

外科术后急性肺血栓栓塞症的溶栓与抗凝治疗

翁欣 傅强 巩传勇

【关键词】 术后；肺血栓栓塞症；抗凝；溶栓；阿替普酶；低分子肝素钙

研究显示，外科术后肺血栓栓塞症 (PTE) 的发生率可达 5% ~ 30%，且 87% 没有得到及时诊治，病死率极高^[1-2]。PTE 治疗难度大，出血风险高，溶栓治疗更是相对禁忌证。本科 2004 年 2 月至 2011 年 5 月共收治 21 例急性肺血栓栓塞症 (APE) 患者，均于大手术后 2 ~ 7 d 发病，现将治疗体会回顾性总结分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料：21 例患者中男性 8 例，女性 13 例；年龄 17 ~ 75 岁，中位数年龄 65.6 岁。21 例患者中 1 例为左股骨干骨折手术复位；1 例为左乳腺癌根治术；19 例为腹部手术，其中结肠癌根治术 4 例，胆道手术 3 例，胆囊切除术 1 例，胃癌根治术 3 例，部分肝切除术 2 例，肠梗阻术 2 例，脾切除术 1 例，腹部外伤 3 例。诊断均符合中华医学会呼吸病学分会《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)》标准^[3]。

本研究符合医学伦理学标准，所有治疗获得患者或家属的知情同意。

1.2 临床检查：患者均于术后 2 ~ 7 d 突然出现呼吸困难等症状、体征，其中晕厥 5 例，呼吸困难、呼吸频率增快 21 例，休克、血压明显下降 12 例，胸痛 6 例，心悸 8 例，咯血 2 例，发绀 7 例。动脉血气分析示动脉血氧分压 (PaO₂) < 50 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 10 例、50 ~ 60 mm Hg 11 例，动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) < 35 mm Hg 15 例，肺泡 - 动脉血氧分压差 [P(A-a)O₂] 大幅升高。D-二聚体 > 500 μg/L 21 例。心电图检查均排除急性心肌梗死，1 例出现 S₁Q₃T₃ 变化。超声心动图示肺动脉高压及右心室扩大 16 例，三尖瓣反流 6 例。胸部 X 线片示局部浸润影 4 例，肺纹理稀疏 2 例，单侧

表 1 9 例半量药物溶栓急性肺血栓栓塞症患者溶栓前后血气变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	PaO ₂ (mm Hg)	P(A-a)O ₂ (mm Hg)	氧合指数 (mm Hg)
治疗前	9	51.29 ± 21.23	126.35 ± 74.59	184.56 ± 114.57
治疗后	9	77.45 ± 30.26 ^a	97.28 ± 67.33 ^b	251.26 ± 149.55 ^a

注：PaO₂：动脉血氧分压，P(A-a)O₂：肺泡 - 动脉血氧分压差；与治疗前比较，^aP < 0.05，^bP < 0.01；1 mm Hg = 0.133 kPa

或双侧胸腔积液 5 例，右心室扩大 6 例。CT 肺动脉造影示 21 例均为阳性结果，其中双肺动脉多发栓塞 11 例，单肺动脉栓塞 10 例。下肢深静脉彩色超声检查发现血栓 14 例。

1.3 治疗：诊断明确后立即给予面罩大流量 (10 L/min) 吸氧，双下肢平放、制动，禁止捏揉。9 例血流动力学尚稳定、无休克或血压下降的大面积 APE 患者给予低分子肝素钙抗凝，每次 4 kU，12 h 1 次，3 ~ 5 d 后依胃肠道功能恢复状况加服华法林 2.5 mg/d，监测国际标准化比值 (INR)，当 INR 达到 1.8 ~ 2.0 时停用低分子肝素钙，继续口服华法林。12 例大面积 APE 患者中，3 例采取全量药物溶栓，即重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 阿替普酶 100 mg 加 0.9% 氯化钠溶液 250 ml 静脉滴注 (静滴)，2 h 1 次；9 例采用半量药物溶栓，即 rt-PA 50 mg 加 0.9% 氯化钠溶液 100 ml 静滴，1 h 给药 1 次。监测活化部分凝血活酶时间 (APTT)，当 APTT < 80 s 则给予低分子肝素钙 4 kU，每 12 h 1 次，于用药第 6 日加服华法林 2.5 mg/d，监测 INR，当 INR 达到 1.8 ~ 2.0 时停用低分子肝素钙，继续口服华法林。治疗开始的第 1 个 24 h，每 4 h 检测 1 次血气分析和出凝血情况，以后每 12 h 检测 1 次血气分析和 INR。

