

·血管介入 Vascular intervention·

抗磷脂综合征合并下肢深静脉血栓的综合介入治疗

刘 金, 魏 宁, 徐 浩, 祖茂衡, 王文亮, 肖晋昌, 王 珣

【摘要】 目的 探讨抗磷脂综合征(APS)合并下肢深静脉血栓(DVT)的综合介入治疗疗效。方法 回顾性分析 2010 年 1 月—2013 年 10 月的 10 例 APS 合并 DVT 病例的临床资料。单纯抗凝组(A 组)4 例, 经颈内静脉置管溶栓并联合全身抗凝组(B 组)6 例, 术后均口服华法林至少 1 年。结果 2 组患者治疗前一般资料具有可比性。A 组治疗前两大腿周径差为 (5.55 ± 0.51) cm, 治疗后为 (1.85 ± 0.31) cm, B 组治疗前两大腿周径差为 (5.13 ± 0.45) cm, 治疗后为 (0.95 ± 0.26) cm, 两组患者治疗前、后患肢腿周径均有缩小(均 $P < 0.01$), B 组较 A 组明显($P < 0.05$)。B 组消肿率比 A 组消肿率高 [$(81.7 \pm 4.1)\%$ 比 $(67.3 \pm 3.6)\%$, $P < 0.01$]。B 组平均住院时间少于 A 组 [(13.83 ± 0.75) d 比 (20.75 ± 2.63) d, $P < 0.05$]。A 组 3 例有效, 1 例无效; B 组患者均治愈。结论 经颈内静脉置管溶栓联合全身抗凝治疗 APS 合并 DVT 疗效明显, 并且安全、省时; 单纯抗凝治疗疗效有限。

【关键词】 抗磷脂综合征; 静脉血栓; 下肢; 介入

中图分类号: R543.6 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2014)-10-0874-04

Comprehensive interventional therapy for antiphospholipid syndrome complicated by deep vein thrombosis LIU JIN, WEI Ning, XU Hao, ZU Mao-heng, WANG Wen-liang, XIAO Jin-chang, WANG Xun. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu Province 221006, China

Corresponding author: WEI Ning, E-mail: weiningieru2006@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic results of comprehensive interventional therapy for antiphospholipid syndrome (APS) complicated by deep vein thrombosis (DVT). **Methods** A total of 10 patients with APS complicated by DVT, who were encountered at authors' hospital during the period from January 2001 to October 2013, were enrolled in this study. The patients included 3 males and 7 females with a mean age of 45 years (39 – 74 years). The patients were divided into pure anticoagulation therapy (group A, $n = 4$) and catheter-based thrombolysis via the jugular vein combined with anticoagulation therapy (group B, $n = 6$). The clinical data were retrospectively analyzed. After the treatment warfarin was orally administered in all patients for at least one year. **Results** There were no significant differences in general clinical characteristics between the two groups. Before the treatment, the circumference difference of the thighs was (5.55 ± 0.51) cm in group A and was (5.13 ± 0.45) cm in group B. After the treatment, the circumference difference of the thighs was (1.85 ± 0.31) cm in group A and was (0.95 ± 0.26) cm in group B. In both groups, the postoperative calf size was significantly reduced when compared with the preoperative one (both $P < 0.01$), which was more obvious in group B than in group A ($P < 0.05$). The detumescence rate in group B was significantly higher than that in group A, which was $(81.7 \pm 4.1)\%$ vs $(67.3 \pm 3.6)\%$ ($P < 0.01$). The average hospitalization days of group B and group A were (13.83 ± 0.75) days and (20.75 ± 2.63) days respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In group A, clinical effective result was obtained in three patients and ineffective result in one patient, while in group B clinical

cure was obtained in all patients. **Conclusion** In treating APS complicated by DVT, catheter-based thrombolysis via the jugular vein combined with anticoagulation therapy is safe, effective and

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.10.009

基金项目: 徐州医学院“振兴计划”(XZMC 20122015)

作者单位: 221006 徐州医学院附属医院介入放射科

通信作者: 魏 宁 E-mail: weiningieru2006@163.com

time-saving, while pure anticoagulation therapy has only limited efficacy. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 874-877)

【Key words】 antiphospholipid syndrome; vein thrombosis; lower extremity; intervention

