

• 血管介入 Vascular intervention •

AngioJet 机械吸栓联合导管接触溶栓与单纯导管接触溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成的 meta 分析

徐一丁, 胡 波, 仲斌演, 王孝运, 倪才方, 杨 超, 段鹏飞

【摘要】 目的 比较 AngioJet 机械抽吸血栓(PMT)联合导管接触溶栓(CDT)与单纯 CDT 治疗急性下肢深静脉血栓形成(LEDVT)的效果。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方和维普数据库,2 名研究人员采用 RevMan5.3 软件对建库至 2019 年 6 月的 PMT 联合 CDT 与单纯 CDT 治疗急性 LEDVT 的研究文献进行独立筛选、提取数据、评价纳入文献质量,并作 meta 分析。**结果** 共 10 篇文献纳入 meta 分析,结果显示 PMT 联合 CDT 治疗的有效血栓清除率($OR=2.29, 95\%CI=1.19\sim4.41$)、溶栓时间($OR=-20.75, 95\%CI=-37.72\sim-3.79$)、尿激酶用量($OR=-108.16, 95\%CI=-128.22\sim-88.10$)、住院时间($OR=-2.37, 95\%CI=-3.56\sim-1.19$)和随访 12 个月时 Villalta 评分($OR=-1.72, 95\%CI=-2.95\sim-0.50$)与单纯 CDT 相比,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组间小出血事件发生率($OR=0.80, 95\%CI=0.38\sim1.68$)、静脉瓣膜损伤事件发生率($OR=0.62, 95\%CI=0.29\sim1.31$) 差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** AngioJet 机械抽吸血栓联合 CDT 与单纯 CDT 相比,能更有效地清除血栓,减少尿激酶用量,缩短溶栓时间和住院时间,减少血栓后综合征(PTS)严重程度,不会增加出血并发症发生率和对静脉瓣膜产生负面影响。

【关键词】 AngioJet 机械抽吸血栓; 导管接触溶栓; 下肢深静脉血栓形成; meta 分析

中图分类号:R654.4 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-09-0888-06

AngioJet mechanical thrombectomy combined with catheter-directed thrombolysis versus simple catheter-directed thrombolysis for acute lower extremity deep venous thrombosis: a meta-analysis

XU Yiding, HU Bo, ZHONG Binyan, WANG Xiaoyun, NI Caifang, YANG Chao, DUAN Pengfei.
Department of Vascular and Thyroid Surgery, First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong Province 528000, China

Corresponding author: DUAN Pengfei, E-mail: dpf621@126.com; YANG Chao, E-mail: yangchaojr@163.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical effect of AngioJet mechanical thrombectomy (PMT) combined with catheter-directed thrombolysis (CDT) with that of simple CDT in treating acute lower extremity deep venous thrombosis (LEDVT). **Methods** Computer retrieval of PubMed, Cochrane Library, CNKI, Wanfang and VIP data bases was conducted to collect all randomized controlled trials (RCTs) concerning PMT plus CDT versus simple CDT for the treatment of acute LEDVT. The retrieval time was from the establishment of each data base to June 2019. By using software of RevMan5.3, two researchers independently screened the literature, extracted the data, evaluated the quality of the academic articles included in this study, and carried out meta-analysis. **Results** A total of 10 RCTs were included in this meta-analysis. Meta-analysis showed that statistically significant differences in the effective thrombus clearance rate ($OR=2.29, 95\%CI=1.19-4.41$), the thrombolysis time ($OR=-20.75, 95\%CI=-37.72$ to -3.79), the dosage of urokinase ($OR=-108.16, 95\%CI=-128.22$ to -88.1), the hospitalization time ($OR=-2.37, 95\%CI=-3.56$ to -1.19), and the Villalta score at 12-month postoperative follow-up examination ($OR=-1.72, 95\%CI=-2.95$ to -0.50) existed between PMT plus CDT group and simple CDT group ($P<0.05$ in all). No statistically significant differences in the incidence of minor bleeding events ($OR=0.80, 95\%CI=0.38-1.68$) and the incidence of venous valve injury ($OR=0.62,$

