

文章编号:1005-6947(2008)06-0584-04

· 临床研究 ·

经动脉置管持续性溶栓治疗下肢深静脉血栓形成

高斌¹, 程志俭¹, 洪亮¹, 李方明¹, 李学庆¹, 张瑜¹, 郭大乔², 王玉琦²

(1. 复旦大学附属上海市第五人民医院 外科, 上海 200240; 2. 复旦大学附属中山医院 血管外科, 上海 200032)

摘要:目的 评价动脉置管持续溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成(LEDVT)的效果。方法 68例急性LEDVT患者随机分为两组:经动脉置管溶栓组(A组, $n=37$)和经静脉溶栓组(B组, $n=31$)。监测治疗前后PT, FIB, D-两聚体及健、患肢周径,以治疗前、后周径差的减小判断肢体肿胀的缓解程度;通过静脉造影或彩超,以静脉通畅度评分和静脉通畅改善度指标评价疗效。结果 A组治疗过程中无出血发生, B组4例出现不同程度的出血。两组治疗后均出现PT延长、FIB降低、D-两聚体减少,与治疗前比较,差异均有显著($P < 0.05$),但两组间差异无显著性($P > 0.05$)。两组溶栓后肢体肿胀缓解程度A组大于B组($P < 0.01$)。A组通畅改善度为(54.81 ± 3.21)%, B组通畅改善度为(31.52 ± 3.89)%,两者差异有显著性($P < 0.01$)。结论 经动脉置管溶栓治疗急性LEDVT是一种安全有效的方法。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(6):584-587]

关键词: 静脉血栓形成/治疗; 下肢; 动脉置管; 溶栓治疗; 尿激酶

中图分类号: R 654.4

文献标识码: A

Intra-arterial continuous thrombolytic therapy for lower extremity deep vein thrombosis

GAO Bin¹, CHEN Zhijian¹, HONG Liang¹, LI Fangming¹, LI Xueqing¹, ZHANG Yu¹, GUO Daqiao², WANG Yuqi¹

(1. Department of Surgery, the Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai 200240, China; 2. Department of Vascular Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Objective To evaluate intra-artery transcatheter thrombolytic therapy for the treatment of acute lower extremity deep vein thrombosis (LEDVT). **Methods** A total of 68 patient with LEDVT were randomly divided into two groups to respectively receive intra-arterial transcatheter thrombolysis (Group A), or intra-venous thrombolysis (Group B). The PT, FIB, D-dimer and the perimeter of limbs were examined and measured before and after treatment, the circumference difference between normal and affected limbs was measured to assess the reduction of edema, and the venous patency score and the patency improvement were observed by venograms or Duplex. **Results** No haemorrhage occurred during the treatment in Group A, but 4 patients in Group B had clinical haemorrhage. After treatment, increase of PT, and decrease of FIB and D-dimer was found in both groups ($P < 0.05$). The reduction of edema in Group A after treatment was significantly more than that in Group B ($P < 0.01$), and the mean rate of venous patency improvement was also significantly different ($P < 0.01$) between the two groups [Group A (54.81 ± 3.21)%, Group B

基金项目:上海市卫生局资助项目(024098)。

收稿日期:2008-04-03; **修订日期:**2008-05-09。

作者简介:高斌,男,复旦大学附属上海市第五人民医院主治医师,主要从事血管外科方面的研究。

通讯作者:程志俭 E-mail:chengzhijian@5thhospital.com

(31.52 ± 3.89)%]。 **Conclusions** The preliminary experience suggests that intra-arterial transcatheter thrombolytic therapy is a safe and effective treatment for acute LEDVT.

[Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(6): 584 - 587]

Key words: Venous Thrombosis/ther; Lower Extremity; Intra-Arterial Transcatheter; Thrombolytic Therapy, Urokinase

CLC number: R 654.4

Document code: A

下肢深静脉血栓(lower extremity deep vein thrombosis, LEDVT)是一种较常见的血管性疾病,溶栓是其重要的治疗手段。笔者采用经患肢动脉置管持续灌注尿激酶的方法溶栓,并与经患肢静脉溶栓的方法相比较,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2003—2007年,本院共收治急性LEDVT患者68例,全部患者均有严重下肢深静脉血栓的临床表现,包括患肢肿胀、软组织张力增高、皮肤苍白或淤紫等。血栓形成至入院治疗时间3~72 h (26 ± 10) h。患者入选后随机分为两组:经动脉置管溶栓组(A组,37例):男20例,女17例;年龄45~79(平均61)岁。经患肢深静脉逆行造影或彩超确定血栓范围,16例为中央型,21例为混合型。经静脉溶栓组(B组,31例):男16例,女15例;年龄47~83(平均65)岁。14例为中央型,17例为混合型。两组患者均为单侧肢体患病。其中20例患者(A组12例,B组8例)溶栓前行下腔静脉滤器置入术。两组患者的临床资料具有可比性。

