文章编号:1000-5404(2010)17-1887-04

论著

下腔静脉滤器植入及导管溶栓在下肢深静脉血栓形成治疗中的应用

张青云[1],高建国[1],陈 泳[1],张 弘[1],张琳娜[1],耿艳侠[1],高 畅[1],李 平[1],杨 植[1],张小明[2] (067000 河北 承德,承德医学院附属医院血管外科[1];100044 北京,北京大学人民医院血管外科[2])

【摘要】 目的 探讨下腔静脉滤器植入及导管溶栓治疗下肢深静脉血栓形成的临床疗效。方法 收集 42 例我科 2008 年 6 月至 2010 年 1 月住院的急性下肢深静脉血栓形成患者,其中男性 20 例,女性 22 例,年龄 22 ~ 79(48 ± 15)岁。依就诊先后顺序随机分为 3 组(n = 14):A 组,下腔静脉滤器保护下全身溶栓、抗凝治疗;B 组,下腔静脉滤器保护下,经溶栓导管溶栓、抗凝治疗;C 组,抗凝治疗。以肢体周径差、血栓溶解程度,介入治疗并发症及肺栓塞发生情况为指标评价近期疗效,半年后随访。结果 各组健、患肢周径差值均减小,B 组患肢肿胀消退较 A、C 组快(P < 0.01)。B 组血栓完全消失 5 例(35.71%),与 A、C 两组比较,溶栓疗效显著(P < 0.01)。B 组尿激酶用量(1.56 ± 5.80) × 10^6 U,较 A 组[(3.06 ± 8.24) × 10^6 U]明显减少(P < 0.01)。A 组出现肉眼血尿、滤器移位各 1 例,C 组出现肺栓塞 1 例。34 例患者取得随访,随访 6 ~ 18 个月。无滤器移位及血栓形成。B 组中仅 1 例出现下肢深静脉功能不全症状。结论 下腔静脉滤器植入结合导管溶栓治疗下肢深静脉血栓形成疗效显著,安全性高。

【关键词】 下腔静脉滤器;深静脉血栓形成;导管溶栓;尿激酶;肺栓塞
【中图法分类号】 R364.15;R543.6;R45 **【文献标志码】** A

Application of inferior vena cava filter placement and catheter-guided thrombolysis in treatment of deep venous thrombosis in lower extremities

Zhang Qingyun[1], Gao Jianguo[1], Chen Yong[1], Zhang Hong[1], Zhang Linna[1], Geng Yanxia[1], Gao Chang[1], Li Ping[1], Yang Zhi[1], Zhang Xiaoming[2] ([1]Department of Vascular Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei Province, 067000; [2]Department of Vascular Surgery, People's Hospital of Peking University, Beijing, 100044, China)

【Abstract】 **Objective** To study the efficacy of inferior vena cava filter (IVCF) placement and catheter-guided thrombolysis on deep venous thrombosis (DVT) in lower extremities. **Methods** Forty-two patients with acute DVT in lower extremities (20 males and 22 females) at the age of 22 – 79 years (mean 48 ± 15 years) admitted to our department from June 2008 to January 2010, were randomly divided into groups A, B and C in the order of their admission time, 14 patients in each group. Patients in group A received systemic thrombolysis and anticoagulation therapy after IVCF placement. Patients in group B underwent anticoagulation therapy and catheter-guided thrombolysis after IVCF placement. Patients in group C received only anticoagulation therapy. **Results** The difference was reduced in circumference of healthy and affected lower extremities after treatment. The resolution time of swelling in affected extremity was shorter in group B than in groups A and C (P < 0.01). The thrombi were completely disappeared in 5 patients (38.71%) of group B. The resolution time of thrombi was shorter in group B than in groups A and C (P < 0.01). The mean dose of urokinase used in group B was (1.56 ± 5.80) × 10^6 units, which was significantly lower than that used in group A (P < 0.01). Gross hematuria was observed in 1 patient and displacement of IVCF occurred in 1 patient of group A, respectively. Pulmonary embolism (PE) occurred in 1 patient of group C. Thirty-four patients were followed up for 6 – 18 months, during which no PE and displacement of IVCF were found, except for deep vein dysfunction in lower extremities of 1 patient in group B. **Conclusion** IVCF placement and catheter-guided thrombolysis are a safe and effective procedure for acute DVT in lower extremities.

