

冠心病合并肺血栓栓塞症诊治策略

熊长明 胡恩慈

冠心病是人类健康的主要杀手,随着全球化进程的加速,心脑血管病已经开始在发展中国家蔓延,成为世界第一位死亡原因。静脉血栓栓塞症(venous thrombo embolism, VTE)的发生率仅次于急性冠状动脉综合征和脑卒中,是第三大常见的心血管疾病^[1]。VTE包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞症(pulmonary thrombosis embolism, PTE),致残率和死亡率较高。PTE临床表现无特异性,临床症状、心电图、心肌酶学指标的变化和表现往往与冠心病甚至急性心肌梗死类似,临床工作中极易漏诊和误诊;此外,急性心肌梗死的患者可以合并DVT。冠心病(或急性心肌梗死)合并PTE也不少见,近年来,有越来越多的有关冠心病合并PTE的个案报道^[2-3],但因未引起足够重视,往往导致临床误诊和漏诊,延误了治疗。PTE和冠心病(包括急性心肌梗死)虽然均属于血栓性疾病,但因血栓形成的病理生理机制和表现不同,导致的结局事件亦不相同,因此两种疾病的处理既有相似之处,亦有很多不同之处。当患者同时并存两种疾病时,无疑增加了诊断和处理的难度。提高冠心病合并PTE的诊治水平具有重要意义。

一、流行病学现状

据世界卫生组织2006年公布,全球每年心血管疾病死亡达1670万人,占总死亡的29.2%,其中因冠心病死亡720万人,脑血管疾病死亡550万人,高血压和其他心脏病死亡390万人,冠心病成为全球的主要死亡原因。

PTE发病率高,2003年有学者^[4-5]在静脉血栓栓塞VTE的流行病学研究中,综合美国多家医学中心相关研究结果和高加索人VTE发病率的报道,将年龄、性别作标准化处理,得出美国首次症状性VTE的年发病率约为(71~117)/100000,其中2/3的患者表现为DVT,约1/3为PTE。在美国,由VTE导致的死亡率保守估计

为每年100000~180000人。

国内的一项回顾性多中心登记注册研究报道了住院患者中PTE所占比例^[6],收集1997~2008年疑似PTE患者的病例资料进行分析,结果表明16972182例住院患者中,确诊PTE患者为18206例,年发生率为0.1%,男性总的PTE发病率为0.2%,高于女性的0.1%,北方发病率高于南方。在所有PTE患者中,50岁及以上患者占70.3%。

目前,尚无冠心病合并PTE流行病学资料,仅有散发病例报道。阜外心血管病医院2007年至2012年5年间共收治冠心病患者102359例,PTE1516例,其中冠心病合并PTE患者253例,占全部冠心病住院患者的0.25%,占全部PTE住院患者的16.7%,表明两者合并存在较为常见。急性心肌梗死患者中DVT的发生率很高,约5%~35%,冠状动脉搭桥术后DVT发生率为3%~9%,可能由于患者活动受限、卧床时间长、外科或介入术后的人工压迫或加压包扎、术肢制动、部分患者进食少、血容量不足、血流缓慢等均使血栓形成的风险增加,患者下床活动早期血栓易脱落形成急性PTE。阜外心血管病医院1991年报道在900例连续的心肺血管疾病尸检中,发现肺段动脉以上较大血栓阻塞100例(占同期尸检的11%),其中冠状动脉粥样硬化性心脏病占4%^[7]。

二、发病机制与危险因素

传统上认为静脉血栓和动脉血栓是由不同原因导致的两种性质不同的疾病。但是它们存在某些共同的发病机制,如内皮细胞应激、血小板和白细胞活化等^[8]。

越来越多的证据表明,动脉血栓与静脉血栓的存在相关性,如一些导致动脉血栓的传统危险因素同样也是引起VTE的危险因素^[9]。如年龄、肥胖、血脂异常、高血压、糖尿病、吸烟及一些可以引起血液高凝状态的特殊情况,如抗磷脂抗体综合征、高同型半胱氨酸血症^[10]。一些遗传因素也被证明同时与静脉和动脉血栓有关,如V因子突变、凝血素G20210A突变,但这两种情况下发生VTE的危险是动脉血栓的10倍^[11]。临床上有证据表明症状性动脉血栓的患者发生VTE的风险增加^[12],而那些临床确诊VTE的患者,尤其是无诱发因素的VTE患者,其发生动脉血栓的风险增加^[13]。因此,动脉与静脉血栓的相关性表明冠心病和PTE常可

