



(扫描二维码查看原文)

· 新进展 ·

阿替普酶治疗急性肺栓塞的研究进展

曹勤, 陆佳贇, 谈继玉, 古丽萍, 瞿发林

【摘要】 阿替普酶是一种高选择性纤维蛋白酶原激活剂, 该药可改善急性缺血性脑卒中和急性心肌梗死患者的预后及生活质量。近年来, 阿替普酶治疗急性肺栓塞的研究逐渐增多, 本文重点介绍了其在治疗急性肺栓塞中的临床应用、使用剂量、与其他溶栓药疗效的比较及联合用药情况, 分析表明阿替普酶溶栓作用强、出血不良反应少, 是目前临床推荐的治疗急性肺栓塞的主要溶栓药。

【关键词】 肺栓塞; 组织型纤溶酶原激活剂; 阿替普酶; 纤维蛋白溶解药; 溶栓药; 综述

【中图分类号】 R 563.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.085

曹勤, 陆佳贇, 谈继玉, 等. 阿替普酶治疗急性肺栓塞的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (6): 7-11. [www.syxnf.net]

CAO Q, LU J Y, TAN J Y, et al. Research progress of alteplase in the treatment of acute pulmonary embolism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (6): 7-11.

Research Progress of Alteplase in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism CAO Qin, LU Jiayun, TAN Jiyu, GU Liping, QU Falin

Department of Pharmacy, No.904 Hospital of the Joint Logistics Support Force, Wuxi 214044, China

Corresponding author: QU Falin, E-mail: Qufalin@163.com

【Abstract】 Alteplase is a highly selective plasminogen activator, it can improve the prognosis and quality of life of patients with acute ischemic stroke and acute myocardial infarction. In recent years, studies on alteplase in the treatment of acute pulmonary embolism is gradually increasing. The article focuses on its clinical application in the treatment of acute pulmonary embolism, the dosage, the comparison with other thrombolytic drugs, and the combined use of drugs. The analysis shows that alteplase has strong thrombolytic effect and few bleeding adverse reactions. It is the main clinically recommended thrombolytic drug for the treatment of acute pulmonary embolism.

【Key words】 Pulmonary embolism; Tissue plasminogen activator; Alteplase; Fibrinolytic agents; Thrombolytic drugs; Review

急性肺栓塞是指由静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支, 造成肺组织缺血和坏死, 以肺循环和呼吸障碍为主要临床和病理生理表现的一种疾病^[1], 在临床上较为常见^[2-3]。急性肺栓塞缺乏特异性临床表现和体征, 易漏诊, 部分患者首发表现为猝死^[1], 因此需要寻找能有效治疗急性肺栓塞的诊疗方案。目前临床上其急性期的治疗主要包括溶栓治疗、抗凝治疗和改善血流动力学及呼吸治疗^[1]。其中溶栓治疗能够尽早恢复肺灌注, 缩短患者住院时间, 降低病死率, 是治疗中高危急性肺栓塞的一种重要手段^[4]。阿替普酶作为国内外治疗效果较理想的溶栓药, 近年来其临床应用较广泛。本文综述阿替普酶治疗急性肺栓塞的研究进展, 以为急性肺栓塞的临床治疗和未来研究方向提供参考。

1 阿替普酶的药理学特性

目前临床上使用的阿替普酶是运用基因重组技术制备的重组组织型纤溶酶原激活剂, 其属于第二代溶栓药, 主要成

分为糖蛋白, 其结构中的两个环饼状结构对纤维蛋白具有特异性亲和力^[5], 只结合血栓中的纤维蛋白, 将酶原转变为酶, 使纤维蛋白降解进而疏通血管^[6]。由于其溶栓作用强而快, 能及时有效地缓解患者血管堵塞程度, 已于2002年被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于肺栓塞的治疗^[7]。

2 阿替普酶在急性肺栓塞治疗中的应用

多项研究证明, 阿替普酶治疗急性肺栓塞安全有效^[8]。TORRES等^[9]报道了1例经阿替普酶静脉溶栓治疗后痊愈的男性急性肺栓塞患者, 该患者年龄为37岁, 其在颈椎椎板减压术中被诊断为急性肺栓塞, 术中发生6次心脏骤停后, 给予阿替普酶静脉溶栓治疗, 结果显示, 患者血栓降解且愈后良好, 无严重并发症。国外一项回顾性研究也发现, 肺栓塞患者发生心脏骤停时, 在心肺复苏过程中给予其阿替普酶能降低其死亡率和并发症发生率^[10]。CHRISTIANSEN等^[11]报道了1例59岁女性患者, 其腹部抽脂术后引起左侧肢体偏瘫、运动性构音障碍、急性呼吸衰竭、双侧肺栓塞, 立即给

