维普资讯 http://www.cqvip.com

综 述 文章编号:0253-3626(2007)05-0558-03

深静脉血栓形成的治疗进展

霍芊竹 综述,代远斌 审校

(重庆医科大学附属第一医院血管外科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R654.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-11-13

深静脉血栓形成(Deep venous thrombosis,DVT)是血液在深静脉腔内不正常的凝结,阻塞静脉管腔,导致静脉回流障碍,从而引起相应临床症状的一类疾病,是一种致残率高,并有一定死亡率的常见病、多发病。其中又以下肢深静脉血栓形成(LEDVT)最多见,其主要并发症为肺栓塞(Pulmonary embolism,PE)和血栓形成后综合征(Post-thromboemblic syndrome,PTS)。美国每年有近 50 万 DVT 病人,其中近 10%发展成致命性 PE[1],我国 DVT 发病率尚无系统性资料可查,但仍属常见疾病,并有逐年增多趋势[2]。因此,对 DVT 的治疗研究,尤其是对于阻止血栓蔓延和预防 PE 的发生有着极其重要的意义。现就对 DVT 近年来的治疗进展,作一简要综述。

1 非手术治疗

1.1 抗凝治疗

抗凝治疗的主要目的是阻止血栓的继续蔓延和复发,减少 PE 的发生率及死亡率。常用于已经确诊的非近端 DVT,PE/DVT 溶栓治疗后,腔静脉滤器置入术后及血栓取出术后的患者。

1.1.1 普通肝素(UFH)和低分子肝素(LMWHs)治疗 UFH 和 LMWHs 是目前常用的抗凝药物,具有作用快,维持时间短,可随时调整剂量,体内外均有抗凝作用的特点。UFH 可避免新的血栓形成,并促进病人自身纤溶系统的活性来消除血栓[3]。对无出血倾向的 DVT 患者原则上均可使用,特别适合于经济条件差,已明显错过溶栓机会的病人。一般很少发生并发症,UFH 引发的血小板减少症的发生率在 4%~5%,而由此并发症引起的出血不足 5%。LMWHs 对血小板功能和血小板黏附性的影响比 UFH 小,血中半衰期明显延长,生物利用度高,有良好的量效预测性等优点。Prandoni[4]指出,LMWHs 比其他口服抗凝药物更安全、有效;Hawkins[5]研究证实了在早期 DVT 门诊病人应用 LMWHs 可替代院内治疗,可使住院病人尽早出院的可行性,且在预防和治疗 DVT 方面效果明显优于 UFH。

1.1.2 华法林治疗 华法林是通过抑制肝脏内依赖维生素 K 类凝血因子的合成,使凝血酶原时间延长,从而产生抗凝效果,对已合成的凝血因子不起作用,因此不能首先单独使用华法林。一般先采用 UFH 或 LMWHs 治疗一定时间,接着与前者重叠使用华法林 2~3 天,而后再单独使用华法林 3~6 个月,可根据具体情况延长或缩短。华法林的初始剂量为 5~8mg/ 天,维持剂量以延长凝血酶原时间(PT)1.5~1.7 倍或满足国际正常化比值(INR)2~3[6]为宜。使用华法林治疗且 PT 控制满意的病人,发生出血并发症约 4%。若出现严重出血,应立即停用华法林,静脉给予维生素 K 或新鲜血浆。对伴有 PE 或 DVT 危险因素(恶性病变及高凝状态)的病人应终生服用华法林。

1.1.3 其他 水蛭素是迄今发现活性最强的凝血酶特异性抑制剂,它形成一种极其稳定的非共价复合物,反应速度极快。它能阻止纤维蛋白原凝固和凝血酶催化的进一步血瘀反应,不但抗凝血,而且对由凝血酶诱导的其它细胞的非血瘀现象也有作用。在一项临床研究中发现[7],水蛭素组与 LMWHs 组相比,前者近端 DVT 的发生率至少降低 40.3%,总 DVT 的发生率则降低 28.0%。与前述几种药物比较,水蛭素发生出血并发症最少,无过敏反应和毒性反应,具有明显优势。制约水蛭素在临床应用的原因主要有两点:较短的生物半衰期;昂贵的治疗费用:治疗费用约为 LMWHs 的 5 倍。随着该两方面问题的解决,重组水蛭素的研究开发,其在抗凝治疗领域有取代肝素的趋势。

