

· 标准与规范 ·

肺血栓栓塞症诊治与预防指南



扫一扫下载指南原文

中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组

中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会

全国肺栓塞与肺血管病防治协作组

第一部分 概述

一、前言

肺栓塞是以各种栓子阻塞肺动脉或其分支为其发病原因的一组疾病或临床综合症的总称,包括肺血栓栓塞症(PTE)、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞、肿瘤栓塞等,其中 PTE 为肺栓塞的最常见类型。引起 PTE 的血栓主要来源于下肢的深静脉血栓形成(DVT)。PTE 和 DVT 合称为静脉血栓栓塞症(VTE),两者具有相同易患因素,是 VTE 在不同部位、不同阶段的两种临床表现形式。血栓栓塞肺动脉后,血栓不溶、机化、肺血管重构致血管狭窄或闭塞,导致肺血管阻力(PVR)增加,肺动脉压力进行性增高,最终可引起右心室肥厚和右心衰竭,称为慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)。

近年来,PTE 越来越引起国内外医学界的关注,相关学会发布了系列诊断、治疗和预防指南,但这些指南在临床应用过程中尚存在以下问题:(1)国际指南的质量良莠不齐,不同指南的推荐意见之间常常存在不一致性;(2)影像诊断技术和生物学标志物的临床应用,丰富了对 PTE 诊断和危险分层的认识,但欧美指南的分型标准是否适于国人临床实践尚需进一步验证;(3)国际指南推荐的 PTE 治疗方案与我国的实际情况可能存在差异,如溶栓药物的方案、直接口服抗凝药物(DOAC)的剂量调节等。

基于此,为更好指导我国医师的临床实践,中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组、中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员

会基于当前的循证医学证据,在 2001 年《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)》^[1]的基础上,制订了《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》。本指南结合近 5 年发表的系列指南,系统评价了国内外近年来发表的 PTE 相关循证医学研究资料,增加了基于国人循证医学研究的数据,将有助于进一步规范我国 PTE 的诊断、治疗与预防。

二、指南编写方法

证据和推荐意见的评价方法采用 GRADE 分级^[2](表 1,2),由兰州大学循证医学中心/GRADE 中国中心提供方法学支持。指南设计与制订步骤依据 2015 年《世界卫生组织指南制订手册》^[3],以及 2016 年中华医学会发布的《制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序》^[4]。

表 1 GRADE 推荐强度分级与定义^[2]

推荐强度	说明	本指南 表达 用语	推荐强度 表示 方法
强推荐使用	干预措施明显利大于弊	推荐	1
弱推荐使用	干预措施可能利大于弊	建议	2
弱推荐反对使用	干预措施可能弊大于利 或利弊关系不明确	不建议	2
强推荐反对使用	干预措施明显弊大于利	不推荐	1

表 2 GRADE 证据质量分级与定义^[2]

质量等级	定义
高(A)	非常确信真实值接近观察值
中(B)	对观察值有中等程度信心:真实值有可能接近观察值,但仍存在两者不同的可能性
低(C)	对观察值的确信程度有限:真实值可能与观察值不同
极低(D)	对观察值几乎没有信心:真实值很可能与观察值不同

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC0905600);国家科技支撑计划(2011BA11B17)

通信作者:王辰,100730 中国医学科学院 北京协和医学院, Email:cyh-birm@263.net;翟振国,100029 北京,中日友好医院呼吸中心呼吸与危重症医学科 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, Email:zhaizhenguo2011@126.com

本指南小组应用临床指南研究与评估系统 II (AGREE II)^[5]对相关性比较高的指南进行评价。通过筛选,最终纳入指南 29 部。其中,英文指南 15 部、中文指南 14 部^[6-34]。4 名研究人员应用

AGREE II 对纳入指南独立进行评价,预试验结果显示 4 名研究人员对评分条目的理解一致性较好。经过正式评价每部指南各领域的具体得分情况,对每部指南是否推荐使用的结果显示,14 部(48%)指南被推荐使用,8 部(28%)被推荐修订后使用,7 部(24%)不推荐使用(表 3)。

本指南的报告和撰写参考卫生保健实践指南的报告条目(RIGHT)^[35]。

本指南的整体技术路线见图 1,推荐意见形成技术路线见图 2。

1. 指南注册与计划书的撰写:本指南已在国际实践指南注册平台(<http://www.guidelines-registry.cn>)进行注册(注册号:IPGRP-2015CN008),

读者可联系该注册平台索要指南的计划书。

2. 指南使用者与目标人群:本指南供中国内科(呼吸科、心血管科、血液科等)、外科(骨科、普外科、胸外科等)、急诊科、药剂科、影像科及其他与 PTE、DVT 诊疗和管理相关学科的专业人员使用。指南推荐意见的应用目标人群为中国 PTE、DVT 和其他 VTE 患者。

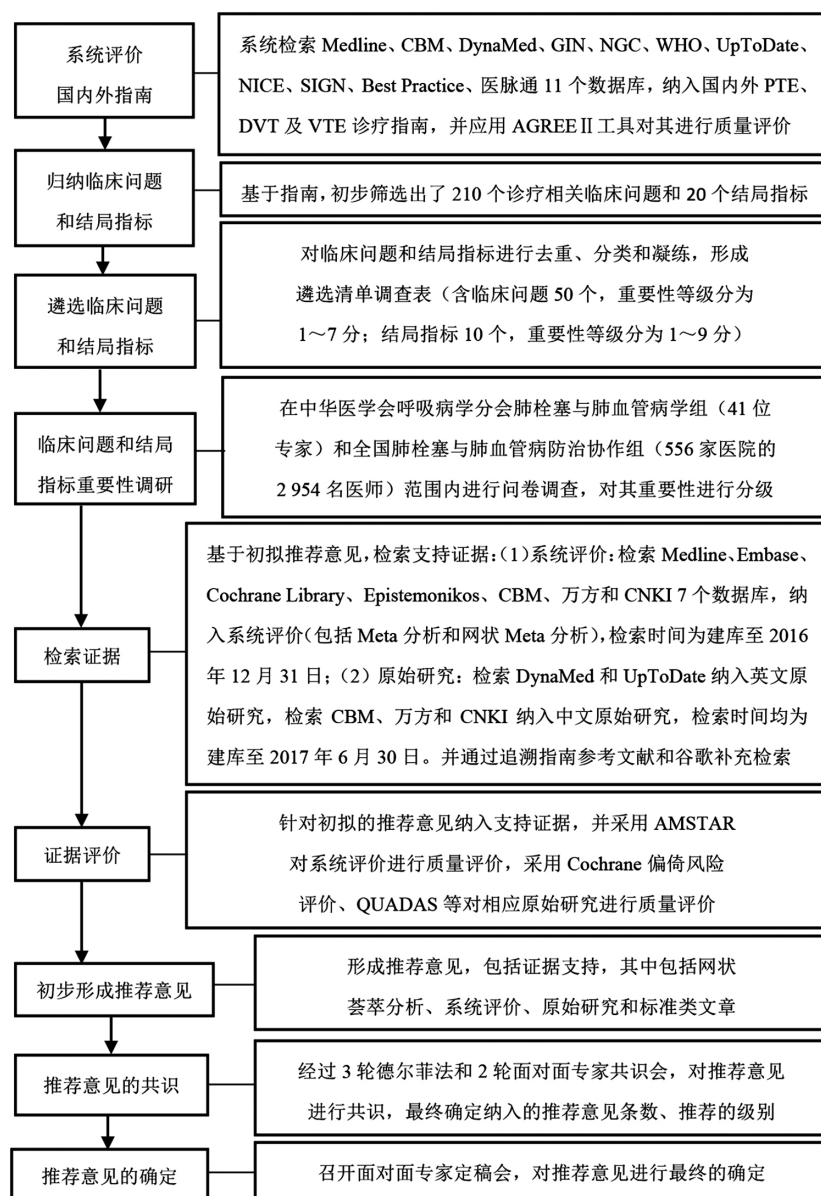
3. 指南工作组:本指南成立了多学科专家工作组,包括呼吸科、心血管科、血液科、血管外科、骨科、肿瘤科、影像科、循证医学等。工作组具体分为 4 个:专家组、证据评价组、秘书组、外审组。

4. 利益冲突声明:本指南工作组成员均填写了利益声明表,不存在与本指南撰写直接相关的利益

表 3 对 29 部指南的 AGREE II 评价

指南来源	范围和目的 (%)	参与人员 (%)	制订的严谨性 (%)	表达的明晰性 (%)	应用性 (%)	编辑的独立性 (%)	总体得分 (%)	推荐情况
ACR, 2017 ^[10]	61	44	39	53	27	42	42	推荐应用(修订后)
AVTF, 2017 ^[11]	50	28	19	73	83	33	58	推荐应用
ACCP, 2016 ^[7]	47	38	53	85	31	48	75	推荐应用
ACF, 2016 ^[9]	67	22	21	83	67	25	58	推荐应用
ACP, 2015 ^[12]	47	28	27	58	27	83	50	推荐应用(修订后)
ASCO, 2015 ^[13]	72	22	71	83	58	50	75	推荐应用
NICE, 2015 ^[14]	58	44	39	61	50	42	33	推荐应用(修订后)
KSA, 2015 ^[15]	72	44	43	72	29	33	58	推荐应用
ESC, 2014 ^[8]	50	39	34	82	31	54	67	推荐应用
SOGC, 2014 ^[16]	67	11	46	89	38	33	58	推荐应用
ACCP, 2012 ^[6]	75	61	71	89	44	75	83	推荐应用
NCGC, 2012 ^[17]	81	50	61	64	50	46	67	推荐应用
ISTH, 2012 ^[18]	78	50	63	83	46	33	75	推荐应用
ATS, 2012 ^[19]	67	17	54	89	38	33	67	推荐应用
ESC, 2008 ^[20]	75	44	34	82	31	48	58	推荐应用
静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治共识专家组, 2017 ^[21]	61	22	18	61	17	33	33	推荐应用(修订后)
中华医学会外科学分会, 2016 ^[22]	61	33	19	61	33	0	50	推荐应用(修订后)
下肢静脉疾病外科治疗专家协作组, 2016 ^[23]	61	17	10	33	13	0	17	不推荐应用
中华医学会骨科学分会, 2016 ^[24]	40	13	11	39	14	2	29	不推荐应用
中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家共识委员会, 2015 ^[25]	42	28	30	80	46	0	33	推荐应用(修订后)
中华医学会心血管病学分会肺血管病学组, 2015 ^[26]	64	33	27	64	29	13	58	推荐应用
内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议写作组, 2015 ^[27]	72	44	17	56	0	0	42	推荐应用
“D-二聚体检测”急诊临床应用专家共识组, 2013 ^[28]	50	33	10	44	8	0	33	推荐应用(修订后)
中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 2013 ^[29]	56	33	8	44	4	0	33	推荐应用(修订后)
中华医学会放射学分会心胸学组, 2012 ^[30]	28	17	4.2	22	4.2	0	25	不推荐应用
中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 2012 ^[31]	11	1	8	44	17	0	17	不推荐应用
中华医学会外科学分会血管外科学组, 2012 ^[32]	56	17	4	67	4	0	25	不推荐应用
中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 2012 ^[33]	44	5	2	27	0	0	25	不推荐应用
中华医学会重症医学分会, 2009 ^[34]	56	0	19	94	0	0	17	不推荐应用

注:ACR:美国放射学会;AVTF:亚洲静脉血栓论坛;ACCP:美国胸内科医师学会;ACF:抗凝论坛;ACP:美国医师学会 ASCO:美国临床肿瘤学会;NICE:英国国家健康与临床优化研究所;KSA:沙特阿拉伯王国;ESC:欧洲心脏病协会;SOGC:加拿大产科医师和妇科医师学会;NCGC:国家临床指南中心;ISTH:国际血栓与止血协会;ATS:美国胸科协会



注：Medline：美国国立医学图书馆数据库；CBM：中国生物医学文献数据库；DynaMed：DynaMed 数据库；GIN：国际指南协作网；WHO：世界卫生组织；UpToDate：UpToDate 临床顾问；NICE：英国国家健康与临床优化研究所；NGC：美国国立指南文库；SIGN：苏格兰校际指南协作网；BMJ best practice：英国医学期刊最佳临床实践 AGREE II：临床指南研究与评估系统 II；Embase：荷兰医学文摘数据库；Cochrane library：考克兰图书馆；Epistemonikos：E 数据库；CNKI：中国知网；PTE：肺血栓栓塞症；DVT：深静脉血栓形成；AMSTAR：系统评价/Meta 分析方法学质量评价工具；QUADAS：诊断准确性研究的质量评价工具

图 1 本指南的整体技术路线

临床问题按其重要性分为 1~7 分；结局指标按其重要性分为 1~9 分，在中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组（41 位专家）和全国肺栓塞-肺血管病防治协作组（556 家医院的 2 954 名医师）范围内进行问卷调查。基于调查结果，纳入最终本指南需解决的 21 个临床问题与 3 个结局指标。

6. 证据检索：针对最终纳入的临床问题与结局指标，按照“人群、干预、对照和结局（PICO）”对其进行解构，并根据解构的问题：（1）检索 Medline、Embase、Cochrane Library、Epistemonikos、CBM、万方和 CNKI 数据库，纳入系统评价、Meta 分析、网状 Meta 分析，检索时间为建库至 2017 年 6 月 30 日；（2）检索 UpToDate、DynaMed、CBM、万方和 CNKI 数据库，纳入原始研究（包括随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列、流行病学调查等），检索时间为建库至 2017 年 6 月 30 日；（3）检索策略：根据前期筛选的临床问题确定相应的检索策略。具体检索策略详见附录。

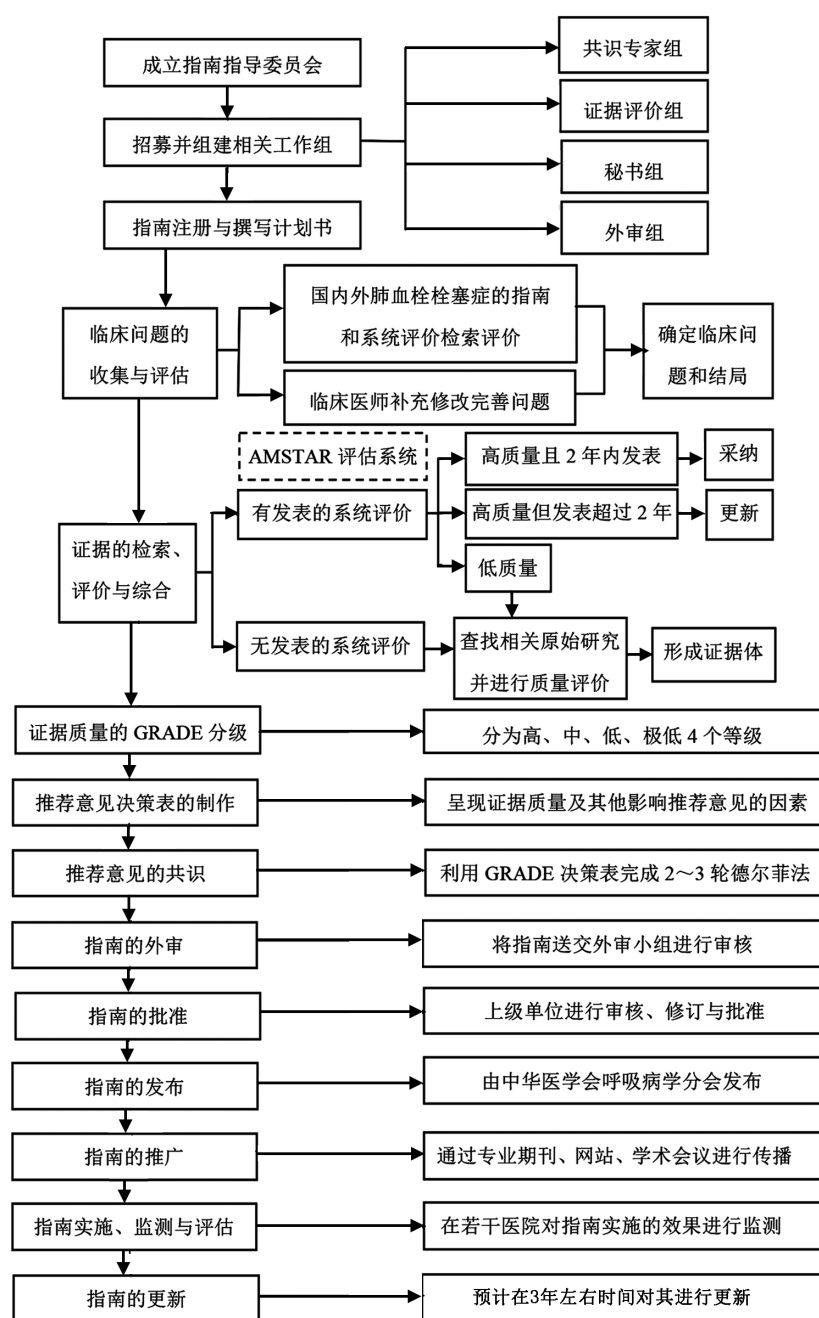
7. 证据评价：证据评价与分级小组使用评估系统评价的测量工具（AMSTAR）^[36] 对纳入的系统评价、Meta 分析、网状 Meta 分析进行方法学质量评价，使用 Cochrane 偏倚风险评价工具（针对随机对照试验）^[37]、诊断准确性研究的质量评价工具（QUADAS-2）^[38]、文献质量评价量表（NOS）^[39] 对相应类型的原始研究进行方法学质量评价；使用 GRADE 方法对证据体进行评价

和推荐意见进行分级。

8. 推荐意见形成：专家小组基于证据评价与分级小组提供的 PTE、DVT、VTE 诊断、治疗和预防疗效和安全性的国内外循证医学证据，经过 3 轮德尔菲法和 2 轮面对面专家小组会，对推荐意见达成共识，针对 21 个临床问题，最终形成 68 项推荐意见。

