

中图分类号: R969; R973⁺.2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)23-0132-05

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.23.030



溶栓与抗凝治疗中高危肺血栓栓塞症有效性与安全性比较 Meta 分析*

李松桃¹, 方明亮², 胡 玲¹, 张小红¹, 冯海洪¹, 余 闾^{1△}

(1. 四川省成都市第六人民医院, 四川 成都 610051; 2. 四川省成都市第二人民医院, 四川 成都 610017)

摘要:目的 评价中高危肺血栓栓塞症(PTE)溶栓与抗凝治疗的有效性与安全性。方法 采用计算机检索 PubMed, The Cochrane Library 及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)等数据库, 检索时限为 2000 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日, 收集中高危 PTE 患者溶栓与抗凝治疗疗效比较的随机对照试验(RCT)或回顾性队列研究(RCS), 提取数据, 采用 Cochrane 推荐的偏倚风险评价工具 RoB2(2019 修订版)评价 RCT 的质量, 采用纽卡斯尔-渥太华(NOS)评价表评价 RCS 的质量, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 15 篇文献, 涉及 2 065 例患者, 其中溶栓组 972 例, 抗凝组 1 093 例。Meta 分析结果显示, 溶栓组的有效率[OR = 4.97, 95%CI(2.98, 8.31), P < 0.000 01]和 PTE 复发率[OR = 0.18, 95%CI(0.05, 0.70), P = 0.01]显著优于抗凝组, 但出血率[OR = 2.54, 95%CI(1.37, 4.70), P = 0.003]显著高于抗凝组。两组患者的死亡率和慢性血栓栓塞性肺动脉压(CTEPH)均无显著差异(P > 0.05)。结论 中高危 PTE 患者进行溶栓治疗的疗效优于抗凝治疗, 且 PTE 复发率低, 但出血风险较高。

关键词: 中高危肺血栓栓塞症; 溶栓; 抗凝; 有效性; 安全性; Meta 分析

Comparison of Efficacy and Safety Between Thrombolysis and Anticoagulation for the Treatment of Intermediate - High - Risk Pulmonary Thromboembolism: A Meta - Analysis

LI Songtao¹, FANG Mingliang², HU Ling¹, ZHANG Xiaohong¹, FENG Haipan¹, YU Tian¹

(1. The Sixth People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan, China 610051; 2. Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610017)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of thrombolysis and anticoagulation in the treatment of patients with intermediate - high - risk pulmonary thromboembolism (PTE). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) or retrospective cohort studies (RCS) for comparing the efficacy of thrombolysis and anticoagulation therapy in patients with intermediate - high - risk PTE in the PubMed, The Cochrane Library, CNKI, WanFang and VIP databases were searched from January 1, 2000 to January 1, 2023, and data were extracted. The bias risk assessment tool RoB2 (2019 Revision) recommended by the Cochrane Collaboration Network was used to evaluate the quality of RCTs, the Newcastle - Ottawa Scale (NOS) was used to evaluate the quality of RCS, and the Rev Man 5.3 software was used for the Meta - analysis. **Results** A total of 15 studies were included, involving 2 065 patients, with 972 cases in the thrombolysis group and 1 093 cases in the anticoagulation group. Meta - analysis results showed that the effective rate [OR = 4.97, 95% CI (2.98, 8.31), P < 0.000 01], and the recurrence rate of PTE [OR = 0.18, 95% CI (0.05, 0.70), P = 0.01] in the thrombolysis group was significantly better than those in the anticoagulation group, but the bleeding rate [OR = 2.54, 95%CI(1.37, 4.70), P = 0.003] in the thrombolysis group was significantly higher than that in the anticoagulation group. There was no significant difference in mortality rate or chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) between the two groups (P > 0.05). **Conclusion** Compared with anticoagulant therapy, thrombolysis therapy in the treatment of patients with intermediate - high - risk PTE is more effective with a lower recurrence rate of PTE, but it has a higher bleeding rate.

