



普通肝素在肺栓塞抗凝治疗中的应用

李积凤

首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科
北京市呼吸和肺循环重点实验室
北京呼吸疾病研究所
首都医科大学呼吸病学系

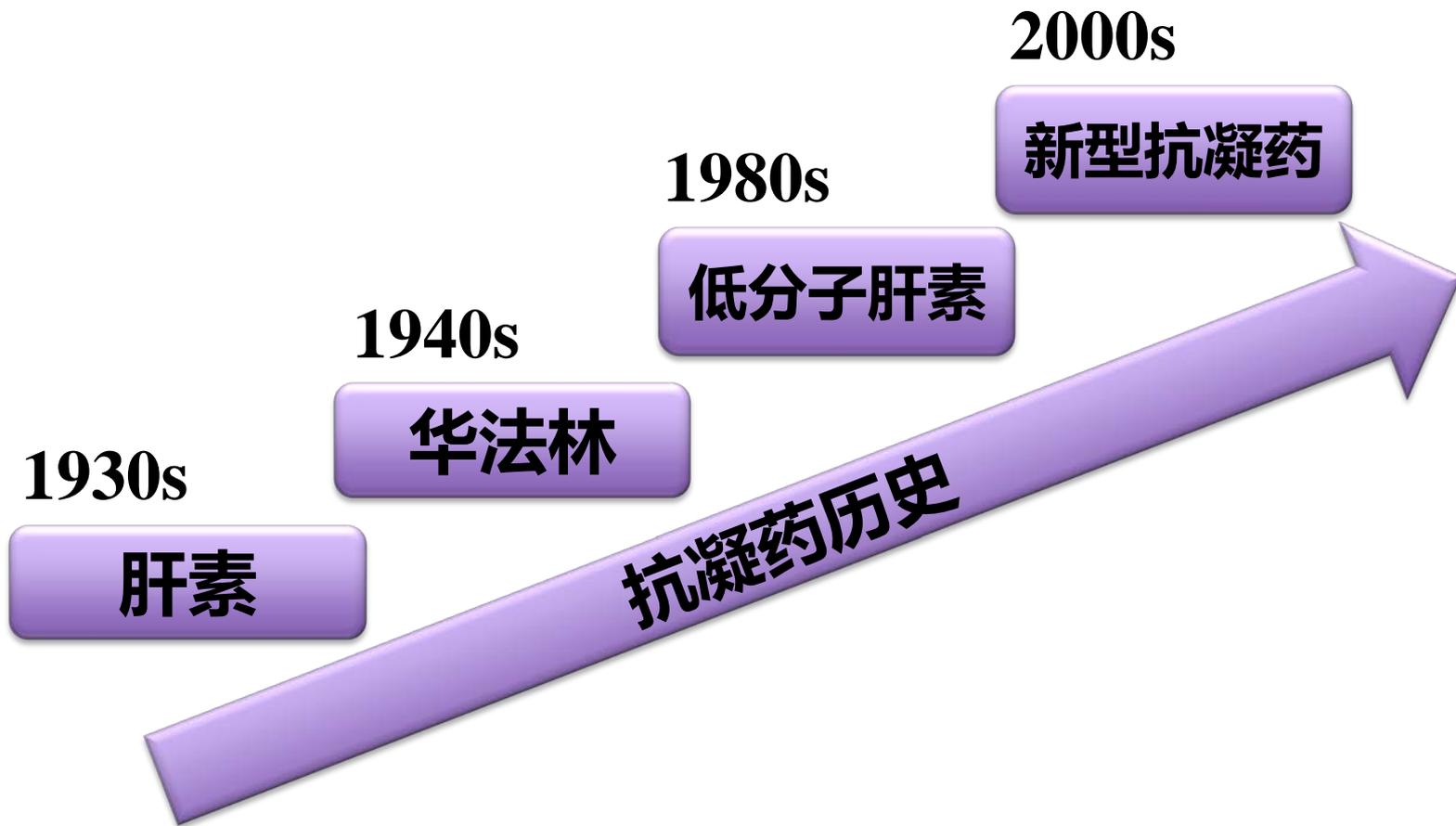
主要内容

01 指南对普通肝素的推荐