抗磷脂综合征 (anti-phospholipid syndrome, APS) 是一种非器官特异性的自身免疫疾病,临床上以深静脉血栓形成、习惯性流产和血小板减少等为主要表现,少数患者还可以出现皮肤网状青斑、心瓣膜赘生物、溶血性贫血、偏头痛、胎儿宫内生长迟缓及妊娠高血压等。APS 可出现一种或多种表现,可累及多个器官、系统^[1]。下肢深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 是指血液在下肢深静脉非正常凝集,引起静脉管腔阻塞,导致血液回流障碍。近年来,我院介入科收治了 10 例 APS 合并 DVT 患者,并予以综合介入治疗,结合国内外相关文献,进行探讨并报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例资料

我院介入科 2010 年 1 月—2013 年 10 月收治 10 例 APS 合并 DVT 患者,其中男 3 例,女 7 例,年龄 39 ~ 54 岁,平均 45 岁。所有患者均以“下肢肿胀”为主诉首诊入院,其中左下肢肿胀 8 例,右下肢肿胀 2 例,病程 3 ~ 12 d,平均 (8.1 ± 2.8) d。下肢彩色多普勒超声 (彩超) 检查证实为 DVT, 低回声 2 例,不均质低回声 8 例;混合型 DVT 6 例,中央型 DVT 4 例。入院后查抗磷脂抗体 2 项 (ACA 和抗 $\beta 2$ GPI 抗体) 为阳性,12 周后复查 ACA 和抗 $\beta 2$ GPI 抗体仍为阳性,符合 APS 诊断标准^[2]。

1.2 纳入标准及治疗方案选择

1.2.1 纳入标准 初次发生的 DVT 且病程 ≤ 14 d, 抗磷脂抗体 2 项阳性患者。

1.2.2 治疗方案的选择 所有患者入院后均交代病情,因下肢深静脉血栓较新鲜且病程 < 14 d,均建议溶栓治疗并放置下腔静脉滤器防止肺动脉栓塞。其中 A 组 4 例左下肢肿胀患者因经济原因选择保守治疗 (全身抗凝),B 组 6 例患者选择经颈内静脉置管溶栓并联合全身抗凝治疗,所有患者均签署知情同意书,手术患者签署手术同意书。

1.3 治疗方案

1.3.1 全身抗凝 低分子肝素钠皮下注射,4 100 u/次,2 次/d,同时绝对卧床,患肢制动并抬高 30°。

1.3.2 经颈静脉置管溶栓治疗 患者仰卧,常规颈部消毒、铺巾,2%盐酸利多卡因 3 ml 局麻后以改良

Seldinger 法穿刺右侧颈内静脉并置入 6 F 导管鞘,在超滑导丝引导下,先送入 5 F 猪尾导管插至肺动脉造影,评估有无肺动脉栓塞,再送至下腔静脉造影,观察有无血栓、明确双肾静脉开口位置及下腔静脉分叉部位,然后交换 5 F 单弯导管探查患肢股-股静脉并造影明确血栓性质,评估有无下腔静脉滤器置入指征。为防止血栓脱落导致致死性肺动脉栓塞,遂在肾静脉下 1 cm 处置入下腔静脉滤器。继续以 5 F 单弯导管探查患肢深静脉,分段造影评估血栓情况,最后交换 8 或 16 孔溶栓导管置于血栓内进行溶栓治疗。

术后经溶栓导管脉冲式注射尿激酶 (UK) 10 万 u (加入 0.9% 氯化钠溶液 20 ml), 60 万 ~ 80 万 u/24 h, 分 4 ~ 6 次给药,总量 400 万 ~ 1 200 万 u (平均 600 万 u), 溶栓时间 10 ~ 14 d, 推注尿激酶后用肝素水 (肝素钠 2 支 + 0.9% 氯化钠溶液 250 ml) 10 ml 封管; 术后每隔 3 ~ 5 d 经导管造影了解血栓溶解情况, 并调节溶栓导管位置, 同时结合全身抗凝治疗。经溶栓导管复查造影如符合以下一项: ① 血栓完全溶解; ② 7 d 内血栓无变化, 则可撤除溶栓导管并行下腔静脉滤器取出^[3], 术后继续予皮下注射低分子肝素钠 (4 100 u/12 h) 及口服华法林 (2.5 ~ 5 mg/d) 抗凝治疗。

