

- lated rat livers[J]. J Control Release, 2003, 91(1):157.
- [14] Ahmed M, Liu Z, Lukyanov AN, et al. Combination radio-frequency ablation with intratumoral liposomal doxorubicin: effect on drug accumulation and coagulation in multiple tissues and tumor types in animals[J]. Radiology, 2005, 235(2):469.
- [15] Vassileva V, Allen CJ. Effects of sustained and intermittent paclitaxel therapy on tumor repopulation in ovarian cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(3):630.
- [16] Vassileva V, Moriyama EH. Efficacy assessment of sustained intraperitoneal paclitaxel therapy in a murine model of ovarian cancer using bioluminescent imaging[J]. Br J Cancer, 2008, 99(12):2037.
- [17] Lu Z, Tsai M. Tumor-penetrating microparticles for intraperitoneal therapy of ovarian cancer[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 327(3):673.
- [18] Vassileva V, Grant J. Novel biocompatible intraperitoneal
- drug delivery system increases tolerability and therapeutic efficacy of paclitaxel in a human ovarian cancer xenograft model[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 60(6):907.
- [19] Lu H, Li B. Paclitaxel nanoparticle inhibits growth of ovarian cancer xenografts and enhances lymphatic targeting[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 59(2):175.
- [20] 陈峥峥, 凌斌. 5-Fu 缓释剂局部埋植治疗卵巢癌腹膜后转移的实验研究[J]. 安徽医科大学学报, 2005, 40(6):538.
- [21] Armstrong DK, Fleming GF. A phase I trial of intraperitoneal sustained-release paclitaxel microspheres (Paclimer) in recurrent ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study[J]. Gynecol Oncol, 2006, 103(2):391.

(收稿日期:2010-01-09 修回日期:2010-02-13)

· 综 述 ·

肺动脉栓塞的腔内治疗进展

熊 丁 综述, 代远斌 审校

(重庆医科大学附属第一医院血管外科 400016)

关键词:肺动脉;深静脉血栓;腔内治疗;栓塞;肺栓塞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.20.054

中图分类号:R563.505

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)20-2818-03

肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE)是栓子阻塞肺动脉或其分支,引起肺循环障碍的临床和病理生理综合征。据文献报道 60%~70%的 PE 为深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)栓子脱落导致的具有高死亡率的并发症^[1],未经治疗的急性 PE 死亡率达 30%,而通过充分治疗死亡率可降至 2%~8%^[2]。肝素抗凝是急性 PE 治疗基础,同时抗凝、溶栓、栓子切除等构成 PE 的治疗体系^[3]。目前,血管外科腔内治疗技术迅猛发展,为 PE 的治疗提供了微创、及时、有效的选择。

1 腔内治疗优势

在临床上导致 PE 死亡的主要原因是急性大块肺栓塞造成的急性肺动脉高压,导致致命的循环衰竭,而肺动脉压与栓塞面积的大小和范围成正相关^[4],治疗的关键是在尽可能短的时间内打通被阻塞的中央动脉,降低肺动脉压,恢复正常血流动力学。PE 的腔内治疗是指通过血管腔内技术迅速增加肺灌流量,降低肺动脉压,缓解症状,防止心力衰竭。其理论基础是外周肺动脉的总横截面积是主肺动脉的 4 倍多,外周肺动脉的肺血管床容积是主肺动脉的 2 倍多,因此,即使全部中央血栓碎解后进入周围分支重新分配,也可以降低肺动脉压,改善血流动力学,显著增加总肺血流量和改善右心室功能。抗凝、溶栓是常规治疗方案,但是可能因全身用药剂量过大,可引起出血等严重并发症^[5],特别是术前、创伤、肿瘤患者;外科治疗采用肺动脉切开取栓及血栓内膜剥脱或肺移植,主要针对慢性 PE 并发肺动脉高压、右心力衰竭患者,其手术风险及死亡率均较高,术后死亡率高达 30%^[6-7];腔内治疗特点在于创伤干扰小、操作安全和迅速有效。而 PE 患者一般起病急、症状重、基础疾病多,因此 PE 的腔内治疗具有明显的优势。