予阿替普酶静脉溶栓治疗,患者肺通气功能和神经功能得到改善,6 d后痊愈出院。我国一项随机、双盲、对照研究也发现,阿替普酶能改善中危急性肺栓塞患者的临床症状,降低患者肺动脉收缩压和右心室/左心室比值(right ventricle/left ventricle, RV/LV)^[12]。此外,还有回顾性研究对阿替普酶治疗急性肺栓塞患者出现的不良反应进行了分析,结果显示,所有患者无严重不良反应发生,少数患者的并发症经对症处理后好转,提示阿替普酶治疗急性肺栓塞的安全性较好^[13]。除上述研究外,还有较多阿替普酶治疗急性肺栓塞的报道^[14],其是目前临床推荐的主要溶栓药。

3 阿替普酶治疗急性肺栓塞的剂量

根据2019年版注射用阿替普酶(爱通立)说明书推荐,对于体质量 ≥ 65 kg的肺栓塞患者,在1~2 min内静脉推注10 mg阿替普酶,之后立即持续静脉滴注90 mg阿替普酶,直到总剂量达到100 mg;对于体质量 < 65 kg的肺栓塞患者,先在1~2 min内静脉推注10 mg阿替普酶,之后立即持续静脉滴注阿替普酶,直到总剂量达到1.5 mg/kg。对于体质量 ≥ 65 kg的肺栓塞患者,目前临床上对于这种治疗剂量存在两种观点:一种观点倾向于使用全量(即推荐的标准剂量100 mg)阿替普酶进行治疗^[15],另一种观点认为半量(50 mg)阿替普酶即能有效治疗急性肺栓塞^[16]。我国的一项前瞻性多中心随机对照实验选择了118例肺栓塞患者,其中53例接受100 mg阿替普酶治疗,65例接受50 mg阿替普酶治疗,结果发现,两者疗效相似,但接受50 mg阿替普酶治疗的患者较接受100 mg阿替普酶治疗患者出血发生率低(3.0%比10.0%),尤其是体质量 < 65 kg患者中,接受50 mg阿替普酶治疗者比接受100 mg阿替普酶治疗者出血发生率低(14.8%比41.2%)^[17]。LAYMAN等^[18]认为,对于中危急性肺栓塞患者,使用50 mg阿替普酶可减轻肺循环血栓负荷,迅速改善右心室功能,并降低右心室收缩压升高的风险。许庆华等^[19]也有同样的观点。但KISER等^[20]存在不同的观点,其研究发现,使用50 mg阿替普酶与使用100 mg阿替普酶治疗肺栓塞,患者的死亡率和出血率相似,但使用50 mg阿替普酶治疗的患者机械性通气和升压药的使用率比使用100 mg阿替普酶治疗的患者高,因而其考虑是否能够使用半量阿替普酶进行溶栓治疗还需要更多的研究进一步证实。半量阿替普酶治疗肺栓塞是近几年提出的一种较新的观点,虽然有研究结果显示其具有一定的疗效和安全性^[21],但目前仍存在一定的争议,尚需要更多大样本量的研究证据加以验证。

4 阿替普酶与其他溶栓药的比较

自1933年TILLET等^[22]首次发现链激酶以来,用于临床治疗的溶栓药已经研发到了第三代。第一代溶栓药主要为链激酶和尿激酶。王玉龙^[23]对比了阿替普酶和链激酶治疗急性肺栓塞的疗效、不良反应发生率及患者动脉收缩压、动脉血氧分压状况,结果显示,阿替普酶组患者的动脉收缩压及动脉血氧分压较链激酶组高,不良反应发生率较链激酶组低,疗效优于链激酶组。王秋桐等^[24]系统评价了阿替普酶与尿激酶治疗中老年急性肺栓塞患者的疗效及安全性,其筛选了16篇高质量文献,纳入了1 197例中老年急性肺栓塞患者,结果

