

导管接触溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成时 D-二聚体和纤维蛋白原变化规律

刘 强, 王永利, 王征宇, 彭志清, 相建峰, 陈 亮

【摘要】 目的 研究导管接触溶栓(CDT)治疗急性下肢深静脉血栓形成(LEDVT)过程中血浆 D-二聚体(D-D)和纤维蛋白原(FIB)变化,分析其意义。方法 选取 2016 年 12 月至 2017 年 12 月采用 CDT 术治疗的 18 例急性 LEDVT 患者,治疗中每隔 8 h 检测患者血浆 D-D、FIB 浓度。计算每例患者 D-D 峰值、D-D 上升速度、FIB 下降速度及 D-D 增高时间,统计学分析 D-D、FIB 变化规律,以及 D-D 峰值、D-D 上升速度、FIB 下降速度及 D-D 增高时间之间相关性和线性关系。结果 CDT 术后 18 例患者中 13 例(72%)疗效评价为优或良,无严重出血并发症发生。CDT 治疗中尿激酶微泵速度不变情况下,D-D 先上升后下降,FIB 持续下降;尿激酶微泵速度减半后,D-D 下降速度变缓,FIB 逐渐上升。统计学分析显示,D-D 峰值与 D-D 上升速度呈正相关(Pearson 比 0.88, $P<0.01$),D-D 峰值与 D-D 增高时间呈正相关(Pearson 比 0.80, $P<0.01$),D-D 上升速度与 D-D 增高时间呈正相关(Pearson 比 0.62, $P=0.01$),D-D 上升速度与 FIB 下降速度呈正相关(Pearson 比 0.49, $P=0.04$),D-D 峰值与 FIB 下降速度呈正相关(Pearson 比 0.76, $P<0.01$),D-D 增高时间与 FIB 下降速度间无相关性。结论 急性 LEDVT 患者 CDT 治疗过程中血浆 D-D、FIB 会产生规律性变化,监测和分析 D-D、FIB 变化规律,有助于提高 CDT 疗效,减少并发症。

【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(2019)-05-0421-05

Study on the changes of plasma D-dimer and fibrinogen concentrations in catheter-directed thrombolysis for acute lower extremity deep venous thrombosis

LIU Qiang, WANG Yongli, WANG Zhengyu, PENG Zhiqing, XIANG Jianfeng, CHEN Liang. Department of Interventional Radiology, South Branch of Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201499, China

Corresponding author: WANG Yongli, E-mail: yongliwang2008@163.com

【Abstract】 Objective To study the changes of plasma D-dimer (D-D) and fibrinogen (FIB) concentrations in catheter-directed thrombolysis (CDT) for acute lower extremity deep venous thrombosis (LEDVT), and to discuss its clinical significance. **Methods** A total of 18 patients with acute LEDVT, who received CDT at authors' hospital during the period from December 2016 to December 2017, were enrolled in this study. The plasma D-D and FIB concentrations were measured every 8 hours during CDT. The D-D peak value, D-D rising speed, FIB dropping speed and the duration of D-D increase of each patient were calculated. The change regulations of D-D and FIB concentrations, and the correlations and linear relations among D-D peak value, D-D rising speed, FIB dropping speed and the duration of D-D increase were statistically analyzed. **Results** After CDT, excellent or good curative effect was achieved in 13 patients (13/18, 72%), and no severe bleeding complications occurred. If urokinase micropump injection velocity was kept constant during CDT, the D-D concentration was rising up first, then decreasing; FIB concentration showed continuous decline. When urokinase micropump injection velocity was halved, the falling speed of D-D concentration became slow, while FIB concentration was gradually rising. Statistical analysis showed that a positive correlation existed between D-D peak value and D-D rising speed (Pearson ratio=0.88, $P<0.01$), between

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.05.004

基金项目:上海市奉贤区科委科技发展基金(20160905)

作者单位:201499 上海交通大学附属第六人民医院南院介入科

通信作者:王永利 E-mail: yongliwang2008@163.com

D-D peak value and the duration of D-D increase (Pearson ratio=0.80, $P<0.01$), between D-D rising speed and the duration of D-D increase (Pearson ratio=0.62, $P=0.01$), as well as between D-D rising speed and FIB dropping speed (Pearson ratio=0.49, $P=0.04$), and no correlation existed between the duration of D-D increase and FIB dropping speed. **Conclusion** In the course of CDT for patients with acute LEDVT, the plasma D-D and FIB concentrations will change regularly, monitoring and analyzing the changes of D-D and FIB concentrations are helpful to improve the curative effect of CDT and reduce complications. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 421-425)

