

新型冠状病毒肺炎合并心血管疾病的抗栓策略

赵家鑫¹, 陈巍², 刘嘉琳³, 胡伟国⁴, 张瑞岩¹, 闫小响¹

(上海交通大学医学院附属瑞金医院 1. 心脏内科, 2. 呼吸与危重症医学科, 3. 重症医学科, 4. 普外科, 上海市 200025)

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 抗凝; 抗血小板; 急性冠状动脉综合征; 心房颤动; 深静脉血栓

[摘要] 新型冠状病毒肺炎患者常伴有高凝状态,且多合并需抗栓治疗的心血管疾病,这些疾病主要包括急性冠状动脉综合征、心房颤动和深静脉血栓等。在对新型冠状病毒肺炎患者进行抗栓治疗时,既要考虑新型冠状病毒肺炎的特殊性,又要兼顾抗栓的有效性,还要考虑特殊药物相互作用,这就需结合新型冠状病毒肺炎特点、心血管疾病的特点、血栓和出血风险评估以及患者自身情况进行个体化治疗。针对上述情况,心血管疾病的抗栓治疗需要在遵循常规指南的基础上有所调整,以达到更高的治疗安全性和有效性。因此,及时了解新型冠状病毒肺炎患者抗栓治疗情况并制定安全有效的抗栓策略对新型冠状病毒肺炎患者的预后意义重大。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Antithrombotic strategies for COVID-19 with cardiovascular disease

ZHAO Jiaxin¹, CHEN Wei², LIU Jialin³, HU Weigu⁴, ZHANG Ruiyan¹, YAN Xiaoxiang¹

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Respiratory, 3. Department of Intensive Care Unit, 4. Department of General Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025)

[KEY WORDS] COVID-19; anticoagulation; antiplatelet; acute coronary syndrome; atrial fibrillation; deep vein thrombosis

[ABSTRACT] Patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) are often associated with hypercoagulability as well as some cardiovascular disease requiring antithrombotic treatment including acute coronary syndrome, atrial fibrillation, venous thrombosis and so on. During antithrombotic therapy for patients with COVID-19, the particularity of COVID-19, effectiveness of antithrombotic therapy and interaction of special drugs should be considered. This requires individualized treatment in combination with the characteristics of COVID-19 and cardiovascular disease, the risk assessment of thrombosis and hemorrhage and the patient's own situation. On this condition, antithrombotic treatment of cardiovascular diseases may need to be adjusted on the basis of conventional treatment norms to achieve higher treatment safety and effectiveness.

A safe and effective antithrombotic strategy will be of great significance to the prognosis of patients with COVID-19.

2019年12月以来,新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)疫情在全球范围内传播,截至2020年3月28日,全球累计确诊人数超过63万,死亡超过3万人,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将该病毒命名为2019新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV),并将新型冠状病毒肺炎疫情确定为全球大流行,疫情形势十分严峻。

随着感染人数的持续攀升,在积极治疗新型冠

状病毒肺炎危重症患者的同时,呼吸系统以外的其它系统疾病,尤其是心血管系统疾病也应受到重视。近期Zhang等^[1]对140名新型冠状病毒肺炎患者临床资料统计分析显示,需住院的新型冠状病毒肺炎患者中老年人居多,合并心血管疾病较正常人显著增多,其中,血栓性疾病尤其值得关注。新型冠状病毒肺炎和重症急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)都由冠状病毒感染所致,对SARS重症患者统计表明,血栓事件发生率明

[收稿日期] 2020-03-26

[修回日期] 2020-03-31

[基金项目] 国家自然科学基金(优青)(81922007)项目;上海市科委医学引导类科技支撑项目(19411963400)

[作者简介] 赵家鑫,博士研究生,住院医师,研究方向为冠心病基础与临床,E-mail为 plity@qq.com。通信作者张瑞岩,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病基础与临床,E-mail为 zhangruiyan@263.net。通信作者闫小响,博士,教授,研究员,博士研究生导师,研究方向为急性心肌梗死机制和转化研究,E-mail为 cardexyanxx@hotmail.com。

显增高,其中深静脉血栓的发生率为 20.5%,肺动脉栓塞为 11.4%^[2],虽然新型冠状病毒肺炎尚无相应统计结果,但死亡患者肺部穿刺提示与 SARS 患者肺部病理改变相似^[3],对新型冠状病毒肺炎患者有限的尸体解剖也提示肺泡血管和心脏血管内可见血栓形成^[4]。Mao 等^[5]关于新型冠状病毒肺炎对神经系统影响的临床研究显示重症新型冠状病毒肺炎患者急性脑卒中发生率为 5.7%,较非重症患者明显增高,这可能归因于这些患者基础病情况,但不排除新型冠状病毒肺炎影响。此外,多项近期临床研究发现新型冠状病毒肺炎重症患者 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和 D 二聚体明显升高,在死亡病例中尤为显著^[6-9],这些提示新型冠状病毒肺炎患者存在较高的血栓风险。因此,对于新型冠状病毒肺炎合并心血管疾病尤其是心血管相关血栓性疾病和风险时,抗栓治疗策略必将成为影响总体预后的关键。基于此,本文就新型冠状病毒肺炎促发血栓机制以及抗栓策略作一综述和初步探讨。