【Key words】 inferior vena cava filter; deep venous thrombosis; catheter-guided thrombolysis; urokinase; plmonary embolism

Corresponding author: Zhang Qingyun, Tel: 86-314-2279493, E-mail: zhangqingyun321@yahoo.com.cn

【通信作者】 张青云,电话:(0314)2279493,E-mail:zhangqingyun321@yahoo.com.cn

下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT)为临床常见的血管性疾病,发病率呈上升趋势。早期由于血栓的脱落可导致肺栓塞(pulmonary embolism,PE)[1]危及患者生命,远期的并发症如静脉血栓后综合征(post-thrombotic syndrome,PTS),慢性血栓性肺动脉高压等亦严重影响人们的工作和生活质量。近年来,下腔静脉滤器(inferior vena cava filter,IVCF)植入及导管直接溶栓等方法在下肢DVT治疗中的应用日臻成熟[2,3]。现对我科室自2008年6月至2010年1月收治住院的42例急性下肢DVT患者,采用不同治疗方法的对比研究报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008年6月至2010年1月,承德医学院附属医院血管外科收治住院的急性下肢DVT患者42例。其中男性20例,女性22例,年龄22~79(48±15)岁。左下肢32例,右下肢10例。所有患者入院前均没有进行充分的抗凝或溶栓治疗。发病时间≤7d,无溶栓、抗凝治疗禁忌证。治疗前患肢均出现肿胀、肌肉张力较高,皮温高等临床表现。入院后均经静脉造影检查,明确均为单侧中央型髂-股静脉血栓形成。依就诊先后顺序随机分为A、B、C 3组,每组14例。A组行下腔静脉滤器植入后,辅以溶栓、抗凝治疗;B组行下腔静脉滤器植入结合导管溶栓、抗凝治疗。C组为单纯抗凝治疗。3组临床资料差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。见表1。

表1 各组患者治疗前临床资料比较($n=14$)

组别	年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	性别(例) 男	女	患病肢体(例) 左	右	健、患肢周径最初差值(cm,$\bar{x}\pm s$)	发病时间(d,$\bar{x}\pm s$)
A组	50.21±13.26	7	7	10	4	6.01±1.65	3.93±1.69
B组	46.07±16.72	7	7	11	3	5.97±1.33	3.21±1.63
C组	46.36±16.06	6	8	11	3	5.96±1.31	4.21±1.85

1.2 治疗方法

1.2.1 A组下腔静脉滤器植入及溶栓、抗凝治疗 12例患者经健侧股静脉植入永久性IVCF。IVCF应放置在右肾静脉开口下方0.5~1.0 cm处。其余2例经右颈内静脉植入临时性IVCF。术后经患侧浅静脉法溶栓治疗。静脉滴注尿激酶(30~60)×10^4 U/d,每天监测凝血时间,纤维蛋白原数值。纤维蛋白原<1 g/L者停药,尿激酶总量为300×10^4 U。同时抗凝治疗。控制(prothrombin,PT)较正常参照值延长1.5~2.5倍,国际标准化比值(international normalized ratio,INR)在2~3之间。

1.2.2 B组下腔静脉滤器植入结合导管溶栓、抗凝治疗 14例患者经健侧股静脉植入永久性IVCF,术中交换溶栓导管,行患侧导管溶栓,尽量将导管侧孔段放置于血栓静脉远端。术中经溶栓导管推入尿激酶(20~30)×10^4 U,术后经溶栓导管持续推注尿激酶(30~60)×10^4 U/d,溶栓期间,监测凝血功能。每48小时经溶栓导管造影,观察溶栓效果,调整导管顶端位置。置管溶栓结束指征:纤维蛋白原<1 g/L;2次造影提示溶栓无进展。拟定置管时间平均为5 d。同时抗凝治疗。

