**ICU急性肺栓塞患者**

**阿替普酶的溶栓治疗方案**

Pamela LSmithburger

Shauna Campbell

Sandra L Kane-Gill

在美国每年有50 000到100 000的患者死于急性肺栓塞。由于发生栓塞的血栓的大小不同，患者的临床表现也不尽相同。当怀疑患者有急性栓塞时，重要的是根据症状分级并进行相应的治疗。轻症患者没有任何症状和体征，重症患者表现为血流动力学不稳定或休克。急性肺栓塞患者3个月的死亡率为10%～15%，而休克的发生率可高达60%。本文回顾了急性周围动脉栓塞的分类与治疗，阿替普酶的药理，并列举了阿替普酶治疗急性周围动脉栓塞的文献。同时讨论了在重症监护室应该如何管理、监测和护理接受阿替普酶治疗的患者。(Critical Care Nurse。 2013;33[2]:17-27)

每年美国有千分之一的人发生急性肺栓塞，有50 000到100 000的人死于急性肺栓塞。肺栓塞是指肺动脉或者其分支被血栓阻塞。大面积的肺栓塞可造成血流动力学不稳定，而外周血管的微小栓塞可能无任何症状。美国心脏协会提出了肺栓塞的定义（表1）以区分不同类型的肺栓塞，从而给患者提供不同的治疗。

约44%的肺栓塞患者并发深静脉血栓。静脉血栓栓塞的发病机制为：血流减慢、血管内皮损伤和血液高凝状态。表2列出了肺栓塞的危险因素。

肺栓塞栓子最常来源于髂股静脉血栓。血栓到达肺部后，大面积血栓常常嵌于肺主动脉或肺动脉分支，影响肺主动脉或其分支的灌注。血栓引起的肺栓塞导致肺动脉压力增加，从而增加右心室血流阻力，导致右心室负荷增加，肺灌注减少。如果右心室不

|  |
| --- |
| **表1 急性肺栓塞的定义**  **类型 描述** |
| 大面积 急性肺栓塞伴持续低血压（收缩压＜90mmHg至少15分钟），  需要正性肌力药物，  无脉搏，心动过缓（心率＜40次／分）伴休克 |
| 次大面积急性肺栓塞伴心肌坏死或右心室功能衰竭，但无低血压 |
| 低风险 急性肺栓塞但生理机能正常，无低血压或右心室功能衰竭 |

能抵抗增高的肺动脉压力，会导致右心衰竭，主要表现为：低氧血症、低血压和呼吸急促。肺栓塞也可导致气体交换受损。气体交换受损还有其他机制：中性粒细胞和血小板活化因子水平增加，功能性肺内分流（血流大于通气），肺不张，和表面活性物质功能障碍。

|  |
| --- |
| **表2 血栓栓塞的危险因素**  **发病机制危险因素** |
| 血流减慢制动、中风、动脉纤维化  静脉不充盈 |
| 血管内皮损伤新置的中心静脉装置  高血压、动脉粥样硬化  外伤或手术、留置导管 |
| 血液高凝状态恶性肿瘤、吸烟史  妊娠、肥胖、激素治疗  脓毒血症  手足末端损伤或手术 |

在美国，急性肺栓塞是住院患者死亡的三大原因之一。但是，急性肺栓塞的临床表现是多样的，且非特异性，轻者可能没有临床症状，重者血流动力学不稳定甚至休克。急性肺栓塞患者可以有不同的症状和体征：休息或运动时呼吸困难（73%），放射至肩部的剧烈胸痛（44%），小腿或大腿疼痛（44%），小腿或大腿肿胀（41%），咳嗽（34%），端坐呼吸（28%），喘息（21%）。44%的患者有深静脉血栓形成。约8%的患者会发生循环衰竭，而此类患者中的82%的患者有呼吸困难，92%患者发生呼吸窘迫。无临床症状的急性肺栓塞的发生率为28% --- 58%。

**诊断肺栓塞的金标准是肺动脉血管造影。**肺动脉造影的结果正常，可排除肺栓塞。肺动脉造影和肺部CT显示异常的肺动脉，从而可以解释患者的体征和症状。Wolf等的研究显示，肺动脉造影或肺部CT可以发现66% --- 93%的肺栓塞。

D-二聚体有助于诊断肺动脉栓塞。D-二聚体为交联纤维蛋白的特异性降解产物。由于体内凝血和纤维蛋白溶解增加，急性血栓患者血清的D-二聚体水平会升高。由于D-二聚体阴性率高，因此可以用来排除静脉血栓栓塞和肺栓塞。但是，D-二聚体测定的特异性不高且阳性率低，因此，必须使用其他方法协助诊断肺栓塞。