1 新型冠状病毒肺炎促进血栓形成机制

1.1 新型冠状病毒肺炎通过炎症反应促进血栓形成

血小板、血管内皮细胞、凝血因子以及纤溶系统在血栓形成和调节过程中起重要作用,生理状态下凝血和纤溶系统处于动态平衡,而在一些病理情况下,一些内在或外在因素可导致这种平衡被打破,从而导致血栓或出血风险增加。

2019-nCoV 通过与人体血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)结合感染机体,ACE2 主要在人体的肺泡上皮、小肠上皮、血管内皮以及一些免疫细胞表达^[10],当病毒进入人体后会进一步激活人体免疫炎症系统,对人体产生损伤。2019-nCoV 感染与 2003 年 SARS 病毒不同,部分患者早期发病并不十分凶险,甚至症状轻微,但后期突然会有加速,很快进入多脏器功能衰竭甚至死亡,其原因之一是机体启动了“炎症风暴”。Shi 等^[11]发现新型冠状病毒肺炎患者体内肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 2(interleukin 2, IL-2)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)和白细胞介素 10(interleukin 10, IL-10)等炎症因子明显升高。Liu 等^[12]对新型冠状病毒肺炎患者血清炎症因子动力学分析显示,轻症患者体内炎症因子水平波动小,重症患者波动大,且与轻症患者相

比,重症患者血清 L-6 和 IL-10 水平均持续升高。另一项纳入 11 项新型冠状病毒肺炎相关临床研究的综合分析显示,新型冠状病毒肺炎重症患者血浆 CRP 也显著升高^[13]。这些都是新型冠状病毒肺炎患者体内炎症反应过度激活的直接证据。当炎症风暴形成后可进一步加重肺部病变诱发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),对于危重症患者,发生 ARDS 是 2019-nCoV 感染死亡的重要原因。现有研究表明新型冠状病毒肺炎患者有 3.37% 发展为 ARDS^[6],而一项专门针对新型冠状病毒肺炎死亡患者临床研究显示死亡患者中 ARDS 的发生率为 100%,从发病到发生 ARDS 的中位时间为 11 天^[14]。当 ARDS 发生时,大量炎症因子进一步释放,主要包括 TNF- α 、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)等,这些炎症因子可以上调肺泡巨噬细胞、上皮细胞、中性粒细胞以及内皮细胞等组织因子(tissue factor, TF)表达和释放^[15],从而激活外源性凝血途径导致机体处于高凝状态。此外,血小板的活化也起到促进血栓形成的作用,炎症因子可直接刺激内皮细胞导致内皮损伤,胶原暴露,从而诱导血小板活化因子释放,导致血小板活化和血栓形成。

炎症反应还可以通过多种机制抑制抗凝血系统,例如 IL-6 能刺激内皮细胞合成和释放血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF),促进肝细胞合成纤维蛋白原,抑制肝细胞合成蛋白 S(protein S, PS)^[16]。TNF- α 可抑制蛋白 C(protein C, PC)和血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)表达^[17],这些效应都可以使抗凝血系统减弱导致血管内皮细胞易黏附其它细胞而形成血栓。对于纤溶系统, TNF- α 等可减少组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, tPA)的释放从而抑制纤溶系统,也起到促凝的作用^[18]。

因此,新型冠状病毒肺炎所致炎症反应可从凝血途径的激活、血小板的活化和抑制抗凝血系统等多个途径增加机体血栓形成风险。

1.2 新型冠状病毒肺炎其它相关因素导致的高凝状态

新型冠状病毒肺炎主要以发热、咳嗽、乏力和呼吸困难等为首发症状,部分患者伴有恶心呕吐和腹泻等消化道症状^[4]。首先,上述症状均可不同程度导致患者体液丢失和血液浓缩,是高凝的重要危险因素之一。其次,对于新型冠状病毒肺炎重症患

者,常需要激素冲击治疗和丙种球蛋白支持治疗^[4],这些药物可以使血液黏滞度增加,导致机体处于高凝状态。第三,对于大部分患者,由于乏力症状明显,活动量明显下降,重症患者甚至要长时间卧床,再加上部分患者合并心功能不全、血压下降等情况,这些都使得血液在静脉系统内瘀滞,血液流动减少,易诱发血栓形成。最后,对于老年重症新型冠状病毒肺炎患者,多合并糖尿病、高血压和心脑血管病等基础疾病,亦不排除合并恶性肿瘤、风湿性疾病以及其它自身免疫性疾病等,这些疾病本身就可以导致机体处于高凝状态。因此,无论炎症因素还是非炎症因素,新型冠状病毒肺炎患者都具有高血栓风险。