1.2 设备与药品

设备与药品包括溶栓导管(16G, BARUN 医疗有限公司提供),尿激酶(广东天普生物化学制药有限公司产),PT测定试剂盒(上海市华山医院提供)、纤维蛋白原测定试剂盒(上海市医化所提供),D-二聚体GIA试剂盒(Axis-Shield PoC AS公司提供)。

1.3 治疗方法

A组患者于局麻下取平卧位, Seldinger法穿刺患肢股动脉,沿导丝向远心端插入溶栓导管至腘动脉水平,与皮肤固定后,末端连接微量注射泵,持续推注尿激酶。尿激酶15万U溶于50 mL生理盐水中,2~3 mL/h,连用5 d;同时合用克赛0.4 mL皮下注射,每日1次,连用5 d。B组经患肢足背静脉穿刺给药,每日静滴尿激酶25万U,连续给药5 d;同时合用克赛0.4 mL皮下注射,每

日1次,连用5 d。溶栓期间如血浆纤维蛋白原(FIB) < 0.8 g/L则停止使用溶栓药。

1.4 观察指标及监测方法

1.4.1 患肢周径 治疗前及治疗后每日分别测量健、患肢大腿和小腿周径,各指标的数值均测量3次,取其平均值。分别计算治疗前后患、健肢大小腿周径差,以及肢体肿胀缓解程度(溶栓前健、患侧肢体周径差 - 溶栓后健、患侧肢体周径差)。

1.4.2 凝血酶原时间(PT), FIB及D-两聚体 治疗前及治疗后1, 3, 5, 7 d检测凝血酶原时间(PT), FIB及D-两聚体。

1.4.3 静脉通畅度 治疗后1, 3, 5, 7, 14 d行深静脉逆行造影或彩超了解血栓再通情况。静脉通畅度评分:患肢髂、股、腘静脉段静脉完全通畅为0分,部分通畅为1分,不通畅为2分。静脉通畅改善度 = (溶栓前静脉通畅度评分 - 溶栓后静脉通畅度评分) / 溶栓前静脉通畅度评分 × 100%。

1.5 统计学方法

运用SPSS11.0进行统计分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,方法为协方差分析和配对t检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

患者住院时间为7~15 d,住院期间均无肺动脉栓塞。治疗过程中A组无出血发生,B组4例出现不同程度出血,包括皮下淤血、牙龈出血、鼻衄、黑便等。

2.2 肢体周径变化

A组溶栓后患肢肿胀症状明显改善,溶栓前后健、患侧大腿平均周径差的差异有显著性($P < 0.01$);溶栓前后健、患侧平均小腿周径差亦有统计学差异($P < 0.05$)。B组溶栓前健、患侧大腿和小腿平均周径差的差异亦有显著性($P < 0.01$) (表1)。A组溶栓前后肢体肿胀缓解程度较B组明显,差异有显著性($P < 0.01$) (表2)。

表1 两组健、患侧肢体周径差比较

组别	n	健患侧大腿周径差(cm)		健患侧小腿周径差(cm)	
		溶栓前	溶栓后	溶栓前	溶栓后
A	37	9.78 ± 0.46	4.43 ± 0.33 ¹⁾	7.32 ± 0.45	2.97 ± 0.29 ¹⁾
B	31	9.77 ± 0.44	6.55 ± 0.52 ¹⁾	6.94 ± 0.44	4.45 ± 0.47 ²⁾

注:1)与溶栓前比较, $P < 0.01$ 2)与溶栓前比较, $P < 0.05$

表2 两组肢体肿胀缓解程度比较

组别	n	溶栓前大腿周径差 - 溶栓后大腿周径差(cm)		溶栓前小腿周径差 - 溶栓后小腿周径差(cm)	
		A	37	5.35 ± 0.39	4.35 ± 0.43
B	31	3.23 ± 0.40	2.49 ± 0.38		
P值		<0.01		<0.01	