2 腔内治疗指征

对于 PE 患者,腔内治疗的指征包括:(1)急性 PE 临床出现严重的呼吸困难、发绀、全身循环衰竭、休克甚至昏迷等症状,所谓急性 PE 是指首发症状到接受介入治疗的时间间隔小于 15 d^[8];(2)全身溶栓治疗禁忌或全身溶栓治疗无效者;(3)开胸手术禁忌、术后再发、不愿意手术或无手术条件者;(4)高龄、既往有心肺疾病患者;(5)肺动脉平均压为 3.33~6.67 kPa。如果肺动脉平均压高于 6.67 kPa 提示为慢性 PE,不适合介入治疗。

3 腔内治疗方法

3.1 腔静脉滤器植入 腔静脉滤器(vena cava filter, VCF)本身对 PE 治疗不具备直接的作用,但是针对 DVT 能有效拦截脱落的血栓而预防 PE 发生,并对已经存在的 PE, VCF 的植入可阻止 PE 的继续发展。需注意的是,滤器仅能避免大块血栓栓塞,防止致死性肺栓塞,不能阻止能通过滤器的小血栓。VCF 的应用使下肢 DVT 脱落造成的 PE 由 60%~70%降至 0.9%~5.6%,2007 年美国 VCF 使用量已达 21.3 万,并以每年 16%的比例上升^[9]。VCF 分为可回收型和不可回收型,目前临床上比较关注可回收型滤器,常见的型号包括:Günther Tulip filters(COOK)、Celect filters、OptEas filters(Cordis)、G2 filters(Bard)、ALN filters(ALN)等。可回收型滤器的临床适应症与永久性滤器相近。其绝对指征是:(1)在抗凝治疗过程中血栓再次发生;(2)有抗凝治疗禁忌;(3)抗凝治疗存在并发症。以下几种情况可作为其相对指征:(1)中央型 DVT;(2)肢体近侧的漂浮血栓;(3)大面积的 PE 的治疗;(4)预防性应用于创伤、晚期肿瘤、血管重建术、长时间制动状态及血液高凝

等血栓形成高危患者的围手术期^[10]。VCF 作为一种异物存在于静脉内可能会增加血栓的形成概率,据一项针对不可回收型 VCF 植入后的回顾性研究(植入后 8 年)表明,植入不可回收型 VCF 患者静脉血栓再次发生率高于未植入 VCF 患者,前后者之比为 35.7% : 27.5% ($P=0.042$)^[11]。因此,从另一角度来说,可回收型滤器的使用可能会降低血栓再发生率。目前,可回收型与不可回收型 VCF 在安全性和有效性对比研究方面尚未得出有价值的结果,这需要一个长期深入的研究过程。VCF 放置后应根据放置类型制订严格的抗凝治疗方案,以防止或减少并发症的发生。在抗凝治疗过程中可回收型滤器的回收不增加出血并发症^[12]。在 VCF 回收前应行下腔静脉造影以了解血栓情况及 VCF 的位置,如滤器内存在大的充盈缺损或较以前增大,应评估肺栓塞发生概率,推迟回收或永久植入并行抗凝治疗。国内易巍等^[13]报道,对于 VCF 后腔静脉血栓可行超声消融术而好转。

