

·综述 General review·

急性下肢深静脉血栓形成介入治疗研究进展

樊晓乐, 赵 辉

【摘要】 急性下肢深静脉血栓形成(DVT)发病率逐年上升,若治疗不及时可发展为栓塞后综合征(PTS),严重降低患者生活质量。下肢血栓脱落可引发致命性肺栓塞,危及患者生命。随着腔内介入治疗技术不断发展,介入治疗以快速开通靶血管、保护静脉瓣功能、对血管内膜损伤较小、降低 PTS 发生率、降低住院费用和时间、提高生活质量等综合优势逐步被患者所接受。本文就目前急性下肢 DVT 主要介入治疗方法作一综述。

【关键词】 急性下肢深静脉血栓形成;溶栓;介入治疗

中图分类号:R654.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-01-0098-04

Interventional treatment for acute deep venous thrombosis of lower extremity: recent progress in research FAN Xiaole, ZHAO Hui. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu Province 226001, China

Corresponding author: ZHAO Hui, E-mail: zhaohui800@163.com

【Abstract】 The incidence of acute deep venous thrombosis (DVT) of lower extremity is increasing year by year, and it can develop into post-thrombotic syndrome (PTS) if timely treatment is not provided, causing serious deterioration of the quality of life of patients. Thrombus shedding in lower extremity can cause fatal pulmonary embolism, which may endanger the patient's life. With the continuous development of endovascular interventional therapy technology, interventional treatment has fully shown its comprehensive advantages, such as rapid opening of target vessels, protection of venous valve function, less injury to vascular intima, reduced incidence of PTS, lower medical cost, shorter hospitalization time, and improved quality of life, etc., and these advantages make it easy for patients to accept interventional therapy. This paper aims to make a comprehensive review about the main interventional therapies for acute DVT of lower extremity at present. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 98-101)

【Key words】 acute deep venous thrombosis of lower extremity; thrombolysis; interventional treatment

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是仅次于脑血管和冠状动脉疾病的第 3 大血管性疾病。许多因素可导致 DVT 风险增加,如长期制动、癌症、易栓症等^[1]。下肢 DVT 脱落易造成肺栓塞(pulmonary embolism, PE)^[2]。DVT 2 年后 30%~50% 患者将发展为栓塞后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS),严重影响生活质量^[3]。有研究表明快速血栓溶解可有效保护静脉瓣膜功能,防止瓣膜返流,降低静脉血栓栓塞复发及 PTS 风险^[4]。因此,如何快速有效地治疗急性下肢 DVT 显得尤为重要。

抗凝是下肢 DVT 治疗基础,常用药物包括低分

子肝素、阿加曲班、利伐沙班等。低分子肝素与传统肝素相比,生物利用度高、出血反应少;阿加曲班分子量小,可直接灭活凝血酶,更有效地发挥抗凝作用,且可用于肾功能不全患者;利伐沙班作为新型口服抗凝药,与食物和其它药物相互作用小,具有安全、服用便捷优势,但对肝功能异常患者应慎用。抗凝虽能防止血栓进展,但不能溶解血栓、恢复静脉瓣功能,这也是其不能降低 PTS 发生率的主要原因。有文献报道显示单纯抗凝治疗 5 年内近半数患者出现 PTS,静脉跛行率高达 40%,生活质量明显降低^[5]。

溶栓治疗具有直接溶解血栓优势,可快速缓解急性下肢 DVT 症状,降低 PTS 发生率。现就目前急性下肢 DVT 主要介入治疗方法作一综述。

1 介入治疗溶栓药物

介入治疗中常用溶栓药物包括尿激酶(urokinase, UK)、链激酶(streptokinase, SK)、重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA), 其中 rt-PA 又包括阿替普酶(alteplase, TPA)、瑞替普酶(reteplase, RPA)等。SK 因常引发过敏反应和低血压, 临床中已很少应用^[6]。Grunwald 等^[7]报道一项随机对照试验(RCT)研究, 表明 TPA、RPA、UK 应用后在药物输注、完全溶栓、整体溶栓率及出血并发症发生率等指标上的差异无统计学意义。

我国 UK 推荐剂量为 20 万~100 万 U/d, 采用 rt-PA 治疗下肢 DVT 报道较少。与 UK 相比, rt-PA 能选择性激活血栓中纤溶酶原, 降低出血风险, 快速消除患肢肿胀, 且对发病>2 周患者也有一定疗效^[5,8]。隋守光等^[9]报道一项 RCT 研究, RPA 与 UK 溶栓总有效率差异无统计学意义, 但 RPA 比 UK 起效迅速。由于 rt-PA 费用较高, 临床研究病例较少, 其疗效和安全性仍待进一步研究。

