

# 低剂量尿激酶较长时间经导管直接溶栓术治疗急性髂-股静脉血栓形成的安全性和临床疗效

陈国平 顾建平 何旭 楼文胜 陈亮 苏浩波 宋进华 汪涛

**【摘要】** 目的 探讨低剂量尿激酶较长时间经导管直接溶栓术(CDT)治疗急性髂-股静脉血栓形成的安全性及临床疗效。方法 搜集 2005 年 1 月至 2011 年 3 月间,采用 CDT 治疗且至少有 12 个月临床随访资料的,单侧急性髂-股静脉血栓形成的 63 例患者的临床资料。对 CDT 期间患者出现的并发症、血栓清除率、置管灌注持续溶栓时间、尿激酶用量、患肢消肿程度以及临床随访资料进行回顾性分析。计数资料用 Fisher 精确概率法检验。计量资料多组间比较采用方差分析,两两比较用 LSD 检验。对不同时间点的血栓清除率比较用重复测量资料的方差分析。结果 CDT 期间没有肺栓塞和大出血发生,小的出血并发症 10 例(15.9%),其中沿血管鞘边缘渗血 3 例、穿刺点周围皮下瘀斑或血肿 3 例、血尿 3 例、牙龈出血 1 例。因置管引起并发症 4 例(6.3%),其中穿刺点周围软组织炎症表现 3 例、血管鞘周围继发血栓 1 例。53 例(84.1%)患者 CDT 第 4~8 天血栓溶解程度达到Ⅲ级和Ⅱ级。CDT 中,尿激酶 50 万 U/d 和 75 U/d 灌注溶栓获得的血栓清除率分别为(91.2±10.1)%和(91.3±12.2)%,明显优于 25 万 U/d 的(75.9±20.1)%( $P < 0.05$ ),但尿激酶 50 万 U/d 和 75 万 U/d 二者间的血栓清除率差异无统计学意义( $P > 0.05$ );尿激酶 50 万 U/d 和 75 万 U/d 灌注溶栓达到Ⅲ级时的平均置管时间[分别为(7.1±0.9)d 和(6.2±1.3)d]与Ⅱ级时的平均置管时间[分别为(6.4±1.0)d 和(6.0±0.8)d],差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。随置管灌注时间的延长,平均血栓清除率有增加的趋势( $P < 0.05$ )。CDT 24 h 后 58 例(92.1%)患肢软组织张力减轻,48 h 后患肢周径[大腿中部为(54.25±5.79)cm,小腿中部为(44.05±5.18)cm]缩小,同术前[大腿中部为(56.46±5.91)cm,小腿中部为(45.68±5.16)cm]比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),出院时患肢周径[大腿中部为(49.00±4.67)cm,小腿中部为(38.41±4.15)cm]同健侧[大腿中部为(48.38±4.68)cm,小腿中部为(37.73±3.92)cm]比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后 6 个月时髂静脉支架通畅率 91.1%(41/45)。12 个月时多普勒超声显示 11 例开通的股静脉瓣膜功能有反流征象。结论 采用低剂量尿激酶、较长时间经导管直接溶栓术治疗急性髂-股静脉血栓形成具有较高的安全性和满意的临床治疗效果。

**【关键词】** 深静脉血栓形成,下肢; 髂静脉; 股静脉; 导管直接溶栓术; 安全性; 治疗效果

**The safety and clinical efficacy of catheter-directed thrombolysis with prolonged infusion of low dose urokinase for treatment of acute iliac-femoral venous thrombosis** CHEN Guo-ping, GU Jian-ping, HE Xu, LOU Wen-sheng, CHEN Liang, SU Hao-bo, SONG Jin-hua, WANG Tao. Department of Interventional Radiology, Nanjing First Hospital, Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: GU Jian-ping, Email: cjr.gujianping@vip.163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the safety and clinical efficacy of catheter-directed thrombolysis(CDT) with prolonged infusion of low dose urokinase for treatment of acute iliac-femoral vein thrombosis. **Methods** From January 2005 to March 2011, 63 patients of unilateral acute iliac-femoral vein

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2012.12.015

基金项目:南京市医学科技发展重点项目(ZKX10004);“十二五”南京市医学科技发展重大项目(宁卫规财[2012]6号)

