Chinese Journal of New Clinical Medicine, January 2020, Volume 13, Number 1

专家论坛 · 呼吸疾病专栏

中高危组肺栓塞溶栓治疗的有效性和安全性

秦志强

基金项目：广西科技厅重点研发计划项目（编号：桂 AB16380218）

作者单位：530021　南宁，广西壮族自治区人民医院呼吸与危重症医学科
作者简介：秦志强（1962 - ），男，医学博士，主任医师，硕士研究生导师，研究方向：肺栓塞及呼吸危重症的诊治。E-mail：qinzhiqiang148@sina.com

秦志强，医学博士，主任医师，硕士研究生导师，广西壮族自治区人民医院大内科、呼吸与危重症医学科主任。广西预防医学会呼吸病预防与控制专业委员会主任委员，广西医学会呼吸病学分会副主任委员，广西医师协会呼吸医师分会副会长，中国医师协会呼吸医师分会及危重症医学工作委员会委员。《重庆医学》、《国际呼吸医学》、《中国临床新医学》等杂志编委。主要研究方向为肺栓塞和呼吸危重症诊治，具有丰富临床经验，擅长肺栓塞和呼吸危重症诊疗。主持广西壮族自治区科技厅和卫健委科研项目 6 项，在国家和省级医学杂志发表论文 80 多篇，参编参译医学专著 5 部。主持课题获广西科技进步奖三等奖和广西医药卫生适宜技术推广奖二等奖各 1 项，广西医药卫生适宜技术推广奖三等奖 2 项。

［**摘要**］　对于中高危组急性肺栓塞的治疗，长期以来国内外肺栓塞诊疗指南都推荐单纯抗凝治疗，但临床上一直存在争议。争议的焦点主要是溶栓治疗的有效性和安全性。近年来的大多数随机对照临床试验证实，中高危组急性肺栓塞溶栓治疗确实难以降低患者病死率，但是可以更快降低肺动脉压和改善右心室功能，而且能够降低血流动力学代偿失调的发生率。与单纯抗凝治疗相比，虽然溶栓治疗增加危害性很小的轻微出血（minor bleeding）发生率，但并不增加严重出血（major bleeding）发生率，安全性较好。

［**关键词**］　肺栓塞；　溶栓；　抗凝；　病死率；　并发症
［**中图分类号**］　R 563.5　［**文献标识码**］　A　［**文章编号**］　1674 - 3806（2020）01 - 0024 - 04
doi：10.3969/j.issn.1674 - 3806.2020.01.06

Efficacy and safety of thrombolytic therapy for intermediate-high risk pulmonary embolism

QIN Zhi-qiang. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, *China*

［**Abstract**］　For the treatment of acute pulmonary embolism in the intermediate-high risk group, domestic and foreign guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary embolism have recommended simple anticoagulant treatment for a long time, but there has been controversy in clinical practice. The controversy mainly focuses on the efficacy and safety of the thrombolysis. In recent years, most randomized controlled clinical trials have confirmed that thrombolytic therapy of acute pulmonary embolism in the intermediate-high risk group is indeed difficult to reduce the mortality of the patients, but it can reduce pulmonary artery pressure and improve right ventricular function faster, and reduce the incidence of hemodynamic decompensation. Compared with anticoagulant therapy alone, although thrombolytic therapy increases the incidence of minor bleeding with little harm, it does not increase the incidence of major bleeding. The clinical trials have demonstrated the efficacy and safety of thrombolysis.

［**Key words**］　Pulmonary embolism;　Thrombolysis;　Anticoagulation;　Mortality;　Complications

2008 年欧洲心脏病学会发布了更新的肺栓塞诊疗指南，该指南首次根据肺栓塞死亡风险将肺栓塞分为高危组、中危组和低危组[1]。2014 年，欧洲心脏病学会再次更新肺栓塞指南，将中危组细分为中危高组（通常称为中高危组）和中危低组（通常称为中低危组）[2]。2019 年更新的欧洲心脏病学会新发布的急性肺栓塞诊疗指南[3]与 2014 年指南略有不同，中高危组肺栓塞系指血流动力学稳定、经胸壁

