

急性肺血栓栓塞症危险分层与治疗研究进展

朱光发 习昕

肺血栓栓塞症(PTE)是指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致的疾病。深静脉血栓形成(DVT)为最主要的血栓来源,通常PTE和DVT合称为静脉血栓栓塞症(VTE)。PTE以肺循环和呼吸功能障碍为其主要临床和病理生理特征。肺栓塞临床表现差别很大,从患者没有任何症状,到严重心源性休克和多器官功能障碍,甚至猝死。研究表明,PTE有关的高病死率只见于血流动力学不稳定的PTE,而多数血流动力学稳定的PTE病死率很低。2008年以来欧美相继发布了PTE和VTE诊疗指南^[1-3]更加强调对PTE进行危险分层和治疗。为了加深对新指南的理解,本文对急性PTE危险分层的方法、诊断和治疗策略、新型口服抗凝物的临床应用、急性PTE复发风险评估和最佳抗凝时间确定等问题研究进展进行简要介绍,供临床医师参考。

一、PTE危险分层

急性PTE早期有效治疗关键在于对患者早期死亡风险(住院或30d病死率)正确评估和分层。这种危险分层将有助于针对不同的患者选择最佳的诊断措施和治疗方案。2008年欧洲心脏病协会急性PTE诊疗指南^[1]依据危险分层指标(包括临床特征、右心功能不全表现及心肌损伤标记物)对急性肺栓塞相关的早期死亡风险进行危险分层分为高危(休克或低血压)、中危(有右心功能不全或心肌损伤)和低危(没有休克或低血压,也没有右心功能不全和心肌损伤)。高危PTE约占所有急性PTE的5%,病死率达15%或更高,中危PTE占30%~50%,病死率3%~15%,其余为低危PTE,病死率<1%。急性PTE治疗过程中,高危患者进行溶栓治疗可以有效地开通血管,降低病死率,而血流动力学稳定的非高危(中低危)患者仅需要抗凝治疗,对于其中存在右心功能不全而无休克的中危患者是进行溶栓治疗还是单纯抗凝治疗需要对患者进行进一步危险分层,这种危险分层将有助于针对不同的患者选择最佳的诊断措施及治疗方案。

1. 临床评分法:基于患者临床表现进行积分可以帮助医师对急性PTE患者预后进行评估。肺栓塞严重

指数(PESI)是应用较为广泛的急性PTE临床预后评分方法^[4]。采用包括患者年龄、性别、并发症(癌症、心力衰竭和慢性肺部疾病史)及PTE严重程度(脉搏 ≥ 110 次/min、动脉收缩压 < 100 mm Hg、呼吸频率 ≥ 30 次/min、体温 < 36 °C、神志改变和脉搏血氧饱和度 $< 90\%$)11项指标加权积分法,PESI评分居于I(≤ 65 分)和II级(66~85分)的为低风险患者(30d病死率分别是1.1%和3.1%),而IV级及以上(≥ 106 分)为高风险患者,病死率可达10%以上。其不足是指标多计算较为繁琐。Donzé等^[5]对PESI进行了简化(sPESI),采用六个同样加权变量(每项1分):年龄 > 80 岁、癌症病史、慢性心或肺部疾病史、脉搏 ≥ 110 次/min、动脉收缩压 < 100 mm Hg和脉搏血氧饱和度 $< 90\%$ 。0分为低危, ≥ 1 分为高危。sPESI无论对低危还是高危急性PTE患者30d病死率的预测价值均与PESI是等同的。

2. 右心功能检测:心脏超声作为有效而准确的无创检查,可以客观地评价右心室扩张情况和室间隔与右心室壁的运动情况和估测肺动脉收缩压,从而判断是否存在右心功能不全(RVD)或右心衰竭,因此大多数研究应用超声心动图检查来判断患者右心功能的状态^[6]。不同研究用来判断右心功能不全的指标不同。Kreit等^[7]采用定性标准为右心室壁活动呈轻、中或重度减弱;定量标准为右心室扩大(右心室舒张末期内径 > 30 mm 或其与左心室舒张末期内径比值 > 1)和(或)肺动脉高压(动脉收缩压 > 30 mm Hg或平均肺动脉压 > 20 mm Hg)。Konstantinides等^[8]用舒张末横径或容积RV/LV > 0.9 或 0.6 提示右心功能不全或右心负荷增加。在多排CT心脏四腔切面上,除了可视化的肺血管内血栓,还可测量舒张末容积RV/LV来评价RVD。心脏超声和多排CT对RVD的评判标准需要进一步统一,使得各项研究具有可比性。此外,血液循环利钠肽由于急、慢性心力衰竭的神经内分泌激活而增高,是反映心力衰竭程度的敏感指标。13项研究的荟萃分析1132例急性PTE发现,51%的患者脑钠肽(BNP)或N-终端(NT)-proBNP的浓度升高,这些都与住院患者早期死亡和并发症发生有一定关系^[9]。

