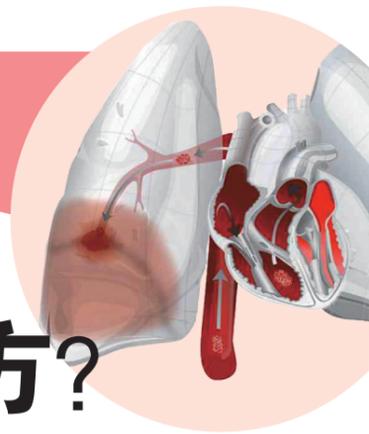


编者按：过去，我国医学界曾将肺栓塞（PE）视为“少见病”，随着研究的深入，这种观念近年来已发生彻底改变。过去十年，PE领域取得了很大进展，多项研究的发布，改变了临床治疗手段和理念。本期，我们特别邀请PE领域专家，对近十年重大研究进行盘点。



肺栓塞十年研究荟萃：路在何方？

溶栓剂量

30年溶栓固定剂量面临挑战？

标准剂量系统溶栓（100 mg rt-PA）作为高危PE初始主要治疗，可预防中、高危患者潜在的危及生命的血液动力学恶化，但此种获益会被出血性卒中或严重非颅内出血的高风险抵消。

2010年发表在美国《胸科》杂志的一项来自于中国的研究表明，急性PE患者溶栓药物剂量减半可降低出血并发症的发生率，且疗效同标准剂量溶栓相当，提示可在急性PE患者溶栓治疗中优化剂量方案，目前推荐方案为rt-PA（50 mg）2 h给药方案。之后，越来越多的研究进一步验证了低剂量溶栓

的疗效和安全性。

在临床中，超声辅助的导管介入溶栓可应用于系统溶栓出血风险增加的中、高危患者，溶栓剂量进一步降低能获得较好临床效益，如减少右心扩大、降低肺动脉压力、减轻血栓负荷并减少颅内出血的风险。

低剂量溶栓方案同样能缓解症状，提高生存率，改善血液动力学和心脏超声指标，且安全性更高，可能成为急性PE的一线治疗方案。随着研究的不断增多，将更加支持减量溶栓方案以简化PE治疗。

（周霞 翟振国）

溶栓指征

中危肺栓塞溶栓需权衡利弊

《新英格兰医学杂志》发表了肺栓塞溶栓治疗（PEITHO）试验的结果。试验纳入1006例心脏超声或CT证实右心室功能不全、肌钙蛋白I或肌钙蛋白T阳性的中危PE患者。对比替耐普酶联合肝素溶栓与安慰剂联合肝素治疗中危PE的效果。

试验观察的主要有效事件为7 d内发生死亡或血液动力学有恶化；主要安全事件为7 d内发生颅内出血和缺血性或出血性卒中。结果表明，临床终点事件发生率在替耐普酶组明显降低，替耐普酶组死亡及血液动力学恶化率为2.6%，安慰剂组为5.6%（P=0.02）。

《循环》杂志发表的一项研究纳入59例急性主干或下叶PE且出现右心室功能不全的中危PE患者。随机分为普通肝素联合超声辅助的导管直接溶栓治疗组（USAT组）和单一普通肝素抗凝治疗组（肝素组）。主要有效观察事件为治疗24 h内RV/LV直径比的变化。安全性观察事件包括死亡、主要及次要出血、90 d内静脉血栓的复发率。

研究表明，终点事件发生率在USAT组明显降低，24 h

内RV/LV直径比平均下降值在USAT组为（0.30±0.20），肝素组为（0.03±0.16，P<0.001）。90 d内，死亡事件1例（肝素组），次要出血事件4例（USAT组3例，肝素组1例，P=0.61）。

这两项研究观察的终点事件均包含溶栓治疗的有效性和安全性。结果提示，中危PE患者溶栓治疗改善了血液动力学，但同时也增加了出血和卒中的发生率。因此，对于该类患者而言，是否进行溶栓治疗需权衡出血风险、短期与远期获益等方面的利弊。根据早期临床证据和影像学资料进行合适的风险评估，筛选出最可能从系统性溶栓获益的中危PE患者。

若患者有血液动力学恶化且出血风险较低时，应考虑给予溶栓治疗。若溶栓可能获益且出血风险较小时，可予减量方案溶栓。另外，对于中危PE患者而言，标准的超声辅助导管溶栓效果优于单一的肝素抗凝治疗，同时降低了系统性溶栓治疗时出血发生的风险。因此，超声波辅助溶栓可能是一种安全有效的治疗方法。