显示,阿替普酶的治愈率高于尿激酶,出血率和死亡率低于尿激酶。FENG等^[25]比较了尿激酶和阿替普酶在19例高危急性肺栓塞患者中溶栓时间的差异,结果显示,相较于尿激酶,阿替普酶能明显缩短溶栓时间,且不增加出血风险。还有研究显示,使用阿替普酶进行溶栓治疗较尿激酶能更好地改善患者24 h的呼吸困难情况^[26]。上述研究均认为,在治疗急性肺栓塞方面,阿替普酶较第一代溶栓药更安全。一方面源于其溶栓过程的特异性作用,另一方面是由于阿替普酶无免疫原性,不良反应发生率低。此外,第三代溶栓药瑞替普酶治疗肺栓塞也具有较好的疗效^[27]。也有研究认为,瑞替普酶治疗肺栓塞的疗效及安全性等同于阿替普酶^[28]。但目前对于瑞替普酶治疗急性肺栓塞的研究尚少,普遍推荐的溶栓药仍为第二代溶栓药阿替普酶。

5 阿替普酶与其他药物联用

5.1 抗凝药 根据诊疗方案,对于高危急性肺栓塞患者主要采取直接再灌注疗法,对于中高危急性肺栓塞患者主要采取抗凝治疗、补救性再灌注治疗^[1]。其中抗凝治疗也是治疗急性肺栓塞的一种重要手段,因而溶栓药与抗凝药联合应用值得深入探讨。传统抗凝药主要是华法林和肝素。王俊锋^[29]研究发现,阿替普酶联合华法林能改善急性次大面积肺栓塞患者的动脉血气指标,并降低血清D-二聚体、脑钠肽水平^[30-31]。KONSTANTINIDES等^[32]研究了100 mg阿替普酶联合肝素治疗118例急性次大面积肺栓塞患者的疗效和不良反应,结果显示,阿替普酶与肝素联合使用可缩短急性次大面积肺栓塞患者的病程,且所有患者无致命性出血或脑出血发生。MI等^[33]评估了阿替普酶联合低分子量肝素治疗急性大面积肺栓塞患者1年后的临床结局,结果显示,二者合用对患者的右心功能有很好的改善作用,且不良反应发生率低,治疗效果较为理想。目前阿替普酶联合传统抗凝药治疗肺栓塞的研究报道较多,且结果均显示二者合用安全有效,值得推广^[34]。

对于新型口服抗凝药,研究显示,阿替普酶与利伐沙班合用可改善急性肺栓塞患者肺通气功能和凝血功能,还可降低患者血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素10(interleukin-10, IL-10)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症因子水平,且出血发生率低^[35-38]。而阿替普酶与达比加群酯联合使用后,能改善患者动脉血气指标,降低患者D-二聚体、脑钠肽及肌钙蛋白^[39-41],改善患者右心室功能,缩小栓塞面积^[42-43],对急性次大面积肺栓塞具有较好的疗效。阿替普酶联合新型口服抗凝药治疗急性肺栓塞是近两年较新的研究思路,此后可从有效性、安全性、经济性三方面综合考虑并做进一步的深入研究。

5.2 中药 在中西医不断融合的大背景下,中西药联合应用的研究逐渐增多。急性肺栓塞在中医中属“喘证、咯血、心悸、胸痹”范畴,治疗以活血祛瘀、补血通络为主。银杏达莫注射液中的银杏总黄酮能扩张冠状动脉,双嘧达莫能抑制血小板聚集,白果内酯能改善机体缺血再灌注损伤。有研究显示,阿替普酶与银杏达莫注射液合用能改善高危急性肺栓塞患者的纤溶功能和血小板功能^[44]。中药汤剂豁痰祛瘀方能祛瘀散结、通阳化痰,其主要组分能抗凝和抗血小板,改善肺循

环血流灌注。阿替普酶与豁痰祛瘀方合用能改善急性肺栓塞患者肺通气功能和凝血功能,提高患者D-二聚体水平和动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂),降低TNF-α^[45-46]。血府逐瘀汤具有活血化瘀、行气止痛之功效。有研究显示,血府逐瘀汤辨证加减联合阿替普酶治疗急性肺栓塞的总有效率达95.35%,患者的心率、呼吸频率、PaCO₂、PaO₂均明显改善,且不良反应发生率^[47]。目前阿替普酶联合中药治疗急性肺栓塞的研究报道逐渐增多,但其疗效和安全性还需要更多研究加以验证,以为中西医结合治疗肺栓塞提供参考。