2 新型冠状病毒肺炎合并心血管疾病的抗栓抗凝策略

2.1 新型冠状病毒肺炎合并急性冠状动脉综合征抗栓抗凝策略

血栓事件是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)病理生理过程的核心,它关系到 ACS 的发生、发展和预后各个环节,因此,抗栓治疗是 ACS 治疗的关键。随着新型冠状病毒肺炎在全球范围内传播,新型冠状病毒肺炎同时合并 ACS 的情况逐渐增多,又由于新型冠状病毒肺炎具有其特殊性,故在治疗策略上与常规 ACS 治疗有所不同。我国专家根据新型冠状病毒肺炎特点和现状,制定并撰写了《新型冠状病毒肺炎防控形势下急性心肌梗死诊治流程和路径中国专家共识(第 1 版)》^[19],为目前新型冠状病毒肺炎合并 ACS 的治疗指明了方向。共识确定了新型冠状病毒肺炎合并急性心肌梗死诊治的五大原则,即就近原则、安全防护原则、溶栓优先原则、定点转运原则和远程会诊原则。与常规治疗流程不同,在当前疫情防控形势下,一切治疗都应该以避免疫情扩散为前提。因考虑疫情影响,共识仅推荐对发病大于 12 h、有溶栓禁忌或溶栓失败的,经评估获益大于风险的急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者进行急诊经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗,其它患者一律接受非手术即溶栓治疗。

新型冠状病毒肺炎合并 STEMI 溶栓治疗具体方案和溶栓后抗凝抗血小板治疗策略总体上可参照《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南

(2019)》^[20]执行。除此之外,由于新型冠状病毒肺炎合并 STEMI 有其特殊性,在指南基础上应重点注意以下五点:(1)溶栓治疗的适应证和禁忌证应考虑新型冠状病毒肺炎的影响,尤其新型冠状病毒肺炎危重症合并 ARDS 患者可能存在潜在肺出血风险,溶栓治疗应谨慎并监测出血情况。抗栓治疗应先进行风险评估,可使用 HAS-BLED 等评分系统,对于出血风险中高危的患者抗栓治疗应谨慎,尤其是在抗凝治疗方面,应根据实际情况调整药物剂量和使用时间。(2)抗栓策略选择应根据国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[4]对该类患者进行新型冠状病毒肺炎严重程度危险分层,依据轻型、普通型、重型和危重型建议分别采取不同的抗栓策略。对于新型冠状病毒肺炎轻型和普通型,由于疾病对肺部和全身各个器官功能影响较小,全身炎症反应和血栓风险较低,可采取指南规定的常规溶栓抗栓策略。与此同时,应注意动态观察患者新型冠状病毒肺炎疾病状况,如病情向重型和危重型转化,应重新评估血栓和出血风险,调整溶栓和抗栓方案。对于重型和危重型患者,由于肺部病变十分严重,部分患者甚至伴有 ARDS、急性肝肾功能损伤等情况,体内处于高凝状态,且出血风险也有所增加,在溶栓抗栓之前,应严格评估患者血栓风险和出血风险,尤其是出血风险的评估,除了考虑常规出血风险外,新型冠状病毒肺炎导致的肺部广泛炎症损伤以及潜在弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)亦应受到关注,下文将详细叙述。(3)在药物选择上,由于危重症患者常合并肝肾功能损害,肝功能损伤影响一些前体药物代谢和抗栓效果,而肾功能损伤可能引起抗栓药物蓄积而增加出血风险^[21],因此,抗血小板药物 P2Y₁₂受体拮抗剂应首先考虑使用替格瑞洛,可避免因药物代谢问题导致药效降低,同时因替格瑞洛主要经过肝脏代谢,这也降低了很多肾功能不全患者出血风险,但应关注替格瑞洛对呼吸系统的不良反应。抗凝药物选择推荐使用临床经验较多且有中和药物的普通肝素或低分子肝素,合并肾功能不全应适当调整药物剂量。(4)在抗栓指标监测上,由于新型冠状病毒肺炎病情变化迅速,体内凝血功能紊乱持续变化,应做到动态检测各项出凝血指标,包括血常规、血小板抑制率、血栓弹力图、活化凝血时间(activated clotting time, ACT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)等抗栓需要关注的实验室指标以及一些临床指标,做到随时监测随时调整,避免因肺炎联动效

应导致抗栓效果不佳或出血。(5)注意药物相互作用,部分新型冠状病毒肺炎治疗用药可能和抗栓药物存在相互作用,故在用药过程中应考虑周全,例如《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[4]提到洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗,该药物和一些口服抗凝药物发生相互作用而引起药物浓度发生改变,当利伐沙班和该抗病毒药物合用时可能导致出血风险增加,故禁止合用,故对于 ACS 合并心房颤动或其他血栓性疾病需要口服抗凝药的患者需格外注意。又例如新型冠状病毒肺炎患者常需要使用激素冲击治疗,同时需使用质子泵抑制剂抑制胃酸分泌保护胃黏膜,而质子泵抑制剂可能减弱 P2Y₁₂ 受体拮抗剂的药效,故新型冠状病毒肺炎合并 ACS 使用质子泵抑制剂应选用对 P2Y₁₂ 受体拮抗剂药效影响较小的品种,如泮托拉唑和雷贝拉唑等。

