

ised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10):981-988.

- [9] Shi Y, Qin R, Wang ZK, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel combined with cisplatin as the first-line treatment for metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 585-591.
- [10] Spigel DR, Greco FA, Meluch AA, et al. Phase I/II trial of preoperative oxaliplatin, docetaxel, and capecitabine with concurrent radiation therapy in localized carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13):2213-2219.
- [11] 高洪宇, 张明, 魏玉哲, 等. Borrmann IV 型胃癌的生物学行为特点及预后[J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(1):65-66.
- [12] Sun XC, Lin J, Ju AH. Treatment of Borrmann type IV gastric cancer

with a neoadjuvant chemotherapy combination of docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil/leucovorin[J]. J Int Med Res, 2011, 39(6): 2096-2102.

- [13] 张小田. 胃癌新辅助化疗临床研究的现状及设计要点[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(8):636-638.
- [14] 李晟, 陆建伟. 晚期胃癌化疗的历史和现状[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2011, 3(1):39-42, 53.
- [15] Koizumi W, Kim YH, Fujii M, et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START)[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(2):319-328.

收稿日期: 2015-08-28 修回日期: 2015-09-12 编辑: 王国品

· 临床研究 ·

肺动脉介入溶栓治疗急性肺栓塞的疗效分析

郝国强¹, 魏立春², 邢壮杰¹, 侯培勇²

1. 大连大学附属中山医院血管外科, 辽宁 大连 116001; 2. 广西柳州市工人医院血管外科, 广西 柳州 545005

摘要: **目的** 分析肺动脉介入溶栓治疗急性肺动脉栓塞患者的疗效和安全性, 并随访观察治疗后肺栓塞复发和慢性血栓栓塞性肺高血压(CTEPH)等并发症的发生情况。**方法** 回顾性分析大连大学附属中山医院和广西柳州市工人医院 2012 年 7 月至 2014 年 7 月收治的 200 例中高危急性肺动脉栓塞接受尿激酶介入溶栓治疗患者的临床资料, 行门诊及电话随访。随访时间(12.5±3.5)个月。研究终点为肺栓塞复发、肺栓塞性肺动脉高压及死亡。**结果** 溶栓后呼吸频率较治疗前减慢[(20.0±4.0)次/min vs (30.0±5.0)次/min, $P < 0.01$]; 心率也较治疗前减慢[(85.0±10.0)次/min vs (110.0±12.0)次/min, $P < 0.01$]。治疗后动脉血氧分压(PO₂)较治疗前升高[(85.5±11.3) mm Hg vs (71.2±10.6) mm Hg, $P < 0.01$]、血氧饱和度(SO₂)较治疗前升高[(95.6±3.2)% vs (87.5±4.3)% , $P < 0.01$]、肺泡-动脉血氧分压差[P(A-a)O₂]较治疗前明显降低[18.5 mm Hg vs 40.2 mm Hg, $P < 0.01$]。D-二聚体较治疗前明显升高[(30.0±3.2) mg/L vs (7.5±1.3) mg/L, $P < 0.01$]; N 末端 B 型利钠肽原较治疗前明显下降[(2 135±327) ng/L vs (21 960±1 356) ng/L, $P < 0.01$]。溶栓过程无严重出血不良事件发生。肺栓塞复发率 4.0%(8/200), 肺栓塞相关病死率为 3.5%(7/200)。**结论** 肺动脉介入溶栓治疗可有效改善急性肺血栓栓塞症患者肺功能、右心功能及预后, 是一种疗效显著、安全、微创的治疗方法。

关键词: 肺动脉栓塞; 介入溶栓; 尿激酶; 慢性肺动脉高压; 血生化; 安全性

中图分类号: R 563.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)12-1618-03

肺动脉栓塞(PE)是心血管系统常见病, 病死率高达 20%~30%, 在发达国家仅次于肿瘤和冠心病居第三位^[1]。急性 PE 的主要致死因素是急性压力负荷所致的右心功能不全和衰竭^[2]。如未得到及时规范治疗, 大约 5% 的 PE 患者会发展成慢性血栓栓塞性肺高血压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH)^[3]。随着介入放射学的发展, 介入治疗在 PE 治疗中发挥了越来越重要的作用。大连大学附属中山医院联合柳州市工人医院在 2012 年

7 月至 2014 年 7 月对 200 例中高危急性 PE 患者应用尿激酶介入溶栓治疗, 取得较好疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准 选择 2012 年 7 月至 2014 年 7 月在大连大学附属中山医院和柳州市工人医院住院的共 200 例患者, 男 123 例, 女 77 例, 年龄 25~88 岁, 平均 60.5 岁; 依据《急性肺血栓栓塞症诊断治疗中国专家共识》^[4], 通过动脉血气分析、血浆 D-二聚体、心脏彩超、螺旋 CT 肺动脉造影(CTPA)或肺动脉造影(PAA)确诊 PE; 根据欧洲心脏病学会 2008 年