02 指南之外的临床困境及实践

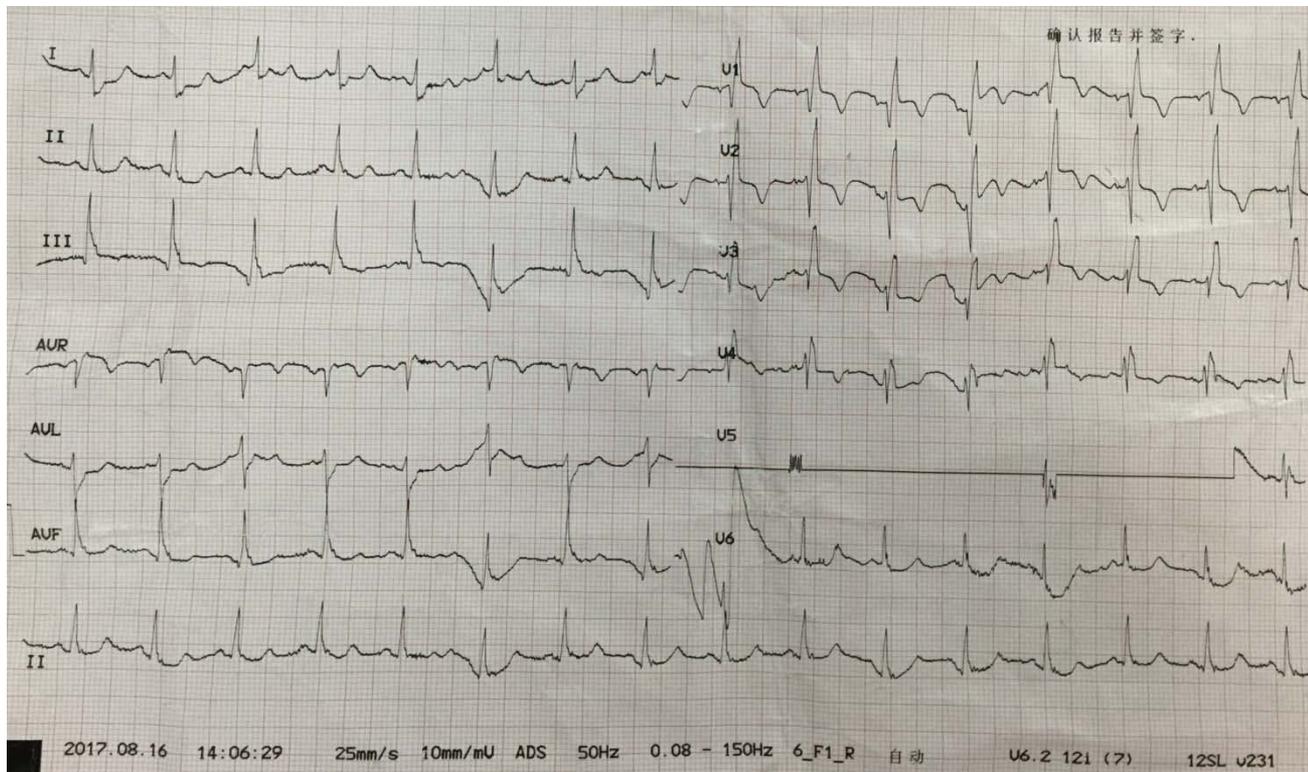
03 普通肝素的应用注意事项

常用于治疗肺栓塞的抗凝药



病例1

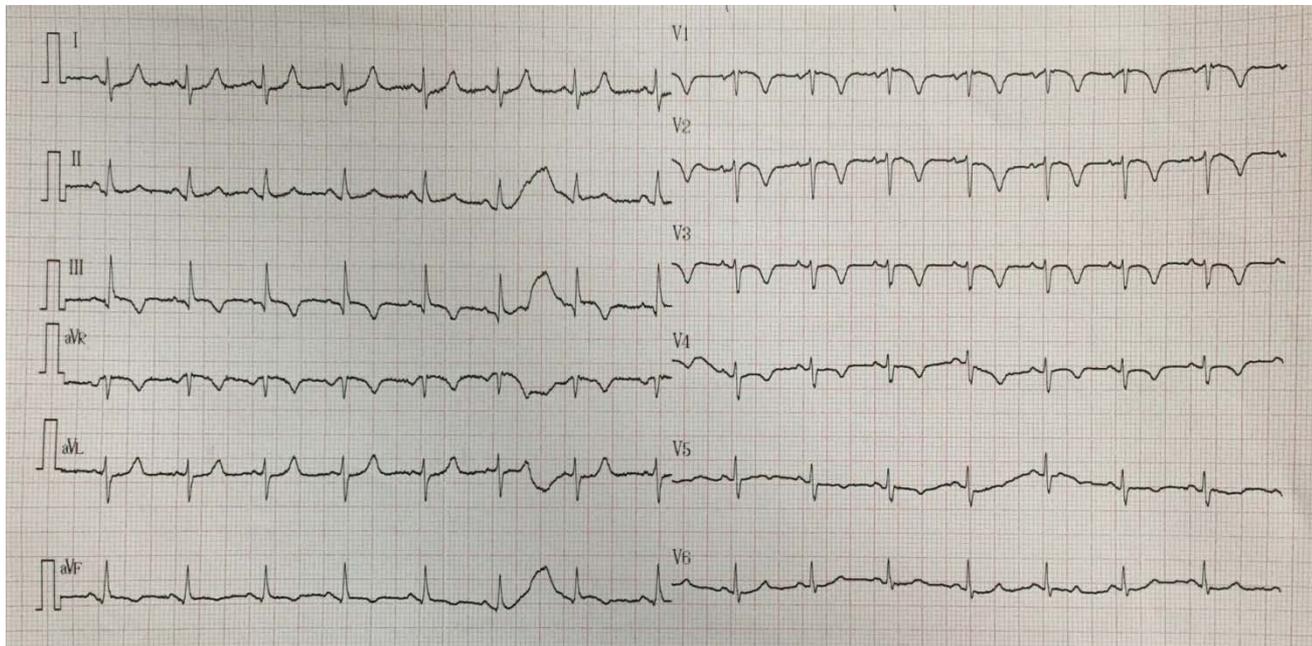
- 女, 77岁
- 晕厥1次, 胸痛半天
- 既往体健;