近年来许多新的抗凝药物受到广泛关注:Fiessinger 等[8]发现,Ximelagatran 在治疗 DVT 或 DVT 合并 PE 方面比 LMWHs 和华法林更有效,出血率更低。人工合成的高选择性凝血因子 Xa 的抑制剂 Fondaparinux,不仅有抗凝作用,还可以预防肝素引起的血小板减少症[9],是一种应用前景非常好的预防 DVT 的药物。而这些新型药物的出现,必将在不久的将来替代传统的抗凝药物[4]。

1.2 溶栓治疗

溶栓疗法是治疗 DVT 的常用方法,其目的是期望恢复下肢静脉机能,包括使深静脉系统恢复通畅,维持瓣膜功能。通过溶栓治疗可使静脉血栓快速溶解并恢复血流,降低 PTS 的发生率。

溶栓的关键是把握时机,溶栓时间愈早,效果愈好:3 天内的新鲜及非闭塞性血栓是溶栓的最好适应征。溶栓治疗比

作者介绍:霍芊竹(1982-),女,硕士生,主要研究方向:血管外科。

维普资讯 http://www.cqvip.com

单独抗凝治疗发生严重出血的机率增加了 3 倍，颅内出血率接近 2%。常用的溶栓药物有尿激酶(UK)、链激酶、巴曲酶、纤维蛋白溶解酶、重组组织型纤溶酶原活化剂(rt-PA)等，其中 UK 和 rt-PA 最常用，两者都是通过激活纤溶酶原，使之转变为纤溶酶来溶解血栓，在疗效方面二者孰优孰劣尚无定论[10]。溶栓药物的给药途径主要是通过外周末梢静脉来输注，即系统溶栓。溶栓期间要注意监测凝血功能；溶栓结束后，应继续抗凝治疗。

尽管溶栓治疗对 DVT 病人有较好的临床效果，但血栓完全溶解率低，有资料显示髂股静脉溶栓成功率只有 28%[3]。而导致溶栓失败的原因包括：长段或广泛的 DVT，造成药物不能与血栓良好接触；病程过长、陈旧、机化的血栓，溶解纤维蛋白反应不充足；过早停用溶栓药等。

2 手术治疗

首先我们应该明确一个概念，手术治疗并不是单靠手术取栓一种手段来完成，而是先通过手术将下肢深静脉内的血栓尽量取尽，再用溶栓药物溶解残余血栓，继而用抗凝、祛聚等药物，配合支持疗法来预防血栓再形成，阻止病情发展和减少并发症的发生。

2.1 传统手术治疗

早期手术通常是直接切开取栓，后来利用 Fogarty 球囊导管取栓，明显提高了效率。根据病变的不同分型，手术方法亦有区别。对于手术时机，提倡手术越早，效果越好。手术中应注意的几个问题：(1)手术入路。需要注意，无论何种入路，取栓结束后，需经大隐静脉的一个分支行保留静脉置管，以备术后行区域性溶栓和抗凝治疗。Mewissen 等[11]研究发现，留置导管后进一步治疗具有安全高效、并发症少等优点。(2)血栓脱落问题。一般采取术前植入下腔静脉滤器的方法解决该问题。(3)术中血栓取出后的回血问题。这是判断股总静脉以下的血栓是否清除干净的可靠标准，必须先阻断股深静脉，否则会掩盖股浅静脉的出血。而对于髂外和髂总静脉内的血栓，则不是可靠标准。因此要根据手术具体情况来判断。(4)如何判断有无左髂总静脉病变，即 Cockett 综合征；发现髂总静脉狭窄或闭塞后如何处理等问题。

尽管 Fogarty 球囊导管取栓术在临床上已得到广泛应用，但也有局限性：主要是血栓不能完全取出和球囊对血管内皮的损伤[12]。

2.2 腔内治疗

随着近年来血管腔内微创治疗技术的迅猛发展，提出了许多治疗下肢深静脉血栓形成的新方法。概括起来主要有以下几个方面：急性期加强溶栓，手段有介入溶栓，血栓消融等；慢性期为了使深静脉再通，改善症状，可采取血栓消融，球囊扩张及支架成形；为预防肺动脉栓塞有必要行下腔静脉滤器植入术。

