

## • 血管介入 Vascular intervention •

## D-二聚体监测在治疗急性髂股静脉血栓形成中的临床价值

赵伯翔, 顾建平, 陈国平, 何旭, 楼文胜, 陈亮, 宋进华, 苏浩波, 施万印

**【摘要】 目的** 通过动态监测急性髂股静脉血栓形成抗凝、溶栓治疗过程中血浆 D-二聚体值的变化,结合影像学表现,评价其临床价值。**方法** 2010 年 3 月至 2012 年 12 月收治 80 例急性髂股静脉血栓形成患者,按治疗方法不同分为单纯抗凝组(A 组)20 例、置管溶栓组(CDT,B 组)40 例和顺行性溶栓组(C 组)20 例。为防止致命性肺栓塞(PE)发生,B、C 组患者溶栓前均行下腔静脉滤器置入术。溶栓药物均采用尿激酶,总量均为 50 万 u/d。用免疫比浊法测定三组患者治疗过程中各时间点(治疗前,治疗开始 2、4、6、8 d,治疗结束时)的 D-二聚体值,同时计算各时间点血栓溶解体积及血栓清除率,采用统计学方法评判 D-二聚体的变化规律及 D-二聚体与血栓溶解体积、血栓清除率的关系。**结果** A、B、C 组患者治疗前的 D-二聚体均值分别为  $(0.83 \pm 0.21)\mu\text{g/ml}$ 、 $(0.83 \pm 0.28)\mu\text{g/ml}$ 、 $(0.82 \pm 0.20)\mu\text{g/ml}$ ,治疗后分别为  $(0.30 \pm 0.98)\mu\text{g/ml}$ 、 $(0.31 \pm 0.12)\mu\text{g/ml}$ 、 $(0.33 \pm 0.11)\mu\text{g/ml}$ ,与正常临界值( $0.5 \mu\text{g/ml}$ )比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。三组间治疗前 D-二聚体值比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗结束时比较差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ ),其余各时间点三组间两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。三组治疗过程中各时间点血栓清除率两两比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。从治疗全程看,D-二聚体值与血栓清除率无相关性(Pearson 系数 = 0.028,  $P = 0.538$ )。B、C 组第 2 天的 D-二聚体峰值与对应时间点血栓溶解体积呈直线相关关系 ( $R^2=0.970$ ,  $P = 0.000$ )。B、C 组 D-二聚体峰值与治疗结束后血栓清除率呈正相关(Pearson 系数 = 0.547,  $R^2 = 0.299$ ,  $P = 0.000$ )。B、C 组在治疗第 8 天前有 24 例(40%)D-二聚体值已降至正常值范围,结合造影图像比较,其中 5 例在治疗第 8 天前血栓清除率已达 100%,其余 19 例继续溶栓后血栓清除率较前(D-二聚体值降至正常值时所对应的血栓清除率)无明显变化。在第 8 天前未降至正常范围内的 36 例(60%),继续溶栓后血栓清除率继续增加。**结论** D-二聚体的变化有助于及时发现再发血栓形成,对治疗效果起到预测作用,同时能为停止溶栓治疗提供参考依据。

**【关键词】** 深静脉血栓; 抗凝; 置管; 溶栓; D-二聚体

中图分类号:R543.6 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-06-0464-06

**The clinical value of monitoring plasma D-dimer concentrations in treating acute iliofemoral deep venous thrombosis** ZHAO Bo-xiang, GU Jian-ping, CHEN Guo-ping, HE Xu, LOU Wen-sheng, CHEN Liang, SONG Jin-hua, SU Hao-bo, SHI Wan-yin. Department of Interventional Radiology, Affiliated Nanjing Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: GU Jian-ping, E-mail: cjr.gujianping@vip.163.com

**【Abstract】 Objective** To assess the clinical value of monitoring plasma D-dimer concentrations by dynamically observing the changes of plasma D-dimer concentrations during the whole course of anticoagulation and thrombolysis for acute iliofemoral deep venous thrombosis as well as by analyzing imaging findings.