作者单位:210006 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)介入科

通信作者:顾建平,Email:cjr.gujianping@vip.163.com

thrombosis were treated by CDT and followed up for more than 12 months. The complications during CDT, thrombus clearance ratio, time for CDT, dose of urokinase, degree of limb swelling and clinical follow-up data were retrospectively reviewed. The Fisher exact test was used for enumeration of data. The measurements of data were tested with the one-way analysis of variance and two-two comparison LSD test. Thrombus clearance ratio in different time frame was tested by repeated measurement of data and analysis of variance. **Results** During the CDT, no symptomatic pulmonary embolism (PE) and significant bleeding happened. Ten (15.9%) patients had complications of minor bleeding, including 3 patients with blood oozing along the edge of vascular sheath, 3 patients with subcutaneous ecchymosis or hematoma around the puncture site, 3 patients with hematuria and 1 patient with gums bleeding. In four (6.3%) patients, complications were caused by catheter placement, including 3 patients with soft tissue inflammation around puncture site and 1 patient with secondary thrombosis surrounding the vascular sheath. Fifty three patients (84.1%) achieved thrombolytic degree III and II at 4<sup>th</sup> to 8<sup>th</sup> day during CDT. Thrombus clearance ratio was higher in CDT with urokinase 500 000 U/d and 750 000 U/d than 250 000 U/d [(91.2 ± 10.1)% vs (75.9 ± 20.1)%, (91.3 ± 12.2)% vs (75.9 ± 20.1)%, all  $P < 0.05$ ]. Thrombus clearance ratio showed no significant difference between CDT with urokinase 500 000 U/d and 750 000 U/d [(91.2 ± 10.1)% vs (91.3 ± 12.2)%,  $P > 0.05$ ]. There was no significant difference between CDT with urokinase 500 000 U/d and 750 000 U/d in perfusion thrombolytic time to reach thrombolytic degree III [(7.1 ± 1.0) vs (6.2 ± 1.3)d,  $P > 0.05$ ] and II [(6.4 ± 1.0) vs (6.0 ± 0.8)d,  $P > 0.05$ ]. Thrombus clearance ratio increased along with an increase in thrombolytic time for CDT ( $P < 0.05$ ). After 24 hours of CDT, 58 (92.1%) patients showed reduction of soft tissues tension. After 48 hours of CDT, affected limb circumference decreased significantly compared with the preoperative measurement [thigh (54.25 ± 5.79) cm vs (56.46 ± 5.91) cm; leg (44.05 ± 5.18) cm vs (45.68 ± 5.16) cm, all  $P < 0.05$ ]. At the time of discharge, there was no significant difference between affected limb circumference and normal side [thigh (49.00 ± 4.67) cm vs (48.38 ± 4.68) cm; leg (38.41 ± 4.15) cm vs (37.73 ± 3.92) cm, all  $P < 0.05$ ]. The patency rate of iliac venous stent was 91.1% (41/45) after 6 months. Doppler ultrasound showed regurgitation of femoral venous valve in 11 patients after 12 months. **Conclusions** CDT with prolonged infusion of low dose urokinase is a safe, highly effective method for the treatment of acute iliac-femoral venous thrombosis.

**【Key words】** Deep venous thrombosis, lower extremity; Iliac vein; Femoral vein; Catheter-directed thrombolysis; Safety; Treatment outcome

下肢深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 治疗的目的是减轻患肢的症状、预防肺动脉栓塞 (pulmonary embolism, PE) 和血栓形成后综合征 (post-thrombotic syndrome, PTS) 的发生, 以及减少静脉血栓再发的风险。在抗凝治疗的基础上, 导管直接溶栓术 (catheter-directed thrombolysis, CDT) 是一种积极的治疗方法, 适用于经严格选择的急性髂-股 DVT 患者<sup>[1,3]</sup>。CDT 灌注溶栓给药的模式多样化, 有脉冲式、持续性或先给予一个冲击量再持续溶栓等, 各有特色。中华医学会放射学分会介入学组 2011 年制定的下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识中未建议采用何种溶栓模式<sup>[2]</sup>, 对何种溶栓模式最理想依然存在争议。溶栓过程中往往伴随着潜在的局部和全身性出血并发症发生的可能性, 出血的发生与给药方案、灌注持续时间、伴随的抗凝程度和溶栓剂的类型有关<sup>[4]</sup>。因此, 探寻一个既能有效溶解血栓又不易发生出血的溶栓药物剂量和溶栓模式有着重要意义。

笔者回顾性分析我院采用低剂量尿激酶 (25 万 ~ 75 万 U/d)、较长时间 (4 ~ 10 d) CDT (静脉输液泵持续泵入) 方法治疗急性髂-股 DVT 患者的

影像和临床随访资料, 对其安全性和临床疗效进行探讨。

## 资料与方法

### 一、临床资料

搜集 2005 年 1 月至 2011 年 3 月期间, 我院采用 CDT 治疗且至少有 12 个月临床随访资料的单侧急性髂-股 DVT 的 63 例患者资料。急性髂-股 DVT 定义参考文献 [1, 5-7]。63 例中, 男 24 例, 女 39 例; 年龄 18 ~ 79 岁, 平均 (58 ± 11) 岁; 病变位于左下肢 46 例, 右下肢 17 例。患者出现症状到就诊时间 0.5 ~ 14.0 d, 平均 (8.4 ± 3.5) d, 均因下肢肿胀、疼痛, 伴有站立或行走困难就诊。23 例伴咳嗽或胸痛, CT 诊断为 PE 共 18 例。患病诱因: 高凝状态 5 例, 外科手术后 (≤ 1 个月) 3 例, 妇科手术后 (≤ 1 个月) 2 例, 恶性肿瘤 9 例, 下肢创伤 (≤ 1 个月) 3 例, May-Thurner 综合征 34 例, 不明原因 7 例。