超声或 CT 肺动脉造影显示右心室功能障碍,同时心钙蛋白水平升高,肺栓塞严重指数不再是必评指标。在 2008 年之前,国内外肺栓塞指南都根据患者血流动力学状况分为大面积肺栓塞和非大面积(包括次大面积)肺栓塞。从指南文献的上述两种肺栓塞分组依据可以看出,高危组肺栓塞近似大面积肺栓塞,中高危组近似次大面积肺栓塞。1995 年,Jerjes-Sanchez 等[4]首次报道大面积肺栓塞溶栓与抗凝治疗前瞻性随机对照研究结果,8 例并发休克的肺栓塞患者,接受链激酶溶栓治疗的 4 例均存活,而接受肝素抗凝治疗的 4 例则全部死亡,而且都是死于肺栓塞。因伦理原因,该项研究被提前终止。此项研究成为大面积肺栓塞溶栓治疗的奠基石,也是目前惟一的大面积肺栓塞或高危组肺栓塞溶栓与抗凝治疗随机对照临床研究。对于次大面积或中高危组肺栓塞是否溶栓治疗则一直存在争议,至今仍未获得共识。争议的焦点是中高危组肺栓塞溶栓与抗凝治疗比较,溶栓治疗并未降低病死率,而溶栓所致并发出血却高于单纯抗凝治疗。

1 溶栓治疗对中高危组肺栓塞患者病死率的影响

近年来的中高危组肺栓塞溶栓治疗与单纯抗凝治疗效果比较的随机对照临床试验中,溶栓治疗能否降低病死率存在不同的研究结果。意大利一项多中心随机对照研究[5]显示,对于右心室功能障碍且血压稳定、病程 10 d 内的肺栓塞患者,溶栓组 28 例给予替奈普酶(tenecteplase)30 ~ 50 mg 静脉注射,抗凝组 30 例给予安慰剂,所有患者均普通肝素桥接华法林治疗;抗凝组 30 d 内死亡 1 例,溶栓组无死亡,两组之间病死率无差异性。一项单一中心前瞻性随机对照临床试验[6]也得出了类似结论,将病程≤14 d 次大面积肺栓塞患者随机分组,随访 30 d,溶栓组 45 例和抗凝组 41 例中各死亡 2 例,两组病死率无差异性。关于溶栓治疗的优越性是否会因为上述两项研究样本量较小这一因素受到影响的问题,一项 13 个国家 76 个中心参与的大样本(共 1 005 例)中高危组急性肺栓塞溶栓(pulmonary embolism thrombolysis, PEITHO)双盲随机对照研究对溶栓与抗凝的疗效比较,患者病程≤15 d,溶栓组 506 例给予替奈普酶,对照组 499 例给予安慰剂,7 d 病死率溶栓组(1.2%)与对照组(1.8%)、30 d 病死率溶栓组(2.4%)与对照组(3.2%)比较差异均无统计学意义[7]。PEITHO 研究后来又对部分病例进行了长期随访,有 28 个中心的 709 例患者参与,随访时间 24 个月以上(中位随访时间为 37.8 个月),治疗 30 d 后至随访结束时,溶栓组 359 例中死亡 65 例(18.2%),抗凝组 350 例中死亡 53 例(15.1%),也未获得统计学意义[8]。近期我国学者发表的一项单一中心随机对照研究[9]显示,小剂量(30 mg)阿替普酶(rt-PA)静脉注射 2 h 加低分子肝素与单纯低分子肝素治疗比较,两组均无死亡病例,两组间病死率无差异。但是 Fasullo 等[10]的研究发现溶栓治疗可以降低次大面积急性肺栓塞患者病死率。将 72 例发病时间 <6 h 的次大面积急性肺栓塞患者随机分成抗凝组(35 例)和溶栓组(37 例),溶栓组给予阿替普酶静脉团注(bolus)10 mg,然后 90 mg 静脉点滴,共 2 h;抗凝组以安慰剂对照。两组均给予普通肝素桥接华法林抗凝治疗。抗凝治疗组住院 10 d 病死率为 14.3%(5/35),溶栓组无一例死亡,非常接近阳性结果($P = 0.055$)。该项研究在患者出院后的随访过程中,抗凝组又有 1 例患者死亡,抗凝组总病死率达到 17.1%(6/35),具有统计学意义($P = 0.027$)。上述研究中溶栓治疗对中高危组肺栓塞治疗降低病死率的不同研究结果是否与病程相关尚不清楚,溶栓治疗能够降低病死率的研究[10]对象病程 <6 h,显著低于其他研究的 10 ~ 15 d[5~8]。但另一项病程同样 <6 h 的溶栓与抗凝治疗随机对照研究[11],也并没有获得溶栓治疗降低次大面积肺栓塞患者病死率的结果:溶栓组 40 例替奈普酶静脉注射序贯抗凝治疗,抗凝组 43 例仅抗凝治疗,抗凝治疗以低分子肝素桥接华法林为主,随访 90 d,两组住院期间死亡各 1 例,出院后无死亡病例。近期 2 篇荟萃分析文章得出了相反的结论,荟萃分析 2012 年为止的随机对照临床试验,溶栓治疗与抗凝治疗比较,并不能降低患者病死率(2.7% vs 4.3%)[12]。纳入 2014 年截止的随机对照临床试验,溶栓组全因病死率[2.17%(23/1061)]低于抗凝组[3.89%(41/1054)],具有统计学意义[13]。由此可见,溶栓治疗能否确实降低中高危组肺栓塞患者病死率存在较大争议,这也许是至今为止仍有学者前赴后继地研究比较溶栓治疗与抗凝治疗中高危组肺栓塞患者疗效的原因之一。