急性肺栓塞的诊断与危险分层标准^[5], 病例危险度分层为中、高危, 其中高危组 56 例, 中危组 144 例。

1.2 治疗方法 全部患者在常规低分子量肝素抗凝治疗(100 U/kg)基础上行肺动脉介入溶栓治疗。溶栓前检测血常规、血凝全套(含 D-二聚体)、N 末端 B 型利钠肽原、动脉血气分析、十二导联心电图, 记录生命体征(血压、心率、呼吸频率)及血氧饱和度等, 行床旁超声心动图检查。178 例经健侧股静脉, 22 例经右颈静脉穿刺插入 5F 猪尾导管至肺动脉, 造影确定肺动脉栓塞的部位、范围、程度等。在 0.035 超硬导丝配合下同轴旋转 5F 猪尾导管, 将大块血栓搅碎后退出超硬导丝, 经猪尾导管脉冲式推注尿激酶溶栓, 一侧肺动脉的溶栓药物用量为尿激酶 20~30 万 U, 双侧肺动脉的溶栓药物用量为尿激酶 40~50 万 U, 维持 10 min 后重复造影, 了解血栓溶解情况。溶栓术后行下腔静脉造影, 明确下腔静脉直径、有无血栓及肾静脉开口位置, 于最下肾静脉开口下方置入下腔静脉滤器, 防止再发肺动脉栓塞。术中持续监测血压、心率、呼吸、血氧饱和度、意识等生命体征及并随时观察患者症状, 予鼻导管(面罩)吸氧, 动态监测肺动脉平均压(mPAP)变化。术后给予皮下注射低分子量肝素(100 U/kg)抗凝治疗, 同时给予每天口服华法林 3 mg, 并监测凝血酶原时间的国际标准化比值(INR), 当 INR 调整至 1.5~2.5 倍达 24 h 后停用低分子量肝素, 并继续口服华法林使 INR 指标保持在 1.5~2.5 倍水平, 长期口服华法林 6~12 个月。157 例在术后 2~4 周内行下腔静脉滤器取出术, 32 例因高龄(>75 岁), 11 例因考虑为易栓体质而放置永久滤器。溶栓结束后复查上述指标, 记录溶栓的不良反应, 包括出血、死亡事件等。

1.3 随访 出院前予口服华法林与低分子量肝素 4~5 d, 出院继续口服华法林抗凝治疗, 定期复查凝血功能, 门诊调整华法林剂量, 使 INR 维持在 1.5~2.5, 并对患者进行门诊及电话随访, 随访内容包括华法林抗凝的依从性, 有无深静脉血栓或肺动脉栓塞复发, 有无定期复查超声心动图(是否提示肺动脉高压), 有无 CTEPH 的临床表现, 以及肺血管断层显像, 肺动脉高压患者溶栓后长期随访其病情转归。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后各指标的比较采用配对 *t* 检验; 非正态资料采用配对秩和检验(Mann-Whitney U)。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评估

2.1.1 生命体征变化 溶栓后呼吸频率较治疗前减慢[(20.0 ± 4.0)次/min vs (30.0 ± 5.0)次/min, *P* < 0.01]; 心率也较治疗前减慢[(85.0 ± 10.0)次/min vs (110.0 ± 12.0)次/min, *P* < 0.01]。

2.1.2 动脉血气分析指标 急性肺栓塞患者因血栓导致通气-血流比例失调, 过度通气, 表现为动脉血氧分压(PO₂)及血氧饱和度(SO₂)下降、二氧化碳分压(PCO₂)降低, 肺泡-动脉血压分压差[P(A-a)O₂]升高。溶栓治疗后 PO₂ 较治疗前升高[(85.5 ± 11.3) mm Hg vs (71.2 ± 10.6) mm Hg, *P* < 0.01]、SO₂ 较治疗前升高[(95.6 ± 3.2)% vs (87.5 ± 4.3)% , *P* < 0.01]、P(A-a)O₂ 较治疗前明显降低[18.5 mm Hg vs 40.2 mm Hg, *P* < 0.01]。

2.1.3 血生化检测指标 D-二聚体较治疗前明显升高[(30.0 ± 3.2) mg/L vs (7.5 ± 1.3) mg/L, *P* < 0.01]; N 末端 B 型利钠肽原较治疗前明显下降[(2 135 ± 327) ng/L vs (21 960 ± 1 356) ng/L, *P* < 0.01]。

2.1.4 肺动脉压力变化 超声心动图显示术后第 2 天肺动脉压明显降低[(37.2 ± 4.5) mm Hg vs (48.6 ± 8.2) mm Hg, *P* < 0.01]。

2.2 安全性分析 发生出血事件 35 例(17.5%), 均为轻微出血, 无严重出血不良事件, 其中 5 例为少量咳血, 10 例为轻微鼻黏膜出血, 17 例为切口及穿刺点渗血, 3 例为轻微尿血。

