

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.15.029

网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210803.1817.004.html(2021-08-04)

中高危及急性肺栓塞初始溶栓与抗凝治疗的疗效与安全性的系统评价与 meta 分析^{*}

付文海,黎岳鑫,陈泱晓,陈扬帆,任 妮,江 倩,马 冉,王 涛,王欣妮,张挪富,刘春丽[△]
(广州医科大学附属第一医院呼吸内科,广州 510120)

[摘要] **目的** 评价初始溶栓和抗凝治疗对中高危及急性肺栓塞患者的疗效及安全性。**方法** 计算机检索建库起至 2020 年 1 月收录于 PubMed、Cochrane Library、中国知网、Ovid、万方数据库、维普数据库的文献,收集纳入初始溶栓与初始抗凝治疗中高危及急性肺栓塞的随机对照试验数据及回顾性研究数据。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,用 RevMan5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 本文共纳入 10 项研究,1 561 例研究对象,其中初始溶栓组 759 例,初始抗凝组 802 例。meta 分析结果显示,初始溶栓治疗中高危及急性肺栓塞的有效率高于初始抗凝治疗 $[OR=3.19,95\%CI(2.01,5.05),P<0.001]$,复发率低于初始抗凝治疗 $[OR=0.21,95\%CI(0.05,0.83),P=0.030]$;初始溶栓与初始抗凝治疗中高危及急性肺栓塞的死亡率比较,差异无统计学意义 $[OR=0.65,95\%CI(0.26,1.63),P=0.360]$ 。初始溶栓治疗中高危及急性肺栓塞的主要出血事件、次要出血事件发生率均高于初始抗凝治疗 $[OR=5.36,95\%CI(3.25,8.84),P<0.001;OR=4.16,95\%CI(3.07,5.63),P<0.001]$ 。**结论** 与初始抗凝治疗相比,初始溶栓治疗可以提高治疗中高危及急性肺栓塞的有效率,降低复发率,可能增加出血的风险,且不能降低患者死亡风险。

[关键词] 急性肺栓塞;中高危;溶栓;抗凝;系统评价;meta 分析
[中图法分类号] R563.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)15-2653-08

Efficacy and safety of initial thrombolysis and anticoagulation treatment in moderate and high risk acute pulmonary embolism: a systematic evaluation and meta analysis^{*}

FU Wenhai, LI Yuexin, CHEN Yangxiao, CHEN Yanghang, REN Ni, JIANG Qian, MA Ran, WANG Tao, WANG Xinni, ZHANG Nuofu, LIU Chunli[△]
(Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of initial thrombolysis and anticoagulation therapy in patients with moderate and high risk acute pulmonary embolism. **Methods** The literatures in the PubMed, Cochrane Library, CNKI, Ovid, Wanfang data and VIP databases were retrieved by computer for collecting the data from the randomized controlled trials (RCTs) and retrospective studies on the initial thrombolysis *vs.* initial anticoagulation therapy in moderate and high risk acute pulmonary embolism from their establishment to January 2020. Two researchers independently screened the literatures, extracted the data and assessed the risk of bias of included studies. The meta analysis was then performed by using RevMan5.3 software. **Results** A total of 10 studies involving 1 561 subjects were included in this article, including 759 cases in the initial thrombolysis group and 802 cases in the initial anticoagulation group. The meta analysis results showed that the effective rate of the initial thrombolysis for treating moderate and high risk acute pulmonary embolism was higher than that of the initial anticoagulation treatment $[OR=3.19,95\%CI(2.01,5.05),P<0.001]$, and the recurrence rate in the initial thrombolytic treatment was lower than of the initial anticoagulant

^{*} **基金项目:**呼吸疾病国家重点实验室自主课题(SKLRD-MS-201901);广州医科大学高水平大学临床研究培育项目(B185004065);国家重点研发计划子课题(2016YFC0901500)。 **作者简介:**付文海(1999—),本科,主要从事肺动脉高压及肺栓塞方面的研究。 [△] **通信作者,** E-mail: chunli@gird.cn。

treatment [$OR=0.21, 95\%CI(0.05, 0.83), P=0.030$]. There was no statistically significant difference in the mortality rate of intermediate-high-risk acute pulmonary embolism between the initial thrombolysis treatment and initial anticoagulation treatment [$OR=0.65, 95\%CI(0.26, 1.63), P=0.360$]. The incidence rates of major bleeding events and minor bleeding events in the initial thrombolysis treatment were higher than those in the initial anticoagulation treatment [$OR=5.36, 95\%CI(3.25, 8.84), P<0.001$; $OR=4.16, 95\%CI(3.07, 5.63), P<0.001$]. **Conclusion** Compared with the initial anticoagulant therapy, the initial thrombolytic therapy can increase the effective rate for treating moderate and high risk acute pulmonary embolism, reduce the recurrence rate, possibly increase the risk of bleeding, moreover cannot reduce the risk of death.