3.2 导管内溶栓 利用血管腔内技术将溶栓导管插入 PE 患者的血栓中,经导管直接灌注溶栓药物,达到直接溶解血栓,恢复肺动脉灌流的目的。理论上对于 PE 患者,肺动脉内局部用药比经静脉的全身用药更具优势,其起效迅速、剂量较小、出血可能性小。通过置入血栓内的导管局部给药溶栓,可获得最好的治疗效果。溶栓导管具有多个侧孔,增加了与血栓的接触面积,发挥直接的溶栓作用。1994 年 Semba 等首先报道采用这一技术方法治疗急性 DVT 患者,使血栓完全溶解率达 72%,部分溶解率达 20%,取得了非常满意的临床疗效。但 Werstraete 等对比了导管到达血栓处溶栓与静脉溶栓的疗效,发现血栓溶解的速度及肺动脉压的下降在两组间差异无统计学意义。陈小燕等报道对 4 例急性 PE 患者经 DSA 导管冲击性灌注尿激酶溶栓效果满意,其特点在于一般的溶栓主要用于 2 周内的新鲜血栓,而此 4 例患者病程 7~35 d,经介入性溶栓治疗后均达到血管再通。提示病程长的动脉阻塞段并不一定机化,溶栓后仍有较高的再通率。Tajima 等^[14]报道采用机械血栓碎裂装置、脉冲喷雾装置等新的介入器械和超选择性插管技术,能使药物直达血栓,使血栓碎裂,增加栓子的表面积,从而加快溶栓速度与效果。肺动脉内局部用药特别是小剂量时可减少出血并发症,但缺点是需要通过血管腔内植入溶栓导管,而后者在到达肺动脉血栓处过程中增加出血的危险性(穿刺部位及损伤血管内壁),禁忌证主要为有严重凝血障碍者,或不适于溶栓治疗者。

3.3 经皮血栓清除术 经皮血栓清除术(percutaneous mechanical thrombectomy, PMT)是指借助专用碎栓导管,在导丝引导下,将导管插至肺动脉血栓处,通过高速刀片或水流等将血栓粉碎,迅速解除阻塞,改善肺循环,降低肺动脉压。此法能消除药物溶栓不能清除的血栓,能更彻底清除血栓,最大限度地恢复肺动脉的通畅。目前,常用的有 5 种不同类型的导管,如经典的 Greenfield 栓子切除导管、旋转式猪尾导管、Amplatz 栓子旋切器、Rheolytic 导管及 Aspirex 器械等。

3.3.1 经皮血栓抽吸术 应用以上的 Greenfield 栓子切除导管或 Rheolytic 导管,经皮将导管插至血栓处进行抽吸,一般引入较大口径导管(如 6~8 F 导引导管),配合局部碎栓(如使用旋转式猪尾导管来回搅动或“文图里”效应冲击和负压吸引),缓慢边抽吸边前进,直至抽出者全为血液。此种方法对于器械要求不高,可配合药物或其他机械性溶栓法等联合使用。Greenfield 负压抽吸导管是最早用于急性大面积 PE 介入治疗的器械,其在临床上应用超过 30 年,Greenfield 等对运用该装

置取栓的患者作了回顾性分析,83%取得成功。但因其缺少导丝指引有使血管壁受损和碎栓力度较差引起远处较大分支栓塞可能,故目前在国外已多不再采用^[15]。

3.3.2 ATD 碎栓术 amplatz thrombectomy device(ATD)旋切器,与 Greenfield 装置一样无导丝指引,ATD 导管直径 7~10 F,长度为 75 或 120 cm,刀片以 150 000 r/min 以上的速度高速旋转,将血凝块打碎成 10 μm 大小的碎片,而旋切刀片位于金属网架内,不伤及血管壁内膜,行术中造影,如显示肺动脉腔内充盈缺损明显缩小,闭塞的主干及分支重新显示,可撤出 ATD 旋切器,经导引导管注入尿激酶等溶栓药物辅助溶栓。ATD 旋切器将大块血栓吸入金属网内,经处理后分解为 10 μm 大小的碎片,其对于肺动脉主干及大的分支不产生栓塞,同时导管内局部溶栓可提高溶栓效果。碎栓后并发的远端微小动脉栓塞因周围肺血管的面积远较血栓的面积大且血栓消散后血管通畅,并不引起严重后果。王峰等^[16]报道 ATD 碎栓术联合尿激酶治疗 PE,其肺动脉压降低明显,具有较高安全性。ATD 碎栓术适用于致命性、急性 PE,低血压者,不伴低血压的急性右心室扩张者,有溶栓禁忌证者。在危重患者操作过程中应注意导管反复刺激可加重肺动脉痉挛,从而影响肺灌流。蒋国民等^[17]报道 ATD 在 PE 治疗中效果确实,提高了抢救成功率。陈国平等^[18]通过观察 ATD 在猪的下腔静脉和髂静脉内模拟血栓消融术后静脉壁的形态学变化,探讨 ATD 造成静脉壁损伤的机制,提出 ATD 导管操作过程中造成血管内膜损伤的机制与靶血管直径有关,在靶血管直径相对于导管直径较小时,导管和血管壁之间的摩擦力及 ATD 再循环式涡流产生的异常剪切力是造成静脉壁损伤的主要原因。因此,在行 ATD 治疗 PE 时应根据栓塞处血管管径选择相应导管。

