

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.18.019

导管接触溶栓与机械辅助吸栓治疗急性髂股静脉血栓的对比研究*

赵宇¹ 朱兆红¹ 秦金保² 陆信武²

(1 淮北市人民医院血管外科 安徽 淮北 235000; 2 上海交通大学医学院附属第九人民医院血管外科 上海 200011)

摘要 目的:评价导管接触溶栓与机械辅助吸栓治疗急性髂股静脉血栓的临床效果。**方法:**回顾性分析 162 例急性下肢深静脉血栓(髂股静脉血栓)形成患者临床资料,其中导管溶栓治疗组(A组)80例、机械辅助吸栓组(B组)82例,比较两组患者治疗后患肢深静脉溶栓率、消肿率、并发症发生率、治疗时间的差异。**结果:**急性下肢髂股静脉血栓溶栓率 B 组(46.45±11.56)%显著高于 A 组(32.05±10.7)%($P<0.05$)。患肢消肿率 B 组(68.68±10.75)%和 A 组(41.34±11.26)%有明显统计学差异($P<0.05$)。两组并发症发生率无明显统计学意义。两组溶栓时间 A 组明显长于 B 组,两组间比较有明显统计学差异。**结论:**机械辅助吸栓治疗急性髂股静脉血栓早期疗效好于导管接触溶栓。

关键词:急性深静脉血栓形成;导管溶栓;机械辅助吸栓;腔内治疗

中图分类号:R605 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)18-3486-04

Comparative Study of Early Therapeutic Effects of Catheter-directed Thrombolysis and Pharmaco Mechanical Thrombolysis for Lower Extremity Deep Vein Thrombosis*

ZHAO Yu¹, ZHU Zhao-hong¹, QIN Jin-bao², LU Xin-wu²

(1 Department of Vascular Surgery, Huaibei People's Hospital, Huaibei, Anhui, 235000, China; 2 Department of Vascular Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai JiaoTong University, School of Medicine, Shanghai, 200011, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the early clinical effect of catheter-directed thrombolysis (CDT) and Pharmaco Mechanical thrombolysis (PMT) treatment in acute deep venous thrombosis (DVT). **Methods:** Retrospective analysis 162 cases of acute lower extremity deep venous thrombosis inpatients with clinical data, including catheter-directed thrombolysis group include 80 cases (group A), Pharmaco Mechanical thrombolysis treatment group include 82 cases (group B). The deep vein thrombolysis rate, treatment time, and limb swelling remission rate of the two groups were evaluated. **Results:** For the central type DVT, group B highest thrombolysis rate of deep vein (46.45±11.56)%, which was significantly higher than that of group A (32.05±10.7)% ($P<0.05$). For the central type DVT, group B had limb swelling remission rate (68.68±10.75)%, there was significant statistical difference with group A (41.34±11.26)% ($P<0.05$). The complications rate of the two groups was no obvious statistical significance. For The thrombolysis time, group A was longer than group B, there was significant statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion:** The early clinical effect of Pharmaco Mechanical thrombolysis treatment for lower extremity DVT is better than that of catheter-directed thrombolysis.

Key words: Acute deep vein thrombosis; Catheter-directed thrombolysis; Pharmaco Mechanical thrombolysis; Endovascular treatment

Chinese Library Classification(CLC): R605 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)18-3486-04

前言

急性下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)在临床上发病率较高,未经规范化的治疗可能并发深静脉血栓后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS)等严重并发症。而传统的单纯抗凝、系统溶栓等治疗方式对于中央型及混合型 DVT 效果不能令人满意。近年来,随着腔内治疗技术的进展,导管接触溶栓(Catheter directed thrombolysis, CDT)及机械辅助吸栓(Pharmaco Mechanical thrombolysis, PMT)等微创介入方式被越来越多地用于 DVT 的治疗。我们中心通过优化导管接触溶