2 PM

病例1

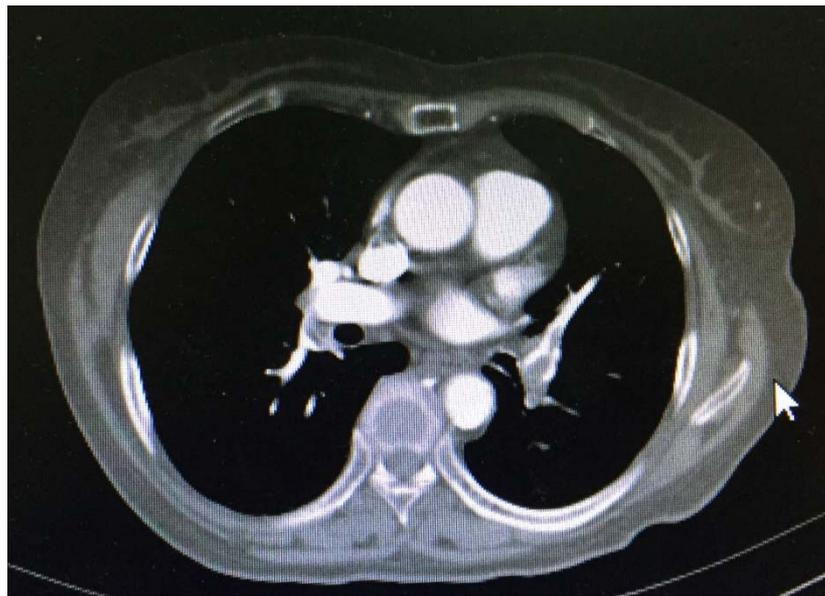
- 心电监测：生命体征平稳
- 查体：P₂ > A₂, P₂亢进



10 PM

病例1

- 血常规：白细胞 $13.61 \times 10^9/L$ ，中性粒84.4%
- 血气（鼻导管2 L/min）：PH 7.41，PCO₂ 27 mmHg，PO₂ 96 mmHg
- D-二聚体：5.86 mg/L
- 生化：cTnI 0.22
- NT-proBNP：2192 pg/ml
- 心彩：sPAP 41 mmHg
- CTPA