Key words: intermediate - high - risk pulmonary thromboembolism; thrombolysis; anticoagulation; efficacy; safety; Meta - analysis

*基金项目: 2021 年四川省成都市医学科研课题[2021054]。

第一作者: 李松桃, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肺血管疾病与间质性肺疾病诊治, (电子信箱)313266318@qq.com。

△通信作者: 余闾, 女, 羌族, 大学本科, 主任医师, 研究方向为肺血管疾病与慢性气道疾病诊治, (电子信箱)1161235221@qq.com。

- 用的临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(4): 685 - 686.
- [30] 薛丹凤, 李湘红, 赵相军. 甲地孕酮对终末期恶性肿瘤患者营养状况、厌食评分及癌因性疲乏的影响[J]. 中国药业, 2016, 25(9): 56 - 59.
- [31] YAVUZSEN T, DAVIS MP, WALSH D, et al. Systematic review of the treatment of cancer - associated anorexia and weight loss[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(33): 8500 - 8511.
- [32] RUIZ - GARCÍA V, LÓPEZ - BRIZ E, CARBONELL - SAN-

- CHIS R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia - cachexia syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(3): CD004310.
- [33] RUIZ - GARCÍA V, LÓPEZ - BRIZ E, CARBONELL - SAN-CHIS R, et al. Megestrol acetate for cachexia - anorexia syndrome: a systematic review[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(3): 444 - 452.

(收稿日期: 2022 - 11 - 30; 修回日期: 2023 - 07 - 13)

急性肺血栓栓塞症(PTE)是急性致死性心肺血管疾病,发病率为0.039%~0.115%^[1]。美国PTE导致的年死亡人数为150 000例。《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[2]将急性PTE分为高危、中危和低危,其中中危患者若同时存在右心室功能不全的影像学证据和心脏生物学指标升高,则归为中高危。关于急性中高危PTE的抗凝与溶栓治疗方案的选择一直存在争议^[3-4]。本研究中采用Meta分析方法评价了急性中高危PTE溶栓与抗凝治疗的有效性与安全性,旨在为临床提供循证参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为临床随机对照试验(RCT)或回顾性队列研究(RCS);患者年龄超过18岁,性别、种族、国籍不限;纳入患者经电子计算机断层扫描肺血管造影(CTPA)明确诊断为肺栓塞;溶栓组予静脉溶栓治疗,抗凝组予抗凝治疗,具体药物不限;文献发表年限为2000年1月1日至2023年1月1日,发表语种为中文、英文。

排除标准:重复报道;动物实验;病例报道、综述、仅有摘要或会议汇编等,不能提供结局指标及其他完整数据信息;分组为高危、中低危、低危肺栓塞及中危肺栓塞,未进一步分层为中高危和中低危;中高危肺栓塞有溶栓或抗凝禁忌,或经导管介入溶栓治疗。

1.2 文献检索策略

采用计算机检索PubMed, The Cochrane Library及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)等数据库,检索时限为2000年1月1日至2023年1月1日。限定语言为中文或英文,对象为“人”。中文检索词为“肺栓塞”“中高危”“溶栓”“抗凝”;英文检索词为“pulmonary embolism”“thrombolysis”“anticoagulation”。同时,阅读纳入文献的参考文献,辅以手工检索。

1.3 文献筛选与数据提取

由2名研究者按纳入与排除标准独立进行文献筛选和数据提取,如有分歧,则2名研究者讨论解决,若仍不能解决则请第3位研究者参与评判,直到意见一致。提取内容包括各纳入研究的第一作者、发表年份、发表期刊、样本量、研究类型、结局指标等,其中结局指标包括①疗效、②出血率、③PTE复发率、④死亡率、⑤慢性血栓栓塞动脉高压(CTEPH)。

