

• 血管介入 Vascular intervention •

D-二聚体及纤维蛋白原监测在导管接触溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成中的应用

刘 强, 程英升, 王永利

【摘要】 目的 分析急性下肢深静脉血栓形成(LEDVT)导管接触溶栓(CDT)过程中血浆 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)值变化,评估其临床应用价值。**方法** 选取 2015 年 12 月至 2016 年 12 月采用 CDT 治疗的 18 例急性 LEDVT 患者,溶栓前、开始后每隔 8 h、结束时检测患者血浆 D-D、FIB 值。计算 D-D 峰值、上升速度、FIB 下降速度、D-D 增高时间及血栓溶解率并予疗效分级。Pearson 相关系数分析 D-D、FIB 值变化规律,D-D 峰值与血栓量、D-D 上升速度与血栓溶解率、D-D 上升速度与 FIB 下降速度、D-D 增高时间与血栓溶解率相关性。**结果** 18 例患者平均血栓溶解率为 78%,6 例血栓完全溶解。疗效分级优、良 13 例(72.2%),未发生颅内出血等严重并发症。术中尿激酶剂量不变情况下 D-D 值先升后降,FIB 值持续下降,尿激酶剂量减半后 D-D 值下降变缓,FIB 值逐渐上升。D-D 峰值与血栓量呈正相关($r=0.81, P<0.01$),D-D 上升速度与 FIB 下降速度呈正相关($r=0.49, P=0.04$),D-D 上升速度与血栓溶解率呈负相关($r=0.08, P=0.08$);D-D 增高时间与血栓溶解率呈负相关($r=-0.35, P=0.16$)。**结论** CDT 治疗急性 LEDVT 过程中监测分析血浆 D-D、FIB,有助于指导溶栓药物应用,延长溶栓时间,提高 CDT 治疗效果。

【关键词】 下肢深静脉血栓形成;导管接触溶栓;D-二聚体;纤维蛋白原

中图分类号:R654.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-11-1031-05

The application of monitoring of plasma D-dimer and fibrinogen concentrations in treating acute lower extremity deep venous thrombosis with catheter-directed thrombolysis LIU Qiang, CHENG Yingsheng, WANG Yongli. Department of Interventional Radiology, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

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

【Abstract】 Objective To analyze the changes of plasma D-dimer (D-D) and fibrinogen (FIB) concentrations during the process of catheter-directed thrombolysis (CDT) for acute lower extremity deep venous thrombosis (LEDVT), and to evaluate their clinical application value. **Methods** A total of 18 patients with acute LEDVT, who were treated with CDT during the period from December 2016 to December 2017, were enrolled in this study. The plasma D-D and FIB concentrations were tested before CDT, once every 8 hours after CDT, and at the end of CDT. The plasma D-D peak, its rising speed, the decreasing speed of FIB, D-D rising duration, the thrombolysis rate, and the curative effect classification were calculated. Using Pearson correlation coefficient analysis method, the regularity of changes in plasma D-D and FIB concentrations, the correlations between D-D peak values and thrombus volume, between D-D rising speed and thrombolysis rate, between D-D rising speed and decreasing speed of FIB, as well as between D-D rising duration and thrombolysis rate were statistically analyzed. **Results** The mean thrombolysis rate was 78%, including complete thrombolysis in 6 patients. Curative effect classification of excellent response and good response were obtained in 13 patients (72.2%). No severe complications such as intracranial hemorrhage occurred. Under the condition when the urokinase dripping dose was constant during the process of CDT, the D-D value increased first and then decreased, while the FIB value declined continuously. After urokinase dripping dose was halved, the decreasing speed of D-D value became to slowdown while FIB value became to