【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)年发病率约为 1/1 000^[1],严重影响人们健康。导管接触溶栓(CDT)具有较好疗效^[2-3],费用相对低廉,国内外多项临床指南均将其列为 LEDVT 主要治疗方式之一^[4-6]。文献报道 CDT 治疗过程中血浆 D-二聚体(D-dimer, D-D)浓度会发生规律性变化,认为其可作为一种监测指标用于指导溶栓药物应用^[7-8],但溶栓药物应用方法不尽相同。此外,本中心在临床实践中发现血浆纤维蛋白原(FIB)浓度随溶栓药物应用也会产生规律性变化。为进一步了解 D-D、FIB 在 CDT 治疗中变化规律,本研究分析既往采用 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 2016 年 12 月至 2017 年 12 月在上海交通大学附属第六人民医院南院治疗的 18 例急性 LEDVT 且排除其它部位血栓形成患者临床资料。其中男 8 例,女 10 例;年龄 26~78 岁,平均 48 岁;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。均排除 CDT 禁忌,排除肝炎、肝硬化、恶性肿瘤及肾功能异常等疾病。

1.2 研究器材

本研究应用器材主要包括 AXIOM Artis dTA 型 DSA 系统(德国 Siemens 公司)、M-Turbo 型便携式超声诊断系统(美国 SonoSite 公司)、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)以及血浆 D-D 检测试剂盒(免疫比浊法,日本积水医疗公司)、血浆 FIB 试剂盒(凝固法,德国 Siemens 公司)。

1.3 抗凝治疗

所有患者入院后即予抗凝药物,皮下注射低分子肝素(5 000 U/12 h),CDT 术中仍维持;术后口服华法林(2.5 mg/d),3 d 后停用低分子肝素,调整华法林用量并保持国际标准化比值(INR)在 2.0~3.0。抗凝治疗不少于 3 个月。

1.4 CDT 手术

术前行静脉 DSA 造影,置管前置入下腔静脉滤器。顺行置管时经患侧腘静脉或胫后静脉穿刺,逆行置管时经健侧股静脉或右侧颈静脉穿刺,血栓范围较长时导管置于血栓远心端。依据血栓范围选取合适长度 5 F UniFuse 灌注导管(美国 AngioDynamics 公司),置管完成后溶栓导管末端连接微量注射泵。溶栓药物尿激酶(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,经微量注射泵以 4 mL/h 速度经溶栓导管尾端持续泵入。

尿激酶用量调整:①FIB<1.5 g/L 时,尿激酶微泵速度减为 2 mL/h;②FIB<1.0 g/L 时若 D-D 仍较高且彩色超声复查血栓仍有较多残留,则保留导管暂停 CDT,待 FIB>1.5 g/L 后将尿激酶微泵速度减为 2 mL/h 继续 CDT。停止 CDT 指征:①治疗过程中出现出血并发症;②FIB<1.0 g/L 时 D-D 接近或低于溶栓前水平,且彩色超声复查血栓大部分溶解;③D-D 下降至溶栓前水平。停止 CDT 后复查造影并撤出溶栓导管。

1.5 标本收集与处理

分别于 CDT 术前、开始后每隔 8 h 和结束时抽取患者静脉血 1.8 mL,置入含 109 mmol/L 枸橼酸钠 0.2 mL 的真空采血管,随后以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆后送至全自动凝血分析仪检测血浆 D-D、FIB 浓度。

1.6 数据处理和疗效评价

按照 D-D、FIB 总体变化规律计算患者 D-D 峰值、上升速度、FIB 下降速度及 D-D 增高时间。D-D

峰值:CDT 中 D-D 最高值;D-D 上升速度=(D-D 峰值-CDT 前 D-D 值)/D-D 达峰值所需时间;FIB 下降速度=(CDT 前 FIB 值-FIB 最低值)/FIB 达最低值所需时间;D-D 增高时间即 D-D 增高后持续时间;CDT 开始至 D-D 值首次≤CDT 前 D-D 值所用时间。CDT 术后,根据体检和造影结果评价疗效,分为“优、良、中、差”等 4 个等级^[4]。

1.7 统计学处理

采用 SAS 9.3 软件对所有患者各时间点血浆 D-D、FIB 浓度进行统计学分析,不同时间点 D-D、FIB 浓度以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,折线图观察 D-D、FIB 变化趋势,两组数据检验分别用重复测量方差分析;进一步对 D-D 峰值、上升速度,FIB 下降速度及 D-D 增高时间等 4 个变量进行统计分析,绘制散点图观测各变量间关系,Pearson 法分析各变量间相关性,线性回归分析各变量间线性关系,R3.4.4 软件包中 Corrplot 函数绘制相关系数热力图。所有检验均为双侧, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