### 二、治疗方法

排除溶栓禁忌证<sup>[2]</sup>后, 向患者交待 CDT 治疗 DVT 的获益和伴随出血等并发症的风险后, 签署知情同意书。

为预防 CDT 期间发生 PE, 所有患者在接受 CDT 之前均接受下腔静脉滤器(inferior vena cava filter, IVCF)置入<sup>[8]</sup>, 经健侧股静脉穿刺置入 IVCF 后, 经健侧股静脉逆行或患肢腘静脉顺行置管行 CDT<sup>[2-3,9]</sup>, 选用 4 F Uni\* Fuse 溶栓导管(AngioDynamics 公司, 美国)或 5 F 溶栓导管(Cook 公司, 美国), 溶栓导管侧孔段长度依血栓范围而定, 侧孔段位于血栓内。溶栓剂为尿激酶(25 万 U/支, 中国丽珠制药厂)。高危出血患者(年龄 > 70 岁的高血压病患者, 凝血机能异常的患者, 外科、妇科手术后时间 ≤ 1 个月的患者, 严重创伤后时间 ≤ 1 个月的患者)给予尿激酶 25 万 U/d, 非高危出血患者中根据患者的体质、血栓的负荷量、凝血机能状态, 再结合术者经验非随机给予尿激酶 50 万或 75 万 U/d。具体用法为: 生理盐水 500 ml + 尿激酶 25 万 ~ 75 万 U/d, 采用静脉输液泵(ZNB-XD 智能输液泵, 北京科力建元医疗科技有限公司)以流率 20 ~ 30 ml/h 经溶栓导管持续灌注。CDT 期间, 患者仅予皮下注射低分子肝素钙(河北常山生化药业股份有限公司)4100 U/12 h 进行抗凝治疗。

溶栓开始后每 48 h 通过溶栓导管进行静脉造影复查一次, 根据造影表现和血浆纤维蛋白原(FIB)值决定下一步治疗方案:(1)血栓完全溶解停止溶栓。(2)血栓部分溶解, 继续溶栓或者选用合适球囊导管行经皮外周血管腔内成形术(PTA), 以浸渍软化残留的血栓, 增加与溶栓剂的接触面, 调整导管位置后继续保留导管溶栓。(3)血栓完全溶解或大部分溶解, 但存在血管狭窄或闭塞, 进一步行 PTA 和(或)支架植入术。支架植入后影像检查结果如显示支架内管壁毛糙、血流相对缓慢, 再继续保留导管溶栓治疗 1 d。(4)FIB ≥ 1.5 g/L, 每 48 h 静脉造影复查一次; 1.0 g/L ≤ FIB < 1.5 g/L, 尿激酶灌注流率降低 1/2, 每 24 h 静脉造影复查一次; FIB < 1.0 g/L, 则停止溶栓。(5)溶栓过程中出现并发症, 如为小的出血则暂停或减慢溶栓流率, 24 h 后视病情严重程度选择停止或继续溶栓治疗; 大出血<sup>[1,6,10]</sup>则停止溶栓。(6)停止溶栓后患肢依然肿胀者给予气压治疗(循环压力治疗仪 Power-Q3000, 韩国 Wonjin 公司), 30 min/次, 2 次/d。溶栓治疗期间监测患者的凝血机能, 包括凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、FIB、活化部分凝血酶时间(APTT)和血小板计数(PLT)1 次/24 h; 患者卧床休息, 抬高患肢(30°), 指导患者踝关节和足趾间歇运动。

溶栓治疗结束后建议患者穿梯度弹力袜, 保持踝部压力 30 ~ 40 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa), 口服抗凝剂(与低分子肝素重叠 3 ~ 5 d)华法林钠片(2.5 mg/片, 上海信谊公司), 1 次/d, 并根据 INR 调整华法林钠片的用量, 维持 INR 在 2.0 ~ 3.0 之间, 至少 6 ~ 12 个月。植入永久滤器和支架者, 长期服用华法林钠片。

### 三、资料分析

1. 对 63 例患者 CDT 期间的安全性评估: 溶栓导致的并发症和置管引起的并发症, 溶栓过程中无症状性 PE 和大出血的发生则认为溶栓模式安全。

2. 临床疗效的评估: 包括主要指标血栓清除率; 次要指标患肢软组织张力变化和消肿程度。

3. 影响血栓清除率的因素: 血栓清除率与每天尿激酶用量、置管灌注溶栓持续时间之间的关系; 患者凝血机能状态、辅助静脉血管成形术和支架植入术与疗效的关系。

4. 患者随访资料的分析: 临床随访资料包括肢体肿胀和疼痛的变化, 患肢是否出现静脉回流障碍所致的症状和体征; 影像资料为 6 个月时患肢下肢静脉造影检查的结果和 12 个月时彩色多普勒超声检查的深静脉瓣膜功能的情况, 即有无反流。

根据手术前、后患者患肢周径的变化评价患肢消肿程度。由 3 名高年资介入诊疗医师根据患者手术前、后血管造影图像进行协商评估血栓清除率。血栓溶解程度分级<sup>[10]</sup>: 血栓清除率 > 95% 为 III 级; 血栓大部分溶解, 血栓清除率 50% ~ 95% 为 II 级; 血栓小部分溶解, 血栓清除率 < 50% 为 I 级。