2 介入治疗方式

2.1 系统性溶栓

系统性溶栓(systemic thrombolysis, ST)多采用患肢足背浅静脉输液溶栓, 对股腘静脉及小腿深静脉血栓有一定作用。也有学者认为静脉主干完全堵塞时药物常经侧支循环回流, 使得局部药物浓度降低, 临床效果欠佳^[10-11]。Turpie 等^[12]研究发现 rt-PA 与肝素治疗相比, 50% 血栓溶解率达 58% 比 0%。但 ST 难以在目标静脉内维持较高浓度, 导致用药量大、出血风险高。Jaff 等^[13]研究表明 ST 可增加约 10% 出血概率, 且不会降低 PTS 风险。一项关于抗凝与溶栓 RCT 研究显示, 6~24 个月随访中两者 PTS 发生率差异无统计学意义, 但溶栓导致出血风险较大^[14]。随着腔内介入技术不断发展, ST 已逐步被导管接触溶栓(catheter-directed thrombolysis, CDT)所替代。

2.2 CDT

与 ST 相比, CDT 能够明显增加局部药物浓度, 降低药物剂量。刘辉等^[15]meta 分析 CDT 与 ST 治疗急性下肢 DVT, 结果显示 CDT 组患者小腿、大腿肿胀消除率及血栓溶解率均高于 ST 组, 且出血发生率与治疗 6 个月 PTS 发生率明显低于 ST 组。大量研究显示 CDT 与单纯抗凝相比, 在远期静脉通畅率、瓣膜功能恢复及 PTS 发生率上有着绝对优势, 缺点是增加了出血事件, 包括致命的颅内出血^[4,16-19]。

Enden 等^[18]报道一项 CDT 与单纯抗凝治疗急性髂股 DVT 的 RCT 研究, 结果显示单纯抗凝组患者未发生出血事件(0/99), CDT 组 20 例(20/90)出现不同程度出血。另有研究表明, CDT 患者院内死亡率、PE 发生率及 DVT 复发率与单纯抗凝相比, 差异无统计学意义^[20-22]。

在给药方式上, 脉冲式给药的溶栓效率、静脉通畅率明显高于泵入式给药, 随访 12 个月后脉冲式给药患者 PTS 发生率远低于泵入式^[23]。也有研究表明先脉冲注射再持续泵入给药的总有效率、肢体消肿率和静脉通畅率, 均高于脉冲式给药或泵入式给药^[24]。

在入路选择上, 国内研究表明患侧腘静脉置管组静脉通畅率高于患侧大隐静脉置管组和健侧股静脉置管组, 轻、中度 PTS 发生率也明显较低^[25]。国外一项研究则显示, 大隐静脉入路与小隐静脉入路和腘静脉入路相比并发症发生率低, 3 种入路水肿缓解率、血栓溶解率差异无统计学意义^[26]。

2.3 血栓减容术

临床常用血栓减容术包括经皮机械清除血栓(percutaneous mechanical thrombectomy, PMT)和经皮大腔导管吸栓。PMT 代表装置为 AngioJet 血栓清除系统, 另外还有 Straub 血栓旋切系统。AngioJet 系统既可机械式地清除血栓, 又可经工作导管在血栓部位灌注药物, 达到药物机械联合溶栓目的。国内一项回顾性分析显示, 急性下肢 DVT 患者接受 AngioJet 系统治疗后症状均即刻缓解, UK 用量及溶栓时间明显缩短, 且未发生 PE 和大出血等并发症, 平均随访 8 个月深静脉通畅^[27]。吴卫东等^[28]RCT 研究显示 Straub 血栓旋切系统与 ST 相比, 治疗急性下肢 DVT 更安全有效, 且对陈旧性血栓也有较好清除效果。PMT 能大幅减少药物剂量和治疗时间, 降低溶栓相关并发症风险, 使患者当天出入院成为可能。PEARL 注册研究显示 73% 患者 PMT 治疗时间<24 h, 36% 患者甚至<6 h^[29]。许多文献报道 PMT 治疗在药物剂量、溶栓时间及住院时间上明显优于 CDT, 临床疗效和并发症发生率与 CDT 相当^[13,30-34]。

