

·综述 General review·

腔内血栓清除治疗急性下肢深静脉血栓形成研究进展

刘 强, 程英升, 王永利

【摘要】 急性下肢深静脉血栓形成(LEDVT)是临床常见疾病,常导致肺栓塞及血栓后综合征,在抗凝治疗基础上快速有效地清除血栓是目前主流治疗方法。腔内血栓清除术主要包括导管接触溶栓(CDT)、超声加速溶栓(UAT)、药物机械联合清除血栓(PMT)、机械清除血栓(MT)等。本文就腔内血栓清除术治疗急性 LEDVT 研究进展作一综述。

【关键词】 深静脉血栓形成;腔内血栓清除;导管接触溶栓;超声加速溶栓;药物机械联合清除血栓;机械清除血栓

中图分类号:R528.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-08-0797-04

Endovascular thrombus clearance for the treatment of acute lower extremity deep venous thrombosis: recent progress in research LIU Qiang, CHENG Yingsheng, WANG Yongli. Department of Radiology Imaging, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: CHENG Yingsheng, E-mail: chengyingsheng@hotmail.com

【Abstract】 Clinically, acute lower extremity deep venous thrombosis (LEDVT) has been a common disease, which often leads to the occurrence of pulmonary embolism and post-thrombotic syndrome. At present, rapid and effective removal of thrombus on the basis of anticoagulant therapy is the main treatment. Endovascular thrombus clearance techniques include mainly catheter-directed thrombolysis (CDT), ultrasound-accelerated thrombolysis (UAT), pharmacomechanical combination thrombectomy (PMT), mechanical thrombectomy (MT), etc. This paper aims to make a comprehensive review on the recent advances in endovascular thrombus clearance techniques for the treatment of LEDVT. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 797-800)

【Key words】 deep vein thrombosis; endovascular thrombectomy; catheter-directed thrombolysis; ultrasound-accelerated thrombolysis; pharmacomechanical combination thrombectomy; mechanical thrombectomy

下肢深静脉血栓形成(LEDVT)是临床常见疾病,年发病率 104/10 万~183/10 万^[1],严重危害人民健康,且近年发病率逐渐增加。LEDVT 发生时血栓可脱落形成肺栓塞(PE),危及生命;早期如未及时有效治疗,后期常发生血栓后综合征(PTS),严重影响患者生活质量,加重社会医疗负担。尽管给予抗凝治疗,仍有超过 20% LEDVT 患者发生 PTS^[2-3],髂股静脉血栓形成患者 2 年 PTS 发病率接近 50%^[4]。LEDVT 急性期快速有效地清除血栓能有效缓解症状、减轻 PTS 程度,甚至预防 PTS 和 PE 发生。20 世

纪 90 年代以来,腔内血栓清除术不断发展,目前已取代全身溶栓及外科手术成为治疗 LEDVT 的主要方法。

目前腔内血栓清除术主要有导管接触溶栓(CDT)、超声加速溶栓(UAT)、药物联合机械清除血栓(PMT)、机械清除血栓(MT)。

1 CDT

CDT 是目前治疗 LEDVT 常用术式中最简易的,常用溶栓导管有 UniFuse 灌注导管和 Fountain 灌注系统。与全身性溶栓相比,CDT 有以下好处:①血栓内部较高的药物浓度可加速溶栓;②减少溶栓药物用量及出血并发症;③有助于尽早发现潜在的静脉结构异常^[5]。CDT 治疗 LEDVT 效果较好^[6],能让 90%以上发病时间超过 14 d 急性期患者血栓有

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.08.021

基金项目:上海市奉贤区科委科学技术发展基金(20160905)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院放射科(刘 强、程英升)、南院介入科(王永利)

通信作者:程英升 E-mail: chengyingsheng@hotmail.com

效溶解^[7-8],术后静脉闭塞、静脉返流及 PTS 发生率均有明显下降^[9];30 d 内血栓完全清除率和 6 个月静脉开通率明显高于抗凝治疗,PTS 发生率及血管再闭塞率低于抗凝治疗^[10]。CaVenT 临床试验研究 6 个月随访结果显示,抗凝+CDT 组静脉通畅率高于单纯抗凝组(65.9%对 47.4%, $P=0.012$)^[11],2 年随访结果表明抗凝+CDT 组 PTS 绝对风险较单纯抗凝组下降 14.4%^[12],5 年随访结果显示 CDT 治疗对预防 PTS 发生有持续好处,由绝对风险下降 14.4%提高到下降 28%,静脉返流发生率下降 22%^[13]。CDT 疗效确切、操作简便,但出血并发症发生率相对较高。CaVenT 试验研究中抗凝+CDT 组出现 20 例出血并发症,其中 3 例为较大出血,而单纯抗凝组无出血并发症^[12]。

