

## ·临床研究 Clinical research·

## 瑞替普酶、尿激酶经导管溶栓治疗急性下肢深静脉血栓的疗效观察

隋守光, 王世礼, 孙 鹏, 肖 颖, 施洪峰

**【摘要】 目的** 观察瑞替普酶(rPA)与尿激酶(UK)在急性下肢深静脉血栓(ADVT)溶栓治疗中的临床疗效和不良反应。**方法** 自 2008 年 12 月—2012 年 5 月对 40 例 ADVT 患者随机分为 2 组, 每组各 20 例。2 组均采用导管溶栓术(CDT), A 组给予 rPA 每日 20 Mu, B 组给予 UK 每日 50 万 ~ 60 万 u 溶栓, 同时加用抗凝、抗血小板药物治疗。观察疗效的临床指标、过敏反应及出血并发症等。**结果** rPA 组溶栓总有效率为 100%, UK 组总有效率为 95%, 组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), rPA 溶栓起效迅速, 较 UK 具有良好的时效性。两组的过敏反应及出血差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** rPA 和 UK 都是治疗 ADVT 疗效肯定、安全的溶栓药物, rPA 溶栓起效迅速, 较 UK 具有良好的时效性。

**【关键词】** 静脉血栓形成; 瑞替普酶; 尿激酶; 导管溶栓

中图分类号: R543.5 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2013)-01-0057-04

**Catheter-directed thrombolytic therapy with use of reteplase and urokinase for the treatment of acute deep venous thrombosis of lower extremity: an observation of clinical results** SUI Shou - guang, WANG Shi - li, SUN Peng, XIAO Ying, SHI Hong - feng. Department of Vascular and Neurosurgical Intervention, Affiliated Shengli Oil-field Central Hospital, Binzhou Medical College, Dongying, Shandong Province 257034, China

Corresponding author: SUN Peng

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical efficacy and adverse reactions of catheter-directed thrombolytic therapy with use of reteplase (rPA) and urokinase (UK) in treating acute deep venous thrombosis (ADVT) of lower extremity. **Methods** During the period from Dec. 2008 to May 2012, a total of 40 patients with ADVT were admitted to author's hospital. The patients were randomly and equally divided into two groups with 20 patients in each group. Catheter-directed thrombolytic therapy was carried out in all patients by using rPA 20 MU for patients in group A and UK  $(5 - 6) \times 10^5$  u for patients in group B. Additional anticoagulants and anti-platelet drugs were employed at the same time. Clinical efficacy, allergic reaction and the complication of bleeding were recorded. The results were analyzed. **Results** The total response rate of group A (rPA) and group B (UK) was 100% and 95% respectively. The difference in the response rate between the two groups was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Compared with UK, the thrombolysis effect of rPA acted instantly. The time of effectiveness of rPA is satisfactorily longer than that of UK. No significant difference in the occurrence of allergic reaction and bleeding existed between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Both rPA and UK are safe thrombolytics with reliable effect in treating acute deep venous thrombosis. The rPA acts its thrombolytic effect promptly and carries a longer time of effectiveness than UK does. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 057-060)

**【Key words】** venous thrombosis; reteplase; urokinase; catheter-directed thrombolysis

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.01.013

作者单位: 257034 山东 东营滨州医学院附属东营市胜利油田中心医院血管、神经介入科 (隋守光、孙 鹏、肖 颖、施洪峰); 青岛市胶州中心医院放射科 (王世礼)

通信作者: 孙 鹏

急性下肢深静脉血栓 (acute deep venous thrombosis, ADVT) 是血管外科常见病, 其急性期中枢型患者极易导致肺栓塞而危及生命。导管溶栓术 (catheter directed thrombolysis, CDT) 明显提高了溶栓药物的效力、缩短了用药时间, 临床应用日趋广

泛<sup>[1-2]</sup>。探索更为高效、安全的溶栓药物,仍是当今临床上所要解决的问题。瑞替普酶(reteplase, rPA)属第 3 代溶栓药物,已广泛应用于急性心肌梗死的溶栓治疗。本文将 40 例发病 7 d 内的 ADVT 患者,分别应用 rPA 与尿激酶(UK)同期进行溶栓对照治疗,初步探讨 rPA 治疗 ADVT 有效性和安全性,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