3. 心肌损害标志物检测:急性PTE由于肺循环和右心后负荷的增加,导致心肌损伤和心肌损伤标记物

释放进入血液。研究发现50%的急性PTE患者心肌钙蛋白I或T(cTnI或cTnT)水平升高。一项荟萃分析^[10]研究了1998年至2007年发表的9个研究(cTnI 4个、cTnT 5个)共1985例血压正常的急性PTE患者,结果cTnI或cTnT升高组患者的病死率是二者正常组的4.26倍,表明心脏cTn可用于非高危急性PTE患者的进一步评估。近来开展了高敏法检测TnT(hsTnT)。研究结果^[11]显示基础hsTnT升高的患者其30d不良预后(死亡、需要应用儿茶酚胺药物维持血压、气管插管和心肺复苏)显著增加,其预测效力cTnI的2倍。另一项研究^[12]也提示用hsTnT对于排除血压正常的急性PE患者不良预后,其阴性预测值为98%,接近于sPESI的99%。另外心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)^[13]和生长和分化因子-15(GDF-15)^[14]在急性PTE心脏负荷过重和心肌缺血损害时也增加,并可能成为反映急性PTE导致心功能不全、心肌损伤和可能发生并发症的综合指标,需要进一步研究。为了提高心肌损害标志物在非高危急性PTE风险评估中的应用价值,最近有研究^[15]将其与心脏超声心动图(或CT)联合起来进行检测,具有同sPESI等效的识别高风险急性PTE的效力,并指导临床进行溶栓治疗,进而改善患者的预后。

二、急性PTE的初始治疗

1. 肝素抗凝:根据美国胸科医师学会(ACCP)修订的静脉血栓栓塞性疾病指南第九版推荐^[3],抗凝治疗适合于所有确诊的急性PTE患者;对于临床高度怀疑高、中危急性PTE患者亦应给予即刻抗凝治疗,而无需等待影像学确定诊断。有严重肾功能不全(肌酐清除率20~30 ml/min)、出血风险大、低血压、极度超重或体重过轻以及老年患者,宜首选静脉普通肝素抗凝。其他患者,可使用LMWH或磺达肝素,并按照体重调整剂量。使用LMWH或磺达肝素,采用皮下注射,通常无需进行抗凝治疗监测(如检测抗Xa因子水平),因而使用方便。有建议在中度肾功能损害需要常规进行抗凝监测,孕妇需间断监测。在这些情况下,抗Xa水平应在上午用药后4h进行。抗Xa检测必须分别对每次检测试剂进行校正。普通肝素或低分子肝素/磺达肝癸钠抗凝治疗应持续至少5d。在血流动力学稳定的患者应尽早开始口服抗凝剂(如华法林),最好在给肝素的同一天给药。一旦国际标准化比值(INR)连续2d达到2.0~3.0的治疗标准,即可停用肝素/磺达肝癸钠肝素。

2. 溶栓治疗:许多研究一致表明^[16],对于高危急性PTE患者溶栓治疗血栓栓塞有效地解决阻塞,并及时降低肺动脉压力和阻力,改善右心功能,增加心脏搏出量,恢复循环稳定。对于中危PTE,一项试验也

表现出溶栓治疗显著改善右心室功能,降低了住院期间紧急升级治疗。总体而言,90%的PTE患者溶栓治疗后取得明显疗效,临床改善改善和超声心动图观察到的最大效果在溶栓治疗后36h。一般而言,出现症状后48h内溶栓最为理想,在发病后6~14d内溶栓治疗仍然是非常有效。溶栓治疗最严重的并发症是脑出血,发生率为0.9%,在老年人及肾功能不全的患者中,其发生率可能会有所增加^[17],因此溶栓前要仔细询问溶栓的禁忌证,权衡出血获益风险。溶栓治疗的常用药物有链激酶、尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA),有关药物选择、剂量、给药方式以及溶栓禁忌证见2008欧洲心脏病学会急性肺血栓栓塞症诊断治疗指南^[1],此处不再赘述。