CDT 术后 18 例急性 LEDVT 患者中 13 例(72%)疗效评价为“优”或“良”,其中 6 例血栓完全溶解;4 例疗效“中”,1 例“差”。术中 1 例出现血尿,2 例发生穿刺点渗血,所有患者未发生严重出血并发症。血浆 D-D、FIB 浓度检测显示,D-D 浓度随时间增加显著上升,至 24 h 达峰,随后逐渐下降;FIB 浓度随时间增加显著下降,至 32 h 达谷底,随后缓慢上升(表 1,图 1)。总体上 D-D、FIB 浓度随时间变化,

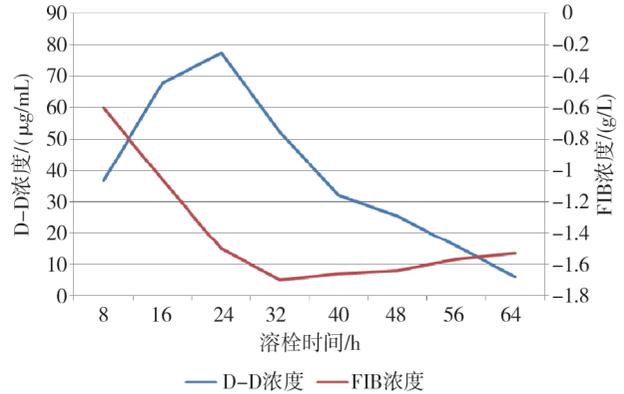


图 1 D-D、FIB 浓度随时间增加而变化

差异有显著统计学意义($P<0.01$)。

相关分析显示,除 D-D 增高时间与 FIB 下降速度间相关系数差异无统计学意义($P>0.05$)外,其它变量间相关系数差异均有统计学意义($P<0.05$)(图 2,表 2),均为正相关关系;其中 D-D 峰值与 D-D 上升速度间相关系数最高为 0.88,D-D 上升速度与 FIB 下降速度间相关系数最低为 0.49。回归分析显示,除 D-D 增高时间与 FIB 下降速度回归系数差异无统计学意义($P>0.05$)外,其它变量间回归系数差异均有统计学意义($P<0.05$)(图 3,表 3);其中 D-D 峰值每增加 1 个单位,D-D 上升速度增加 0.04(95%CI 0.03~0.05)个单位,D-D 增高时间增加 0.29(95%CI 0.18~0.40)个单位,FIB 下降速度增加 0.04(95%

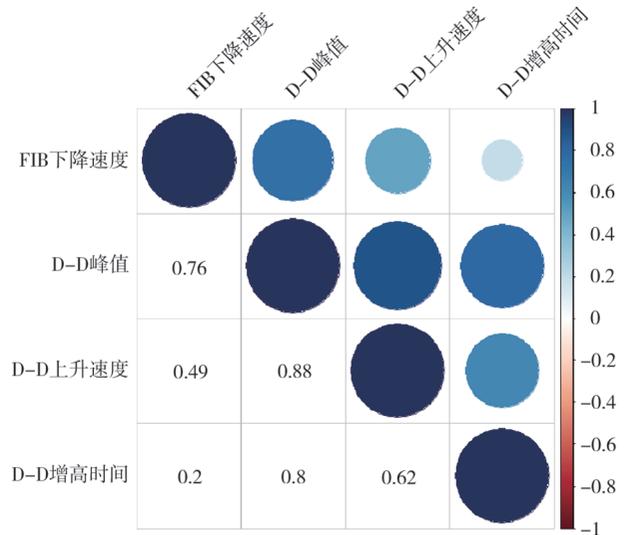


图 2 各变量间相关系数热力图

表 1 D-D、FIB 浓度变化规律 n=18

CDT/h	D-D 浓度/(μg/mL)	FIB 浓度/(g/L)
8	36.73±26.98	-0.60±0.46
16	68.05±58.95	-1.06±0.57
24	77.34±88.41	-1.50±0.78
32	52.11±60.47	-1.70±0.78
40	32.08±34.34	-1.66±0.84
48	25.47±38.93	-1.64±0.95
56	15.85±32.41	-1.57±0.93
64	6.03±11.32	-1.53±1.01
F 值	7.32	20.23
P 值	<0.01	<0.01

