

· 老年人肺血管疾病专栏 ·

老年肺血栓栓塞症的特点和临床诊治思路

龚娟妮¹, 翟振国^{1,2,3,4}, 杨媛华^{1*}

(¹首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科, 北京呼吸疾病研究所, 北京市呼吸与肺循环疾病重点实验室, 北京 100020; ²首都医科大学呼吸病学系, 北京 100069; ³中日友好医院呼吸与危重症医学科, 北京 100029; ⁴国家呼吸疾病临床医学研究中心, 北京 100730)

【摘要】老年人群是肺血栓栓塞症(PTE)的高危人群, 有研究显示随着年龄增长, PTE的发病率呈现升高趋势, 且老年PTE的病死率、复发率和出血发生率较年轻人明显升高。因此, 老年PTE作为一个重要的国际性医疗保健问题已引起各国普遍关注。在过去的20年间, 老年PTE的诊断和治疗取得了很大进步, 如新的诊断策略的建立(包括Wells评分和改良的Geneva评分)、年龄调整的D-二聚体界限值对于PTE的排除诊断价值、新型抗凝药物在老年患者中的应用等。本文我们主要针对老年PTE诊断治疗方面的最新进展进行了总结, 以期对临床肺血管病医师有所帮助。

【关键词】老年人; 肺栓塞; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R592; R558

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.12.214

Characteristics of pulmonary thromboembolism in the elderly and thought of its diagnosis and treatment

GONG Juan-Ni¹, ZHAI Zhen-Guo^{1,2,3,4}, YANG Yuan-Hua^{1*}

(¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Institute of Respiratory Medicine, Beijing Key Laboratory of Respiratory and Pulmonary Circulation, Beijing Chaoyang Hospital of Capital Medical University, Beijing 100020, China; ²Faculty of Respiratory Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; ³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ⁴National Clinical Research Center of Respiratory Diseases, Beijing 100730, China)

【Abstract】 The elderly are at high risk for pulmonary thromboembolism (PTE). Evidence shows that the prevalence of PTE is increased during aging, and its mortality, recurrence and hemorrhage rate are extremely high in the elderly than in the young people. Therefore, as an important global health issue, the elderly PTE draws attention from clinicians all over the world. In the past 2 decades, great progress has been achieved in the diagnosis and treatment of elderly PTE, including the establishment of new diagnostic strategy (Wells score and modified Geneva score), the application of age-adjusted D-dimer cutoff levels for excluding PTE, the use of new oral anticoagulants for older patients, *etc.* In this article, we mainly summarized the progress in the diagnosis and treatment of PTE and hoped this would be helpful to Chinese pulmonary vascular clinicians.

【Key words】 aged; pulmonary embolism; diagnosis; treatment

This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81570049), the General Program of Natural Science Foundation of Beijing (7152062), the Special Project for Youth Scholars of Capital Health Scientific Research Development (2011-1004-03), the Special Project of Health Industry (201302008) and the Project of Beijing Medical Personnel (Backbone Experts).

GONG Juan-Ni and ZHAI Zhen-Guo are co-first authors who contributed equally to this work.

Corresponding author: YANG Yuan-Hua, E-mail: yyh1031@sina.com

人口老龄化已成为21世纪全球化问题, 尤其在 康角度考虑, 高龄造成机体生理功能减退、生活质
中国, 这已成为我们必须面临的严峻考验。从健 量下降的同时, 一系列老年疾病的发生率也同步增

收稿日期: 2014-09-01; 修回日期: 2014-11-06

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81570049); 北京市自然科学基金面上项目(7152062); 首都卫生发展科研专项青年项目(首发2011-1004-03); 卫生行业专项项目(201302008); 北京卫生人才(学科骨干)项目资助

