

• 血管介入 Vascular intervention •

导管碎栓联合局部灌注瑞替普酶溶栓治疗
高危肺动脉栓塞

宋锦文, 王志宏, 王新林, 张经国, 魏 旋, 刘彩霞

【摘要】 目的 探讨导管碎栓联合局部灌注瑞替普酶溶栓治疗高危肺动脉栓塞的疗效及安全性。**方法** 高危肺动脉栓塞患者 26 例, 经肺动脉内导管碎栓和局部灌注瑞替普酶溶栓治疗, 观察处理前后肺循环改善情况, 分析心肺血流动力学的改变。**结果** 26 例高危肺动脉栓塞患者, 术前平均肺动脉压、动脉血氧分压和血压分别为 (63.78 ± 6.89) mmHg、 (73.23 ± 11.51) mmHg 和 (87.35 ± 10.92) mmHg。术后分别为 (26.23 ± 10.27) mmHg、 (93.48 ± 6.17) mmHg 和 (127.14 ± 13.15) mmHg, 与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。随访 6 ~ 36 个月, 25 例疗效持续, 1 例复发。**结论** 肺动脉内导管碎栓联合局部灌注瑞替普酶溶栓治疗能迅速改善高危肺动脉栓塞患者肺循环梗阻状况和临床症状, 无明显并发症, 对维持血流动力学稳定有很好作用。

【关键词】 高危肺动脉栓塞; 瑞替普酶; 肺动脉; 溶栓术

中图分类号: R562.22 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2014)-10-0870-04

Transcatheter thrombus-breaking combined with local infusion of reteplase for the treatment of severe pulmonary thromboembolism SONG Jin-wen, WANG Zhi-hong, WANG Xin-lin, ZHANG Jing-guo, WEI Xuan, LIU Cai-xia. Department of Interventional Radiology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Region, Lanzhou, Gansu Province 730050, China

Corresponding author: SONG Jin-wen, E-mail: 2568031601@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect and safety of transcatheter thrombus-breaking combined with local infusion of reteplase (rPA) in treating severe pulmonary thromboembolism (PTE). **Methods** During the period from June 2010 to June 2013 at authors' hospital, transcatheter thrombus-breaking combined with local infusion of reteplase was carried out in 26 patients (17 males and 9 females) with severe pulmonary embolism. The changes of pulmonary circulation and the cardio-pulmonary hemodynamics after the treatment were analyzed. **Results** The preoperative mean pulmonary artery pressure, arterial blood oxygen partial pressure and the blood pressure were (63.78 ± 6.89) mmHg, (73.23 ± 11.51) mmHg and (87.35 ± 10.92) mmHg respectively, while the postoperative ones were (26.23 ± 10.27) mmHg, (93.48 ± 6.17) mmHg and (127.14 ± 13.15) mmHg respectively, and the differences between preoperative and postoperative ones were statistically significant ($P < 0.01$). All the patients were followed up for 6 - 36 months. Significant stable clinical improvement was obtained in 25 patients, and recurrence was seen in one patient. **Conclusion** Transcatheter thrombus-breaking combined with local infusion of reteplase can quickly improve the pulmonary circulation and the clinical conditions for patients with severe pulmonary thromboembolism, and it has no obvious complications. This technique carries excellent value in maintaining the stability of hemodynamics. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 870-873)

【Key words】 severe pulmonary embolism; reteplase; pulmonary artery; thrombolysis

肺栓塞是指大量血栓堵塞了肺动脉主干或分

支所引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征。其临床表现多样, 短期预后亦有不同, 临床危险分层评估为高危肺栓塞者病情可逐步恶化甚至死亡^[1]。文献报道, 未经治疗者病死率可达 30%, 因此及时

诊断评估和有效治疗极为重要^[2-3]。2008 年欧洲心脏病学会(ESC)急性肺动脉栓塞诊断和治疗指南指出,对休克或持续低血压的高危肺栓塞患者溶栓治疗是一线治疗^[4]。我院自 2010 年 6 月—2013 年 6 月对 26 例经临床危险分层评估为高危肺栓塞患者采用猪尾导管肺动脉内碎栓联合局部灌注瑞替普酶溶栓治疗,取得了满意疗效,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