冲突。

5. 临床问题遴选和确定：通过系统检索 PTE、DVT 和 VTE 领域已经发表的指南和系统评价，第 1 轮收集了 210 个临床问题和 20 个结局指标，对其进行去重合并后，邀请临床医师对其进行进一步修改和补充，第 2 轮形成 59 个临床问题和 10 个结局指标。



注: GRADE: 推荐分级评估、制定与评价; AMSTAR: 系统评价/ Meta 分析方法学质量评价工具

图2 本指南推荐意见形成的技术路线

本指南推荐内容主要有以下几个方面的更新: (1) 首次将欧美指南的格式和表述方法与国人临床实际情况结合起来。(2) 提出符合中国医师临床实践的诊疗流程: 疑诊、确诊、求因、危险分层。(3) 重视 DVT 的探寻在急性 PTE 诊断和临床处理中的价值。对某些患者, 一旦确诊 DVT, 无论是否有条件进行 PTE 的确诊, 均可以按照 PTE 进行处理。(4) 强调求因在 PTE 临床处理中的价值。求因不仅是对 DVT 的探寻, 还包括对某些特定人群易栓症的筛

查以及探寻临床上所有可能的 VTE 危险因素。(5) 增加了 DOACs 在 PTE 治疗和预防中的循证医学证据和相关推荐意见。(6) 明确推荐半量溶栓方案[重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA) 50 mg]用于急性 PTE 治疗。无论是对高危 PTE, 还是对于某些中危 PTE, 基于中国人群的随机对照研究证据和目前的荟萃分析, 半量溶栓方案均具有很好的临床疗效和安全性。(7) 对特殊情况下 PTE 的临床处理提出指导性建议。如妊娠、恶性肿瘤、活动性出血、血小板减少、围手术期、右心血栓等临床情况。(8) 强调预防的重要性, 尤其是对某些既有血栓风险, 又有出血风险的患者, 基于循证医学结论和临床经验, 提出专家推荐意见。

本指南表述方式的特点: (1) 指南中将每条推荐意见单独列出, 以便读者迅速发现与阅读; (2) 推荐意见后清楚标记 GRADE 分级符号, 明确区分推荐意见的方向与强度, 并应用“建议”或“推荐”字样, 以便读者进一步明确推荐级别; (3) 清晰显示主题、标题、推荐意见、推荐意见说明、相关证据汇总等格式, 备注相应的说明文字, 以解释该条推荐意见的理由; 证据总结的目的是清楚呈现支持该条推荐意见的主要证据与来源; (4) 相关证据汇总和部分参考文献以附录形式呈现。

9. 指南更新: 指南工作组计划在 3 年左右时间对本指南进行更新。更新方法按照国际指南更新流程进行。

10. 传播与实施: 指南发布后, 指南工作组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广: (1) 在相关学术期刊发表; 同期编写指南精简版及详细解读手册; (2) 出版指南相对应的医师版、护士版和基层版, 在相关学术会议中进行解读; (3) 在国内不同区域、不同学科组织指南推广专场, 确保临床医师充分了解并正确应用本指南; (4) 通过微信、网络或其他媒体进行推广。

三、流行病学

PTE 和 DVT 密切相关。大部分关于 PTE 流行病学、危险因素和自然病史的现存数据来自于 VTE 的研究。

1. 发病率:全球范围内 PTE 和 DVT 均有很高发病率^[40]。美国 VTE 的发病率约为 1.17/1 000 人年,每年约有 35 万例 VTE 发生^[41]。在欧盟 6 个主要国家,症状性 VTE 发生例数每年 >100 万,34% 患者表现为突发致死性 PTE,59% 患者直到死亡仍未确诊,只有 7% 患者在死亡之前明确诊断^[42]。随着年龄增加,VTE 发病率增加,年龄 >40 岁者较年轻者风险增高,其风险大约每 10 年增加 1 倍^[43]。

亚洲国家 VTE 并不少见,部分国家尸检 VTE 发生率与西方国家相近^[44]。以我国为例,近年来 VTE 诊断例数迅速增加,绝大部分医院诊断的 VTE 例数较 20 年前有 10~30 倍的增长。来自国内 60 家大型医院的统计资料显示,住院患者中 PTE 的比例从 1997 年的 0.26% 上升到 2008 年的 1.45%^[45]。

2. 病死率、复发率和 CTEPH 发生率:PTE 的致死率和致残率都很高。新近国际注册登记研究显示,其 7 d 全因病死率为 1.9%~2.9%,30 d 全因病死率为 4.9%~6.6%^[46]。随访研究数据提示,VTE 全因病死率高峰期发生于初始治疗 6 个月内,随后呈明显下降趋势^[47]。其中 PTE 患者病死率显著 > 单纯 DVT 患者^[48-49]。随着国内医师对 PTE 认识和诊治水平的提高,我国急性 PTE 住院病死率逐年下降,由 1997 年的 25.1% 降至 2008 年的 8.7%^[50]。最新的国人 PTE 注册登记研究初步结果显示:急性 PTE 住院病死率呈进一步下降趋势。

VTE 的复发多在治疗后的 6~12 个月^[51]。近期数据显示,其 6 个月复发率约 4.3%,1 年复发率约 7.2%,10 年复发率约 35.4%。其中男性 10 年累积复发率是女性 1.3 倍;恶性肿瘤人群复发率最高。国人近期研究发现急性 PTE 随访过程中 1 年累积复发率为 4.5% (95% CI:2.9%~6.1%),2 年累积复发率为 7.3% (95% CI:5.1%~9.5%),5 年累积复发率为 13.9% (95% CI:10.6%~17.2%)^[52]。

急性 PTE 后的 CTEPH 发生率为 0.1%~9%,大多数发生于 24 个月之内^[51]。最新的一项荟萃分析纳入了 16 篇文献,结果显示:CTEPH 总体发生率为 2.3%,复发性 VTE 及特发性 PTE 与 CTEPH 发生明显相关^[53]。国内一项研究对 614 例急性 PTE 患者进行随访,结果显示急性 PTE 后 3 年 CTEPH 的累积发病率为 1.7% (95% CI:0.7%~2.7%),

且 3 年后无 CTEPH 病例发生;下肢静脉曲张、初始发病时肺动脉收缩压升高、随访期间残余血栓可能与 CTEPH 发生相关^[54]。

四、危险因素

任何可以导致静脉血流淤滞、血管内皮损伤和血液高凝状态的因素 (Virchow 三要素) 均为 VTE 的危险因素^[55],包括遗传性和获得性 2 类。

1. 遗传性因素:由遗传变异引起,常以反复发生的动、静脉血栓形成为主要临床表现。<50 岁的患者如无明显诱因反复发生 VTE 或呈家族性发病倾向,需警惕易栓症的存在^[56]。

2. 获得性因素:获得性危险因素是指后天获得的易发生 VTE 的多种病理生理异常,多为暂时性或可逆性的。如手术、创伤、急性内科疾病 (如心力衰竭、呼吸衰竭、感染等)^[57],某些慢性疾病 (如抗磷脂综合征、肾病综合征、炎性肠病、骨髓增殖性疾病等)^[58];恶性肿瘤是 VTE 重要的风险因素,但不同类型肿瘤的 VTE 风险不同,胰腺、颅脑、肺、卵巢及血液系统恶性肿瘤被认为具有最高的 VTE 风险^[59],恶性肿瘤活动期 VTE 风险增加^[60]。

VTE 与某些动脉性疾病,特别是动脉粥样硬化有共同的危险因素,如吸烟、肥胖、高胆固醇血症、高血压病和糖尿病等。心肌梗死和心力衰竭也能够增加 VTE 的风险^[61]。获得性危险因素可以单独致病,也可同时存在,协同作用。年龄是独立的危险因素,随着年龄的增长,VTE 的发病率逐渐增高^[62]。

部分 VTE 患者经较完备的检测手段也不能明确危险因素,称为特发性 VTE。部分特发性 VTE 患者存在隐匿性恶性肿瘤,应注意筛查和随访^[63]。

五、病理与病理生理

PTE 栓子可以来源于下肢静脉路径、上腔静脉路径或右心腔,其中大部分来源于下肢深静脉。多数情况下 PTE 继发于 DVT,约 70% 的 PTE 患者可在下肢发现 DVT;而在近端 DVT 患者中,通常有 50% 的患者存在症状性或无症状 PTE。随着颈内静脉、锁骨下静脉置管和静脉内化疗的增多,来源于上腔静脉路径的血栓亦较前有增多趋势^[64];右心腔来源的血栓所占比例较小。PTE 血栓栓塞可以是单一部位的,也可以是多部位的。病理检查发现多部位或双侧性的血栓栓塞更为常见。影像学发现栓塞更易发生于右侧和下肺叶。PTE 发生后,栓塞局部可能继发血栓形成,参与发病过程。

1. PVR 增加和心功能不全:栓子阻塞肺动脉及其分支达一定程度 (30%~50%) 后,因机械阻塞作

用,加之神经体液因素(血栓素 A2 和 5-羟色胺的释放)和低氧所引起的肺动脉收缩,导致 PVR 增加,动脉顺应性成比例下降^[65]。PVR 的突然增加导致了右心室后负荷增加,肺动脉压力升高^[66-67]。右心扩大致室间隔左移,使左心室功能受损,因此,左心室在舒张早期发生充盈受阻,导致心输出量的降低,进而可引起体循环低血压和血流动力学不稳定^[68-69]。心输出量下降,主动脉内低血压和右心室压升高,使冠状动脉灌注压下降,特别是右心室内膜下心肌处于低灌注状态^[70]。

2. 呼吸功能不全:PTE 的呼吸功能不全主要为血流动力学障碍的结果^[71]。心输出量降低导致混合静脉血氧饱和度下降。PTE 导致血管阻塞、栓塞部位肺血流减少,肺泡死腔量增大;肺内血流重新分布,而未阻塞血管灌注增加,通气血流比例失调而致低氧血症。部分患者(约 1/3)因右心房压力增加,而出现卵圆孔再开放,产生右向左分流,可能导致严重的低氧血症(同时增加矛盾性栓塞和猝死的风险)。远端小栓子可能造成局部的出血性肺不张,引起局部肺泡出血,表现为咯血,并可伴发胸膜炎和胸腔积液,从而对气体交换产生影响。由于肺组织同时接受肺动脉、支气管动脉和肺泡内气体三重氧供,故肺动脉阻塞时较少出现肺梗死。如存在基础心肺疾病或病情严重影响到肺组织的多重氧供,则可能导致肺梗死。

3. CTEPH:部分急性 PTE 经治疗后血栓不能完全溶解,血栓机化,肺动脉内膜发生慢性炎症并增厚,发展为慢性 PTE;此外,DVT 多次脱落反复栓塞肺动脉亦为慢性 PTE 形成的一个主要原因,肺动脉血栓机化同时伴随不同程度血管重构、原位血栓形成,导致管腔狭窄或闭塞,PVR 和肺动脉压力逐步升高,形成肺动脉高压,称之为 CTEPH;多种影响因素如低氧血症、血管活性物质(包括内源性血管收缩因子和炎性细胞因子)释放可加重这一过程,右心后负荷进一步加重,最终可致右心衰竭^[72-73]。

第二部分 诊 断

急性 PTE 的临床表现缺乏特异性,容易被漏诊和误诊。应根据临床可能性评估结果对疑诊患者进行检查,一旦确诊 PTE,应进一步探寻潜在的其他危险因素。

一、急性 PTE 的临床表现

急性 PTE 临床表现多种多样,均缺乏特异性,容易被忽视或误诊,其严重程度亦有很大差别,从轻

者无症状到重者出现血流动力学不稳定,甚或猝死。在 PTE 的诊断过程中,要注意是否存在 DVT,特别是下肢 DVT。急性 PTE 的临床表现见表 4^[74]。

表 4 急性肺血栓栓塞症的临床表现^[74]

症状	体征
呼吸困难及气促 (80% ~ 90%)	呼吸急促(52%) 哮鸣音(5% ~ 9%);细湿啰音 (18% ~ 51%);血管杂音
胸膜炎性胸痛 (40% ~ 70%)	发绀(11% ~ 35%)
晕厥(11% ~ 20%)	发热(24% ~ 43%),多为低热, 少数患者可有中度以上的 发热(11%)
烦躁不安、惊恐甚至濒死感 (15% ~ 55%)	颈静脉充盈或搏动(12% ~ 20%)
咳嗽(20% ~ 56%)	心动过速(28% ~ 40%)
咯血(11% ~ 30%)	血压变化,血压下降甚至休克
心悸(10% ~ 32%)	胸腔积液体征(24% ~ 30%)
低血压和(或)休克 (1% ~ 5%)	肺动脉瓣区第二心音亢进(P2 > A2)或分裂(23% ~ 42%)
猝死(<1%)	三尖瓣区收缩期杂音

二、实验室及其他检查

(一)疑诊相关检查

1. 血浆 D-二聚体:D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物,为特异性继发性纤溶标志物。血栓形成时因血栓纤维蛋白溶解导致 D-二聚体浓度升高。D-二聚体分子量的异质性很大,基于不同原理的试验方法对 D-二聚体检测的敏感性差异显著。因此,临床医师应了解本医疗机构所使用 D-二聚体检测方法的诊断效能。采用酶联免疫吸附分析、酶联免疫荧光分析、高敏感度定量微粒凝集法和化学发光法等 D-二聚体检测,敏感性高,其阴性结果在低、中度临床可能性患者中,能有效排除急性 VTE。

D-二聚体对急性 PTE 的诊断敏感度在 92% ~ 100%,对于低度或中度临床可能性患者具有较高的阴性预测价值,若 D-二聚体含量 < 500 μg/L,可基本排除急性 PTE。恶性肿瘤、炎症、出血、创伤、手术和坏死等情况可引起血浆 D-二聚体水平升高,因此 D-二聚体对于诊断 PTE 的阳性预测价值较低,不能用于确诊。

D-二聚体的诊断特异性随着年龄的升高而逐渐下降,以年龄调整临界值可以提高 D-二聚体对老年患者的诊断特异性。证据显示,随年龄调整的 D-二聚体临界值[> 50 岁患者为年龄(岁) × 10 μg/L]

可使特异度增加到 34% ~ 46%, 敏感度 > 97%。

2. 动脉血气分析: 急性 PTE 常表现为低氧血症、低碳酸血症和肺泡-动脉血氧分压差 [$P_{(A-a)}O_2$] 增大。但部分患者的结果可以正常, 40% PTE 患者动脉血氧饱和度正常, 20% PTE 患者肺泡-动脉氧分压差正常。

3. 血浆肌钙蛋白: 包括肌钙蛋白 I (cTNI) 及肌钙蛋白 T (cTNT), 是评价心肌损伤的指标。急性 PTE 并发右心功能不全 (RVD) 可引起肌钙蛋白升高, 水平越高, 提示心肌损伤程度越严重。目前认为肌钙蛋白升高提示急性 PTE 患者预后不良。

4. 脑钠肽 (BNP) 和 N-末端脑钠肽前体 (NT-proBNP): BNP 和 NT-proBNP 是心肌细胞在心室扩张或压力负荷增加时合成和分泌的心源性激素, 急性 PTE 患者右心室后负荷增加, 室壁张力增高, 血 BNP 和 NT-proBNP 水平升高, 升高水平可反映 RVD 及血流动力学紊乱严重程度, 无明确心脏基础疾病者如果 BNP 或 NT-proBNP 增高, 需考虑 PTE 可能; 同时该指标也可用于评估急性 PTE 的预后。

5. 心电图: 大多数病例表现有非特异性的心电图异常。较为多见的表现包括 V1 ~ V4 的 T 波改变和 ST 段异常; 部分病例可出现 $S_1 Q_{III} T_{III}$ 征 (即 I 导 S 波加深, III 导出现 Q/q 波及 T 波倒置); 其他心电图改变包括完全或不完全右束支传导阻滞; 肺型 P 波; 电轴右偏, 顺时针转位等。心电图改变多在发病后即刻开始出现, 以后随病程的发展演变而呈动态变化。观察到心电图的动态改变较之静态异常对于提示 PTE 具有更大意义。

心电图表现有助于预测急性 PTE 不良预后, 与不良预后相关的表现包括: 窦性心动过速、新发的心房颤动、新发的完全或不完全性右束支传导阻滞、 $S_1 Q_{III} T_{III}$ 征、V1 ~ V4 导联 T 波倒置或 ST 段异常等。

6. 胸部 X 线片: PTE 患者胸部 X 线片常有异常表现: 区域性肺血管纹理变细、稀疏或消失, 肺野透亮度增加, 肺野局部浸润性阴影, 尖端指向肺门的楔形阴影, 肺不张或膨胀不全, 右下肺动脉干增宽或伴截断征, 肺动脉段膨隆以及右心室扩大征, 患侧横膈抬高, 少至中量胸腔积液征等。但这些表现均缺乏特异性, 仅凭胸部 X 线片不能确诊或排除 PTE。

7. 超声心动图: 超声心动图在提示 PTE 诊断和排除其他心血管疾患方面有重要价值。超声心动图检查可发现右心室后负荷过重征象, 包括出现右心室扩大、右心室游离壁运动减低, 室间隔平直, 三尖瓣反流速度增快、三尖瓣收缩期位移减低^[75]。超声

心动图可作为危险分层重要依据。在少数患者, 若超声发现右心系统 (包括右心房、右心室及肺动脉) 血栓, 同时临床表现符合 PTE, 即可诊断 PTE。

超声心动图检查可床旁进行, 在血流动力学不稳定的疑似 PTE 中有诊断及排除诊断价值。如果超声心动图检查显示无右心室负荷过重或功能不全征象, 应寻找其他导致血流动力学不稳定的原因。

(二) 确诊相关影像学检查

PTE 的确诊检查包括 CT 肺动脉造影 (CTPA)、核素肺通气/灌注 (V/Q) 显像、磁共振肺动脉造影 (MRPA)、肺动脉造影等, DVT 确诊影像学检查包括加压静脉超声 (CUS)、CT 静脉造影 (CTV)、核素静脉显像、静脉造影等。