**Methods** During the period from March 2010 to December 2012, a total of 80 patients with acute iliofemoral deep venous thrombosis were admitted to the hospital. According to the therapeutic method used, the patients were divided into simple anticoagulant group (group A,  $n = 20$ ), catheter-directed intrathrombus thrombolysis group (group

基金项目:南京市医学科技发展重点项目(ZKX10004);“十二五”南京市医学科技发展重大项目(宁卫规财[2012]6号)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.06.006

作者单位:210006 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)介入科

通信作者:顾建平 E-mail: cjr.gujianping@vip.163.com

B,  $n = 40$ ) and anterograde thrombolysis via peripheral vein group (group C,  $n = 20$ ). In order to prevent the occurrence of fatal pulmonary embolism, preoperative implantation of inferior vena cava filter was employed in the patients of group B and C. Urokinase, as the thrombolytic drug, was used in all patients with the dose of 500,000 U/d. In all patients the D-dimer concentration was determined by immuno-turbidimetric method before the treatment, at 2, 4, 6 and 8 days after the treatment as well as at the end of the treatment. The dissolution volume and the clearance rate of the thrombus were measured at the same time. By using statistical method, the changing regularity of D-dimer concentration was observed and the correlation between the D-dimer concentration and the dissolution volume as well as the clearance rate of the thrombus was analyzed.

**Results** The preoperative D-dimer concentration of group A, B and C was  $(0.83 \pm 0.21) \mu\text{g/ml}$ ,  $(0.83 \pm 0.28) \mu\text{g/ml}$  and  $(0.82 \pm 0.20) \mu\text{g/ml}$  respectively. The postoperative D-dimer concentration of group A, B and C was  $(0.30 \pm 0.98) \mu\text{g/ml}$ ,  $(0.31 \pm 0.12) \mu\text{g/ml}$  and  $(0.33 \pm 0.11) \mu\text{g/ml}$  respectively. Compared to the normal  $0.5 \mu\text{g/ml}$  borderline, the differences were statistically significant for all three groups ( $P < 0.05$ ). The differences in D-dimer concentration determined before the treatment as well as at the end of the treatment among the three groups were not significant ( $P > 0.05$ ). Significant differences in D-dimer concentration obtained at other points of time, i.e. at 2, 4, 6 and 8 days after the treatment, existed among the three groups ( $P < 0.05$ ). In each group, the D-dimer concentrations obtained at different points of time during the therapeutic course were significantly different between each other ( $P < 0.05$ ). In the whole therapeutic course, the D-dimer concentration bore no relationship to the clearance rate of the thrombus (Pearson ratio = 0.028,  $P = 0.538$ ). In group B and C, at the second day of the treatment the peak value of D-dimer concentration carried a linear relationship to the dissolution volume of the thrombus determined at the corresponding point of time ( $R^2 = 0.970$ ,  $P = 0.000$ ). The peak value of D-dimer concentration had a parallel relationship with the clearance rate of the thrombus determined after the treatment in both group B and C (Pearson ratio = 0.547,  $R^2 = 0.299$ ,  $P = 0.000$ ). Before the eighth day of the treatment, in 24 patients (40%) of group B and C the D-dimer level decreased to the normal range. Referring to angiographic findings, the clearance rate of the thrombus was already up to 100% in 5 cases before the eighth day of the treatment, and in the remaining 19 cases the clearance rate of the thrombus showed no obvious further improvement with the continued thrombolysis. In the 36 patients (60%), whose D-dimer level did not decrease to the normal range before the eighth day of the treatment, the clearance rate of the thrombus continuously increased with the thrombolysis.

**Conclusion** The determination of the changes in plasma D-dimer concentration in the course of anticoagulation and thrombolysis therapy for acute iliofemoral deep venous thrombosis is very helpful in promptly detecting the recurrent thrombosis, in predicting the therapeutic effect as well as in providing reliable reference to end the thrombolysis therapy. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 464-469)