### 四、统计学方法

统计采用 SPSS 16.0 统计软件。计数资料进行 Fisher 精确概率法检验。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 各组间测量值的差异比较先进行单因素方差分析, 若差异有统计学意义, 再进行组间两两比较的 LSD 检验。对不同时间点的血栓清除率比较, 采用重复测量资料的方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、操作完成情况

经健侧股静脉逆行置管溶栓 23 例, 患肢腘静脉顺行置管溶栓 40 例。15 例植入永久性 IVCF(10 例 TrapEase Filters, Cordis 公司, 美国; 5 例 Vena Tech™ LP Filters, B. Braun 公司, 法国), 48 例置入可回收 IVCF(17 例 OptEase Filters, Cordis 公司, 美国; 31 例

Aegisy™ Filters, 先健公司, 中国深圳)。37 例患者 CDT 后行下腔静脉滤器取出。45 例(顺行置管 32 例、逆行置管 13 例)下肢静脉造影显示血栓完全溶解或大部分溶解, 但存在静脉狭窄或闭塞, 其中 44 例行 PTA 和(或)支架植入(图 1~8), 1 例仅行 PTA。

二、手术效果

高危出血患者 17 例、非高危出血患者 46 例, 持续置管灌注溶栓时间 4、6、8 和 10 d 的患者分别为 2、24、33 和 4 例。CDT 期间没有症状性 PE 和大出血的发生, 小的出血并发症 10 例(15.9%), 其中沿血管鞘边缘渗血 3 例、穿刺点周围皮下瘀斑或血肿 3 例、血尿 3 例和牙龈出血 1 例; 没有发生鞘管折断

和滑出血管外, 因置管引起的并发症 4 例(6.3%), 其中穿刺点周围软组织炎症表现 3 例、血管鞘周围继发血栓 1 例; 13 例(20.6%)患者 CDT 期间 FIB 值下降到 1.0 g/L 以下, 其中 6 例停止溶栓 24 h 后复查 FIB 值重新上升到 1.0 g/L 以上。除 6 例肿瘤患者自身凝血机能异常外, 其余患者 PT、INR 和 APTT 指标在溶栓期间均在正常值范围内。

53 例(84.1%)患者 CDT 第 4~8 天血栓溶解程度为 III 级和 II 级。血栓溶解程度达到 III、II 和 I 级的在 高危出血组分别为 2 例(11.8%)、10 例(58.8%)、5 例(29.4%), 在非高危出血组分别为 33 例(71.7%)、11 例(23.9%)和 2 例(4.4%)。CDT 中, 尿激酶 50 万 U/d 和 75 万 U/d 灌注血栓溶