1.2.3 C组抗凝治疗 绝对卧床,患肢制动抬高。应用抗凝治疗,监测凝血指标。

1.3 近期效果评价

健、患侧周径差值:测量各组健、患肢髌上15 cm周径差值,初始值(A0、B0、C0)和治疗14 d后健、患侧周径差值(A1、B1、C1)作为统计指标。

各组静脉造影图像与治疗开始时比较,根据溶栓结果分为3级:Ⅰ级:血栓完全溶解;Ⅱ级:50%~99%血栓溶解;Ⅲ级:<50%的血栓溶解。

对所有患者肢体肿胀情况;PE发生情况等进行评估;所有IVCF植入患者行腹部X线检查,下腔静脉彩超检查。观察有无滤器移位、血栓形成等。

1.4 随访

所有患者出院后嘱患肢使用弹力袜,均口服华法林药物继续抗凝治疗。随访6~18个月。观察临床症状改善情况:患肢有无肿胀,浅静脉曲张等静脉功能不全表现。永久性IVCF植入患者远期并发症,PE发生情况。

1.5 统计学分析

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用单因素方差分析及配对t检验分析。计数资料选择χ^2检验(Chi-square test)及确切概率法。等级资料选择秩和检验(Kruskal-Wallis),对于有统计学意义的资料均做相应的两两比较。所有资料的统计分析采用SPSS 13.0统计软件(秩和检验的两两比较采用手工计算)。

2 结果

2.1 肢体肿胀情况的观察

入院时测量周径初始差值(A0、B0、C0)分别为:(6.01±1.65)、(5.97±1.33)、(5.96±1.31) cm。14 d后健、患肢周径差值(A1、B1、C1)分别为:(2.72±0.87)、(1.97±0.78)、(3.73±0.95) cm。各治疗组肢体肿胀症状均有减轻($P<0.01$)。各组之间两两比较,差异有统计学意义($P<0.01$),B组与其他两组比较,患肢肿胀消退明显($P<0.01$)。

2.2 血栓溶解度的观察

A组患者静脉造影提示:血栓完全溶解1例(7.14%),部分溶解4例(28.57%),无效9例(64.29%)。B组患者平均置管时间为(4.43±0.85) d,造影提示:血栓完全溶解5例(35.71%),部分溶解7例(50.00%),无效2例(14.29%),2例无效患者经再次造影证实为髂静脉狭窄,接受髂静脉球囊扩张支架置入术。C组血栓部分溶解4例(28.57%),无效10例(71.43%)。B组血栓完全溶解度与其余两组之间比较,差异具有统计学意义($P<0.01$)。A、C两组之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

A组尿激酶用量(3.06±8.24)×10^6 U。B组尿激酶用量(1.56±5.80)×10^6 U,两组之间比较,差异具有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 治疗近期并发症的观察

所有IVCF植入患者未出现PE。A组1例临时IVCF植入患者术后出现IVCF移位,1例患者出现肉眼血尿。C组1例患

者治疗中出现 PE,后行永久性 IVCF 植入术。

2.4 随访结果

34 例患者取得随访,其余患者失访。随访率 80.95%。随访时间为 6~18(8.73±1.22)个月。A、B 两组各取得随访 12 例,C 组 10 例。A 组中 6 例出现不同程度的下肢浮肿、酸胀,下肢静脉曲张等下肢静脉功能不全症状;B 组仅出现 1 例;C 组 10 例均有不同程度的下肢静脉功能不全症状,复发 1 例,再次入院治疗。

所有 IVCF 植入患者未发生 PE。腰椎正侧位片均未见 IVCF 明显移位,变形。彩超示下腔静脉通畅,IVCF 周围未见血栓形成。

3 讨论

下肢 DVT 是临床常见的外周血管性疾病,发病率在逐年上升。静脉淤滞、血液的高凝状态及血管的损伤是促进静脉血栓形成的因素[4]。急性期的及时有效治疗,可以减少 PE 与远期 PTS 的发生,挽救患者生命,改善患者的生活质量。