26 例中男 17 例,女 9 例。中位年龄 54 岁(22 ~ 73 岁)。基础病变:下肢深静脉血栓 18 例,手术或下肢骨折卧床 4 例,肿瘤 2 例,肾病综合征 1 例,无明显诱因 1 例。26 例患者出现首发症状至就诊时间为 8 h ~ 16 d。主要临床表现:呼吸困难 23 例,下肢肿痛 18 例,咳嗽 19 例,心悸 15 例,胸痛 10 例,咯血 3 例,晕厥 2 例。本组深静脉血栓形成累及左下肢 14 例,右下肢 3 例,双下肢 1 例。栓塞发生部位:双肺动脉干及其主要分支 20 例,单侧肺动脉干及其主要分支 6 例。

1.2 诊断标准

术前行动脉血气分析、D-二聚体及血清肌钙蛋白检测,心电图、心脏及下肢静脉彩色多普勒超声(彩超)、CTPA 检查。临床有以下表现经危险分层评估为高危肺栓塞者为治疗入选对象:① 休克低血压(收缩压 < 90 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)或血压降低 > 40 mmHg 达 15 min,以上除外新出现的心律失常、低血容量或败血症);② 右心功能不全(超声心动图示右心扩大、运动减弱或压力负荷过重);③ 肌钙蛋白检测提示心肌损伤^[4]。

1.3 治疗方法

1.3.1 一般处理 入院后均予以绝对卧床、吸氧,密切监测呼吸、心率、血压、心电图及血氧饱和度。给予止咳祛痰和平喘、升压及抗休克治疗。

1.3.2 介入治疗 25 例经股静脉、1 例双下肢静脉血栓者经颈静脉穿刺,插入 6 F 猪尾导管至下腔静脉和肺动脉内造影,明确下腔静脉内有无血栓以及肺动脉血栓栓塞的部位和程度(图 1),测定主肺动脉压力。再将猪尾导管远端置于肺动脉血栓内,与导丝相互配合旋转抽拉使栓子碎裂。后在肺动脉主干或左/右肺动脉血栓内留置导管,将重组人组织型纤溶酶原激活酶衍生物(瑞替普酶,山东阿华制药有限公司)18 mg 溶解于 0.9%氯化钠溶液 10 ml,5 min 内经导管缓慢推注,间隔 30 min 再次给药

18 mg(使用方法同前),给药完毕后 30 min 再复测主肺动脉压和造影(图 2)。18 例伴下肢静脉血栓者行肾静脉造影并于肾静脉开口下方置入库克公司可回收式下腔静脉滤器(Cook-Gunther Tulip),防止肺动脉栓塞再发。

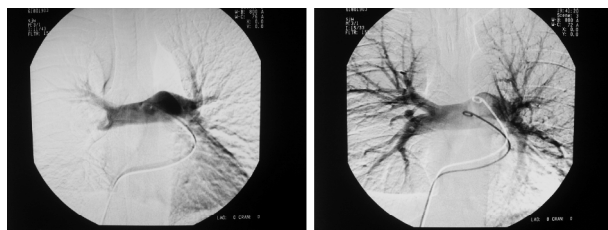


图 1 双肺动脉干远端及几 图 2 经导管碎栓及肺动脉
乎所有分支内广泛栓塞 内局部灌注瑞替普酶溶栓后
30 min 复查栓子消失,完全
再通

1.3.3 术后处理 溶栓后观察患者生命体征、症状的变化及出血并发症情况,术后 24 h 查动脉血气分析,7 d 时行 CTPA、超声心动图检查以进一步评价疗效。

术中充分肝素化,术后皮下注射低分子肝素钙(4 100 u/次,1 次/12 h);治疗过程中监测活化部分凝血活酶时间(APTT),待 APTT 延长至正常值的 1.5 ~ 2 倍时,加用华法林,起始剂量 2.5 ~ 5.0 mg,根据凝血酶原时间(PT)和国际正常化比率(INR)调整剂量,当 PT 延长至正常值的 1.5 ~ 2 倍,INR 达 2 ~ 3 倍时停用肝素,以后改为长期口服华法林。

术后半年内每 3 个月复查 1 次,随后每 6 个月复查 1 次,视情况复查 CTPA 或超声心动图,观察有无心血管源性死亡及再发肺栓塞。

1.3.4 疗效判断 对比分析溶栓前与溶栓后的肺动脉压力、肺动脉造影和 CTPA 表现及心脏彩超的结果,结合临床症状如血压和呼吸困难的变化,作为判断溶栓效果的综合指标,溶栓效果分为显效、有效、无效。显效:溶栓后肺动脉内相同部位的血栓消失或大部分消失,溶栓前阻塞的肺动脉再通或大部分再通,血压和呼吸困难等临床症状明显改善或消失;有效:相应的肺动脉小部分再通,血压和呼吸困难等临床症状有所改善;无效:相应的肺动脉无再通,血压和呼吸困难等临床症状无改善。总有效率 = (总例数 - 无效例数)/总例数 × 100%。