1. CTPA: CTPA 可直观地显示肺动脉内血栓形态、部位及血管堵塞程度, 对 PTE 诊断的敏感性和特异性均较高, 且无创、便捷, 目前已成为确诊 PTE 的首选检查方法^[76]。其直接征象为肺动脉内充盈缺损, 部分或完全包围在不透光的血流之间 (轨道征), 或呈完全充盈缺损, 远端血管不显影; 间接征象包括肺野楔形、条带状密度增高影或盘状肺不张, 中心肺动脉扩张及远端血管分支减少或消失等。CTPA 可同时显示肺及肺外的其他胸部病变, 具有重要的诊断和鉴别诊断价值。

2. V/Q 显像: V/Q 显像是 PTE 重要的诊断方法。典型征象是呈肺段分布的肺灌注缺损, 并与通气显像不匹配^[77]。但是由于许多疾病可以同时影响患者的肺通气和血流状况, 致使 V/Q 显像在结果判定上较为复杂, 需密切结合临床进行判读。

V/Q 平面显像结果分为 3 类: (1) 高度可能: 2 个或 2 个以上肺段通气/灌注不匹配; (2) 正常; (3) 非诊断性异常: 非肺段性灌注缺损或 < 2 个肺段范围的通气/灌注不匹配。V/Q 断层显像 (SPECT) 发现 1 个或 1 个以上肺段 V/Q 不匹配即为阳性; SPECT 检查很少出现非诊断性异常; 如果 SPECT 阴性可基本除外肺栓塞。

V/Q 显像辐射剂量低, 示踪剂使用少, 较少引起过敏反应。因此, V/Q 显像可优先应用于临床可能性低的门诊患者、年轻患者 (尤其是女性患者)、妊娠、对造影剂过敏、严重的肾功能不全等。

如果患者胸部 X 线片正常, 可以仅行肺灌注显像。SPECT 结合胸部低剂量 CT 平扫 (SPECT-CT) 可有效鉴别引起肺血流或通气受损的其他因素 (如肺部炎症、肺部肿瘤、慢性阻塞性肺疾病等), 避免单纯肺灌注显像造成的误诊。

3. MRPA:MRPA 可以直接显示肺动脉内的栓子及 PTE 所致的低灌注区,从而确诊 PTE,但对肺段以下水平的 PTE 诊断价值有限^[78]。MRPA 无 X 线辐射,不使用含碘造影剂,可以任意方位成像,但对仪器和技术要求高,检查时间长。肾功能严重受损、对碘造影剂过敏或妊娠患者可考虑选择 MRPA。

4. 肺动脉造影:选择性肺动脉造影为 PTE 诊断的“金标准”。其敏感度约为 98%,特异度为 95%~98%。PTE 的直接征象有肺血管内造影剂充盈缺损,伴或不伴轨道征的血流阻断;间接征象有肺动脉造影剂流动缓慢,局部低灌注,静脉回流延迟等。如缺乏 PTE 的直接征象,则不能诊断 PTE。肺动脉造影是一种有创性检查,发生致命性或严重并发症的可能性分别为 0.1% 和 1.5%,随着 CTPA 的完善,肺动脉造影已很少用于急性 PTE 的临床诊断,应严格掌握适应证^[8]。

(三)DVT 相关影像学检查

1. CUS:CUS 通过直接观察血栓、探头压迫观察或挤压远侧肢体试验和多普勒血流探测等技术,可发现 95% 以上的近端下肢静脉内血栓。静脉不能被压陷或静脉腔内无血流信号为 DVT 的特定征象和诊断依据。对腓静脉和无症状的下肢 DVT,其检查阳性率较低。CUS 具有无创及可重复性,基本已取代静脉造影成为 DVT 首选的诊断技术。

2. CTV:CTV 可显示静脉内充盈缺损,部分或完全包围在不透光的血流之间(轨道征),或呈完全充盈缺损。CTPA 联合 CTV 可同时完成,仅需注射 1 次造影剂,为 PTE 及 DVT 的诊断尤其是盆腔及髂静脉血栓的诊断提供依据。CTPA 联合 CTV 检查可提高 CT 对 PTE 诊断的敏感性,但同时进行 CTPA 和 CTV 检查的放射剂量明显增多,需权衡利弊。

3. 放射性核素下肢静脉显像:放射性核素下肢静脉显像适用于对碘造影剂过敏的患者,属无创性 DVT 检查方法,常与 V/Q 显像联合进行。

4. 磁共振静脉造影(MRV):MRPA 联合 MRV 检查,可以提高 MRI 对 PTE 诊断的敏感性,但同时进行 MRPA 和 MRV 检查,增加了技术难度,仅推荐在技术成熟的研究中心进行。

5. 静脉造影:静脉造影为诊断 DVT 的“金标准”,可显示静脉堵塞的部位、范围、程度,同时可显示侧支循环和静脉功能状态,其诊断的敏感度和特异度接近 100%。在临床高度疑诊 DVT 而超声检查不能确诊时,应考虑行静脉造影。其属于有创性检查,应严格掌握其适应证。

(四)求因相关检查

对于确诊的 PTE 患者应进行求因相关检查,对于疑似遗传缺陷患者,应先做病史和家族史的初筛,主要评估指标包括(但不限于):血栓发生年龄 < 50 岁、少见的栓塞部位、特发性 VTE、妊娠相关 VTE、口服避孕药相关 VTE 以及华法林治疗相关的血栓栓塞等;家族史包括(但不限于):≥2 个父系或母系的家族成员发生有(无)诱因的 VTE。

1. 抗凝蛋白:抗凝血酶、蛋白 C 和蛋白 S 是血浆中重要的生理性抗凝血蛋白。抗凝血酶是凝血酶(FIIa)的主要抑制物,此外还可中和其他多种活化的凝血因子(如 FIXa、XIa 和 XIIa 等);蛋白 C 系统主要灭活 FVa 和 FVIIIa,蛋白 S 是蛋白 C 的辅因子,可加速活化的蛋白 C 对 FVa 和 FVIIIa 的灭活作用;抗凝蛋白缺陷患者易在合并其他风险因素或无明显诱因的情况下发生 VTE。

抗凝药物可干扰抗凝蛋白检测的结果。抗凝血酶是普通肝素(UFH)、低相对分子质量肝素(简称低分子量肝素,LMWH)和磺达肝癸钠等药物的作用靶点,此类药物的使用可短暂影响抗凝血酶活性水平。蛋白 C 和蛋白 S 是依赖维生素 K 合成的抗凝血蛋白,在维生素 K 拮抗剂(VKAs)用药期间蛋白 C 和蛋白 S 水平降低。因此,建议在使用上述药物期间不应测定抗凝蛋白,以避免药物对测定结果的干扰,其中抗凝血酶活性检测需在停用肝素类药物至少 24 h 后进行;蛋白 C 和蛋白 S 活性检测在停用 VKAs 至少 2~4 周后进行,并通过检测凝血酶原时间或国际标准化比值(INR)以评估患者 VKAs 停药后的残留抗凝效果。

2. 抗磷脂综合征相关检测:抗磷脂综合征实验室检查应包括狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体和抗 β_2 糖蛋白 1 抗体。临床上需要对以下患者进行抗磷脂综合征相关检测:<50 岁的无明显诱因的 VTE 和无法解释的动脉血栓栓塞、少见部位发生血栓形成、习惯性流产、血栓形成或病理妊娠合并自身免疫性疾病(包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、免疫相关性血小板减少症和自身免疫性溶血性贫血),部分患者可见活化部分凝血活酶时间(APTT)延长。其他抗体检查包括,抗核抗体、抗可溶性核抗原抗体和其他自身抗体等,主要用于排除其他结缔组织病。如果初次狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体和 β_2 糖蛋白 1 抗体检测阳性,建议 3 个月之后再次复查。

3. 易栓症相关基因检测:基因检测是否有助于遗传性易栓症的筛查和诊断尚存争议,近年来少数

针对相关基因外显子潜在突变位点的检测,也需建立在先期遗传背景调查和蛋白缺陷表型检测的基础上,作为临床诊断的辅助依据。

三、危险分层综合评估

PTE 危险分层主要基于患者血流动力学状态、心肌损伤标志物及右心室功能等指标进行综合评估,以便于医师对 PTE 患者病情严重程度进行准确评价,从而采取更加个体化的治疗方案。血流动力学不稳定的 PTE 为高危;血流动力学稳定的 PTE,可根据是否合并 RVD 和心脏生物学标志物异常将 PTE 患者分为中危和低危。

1. 高危 PTE:以休克和低血压为主要表现,即体循环收缩压 < 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),或较基础值下降幅度 ≥ 40 mmHg,持续 15 min 以上。须除外新发生的心律失常、低血容量或感染中毒症所致的血压下降。

2. 中危 PTE:血流动力学稳定,但存在 RVD 的影像学证据和(或)心脏生物学标志物升高为中危组。根据病情严重程度,可将中危 PTE 再分层。中高危:RVD 和心脏生物学标志物升高同时存在;中低危:单纯存在 RVD 或心脏生物学标志物升高。

RVD 的诊断标准:影像学证据包括超声心动图或 CT 提示 RVD,超声检查符合下述表现:(1)右心室扩张(右心室舒张末期内径/左心室舒张末期内径 > 1.0 或 0.9);(2)右心室游离壁运动幅度减低;(3)三尖瓣反流速度增快;(4)三尖瓣环收缩期位移减低(< 17 mm)。CTPA 检查符合以下条件:四腔心层面发现的右心室扩张(右心室舒张末期内径/左心室舒张末期内径 > 1.0 或 0.9)。

心脏生物学标志物包括 BNP、NT-proBNP、肌钙蛋白。其升高与 PTE 短期预后显著相关^[79-80]。

3. 低危 PTE:血流动力学稳定,不存在 RVD 和心脏生物学标志物升高的 PTE。

国外指南推荐将 PTE 严重程度指数(PESI)或其简化版本(sPESI)作为划分中危和低危的标准,此分型标准主要用于评估患者的预后,决定患者是否早期出院,临床可参考应用。

四、诊断策略

对存在危险因素,特别是并存多个危险因素的病例,需有较强的诊断意识,需注意:(1)临床症状、体征,特别是在高度可疑病例出现不明原因的呼吸困难、胸痛、咯血、晕厥或休克,或伴有单侧或双侧不对称性下肢肿胀、疼痛等,对诊断具有重要的提示意义;(2)结合心电图、胸部 X 线片、动脉血气分析等

基本检查,可以初步疑诊 PTE 或排除其他疾病;(3)宜尽快常规行 D-二聚体检测,据以做出排除诊断;(4)超声检查可以迅速得到结果并可在床旁进行,虽一般不能作为确诊方法,但对于提示 PTE 诊断和排除其他疾病具有重要价值,宜列为疑诊 PTE 时的一项优先检查项目;若同时发现下肢 DVT 的证据则更增加了诊断的可能性。

根据临床情况进行临床可能性评估可以提高疑诊 PTE 的准确性。目前已经研发出多种明确的临床预测评分,最常用的包括简化 Wells 评分、修订版 Geneva 评分量表等^[81](表 5)。

表 5 PTE 临床可能性评分表^[81]

简化 Wells 评分	计分	修订版 Geneva 评分 ^a	计分
PTE 或 DVT 病史	1	PTE 或 DVT 病史	1
4 周内制动或手术	1	1 个月内手术或骨折	1
活动性肿瘤	1	活动性肿瘤	1
心率(次/min)		心率(次/min)	
≥ 100	1	75 ~ 94	1
咯血	1	≥ 95	2
DVT 症状或体征	1	咯血	1
其他鉴别诊断的可能	1	单侧下肢疼痛	1
性低于 PTE		下肢深静脉触痛及单侧	1
临床可能性		下肢水肿	
低度可能	0 ~ 1	年龄 > 65 岁	1
高度可能	≥ 2	临床可能性	
		低度可能	0 ~ 2
		高度可能	≥ 3

注: PTE: 肺血栓栓塞症; DVT: 深静脉血栓形成;^a: 修订版 Geneva 评分三分类法: 0 ~ 1 分为低度可能, 2 ~ 4 分为中度可能, ≥ 5 分为高度可能

目前急性 PTE 的诊断与处理主要基于疑诊、确诊、求因、危险分层的策略。

(一) 疑诊

【推荐意见】

1. 推荐基于临床经验或应用临床可能性评分(简化的 Wells 评分、修订的 Geneva 评分量表)对急性 PTE 进行疑诊的临床评估【1A】。

2. 推荐临床评估联合 D-二聚体检测进一步筛查急性 PTE【1A】。

3. 临床评估低度可能的患者,如 D-二聚体检测阴性,可基本除外急性 PTE,如 D-二聚体检测阳性,建议行确诊检查【1A】。

4. 临床评估高度可能的患者,建议直接行确诊检查【1A】。

【推荐意见说明】

评估 D-二聚体检测结果的诊断价值时应该考虑年龄因素的影响, D-二聚体的正常阈值应该根据年龄进行修正^[82]。对临床评估高度可能的患者, D-二聚体检测阴性的可能性比较低, 无论 D-二聚体检测结果如何, 基于临床经验和临床研究结果, 应进行确诊检查。

(二) 确诊

【推荐意见】

1. 疑诊 PTE 的患者, 推荐根据是否合并血流动力学障碍采取不同的诊断策略【1C】。

2. 血流动力学不稳定的 PTE 疑诊患者: 如条件允许, 建议完善 CTPA 检查以明确诊断或排除 PTE【2C】。如无条件或不适合行 CTPA 检查, 建议行床旁超声心动图检查, 如发现右心室负荷增加和(或)发现肺动脉或右心腔内血栓证据, 在排除其他疾病可能性后, 建议按照 PTE 进行治疗【2C】; 建议行肢体 CUS, 如发现 DVT 的证据, 则 VTE 诊断成立, 并可启动治疗【2C】; 在临床情况稳定后行相关检查明确诊断【2C】。

3. 血流动力学稳定的 PTE 疑诊患者: 推荐将 CTPA 作为首选的确诊检查手段【1B】; 如果存在 CTPA 检查相对禁忌(如造影剂过敏、肾功能不全、妊娠等), 建议选择其他影像学确诊检查, 包括 V/Q 显像、MRPA【2B】。

【推荐意见说明】

对于疑诊 PTE 的患者需要根据血流动力学情况, 采取不同的诊断策略(图 3, 4)。

CTPA 能够清晰显示肺动脉内栓子的形态、范围, 判断栓子新鲜程度, 测量肺动脉及心腔径线, 评估心功能状态; 结合肺窗还可观察肺内病变, 评价合并症及并发症。但受 CT 空间分辨率影响, CTPA 对于亚段以下肺动脉栓子的评估价值受到一定限制。

MRPA 因为空间分辨率较低、技术要求高及紧急情况下不适宜应用等缺点, 在急性 PTE 诊断中不作为一线诊断方法。

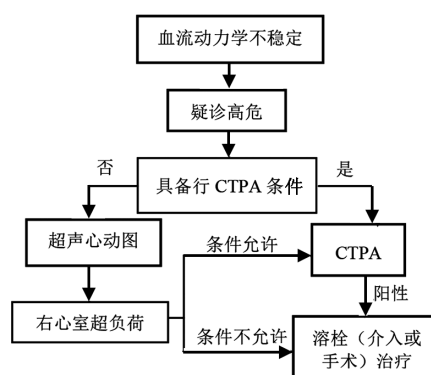
肺动脉造影长期以来一直作为诊断 PTE 的金标准, 由于其有创性, 更多应用于指导经皮导管内介入治疗或经导管溶栓治疗。

(三) 求因

【推荐意见】

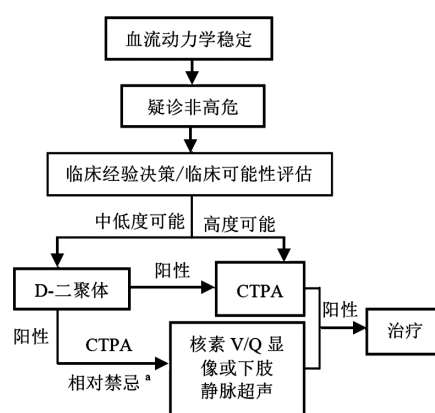
1. 急性 PTE 患者, 推荐积极寻找相关的危险因素, 尤其是某些可逆的危险因素(如手术、创伤、骨折、急性内科疾病等)【2C】。

2. 不存在可逆诱发因素的患者, 注意探寻潜在



注: CTPA: CT 肺动脉造影

图 3 高危肺血栓栓塞症诊断流程



注: CTPA: CT 肺动脉造影; V/Q: 肺通气/灌注;

^a: 碘剂过敏、肾功能不全、孕妇

图 4 非高危肺血栓栓塞症诊断流程

疾病, 如恶性肿瘤、抗磷脂综合征、炎性肠病、肾病综合征等【2C】。

3. 年龄相对较轻(如年龄 < 50 岁)且无可逆诱发因素的急性 PTE 患者, 建议行易栓症筛查【2C】。

4. 家族性 VTE, 且没有确切可逆诱发因素的急性 PTE 患者, 建议进行易栓症筛查【2C】。

【推荐意见说明】

求因对于确定 VTE 的治疗策略和疗程至关重要。在急性 PTE 的求因过程中, 需要探寻任何可以导致静脉血流淤滞、血管内皮损伤和血液高凝状态的因素, 包括遗传性和获得性 2 类^[83], 具体见表 6。

即使充分评估, 部分患者仍然找不到危险因素, 通常称为特发性 VTE。对这部分患者, 应该进行密切随访, 需要注意潜在的恶性肿瘤、风湿免疫性疾病、骨髓增殖性疾病等^[59, 84-85]。

对儿童和青少年, 应注意寻找潜在的抗磷脂综合征、炎性肠病、肾病综合征等; 对育龄期女性, 应注

表 6 静脉血栓栓塞症常见危险因素^[83]