栓、机械辅助吸栓等腔内介入治疗手段对急性下肢深静脉血栓形成的患者进行微创腔内综合治疗,为明确两种治疗方式的效果差异,现回顾性分析我科自 2014 年 3 月至 2016 年 3 月期间 162 例确诊为急性下肢髂股静脉血栓形成患者的临床资料及治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2014 年 3 月至 2016 年 3 月期间入住我科的急性下肢髂股静脉血栓的患者^[1]。纳入标准:有肢下肿胀、疼痛或压痛等典

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81370423)

作者简介:赵宇(1979-),本科,主要研究方向:下肢深静脉血栓的治疗,电话:0561-3055066, E-mail: zhaoyining2010101124@163.com

(收稿日期:2016-10-15 接受日期:2016-11-10)

型症状,病程2周以内;确诊为中央型(髂股静脉)下肢DVT。排除标准:病程超过两周的亚急性及慢性DVT患者;非髂股静脉血栓患者;合并抗凝及溶栓治疗禁忌证的患者;恶性肿瘤及无法配合治疗的患者。所有符合溶栓条件的患者,建议其行CDT及机械辅助吸栓治疗,最终患者根据自身经济状况及患者意愿等选择治疗方式。

1.2 方法

1.2.1 单纯深静脉导管溶栓治疗(A组) 所有行CDT患者均经健侧股静脉植入可回收下腔静脉滤器。首选经腘静脉或者小隐静脉入路,将Unifuse溶栓导管头端置于髂、股静脉血栓末端,术中推注12.5-25万单位尿激酶,后以80-100万单位/24h的尿激酶剂量自溶栓导管持续泵入,同时经鞘内输注普通肝素,每4h监测一次凝血功能。

1.2.2 机械辅助吸栓组(B组) 该组患者于均经健侧股静脉植入可回收下腔静脉滤器。患肢腘静脉穿刺插入7F鞘,导丝引导下用Angiojet辅助吸栓导管反复抽吸髂股静脉血栓,反复抽吸数次,时间控制在400秒以内,致血管内血栓量明显减少。根据残留血栓情况来决定髂静脉是否需要再植入一根溶栓导管,尿激酶总量80-100万单位/24小时,溶栓1-2天后再次造影,如髂静脉狭窄明显行球囊扩张,扩张后如髂静脉狭窄大于50%且血栓明显消融可植入支架。植入支架长度需超过狭窄段近端至少2-3cm,支架近心端需跨入下腔静脉约2cm。

1.2.3 溶栓过程中注意事项 溶栓过程中每4小时监测一次凝血功能,根据活化部分凝血酶时间(APTT)及纤维蛋白原(Fg)的结果调节肝素及尿激酶用量,维持APTT较正常值升高1.5-2倍。A组及B组每24-48小时在DSA造影监测溶栓效果。出现下列情况之一则终止CDT:1.血栓完全溶解;2.前后两次造影提示溶栓无进展;3.出现较严重的出血并发症;4.溶栓时间超过7天。所有滤器于溶栓结束后当日或者两周内取出。

1.2.4 术后处理 术后需华法林抗凝6-12个月,每1-2周监测凝血功能,控制国际标准化比率于2-3间,植入支架患者建议联合口服阿司匹林。

1.2.5 术后疗效观察 治疗结束后行DSA造影检查,按照下肢深静脉血栓的严重程度评分^[2]:管腔内完全通畅为0分,管腔内部分通畅为1分,管腔内充满血栓为2分。静脉通畅率=(治疗前静脉通畅度评分-治疗后静脉通畅度评分)/治疗前静脉通畅度评分×100%。术前术后测量患肢周径评价溶栓效果,测量患侧和健侧大腿、小腿(距髌骨上缘、下缘各15cm)的周径,将治疗前后大、小腿周径差之和作为溶栓前后周径差,消肿率=(溶栓前周径差-溶栓后周径差)/溶栓前周径差×100%。