2.2.1 下腔静脉滤器　PE 是 DVT 最严重的并发症，而下腔静脉滤器的广泛应用，极大地解决了这一问题。下腔静脉滤器本身对 DVT 无任何治疗作用，其意义在于预防 DVT 治疗中，尤其手术治疗中血栓脱落并发 PE 的发生。

根据滤器能否回收分为永久性和暂时性两种，目前临床常用的滤器有 Greenfield、simon 滤器 (SNF)、Trap Ease 滤器(TEF)和 Antheor Temporal 滤器(ATF)等。常用的植入途径有经股静脉、颈内静脉、锁骨下静脉等。在植入之前，应行下腔静脉造影，了解腔静脉宽度及有无异常，明确肾静脉开口情况，因为不同直径的腔静脉所选滤器种类有所不同，这样可以降低并发症发生率；然后再导入滤器输送器，使其尖端位于肾静脉开口以下 1~2cm 处，释放滤器。通常我们都是在 X 线引导下进行植入，有新的研究显示[13]，利用彩色超声可以达到 X 线同样的效果，避免 X 线给医患人员带来的辐射和操作的不便。

下腔静脉滤器植入术也有一些并发症，常见有术后肺栓塞，下腔静脉血栓形成以及与滤器置入相关的并发症。临床上根据并发症发生的时间分为两大类：近期和远期并发症。尽管目前有临床实验指出[14]，利用临时滤器替代永久滤器可以减少远期并发症，并且放置和取出方便，但仍待进一步研究证实。鉴于目前滤器主要靠进口，价格较高，所以期待符合我国国情的国产滤器的问世，也将会使这项技术在临床上更加经济实用。

2.2.2 腔内治疗常用技术　主要有：导管直接溶栓术、机械溶栓术和髂静脉腔内成形(静脉球囊扩张和支架植入)等。

(1)导管直接溶栓，即经静脉穿刺插入导管，将导管直接插入血栓内溶栓，或先经导管尽量吸除部分血栓，而后用导管持续溶栓。具有以下优点：迅速清除血栓，高浓度的血栓溶解剂直接进入血栓，提高了药物效力，减少了药物剂量和灌注时间，降低了出现纤溶状态的危险，减少了并发严重出血的发生率。在一项多中心的前瞻性研究证实，导管直接溶栓是治疗急性 DVT 安全有效的方法[11]。

(2)机械溶栓术：包括超声血栓消融术、经导管血栓抽吸术、血栓消融器(ATD)溶栓术。

①超声血栓消融术是将超声消融导管插入病变血管，利用低频高强度超声的机械振动、空化作用等生物学效应，选择性作用于血栓，以达到静脉再通的效果。但超声治疗不能完全清除静脉腔内血栓，不能解决管腔狭窄，术后易发生再栓塞，影响远期疗效，因此不能作为单一治疗手段。有临床报告[15]，将超声消融术与 Fogarty 球囊导管取栓术相结合治疗 LEDVT，两者协同互补，达到了满意的临床疗效。

②经导管血栓抽吸术是利用高压注射器注入肝素溶液，溶液经过导管头端侧孔流出，从而在血管内形成负压状态，使血栓破碎并顺导管和肝素溶液流出体外。血栓被吸出后，可留置导管行 5~7 天连续溶栓。对较硬、较长的血栓，亦可先溶栓，再行抽吸，加强溶栓效果。常用的抽吸产品有：美国 Cordis 公司生产的水流式负压切吸导管 (Hydrolyser)，美国 Boston Sci 公司的 Oasis 吸栓导管。

维普资讯 http://www.cqvip.com

③Amplatz 血栓消融导管一种经皮血管腔放置的旋转式血栓消融导管，内有一根纤细可弯曲、旋转的金属驱动主轴，并与导管远端的微型叶轮相连，通过压缩空气提供能量，以100000r/min 的速度旋转，产生一个环流旋涡，将形成的血栓浸软、切割和溶解，由于血栓粉碎成极细的颗粒，碎片直径约100μm，毋需抽出体外。该技术最严重的并发症是出现溶血[16]，所以怎样把握其临床效果和实用价值间的关系有待进一步探讨。

另外，临床上还出现了其他腔内溶栓手段，如射频消融术(RFA)和腔内激光治疗术(ELT)，在 DVT 治疗方面取得了很好的疗效[17]。但因为应用时间短，其治疗效果、预后和并发症等问题尚需进行多中心、随机对照研究及长期随访。