遗传性危险因素	获得性危险因素		
	血液高凝状态	血管内皮损伤	静脉血流瘀滞
抗凝血酶缺乏	高龄	手术(多见于全髋关节或膝关节置换)	瘫痪
蛋白 S 缺乏	恶性肿瘤	创伤/骨折(多见于髋部骨折和脊髓损伤)	长途航空或乘车旅行
蛋白 C 缺乏	抗磷脂抗体综合征	中心静脉置管或起搏器	急性内科疾病住院
V 因子 Leiden 突变(活性蛋白 C 抵抗)	口服避孕药	吸烟	居家养老护理
凝血酶原 20210A 基因变异(罕见)	妊娠/产褥期	高同型半胱氨酸血症	
XII 因子缺乏	静脉血栓个人史/家族史	肿瘤静脉内化疗	
纤溶酶原缺乏	肥胖		
纤溶酶原不良血症	炎症性肠病		
血栓调节蛋白异常	肝素诱导血小板减少症		
纤溶酶原激活物抑制因子过量	肾病综合征		
非“O”血型	真性红细胞增多症		
	巨球蛋白血症		
	植入人工假体		

意长期口服避孕药和雌激素药物相关病史^[86]。

(四)危险分层

【推荐意见】

1. 建议对确诊的急性 PTE 患者进行危险分层以指导治疗。首先根据血流动力学状态区分其危险程度,血流动力学不稳定者定义为高危,血流动力学稳定者定义为非高危【2C】。

2. 血流动力学稳定的急性 PTE,建议根据是否存在 RVD 和(或)心脏生物学标志物升高将其区分为中危和低危【2B】。

【推荐意见说明】

本指南推荐的危险分层方法见表 7^[20]。国际指南也有以 PESI 或 sPESI 评分作为评估病情严重程度的标准^[8]。sPESI 评分:由年龄 > 80 岁、恶性肿瘤、慢性心肺疾病、心率 ≥ 110 次/min、收缩压 < 100 mmHg、动脉血氧饱和度 < 90% 等 6 项指标构

表 7 肺血栓栓塞症危险分层^[20]

危险分层	休克或低血压	影像学(右心室功能不全) ^a	实验室指标(心脏生物学标志物升高) ^b
高危	+	+	+/-
中高危	-	+	+
中低危	-	+/- ^c	-/+ ^c
低危	-	-	-

注:^a:右心功能不全(RVD)的诊断标准:影像学证据包括超声心动图或 CT 提示 RVD,超声检查符合下述表现:(1)右心室扩张(右心室舒张末期内径/左心室舒张末期内径 > 1.0 或 0.9);(2)右心室游离壁运动幅度减低;(3)三尖瓣反流速度增快;(4)三尖瓣环收缩期位移减低(< 17 mm)。CTPA 检查符合以下条件也可诊断 RVD:四腔心层面发现的右心室扩张(右心室舒张末期内径/左心室舒张末期内径 > 1.0 或 0.9)。^b:心脏生物学标志物包括心肌损伤标志物(心脏肌钙蛋白 T 或 I)和心衰标志物(BNP、NT-proBNP);^c:影像学 and 实验室指标两者之一阳性

成。每项赋值 1 分,sPESI ≥ 1 分者 30 d 全因死亡率明显升高。sPESI ≥ 1 分归为中危,sPESI = 0 分归为低危,若 sPESI = 0 分但伴有 RVD 和(或)心脏生物学标志物升高,则归为中危。

第三部分 治 疗

一、一般支持治疗

对高度疑诊或确诊急性 PTE 的患者,应严密监测呼吸、心率、血压、心电图及血气的变化,并给予积极的呼吸与循环支持。

对于高危 PTE,如合并低氧血症,应使用经鼻导管或面罩吸氧;当合并呼吸衰竭时,可采用经鼻/面罩无创机械通气或经气管插管行机械通气;当进行机械通气时,应注意避免其对血流动力学的不利影响,机械通气造成的胸腔内正压可以减少静脉回流、加重 RVD,应该采用低潮气量(6 ~ 8 ml/kg)使吸气末平台压 < 30 cmH₂O(1 cmH₂O = 0.098 kPa);应尽量避免做气管切开,以免在抗凝或溶栓过程中发生局部大出血。

对于合并休克或低血压的急性 PTE 患者,必须进行血流动力学监测,并予支持治疗。血管活性药物的应用对于维持有效的血流动力学至关重要。去甲肾上腺素仅限于急性 PTE 合并低血压的患者,可以改善右心功能,提高体循环血压,改善右冠状脉的灌注^[87]。肾上腺素也可用于急性 PTE 合并休克患者。多巴酚丁胺以及多巴胺可用于心指数较低的急性 PTE 患者。

对于焦虑和有惊恐症状的患者应予安慰,可适当应用镇静剂;胸痛者可予止痛剂;对于有发热、咳嗽等症状的患者可予对症治疗以尽量降低耗氧量;

对于合并高血压的患者,应尽快控制血压;另外应注意保持大便通畅,避免用力,以防止血栓脱落。

【推荐意见】

对于急性 PTE,若血流动力学稳定,在充分抗凝的基础上,建议尽早下床活动【2C】。

【推荐意见说明】

对于近端 DVT 与高危 PTE,考虑其血栓脱落及再次加重风险,建议在充分抗凝治疗之后尽早下床活动;对于远端 DVT 与低危 PTE,建议尽早下床活动^[88]。

二、抗凝治疗

(一)急性期抗凝治疗

抗凝治疗为 PTE 的基础治疗手段,可以有效地防止血栓再形成和复发,同时促进机体自身纤溶机制溶解已形成的血栓。一旦明确急性 PTE,宜尽早启动抗凝治疗。目前应用的抗凝药物主要分为胃肠外抗凝药物和口服抗凝药物。

胃肠外抗凝药物主要包括以下几种:

1. UFH:UFH 首选静脉给药,先给予 2 000 ~ 5 000 U或按 80 U/kg 静注,继之以 18 U · kg⁻¹ · h⁻¹持续静脉泵入。在开始治疗后的最初的 24 h 内每 4 ~ 6 小时监测 APTT,根据 APTT 调整剂量^[1](表 8),使 APTT 在 24 h 之内达到并维持于正常值的 1.5 ~ 2.5 倍。达到稳定治疗水平后,改为 APTT 监测 1 次/d。UFH 也可采用皮下注射方式给药。一般先予静注负荷量 2 000 ~ 5 000 U,然后按 250 U/kg 皮下注射,1 次/12 h。调节注射剂量使 APTT 在注射后的 6 ~ 8 h 达到治疗水平。

UFH 可能会引起肝素诱导的血小板减少症(HIT)。对于 HIT 高风险患者,建议在应用 UFH 的第 4 ~ 14 天内(或直至停用 UFH),至少每隔 2 ~ 3 d 行血小板计数检测。如果血小板计数下降 > 基础值的 50%,和(或)出现动静脉血栓的征象,应停用 UFH,并改用非肝素类抗凝药。对于高度可疑或确诊的 HIT 患者,不推荐应用 VKA,除非血小板计数

恢复正常(通常至少达 150 × 10⁹ 个/L)。

对于出现 HIT 伴血栓形成的患者,推荐应用非肝素类抗凝药,如阿加曲班和比伐卢定。合并肾功能不全的患者,建议应用阿加曲班。病情稳定后(如血小板计数恢复至 150 × 10⁹ 个/L 以上)时,可转为华法林或利伐沙班。

2. LMWH:LMWH 必须根据体质量给药。不同种类的 LMWH 的剂量不同,1 ~ 2 次/d,皮下注射。我国用于 PTE 治疗的 LMWH 种类见表 9。**大多数病例按体质量给药是有效的,但对过度肥胖者或孕妇宜监测血浆抗 Xa 因子活性并据之调整剂量。**

抗 Xa 因子活性在注射 LMWH 后 4 h 达高峰,在下次注射之前降至最低。2 次/d 应用的控制目标范围为 0.6 ~ 1.0 U/ml。应用 LMWH 的疗程 > 7 d 时,应注意监测血小板计数。

LMWH 由肾脏清除,对肾功能不全者慎用。若应用则需减量并监测血浆抗 Xa 因子活性。对严重肾功能衰竭者(肌酐清除率 < 30 ml/min),建议应用静脉 UFH。对于大剂量应用 UFH 但 APTT 仍不能达标者,推荐测定抗 Xa 因子水平以指导剂量调整。

3. 磺达肝癸钠:为选择性 Xa 因子抑制剂,通过与抗凝血酶特异性结合,介导对 Xa 因子的抑制作用。磺达肝癸钠应根据体质量给药,1 次/d 皮下注射,无需监测。应用方法见表 9^[8]。对于中度肾功能不全(肌酐清除率 30 ~ 50 ml/min)患者,剂量应该减半。对于严重肾功能不全(肌酐清除率 < 30 ml/min)患者禁用磺达肝癸钠。目前没有证据表明磺达肝癸钠可以诱发 HIT。

初始抗凝治疗通常指前 5 ~ 14 d 的抗凝治疗。与 UFH 相比,LMWH 和磺达肝癸钠发生大出血或者 HIT 的风险较低,所以首选用于 PTE 患者的初始抗凝治疗^[89-91]。UFH 半衰期较短,抗凝易于监测,且鱼精蛋白可以快速逆转其作用,因此对于需要进行再灌注治疗、有严重肾功能损害(肌酐清除率 <

表 8 静脉泵入 UFH 时 APTT 的监测与药物调整^[1]

APTT 监测	初始剂量及调整剂量	下次 APTT 测定的 间隔时间(h)
治疗前检测基础值	初始剂量:80 U/kg 静脉注射,继以 18 U · kg ⁻¹ · h ⁻¹ 静脉滴注	4 ~ 6
< 35 s(< 1.2 倍正常值)	予 80 U/kg 静脉注射,继以静脉滴注剂量增加 4 U · kg ⁻¹ · h ⁻¹	6
35 ~ 45 s(1.2 ~ 1.5 倍正常值)	予 40 U/kg 静脉注射,继以静脉滴注剂量增加 2 U · kg ⁻¹ · h ⁻¹	6
46 ~ 70 s(1.5 ~ 2.3 倍正常值)	无需调整剂量	6
71 ~ 90 s(2.3 ~ 3.0 倍正常值)	静脉滴注剂量减少 2 U · kg ⁻¹ · h ⁻¹	6
> 90 s(> 3 倍正常值)	停药 1 h,继以静脉滴注剂量减少 3 U · kg ⁻¹ · h ⁻¹ ,恢复静脉滴注	6

注:UFH:普通肝素;APTT:活化部分凝血活酶时间

30 ml/min)、严重肥胖的患者,推荐应用 UFH。

表 9 常用 LMWH 和磺达肝癸钠的使用^[8]

药品	使用方法(皮下注射)	注意事项
依诺肝素 (克赛)	100 U/kg,1 次/12 h 或 1.0 mg/kg,1 次/12 h	单日总量不 > 180 mg
那屈肝素 (速碧林)	86 U/kg,1 次/12 h 或 0.1 ml/10 kg,1 次/12 h	单日总量不 > 17 100 U
达肝素 (法安明)	100 U/kg,1 次/12 h 或 200 U/kg,1 次/d	单日剂量不 > 18 000 U
磺达肝癸钠 (安卓)	(1)5.0 mg(体质量 < 50 kg),1 次/d (2)7.5 mg(体质量 50~100 kg),1 次/d (3)10.0 mg(体质量 > 100 kg),1 次/d	

注:LMWH:低相对分子质量肝素,简称低分子量肝素

4. 阿加曲班:为精氨酸衍生的小分子肽,与凝血酶活性部位结合发挥抗凝作用,在肝脏代谢,药物清除受肝功能影响明显,可应用于 HIT 或怀疑 HIT 的患者。用法:2 μg · kg⁻¹ · min⁻¹,静脉泵入,监测 APTT 维持在 1.5~3.0 倍基线值(≤100 s),酌情调整用量(≤10 μg · kg⁻¹ · min⁻¹)。

5. 比伐卢定:为一种直接凝血酶抑制剂,其有效抗凝成分为水蛭素衍生物片段,通过直接并特异性抑制凝血酶活性而发挥抗凝作用,作用短暂(半衰期 25~30 min)而可逆,可应用于 HIT 或怀疑 HIT 的患者。用法:肌酐清除率 >60 ml/min,起始剂量为 0.15~0.2 mg · kg⁻¹ · h⁻¹,监测 APTT 维持在 1.5~2.5 倍基线值,肌酐清除率在 30~60 ml/min 与 <30 ml/min 时,起始剂量分别为 0.1 与 0.05 mg · kg⁻¹ · h⁻¹。

口服抗凝药物主要包括以下 2 种:

1. 华法林:胃肠外初始抗凝(包括 UFH、LMWH 或磺达肝癸钠等)治疗启动后,应根据临床情况及时转换为口服抗凝药物。最常用是华法林,华法林初始剂量可为 3.0~5.0 mg,>75 岁和出血高危患者应从 2.5~3.0 mg 起始,INR 达标之后可以每 1~2 周检测 1 次 INR,推荐 INR 维持在 2.0~3.0(目标值为 2.5),稳定后可每 4~12 周检测 1 次。

对于口服华法林的患者,如果 INR 在 4.5~10.0,无出血征象,应将药物减量,不建议常规应用维生素 K;如果 INR >10,无出血征象,除将药物暂停使用外,可以口服维生素 K;一旦发生出血事件,应立即停用华法林,并根据出血的严重程度,可立即给予维生素 K 治疗,5~10 mg/次,建议静脉应用。除维生素 K 外,联合凝血酶原复合物浓缩物或新鲜

冰冻血浆均可起到快速逆转抗凝的作用。

2. DOACs:DOACs 是指这类药物并非依赖于其他蛋白,而是直接抑制某一靶点产生抗凝作用,目前的 DOACs 主要包括直接 Xa 因子抑制剂与直接 IIa 因子抑制剂。直接 Xa 因子抑制剂的代表药物是利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班等。直接凝血酶抑制剂的代表药物是达比加群酯;DOACs 的具体用法详见表 10^[44]。

如果选用利伐沙班或阿哌沙班,在使用初期需给予负荷剂量(利伐沙班 15 mg,2 次/d,3 周;阿哌沙班 10 mg,2 次/d,1 周);如果选择达比加群或者依度沙班,应先给予胃肠外抗凝药物 5~14 d。

由于目前国内尚缺乏 DOACs 特异性拮抗剂,因此患者一旦发生出血事件,应立即停药,可考虑给予凝血酶原复合物、新鲜冰冻血浆等。

表 10 直接口服抗凝药物的特点及其在肺血栓栓塞症中的用法^[44]

药物	用法用量	肾脏清除
达比加群酯	胃肠外抗凝至少 5 d,达比加群酯 150 mg,2 次/d	+++
利伐沙班	利伐沙班 15 mg,2 次/d×3 周,后改为 20 mg,1 次/d	++
阿哌沙班	阿哌沙班 10 mg,2 次/d×7 d,后改为 5 mg,2 次/d	+
依度沙班	胃肠外抗凝至少 5 d,依度沙班 60 mg,1 次/d	++

接受抗凝治疗的患者,目前尚无恰当的方法评估出血风险。表 11 中危险因素可能增加抗凝治疗患者的出血风险^[7]。

表 11 抗凝治疗的出血高危因素^[7]

患者自身因素	合并症或并发症	治疗相关因素
年龄 >75 岁 既往出血史 既往卒中史 近期手术史 频繁跌倒 嗜酒	恶性肿瘤 转移性肿瘤 肾功能不全 肝功能不全 血小板减少 糖尿病 贫血	抗血小板治疗中 抗凝药物控制不佳 非甾体抗炎药物使用

【推荐意见】

1. 临床高度可疑急性 PTE,在等待诊断结果过程中,建议开始应用胃肠外抗凝治疗(UFH、LMWH、磺达肝癸钠等)**[2C]**。

2. 一旦确诊急性 PTE,如果没有抗凝禁忌,推

荐尽早启动抗凝治疗【1C】。

3. 急性 PTE, 初始抗凝推荐选用 LMWH、UFH、磺达肝癸钠、负荷量的利伐沙班或阿哌沙班【2B】。

4. 急性 PTE, 若选择华法林长期抗凝, 推荐在应用胃肠外抗凝药物 24 h 内重叠华法林, 调节 INR 目标值为 2.0~3.0, 达标后停用胃肠外抗凝【1B】。

5. 急性 PTE, 若选用利伐沙班或阿哌沙班, 在使用初期需给予负荷剂量; 若选择达比加群或者依度沙班, 应先给予胃肠外抗凝药物至少 5 d【1B】。

【推荐意见说明】

不推荐常规药物基因组检测指导华法林的剂量调节^[92]。对于疑似急性 PTE 者, 若无出血风险, 在等待明确诊断过程中应给予胃肠外抗凝, 包括静脉泵入 UFH、皮下注射 LMWH 或磺达肝癸钠等。

对于急性高危 PTE 患者, 首选 UFH 进行初始抗凝治疗, 以便于及时转换到溶栓治疗。

(二) 抗凝疗程

抗凝治疗的标准疗程为至少 3 个月^[6,8]。部分患者在 3 个月的抗凝治疗后, 血栓危险因素持续存在, 为降低其复发率, 需要进行抗凝治疗, 通常将 3 个月以后的抗凝治疗称为延展期抗凝治疗^[7-8]。

急性 PTE 是否要进行延展期抗凝治疗, 需充分考虑延长抗凝疗程的获益/风险比, 如特发性 VTE、复发性 VTE、相关危险因素持续存在、活动期肿瘤、存在残余血栓及 D-二聚体水平持续升高等, VTE 复发风险进一步增加, 延展期抗凝对于预防 VTE 复发具有重要意义^[93]。

延长抗凝疗程会带来出血的风险。出血危险因素包括高龄、近期出血、肿瘤、肝肾功能不全、血小板减少、贫血等(表 11), 具备 2 个以上(含)上述危险因素者, 出血风险会进一步增加。需要在出血和复发之间寻求风险与获益的最佳平衡点, 如果复发风险显著超过出血风险, 则需延长抗凝治疗时间。