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.09.007

作者单位: 528000 广东 佛山市第一人民医院血管甲状腺外科(徐一丁);苏州大学附属第一医院介入血管科(胡 波、仲斌演、王孝运、倪才方、杨 超、段鹏飞)

通信作者: 段鹏飞 E-mail: dpf621@126.com 杨 超 E-mail: yangchaojr@163.com

95%CI=0.29-1.31) existed between the two groups ($P>0.05$ in both). **Conclusion** Compared with simple CDT, AngioJet PMT combined with CDT can more effectively remove thrombus, reduce urokinase dosage, shorten thrombolysis time and hospitalization days, and reduce the severity of post-thrombotic syndrome (PTS), besides, it will not increase the incidence of bleeding complications or produce negative impact on the venous valve. (J Intervent Radiol, 2020, 29:888-893)

【Key words】 AngioJet mechanical thrombectomy; catheter-directed thrombolysis; lower extremity deep venous thrombosis; meta-analysis

下肢深静脉血栓形成(lower extremity deep venous thrombosis, LEDVT)急性期血栓脱落可导致严重肺栓塞(PE),同时随着血栓对静脉瓣膜的破坏和损伤,可发生严重影响生活质量的血栓后综合征(PTS)。经皮机械清除血栓(percutaneous mechanical thrombectomy, PMT)和导管接触溶栓(CDT)是近年来常用的两种治疗 LEDVT 方法。虽有少许临床报道 PMT 和 CDT 治疗 LEDVT 单一疗效和两种疗效对比研究^[1],但尚无大样本、高质量随机对照试验(RCT)研究报道。本 meta 分析旨在对比 PMT 联合 CDT 和单纯 CDT 治疗 LEDVT 的疗效,为临床治疗决策提供参考。

1 材料与方法

1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方和维普数据库中 PMT 联合 CDT 与单纯 CDT 对比治疗急性 LEDVT 的文献,时间自建库至 2019 年 6 月。由 2 名研究人员独立筛选文献、提取数据和对纳入文献进行质量评价。检索关键词英文文献为:percutaneous mechanical thrombectomy, mechanical thrombectomy, Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis, catheter directed thrombolysis, PMT, CDT, AngioJet, deep vein thrombosis, DVT, 中文文献为:AngioJet、CDT、PMT、置管溶栓、经皮机械性血栓清除、深静脉血栓、DVT。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究类型为随机对照或非随机对照临床研究;②研究对象为临床确诊的急性 LEDVT 患者,分别接受 PMT 联合 CDT 和单纯 CDT 治疗;③文章设计严谨,数据明确;④研究观察指标相近,各指标单位相同;⑤公开发表的全文文献。排除标准:①无法检索到全文的文献;②综述性文献;③重复发表的文献;④会议或学位论文性文献;⑤无对照组文献;⑥无明确观察标准或观察标准不一致,且无法转换的文献。

1.3 干预措施和结局指标

干预措施:AngioJet 机械抽吸血栓联合 CDT

(PMT 组)和单纯 CDT(CDT 组),其余方法两组均相同。结局指标:①有效血栓清除率;②溶栓时间;③尿激酶用量;④住院时间;⑤小出血事件发生率;⑥静脉瓣膜损伤事件发生率;⑦随访 12 个月时 Villalta 评分。

1.4 数据提取与文献质量评价

由 2 名研究者严格按照纳入标准与排除标准独立筛选文献、提取数据;根据 Newcastle-Ottawa 量表(NOS)标准评价纳入文献质量;如遇分歧,通过讨论解决,必要时第 3 位研究者参与解决。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析,结果用比值比(OR)及其 95%置信区间(CI)描述,根据森林图中的 I^2 数值大小判断各研究间异质性, $I^2<50\%$ 表明各研究间同质性好,采用固定效应模型,反之采用随机效应模型, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

共纳入 10 篇文献(机械性清除血栓装置均为 AngioJet 装置),其中英文 6 篇^[1-6],中文 4 篇^[7-10];共有 543 例患者,其中 PMT 组 274 例,CDT 组 269 例。文献筛选与检索流程见图 1。