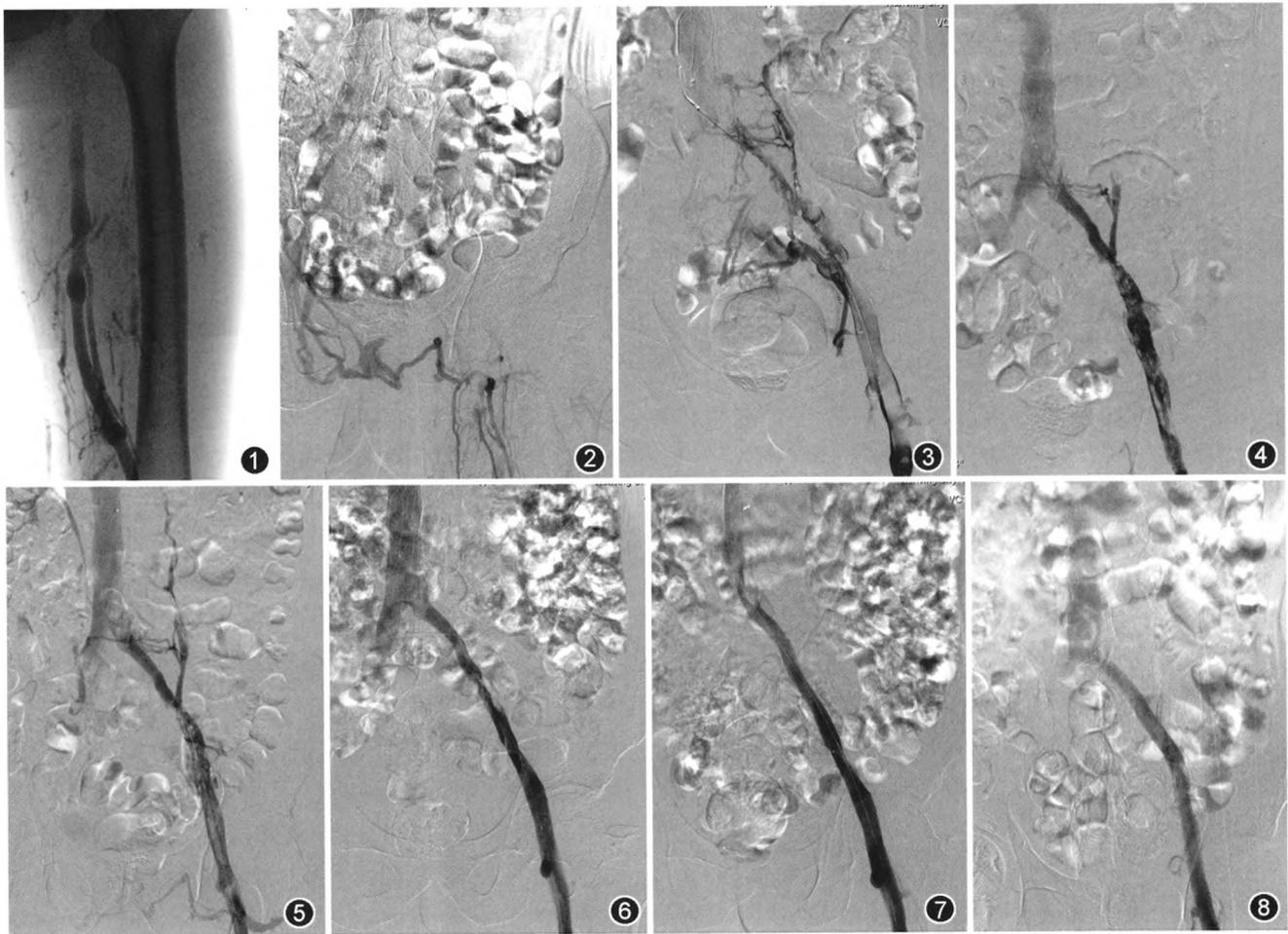


图 1~8 男, 68 岁。左下肢肿胀疼痛 5 d, 左下肢足背浅静脉穿刺造影, 示左腘静脉-股浅静脉中下段管腔通畅, 对比剂于股浅静脉上段回流受阻, 部分股深静脉属支及侧支血管显影(图 1)。图 2 示对比剂经盆壁会阴部侧支血管流入对侧髂静脉后流入下腔静脉, 左侧股浅静脉上段-股总静脉-髂外静脉-髂总静脉主干未显影。图 3 示左侧股浅静脉上段-股总静脉-髂外静脉-髂总静脉管腔内大量充盈缺损影, 盆腔侧支血管显影。以尿激酶 50 万 U/d 持续灌注溶栓 2 d 后复查, 示左侧股浅静脉上段-股总静脉-髂外静脉-髂总静脉管腔内充盈缺损影明显减少, 血栓清除率约 70%, 左侧髂总静脉汇入下腔静脉前管径明显受压狭窄, 侧支血管减少(图 4)。根据造影结果调整溶栓导管位置, 将导管头端位于左髂外静脉内造影复查, 结果同图 4 类似(图 5)。导管直接溶栓术持续灌注溶栓 4 d 后复查, 示左髂外静脉管腔内少量充盈缺损影, 血栓清除率约 95%(图 6)。经左腘静脉行下腔静脉滤器取出术后, 于左髂总静脉-髂外静脉内植入 10 mm × 100 mm 支架后复查, 示左髂静脉支架内及下腔静脉内血流通畅, 管壁光整(图 7)。出院时经左下肢足背浅静脉穿刺造影复查, 示左腘静脉-股静脉-髂静脉主干血流通畅, 对比剂顺流入下腔静脉(图 8)

解程度为Ⅲ级和Ⅱ级的例数差异无统计学意义 ( $P=0.865$ ), 达到Ⅲ级和Ⅱ级时平均置管灌注溶栓时间差异没有统计学意义 ( $P>0.05$ ), 平均尿激酶用量差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ) (表 1, 2)。尿激酶 50 万 U/d 和 75 万 U/d 灌注溶栓获得的平均血栓清除率分别为  $(91.2 \pm 10.1)\%$  和  $(91.3 \pm 12.2)\%$ , 明显优于 25 万 U/d ( $75.9 \pm 20.1\%$ ), 差异有统计学意义 ( $P$  值分别为 0.025 和 0.033); 但尿激酶 50 万 U/d 和 75 万 U/d 二者间的平均血栓清除率比较差异无统计学意义 ( $P=1.00$ ), 在不同时间点上获得的血栓清除率差异亦无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 尿激酶 50 万 U/d 和 75 万 U/d 灌注溶栓在不同时间点上获得的血栓清除率均高于 25 万 U/d ( $P$  均  $<0.05$ ), 血栓清除率随置管溶栓时间的延长, 有增加的趋势 ( $P<0.05$ ) (表 3)。

CDT 24 h 后 58 例 (92.1%) 患肢软组织张力减

轻, 48 h 后 44 例 (69.8%) 患肢大腿周径缩小 2.0 cm 以上, 同术前比较明显消肿 ( $P<0.05$ ), 肿胀的消退与管腔的开通基本同步或慢于管腔开通, 出院时患肢周径同健侧比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表 4)。

表 4 63 例 CDT 前、后肢体周径测量值 (cm,  $\bar{x} \pm s$ )

部位	患侧			健侧
	术前	术后 48 h <sup>a</sup>	出院时 <sup>b</sup>	
大腿中部	56.46 ± 5.91	54.25 ± 5.79	49.00 ± 4.67	48.38 ± 4.68
小腿中部	45.68 ± 5.16	44.05 ± 5.18	38.41 ± 4.15	37.73 ± 3.92