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.11.005

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介入放射科(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

rise gradually. The D-D peak value had a positive correlation with the thrombus volume ($r=0.81$, $P<0.01$), the rising speed of D-D showed a parallel relationship with the decreasing speed of FIB ($r=0.49$, $P=0.04$), and a negative correlation existed between the rising speed of D-D and thrombolysis rate ($r=0.08$, $P=0.08$) as well as between D-D rising duration and thrombolysis rate ($r=-0.35$, $P=0.16$). **Conclusion** The monitoring of plasma D-D and FIB concentrations during the process of CDT for acute LEDVT is helpful in guiding the use of thrombolytics, prolonging thrombolysis time and improving the effectiveness of CDT. (J Intervent Radiol, 2018, 27; 1031-1035)

[Key words] lower extremity deep venous thrombosis; catheter-directed thrombolysis; D-dimer; fibrinogen

下肢深静脉血栓形成(lower extremity deep venous thrombosis, LEDVT)全球年发病率约为 1/1 000^[1],且逐年增高。导管接触溶栓(CDT)因疗效好^[2-3]、费用少而在临床广泛应用,国内外指南均将其列为 LEDVT 主要治疗方式之一^[4-6]。CDT 治疗需持续应用溶栓药物,整个过程需密切监测,否则易出血,但如何监测仍缺乏相应指导规范。目前有研究报道血浆 D-二聚体(D-dimer, D-D)水平在 CDT 治疗中产生规律性变化,认为其可作为一种监测手段用于指导溶栓药物应用^[7-8]。但这些研究中溶栓药物应用方法不同,可能对结果造成偏差,且均未提及纤维蛋白原(FIB)这一重要指标的变化规律及意义。为进一步了解 D-D、FIB 水平是否有监测及指导 CDT 治疗的作用,本研究回顾分析采用 CDT 治疗的 LEDVT 患者临床资料,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月至 2016 年 12 月采用 CDT 治疗的 18 例急性 LEDVT 患者,其中男 8 例,女 10 例,中位年龄 48(26~78)岁;下肢静脉造影均证实为腘静脉及以上静脉血栓形成,发病时间 1~14 d,平均 7.3 d;均为单侧病变,左侧 11 例,右侧 7 例;发病诱因:骨折后 11 例(非手术治疗 6 例、手术治疗 5 例),髌关节置换术后 1 例,腹股沟疝手术后 1 例,May-Thurner 综合征 2 例,久坐 1 例,不明原因 2 例。排除标准:其它部位血栓形成,CDT 禁忌,肝炎、肝硬化、恶性肿瘤及肾功能异常等疾病。

1.2 仪器及试剂

本研究采用 AXIOM Artis dTA 型数字减影血管造影系统(德国 Siemens 公司,用于造影及 CDT 治疗)、M-Turbo 型便携式彩色超声诊断系统(美国 SonoSite 公司,用于术中复查血栓变化)、TDL-40C 型离心机(上海安亭科学仪器厂)、CA7000 型全自

动凝血分析仪(日本 Sysmex 公司)、免疫比浊法检测试剂盒(日本 Sekisui 医疗公司,检测血浆 D-D)和凝固法检测试剂盒(德国 Siemens 公司,检测血浆 FIB)。

1.3 手术方法

患者入院后即予抗凝治疗,低分子肝素钠 5 000 U 皮下注射(1 次/12 h),术时仍维持。置管前植入下腔静脉滤器,顺行置管时经患侧腘静脉或胫后静脉穿刺置管,逆行置管时经健侧股静脉或右侧颈静脉穿刺置管。选用 5 F UniFuse 溶栓导管(美国 AngioDynamics 公司)并依据血栓范围选取合适工作长度,血栓范围较长时原则上将导管置于血栓远心端。置管完成后导管末端连接微量注射泵(微泵)。尿激酶(中国丽珠制药厂)50 万 U 与 0.9%氯化钠溶液 50 mL 配制均匀后,经微泵以 4 mL/h 速率经导管尾端持续泵入(FIB<1.5 g/L 时,速率减为 2 mL/h;FIB<1.0 g/L 时 D-D 水平仍较高且复查彩色超声示血栓仍有较多残留则暂停泵入,待 FIB>1.5 g/L 后将速率减为 2 mL/h 继续泵入)。