由于肺栓塞患者的临床特征及分型不同，其预后的差别也很大。确诊后3个月的死亡率为10% --- 15%。然而，肺栓塞患者中5% --- 10%的患者血流动力学不稳定，相比之下他们的死亡率更高，几乎达到60%。因此，临床症状和体征对疑似肺栓塞患者的确诊非常重要。

**急性肺栓塞**

**初期治疗**

肺栓塞的治疗包括稳定病情和抗凝治疗，可考虑使用溶栓剂。疑似肺栓塞患者，维持其血流动力学稳定最重要。低氧血症患者应给予吸氧。低血压患者，使用液体冲击疗法，必要时给予升压药。抗凝治疗是高度怀疑肺栓塞患者的主要治疗方法。确诊或高度怀疑肺栓塞患者，在无禁忌症时应接受抗凝治疗：皮下注射低分子肝素、磺达肝素、或静脉注射普通肝素。抗凝剂，如肝素，可阻止已经形成的血栓继续增大。这些药物不能使已经形成的血栓缩小，但可阻止血栓增大和新的血栓形成。

抗凝剂可以阻止血栓增大和新的血栓形成，而溶栓剂通过溶解纤维蛋白，可使血栓缩小。2011年美国心脏协会和美国胸科医师学会指南推荐：大面积肺栓塞患者，即使血流动力不稳定，有出血的风险，也要接受溶栓治疗。溶栓治疗不仅促进急性肺栓塞的血栓溶解，还可以改善患者的生理参数，如肺灌注和右心室功能。

**阿替普酶**

阿替普酶与血凝块中的纤维蛋白结合，将纤溶酶原转变成纤溶酶，从而溶解血栓。一旦输注阿替普酶，血浆中的药物浓度可达到50%，在停止输注5分钟后即被清除。阿替普酶主要通过肝脏代谢。美国食品和药品管理局（FDA）批准了可使用阿替普酶治疗ST段抬高性心肌梗死（溶解冠状动脉血栓）、急性脑卒中和急性肺栓塞。 2002年阿替普酶被批准用于急性肺栓塞的治疗，可用于治疗成人急性大面积肺栓塞，伴血流动力学不稳定，如低血压。

**禁忌症和药物相互作用。**使用阿替普酶的患者应评估以下内容：出血，尤其导管穿刺部位有无出血，和胃肠道、颅内、腹膜后的出血。使用阿替普酶的绝对和相对禁忌证（表3）是易导致出血的疾病，临床医生也应考虑到可能的药物相互作用。同时使用阿替普酶和抗凝剂（如肝素和维生素K拮抗剂），或改变血小板功能的药物（如阿司匹林和氢氯吡格雷），会增加出血的风险。出血的风险期从1小时 --- 5天不等。因此，同时使用此类药物时应密切监测患者。

|  |
| --- |
| **表3 使用阿替普酶的禁忌症**  **绝对禁忌症相对禁忌症** |
| 内出血年龄〉75岁  颅内出血史在使用抗凝剂  近3月发生过脑血管意外怀孕  近期头颅或脊柱手术或外伤史血管穿刺术后  颅内肿瘤外伤或长时间CPR  出血倾向（<10分钟）  动静脉畸形或动脉瘤近2-4周发生内出血  慢性重症难以控制的高血压史  重症高血压  （SBP>180mmHg  或DBP> 110mmHg）  痴呆  缺血性中风（>3月）  术后3周内 |

**使用肝素。**FDA推荐急性大面积肺栓塞溶栓治疗方案是：阿替普酶100mg静脉注射，超过 2小时用完。阿替普酶使用期间，当部分凝血活酶时间（APTT）或凝血酶时间恢复到正常的两倍或者略低，应停止肝素治疗。溶栓治疗会增加患者出血的风险。然而，在一项单独使用阿替普酶和使用阿替普酶加肝素的对比研究中，两者的出血率没有明显的差别。总之，相比单独使用肝素，阿替普酶可降低外周血管阻力，扩张心室和增加心输出量，和增加氧饱和度。