注: CDT 同表 1。小腿中部测量部位为胫骨粗隆下缘 10 cm; 大腿中部测量部位为距髌骨上缘 20 cm; <sup>a</sup> 与术前比较, 大腿中部  $P=0.020$ , 小腿中部  $P=0.049$ ; <sup>b</sup> 与健侧比较, 大腿中部  $P=0.514$ , 小腿中部  $P=0.410$

6 个月时随访下肢静脉造影显示, 髂静脉支架通畅率 91.1% (41/45)。12 个月时多普勒超声显

表 1 63 例 CDT 持续置管灌注溶栓时间与血栓溶解程度分级比较 (例)

CDT 持续时间 (d)	Ⅲ级			Ⅱ级			Ⅰ级			合计
	尿激酶用量 (万 U/d)			尿激酶用量 (万 U/d)			尿激酶用量 (万 U/d)			
	25	50	75	25	50	75	25	50	75	
~2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
~4	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
~6	0	5	8	1	4	3	1	1	1	24
~8	2	13	5	6	3	1	3	0	0	33
~10	0	0	0	3	0	0	1	0	0	4
合计	2	18	15	10	7	4	5	1	1	63

注: CDT: 导管直接溶栓术

表 2 CDT 血栓溶解程度Ⅲ级和Ⅱ级者的平均置管时间和尿激酶用量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

尿激酶用量 (万 U/d)	Ⅲ级			Ⅱ级		
	例数	平均置管时间 (d)	平均尿激酶用量 (U)	例数	平均置管时间 (d)	平均尿激酶用量 (U)
25	2	7.5 ± 0.7	187.5 ± 17.7	10	7.8 ± 1.2	195.0 ± 30.7
50	18	7.1 ± 0.9	340.3 ± 50.1	7	6.4 ± 1.0	303.6 ± 39.3
75	15	6.2 ± 1.3	455.0 ± 96.0	4	6.0 ± 0.8	425.0 ± 67.7
F 值		3.086	17.385		5.357	45.581
P 值		0.060	0.000		0.015	0.000

注: CDT 同表 1; 平均置管时间, 在溶栓程度Ⅱ级的患者中, 尿激酶用量 25 万 U/d 与 50 万 U/d, 25 万 U/d 与 75 万 U/d, 50 万 U/d 与 75 万 U/d 之间比较,  $P$  值分别为 0.020, 0.012, 0.538; 平均尿激酶用量两两比较, 溶栓程度Ⅲ级的患者中,  $P$  值均  $<0.01$ ; 溶栓程度Ⅱ级的患者中,  $P$  值均为  $<0.01$

表 3 63 例 CDT 不同时间复查显示的平均血栓清除率比较 ( $\%, \bar{x} \pm s$ )

尿激酶用量 (万 U/d)	平均血栓清除率					F 值	P 值
	~2 d	~4 d	~6 d	~8 d	~10 d		
25	23.5 ± 10.6	45.5 ± 18.4	65.5 ± 20.4	75.7 ± 20.3	79.8 ± 20.5	119.836	0.000
50	32.9 ± 11.3	57.9 ± 14.1	84.6 ± 11.3	92.3 ± 20.7	—	217.554	0.000
75	38.5 ± 14.5	68.0 ± 18.9	88.8 ± 14.6	93.0 ± 13.1	—	111.995	0.000
F 值	6.945	9.666	11.967	8.469	—	—	—
P 值	0.002	0.000	0.000	0.001	—	—	—

注: CDT 同表 1。不同尿激酶用量在不同时间点平均血栓清除率两两比较,  $P$  值均  $<0.05$ 。25 万 U/d 与 50 万 U/d, 25 万 U/d 与 75 万 U/d, 在不同时间点平均血栓清除率比较,  $P$  值均  $<0.05$ ; 50 万 U/d 与 75 万 U/d 之间比较,  $P$  值均  $>0.05$ 。—: 无数据

示,11 例开通的股静脉瓣膜功能有反流征象;36 例患肢症状同出院时比较进一步缓解,14 例无明显变化,13 例患者行走时患肢出现肿胀、沉重感,但患肢抬高、休息后缓解。

## 讨 论

CDT 治疗急性髂-股静脉血栓和髂腔静脉血栓形成明显优于单纯抗凝和系统性溶栓已是不争的事实。目前临床上最常使用的血栓溶解药物是尿激酶和重组人组织纤维蛋白溶酶原激活剂(rt-PA)<sup>[6]</sup>,美国介入放射学会(Society of Interventional Radiology, SIR)推荐在不累及下腔静脉的单侧下肢 DVT 中尿激酶的使用剂量 12 万~18 万 U/h,但是患者需要在重症监护室(intensive care unit, ICU)接受严密的监测,而且鼓励应在相对短的时间内完成灌注溶栓治疗,以减少出血并发症的风险<sup>[6]</sup>。目前尚无充分证据认为 CDT 治疗 DVT 使用何种溶栓剂更具优势<sup>[6]</sup>,SIR 鼓励医师根据患者个体差异,包括血栓形成进程中临床症状和体征的严重程度、血栓的范围和出血风险的评估来调整溶栓剂和用量。