3. 外科手术或介入治疗:(1)肺动脉血栓摘除术:肺动脉血栓摘除术适应证是有溶栓治疗绝对禁忌证或溶栓治疗失败的高危PTE患者。最近的技术进步,体外心功能辅助设备的改进,特别是由于包括心脏外科医师在内的跨学科团队的早期介入,使得高危PTE患者在循环崩溃之前接受手术治疗,肺动脉切开取栓术成功率大大提高,病死率降到23%以下^[18]。

(2)肺动脉导管去栓:作为外科手术的一种替代疗法治疗高危PTE患者,也可能选择性用于中危PTE患者。有溶栓治疗绝对禁忌证时,采用导管进行碎栓、流变取栓、吸栓或旋转血栓切除等方法清除肺内血栓。如果没有绝对的禁忌证,还可采用常规导管溶栓。有人对导管为基础的干预方法和技巧进行了系统综述,尽管证据至今大多是非随机对照的单中心研究结果,但其疗效令人振奋^[19]。另外药物机械溶栓治疗也已开始应用于临床。目前两个多中心临床试验分别在欧洲和在美国进行,以决定低剂量超声增强导管输送溶栓剂对于中危PTE的疗效和安全性。

(3)腔静脉过滤器:可以被用作预防PTE的一种手段。然而,其安全性和有效性迄今尚没有定论。抗凝治疗可以非常有效地防止血栓栓塞的复发。一项荟萃分析,经肝素和华法林治疗后,最初3个月致死性PTE的发生率为0.3%~1.3%^[20]。另有一项研究显示,无论是否接受溶栓治疗,腔静脉过滤器治疗可以显著降低高危急性PTE的病死率^[21]。近年来,可回收下腔静脉过滤器由于拆除方便,已经逐渐用于具有抗凝禁忌证或虽经有效抗凝治疗仍然复发的VTE患者^[3]。

三、对急性PTE初始治疗策略的调整

对于大多数血压正常的PTE患者来说,低分子量肝素或磺达肝癸钠具有足够的初始治疗效果。溶栓治疗可选择性地用于有右心室功能不全或心肌损伤证据

的患者,尤其是患者同时出现急性呼吸衰竭和(或)高死亡风险(例如慢性心肺疾病导致原有心肺储备功能降低),又没有溶栓禁忌证时。对于中危PTE患者最近初步研究提出,低剂量的溶栓(标准剂量的rt-PA减半)可降低PTE的复发率和持续性肺动脉高压,疗效与常规剂量相同,而不良反应(出血例次)减少^[22]。临床急性溶栓的适应证有:急性心肌梗死、急性缺血性卒中和急性PTE。针对此3种适应证,临床一直在试图减小溶栓剂的剂量以减小出血的风险。但目前证明较低剂量仍能保持同样疗效的报道都来自亚裔人口^[22-23]。所以,这项研究的结论虽然可能适用于国内临床,但要在世界范围推广还需更进一步的研究证实,特别是在非亚裔人群。最近一项大型国际多中心随机对照研究^[24]验证给予次大面积急性PTE患者(超声心动图或CT检测右心室功能不全,加上cTn增加提示有心肌损伤)早期溶栓治疗是否会受益,主要观察指标住院7d的全因病死率和休克,同时还在进行6个月和2年的跟踪随访,我们期待着研究结果。对于血压正常的患者无严重并发症或右心功能不全的患者属于低危险群(PESI评分为I~II级),早期出院或直接进行门诊治疗,VTE的复发率和大出血的发生率均是相近的^[25]。

四、抗凝药物

1. 维生素K拮抗剂:在世界范围内,维生素K拮抗剂如华法林(学名苜蓿丙酮香豆素)、醋硝香豆素和苯丙香豆醇等仍然是治疗PTE的主要抗凝制剂。例如,在2010年,美国有超过25万张华法林处方。维生素K拮抗剂的不足之处剂量调节困难,如有报道大约三分之一的65岁以上的PTE患者需要紧急住院治疗与华法林的不良事件有关^[26]。由于应用华法林后出血风险较大,其临床应用还是受到一定限制的。

通过对患者进行集中管理和摸索华法林用药技巧可以提高用药其安全性,降低用药风险。如INR超出范围,应微量调节华法林剂量而不应该大剂量调整。另外,补充维生素K可以提高患者对于华法林抗凝作用的稳定性^[27]。研究还发现快速基因药理学测试可能增加华法林剂量调节的精确度。迄今,至少发现两个基因的变化可能与至少30%华法林的剂量不稳定性有关。一个基因决定细胞色素CYP2C9的代谢,这个肝脏同工酶将华法林的S活性体转化为无活性形式,另外一个基因决定维生素K环氧化物还原酶(VKORC1)的活性,VKORC1是形成有活性维生素K的重要酶^[28]。在网站www.warfarindosing.org,输入患者的基因型和临床信息,系统就会对此数据进行整合,给出华法林建议剂量。一项随机试验比较基于基因药理学剂量与

