

附件：

案例模板

一例肺栓塞并发应激性溃疡出血患者溶栓治疗的病例分析

作者，作者医院

一、病例介绍

患者，女性，26岁，体重50kg，因车祸致胸背部疼痛伴双下肢活动受限入院，于2019年6月8日行“胸椎骨折复位、椎弓根螺钉内固定术”，术后病情平稳，无发热，相关检验指标无异常。6月19日7:30左右，患者在家属给予腿部按摩时突发意识丧失、呼之不应、口唇青紫、深长呼吸，血压49/24mmHg、心率65次/分、呼吸频率约10次/分。立即给予吸氧，开放静脉通路。心电监护显示：SpO₂ 65%。患者心率逐渐减慢，立即给予气管插管辅助通气，开始心外按压，给予肾上腺素、多巴胺并输注碳酸氢钠等，留置胃肠减压，转入重症监护病房。

体格检查：入监护室立即给予呼吸机辅助通气，血压138/92mmHg、心率92次/分、SpO₂ 100%。昏迷，GCS评分3分。

辅助检查：鼻胃管接负压见鲜红色血性液体引出（量约200ml），潜血试验阳性；血气分析：pH 7.25，PO₂ 163mmHg，PCO₂ 37mmHg；心肌酶 cTnI 0.59ng/ml，CK-MB 7.3ng/ml；血常规：WBC 13.65×10⁹/L，HGB 109g/L，PLT 322×10⁹/L；肝肾功能、凝血时间等基本正常，D-Dimer 16.20mg/L，FIB 445.6mg/dl；床旁双下肢深静脉彩超示：右腓静脉血栓、左侧小腿肌间静脉血栓；肺动脉造影示：左肺动脉主干血栓形成。

诊断：肺栓塞（高危），下肢深静脉血栓，消化道出血。11:26 给予凝血酶冻干粉 2000IU 鼻饲 q6h（0.9%氯化钠注射液 100ml），注射用艾司奥美拉唑 80mg

ivgtt st，之后以 8mg/h 持续静脉输注，并充足备血。患者病情稳定后，拟给予溶栓治疗，鉴于患者肺栓塞病情较重，且并发了应激性溃疡出血，医生药师共同探讨该病例后续治疗方案。

二、重点问题

问题 1：对于肺栓塞合并消化道出血的患者是否能够给予溶栓治疗

问题 2：肺栓塞合并消化道出血的患者如何制定溶栓方案

三、治疗经过及重点问题分析

1. 对于肺栓塞合并消化道出血的患者是否能够给予溶栓治疗

首先，对于肺栓塞合并活动性出血的患者，其出血的严重程度与抗凝决策密切相关。患者已确诊为肺栓塞，危险分层为高危，溶栓治疗为首选挽救患者生命的治疗方式，但活动性出血为溶栓治疗的绝对禁忌症。面对这一治疗矛盾，指南^[1]建议，对于致命性高危肺栓塞，绝对禁忌证亦应被视为相对禁忌证，在有效控制活动性出血的同时，平衡相关治疗措施的临床获益与风险。首先应对患者的出血量进行评估。因消化道出血混有胃液、胃内容物等，且部分血液储存在胃肠道内未排出，因此难以根据呕血（留置胃管引出）或黑便量判断出血量。常综合判断失血量及变化情况，如监测红细胞计数、血红蛋白浓度和血细胞比容、中心静脉压、尿量，以及观察周围循环的改变，如皮肤色泽、颈静脉充盈程度等^[5]。该患者鼻胃管引出血性液体量约 200ml，且发生出血后血红蛋白降低不显著（血红蛋白下降 $<20\text{g/L}$ ），无明显周围循环血量减少情况。但是，患者胃管抽出物有较多新鲜血，提示目前仍为活动性出血，应高度警惕大出血的发生。根据患者的出血情况，通过权衡利弊，认为该患者必须尽快行溶栓治疗，以改善血流动力学情况，挽救生命，同时做好应对严重出血不良反应的准备措施，包括积极进行局部处理和充分备血。在溶栓之前先行采取止血措施治疗应激性溃疡出血，包括：补液，维持正常的血液循环，必要时输血；迅速提高胃内 pH 值，使之 ≥ 6 ，以促进

血小板聚集和防止血栓溶解，创造胃内止血必要的条件，可选用质子泵抑制剂或H₂受体拮抗剂；加用止血药物，如凝血酶冻干粉胃管内给药。另外，溶栓治疗也会加重溃疡出血，期间应密切监测出血情况及血红蛋白变化。

该患者在以凝血酶冻干粉胃管内给药联合艾司奥美拉唑静脉泵入处理消化道出血的前提下，给予静脉溶栓治疗，治疗期间患者血流动力学平稳，未出现消化道出血加重，同时也未发生其他部位出血。