5.3 其他溶栓药 郭树宾^[48]对比了阿替普酶联合瑞替普酶治疗肺栓塞与阿替普酶联合尿激酶治疗肺栓塞的疗效,结果显示,联合瑞替普酶组治疗有效率为95.73%,联合尿激酶组治疗有效率为73.68%,联合瑞替普酶组患者的动脉收缩压、PaO₂低于联合尿激酶组,肺动脉收缩压高于联合尿激酶组。许联伟^[49]也得出了相同的结果。张学霞^[50]研究发现,阿替普酶联合尿激酶能明显改善肺栓塞患者肺动脉收缩压,治疗总有效率(93.33%)高于单用阿替普酶(73.33%)。上述研究均提示阿替普酶与溶栓药联合较单药溶栓有更好的疗效,但此方面研究尚少,需要进一步研究加以证实。

目前阿替普酶联合传统抗凝药治疗肺栓塞的研究报道较多,与其他药物的联合应用相对较少。上述研究均提示,联合用药的临床治疗效果显著,且较单用溶栓药安全性好,此后还可从其安全性和经济性做进一步研究。

6 小结与展望

溶栓药能使血栓溶解,相关血管再通。阿替普酶作为第二代溶栓药,其因溶栓的特异性,相较于第一代溶栓药,在治疗中高危急性肺栓塞患者中具有较好的疗效,且安全性较好。根据急性肺栓塞的治疗方案,近年来有学者对阿替普酶与抗凝药、中药注射剂、中药汤剂及其他溶栓药在急性肺栓塞中联合应用做了相关研究,结果均显示,联合用药能改善肺通气功能和血流动力学指标,减少栓塞面积,达到更好的治疗效果,且可减少不良反应,这对临床其他类型肺栓塞的治疗能提供参考^[51]。但此方面研究还较少,样本量也较小,需要更多大样本量的试验进一步验证。此外,其治疗的剂量目前还存在一定争议,此后可对这方面进行更深入的研究。相信随着研究的深入,能够尽早建立起肺栓塞早期治疗的新格局。

作者贡献:曹勤进行文章的构思与设计;曹勤、谈继玉进行文章的可行性分析、文献/资料整理;曹勤、陆佳贇进行文献/资料收集,撰写论文,进行英文的修订;古丽萍进行论文的修订;古丽萍、瞿发林负责文章的质量控制及审校;瞿发林对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组.急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J].中华心血管病杂志,2016,44(3):197-211.DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.03.005.

- [2] RIVERA-LEBRON B, MCDANIEL M, AHRAR K, et al.Diagnosis, treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT consortium [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2019, 25: 1076029619853037.DOI: 10.1177/1076029619853037.
- [3] GARRIDO D, VISARREA E, VILLARREAL A, et al.Trend of in-hospital deaths by pulmonary embolism in Ecuador.Findings from 2011—2018 national reports [J].Respir Med Res, 2020, 79: 100807.DOI: 10.1016/j.resmer.2020.100807.
- [4] 高伟波,石茂静,窦丽稳,等.110例急性肺栓塞溶栓患者临床分析[J].中华急诊医学杂志,2020,29(3):398-403. GAO W B, SHI M J, DOU L W, et al.Clinical analysis of 110 cases of acute pulmonary embolism treated with thrombolysis [J].Chinese Journal of Emergency Medicine, 2020, 29(3):398-403.
- [5] 瑞替普酶用于急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗中国专家.瑞替普酶(重组人组织型纤溶酶原激酶衍生物)用于急性ST段抬高型心肌梗死溶栓治疗中国专家共识[J].中华内科杂志,2016,55(7):572-577.DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.07.022.
- [6] HART J A, BADIEI A, LEE Y C G.Successful management of pleural infection with very low dose intrapleural tissue plasminogen activator/deoxyribonuclease regime [J].Respirol Case Rep, 2019, 7(3):e00408.DOI:10.1002/rcr2.408.
- [7] ACTIVASE (alteplase) [package insert] [Z].San Francisco, CA: Genetech, Inc, 2015.
- [8] MACHADO D S, TULE M, PHILIP J, et al.Bivalirudin and alteplase for pulmonary embolism requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in an adolescent [J].J Extra Corpor Technol, 2020, 52(4):327-331.DOI:10.1182/ject-2000013.
- [9] TORRES H, RIVERA M, GARCIA L, et al.Complete cognitive recovery and survival from massive pulmonary embolism during general anesthesia after administration of alteplase: a case report [J].P R Health Sci J, 2020, 39(1):62-63.
- [10] DIRICAN A, OZKAYA S, ATAS A E, et al.Thrombolytic treatment (alteplase; rt-PA) in acute massive pulmonary embolism and cardiopulmonary arrest [J].Drug Des Devel Ther, 2014, 8:759-763.DOI:10.2147/dddt.s61679.
- [11] CHRISTIANSEN M E, KUMAR G, MAHABIR R C, et al.Intravenous alteplase for acute stroke and pulmonary embolism in a patient with recent abdominoplasty [J].Neurologist, 2017, 22(4):150-152.DOI:10.1097/NRL.000000000000139.
- [12] ZHANG L Y, GAO B A, JIN Z, et al.Clinical efficacy of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute intermediate-risk pulmonary embolism [J].Saudi Med J, 2018, 39(11):1090-1095.DOI:10.15537/smj.2018.11.22717.
- [13] 李静.注射用阿替普酶治疗急性肺栓塞43例护理体会[J].淮海医药,2016,34(3):363-364.DOI:10.14126/j.cnki.1008-7044.2016.03.058.

