

2018 年新版《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》的解读与思考——以循证医学指南指导临床实践

张云霞, 翟振国

基金项目: 国家重点研发计划项目(编号:2016YF0905600,2016YFC0905603); 国家自然科学基金面上项目(编号:81570049)

作者单位: 100035 北京,中日友好医院呼吸与危重症医学科,国家呼吸疾病临床医学研究中心

作者简介: 张云霞(1988-),女,医学博士,住院医师,研究方向:肺血管疾病的诊治。E-mail:zhangyunxiacyh@126.com

通讯作者: 翟振国(1972-),男,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:肺栓塞与肺血管病的诊治。E-mail:zhaizhenguo2011@126.com



翟振国(1972-),男,主任医师,副教授,中国医学科学院北京协和医学院博士研究生导师。现任中日友好医院呼吸与危重症医学科二部副主任,兼任江苏无锡市人民医院呼吸与危重症医学科主任,中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组副组长、中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管疾病工作委员会主任委员、国际肺血管病研究院委员、美国胸科医师学院资深委员。受聘《Clinical Respiratory Journal》副主编。2013年入选北京市卫生系统高层次卫生技术人才资助项目学科骨干计划。2016年获中国医师学会推动行业前行的力量“十大医学新锐”称号。长期从事肺栓塞与肺血管病领域医教研工作,在临床研究、转化医学研究

设计、组织和实施方面有丰富的经验。擅长肺栓塞及肺动脉高压的诊治,对肺栓塞的远期并发症慢性血栓性肺动脉高压的综合诊疗有较深的造诣。参与并完成“十五”至“十二五”期间多项国家科技支撑计划、卫生部行业专项、国家自然科学基金、国际合作项目研究。第一负责人承担国家重点研发计划精准医学专项1项、国家自然科学基金面上项目1项、省级课题共7项。已发表学术论文191篇,在相关领域的国际知名学术杂志Chest,Int J Cardiol等发表SCI论文60余篇。近年来完成了中国住院患者静脉血栓栓塞的风险概况调查,进一步的研究结果发表于学术杂志Chest。主编专著1部、副主编1部和参编专著5部。作为主要成员获得国家科技进步二等奖、中华医学科技二等奖各1项。培养硕士研究生8名,博士研究生10名。

[摘要] 肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism,PTE)具有高发病率、高病死率和高致残率的特点,是严重威胁人类健康的重大医疗问题。近年来PTE领域相关研究发展迅速,已有的指南不能完全满足中国临床医师的诊治需要。鉴此,为更好地指导我国医师的临床实践,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基于当前的循证医学证据,制订了《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》。该文将对新版指南进行详尽解读。

[关键词] 肺血栓栓塞症; 肺血管病; 指南

[中图分类号] R 543 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)01-0010-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.01.03

Interpretation and thinking of the guideline for the diagnosis and treatment and prevention of pulmonary thromboembolism(the 2018 new edition)——Guide clinical practice with the evidence-based medicine guideline ZHANG Yun-xia, ZHAI Zhen-guo. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Center for Respiratory Diseases, China-Japan Friendship Hospital, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Beijing 100035, China

[Abstract] Pulmonary thromboembolism(PTE) is characterized by high incidence, high mortality and high disability rates. It is a major medical problem that seriously threatens human health. In recent years, related researches in the field of PTE have developed rapidly, and the existing guidelines are unable to fully meet the clinical needs

of Chinese clinicians, based on which the guideline for the diagnosis and treatment and prevention of pulmonary thromboembolism is developed by Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Diseases Group of Chinese Thoracic Society and Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Working Committee of Chinese Association of Chest Physicians to better guide the clinical practice of Chinese physicians. In this paper, we provide a detailed interpretation of the guideline for the diagnosis and treatment and prevention of pulmonary thromboembolism (the 2018 new edition).