3.3.3 Aspirex 螺旋抽吸术 Aspirex 器(Switzerland)是新近问世的一种血栓抽吸装置,直径为 11 F,其管径较大,适用于肺动脉主干栓塞患者,通过导管内的螺旋线圈(40 000 r/min)转动产生负压以吸引、碎裂和导出栓子,达到祛除栓子,改善肺循环的目的。因其线圈位于柔软的导管内且在导管内碎裂栓子,故对血管内壁损伤较小且远处栓塞发生率低^[19]。因此,Aspirex 器可用于深静脉血栓、腔静脉滤器血栓形成等的腔内治疗且效果显著^[20]。

其他的还包括通过高速射流,利用“文图里”效应,从而负压吸引栓子的装置如:Hydrolyser、Oasis、Anjojet 等。其管径较小,动力弱,对于肺动脉主干血栓清除效果可能稍差,但对于分支内的新鲜血栓还是有一定效果^[21]。Kumar 等^[22]报道 Angiojet 治疗 PE 有引起尿管及低血压风险,同时 Goldhaber 提出 PMT 治疗 PE 有使血管壁损伤和致使肺动脉远分支大面积栓塞可能,但 Skaf 等研究分析 348 例经导管介入腔内治疗患者发现其致使血管壁受损的发生率为 0.3%,远低于 Greenfield 负压抽吸除血栓。Kuo 等^[23]的临床实践认为规范化的经导管介入腔内治疗与静脉内溶栓对比来看,前者治疗大面积 PE 是积极的、安全有效的并且出血的并发症低于后者。因此,目前需进行 PMT 与静脉溶栓随机性对比试验,提高 PMT 操作技术以更好地治疗 PE 并降低并发症。

3.4 肺动脉内球囊成型及支架植入术 球囊成型术采用 6~16 mm 球囊通过压力挤压肺动脉壁处的血栓,达到增加肺灌流量,降低肺动脉压力的目的,可明显降低 PE 病死率^[24],但有造成大的血栓碎片脱落栓塞远处较大分支血管的可能性^[25]。支架植入术指在栓塞肺动脉内经过血栓安置一个自膨式的金属支架使血流灌注至较低肺叶的方法,使肺动脉压、心功能均

可改善,可用于经碎栓、溶栓治疗均失败的 PE 患者。对于较陈旧的部分机化的栓塞或作紧急抢救时推荐肺动脉支架置入。由于血管内支架为一异物,可对肺动脉产生刺激致使肺动脉痉挛,同时支架也为诱发血栓形成的因素之一,其长期通畅率仍有待进一步观察。随着覆膜支架技术的发展,其可为慢性血栓性肺动脉高压患者提供治疗选择方案。

4 腔内治疗展望

目前,PE 腔内治疗已被广泛接受及运用,然而,PMT 在 PE 中的应用率还较低^[26],腔内治疗以血管内导管溶栓治疗为主。PE 的腔内治疗可以迅速恢复肺灌流量且相对于外科手术更具有微创性,与单纯静脉抗凝比较溶栓效果更显著。随着科学技术的日新月异,腔内治疗材料、技术手段和观点已发生巨大的变化,相信随着血管腔内治疗器械的研发和临床基础研究的深入,将使得肺动脉栓塞腔内治疗成功率大大提高。

参考文献:

