

文章编号:1005-6947(2007)06-0589-03

· 简要论著 ·

顺行性溶栓治疗晚期恶性肿瘤并发深静脉血栓形成

刘浩, 王曙峰, 王荣, 祁光裕, 陈进才, 霍雄伟, 王红军, 张道维, 白晓斌, 史松

(西安交通大学医学院第一附属医院 普通外科, 陕西 西安 710061)

摘要: 回顾分析顺行性溶栓治疗 20 例晚期恶性肿瘤并发深静脉血栓形成 (Trousseau 综合征) 患者的临床资料。18 例以恶性肿瘤首诊入院, 围手术期发生 DVT; 2 例以 DVT 首诊入院, 经影像学检查发现腹膜后恶性肿瘤。深静脉血栓形成经彩色多普勒外周血管超声检查确诊。采用尿激酶顺行性溶栓, 同时全身应用低分子右旋糖苷, 低分子肝素钠皮下注射服用小剂量肠溶阿司匹林及中医中药等措施治疗。本组无围手术期死亡病例。1 例因疗效不明显而放弃治疗自动出院; 其余 19 例均获不同程度缓解, 获临床治愈效果。提示对于原因不明的 DVT, 应疑及 Trousseau 综合征的可能; 顺行性溶栓治疗效果可靠。

[中国普通外科杂志, 2007, 16(6): 589-591]

关键词: 血栓形成, 深静脉; Trousseau 综合征/治疗; 溶栓

中图分类号: R658.3 **文献标识码:** B

恶性肿瘤伴发深静脉血栓形成 (DVT) 又称 Trousseau 综合征。1998 年 10 月—2006 年 10 月我院对 20 例晚期恶性肿瘤伴发 DVT 而不愿接受介入溶栓或手术取栓患者, 采用顺行性溶栓非手术治疗, 效果较好, 报告如下。

收稿日期: 2007-01-14; **修订日期:** 2007-06-08。

作者简介: 刘浩, 男, 陕西佳县人, 西安交通大学医学院第一附属医院副主任医师, 主要从事消化道外科临床、教学和科研工作方面的研究。

通讯作者: 刘浩 E-mail: haoliu@mail.xjtu.edu.cn

1 临床资料

1.1 一般资料

本组男 11 例, 女 9 例; 年龄 43 ~ 75 (平均 63) 岁。18 例以恶性肿瘤首诊入院, 2 例以 DVT 首诊入院。18 例以恶性肿瘤首诊入院者, DVT 发生在围手术期。2 例术前发生 DVT 者, 均以胃癌诊断入院, 患者述下肢肿胀疼痛, 其中 1 例有外伤史, 术前均经超声诊断确诊 DVT; 16 例术后 3 ~ 7d 发

参考文献:

[1] 陈幸生, 林挺, 宫云彪, 等. 下肢动脉硬化闭塞症治疗的选择[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(1): 22-24.
[2] 陈斌, 王玉琦, 符伟国, 等. 肾下腹主动脉重建术治疗腹主动脉瘤和主髂动脉闭塞症的风险比较[J]. 中华普通外科杂志, 2003, 18(11): 654-656.
[3] 王成刚, 吴丹明, 周玉斌, 等. 血管腔内支架成形术治疗下肢动脉硬化闭塞症 45 例报告[J]. 中国微创外科杂志, 2006, 6(6): 461-462.
[4] 王玉琦. 下肢动脉硬化闭塞症的外科治疗问题[J]. 中华普通外科杂志, 2003, 18(4): 519-520.
[5] 王瑞华, 金星, 吴学君, 等. 血管腔内介入联合外科手术治疗下肢多节段动脉硬化闭塞症[J]. 中国普通外科杂志, 2006, 15(5): 324-327.
[6] Gassel HJ, Kellersmann R, Franke S, et al. Endovascular therapy in combination with conventional vascular surgery for the treatment of peripheral arterial obliterative disease [J].

