

# 介入导管碎栓联合低剂量静脉溶栓治疗 急性肺栓塞的临床疗效

汪涛, 顾建平, 陈亮, 楼文胜, 何旭, 陈国平, 苏浩波, 宋进华, 施万印, 赵伯翔, 黄昊  
南京医科大学附属南京医院介入科, 江苏 南京 210006

**摘要:** **目的** 评估介入导管碎栓联合低剂量尿激酶静脉溶栓治疗急性肺栓塞的疗效和安全性。**方法** 选择 2015 年 7 月至 2016 年 6 月 20 例采用介入导管碎栓联合低剂量尿激酶静脉溶栓治疗的急性肺栓塞患者为研究对象。在肺动脉 CT 血管造影(CTA)明确栓子部位及范围后,将导管插至血栓所累及的肺动脉分支,应用超滑导丝及猪尾导管行导管及导丝碎栓,碎栓过程中经导管予尿激酶 25 万单位行接触性溶栓治疗;对下肢深静脉血栓者,完成接触性溶栓术后放置可取出的下腔静脉滤器。静脉溶栓治疗采用经上肢浅静脉用输液泵持续泵入尿激酶 50 ~ 75 万单位/d,治疗 3 ~ 7 d。观察患者临床症状、手术相关并发症及溶栓前后肺动脉开通情况等。**结果** 20 例患者均成功应用介入导管碎栓及静脉溶栓治疗,使用尿激酶总量 150 ~ 350 (235 ± 49.60) 万单位,静脉溶栓治疗 3 ~ 7 (4.15 ± 1.23) d。肺动脉内血栓大部分或完全清除,有效率达 85.0% (17/20),15.0% (3/20) 的患者好转,肺动脉仍然存在部分血栓,临床症状明显缓解。19 例合并有下肢深静脉血栓形成者,介入溶栓术后放置可取出的下腔静脉滤器,均于术后 10 ~ 12 d 取出。患者均无严重手术及溶栓相关并发症。术后随访 6 个月,患者无肺动脉栓塞复发。**结论** 介入导管碎栓联合低剂量尿激酶静脉溶栓治疗急性肺栓塞是一种安全易行、创伤小、疗效确切的治疗方法。

**关键词:** 肺栓塞, 急性; 导管碎栓; 静脉溶栓; CT 血管造影; 放射学; 介入治疗

**中图分类号:** R 563.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674 - 8182(2017)11 - 1446 - 04

## Clinical efficacy of interventional catheter fragmentation combined with intravenous thrombolysis of low-dose urokinase for treatment of acute pulmonary embolism

WANG Tao, GU Jian-ping, CHEN Liang, LOU Wen-sheng, HE Xu, CHEN Guo-ping, SU Hao-bo,  
SONG Jin-hua, SHI Wan-yin, ZHAO Bo-xiang, HUANG Hao

*Department of Interventional Radiology, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University,  
Nanjing, Jiangsu 210006, China*

*Corresponding author: GU Jian-ping, E-mail: cjr.gujianping@vip.163.com*

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy and safety of interventional catheter fragmentation combined with intravenous thrombolytic therapy of low-dose urokinase for treatment of acute pulmonary embolism. **Methods** Twenty patients with acute pulmonary embolism who underwent interventional catheter fragmentation combined with intravenous thrombolysis of low-dose urokinase from July 2015 to June 2016 were enrolled in this study. After identifying the location and extent of the emboli by pulmonary artery computed tomography angiography (CTA), the catheter was inserted into the pulmonary artery branch involved by thrombus to perform catheter and guidewire fragmentation with super smooth guidewire and pigtail catheter. In the process of fragmentation, 250,000 units of urokinase was given via catheter to perform contactable thrombolytic therapy, and extractable inferior vena cava filters were placed after finishing contactable thrombolysis in patients with deep venous thrombosis of lower limbs. Urokinase of 500,000 to 750,000 units was continuously administered with infusion pump via superficial vein of upper limb (q. d. for 3 to 7 days) to perform intravenous thrombolytic therapy. Clinical symptoms of patients, operation-related complications and the situation of pulmonary artery patency before and after thrombolysis were observed. **Results** Both the interventional catheter

fragmentation and intravenous thrombolytic therapy were successfully completed in 20 patients. The used total dose of urokinase was  $150-350(235 \pm 49.60) \times 10^4$  units. The time of intravenous thrombolytic therapy was 3-7 ( $4.15 \pm 1.23$ ) days. The thrombi in pulmonary artery were removed mostly or completely, and the effective rate was 85.0% (17/20). Some patients [5% (3/20)] improved in whom some thrombi in the pulmonary arteries still existed, while clinical symptoms were markedly relieved. The extractable inferior vena cava filters placed in 19 patients with deep vein thrombosis of lower extremity were all removed at 10-12 days after operation. All patients had no serious operation- and thrombolysis-related complications and had no recurrence of pulmonary arterial embolism during postoperative 6 months follow-up. **Conclusion**

The interventional catheter fragmentation combined with intravenous thrombolytic therapy of low-dose urokinase is a safe, feasible, minimally invasive and effective method for treatment of acute pulmonary embolism.