1.3 统计学分析

应用SPSS16.0统计软件进行统计分析。所有数值以均数±标准差的方式表示($\bar{x} \pm s$),两组间比较采用配对t检验;非正态分布的计量资料组间比较采用非参数Kruskal-Wallis H检验;计数资料的两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

我们中心共收集中央型血栓患者162例,单纯深静脉导管接触溶栓患者80例;机械辅助吸栓等腔内介入治疗82例。其中男72例,女90例,平均年龄 58.39 ± 8.76 岁(29-79岁),左下肢92例,右下肢70例,平均发病时间 6.09 ± 2.64 天(1-14天)。两组患者年龄、性别、病程、DVT分型、术前患肢大小腿周径差(患肢大、小腿周径为距髌骨上缘、下缘各15cm)、血栓通畅评分等指标比较无统计学差异(表1)。两组患者术前情况基本相同,排除干扰。

表1 两组患者入院基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Basic information of the two groups

Groups	Age	Sex		Course of disease (day)	DVT type	Difference value of the two legs (mm)			Thrombus patency score
		Male	Female			Central type	Thigh	Leg	
A(n=80)	59.38 ± 16.31	34	46	6.78 ± 3.85	80		56.32 ± 10.05	36.15 ± 7.49	5.35 ± 1.6
B(n=82)	61.43 ± 15.21	37	45	7.16 ± 3.64	82		54.79 ± 11.48	38.28 ± 8.12	5.41 ± 1.7
F(χ^2)	F=2.670	$\chi^2=0.337$		F=2.972	$\chi^2=0.476$		F=2.715	F=2.613	F=2.308
P	0.092	0.853		0.152	0.861		0.081	0.075	0.163

Note: Values of $P < 0.05$ denoted statistical significance.

2.2 并发症及溶栓治疗时间

162例腔静脉滤器植入的患者中,2例可回收滤器因滤器内形成血栓未能取出,其中1例来自A组,1例来自B组,其余滤器均于术后或者两周内取出。B组中行球囊扩张38例,其中行球囊扩张联合支架植入30例。溶栓过程中皮肤、口腔、生殖、泌尿各类出血并发症A组3例,B组5例,两组间差异无统计学意义(表2),无眼底、脑等重要脏器出血、肺栓塞、死亡等严重并发症出现。A组溶栓时间A组显著长于B组,经比较有统计学差异, $P < 0.05$ (表2)。

表2 并发症及溶栓治疗时间评估

Table 2 The complications and treatment time were evaluated between the two groups after treatment

Groups	Thrombolysis time(h)	Bleeding complications
A(n=80)	136(106.25, 153)	3
B(n=82)	72(64.25, 78)	5
χ^2	$\chi^2=28.52$	$\chi^2=2.621$
P	0.018	0.299

Note: Values of $P < 0.05$ denoted statistical significance.

2.3 两组患者早期疗效比较

急性髂股静脉 DVT 的血栓溶栓率 B 组显著高于 A 组,经比较有统计学差异, $P < 0.05$ 。消肿率 B 组显著高于 A 组,经比较有统计学差异, $P < 0.05$ 。静脉通畅度 B 组显著高于 A 组,经比较有统计学差异, $P < 0.05$ (表 3)。

表 3 两组患者早期疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Clinical effect was evaluated between the two groups after treatment

Groups	venous patency (%)	swelling rate (%)
A	30.05± 11.27(n=38)	41.34± 11.62(n=38)
B	45.45± 10.36(n=32)	68.68± 10.75(n=32)
F value	F=24.17	F=20.587
P value	P < 0.05	P < 0.05

Note: Values of $P < 0.05$ denoted statistical significance.