绝大多数文献报道,CDT 治疗急性髂-股静脉血栓前及过程中,经外周静脉或鞘管给予标准的全身肝素化,患者 APTT 达到 70~90 s 甚至更长时间、APTT 比率在 1.5~2.0 倍、调整 INR 为 1.5~3.0,或低于标准状态的肝素化,采用短时间内给予中等或大剂量溶栓剂的置管溶栓模式<sup>[5-6,10-11]</sup>。这种模式需要每隔 4~6 h 重复检测凝血指标,6~24 h 进行静脉造影复查,连续 2 次静脉造影复查或 3 d 溶栓无效即放弃 CDT。这种严密的检测频率依然不能避免出血的风险<sup>[10-11]</sup>,CDT 导致大出血的发生率为 11%,小的出血发生率为 16%<sup>[10]</sup>,在这种标准或低于标准状态的抗凝下,短时间内大剂量溶栓剂进入体内可能是造成出血的原因之一,标准抗凝又加重了出血;其次,患者存在的易引起出血的基础病变是溶栓过程中发生出血的另一原因。Nazir 等<sup>[12]</sup>建议在开始溶栓前将患者的标准抗凝状态(INR 2.0~3.0)恢复正常化,以减少出血并发症的风险。

本组 CDT 期间仅使用低分子肝素皮下注射进行抗凝治疗,在这种低剂量持续置管灌注溶栓模式中没有造成大出血并发症的发生,造成小出血的风险是可以接受(15.9%,10/63),与尿激酶用量无关,其中血管鞘边缘渗血 3 例发生在股静脉逆行置管患者中,可能与患者坐起大腿弯曲有关,予重新绷带压迫包扎处理后继续溶栓治疗。血尿 3 例和牙龈

出血 1 例患者观察 24 h 后选择停止溶栓。穿刺点周围皮下瘀斑或血肿 3 例,可能与溶栓期间的渗血或拔除鞘管后压迫止血不当有关。CDT 期间 13 例患者 FIB 值下降到 1.0g/L 以下,没有输注新鲜冷冻血浆和冷沉淀物。穿刺点周围软组织炎症表现的 3 例患者(置管时间超过 7 d),予局部消炎后好转。血管鞘周围继发血栓 1 例患者(体质量 81 kg),估计与置管和抗凝不足有关。

有多中心前瞻性 CDT 尿激酶治疗髂-股静脉血栓的结果证实,血栓溶解程度Ⅲ级、Ⅱ级和Ⅰ级的分别是 31%、52%和 17%<sup>[10]</sup>,但是在这项研究中包括了慢性血栓形成患者,也未提及术者应用尿激酶的经验 and 何种溶栓模式。Ogawa 等<sup>[13]</sup>报道 CDT 使用低剂量尿激酶治疗 10 例急性髂-股静脉血栓患者,在最初 1 h 内灌注尿激酶 24 万 U 后,第 2 天起 2 次/d,每次尿激酶 12 万 U/1 h 灌注溶栓,置管时间 3~6 d,血栓溶解程度  $\geq 50\%$  为 20%, $< 50\%$  为 80%。本组高危出血患者中 CDT 使用尿激酶 25 万 U/d 持续灌注溶栓,血栓溶解程度  $\geq 50\%$  为 70.6% (12/17),也没有发生与外科和妇科手术切口有关的出血和其他部位的出血,优于 Ogawa 等<sup>[13]</sup>报道的尿激酶使用方法,但是 CDT 灌注持续时间(6~10 d)比 Ogawa 等<sup>[13]</sup>报道的时间长。可能与尿激酶经稀释后,以流率 20~30 ml/h 流率持续经溶栓导管侧孔流出利于尿激酶充分扩散到血栓内。SIR 推荐溶栓剂应当充分稀释后以较高流量(25~100 ml/h)进行持续灌注、脉冲注射或者二者结合可获得较好的溶栓效果<sup>[6]</sup>。本组在非高危出血患者中非随机性予 50 万 U/d 或 75 万 U/d,二者在获得血栓溶解程度Ⅲ级和Ⅱ级的患者差异无统计学意义。因此,笔者认为在极高危出血患者中使用尿激酶 25 万 U/d 置管溶栓可能相对安全;在非高危出血患者中 CDT 使用尿激酶至少 50 万 U/d 持续灌注溶栓就可获得较好的血栓清除效果,在溶栓安全限度内适当延长灌注时间有时可获得较高的血栓清除率。

本组溶栓治疗过程中,患者患肢软组织张力的减轻快于肿胀的消退,这些征象均提示溶栓的效果。12 个月时多普勒超声显示 11 例开通的股静脉瓣膜功能有反流征象,其中 9 例为逆行置管患者。但有文献报道初发静脉血栓之后静脉瓣膜即可发生损伤,并认为静脉瓣膜功能不全是 DVT 事件之后常见的事件,瓣膜反流会产生下肢静脉回流障碍,随着时间推移会出现 PTS 的症状<sup>[14]</sup>。顺行置管溶栓和逆行置管溶栓何种更易造成深静脉瓣膜功能的损伤和

继发 PTS 尚需进一步对照研究。12 个月时 13 例患者行走时患肢出现肿胀和沉重感主要发生在静脉血栓清除率低的患者中,绝大多数学者认为 PTS 发生与深静脉血栓清除率之间有一定关系,血栓清除率越高,则继发 PTS 的概率越低<sup>[10]</sup>。