翟振国, 为共同第一作者

通信作者: 杨媛华, E-mail: yyh1031@sina.com

加。老年人群是肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 的高危人群, 有研究显示随着年龄增长, PTE的发病率呈现升高趋势^[1], 这部分人群的病死率、复发率和抗凝后出血的发生率较年轻人也明显升高^[2,3]。老年PTE作为一个重要的国际性医疗保健问题已引起各国普遍关注。

1 老年PTE发病率和病死率的特点

在美国每年约有新发下肢深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 200万例, 并发PTE的高达65万例, PTE病死者达6万例, 其中老年人所占比例很高。美国的1项长达25年的前瞻性研究显示, 静脉血栓形成 (venous thrombus embolism, VTE) 的发生率与年龄增加呈正相关, 老年病房患者的DVT和PTE发病率随着年龄增长而升高, 60岁后陡然上升, 而 > 80岁的人中, VTE的年发病率高达450~600/10万人^[1]。有学者认为, 年龄作为PTE的独立危险因素可能与老年人活动量减少、肌张力减低、合并疾病增加及血管内皮功能减弱等因素有关。同时, 老年PTE的不良事件发生例数较多、预后较差。1项研究显示, 老年人PTE的住院病死率高达17%^[4]。老年PTE病死率增高的原因可能与以下因素有关: (1) 老年人合并心、肺、血管疾病较多, 合并肿瘤比例较高; (2) 由于合并有基础疾病, 担心出血而没有抗凝; (3) 老年PTE误诊率较高。Stein等^[5]报道, 63%的PTE患者是在尸检中偶然发现的, 70%死于PTE的患者生前未怀疑此诊断。

2 老年PTE的临床特点

老年PTE患者的临床表现与年轻患者相比并无太多特异性, 经常有呼吸困难、咳嗽、心悸、焦虑等症状以及呼吸急促、心动过速等体征, 但胸痛、咯血等症状在老年人中相对少见^[6]。老年患者多患有慢性肺病、冠心病或心脏瓣膜病等基础病变, 与年轻患者比较, 更易发生肺动脉高压。因此, 老年患者发生急性PTE进行超声心动图检查时, 多半可观察到右心室扩张和肺动脉压增高。对于年轻PTE患者, 呼吸急促、下肢水肿可作为急性PTE良好的鉴别要点; 而对于老年人, 这些表现的鉴别意义就明显下降^[7]。由于临床表现、实验室和其他检查结果通常不具有特异性, 使得老年PTE诊断变得非常困难。年轻PTE患者诊断采用的方法在老年人中效力减低, 这些因素均会导致老年人诊断PTE出现延迟现象^[8]。如何早期准确地诊断老年患者PTE已成为临床医师面临的一个重大挑战。

3 老年PTE诊断策略

3.1 可能性评价

目前PTE诊治指南中着重强调了早期PTE的可能性评价, 这在老年PTE诊断中同样重要。早在1990年的肺栓塞诊断前瞻性研究 (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis, PIOPED) 就开始尝试对PTE进行可能性评价, 然而特异度并不高, 之后的20年间, 大量的研究逐渐形成了一些标准的评价系统, 如Wells评分和改良的Geneva评分等。国内外纷纷针对这些评分的有效性进行了验证^[9], 2012年1项大规模多中心研究发现联合Wells评分和D-二聚体 (D-dimer, DD) 筛选急性PTE的敏感度为94.5%, 特异度为51%, 假阴性率为1.5%^[10]。针对老年人群, 1项研究比较了Wells评分和改良的Geneva评分的筛选效力, 发现Wells评分比改良的Geneva评分在诊断老年PTE方面更为准确^[11]。事实上, 这两个评分在不同年龄段的诊断效力是近似的, 需要注意的是Wells评分更常用于住院患者的评价, 而改良的Geneva评分更多用于院外患者的评价。