[Key words] acute pulmonary embolism; intermediate-high risk; thrombolysis; anticoagulation; systematic review; meta analysis

肺栓塞是指各种栓子阻塞肺动脉或其分支的一组疾病或临床综合征的总称,包括肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞、肿瘤栓塞等,其中 PTE 为肺栓塞最常见的类型。我国 1997—2008 年全国肺栓塞登记注册研究表明,肺栓塞发生率为 0.1% ^[1]。近年国外流行病学研究表明肺栓塞的发病率为 $3.9\% \sim 11.5\%$ ^[2-3],且发病率逐年提高。近些年来,随着肺栓塞的深入研究、新型口服抗凝药的出现,肺栓塞的死亡率在下降^[4-6]。2008 年欧洲心脏病学会首次将急性肺栓塞进行危险分层,划分为低危组、中危组和高危组^[7]。2014 年对肺栓塞危险分层标准进行再次修订,其中根据右心功能及心脏生物学标志物水平将中危肺栓塞患者细分为中高危肺栓塞[超声心电图(TTE)或 CT 肺动脉造影(CTPA)]提示右心功能不全合并心脏生物学标记物[如肌钙蛋白、N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)等]水平升高和中低危肺栓塞[上述指标仅 1 项(或无)阳性]^[8-12]。目前国内外急性肺栓塞诊疗指南^[13-14]对于中高危及急性肺栓塞推荐初始抗凝治疗,但指南同时提出对于抗凝治疗效果欠佳的中高危肺栓塞可考虑溶栓治疗。因而对中高危及急性肺栓塞患者初始溶栓或初始抗凝治疗,临床上一直存在争议。近年来的大规模随机对照临床试验表明,初始溶栓治疗中高危及急性肺栓塞并不能降低患者死亡率且可能增加出血风险,但可以快速降低肺动脉压和改善右心室功能,而且能够防止血流动力学失代偿^[15]。是否采用溶栓治疗,启用溶栓治疗的时机尚不明确。本研究旨在针对中高危及急性 PTE 患者初始溶栓与初始抗凝治疗的疗效及安全性问题进行系统性回顾及 meta 分析,为中高危肺栓塞患者的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献来源

计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据库、维普

数据库、PubMed、Cochrane Library、Ovid 有关溶栓治疗和单纯抗凝治疗中高危及急性肺栓塞的文献,检索时限均从建库至 2020 年 1 月。采用关键词检索途径,外文文献检索关键词: pulmonary embolism AND (thrombolysis OR therapeutic thrombolysis OR thrombolysis, therapeutic OR streptokinase OR urokinase OR tenecteplase OR desmoteplase OR reteplase OR tissue plasminogen activator) AND (anticoagulation agents OR agents, anticoagulation OR warfarin OR rivaroxaban OR dabigatran OR apixaban OR edoxaban);中文文献检索关键词:肺栓塞与中危与溶栓与抗凝。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)确诊为中高危肺栓塞患者:根据肺动脉 CT 血管造影技术(CTPA)和(或)超声心电图确诊为右心功能不全;根据脑钠肽(BNP),N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP),血浆肌钙蛋白[包括肌钙蛋白 I(cTNI)和肌钙蛋白 T(cTNT)]检测确诊为心脏生物学标志物升高;(2)患者的性别、种族不限,年龄 18 周岁以上。

1.2.2 干预措施

溶栓组给予的溶栓药及抗凝组给予的抗凝药其种类、剂型、剂量不做特殊限制。

1.2.3 结局指标

(1)有效率。疗效的综合判定:①治愈,指呼吸困难基本消失,胸痛完全缓解,心脏超声和 CTPA 为治愈或基本治愈;②显效,指呼吸困难明显消失,胸痛明显缓解,心脏超声和 CTPA 显效;③进步,指呼吸困难改善,胸痛中度缓解,心脏超声和 CTPA 有效;④无效,指呼吸困难、胸痛无明显改善,心脏超声和 CTPA 无效;⑤恶化,指呼吸困难、胸痛等症状较前加重,心脏超声和 CTPA 恶化;⑥死亡(治愈、显效或进步均视为有效)。(2)复发率。(3)死亡率。(4)主要出血(主要出血:颅内出血或血流动力学受损且需要干预的出