STEMI 患者如接受 PCI 治疗,同样需要在相关指南策略基础上,根据新型冠状病毒肺炎患者严重程度分层管理,具体抗栓抗凝注意事项可参考非手术治疗部分。除此之外,还应该避免手术相关血栓和出血事件发生,如应尽量避免股动脉穿刺导致患者下肢制动而增加血栓风险、提高穿刺成功率减少皮下血肿发生等。如患者因病情需要接受主动脉

内球囊反搏术(intraaortic balloon counterpulsation, IABP)等体内置管时,应适当加强和延长抗凝治疗,并动态监测局部和全身情况,避免因高凝状态和体内异物而增加血栓风险。

急性非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者合并新型冠状病毒肺炎时,建议药物保守治疗为主,具体诊疗流程应参考《新型冠状病毒肺炎防控形势下急性心肌梗死诊治流程和路径中国专家共识(第 1 版)》^[19]中 NSTEMI 部分,而抗栓抗凝治疗特殊性可参考前述 STEMI 合并新型冠状病毒肺炎部分。需要指出,由于新型冠状病毒肺炎引起高血栓风险,此时 NSTEMI 患者可能转换为 STEMI 的风险更高,应加强临床症状、心电图和心肌酶学等方面的监测。如果 NSTEMI 患者转变为 STEMI,仍然应该遵守溶栓优先原则,具体治疗同前述 STEMI 部分。

综上所述,新型冠状病毒肺炎合并 ACS 患者治疗要综合考虑新型冠状病毒肺炎和 ACS 诊治两个方面,权衡利弊,在指南基础上根据新型冠状病毒肺炎严重程度实时评估血栓和出血风险,谨慎选择合适的抗栓抗凝方案并加强监测,做到个体化精准抗栓(图 1),只有这样,才能让这部分患者在抗栓治疗上得到最大获益。

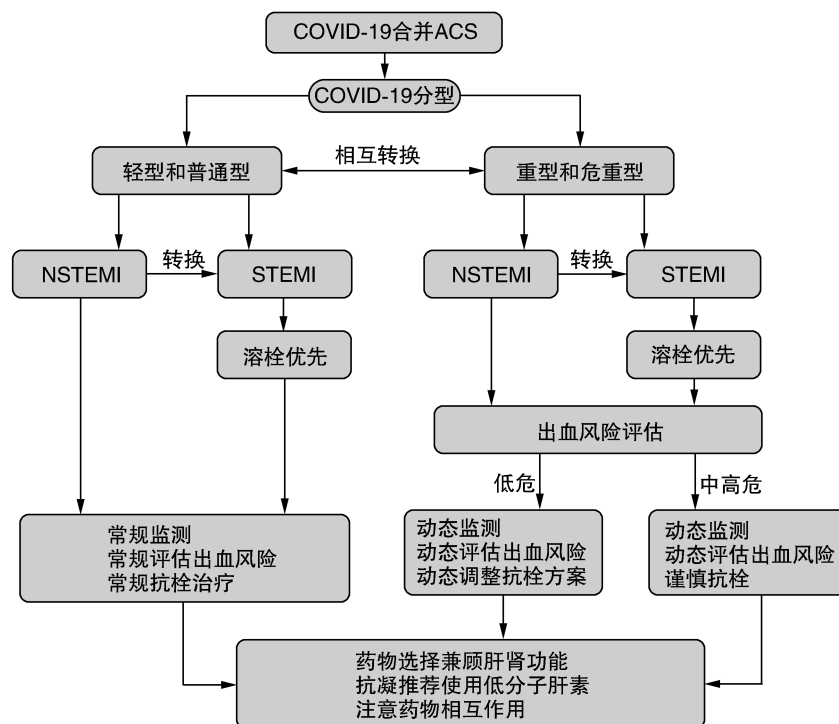


图 1. 新型冠状病毒肺炎合并 ACS 抗栓策略建议流程图

Figure 1. Flow chart of advised antithrombotic strategy for COVID-19 combined with ACS

2.2 新型冠状病毒肺炎合并心房颤动的抗凝策略

抗凝治疗是心房颤动治疗的核心, 心房内血栓形成并造成动脉栓塞是影响心房颤动预后的重要因素。上文详细叙述了新型冠状病毒肺炎患者由于炎症和非炎症方面的因素, 体内存在高凝状态, 因此具有更高的血栓风险。当新型冠状病毒肺炎患者合并心房颤动时, 抗凝治疗应何时启动、药物如何选择、如何监测以及使用过程中注意事项等成为患者诊疗过程中需要考虑的实际问题。

新型冠状病毒肺炎合并心房颤动患者启动抗凝治疗前应做好充分风险评估, 根据 2016 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 的心房颤动诊断和治疗指南推荐^[22], 患者血栓风险评估可选用 CHA₂DS₂-VASc 评分, 出血风险评估可选用 HAS-BLED 评分等。对于 CHA₂DS₂-VASc 评分男性 ≥ 2 分、女性 ≥ 3 分应该接受口服抗凝药 (oral anti-coagulant, OAC) 治疗, 药物可根据患者意愿、病情、出血风险等实际情况选择维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonist, VKA) 或是新型口服抗凝药物 (new oral anticoagulant, NOAC), 使用前应检测国际标准化比值 (international standard ratio, INR) 并维持在 2~3 之间。