近年来,随着血管腔内介入治疗技术的迅速发展,出现了许多处理下肢 DVT 的新方法,日益显示出其优越性和重要的临床价值。同时经皮 IVCF 植入术的出现,也为 PE 患者带来了福音。

经导管直接溶栓(catheter-directed thrombolysis,CDT),就是利用血管腔内技术将溶栓导管插入血栓中,经导管直接灌注溶栓药物从而达到溶解血栓目的。已经在临床上取得了一定的疗效[5-7],但由于相关对比研究较少,目前尚缺乏足够的证据证实其临床治疗的优越性、可行性及远期疗效等。CDT 在治疗过程中,首先利用导丝和导管对血管腔内的物理性开通,部分解除了流出道梗阻[8],而后通过置入溶栓导管与血栓直接接触,并通过溶栓导管给以溶栓药物持续灌注,使得急性期疏松新鲜的血栓迅速溶解,主干静脉及大量侧支及时恢复通畅,较好的保存了患肢近端深静脉瓣膜,改善静脉回流,减轻肢体水肿,疼痛等症状,有利于恢复肌肉泵功能,降低了 PTS 的发生。国内报道,CDT 主要适用于中央型下肢 DVT 患者,只要发病在 5~7 d 以内,导管直接溶栓都能有比较好的疗效,导管溶栓治疗后,患者肢体总溶栓率为(67±27)%[9]。Baldwin 等[10]综合 1992-2001 年文献报道的 590 例中,血栓完全溶解者 478 例(81%),部分消融者 78 例(13%),未溶解者 34 例(6%)。而作为 DVT 基础治疗的抗凝治疗,单独应用只能抑制血栓的生长、蔓延,不能迅速消除血栓,难以有效避免 PTS,其发病率高达 20%~50%[11]。传统外周溶栓治疗,对于完全堵塞的血管内的血栓,溶解率不足 10%,亦有较高的复发率及 PTS 发生率[12]。

本研究采用 CDT 治疗的 14 例下肢 DVT 患者,均为单侧中央型髂-股静脉血栓形成,病程小于 7 d,经导管溶栓后,肢体肿胀消退明显,临床症状改善显著。静脉造影复查:血栓完全溶解 5(35.71%)例,部分溶解 7(50.00%)例,明显高于单纯抗凝及外周静脉溶栓组,提示导管接触性溶栓疗效显著,能迅速消除血栓。取得随诊的 12 例患者中,通过急性期血栓的及时清除,较好的保护了瓣膜功能,仅 1 例患者出现患肢活动后浮肿、酸胀感,生活质量明显改善。

目前,尿激酶是临床上最为常用的溶栓药物,但在应用过程中存在出血的风险,发生率与尿激酶的用量成正比[13],但具体的用药剂量国内外报道差异较大。CDT 利用导管溶栓使尿激酶直接泵入血栓内,明显增大了局部药物用量、浓度,提高了溶栓效果,显著降低了全身药物用量,发生出血的危险性明显降低。本研究导管溶栓抗凝组平均尿激酶用量为$(1.57\pm5.80)\times10^6$ U,明显低于外周溶栓抗凝组($P<0.01$),全组均未出现出血并发症,安全性明显提高。而外周溶栓组 1 例患者出现肉眼血尿,经调整药物剂量后好转。

深静脉血栓形成早期,栓子脱落后造成的 PE 是下肢 DVT 的严重并发症,也是猝死的常见和重要原因。研究表明,IVCF 的放置使 PE 的发生率明显下降[14]。有效的避免了致死性 PE 的发生,增加了相应手术的安全性。但滤器移位,血栓形成等相关并发症的文献报道并不少见[15]。对于下肢 DVT 患者是否应放置 IVCF 仍存在争议[16-18],滤器的植入应慎重选择。笔者经验,曾有未在滤器保护下行溶栓治疗形成 PE 病例发生,故本研究对于溶栓治疗患者治疗前均行 IVCF 植入,近期及远期随访结果均未发现 PE 病例。1 例临时 IVCF 植入术患者,术后诉腰痛,经拍片证实为临时滤器移位,单只滤器脚进入左肾静脉,经透视下调整位置后好转。考虑为临时滤器固定后,患者下床活动,颈部运动时导致滤器连接杆移动所致。