3.2 D-二聚体的筛选价值

DD由于其简便性和高敏感性被广泛用于急性PTE的筛查手段。高敏感的DD监测方法包括酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、免疫比浊法。低敏感的DD试验是半定量的全血凝集试验^[12], 然而越来越多研究发现, 常规的DD界限值 (500 μ g/L) 用于老年人的筛查时误诊率高。近5年来, 年龄校正的DD界限值 (年龄 \times 10 μ g/L) 是否可用于 > 50岁患者PTE的筛查成为热点。1项荟萃分析显示, 年龄校正的DD可显著提高诊断特异度, 仅较小地影响诊断灵敏度^[13]。最近的1项多中心前瞻性研究发现用年龄校正的DD界限值可显著提高排除急性PTE的效力, 而且被排除者3个月的血栓发生率只有0.3%^[14]。对于老年人, 年龄校正的DD界限值是一个安全有效的筛查方法, 可减少因疑诊PTE而进一步产生的医疗费用。

3.3 影像学检查在老年急性PTE中的应用

近10余年来, CT肺动脉造影 (computed tomographic pulmonary angiography, CTPA) 被广泛应用于诊断急性PTE。特别是多探头螺旋CT的应用使得CTPA的诊断价值得到了进一步的认可^[15], 然而造影剂可能的肾毒性限制了CTPA在老年人中的应用, 对

于肌酐清除率 (creatinine clearance rate, CCR) < 30ml/min的患者, CTPA是禁忌证。下肢静脉超声和肺通气/灌注显像 (ventilation/perfusion scan, V/Q) 已成为基本诊断方法, 对于 CCR ≥ 30ml/min 的患者应用CTPA是安全的, 尚无研究发现因应用CTPA发展为急性肾功能衰竭或者需要血液透析治疗的病例^[14]。V/Q显像诊断急性PTE的敏感度和特异度均较好, 但它的主要缺点是诊断的非确定性, 而且由于老年人合并心肺疾病的比例升高, 肺部X线片异常比例升高, V/Q显像诊断的不确定性也会增加^[16]。有鉴于此, 联合临床症状和下肢静脉超声有助于提高V/Q显像的诊断效果^[17]。磁共振血管造影 (magnetic resonance angiography, MRA) 作为一种无创的急性PTE诊断方法近10年来报道增多, 然而有研究显示它对远端肺血管的诊断效果明显低于CTPA^[18]。最近的1项前瞻性研究则提示如果MRA技术可靠, 诊断特异度和灵敏度还是很高的, 而且联合磁共振静脉造影 (magnetic resonance venography, MRV) 的效果更好^[19]。该研究建议对于有常规检查禁忌的人群, 可在有条件的医疗机构应用MRA联合MRV帮助诊断急性PTE。

4 老年PTE治疗的特殊性

4.1 老年PTE的初始治疗

一旦高度疑似急性PTE, 我们应立即给予治疗, 对于非高危患者可应用普通肝素 (unfractionated heparin, UFH) 或低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH), 其有效性在于它可减少血栓栓塞的反复发生, 防止已有血栓的局部扩展。除外合并脑卒中或活动性内脏出血等情况, 老年PTE患者常规推荐应用抗凝药物, 但应用过程中仍需要注意以下两点: (1) 老年人的早期病死率明显高于年轻人, 即使低危组老年患者仍然建议住院治疗^[20]; (2) 即使CCR在正常范围, 老年人LMWH和UFH的清除率也较年轻人降低, 应用LMWH和UFH期间应严密监测患者的肾功能^[21]。对于高危患者, 溶栓治疗能迅速溶解血栓, 恢复肺组织再灌注, 逆转右心衰竭, 降低病死率和复发率。高危PTE发生时, 不应将年龄作为溶栓治疗绝对禁忌证, 此时应把抢救生命作为第一位考虑的因素。对仅有右心功能不全而没有血流动力学不稳定者是否进行溶栓治疗尚无定论。出血是溶栓治疗的主要并发症, 随着年龄增加, 大出血的危险性相应增加。对于出血危险性高的高危PTE, 可考虑介入治疗。下腔静脉滤器可用于预防