对于经血栓风险评估后需要抗凝的新型冠状病毒肺炎合并心房颤动患者, 由于新型冠状病毒肺炎病情严重程度不同, 患者体内凝血功能情况存在差异, 抗凝治疗应根据新型冠状病毒肺炎病情严重程度分层进行。对于轻型和普通型新型冠状病毒肺炎患者, 体内凝血功能无明显紊乱, 抗凝治疗可直接参考 2016 ESC 心房颤动诊疗指南进行, 注意观察患者肺炎病情变化情况, 如出现病情加重或转变为重症患者, 应及时予以调整。对于重型和危重型患者, 由于体内凝血功能出现紊乱, 常伴有 D 二聚体明显升高, 体内高凝状态明显, 此时应首先评估患者静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 风险, 如患者因确诊 VTE 或者 VTE 高风险需要接受抗凝治疗, 此时可考虑停用 OAC, 使用普通肝素或者低分子肝素抗凝, 同时加 ACT 或 APTT 监测, 待新型冠状病毒肺炎病情明显好转, 可考虑改为 OAC。如患者无需因 VTE 接受抗凝, 则可按指南进行心房颤动抗凝, 但由于重型和危重型新型冠状病毒肺炎常合并肝肾功能损害、弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 和潜在肺出血等情况, 应进行更严格的凝血功能指标监测, 并动态监测出血风险, 对于出血风险较高的重型和危重型患者, 建议纠正一些出血危险因素后再

进行抗凝治疗, 以尽量减少出血发生。

新型冠状病毒肺炎合并心房颤动患者抗凝治疗和普通患者相比, 还有以下几点应该值得注意。其一是药物选择方面, 新型冠状病毒肺炎传染性强, 在用药过程中应避免患者频繁检测 INR 而导致交叉感染风险增加, 因此, 应该选择安全而简单有效的药物, NOAC 较 VKA 而言不需要定期检测 INR 值, 在特殊时期更应该值得被推荐使用。其次, 要注意药物相互作用, 如前所述, 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》^[4] 中提到的抗病毒药物洛匹那韦/利托那韦可抑制 CYP3A 酶活性, 可能与华法林和利伐沙班发生相互作用, 故患者在使用该抗病毒药物时, 如使用华法林抗凝应加强 INR 值检测, 防止药物相互作用导致的中毒。在洛匹那韦/利托那韦说明书中指出, 由于利伐沙班和洛匹那韦/利托那韦合用时出血风险增加, 故禁止两者合用, 此时可选用达比加群替代利伐沙班进行抗凝治疗。

总之, 新型冠状病毒肺炎合并心房颤动患者抗凝治疗应先明确血栓和出血风险, 确定抗凝启动时机, 同时根据新型冠状病毒肺炎临床严重程度、患者自身情况以及药物相互作用等方面进行方案调整 (图 2)。

2.3 新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓抗凝策略

前文已经详细阐述了新型冠状病毒肺炎高凝状态的原因, 这些因素增加了血栓事件的风险, 尤其是下肢静脉血栓等。目前多篇关于新型冠状病毒肺炎确诊患者临床特征的统计分析都表明, 重症患者常合并 D 二聚体升高^[1,6-7,9,13], 提示高凝状态后的纤溶系统亢进。此外, 新型冠状病毒肺炎危重症患者出现不明原因猝死, 不能排除 VTE 导致的肺动脉栓塞所致。近期对新型冠状病毒肺炎患者抗凝治疗临床研究提示, 低分子肝素治疗可明显降低 D 二聚体显著升高的新型冠状病毒肺炎患者死亡率^[23]。新型冠状病毒肺炎重症患者可能比一般住院患者具有更高的下肢血栓风险, 及时识别 DVT 高危患者并进行抗凝治疗是预防静脉血栓事件的关键。

所有入院的新发新型冠状病毒肺炎患者, 尤其是老年危重症患者, 应进行深静脉血栓风险评估, 常用 Wells 评分, 评分 ≥ 1 分应进一步进行 D 二聚体监测。对于 D 二聚体明显升高、肺部感染好转 D 二聚体仍然升高的患者, 应进一步完善下肢彩超检查。不推荐对 D 二聚体轻度升高的患者进行下肢血管彩超普查。