总之,对于早期中央型下肢 DVT 患者通过在 IVCF 保护下,患肢置入溶栓导管于血栓中直接溶栓实现了血栓静脉的早期再通,减少了尿激酶的用量,降低了早期溶栓出血风险及后期 PTS 的发生,较为安全,有较好的临床应用价值。同时我们也要看到,下腔静脉滤器等介入器材费用的昂贵,以及目前国内外尚缺乏对 IVCF 植入后导管溶栓介入治疗远期疗效的大样本随访观察。但相信在不远的将来,随着相关研究的深入,医疗器械的不断改进和完善,滤器保护下导管溶栓等介入技术将会广泛应用于临床下肢 DVT 的治疗,为下肢 DVT 的治疗开辟新领域。

参考文献:

[1] 王乐民,魏林. 肺栓塞与深静脉血栓形成[M]. 第 2 版. 北京:人

民卫生出版社，2007：101－105.
[2] Meissner M H, Moneta G, Burnand K, *et al*. The hemodynamics and diagnosis of venous disease[J]. J Vasc Surg, 2007, 46(Suppl S): 4S－24S.
[3] Enden T, Sandvik L, Klow N E, *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(5): 808－814.
[4] Chaer R A, Dayal R, Lin S C, *et al*. Multimodal therapy for acute and chronic venous thrombotic and occlusive disease[J]. Vasc Endovascular Surg, 2005, 39(5): 375－380.
[5] Alesh I, Kayali F, Stein P D. Catheter-directed thrombolysis (intrathrombus injection) in treatment of deep venous thrombosis: a systematic review[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 70(1): 143－148.
[6] Kasirajan K, Milner R, Chaikof E L. Combination therapies for deep venous thrombosis[J]. Semin Vasc Surg, 2006, 19(2): 116－121.
[7] 黄晓钟，梁卫，叶猛，等. 导管直接溶栓治疗下肢深静脉血栓形成[J]. 介入放射学杂志，2008，17(1)：11－14.
[8] Sillesen H, Just S, Jorgensen M, *et al*. Catheter directed thrombolysis for treatment of ilio-femoral deep venous thrombosis is durable, preserves venous valve function and may prevent chronic venous insufficiency[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2005, 30(5): 556－562.
[9] 蒲庆华，赵渝，任为，等. 经腘静脉插管定向溶栓治疗下肢深静脉血栓形成的临床研究[J]. 中华普通外科杂志，2006，21(2)：87－89.
[10] Baldwin Z K, Comerota A J, Schwartz L B. Catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis[J]. Vasc Endovascular Surg, 2004, 38(1): 1－9.
[11] Ost D, Tepper J, Mihara H, *et al*. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis[J]. JAMA, 2005, 294(6): 706－715.
[12] Bulger C M, Jacobs C, Patel N H. Epidemiology of acute deep vein thrombosis[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2004, 7(2): 50－54.
[13] Ouriel K, Gray B, Clair D G, *et al*. Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter-directed peripheral arterial and venous thrombolysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2000, 11(3): 295－298.
[14] Yamagami T, Kato T, Hirota T, *et al*. Prophylactic implantation of inferior vena cava filter during interventional radiological treatment for deep venous thrombosis of the lower extremity[J]. Br J Radiol, 2006, 79(943): 584－591.
[15] Kalva S P, Wicky S, Waltman A C, *et al*. TrapEase vena cava filter: experience in 751 patients[J]. J Endovasc Ther, 2006, 13(3): 365－372.
[16] Antevil J L, Sise M J, Sack D I, *et al*. Retrievable vena cava filters for preventing pulmonary embolism in trauma patients: a cautionary tale[J]. J Trauma, 2006, 60(1): 35－40.
[17] Jaff M R, Goldhaber S Z, Tapson V F. High utilization rate of vena cava filters in deep vein thrombosis[J]. Thromb Haemost, 2005, 93(6): 1117－1119.
[18] 严景恩，张伟国，罗香国. 下腔静脉滤器置入术在下肢深静脉血栓时预防肺栓塞的应用[J]. 第三军医大学学报，2006，28(13)：1452.