研究表明, 经皮大腔导管吸栓术临床成功率较高, 可避免发生溶栓药物相关并发症^[35-36]。一项回顾性分析显示大腔导管吸栓组患者住院时间、治愈率、远期通畅率及 PTS 发生率均显著高于 ST 组, 大腔导管吸栓保护静脉瓣膜功能的表现更为突出^[37]。与 CDT 长时间输注药物相比, 大腔导管吸栓治疗时间短, 避免了出血, 治疗费用与 PMT 相比也有明显

优势^[38]。

2.4 超声辅助 CDT

超声辅助 CDT 原理是通过局部产生空化现象,加速药物向周围扩散。直接超声波照射可诱导血栓内纤维蛋白原基质改变,增强药物与血栓亲和力。因此,超声辅助 CDT 溶栓时间较单纯 CDT 明显缩短。超声辅助 CDT 治疗早期表现出较高程度溶栓率,其远期血管通畅率、PTS 发生率及生活质量评分与单纯 CDT 相似,这可能与超声波装置功率有关^[39]。由于相关研究报道较少、可用数据有限,超声辅助 CDT 治疗前景仍待观察。

3 介入治疗滤器应用

目前临床上对急性下肢 DVT 患者介入治疗前是否预置下腔静脉滤器,仍存争议^[40]。部分学者认为髂静脉严重狭窄/闭塞患者狭窄/闭塞处可作为“天然滤器”,无需置入滤器^[41-42]。但对下腔静脉内存在大的移动的自由漂浮血栓患者及存在抗凝禁忌、PE 伴下肢 DVT 等患者,置入滤器已达成共识。

滤器主要分为永久性、临时性和可回收性。永久性滤器发生长期留置并发症较多,多用于高龄及血栓反复形成患者;临时性滤器留置体内时间较长(可达 4~6 周),一般用于大型手术、严重创伤患者;可回收滤器包括 OptEase、Aegisy,一般置入后 2 周内均可取出,避免了滤器长期留置并发症,但有时因患者病情变化不能及时取出,而回收时间窗又较短,因此成为永久性滤器留置体内。Celect、Option 及 Denali 作为新型可回收滤器,延长了回收时间窗,有文献报道这 3 种滤器最长留置时间分别达 111 d、540 d、266 d,满足了绝大多数患者需求^[43]。

4 结语

相比传统治疗,介入治疗以创伤小、术程短、预后好等优势逐步被患者所接受。随着腔内治疗技术及设备不断发展,其安全性、有效性得到不断提高。目前急性下肢 DVT 介入治疗仍有很多方面值得深入研究。

[参考文献]

[1] Patterson BO, Hinchliffe R, Loftus I M, et al. Indications for catheter-directed thrombolysis in the management of acute proximal deep venous thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30: 669-674.

[2] Hattab Y, Kung S, Fasanya A, et al. Deep venous thrombosis of

the upper and lower extremity[J]. *Crit Care Nurs Q*, 2017, 40: 230-236.