2 溶栓治疗对中高危组肺栓塞患者血流动力学的影响

肺栓塞治疗过程中关注的血流动力学指标包括肺动脉压和体循环血压。血流动力学紊乱是急性肺栓塞预后的危险因素,也是治疗中常常关注的问题。一项样本量为 50 例的随机对照研究中,肺栓塞患者研究入组时溶栓组肺动脉压高于抗凝组,出院时溶栓组肺动脉压却低于抗凝组[14]。因为此项研究中只是观察了出院时的肺动脉压下降的效果,难以评

价溶栓治疗快速起效的时效性。Zhang 等[9]研究发现，治疗 24 h 后溶栓组肺动脉压不但低于抗凝组，而且肺动脉压下降幅度也大于抗凝组[(17.0 ± 10.2) mmHg vs (4.6 ± 9.8) mmHg]。表明溶栓治疗能够快速降低肺动脉压。此外，一项随机对照研究治疗后 24 h、48 h、72 h、6 d 和出院时急性肺栓塞患者不同时点肺动脉压，溶栓组与抗凝组患者肺动脉压基线值无差异性，但治疗后上述时点肺动脉压溶栓组均小于抗凝组[10]。表明溶栓治疗不但能够比单纯抗凝治疗更快降低肺动脉压，而且这一效果能够持续保持。急性肺栓塞患者发生尚未具有肯定临床意义的持续、单纯收缩压下降称为血流动力学代偿失调(hemodynamic decompensation)[7]，往往提示病情可能进一步恶化。一项样本量不大(溶栓组和单纯抗凝组各 33 例)的研究结果显示，血流动力学代偿失调发生率抗凝组(9%)与溶栓组(0%)之间差异无统计学意义[9]。一项超过 1 000 例的大样本随机对照研究[7]结果显示尽管溶栓组(1.6%)和抗凝组(5.0%)血流动力学代偿失调发生率都较低，但统计学分析获得了显著差异性意义。近年的另一项随机对照研究[6]结果显示血流动力学代偿失调发生率溶栓组(4.5%)则显著低于抗凝组(20.0%)，且治疗 7 d 时溶栓组肺动脉压绝对值和较基线下降幅度也显著优于单纯抗凝组。溶栓治疗改善急性肺栓塞患者血流动力学效果较单纯抗凝治疗更加显著。

