。目前尚缺乏国内相关的应用资料。优点:Xa因子是外源性和内源性凝血途径的交汇点;抑制Xa因子可以减少凝血瀑布的放大。

5.2.5 利伐沙班(rivaroxaban):新型抗凝药物—Xa因子直接抑制剂。优点:一天一次口服给药,生物利用度高;起效迅速—多次用药后无药物蓄积;健康年轻受试者体内半衰期9h,老年受试者12h;剂量固定;治疗窗宽;无需常规进行凝血功能监测;与食物、药物在相互作用的风险低。

6 VTE 的治疗

抗凝治疗是VTE的基本治疗方法,能够加速内源性纤维蛋白溶解,防止新鲜血栓的形成和VTE复发。主要抗凝药物包括普通肝素、LMWH、华法林,近年来开发的新型抗凝药物如抑制Xa因子针剂(磺达肝癸钠)、idaraparinux(艾卓肝素)、口服剂利伐沙班、Apixaban(艾吡沙班),IIa因子抑制剂argatroban(阿加曲班)等。LMWH与普通肝素具有相似的抗凝疗效和安全性,且应用方便,提出了适合国情的抗凝治疗方案^{[1][10]}。

溶栓治疗是通过内源性或外源性纤溶酶原激活剂,直接或间接将血浆纤溶酶原转化为纤溶酶,迅速降解纤维蛋白溶解血栓的方法。美国食品和药品监督管理局(FDA)于1977年、1978年和1990年先后批准了链激酶、尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA)用于治疗PTE。目前认为,对于急性大面积PTE,一线的标准治疗方法为溶栓治疗,除非存在禁忌证,而且,由于可能发生不可逆性的心源性休克,溶栓治疗应尽快实施,而且推荐短程给药(如2h滴注)。rt-PA50mg和100mg溶栓的效果,研究发现,对于国人,rt-PA50mg已经有良好的临床疗效,再增加到100mg其疗效并不增加,反而增加了出血的发生率。由此确定了低于欧美用量的一般的rt-PA50mg为国人适宜的溶栓方案。此种溶栓方案明显降低了溶栓治疗的费用,降低了出血的发生率^[1]。

对于介入治疗和手术治疗,目前国际上比较一致的看法是,介入治疗只适用于某些出血风险高而无法实施溶栓治疗,或病情严重不允许足够的时间进行系统溶栓治疗的VTE患者;对大部分VTE患者,不推荐通过介入导管技术进行治疗。同样,对于某些高危的急性VTE,如出血风险大无法实施溶栓治疗或病情严重不允许足够的时间进行系统溶栓治疗,且技术条件允许情况下,才可考虑肺动脉血栓切除术^[11]。下腔静脉滤器是否能预防PE,争论从未停止,多不主张应用。

7 慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)

既往资料显示,急性肺栓塞(PE)患者发生CTEPH的概率很低。尸检资料显示急性PE患者的CTEPH的发病率为1%~3%,而存活急性PE患者发生CTEPH的概率仅为0.1%~0.5%。

7.1 发病机制^[12,13]:目前有关CTEPH的确切发病机制及致病因素尚不明确。大多数急性PE患者并不发展为CTEPH。VTE多发生于老年人,而CTEPH多发生于较年轻的患者。反复血栓栓塞难以复制CTEPH试验模型,肺动脉血栓内膜剥脱术中获取的CTEPH患者肺动脉的计划血栓与血栓切除术中获取的急性PE患者的血栓栓子存在明显差异。此外,VTE的易感因素并未导致CTEPH发病风险增加,以上现象均提示CTEPH与急性PE可能是两种互不关联的疾病。

尽管机械化的中央血栓栓塞(原位血栓形成)是CTEPH发病的主要的始动因素,但是继发的肺小动脉内膜增生、平滑肌增生病变(肺小动脉重构)在疾病发展过程中发挥重要作用。研究也提示肺动脉原位血栓形成可能影响血栓栓子的稳定与延伸,从而促进CTEPH的发展。

7.2 治疗:CTEPH曾被认为是内科的“绝症”,其治疗主要是手术治疗,包括肺动脉血栓内膜剥脱术和肺移植。近年来的研究表明,新型降低肺动脉高压药物对于不能手术的CTEPH患者显示出一定疗效。