**【Key words】** deep venous thrombosis; anticoagulation; catheter placement; thrombolysis; D-dimer

急性下肢深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 逐渐成为临床常见的心血管疾病, 平均每年发生 255 万例, 其中有 0.1% ~ 0.5% 因继发肺动脉栓塞 (PE) 而死亡<sup>[1]</sup>。目前, DVT 的治疗趋向于药物抗凝和溶栓治疗。D-二聚体升高对诊断急性 DVT 有重要参考价值<sup>[2]</sup>。但 D-二聚体在抗凝、溶栓治疗过程中的变化规律及对治疗过程中有无指导价值的报道尚较少<sup>[3-4]</sup>。本文回顾性分析 D-二聚体变化在急性髂股静脉血栓形成治疗过程中的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2010 年 3 月至 2012 年 12 月我院收治单侧急性髂股静脉血栓形成患者 80 例, 其中男 42 例, 女 38 例; 年龄 19 ~ 74 岁, 平均  $(53.3 \pm 15.7)$  岁。急性髂股静脉血栓形成定义见参考文献<sup>[5]</sup>。病变位于左下肢 58 例, 右下肢 22 例。患者从出现症状到就诊时间为 0.5 ~ 14.0 d, 平均  $(6.97 \pm 3.95)$  d, 均因患肢肿胀、疼痛、活动受限或活动后症状加重就诊。患病诱因: 长期卧床 5 例, 高凝状态 8 例, May-Thurner 综合征 39 例, 骨科手术后 ( $\leq 1$  个月) 9 例, 妇科手术后 ( $\leq 1$  个月) 8 例, 不明原因 11 例。根据治疗方法不同, 分为单纯抗凝组 (A 组) 20 例, 置管溶栓组 (catheter-directed thrombolysis, CDT, B 组) 40 例, 顺行性溶栓组 (C 组) 20 例。

## 1.2 治疗方法

1.2.1 A 组 对存在溶栓禁忌证<sup>[2]</sup>、不愿接受下腔静脉滤器置入术和预期寿命 < 6 个月的患者予单纯抗凝治疗。方法:入院后前 5 d 皮下注射低分子肝素钙(万脉舒,河北常山生化药业股份有限公司)4 100 u/12 h,第 3 天开始口服华法林钠片(上海信谊公司,2.5 mg/片)1.25 ~ 5.0 mg,每晚 1 次,控制国际标准比值(INR)在 2.0 ~ 3.0。

1.2.2 B 组 经健侧股静脉逆行置管或经患肢腘静脉置管,选用 4 F Uni\*Fuse 溶栓导管(Angio Dynamics 公司,美国)或 5 F 溶栓导管(Cook 公司,美国),溶栓导管侧孔段长度依血栓范围而定,侧孔段位于血栓内。

1.2.3 C 组 经患肢足背浅静脉或小腿浅静脉穿刺,在穿刺点上方 10 cm 处扎一止血带,力度以止血带陷于皮肤中,患者有束扎感为宜,以使较多药物进入深静脉。结扎时间贯穿静脉输液全过程,每隔 15 min 或根据患者束扎感疼痛,远端肢体皮肤温度颜色变化放松止血带,变换位置后重新束扎。

为防止致命性 PE 发生,B、C 组患者接受溶栓治疗前均接受下腔静脉滤器置入<sup>[6]</sup>。B、C 组溶栓剂均为尿激酶(中国丽珠制药厂,25 万 u/支),用量均为 50 万 u/d。具体用法为生理盐水 500 ml + 尿激酶 50 万 u/d,采用静脉输液泵(ZNB-XD 智能输液泵,北京科力建元医疗科技有限公司)以速率 20 ~ 30 ml/h 经溶栓导管或足背浅静脉或小腿浅静脉持续灌注<sup>[7]</sup>。B、C 组在溶栓治疗过程中同时皮下注射低分子肝素钙(万脉舒)抗凝治疗。

停止溶栓指征:①患肢肿胀消退或明显消退,造影证实血栓消失;②溶栓治疗 72 h 无效;③纤维蛋白原(FIB) < 1.0 g/L;④治疗过程中出现并发症。

溶栓治疗结束后改口服华法林钠片,1.25 ~ 5.0 mg 每晚 1 次,控制 INR 在 2.0 ~ 3.0,至少 6 ~ 12 个月。

1.2.4 辅助治疗 患者入院后均嘱卧床休息,抬高患肢超过心脏水平,静脉滴注脉络宁或丹参、低分子右旋糖酐等,根据病情加用抗生素预防感染。

## 1.3 标本收集及测定

采用免疫比浊法检测血浆 D-二聚体含量,采用西门子试剂盒,按试剂盒说明书操作,使用 CA7000 自动血凝分析仪。抽取静脉血 1.8 ml,置于含 0.2 ml 的 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝剂的真空采血管中,1 h 内 3 000 g 离心 10 min,分离血浆待测。