1.4 统计学方法

所有数据采用均数 ± 标准差表示,使用 SPSS11.5 统计分析软件包进行统计学处理,治疗前后数据用配对 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学

意义。

2 结果

26 例患者中,显效 15 例,有效 11 例,无效 0 例,总有效率 100%;有 3 例出现牙龈出血,2 例出现鼻出血,均轻微而未特殊处理。溶栓后 30 min 患者肺动脉压降低,24 h 动脉血氧分压、血压明显恢复,溶栓前后各指标比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。溶栓治疗前后部分临床指标的变化见表 1。

表 1 26 例患者溶栓治疗前后部分临床指标的变化

时间	PAP/(mmHg)	PaO ₂ /(mmHg)	SBP/(mmHg)
溶栓前	63.78 ± 6.89	73.23 ± 11.51	87.35 ± 10.92
溶栓后	26.23 ± 10.27	93.48 ± 6.17	127.14 ± 13.15
P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注:PAP 为肺动脉压,SBP 为收缩压

随访时间平均为 19 个月(6 ~ 36 个月)。20 例术后 6 个月内 CT 检查示肺动脉完全或几乎完全开通,无肺动脉栓塞征象,临床症状显著改善;4 例仍有肺动脉小分支残留栓塞,表现为活动后有气短现象。1 例肾病综合征患者于术后 9 个月时再发肺栓塞,经再次抗凝及外周溶栓治疗后仍存在慢性肺动脉高压和右心功能不全。

3 讨论

肺栓塞的临床症状和体征往往呈非特异性,且变化颇大,本组 2 例发病之初因晕厥而收入心内科;3 例因呼吸困难、咳嗽和胸痛而误诊为肺部重症感染。所以存在肺栓塞危险因素的患者,一旦出现突发性呼吸困难、胸痛、咯血,不明原因的急性右心衰竭和休克时,应考虑肺栓塞的可能。

急性肺栓塞患者的临床表现多样而且短期预后不同,病情较轻者临床症状可逐步改善、较重者则病情逐步恶化甚至死亡。因此评价肺栓塞患者的风险,对患者进行危险分层并视病情采取有效的治疗措施有助于改善预后。以往常以肺动脉内栓子的大小和栓塞范围来判断病情的严重程度,例如将灌注扫描显示 50% 以上的肺灌注缺损或造影显示栓塞 2 个肺叶动脉者,称为大面积肺栓塞。而欧洲心脏病学会在 2008 年急性肺动脉栓塞诊治指南中强调了评估肺栓塞的严重程度及危险分层的重要性,指出肺栓塞的严重程度应依据肺栓塞早期死亡风险的评估,而不是依据肺动脉内血栓形状、分布及解剖学负荷来评估。因此,建议替代以往大面积、次大面积非大面积肺栓塞术语。依据危险分层指标对肺栓塞早期死亡的风险进行危险分层,将肺栓塞分

为高、中及低危 3 类。危险分层指标包括临床特征、右心功能不全表现及心肌损伤标志物^[4-5]。

针对血流不稳定的高危肺栓塞患者,应通过积极措施来尽早、尽快恢复肺动脉血流,降低肺动脉压,预防右心衰竭。及时正确的治疗可使病死率自 30% 降至 8%^[4]。溶栓治疗可以通过溶解血栓,迅速缓解胸痛、呼吸困难等症状,并能纠正肺栓塞所致的右心功能不全,恢复血流和右心功能,减少并发症,稳定呼吸和循环功能,降低病死率,防止肺栓塞复发,还可以加快小的外周血栓的溶解,并防止慢性肺血管阻塞的发生发展,从而降低慢性肺动脉高压的发生率,改善生活质量^[6]。对于中、低危肺栓塞患者,临床上可行抗凝和对症处理,而不主张溶栓治疗。