治疗过程中每隔 1 天查凝血功能, 并测量患肢周径变化。抗凝组维持 INR 2.0 ~ 3.0, 置管溶栓联合抗凝组维持 INR 2.0 ~ 3.0, 纤维蛋白原 (1.5 ~ 4.0) g/L。所有患者出院前 3 ~ 5 d 均给予低分子肝素钠皮下注射并联合口服华法林抗凝治疗, 维持 PT 在 18 ~ 28 s 之间, 出院后至少口服华法林抗凝治疗 1 年, 并定期检测凝血功能, 调整药物剂量。

A 组患者均行全身抗凝治疗; B 组患者行下肢深静脉 (左下肢 4 例, 右下肢 2 例) 造影提示血栓较新鲜, 且下肢深静脉开口处无明显压迫性狭窄, 存在血栓脱落导致肺栓塞发生的可能性, 符合下腔静脉滤器置入指征, 遂在肾静脉开口下 1 cm 处置入下腔静脉滤器 1 枚, 并行置管溶栓及全身抗凝治疗。

1.3.3 疗效判断标准

1.3.3.1 标准 1: 优, 指患肢周径、张力、活动度基本正常, 与健侧比较治疗后周径差 ≤ 1.0 cm, 造影示血流全部恢复或基本恢复, 异常侧支血管不显

示,对比剂无滞留,管壁光滑。良,指患肢周径、张力、活动度基本正常,与健侧比较治疗后周径差 1.0 ~ 1.5 cm,造影示血流大部分恢复,有少量侧支血管,对比剂无明显滞留,管壁较光滑。中,指患肢周径、张力、活动度有较明显改善,周径差 1.5 ~ 2.0 cm,造影示血流局部恢复,有较多侧支血管,对比剂有轻度滞留,管壁欠光滑。差,指患肢周径、张力、活动度无明显改善,周径差 > 2.0 cm,造影示血流无恢复,有大量侧支血管,对比剂有明显滞留,管壁不光滑。评级为优、良、中者为治疗有效^[4]。

1.3.3.2 标准 2:治愈,指症状、体征完全消失,活动后无下肢疼痛。彩超证实髂-股静脉再通无返流,双侧肢体周径差 < 1 cm;有效,指症状、体征基本消失,站立时有水肿或无水肿。彩超证实髂-股静脉部分再通,双侧肢体周径差 < 2 cm;无效,指治疗前、后肢体周径无变化,症状未完全消失,下肢水肿明显,彩超证实髂-股静脉阻塞未见明显改善^[5]。

A 组疗效评估参照标准 2,通过两大腿周径差、彩超评估疗效;B 组疗效评估参照标准 1 和标准 2,通过两大腿周径差、彩超、血管造影评估疗效。分别测量患者治疗前后患肢和健肢周径差(髌骨上缘 15 cm),同时计算大腿消肿率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS18 软件,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,A、B 两组治疗前后比较采用配对 *t* 检验,分析 A 组与 B 组的大腿周径差、消肿率、住院时间的比较采用两独立样本 *t* 检验。

2 结果

2.1 治疗结果

A 组和 B 组治疗后,患、健侧大腿周径差均减少,均有效($P < 0.01$),而 B 组较 A 组疗效明显($P < 0.05$),B 组消肿率为 (81.7 ± 4.1)%,A 组消肿率为 (67.3 ± 3.6)%,B 组平均住院时间少于 A 组(表 1)。A 组 3 例有效,1 例无效;B 组患者均治愈,且血管造影示下肢深静脉血栓基本溶解,血流恢复通畅(表 2)。B 组 1 例患者因双侧大腿皮肤烧伤,给予静脉滴注头孢西丁钠 2 g/d 预防感染。10 例患者抗凝、溶栓过程中均无明显肺动脉栓塞、全身或局部出血等严重并发症。

表 1 两组患者治疗疗效 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术后双下肢周径差 %/cm	消肿率/%	住院时间/d
A 组	4	1.85 ± 0.31	67.3 ± 3.6	20.75 ± 2.63
B 组	6	0.95 ± 0.26	81.7 ± 4.1	13.83 ± 0.75
<i>t</i> 值		-2.48	-5.7	5.12
<i>P</i> 值		0.038	0.001	0.011