- [14] AL-GHAMDI T H, JARRAD A, BASHIR A Y, et al. Thrombolysis in postoperative pulmonary embolism following liver transplantation: a case report [J]. *Am J Case Rep*, 2020, 21: e918857. DOI: 10.12659/AJCR.918857.
- [15] 鄢厚梓, 刘丽平. 中高危肺栓塞采用阿替普酶治疗的临床效果观察 [J]. *当代医学*, 2015, 21 (30): 142-143.
- [16] 崔丽平, 陈希胜, 李旭. 注射用阿替普酶治疗高危肺栓塞的临床疗效观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25 (2): 117-120. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.02.031. CUI L P, CHEN X S, LI X. Clinical effect of alteplase for injection on high-risk pulmonary embolism [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2017, 25 (2): 117-120. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.02.031.
- [17] WANG C, ZHAI Z, YANG Y, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial [J]. *Chest*, 2010, 137 (2): 254-262. DOI: 10.1378/chest.09-0765.
- [18] LAYMAN S N, GUIDRY T J, GILLION A R. Low-dose alteplase for the treatment of submassive pulmonary embolism: a case series [J]. *J Pharm Pract*, 2020, 33 (5): 708-711. DOI: 10.1177/0897190019855164.
- [19] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.38.006. XU Q H, LI W L, CAI Z M, et al. Effect of 50 mg alteplase to intermediate-risk pulmonary embolism with right ventricular dysfunction [J]. *National Medical Journal of China*, 2016, 96 (38): 3062-3066. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.38.006.
- [20] KISER T H, BURNHAM E L, CLARK B, et al. Half-dose versus full-dose alteplase for treatment of pulmonary embolism [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (10): 1617-1625. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003288.
- [21] 陈云辉, 郑利先, 陈自瑜, 等. 小剂量阿替普酶溶栓治疗老年急性次大面积肺栓塞的临床研究 [J]. *岭南急诊医学杂志*, 2015, 20 (3): 193-195. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2015.03.009. CHEN Y H, ZHENG L X, CHEN Z Y, et al. The clinical research of senile acute submassive pulmonary embolism treated by low dose alteplase [J]. *Lingnan Journal of Emergency Medicine*, 2015, 20 (3): 193-195. DOI: 10.3969/j.issn.1671-301X.2015.03.009.
- [22] TILLET W S, GARNER R L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci [J]. *J Exp Med*, 1933, 58 (4): 485-502. DOI: 10.1084/jem.58.4.485.
- [23] 王玉龙. 对比分析阿替普酶和链激酶在急性肺栓塞溶栓治疗中的临床效果 [J]. *世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊)*, 2020, 20 (38): 141, 146. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2020.38.081.
- [24] 王秋桐, 吴爽, 刘颖, 等. 阿替普酶与尿激酶初始溶栓治疗中老年急性肺栓塞患者治愈率与安全性的 Meta 分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (7): 88-95. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.017. WANG Q T, WU S, LIU Y, et al. Recovery rate and safety of initial thrombolytic therapy with alteplase and urokinase in the treatment of middle-aged patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28 (7): 88-95. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.017.
- [25] FENG Q C, LI X, DONG G X, et al. Comparison of curative effect and thrombolysis time between r-tPA application and urokinase in the interventional thrombectomy and thrombolysis for acute and severe pulmonary embolism [J]. *J Peking Univ Heal Sci*, 2014, 46 (3): 460-463.
- [26] 康丽君, 费建文, 唐燕, 等. 不同溶栓方案对急性大面积肺血栓栓塞症的溶栓效果 [J]. *中国医学创新*, 2010, 7 (15): 17-20. KANG L J, FEI J W, TANG Y, et al. Analysis on the thrombolytic effects of different thrombolytic regimens during treatment of acute massive pulmonary thromboembolism [J]. *Medical Innovation of China*, 2010, 7 (15): 17-20.
- [27] ÇONER A, ÇIÇEK D, BALCIOĞLU S, et al. Successful treatment of massive pulmonary embolism with reteplase [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2018, 46 (2): 143-146. DOI: 10.5543/tkda.2017.33568.
- [28] 刘东亮, 宋国华, 金焱, 等. 瑞替普酶与阿替普酶在急性肺栓塞溶栓治疗中的疗效对比研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20 (12): 1962-1963.
- [29] 王俊锋. 阿替普酶联合华法林治疗急性次大面积肺栓塞的效果 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29 (1): 120-122.
- [30] BORZ-BABA C, MUNIR M, WAKEFIELD D, et al. Brain natriuretic peptide and troponin T in patients with acute pulmonary embolism and grade 3 obesity: a retrospective analysis [J]. *Cureus*, 2020, 12 (7): e9265. DOI: 10.7759/cureus.9265.
- [31] SUNNETCIOĞLU A, SERTOĞULLARINDAN B, OZBAY B, et al. Assessments of the associations of thrombus localization with accompanying disorders, risk factors, D-dimer levels, and the red cell distribution width in pulmonary embolism [J]. *Clinics: Sao Paulo*, 2015, 70 (6): 441-445. DOI: 10.6061/clinics/2015(06)10.
- [32] KONSTANTINIDES S, GEIBEL A, HEUSEL G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 (15): 1143-1150. DOI: 10.1056/NEJMoa021274.
- [33] MI Y H, LIANG Y, LU Y H, et al. Recombinant tissue plasminogen activator plus heparin compared with heparin alone for patients with acute submassive pulmonary embolism: one-year outcome [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2013, 10 (4): 323-329.

- DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.04.005.
- [34] 吴克林, 吴天英, 许海. 阿替普酶联合低分子肝素钠治疗次大面积肺栓塞患者疗效及相关指标 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (4): 584-587.
- WU K L, WU T Y, XU H. Efficacy and related parameters of alteplase combined with low molecular heparin sodium in the treatment of sub-large area pulmonary embolism [J]. The Journal of Practical Medicine, 2019, 35 (4): 584-587.
- [35] 王红泉. 阿替普酶联合利伐沙班治疗急性肺栓塞的临床疗效分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8 (15): 28-29. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.15.020.
- [36] 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.
- JI F, JIN H, FU J F, et al. Clinical study on alteplase combined with rivaroxaban in the treatment of acute pulmonary embolism [J]. China Pharmaceuticals, 2019, 28 (16): 51-53.
- [37] 刘立军. 阿替普酶联合利伐沙班应用于急性肺栓塞治疗中的临床效果分析 [J]. 智慧健康, 2020, 6 (19): 176-177. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2020.19.076.
- LIU L J. Clinical analysis of alteplase combined with rivaroxaban in the treatment of acute pulmonary embolism [J]. Smart Healthcare, 2020, 6 (19): 176-177. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2020.19.076.
- [38] 高超, 张华, 李红建. 利伐沙班联合阿替普酶在急性肺栓塞急诊治疗中的应用及对患者炎症因子水平的影响 [J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25 (9): 1449-1453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2019.09.028.
- GAO C, ZHANG H, LI H J. Rivaroxaban combined with alteplase in emergency treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism and its effect on levels of inflammatory factors [J]. International Medicine and Health Guidance News, 2019, 25 (9): 1449-1453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2019.09.028.
- [39] LEE CHUY K, HAKEMI E U, ALYOUSEF T, et al. The long-term prognostic value of highly sensitive cardiac troponin I in patients with acute pulmonary embolism [J]. Clin Cardiol, 2017, 40 (12): 1271-1278. DOI: 10.1002/clc.22823.
- [40] SENDAMA W, MUSGRAVE K M. Decision-making with D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism [J]. Am J Med, 2018, 131 (12): 1438-1443. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.08.006.
- [41] RODRIGUES A C T, CORDOVIL A, MÔNACO C G, et al. Assessing prognosis of pulmonary embolism using tissue-Doppler echocardiography and brain natriuretic peptide [J]. Einstein (Sao Paulo), 2013, 11 (3): 338-344. DOI: 10.1590/s1679-45082013000300013.