下肢血栓脱落导致的PTE, 预防中断护理引起的肺栓塞风险研究 (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave, PREPIC) 发现, 下腔静脉滤器降低了发生PTE的危险, 但DVT发生率有所增加, 且对生存无影响^[22]。因此, 尽管滤器的使用对PTE高风险的患者有益, 但并不推荐将滤器常规用于DVT患者。

4.2 老年PTE的维持治疗

老年人对华法林的作用比较敏感, 对华法林的剂量反应在个体之间存在差异, 合并疾病例如充血性心力衰竭、肿瘤、营养不良、腹泻会延长凝血时间, 所以老年人华法林相关出血较年轻人增多, 有必要在华法林抗凝期间密切监测凝血酶原时间国际标准化比值 (prothrombin time-international normalized ratio, PT-INR)。然而已有研究显示华法林的出血危险与其抗凝作用强度相关, 年龄相关性小, 但高龄患者 (> 80岁) 仍应非常慎重^[23]。目前已有研究探索 > 70岁患者应用低剂量华法林诱导治疗方案的有效性^[24], 分别在第0、1、2天给予急性PTE患者4mg华法林 (而不是10mg), 第3天测定PT-INR值, 之后根据PT-INR的变化趋势和范围调整华法林的剂量。结果显示, 低剂量华法林诱导治疗方案对于老年人抗凝效果好, 华法林超量问题可以得到有效避免。

4.3 新型抗凝药物治疗老年PTE

目前研究较多的新型口服抗凝药物包括因子Xa拮抗剂 [利伐沙班 (rivaroxaban)、阿哌沙班 (apixaban)、依度沙班 (edoxaban)] 和直接凝血酶抑制剂 [达比加群 (dabigatran)]。这些口服抗凝药较传统抗凝药物的优点在于迅速起效、抗凝效果稳定、不需要根据凝血结果调整剂量。更重要的是新型抗凝药药物之间的相互作用较华法林明显减少, 这对于经常使用多种药物的老年人来说非常有利。两项有关利伐沙班治疗DVT和PTE的研究, 分别纳入了12.8%和17.4%的 > 75岁老年人, 结果显示在相同抗凝方案下, 老年人血栓复发率较年轻人略高。对于老年人, 利伐沙班的剂量无需调整, CCR < 50ml/min的患者在维持期调整为15mg/d。对于CCR < 15ml/min的患者, 不建议应用利伐沙班^[25,26]。1项有关达比加群的研究发现, 高龄人群 (> 85岁) 大出血和临床相关出血较年轻人增多, 提示对于这类人群应谨慎应用达比加群^[27]。阿哌沙班和依度沙班的临床试验都纳入了一部分 > 75岁的人群, 发现这些药物在抗凝效果

方面不亚于传统抗凝药物,且安全性更好^[28,29]。当然目前的研究纳入的老年人群平均年龄较真实情况低,所以我们期待着来自于真实的临床数据,以便进一步了解新型抗凝药物在老年PTE的治疗效果和前景。

5 老年人VTE预防中应该注意的问题

对于高危患者预防DVT是防治PTE的最有效方法。PTE是DVT的潜在致命性并发症,采用恰当的预防方案可减少PTE的病死率。尽管有研究结果和一致推荐的预防用药方案,但在高危住院患者中,仍很少常规应用VTE的预防方案。各种药物预防和机械预防方法可单独或联合应用预防DVT发生。常用的药物有低剂量肝素(low-dose unfractionated heparin, LDUH)、LMWH或华法林。皮下注射固定LDUH不需要实验室监测,可明显减少PTE的危险性,目前已用于因急性病住院且卧床的老年患者。LMWH预防生物利用度高,半衰期较长,肝素诱发血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)的发生率低。华法林由于需要密切监测、抗凝作用时间延迟、易出血等因素,临床上不常用于预防急性DVT的发生,但对内科慢性DVT高危患者,需长期预防者比较适用。间歇充气加压泵或序贯弹力袜对于有高度出血危险的内科或外科老年患者是比较理想的预防措施,可单独与其他预防方法联合应用。阿司匹林对高危患者尚不足以预防DVT和PTE的发生^[30]。