以合并存在, 值得临床医师的重视。

三、冠心病合并 PTE 的诊断

冠心病临床上非常常见, 较容易发现和诊断。PTE 临床表现不典型, 医师诊断意识不高, 容易漏诊和误诊, 由于 PTE 常表现为活动后胸闷、气短, 心电图出现 ST-T 改变, 而且两个疾病均好发于老年患者, 因此临床上 PTE 极易误诊为冠心病。因此当患者并存两个疾病时时, 更难诊断。“胸痛+心电图异常”除考虑冠心病、心绞痛、心肌梗死外, 必须把 PTE 作为鉴别诊断的疾病。当临床上疑诊或确诊为冠心病的患者, 如出现以下情况, 需考虑合并 PTE 的可能性, 并进行相应的筛查。

1. 病史: 冠心病患者有 VTE 史, 或存在 DVT 以及一些 VTE 的危险因素, 如骨科手术、恶性肿瘤、长期制动状态等。

2. 症状: (1) 用冠心病不能解释的胸闷、气短, 冠心病可以表现为心肌缺血的等同症状, 如劳力性胸闷、憋气等, 当冠心病患者经过全面的药物和介入治疗仍然存在上述症状者, 应当警惕 PTE, 并进行血气分析、D-二聚体、超声心动图、肺动脉 CT 造影或核素肺通气灌注扫描等检查。(2) 胸痛: PTE 时常为胸膜性胸痛, 与呼吸有关, 少数为心绞痛样痛, 若胸痛与患者平时发生的劳力性心绞痛性质不同, 如非劳力因素诱发、胸痛呈持续性, 休息后不缓解, 或与呼吸有关时需考虑合并 PTE。(3) 晕厥: 冠心病合并恶性心律失常或心率过缓时也会有晕厥发生, 此时如果患者有 PTE 危险因素, 如 DVT、骨折、手术史等, 需排除 PTE 的可能。

3. 体格检查: 若冠心病患者出现如下情况, 要考虑是否合并 PTE: 颈静脉充盈或搏动、肺部可闻及哮鸣音和(或)细湿啰音, 有胸腔积液的相应体征、剑突下搏动、肺动脉瓣区第二音亢进或分裂以及单侧或双侧下肢水肿、下肢静脉曲张等表现。

4. 辅助检查: (1) 动脉血气分析: 与冠心病或心肌梗死病情不相符的低氧血症, 要警惕合并 PTE 的可能。(2) D-二聚体: 急性心肌梗死时 D-二聚体也会有所增高, 但多为轻度升高。D-二聚体对于急性 PTE 诊断的敏感性达 92%~100%, 但其特异性较低, 仅为 40%~43%, 高龄、妊娠、肝硬化、心力衰竭、心肌梗死、感染等均可以出现不同程度的 D-二聚体升高。D-二聚体阴性可以排除低危急性 PTE。对于稳定冠心病患者出现 D-二聚体升高, 应常规进行 PTE 的筛查。(3) 肌钙蛋白: 心肌梗死时, 血清中肌钙蛋白 T (cTnT) 或肌钙蛋白 I (cTnI) 增高, 且有动态变化过程。值得注意的是急性 PTE 也可以出现心肌损伤标志物轻度升