【推荐意见】

1. 有明确可逆性危险因素的急性 PTE, 在 3 个月抗凝治疗后, 如危险因素去除, 建议停用抗凝治疗【2B】。

2. 危险因素持续存在的 PTE, 在 3 个月抗凝治疗后, 建议继续抗凝治疗【2C】。

3. 特发性 PTE 治疗 3 个月后, 如果仍未发现确切危险因素, 同时出血风险较低, 推荐延长抗凝治疗时间, 甚至终生抗凝【1C】。

4. 特发性 PTE 治疗 3 个月后, 如出血风险高, 建议根据临床情况, 动态评估血栓复发与出血风险,

以决定是否继续进行抗凝治疗【2B】。

【推荐意见说明】

延展期抗凝治疗的药物通常与初始抗凝药物一致, 也可根据临床实际情况作出适当调整。常用的延展期抗凝药物有华法林、LMWH、DOACs(利伐沙班、达比加群、阿哌沙班等)。

此外, 在延展期治疗过程中, 如果患者拒绝抗凝治疗或无法耐受抗凝药物, 尤其是既往有冠心病史, 并且曾因冠心病应用抗血小板治疗的患者, 可考虑给予阿司匹林口服进行 VTE 二级预防。

三、偶然发现或亚段 PTE 的处理

偶然发现的 PTE 指因其他原因(而不是疑似 PTE)行影像学检查时发现的 PTE, 常见于恶性肿瘤住院患者等^[94]。偶然发现的 PTE 大多无明显症状, 但也有个别患者存在相关临床症状。

亚段 PTE 指发生在亚段肺动脉的血栓栓塞, 可以有症状或无症状。对于亚段 PTE, 如果不合并近端 DVT, 且无血栓进展危险因素或 VTE 复发风险, 可选择临床观察。

目前对于偶然发现的或亚段 PTE 患者是否应进行抗凝治疗尚存争议^[95-98], 但大多数专家认为偶然发现的/亚段 PTE 若合并肿瘤或其他 VTE 复发或进展的危险因素, 则应该进行抗凝治疗。

【推荐意见】

1. 无症状偶然发现的 PTE, 若存在 VTE 进展危险因素或复发风险, 建议给予至少 3 个月抗凝治疗, 推荐应用与急性 PTE 相同的方案【2C】。

2. 亚段 PTE, 若存在相关临床症状, 建议给予至少 3 个月的抗凝治疗, 推荐应用与急性 PTE 相同的方案【2C】。

3. 亚段 PTE(无症状且无下肢近端 DVT), 若 VTE 复发风险低, 建议临床观察; 若 VTE 复发风险高, 建议给予至少 3 个月的抗凝治疗, 推荐应用与急性 PTE 相同的方案【2C】。

【推荐意见说明】

VTE 进展或复发的危险因素包括: 住院、制动、活动期肿瘤(尤其是出现转移或化疗阶段)、持续存在的 VTE 相关危险因素、不能用其他原因解释的心肺功能下降或有显著的症状。

亚段 PTE 常出现假阳性, 应注意避免误诊。当存在以下临床特征, 提示亚段 PTE 的诊断成立: (1) CTPA 显示栓塞肺动脉远端未显影; (2) 多个亚段存在充盈缺损; (3) 累及更近端的亚段肺动脉; (4) 多项影像学检查发现缺损; (5) 缺损与周围形成明显

对照,并未附着于肺动脉壁;(6)多次显影均有缺损;(7)存在相应临床症状;(8)临床初筛 PTE 高度可能;(9)不能解释的 D-二聚体水平升高等。

四、复发性 PTE 或 DVT 的抗凝治疗

急性 PTE 或 DVT 经过一段时间治疗后,如果出现新的 DVT 或血栓栓塞证据,称之为复发。

复发的诊断标准:抗凝治疗过程中或停止抗凝后,通过影像学检查(包括静脉超声、CTV、CTPA、V/Q 显像、MRPA、肺动脉造影、超声心动图等)在原先无栓塞的深静脉或肺动脉检测到新的血栓,或发现血栓在原有基础上有所延展,可诊断 VTE 复发。复发的患者可伴有或不伴有 VTE 相关的症状。

抗凝过程中 VTE 复发的原因可分为 2 大类:(1)患者内在因素,如合并恶性肿瘤、抗磷脂综合征、遗传性易栓症等;(2)治疗相关的因素,如抗凝药物剂量不足、未遵循医嘱用药、擅自减量或停药、同时口服影响抗凝药物效果的其他药物等。

【推荐意见】

1. 抗凝治疗期间,出现 VTE 复发,建议首先积极寻找复发原因【2C】。

2. 使用口服抗凝药物治疗过程中,出现 VTE 复发,建议暂时转换为 LMWH 治疗【2C】。

3. 接受长期 LMWH 抗凝治疗过程中,出现 VTE 复发,建议增加 LMWH 的剂量【2C】。

【推荐意见说明】

在抗凝治疗期间出现复发,应首先注意是否存在抗凝治疗不规范的情况,如抗凝方案不正确、药物剂量不足等,若为此原因,进行规范化抗凝治疗。排除以上因素后,当出现不能解释的复发性 VTE 时,应评估患者是否存在潜在的疾病^[6,8]。

在规范抗凝治疗过程中出现 PTE 或 DVT 复发,应考虑将口服 VKA 转换为 LMWH 抗凝治疗,或将原来应用 LMWH 的抗凝治疗的剂量适当增大(增加 1/4~1/3 剂量),同时积极寻找复发的可能原因并进行干预^[7,99]。

五、急性 PTE 的溶栓治疗

溶栓治疗可迅速溶解部分或全部血栓,恢复肺组织再灌注,减小肺动脉阻力,降低肺动脉压,改善右心室功能,减少严重 VTE 患者病死率和复发率。

溶栓的时间窗一般定为 14 d 以内,但鉴于可能存在血栓的动态形成过程,对溶栓的时间窗不作严格规定。

溶栓治疗的主要并发症为出血。用药前应充分评估出血风险,必要时配血,做好输血准备。溶栓

前宜留置外周静脉套管针,以方便溶栓中取血监测,避免反复穿刺血管。

溶栓治疗的禁忌证分为绝对禁忌证和相对禁忌证^[7](表 12)。对于致命性高危 PTE,绝对禁忌证亦应被视为相对禁忌证。

表 12 溶栓禁忌证^[7]

绝对禁忌证	相对禁忌证
结构性颅内疾病	收缩压 > 180 mmHg
出血性脑卒中病史	舒张压 > 110 mmHg
3 个月内缺血性脑卒中	近期非颅内出血
活动性出血	近期侵入性操作
近期脑或脊髓手术	近期手术
近期头部骨折性外伤或头部损伤	3 个月以上缺血性脑卒中
出血倾向(自发性出血)	口服抗凝治疗(如华法林)
	创伤性心肺复苏
	心包炎或心包积液
	糖尿病视网膜病变
	妊娠
	年龄 > 75 岁

注:1 mmHg = 0.133 kPa

常用的溶栓药物有尿激酶、链激酶和 rt-PA。三者溶栓效果相仿,临床上可根据条件选用,具体用法见表 13^[1, 100]。rt-PA 可能对血栓有更快的溶解作用,低剂量溶栓(50 mg rt-PA)与 FDA 推荐剂量(100 mg rt-PA)相比疗效相似,而安全性更好^[100]。

表 13 溶栓药物使用方法^[1, 100]

药物	方案
链激酶	(1)负荷量 25 万 U,静脉注射 30 min,继以 10 万 U/h 持续静脉滴注 12~24 h;(2)快速给药:150 万 U 持续静脉滴注 2 h
尿激酶	(1)负荷量 4 400 U/kg,静脉注射 10 min,继以 2 200 U·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 持续静脉滴注 12 h;(2)快速给药:2 万 U/kg 持续静脉滴注 2 h
rt-PA	50 mg 持续静脉滴注 2 h

注:rt-PA:重组组织型纤溶酶原激活剂

溶栓治疗结束后,应每 2~4 小时测定 1 次 APTT,当其水平 < 正常值的 2 倍,即应重新开始规范的抗凝治疗。考虑到溶栓相关的出血风险,溶栓治疗结束后,可先应用 UFH 抗凝,然后再切换到 LMWH、磺达肝癸钠或利伐沙班等,更为安全。

【推荐意见】

1. 急性高危 PTE,如无溶栓禁忌,推荐溶栓治疗【1B】。急性非高危 PTE 患者,不推荐常规溶栓治疗【1C】。

2. 急性中高危 PTE,建议先给予抗凝治疗,并

密切观察病情变化,一旦出现临床恶化,且无溶栓禁忌,建议给予溶栓治疗【2B】。

3. 急性 PTE 应用溶栓药物,建议 rt-PA 50 mg、尿激酶 2 万 U/kg 或重组链激酶 150 万 U,2 h 持续静脉滴注【2B】。

4. 急性高危 PTE,溶栓治疗前如需初始抗凝治疗,推荐首选 UFH【2C】。

【推荐意见说明】

临床恶化的标准:在治疗和观察过程中出现低血压、休克;或尚未进展至低血压、休克,但出现心肺功能恶化,如症状加重、生命体征恶化、组织缺氧、严重低氧血症、心脏生物学标志物升高等。

急性 PTE 患者溶栓治疗后,如效果不佳或出现临床恶化,可考虑适当追加溶栓药物剂量。

对于急性高危 PTE 如果存在溶栓禁忌证,如条件允许,建议介入治疗或手术治疗。

六、急性 PTE 的介入治疗

急性 PTE 介入治疗的目的是清除阻塞肺动脉的栓子,以利于恢复右心功能并改善症状和生存率。介入治疗包括:经导管碎解和抽吸血栓,或同时进行局部小剂量溶栓。介入治疗的并发症包括远端栓塞、肺动脉穿孔、肺出血、心包填塞、心脏传导阻滞或心动过缓、溶血、肾功能不全以及穿刺相关并发症。

对于有抗凝禁忌的急性 PTE 患者,为防止下肢深静脉大块血栓再次脱落阻塞肺动脉,可考虑放置下腔静脉滤器,建议应用可回收滤器,通常在 2 周之内取出。一般不考虑永久应用下腔静脉滤器^[101]。

【推荐意见】

1. 急性高危 PTE 或伴临床恶化的中危 PTE,若有肺动脉主干或主要分支血栓,并存在高出血风险或溶栓禁忌,或经溶栓或积极的内科治疗无效,在具备介入专业技术和条件的情况下,可行经皮导管介入治疗【2C】。

2. 低危 PTE 不建议导管介入治疗【2C】。

3. 已接受抗凝治疗的急性 DVT 或 PTE,不推荐放置下腔静脉滤器【1B】。

【推荐意见说明】

经皮导管介入治疗最常用于出血风险高的高危或中危 PTE 患者,应在有经验的中心进行,可以在经皮导管介入治疗同时辅以肺动脉内溶栓治疗^[102-104]。对于系统性溶栓出血风险高的患者,如果有导管直接溶栓的设备和人员,导管直接溶栓优于系统性溶栓,导管溶栓时溶栓剂量可以进一步减低,从而降低出血风险。

七、急性 PTE 的手术治疗

肺动脉血栓切除术可作为全身溶栓的替代补救措施,适用于经积极内科或介入治疗无效的急性高危 PTE,医疗单位须有施行手术的条件与经验^[105-106]。

【推荐意见】

急性高危 PTE,若有肺动脉主干或主要分支血栓,如存在溶栓禁忌、溶栓治疗或介入治疗失败、其他内科治疗无效,在具备外科专业技术和条件的情况下,可考虑行肺动脉血栓切除术【2C】。

【推荐意见说明】

对于顽固性低氧,循环不稳定的高危 PTE,内科或介入治疗效果不佳,准备手术之前,可尝试用体外膜肺氧合(ECMO)以加强生命支持。ECMO 对高危 PTE 患者来说是一项有效的治疗措施^[107]。但 ECMO 治疗效果仍有待进一步研究探讨。

第四部分 特殊情况下 PTE 的诊断与处理

一、妊娠合并 PTE 的诊断与处理

由于激素水平变化及子宫增大导致的下腔静脉压迫,孕产妇易发生 DVT,下肢血栓脱落可并发急性 PTE,是孕产妇死亡的主要原因之一。

1. 诊断:在妊娠合并 PTE 的诊断过程中,要注重对胎儿和孕妇的保护,应重视 D-二聚体和下肢静脉超声的价值。妊娠期 D-二聚体水平可出现生理性升高,单纯 D-二聚体升高不具有诊断价值,但阴性具有除外诊断价值^[108]。下肢静脉超声检查在妊娠期 DVT 和 PTE 的诊断中具有重要价值,一旦超声发现 DVT,结合临床表现,即可按照 VTE 进行处理,无需进行肺 V/Q 显像或 CTPA 检查^[109]。

妊娠合并急性 PTE 的患者在选择影像检查时,需要考虑射线暴露对胎儿及孕妇的影响。如临床必须行放射性检查,需与患者和家属说明放射线带来的损害,尽量将胎儿或胚胎所受的照射剂量降至最低水平,并对性腺、乳腺和甲状腺等辐射敏感器官提供必要的屏蔽,尽可能减少对孕妇和胎儿的影响。

2. 治疗:妊娠期间需要充分考虑抗凝药物对孕妇及胎儿的影响。初始抗凝治疗首选皮下注射 LMWH,并根据体质量调节剂量。分娩 12 h 前停用 LMWH。妊娠期间不建议使用华法林。该药在妊娠期间可能会导致胎儿中枢神经系统异常。妊娠早期有致畸风险,妊娠晚期可导致胎儿或新生儿出血以及胎盘早剥^[110]。磺达肝癸钠、DOACs 在妊娠合并 PTE 的治疗中缺乏相关证据。

妊娠合并急性 PTE, 抗凝疗程至少 3 个月, 因华法林不经过乳汁代谢, 产后可给予 LMWH 重叠华法林治疗, INR 达标后 (2.0 ~ 3.0), 停用 LMWH, 单独使用华法林。产后抗凝治疗至少维持 6 周, 总疗程不少于 3 个月。

鉴于出血风险和对胎儿的影响, 妊娠合并 PTE 溶栓治疗应极其慎重。

【推荐意见】

1. 妊娠期疑诊急性 PTE: (1) 建议进行 D-二聚体检测, 若阴性可基本除外急性 PTE【2C】; (2) 建议行下肢 CUS 检查, 一旦确诊 DVT, 即可按照 VTE 进行处理【2C】; (3) 如下肢 CUS 检查阴性, 临床仍高度怀疑 PTE, 建议行肺 V/Q 显像【2C】。

2. 妊娠合并急性 PTE 治疗: (1) 妊娠期间抗凝药物首选 LMWH【1B】, 产后建议切换为华法林【2B】; (2) 溶栓治疗仅限于危及生命的高危 PTE【2C】。

【推荐意见说明】

对于疑诊急性 PTE 的妊娠妇女, 需要平衡潜在的致死性风险和放射暴露带来的损伤。肺 V/Q 显像和 CTPA 对胎儿的放射暴露为 1 ~ 2 mSv, 但 CTPA 对孕妇乳腺组织的放射暴露高达 10 ~ 70 mSv, 为肺 V/Q 显像的 35 倍, 会增加孕妇的乳腺癌风险。此外, CTPA 检查所需要的碘造影剂可以诱发胎儿甲状腺功能减低, 所以诊断妊娠合并 PTE 优先选择肺 V/Q 显像^[111]。

二、恶性肿瘤合并 PTE

恶性肿瘤患者发生 PTE 风险显著升高, 与肿瘤部位、类型、分期等因素密切相关, 肿瘤相关治疗, 如化疗、放疗、手术等会增加 PTE 的风险。

1. 诊断: 在恶性肿瘤患者中, 原发病的表现可能会掩盖 PTE 相关的症状, 容易漏诊和误诊。恶性肿瘤患者 D-二聚体水平可显著升高, 但 D-二聚体阴性在恶性肿瘤患者中具有重要的除外诊断价值。如果在临床上出现用原发病不能解释的临床表现应进一步检查以明确诊断, 如 CTPA 或肺 V/Q 显像等。部分恶性肿瘤患者在影像学筛查 (尤其是增强 CT) 中发现的肺动脉充盈缺损属于偶然发现的 PTE。恶性肿瘤合并偶然发现的 PTE 应采取与症状性 PTE 相同的处理策略^[8, 112]。

2. 治疗: 恶性肿瘤合并 PTE, 在急性期应选择 LMWH 抗凝 3 ~ 6 个月。该策略主要是基于早期临床研究的结果, 研究发现与肝素重叠应用华法林相比, 应用 LMWH 抗凝 3 ~ 6 个月, 显著降低 VTE 复

发风险, 而出血风险并不增加^[113-114]。另外, 在恶性肿瘤的活动期, 化疗等其他相关药物的应用, 影响了华法林疗效和胃肠道吸收, 磺达肝癸钠和 DOACs 在恶性肿瘤合并 PTE 治疗中的证据仍十分有限^[115]。

在 LMWH 抗凝 3 ~ 6 个月结束后, 是否需要继续抗凝治疗应遵循个体化原则, 综合考虑恶性肿瘤治疗的效果、VTE 复发风险、出血风险、预期生存时间和患者意愿, 定期进行后续抗凝治疗的风险收益比的评估。

【推荐意见】

1. 恶性肿瘤患者疑诊急性 PTE, D-二聚体检测阴性具有除外诊断价值【2B】。

2. 活动期恶性肿瘤合并 PTE, 建议给予 LMWH 抗凝治疗至少 3 ~ 6 个月【2B】。

3. 活动期恶性肿瘤合并 PTE, 在抗凝治疗 3 个月后, 若出血风险不高, 推荐延长抗凝时间, 甚至终生抗凝【1C】。

【推荐意见说明】

临床上肿瘤栓塞与血栓栓塞症状相似, 应注意鉴别。

恶性肿瘤合并 PTE, 急性期抗凝治疗结束后, 需权衡血栓复发风险和出血风险, 评估是否需要长期甚至终生抗凝, 后续长期治疗方案包括继续应用 LMWH、转换为华法林、DOACs 或停止抗凝治疗。