- [3] Sista AK, Vedantham S, Kaufman JA, et al. Endovascular interventions for acute and chronic lower extremity deep venous disease: state of the art[J]. *Radiology*, 2015, 276: 31-53.
- [4] Enden T, Klow NE, Sandvik L, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 1268-1275.
- [5] 公茂峰, 陈国平, 顾建平. 下肢深静脉血栓形成的溶栓治疗现状与尿激酶、阿替普酶的临床应用[J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2017, 5: 282-287.
- [6] Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39: 452-458.
- [7] Grunwald MR, Hofmann LV. Comparison of urokinase, alteplase, and reteplase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, 15: 347-352.
- [8] 姜永滨, 方太忠, 周福林. 介入治疗下溶栓药物对深静脉血栓形成治疗的临床疗效[J]. *中国临床研究*, 2013, 26: 919-920.
- [9] 隋守光, 王世礼, 孙 鹏, 等. 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[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22: 57-60.
- [10] 陈国平, 顾建平, 何 旭, 等. 双向联合溶栓治疗急性混合型下肢深静脉血栓形成的临床疗效[J]. *临床放射学杂志*, 2014, 33: 421-425.
- [11] 许学明, 李慧娟, 米占广. 下肢深静脉血栓导管溶栓与系统性溶栓的比较[J]. *宁夏医学杂志*, 2015, 37: 1170-1172.
- [12] Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. Tissue plasminogen activator(rt-PA) vs heparin in deep vein thrombosis. Results of a randomized trial[J]. *Chest*, 1990, 97(4 Suppl): 172S-175S.
- [13] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2011, 123: 1788-1830.
- [14] Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 2240-2252.
- [15] 刘 辉, 承文龙, 卢辉俊. 导管溶栓与系统溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成的 Meta 分析[J]. *中国血管外科杂志·电子版*, 2016, 8: 183-187.
- [16] Du XL, Kong LS, Meng QY, et al. Safety and Efficacy of low dosage of urokinase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2015, 128: 1787-1792.
- [17] Sharifi M, Bay C, Mehdipour M, et al. Thrombus obliteration by rapid percutaneous endovenous intervention in deep venous occlusion (TORPEDO) trial: midterm results [J]. *J Endovasc Ther*, 2012, 19: 273-280.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Bashir R, Zack CJ, Zhao H, et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174: 1494-1501.
- [21] Alkhouli M, Zack CJ, Zhao H, et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of inferior vena caval thrombosis[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8: e001882.
- [22] 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.
- [23] 徐琳, 吴性江, 范欣馨, 等. 导管介入溶栓治疗下肢深静脉血栓形成不同给药方式的疗效分析[J]. 外科理论与实践, 2009, 14: 534-537.
- [24] 武贝, 顾建平, 楼文胜, 等. 评价不同灌注模式溶栓治疗急性髂股静脉血栓的疗效[J]. 中国介入影像与治疗学, 2011, 8: 227-230.
- [25] 褚永新, 秦锋, 张雷, 等. 不同入路置管溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32: 228-231.
- [26] 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, 2016, 115: 652-657.
- [27] 朱军, 戴真煜, 姚立正, 等. AngioJet 药物机械偶联血栓清除术治疗急性下肢深静脉血栓形成[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 518-521.
- [28] 吴卫东, 杨莉, 黄许光, 等. Straub 血栓旋切器在下肢深静脉血栓形成中的临床应用[J]. 中国当代医药, 2017, 24: 24-26.
- [29] 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.
- [30] 刘凯, 段鹏飞, 陈珑, 等. AngioJet 血栓清除装置治疗急性下肢深静脉血栓形成初步临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 496-500.
- [31] Wissgott C, Kamusella P, Andresen R. Recanalization of acute and subacute venous and synthetic bypass-graft occlusions with a mechanical rotational catheter[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36: 936-942.
- [32] Kuo TT, Huang CY, Hsu CP, et al. Catheter-directed thrombolysis and pharmacomechanical thrombectomy improve midterm outcome in acute iliofemoral deep vein thrombosis[J]. J Chin Med Assoc, 2017, 80: 72-79.
- [33] Roddy SP. Comparison of vein valve function following pharmacomechanical thrombolysis versus simple catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis[J]. J Vasc Surg, 2012, 56: 1470-1471.
- [34] 樊宝瑞, 金泳海, 段鹏飞, 等. 同期血栓机械清除联合髂静脉支架植入治疗急性下肢深静脉血栓形成 12 例[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 60-64.
- [35] Park SI, Lee M, Lee MS, et al. Single-session aspiration thrombectomy of lower extremity deep vein thrombosis using large-size catheter without pharmacologic thrombolysis[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014, 37: 412-419.
- [36] 任葆胜, 赵进委, 王云, 等. 大腔导管抽吸在治疗下肢深静脉血栓中的临床应用[J]. 南京医科大学学报·自然科学版, 2015, 7: 1044-1045.
- [37] 张希全, 王义平, 朱伟, 等. 急性混合型下肢深静脉血栓大腔导管取栓与单纯溶栓的疗效比较[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21: 1505-1509.
- [38] Zhu QH, Zhou CY, Chen Y, et al. Percutaneous manual aspiration thrombectomy followed by stenting for iliac vein compression syndrome with secondary acute isolated iliofemoral deep vein thrombosis: a prospective study of single-session endovascular protocol[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2014, 47: 68-74.
- [39] 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.
- [40] Jenkins JS, Michael P. Deep venous thrombosis: an interventionalist's approach[J]. Ochsner J, 2014, 14: 633-640.
- [41] 中华医学会放射学分会介入学组. 下腔静脉滤器置入术和取出术规范的专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 340-344.
- [42] Sarosiek S, Crowther M, Sloan JM. Indications, complications, and management of inferior vena cava filters: the experience in 952 patients at an academic hospital with a level I trauma center[J]. JAMA Intern Med, 2013, 173: 513-517.
- [43] Dowell JD, Semaan D, Makary MS, et al. Retrieval characteristics of the Bard Denali and Argon Option inferior vena cava filters[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2017, 5: 800-804.

(收稿日期:2018-02-22)

(本文编辑:边 信)