高, 而且往往表示患者病情较为严重。(4) 心电图: 心电图是疑诊急性 PTE 的重要线索, 也可成为误诊为冠心病的“罪魁祸首”。急性 PTE 特别是大面积 PTE 常出现类似冠心病特别是心肌梗死的 ECG 表现, 如 V1~4 T 波倒置、甚至 ST 段抬高等^[14]。程显声等^[15]报道 42.3% 的急性 PTE 患者 ECG 表现为 V1~4 T 波倒置。Ferrari 等^[16]报道胸前导联 V1~4 T 波倒置与急性 PTE 的严重程度有较好的相关性, 85% 的大面积 PTE 患者出现 V1~4 T 波倒置, 而 19% 的非大面积 PTE 患者 ECG 表现为 V1~4 T 波倒置。这种 ECG 变化易导致急性 PTE 误诊为非 ST 段抬高心肌梗死。当冠心病患者出现以下心电图表现时需要警惕 PTE: QRS 电轴右移或右偏、S_IQ_{III}T_{III}型(第 I 导联 S 波变深, 第 III 导联出现 Q 波和 T 波倒置)、胸前导联 V1~4 及 II、III、aVF 导联 T 波倒置、顺钟向转位、完全性或不完全性右束支传导阻滞和窦性心动过速等。

5. 超声心动图: 多数急性 PTE 患者超声心动图可以发现右心扩大、肺动脉高压, 因此当冠心病患者超声心动图提示存在上述表现时, 必须进行 PTE 的相应检查。

四、冠心病合并 PTE 的治疗

冠心病(心绞痛或心肌梗死)与 PTE 同属于血栓性疾病, 早期溶栓或抗凝治疗对改善预后具有重要的意义。但因两种疾病血栓形成机制不同, 导致其血栓性质不同, PTE 为静脉血栓, 而心肌梗死为动脉血栓, 此外, 两种血栓疾病所造成的相应器官损害的后果不同, 这些使得冠心病和 PTE 在溶栓或抗凝的治疗药物种类、药物剂量、时间窗的选择方面均有差异。冠心病患者需要长期抗血小板治疗以减少冠状动脉事件, 特别是 PCI 术后患者, 而 PTE 患者需要口服抗凝剂(华法林等)促进肺血栓溶解, 防止静脉血栓复发。因此, 当冠心病合并 VTE 时, 往往使得病情复杂, 处理棘手。由于缺乏相应的诊疗规范, 医师常处于两难境地, 此时需要平衡血栓形成或栓塞与出血的风险。

目前有关冠心病、心肌梗死和 PTE 各自的抗栓治疗策略国内外均根据大量的循证医学证据制定了相应的指南, 在此不再赘述。但冠心病(心绞痛或心肌梗死)并发 PTE 时, 如何抗栓治疗目前尚无循证医学依据和相应的指南, 笔者根据文献以及临床实践经验, 提出自己的一些不成熟的看法, 仅供临床医师参考和批评指正。此外, 冠心病合并 PTE 抗凝治疗与冠心病合并房颤的抗凝治疗有某些相似之处, 而后者国内外均已制订了规范的抗栓治疗指南, 可以借鉴。

当患者存在冠心病合并 PTE 时, 首先要根据患者的病情轻重, 分清主次矛盾, 权衡抗栓治疗获益和出

血的风险,进行个体化抗栓治疗。

1. 急性冠状动脉综合征合并急性 PTE: 急性 ST 段抬高心肌梗死合并急性 PTE 时静脉溶栓治疗可以尽早溶解(肺动脉和冠状动脉内)血栓,恢复(肺动脉和冠状动脉)血流灌注,对两种疾病均有益处,因此如无特殊情况,应避免急诊 PCI 治疗。对于非 ST 段抬高心肌梗死合并急性 PTE,如急性 PTE 属于高危患者仍应首选择药物溶栓治疗,再序贯抗凝和兼顾抗血小板治疗,如属于中、低危急性 PTE 患者,选择阿司匹林、氯吡格雷和华法林三联抗栓治疗,若出血风险高,则采用华法林加阿司匹林双联治疗,因为有证据显示华法林加上阿司匹林与单独使用阿司匹林相比,可以有效减少急性冠状动脉综合征之后发生的心肌梗死($RR=0.69$)和卒中($RR=0.56$)^[17],初始还需要联用低分子量肝素,因此特别需要警惕出血,并告知家属。