分别检测治疗前、治疗开始 2、4、6、8 d 和治疗结束时的 D-二聚体值。

## 1.4 血栓体积及血栓清除率的计算

观察所有患者治疗开始 2、4、6、8 d 和治疗结束时的造影图像,将髂股静脉管腔及血管腔内的血栓近似看成圆柱体,血栓体积采用公式  $\pi R^2 \times L$  进行计算<sup>[8]</sup>,其中  $R = r_1 + r_2 + r_3$ ,  $L = l_1 + l_2 + l_3$ , ( $r_1$ 、 $r_2$ 、 $r_3$  分别为髂总静脉、髂外静脉、股总静脉管腔内血栓或新开通血管的半径,  $l_1$ 、 $l_2$ 、 $l_3$  分别为髂总静脉、髂外静脉、股总静脉管腔内血栓或新开通血管的长度)。半径  $r$  及长度  $l$  均采用 PACS 系统中的测量工具得出。血栓清除率 = (治疗前血栓体积 - 治疗后血栓体积)/治疗前血栓体积  $\times 100\%$  或血栓清除率 = 治疗后新开通血管体积/治疗前未开通血管(闭塞血管)体积  $\times 100\%$ 。治疗前未开通血管体积由相同解剖位置健侧血管体积估算获得。

## 1.5 临床疗效评价

血栓溶解程度分级<sup>[9]</sup>:血栓清除率 > 95% 为 III 级;血栓大部分溶解,血栓清除率 50% ~ 95% 为 II 级;血栓小部分溶解,血栓清除率 < 50% 为 I 级。

## 1.6 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。不同时间点 D-二聚体值以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,各组间测量值的差异先进行单因素方差分析,若差异有统计学意义,再进行组间两两比较的 LSD 检验。将治疗过程中 D-二聚体值、血栓清除率、血栓溶解体积进行相关性分析,相关性强度用  $R^2$  表示。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

A、B、C 组患者治疗前的 D-二聚体均值分别为  $(0.83 \pm 0.21)\mu\text{g/ml}$ 、 $(0.83 \pm 0.28)\mu\text{g/ml}$ 、 $(0.82 \pm 0.20)\mu\text{g/ml}$ ,治疗后分别为  $(0.30 \pm 0.98)\mu\text{g/ml}$ 、 $(0.31 \pm 0.12)\mu\text{g/ml}$ 、 $(0.33 \pm 0.11)\mu\text{g/ml}$ ,与正常临界值( $0.5 \mu\text{g/ml}$ )比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。三组间治疗前 D-二聚体值比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗结束时比较差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ ),其余各时间点三组间两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。三组组内比较,治疗前与治疗结束时 D-二聚体值差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。A 组治疗开始后 2 例出现 D-二聚体先下降后上升,经造影证实有再发新鲜血栓形成,其余 18 例治疗前 D-二聚体值即为峰值,治疗开始后 D-二聚体从峰值缓慢下降。B、

C 组 D-二聚体均表现为先升高后下降。B 组治疗开始后 D-二聚体明显升高,第 2 天达峰值,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),后快速下降。C 组治疗开始后 D-二聚体小幅升高,第 2 天达峰值,与治疗前比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),后缓慢下降(图 1)。三组治疗过程中各时间点血栓清除率两两比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。三组血栓清除率均随治疗时间延长而升高,A 组 2 例(10%)、B 组 34 例(85%)、C 组 10 例(50%)治疗后血栓溶解程度达到Ⅲ级和Ⅱ级。从治疗全程看,A 组 D-二聚体值与血栓清除率呈负相关(Pearson 系数为 $-0.238, P = 0.017$ );B、C 组 D-二聚体值与血栓清除率无相关性(Pearson 系数为 $0.028, P = 0.538$ ),见图 2。B、C 组在第 2 天时的 D-二聚体峰值平均值与对应时间点血栓溶解体积平均值分别为  $(9.22 \pm 7.76)\mu\text{g/ml}$ 、 $(4.26 \pm 3.24)\text{cm}^3$ ,B、C 组在第 2 天时的 D-二聚体峰值与对应时间点血栓溶解体积有直线相关关系( $R^2 = 0.970, P = 0.000$ )见图 3。第 2 天时,B 组 D-二聚体峰值为  $(12.77 \pm 7.21)\mu\text{g/ml}$ ,对应时间点血栓溶解体积为  $(5.57 \pm 3.25)\text{cm}^3$ ,C 组分别为  $(2.12 \pm 0.93)\mu\text{g/ml}$  和  $(1.65 \pm 0.45)\text{cm}^3$ ,组间比较差异有统计学意义( $P = 0.000$ )见表 3。B、C 组在第 2 天以后的治疗过程中,D-二聚体值与血栓溶解体积无相关(Pearson 系数为 $-0.124, P = 0.054$ )。B、C 组在治疗第 2 天时的 D-二聚体峰值与治疗结束后血栓清除率呈正相关(Pearson 系数为 $0.547, R^2 = 0.299, P = 0.000$ ),见图 4。B、C 组在治疗第 8 天前有 24 例(40%)D-二聚体已降至正常值范围,结合造影图像比较,其中 5 例在治疗第 8 天前血栓清除率已达 100%,余 19 例继续溶栓后血栓清除率较前(D-二聚体值降至正常值时所对应的血栓清除率)无明显变化。在治疗第 8 天前未降至正常范围内的 36 例(60%),继续溶栓后血栓清除率继续增加。