2.3 血液学指标变化

溶栓后两组PT均延长,与溶栓前差异有显著性($P < 0.01$),但两组间PT差异无统计学意义($P > 0.05$)。溶栓后两组FIB均降低,与溶栓前差异有显著性($P = 0.01$),两组间FIB差异亦有显著性($P < 0.01$)。两组D-二聚体于溶栓后1d开始升高,至7d降至正常水平,溶栓前后差异有显著性($P < 0.01$),但两组间比较均无统计学意义($P > 0.05$) (表3-5)。

表3 两组PT值比较

组别	n	溶栓前(s)	溶栓后1d(s)	溶栓后7d(s)
A	37	10.82 ± 0.90	11.82 ± 0.94 ¹⁾	11.91 ± 0.93 ¹⁾
B	31	10.91 ± 0.95	11.73 ± 0.90 ¹⁾	11.88 ± 0.88 ¹⁾

注:1)与溶栓前比较, $P < 0.01$

表4 两组FIB值比较

组别	n	溶栓前(s)	溶栓后1d(s)	溶栓后7d(s)
A	37	3.89 ± 0.52	3.46 ± 0.49 ¹⁾	3.25 ± 0.62 ¹⁾
B	31	3.90 ± 0.53	3.67 ± 0.61 ¹⁾	3.65 ± 0.61 ¹⁾

注:1)与溶栓前比较, $P = 0.01$

表5 两组D-二聚体值比较

组别	n	溶栓前(s)	溶栓后1d(s)	溶栓后7d(s)
A	37	2.10 ± 0.51	3.77 ± 1.26 ¹⁾	2.09 ± 0.44
B	31	2.00 ± 0.57	4.10 ± 1.38 ¹⁾	2.22 ± 0.57

注:1)与溶栓前比较, $P < 0.01$

2.4 再通情况

A组37例治疗3~7d后13例有连续性再通,24例出现节段性再通;B组27例治疗5~14d后2例连续性再通,25例节段性再通,4例无变化。两组溶栓前、后静脉通畅度评分差异均有显著性($P < 0.01$),但通畅改善度A组大于B组,差异有显著性($P < 0.01$) (表6)。

表6 两组再通情况比较

组别	溶栓前通畅度评分	溶栓后通畅度评分	通畅改善度%
A	9.86 ± 1.67	4.41 ± 1.99 ¹⁾	54.81 ± 3.21
B	9.90 ± 1.58	6.74 ± 2.42 ¹⁾	31.52 ± 3.89 ²⁾

注:1)与溶栓前比较, $P < 0.01$; 2)与A组比较, $P < 0.01$

3 讨论

溶栓、抗凝及抗血小板治疗是LEDVT的主要治疗方法。全身溶栓治疗较单纯抗凝治疗具有较好的近、远期效果,但相比而言,大出血风险和肺动脉栓塞的发生率也增高^[1-2]。有报道溶栓治疗较单纯抗凝治疗其大出血发生率高3倍,其颅内出血的发生率约2%^[2]。所以很多学者^[2-3]不赞成常规全身溶栓治疗,仅限于广泛髂股静脉血栓伴严重肢体循环障碍(中央型和混合型LEDVT)的患者。同时,由于20%的LEDVT患者有血栓后综合征(Postthrombotic Syndrome, PPS)^[4],而单纯抗凝治疗存在很高的PPS发生率和DVT复发率。在溶栓过程中,通过静脉造影可观察到静脉血栓迅速溶解,血流恢复,使症状缓解,并降低PPS发生风险^[4]。因此,溶栓在LEDVT的治疗过程中仍占有重要的地位,但不同的用药途径对治疗效果有影响。常用的溶栓途径主要有如下几种^[5]:(1)经静脉全身溶栓。药物随血液循环在体内均匀分布,但由于尿激酶等药物在体内的半衰期较短,难以在靶静脉内维持高浓度,故用量较大,溶栓时间较长,增加了出血风险。(2)经静脉逆行溶栓^[6-7]。通过足背或胫后静脉插管至股静脉或腘静脉,使高浓度的药物直接注入血栓中。该方法对中央型LEDVT的疗效相对较好,但因远端细小深静脉穿刺困难,故对周围型及混合型LEDVT的疗效不佳;而自浅静脉注入的溶栓药回流途径有限,无法溶解非回流途径静脉中的血栓,较难达到有效药物浓度。(3)经静脉介入逆行溶栓^[8-9]。经同侧或对侧股静脉置管逆行插入肢体