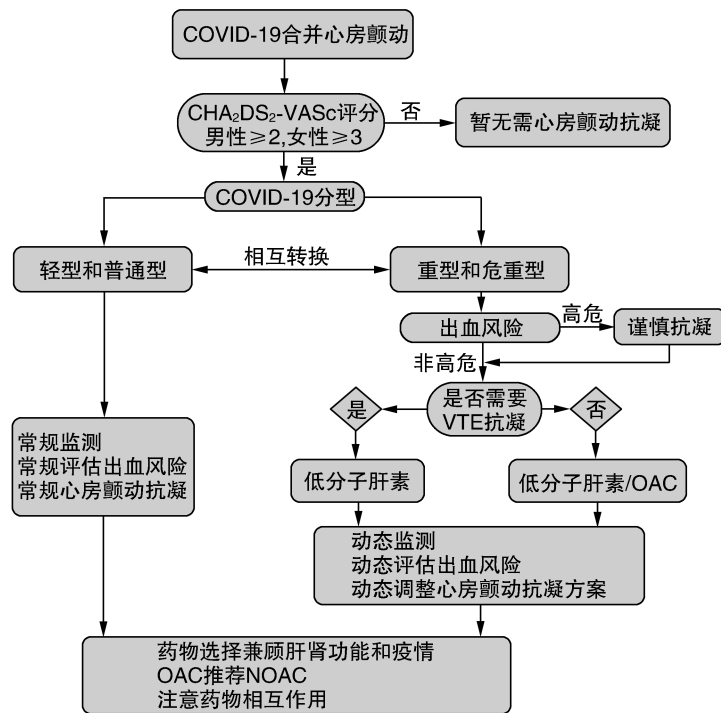


图2. 新型冠状病毒肺炎合并心房颤动抗栓策略建议流程图

Figure 2. Protocol of advised anticoagulation strategy for COVID-19 combined with atrial fibrillation

对于确诊 VTE 患者均应予以抗凝治疗。轻型和普通型新型冠状病毒肺炎合并静脉血栓抗凝治疗可参考 2018 版《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[24] 进行。如为新型冠状病毒肺炎重型、危重型患者,由于常合并肝肾功能损害、凝血功能紊乱和 DIC 等情况,应在上述指南治疗基础上加强患者出血风险评估和凝血相关指标监测,同时关注患者病情变化情况,根据评估结果动态调整抗凝方案。抗凝药物选择方面应结合患者新型冠状病毒肺炎病情、肝肾功能情况和药物相互作用等多个方面考虑,尽量选择有特效拮抗剂的抗凝药物,推荐使用普通肝素或低分子肝素治疗,使用过程中应注意预防肝素诱发血小板减少,如使用口服抗凝药,应注意避免药物相互作用,例如前文所述当患者接受洛匹那韦/利托那韦抗病毒治疗时,应避免使用利伐沙班。

对于暂未确诊 VTE 患者,应进一步进行 VTE 风险评估和出血风险评估,根据评估结果和新型冠状病毒肺炎严重程度合理选择预防性抗凝治疗方案。根据中华医师协会《新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议(试行)》^[25] 相关建议,所有的重型、危重型新型冠状病毒肺炎患者,都具有 VTE 风险,如果没有禁忌证,都应该考虑进行 VTE 的预防。对于轻型、普通型患者,如果合并内科疾

病或外科情况,建议根据 Padua 或 Caprini 评估模型进行 VTE 风险评估,对于高危或中高危患者,如果没有禁忌证,应该考虑 VTE 的预防性抗凝。抗凝治疗前应对患者进行全面评估,包括基础疾病、实验室检查、合并用药及侵入性操作的评估。患者治疗期间应动态评估 VTE 风险和出血风险。

关于预防性治疗抗凝方案的选择,对于重型和危重型新型冠状病毒肺炎合并低出血风险时,建议使用低分子肝素皮下注射进行预防,多数患者推荐剂量为 3 000 ~ 4 000 U/d,应根据实际情况调整剂量。由于低分子肝素经肾脏代谢,建议监测肾功能,对于肾功能不全患者应减量,严重肾功能不全建议使用普通肝素。另肝素可能诱发血小板减少,应注意检测血常规情况,对于引起血小板减少无法继续使用者可使用 NOAC 替代。对于重型和危重型新型冠状病毒肺炎合并高出血风险时,不建议使用药物抗凝治疗,建议使用物理方法进行预防,如充气加压泵 (air pressure pump, IPC) 等。对于轻型和普通型患者,如为 VTE 低危,可以及时补充水分并适当活动以预防血栓形成,如为中高危,无抗凝禁忌,应予以抗凝治疗,首选低分子肝素,也可以使用利伐沙班治疗,同时积极处理危险因素。对于妊娠新型冠状病毒肺炎患者有抗凝禁忌可使用机械预防,产后可根据情况使用机械预防和/或药物