- [1] Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis[J]. Lancet, 2005, 365(65): 1163.
- [2] Uflacker R. Interventional therapy for pulmonary embolism[J]. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12: 147.
- [3] Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials[J]. Circulation, 2004, 110: 744.
- [4] 温燕杭, 廖海星, 肖露仪, 等. 肺栓塞范围及部位与肺动脉压力变化关系的探讨[J]. 广东医学, 2009, 30(8): 1109.
- [5] Aniteye E, Tettey M, Sereboe L, et al. Outcome of thrombolysis for massive pulmonary embolism[J]. Ghana Med J, 2009, 43(1): 19.
- [6] Stein PD, Alnas M, Beemath A, et al. Outcome of pulmonary embolectomy[J]. Am J Cardiol, 2007, 99: 421.
- [7] 莫党生, 何德沛, 轩若亮. 肺栓塞的诊断与治疗[J]. 重庆医学, 2007, 36(7): 593.
- [8] Timsit JF, Philippe R, Guy M, et al. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism[J]. Chest, 1991, 100: 655.
- [9] Young T, Aukes J, Hughes R, et al. Vena cava filters for the prevention of pulmonary embolism[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 87: 531.
- [10] Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the society of interventional radiology multidisciplinary consensus conference[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 449.
- [11] PREPIC; Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism; the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study[J]. Circulation, 2005, 112: 416.
- [12] Hoppe H, Kaufman JA, Barton RE, et al. Safety of inferior vena cava filter retrieval in anticoagulated patients[J]. Chest, 2007, 132: 31.
- [13] 易巍, 吴丹明, 孙雨莘. 超声消融术与介入技术联合治疗下腔静脉血栓形成的应用[J]. 广西医学, 2006, 28(6): 883.
- [14] Tajima H, Kumazaki T, Kawamata H, et al. Development of rotational digital angiography system-clinical value in acute pulmonary thromboembolism[J]. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2001, 66: 111.
- [15] Skaf E, Beemath A, Siddiqui T, et al. Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism[J]. Am J Cardiol, 2007, 99: 415.
- [16] 王峰, 郭启勇, 毕成, 等. 机械祛栓治疗急性肺动脉栓塞的实验研究[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(9): 911.
- [17] 蒋国民, 赵进委, 陈亚贤, 等. Amplatz 血栓消融器在急性肺动脉栓塞中的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15(7): 431.
- [18] 陈国平, 顾建平, 何旭, 等. Amplatz 血栓消融器对静脉壁损伤机制的实验研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2005, 25(3): 191.
- [19] Eid-Lidt G, Gaspar J, Sandoval J, et al. Combined clot fragmentation and aspiration in patients with acute pulmonary embolism[J]. Chest, 2008, 134: 54.
- [20] Erne P, Yamshidi P. Percutaneous aspiration of inferior vena cava thrombus[J]. J Invasive Cardiol, 2006, 18: 149.
- [21] Reekers JA, Bssrsrag HJ, Koolen MGJ, et al. Mechanical thrombectomy for early treatment of massive pulmonary thromboembolism[J]. Cardiovasc Interv Radiol, 2003, 26: 246.
- [22] Kumar N, Janjigian Y, Schwartz DR. Paradoxical worsening of shock after the use of percutaneous mechanical thrombectomy (PMT) device in a post partum patient with a massive pulmonary embolism[J]. Chest, 2007, 132: 677.
- [23] Kuo WT, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed intervention for acute pulmonary embolism: a shining saber[J]. Chest, 2008, 133(1): 317.
- [24] Uflacker R, Schonholz C. Percutaneous interventions for pulmonary embolism[J]. Cardiovasc Surg (Torion), 2008, 49: 3.
- [25] Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism[J]. Chest, 2007, 132(2): 657.
- [26] Goldhaber SZ. Percutaneous mechanical thrombectomy for acute pulmonary embolism: a double-edged sword[J]. Chest, 2007, 132(2): 363.

(收稿日期: 2010-02-28 修回日期: 2010-03-08)