3 讨论

DVT 的导管溶栓被认为效果较好,越来越广泛的被用于急性 DVT 的治疗^[3]。多数学者认为对于急性期中央型或混合型 DVT 患者,在无明显溶栓禁忌情况下,积极抗凝治疗的同时溶栓治疗有利于提高血栓溶解率和降低 PTS 发生率,据报道 CDT 的疗效明显优于单纯抗凝治疗^[4,5]。CDT 主要适用于血栓形成 2 周以内的急性期患者,该方法将溶栓导管直接插入深静脉血栓中,经溶栓导管持续缓慢灌注溶栓药物,快速增加血栓局部溶栓药物的浓度及增大血栓接触面积。研究认为:与系统性溶栓相比,CDT 能够明显减少溶栓治疗时间、溶栓药物剂量,防止出血等并发症,能够更好的保护患肢深静脉瓣膜^[6]。2012 年美国胸科医师协会发布了 ACCP 9,认为 CDT 治疗明显优于单纯抗凝治疗,而对于少部分 CDT 插管失败患者可采取系统性溶栓。本研究结果显示早期行 CDT 及介入治疗患者的患肢消肿情况优于外周溶栓组,对改善患者症状体征有明显优势,同时 CDT 组术后血栓溶解及血管通畅情况也明显优于外周溶栓组,对于减少血管堵塞及血管内血栓容量有明显优势。

经皮机械辅助吸栓能尽快清除血栓部分恢复血流,从而减少溶栓时间及药物剂量^[7],有研究显示手动抽吸髂股静脉段血栓,66.2%的患者血栓清除率 >95%,效果确切^[8]。通常采用的血栓抽吸入路通过腘静脉、对侧股静脉及颈内静脉,往往距离病变髂静脉距离远,处理困难,而髂静脉血栓的清除是血栓治疗的中心环节,只有解除近端髂静脉的阻塞,才能更好地治疗 DVT 并有效防止复发,降低 PTS 的发生率^[9]。因此我们在患者置管溶栓 24-48 h 后及时行同侧股静脉穿刺进入病变静脉内行血栓抽吸并在髂静脉内置直接植入溶栓导管。此方法优化了既往的血栓抽吸入路为髂静脉病变的腔内治疗(球囊扩张支架植入)提供了方便,同时在髂静脉、股腘静脉分段植入 2 根溶栓导管即侧重髂静脉的溶栓又兼顾股腘段血栓的 CDT 治疗。本研究中通过该入路顺利完成了 162 例患者髂静脉血栓及病变的处理,无明显股静脉穿刺出血、髂下腔静脉破裂等并发症,术后

血管通畅率 B 组明显高于 A 组。通过多种介入方式的联合及优化,可以使患者的血管早期通畅率提高。

血栓在发病 72 小时以内的溶栓效果最好,三天以上血栓已部分机化,主要溶解的是继发血栓。因此,研究建议 CDT 溶栓有效疗程为 5-7 d^[10],过度延长溶栓治疗时间,疗效不仅不能提高,反而会增加出血等风险。CDT 及血栓抽吸能减少溶栓药物的用量,减少出血并发症^[11]。出血与溶栓药物剂量有关^[12],为避免溶栓药物剂量过大而造成的出血风险,一些研究者支持小剂量(50-100 万单位/天)持续泵入的方法^[13]。本研究中两组患者均给予小剂量尿激酶持续泵入溶栓,各组出血发生率且无明显差别,这可能与采用小剂量溶栓有关。静脉溶栓可能出现在静脉穿刺处、颅内、后腹膜、泌尿系统等部位出血,本研究中两组患者出血发生率无明显差别,但溶栓时间 A 组明显长于 B 组,可能与我们严格控制指征,短程小剂量溶栓有关,同时介入手术及时的 DSA 造影可以明确血栓治疗情况,停止无效溶栓,因此对于减少患者溶栓时间,降低溶栓风险,CDT 优于系统溶栓,机械辅助吸栓优于 CDT 治疗组。