近年来介入治疗在肺栓塞中的价值越来越得到重视。各种介入碎栓的根本目的都是祛除或碎解中心血栓,碎裂之小血栓随血流转移到外周肺循环中,使得主要的大血管开放,从而缓解肺动脉主干阻塞,改善肺灌注,减轻右室负荷。进入肺动脉远端分支的小栓子部分经自溶而改善了肺灌注。对无溶栓禁忌的患者,在机械碎栓基础上经导管局部溶栓既可增加栓子与药物接触面积,加强溶栓效果,又可减少溶栓药剂量,降低出血的可能性。一般认为存在外周静脉途径溶栓的禁忌证或外周溶栓治疗失败,无外科治疗指征或外科治疗风险很高,伴有下腔静脉或下肢深静脉血栓,在全身溶栓起效前很可能发生致死性休克,如果具备相当的专业经验和人员,建议导管辅助血栓去除术^[7-8]。

文献报道的溶栓药物大多为尿激酶,而有研究表明第三代溶栓药物瑞替普酶是治疗急性心肌梗死安全有效的药物,它是一种新的非糖基化的重组纤溶酶原激活物,半衰期约 15 min。瑞替普酶 II 期临床试验结果显示,溶栓 90 min 梗死相关冠状动脉再通率为 89.66%^[9]。杨明等^[10]相关研究显示,瑞替普酶用于大面积肺栓塞的治疗有效率为 92%,优于尿激酶的 76%,证实瑞替普酶有较高的血管开通率。

本组瑞替普酶用于 26 例高危肺栓塞患者的治疗中,显效 15 例,有效 11 例,总有效率为 100%。溶栓后 30 min 复查肺动脉压降低,术后 24 h 动脉血氧分压、血压明显恢复,溶栓前后各指标比较差异均有统计学意义,表明瑞替普酶能快速溶栓,短时间内明显改善血流动力学,对于高危肺栓塞患者的救治具有重要意义。

对于溶栓时发生的不良事件,瑞替普酶主要表

现为牙龈出血及消化道出血,Ⅱ期临床试验报道,瑞替普酶的不良反应发生率为 17.48%^[9];杨明等^[10]研究中表现为穿刺部位出血、牙龈出血以及鼻出血的发生率为 16%,经对症治疗均恢复正常,发生率低于尿激酶组(24%)。本组牙龈出血以及鼻出血共 5 例,说明瑞替普酶溶栓治疗是安全的。

另外,本组有 18 例患者合并下肢静脉血栓,盲目溶栓治疗可能使栓子脱落造成再栓塞,甚至造成猝死。在处理肺动脉内血栓后行腔静脉滤器置入术,以减少肺栓塞的复发。后续的随访复查亦表明其预防肺动脉再栓塞的疗效确切,对腔静脉的血流无明显影响。

综上所述,病情危重的高危肺栓塞患者如果能尽早诊断评估,行介入导管机械碎栓并局部注入瑞替普酶溶栓治疗对迅速降低肺动脉压、改善患者的心肺功能和维持血流动力学稳定有积极的意义,安全可靠,值得在临床上推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] Raskob GE, Silverstein R, Bratzler DW, et al. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: recommendations from a national workshop[J]. Am J Prev Med, 2010, 38: S502 - S509.
- [2] Eid - Lidt G, Gaspar J, Sandoval J, et al. Combined clot

fragmentation and aspiration in patients with acute pulmonary embolism[J]. Chest, 2008, 134: 54 - 60.

- [3] Tajima H, Murata S, Kumazaki T, et al. Manual aspiration thrombectomy with a standard PTCA guiding catheter for treatment of acute massive pulmonary thromboembolism [J]. Radiat Med, 2004, 22: 168 - 172.
- [4] 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: 2276 - 2315.
- [5] 郭丹杰. 肺动脉血栓栓塞的挑战及诊治对策 [J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7: 17 - 21.
- [6] Jaff MR, McMurry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2011, 123: 1788 - 1830.
- [7] 李圣青. 肺血栓栓塞症抗血栓治疗新进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33: 348 - 351.
- [8] 刘磊, 徐克, 肖亮. 肺动脉血栓栓塞的影像诊断新进展及介入治疗研究[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 60 - 62.
- [9] 瑞替普酶Ⅱ期临床试验协作组. 注射用瑞替普酶(派通欣)治疗急性心肌梗死有效性及安全性临床研究[J]. 中国心血管病研究杂志, 2004, 3: 171 - 174.
- [10] 杨明, 刘桂荣, 孙艳斌, 等. 第三代溶栓剂治疗大面积肺动脉栓塞的临床研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8: 65 - 67.

(收稿日期:2014-04-06)

(本文编辑:李欣)