三、PTE 合并活动性出血

PTE 合并活动性出血是临床实践中经常遇到的问题, 出血的严重程度与抗凝决策密切相关; 在有效控制活动性出血的同时, 应平衡相关治疗措施的临床获益与风险, 寻找启动抗凝治疗的合适时机。基于出血的严重程度将活动性出血分为: 大出血、临床相关性非大出血及小出血^[116] (表 14)。

【推荐意见】

1. 急性 PTE 合并活动性出血, 建议评估出血严重程度, 并采取不同处理策略【2C】。

2. 活动性出血评估为小出血, 建议在抗栓治疗同时积极进行局部处理【2C】。

3. 如活动性出血为大出血或临床相关非大出血, 建议暂停抗凝治疗, 并积极寻找出血原因, 同时对出血原因进行治疗【2C】。

【推荐意见说明】

活动性出血是抗凝治疗的禁忌。对于 PTE 合并大出血、临床相关非大出血首先应停止抗凝治疗, 针对出血原因进行相关治疗, 为抗凝治疗创造条件。小出血对于全身影响较小, 比如牙龈出血等, 如能通

表 14 活动性出血分类及定义^[116]

活动性出血	具体表现
大出血	(1)致死性出血;(2)某些重要部位或器官的出血,如颅内、脊柱内、腹膜后、关节内、心包等,及因出血引起的骨髓腔综合征;(3)出血导致血流动力学不稳定,和(或)在 24~48 h 内引起血红蛋白水平下降 20 g/L 以上,或需要输至少 2 个单位全血或红细胞;(4)手术部位出血需要再次进行切开,关节镜或血管内介入等,或关节腔内出血致活动或伤口恢复推迟,使住院时间延长或伤口加深
临床相关非大出血	(1)自发性皮肤出血面积>25 cm ² ;(2)自发性鼻出血时间>5 min;(3)持续 24 h 肉眼血尿;(4)便血(厕纸可见出血点);(5)牙龈出血时间>5 min;(6)因出血住院治疗;(7)出血需要输血但少于 2 个单位;(8)观察者认为影响临床治疗
小出血	其他类型的出血

过局部治疗起到止血作用,可暂时不停用抗凝治疗,如局部处理无效,仍应权衡对全身的影响、抗凝治疗的必要性,制定治疗方案。

四、围手术期 PTE

围手术期 PTE 发生风险显著增加。一旦疑诊 PTE,应尽快进行临床评估;如血流动力学不稳定,尽量采取床旁检查,如心脏彩超或双下肢静脉超声;一旦病情平稳,可以考虑确诊检查,如 CTPA 或 V/Q 显像等。外科手术早期出现急性高危 PTE,抗凝治疗出血风险高,溶栓治疗应慎重,必要时可以考虑介入治疗。

对于正在进行抗凝治疗的 PTE 患者,若需要行外科手术,应评估中断抗凝治疗后 VTE 复发风险与手术相关的出血风险,选择是否需要应用 LMWH 或 UFH 桥接治疗。

【推荐意见】

1. 围手术期并发急性高危 PTE:(1)若发生在手术 1 周内,不建议溶栓治疗,必要时考虑介入治疗【2C】;(2)若发生在手术 1 周后,若出血风险较低,建议考虑溶栓治疗【2C】。

2. 对于正在进行抗凝治疗的 PTE 患者,如需外科手术:(1)如使用华法林,且存在 VTE 复发高风险,无大出血风险,建议在术前 5 d 停用华法林并进行桥接抗凝【2C】。(2)如接受胃肠外抗凝(UFH 或 LMWH)或桥接抗凝治疗:如使用 UFH,建议在手术前 4~6 h 停用【2C】。如使用 LMWH,建议在手术前大约 24 h 停用,术后 24 h 重新启用【2C】。如进行高出血风险手术,建议在术后 48~72 h 重新启用【2C】。(3)如使用 DOACs 抗凝:需要在术前暂时中断 DOACs 治疗的患者,不建议进行桥接治疗【2C】。建议根据肾功能、药物半衰期、出血风险停用及重新启用 DOACs【2B】。

【推荐意见说明】

一旦疑诊 PTE,建议积极完善检查,评估 PTE 可能性;如果病情不平稳,转运检查应慎重,尽量采

取床旁检查。一旦病情平稳,应积极考虑确诊检查,如 CTPA 等。

是否需要进行桥接抗凝治疗应根据患者出血与血栓风险的评估^[117](表 15)。对于高度 VTE 风险且无大出血风险者应考虑桥接抗凝。相反,低度 VTE 风险者不应给予桥接抗凝^[118-120]。而中度 VTE 风险者需根据出血和血栓栓塞进行个体化考虑^[108,121]。低出血风险手术,如小的口腔手术、皮肤科操作及白内障手术等,无需中断抗凝治疗。

表 15 围手术期静脉血栓栓塞症风险分级^[117]

危险分级	内容
高危	(1)3 个月内的 VTE 事件;(2)严重的血栓形成倾向;(3)特发性 VTE;(4)活动性肿瘤
中危	(1)3~12 个月内的 VTE 事件;(2)轻度的血栓形成倾向;(3)复发性 VTE
低危	(1)12 个月前的 VTE 事件;(2)无相关危险因素

五、PTE 合并右心血栓

PTE 合并右心血栓虽不常见,处理却相对复杂。国际注册登记研究显示,2.6%~18.0% 的症状性 PTE 患者可合并右心血栓,心腔内的血栓可进一步加重 PTE,甚至经卵圆孔或其他心内分流通路进入左心及体循环,发生矛盾性栓塞。合并右心血栓的 PTE 患者早期病死率显著增加。

1. 危险因素:右心血栓既可由 DVT 脱落而来,随血流到达右心房或右心室,也可以是右心腔内原位形成的血栓。原位血栓形成的危险因素常包括:(1)起搏器置入、人工瓣膜置换术后、中心静脉置管等介入操作因素;(2)右心房或右心室疾病导致的心腔内或瓣膜结构或功能改变;(3)右心先天性结构异常如希阿里网、欧式瓣等。

2. 诊断:右心血栓通常缺乏相应的症状和体征,超声心动图是诊断和评价心腔内血栓的理想工具,少数患者也可经食道超声、CTPA 发现。超声心动图可以评价血栓的部位、大小、形态、活动度、回声

性质等,对病情判断和制定治疗策略有重要价值。

右心血栓可分为 3 型:(1)A 型为游离型漂浮血栓,常与危重 PTE 合并存在。一般认为是从深静脉脱落而来的血栓,移行至右心,该型血栓不稳定,易进一步发生 PTE。(2)B 型为附壁型血栓,可以是心腔内原位形成,也可由 DVT 脱落而来,血栓与心腔附着,脱落风险相对较小。(3)C 型少见,为与心腔部分附着的活动性血栓,有潜在脱落并堵塞右心房或右心室流出道的风险。对于疑似存在右心血栓者,处理前尚需鉴别心脏肿瘤,如黏液瘤等^[122]。

3. 治疗:右心血栓的治疗方法包括抗凝治疗、溶栓治疗及手术治疗,各种治疗方法均有成功的病例报道,但尚缺乏统一的认识。同 PTE 的治疗一样,抗凝治疗是基础。溶栓药物包括 rt-PA、尿激酶、链激酶等^[123]。右心漂浮的大血栓,如发生高危 PTE 风险大,可选择手术取栓。

【推荐意见】

1. 建议首选超声心动图进行诊断并评估右心血栓的风险,同时鉴别非血栓性疾病【2C】。

2. 右心血栓,建议抗凝治疗至少 3 个月,并定期复查心脏超声,评估血栓变化和疾病风险【2C】。

3. 体积较大的右心新鲜血栓,建议 UFH 抗凝治疗,如出现血流动力学不稳定,严密监测下,建议行溶栓治疗【2C】。

4. 在有技术条件的情况下,建议外科取栓治疗适用于:体积较大的 A 型血栓;体积较大的 C 型血栓,并具有潜在堵塞右心房或右心室流出道的风险;骑跨于卵圆孔的右心血栓等【2C】。

【推荐意见说明】

目前有关右心血栓的处理主要为病例报道,尚缺乏循证医学研究,上述推荐均基于专家意见。

对于右心血栓,建议根据血栓的部位、大小、形态、活动度、性质以及是否存在心内分流等特点评估疾病加重风险,同时鉴别非血栓性疾病。

六、血小板减少合并 PTE

在急性 PTE 抗凝治疗过程中,经常会面临血小板减少的情况。临床上需询问患者既往是否有血小板减少病史,并鉴别以下疾病:(1)假性血小板减少:如血液稀释或脾功能亢进时血小板在脾脏内滞留等;(2)血小板生成减少:血液系统疾病,病毒感染,放化疗抑制骨髓增生,骨髓增生异常综合征等;(3)血小板破坏增加:药物导致血小板破坏增加,抗心磷脂综合征、甲状腺功能亢进症等。

如果有肝素应用史,应警惕 HIT,HIT 最早可在

接触肝素后 24 h 内出现,一般发生在应用肝素后的第 5~14 天内,也可发生在应用肝素后 100 d 内。对于没有肝素接触史的血小板减少患者,HIT 的诊断需要进行 4Ts 评分及抗体检测^[122]。抗体检测包括混合抗体(IgG、IgA、IgM)检测和 IgG 特异性抗体检测,前者特异性较低,仅可用于排除诊断;后者特异性高,在设定合理临界值的基础上,结合 4Ts 评分可实现诊断。建议有条件的地区开展 IgG 特异性抗体检测,以验证诊断和治疗方案的合理性。

【推荐意见】

1. 对于合并血小板减少的 PTE 患者,建议积极筛查血小板减少的病因【2C】。

2. 若有肝素接触史,4Ts 评分是评估 HIT 临床可能性的有效工具【1C】:(1)4Ts 评分为低度临床可能性,需寻找其他导致血小板减少的原因【2C】。(2)4Ts 评分为中度及高度临床可能性,推荐检测 HIT 抗体。HIT 混合抗体或 IgG 特异性抗体阴性,可除外 HIT【1B】。(3)4Ts 评分为中度及高度临床可能性,IgG 特异性抗体阳性可确诊 HIT【1C】。

3. 若诊断 HIT:(1)建议停用 UFH 或 LMWH【1A】,更换为阿加曲班或比伐卢定【1B】。(2)HIT 早期不推荐应用华法林行初始治疗。当血小板恢复至 150×10^9 个/L 以上时,可启用小剂量华法林。胃肠外非肝素抗凝药与华法林重叠至少 5 d,直至达到目标 INR【1C】。

4. HIT 不伴血栓形成,建议抗凝治疗至少 4 周;HIT 伴血栓形成,建议抗凝治疗至少 3 个月【2B】。

【推荐意见说明】

HIT 诊断主要基于临床和实验室检查,临床可表现为无症状的血小板计数减少和(或)广泛的致死性血栓栓塞事件,血栓可表现为静脉血栓和(或)动脉血栓。4Ts 评分系统^[124](表 16)对重症患者特异性较低,需寻找其他导致血小板减少的原因。

对于确诊或高度怀疑 HIT 患者,不建议输注血小板。在 HIT 急性期应用华法林可能加重血栓形成,导致肢体坏疽和皮肤坏死,因此不推荐在急性期(血小板计数 $< 150 \times 10^9$ 个/L)应用华法林抗凝治疗。磺达肝癸钠致 HIT 的风险相对较低,可作为阿加曲班或比伐卢定的替代选择^[125-126]。

第五部分 CTEPH

CTEPH 是以肺动脉血栓机化、肺血管重构致血管狭窄或闭塞,肺动脉压力进行性升高,最终导致右心功能衰竭为特征的一类疾病,是急性 PTE 的一种

表 16 肝素诱导的血小板减少症疑似患者的 4Ts 评分系统^[124]

指标	0 分	1 分	2 分
血小板减少的数量特征	血小板计数相对降低(不超过 30%)或绝对值 < 10 × 10 ⁹ 个/L	血小板计数相对降低(30% ~ 50%)或最低值处于 (10 ~ 19) × 10 ⁹ 个/L	血小板计数相对降低(超过 50%)且最低值 ≥ 20 × 10 ⁹ 个/L
血小板减少发生的时间特征	应用肝素 ≤ 4 d 内出现, 近期无肝素接触史,	应用肝素 > 10 d 或 ≤ 1 d (在过去 31 ~ 100 d 内曾接触过肝素)	应用肝素后 5 ~ 10 d 或 ≤ 1 d (在过去 30 d 内曾接触过肝素)
血栓形成特征	无	再发血栓或血栓加重、非坏死性皮肤损伤(红斑)、可疑血栓形成	明确的新发静、动脉血栓、皮肤坏疽、急性全身反应
其他致血小板减少的原因	明确存在	可能存在	无

注:将每组所得的分数相加,其预测肝素诱导的血小板减少症发生的可能性:6 ~ 8 分,高度可能;4 ~ 5 分,中度可能;0 ~ 3 分,低度可能

远期并发症,属于肺动脉高压的第 4 大类,也是可能治愈的一类肺动脉高压。

一、CTEPH 的诊断

CTEPH 最常见的症状是活动后呼吸困难,呈进行性加重,运动耐量下降,其他症状包括咯血、晕厥等。随着病情进展,可出现肺动脉高压和右心衰竭征象,如口唇发绀、颈静脉怒张、P2 亢进、下肢水肿,甚至出现胸腔和腹腔积液等。

CTEPH 的诊断标准为:经过 3 个月以上规范抗凝治疗后,影像学证实存在慢性血栓,右心导管检查平均肺动脉压(mPAP) ≥ 25 mmHg,且除外其他病变,如血管炎、肺动脉肉瘤等。

对于临床疑诊或超声心动图检查提示肺动脉高压的患者,可经过进一步检查可明确 CTEPH 的诊断,主要包括肺 V/Q 显像、CTPA、MRPA、右心导管检查和肺动脉造影等。

1. 肺 V/Q 显像:V/Q 显像对 CTEPH 诊断的敏感度 > 97%, 目前被公认为 CTEPH 的首选筛查方法,如 V/Q 显像阴性,可基本排除 CTEPH^[127-128]。CTEPH 患者 V/Q 显像的典型表现为多个肺段分布的与通气显像不匹配的灌注缺损。其他原因导致的肺动脉阻塞时也可出现灌注缺损,如肺动脉肉瘤、纤维素性纵隔炎等,需要结合临床及其他影像学资料进行鉴别。

2. CTPA:直接征象包括机化的栓子部分或完全阻塞肺动脉分支,表现为肺动脉内偏心性附壁充盈缺损、肺动脉闭塞、血管腔内线状影或网状纤维化等。间接征象包括肺动脉高压、右心增大与肥厚、体循环侧支供血增加、肺通气与灌注不匹配导致的马赛克征象以及肺梗死灶等。CTPA 对 CTEPH 的栓塞病变部位、阻塞程度以及右心结构功能评估等有较高价值,同时对于鉴别肺血管外病变有重要价值,

有经验的中心也可通过 CTPA 评估手术治疗的可行性。由于 CTPA 对于段以下为主的栓塞性病变敏感性较差,阴性不能完全排除 CTEPH 诊断^[129]。

3. 右心导管和肺动脉造影检查:对于准确评估 CTEPH 栓塞程度、监测血流动力学指标和治疗方案选择均具有重要意义。通过肺动脉造影检查,可确定慢性血栓栓塞是否存在,明确栓塞部位及栓塞程度。肺动脉造影可以显示血栓机化和再通,包括肺动脉狭窄或分支闭塞、血管壁不规则、管腔内网状充盈缺损、肺动脉近端扩张与造影剂滞留并远端狭窄等。右心导管检查可明确肺循环血流动力学情况,包括测定肺血管压力、心排血量,计算 PVR、房室做功等指标。

总体而言,肺 V/Q 显像通常作为 CTEPH 诊断的首选筛查手段,肺动脉造影和右心导管检查是 CTEPH 影像学诊断和手术评估的“金标准”,CTPA 对段以下病变敏感性差,但对于判断近端栓塞的病变部位、程度、手术评估以及鉴别诊断均有重要价值。

二、CTEPH 的治疗

CTEPH 的治疗包括基础治疗、手术治疗、药物治疗和介入治疗,基础治疗主要包括长期抗凝治疗、家庭氧疗、间断应用利尿剂和康复治疗等。

抗凝治疗可预防 VTE 复发及肺动脉原位血栓形成,防止栓塞病变的进一步加重,对于 CTEPH 患者推荐终生抗凝治疗,抗凝用药通常选择华法林,目前尚缺乏 DOACs 在 CTEPH 的研究证据,基于急性 PTE 的治疗证据,DOACs 可考虑应用于 CTEPH 的长期治疗^[130-131]。

肺动脉血栓内膜剥脱术(PEA)是治疗 CTEPH 最有效的方法,手术评估需要在有经验的中心进行,部分 CTEPH 患者可通过手术完全治愈^[132]。手术在深低温停循环技术下进行,手术适应证包括:术前

WHO 心功能分级 II ~ III 级, 外科手术可及的肺动脉主干、叶或段肺动脉的血栓。高龄、PVR 高和 RVD 不是手术禁忌。PEA 技术复杂, 围手术期需要呼吸与危重症、心血管、麻醉、体外循环、影像等多学科团队密切协作。

靶向药物可以改善 CTEPH 患者的活动耐力或血流动力学, 目前研究证据比较充分的药物主要是可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激活剂, 如利奥西呱等^[133]。靶向药物可用于不能行 PEA、PEA 后持续或再发的 CTEPH 患者。对于可进行 PEA 的近端病变患者, 应用靶向药物并无获益。