7.2.1 手术治疗:由于行肺动脉血栓内膜剥脱术(PEA)后,CTEPH患者有治愈可能,因此对所有CTEPH患者都应首先评估手术可能性。主肺动脉、肺叶动脉或近端肺段动脉存在充盈缺损的CTEPH为近端病变患者,是手术的主要适应症。重度肺动脉高压但无明显可见血栓栓塞征的CTEPH患者不宜手术治疗。

7.2.2 药物治疗:目前用于肺动脉高压(PAH)的特异治疗药物分别为3类:前列环素类似物、磷酸二酯酶5抑制剂及内皮素受体拮抗剂^{[10][14]}。前列环素类似物:①静脉用依前列醇(epoprostenol)依前列醇是第1个被批准用于PAH治疗的前列环素类似物。②皮下用曲前列素(treprostinil):曲前列素是稳定的前列环素类似物,半衰期较长,具有与依前列醇相似的抑制血小板聚集及扩张血管等作用。③静脉用曲前列素:研究显示静脉输注曲前列素于皮下注射具有相同的生物效能。④伊洛前列素(iloprost 万他维)伊洛前列素是一种可以雾化吸入的前列环素类似物。⑤口服前列环素类似物:一项有关此类口服药物贝前列素的3个月对照试验结果显示,服用该药的30例IPAH患者及CTEPH患者在运动试验中的最大运动功率及最大耗氧量均提高。磷酸二酯酶5抑制剂:细胞内cGMP可促进血管舒张,并具有抗肺动脉平滑肌细胞增殖的作用。肺中含有丰富的磷酸二酯酶5,该酶可使cGMP失活并抑制cGMP介导的生物效应。内皮素受体拮抗剂:内皮素是由内皮细胞分泌的血管活性肽,其中内皮素1(ET-1)是该家族的主要活性形式。目前用于PAH治疗的內皮素受体拮抗剂有3种:波生坦(bosentan)、安贝生坦(ambrisentan)和司他生坦(sitasentan)。①波生坦:为非选择性ETA/ETB受体拮抗剂。波生坦可加速华法林代谢,因此,两种药物合用时需适当增加华法林剂量。②安贝生坦:安贝生坦生物利用度高,半衰期长(9~15h),每日1次服用。其优点是没有肝脏毒性且与华法林、西地那非无相互作用。③司他生坦:司他生坦对ETA具有高度选择性。

联合治疗:正如高血压的治疗需要不同类型多种药物共同作用一样,PAH的治疗也倾向于从联合治疗当中获益。

参考文献

- [1] 国家“十五”攻关“肺栓塞规范化诊治方法的研究”课题组.急性肺血栓栓塞症516例临床分析[J].中华医学杂志,2006,86(31):2161-2165. Haemost. 2007,98(4):756-764
- [2] 余楠生,陈东峰.关节置换术后静脉血栓栓塞症的若干问题探讨[J].中国骨科,2005,1:44-48
- [3] 陆慰堂,王辰.肺循环病学.第1版.北京:人民卫生出版社,2007
- [4] Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest,2007,132(3):936-945
- [5] Seddighzadeh A, Zurawska U, Shetty R, et al. Venous thromboembolism in patients undergoing surgery: low rates of prophylaxis and high rates of filter insertion. Thromb Haemost,2007,98(6):1220-1225
- [6] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb
- [7] 陆芸,马宝通,郭若霖,等.骨科创伤患者深静脉血栓危险因素的研究[J].中华骨科杂志,2007,27:693-698
- [8] Arcelus JJ, Monreal M, Caprini JA, et al. Clinical presentation and time - course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. Thromb Haemost, 2008,99(3):546-551
- [9] 邱贵兴,杨庆铭,余楠生,等.低分子肝素预防髋、膝关节手术后下肢深静脉血栓形成的多中心研究[J].中华骨科杂志,2006,26:819-822
- [10] Agnelli G, Verso M, Ageno W, et al. The MASTER registry on venous thromboembolism: description of the study cohort. Thromb Res. 2008. 121(5):605-106
- [11] Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing & Health Professions. 7th ed. St Louis, Mo: Mosby;2006
- [12] V. Snow, A. Qaseem, P. Barry, E. R. Hornbake, et al. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Annals of Internal Medicine,2007(146):204-210
- [13] J. B. Segal, M. B. Streiff, L. V. Hofmann, et al. Management of Venous Thromboembolism: A Systematic Review for a Practice Guideline, 2007(146):211-222
- [14] Geerts W. H., Bergqvist D., Pineo G. F., et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:381S-453S

作者单位:528415 广东省中山市陈星海医院¹
528415 南方医科大学附属小榄医院²