Zentralbl Chir, 2002, 127(2): 99-104.
[7] Schneider PA. Iliac angioplasty and stenting in association with infrainguinal bypasses: timing and techniques [J]. Semin Vasc Surg, 2003, 16(4): 291-299.
[8] 吴庆华. 主髂动脉闭塞的外科手术治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2004, 24(4): 197-199.
[9] 吴丹明. 腔内微创技术在动脉闭塞性疾病中的应用和评价[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(4): 202-205.
[10] Timaran CH, Prault TL, Stevens SL, et al. Iliac artery stenting versus surgical reconstruction for TASC (TransAtlantic Inter-Society Consensus) type B and C iliac lesions [J]. J Vasc Surg, 2003, 38(2): 272-278.
[11] 邹英华. 髂股动脉狭窄/闭塞[A]. 见: 徐克, 邹英华, 欧阳墉. 管腔内支架治疗学[M]. 北京: 科学出版社, 2004. 290-300.
[12] Wagner HJ, Alfke H. Interventional therapy of peripheral arterial disease - potentials and limitation [J]. Herz, 2004, 29(1): 57-67.

生 DVT。17 例原发肿瘤接受手术治疗:乳腺癌 3 例(右侧单纯癌 2 例,左侧腺癌 1 例,均接受改良根治术);胃癌 6 例,其中接受 D2 根治术 3 例(根治性近端胃切除术 1 例,根治性远端胃切除术 2 例),姑息性远端胃切除术 2 例,姑息性全胃切除术 1 例,6 例胃癌中病理类型为低分化腺癌 3 例,未分化癌 2 例,黏液腺癌 1 例;结直肠癌 8 例,其中根治性手术 5 例,姑息性切除术 3 例,该 8 例中病理分型为低分化腺癌 5 例,黏液腺癌 2 例。1 例系宫颈癌术后 6 个月,因机械性肠梗阻入院,手术证实为宫颈癌腹腔转移至肠梗阻,术后 5d 并发左下肢 DVT。

2 例以 DVT 首诊入院,经影像学检查发现腹膜后和盆腔肿瘤,1 例为生殖细胞源性恶性肿瘤;1 例为前列腺癌。

1.2 诊断

19 例恶性肿瘤患者经手术治疗并经病理组织学确诊,1 例经肿瘤血清学检查和细针穿刺细胞病理学确诊。DVT 表现为患肢肿胀、疼痛。经实验室检查,并经彩色多普勒外周血管超声检查和深静脉顺行造影确诊为 DVT。20 例均行血管超声检查,显示深静脉血流速度慢或无血流信号,血栓充填或血栓形成。7 例行下肢深静脉顺行造影,周围型可见胫腓静脉丛血管内有充盈缺损,肌内静脉窦闭塞;中央型可见髂股静脉充盈缺损或完全闭塞。

20 例(33 条肢体) DVT 中,下肢单发 7 例,其中左下肢 5 例,右下肢 2 例,双下肢 DVT 13 例。血栓类型为中央型 8 条肢体,周围性 9 条肢体,全肢型 16 条肢体。

1.3 溶栓治疗

1.3.1 顺行性溶栓治疗 20 例均接受顺行性溶栓治疗,其中 4 例于溶栓前在腔静脉内植入滤网;其余 16 例因经济负担,未接受放置滤网。患者取平卧位,抬高患肢 30° ,于踝上 10cm 处扎橡胶止血带,借以阻断皮下浅静脉回流,选择足背浅静脉穿刺,回血后接 50mL 注射器,10min 内静脉注射溶有 50 万 U 尿激酶的 50mL 生理盐水。如为双下肢 DVT 则采用交替双下肢浅静脉冲击注射治疗。5~7d 为 1 疗程。

1.3.2 全身治疗 低分子肝素 5 000U/12h,皮下注射 1 周;低分子右旋糖酐 500mL,丹参 20mL 静脉滴注(连续总量不超过 5 000mL)。同时采用活血化淤通络利湿为主的中医中药治疗。长期服用小剂量肠溶阿司匹林。

1.3.3 统计学处理 计数资料用卡方检验;计量资料用 SPSS1010 软件作成组 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