1.4 文献质量评价

由2名研究者独立对纳入文献进行质量评价。其中,RCT根据Cochrane协作网RCT偏倚风险评价工具RoB2(2019修订版)进行评估,包括随机化过程中的偏倚,偏离既定干预措施的偏倚,结局数据缺失的偏倚,结局测量的偏倚,选择性报告结果的偏倚^[5]。RCS根据

纽卡斯尔-渥太华(NOS)评价表进行评估。

1.5 统计学处理

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。计数资料以比值比(OR)为效应指标,连续变量及数据资料以均数差(MD)为效应指标, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对各研究的效应值通过 Q 检验和 I^2 检验进行异质性检验。若 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.05$,则采用固定效应模型进行分析;反之,则进行敏感性分析,再采用随机效应模型分析。对Meta分析结果采用失安全系数($N_{fs0.05}$)评估发表偏倚程度。设置 $\alpha = 0.05$ 时,计算公式为 $N_{fs0.05} = (\sum Z/1.64)^2 - k$ 。式中, Z 为各独立研究的 Z 值, k 为纳入的研究个数。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入文献基本信息

初步检索出相关文献5 626篇,阅读题目、摘要、全文及排除重复文献后最终纳入文献15篇^[3-4,6-18]。其中,RCT 6项^[8-9,12,16-18],RCS 9项^[3-4,6-7,10-11,13-15];中文文献12篇^[3-4,6-7,9-10,12-17],英文文献3篇^[8,11,18]。文献筛选流程图1。

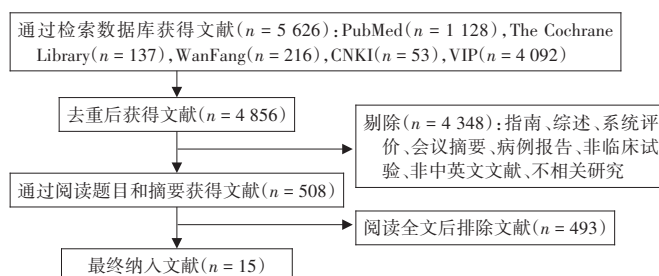


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献基本特征

纳入的15篇文献中,发表时间为2014年至2022年;共涉及2 065例患者,其中溶栓组972例,抗凝组1 093例。纳入文献的基本特征见表1。

2.3 文献质量评价

纳入RCT的质量评价结果见图2和图3,纳入RCS的质量评价结果见表2。

2.4 Meta分析

疗效:10项研究^[3-4,6-7,10,12,14-17]比较了两组患者的疗效。各研究的 $P = 0.74$, $I^2 = 0$,表明异质性较小,故采用固定效应模型进行后续Meta分析。Meta分析结果显示,溶栓组的疗效优于抗凝组 $[OR = 4.97, 95\%CI (2.98, 8.31), Z = 6.31, P < 0.000 01]$;失安全系数为128.81,表明至少需要129项无显著差异的研究结果才能使上述结论发生逆转。详见图4 A。

出血率:13项研究^[3-4,6-14,17-18]比较了溶栓组与抗凝组的出血率。各研究的 $P < 0.000 01$, $I^2 = 75\%$ 。分析发现,周若兰等^[9]的研究中抗凝组出血率显著高于溶

表 1 纳入文献基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	病例数	研究类型	结局指标
	溶栓组 / 抗凝组		
王爱丽 2016 ^[3]	32 / 36	RCS	①②④
杨楠 2019 ^[4]	12 / 31	RCS	①②③⑤
蒋雷 2017 ^[6]	32 / 33	RCS	①②
吴之瑶 2017 ^[7]	12 / 14	RCS	①②③④
MEYER 2014 ^[8]	506 / 499	RCT	②③④
周若兰 2021 ^[9]	65 / 64	RCT	②
汪新财 2021 ^[10]	31 / 50	RCS	①②
ZIMMERMANN 2022 ^[11]	35 / 95	RCS	②④
雷万锋 2018 ^[12]	60 / 60	RCT	①②
许庆华 2016 ^[13]	35 / 38	RCS	②③④
龚柳阳 2018 ^[14]	16 / 40	RCS	①②
黎月莲 2015 ^[15]	30 / 23	RCS	①④
高乐 2021 ^[16]	42 / 42	RCT	①
李瑾 2021 ^[17]	40 / 40	RCT	①②
AHMED 2018 ^[18]	24 / 28	RCT	②