表 1 三组治疗前后各时间点 D-二聚体变化( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/ml}$ )

时间	D-二聚体值			F 值	P 值
	A 组(20 例)	B 组(40 例)	C 组(20 例)		
治疗前	$0.83 \pm 0.21$	$0.83 \pm 0.28$	$0.82 \pm 0.20$	0.010	0.990
治疗第 2 天	$0.63 \pm 0.26$	$12.77 \pm 7.21$	$2.12 \pm 0.93$	49.305	0.000
治疗第 4 天	$0.53 \pm 0.21$	$4.77 \pm 4.22$	$1.43 \pm 0.66$	16.145	0.000
治疗第 6 天	$0.50 \pm 0.25$	$1.92 \pm 1.03$	$1.04 \pm 0.50$	23.903	0.000
治疗第 8 天	$0.41 \pm 0.19$	$0.72 \pm 0.33$	$0.55 \pm 0.25$	8.887	0.000
治疗结束	$0.30 \pm 0.98$	$0.31 \pm 0.12$	$0.31 \pm 0.11$	0.502	0.607

### 3 讨论

在血栓形成过程中,溶于血浆中的 FIB 在凝血酶的作用下分解成纤维蛋白肽 A (FPA) 和肽 B

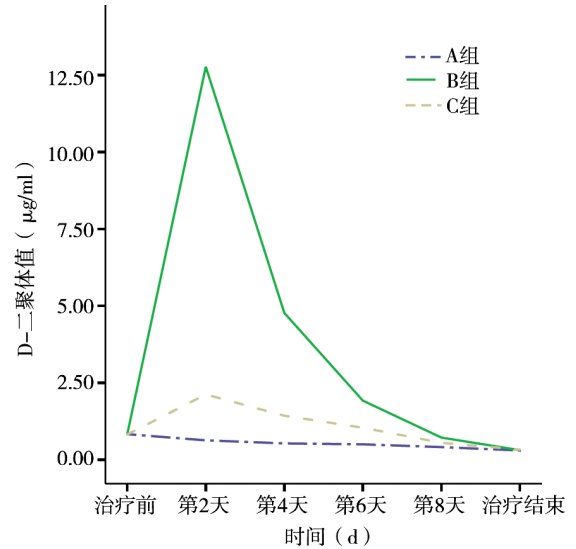


图 1 治疗过程中 D-二聚体变化

表 2 三组治疗过程中各时间点血栓清除率变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	血栓清除率(%)			F 值	P 值
	A 组(20 例)	B 组(40 例)	C 组(20 例)		
治疗第 2 天	$4.86 \pm 2.68$	$37.95 \pm 8.65$	$18.25 \pm 9.21$	129.754	0.000
治疗第 4 天	$8.72 \pm 4.68$	$58.94 \pm 8.12$	$26.65 \pm 13.96$	214.259	0.000
治疗第 6 天	$12.35 \pm 10.05$	$82.51 \pm 7.12$	$35.64 \pm 17.83$	286.321	0.000
治疗第 8 天	$15.46 \pm 12.69$	$92.55 \pm 7.88$	$42.65 \pm 20.27$	255.121	0.000
治疗结束时	$17.82 \pm 15.15$	$93.59 \pm 7.18$	$49.01 \pm 21.47$	208.974	0.000