（庞文翼 邱士光）

新型抗凝药物研发

新型抗凝药地位评价与出血拮抗

新型口服抗凝药物（NOAC）主要有两大类：一类是直接Xa因子抑制剂，主要包括利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班；另一类是直接IIa因子（凝血酶）抑制剂，主要包括达比加群。

与传统抗凝药物相比，NOAC具有无需常规监测、起效快、抗凝效果可预测、剂量固定、受食物与药物作用影响小等优点。大量临床研究证实，其抗凝效果不劣于传统抗凝药物，安全性更优越，因此得到了越来越多的关注。

出血是所有抗凝药物使用中必须重视的严重不良事件，而对于NOAC而言情况更为严峻，因为目前除达比加群外，其他NOAC尚无有效的拮抗剂。文献报道，Idarucizumab

为达比加群的特异性拮抗剂，已被美国FDA批准上市。

尽管目前有报道凝血酶原复合物、重组VIIa因子、血浆来源或重组Xa因子可能具有拮抗部分NOAC的作用，但仍处在动物模型研究阶段，缺乏临床研究证据。

NOAC在一定程度上克服了传统抗凝药物的缺陷，显示了较好的临床有效性与安全性，但仍有诸如拮抗剂等诸问题尚未解决。

此外，NOAC应用于临床时间尚短，将在实际应用过程中得到更多的认知与经验积累。因此，在接受NOAC时，仍需平衡出血与血栓的风险，具体情况具体分析，为患者选择理想的治疗方案。

（张云霞 万钧）

二级预防

静脉血栓栓塞症二级预防药物该如何选择？

VTE的传统二级预防抗凝药物为口服抗凝药维生素K拮抗剂（VKA），如华法林。然而，由于华法林在VTE的治疗与预防中的局限性，NOAC的出现及其在VTE防治中的高效性及安全性，促使VTE的防治策略也随之发生改变。

在2016年美国胸科医师学院新版VTE抗栓治疗指南中，专家作出新推荐：对于非肿瘤性VTE长期抗凝治疗，建议用达比加群、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班，优于VKA（2B）；未使用NOAC时，建议使用VKA，优于低分子肝素（2C）。无诱因近端深静脉血栓或肺栓塞患者中，停止抗凝治疗并且无阿司匹林禁忌症者，推荐使用阿司匹林预防复发性VTE，优于不使用阿司匹林（2C）。

在2014年欧洲心脏病学会肺栓塞诊治指南中，亦提高了阿司匹林的地位，对不能耐受或拒绝服用任何口服抗凝药者，可考虑口服阿司匹林。对于VTE合并肿瘤者，建议使用低分子肝素优于VKA（2B）、NOAC（2C）。需要注意的是，存在严重肝肾功能障碍的患者，应慎用或禁用NOAC，使用过程中应监测肝肾功能。

（周荣荣 杨媛华）

恶性肿瘤相关肺栓塞问题

特发性肺栓塞是否需要常规筛查肿瘤？

肿瘤是静脉血栓栓塞症（VTE）独立危险因素，是非肿瘤患者VTE发生风险的4.1倍。对于一部分患者，VTE诊断之前肿瘤诊断已经明确；另外一部分病例中，深静脉血栓（DVT）或PE却是恶性肿瘤的首要表现，尤其是复发、大面积或诱因不明的VTE。而肿瘤的早期诊断对于患者预后密切相关。是否应对这些患者进行肿瘤筛查，以及应采取哪种检查手段，目前仍然存在争议。

一项前瞻性队列研究（SOMIT研究）纳入201例无明确诱因的VTE患者。肿瘤筛查包括腹部超声、CT、消化道内镜检查、痰细胞学检查、肿瘤标记物等。最终，对照组肿瘤发病率为10%，干预组肿瘤发病率为14%。总体而言，干预组肿瘤发现

阶段早，平均诊断延迟时间由12个月减至1个月，但两组间肿瘤相关死亡率及总死亡率无明显差异。

一项纳入630例VTE患者的随机对照研究（Trousseau研究）中，对照组肿瘤发生率为7.5%，干预组肿瘤发生率为9.2%。但需要注意，干预组25%肿瘤筛查结果为假阳性，且一些检查为有创。最终干预组平均诊断费用为对照组的3~4倍。

研究表明，进行肿瘤筛查可提高诊断率，降低诊断延迟时间。但肿瘤筛查对整体预后而言并未产生积极的效果，且增加诊断费用及操作相关并发症的风险。常规临床检查包括询问病史、体格检查、胸片及基本实验室检查等，目前尚无有力证据支持除常规检查外进行其他肿瘤筛查。（马瑞晓 张帅）

（下转第24版）