2.3 随访结果 随访时间为(12.5 ± 3.5)个月。术后 8 例因未遵医嘱规范口服抗凝药而复发, 复发率 4.0%(8/200); 肺栓塞相关病死率为 3.5%(7/200), 其中 2 例因未规范抗凝而突发广泛大面积肺梗死未来得及行手术治疗而死亡; 3 例为右心房和右心室血栓脱落致栓塞两肺动脉主干而死亡; 2 例因双肺动脉主干栓塞并发血小板显著降低和凝血功能明显异常而被迫停用抗凝溶栓治疗后肺栓塞加重死亡。

3 讨论

急性 PE 是一种诊断率低、病死率极高的疾病, 未经治疗的 PE 病死率高达 30%, 但经及时、充分治疗的 PE 病死率可降至 3%~6%^[6]。一旦确诊 PE 应立即进行危险分层评估^[7], 当肺动脉栓塞小于 20%, 因大多数脱落的小血栓会在肺内被自然溶解, 对患者不会造成明显的威胁; 但是肺动脉栓塞面积超过 50% 时, 患者即有明显的呼吸困难症状; 当肺动脉栓塞大于 80% 时, 极易导致患者死亡, 即致死性肺栓塞。

PE 常用的治疗方法主要有抗凝治疗、全身溶栓

治疗、经导管肺动脉局部溶栓、经导管碎栓和除栓、外科手术取栓等^[8]。PE 早期采用抗凝溶栓治疗,多数患者可获得良好疗效。介入治疗主要针对高危的患者,目前 PE 的介入治疗方法主要有经导管肺动脉内机械碎栓联合局部灌注溶栓治疗以及血栓清除术、肺动脉球囊血管扩张成形术及肺动脉支架植入术等^[9-10]。通过综合评估患者呼吸、心率生命征、动脉血气分析、血浆 D-二聚体和 N 末端 B 型利钠肽原超声心动图各项指标,统计得出肺动脉介入溶栓有效率接近 100%。肺动脉碎栓的机理为通过导管、导丝的配合,使用机械性力量将栓塞于近端肺动脉主要分支的血栓捣碎,碎裂的血栓向远端动脉分散下行,达到解除或减轻肺动脉近端梗阻的目的;结合导管内灌注尿激酶溶栓,可清除较新鲜的血栓,开通较大的阻塞静脉,明显改善血栓相关性肺循环梗阻,改善通气/血流比例失调,降低肺动脉压力,减轻右心负荷,改善右心室功能及机体氧合,减少血栓后遗症的出现。本组患者手术前后 SaO₂、PaO₂、肺动脉平均压、呼吸、心率、D-二聚体及 P(A-a)O₂ 等指标比较差异均有统计学意义,说明肺动脉碎栓治疗是有效、安全的。

有文献报道,约 3%~5% 的急性肺栓塞患者会发展成 CTEPH^[3]。CTEPH 是血栓机化、纤维化增生致血管腔狭窄、肺血管重构所致的一种预后很差的疾病,常引发进展性的肺动脉高压和右心功能衰竭,甚至死亡。因此,在疾病早期通过肺动脉碎栓及溶栓术消除血栓、开通血管腔、降低肺动脉压力,既可达到良好的早期疗效,又可降低 CTEPH 的发生。而笔者随访发现此组患者中术后无 CTEPH 发生,进一步证实此术式疗效的确切。

本文显示只要认真评估患者溶栓获益-风险比,严格把握适应证及禁忌证,肺动脉介入溶栓治疗可有

效改善 PE 患者肺功能、右心功能及预后,是一种疗效显著、安全、微创的治疗方法。本研究缺乏同期尿激酶全身溶栓或仅抗凝治疗高危 PE 相比较的资料,需要后进一步设计并列对照研究加以证实。

参考文献

- [1] Wolfe TR, Allen TL. Syncope as an emergency department presentation of pulmonary embolism [J]. J Emerg Med, 1998, 16(1): 27-31.
- [2] Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction [J]. Curr Opin Cardiol, 2005, 20(6): 496-501.
- [3] Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism [J]. Chest, 2006, 130(1): 172-175.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 孙岩, 刘洋, 何玉祥, 等. 急性肺动脉栓塞的介入治疗 [J]. 中国微创外科杂志, 2012, 12(5): 396-398.
- [7] Heit JA, Cohen AT, Anderson FA. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US [J]. Blood, 2005, 106(2): 267A.
- [8] 杜振宗, 任华, 宋剑非, 等. 肺动脉栓塞的外科治疗 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86(3): 197-199.
- [9] 曾昭凡, 陈浩, 戚悠飞, 等. 介入治疗急性肺动脉栓塞 26 例 [J]. 中华普通外科杂志, 2015, 30(2): 119-122.
- [10] 康涛, 李晓强, 钱爱民, 等. 急性肺动脉栓塞 15 例治疗体会 [J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(6): 441-444.

收稿日期: 2015-08-06 修回日期: 2015-09-04 编辑: 王国品