停止溶栓指征:①治疗中出现出血并发症;②FIB<1.0 g/L 时 D-D 水平接近或低于溶栓前水平且复查彩色超声示血栓大部分溶解;③D-D 水平下降至溶栓前水平。停止溶栓后复查造影并撤出溶栓导管。

1.4 标本收集及数据处理

溶栓前、开始后每隔 8 h、结束时分别用 0.2 mL 真空采血管(内含 109 mmol/L 枸橼酸钠)抽取患者静脉血 1.8 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆后送全自动凝血分析仪检测血浆 D-D、FIB 值。计算 D-D 峰值(溶栓中最高值)、上升速度, FIB 下降速度及 D-D 增高时间(增高后持续时间,即溶栓始至 D-D 值首次≤溶栓前所用时间),D-D 上升速度=(D-D 峰值-溶栓前值)/峰值所需时间, FIB 下降速度=(溶栓前 FIB 值-最低值)/低值所需时间。

1.5 血栓定量分析方法

根据 CDT 治疗前后静脉造影结果作血栓定量

分析,本研究在 Mewissen 等^[9]定量法基础上进行改良:将下肢深静脉分为下腔静脉、髂总静脉、髂外静脉、股总静脉、股浅静脉上段、股浅静脉下段和腘静脉共 7 段,分别对 CDT 前后每段进行评分(管腔内无血栓/残留、静脉管腔完全通畅记 0 分,管腔内有较小部分血栓/残留、>50% 静脉管腔通畅记 1 分,管腔内有较大部分血栓/残留、<50% 静脉管腔通畅记 2 分,静脉管腔被血栓完全堵塞记 3 分),患肢每段分值相加得出静脉通畅程度总分,作为患肢血栓量,并计算血栓溶解率。血栓溶解率=(术前静脉通畅程度总分-术后静脉通畅程度总分)/术前静脉通畅程度总分×100%。

1.6 疗效评价

根据体检和静脉造影结果,将 CDT 疗效分为 4 级^[4]:优——患肢周径、张力、活动度基本正常,术后周径差与健侧比较≤1.0 cm,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——患肢周径、张力、活动度接近正常,周径差 1.0~1.5 cm,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——患肢周径、张力、活动度有较明显改善,周径差 1.5~2.0 cm,

血流部分恢复,有较多侧支血管,对比剂有轻度滞留,管壁欠光滑;差——患肢周径、张力、活动度无明显改善,周径差>2.0 cm,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。双下肢周径测量选取胫骨结节下 15 cm 及膝上 15 cm 部位。

1.7 统计学处理

采用 SAS 9.3 软件进行统计学分析。不同时间点 D-D 值及 FIB 值以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对两组数据分别用重复测量数据方差分析,各时间点组间差异用独立样本 *t* 检验;Pearson 相关系数分析 D-D 值、FIB 值变化规律,D-D 峰值与血栓量、D-D 上升速度与血栓溶解率、D-D 上升速度与 FIB 下降速度及 D-D 增高时间与血栓溶解率, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

CDT 术后 18 例急性 LEDVT 患者平均血栓溶解率为 78%,6 例血栓完全溶解(图 1);疗效优、良 13 例(72.2%),中 4 例(22.2%),差 1 例(5.6%);1 例术中出现血尿,2 例发生穿刺点渗血。未发生颅内出血等严重并发症。



①置管前植入下腔静脉滤器;②下肢静脉造影示髂静脉及以上静脉血栓形成;③CDT 治疗后复查造影示血栓完全溶解

图 1 LEDVT 患者 CDT 治疗前后影像

D-D、FIB 检测结果及变化规律见表 1、图 2。D-D 值随时间增加显著上升,24 h 达峰值,接着逐渐下降;FIB 值随时间增加显著下降,32 h 达最低值,接着缓慢上升。总体上 D-D、FIB 值随时间变化差异有统计学意义($P < 0.01$),D-D、FIB 值各时间点比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2、3。