2008 年 12 月—2012 年 5 月我院收治 ADVT 患者 40 例,其中男 22 例,女 18 例;年龄 26 ~ 65 岁,平均 42 岁。所有患者均符合 ADVT 的临床诊断标准,并且均为超声诊断证实,均为首次发病,病程 7 d 以内,本次治疗前未作溶栓、抗凝及血液稀释等治疗。同时符合以下条件,① 无 rPA、UK 溶栓禁忌;② 无对比剂过敏;③ 患者或其家属同意溶栓治疗并签署知情同意书。将 40 例患者随机分为 A、B 组,每组各 20 例。A 组男 8 例,女 12 例,年龄 40 ~ 65 岁,平均(51 ± 5)岁。血栓位于中央型(髂股静脉型)14 例,混合型 6 例。B 组男 7 例,女 13 例,年龄 39 ~ 63 岁,平均(50 ± 2)岁。血栓为中央型 12 例,混合型 8 例。两组的年龄、性别、体重、发病时间具有可比性。

### 1.2 方法

1.2.1 下腔静脉滤器放置 所有入组患者 CDT 前行下腔静脉滤器置入术。经健侧穿刺股静脉,作下腔静脉造影,观察血栓情况、双肾静脉开口位置及下腔静脉分叉部位并测量下腔静脉直径。如发现血栓累及下腔静脉,改由右侧颈内静脉穿刺入路,用专用推送器将 Cordis Trapease 滤器(上海强生医疗器械有限公司)放置在肾静脉与下腔静脉分叉之间,使其顶端位于肾静脉开口下 0.5 ~ 1.0 cm 处。

1.2.2 置入溶栓导管 选择经患侧腘静脉超声引导下穿刺插管。依据血栓范围,选择合适侧孔长度段溶栓导管(美国 72Unifuse 公司),将溶栓导管的侧孔段埋入血栓远心端内,导管末端连接微量泵。

1.2.3 溶栓、抗凝治疗 A 组经溶栓导管持续泵入 rPA(贵州益佰药业有限责任公司,商品名瑞通立,每瓶 10 Mu),生理盐水稀释浓度不超过 0.2 Mu/ml,灌注流率 0.5 ~ 1.0 Mu/h,总量不超过 20 Mu,灌注时间不少于 24 h<sup>[3]</sup>。B 组经溶栓导管持续泵入 UK(广东天普生物化学制药有限公司,商品名天普洛欣,每瓶 50 万 u),每次 10 万 ~ 15 万 u,于 2 h 内

泵入,每日 4 ~ 6 次。2 组均经外周静脉同时给予肝素 800 u/h 静脉滴注,辅以低分子右旋糖酐祛聚治疗。治疗过程中监测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及纤维蛋白原(FBG)。

溶栓后 12 h 经导管行静脉造影,以后间隔 24 h 经溶栓导管行静脉造影,根据血栓溶解程度调整溶栓导管位置。有下列情况之一者结束溶栓:① 血栓完全溶解。② 连续 2 次造影检查血栓无明显变化且 FBG < 100 mg/dl。

1.2.4 髂总静脉支架成形术 髂静脉血栓经 CDT 完全溶解后,髂总静脉狭窄仍 > 50% 者应考虑 Cockett 综合征可能。本组发现 Cockett 综合征 4 例,均行球囊扩张及支架置入术,即时造影扩张效果良好。

### 1.2.5 观察指标及溶栓疗效评价

1.2.5.1 观察治疗前、后肢体疼痛及皮肤色泽变化:测量健、患侧肢体大腿、小腿最粗处周径差。

1.2.5.2 静脉通畅度评估参考 Porter 等<sup>[4]</sup>提出的标准:静脉通畅度评分,患肢静脉完全通畅 0 分,部分通畅 1 分,不通畅 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%。

1.2.5.3 疗效判定:基本治愈指治疗后临床症状完全或基本消失,与健侧肢体对比肢围差 < 1 cm,静脉造影完全通畅;好转指临床症状改善,但与健侧肢体对比肢围差 > 1 cm;静脉造影通畅度 > 50%;无效指症状、体征及静脉造影通畅度未达好转标准。

1.2.6 观察不良反应 观察皮肤黏膜出血、尿血、穿刺点出血、内脏及颅内出血等,以及发热、皮疹、呼吸困难等过敏反应。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS11.0 软件进行统计学处理,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间资料比较用 *t* 检验,两组率或构成比采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

rPA 组临床治愈 17 例,好转 3 例,总有效率 100%;UK 组临床治愈 15 例,好转 4 例,无效 1 例,总有效率 95%。2 组总有效率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 溶栓时间比较

rPA 组 12 h 内结束溶栓 15 例,36 h 内结束溶

栓 5 例,溶栓时间( $20.0 \pm 1.5$ )h;UK 组 12 h 内结束溶栓 6 例,36 h 内结束溶栓 9 例,60 h 内结束溶栓 3 例,> 60 h 内结束溶栓 2 例,溶栓时间( $44 \pm 3.2$ )h。2 组差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.3 不良反应