急性肺血栓栓塞症 中高危

病例1

患者的最佳抗凝方案？

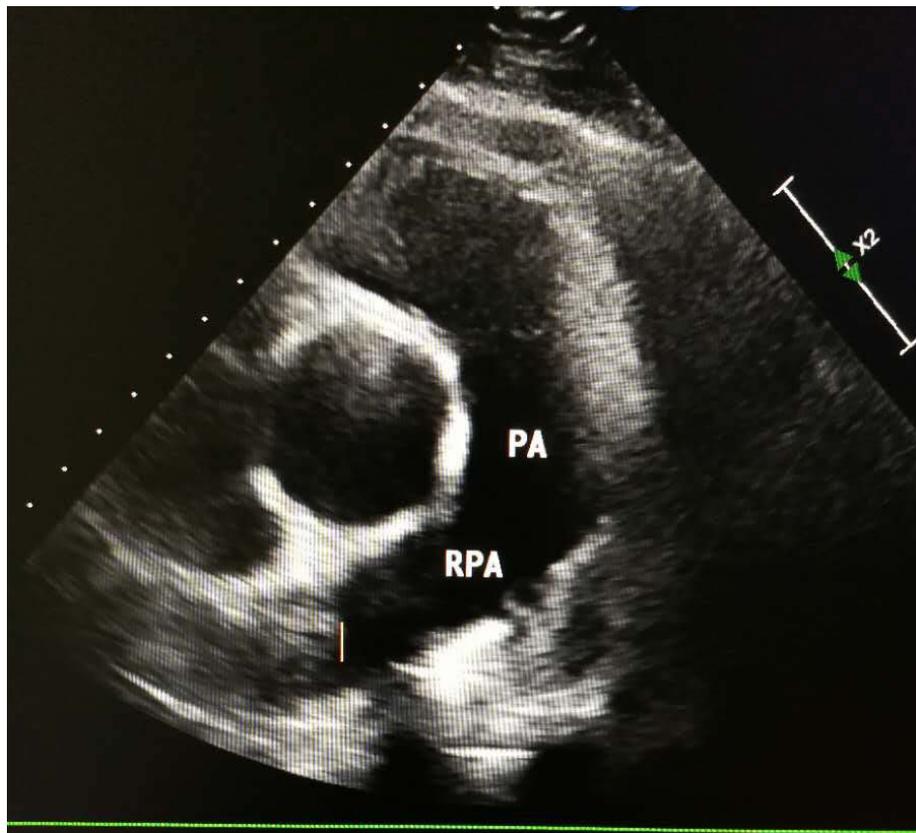


指南推荐：普通肝素特别适用于



病例2

- 男，43岁
- 身高：180 cm
- 体重：110 Kg
- 突发胸痛、呼吸困难半天
- 心脏彩超：肺动脉主干血栓



病例2

- CTPA：肺动脉主干及分支多发充盈缺损
- 心电监测：生命体征平稳



急性肺血栓栓塞症

病例2

患者的最佳抗凝方案？



指南推荐：普通肝素特别适用于



病例3

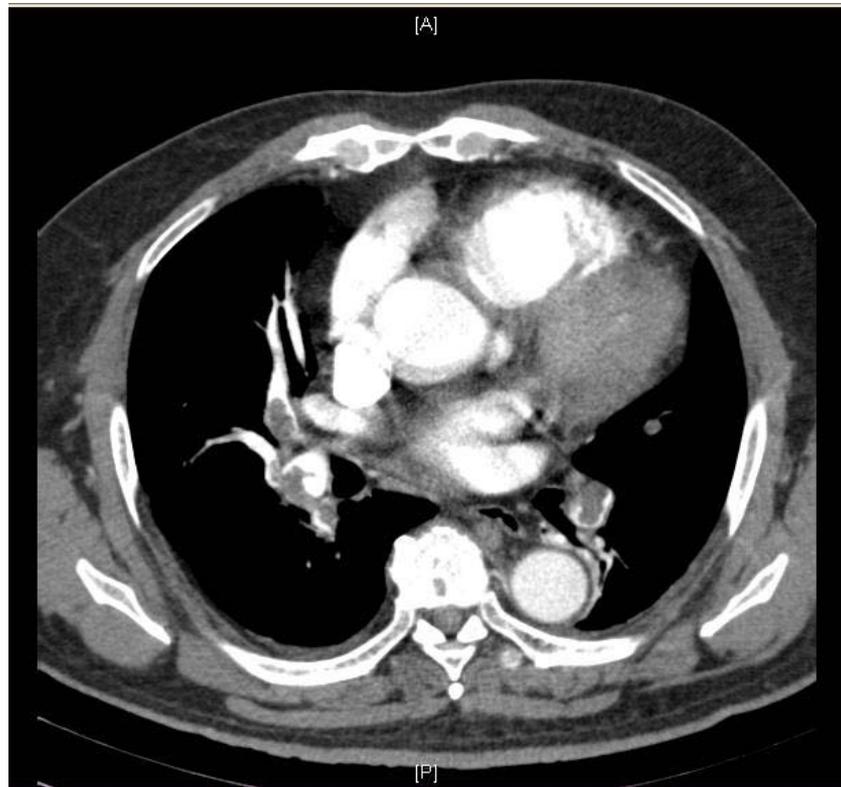
- 男，52岁，
- 突发呼吸困难1天
- 既往高血压、肾功能不全病史
- 查体：生命体征平稳，左肺中野可闻及湿啰音
- 血常规：白细胞 $10.14 \times 10^9/L$ ，中性粒77.9%，HGB 110 g/L、PLT $205 \times 10^9/L$ 。
- 胸片



病例3

- CTPA

急性肺血栓栓塞症



病例3

患者的最佳抗凝方案？



指南推荐：普通肝素特别适用于



中高危



肥胖



肾功能
不全

指南推荐的普通肝素

- 普通肝素

- **特别适用于：中高危、肥胖、肾功能不全患者**

- 用法：肝素10000 U即1.6 ml+NS 48.4 ml, 1 ml/h=200 U/h, 10 U/Kg/h起始, 逐渐上调至APTT达到并维持1.5~2.5倍正常值(50-70s), 常用剂量约10-**18** U/Kg/h