(3)对于慢性中央型 DVT 患者，经药物溶栓、手术取栓、介入溶栓，或者各种机械性血栓消融术后效果不理想者，可通过静脉球囊扩张成形、血管支架置入术恢复静脉通畅。有研究报道[18,19]，髂静脉压迫综合征或慢性髂静脉阻塞腔内治疗的一年通畅率达 79%~92%，临床效果满意。但静脉支架的病例报道不多，其远期效果尚无系统的客观评判，有待远期随访。

3 小 结

目前对 DVT 的治疗效果缺乏统一的标准，多数文献以临床表现为依据，但临床症状及体征的改善并不能证明血栓已经减少或消失，与下肢深静脉的血栓变化并不成正比。因此，DVT 的治疗效果只能用治愈来评价，不能用有效作为 DVT 治疗效果的评价标准。为了达到这一目的，我们必须加强预防，严格遵循适应症和禁忌症，正确合理的综合应用抗凝、溶栓、手术等方法，力争减少 PE 和 PTS 等各种并发症的发生，进一步研究开发经济实惠、高效安全的腔内治疗技术，努力把 DVT 的治疗推向新的高度。

参 考 文 献

[1] Alexander P, Giangola G. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: diagnosis, prophylaxis and treatment [J]. Ann Vasc Surrg, 1999;13(3):318.

[2] 汪忠镐，张 建，谷涌泉，主编. 实用血管外科与血管介入治疗学[M]. 北京：人民军医出版社，2004.320-323.

[3] Ernst CB, Stanley JC. Current therapy in vascular surgery[M]. 3rd, ed. USA: Mosby-Year Book Inc, 1995.888-936.

[4] Prandoni P. Emerging strategies for treatment of venous thromboembolism[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2005;10(1):87-94.

[5] Hawkins D. Economic considerations in the prevention and treatment of venous thromboembolism [J]. Am J Health Syst Pharm, 2004;61(23 Suppl 7):18-21.

[6] Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ, et al. Deep vein thrombosis outcome and the level of oral anticoagulation therepy[J]. J Vasc Surg, 1999;30(5):805.

[7] Bengt I, Eriksson BI, Wille-Jorgensen P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement [J]. N Engl J Med, 1997;337(19):1329-1335.

[8] Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial[J]. JAMA, 2005;293(6):681-689.

[9] Leigh E, Denise K. Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia[J]. Ann Pharmacother, 2006;40:1383-1387.

[10] Ng CM, Rivera JO. Meta-nalysis of streptodinase and heparin in deep vein thrombosis [J]. Am J Health Syst Pharm, 1998;55 (19): 1995-2001.

[11] Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registy[J]. Radiology, 1999; 211:39-40.

[12] Mickley V, Schwagierek R, Rilinger N, et al. Left iliac venous thrombosis caused by venous spur: treatment with thrombectomy and stent implantation[J]. J Vasc Surg, 1998;28:492.

[13] 赵 军，李敬府，董国祥，等. 彩色超声引导下腔静脉滤器置入术 30 例临床分析[J]. 中华普通外科杂志，2004;19(9): 543-544.

[14] Steven F, Millward J, Grassi B, et al. Reporting Standards for Inferior Vena Caval Filter Placement and Patient Follow-up: Supplement for Temporary and Retrievable/Optional Filters [J]. J Vasc Interv Radiol, 2005;16:441-443.

[15] 陈翠菊，尹存平，方 伟. 超声消融对下肢深静脉血栓形成的治疗作用[J]. 中国普通外科杂志，2002;11(7):408-410.

[16] Houry D, Southall J, Manning M, et al. Use of the Amplatz thrombectomy device for severe deep venous thrombosis [J]. South Med J, 1999;92(9):915-921.

[17] Hyun S, Kim E, Paxton BA. Endovenous laser ablation of the great saphenous vein with a 980-nm diode laser in continuous mode: early treatment failures and successful repeat treatments [J]. J Vasc Interv Radiol, 2006;17:1449-1455.

[18] Neglen P, Raju S. Balloon dilation and stenting of chronic iliac vein obstruction: technical aspects and early clinical outcome [J]. J Endovasc Ther, 2000;7(2):79-84.

[19] Hurst DR, Forauer AR, Bloom JR, et al. Diagnosis and endovascular treatment of iliocaval compression syndrome [J]. J Vasc Surg, 2001;34(1):106-110.