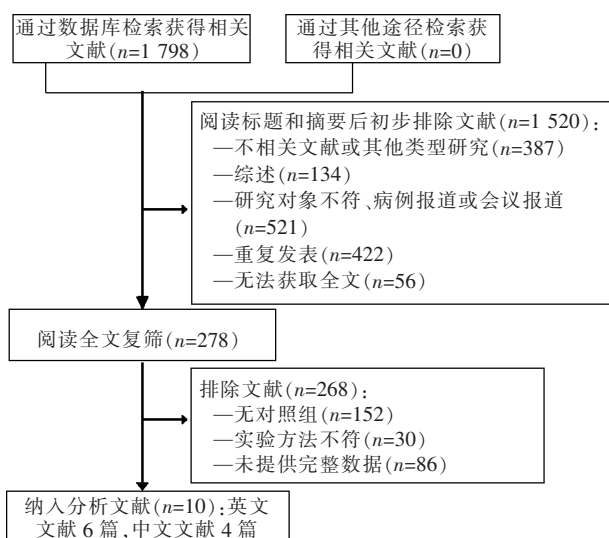


图 1 文献筛选与检索流程图

2.2 纳入文献情况和偏倚风险

纳入文献基本特征、研究方法和质量风险见表 1, 偏倚风险见图 2。

表 1 纳入文献基本情况

作者	PMT 组/n	CDT 组/n	结局指标	NOS 评分
Kuo 等(2017) ^[3]	30	31	①③④⑥⑦	8
Vogel 等(2012) ^[4]	49	20	⑥	7
Huang 等(2015) ^[5]	16	18	①⑤⑦	8
Lin 等(2006) ^[11]	52	46	①④⑤	7
Trabal 等(2008) ^[6]	22	21	①②⑤	8
Kim 等(2006) ^[2]	19	26	①②⑤	7
黄宝俊等(2019) ^[7]	21	31	①②③④⑤	7
毛茅等(2018) ^[8]	18	20	②③④⑤	8
刘凯等(2016) ^[10]	23	32	③④⑤	7
刘磊等(2016) ^[9]	24	24	①②③④	6

①有效血栓清除率; ②溶栓时间; ③尿激酶用量; ④住院时间; ⑤小出血事件发生率; ⑥静脉瓣膜损伤事件发生率; ⑦随访 12 个月时 Villalta 评分

2.3 Meta 分析结果

有效血栓清除率共纳入 7 项研究, 固定效应模型 meta 分析结果显示, PMT 组与 CDT 组相比, 具有较高的血栓清除率 ($OR=2.29, 95\%CI=1.19\sim4.41, P=0.01$), 见图 3。

溶栓时间共纳入 3 项研究, 随机效应模型 meta 分析结果显示, PMT 组与 CDT 组相比, 能缩短溶栓时间 ($OR=-20.75, 95\%CI=-37.72\sim-3.79, P=0.02$), 见图 4。

尿激酶用量共纳入 5 项研究, 随机效应模型 meta 分析结果显示, PMT 组与 CDT 组相比, 能减少尿激酶用量 ($OR=-108.16, 95\%CI=-128.22\sim-88.10, P<0.01$), 见图 5。

住院时间共纳入 5 项研究, 随机效应模型 meta 分析结果显示, PMT 组与 CDT 组相比, 能缩短住院时间 ($OR=-2.37, 95\%CI=-3.56\sim-1.19, P<0.01$), 见图 6。