**Key words:** Pulmonary embolism, acute; Catheterization fragmentation; Intravenous thrombolysis; Computed tomography angiography; Radiology; Interventional therapy

肺栓塞是内源性或外源性的栓子堵塞肺动脉及其分支引起的以肺循环和呼吸功能障碍为主的一系列临床和病理生理综合征,其病死率高,严重危害患者健康和生命质量。目前治疗急性肺栓塞的主要方法有药物治疗、介入治疗及手术治疗<sup>[1]</sup>。随着介入器械和技术的发展,介入在诊断和治疗肺栓塞中的价值越来越得到重视。我们对 20 例急性肺栓塞患者应用介入导管碎栓联合低剂量尿激酶静脉溶栓治疗取得较好的治疗效果。现报告如下。

## 1 材料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2015 年 7 月至 2016 年 6 月急性肺栓塞患者 20 例,其中男 12 例,女 8 例,年龄 21 ~ 73 ( $59.90 \pm 8.20$ ) 岁,体重 ( $63.80 \pm 5.73$ ) kg;有静脉血栓病史 1 例,脑血管病 6 例,高血压病 10 例,糖尿病 4 例,慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 2 例,肿瘤 1 例。全部病例均给予肺动脉 CT 血管造影 (CTA) 证实为大面积或次大面积肺栓塞。临床表现有呼吸困难、胸闷、胸痛、咳嗽和晕厥等。术前予下肢深静脉超声和/或下肢静脉造影,本组有 19 例伴有下肢深静脉血栓形成,其中左下肢 9 例,右下肢 10 例。本组患者均无溶栓治疗禁忌(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;难以控制的高血压、妊娠、感染性心内膜炎及活动性溃疡、严重肝肾功能不全等)<sup>[2]</sup>。

**1.2 治疗方法** 经健侧股静脉或右颈内静脉穿刺插入 4F 导管鞘,在超滑导丝引导下,插入 4F 猪尾导管至肺动脉主干行肺动脉造影检查,根据造影结果,明确肺动脉栓塞的血栓部位、形态、大小和范围后,将导管插至血栓所累及的肺动脉分支,将猪尾导管在血栓区域反复转动,并结合超滑导丝行猪尾导管及导丝碎栓术,碎栓过程中经导管予尿激酶 25 万单位,行接触

性溶栓治疗,20 min 内注入完毕。对伴有下肢深静脉血栓形成者,考虑为下肢深静脉血栓形成血栓脱落致肺栓塞,为防止再发肺动脉栓塞,完成肺动脉栓塞介入接触性溶栓术后,在下腔静脉内置入下腔静脉滤器。所有患者均采用经上肢浅静脉用输液泵持续泵入尿激酶 50 ~ 75 万单位/d,行静脉溶栓治疗 3 ~ 7 d,同时给予低分子肝素抗凝,期间监测凝血常规和血常规,若发现存在肝素诱导的血小板减少症,抗凝剂调整为阿加曲班,若发现血浆纤维蛋白原降低至 1.0 g/L 以下,停用溶栓剂尿激酶,溶栓治疗结束后予肺动脉 CTA 复查明确疗效。在溶栓治疗结束后开始口服华法林,华法林与低分子肝素两者合用 3 ~ 5 d 后停用低分子肝素,华法林用量根据凝血酶原时间 (PT) 国际标准化比值 (INR) 调整,目标 INR 为 2.0 ~ 2.5,或者口服利伐沙班抗凝,抗凝治疗时间在 6 个月以上<sup>[3-4]</sup>。