1.4 观察指标：观察患者抗凝及溶栓治疗后临床症状和体征、PaO₂、P(A-a)O₂、氧合指数的改善情况以及预后。

1.5 统计学处理：采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析，计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 *t* 检验，P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

21 例患者在抗凝及溶栓治疗后胸闷、憋气症状明显缓解，呼吸频率和心率基本恢复正常，其他症状和体征也有明显改善。12 例大面积 APE 患者中，9 例半量药物溶栓治疗者 PaO₂、P(A-a)O₂ 和氧合指数均较治疗前明显改善 (P < 0.05 或 P < 0.01；表 1)，出血量均 < 200 ml。3 例使用全量药物溶栓者均出现大出血，出血量 1000 ~ 2000 ml，停用抗凝药，给予快速补充血浆、悬浮红细胞及晶体液，但未使用止血药。2 例出血停止，心率、血压逐渐恢复正常，再继续抗凝治疗；1 例出现弥散性血管内凝血 (DIC)，经抢救无效死亡。经 10 ~ 14 d 治疗后 20 例 APE 存活患者恢复良好，均无胸闷、憋气症状；氧合指数均 > 280 mm Hg，转出重症监护病房 (ICU) 继续治疗。

3 讨论

术后患者常因搬动、体位改变、入厕及捏揉下肢等情况发生 APE，90% 的 APE 血栓来源于下肢深静脉。本组 21 例患者中有 14 例 (66.7%) 发现下肢深静脉血栓。有资料显示，外科术后下肢深静脉血栓形成 (DVT) 的发生率为 10% ~ 80%^[1]。由于手术过程中的静卧和术后长期卧床，减弱了下肢静脉通过下肢肌肉泵回流作用；同时手术使机体处于应激状态，加之手术损伤，可使血管内皮受损，刺激内源性和外源性凝血途径；另外，多数术后患者的血浆抗凝血酶 III (AT-III) 水平低于正常，这些因素使术后患者容易发生 DVT，进而引发 PTE^[4]。

针对 PTE 首先是预防，应做到以下几点：①一般护理：术后早期活动，恢复

下肢肌肉泵回流的作用。②合理使用止血药:手术会造成出血,手术越大术后出血的危险性越大,但大量使用止血药会增加 DVT 和 PTE 发生的风险。③加强使用抗凝药物:抗凝药物的使用要根据手术大小、患者年龄、是否有 VTE 病史和其他血栓危险因素如肿瘤、各种遗传变异性等,将风险分为低、中、高、极高度风险,中度以上可以给予抗凝治疗^[5]。大量临床随机对照研究已证实,抗凝药物可以有效降低腹部和盆腔术后 DVT 和 PTE 的发生,采用低剂量肝素或低分子肝素至少可以使外科手术术后静脉血栓栓塞症(VTE)的发生率减少 60%^[6]。苏格兰校际指南网(SIGN)、美国胸科医师协会(ACCP)等国外血栓预防指南均推荐对于较大的外科手术常规应用抗凝药。而国内医生更担心的是术后出血的风险,忽视了术后静脉血栓的风险,故术后很少给予抗凝治疗,只有心脏瓣膜手术和部分骨科手术后给予抗凝治疗。本组 21 例患者大手术后均未给予抗凝药物治疗。④物理方法:序贯加压袜等。

PTE 治疗可根据患者栓塞范围及临床症状、体征,采取抗凝、溶栓和手术清除栓子^[7-8]。但术后近期出现 PTE 治疗需格外谨慎,因有尚未愈合的伤口和吻合口,仍有较大的出血风险,故治疗应以抗凝为主。有资料显示,与抗凝治疗比较,溶栓治疗不能进一步降低 PTE 病死率和复发率,且并发出血率较高^[9]。只有当出现致死性的 PTE 时,才采取溶栓治疗,此时无绝对禁忌证。本组有 9 例大面积 APE 患者采用了抗凝治疗,缺氧及其他临床症状均明显改善,且出血量均 <200 ml,达到了预期治疗效果。