3 溶栓治疗对中高危组肺栓塞患者右心室功能的影响

右心室功能障碍是中高危组肺栓塞危险分层的重要依据之一，因此也成为各项中高危组溶栓治疗研究中评价疗效的重要参数。溶栓治疗都是在抗凝治疗基础上增加溶栓药物，理论上来说应该能够更快溶解血栓栓子，而且现有研究也证实溶栓治疗能够迅速降低肺动脉压，由此可以推测溶栓治疗可以迅速改善右心室功能。随机对照临床试验表明，溶栓治疗确实比单纯抗凝治疗更加显著改善右心室功能，溶栓组和抗凝组改善率分别为 70% 和 40%[6]。研究次大面积肺栓塞患者治疗后不同时间右心室功能改变，溶栓与抗凝治疗两组基线资料舒张末期右心室内径以及右心室/左心室比值均无差异性，但治疗后 24 h、48 h、72 h、6 d 和出院时溶栓组舒张末期右心室内径以及右心室/左心室比值的平均值均小于抗凝组[10]。提示溶栓治疗较抗凝治疗更快改善右心室功能。但是，该项研究[10]没有统计和分析两组间右心室内径和右心室/左心室比值的下降幅度是否也存在差异，设计上似乎可以进一步改进。Zhang 等[9]研究发现，治疗 24 h 后抗凝组右心室/左心室比值并没有得到改善，而溶栓组不但降低右心室/左心室比值，而且比值的下降幅度也显著高于抗凝组[(0.31 ± 0.18) vs (0.04 ± 0.16)]。另一项研究[5]也是以治疗后 24 h 为研究观察时点，超声心动图评估溶栓治疗组舒张末期右心室内径绝对值、舒张末期右心室/左心室内径比值均小于抗凝组，上述两项指标降低绝对值也是溶栓组优于抗凝组；但治疗后 7 d 再次评估，舒张末期右心室/左心室内径比值溶栓组虽然小于抗凝组，但比值下降绝对值两组间差异无统计学意义。提示溶栓治疗对右心室功能改善的效果与抗凝治疗相比，可能主要是体现在快速作用方面。

4 溶栓治疗中高危组肺栓塞的远期效果

肺栓塞治疗的远期疗效定义尚无公认标准，鉴于肺栓塞治疗疗程至少 3 个月，将“远期”疗效定义为治疗后 3 个月或以上似乎比较恰当。中高危组肺栓塞溶栓治疗研究中观察患者远期疗效的文献不多，可能与随访困难有关。评价急性肺栓塞远期疗效的指标主要有右心室功能康复和慢性血栓性肺动脉高压发生率。一项中位随访时间为 37.8 个月的 709 例随机对照研究，舒张末期右心室增大(>30 mm)的发生率、右心室/左心室比值 >0.9 病例发生率，在溶栓治疗组和单纯抗凝组间比较无差异性[8]。该项研究以“发生率”计数资料统计分析，可能会导致统计效率降低。一项以计量资料统计分析的研究长期随访右心室功能确实获得了溶栓治疗优于抗凝治疗的结论。此项研究次大面积肺栓塞溶栓或抗凝治疗后每月随访，3 个月和 6 个月评估舒张末期右心室内径和右心室/左心室比值，结果发现舒张末期右心室内径和右心室/左心室比值溶栓组都低于单纯抗凝组[10]。另一项非随机分组研究中，200 例次大面积肺栓塞患者都接受抗凝治疗，其中 21 例在抗凝治疗观察过程中发生休克或呼吸衰竭接受阿替普酶 100 mg 静脉注射治疗，144 例完成 6 个月随访，虽然两组间右心室/左心室比值无差异性，但右心室收缩压下降幅度溶栓组(22 mmHg)却显著高于抗凝组(2 mmHg)[15]。说明溶栓治疗改善中高危组肺栓塞患者远期右心室功能更加显著，更有利于改善患者生活质量。溶栓治疗是否比单纯抗凝治疗降低慢性血栓性肺动脉高压发生率有不同的研究结论。次大面积肺栓塞溶栓或抗凝治疗后至 6 个月，虽然溶栓组和抗凝组的肺动脉压均值都降至正常范围，但溶栓组肺动脉压更低[10]。该研究只是得出了溶栓治疗后 6 个月肺动脉压绝对值降低更为显著的结论，并没有得出肺动

脉高压发生率存在差异性的结论。另一项随访时间更长(中位时间为 37.8 个月)的研究,慢性血栓性肺动脉高压发生率溶栓治疗组(2.1%)与单纯抗凝组(3.2%)相差不大,没有获得统计学意义[8]。说明溶栓治疗并不比抗凝治疗更降低慢性血栓性肺动脉高压发生率。