- [42] 张彩霞. 阿替普酶联合达比加群酯治疗急性次大面积肺栓塞的疗效 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22 (6): 1022-1025.
- ZHANG C X. Clinical effect of alteplase combine with dabigatran etexilate in patient with acute submassive pulmonary embolism [J]. J Clin Pulm Med, 2017, 22 (6): 1022-1025.
- [43] 汪思佳. 达比加群酯与阿替普酶联合治疗急性次大面积肺栓塞效果观察 [J]. 医学理论与实践, 2018, 31 (5): 675-677. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2018.05.026.
- [44] 刘晓, 白亮, 陈莹. 银杏达莫联合阿替普酶治疗急性高危肺栓塞临床评价 [J]. 中国药业, 2020, 29 (4): 69-71.
- LIU X, BAI L, CHEN Y. Ginkgo leaf extract and dipyridamole injection combined with alteplase for acute high-risk pulmonary embolism [J]. China Pharmaceuticals, 2020, 29 (4): 69-71.
- [45] 徐梦, 余愿, 李静, 等. 自拟豁痰祛瘀方联合大剂量 rt-PA 溶栓治疗急性肺栓塞疗效及其对 TNF- α 、D-D 的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28 (10): 1781-1784.
- XU M, YU Y, LI J, et al. Effect of self-made huotan Quyu decoction combined with high-dose rt-PA thrombolysis on APE and its influence on TNF- α and D-D [J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2019, 28 (10): 1781-1784.
- [46] 林浩, 杨润华. 豁痰祛瘀方联合大剂量 rt-PA 溶栓治疗急性肺栓塞临床研究 [J]. 中医学报, 2017, 32 (10): 1870-1874. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2017.10.492.
- LIN H, YANG R H. Clinical study on huotan Quyu decoction combined with large doses of rt-PA thrombolysis in the treatment of acute pulmonary embolism [J]. China Journal of Chinese Medicine, 2017, 32 (10): 1870-1874. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2017.10.492.
- [47] 张磊峰. 血府逐瘀汤辨证加减联合阿替普酶治疗 PTE 的效果分析 [J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17 (9): 14-16. DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2017.09.007.
- [48] 郭树宾. 尿激酶、阿替普酶与瑞替普酶溶栓治疗肺栓塞的效果比较观察 [J]. 医药前沿, 2019, 9 (25): 141.
- [49] 许联伟. 尿激酶、阿替普酶与瑞替普酶溶栓治疗肺栓塞的效果比较观察 [J]. 临床研究, 2018, 26 (11): 90-91.
- [50] 张学霞. 阿替普酶与尿激酶治疗急性肺栓塞溶栓的有效性及其安全性研究 [J]. 中外医疗, 2018, 37 (18): 122-124. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2018.18.122.
- ZHANG X X. The efficacy and safety of alteplase and urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism with thrombolysis [J]. China Foreign Medical Treatment, 2018, 37 (18): 122-124. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2018.18.122.
- [51] BRANDT K, MCGINN K, QUEDADO J. Low-dose systemic alteplase (tPA) for the treatment of pulmonary embolism [J]. Ann Pharmacother, 2015, 49 (7): 818-824. DOI: 10.1177/1060028015579988.

(收稿日期: 2021-01-02; 修回日期: 2021-03-23)

(本文编辑: 崔丽红)