综上所述,急性PTE在老年人经常被误诊和误治。只有提高对老年人PTE的认识和认知,熟悉PTE的危险因素及临床表现,才能提高对PTE的诊治水平。对老年人群进行危险性评估、监测及常规预防性治疗能大大减少DVT及PTE的发生,并能取得良好的卫生经济学效益^[31,32]。迄今我国对老年人群VTE的流行病学研究仍缺乏足够的广度和深度,加强对老年人VTE的研究对于建立完整的VTE防治体系具有重要意义。

【参考文献】

[1] 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[J]. Arch Intern Med, 1998, 158(6): 585-593.

[2] Anderson FA, 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[J]. Arch Intern Med, 1991, 151(5): 933-938.

[3] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)[J]. Lancet, 1999, 353(9162): 1386-1389.

[4] Punukollu H, Khan IA, Punukollu G, *et al.* Acute pulmonary embolism in elderly: clinical characteristics and outcome[J]. Int J Cardiol, 2005, 99(2): 213-216.

[5] Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy[J]. Chest, 1995, 108(4): 978-981.

[6] Kokturk N, Oguzlugen IK, Demir N, *et al.* Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients[J]. Circ J, 2005, 69(8): 981-986.

[7] Le Gal G, Righini M, Roy PM, *et al.* Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(11): 2457-2464.

[8] den Exter PL, van Es J, Erkens PM, *et al.* Impact of delay in clinical presentation on the diagnostic management and prognosis of patients with suspected pulmonary embolism[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(12): 1369-1373.

[9] Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, *et al.* Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(7): 448-460.

[10] Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, *et al.* Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study[J]. BMJ, 2012, 345: e6564.

[11] Guo DJ, Zhao C, Zou YD, *et al.* Values of the Wells and revised Geneva scores combined with D-dimer in diagnosing elderly pulmonary embolism patients[J]. Chin Med J(Engl), 2015, 128(8): 1052-1057.

[12] Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, *et al.* Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients[J]. Lancet, 1999, 353(9148): 190-195.

[13] 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.

[14] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, *et al.* Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study[J]. JAMA, 2014, 311(11): 1117-1124.

[15] Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, *et al.* Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an

- indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(9): 1491-1498.
- [16] Gossner J, Nau R. Geriatric chest imaging: when and how to image the elderly lung, age-related changes, and common pathologies[J]. *Radiol Res Pract*, 2013, 2013: 584793.
- [17] Wells PS, Anderson DR, Ginsberg J. Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic tests[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2000, 26(6): 643-656.
- [18] Oudkerk M, van Beek EJ, Wielopolski P, *et al.* Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study[J]. *Lancet*, 2002, 359(9318): 1643-1647.
- [19] Stein PD, Chenevert 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, W142-W143.
- [20] Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, *et al.* Outpatient *versus* inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9785): 41-48.
- [21] Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, *et al.* Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(3): 356-360.
- [22] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study[J]. *Circulation*, 2005, 112(3): 416-422.
- [23] The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. American Geriatrics Society Guideline[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(8): 1439-1445; discussion 1446-1437.
- [24] Siguret V, Gouin I, Debray M, *et al.* Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen[J]. *Am J Med*, 2005, 118(2): 137-142.
- [25] Buller HR, Prins MH, Lensin AW, *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-1297.
- [26] EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2499-2510.
- [27] Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, *et al.* Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis[J]. *Circulation*, 2014, 129(7): 764-772.
- [28] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 799-808.
- [29] Buller HR, Decousus H, Grosso MA, *et al.* Edoxaban *versus* warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(15): 1406-1415.
- [30] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, *et al.* Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): 7S-47S.
- [31] Stein PD, Hull RD, Kayali F, *et al.* Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(20): 2260-2265.
- [32] Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 21(1): 23-29.

(编辑: 刘子琪)