2. 稳定冠心病合并急性 PTE: 严格按照急性 PTE 指南进行处理,此时为减少出血风险,应避免联用阿司匹林。

3. 冠心病拟行支架置入术合并急性 PTE: 除非紧急支架置入,否则均应优先按指南处理急性 PTE,并联用阿司匹林,并尽可能完成 PTE 的抗栓治疗 3 个月后,再行支架置入,如冠心病病情不允许,那应该尽可能置入裸金属支架,以缩短三联抗栓治疗时程,减少出血。研究表明三联治疗(阿司匹林、氯吡格雷、VKA)抗栓治疗出血事件的发生率在 30 d 后是 2.6%~4.6%,12 个月增加到 7.4%~10.3%^[18]。所以,短期使用三联疗法风险效益比值可以接受,其出血风险较低。短期(4 周)使用三联疗法后,可以选择华法林合并阿司匹林或华法林合并氯吡格雷的二联疗法 12 个月,后续治疗参考稳定冠心病合并 PTE 的治疗方案。

4. 冠心病合并 PTE 的长期抗栓治疗: 冠心病患者需要长期抗血小板治疗,而 PTE 患者的抗凝治疗时程根据引起静脉血栓形成的危险因素和复发风险的不同而不同。(1)对于存在短期可消除的危险因素的首次发作 PTE 患者,一般来说,建议抗凝治疗至少维持三个月,而 PTE 危险因素长期存在的患者需要长期抗凝治疗。(2)对于首次发生的不明原因 PTE,抗凝治疗应至少维持 6 个月,如果患者 PTE 复发风险高,而出血风险小,且愿意接受长期抗凝治疗,建议无限期的抗凝治疗,并定期评估患者的获益与复发和出血风险。(3)对于复发的 PTE 患者推荐无限期抗凝。笔者认为,冠心病合并 PTE 的长期抗栓治疗在一定程度上可以参考最新的冠心病合并房颤的某些治疗建议。如稳定期的冠心病合并房颤,可以只采用华法林抗凝,加上阿

司匹林只会增加出血风险而不会减少心血管事件,如心肌梗死^[19]。研究数据表明维生素 K 拮抗剂用于冠心病的二级预防有效,其作用亦不次于阿司匹林^[18]。

5. 阿司匹林能否用于冠心病抗血小板治疗,又具有预防静脉血栓形成的作用:前文已述,对于稳定冠心病合并 PTE 患者建议长期华法林抗栓治疗兼顾两个疾病。但应用华法林抗凝治疗具有安全窗窄、出血风险高、需要经常监测抗凝指标、受药物食物影响大等缺点,使得不少患者不愿意长期服用华法林,而停止抗栓治疗。而阿司匹林使用方便,相对安全,不需要监测,人们不禁想到能否应用阿司匹林来预防静脉血栓的复发,又兼顾了冠心病的抗血小板治疗?近期发表的两个临床试验评估了阿司匹林在预防静脉血栓复发中的价值,值得关注。

华法林和阿司匹林(WARFASA)研究^[20]分析中共纳入 402 例患者,结果显示与安慰剂组相比,阿司匹林(每天 100 mg)可使静脉血栓栓塞复发率下降 42% (6.6% vs. 11.2%, HR 0.58; 95% CI 0.36~0.93),然而,与安慰剂治疗组相比,阿司匹林治疗组发生动脉性事件的患者稍多(8 例 vs. 5 例),阿司匹林治疗组主要血管性事件的次要终点(静脉血栓栓塞、心肌梗死、卒中、或心血管性死亡)发生率无显著减少(HR 0.67; 95% CI 0.43~1.03; $P=0.06$)。

阿司匹林预防静脉血栓栓塞(ASPIRE)研究^[21],纳入了 822 例患者,结果显示与安慰剂组相比,阿司匹林治疗组中静脉血栓栓塞复发率无显著性下降(6.5%/年 vs. 4.8%/年, HR 0.74; 95% CI 0.52~1.05; $P=0.09$)。然而,阿司匹林治疗组动脉血栓栓塞发生率仅是安慰剂组的一半(10 例 vs. 19 例),阿司匹林与主要血管性事件发生率的显著性下降相关(HR 0.66; 95% CI 0.48~0.92; $P=0.01$)。