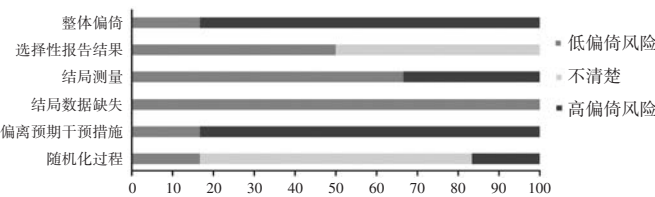


图 2 纳入 RCT 偏倚风险项目所占比例

Fig. 2 Proportion of bias risk of included RCTs

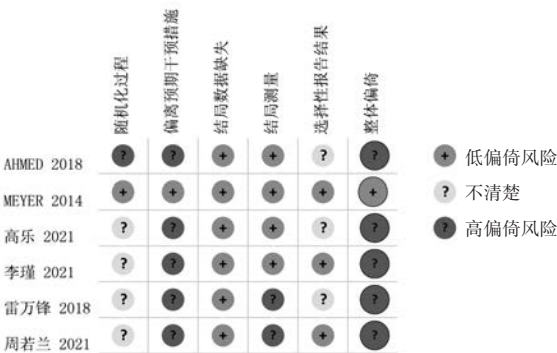


图 3 纳入 RCT 的偏倚风险分析

Fig. 3 Bias risk of included RCTs

栓组,不符合临床实际,考虑可能与样本量小相关,予以排除。再次进行异质性检验, $P = 0.003$, $I^2 = 62\%$,表明异质性较大,故采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示,溶栓组患者出血率比较显著高于抗凝组 $[OR = 2.54, 95\%CI(1.37, 4.70), Z = 2.96, P = 0.003]$;失安全系数为 195.71,表明至少需要 196 项无显著差异的研究结果才能使上述结论发生逆转。通过改变效应模型法和逐一剔除法进行敏感性分析,结果均未发生显著变化,提示结果较稳定。详见图 4 B。

表 2 纳入 RCS 的 NOS 评分(分)

Tab. 2 NOS scores of included RCS (point)

纳入研究	研究人群选择	组间可比性	结果测量	NOS 评分
ZIMMERMANN 2022 ^[11]	4	2	3	9
王爱丽 2016 ^[3]	4	0	3	7
杨楠 2019 ^[4]	4	0	3	7
蒋雷 2017 ^[6]	4	0	3	7
吴之瑶 2017 ^[7]	4	2	3	9
汪新财 2021 ^[10]	4	2	3	9
许庆华 2016 ^[13]	4	2	3	9
龚柳阳 2018 ^[14]	4	0	3	7
黎月莲 2015 ^[15]	4	0	2	6

PTE 复发率:4 项研究^[4,7-8,13]比较了两组患者的 PTE 复发率。各研究的 $P = 0.90$, $I^2 = 0$,表明异质性较小,故采用固定效应模型进行后续 Meta 分析。Meta 分析结果显示,溶栓组的 PTE 复发率显著低于抗凝组 $[OR = 0.18, 95\%CI(0.05, 0.70), Z = 2.48, P = 0.01]$ 。失安全系数为 10.60,表明至少需要 11 项无显著差异的研究结果才能使上述结论发生逆转。详见图 4 C。