髂静脉狭窄及压迫是急性下肢深静脉血栓形成的常见原因,有研究显示髂静脉的 CDT 疗效显著低于整体下肢 DVT 的溶栓疗效^[14]。只有消除髂静脉的狭窄,才能有效地治疗下肢 DVT 并预防复发^[15]。而导管吸栓或置管溶栓都不能改变解剖学上的异常,故 CDT 或者 PMT 后髂总静脉狭窄及闭塞需要进一步处理。文献报道急性下肢 DVT 经 CDT 治疗联合髂静脉支架置入的患者 10 年中、远期通畅率可达 86%^[16,17]。从本组病例的治疗来看,经静脉腔内导管溶栓、吸栓、球囊扩张和支架植入等多种方式联合术中优化溶栓及吸栓治疗手术方案,对于早期恢复静脉管腔通畅的效果满意。但同时需注意的是溶栓及吸栓治疗对血栓的清除并不完全,对于部分髂静脉血栓溶解不完全及远端流入道血流缓慢的患者,行支架植入需要谨慎。我们的研究中支架远期通畅情况还需随访明确,而最近的研究报道对于髂静脉段溶栓效果差的患者 3-6 个月后二期再行球囊扩张和支架植入术^[18,19],这也为我们对急性血栓患者髂静脉的处理提供了新的思路。

本研究中相对于单纯导管溶栓及系统溶栓,通过导管溶栓、机械辅助吸栓、球囊扩张和支架植入等多种微创介入联合并进行优化的治疗术式对于提高患者早期血管通畅率优势明显,能更早解除静脉腔内堵塞,尽快使血流恢复,提高静脉通畅率。深静脉血栓治疗后的长期与早期的静脉通畅率相关^[20],因此,本研究预期能获得较好的长期通畅率及较低的血栓后综合征的发生率,但具体的长期疗效,还需我们进一步的观察随访来验证。

参考文献(References)

- [1] Bosevski M, Srbinovska-Kostovska E. Venous Thromboembolism Current Diagnostic and Treatment Modalities[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2016, 4(3): 523-525
- [2] Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease[J]. J Vasc Surg, 1995, 21(4): 635-645
- [3] Broholm R, Panduro Jensen L, Backgaard N. Catheter-directed thrombolysis in the treatment of iliofemoral venous thrombolysis. A

- review[J]. Int Angiol, 2010, 29(4): 292-302
- [4] Du GC, Zhang MC, Zhao JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of proximal deep vein thrombosis-a meta-analysis[J]. Vasa, 2015, 44(3): 195-202
- [5] Avgerinos ED, El-Shazly O, Jeyabalan G, et al. Impact of inferior vena cava thrombus extension on thrombolysis for acute iliofemoral thrombosis[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2016, 4(4): 385-391
- [6] Comerota AJ, Kamath V. Thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11(12): 1631-1638
- [7] Kwak HS, Han YM, Lee YS, et al. Stents in common iliac vein obstruction with acute ipsilateral deep venous thrombosis: early and late results[J]. J Vasc Interv Radiol, 2005, 16(6): 815-822
- [8] Oguzkurt L, Ozkan U, Gulcan O, et al. Endovascular treatment of acute and subacute iliofemoral deep venous thrombosis using manual aspiration thrombectomy: longterm results of 139 patients in a single center[J]. Diagn Interv Radiol, 2012, 18(4): 410-416
- [9] Karthikesalingam A, Young EL, Hinchliffe RJ, et al. A systematic review of percutaneous mechanical thrombectomy in the treatment of deep venous thrombosis [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2011, 41(4): 554-565
- [10] Liew A, Douketis J. Catheter-directed thrombolysis for extensive iliofemoral deep vein thrombosis: review of literature and ongoing trials[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14(2): 189-200
- [11] Du XL, Kong LS, Meng QY, et al. Safety and Efficacy of Low Dosage of Urokinase for Catheter-directed Thrombolysis of Deep Venous Thrombosis[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(13): 1787-1792
- [12] Verhaeghe R, Maleux G. Endovascular local thrombolytic therapy of iliofemoral and inferior caval vein thrombosis [J]. Semin Vasc Med, 2001, 1(1): 123-128
- [13] Du XL, Kong LS, Meng QY, et al. Safety and efficacy of low dosage of urokinase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis[J]. Chinese medical journal, 2015, 128(13): 1787-1792
- [14] Park C, So BJ. Long-Term Results of Catheter-Directed Thrombolysis Combined with Iliac Vein Stenting for Iliofemoral Deep Vein Thrombosis[J]. Vasc Specialist Int, 2015, 31(2): 47-53
- [15] Alesh I, Kayali F, Stein PD. Catheter-directed thrombolysis (intrathrombus injection) in treatment of deep venous thrombosis: a systematic review[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 70(1): 143-148
- [16] Raffini L, Raybagkar D, Cahill AM, et al. May-Thurner syndrome (iliac vein compression) and thrombosis in adolescents [J]. Pediatr Blood Cancer, 2006, 47(6): 834-838
- [17] Hartung O, Benmiloud F, Barthelemy P, et al. Late results of surgical venous thrombectomy with ilio caval stenting[J]. Vasc Surg, 2008, 47(2): 381-387
- [18] Xue GH, Huang XZ, Ye M, et al. Catheter-directed thrombolysis and stenting in the treatment of iliac vein compression syndrome with acute iliofemoral deep vein thrombosis: outcome and follow-up [J]. Ann Vasc Surg, 2014, 28(4): 957-963
- [19] Cui YF, Fu YF, Liu HT, et al. Combined catheter-directed thrombolysis and iliac vein recanalization for iliac vein compression syndrome with secondary acute deep vein thrombosis: effectiveness and long-term outcome[J]. Int Angiol, 2016, 35(1): 40-46
- [20] Duan PF, Ni CF. Randomized study of different approaches for catheter-directed thrombolysis for lower-extremity acute deep venous thrombosis[J]. J Formos Med Assoc, 2016, 115(8): 652-657