表 2 各变量间相关系数分析结果

变量参数	D-D 峰值	P 值	D-D 上升速度	P 值	D-D 增高时间	P 值	FIB 下降速度	P 值
D-D 峰值	1.00	-	0.88	<0.000 1	0.80	<0.000 1	0.76	<0.000 1
D-D 上升速度	0.88	<0.000 1	1.00	-	0.62	0.01	0.49	0.04
D-D 增高时间	0.80	<0.000 1	0.62	0.01	1.00	-	0.20	0.45
FIB 下降速度	0.76	<0.000 1	0.49	0.04	0.20	0.45	1.00	-

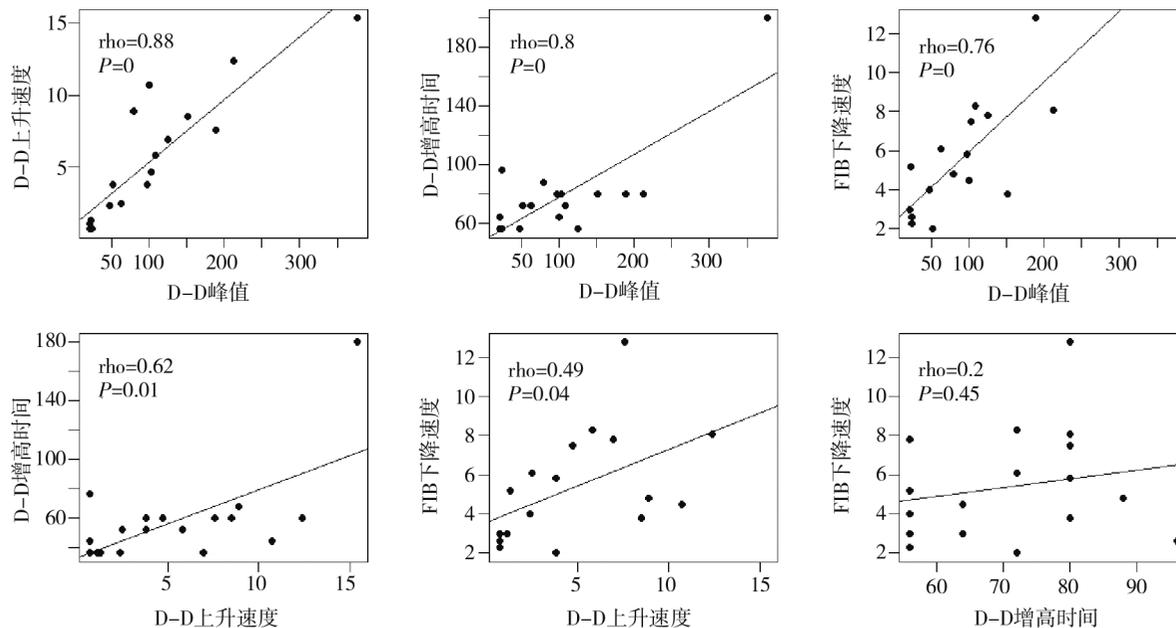


图 3 各变量间散点图

表 3 各变量间线性回归分析结果

因变量	自变量	回归系数	标准误	t 值	P 值
D-D 上升速度	D-D 峰值	0.04	0.01	7.55	0.00
D-D 增高时间	D-D 峰值	0.29	0.06	5.31	0.00
FIB 下降速度	D-D 峰值	0.04	0.01	4.46	0.00
D-D 增高时间	D-D 上升速度	4.61	1.45	3.17	0.01
FIB 下降速度	D-D 上升速度	0.37	0.17	2.20	0.04
FIB 下降速度	D-D 增高时间	0.04	0.06	0.78	0.45

CI 0.02~0.05)个单位;D-D 上升速度每增加 1 个单位,D-D 增高时间增加 4.61(95%CI 1.76~7.46)个单位,FIB 下降速度增加 0.37(95%CI 0.04~0.70)个单位。

3 讨论

CDT 治疗时尿激酶可使血栓中纤维蛋白裂解产生 D-D,亦能降解血循环中 FIB。作为纤维蛋白被纤溶酶裂解的特异性分子标志物,D-D 是血栓溶解的直接证据^[9]。本研究中 D-D 变化规律表现为先升高后降低(图 1)。D-D 升高的原理主要为,急性期血栓在与尿激酶作用后被快速溶解,纤维蛋白快速裂解产生 D-D,因此其快速升高。本研究认为 D-D 达峰后逐渐降低的主要原因,一是随着血栓溶解,静脉血流恢复通畅,泵入的尿激酶被血流快速带走,造成残余血栓周围尿激酶浓度下降,溶栓效率随之下降,故 D-D 呈下降趋势;二是 D-D 在体内不断代谢,如代谢量多于生成量,也会呈逐渐下降趋势。随着 D-D 下降,其数值逐渐趋于 CDT 前水平,并进一步趋于正常;因此 CDT 开始时观察 D-D 是否快速上升,有助于一定程度上预估治疗的有效性。对