主要内容

01 指南对普通肝素的推荐

02 指南之外的临床困境及实践

03 普通肝素的应用注意事项

病例4

- 赵某某，女，83岁
- 突发左侧肢体活动不利1天
- 患者1天前如厕后出现左上肢活动无力，不能持物，左下肢不能站立，否认明显头痛、头晕及晕厥，否认恶心、呕吐，否认胸痛、咯血，否认大小便失禁。患者自发病以来神清，精神偏弱，大小便未见明显异常。

病例4

- 既往史：糖尿病病史30年，皮下注射胰岛素（优泌乐）治疗，自诉血糖控制满意；高血压病病史10年，血压最高达170/60 mmHg，服用降压药（具体药物不详），血压控制在120/60 mmHg水平，3月余前自行停药；平素口服阿司匹林抗血小板治疗，入院后遵医嘱停药。
- 否认肝炎史，疟疾史、结核史，否认过敏史，预防接种史不详。
- 个人史：无疫水、疫源接触史。否认冶游史、否认性病史。否认吸烟及饮酒史。
- 婚育史及月经史：已婚，适龄结婚，配偶健在。育1子1女，子女体健。14岁初潮，3-4天/28-29天，53岁闭经，经期规律，绝经后无阴道异常出血

病例4

- T 36.9°C, P 82 次/分, R 20次/分, BP 130/60 mmHg
- 神清, 语利, 精神差, 查体尚合作, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。心律齐, 心音可, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软, 肝脾肋下未触及。双下肢不肿。记忆力正常, 定向力正常。左下肢肌力II级, 肌张力正常。左上肢及右侧肢体肌力V级, 肌张力正常。