(上接第 3461 页)

- [25] 赖新强, 黄秀艳, 曾耀英. 脱水淫羊藿素对小鼠巨噬细胞免疫功能的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(4): 374-376
- Lai Xin-qiang, Huang Xiu-yan, Zeng Yao-ying. Effects of anhydroicaritin on the immunologic function of mouse macrophages [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2012, 28(4): 374-376
- [26] 陈耀金, 陈建洪, 刘伟招, 等. 太子参胶囊增强免疫作用实验研究[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(8): 1172-1174
- Chen Yao-jin, Chen Jian-hong, Liu Wei-zhao, et al. Study on Taizishen capsule's functions in enhancing immunity [J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicines, 2015, 27(8): 1172-1174
- [27] 王雪梅, 贾天玉, 管彬, 等. 黄芪多糖对免疫抑制模型小鼠 Treg 细胞及 Th17 细胞亚群的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(1): 153-157
- Wang Xue-mei, Jia Tian-yu, Guan Bin, et al. Effects of Astragalus Polysaccharide on CD4⁺ CD25⁺ Treg Cells and Th17 Cells in Immunesuppressed Mice[J]. Nat Prod Res Dev, 2015, 27(1): 153-157
- [28] 颜婕, 周思敏, 田怀军, 等. 黄芪对缺氧小鼠抗运动疲劳作用的效果研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(15): 2809-2812
- Yan Jie, Zhou Si-min, Tian Huai-jun, et al. Study of Astragalus on the Anti-fatigue Effect in Hypoxic Mice [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(15): 2809-2812
- [29] 李珊珊, 袁婧, 吴剑平, 等. 黄芪多糖抗小鼠疲劳的作用机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(36): 7052-7055
- Li Shan-shan, Yuan Jing, Wu Jian-ping, et al. Study on the Mechanism of Antifatigue Effect on Mice of Astragalus Polysaccharides [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2014, 14(36): 7052-7055
- [30] 秦汝兰. 太子参多糖的提取及抗疲劳作用的研究 [J]. 人参研究, 2010, 22(3): 18-19
- Qin Ru-lan. To Research the Extraction and Anti-Fatigue of Polysaccharides in Radix Pseudostellariae [J]. Ginseng Research, 2010, 22(3): 18-19