术后并发大面积 PTE 时,尽管此时

溶栓治疗属于相对禁忌证,仍需尽早溶栓治疗。本组 12 例大面积 APE 患者采用 rt-PA 溶栓。rt-PA 给药后先与血栓上的网状纤维蛋白结合,然后选择性激活与纤维蛋白结合的纤溶酶原转化为纤溶酶,进而打断纤维蛋白网,且其半衰期短,因而出血并发症少于尿激酶。本组 12 例溶栓患者均为大手术后 2~7 d 出现 PTE,术后时间短,其中 3 例全量药物溶栓患者虽溶栓后缺氧症状很快改善,但出现了大出血,而且 1 例因出血引发 DIC 而死亡;而采用半量药物溶栓的 9 例患者不仅缺氧症状明显改善,且出血量少,从而避免了大出血导致死亡的危险。国内近期的临床研究亦显示,对于大面积 PTE 患者,即使是心肺复苏后的患者,及时给予 50 mg rt-PA 溶栓也可取得良好的临床疗效,同时出血等临床并发症发生率明显下降^[10-12]。

综上所述,对于大手术后近期出现 PTE 的患者,根据栓塞的面积和患者血流动力学情况,采用抗凝或溶栓治疗。在溶栓治疗中,由于距离手术时间近,全量药物溶栓出血风险极高,使得患者处于出血、栓塞、手术的三重打击危险中,使治疗难度增大;采用半量药物溶栓治疗也可取得很好的临床疗效,又可降低大出血的风险;术后鼓励患者早活动;大手术后无明显出血者给予小剂量低分子肝素预防治疗。

参考文献

[1] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107:122-30.
 [2] Brinsden MD, Mercer SJ, Rawlings ID. "It's good to talk"—an audit of the communication of post-operative thromboembolic complications. *J R Nav*

Med Serv, 2002, 88:65-67.
 [3] 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案). *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24:259-264.
 [4] 翟振国, 王辰. 手术后静脉血栓栓塞症的防治. *中国实用外科杂志*, 2004, 24:186-188.
 [5] Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 2001, 119:132S-175S.
 [6] Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg*, 1988, 208:227-240.
 [7] Kerkez MD, Culafic DM, Mijac DD, et al. A study of pulmonary embolism after abdominal surgery in patients undergoing prophylaxis. *World J Gastroenterol*, 2009, 15:344-348.
 [8] 王琼康, 黄晓莲, 张云强, 等. 50 例急性肺栓塞临床诊治分析. *中国危重病急救医学*, 2011, 23:46-47.
 [9] Schizas C, Neumayer F, Kosmopoulos V. Incidence and management of pulmonary embolism following spinal surgery occurring while under chemical thromboprophylaxis. *Eur Spine J*, 2008, 17:970-974.
 [10] 陈静雅, 朱雁鸿. 肺栓塞合并心搏骤停心肺复苏后成功溶栓 1 例体会. *中国危重病急救医学*, 2011, 23:693-694.
 [11] 王琼康, 黄晓莲, 张云强, 等. 50 例急性肺栓塞临床诊治分析. *中国危重病急救医学*, 2011, 23:46-47.
 [12] 张艳芳, 姚建聪, 杨利荣, 等. 急性大面积肺栓塞静脉溶栓治疗成功 1 例. *中国危重病急救医学*, 2011, 23:572-573.

(收稿日期:2012-03-31)
 (本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

异氟醚预防机械通气相关性肺损伤及机制:磷酸肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路

机械通气能引起急性肺损伤(ALI)或急性呼吸窘迫综合征(ARDS),而吸入性麻醉药物已被证明具有抗炎和保护器官功能的作用。最近德国研究人员进行了有关吸入性麻醉药物异氟醚对机械通气相关性肺损伤(VILI)作用的相关研究。研究人员对小鼠进行机械通气(潮气量为 12 ml/kg)6 h,同时给予异氟醚。结果发现,机械通气能使小鼠肺泡壁增厚,炎性细胞浸润增加及评分升高;同时小鼠肺泡灌洗液中中性粒细胞及炎症因子增加。肺组织中血红素氧化酶-1(一种应激蛋白)及热休克蛋白 70 表达升高。应用异氟醚后能显著减轻肺损伤、炎症反应并降低应激蛋白的表达,同时还能使蛋白激酶 B(PKB, 又称 Akt)磷酸化水平升高。机械通气前应用磷酸肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B(PI-3K/Akt)特异性抑制剂阻断该通路后,异氟醚的保护作用消失。因此,研究人员认为,机械通气的同时应用异氟醚能够预防 VILI,而这种保护作用是通过 PI-3K/Akt 信号通路途径实现的。

马丽, 编译自《Anesth Analg》, 2012, 114: 747-756; 胡森, 审校