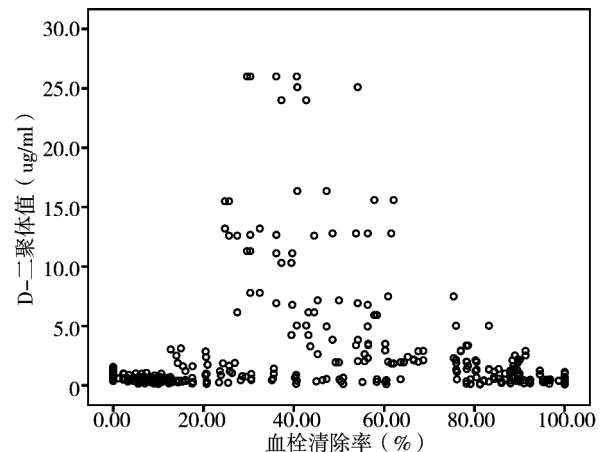


图 2 三组治疗过程中 D 二聚体值与血栓清除率的散点图

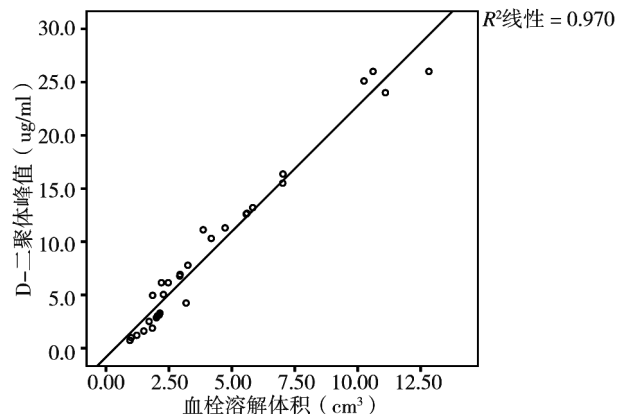
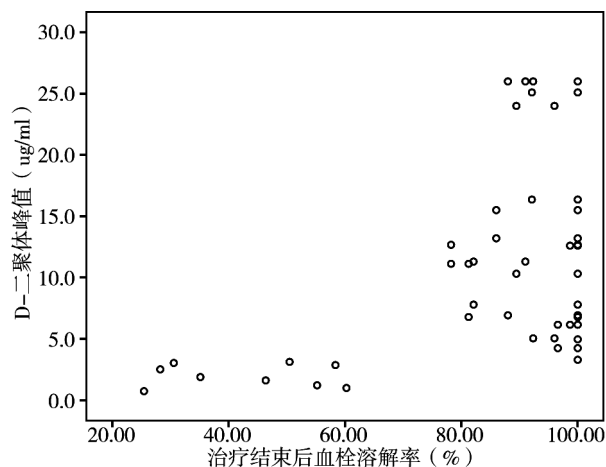


图 3 D-二聚体峰值与对应时间点血栓溶解体积关系

**表 3** B、C 组第 2 天时 D-二聚体峰值及对应时间点血栓溶解体积比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	D-二聚体峰值( $\mu\text{g/ml}$ )	血栓溶解体积( $\text{cm}^3$ )
B 组	$12.77 \pm 7.21$	$5.57 \pm 3.25$
C 组	$2.12 \pm 0.93$	$1.65 \pm 0.45$

**图 4** B、C 组 D-二聚体峰值与治疗结束后血栓清除率关系

(FPB)后,转变为纤维蛋白单体,许多纤维蛋白单体以非共价键结合形成纤维蛋白多聚体,这种聚合体并不牢固,需在Ⅷa及钙离子的参与下,使相邻纤维蛋白发生快速交联,从而形成稳定的交联纤维蛋白,网罗各种血细胞形成血栓。在血栓形成同时,体内纤溶系统开始激活,交联纤维蛋白在纤溶酶作用下分解成多种多样的降解产物碎片,其中由于 $\gamma$ 链的交联,便形成了包含7链相连的2个D片段,即形成D-二聚体碎片。D-二聚体是纤溶酶作用于交联纤维蛋白的终末产物。当体内纤维蛋白含量增加且继发性纤溶活性增强时,D-二聚体含量随之增加,因此,D-二聚体成为排除DVT的重要临床指标之一。研究表明,临床体征结合D-二聚体阴性值可安全排除30%~50%的门诊可疑DVT患者,同时避免进一步的影像学检查<sup>[10]</sup>。Luxembourg等<sup>[11]</sup>研究认为各种D-二聚体检测方法对腓静脉以上段血栓敏感性较高(97%~100%),对腓静脉以下段血栓敏感性相对较低(78%~93%)。为避免抗凝、溶栓治疗过程中D-二聚体监测受此因素影响,本组80例全为髂股静脉血栓患者。国内学者多数仅凭借患肢周径变化及静脉彩色多普勒超声结果评价疗效,较少与静脉造影结果相对照<sup>[3,4]</sup>。我们认为这具有一定的局限性,因临床上嘱患者患肢抬高,结合抗凝、活血化瘀治疗,即使深静脉不通畅,待侧支循环建立后,依然可使患肢消肿,在患肢周径变化上得到较为满意的结果。另外,使用超声评价疗效时,当病变处有很大侧支或浅静脉时,可造成深静脉通畅的假