注:° 距髌骨上缘 15 cm

表 2 各组治疗后疗效比较 (例)

组别	彩超			双侧大腿周径差/cm			双侧小腿周径差/cm			患肢水肿			活动后肿胀			
	完全再通	部分再通	未通	<1	<2	>2	<1	<2	>2	消失	部分消失	未消失	无	轻度	中度	重度
A 组	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	3	1	0	1	3	0
B 组	6	0	0	3	3	0	5	1	0	6	0	0	5	1	0	0

B 组 6 例患者均成功放置下腔静脉滤器各 1 枚(先建 Aegis XJLX3260),位于肾静脉开口下方 1 cm。在第 10 ~ 14 天行下肢深静脉及下腔静脉造影符合下腔静脉滤器取出及撤除溶栓导管指征,6 例下腔静脉滤器均 1 次成功回收,术中无腹腔出血、滤器断裂等并发症出现。

置管溶栓治疗中,尿激酶最大用量为 80 万 u/24 h,溶栓时间 13 d,总量 1 040 万 u;最小用量 60 万 u/24 h,溶栓时间 11 d,总量 660 万 u;平均(70 ± 9)万 u/24 h,平均溶栓时间(12.0 ± 1.4)d,平均总量(841.0 ± 179.7)万 u。

2.2 随访结果

10 例患者均完成随访,随访时间 3 个月。末次随访后观察:A 组 3 例患者活动后仍出现大腿肿胀,休息后可缓解,复查下肢彩超,患肢深静脉内节段性陈旧血栓存在;1 例患者大腿肿胀无明显好转,复

查下肢彩超,患肢深静脉多发陈旧性血栓,血流纤细,局部无血流通过。B 组 6 例患者静息和活动后均无下肢肿胀,复查下肢彩超,6 例均显示患肢深静脉通畅、瓣膜形态正常。1 例大腿皮肤烧伤患者痊愈。10 例患者均继续口服华法林抗凝治疗,凝血功能均在正常范围内,无出血发生。

3 讨论

APS 是以广泛血栓形成、病态妊娠及血小板减低等为主要表现的非特异性自身免疫病,实验室检查主要表现为 ACA 和 B2GP1-Ab 阳性,基本病理改变为血管内血栓形成^[6-7]。该病为一种罕见疾病,多见于年轻人,男女发病比率为 1 : 9,女性中位年龄为 30 岁,由 Hughes 等^[8]于 20 世纪 80 年代中期提出。血栓形成是 APS 最常见的临床表现,有文献报道,约 20% 的下肢 DVT 与 APS 有关^[9],而下肢深静

脉血栓约占全部血栓的 30%^[1]。血栓的发生主要与抗磷脂抗体(anti-phospholipid antibody, APL)有关。杜志强等^[7]报道, APL 是一种针对各种负电荷磷脂-蛋白复合物的自身抗体或同种抗体, 通过与各种磷脂-蛋白复合物结合, 干扰各种依赖磷脂的凝血和抗凝因子而发挥作用, 产生以血栓形成为主的临床症状, 其中 ACA 和 B2GPI-Ab 发挥重要作用^[10]。APS 促血栓形成的机制与血浆磷脂结合蛋白异常、内皮细胞活化损伤、内皮素 1 增多、前列环素减少、内皮细胞抗体形成、活化的蛋白 C 抵抗、凝血酶Ⅲ抗凝干扰、组织纤溶酶原激活物减少、血小板激活、补体水平下降等有关^[7]。

APS 尚无标准的治疗方案, 其治疗的主要原则是预防血栓和避免妊娠失败。需根据不同患者的临床表现、病情的严重程度和对药物的反应等制订个体化的治疗方案。充分抗凝是治疗 APS 的关键。有文献报道, 中等强度华法林可降低血栓复发风险 80% ~ 90%。一般情况下激素和免疫抑制剂在 APS 患者无需使用, 但当合并严重血小板减少可先应用泼尼松联合大剂量丙种球蛋白静脉注射治疗, 血小板上升后再予抗凝治疗, 溶血性贫血或发生灾难性 APS 或有严重神经系统损害时可以应用^[11-15]。