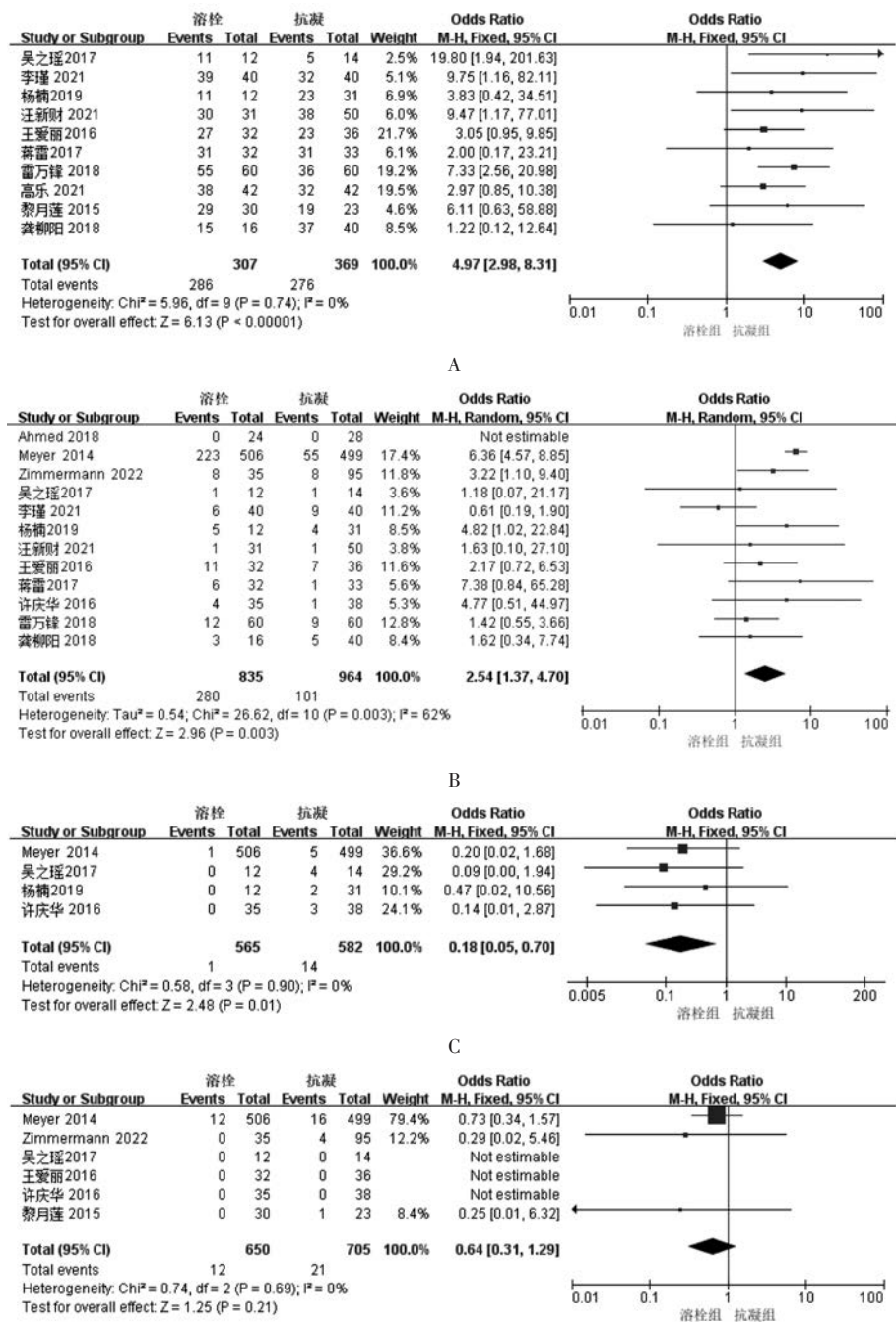
死亡率:6 项研究^[3,7-8,11,13,15]比较了两组的死亡率。各研究的 $P = 0.69$, $I^2 = 0$,表明异质性较小,故采用固定效应模型进行后续 Meta 分析。Meta 分析结果显示,两组患者的死亡率无显著差异 $[OR = 0.64, 95\%CI(0.31, 1.29), Z = 1.25, P = 0.21]$ 。详见图 4 D。