Pearson 相关系数分析显示,D-D 峰值与血栓量呈正相关($r = 0.81, P < 0.01$),见图 3;D-D 上升速度与 FIB 下降速度呈正相关($r = 0.49, P = 0.04$),见图

4;D-D 上升速度与血栓溶解率呈负相关($r = 0.08, P = 0.08$);D-D 增高时间与血栓溶解率呈负相关($r = -0.35, P = 0.16$)。

3 讨论

CDT 治疗时尿激酶泵入静脉内可催化纤溶酶原转变成纤溶酶,纤溶酶不仅使血栓中纤维蛋白裂解产生 D-D,也降解血循环中 FIB。然而尿激酶仅使部分机化或完全机化的慢性血栓部分溶解或完全

表 1 D-D、FIB 值随时间变化规律

时间/h	D-D 值/($\mu\text{g/mL}$)($n=18$)	FIB 值/(g/L)($n=18$)
8	36.73 \pm 26.98	-0.60 \pm 0.46
16	68.05 \pm 58.95	-1.06 \pm 0.57
24	77.34 \pm 88.41	-1.50 \pm 0.78
32	52.11 \pm 60.47	-1.70 \pm 0.78
40	32.08 \pm 34.34	-1.66 \pm 0.84
48	25.47 \pm 38.93	-1.64 \pm 0.95
56	15.85 \pm 32.41	-1.57 \pm 0.93
64	6.03 \pm 11.32	-1.53 \pm 1.01
F 值	7.32	20.23
P 值	<0.01	<0.01

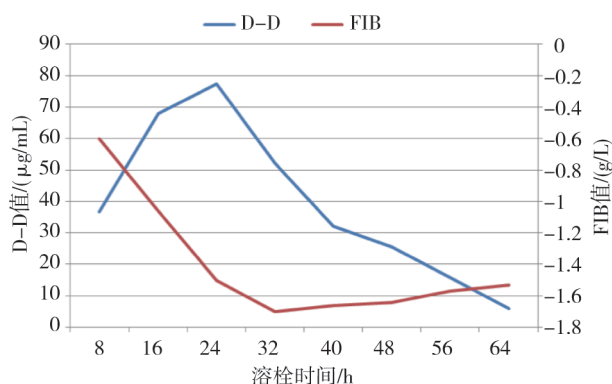


图 2 D-D、FIB 值随时间变化情况

表 2 各时间点 FIB 值比较

时间/h	对照/h	估计值	标准误	t 值	P 值
8	16	0.47	0.06	7.98	<0.01
8	24	0.90	0.12	7.32	<0.01
8	32	1.11	0.12	9.39	<0.01
8	40	1.06	0.13	8.24	<0.01
8	48	1.05	0.16	6.61	<0.01
8	56	0.98	0.18	5.57	<0.01
8	64	0.93	0.20	4.53	<0.01
16	24	0.44	0.10	4.55	<0.01
16	32	0.64	0.09	6.83	<0.01
16	40	0.59	0.10	5.92	<0.01
16	48	0.58	0.13	4.33	<0.01
16	56	0.51	0.16	3.25	<0.01
16	64	0.46	0.18	2.59	0.02
24	32	0.20	0.07	3.07	0.01
24	40	0.16	0.09	1.75	0.10
24	48	0.14	0.12	1.23	0.24
24	56	0.07	0.15	0.50	0.62
24	64	0.03	0.17	0.15	0.88
32	40	-0.05	0.07	-0.65	0.52
32	48	-0.06	0.09	-0.63	0.54
32	56	-0.13	0.13	-1.02	0.32
32	64	-0.18	0.16	-1.14	0.27
40	48	-0.01	0.06	-0.22	0.83
40	56	-0.08	0.11	-0.77	0.45
40	64	-0.13	0.14	-0.95	0.36
48	56	-0.07	0.08	-0.89	0.39
48	64	-0.12	0.12	-1.03	0.32
56	64	-0.05	0.06	-0.78	0.45