血)。(5)次要出血(次要出血:需要干预,但不导致血流动力学受损的出血或其他出血)。

1.2.4 排除标准

(1)诊断标准不完全,不能诊断为中高危及肺栓塞的文献;(2)无主要结局指标的文献;(3)无法获取全文的文献;(4)尚未获得研究结果的文献;(5)重复发表的文献。

1.3 资料提取与质量评价

1.3.1 资料提取

两位研究员对检索的文献进行查重后,通过阅读标题和摘要后排除非相关研究,对潜在的相关研究通过阅读全文纳入符合要求的文献,对于产生分歧的文献通过与第三方独立研究者一起沟通、讨论后确定是否纳入。3 名研究者分别提取资料后统一核对,检查无误后方可录入分析。

1.3.2 质量评价

由 3 名研究者独立地根据《Cochrane 干预措施系统手册(第 5 版)》推荐的质量评价标准对纳入的随机对照试验进行评价:(1)随机序列的产生是否进行充分地描述,方法是否正确;(2)分配隐藏是否充分地描述,方法是否正确;(3)是否采用盲法,单盲、双盲或三盲;(4)有无失访或退出,如果有失访或退出,是否对其进行描述,判断对研究结果有无明显影响;(5)有无其他偏倚,如选择性偏倚、基线是否一致。如果上诉每一类偏倚均为低风险,则该研究存在的偏倚为低危(A 级);如果其中 1 类或多类风险为未知,则该研究存在的偏倚为中危(B 级);如果其中 1 类或多类风险为高危,则该研究存在的偏倚为高危(C 级)。根据《Newcastle-Ottawa Scale (NOS)文献质量评价量表》对纳入的回顾性研究进行质量评价。

1.4 统计学处理

采用 Review Manager5.3 软件对数据进行统计分析。首先对各研究的数据进行异质性检验,对有统

计学异质性的研究结果($P<0.05,I^2>50\%$)之间的合并分析采用随机效应模型;反之,无统计学异质性($P\geq0.05,I^2\leq50\%$),研究结果之间的合并分析采用固定效应模型。对结果测量的度量衡单位相同的分类变量采用比值比(OR),二者效应量均用 95%置信区间(95%CI)表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果

在数据库检索获得相关文献,进行筛选后共纳入符合要求的文献共 10 篇^[16-25],其中 8 篇为中文,2 篇为外文,纳入文献的具体筛选流程见图 1。纳入的 10 篇文献中共 1 561 例研究对象,其中初始溶栓组 759 例,初始抗凝组 802 例。

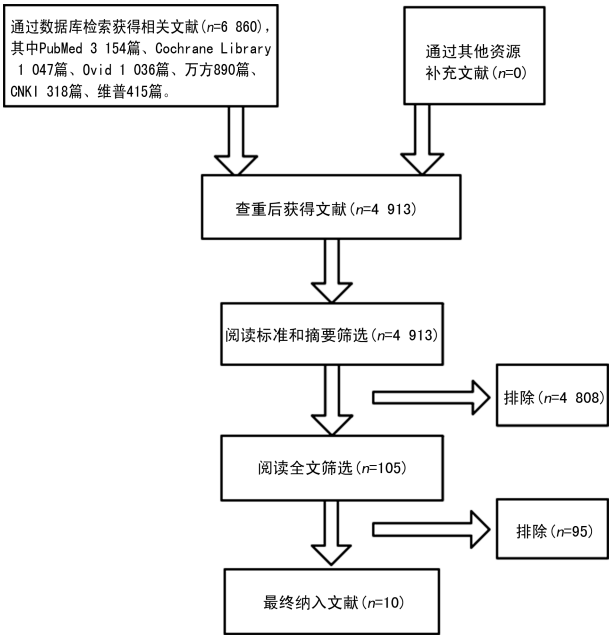


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究文献的基本情况

见表 1。

表 1 纳入研究文献的基本情况

纳入文献	研究类型	总例数	溶栓组		抗凝组		肺栓塞确诊方法	中高危及肺栓塞确诊方法	随访时间
			药物	n	药物	n			
MEYER2014 ^[16]	随机对照试验	1 005	替奈普酶 + UFH, 低分子肝素	506	UFH, 低分子肝素	499	CT、V/Q、肺血管造影	胸部超声心动图或螺旋计算机断层扫描提示右心功能不全和 cTNI 或 TNT 阳性试验证实的心肌损伤	7 d
AHMED2018 ^[17]	随机对照试验	52	链激酶 (150 万 IU) + UFH, 华法林	24	UFH, 低分子肝素 (依诺肝素), 华法林	28	CTPA	计算机断层肺血管造影和超声心动图证实右心功能障碍, 心脏生物标志物升高 (cTNI 和 BNP)	未明确