CTEPH:1 项研究^[4]比较了两组患者的 CTEPH 发生率,溶栓组未发生 CTEPH,抗凝组发生 CTEPH 1 例(3.23%)。

3 讨论

急性 PTE 是一种高致死性疾病,可导致快速的呼吸循环系统失代偿而致死^[19],其在心血管事件中的发生率仅次于心肌梗死和中风。在美国,其导致的临床疾病全因死亡率也逐年升高^[20];一项欧洲的 PTE 死亡率调查研究结果显示,欧洲 PTE 的死亡率随年龄的增加而升高,15~29 岁及 80 岁女性死亡率高于男性,而 40~79 岁男性死亡率高于女性^[21];GUPTA 等^[22]的研究结果显示,PTE 患者总死亡率达 40.4%;李奕莹等^[23]研究发现,急性 PTE 的长期死亡率约为 39%。近年来,PTE 的发病率呈上升趋势,可能与恶性肿瘤、深静脉血栓等慢性疾病患者的生存期延长,以及影像诊断技术的提升和群众对 PTE 防范意识的提高相关。

了解 PTE 的死亡率,意识到 PTE 的危害,有助于新药研发、治疗方案的更新及指南、共识的制订。目前,指南推荐根据是否存在血流动力学紊乱及右心功能不全,把 PTE 分为高危、中危、低危,高危患者推荐溶栓治疗,中危、低危患者推荐抗凝治疗。近年来,随着介入技



A. 疗效 B. 出血率 C. PET复发率 D. 死亡率
图4 溶栓与抗凝治疗中高危肺血栓栓塞症有效性与安全性的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta - analysis plot:Efficacy and safety of thrombolysis and anticoagulation in the treatment of patients with intermediate - high - risk PTE

术的迅速发展,部分具备介入治疗技术的中心已对中危患者常规进行介入溶栓治疗,其疗效好,颅内出血风险及死亡率低^[24-26]。但该技术的推广仍缺乏大规模临床研究数据,且需在技术成熟的介入中心进行。国内外研究均显示,右心扩大和/或功能障碍是急性PTE患者远期死亡的独立危险因素^[27-28]。NISHANTH等^[29]研究显示,溶栓治疗可改善右心室功能,降低肺动脉压,中

高危患者的CTEPH发生率及死亡风险均高于中低危患者。国内的研究显示,对于各危险分层的PTE患者,阿替普酶联合利伐沙班较单用利伐沙班治疗^[30]更有利于改善患者的肺通气功能,且不增加出血风险^[30]。本研究结果显示,对于中高危的PTE患者,与抗凝治疗比较,溶栓治疗的疗效更佳,PTE复发率更低,但出血率更高;两组患者死亡率和CTEPH比较均无显著差异。但受纳入

文献质量和数量的限制,上述结论可能受到发表偏倚、文献语种偏倚等因素的影响,需更多设计严谨、细致、科学的高质量、前瞻性、多中心、大样本的随机、双盲临床试验研究进一步验证。