[Key words] Pulmonary thromboembolism (PTE); Pulmonary vascular diseases; Guideline

肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE) 为来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致的疾病。引起 PTE 的血栓主要来源于下肢的深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT)。PTE 和 DVT 合称为静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE), 两者具有相同易患因素, 是 VTE 在不同部位、不同阶段的两种临床表现形式。近年来, PTE 越来越引起国内外医学界的关注, PTE 领域相关研究发展迅速, 一系列临床研究的发布提供了新的循证医学证据, 已有的指南在临床应用过程中存在一些问题, 不能完全满足中国临床医师对 PTE 的诊治的需要。现就 2018 年新版《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》与过去已有指南进行解读, 并提出思考。

1 过去已有指南在临床应用过程中存在的问题与思考

近年来相关学会发布了系列 PTE 诊治和预防指南, 但指南的质量良莠不齐, 欧美指南的推荐意见并不能完全适用于中国人: (1) 国际指南纳入的证据绝大多数来源于欧美人群, 由于人群、生活习惯和生活环境等方面的差异, 国际指南的推荐意见在指导我国临床实践时存在一定局限性; (2) 影像诊断技术和生物标志物的临床应用丰富了对 PTE 诊断和危险分层的认识, 但欧美指南的分型标准是否适于中国人的临床实践尚需进一步验证; (3) 国际指南推荐的 PTE 治疗方案与我国的实际情况可能存在差异, 如溶栓药物的方案和剂量、直接口服抗凝药物的剂量调节等^[1~3]。鉴此, 为更好地指导我国医师的临床实践, 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基于当前的循证医学证据, 在 2001 年《肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南 (草案)》^[4] 的基础上, 制订了《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[5]。该指南结合近 5 年发表的系列指南, 系统评价了国内外近年来发表的 PTE 相关的循证医学研究资料, 增加了基于国人循证医学研究的数据, 将有助于进一步规范我国 PTE 的诊断、治疗与预防。

2 2018 年新版指南的主要变化

在国内外系列指南基础上, 新版指南做了全面

更新, 循证医学证据更加充分, 指南推荐意见更加细化, 增加了表格的数量, 为推荐意见提供了更多的证据。指南在制定过程中, 充分尊重了多学科专家的意见, 在保持指南延续性的基础上, 充分体现了近年来在 PTE 和 DVT 领域的最新研究进展。其主要创新点主要包括以下几个方面: 循证医学证据与专家经验的充分结合; 循证医学研究证据结果归纳的高度概括和证据等级的严格评价; 指南制定过程中, 严格执行 GRADE 分级^[6], 由于评价手段更加明确且量化, 所以大部分推荐意见的强度等级均有严格的循证医学评价。本指南推荐内容主要有以下几个方面的更新: (1) 首次将欧美指南的格式和表述方法与中国人临床实际情况结合起来。(2) 提出符合中国医师临床实践的诊断流程: 疑诊、确诊、求因、危险分层。(3) 重视 DVT 的探寻在急性 PTE 诊断和临床处理中的价值。对某些患者, 一旦确诊 DVT, 无论是否有条件进行 PTE 的确诊, 均可以按照 PTE 进行处理。(4) 强调求因在 PTE 临床处理中的价值。求因不仅是对 DVT 的探寻, 还包括对某些特定人群易栓症的筛查, 以及探寻临床上所有可能的 VTE 危险因素^[7]。(5) 增加了新型口服抗凝药物在 PTE 治疗和预防中的循证医学证据和相关推荐意见。(6) 明确推荐半量溶栓方案 [重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 50 mg] 用于急性 PTE 治疗。无论是对高危 PTE, 还是对于某些中危 PTE, 基于中国人群的随机对照研究证据和目前的荟萃分析, 半量溶栓方案均具有很好的临床疗效和安全性^[8,9]。(7) 对特殊情况下 PTE 的临床处理提出指导性建议。如妊娠、恶性肿瘤、活动性出血、血小板减少、围手术期、右心血栓等临床情况^[10~14]。(8) 强调预防的重要性, 尤其是对某些既有血栓风险, 又有出血风险的患者, 基于循证医学结论和临床经验, 提出专家推荐意见。