远端深静脉,可提高药物浓度,延长作用时间,有利于增加疗效。但易损伤静脉瓣,导致发生血栓后综合征。传统的溶栓方式均为全身或患肢远端静脉内给药,不仅用药量大,而且有出血、效果不佳、复发率高等缺点。溶栓药无法达到与血栓充分接触,且药物经体、肺循环灭活,尤其表现在混合型 and 周围型 DVT 治疗中。同时,无法彻底溶解消除微循环内血栓,这也是传统溶栓效果不彻底、复发率高的原因之一。近年来,多数学者肯定了导管介入溶栓的作用,认为它较全身溶栓效果更好;早期、积极的介入溶栓可有效地减少复发率和 PPS 的发生率^[8-9]。笔者设计了经靶静脉伴行动脉置管持续溶栓的方法,是经患肢股动脉持续高浓度灌注溶栓药,自小动脉、毛细血管网达小静脉,通过毛细血管网向病变的深静脉回流,使其均匀到达患肢深、浅静脉和小腿肌肉静脉丛中。让溶栓药物在血栓“源头”——即在微循环和血栓持续作用,达到局部小剂量、高浓度靶向给药的目的。特别适合于因患肢高度肿胀而无法经下肢浅静脉穿刺顺行溶栓,或血栓范围广泛、无法经同侧深静脉介入溶栓的患者。笔者曾通过动物实验证实经动脉溶栓治疗 LEDVT 安全、有效,较之经静脉溶栓和系统溶栓有用药少、出血风险低的优点^[10]。本研究结果显示:A 组 13 例有连续性再通,24 例出现节段性再通;B 组 2 例连续性再通,25 例节段性再通,4 例无变化。A 组通畅改善度明显大于 B 组通畅改善度 ($P < 0.01$),提示相对于静脉溶栓,近期疗效以经动脉置管溶栓为佳。临床溶栓药较多,可根据情况选用。尿激酶最为常用,也较安全,尤其是在导管介入溶栓时,较全身溶栓具有较好的疗效和较少的并发症,本研究也说明尿激酶的良好作用。但在全身静脉溶栓并联合抗凝和抗血小板治疗时,则应注意可能存在的出血倾向。经动脉置管溶栓组用药剂量减小,出血风险也降低。本文两组患者治疗后 PT 延长, FIB 降低,但两组数据均在正常范围内,提示治疗的安全性。其中 A 组 FIB 值较 B 组小 ($P <$

0.01),这也提示虽然 A 组用药剂量是后者的 3/5,但却有更显著的效果。综上所述,经动脉置管溶栓治疗 LEDVT 具有较明确的有效性和安全性,与传统的经静脉溶栓相比具有用药少、溶栓效果肯定、出血风险少的优点。本资料入选对象还在进一步随访中,其远期疗效、复发率和 PPS 发生率尚待追踪观察。

参考文献:

- [1] Schweizer J, Kirch W, Koch R, *et al.* Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(4): 1336 - 1343.
- [2] Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, *et al.* Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism [J]. *Chest*, 1995, 108(4 Suppl): 291S - 301S.
- [3] Hirsh J, Lee AYY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis [J]. *Blood*, 2002, 99(9): 3102 - 3110.
- [4] Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, *et al.* Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study [J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(17): 2105 - 2109.
- [5] 董国祥. 下肢深静脉血栓形成的治疗 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(20): 1759 - 1760.
- [6] 湛勇, 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): 53 - 55.
- [7] 任贤英. 深静脉给药治疗下肢深静脉血栓形成 [J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(12): 1217 - 1218.
- [8] Sillesen H, Just S, Jorgensen M. *et al.* Catheter directed thrombolysis for treatment of ilio-femoral deep venous thrombosis is durable, preserves venous valve function and may prevent chronic venous insufficiency [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2005, 30(5): 556 - 562.
- [9] Jackson LS, Wang XJ, Dudrick SJ, *et al.* Catheter-directed thrombolysis and/or thrombectomy with selective endovascular stenting as alternatives to systemic anticoagulation for treatment of acute deep vein thrombosis [J]. *Am J Surg*, 2005, 190(6): 864 - 868.
- [10] 程志俭, 洪亮, 高斌, 等. 经动脉溶栓治疗下肢深静脉血栓的实验研究 [J]. *中国临床医学*, 2005, 12(6): 1104 - 1106.