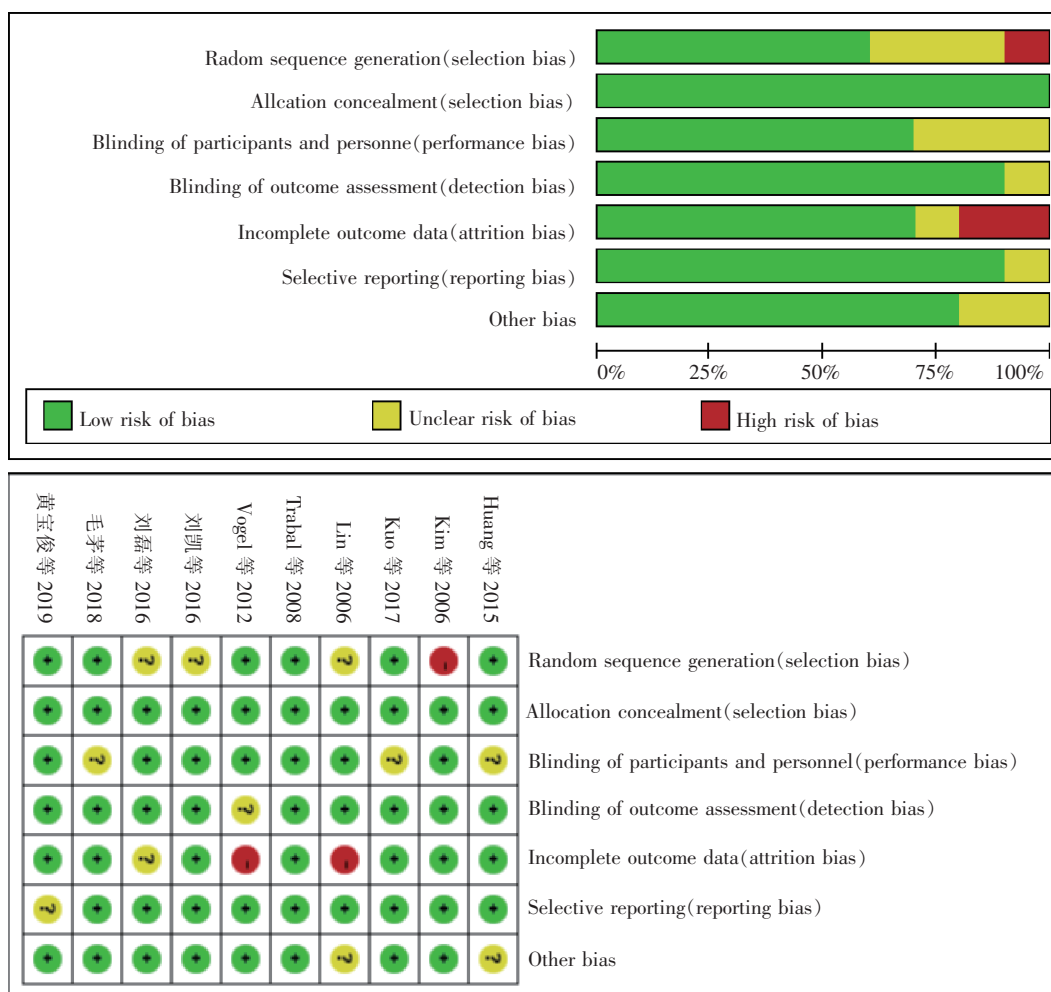


图 2 纳入文献偏移风险图

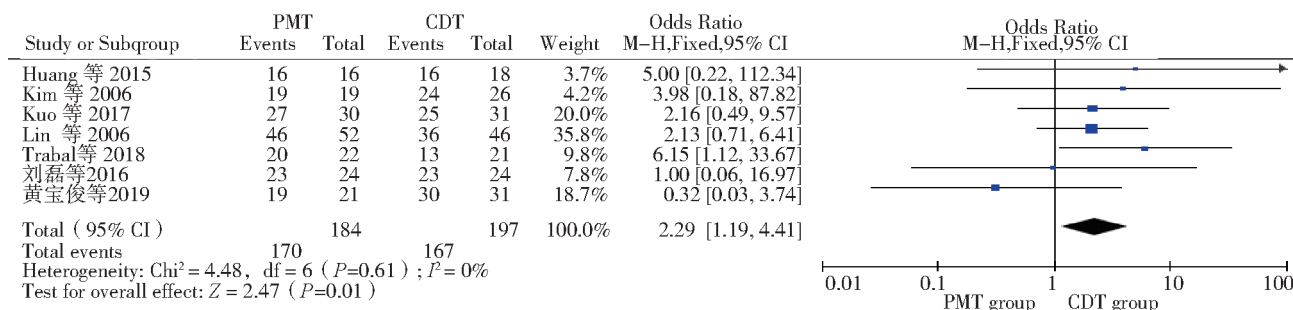


图 3 两组有效血栓清除率对比分析森林图

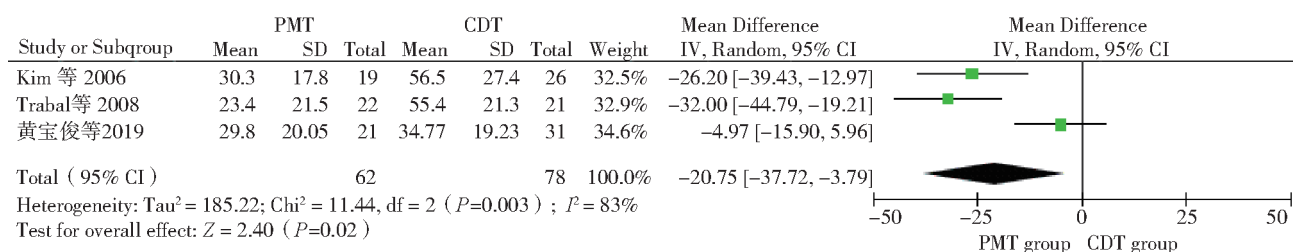


图 4 两组溶栓时间对比分析森林图