3 指南推荐意见表述方式的特点及更新

本指南在表述方式方面的特点: (1) 本指南中将每条推荐意见单独列出, 以便读者迅速发现与阅读。(2) 推荐意见后清楚标记 GRADE 分级符号, 明确区分推荐意见的方向与强度, 以便读者进一步明确推荐级别。(3) 清晰显示主题、标题、推荐意见、

推荐意见说明、相关证据汇总等格式,备注相应的说明文字,以解释该条推荐意见的原理;证据总结的目的是清楚呈现支持该条推荐意见的主要证据与来源。(4)相关证据汇总和部分参考文献以附录形式呈现。指南更新:指南工作组计划在2018~2020年对本指南进行更新。更新方法按照国际指南更新流程进行。传播与实施:从指南发布到全面规范的临床实践还有很长的距离,传播和实施新指南才能使其真正指导基层临床工作。(1)在相关学术期刊发表,同期编写指南精简版及详细解读手册;(2)出版指南相对应的医师版、护士版、精简版和基层版在相关学术会议中进行解读;(3)在国内不同区域、不同学科组织指南推广专场,确保临床医师充分了解并正确应用本指南;(4)通过微信、网络或其他媒体进行推广。

4 如何跨越循证研究和临床实践的鸿沟

指南应用过程中,应该不断寻找新的信息来补充完善诊治推荐意见。应该不断通过研究质量的改善带来证据的变化以充实到新的指南之中。指南应用过程中可能带来潜在的各种危害,包括指南本身的局限性、直接与间接、偶然或必然的危害。这种危害可能来源于指南或文献的正确或不正确的应用。基于分级体系,并非所有的推荐意见都是高级别的,应该详细分析针对某一个体的重要性、可行性、可用性和学术可接受性。对于其他级别的推荐,应用过程中尤其应该慎重。经过近年的深入研究,在多个学科领域专家共同努力下,国内PTE的防治取得很大进展,但仍有很多问题亟待解决。与国际上相关领域研究的迅猛发展相比较,国内仍存在较大差距,尤其对VTE的防治,有一个从提高意识到规范诊治的过程,我们有必要结合中国国情就指南的推广做一些工作,在此基础上提高国内血栓栓塞性疾病防治的整体水平,建立并完善国内血栓防治的专家共识或指南。在国内外循证医学指南和临床研究不断发展的基础上,新版指南在制定过程和指南内容上有很多变化,我们在进行临床实践时应谨慎、客观、严格地应用指南,并不断更新我们的诊治观念,更大程度地照护我们的患者。在临床研究方面,针对国内临床医师对PTE防治普遍存在认识不足的现状,有必要开展流行病学诊断和预防等诸多方面的临床研究,在此基础上,进一步更新我国基于循证医学证据的防治指南,全面提高我国PTE的防治研究水平。

总之,新版指南是在吸收了国内外循证医学证据和经验的基础上,结合我国人群的特点,尊重国人的固有习惯和思维方式,最大程度兼顾了不同层次

医师的需求,既具有中国特色,又与国际接轨,是适合我国人群和国情的急性PTE临床诊治和预防指南。

参考文献

- 1 Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (45): 3145-3146.
- 2 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e419S-e496S.
- 3 Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. *Chest*, 2016, 149 (2): 315-352.
- 4 中华医学会呼吸病学分会. 肺血栓栓塞症的诊断与治疗指南(草案) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24 (5): 259-264.
- 5 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.
- 6 Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64 (4): 383-394.
- 7 Stevens SM, Ansell JE. Thrombophilic Evaluation in Patients with Acute Pulmonary Embolism [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2017, 38 (1): 107-120.
- 8 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.
- 9 Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, et al. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2014, 133 (3): 357-363.
- 10 Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study [J]. *BMJ*, 2012, 344: e2635.
- 11 Romualdi E, Dentali F, Rancan E, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11 (2): 270-281.
- 12 Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104 (4): 831-836.
- 13 Wysokinski WE, McBane RD, Daniels PR, et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83 (6): 639-645.
- 14 Athappan G, Sengodan P, Chacko P, et al. Comparative efficacy of different modalities for treatment of right heart thrombi in transit: a pooled analysis [J]. *Vasc Med*, 2015, 20 (2): 131-138.