续表 1 纳入研究文献的基本情况

纳入文献	研究类型	总例数	溶栓组		抗凝组		肺栓塞确诊方法	中高危肺栓塞确诊方法	随访时间
			药物	<i>n</i>	药物	<i>n</i>			
吴之瑶 2017 ^[20]	回顾性研究	26	rt-PA(50 mg)或尿激酶(2 万 IU/kg)	12	依诺肝素钠注射液	14	2014 年欧洲心脏病学会急性肺栓塞的诊断治疗指南	右心功能不全和生物标志物(右心衰竭的标志物 BNP 及心肌损伤标志物 cTNI)同时阳性	7 d
杨楠 2019 ^[21]	回顾性研究	43	rt-PA(50 mg)+低分子肝素钠(100 AxaIU/kg)	12	低分子肝素钠(100 AxaIU/kg)	31	CTPA	超声心动图提示右心功能不全并伴有心脏生物学标志物的升高,包括心肌损伤标志物 cTNI 和 cT-NT)和心衰标志物 BNP	未明确
王爱丽 2016 ^[22]	回顾性研究	68	阿替普酶(50 mg)+低分子肝素,华法林	32	低分子肝素,华法林	36	2001 年《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案)》和 2014 年《急性肺血栓栓塞症诊断和治疗指南》	右心功能不全[以超声心动图为诊断右心室功能的标准,满足以下 3 项中至少 1 项:右心室扩张(右心室/左心室舒张期末直径比值>1);右心室游离壁运动幅度小于 5 mm;三尖瓣反流压差大于 30 mm Hg]和生物标志物同时阳性	未明确
蒋雷 2017 ^[24]	回顾性研究	65	尿激酶(20 000 IU/kg)或 rt-PA(50 mg)+低分子肝素钙(4 100 U),华法林	32	低分子肝素钙(4 100 U),华法林	33	急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)	右心功能不全表现(超声心动图或胸部 CT 血管造影证实的右心功能不全及心肌受损生物标记物升高)	未明确
许庆华 2016 ^[18]	回顾性研究	73	阿替普酶(50 mg)+达肝素钠(100 U/kg),华法林	35	达肝素钠(100 U/kg),华法林	38	2011 年美国心脏病协会肺栓塞指南	超声心动图估测右心室收缩压(RVSP)>40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和 BNP>100 ng/L	未明确
雷万锋 2018 ^[19]	随机对照试验	120	尿激酶(20 000 U/kg)+低分子肝素钙,华法林钠	60	低分子肝素钙,华法林钠	60	CTPA,彩色多普勒超声	心功能及实验室检查显示右心室功能不全及心肌损伤,但血流动力学不存在明显改变	未明确
龚柳阳 2018 ^[23]	回顾性研究	56	尿激酶(2 ku/kg)+低分子肝素,华法林	16	低分子肝素,华法林	40	CTPA、V/Q、肺动脉造影(肺血管核素扫描)	同时具备:(1)超声心动图提示右室舒张末内径大于 30 mm;或右室舒张末内径/左室舒张末内径(RV/LV)>0.9;(2)BNP、cTNI 或 TNT 阳性	未明确
黎月莲 2015 ^[25]	回顾性研究	53	尿激酶(20 000 U/kg)+低分子肝素。华法林	30	低分子肝素,华法林	23	肺动脉造影确诊为肺栓塞,栓塞范围≥2 个肺叶或≥7 个肺段	存在右室功能不全和心肌损伤	30 d

V/Q:放射性核素肺通气/灌注扫描;rt-PA:重组组织型纤溶酶原激活剂;BNP:B 型尿钠肽。

2.3 纳入研究文献的质量评价

纳入随机对照试验的质量评价见图 2;纳入回顾性试验的质量评价见表 2。

2.4 meta 分析结果

2.4.1 溶栓治疗和抗凝治疗疗效方面的比较

2.4.1.1 有效率

共纳入 8 篇文献^[16,19-25],meta 分析结果显示:中高危肺栓塞患者初始溶栓治疗的有效率高于初始抗

凝治疗 $[OR = 3.19, 95\% CI (2.01, 5.05), P < 0.001]$, 见表 3。亚组分析不同溶栓药物对中高危急性肺栓塞患者所起的疗效是否有影响, 将纳入文献分为: 尿激酶组 $[19, 23, 25]$ 、阿替普酶组 $[21, 22]$ 及其他药物或药物未具体明确组 $[16, 20, 24]$, 结果显示在尿激酶组 $[OR = 3.20, 95\% CI (1.30, 7.92), P = 0.010]$ 、阿替普酶组 $[OR = 5.14, 95\% CI (1.60, 16.51), P = 0.006]$ 、其他药物或药物未具体明确组 $[OR = 2.74, 95\% CI (1.49, 5.03), P = 0.001]$ 中初始溶栓药物治疗中高危急性肺栓塞的有效率均高于初始抗凝治疗。除此之外, 为了避免纳入回顾性研究 $[18, 20-25]$ 与随机对照试验 $[16-17, 19]$ 的不同而产生偏倚, 将纳入文献又分为