中华医学会外科学分会血管外科学组 2013 年发布第 2 版《深静脉血栓形成诊断和治疗指南》推荐:对急性期中央型或混合型 DVT 患者,在全身情况良好、预期生存期 ≥ 1 年、出血风险较小前提下首选 CDT。但考虑到 CDT 相对较高的出血发生率,2016 年美国胸科医师学会(ACCP)发布的第 10 版《静脉血栓栓塞抗栓治疗指南》仍推荐将抗凝治疗作为急性 LEDVT 治疗首选^[14]。由于价格低廉且易于开展,目前 CDT 在国内已得到广泛应用。为进一步减少出血并发症,需要探索更简便有效、可及时发现溶栓过程中潜在出血风险的监测方法,如 D-二聚体等凝血功能指标监测^[15]。另外,各医院在 CDT 治疗中溶栓药物浓度及灌注速度不尽相同,也缺乏更为精细地评估治疗前后血栓溶解程度的方法。这些问题可能对临床研究结果产生影响,有待进一步研究完善。

2 UAT

UAT 技术是溶栓药物与超声波结合治疗 LEDVT 的方法,目前所用器械主要为 EKOS 超声溶栓导管系统。EKOS 系统在传统多侧孔溶栓导管基础上增加了多个沿导管长轴等距分布的超声换能器,在灌注溶栓药物的同时可持续发射高频低能超声波,超声波产生的空化效应及微流作用等促使药物渗透入血栓内部,促进血栓溶解。

UAT 治疗 LEDVT 安全有效^[16-17],但与 CDT 相比并无明显优势^[18],两者在静脉开通率、血栓复发率等方面无显著差别^[19]。BERNUTIFUL 临床对比试验研究结果显示,UAT 治疗与 CDT 治疗相比,术后 3 个月患者血栓清除率、静脉开通率及 PTS 发生率

无显著差异^[20],术后 1 年静脉开通率、PTS 发生率及生存质量提高无显著差别^[21]。DUTCH CAVA 研究是 2010 年开始的开放性多中心随机对照临床试验研究,旨在通过与抗凝治疗比较评估 UAT 治疗急性 LEDVT 有效性,主要评估指标有 PTS 发病率、健康相关生存质量、血栓清除率及复发率等。目前该研究结果尚未公布,可望为 UAT 治疗急性 LEDVT 有效性提供关键证据。

3 PMT

一些器械同时具备 CDT 及 MT 功能,用此类器械作清除血栓治疗通常称为 PMT。PMT 相关器械主要有 AngioJet 系统和 Trellis 系统,其中 Trellis 系统目前已退市。AngioJet 系统应用物理学伯努利原理,由一根带侧孔导管及埋设在导管内壁的金属管组成,金属管在导管头端处弯曲并折返,开口指向导管尾端方向,与体外高压泵连接后 0.9%氯化钠溶液从金属管头端折返处逆向喷出,形成高速水流并产生负压,导管外周血栓经侧孔被吸引至导管内部,由高速水流切碎后带出体外。该系统除具备血栓抽吸作用,还可联合溶栓药物灌注。对于长段血栓或经抽吸后仍残留血栓,可先经带侧孔导管灌注溶栓药物,待血栓溶解松动后再行抽吸,两种工作模式可在位于体外的主机上随意转换。