病例4

- 急诊脑CT



病例4

- **入院诊断**

- **脑出血**
- **糖尿病**
- **高血压II级 极高危组**

- **治疗**

- **脱水**
- **降颅压**
- **控制血压、血糖**

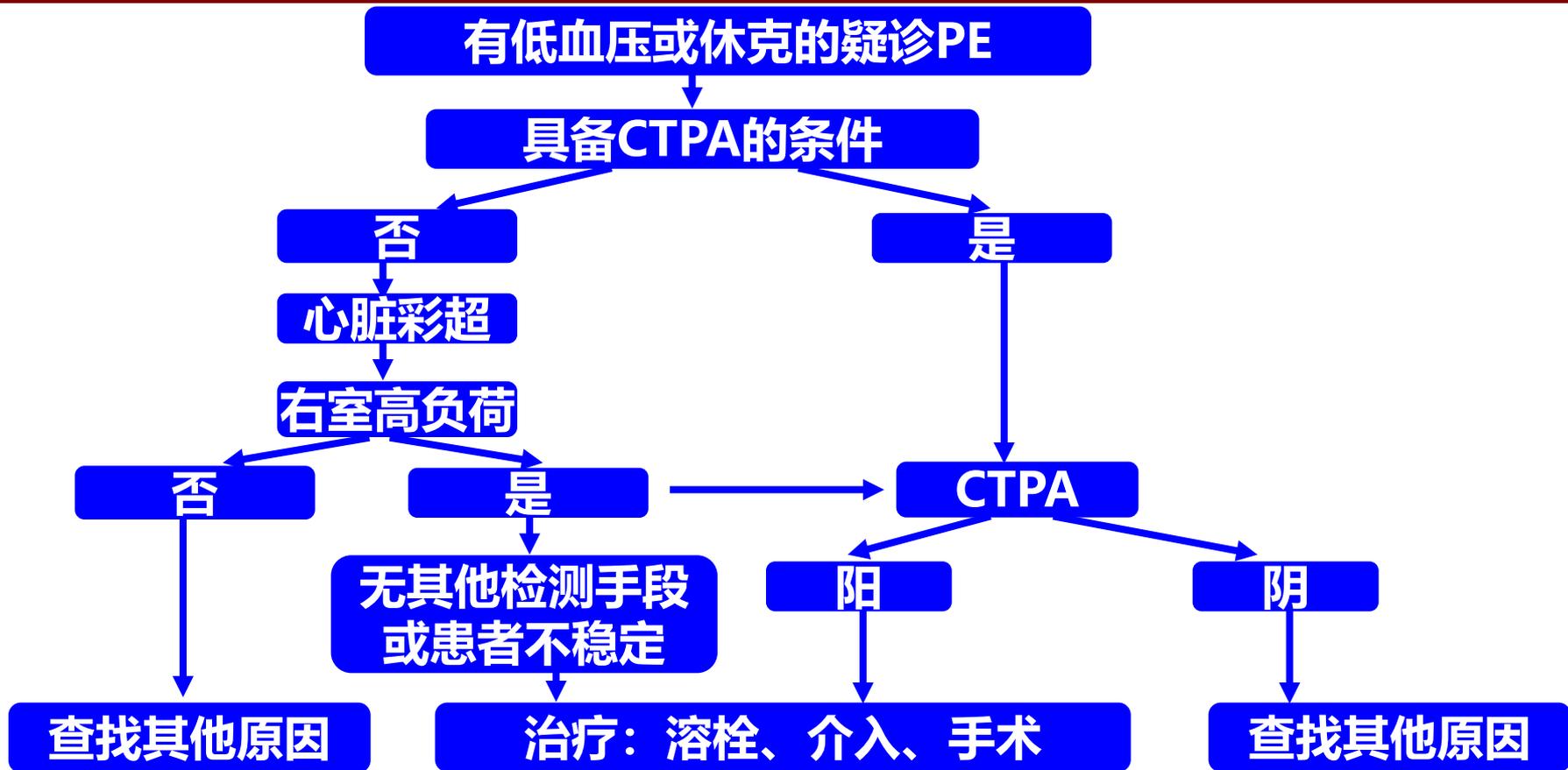
病例4

- 住院第4天突发呼吸困难、氧合下降，请呼吸科急会诊
- 会诊查体：P 108 次/分，R 28次/分，BP 80/50 mmHg，
SpO₂ 95%(储氧面罩)。T 36.9°C，神清，语利，神经科体征较前无明显变化。P₂ > A₂，余心音未及明显异常，双肺呼吸音未及明显异常，左下肢肿胀。

病例——疑诊

- 临床及Wells评分初步判断急性肺血栓栓塞症(PTE)可能性大
 - 高危因素：脑卒中、制动
 - 临床表现：突发呼吸困难
 - 查体：HR > 100次/分，Bp 80/50 mmHg， $P_2 > A_2$ ，下肢DVT表现

病例——确诊——高危肺栓塞的确诊流程



病例4

- ECG：未见明显S_IQ_{III}T_{III}及胸前导联T波倒置、右束支传导阻滞。
- 心脏彩超：右室增大（基底内径53 mm）、肺动脉高压（Ti法估测sPAP 76 mmHg）。
- 双下肢静脉B超：左侧股总静脉、腘静脉、腓静脉、胫后静脉、肌间静脉扩张，内可见中低回声填充，加压管腔不能变瘪。右侧肌间静脉扩张，内可见中低回声填充，加压管腔不能变瘪。诊断：双下肢静脉血栓形成。

病例4

- 急查：
 - D-dimer: 30.87 mg/L
 - 血气分析 (FiO₂ 1.0) : PH 7.41, PCO₂ 43 mmHg, PO₂ 106 mmHg, HCO₃⁻ 22 mmol/L
 - BNP: 4267 pg/mL
 - cTnl: 0.25 ng/ml

病例——确诊

急性肺血栓栓塞症

高危

双下肢深静脉血栓形成

脑出血

糖尿病

高血压II级 极高危组

病例——求因

- 存VTE高危因素
 - 脑卒中：未预防的患者中，DVT发生率17-40%
 - 卧床
 - 高龄
- 未预防
 - 卒中后2周是VTE形成的高危时期

Nakase H, et al. [Cerebral hemorrhage]. Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine. 2016 Apr;74(4):671-6.

严重度评估及治疗原则

		低血压/ 休克	PESI III-V 及或 sPESI≥1	影像学存在右心 室功能不全表现 (右心大, 肺动 脉高压)	心肌损伤标 记物升高 (BNP、 cTnI)	治疗原则
高危		+	+/-	+	+/-	溶栓等再 灌注
中危	中-高危	-	+	+	+	溶栓/抗凝
	中-低危	-	+	一个+ (sPESI+, 均-)		抗凝
低危		-	-	-	-	抗凝

高危PTE患者的治疗

- **高危患者的治疗**

- **溶栓：出血性脑卒中病史**
- **经皮导管介入治疗：出血风险高的高危或中危患者**
- **外科肺动脉血栓切除术：积极内科或介入治疗无效的高危患者**

中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组，《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》，中华医学杂志，2018，98（14），1060-1087