预防。

综上,新型冠状病毒肺炎患者具有高血栓风险,及时对患者进行静脉血栓风险评估,明确 VTE 诊断并进行个体化抗凝治疗将明显改善 VTE 预后。

对于暂未确诊患者,可进一步进行风险评估,根据 VTE 风险评估和出血风险评估结果以及肺炎情况合理制定预防策略才能更好地预防 VTE 的发生(图 3)。

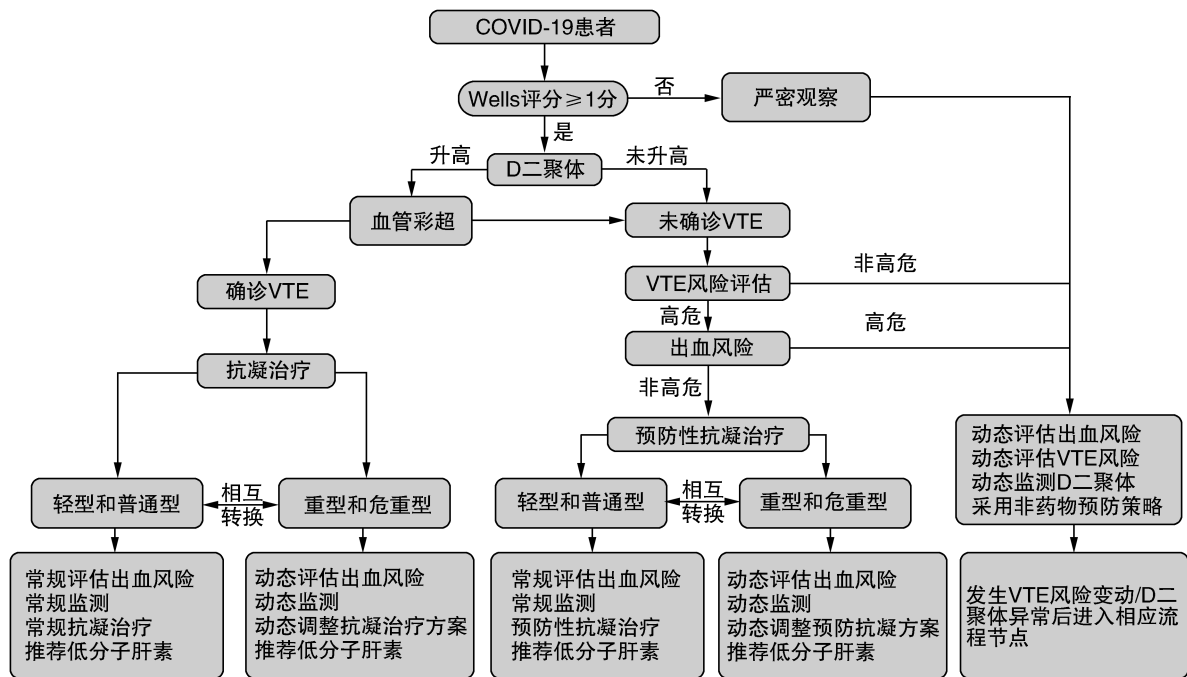


图 3. 新型冠状病毒肺炎患者 VTE 抗栓策略建议流程图

Figure 3. Protocol of advised VTE anticoagulation strategy in COVID-19 patients

3 新型冠状病毒肺炎抗凝治疗的出血风险评估

血栓风险和出血风险共存是抗凝治疗的永恒话题,新型冠状病毒肺炎患者亦是如此,在对新型冠状病毒肺炎患者进行抗凝治疗前,必须进行充分的出血风险评估,适当调整抗凝方案,才能尽可能减少出血不良事件的发生。

对于新型冠状病毒肺炎患者常规出血风险的评估应考虑以下四方面因素。首先是患者自身因素,高龄、凝血功能异常和血小板减少等。其次是基础疾病情况,包括活动性出血、既往颅内出血史、未控制的高血压、可能导致严重出血的颅内疾病、糖尿病、恶性肿瘤、严重的肾功能衰竭或肝功能衰竭等。第三,对于重症患者,体内炎症激活导致凝血功能异常,可能发生 DIC,在 DIC 中晚期患者出血风险明显增加。最后,还应考虑患者目前用药情况,例如抗栓药物等。新型冠状病毒肺炎患者尤其是重症患者,由于多为高龄,合并多种基础疾病,往往出血风险也较高。HAS-BLED 评分是目前使用最

为广泛的出血风险评估系统,0~2 分出血风险较低,≥3 分出血风险增高^[26],该评分系统主要应用于口服华法林患者出血风险评估,对于其它药物和疾病也可以运用该系统进行评估以参考。在临床实际工作中,不能完全依赖这种评分系统,该评分的结果只能作为参考,不能成为治疗的决定性因素。对于新型冠状病毒肺炎患者,可结合上述出血危险因素,运用 HAS-BLED 评分进行出血风险的评估,如出血风险明显增高,在使用抗凝药物治疗时应谨慎,可根据实际情况减少药物剂量或加强监测。

对于新型冠状病毒肺炎患者潜在弥漫性肺泡出血(DAH)风险应做到充分了解,DAH 是急性心肌梗死患者溶栓治疗的一种罕见并发症,一旦发生,死亡率高达 20%~100%^[27]。在 2013 年发生的 SARS 感染死亡病例中肺部病理有 DAH 样改变,主要表现为大体标本布满红斑,切片可见红色及粉色液体渗出,肺泡壁毛细血管充盈,肺泡腔内可见浆液、纤维蛋白和红细胞^[28]。当前新型冠状病毒肺炎患者虽然尚无完整的肺部病理结果,但已有证据表明新型冠状病毒肺炎病理改变与 SARS 类似^[3],提