回顾性研究组与随机对照试验组, 结果显示在随机对照试验组 $[OR = 2.52, 95\% CI (1.42, 4.45), P = 0.002]$ 、回顾性研究组 $[OR = 4.85, 95\% CI (2.16, 10.91), P < 0.001]$ 中初始溶栓治疗中高危急性肺栓塞的有效率均高于初始抗凝治疗。

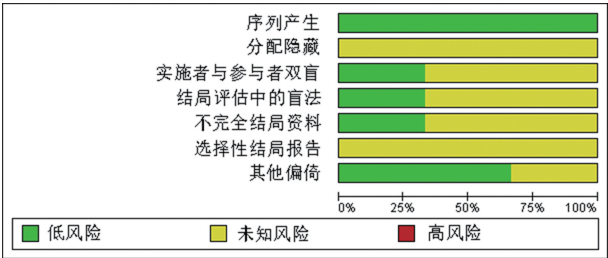


图 2 纳入随机对照试验的质量评价

表 2 回顾性研究的质量评价(分)

纳入文献	对象选择				可比性	暴露			总评分
	明确定义病例	病例代表性	对照选择	对照定义	试验设计或分析中病例对照的可比性	确认暴露	确认病例和对照的方式一致	无应答率	
吴之瑶 2017 ^[20]	1	1	0	1	2	0	1	0	6
杨楠 2019 ^[21]	1	1	0	1	1	0	1	1	6
王爱丽 2016 ^[22]	1	1	0	1	2	0	1	0	6
蒋雷 2017 ^[24]	1	1	0	1	0	0	1	1	5
许庆华 2016 ^[18]	1	1	0	1	2	1	1	1	8
龚柳阳 2018 ^[23]	1	1	0	1	0	0	1	0	4
黎月莲 2015 ^[25]	1	1	0	1	2	0	1	0	6

1 分:描述清楚;0 分:未描述清楚;满分为 9 分,≥6 分为质量较高,<6 分为质量较低。

2.4.1.2 复发率

共纳入 4 篇文献 $[16, 18, 20-21]$, meta 分析结果显示: 初始溶栓治疗中高危肺栓塞的复发率低于初始抗凝治疗 $[OR = 0.21, 95\% CI (0.05, 0.83), P = 0.030]$, 见表 3。

2.4.1.3 死亡率

共纳入 8 篇文献 $[16, 18, 20-25]$, meta 分析结果显示: 初始溶栓治疗和初始抗凝治疗中高危急性肺栓塞的死亡率比较, 差异无统计学意义 $[OR = 0.65, 95\% CI (0.26, 1.63), P = 0.360]$, 见表 3。

表 3 溶栓治疗和抗凝治疗疗效方面比较的 meta 分析结果

研究指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		I^2	P		$OR(95\%CI)$	P
有效率	8 ^[16, 19-25]	0	0.63	固定	3.19(2.01, 5.05)	<0.001
复发率	4 ^[16, 18, 20-21]	0	0.89	固定	0.21(0.05, 0.83)	0.030
死亡率	8 ^[16, 18, 20-25]	0	0.73	固定	0.65(0.26, 1.63)	0.360

2.4.2 溶栓治疗和抗凝治疗安全性的比较

2.4.2.1 主要出血率

共纳入 9 篇文献 $[16-24]$, meta 分析结果显示: 初始

溶栓治疗中高危急性肺栓塞的主要出血事件发生率高于初始抗凝治疗 $[OR = 5.36, 95\% CI (3.25, 8.84), P < 0.001]$, 见表 4。

2.4.2.2 次要出血率

共纳入 9 篇文献 $[16-24]$, meta 分析结果显示: 初始溶栓治疗中高危急性肺栓塞的次要出血率高于初始抗凝治疗 $[OR = 4.16, 95\% CI (3.07, 5.63), P < 0.001]$, 见表 4。将纳入文献又分为回顾性研究组与随机对照试验组, 结果显示在随机对照试验组 $[16-17, 19]$ $[OR = 4.40, 95\% CI (3.14, 6.15), P < 0.001]$ 、回顾性研究组 $[18, 20-25]$ $[OR = 3.19, 95\% CI (1.57, 6.49), P = 0.001]$ 中初始溶栓治疗的次要出血率均高于初始抗凝治疗。