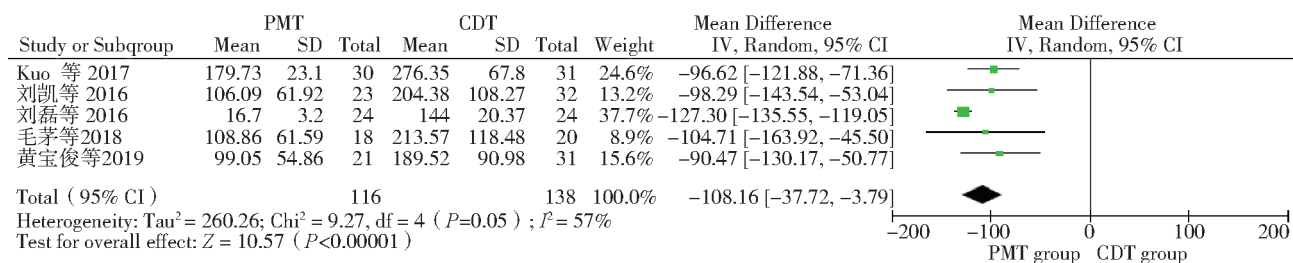


图 5 两组尿激酶用量对比分析森林图

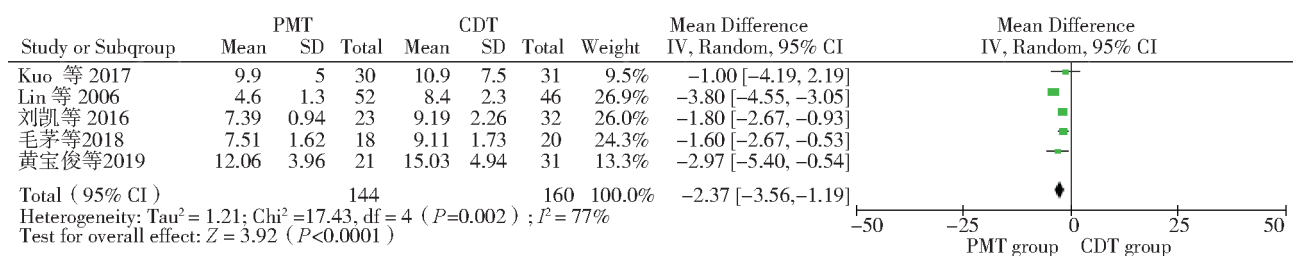


图 6 两组住院时间对比分析森林图

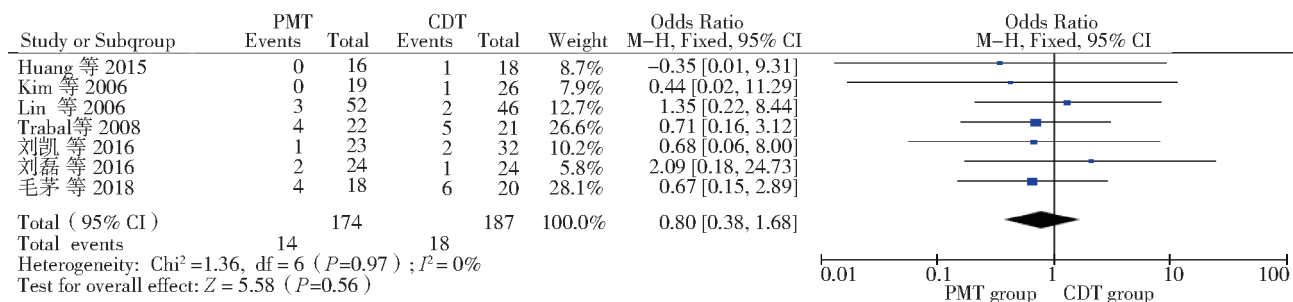


图 7 两组小出血事件发生率对比分析森林图

小出血事件发生率共纳入 7 项研究,固定效应模型 meta 分析结果显示,两组小出血事件发生率

差异无统计学意义 ($OR = 0.80$, $95\%CI = 0.38 \sim 1.68$, $P = 0.56$),见图 7。

静脉瓣膜损伤事件发生率共纳入 2 项研究,固定效应模型 meta 分析结果显示,两组静脉瓣膜损伤事件发生率差异无统计学意义($OR=0.62, 95\% CI=0.29\sim 1.31, P=0.21$),见图 8。