部分无法行 PEA 的 CTEPH 患者, 可试行球囊肺动脉成形术(BPA)治疗, BPA 手术有可能改善患者症状和血流动力学指标, 手术的主要并发症为肺血管损伤和再灌注肺水肿^[134-135]。

【推荐意见】

1. 疑诊 CTEPH 患者: (1) 推荐首选肺 V/Q 显像作为筛查方法, 阴性可基本除外 CTEPH【1B】。(2) V/Q 显像阳性, 建议进一步行 CTPA【1C】、右心导管和肺动脉造影【1B】。

2. 确诊 CTEPH 患者: (1) 若无抗凝禁忌, 推荐终生抗凝治疗【1B】。(2) 推荐进行手术评估, 如能手术, 首选 PEA【1C】。(3) 无法行 PEA 或术后存在残余肺动脉高压, 建议应用靶向药物治疗【2B】。(4) 无法行 PEA 或术后存在残余肺动脉高压, 如具备专业技术条件, 建议介入治疗【2C】。

【推荐意见说明】

手术是治疗 CTEPH 最有效的方法, 部分 CTEPH 患者可通过手术完全治愈。手术评估需要在有经验的中心进行, 对于一个中心评估认为不适合手术治疗的 CTEPH 患者, 推荐到另一家更有手术经验的中心进行第 2 次评估。

药物治疗和介入治疗限于不适合行 PEA 的患者, 对于可以行手术治疗的患者, 不能因为药物治疗而延误手术治疗时机。

第六部分 VTE 的预防

VTE 是医院内非预期死亡的重要原因, 已经成为医院管理者和临床医务人员面临的严峻问题。国内外研究数据提示, 无论是外科手术还是内科住院患者, 40% ~ 60% 的患者存在 VTE 风险^[136-137]。而高危人群的预防比例却很低, 在亚洲国家的预防比例则更低。早期识别高危患者, 及时进行预防, 可以明显降低医院内 VTE 的发生率。

一、VTE 风险评估和出血风险评估

(一) VTE 风险评估

1. 外科手术患者 VTE 风险评估: 准确评估外科手术患者 VTE 发生风险并给予恰当的预防措施可以降低 VTE 发生率及相关的病死率。国际指南推荐 Caprini 风险评估模型用于外科手术患者的 VTE 风险评估, 按照不同 Caprini 评估分值将术后 VTE 发生风险分为: 极低危(0 分)、低危(1 ~ 2 分)、中危(3 ~ 4 分)、高危(≥ 5 分)^[138](表 17)。国内研究显示 Caprini 风险评估模型同样适用于国人^[22]。

2. 内科患者 VTE 风险评估: 内科住院患者 VTE 风险评估方法主要有 2 种^[139]: (1) 应用 Padua 评分: 总分 ≥ 4 分为 VTE 高危患者, < 4 分为 VTE 低危患者^[140](表 18)。(2) 对于年龄 ≥ 40 岁, 卧床 > 3 d 同时合并下列疾病或危险因素之一者, 则认为是 VTE 高危患者: 年龄 > 75 岁、肥胖(体质指数 $> 30 \text{ kg/m}^2$)、VTE 病史、呼吸衰竭、慢性阻塞性肺疾病急性加重、急性感染性疾病(重症感染或感染中毒症)、急性脑梗死、心力衰竭(美国纽约心功能分级 III 或 IV 级)、急性冠状动脉综合征、下肢静脉曲张、恶性肿瘤、炎性肠病、慢性肾脏疾病、肾病综合征、骨髓增殖性疾病、阵发性睡眠性血红蛋白尿症等。

(二) 出血风险评估

鉴于抗凝本身潜在的出血并发症, 应评估所有需要预防的住院患者的出血风险和其他可能影响预防的因素。评估内容应包括以下几方面^[7-8, 139, 141-142](表 19, 20): (1) 患者因素: 年龄 ≥ 75 岁; 凝血功能障碍; 血小板 $< 50 \times 10^9$ 个/L 等。(2) 基础疾病: 活动性出血, 如未控制的消化道溃疡、出血性疾病等; 既往颅内出血史或其他大出血史; 未控制的高血压, 收缩压 $> 180 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $> 110 \text{ mmHg}$; 可能导致严重出血的颅内疾病, 如急性脑卒中(3 个月内), 严重颅脑或急性脊髓损伤; 糖尿病; 恶性肿瘤; 严重的肾功能衰竭或肝功能衰竭等。(3) 合并用药: 正在使用抗凝药物、抗血小板药物或溶栓药物等。(4) 侵入性操作: 接受手术、腰穿和硬膜外麻醉之前 4 h 和之后 12 h 等。

二、VTE 预防措施

1. 基本预防: 加强健康教育; 注意活动; 避免脱水。

2. 药物预防: 对于 VTE 风险高而出血风险低的患者, 应考虑进行药物预防, 目前可选择的预防药物包括: LMWH、UFH、磺达肝癸钠、DOACs 等。对长期接受药物预防的患者, 应动态评估预防的效果和

表 17 手术患者 VTE 风险评估表 (Caprini 评分表)^[138]

1 分	2 分	3 分	5 分
年龄 41 ~ 60 岁 小手术 体质指数 > 25 kg/m ² 下肢肿胀 静脉曲张 妊娠或产后 有不明原因的或者习惯性流产史 口服避孕药或激素替代疗法 感染中毒症 (< 1 个月) 严重肺病, 包括肺炎 (< 1 个月) 肺功能异常 急性心肌梗死 充血性心力衰竭 (< 1 个月) 炎性肠病史 卧床患者	年龄 61 ~ 74 岁 关节镜手术 大型开放手术 (> 45 min) 腹腔镜手术 (> 45 min) 恶性肿瘤 卧床 > 72 h 石膏固定 中央静脉通路	年龄 ≥ 75 岁 VTE 史 VTE 家族史 凝血因子 V Leiden 突变 凝血酶原 G20210A 突变 狼疮抗凝物阳性 抗心磷脂抗体阳性 血清同型半胱氨酸升高 肝素诱导的血小板减少症 其他先天性或获得性血栓形成倾向	脑卒中 (< 1 个月) 择期关节置换术 髌、骨盆或下肢骨折 急性脊髓损伤 (< 1 个月)

注: VTE: 静脉血栓栓塞症

表 18 非手术患者 VTE 风险评估表 (Padua 评分表)^[140]

危险因素	评分
活动性恶性肿瘤, 患者先前有局部或远端转移和 (或) 6 个月内接受过化疗和放疗	3
既往 VTE 史	3
制动, 患者身体原因或遵医嘱需卧床休息至少 3 d	3
已有血栓形成倾向, 抗凝血酶缺陷症, 蛋白 C 或 S 缺乏, Leiden V 因子、凝血酶原 G20210A 突变抗磷脂抗体综合征	3
近期 (≤ 1 个月) 创伤或外科手术	2
年龄 ≥ 70 岁	1
心脏和 (或) 呼吸衰竭	1
急性心肌梗死和 (或) 缺血性脑卒中	1
急性感染和 (或) 风湿性疾病	1
肥胖 (体质指数 ≥ 30 kg/m ²)	1
正在进行激素治疗	1

注: VTE: 静脉血栓栓塞症

表 20 内科住院患者出血危险因素^[139]

具有以下 1 项即为出血高危	具有以下 3 项及以上为出血高危
活动性消化道溃疡 入院前 3 个月内有出血时间 血小板计数 < 50 × 10 ⁹ 个/L	年龄 ≥ 85 岁 肝功能不全 (INR > 1.5) 严重肾功能不全 (GFR < 30 ml · min ⁻¹ · m ⁻²) 入住 ICU 或 CCU 中心静脉置管 风湿性疾病 现患恶性肿瘤 男性

注: INR: 国际标准化比值; GFR: 肾小球滤过率; ICU: 重症监护室; CCU: 心脏病监护室

潜在的出血风险。

3. 机械预防: 对于 VTE 风险高, 但是存在活动性出血或有出血风险的患者可给予机械预防, 包括间歇充气加压泵、分级加压弹力袜和足底静脉泵等。

三、外科手术患者的 VTE 预防

【推荐意见】

1. 外科手术患者, 建议应用 Caprini 评分, 进行 VTE 风险分级【1B】。

2. 外科手术患者, 推荐术后早期活动【2C】。

3. 外科手术患者, 如不存在高出血风险: VTE 风险为低度 (Caprini 评分 1 ~ 2 分), 建议应用机械预防【2C】; VTE 风险为中度 (Caprini 评分 3 ~ 4 分), 建议应用药物预防或机械预防【2B】; VTE 风险为高度 (Caprini 评分 ≥ 5 分), 推荐应用药物预防

表 19 外科住院患者出血危险因素^[142]

基础疾病相关	手术相关
活动性出血 3 个月内有出血事件 严重肾功能或肝功能衰竭 血小板计数 < 50 × 10 ⁹ 个/L 未控制的高血压 腰穿、硬膜外或椎管内麻醉 术前 4 h ~ 术后 12 h 同时使用抗凝药、抗血小板 治疗或溶栓药物 凝血功能障碍 活动性消化道溃疡 已知、未治疗的出血疾病	腹部手术: 术前贫血/复杂手术 (联合手术、分离难度高或超过一个吻合术) 胰十二指肠切除术: 败血症、胰漏、手术部位出血 肝切除术: 原发性肝癌, 术前血红蛋白和血小板计数低 心脏手术: 体外循环时间较长 胸部手术: 全肺切除术或全肺扩大切除术 开颅手术、脊柱手术、脊柱外伤、游离皮瓣重建手术

【1B】,或建议药物预防联合机械预防**【2C】**。

4. 具有 VTE 风险患者,如果同时存在较高大出血风险或出血并发症:推荐应用机械预防,如出血风险降低,改用药物预防或与机械预防联用**【1B】**。

5. 多数 VTE 高风险患者,建议药物或机械预防至术后 7~14 d**【2C】**。对于合并恶性肿瘤的外科手术和骨科大手术患者,建议延长预防时间**【2B】**。

6. 外科手术患者,不建议应用下腔静脉滤器作为 VTE 的一级预防**【2C】**。

7. 出血可能会导致严重后果的外科手术(如颅脑、脊柱手术等),建议应用机械预防**【2C】**。当 VTE 风险为高度(如因恶性肿瘤行开颅术),如出血风险降低,建议改为药物预防联合机械预防**【2C】**。

【推荐意见说明】

因合并其他疾病(如急性冠状动脉综合征、心房颤动或其他血栓栓塞性疾病等)已充分抗凝治疗的患者,如面临外科手术,术前应结合患者的血栓和出血风险以及抗栓治疗情况进行权衡,评估是否需要桥接抗凝治疗,术后尽量避免抗栓药物的联合应用,以降低 VTE 预防的出血风险。

如果使用序贯加压泵进行机械预防,应注意适应证,并努力提高患者的依从性,每日应用 ≥ 18 h。

四、内科住院患者的 VTE 预防

【推荐意见】

1. 内科住院患者,建议应用 Padua 评分,进行 VTE 风险分级**【1B】**。

2. 内科住院患者,推荐早期活动**【2C】**。

3. VTE 高风险的内科住院患者:(1)不存在高出血风险,推荐应用药物预防**【1A】**;(2)存在高出血风险,推荐应用机械预防**【1A】**。

4. 活动期恶性肿瘤患者,如无其他 VTE 风险:(1)单纯接受化疗,不推荐常规预防**【1C】**;(2)留置中心静脉导管,不推荐常规预防**【1B】**。

5. 多数 VTE 高风险的内科住院患者,建议药物或机械预防 7~14 d**【2C】**。

【推荐意见说明】

在进行药物预防过程中,应该注意患者出血风险的评估和控制,尤其是对于老年人、糖尿病、肾功能不全等合并基础疾病的患者。

对于活动期恶性肿瘤患者,其他 VTE 风险包括:卧床、手术、化疗、因合并其他疾病住院等^[143-147]。

指南制定成员(按单位名称汉语拼音排序)

组长:中国医学科学院 北京协和医学院(王辰)

顾问:广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 呼吸疾病国家重点实验室(钟南山);国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院(高润霖、程昱声)

外籍顾问:华盛顿大学医学院呼吸与危重症医学科(Bruce Davidson)

专家组:蚌埠医学院附属医院 安徽省肿瘤医院呼吸与危重症医学科(许启霞);北京大学国际医院呼吸与危重症医学科(刘双);北京协和医院呼吸与危重症医学科(施举红);北京医院呼吸与危重症医学科(方保民、许小毛);血管外科(李拥军);大连医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科(季颖群、张中和);复旦大学附属华山医院呼吸与危重症医学科(李圣青);福建医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科(邓朝胜);广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心 呼吸疾病国家重点实验室(王健);国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院核医学影像中心(方伟);肺血管病诊治中心(柳志红、熊长明);兰州大学基础医学院循证医学研究所(陈耀龙);青岛大学附属医院呼吸与危重症医学科(程兆忠);山东省立医院呼吸与危重症医学科(朱玲);沈阳军区总医院呼吸与危重症医学科(马壮);首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科(杨媛华);四川大学华西医院呼吸与危重症医学科(易群);同济大学附属上海市肺科医院肺循环科(刘锦铭);天津市海河医院呼吸与危重症医学科(吴琦);天津医科大学总医院精准医学中心(门剑龙);浙江大学医学院附属邵逸夫医院呼吸与危重症医学科(应可净);中南大学湘雅医院呼吸与危重症医学科(唐勇军);中日友好医院呼吸中心呼吸与危重症医学科 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心(万钧、谢万木、翟振国),放射诊断科(刘敏),心脏血管外科(刘鹏),心脏内科(孙艺红)

证据评价组:兰州大学基础医学院循证医学研究所(陈耀龙、罗旭飞);中日友好医院呼吸中心呼吸与危重症医学科 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心(陈新旺、邵翔、陶新曹、王静、张萌、张帅、张云霞、张竹、翟振国),临床医学研究所 临床研究数据与项目管理平台(雷洁萍、王丁一)

秘书组:北京协和医院呼吸与危重症医学科(施举红);北京医院呼吸与危重症医学科(许小毛);大连医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科(季颖群);中日友好医院呼吸中心呼吸与危重症医学科 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心(万钧、谢万木、翟振国),临床医学研究所 临床研究数据与项目管理平台(吴司南)

外审组:北京协和医院呼吸与危重症医学科(徐凯锋);北京医院分子诊断中心(肖飞);第三军医大学附属新桥医院呼吸与危重症医学科(李玉英、吴学玲);贵州省人民医院呼吸与危重症医学科(刘维佳);河北医科大学第三医院呼吸与危重症医学科(陈刚);河北医科大学第一医院呼吸与危重症医学科(张瑛琪);河南科技大学第一附属医院呼吸

与危重症医学科(毛毅敏);湖南省老年医院呼吸与危重症医学科(戴爱国);华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科(甄国华),呼吸疾病重点实验室(胡清华);山西省人民医院呼吸与危重症医学科(杜永成);山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科(胡晓芸);沈阳医学院奉天医院呼吸与危重症医学科(夏书月);首都医科大学附属北京同仁医院呼吸与危重症医学科(刘广杰);温州医学院附属第一医院呼吸与危重症医学科(王良兴);西安交通大学医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科(李满祥);浙江大学医学院附属第一医院高级病房(潘慧云);郑州大学第一附属医院呼吸与危重症医学科(靳建军),急诊医学部(孙同文);中南大学湘雅二医院呼吸与危重症医学科(吴尚洁)

参 考 文 献

- [1] 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)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(5): 259-264. DOI: 10.3760/j.issn.1001-0939.2001.05.002.
- [2] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- [3] Reiniers C, Schneider R, Akashi M, et al. The First Meeting of the WHO Guideline Development Group for the Revision of the WHO 1999 Guidelines for Iodine Thyroid Blocking[J]. Radiat Prot Dosimetry, 2016, 171(1): 47-56. DOI: 10.1093/rpd/ncw238.
- [4] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4): 250-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004.
- [5] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care[J]. CMAJ, 2010, 182(18): E839-E842. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
- [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-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301.
- [7] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. Chest, 2016, 149(2): 315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- [8] 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, 3069a-3069k. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- [9] Ansell JE. Management of venous thromboembolism: clinical guidance from the Anticoagulation Forum[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(1): 1-2. DOI: 10.1007/s11239-015-1320-5.
- [10] Kirsch J, Brown RKJ, Henry TS, et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Chest Pain-Suspected Pulmonary Embolism[J]. J Am Coll Radiol, 2017, 14(5S): S2-S12. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.02.027.
- [11] Liew NC, Alemany GV, Angchaisuksiri P, et al. Asian venous thromboembolism guidelines: updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism[J]. Int Angiol, 2017, 36(1): 1-20. DOI: 10.23736/S0392-9590.16.03765-2.
- [12] Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians[J]. Ann Intern Med, 2015, 163(9): 701-711. DOI: 10.7326/M14-1772.
- [13] Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 654-656. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7351.
- [14] Shirley M, Dhillon S. Edoxaban: A Review in Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism[J]. Drugs, 2015, 75(17): 2025-2034. DOI: 10.1007/s40265-015-0495-6.
- [15] Al-Hameed FM, Al-Dorzi HM, Al-Momen AM, et al. The Saudi Clinical Practice Guideline for the treatment of venous thromboembolism. Outpatient versus inpatient management[J]. Saudi Med J, 2015, 36(8): 1004-1010. DOI: 10.15537/smj.2015.8.12024.
- [16] Chan WS, Rey E, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2014, 36(6): 527-553.
- [17] van Ommen CH, Nowak-Gottl U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test[J]. Front Pediatr, 2017, 5: 50. DOI: 10.3389/fped.2017.00050.
- [18] Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(1): 56-70. DOI: 10.1111/jth.12070.
- [19] Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline--Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy[J]. Radiology, 2012, 262(2): 635-646. DOI: 10.1148/radiol.11114045.
- [20] 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(18): 2276-2315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn310.
- [21] 静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治共识专家组. 静脉血栓栓塞症抗凝治疗微循环血栓防治专家共识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4): 241-244. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.056.
- [22] 中华医学会外科学分会. 中国普通外科围手术期血栓预防与管理指南[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(5): 321-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.05.001.
- [23] 《血管与腔内血管外科杂志》编辑部, 下肢静脉疾病外科治疗专家协作组. AngioJet 机械血栓清除术治疗急性下肢深静脉血栓形成的专家共识(2016 版)[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2017, 3(1): 555-558. DOI: 10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2017.01.01.
- [24] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2009, 29(6): 602-604. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2009.06.023.
- [25] 中国临床肿瘤学会肿瘤(CSCO)与血栓专家共识委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症的预防与治疗中国专家指南(2015 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2015(20): 979-991. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2015.20.015.
- [26] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.03.005.
- [27] 《内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议》写作组, 中华医学会老年医学分会, 中华医学会呼吸病学分会, 等. 内科住院患者静脉血栓栓塞症预防中国专家建议(2015)