2. 肺栓塞合并消化道出血的患者如何制定溶栓方案

肺栓塞的治疗包括溶栓和抗凝过程。目前常用的溶栓药物有尿激酶、链激酶和重组人组织型纤溶酶原激活剂，即阿替普酶（rt-PA）。相比于前两者，rt-PA 过敏反应少、半衰期短（4—5min）、纤维蛋白选择性高同时全身纤维蛋白原消耗程度较轻，有效性和安全性较高，因此作为指南推荐的首选药物^[1]。但出血仍是 rt-PA 主要影响治疗的不良反应。筛选适用人群，同时控制出血相关危险因素，是降低出血不良反应的有效措施^[6]。另外，给予患者最低有效剂量也是降低出血发生率的有效措施^[7]。美国食品药品监督管理局以及目前我国上市的原研药品注射用阿替普酶（爱通立）说明书中，肺栓塞溶栓推荐剂量为 100mg 持续 2 小时静脉滴注（体重不足 65kg，给药总剂量不应超过 1.5mg/kg）。有一些研究认为，体重不足 65kg、老年人、中危肺栓塞患者应给予较低剂量^[8]；不同人种，如中国人群，应给予 50mg 剂量而减少出血发生率，该项研究结果也被我国指南采用^[1]。因此，对于目前 rt-PA 溶栓剂量推荐不一，应结合实际情况、药品说明书和最新权威指南的推荐意见。另外，在溶栓治疗过程中，一般不建议同时给予抗凝治疗，溶栓结束后，当 APTT 值低于正常上限两倍时，再给予肝素，维持 APTT 值在 50—70s（或基线值的 1.5-2.5 倍）。同时，控制其他出血危险因素。并在血栓及全身情况较为稳定时逐渐过渡到口服抗凝治疗。

针对该患者临床药师建议结合指南，首选阿替普酶，选择最低有效剂量，临

床医生采纳，于 14:06 给予注射用阿替普酶 50mg（10mg 阿替普酶静脉推注+剩余 40mg 持续静脉滴注 2 小时）（0.9%氯化钠注射液 250ml）。溶栓治疗后，患者血流动力学得到改善，情况稳定。复查：血常规 WBC $11.27 \times 10^9/L$ ，HGB 103g/L，PLT $259 \times 10^9/L$ ；凝血：APTT 67.7s，D-Dimer $>35.20mg/L$ ，FIB 202mg/dl。医生与药师讨论抗凝方案，药师建议溶栓后可直接给予肝素，剂量为 18IU/(kg*h)，无需负荷剂量，之后每 4h 监测一次 APTT，及时调整剂量，确保数值维持在 1.5-2.5 倍的基线值，医师接受该建议，患者在治疗过程中 APTT 波动在 40.4s—72.5s，平均 54.8s。消化道出血方面，6.20-6.25 鼻胃管引流液体情况依次为：鲜红色血性液体、棕色+间断鲜红色液体、黄色胃内液引出，潜血试验转阴。6.25 停用治疗消化道出血药物，并给予肠内营养。6.26 停用肝素，换用口服抗凝药物利伐沙班 20mg qd，并转至普通病房。

四、治疗体会

本文是 1 例骨科手术术后发生急性肺栓塞合并消化道出血患者的溶栓治疗分析，药师主要从“溶栓-出血”这一治疗矛盾入手，通过评估患者的出血情况参与制定溶栓策略，在保证治疗有效前提下，对出血指标进行密切监护，最大限度避免出血加重，使患者在治疗过程中，未出现难以控制的出血相关事件。药师在该患者的监护过程中，总结了对于类似患者的监护方法包括：对于存在活动性出血的高危肺栓塞患者，因其出血的严重程度与治疗决策密切相关，为避免延误治疗，应细致地评估患者出血情况；溶栓药物应尽量选择出血风险较低者，且在保证疗效的前提下使用最低剂量；加强出血监护，包括监测血红蛋白数值、血小板计数、纤维蛋白原水平以及观察出血体征等，同时做好发生出血加重后的应对措施，如备血和储备止血药物等。

参考文献:

- [1] 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[J].中华医学杂志. 2018,98(14):1060-1087.
- [2] 应激性溃疡防治专家组.应激性溃疡防治专家建议（2018 版）[J].中华医学杂志. 2018,98(42):3392-3395.
- [3] 李桂源.病理生理学[M].北京:人民卫生出版社,2010:189.
- [4] Anders Granholm, Linan Zeng, Joanna Colleen Dionne, et al.Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis[J].Intensive Care Med.2019,45(10):1347–1359.
- [5] 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会.急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南（2018 年）[J].中华内科杂志.2019,58(3):173-180.
- [6] Garrett M. Curtis, Simon W. Lam, Anita J. Reddy. Risk Factors Associated with Bleeding After Alteplase Administration for Pulmonary Embolism: A Case-Control Study[J]. Pharmacotherapy. 2014,34(8):818-25.
- [7] Jimenez D, Martin-Saborido C, Muriel A. Efficacy and safety outcomes of recanalisation procedures in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis[J]. Thorax.2018,73(5):464-471.
- [8] Elif Yilmazel Ucar. Update on Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Thromboembolism[J]. Eurasian J Med. 2019; 51(2): 186-90.