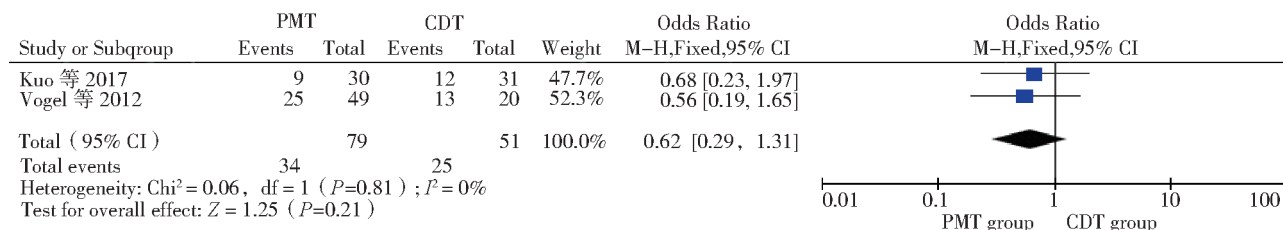


图 8 两组静脉瓣膜损伤事件发生率对比分析森林图

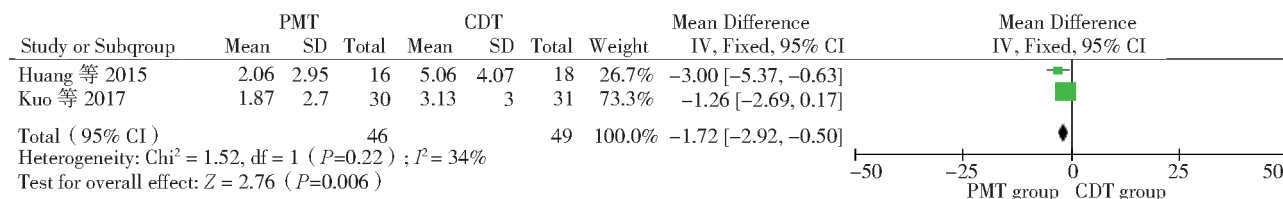


图 9 两组随访 12 个月时 Villalta 评分对比分析森林图

2.4 发表偏倚评估

由于 meta 分析各研究终点纳入文献均不足 10 篇,以漏斗图评估各研究终点事件的发表偏倚可信度和效应度有限,故未就发表偏倚进行评估。

3 讨论

深静脉血栓的基本治疗为抗凝。根据美国胸科医师学会指南,在无肝素诱导的血小板减少症情况下,对近端 LEDVT 患者应给予低分子肝素抗凝治疗,以预防 PE 和 LEDVT 复发^[11-12]。然而尽管经过标准抗凝治疗,2 年内仍有 20%~50% LEDVT 患者会发展成 PTS^[13-14]。美国血管外科学会和美国静脉论坛临床实践指南建议,早期清除血栓有利于降低 PTS 发生率^[15]。CDT 作为治疗深静脉血栓常用方法,证据表明可快速清除血栓,降低血栓复发和 PTS 发生率,其缺点为住院时间较长,有潜在的脑出血和大出血等风险^[16-18]。近年来临床研究已证明 PMT 治疗 LEDVT 的安全性和有效性^[19],但目前尚无 PMT 联合 CDT 和单纯 CDT 治疗 LEDVT 安全性和有效性的大型临床对比研究报道。本文纳入国内外 10 项病例对照研究共 543 例患者,综合对比 PMT 联合 CDT 和单纯 CDT 治疗 LEDVT 的安全性和有效性。

AngioJet 机械清除血栓装置是通过伯努利工作原理发挥流体力学机械性抽吸血栓功能,在喷注溶栓药物的同时对血栓进行抽吸,达到快速有效地清除血栓的目的,大大减少血栓负荷量;对残余血栓

随访 12 个月时 Villalta 评分共纳入 2 项研究,固定效应模型 meta 分析结果显示,PMT 组与 CDT 组相比,能降低 Villalta 评分($OR=-1.72, 95\% CI=-2.95\sim -0.50, P=0.006$),见图 9。

继续予以 CDT,既可减少溶栓药物尿激酶用量,又可缩短溶栓时间和住院时间,减少潜在的大量溶栓药物所致出血并发症风险,改善患者预后。本 meta 分析结果显示 PMT 联合 CDT 较单纯 CDT 能够更有效地清除血栓($P=0.01, I^2=0\%$),减少尿激酶用量($P<0.01, I^2=57\%$),缩短溶栓时间($P=0.02, I^2=83\%$)和住院时间($P<0.01, I^2=77\%$);结果证实 PMT 治疗 LEDVT 安全有效,应用前景良好。

本文纳入的 10 项研究中,有 2 项研究记录有随访时 Villalta 评分结果,2 项研究记录有静脉瓣膜损伤事件发生率并分别随访 24 个月、44 个月^[3,4]。目前对 PTS 诊断和严重程度评估和分级多采用 Villalta 评分。PTS 病因和严重程度与血栓清除率、静脉阻塞程度和静脉瓣膜损伤密切相关。本 meta 分析结果显示 PMT 组与 CDT 组相比能降低 Villalta 评分($P=0.006, I^2=34\%$),但两组静脉瓣膜损伤事件发生率差异无统计学意义($P=0.21, I^2=0\%$)。一项 ATTRACT 临床试验研究结果表明,PMT 治疗 LEDVT 与单纯抗凝相比并不能降低轻度 PTS 发生率,但较之能降低中重度 PTS 发生率^[20]。本 meta 分析结果与 ATTRACT 研究结果一致。此外,Kuo 等^[3]研究中 7 例 PTS 患者均存在静脉阻塞,但仅 50% 患者存在瓣膜功能不全。分析其可能原因:①瓣膜功能不全是由静脉流出梗阻所致;②瓣膜功能不全并非导致 PTS 的主要原因。因此,本 meta 分析结果表明 PMT 能降低 PTS 严重程度,但并不会对静脉瓣

膜产生负面影响。但本 meta 分析纳入研究较少,静脉瓣膜功能多采用静脉超声评估,缺乏相关分子生物学指标进行量化检测,可能导致结果有偏差。后续还需大样本随机对照研究进一步验证。