于 D-D 符合快速上升后逐渐下降这一规律患者,通常提示 CDT 治疗有效;对于 D-D 没有快速上升患者,可能意味着 CDT 效果欠佳。

本研究结果显示 D-D 峰值、D-D 上升速度、D-D 增高时间三者间呈相关性(图 3),提示 CDT 治疗时若监测发现 D-D 以较快速度上升,意味着 D-D 所达峰越高,D-D 维持高值时间越长;分析其原因,三者关系可能与血栓量大小相关,患者血栓量越大,D-D 峰值、D-D 上升速度及 D-D 增高时间可能会大于血栓量较小患者。

FIB 由肝脏合成,是 CDT 治疗可能发生出血首选监测指标。CDT 时 FIB 被纤溶酶降解易引起出血,故其浓度低至 1.2~1.5 g/L 最为适宜,<1.0 g/L 为危险指标^[10]。国内《深静脉血栓形成诊断和治疗指南(第 3 版)》建议,溶栓时如患者 FIB<1.0 g/L 时需停药^[5]。尿激酶应用之初因其降解作用,FIB 表现为持续降低。本研究在 CDT 术中测得 12 例患者 FIB<1.5 g/L,为延长溶栓时间,遂选择将尿激酶剂量减半后继续溶栓,后续监测显示其中 10 例 FIB 呈上升趋势,2 例仍呈下降趋势,但下降速度明显低于尿激酶剂量减半前,总体上 FIB 呈先下降后上升趋势(图 1);而尿激酶减半后 FIB 变化趋势不同的原因,可能在于尿激酶减量后 FIB 降解量减少,若降解多于合成 FIB 仍保持下降,但下降速度可减慢,若合成多于降解,则 FIB 呈缓慢上升趋势。

本研究结果显示 D-D 上升速度与 FIB 下降速度呈正相关,FIB 下降速度与 D-D 峰值也具相关性

(图 3),这提示 D-D 上升速度越快说明血栓溶解越快,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;对 D-D 峰值较高患者需密切关注 FIB 下降速度,FIB 过快下降须警惕出血可能。

总之,CDT 术中监测 D-D、FIB 浓度并分析其变化规律,有助于更好地指导治疗,获得更好的溶栓效果,减少并发症。

[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*, 2016, 115: 652-657.
- [4] 中国医师协会介入医师分会,中华医学会放射学分会介入专业委员会,中国静脉介入联盟.下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识(第 2 版)[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98: 1813-1821.
- [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[J]. *中华普通外科杂志*, 2008, 23: 235-238.
- [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] 王淑娟.溶栓疗法及其实验室监测[J]. *中华检验医学杂志*, 1997, 20: 245-248.
- [10] 蔡晓红,王鸿利,王学峰.抗凝与溶栓治疗的实验室监测及其应用评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2006, 27: 27-29.

(收稿日期:2018-07-17)

(本文编辑:边 倍)

·病例报告 Case report·

经 TIPS 途径治疗急性肠系膜上静脉血栓 1 例

袁 冰, 张金龙, 王茂强, 袁 凯, 付金鑫, 王修琪

【关键词】 急性肠系膜上静脉血栓; 诊断; 介入治疗

中图分类号:R473.6 文献标志码:D 文章编号:1008-794X(2019)-05-0425-03

Successful treatment of acute superior mesenteric venous thrombosis with percutaneous catheter - directed thrombolysis via TIPS route: report of one case YUAN Bing, ZHANG Jinlong, WANG Maoqiang, YUAN Kai, FU Jinxin, WANG Xiuqi. *Department of Interventional Radiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China*

Corresponding author: WANG Maoqiang, E-mail: wangmq@vip.sina.com (J Intervent Radiol, 2019, 28: 425-427)

【Key words】 acute superior mesenteric venous thrombosis; diagnosis; interventional therapy

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.05.005

基金项目:军队“十二五”科技计划重点项目(BWS11J028)

作者单位:100853 北京 解放军总医院介入放射科(袁 冰、王茂强、袁 凯、付金鑫、王修琪);南开大学医学院(张金龙)

通信作者:王茂强 E-mail: wangmq@vip.sina.com