标准治疗剂量华法林的临床疗效,共纳入了1866例患者进行队列研究。结果基于基因药理学剂量组1个月时INR值超范围发生率降低10%,主要是减少了INR值过低(≤ 1.5),深静脉血栓形成率降低也低了66%。基于基因药理学剂量患者INR居于治疗范围内(1.5~4)检测次数高于常规治疗组,1个月时分别为69%与58%,3个月分别为71%和59%^[29]。

2. 新型口服抗凝药:新的口服抗凝剂以特定的凝固酶为靶点,其特征是起效快,抗凝作用确切,与药物或食物相互作用可能性小。这些药物药代动力学稳定,不需要常规实验室凝血功能检测,可以处方规定固定剂量。已完成治疗VTE的3期临床试验药物中,利伐沙班竞争性结合激活X因子,而达比加群则直接抑制凝血酶。

口服利伐沙班爱因斯坦研究(EINSTEIN)研究方案探讨口服单药利伐沙班治疗有症状的静脉血栓栓塞的疗效和安全性(替代注射肝素和华法林)。爱因斯坦研究包括三个子实验^[30-31],急性DVT早期与延续治疗,急性PTE的治疗(EINSTEIN-PE)。在EINSTEIN-PE研究中,纳入了4832例急性PTE患者。利伐沙班组患者VTE复发率为2.1%,标准治疗(依诺肝素/华法林)为1.8%。利伐沙班疗效不劣于标准治疗。两组患者出血事件的发生率相近(分别为10.3%和11.4%),但大出血的发生率利伐沙班组低于标准治疗组(分别为1.1%和2.2%, $P=0.003$),特别的脑出血利伐沙班有1例,而标准治疗组有10例。因此,爱因斯坦试验的结果支持使用利伐沙班作为单药治疗急性PTE。

达比加群也有很好的预防VTE复发的作用,疗效不低于华法林。RE-COVER研究^[32]入选2564例患者,21%的患者仅有PTE,其余是DVT伴有或不伴有PTE。两组肠外抗凝治疗时间平均10d。主要疗效比较达比加群不劣于华法林(复发率分别为2.4%和2.1%),两个组的大出血的发生率是相同的(达比加群为1.6%,华法林1.9%),达比加群没有发生颅内出血,而华法林有3例,但出血总发生率达比加群组高于华法林组(16% vs. 22%)。RE-COVER研究支持经初期肠外抗凝后,采用固定剂量口服达比加群治疗急性DVT和PTE。

五、复发风险评估和最佳抗凝时间确定

治疗PTE患者的最常见的困境是抗凝治疗的最佳持续时间确定。目前国际指南^[3]推荐手术或单一非手术因素引发的PTE其抗凝治疗的疗程是3个月,诱发原因不明的PTE患者抗凝治疗3个月后将需要评估是否延长抗凝治疗时间。但PTE抗凝治疗停药后复发率是

相当高的。有报道一组 1626 例初治近端肢体 DVT 或 PTE 患者, 停药后累积 1、3、5、10 年的复发率分别为 11%、20%、29% 和 40%^[33], 复发的高危人群形成血栓的病因不明或被称为特发性。因此, 许多患者的治疗实际上是处在一个“不确定地带”, 需要个性化评估, 以决定抗凝治疗的最佳持续时间^[34]。这个“个体化”需要临床医师对患者进行复发因素评估, 对于高复发风险人群, 应给予更长时间或终生抗凝剂治疗。

是什么决定了急性 PTE 的复发风险? 在一组的 929 例患者, 其中有 19% 的患者停用抗凝后复发(时间中位数为停药后 43 个月), 最重要的危险因素是特发性(不明病因)的、男性、近端 DVT、小腿 DVT 合并 PTE 和 D-二聚体水平升高^[35], 而单独有血栓倾向的患者其 VTE 复发率并不增加。其他研究发现危险因素还包括体重超重、急性肺栓塞后出院后持续性右心室功能不全、制动、癌症、慢性阻塞性肺疾病、低高密度脂蛋白胆固醇血症或有血栓性疾病家族史等^[36]。