**次大面积肺动脉栓塞的治疗**

若次大面积肺栓塞患者的预后差，且出血风险低，可以考虑溶栓治疗。美国胸科医师学会推荐此类患者使用溶栓药物。使用肝素溶栓需要评估患者的临床表现和使用溶栓药物的效益和风险，如右心室负荷和出血倾向。

值得注意的是，FDA未批准使用阿替普酶治疗次大面积肺栓塞。急性右心室功能不全的栓塞患者，使用阿替普酶可使其死亡率增加2 - 3倍。次大面积肺栓塞的患者中，接受肝素和阿替普酶治疗者，临床症状没有恶化，住院时间缩短，肺灌注增加，右心室功能改善的时间缩短，比单独使用肝素的患者死亡率更低。此外，阿替普酶溶栓减少了其他治疗，如紧急溶栓后不需要肝素治疗。只使用肝素和使用肝素加阿替普酶患者的出血程度没有明显差异。图1是基于患者出血风险与肺动脉栓塞的严重程度的治疗方案。

通过外周静脉导管使用药物，给予全身溶栓治疗。当患者属于全身溶栓治疗的禁忌，出血风险增加或没有足够的时间进行全身溶栓治疗时，可使用其他治疗，如导管直接溶栓治疗（CDT）。在CDT中，溶栓药物通过肺动脉导管直接进入肺动脉，通常使用全剂量肝素。表4总结了临床试验和评估CDT与阿替普酶的疗效。总的来说，CDT安全有效。药物直接作用于血栓，低剂量，短时间输注，理论上降低了出血的风险。溶栓方法也结合了机械方法：如经皮血栓切除术，使用导丝或生理盐水对准血栓，增加血栓的溶解。目前，最常使用CDT与阿替普酶。阿替普酶以0.5---1毫克/小时注入48 小时。Kuo等人报道显示：CDT结合全身或局部溶栓治疗的临床成功率为71% --- 100%，单独使用CDT的临床成功率为67% --- 88%。

**使用阿替普酶治疗急性肺栓塞**

表8总结了美国心脏协会，美国胸科医师协会和欧洲心脏病学会关于使用溶栓剂和CDT治疗大面积肺栓塞或次大面积肺栓塞的建议。对于大面积肺栓塞患者，3个指南均推荐在无出血风险时使用溶栓剂治疗。对于次大面积肺栓塞，3个指南推荐：对于高死亡率、低出血风险的患者使用溶栓剂。美国胸科医师协会和欧洲心脏病学会都不推荐使用CDT。美国心脏协会建议，当其他机械溶栓方案不成功时可以使用CDT。

确诊肺栓塞（PE）

需要治疗

大面积PE

低风险PE

次大面积PE

右心负荷增加

或患者预后较差

血流动力学不稳定（SBP〈90mmHg，大于15分钟或需要血管活性药物）

无右心室负荷增加

抗凝治疗

抗凝治疗

抗凝治疗

符合下列条件者，使用溶栓药物：

1. 患者出现休克或呼吸窘迫
2. 右心室功能衰竭
3. 实验室指标升高（肌钙蛋白、BNP）

出血风险较低

且无溶栓禁忌症

1. 停止肝素治疗
2. 静脉注射阿替普酶100mg，约2小时
3. 测APTT
4. 重新使用肝素静脉注射，直至APTT为正常值的2倍以内

**图1 急性肺栓塞的治疗流程**

最近，3个 meta分析评估了肺动脉栓塞的溶栓治疗效果。Agnelli等发现联合用药与单独使用肝素治疗相比，患者的死亡率和复发率更低。Wan等报道：血流动力学不稳定的栓塞患者进行溶栓可能有好处，但是死亡或复发风险是最高的。因此，他们推荐血流动力学不稳定的大面积肺栓塞患者应进行溶栓治疗。

**患者的护理**

接受阿替普酶治疗的急性肺栓塞患者需要特殊的监测与护理。因为出血的风险高，患者必须收住于重症监护室至少24小时，密切关注出血与血压情况。

阿替普酶应使用注射用水稀释至1毫克/毫升，进行静脉注射。阿替普酶要使用专用输注器配置，化药时可能会产生气泡，但静置几分钟后会消失。值得注意的是，阿替普酶在混合或稀释时不可剧烈摇晃。为了充分溶解药物，应该轻轻旋转或倒置。阿替普酶应现化现用，并在稀释后8小时内使用完毕，以防失效。