- [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(4): 345-352. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.04.002.
- [28] “D-二聚体检测”急诊临床应用专家共识组. “D-二聚体检测”急诊临床应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(8): 827-836. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2013.08.003.
- [29] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组. 创伤骨科患者深静脉血栓形成筛查与治疗的专家共识[J]. 中华创伤骨科杂志, 2013, 15(12): 1013-1017. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7600.2013.12.001.
- [30] 中华医学会放射学分会心胸学组. 急性肺血栓栓塞放射学检查技术方案与诊断共识[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46(12): 1066-1070. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2012.12.002.
- [31] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断中国专家共识(2012 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(11): 982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.024.
- [32] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第 2 版)[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(7): 611-614. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2012.07.010.
- [33] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组. 中国骨科创伤患者围手术期静脉血栓栓塞症预防的专家共识[J]. 中华创伤骨科杂志, 2012, 14(6): 461-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7600.2012.06.001.
- [34] 中华医学会重症医学分会. 重症监护病房患者深静脉血栓形成预防指南[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(9): 514-517. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.09.002.
- [35] Chen Y, Yang K, Marusic A, et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [36] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10. DOI:10.1186/1471-2288-7-10.
- [37] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928. DOI:10.1136/bmj.d5928.
- [38] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- [39] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-analyses [EB/OL]. (2009-10-19) [2017-12-01]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [40] Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, et al. Management of Pulmonary Embolism: An Update[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(8): 976-990. DOI:10.1016/j.jacc.2015.11.061.
- [41] Office of the Surgeon General (US), National Heart, Lung, and Blood Institute (US). The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism [EB/OL]. [2017-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/>.
- [42] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality[J]. Thromb Haemost, 2007, 98(4): 756-764. DOI: 10.1160/TH07-03-0212.
- [43] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41(1): 3-14. DOI: 10.1007/s11239-015-1311-6.
- [44] Cohen A, Jeyaindrans S, Kim JY, et al. Treating pulmonary embolism in Pacific Asia with direct oral anticoagulants[J]. Thromb Res, 2015, 136(2): 196-207. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.05.024.
- [45] 徐晓峰, 杨媛华, 翟振国, 等. 内科重症监护病房中深静脉血栓的发病情况及危险因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(10): 1034-1037. DOI: 10.3321/j.issn:0254-6450.2008.10.019.
- [46] Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(2): 162-170. DOI:10.1016/j.jacc.2015.10.060.
- [47] Arshad N, Bjørn E, Hindberg K, et al. Recurrence and mortality after first venous thromboembolism in a large population-based cohort[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(2): 295-303. DOI: 10.1111/jth.13587.
- [48] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism [J]. Circulation, 2003, 107(23 Suppl 1): I-22-I-30. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78.
- [49] Andresen MS, Sandven I, Brunborg C, et al. Mortality and recurrence after treatment of VTE: long term follow-up of patients with good life-expectancy[J]. Thromb Res, 2011, 127(6): 540-546. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.02.017.
- [50] Yang Y, Liang L, Zhai Z, et al. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e26861. DOI: 10.1371/journal.pone.0026861.
- [51] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community[J]. Thromb Haemost, 2001, 86(1): 452-463.
- [52] Zhang S, Zhai Z, Yang Y, et al. Pulmonary embolism risk stratification by European Society of Cardiology is associated with recurrent venous thromboembolism: Findings from a long-term follow-up study[J]. Int J Cardiol, 2016, 202: 275-281. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.142.
- [53] Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature[J]. Eur Respir J, 2017, 49(2): pii:1601792. DOI: 10.1183/13993003.01792-2016.
- [54] Yang S, Yang Y, Zhai Z, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(11): 1927-1938. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.43.
- [55] 陆芸, 马宝通, 郭若霖, 等. 骨科创伤患者深静脉血栓危险因素的研究[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(9): 693-698. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2352.2007.09.012.
- [56] Milgrom A, Lee K, Rothschild M, et al. Thrombophilia in 153 Patients With Premature Cardiovascular Disease \leq Age 45 [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017; 1076029617703481. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/1076029617703481.
- [57] Hemon F, Fouchard F, Tromeur C, et al. Association between hospitalization for acute medical illness and VTE risk: A lower efficacy of thromboprophylaxis in elderly patients? Results from the EDITH case-control study[J]. Eur J Intern Med, 2017, 44:39-43. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.05.029.
- [58] Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism [J]. Circulation, 2012, 125(17): 2092-2099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467.
- [59] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis [J]. Blood, 2013, 122(10): 1712-1723. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.
- [60] Liebman HA, O'Connell C. Incidental venous thromboembolic events in cancer patients: what we know in 2016 [J]. Thromb Res, 2016, 140 Suppl 1: S18-S20. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30093-7.
- [61] Lind C, Flinterman LE, Enga KF, et al. Impact of incident venous thromboembolism on risk of arterial thrombotic diseases

- [J]. *Circulation*, 2014, 129 (8): 855-863. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004168.
- [62] Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism; a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden [J]. *Circulation*, 2011, 124 (9): 1012-1020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.965020.
- [63] Prandoni P, Barbar S, Milan M, et al. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: new scenarios and opportunities [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25 (1): 25-30. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.09.005.
- [64] Levy MM, Bach C, Fisher-Snowden R, et al. Upper extremity deep venous thrombosis: reassessing the risk for subsequent pulmonary embolism [J]. *Ann Vasc Surg*, 2011, 25 (4): 442-447. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.01.005.
- [65] Marston N, Brown JP, Olson N, et al. Right ventricular strain before and after pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Echocardiography*, 2015, 32 (7): 1115-1121. DOI: 10.1111/echo.12812.
- [66] Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291 (4): H1731-H1737. DOI: 10.1152/ajpheart.00336.2006.
- [67] Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (7): 750-757. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.041.
- [68] Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, et al. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction [J]. *Heart*, 2011, 97 (6): 473-478. DOI: 10.1136/hrt.2010.193375.
- [69] Li YC, Lin J, Wu L, et al. Clinical Features of Acute Massive Pulmonary Embolism Complicated by Radiofrequency Ablation: An Observational Study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (40): e1711. DOI: 10.1097/MD.0000000000001711.
- [70] Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart [J]. *Heart*, 2008, 94 (4): 450-456. DOI: 10.1136/hrt.2007.118638.
- [71] Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion [J]. *Pulm Circ*, 2011, 1 (3): 365-376. DOI: 10.4103/2045-8932.87302.
- [72] Quarek R, Wynants M, Verbeken E, et al. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46 (2): 431-443. DOI: 10.1183/09031936.00009914.
- [73] Rolf A, Rixe J, Kim WK, et al. Pulmonary vascular remodeling before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cardiac magnetic resonance study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31 (3): 613-619. DOI: 10.1007/s10554-014-0580-z.
- [74] 国家“十五”攻关“肺栓塞规范化诊治方法的研究”课题组. 急性肺血栓栓塞症患者 516 例临床表现分析 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86 (31): 2161-2165. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2006.31.001.
- [75] Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism [J]. *BMJ*, 2005, 331 (7511): 259. DOI: 10.1136/bmj.331.7511.259.
- [76] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (22): 2317-2327. DOI: 10.1056/NEJMoa052367.
- [77] Henzler T, Schoenberg SO, Schoepf UJ, et al. Diagnosing acute pulmonary embolism: systematic review of evidence base and cost-effectiveness of imaging tests [J]. *J Thorac Imaging*, 2012, 27 (5): 304-314. DOI: 10.1097/RTI.0b013e31825da2bc.
- [78] Stein PD, Chenvert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III) [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152 (7): 434-443. DOI: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00008.
- [79] Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis [J]. *Circulation*, 2007, 116 (4): 427-433. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421.
- [80] Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178 (4): 425-430. DOI: 10.1164/rccm.200803-4590C.
- [81] Ceriani E, Combesure C, Le Gal G, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (5): 957-970. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x.
- [82] Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 346: f2492. DOI: 10.1136/bmj.f2492.
- [83] Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism [J]. *Circulation*, 2003, 107 (23 Suppl 1): I-9-I-16. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
- [84] Moulis G, Audemard-Verger A, Arnaud L, et al. Risk of thrombosis in patients with primary immune thrombocytopenia and antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15 (3): 203-209. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.11.001.
- [85] Stevens SM, Ansell JE. Thrombophilic Evaluation in Patients with Acute Pulmonary Embolism [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2017, 38 (1): 107-120. DOI: 10.1055/s-0036-1597564.
- [86] Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 347: f5298. DOI: 10.1136/bmj.f5298.
- [87] Grigorita L, Thomas B. Circulatory collapse, right ventricular dilatation, and alveolar dead space: A triad for the rapid diagnosis of massive pulmonary embolism [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, pii: S0735-6757(17)30678-2. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.08.031.
- [88] Izcovich A, Popoff F, Rada G. Early mobilization versus bed rest for deep vein thrombosis [J]. *Medwave*, 2016, 16 Suppl 2: e6478. DOI: 10.5867/medwave.2016.6478.
- [89] Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2: CD001100. DOI: 10.1002/14651858.CD001100.pub4.
- [90] Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (18): 1695-1702. DOI: 10.1056/NEJMoa035451.
- [91] Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 140

- (11): 867-873. DOI: 10.7326/0003-4819-140-11-200406010-00007.
- [92] Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(24): 2283-2293. DOI: 10.1056/NEJMoa1310669.
- [93] Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(1): 31-40. DOI: 10.1001/jama.2015.7046.
- [94] Dentali F, Ageno W, Becattini C, et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(6): 518-522. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.03.016.
- [95] Yoo HH, Queluz TH, El Dib R. Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(1): CD010222. DOI: 10.1002/14651858.CD010222.pub3.
- [96] Sun JM, Kim TS, Lee J, et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy[J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(3): 330-336. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.11.015.
- [97] Donato AA, Khoche S, Santora J, et al. Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography[J]. *Thromb Res*, 2010, 126(4): e266-e270. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.07.001.
- [98] den Exter PL, van Es J, Klok FA, et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism [J]. *Blood*, 2013, 122(7): 1144-1149; quiz 1329. DOI: 10.1182/blood-2013-04-497545.
- [99] Carrier M, Le Gal G, Cho R, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(5): 760-765. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03326.x.
- [100] Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial[J]. *Chest*, 2010, 137(2): 254-262. DOI: 10.1378/chest.09-0765.
- [101] Brunson A, Ho G, White R, et al. Inferior vena cava filters in patients with cancer and venous thromboembolism (VTE) does not improve clinical outcomes: A population-based study [J]. *Thromb Res*, 2017, 153: 57-64. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.03.012.
- [102] Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry [J]. *Chest*, 2015, 148(3): 667-673. DOI: 10.1378/chest.15-0119.
- [103] Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(12): 758-764. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu029.
- [104] Lee KA, Cha A, Kumar MH, et al. Catheter-directed, ultrasound-assisted thrombolysis is a safe and effective treatment for pulmonary embolism, even in high-risk patients[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2017, 5(2): 165-170. DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.10.075.
- [105] Lehnert P, Möller CH, Mortensen J, et al. Surgical embolectomy compared to thrombolysis in acute pulmonary embolism: morbidity and mortality[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51(2): 354-361. DOI: 10.1093/ejcts/ezw297.
- [106] Keeling WB, Sundt T, Leacche M, et al. Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(5): 1498-1502. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.004.
- [107] Corsi F, Lebreton G, Brechot N, et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 76. DOI: 10.1186/s13054-017-1655-8.
- [108] Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) [J]. *Circulation*, 2015, 131(5): 488-494. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011777.
- [109] Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study [J]. *BMJ*, 2012, 344: e2635. DOI: 10.1136/bmj.e2635.
- [110] Romualdi E, Dentali F, Rancan E, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(2): 270-281. DOI: 10.1111/jth.12085.
- [111] Tremblay E, Therasse E, Thomassin-Naggara I, et al. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation [J]. *Radiographics*, 2012, 32(3): 897-911. DOI: 10.1148/rg.323115120.
- [112] Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(4): 831-836. DOI: 10.1160/TH10-02-0093.
- [113] Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(7): 677-686. DOI: 10.1001/jama.2015.9243.
- [114] Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(6): CD006649. DOI: 10.1002/14651858.CD006649.pub5.
- [115] Mantha S, Laube E, Miao Y, et al. Safe and effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: a prospective cohort study [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 43(2): 166-171. DOI: 10.1007/s11239-016-1429-1.
- [116] Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1): 202-204. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x.
- [117] Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e326S-e350S. DOI: 10.1378/chest.11-2298.
- [118] Wysokinski WE, McBane RD, Daniels PR, et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(6): 639-645. DOI: 10.4065/83.6.639.
- [119] Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(6): 1246-1252. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01908.x.
- [120] Daniels PR, McBane RD, Litin SC, et al. Peri-procedural anticoagulation management of mechanical prosthetic heart valve patients[J]. *Thromb Res*, 2009, 124(3): 300-305. DOI: 10.

- 1016/j. thromres. 2009. 01. 011.
- [121] Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates [J]. *Circulation*, 2012, 126 (13): 1630-1639. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 112. 105221.
- [122] Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism [J]. *Thorax*, 2014, 69 (2): 174-180. DOI: 10. 1136/thoraxjnl-2013-204667.
- [123] Athappan G, Sengodan P, Chacko P, et al. Comparative efficacy of different modalities for treatment of right heart thrombi in transit: a pooled analysis [J]. *Vasc Med*, 2015, 20 (2): 131-138. DOI: 10. 1177/1358863X15569009.
- [124] Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood*, 2012, 120 (20): 4160-4167. DOI: 10. 1182/blood-2012-07-443051.
- [125] Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (8): 737-744. DOI: 10. 1056/NEJMc1206642.
- [126] Kang M, Alahmadi M, Sawh S, et al. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study [J]. *Blood*, 2015, 125 (6): 924-929. DOI: 10. 1182/blood-2014-09-599498.
- [127] He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography [J]. *Nucl Med Commun*, 2012, 33 (5): 459-463. DOI: 10. 1097/MNM. 0b013e32835085d9.
- [128] Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension [J]. *J Nucl Med*, 2007, 48 (5): 680-684. DOI: 10. 2967/jnumed. 106. 039438.
- [129] Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Chest*, 2013, 143 (4): 1070-1077. DOI: 10. 1378/chest. 12-0407.
- [130] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (17): 1780-1789. DOI: 10. 1056/NEJMoa054444.
- [131] Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy [J]. *Eur Respir J*, 2013, 41 (4): 985-990. DOI: 10. 1183/09031936. 00201612.
- [132] Rahnavardi M, Yan TD, Cao C, et al. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 17 (5): 435-445. DOI: 10. 5761/atcs. oa. 10. 01653.
- [133] Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (4): 319-329. DOI: 10. 1056/NEJMoa1209657.
- [134] Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, et al. Improvement in Quality of Life and Hemodynamics in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treated With Balloon Pulmonary Angioplasty [J]. *Circ J*, 2017, 81 (4): 552-557. DOI: 10. 1253/circj. CJ-16-1075.
- [135] Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography [J]. *Eur J Radiol*, 2017, 89: 270-276. DOI: 10. 1016/j. ejrad. 2016. 12. 013.
- [136] Pinjala R, Agnihotri V, Balraj A, et al. Venous thromboembolism risk & prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE), a multinational cross-sectional study: results from the Indian subset data [J]. *Indian J Med Res*, 2012, 136 (1): 60-67.
- [137] Ge J, Li Y, Jin X, et al. Venous thromboembolism risk assessment and thromboprophylaxis among hospitalized acute medical patients in China--the RAMP study [J]. *Thromb Res*, 2010, 126 (4): 270-275. DOI: 10. 1016/j. thromres. 2010. 06. 029.
- [138] Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care [J]. *Dis Mon*, 2005, 51 (2-3): 70-78. DOI: 10. 1016/j. disamonth. 2005. 02. 003.
- [139] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e195S-e226S. DOI: 10. 1378/chest. 11-2296.
- [140] Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (11): 2450-2457. DOI: 10. 1111/j. 1538-7836. 2010. 04044. x.
- [141] Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance [J]. *BMJ*, 2010, 340: c95. DOI: 10. 1136/bmj. c95.
- [142] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e227S-e277S. DOI: 10. 1378/chest. 11-2297.
- [143] Germini F, Agnelli G, Fedele M, et al. Padua prediction score or clinical judgment for decision making on antithrombotic prophylaxis: a quasi-randomized controlled trial [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 42 (3): 336-339. DOI: 10. 1007/s11239-016-1358-z.
- [144] Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, et al. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (9): 2088-2098. DOI: 10. 1097/CCM. 0b013e31828ef104.
- [145] Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 22 (1): 31-38. DOI: 10. 1007/s11239-006-7732-5.
- [146] Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 12: CD008500. DOI: 10. 1002/14651858. CD008500. pub4.
- [147] Carrier M, Khorana AA, Moretto P, et al. Lack of evidence to support thromboprophylaxis in hospitalized medical patients with cancer [J]. *Am J Med*, 2014, 127 (1): 82-86. e1. DOI: 10. 1016/j. amjmed. 2013. 09. 015.

(收稿日期:2017-12-07)

(本文编辑:宋国营)