表 3 各时间点 D-D 值比较

时间/h	对照/h	估计值	标准误	t 值	P 值
8	16	-31.32	10.29	-3.04	0.01
8	24	-40.61	18.64	-2.18	0.04
8	32	-15.38	11.58	-1.33	0.20
8	40	4.65	5.56	0.84	0.41
8	48	11.26	7.75	1.45	0.16
8	56	20.89	7.55	2.77	0.01
8	64	30.71	5.62	5.47	<0.01
16	24	-9.29	12.57	-0.74	0.47
16	32	15.94	7.24	2.20	0.04
16	40	35.98	7.98	4.51	<0.01
16	48	42.58	8.86	4.80	<0.01
16	56	52.21	10.38	5.03	<0.01
16	64	62.03	12.17	5.10	<0.01
24	32	25.23	9.46	2.67	0.02
24	40	45.27	14.59	3.10	0.01
24	48	51.87	12.73	4.07	<0.01
24	56	61.50	14.12	4.36	<0.01
24	64	71.32	18.92	3.77	<0.01
32	40	20.03	7.21	2.78	0.01
32	48	26.64	6.22	4.28	<0.01
32	56	36.26	7.95	4.56	<0.01
32	64	46.08	12.37	3.73	<0.01
40	48	6.61	3.17	2.08	0.05
40	56	16.23	4.05	4.01	<0.01
40	64	26.05	6.22	4.19	<0.01
48	56	9.63	2.54	3.78	<0.01
48	64	19.44	7.37	2.64	0.02
56	64	9.82	5.96	1.65	0.12

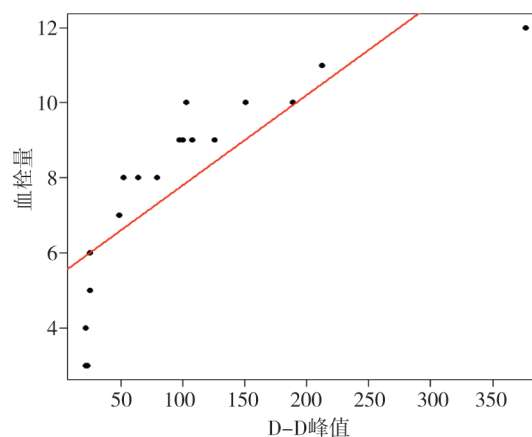


图 3 D-D 峰值与血栓量相关性

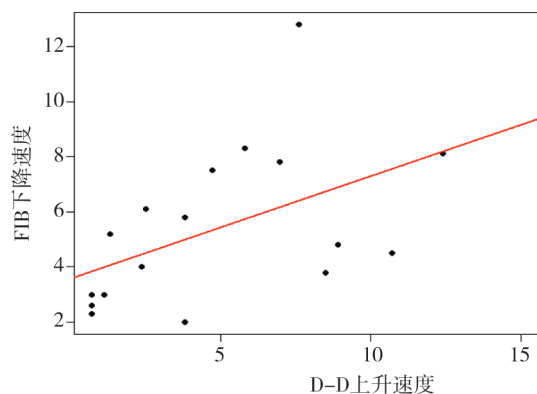


图 4 D-D 上升速度与 FIB 下降速度相关性

无法溶解,因此本研究入组 LEDVT 患者均处于临床诊断急性期。

本研究中 D-D 变化规律表现为先升高后降低,D-D 峰值与血栓量呈正相关。分析认为,D-D 在急性期血栓最初与尿激酶作用时会快速升高,因此下肢深静脉内急性期血栓量越大,尿激酶与血栓接触面积和时间越长,溶解效率越高。本研究结果还显示 D-D 增高时间与血栓溶解率并无相关性。分析认为,部分患者可能既往有血栓形成未察觉或有残留,可在慢性血栓基础上并发新鲜血栓形成。慢性血栓往往仅部分溶解且溶解缓慢,表现为 D-D 恢复至溶栓前水平耗时较长,即 D-D 增高时间较长,此时血栓溶解率并不高,因此溶栓开始时观察 D-D 是否快速上升有助于一定程度上预估 CDT 治疗有效性。对符合 D-D 快速上升后逐渐下降这一规律患者,D-D 降至正常范围或低于溶栓前水平时可停止溶栓;对溶栓时间较长但 D-D 仍难以下降至正常范围或溶栓前水平患者(可能存在慢性血栓),考虑到无效溶栓时间过长带来的风险及成本,也可选择中止溶栓。