大多数患者在使用阿替普酶前，已经进行了持续的肝素治疗。为降低出血的风险，开始输注阿替普酶时，必须停止使用肝素。阿替普酶输注时间应超过2小时。在输液过程中，会增加脑出血的风险，因此应监测患者的神经系统状况。给药期间每15分钟监测一次，连续监测6小时后，每30分钟监测一次，而后每小时监测一次，直到24小时。提醒患者若有头痛，视力或感觉的变化应立即报告医生。任何神经系统的变化都可能提示颅内出血，需要暂停输液，行头颅CT。输注阿替普酶后36小时内都是出血的风险期，需要持续监测患者的心率和血压，以观察有无出血。建议在输注阿替普酶后24小时内监测患者的心率与血压。

阿替普酶输完后，应继续使用肝素治疗。重新使用肝素前，应先测定APTT。为减少出血的风险，肝素应该在APTT为正常值的两倍以内使用。重新使用肝素后，应继续监测出血的体征和症状。监测APTT以确保有效抗凝，防止抗凝过度。

使用阿替普酶24小时内避免动脉或静脉穿刺或者侵入性置管。每小时评估现有导管处的出血情况。

有时，可以通过CDT给予阿替普酶。小剂量的阿替普酶（0.5 ---1mg/ h）通过肺动脉导管注入肺动脉，并停留较长时间（14--46小时）。护士需要监测患者出血的症状和体征，尤其是肺动脉导管穿刺处。

阿替普酶治疗成功表现为肺栓塞引起的症状和体征消失。例如，血流动力学参数的改善，包括血压、心率、和右心舒张末期功能。患者的主观症状也会缓解，如胸痛、气急、喘息或咳嗽。

**总结**

急性肺栓塞是危及生命的疾病，无特异性的临床症状和体征。可以没有任何症状，严重者出现低血压甚至休克，所以难以诊断。早期诊断、治疗和护理才能有良好的预后。虽然FDA尚未批准阿替普酶用于治疗次大面积肺栓塞，但阿替普酶能有效治疗急性大面积和次大面积肺栓塞。一旦开始治疗，必须考虑患者有无出血的风险。

摘自：Pamela L. Smithburger, Shauna Campbell and Sandra L. Kane-GillAlteplase Treatment of Acute Pulmonary Embolism in the Intensive CareUnitCrit Care Nurse 2013;33:17-27

（马黎译，王晓玲校）

**课后测试题**

1. **在美国，急性肺栓塞的死亡率是多少？**
2. 1000 --- 10000

b. 50000 --- 100000

1. 150000 --- 200000

d. 250000 --- 500000

**2. 肺栓塞患者合并深静脉血栓的几率是多少？**

a. 24% b. 34%

c. 44% d. 54%

**3. 静脉血栓栓塞的发病机制为：血流减慢、血液高凝状态和（）?**

a．高龄b. 血管内皮损伤

c．遗传因素 d. 血管收缩药物

**4. 发生肺栓塞的危险因素有哪些？**

a．动脉粥样硬化b. 心房扑动

c．良性肿瘤d. 低血压

**5. 肺栓塞的栓子最常见的来源为（）？**

a．大隐静脉b. 髂股静脉

c．腘静脉d. 胫后静脉

**6．急性肺栓塞的最常见的症状有哪些？**

a．胸痛 b.呼吸困难

c．咳嗽 d.喘息

**7. 诊断肺栓塞的金标准是什么？**

a. CTb. MRI

c．肺血管造影 d.肺通气灌注造影

**8. 使用抗凝药物治疗肺栓塞的原理？**

a. 降低血液凝固b. 缩小血栓

c. 降低血栓移动 d. 减少血栓形成

**9. FDA在哪一年推荐使用阿替普酶用于治疗肺栓塞？**

a.2000 b. 2002

c. 2004 d. 2006

**10. 阿替普酶使用的绝对禁忌症有哪些？**

a. 正使用抗凝剂的患者

b．最近3个月发生过中风

c. 重度或难以控制的高血压

d. 最近有内出血

**11. 阿替普酶使用的相对禁忌症有哪些？**

a. 腹主动脉瘤

b. 年纪〉65岁

c. 动静脉畸形

d．最近有内出血

**12. 阿替普酶使用时同时使用下列哪个药物会增加患者出血的风险？**

a. 对乙酰氨基酚 b. 氯吡格雷

c. 鱼精蛋白 d. 维生素K

**13. 治疗急性大面积肺栓塞时，阿替普酶的推荐剂量是多少？**

a. 1mg b. 10mg

c. 100mg d. 1000mg