2.3.1 出血 rPA 组 3 例出血,穿刺部位出血 1 例、牙龈出血 1 例、尿血 1 例,出血发生率 20%。UK 组 4 例出血,穿刺部位出血 1 例、牙龈出血 1 例、尿血 1 例,出血发生率 20%。2 组出血病例经对症处理后恢复,无内脏、颅内严重出血等并发症。

2.3.2 过敏反应 rPA 组 1 例发热。UK 组 1 例发热,1 例皮疹。以上各项比较两组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ,表 1)。

表 1 两组患者不良反应比较

不良反应	rPA 组(n = 20)	UK 组(n = 20)
过敏反应		
发热	0	1
皮疹	1	1
出血部位		
牙龈	1	1
尿血	1	1
穿刺点	2	1

经  $\chi^2$  检验两组过敏反应及出血发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )

3 讨论

20 世纪 90 年代开始应用 CDT 治疗 ADVT,该方法可增加药物与血栓的接触面积,大大提高局部药物浓度,缩短溶栓时间,提高溶栓效率。目前,CDT 已成为治疗 ADVT 的重要手段<sup>[2]</sup>。

CDT 所用溶栓药物以 UK 应用最为普遍。UK 的特点是对新鲜血栓溶解迅速,无抗原性,不足之处是选择性差,无靶向性。rPA 属于第 3 代溶栓药物,是 rt-PA 的缺失变构体。由于去除了与肝内灭活相关的部分结构,半衰期长,静脉推注后血浆半衰期达 13 ~ 16 min,并且具有很强的纤维蛋白选择性,具有渗透性溶栓的优点,有利于药物从外到内逐步将血栓完全溶解。本研究结果也显示 rPA 组比 UK 组溶栓时间短,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。国内学者有应用 UK 报道,总有效率 88.3%,溶栓时间平均 47 h<sup>[5,8]</sup>。Castaneda 等<sup>[3]</sup>使用 rPA 治疗 25 例 ADVT 患者,总有效率 92%,溶栓时间( $21 \pm 1.5$ )h。本研究结果与以上文献报道接近。rPA 起效迅速较 UK 具有良好的时效性<sup>[9]</sup>。静脉血栓形成时间长短直接影响 CDT 效果及溶栓时间。本课题限定 ADVT 入组,静脉血栓形成时间短<sup>[10]</sup>;另外,本研究对发现的 4 例 Cockett 综合征,及时行髂总静脉球囊扩张、支

架植入术。本研究结果较有关报道总有效率高,溶栓时间短,可能与以上原因有关。

CDT 不良反应主要是出血,出血可发生在穿刺局部、后腹膜、骨骼肌、胃肠道、泌尿系统等。本研究 rPA 组出血发生率为 20%,UK 组出血发生率为 15%。出血轻微,以穿刺点和泌尿系统为主,经对症处理后恢复,无严重内脏、颅内出血等并发症发生。该结果与殷敏毅等<sup>[11]</sup>报道接近。rPA 组出血发生率略高于 UK 组,可能与 rPA 半衰期较 UK 长,持续泵入给药造成 rPA 体内一过性高浓度有关。出血与溶栓药物剂量、用药时间长短、抗凝程度有关。为预防出血发生,溶栓期间应每 6 ~ 8 h 复查 FBG 和 PT,并使之分别维持在 100 mg/dl 以上和 60 s 以下。值得强调的是 FBG 并不能预测出血<sup>[12]</sup>,本组出血患者 FBG 均在溶栓允许范围之内。另外,本研究 rPA 组及 UK 组仅发生极轻微过敏反应。

综上所述,本研究初步证明在 ADVT 溶栓治疗中,rPA 溶栓起效迅速,是一种安全有效的溶栓药物,较 UK 具有良好的时效性。然而,决定性的结论需要通过多中心、大宗病例研究进一步证实。

[参考文献]

[1] 黄晓钟,梁卫,叶猛,等.导管直接溶栓治疗下肢深静脉血栓形成[J].介入放射学杂志,2008,17:11-14.  
[2] Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133: 110S - 112S.  
[3] Castaneda F, Li R, Young K, et al. Catheter - directed thrombolysis in deep venous thrombosis with use of reteplase: immediate results and complications from a pilot study [J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13: 577 - 580.  
[4] Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease[J]. J Vasc Surg, 1995, 21: 635 - 645.  
[5] 朱康顺,单鸿,李征然,等.下肢深静脉血栓局部溶栓的疗效与影响因素[J].介入放射学杂志,2001,10:264-267.  
[6] 张庆桥,祖茂衡,徐浩,等.溶栓导管治疗下肢深静脉血栓形成的临床应用[J].介入放射学杂志,2005,14:487-489.  
[7] 钱结胜,李征然,姜在波,等.经颈静脉导管血管内溶栓联合足背静脉溶栓治疗下肢深静脉血栓[J].介入放射学杂志,2009,18:266-269.  
[8] 黄晓钟,张纪蔚,梁卫,等.介入腔内溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成[J].介入放射学杂志,2006,15:592-596.  
[9] 孟庆波.导管取栓及导管接触性溶栓治疗急性下肢深静脉血栓的疗效及其影响因素[J].中国临床医学影像杂志,2011,22:520-522.