象。为尽可能的减少误差,本研究采用计算血栓体积或新开通血管管腔体积的方法评估血栓清除率,进而评价疗效。

DVT若治疗不及时,血栓脱落可引起PE,若肺动脉主干栓塞,严重时可危及生命,若肺动脉分支栓塞,可遗留有不同程度的肺动脉高压。DVT如在早期未得到有效治疗,血栓机化,常遗留静脉功能不全,即血栓后综合征(PTS)。DVT后2年内PTS累积发病率为20%~50%<sup>[12]</sup>。故DVT一经明确诊断,及时选择合适的治疗方式进行有效治疗至关重要。本研究显示,B组34例(85%)治疗后血栓溶解程度达到Ⅲ级和Ⅱ级,血栓清除率为 $93.59\% \pm 7.18\%$ ,明显优于A组的 $17.82\% \pm 15.15\%$ 和C组的 $49.01\% \pm 21.47\%$ ( $P$ 值均 $< 0.05$ )。

本研究显示,在DVT抗凝、溶栓过程中,D-二聚体并不随血栓溶解而持续升高。A组18例治疗前D-二聚体值即为峰值,治疗开始后D-二聚体从峰值缓慢下降。从治疗全程看,A组D-二聚体值与血栓清除率呈负相关关系。分析原因可能为低分子肝素具有抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)依赖性抗Xa因子活性,对体内、外血栓,动、静脉血栓的形成有抑制作用,能刺激内皮细胞释放组织因子凝血途径抑制物和纤溶酶原活化物,但无溶栓作用。A组D-二聚体值从峰值缓慢下降是自身纤溶亢进及D-二聚体在体内代谢共同作用所致。A组2例治疗开始后出现D-二聚体先下降后上升,经造影证实均有再发新鲜血栓形成,提示抗凝治疗过程中动态监测D-二聚体有助于及时发现再发血栓形成。

治疗开始后,B、C组D-二聚体均呈先升高后下降趋势,均在治疗第2天达到峰值,但B组升高的速度及达到峰值的水平均高于C组,分别为 $(12.77 \pm 7.21)\mu\text{g/ml}$ 和 $(2.12 \pm 0.93)\mu\text{g/ml}$ ,两组比较差异有统计学意义( $P = 0.000$ )。提示B组溶栓药物达到最高药物浓度及疗效的时间较快,相同治疗时间内血栓溶解较多。C组D-二聚体升高较缓慢,峰值较低,表明血栓溶解量相对较少,这在治疗结束后的静脉造影复查中得到证实。B、C组治疗第2天对应时间点血栓溶解体积分别为 $(5.57 \pm 3.25)\text{cm}^3$ 和 $(1.65 \pm 0.45)\text{cm}^3$ ,组间差异有统计学意义( $P = 0.000$ )。分析原因,可能为CDT是将带有侧孔的溶栓导管在影像指导下直接插入血栓段静脉内,通过输液泵泵入溶栓药物,使药物从侧孔中流出,从而使药物持续保留在血栓内,增加了药物与血栓的接触面积,故溶栓效果较好。经足背浅静脉或小腿浅静

脉溶栓,虽于膝上下扎止血带,亦难以避免溶栓药物绕开血栓段静脉,进入浅静脉或侧支静脉,与血栓接触面积小,接触时间短,相同药物总量的情况下局部药物浓度小,故溶栓效率有限。B、C 组 D-二聚体值从治疗第 2 天后逐渐下降,而血栓清除率持续增加,猜测可能的原因是溶栓治疗前 2 天血栓对溶栓剂更加敏感,血栓溶解较多,新产生的 D-二聚体速率始终高于自身 D-二聚体代谢速率,故 D-二聚体持续升高,在治疗第 2 天达到峰值;之后溶栓剂与血栓作用速率减慢,新产生的 D-二聚体速率低于自身 D-二聚体代谢速率,故虽随着血栓的溶解不断产生新的 D-二聚体,但总量上表现为下降趋势。