参考文献

- [1] WENDELBOE AM, RASKOB GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects [J]. Circulation Research, 2016, 118(9):1340-1347.
- [2] 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.
- [3] 王爱丽,王金祥,李晓辉,等. 中高危及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.
- [4] 杨楠,蒋菊,卢炜,等. 急性中高危及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.
- [5] 刘津池,刘畅,华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具 RoB2(2019 修订版)解读[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6):737-744.
- [6] 蒋雷,陈旭峰,黄培培. 溶栓和抗凝治疗中高危及肺栓塞的疗效[J]. 江苏医药, 2017, 43(24):1816-1818.
- [7] 吴之瑶,鄒玉辉,吴畏,等. 溶栓与单纯抗凝初始性治疗术前合并中高危及肺栓塞癌症患者的疗效比较[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(6):1041-1044.
- [8] MEYER G, VICAUT E, DANAYS T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate - risk pulmonary embolism [J]. The New England Journal of Medicine, 2014, 370(15):1402-1411.
- [9] 周若兰,肖一佳. 阿替普酶溶栓联合低分子肝素钙及华法林抗凝治疗中高危及肺栓塞的有效性及其安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(8):4-6.
- [10] 汪新财,黄龙,林兴盛,等. 尿激酶溶栓联合肝素抗凝与单纯抗凝在中高危肺栓塞治疗中的效果对比[J]. 中外医学研究, 2021, 19(8):13-16.
- [11] ZIMMERMANN L, LAUFS U, PETROS S, et al. Outcome After Thrombolysis in Patients with Intermediate High - Risk Pulmonary Embolism: A Propensity Score Analysis [J]. The Journal of Emergency Medicine, 2022, 62(3):378-389.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 高乐,王海娥. 静滴 rt-PA 对急性中高危及肺栓塞患者血气分析指标的影响[J]. 贵州医药, 2021, 45(3):420-422.
- [17] 李瑾,马丽君,王兰. 溶栓与单纯抗凝治疗中危及急性肺栓塞患者的效果比较[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(17):168-171.
- [18] AHMED MA, ABDELSALAM SL, ELMORSY RA. Value of thrombolytic therapy for submassive pulmonary embolism patients [J]. The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 2018, 67:413-418.
- [19] HUISMAN MV, BARCO S, CANNegiETER SC, et al. Pulmonary embolism [J]. Nature Reviews Disease Primers, 2018, 4:18028.
- [20] JEN WY, KRISTANTO W, TEO L, et al. Assessing the Impact of a Pulmonary Embolism Response Team and Treatment Protocol on Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism [J]. Heart, Lung & Circulation, 2020, 29(3):345-353.
- [21] BARCO S, MAHMOUDPOUR SH, VALERIO L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000 - 15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database [J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2020, 8(3):277-287.
- [22] GUPTA R, AMMARI Z, DASA O, et al. Long - term mortality after massive, submassive, and low - risk pulmonary embolism [J]. Vascular Medicine, 2020, 25(2):141-149.
- [23] 李奕莹,陈武,郝美芳,等. 急性肺栓塞患者远期死亡危险因素及超声心动图的预测价值探讨[J]. 中华全科医师杂志, 2022, 21(5):457-463.
- [24] 王海军,仰望骄. 介入溶栓与静脉溶栓治疗肺栓塞有效性和安全性 Meta 分析 [J]. 介入放射学杂志, 2023, 32(2):173-176.
- [25] JIANG C, XIE M. Clinical Outcomes of Intermediate - Risk Pulmonary Embolism Across a Northeastern Health System: A Multi - Center Retrospective Cohort Study [J]. Cureus, 2021, 13(6):e15888.
- [26] D'AURIA S, SEZER A, THOMA F, et al. Outcomes of catheter - directed thrombolysis vs. standard medical therapy in patients with acute submassive pulmonary embolism [J]. Pulmonary Circulation, 2020, 10(1):2045894019898368.
- [27] TERLUK AD, TRIVEDI SJ, KRITHARIDES L, et al. Echocardiographic Predictors of Long - Term Mortality in Patients Presenting With Acute Pulmonary Embolism [J]. The American Journal of Cardiology, 2019, 124(2):285-291.
- [28] KURNICKA K, CIURZYNSKI M, HOBOM L, et al. P4369 Direct comparison of prognostic value of echocardiographic parameters of right ventricular dysfunction in normotensive patients with acute pulmonary embolism [J]. European Heart Journal, 2019, 40(Supplement_1):2602.
- [29] NISHANTH KR, MATH RS, SHANKAR M, et al. Thrombolysis with reteplase in acute pulmonary embolism [J]. Indian Heart Journal, 2019, 71(6):464-467.
- [30] 姬峰,金华,傅金凤,等. 阿替普酶联合利伐沙班治疗急性肺栓塞临床研究 [J]. 中国药业, 2019, 28(16):51-53.

(收稿日期:2023-05-06;修回日期:2023-06-20)