入院后检查凝血酶原时间(PT),活化部分凝血酶时间(APTT),纤维蛋白原(FIB)及凝血酶时间(TT),用以监测抗凝和溶栓药物的使用动态。患者肢体肿胀在用药后 3~5d 开始消退,5d 后明显消退,疼痛及压痛缓解。以膝关节为中心,测量患肢膝上 15cm 处周径和膝下 10cm 处周径,治疗前患肢膝上周径平均为 (55.8 ± 2.3) cm,膝下平均为 (40.1 ± 2.5) cm。溶栓后患肢膝上周径平均为 (49.3 ± 2.4) cm,膝下平均为 (36.6 ± 2.2) cm,两者差异有显著性($P \leq 0.01$)。

本组无围手术期死亡病例,无肺栓塞发生。1 例生殖细胞源性恶性肿瘤患者,溶栓治疗后效果不明显,放弃治疗自动出院;其余 19 例 DVT 溶栓治疗后均获不同程度缓解,于溶栓后 10d 行下肢深静脉顺行造影,均显示深静脉部分再通,其中 14 例股腓静脉再通者约占静脉腔径的 60%~70%;5 例股腓静脉再通者约占腔径的 30%~40%,但侧支静脉扩张较前丰富。19 例中 14 例病情稳定,肢体无明显沉重感,但活动较多时患肢仍有轻度肿胀(73.68%) (其中 1 例左下肢 DVT,经顺行性溶栓治疗缓解后 10d,右下肢再发 DVT,再次经顺行性溶栓治疗好转);5 例踝部轻度凹陷性肿胀并膝下浅静脉曲张(26.32%)。

3 讨论

血栓形成的三大基本因素是血液淤滞、血管内膜损伤和高凝状态^[1]。多数恶性肿瘤患者血液处于高凝状态。恶性肿瘤病死者尸解中有 50% 伴有血栓形成^[2]。Trousseau 综合征的发生与以下因素有关:(1)恶性肿瘤患者的血管内皮损伤及血流淤滞;(2)癌细胞可促进血小板聚集和激活,血小板功能异常所导致的 DVT 较多见于消化道肿瘤^[3];(3)胃癌、大肠癌等癌细胞中促凝物质使凝血活性增加,V 因子 Leiden 和凝血酶原 G20210A 的突变也是静脉血栓形成的高危因素;(4)恶性肿瘤患者抗凝血酶 III 及抗凝系统辅助因子蛋白 S 及蛋白 C 下降使纤溶活性降低;(5)长期卧床、活动减少及局部压迫等可导致血流速度减慢,血液黏滞度增加;(6)肿瘤细胞也可直接促使静脉血流淤滞,导致 DVT^[1-4]。

肿瘤细胞转移和 DVT 是癌症患者主要病死原因^[5]。DVT 多见于实体瘤患者,其临床症状可表现为肢体疼痛,严重者其患肢皮温明显下降^[2,5];肢体肿胀,表现为凹陷性水肿,静脉曲张^[1,5];胃肠道恶性肿瘤患者还可表现为游走性浅表性血栓性静脉炎^[2]。临床上当出现难以解释的血栓、尤其是 DVT 时,应警惕有恶性肿瘤存在的可能^[2-6]。

DVT 的诊断依据超声多普勒、血管造影等方法,特殊部位的静脉血栓有时需要应用¹²⁵I 标记的纤维蛋白原^[5]。早期发现恶性肿瘤患者的高凝状态,可以避免或减少血栓形成,目前已能使用实验室方法检查止血功能的标志物,如凝血因子 VII ~ VIIa 等^[5]。彩色多普勒诊断 Trousseau 综合征无创且具有很高的敏感性和特异性,可作为首选。

对于诱发 DVT 的恶性肿瘤,能否实施手术目前仍存在争论。如恶性肿瘤得以及时手术根治或其他方法控制,DVT 再发生率将下降。因此原发肿瘤有手术指征时,应积极手术。手术有望延长患者生命,并可能防止 DVT 再发^[7]。本组术前发生 DVT 2 例,均接受手术切除原发病灶;术后 DVT 虽然有不同程度的加重,但顺行性溶栓治疗仍收到良好效果,且未发生出血等并发症。1 例生殖细胞源性恶性肿瘤,腹腔及盆腔原发肿瘤已无法切除,其双下肢 DVT,经溶栓治疗 1 个疗程仍无明显改善。