研究表明 PMT 血栓清除能力较优于 CDT,一次手术血管开通率较高^[22],且明显减少溶栓药物用时及用量。美国血管外科协会(SVS)2012 年制定的临床指南中推荐 CDT 或 PMT 作为早期清除血栓的一线治疗手段,如具备相关专家及资源条件,优先选择 PMT 而非 CDT(推荐级别 2C)^[23]。PEARL 临床试验研究对 115 例 LEDVT 患者进行 PMT 治疗,最终结果进一步证实其快速有效的血栓清除能力,即中位治疗时间仅 2 h,94.8%患者血栓清除率 $>50\%$,58.3%患者血栓完全清除;15 例(4.5%)发生出血相关并发症^[24]。ATTRACT 临床试验研究是美国国立卫生研究院 2008 年发起的开放性多中心随机对照试验研究,作为目前 PMT 治疗相关最大样本临床研究共纳入美国 56 个中心 692 例发病 14 d 内急性 LEDVT 患者,旨在明确 PMT 能否降低急性 LEDVT 患者 PTS 发生率^[25],2017 年 3 月公布最终结果显示 PMT 组、抗凝组 PTS 发病率分别为 46.7%、48.2%($P=0.56$),但事实上 PMT 组混合应用了包括 PMT、CDT、球囊挤压、MT、导管抽吸等多种治疗方法,且术中用过 AngioJet 和 Trellis 这两种不同器械,这可能会对试验

结果造成偏差。总之, PMT 清除血栓能力较优, 现阶段在改善患者 PTS 发病率方面一些研究虽提示与抗凝治疗结果无明显差别, 但仍需更多研究加以验证。

PMT 治疗有一些不容忽视的其它并发症, 如静脉瓣膜损伤、溶血、血红蛋白尿、高钾血症、急性肾功能损伤及窦性心动过缓等, 大多与术中血栓裂解及红细胞破坏有关, 窦性心动过缓机制尚不明确^[24,26]。术者操作熟练程度进一步提高, 有助于减少这些并发症发生。

4 MT

MT 指单纯利用各种机械性原理及方法进行血栓清除而不应用溶栓药物, 通常适用于那些出血风险较高, 或有溶栓药物禁忌患者。MT 治疗器械种类繁多, 根据工作原理不同可分为机械旋切器械、血栓抽吸器械、流体动力器械等 3 类。

机械旋切器械包括 Arrow-Trerotola 经皮溶栓装置(PTD)、Straub Rotarex/Aspirex 系统、Amplatz 血栓切除装置(ATD)、Cleaner 血栓旋切装置(RTD)等, 主要工作原理是通过快速旋转装置切碎血栓^[27]。Straub Rotarex/Aspirex 系统在切碎血栓同时可将血栓碎片抽出体外, ATD 因可将血栓切割成 $<15\ \mu\text{m}$ 微粒而不用抽出体外, Arrow - Trerotola PTD 和 Cleaner RTD 最初设计用于透析通道动静脉瘘血栓形成开通治疗, 目前较少用于治疗 LEDVT。

早期临床上抽吸血栓多以注射器经大腔导管进行人工抽吸, 随着技术发展出现了体外机械泵代替人工抽吸的血栓抽吸器械, 主要包括 Indigo 机械血栓清除系统、AngioVac Cannula/Circuit 系统。血栓抽吸器械通常用于血栓负荷量大时快速清除血栓, 其中 AngioVac 系统用于直径较大静脉, 如腔静脉或近端髂静脉。此类手术在抽吸血栓同时会将血液一并抽出, 多次操作易造成失血过多。由于有较高的 PE 发生率及静脉管壁、瓣膜损伤率, 此类手术未获广泛应用^[28]。

流体动力器械主要包括 Hydrolyser 血栓清除导管和 Oasis 导管, 工作原理是通过快速喷射的流体造成负压, 把血栓吸入导管中被流体打碎并排出体外^[27,29]。前文提到的 AngioJet 系统也是利用流体动力学原理进行血栓清除, 不同的是 AngioJet 系统兼具经导管溶栓及机械清除血栓两种功能, 而 Hydrolyser 导管和 Oasis 导管仅具备机械清除血栓功能, 因此目前应用较少。

5 结语

急性 LEDVT 腔内血栓清除治疗方法多样, 各具特色。数种方法综合应用可提高疗效^[30]。CDT 是目前应用最多的治疗方法, 由于治疗周期长、用药量大, 出血风险高于其它方法, 探索更优给药方法及监测方法可进一步降低出血风险。提倡在条件允许、风险可控情况下多种方法联合, 以尽可能清除血栓。PTS 长期影响患者生存质量, 如何降低其发生率成为治疗的主要目标。静脉管腔开通并不一定意味着 PTS 发生率下降, 在清除血栓同时需注意静脉瓣膜保护。

[参考文献]