表 4 溶栓治疗和抗凝治疗安全性比较的 meta 分析结果

研究指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		I^2	P		$OR(95\%CI)$	P
主要出血率	9 ^[16-24]	29%	0.25	固定	5.36(3.25, 8.84)	<0.001
次要出血率	9 ^[16-24]	29%	0.19	固定	3.19(2.01, 5.05)	<0.001

2.4.3 发表偏倚分析

初始溶栓治疗和初始抗凝治疗中高危急性肺栓塞的有效率、复发率、死亡率、主要出血率、次要出血率的漏斗图见 3~7,根据漏斗图可以看出,两侧圆点基本左右对称,提示发表偏倚可能性小。

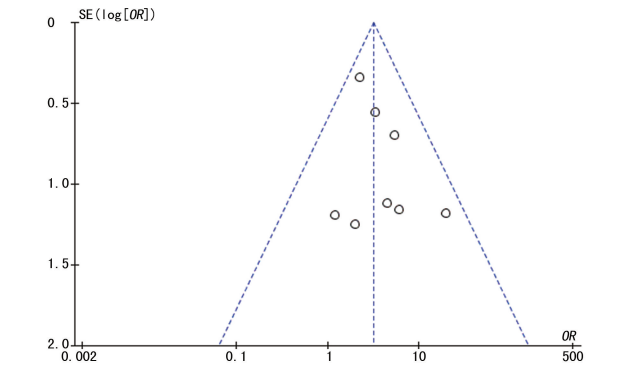


图 3 溶栓与抗凝治疗中高危急性肺栓塞有效率的漏斗图

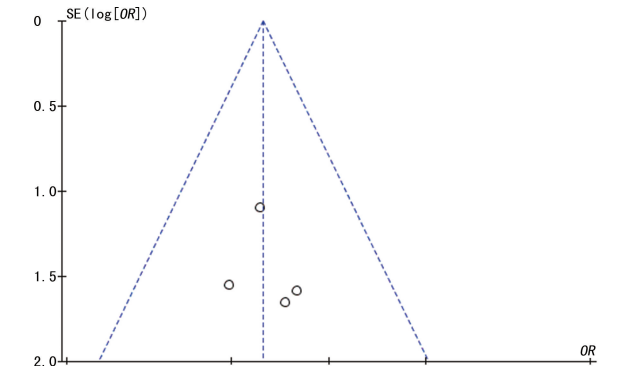


图 4 溶栓与抗凝治疗中高危急性肺栓塞复发率的漏斗图

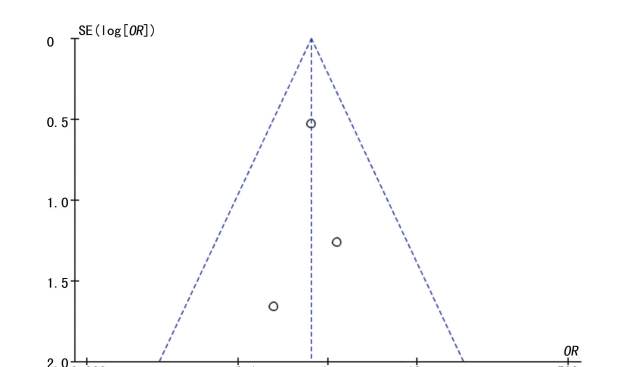


图 5 溶栓与抗凝治疗中高危急性肺栓塞死亡率的漏斗图

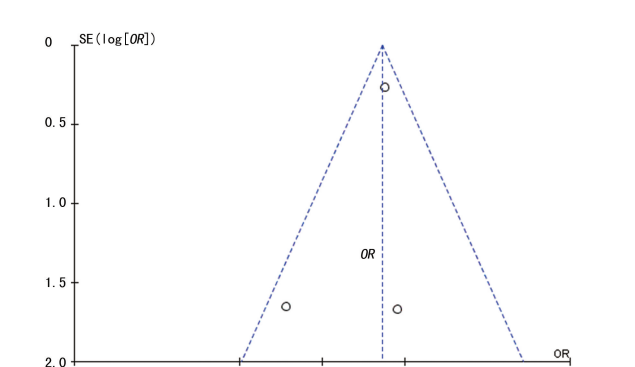


图 6 溶栓与抗凝治疗中高危急性肺栓塞主要出血率的漏斗图

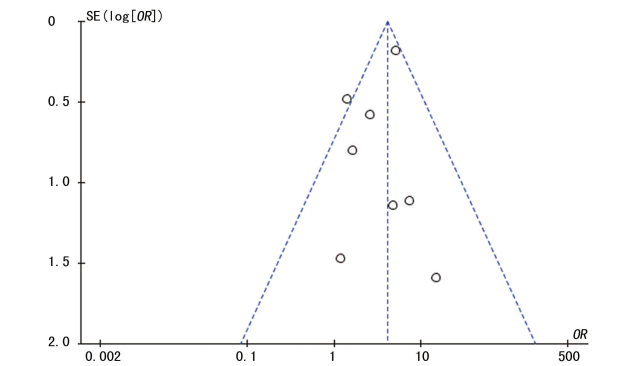


图 7 溶栓与抗凝治疗中高危急性肺栓塞次要出血率的漏斗图

3 讨 论

中危肺栓塞的初始治疗一直备受争议。在 CHATTERJEE^[26] 等的 meta 分析发现,与初始抗凝治疗相比较,初始溶栓治疗可以降低中危肺栓塞患者的全因死亡率、复发率,增加大出血的风险。本研究结果提示,初始抗凝和初始溶栓治疗的死亡率无明显差异,这可能与分组不一相关,本文重点关注中高危肺栓塞而非单纯中危肺栓塞。