APS 合并 DVT 患者血栓形成时, 单纯抗凝可防止新发血栓形成, 待已形成新鲜血栓机化缩小患肢静脉内血流经裂隙通过后, 患肢肿胀可有所好转。本组 4 例单纯抗凝患者, 患肢肿胀虽减轻, 但未完全消失, 随访 3 个月后患肢肿胀仍存在, 复查彩色多普勒超声提示患肢内仍存在较多陈旧血栓。由此可见单纯抗凝对于 APS 合并 DVT 的疗效有限。

文献报道^[16-19], 下肢深静脉置管接触性溶栓具有迅速清除血栓、提高局部药物浓度、减少药物剂量和灌注时间、降低全身纤溶状态风险、减少严重出血并发症等优点, 在临床中已得到广泛应用, 其疗效优于单纯抗凝已被普遍认可。本组患者中行置管溶栓治疗的患者患肢肿胀完全消失, DSA 下行下肢深静脉造影示患肢血流通畅, 其中 1 例虽存在少量附壁陈旧血栓, 但完全不影响患肢血流循环。有效率为 100%。随访 3 个月后患肢肿胀无明显加重, 复查彩超提示患肢血流通畅。

[参考文献]

[1] 滕秀蓉. 对抗磷脂综合征临床表现多样性的认识 [J]. 河北北

方学院学报: 医学版, 2006, 23: 49 - 51.

- [2] Asherson RA. New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: "PRE - APS" (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes ("MAPS") [J]. *Autoimmun Rev*, 2006, 6: 76 - 80.
- [3] 张庆桥, 祖茂衡, 徐浩, 等. 下肢深静脉血栓形成的时间与导管局部溶栓疗效关系 [J]. *实用放射学杂志*, 2006, 22: 728 - 730.
- [4] 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]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 505 - 510.
- [5] 郑江华, 武国, 朱彦彬, 等. 腔静脉滤器置入联合导管直接溶栓治疗下肢深静脉血栓形成临床分析 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2010, 17: 679 - 682.
- [6] 李娜, 周红, 齐名. 抗磷脂综合征诊断标准的修订及相关实验室检查的意义 [J]. *临床检验杂志*, 2008, 26: 230 - 232.
- [7] 杜志强, 郝斌, 曹文东, 等. 抗磷脂抗体促血栓形成的机制 [J]. *中日友好医院学报*, 2011, 25: 244 - 246.
- [8] Hughes GR. The anticardiolipin syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1985, 3: 285 - 286.
- [9] 周红, 王美美, 齐名. 抗磷脂综合征血栓形成机制的研究进展 [J]. *血栓与止血学*, 2006, 12: 30 - 33.
- [10] Arad A, Proulle V, Furie RA, et al. β - Glycoprotein - 1 autoantibodies from patients with antiphospholipid syndrome are sufficient to potentiate arterial thrombus formation in a mouse model [J]. *Blood*, 2011, 117: 3453 - 3459.
- [11] 李茹, 周云杉, 贾园, 等. 抗磷脂综合征患者血栓事件的危险因素分析 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2012, 44: 788 - 791.
- [12] 中华医学会风湿病学分会. 抗磷脂综合征诊断和治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15: 407 - 410.
- [13] 徐娜, 张尧, 张文, 等. 抗磷脂综合征 165 例临床特征与分型 [J]. *中华内科杂志*, 2009, 48: 904 - 907.
- [14] 吴竞生. 抗磷脂抗体综合征与血栓形成 [J]. *诊断学理论与实践*, 2008, 7: 477 - 480.
- [15] 卢莎, 张文. 抗磷脂综合征的临床分型与治疗进展 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 53: 234 - 236.
- [16] 崔艳峰, 祖茂衡, 徐浩, 等. 经颈静脉置管联合足背静脉溶栓治疗混合型下肢深静脉血栓形成 [J]. *徐州医学院学报*, 2010, 30: 379 - 381.
- [17] 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.
- [19] 印建国, 刘晓红, 石新霞, 等. 下肢深静脉血栓综合性介入治疗 [J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 788 - 791.
- [19] 戴鲁平, 刘鹏程, 陈俊辉, 等. 急性下肢深静脉血栓的介入溶栓治疗与单纯抗凝治疗的疗效对比 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2012, 9: 118 - 121.

(收稿日期: 2014-04-14)

(本文编辑: 李欣)