示存在 DAH 可能。新型冠状病毒肺炎患者本身处于高凝状态,可同时合并多种血栓性疾病,需要接受抗栓治疗,而在新型冠状病毒肺炎合并 STEMI 患者中,溶栓治疗甚至被优先推荐,DAH 本身就是溶栓治疗的并发症,再加上新型冠状病毒肺炎患者可能存在严重的肺泡损伤,故由抗栓或溶栓药物诱发新型冠状病毒肺炎患者 DAH 发生可能并非想象中低。对于接受抗栓溶栓治疗的新型冠状病毒肺炎患者,如出现咯血、贫血等症状,应考虑存在 DAH 可能,一旦出现上述症状应及时停用相关药物,使用抗栓溶栓相关药物拮抗剂,同时输注冰冻血浆补充凝血因子,必要时呼吸循环支持治疗。

综上,新型冠状病毒肺炎患者出血风险评估除了常规出血危险因素的考虑外,还应考虑潜在 DAH 的发生,在使用抗栓溶栓药物过程中应动态评估出血风险和血栓风险,动态监测,动态调整治疗方案,如有出血表现及时停药并予以相应治疗。

4 总结与展望

本文结合新型冠状病毒肺炎现有临床资料、常见心血管病的抗栓治疗指南,以及一些最新临床研究结果,详细阐述了新型冠状病毒肺炎患者高凝状态的可能机制,分别探讨了新型冠状病毒肺炎合并 ACS、心房颤动以及静脉血栓等心血管疾病的血栓风险评估和抗栓抗凝治疗策略以及需要注意的问题。对于新型冠状病毒肺炎患者抗栓治疗应在常规治疗基础上根据肺炎病情严重程度有针对性地进行,合并 ACS 患者应注意新型冠状病毒肺炎背景下溶栓优先原则导致的抗栓策略转变,同时应注意减少相关药物相互作用。合并心房颤动除应注意药物相互作用外,特殊时期抗凝药物的选择问题也十分重要。下肢静脉血栓的处理更应该根据血栓风险评估和新型冠状病毒肺炎严重程度制定抗凝方案。关于新型冠状病毒肺炎出血风险方面,除了常规出血风险外还应关注 DAH 风险,做到动态监测和调整。

由于新型冠状病毒肺炎流行时间较短,现有临床研究多为回顾性研究,尚缺少一些针对性较强的新型冠状病毒肺炎抗栓相关研究结果,故众多新型冠状病毒肺炎相关抗栓治疗证据等级较低,新型冠状病毒肺炎特异性抗栓抗凝相关临床证据缺乏。随着对新型冠状病毒肺炎认识的不断加深,相关基础和临床研究不断深入,相信新型冠状病毒肺炎抗栓抗凝治疗证据将越来越充足,治疗策略选择也将

越来越明朗。

[参考文献]

- [1] Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China[J]. Allergy, 2020. DOI: 10.1111/all.14238.
- [2] Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2004, 128(2): 195-204.
- [3] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Respir Med, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [4] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(2): 103-107.
- [5] Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study [J]. medRxiv, 2020. DOI: 2020.02.22.20026500.
- [6] Guan W J, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
- [7] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [8] Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease 2019 [J]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.16.20023903.
- [9] Wang Y, Zhou Y, Yang Z, et al. Clinical characteristics of patients with severe pneumonia caused by the 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.02.20029306.
- [10] Kowalczyk S, Broer A, Tietze N, et al. A protein complex in the brush-border membrane explains a Hartnup disorder allele [J]. FASEB J, 2008, 22(8): 2880-2887.
- [11] Shi Y, Tan M, Chen X, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China [J]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.12.20034736.
- [12] Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients [J]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.16.20023671.
- [13] Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection [J]. Clin Chem Lab Med, 2020. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.

- [14] Huang Y, Yang R, Xu Y, et al. Clinical characteristics of 36 non-survivors with COVID-19 in Wuhan, China [J]. medRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.27.20029009.
- [15] Giesen P L, Rauch U, Bohrmann B, et al. Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(5): 2311-2315.
- [16] 尹俊, 王鸿利. 止、凝血系统中的炎症因子[J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(5): 556-560.
- [17] Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor [J]. J Exp Med, 1986, 163(3): 740-745.
- [18] Schleaf R R, Bevilacqua M P, Sawdey M, et al. Cytokine activation of vascular endothelium. Effects on tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor [J]. J Biol Chem, 1988, 263(12): 5797-5803.
- [19] 卜军, 陈茂, 程晓曙, 等. 新型冠状病毒肺炎防控形势下急性心肌梗死诊治流程和路径中国专家共识(第1版)[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(2): 147-151.
- [20] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [21] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6): 1-130.
- [22] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. Eur Heart J, 2016, 37(38): 2893-2962.
- [23] Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy [J]. J Thromb Haemost, 2020. DOI: 10.1111/jth.14817.
- [24] 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.
- [25] 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. 新型冠状病毒肺炎相关静脉血栓栓塞症防治建议(试行)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100: E007.
- [26] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey [J]. Chest, 2010, 138(5): 1093-1100.
- [27] Otoshi T, Kataoka Y, Nakagawa A, et al. Clinical features and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage during antithrombotic therapy: a retrospective cohort study [J]. Lung, 2016, 194(3): 475-481.
- [28] Lang ZW, Zhang LJ, Zhang SJ, et al. A clinicopathological study of three cases of severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. Pathology, 2003, 35(6): 526-531.
- (此文编辑 许雪梅)