（收稿 2010-02-28 修回 2010-03-29）
（编辑 栗 嘉）

（上接1886页）

有陈旧性血栓形成，血管壁增厚，血管内无血流通过，奇静脉增粗，上腔静脉近心端血流基本接近正常。当时分析，若行取栓，无法彻底清除，术后易发生血栓脱落，引起肺动脉栓塞，当时体位无法显露左右无名静脉不能行血管搭桥手术，目前已存在大量上腔静脉侧支循环起代偿作用，不会引起明显上腔系统回流受阻，遂决定结束手术。常规关胸，术后胀肺，吸痰，清醒拔管，BP 125/70 mmHg、HR 88/min，术后颜面、头颈肿胀、青紫，无特殊处置，行硬膜外自控镇痛治疗后返病房，术后病理报告：（前上纵隔）恶性混合性生殖细胞瘤。颜面、头颈肿胀、青紫逐渐减轻至红润，同时行放疗，17 d后出院，无其他并发症。

2 讨论

恶性纵隔肿瘤切除术中探查发现无名静脉及上腔静脉大量血栓，切除肿瘤过程中出现上腔静脉综合征。据术中探查右前上纵隔肿瘤位于右肺门前上方，包膜完整，表面见迂曲的血管质软硬不一，下极硬，肿瘤上极靠近上腔静脉及无名静脉，术后病理也证实此患者的肿瘤为恶性混合性生殖细胞瘤，其生长伴随患者的成长，肿瘤在逐渐生长过程中，压迫上腔静脉及无名静脉而导致形成血栓，但在漫长的过程中，形成大量的侧支循环代偿，因此在临床表现上并未出现上腔静脉综合征的体征，而且B超及CT检查并未发现血管内血栓，这给我们诊疗、麻醉、手术方式的实施带来很大麻烦，对于纵隔肿瘤与血管关系密切的，术前一定要检查清楚血管的条件及血管内的情况，对于麻醉，手术中可能出现情况有充分心里和麻醉准备[1]，术前访视重点评估呼吸功能及有无纵隔肿瘤压迫如上腔静脉，循环障碍，潜在气道压迫等问题[2]，并且气管导管准备相当重要[3]。准备好相关防止脑缺氧的冰帽等，输液尽量不选上肢血管[4]。对于此类判断不清的，如果术前行颈内静脉置管监测中心静脉压[5]，可能就会及早发现问题。既便于液体管理又方便麻醉。文献[6]报道术中应用肌松药也可增加呼吸道阻力，应加以足够重视。

参考文献：

[1] 赵伟，孔方. 巨大纵隔肿瘤手术中的麻醉处理[J]. 中国民康医学，2007，19(2)：54.
[2] 杨力琼，耿苗，王学斌. 胸腔镜纵隔肿瘤活检术的麻醉处理[J]. 宁夏医学杂志，2008，30(3)：254－255.
[3] 谢柏旺，黄高. 纵隔巨大肿瘤的麻醉体会[J]. 中国临床医药研究杂志，2007，(9)：83－84.
[4] 贾树山，商丽，王秀花，等. 巨大前上纵隔肿瘤切除术1例麻醉体会[J]. 滨州医学院学报，2004，27(6)：455.
[5] 谢海辉，陈淼. 巨大纵隔肿瘤切除3例麻醉处理及体会[J]. 实用医学杂志，2007，23(23)：3802－3803.
[6] 庞宝平. 巨大前上纵隔肿瘤切除术的麻醉[J]. 中国煤炭工业医学杂志，2008，11(2)：232.

（收稿 2010-05-28 修回 2010-06-13）
（编辑 王小寒）