在最近的研究者发起的, 双盲研究中, 口服抗凝药后 6~18 个月完成了第一个首次发生 VTE 治疗后随机分配到阿司匹林或空白对照组, 阿司匹林的用法是每日 100 mg, 持续 2 年。结果 2 组的复发例数分别是 28 例(6.6%/年)和 43 例(11.2%/年)(危险系数为 0.85, 95% CI: 0.36~0.93)^[37]。与动脉血栓相比, 静脉血栓时血小板数较少作用亦较小, 但其参与聚磷酸盐、微粒和炎症介质的释放, 并通过中性粒细胞相互作用产生 DNA-组蛋白-颗粒组成复合物。虽然阿司匹林所提供的保护作用不如维生素 K 拮抗剂和新的口服抗凝剂, 但如果这些结果得到更大规模临床试验的支持, 阿司匹林可能在具有高出血风险 VTE 治疗后预防复发中具二线药物位置。

六、小结

综上所述, 在过去二十年里, 虽然急性 PTE 病死率呈下降趋势, 但其依然是严重的医疗健康问题, 威胁着人们的健康。快速和准确的风险分层是非常重要的, 以确保患者得到最高质量的医疗救护。首先应该区分高危、中危和低危 PTE, 高危患者需要立即溶栓、外科手术或介入肺血管再通治疗, 中危患者需要进一步分层, 死亡风险高的患者亦可能从溶栓治疗中受益, 抗凝治疗适合于所有急性 PTE 患者。维生素 K 拮抗剂用药技巧的改进和基因药理学发展提高了用药安全性。新型口服非维生素 K 拮抗剂给患者的临床治疗带来了方便。PTE 复发风险评估、最佳抗凝时间确定以及二级预防药物的确定, 将有助于化解有关急性 PTE 抗凝治疗最佳持续时间的争论。

参 考 文 献

- [1] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, 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). *Eur Heart J*, 2008, 29: 2276-2315.
- [2] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 1788-1830.
- [3] Kenron C, Aki 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 Guideline. *Chest*, 2012, 141: e419S-e494S.
- [4] Donzè J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*, 2008, 100: 943-948.
- [5] Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 2010, 170: 1383-1389.
- [6] Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*, 2008, 29: 1569-1577.
- [7] Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*, 2004, 125: 1539-1545.
- [8] Konstantinides S. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol*, 2005, 20: 496-501.
- [9] 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. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178: 425-430.
- [10] Jimenez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2009, 136: 974-982.
- [11] Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2010, 31: 1836-1844.
- [12] Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the highly sensitive troponin T assay and the simplified Pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*, 2011, 124: 2716-2724.
- [13] Dellas C, Puls M, Lankeit M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 2150-2157.
- [14] Lankeit M, Kempf T, Dellas C, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 1018-1025.
- [15] Lankeit M, Gomez V, Wagner C, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest*, 2012, 141: 916-922.
- [16] Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*, 2004, 110: 744-749.
- [17] Stein PD, Matta F, Steinberger DS, et al. Intracerebral hemorrhage with thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Am J Med*, 2012,

- 125: 50-56.
- [18] Stein PD, Matta F. Case fatality rate with pulmonary embolism for acute pulmonary embolism. *Am J Med*, 2012, 125: 471-477.
- [19] Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheterdirected therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, 20: 1431-1440.
- [20] Carrier M, Le GG, Wells PS, et al. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*, 2010, 152: 578-589.
- [21] Stein PD, Matta F, Keyes DC, et al. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med*, 2012, 125: 478-484.
- [22] 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. *Chest*, 2010, 137: 254-262.
- [23] Ross AM, Gao R, Coyne KS, et al. A randomized trial confirming the efficacy of reduced dose recombinant tissue plasminogen activator in a Chinese myocardial infarction population and demonstrating superiority to usual dose urokinase: the TUCC trial. *Am Heart J*, 2001, 142: 244-247.
- [24] The PEITHO Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J*, 2012, 163: 33-38.
- [25] Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 2011, 378: 41-48.
- [26] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2002-2012.
- [27] Sconce E, Avery P, Wynne H, et al. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood*, 2007, 109: 2419-2423.
- [28] Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30: 375-386.
- [29] Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation*, 2012, 125: 1997-2005.
- [30] Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499-2510.
- [31] Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-1297.
- [32] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2342-2352.
- [33] Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica*, 2007, 92: 199-205.
- [34] Goldhaber SZ, Piazza G. Optimal duration of anticoagulation after venous thromboembolism. *Circulation*, 2011, 123: 664-667.
- [35] Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*, 2010, 121: 1630-1636.
- [36] Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1959-1967.
- [37] Becker RC. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2028-2030.

(收稿日期: 2013-06-05)

(本文编辑: 张岚)

朱光发, 习昕. 急性肺血栓栓塞症危险分层与治疗研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7 (15): 6783-6787.

中华医学会