5 溶栓治疗中高危组肺栓塞的安全性

肺栓塞治疗的广义安全性应该包括疗效不佳需要增加额外治疗措施和治疗并发症两个方面。狭义的安全性主要是指治疗的并发症,临床上多采用并发症评价肺栓塞治疗的安全性。出血是肺栓塞药物治疗中最常见的并发症,包括轻微出血(minor bleeding)和严重出血(major bleeding),后者包括颅内出血、眼底出血和消化道大出血三种类型出血。国内将“major bleeding”翻译为“大出血”,笔者认为不太恰当,不能很好表达“major bleeding”的含义。“大出血”的中文含义应该是强调出血的容积量足够大。颅内出血和眼底出血对生命和失明的威胁并不需要大量出血,但这两种出血并发症的危害性很大,一旦发生,其后果较为严重,颅内出血可能导致器官功能严重障碍甚至死亡,眼底出血则可能导致失明。溶栓药物所致出血往往都是近期影响,中高危组肺栓塞溶栓治疗后都序贯抗凝治疗,其抗凝治疗方案与单纯抗凝治疗无异。因此,评估溶栓治疗与抗凝治疗并发出血差异性一般以 7 d 左右或者住院期间的发生率比较。现有中高危组溶栓与抗凝治疗随机对照临床研究[6,9,10]中,严重出血发生率在两种疗法之间无差异性,但轻微出血都是溶栓组高于抗凝组,只是发生率不同。轻微出血发生率溶栓组为 16% ~43.2%,抗凝组为 3% ~22%[6,9,10]。轻微出血不会对患者器官功能造成影响,因此,中高危组肺栓塞溶栓治疗是安全的。

6 结语

总之,中高危组肺栓塞溶栓治疗或单纯抗凝治疗的选择存在争议,不同的研究结论不一,各研究者的观点也不一致,既有支持溶栓治疗者,也有反对溶栓治疗者。影响选择不同治疗方法的最主要因素是溶栓治疗的安全性问题和迄今尚无预测中高危组肺栓塞患者预后的良好指标,临床医师难以选择恰当病例实施溶栓治疗。正如 Alviar 和 Heresi[16]指出,寻找获益与出血风险的平衡点是次大面积肺栓塞溶栓治疗的重要问题。现有大部分研究结果表明,中高危组肺栓塞溶栓治疗的获益主要体现在改善近期血流动力学和右心室功能方面,且安全性好,其降低病死率和远期临床效果方面尚需大样本的临床研究证实。

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.

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.

3 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)[J]. Eur Heart J, 2019. [Epub ahead of print]

4 Jerjes-Sanchez C, Ranmírez-Rivera A, de Lourdes García M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial[J]. J Thromb Thrombolysis, 1995,2(3):227 -229.

5 Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism[J]. Thromb Res, 2010,125 (3):e82 -e86.

6 Sinha SK, Sachan M, Goel A, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy in acute submassive pulmonary embolism: follow-up study[J]. J Clin Med Res, 2017,9(2):163 -169.

7 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.

8 Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism[J]. J Am Coll Cardiol, 2017,69(12):1536 -1544.

9 Zhang LY,Gao BA,Jin Z,et al. Clinical efficacy of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute intermediate-risk pulmonary embolism[J]. Saudi Med J, 2018,39(11):1090 -1095.

10 Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin [J]. Am J Med Sci, 2011, 341(1):33 -39.

11 Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial[J]. J Thromb Haemost,2014,12(4):459 -468.

12 Cao Y, Zhao H, Gao W, et al. Systematic review and meta-analysis for thrombolysis treatment in patients with acute submassive pulmonary embolism[J]. Patient Prefer Adherence, 2014,8:275 -282.

13 Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis[J]. JAMA, 2014, 311(23):2414 -2421.

14 Taherkhani M, Taherkhani A, Hashemi SR, et al. Thrombolytic-plus-anticoagulant therapy versus anticoagulant-alone therapy in submassive pulmonary thromboembolism (TVASPE study): a randomized clinical trial[J]. J Tehran Heart Cent, 2014,9(3):104 -108.

15 Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, et al. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure [J]. Chest, 2009, 136(5):1202 -1210.

16 Alviar CL,Heresi GA. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism: Finding the balance[J]. Cleve Clin J Med,2016,83(12):933 -936.

[收稿日期 2019 -12 -11][本文编辑 吕文娟 余 军]