CDT 治疗急性下肢 DVT 时必须考虑两个问题,一是 CDT 过程中发生 PE 的可能性;二是静脉血栓被完全或大部分溶解后,显露出来的血管狭窄和闭塞的后继治疗。关于 CDT 期间是否必须使用 IVCF 预防 PE 一直存在争议<sup>[1,8,15]</sup>。因担心 CDT 期间发生 PE,所以本组在 CDT 开始前均给患者置入下腔静脉滤器。绝大多数的患者经 CDT 溶栓治疗后,髂静脉的狭窄或闭塞均需后继血管腔内 PTA 和(或)支架植入<sup>[2-3,6,9]</sup>,恢复血管正常解剖形态,纠正血流动力学异常,避免血栓形成的再发生。

本组 CDT 采用低剂量(25 万~75 万 U/d)、较长时间(4~10 d)置管溶栓术治疗急性髂-股静脉血栓,显示出满意的血栓溶栓效果和较低的小出血并发症。但是仍存在不足之处,本研究是非随机对照研究和单中心回顾性研究,还需进行前瞻性随机对照研究来证实这种有希望的溶栓结果。

### 参 考 文 献

- [1] Vedantham S, Millward SF, Cardella JF, et al. Society of Interventional Radiology position statement: treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis with use of adjunctive catheter-directed intrathrombus thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, 20 Suppl 7:S332-S335.
- [2] 中华医学会放射学分会介入学组. 下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识. *中华放射学杂志*, 2011, 45: 293-296.
- [3] 顾建平, 何旭, 楼文胜, 等. 经腘静脉穿刺介入治疗髂股静脉阻塞. *中华放射学杂志*, 2005, 39: 921-924.

- [4] Janssen MC, Wollersheim H, Schultze-Kool LJ, et al. Local and systemic thrombolytic therapy for acute deep venous thrombosis. *Neth J Med*, 2005, 63: 81-90.
- [5] Vedantham S. Interventional approaches to acute venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med*, 2008, 29: 56-65.
- [6] Vedantham S, Thorpe PE, Cardella JF, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower extremity deep vein thrombosis with the use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol* 2009, 20 Suppl 7: S227-S239.
- [7] 庄乃君, 陈国平, 顾建平, 等. 急性下肢深静脉血栓形成解剖分布与抗凝、溶栓及介入治疗的疗效比较. *中华放射学杂志*, 2011, 45: 1194-1198.
- [8] 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. *中华放射学杂志*, 2011, 45: 297-300.
- [9] 顾建平, 楼文胜, 何旭, 等. 髂静脉受压综合征及继发性血栓形成的介入治疗. *中华放射学杂志*, 2008, 42: 821-825.
- [10] Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology*, 1999, 211: 39-49.
- [11] Kwak HS, Han YM, Lee YS, et al. Stents in common iliac vein obstruction with acute ipsilateral deep venous thrombosis: early and late results. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16: 815-822.
- [12] Nazir SA, Ganeshan A, Nazir S, et al. Endovascular treatment options in the management of lower limb deep venous thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009, 32: 861-876.
- [13] Ogawa T, Hoshino S, Midonkawa H, et al. Intermittent pneumatic compression of the foot and calf improves the outcome of catheter-directed thrombolysis using low-dose urokinase in patients with acute proximal venous thrombosis of the leg. *J Vasc Surg*, 2005, 42: 940-944.
- [14] Park YJ, Choi JY, Min SK, et al. Restoration of patency in iliofemoral deep vein thrombosis with catheter-directed thrombolysis does not always prevent post-thrombotic damage. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008, 36: 725-730.
- [15] Protack CD, Bakken AM, Patel N, et al. Long-term outcomes of catheter directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis without prophylactic inferior vena cava filter placement. *J Vasc Surg*, 2007, 45: 992-997.

(收稿日期: 2012-05-07)

(本文编辑: 高宏)

## 第十二届头颈部影像学进展学术研讨会征文通知

由《中华放射学杂志》编辑部和中华医学会放射学分会头颈学组共同主办的第十二届头颈部影像学进展学术研讨会, 将于 2013 年 3 月 8 日至 10 日在北京召开。会议将邀请国内著名专家进行专题讲座, 内容涉及头颈部影像诊断进展、新技术的临床应用等。本次会议为国家级继续教育项目, 授予国家级 I 类继续教育学分。

征文内容: 凡未正式公开发表过的有关头颈部影像技术、诊断与鉴别诊断、介入治疗和新进展等方面的论文以及个案报道、疑难病例讨论均可投稿。

投稿要求: (1) 论文必须是未公开发表过的资料; (2) 要求科学性强、数据可靠、重点突出、文字简练; (3) 请附 1000 字以内论文摘要一份, 内容包括目的、方法、结果和结论; (4) 稿件一律采用 Word 格式, 通过网上投稿, 网址 <http://www.chinaradiology.org>; (5) 截稿日期: 2013 年 2 月 1 日。

具体事宜联系人: 胡凌 (电话: 18601955009)。

(本刊编辑部)