**1.3 观察指标** 观察患者临床症状、有无手术相关并发症、是否置入下腔静脉滤器以及溶栓前后肺动脉 CTA 检查观察肺动脉开通情况等。

**1.4 疗效评价标准** 参照中华医学会心血管病分会肺血管病学组急性肺血栓栓塞症诊断及治疗中国专家共识<sup>[5]</sup>。(1) 治愈:指呼吸困难等症状消失,肺动脉 CTA 显示缺损肺完全消失。(2) 显效:指呼吸困难等症状明显减轻,肺动脉 CTA 显示缺损肺面积缩小 75%。(3) 好转:指呼吸困难等症状较前减轻,肺动脉 CTA 显示缺损肺面积缩小 50%。(4) 无效:指呼吸困难等症状无明显变化,肺动脉 CTA 显示缺损肺面积无明显变化。(5) 恶化:呼吸困难等症状加重,肺动脉 CTA 显示缺损肺面积较前增加。(6) 死亡。

**1.5 统计学方法** 采用 SPSS 23.0 软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本 *t* 检验,计数资料以频数或百分数表示,比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 介入治疗结果** 本组 20 例患者均成功应用介入导管碎栓及静脉溶栓治疗,使用尿激酶总量 150 ~ 350 (235 ± 49.60) 万单位,静脉溶栓治疗 3 ~ 7 (4.15 ± 1.23) d。肺动脉内血栓大部分或完全清除,有效率达 85.0% (17/20),15.0% (3/20) 的患者好转,肺动脉仍然存在部分血栓,临床症状明显缓解。1 例患者治疗前和介入及溶栓治疗后 3 d 肺动脉 CTA 图像见图 1。19 例合并有下肢深静脉血栓形成者,介入溶栓术后放置可取出下腔静脉滤器,均于术后 10 ~ 12 d 取出下腔静脉滤器。患者均无严重手术及溶栓相关并发症,1 例有少量血尿,溶栓停止后出血停止。

**2.2 随访结果** 术后随访 6 个月,20 例患者无肺动脉栓塞复发,18 例患者肺动脉 CTA 复查示肺动脉内基本无血栓征象,2 例患者肺动脉 CTA 示肺动脉内仍残余少量血栓。19 例行心脏超声复查,无肺动脉高压征象。

## 3 讨论

急性肺栓塞成功治疗的关键是及时确诊,正确评估危险程度,并给予正确的治疗措施。急性肺栓塞的药物治主要为抗凝和溶栓治疗<sup>[5]</sup>,但对于处在危急状态的大面积肺栓塞的患者全身静脉溶栓效果未能即刻出现,或不能预测溶栓能否成功,以及禁忌证和并发症限制了该方案的临床应用,其中约有 20% 的患者可合并严重出血,包括 3% ~ 5% 致命性颅内出血<sup>[6]</sup>。随着介入诊疗技术和器械的发展,介入治疗急性肺栓塞取得良好的治疗效果,已越来越受到广泛的重视。目前肺栓塞的介入治疗方法主要有导管内溶栓、导管碎栓、局部机械消融术、球囊血管成形术、支架植入术等<sup>[7]</sup>。应用导管碎栓能将肺动脉主干内大的血栓栓子变成小碎块,部分进入肺动脉远端分支,使阻塞的肺动脉主干开放,改善肺内灌注,降低肺动脉压及改善右心室功能<sup>[8]</sup>。有研究比较经外周静脉溶栓和经肺动脉局部给药溶栓对血管再通的效果,发现两组间疗效无差异<sup>[9]</sup>,但该研究没有应用与

接触性溶栓相关的碎栓技术。而本组应用介入导管碎栓及在碎栓过程中经导管给予尿激酶行接触性溶栓,使阻塞中心肺动脉及时开通,碎栓后溶栓药物可更多地进入原来阻塞的肺动脉分支内,局部溶栓药物浓度增加,血栓破碎后新鲜血栓表面积增加,大大改善了药物与血栓的接触面积,更有利于溶栓药物发挥作用<sup>[8]</sup>。在碎栓和给予尿激酶后,继续予经上肢静脉用输液泵持续泵入尿激酶溶栓,使肺动脉内血栓全部或大部分溶解,获得了较好的临床疗效。该方法可增加主肺动脉的开通率并快速改善血液动力学状况,方法简便,无需特殊介入器材。