XU 等^[27] 的 meta 分析发现,与初始抗凝治疗相比较,初始溶栓治疗中危肺栓塞患者可以降低复发率,而死亡率的差异无统计学意义($P>0.05$),但总出血率升高,这与本研究结果一致。主要原因是本研究与 XU 等^[27] 的 meta 分析都纳入了 MEYER 等^[16] 的研究,并且在分析死亡率、复发率和出血率时,MEYER 等^[16] 的研究所占权重相对较大。DESAI 等研究^[28] 发现,对血流动力稳定合并右心室功能不全的肺栓塞患者使用溶栓治疗后的死亡率与抗凝治疗患者相比无明显差异,这也与本研究结果类似。

2019 年的欧洲心脏病学会发布的肺栓塞诊疗指南中提出,对于中低危组患者采用抗凝治疗,中高危肺栓塞患者的初始治疗为抗凝治疗,当病情恶化的时候可进行补救性再灌注治疗,但并未明确中高危肺栓塞患者进行补救性再灌注治疗的指征^[13]。本研究通过 meta 分析发现,初始溶栓治疗中高危肺栓塞的有效性、复发性优于初始抗凝治疗;同时,初始溶栓治疗的主要及次要出血事件发生率也明显高于初始抗凝治疗。因此,在对患者实施溶栓治疗时,需要评价其年龄、体重指数(BMI)^[29] 及溶栓适应证和禁忌证。一项为期 6 个月的针对急性中危肺栓塞患者的超声心电图研究表明,初始溶栓治疗快速改善了右心室功能不全,提高患者生活质量^[30];TAPSON 等^[31] 的研究指出,与单纯抗凝相比,初始溶栓治疗快速改善肺灌注,且对血压正常但合并严重的右心功能障碍、严重的低氧血症和(或)显著的心动过速的中危急性肺栓

塞患者进行初始溶栓治疗可能受益较大。所以综合本 meta 分析认为,在治疗中高危肺栓塞患者之前需要从患者自身原因、合并症、既往用药等三方面评估患者的出血风险。如患者年龄是否大于 75 岁,既往是否有出血史、卒中史,是否合并恶性肿瘤、转移性肿瘤、血小板减少、肝肾功能不全,是否使用抗血小板药物及非甾体类药物等^[22]。若患者合并疾病少、年龄低、出血风险很低,但存在明显的右心功能不全或低氧血症,初始溶栓的获益可能较大。而高龄、合并症多或其他出血风险较高的中高危肺栓塞患者,建议初始抗凝治疗的临床疗效不佳甚至恶化时再考虑溶栓治疗^[32]。