病例治疗——经皮导管介入治疗：经导管碎解和抽吸血栓



介入前



介入后

高危PTE患者的治疗

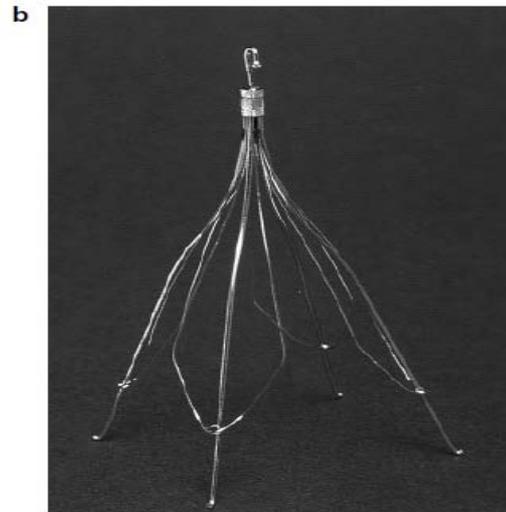
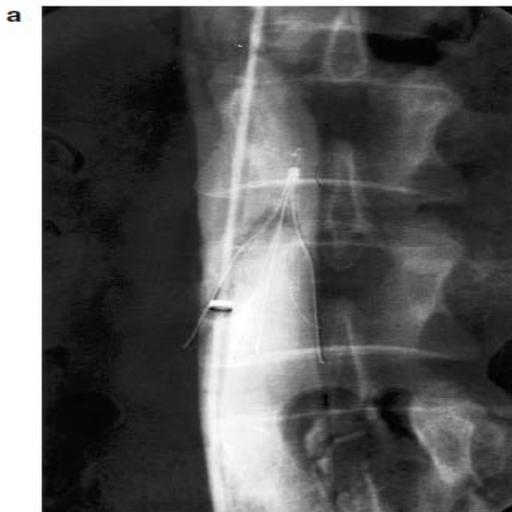
- **抗凝治疗**

- **对于有抗凝禁忌的急性PTE患者，可考虑放置下腔静脉滤器**
- **抗凝**

中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组，《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》，中华医学杂志，2018，98（14），1060-1087

高危PTE患者的治疗

- 病例：
 - 67岁，女
 - 因“脑出血”入院
 - 6天后发生高危肺栓塞
- 治疗：下腔静脉滤器置入
- 结局：死亡



A..L. Barton et al.2002.caval filter placement for pulmonary embolism in a patient with a deep vein thrombosis and primary intracerebral haemorrhage 2002 Age and Ageing.

活动性出血包括：大出血、临床相关性非大出血及小出血

•大出血包括

- 致死性出血
- 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，及因出血引起的骨筋膜室综合征
- 出血导致血流动力学不稳定，和或在24-48小时内引起血红蛋白水平下降20g/L以上，或需要输至少2个单位全血或红细胞
- 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

•临床相关性非大出血包括

- 自发性皮肤出血面积 $>25\text{ cm}^2$
- 自发性鼻出血时间 >5 分钟
- 持续24 h肉眼血尿
- 便血（厕纸可见出血点）
- 牙龈出血时间 >5 分钟
- 因出血住院治疗
- 出血需要输血但少于2单位
- 观察者认为影响临床治疗

•小出血：其它类型的出血

肺栓塞合并活动性出血——2018中国指南

■ 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】

病例4

患者的最佳抗凝方案？



肝素、低分子肝素、利伐沙班的特点

	起效时间	半衰期	抗凝效果监测	拮抗剂
普通肝素	20 min	0.5-1 h	APTT	鱼精蛋白
低分子肝素	1-2 h	2-4.5 h	Xa	鱼精蛋白部分拮抗
利伐沙班	2-4 h	5-13 h	Xa	andexanet alfa
达比加群	0.5-1 h	12-14 h	Ila	依达赛珠单抗

病例——严重度分层及治疗

- 高危

- 经皮导管介入治疗：经导管碎解和抽吸血栓
- 普通肝素泵入
 - APTT 正常值21-34 S (APTT 1.5-2.5倍约50-70 s)
 - 目标APTT：45 s左右
 - 监测APTT：40-50 s (普通肝素400-500 U)

病例——严重度分层及治疗

• 肝素用量及APTT实时监测

日期	肝素用量	APTT监测结果
第1天	400-440 U/ ml	37.3-42.9
第2天	440-500 U/ml	38.7-48.8
第3天	500 U/ml	40.9-50.4
第4天	500 U/ml	40.1-51.9
第5天	480 U/ml	40.8-45.8
第6天	480 U/ml	42.0-48.0
第7天	500 U/ml	40.1-51.1

- 约1周后复查脑CT，提示出血较前略有吸收，改低分子肝素0.4 ml sc q12h院外治疗

病例——治疗后随访

3月后患者复查：肺栓塞治愈、脑出血吸收

结论：普通肝素在合并出血的患者抗凝中具有优势

- 抗凝强度稳定
- 抗凝强度可控
- 抗凝效果明确
- 迅速起效
- 半衰期短
- 可拮抗

**在合并出血的患者，尤其是高危、
中高危患者中有独特优势**

主要内容

01 指南对普通肝素的推荐

02 指南之外的临床困境及实践

03 普通肝素的应用注意事项

肝素类药物常见不良反应实例1

- 女, 65岁
- 突发呼吸困难3天
- 既往慢性胃炎病史
- 急诊完善CTPA、心脏彩超、BNP、cTnI等检查后明确诊断为“急性肺血栓栓塞症 中-高危组”
- 给予低分子肝素足量抗凝治疗