本研究显示,B、C 组 D-二聚体峰值与对应时间点血栓溶解除体积呈正相关性,与治疗结束后血栓清除率呈正相关关系,前者相关程度较强( $R^2 = 0.970$ ),后者相关程度较弱( $R^2 = 0.299$ )。提示可根据监测 D-二聚体峰值简单判断前期治疗效果,这有助于减少静脉造影复查的次数,拉长造影复查的间隔时间,对于肾功能受损不宜使用较多对比剂的患者尤有帮助。同时还可在一定程度上预测最终治疗效果。

本研究中,B、C 组在治疗第 8 天前有 24 例(40%)D-二聚体值已降至正常值范围,结合造影图像比较,其中 5 例在治疗第 8 天前血栓清除率已达 100%,其余 19 例继续溶栓后血栓清除率较前(D-二聚体值降至正常值时所对应的血栓清除率)无明显变化。在治疗第 8 天前未降至正常范围内的 36 例(60%),继续溶栓后血栓清除率继续增加。提示在溶栓治疗过程中,若 D-二聚体值已降至正常范围,继续原方案溶栓治疗对增加血栓清除率无明显帮助。分析原因:①原血栓体积较小或对溶栓剂较敏感,不足 8 d 即完全溶解;②血栓对溶栓剂不敏感或栓龄过长(超过 14 d),即使增加溶栓时间也无明显效果。此可作为停止溶栓治疗的参考指标之一。

在本研究中,通过治疗结束时造影,我们发现急性髂股静脉血栓形成患者经单纯抗凝治疗或顺性溶栓治疗后多数存有残余血栓,该部分患者出院后主要以口服抗凝药治疗为主。Malato 等<sup>[13]</sup>认为原发性 DVT 患者应接受至少 3 个月的抗凝治疗,当无残余血栓,且 D-二聚体持续正常时可停止抗凝治疗。表明 D-二聚体监测在 DVT 患者出院的后续治

疗中仍具有重要作用。

#### [参考文献]

- [1] Palareti G, Cosmi B, Legnani C. Diagnosis of deep vein thrombosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2006, 32: 659 - 672.
- [2] 中华医学会放射学分会介入学组. 下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识 [J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45: 293 - 296.
- [3] 余超, 吴性江, 韩建明. 不同途径抗凝溶栓治疗下肢深静脉血栓的实验研究 [J]. *医学研究生学报*, 2007, 20: 1033 - 1036.
- [4] 代雪娜. 不同溶栓方式治疗下肢深静脉血栓过程中血浆 D-二聚体的变化及意义 [J]. *现代预防医学*, 2011, 38: 3790 - 3792.
- [5] Vedantham S, Millward SF, Cardella JF, et al. Society of interventional radiology position statement: treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis with use of adjunctive catheter-directed intrathrombus thrombolysis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, 20: S332 - S335.
- [6] 中华医学会放射学分会介入学组. 下腔静脉滤器置入术与取出术规范的专家共识 [J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45: 297 - 300.
- [7] 陈国平, 顾建平, 何旭, 等. 低剂量尿激酶较长时间经导管直接溶栓术治疗急性髂-股静脉血栓形成的安全性和临床疗效[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46: 1119 - 1125.
- [8] Kurklinsky AK, Kalsi H, Wysokinski WE, et al. Fibrin d-dimer concentration, deep vein thrombosis symptom duration, and venous thrombus volume [J]. *Angiology*, 2011, 62: 253 - 256.
- [9] Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a National multicenter registry [J]. *Radiology*, 1999, 211: 39 - 49.
- [10] Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, et al. Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis(the EDITED Study)[J]. *Thromb Haemost*, 2003, 1: 645 - 651.
- [11] Luxembourg B, Schwonberg J, Hecking C, et al. Performance of five D-dimer assays for the exclusion of symptomatic distal leg vein thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107: 369 - 378.
- [12] Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: the forgotten morbidity of deep venous thrombosis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 21: 41 - 48.
- [13] Malato A, Saccullo G, Iorio A, et al. Residual vein thrombosis and D-dimer for optimizing duration of anticoagulation in idiopathic deep vein thrombosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16: 3483 - 3486.

(收稿日期:2013-01-16)

(本文编辑:侯虹鲁)