本研究的局限性在于:(1)纳入随机对照试验在随机分组隐藏属于中等风险偏倚,可能会对最终的结果造成影响;(2)纳入文献[16]的样本量约占总样本量的 2/3,导致在对主要出血率和次要出血率进行敏感性分析时,敏感性较高,结果不稳健,可靠性降低;(3)纳入的文献中 8 篇为中文文献,2 篇为外文文献,国外研究过少,可能存在选择性偏倚;(4)由于文献语种限制为中文与英文,可能会漏检其他语种的临床研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] WENDELBOE A M, RASKOB G E. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects[J]. Circ Res, 2016, 118(9): 1340-1347.
- [3] KELLER K, HOBOHM L, EBNER M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany[J]. Eur Heart J, 2020, 41(4): 522-529.
- [4] LEHNERT P, LANGE T, MÖLLER C, et al. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality[J]. Thromb Haemost, 2018, 118(3): 539-546.
- [5] JIMÉNEZ D, DE MIGUEL-DÍEZ 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.
- [6] AGARWAL S, CLARK D, SUD K, et al. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the united states[J]. Am J Cardiol, 2015, 116(8): 1270-1276.
- [7] 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.
- [8] ANDERSON D R, KOVACS M J, DENNIE C, et al. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department[J]. J Emerg Med, 2005, 29(4): 399-404.
- [9] KEARON C, GINSBERG J S, DOUKETIS J, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2006, 144(11): 812-821.
- [10] SÖHNE M, KAMPHUISEN P W, VAN MIERLO P J, et al. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients[J]. Thromb Haemost, 2005, 94(1): 206-210.
- [11] VAN BELLE A, BÜLLER H R, HUISMAN M V, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography [J]. JAMA, 2006, 295(2): 172-179.
- [12] WELLS P S, ANDERSON D R, RODGER M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer [J]. Ann Intern Med, 2001, 135(2): 98-107.
- [13] KONSTANTINIDES S V, MEYER G, BECA TTINI C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. Eur

- Heart J, 2020, 41(4): 543-603.
- [14] 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. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.
- [15] 秦志强. 中高危组肺栓塞溶栓治疗的有效性和安全性[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(1): 24-27.
- [16] MEYER G, VICAUT E, DANAYS T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism[J]. N Engl J Med, 2014, 370(15): 1402-1411.
- [17] AHMED M A, ABDELSALAM S I, ELMOR SY R A. Value of thrombolytic therapy for submassive pulmonary embolism patients[J]. Egypt J Chest Dis Tu, 2018, 67(4): 413.
- [18] 许庆华, 李文岚, 蔡志明, 等. 阿替普酶 50 mg 方案对伴右心功能不全的中危肺栓塞患者的疗效[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(38): 3062-3066.
- [19] 雷万锋. 急性肺栓塞中危组的溶栓与抗凝治疗观察[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(1): 103-106.
- [20] 吴之瑶, 鄢玉辉, 吴畏, 等. 溶栓与单纯抗凝初始性治疗术前合并中高危肺栓塞癌症患者的疗效比较[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(6): 1041-1044.
- [21] 杨楠, 蒋菊, 卢炜, 等. 急性中高危肺血栓栓塞症溶栓治疗效果及预后评价[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(11): 851-855.
- [22] 王爱丽, 王金祥, 李晓辉, 等. 中高危急性肺血栓栓塞症患者溶栓联合抗凝与单纯抗凝治疗的近期疗效比较[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(7): 524-528.
- [23] 龚柳阳, 吴小脉, 徐有祖, 等. 中危急性肺栓塞临床特征及治疗分析[J]. 中国现代医生, 2018, 56(10): 45-49.
- [24] 蒋雷, 陈旭锋, 黄培培. 溶栓和抗凝治疗中高危肺栓塞的疗效[J]. 江苏医药, 2017, 43(24): 1816-1818.
- [25] 黎月莲, 杨伟忠, 邹兰科, 等. 溶栓联合抗凝治疗急性肺栓塞中危患者的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(4): 78-79.
- [26] CHATTERJEE S, CHAKRABORTY A, WEI NBERG I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis[J]. JAMA, 2014, 311(23): 2414-2421.
- [27] XU Q, HUANG K, ZHAI Z, et al. Initial thrombolysis treatment compared with anticoagulation for acute intermediate-risk pulmonary embolism: a meta-analysis [J]. J Thorac Dis, 2015, 7(5): 810-821.
- [28] DESAI H, NATT B, BIME C, et al. Pulmonary embolism with right ventricular dysfunction: who should receive thrombolytic agents? [J]. Am J Med, 2017, 130(1): 93. e29-93. e32.
- [29] MIKKOLA K M, PATEL S R, PARKER J A, et al. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis[J]. Am Heart J, 1997, 134(1): 69-72.
- [30] FASULLO S, SCALZO S, MARINGHINI G, et al. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin[J]. Am J Med Sci, 2011, 341(1): 33-39.
- [31] TAPSON V F, FRIEDMAN O. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: who and how [J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2017, 20(3): 162-174.
- [32] 孙雪峰, 施举红. 肺栓塞溶栓治疗新理念[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(2): 135-139.

(收稿日期: 2020-11-18 修回日期: 2021-04-20)