肝素类药物常见不良反应实例1

- 抗凝第二天，出现呕血，量约50-100 ml

患者的最佳抗凝方案？



肝素类药物常见不良反应实例1

- 给予奥美拉唑、口服凝血酶等治疗后，消化道出血减轻。
- 给予普通肝素抗凝，APTT调整到50 s左右
- 院外继续口服奥美拉唑治疗慢性胃炎，给予华法林抗凝治疗

肝素类药物常见不良反应

- 出血的处理
 - 首选肝素，根据出血情况调整APTT
 - 小出血不影响继续抗凝
 - 如出现大出血，对症处理，权衡利弊

肝素类药物常见不良反应实例2

- 男，43岁
- 突发呼吸困难1周
- 既往体健
- 入院完善CTPA、心脏彩超、BNP、cTnI等检查后明确诊断为“急性肺血栓栓塞症 中-低危组”
- 给予低分子肝素足量抗凝治疗

肝素类药物常见不良反应实例2

- 否认慢性肝炎、酒精肝、脂肪肝等病史
- 入院检查肝酶正常
- 入院后给予低分子肝素抗凝治疗
- 治疗5天后复查肝肾功能，提示AST 87，ALT 114 U/L

患者肝酶升高的原因？



肝素类药物常见不良反应实例2

- 考虑为低分子肝素相关肝损害
- 停用低分子肝素，改用利伐沙班
- 给予保肝治疗后复查肝酶正常

肝素类药物常见不良反应

- 肝功能损害（我们自己的研究）显示：
 - 肺栓塞使用低分子肝素抗凝的患者
 - 近期99例/538例=18.4%（进口低分子肝素）
 - 早期194例/700例=27.7%
 - 常发生于使用低分子肝素的3-10天
 - 大多数停药或者使用保肝药后均可恢复
 - 未见肝衰竭等案例发生

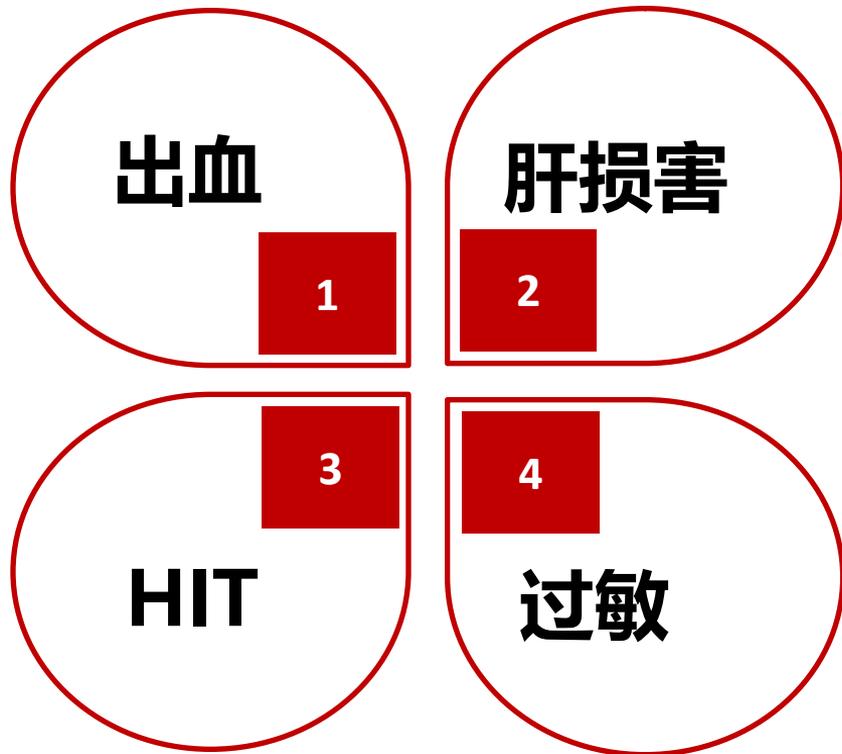
肝素类药物常见不良反应实例3

- 24岁，女性，诊断“CTEPH”14月，规律口服华法林抗凝治疗，INR保持在2-3左右，为行肺动脉血栓内膜剥脱术入院。
- 入院后血常规：PLT $172 \times 10^9/L$ 。
- 入院后调整为低分子肝素钙 sc抗凝。
- 手术当天改用普通肝素抗凝。

肝素类药物常见不良反应实例3

- HIT: heparin-induced thrombocytopenia, 肝素诱导的血小板减少症, 是免疫介导的药物副作用, 是在应用肝素过程中出现的以血小板计数降低及栓塞并发症为主要表现的临床综合征。
- 诊断: 主要靠临床评估可能性 (4Ts) 。
- 治疗: 1) 停用肝素类抗凝剂 (包括封管用肝素) 。 2) 改用非肝素类抗凝剂: 阿加曲班、磺达肝癸钠、利伐沙班。
- 疗程3-6个月。

肝素类药物常见不良反应



谢谢!

敬请批评指正