- [10] 唐茂舜, 钱 晟, 高文辉, 等. 下肢深静脉血栓介入性综合治疗的临床研究(附 33 例)[J]. 当代医学, 2009, 15: 540 - 542.
- [11] 殷敏毅, 蒋米尔, 李维敏, 等. 导管溶栓术治疗急性下肢深静脉血栓形成的早中期疗效 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2011, 31: 1741 - 1745.

- [12] Semba CP, Week S, Patapoff T. Alteplase: stability and bioactivity after dilution in normal saline solution [J]. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14: 99 - 102.

(收稿日期:2012-08-31)

(本文编辑:俞瑞纲)

## • 临床研究 Clinical research •

### 血管内栓塞术治疗 37 例假性动脉瘤

肖景坤, 吕维富, 张正峰, 鲁 东, 侯昌龙, 王伟昱, 周春泽, 张行明

**【摘要】 目的** 探讨血管内栓塞术治疗内脏和外周假性动脉瘤的应用价值。**方法** 回顾性分析 37 例假性动脉瘤的血管内栓塞治疗前后的临床资料, 3 ~ 36 个月随访期内观察栓塞疗效及术后并发症等。**结果** 37 例患者 DSA 造影发现 41 枚假性动脉瘤, 其中来源于内脏动脉 26 例, 臀上、臀下动脉 5 例, 颈外动脉分支 4 例, 肢体动脉 2 例。36 例患者成功栓塞 40 枚假瘤, 其中明胶海绵栓塞 7 枚, PVA 颗粒栓塞 9 枚, 弹簧圈栓塞 11 枚, 弹簧圈辅以明胶海绵或 PVA 栓塞 13 枚。随访期内 36 例患者中 34 例出血停止, 假瘤完全闭塞, 有 2 枚假瘤复发, 术后无严重并发症发生。**结论** 血管内栓塞术治疗假性动脉瘤安全、有效, 假性动脉瘤的性质和栓塞材料的选择在一定程度上会影响疗效。

**【关键词】** 动脉瘤, 假性; 栓塞, 治疗性; 并发症

中图分类号: R543.1 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2013)-01-0060-04

**Transcatheter endovascular arterial embolization for the treatment of visceral and peripheral pseudoaneurysms: initial experience in 37 cases** XIAO Jing-kun, LV Wei-fu, ZHANG Zheng-feng, LU Dong, HOU Chang-long, WANG Wei-yu, Zhou Chun-ze, ZHANG Xing-min. Department of Radiology, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui Province 230002, China

Corresponding author: LV Wei-fu, E-mail: lwf99@126.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the clinical value of transcatheter endovascular arterial embolization in treating visceral and peripheral pseudoaneurysms. **Methods** A total of 37 patients with visceral or peripheral pseudoaneurysms were treated with endovascular arterial embolization. The clinical data were retrospectively analyzed. All the patients were followed-up for 3 - 36 months. The clinical effectiveness were evaluated and the postoperative complications were analyzed. **Results** Digital subtraction angiography demonstrated 41 pseudoaneurysms in 37 patients, which originated from the visceral arteries ( $n = 26$ ), from the superior or inferior gluteal arteries ( $n = 5$ ), from the external carotid branches ( $n = 4$ ) or from limb arteries ( $n = 2$ ). Successful embolization was accomplished for 40 pseudoaneurysms in 36 patients. Gelfoam was used in 7 cases, PVA particles in 9 cases, steel coils in 11 cases and steel coils together with Gelfoam or PVA particles in 13 cases. During the follow-up period, hemorrhage ceased in 34 patients, and the pseudoaneurysms were completely obstructed. Recurrence of pseudoaneurysm was seen in two cases. No severe complications occurred after the treatment. **Conclusion** Transcatheter endovascular arterial embolization is a safe and effective technique for the treatment of visceral and peripheral pseudoaneurysms. The pathologic nature of the pseudoaneurysm as well as the materials used for embolization may influence the clinical effect to a certain degree. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 060-063)

**【Key words】** aneurysm, false;

embolization, therapeutic; complication

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.01.014

作者单位: 230002 合肥 安徽省立医院影像科(介入病房)

通信作者: 吕维富 E-mail: lwf99@126.com