关于安全性评估,由于本 meta 分析纳入文献中随访数据不完全等,仅对小出血事件发生率进行统计,结果表明 PMT 组与 CDT 组小出血事件发生率差异无统计学意义($P=0.56, I^2=0\%$)。小出血事件多为穿刺点周围渗血和瘀斑形成,一般予以对症处理便能自行缓解。对于脑出血、消化道等重要脏器出血事件,理论上因 CDT 尿激酶用量大、溶栓时间长等,发生大出血概率较大,但目前尚无大样本数据对比两者有无差异。因此,临床上对溶栓患者需密切监测血红蛋白和凝血功能,以降低大出血事件发生概率。

综上所述,AngioJet 机械抽吸血栓联合 CDT 治疗 LEDVT 与单纯 CDT 相比,能更有效地清除血栓,减少尿激酶用量、缩短溶栓时间和住院时间,减少 PTS 严重程度,不会增加出血并发症发生率和对静脉瓣膜产生负面影响。但鉴于纳入研究较少,部分文献质量偏低,样本量较少,存在选择性偏倚、发表偏倚和多种混杂因素的影响,仍需开展多中心、大样本、开放性、高质量随机对照研究,以进一步对比 PMT 联合 CDT 与单纯 CDT 治疗 LEDVT 的安全性和有效性,从而更有说服力地为临床治疗 LEDVT 提供决策参考。

[参考文献]

- [1] Lin PH, Zhou W, Dardik A, et al. Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis[J]. Am J Surg, 2006, 192: 782-788.
- [2] Kim HS, Patra A, Paxton BE, et al. Adjunctive percutaneous mechanical thrombectomy for lower-extremity deep vein thrombosis: clinical and economic outcomes[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 1099-1104.
- [3] 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.
- [4] Vogel D, Walsh ME, Chen JT, et al. Comparison of vein valve function following pharmacomechanical thrombolysis versus simple catheter -directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis[J]. J Vasc Surg, 2012, 56: 1351-1354.
- [5] Huang CY, Hsu HL, Kuo TT, et al. Percutaneous pharmacomechanical thrombectomy offers lower risk of post - thrombotic syndrome than catheter -directed thrombolysis in patients with acute deep vein thrombosis of the lower limb[J]. Ann Vasc Surg, 2015, 29: 995-1002.
- [6] Tratal JL, Comerota AJ, Laporte FB, et al. The quantitative benefit of isolated, segmental, pharmacomechanical thrombolysis (ISPMT) for iliofemoral venous thrombosis[J]. J Vasc Surg, 2008, 48: 1532-1537.
- [7] 黄宝骏, 杨澄宇, 骆曦图, 等. AngioJet 机械吸栓联合接触性溶栓治疗下肢深静脉血栓的近期疗效[J]. 广东医学, 2019, 40: 366-369.
- [8] 毛 茅, 李春孟. AngioJet 血栓抽吸系统治疗下肢深静脉血栓的效果观察[J]. 浙江医学, 2018, 40: 2698-2770.
- [9] 刘 磊, 冯家焯, 王宏飞, 等. 下肢深静脉血栓形成的 AngioJet 机械吸栓与置管溶栓的对比研究[J]. 中华血管外科杂志, 2016, 1: 22-25.
- [10] 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.
- [11] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Introduction to the ninth edition antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): 48S-52S.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, et al. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016, 41: 144-153.
- [15] 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.
- [16] Vedantham S. Catheter - directed thrombolysis for deep vein thrombosis[J]. Curr Opin Hematol, 2010, 17: 464-468.
- [17] Ruiz -Bailen M, Brea -Salvago JF, De Hoyos EA, et al. Post -thrombolysis intracerebral hemorrhage: data from the Spanish Register ARIAM[J]. Crit Care Med, 2005, 33: 1829-1838.
- [18] Comerota AJ. Randomized trial evidence supporting a strategy of thrombus removal for acute DVT[J]. Semin Vasc Surg, 2010, 23: 192-198.
- [19] 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.
- [20] 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.

(收稿日期:2019-09-05)

(本文编辑:边 佳)