- [1] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41: 3-14.
- [2] Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, et al. Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11: 474-480.
- [3] Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2014, 130: 1636-1661.
- [4] Enden T, Haig Y, Klow NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379: 31-38.
- [5] Vedantham S, Kahn SR, Goldhaber SZ, et al. Endovascular therapy for advanced post-thrombotic syndrome: proceedings from a multidisciplinary consensus panel[J]. Vasc Med, 2016, 21: 400-407.
- [6] 王耿, 李孝虎, 庄佩佩, 等. 可回收下腔静脉滤器联合导管持续溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 171-174.
- [7] Haig Y, Enden T, Slagvold CE, et al. Residual rates of reflux and obstruction and their correlation to post-thrombotic syndrome in a randomized study on catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2014, 2: 123-130.
- [8] Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25: 1317-1325.
- [9] Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis[J]. J Vasc Surg, 2012, 55: 1463-1473.
- [10] Du GC, Zhang MC, Zhao JC. Catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment

- of proximal deep vein thrombosis: a meta-analysis[J]. *Vasa*, 2015, 44: 195-202.
- [11] Enden T, Sandvik L, Klow NE, et al. Catheter-directed venous thrombolysis in acute iliofemoral vein thrombosis: the CaVenT study: rationale and design of a multicenter, randomized, controlled, clinical trial(NCT00251771)[J]. *Am Heart J*, 2007, 154: 808-814.
- [12] Haig Y, Enden T, Slagsvold CE, et al. Determinants of early and long-term efficacy of catheter-directed thrombolysis in proximal deep vein thrombosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24: 17-24.
- [13] Haig Y, Enden T, Grotta O, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3: e64-e71.
- [14] Kearon C, Akl EA, Ornella J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2016, 149: 315-352.
- [15] 赵伯翔, 顾建平, 陈国平, 等. 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[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 464-469.
- [16] Grommes J, Strijkers R, Greiner A, et al. Safety and feasibility of ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in deep vein thrombosis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 41: 526-532.
- [17] Engelberger RP, Fahrni J, Willenberg T, et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis followed by routine stenting of residual stenosis for acute ilio-femoral deep vein thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111: 1153-1160.
- [18] Baker R, Samuels S, Benenati JF, et al. Ultrasound-accelerated vs standard catheter-directed thrombolysis: a comparative study in patients with iliofemoral deep vein thrombosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 1460-1466.
- [19] Lu T, Loh TM, El-Sayed HF, et al. Single-center retrospective review of ultrasound-accelerated versus traditional catheter-directed thrombolysis for acute lower extremity deep venous thrombosis[J]. *Vascular*, 2017, 25: 525-532.
- [20] Engelberger RP, Spirk D, Willenberg T, et al. Ultrasound-assisted versus conventional catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, 8: e002027.
- [21] Engelberger RP, Stuck A, Spirk D, et al. Ultrasound-assisted versus conventional catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis: 1-year follow-up data of a randomized-controlled trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15: 1351-1360.
- [22] Hilleman DE, Razavi MK. Clinical and economic evaluation of the Trellis-8 infusion catheter for deep vein thrombosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2008, 19: 377-383.
- [23] Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55: 1449-1462.
- [24] Garcia MJ, Lookstein R, Malhotra R, et al. Endovascular management of deep vein thrombosis with rheolytic thrombectomy: final report of the prospective multicenter PEARL (Peripheral Use of AngioJet Rheolytic Thrombectomy with a Variety of Catheter Lengths) registry[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26: 777-785.
- [25] Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, et al. Rationale and design of the ATTRACT Study: a multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis[J]. *Am Heart J*, 2013, 165: 523-530.
- [26] Jeyabalan G, Saba S, Baril DT, et al. Bradyarrhythmias during rheolytic pharmacomechanical thrombectomy for deep vein thrombosis[J]. *J Endovasc Ther*, 2010, 17: 416-422.
- [27] 李麟荪, 施海彬, 姜志良, 等. 一种新的血栓旋切器——Sraub Rotarex System 及其临床应用介绍[J]. *介入放射学杂志*, 2004, 13: 502-505.
- [28] Cakir V, Gulcu A, Akay E, et al. Use of percutaneous aspiration thrombectomy vs. anticoagulation therapy to treat acute iliofemoral venous thrombosis: 1-year follow-up results of a randomised, clinical trial[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014, 37: 969-976.
- [29] 王晓白, 申刚, 乔宏宇, 等. 两种水力流变除栓导管体外除栓效果比较[J]. *中国医学影像技术*, 2003, 19: 257-259.
- [30] 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.

(收稿日期:2017-11-22)

(本文编辑:边 佑)