对于高凝状态患者术前可应用抗凝术预防血栓的发生,有研究^[8-9]显示术前应用肝素预防深静脉血栓形成效果较好,不增加恶性肿瘤患者的出血危险。对于 Trousseau 综合征的治疗,目前国内主要用尿激酶溶栓治疗。但尿激酶的不足之处是可以引起全身性纤溶反应和出血,若患者有出血灶或伤口则禁用^[5]。DVT 患者经浅静脉局部给药溶栓效果较好^[10],笔者采用患肢顺行性溶栓治疗,药物直接达到患处,能避免全身性不良反应,收到了较为满意的效果。Mark 等^[11]的多中心统计资料分析表明,尿激酶经导管顺行介入溶栓治疗急性髂股静脉血栓形成,血栓完全溶解达到 65%,而且能很好地保护静脉瓣膜,降低血栓后综合征的发生率。本组也采用顺行性溶栓治疗,避免了尿激酶所致的全身性不良反应等弊端。本组采用踝上结扎止血带,从足背浅静脉加压推注尿激酶使溶栓药物从浅静脉通过交通支进入深静脉血栓部位,以达到溶栓效果。尤其对于急

性早期血栓,血管腔内无导管的机械干扰,血栓脱落的危险因素明显减少。本组无 1 例发生肺栓塞验证了这一观点。尿激酶可直接激活纤溶酶原,其半衰期约为 15min,近距离局部给药,血药浓度高。其次,血栓形成时间越短,其组织结构越疏松,对尿激酶治疗更敏感。此外,辅以全身的抗凝、祛聚效果更好。结合本组实验室监测 PT, FIB, APTT 和 TT4 项指标,显示数值不变或个别有缩短趋势^[12]。抗凝、去聚用于近期手术后患者,未见有出血的并发症。此外,本组还应用中医学中药治疗,以活血化瘀通络利湿为主,效果良好,并可有效地预防下肢深静脉血栓形成后遗症的发生^[13]。

参考文献:

- [1] 刘贤华,赵军,董国祥,等.老年下肢深静脉血栓形成与 Cockett 综合征[J].中国普通外科杂志,2005,14(6):430-432.
- [2] Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Am J Hematol, 2003,72(1):43-52.
- [3] 贺国丽,王世.恶性肿瘤的静脉血栓形成[J].海南医学,2004,15(9):124-125.
- [4] Hampton KK. Pathophysiology of venous thromboembolism[J]. Hosp Med, 2001,62(12):765-772.
- [5] 李家增.恶性肿瘤与止血障碍[J].癌症进展杂志,2005,3(2):110-113.
- [6] Tefferi A, Murphy S. Current opinion in essential thrombocythemia: pathogenesis, diagnosis, and management[J]. Blood Rev, 2001,15(3):121-131.
- [7] 徐斌,景在平,周颖奇,等.恶性肿瘤首发深静脉血栓形成的治疗与预后[J].第二军医大学学报,2002,23(3):347-348.
- [8] Majeski J, Majeski E. Necrotizing fasciitis: improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment[J]. South Med J, 1997,90(11):1065-1068.
- [9] 周逢强,高峰,丁宝忠,等.腹部手术后下肢深静脉血栓与肺栓塞临床分析[J].中国普通外科杂志,2006,15(5):392-393.
- [10] 堪勇,韩智猛,向乾生.不同溶栓途径治疗下肢深静脉血栓形成的比较[J].中国普通外科杂志,2003,12(6):449-451.
- [11] Mark H, Meissner MD. Thrombolytic therapy for acute deep vein thrombosis and the venous registry[J]. Rev Cardiovasc Med, 2002,3(2):53-60.
- [12] 祁光裕,刘浩,戴毅,等.85 例下肢顺行静脉溶栓治疗分析[J].中华急诊医学杂志 2004,13(5):349-350.
- [13] 周松阳,朱桂祥,李杰.中西医结合治疗癌症术后下肢深静脉血栓形成 21 例[J].河北中医,2002,24(6):458-459.