作为溶栓治疗可能发生出血的首选监测指标,FIB 值低至 1.2~1.5 g/L 最为适宜,<1.0 g/L 为危险指标,需停药^[5]。尿激酶应用之初,由于纤溶酶降解作用,FIB 表现为持续降低。FIB<1.0 g/L 时需终止溶栓,但过早终止可导致血栓溶解不完全。因此,为更充分溶解血栓,可通过提前调整溶栓药物用量延长溶栓时间。本研究中有 12 例出现 FIB<1.5 g/L,此时选择减半尿激酶剂量后继续溶栓,后续监测显示其中 10 例 FIB 呈上升趋势,2 例仍呈下降趋势,但下降速度明显小于尿激酶剂量减半前,总体上呈先下降后上升趋势;分析原因,可能在于尿激酶减量后 FIB 被降解量减少,降解多于合成时仍保持下降,但下降速度减慢,合成多于降解时则呈缓慢上升趋势。术中若出现前次监测 FIB>1.5 g/L 后尿激酶未减量,下次监测直接下降至<1.0 g/L,或<1.5 g/L 后尿激酶剂量减半,下次监测 FIB 仍持续下降至<1.0 g/L 等情况,均应立刻暂停溶栓。例如 D-D 仍较高且复查彩色超声血栓仍有较多残留,可保留导管暂停溶栓,继续每隔 8 h 监测,待 FIB>1.5 g/L 后减半尿激酶剂量继续溶栓,D-D 降至溶栓前水平可终止溶栓。本研究中 3 例术中监测显示 FIB<1.0 g/L 且 D-D 均明显高于溶栓前水平后予暂停溶栓,24 h 后复测 FIB 均>1.5 g/L 时予尿激酶减半继续溶栓,结果溶栓时间平均延长 24 h,血栓得到更多溶解。

本研究结果显示 D-D 上升速度与 FIB 下降速度呈正相关,D-D 上升速度与血栓溶解率无相关性。分析原因:D-D 上升速度越快表明溶栓越快,随着部分血栓快速溶解,静脉血流部分恢复通畅,原本泵入血栓内尿激酶被快速带入血循环,导致 FIB 快速降解,因此 FIB 下降速度也越快;FIB 过早下降至 1.0 g/L,溶栓将不得不中止,导致剩余血栓得不到充分溶解,血栓溶解率不一定高;基于慢性血栓并发急性血栓形成患者 D-D 快速上升仅表明急性期血栓快速溶解,慢性期血栓仍残留,血栓溶解率也不一定高。

综上所述,CDT 治疗急性 LEDVT 过程中监测血浆 D-D、FIB,分析其规律,有助于预判溶栓效果,指导溶栓药物应用,减少潜在出血风险,使 CDT 治疗更安全有效、更个体化。

[参考文献]

- [1] Jiang K, Li XQ, Sang HF, et al. Mid-term outcome of endovascular treatment for acute lower extremity deep venous thrombosis[J]. Phlebology, 2017, 32: 200-206.
- [2] 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.
- [3] Duan PF, Ni CF. Randomized study of different approaches for catheter-directed thrombolysis for lower-extremity acute deep venous thrombosis[J]. J Formos Med Assoc, 2015, 115: 652-657.
- [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] 中华医学会外科学分会血管外科学组.深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第二版).中国血管外科杂志·电子版,2013,5: 23-26.
- [6] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report [J]. Chest, 2016, 149: 315-352.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep vein thrombosis: report of a national multi-center registry[J]. Radiology, 1999, 211: 39-49.

(收稿日期:2017-12-26)

(本文编辑:边 倩)