目前国内外大部分指南推荐抗凝治疗,对溶栓治疗的选用较谨慎,主要虑及出血并发症,且溶栓治疗采用大剂量短时间<sup>[2,7,10]</sup>,如《2015 年急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识》建议尿激酶的用法为 20 000 IU/kg,静脉滴注 2 h,溶栓期间不用抗凝剂,溶栓结束后开始使用抗凝剂,但是患者需要在重症监护室接受严密的监测,欧美指南同时也鼓励医师根据患者个体差异,包括临床症状和体征的严重程度、血栓的范围和出血风险等的评估来调整溶栓剂的种类和用量<sup>[7,10-11]</sup>。目前国内临床上最常使用的溶栓剂是尿激酶和重组人组织纤维蛋白溶酶原激活剂(rt-PA),结合中国国情及临床实际情况,我们采用低剂量尿激酶较长时间溶栓方案<sup>[12-13]</sup>,本组患者使用尿激酶单日总量为 50 ~ 75 万单位,平均溶栓 4.15 d,平均使用尿激酶总量 235 万单位,在溶栓期间同时给予抗凝治疗,当患者生命体征平稳后即停止溶栓,即使肺动脉 CTA 复查仍残余部分肺动脉分支血栓,不再继续溶栓,目的是减少溶栓剂使用总量,降低出血风险,并继续口服抗凝剂治疗 6 个月,出血并发症发生率低,无复发,随访复查肺动脉 CTA,疗效确切。

肺动脉栓塞的栓子大部分来自下肢静脉,本组 20 例中有 19 例证实有下肢深静脉血栓,为防止下肢深静脉血栓再脱落加重病情,19 例均置入可取出下腔静脉滤器置入,并给予下肢深静脉血栓综合性介入治疗<sup>[14]</sup>,治疗后造影证实腘、股、髂静脉和下腔静脉内无游离漂浮的血栓和新鲜血栓或经治疗后上述血



注:患者,女性,51 岁。1a、1b、1c:治疗前患者肺动脉 CTA 示双侧肺动脉主干及分支血管内见大量充盈缺损影。1d、1e、1f:介入及溶栓治疗后 3 d 患者肺动脉 CTA 示双侧肺动脉主干及分支血管内充盈缺损影大部分消失。

图 1 1 例急性肺栓塞患者治疗前和介入及溶栓治疗后 3 d 肺动脉 CTA 图像

管内血栓消失,于置入滤器术后 10 ~ 12 d 取出滤器<sup>[15-16]</sup>,本组下腔静脉滤器取出率为 100%。另外,考虑到下肢静脉血栓在溶栓过程中对溶栓剂的消耗,我们认为经上肢静脉溶栓途径能减少溶栓剂的消耗,使更多的溶栓剂到达肺动脉血栓处。对于伴有较多下肢深静脉血栓的肺栓塞患者,可以同时经上肢及下肢静脉溶栓。

总之,介入导管碎栓联合低剂量静脉溶栓治疗急性肺栓塞是一种安全易行、创伤小、疗效确切的治疗方法,但其不能取代抗凝治疗和系统溶栓治疗,国内外指南只在急性大面积肺栓塞合并特定条件才推荐介入治疗,而且每一种介入治疗方法各有优缺点,目前尚无证据说明哪种方法更好,还需根据患者病情采取个体化的治疗方案,并有待大量病例对照研究以进一步评估其有效性及安全性,从而获得更多的循证医学证据。

#### 参考文献

[1] Tapson VF. Thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2012, 27(6): 585 - 591.

[2] 中华医学会心血管病分会肺血管病学组. 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.

[3] Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(1): 105 - 112.

[4] van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials[J]. *Blood*, 2014, 124(12): 1968 - 1975.

[5] 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.

[6] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 ( 2 Suppl ): e419S - e494S.

[7] Correction to grade in; antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 150(4): 988.

[8] Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism[J]. *Chest*, 2007, 132: 657 - 663.

[9] Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism[J]. *Circulation*, 1988, 77(2): 353 - 360.

[10] 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.

[11] Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(11): 738 - 741.

[12] Cuculi F, Kobza R, Bergner M, et al. Usefulness of aspiration of pulmonary emboli and prolonged local thrombolysis to treat pulmonary embolism[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(12): 1841 - 1845.

[13] Todd JL, Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a critical appraisal[J]. *Chest*, 2009, 135(5): 1321 - 1329.

[14] Haig Y, Enden T, Slagsvold CE, et al. Determinants of early and long-term efficacy of catheter-directed thrombolysis in proximal deep vein thrombosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24(1): 17 - 24.

[15] Stein PD, Matta F. Vena cava filters in unstable elderly patients with acute pulmonary embolism [J]. *Am J Med*, 2014, 127(3): 222 - 225.

[16] Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(16): 1627 - 1635.

收稿日期: 2017 - 05 - 10 修回日期: 2017 - 06 - 22 编辑: 王国品