综合两项试验的数据发现,阿司匹林使静脉血栓栓塞复发率下降了 32% (HR 0.68; 95% CI 0.51~0.90; $P=0.007$),主要血管性事件发生率下降了 34% (HR 0.66; 95% CI 0.51~0.86; $P=0.002$)。

这些研究将会对临床实践产生怎样的影响?对于稳定冠心病合并 PTE 患者至少要接受 3 个月的华法林初始抗凝治疗,以避免早期复发的高风险。如果此后患者希望中止抗凝治疗,不妨转为阿司匹林 100 mg/d,这样既可以降低 PTE 复发,也可以减少冠心病血栓事件,而且可能有助于避免停用口服抗凝药物(华法林)之后短期内的静脉血栓复发的高风险。

临床实践中,对于已完成初始华法林抗凝治疗的冠心病合并静脉血栓栓塞患者,特别是静脉血栓复发低危患者,如果不愿意接受华法林长期应用,可以选

择阿司匹林(每天100 mg)。

参 考 文 献

- [1] Heit JA, Cohen AT, Anderson FA. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood*, 2005, 106: 267A.
- [2] 张向峰, 朱光发, 刘双. 肺血栓栓塞症合并冠心病患者疾病特点及临床干预的初步研究. *中国全科医学*, 2011, 14: 3577-3579.
- [3] 徐燕, 宋雷, 陈立新. 急性冠状动脉综合征合并急性PTE37例临床分析. *临床荟萃*, 2010, 1: 37-39.
- [4] Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*, 1991, 151: 933-938. 2025141
- [5] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*, 1998, 158: 585-593. 9521222
- [6] 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. *PLoS One*, 2011, 6: e26861. 22069474
- [7] 阮英茆, 程显声, 司文学, 等. 心肺血管病并发较大肺动脉血栓阻塞100例尸检的临床病理分析. *中华结核和呼吸杂志*, 1991, 14: 5-7.
- [8] Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol*, 2008, 140: 488-495. 18275426
- [9] Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*, 2007, 33: 588-596. 17768691
- [10] Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*, 2003, 146: 948-957. 14660985
- [11] Ye Z, Liu EH, Higgins JP, et al. Seven hemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66155 cases and 91307 controls. *Lancet*, 2006, 367: 651-658. 16503463
- [12] Eliasson A, Bergqvist D, Bjorck M, et al. Incidence and risk of venous thromboembolism in patients with verified arterial thrombosis: a population study based on 23 796 consecutive autopsies. *J Thromb Haemost*, 2006, 4: 1897-1902.
- [13] Klok FA, Mos IC, Broek L, et al. embolism Risk of arterial cardiovascular events in patients after pulmonary. *Blood*, 2009, 114: 1484-1488. 19549987
- [14] 熊长明, 倪新海, 柳志红, 等. 急性PTE酷似ST段抬高急性心肌梗死1例报告及文献复习. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29: 647.
- [15] 程显声, 程芮, 马秀平. 心电图在急性PTE诊断中的应用. 程显声, 主编. *肺动脉栓塞文集*. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 136-147.
- [16] Ferrari E, Imbert AI, Chevalier T, et al. The ECG in pulmonary embolism, predictive value of negative t waves in precordial leads-80 case reports. *Chest*, 1997, 111: 537-543. 9118684
- [17] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med*, 2005, 143: 241-250. 16103468
- [18] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the EuroPTEan Society of Cardiology(ESC). *Eur Heart J*, 2010, 12: 1360-1420.
- [19] Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, et al. SPORTIF Investigators. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J*, 2006, 152: 967-973.
- [20] Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1959-1967. 22621626
- [21] Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1979-1987. 23121403

(收稿日期: 2013-04-03)

(本文编辑: 张岚)

熊长明, 胡恩慈. 冠心病合并肺血栓栓塞症诊治策略 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (15): 6788-6791.