

- ability in the mitochondrial serine protease HTRA2 contributes to risk for Parkinson disease[J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(6):832.
- [17] Magrané J, Hervias I, Henning MS, et al. Mutant SOD1 in neuronal mitochondria causes toxicity and mitochondrial dynamics abnormalities [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(23):4552.
- [18] Vande Velde C, Miller TM, Cashman NR, et al. Selective association of misfolded ALS-linked mutant SOD1 with the cytoplasmic face of mitochondria[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(10):4022.
- [19] Damiano M, Starkov AA, Petri S, et al. Neural mitochondrial Ca^{2+} capacity impairment precedes the onset of motor symptoms in G93A Cu/Zn-superoxide dismutase mutant mice[J]. *J Neurochem*, 2006, 96(5):1349.
- [20] Turner BJ, Talbot K. Transgenics, toxicity and therapeutics in rodent models of mutant SOD1-mediated familial ALS[J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(1):94.
- [21] Quintanilla RA, Johnson GV. Role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Huntington's disease[J]. *Brain Res Bull*, 2009, 80(4-5):242.
- [22] Benchoua A, Trioulier Y, Zala D, et al. Involvement of mitochondrial complex II defects in neuronal death produced by N-terminus fragment of mutated huntingtin[J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(4):1652.
- [23] Choo YS, Johnson GV, MacDonald M, et al. Mutant huntingtin directly increases susceptibility of mitochondria to the calcium-induced permeability transition and cytochrome c release [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(14):1407.
- [24] Bae BI, Xu H, Igarashi S, et al. p53 mediates cellular dysfunction and behavioral abnormalities in Huntington's disease[J]. *Neuron*, 2005, 47(1):29.

(收稿日期:2010-01-26 修回日期:2010-03-03)

· 综 述 ·

下肢深静脉血栓形成的介入治疗进展

张青云, 高建国, 耿艳侠 综述, 杨 植 审校

(承德医学院附属医院血管外科 067000)

关键词: 下肢深静脉血栓; 介入治疗; 经导管直接溶栓; 经皮抽吸血栓清除术; 经皮血栓机械清除术; 静脉腔内成形术

中图分类号: R543.605

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)13-1750-03

下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)是临床常见的血管性疾病,在周围血管疾病中占40%左右。目前,随着人们生活水平的提高,DVT的发病率逐年上升^[1]。在美国,DVT的发病率为200~500万例/年,其中10%并发肺栓塞(pulmonary embolism, PE),而远期的并发症如静脉血栓后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS)40%^[2]、慢性血栓性肺动脉高压4%^[3]等亦严重影响人们的工作和生活质量。

DVT的治疗极为棘手,目前国内外尚无一种十分满意的治疗方法。传统的单纯抗凝治疗及经周围静脉溶栓的非手术治疗往往不能迅速消除血栓,难以有效避免PTS的发生^[4-5],而急性DVT的手术治疗由于取栓过程中静脉内膜的损伤、血栓再发率高、手术效果欠满意等原因一直存在争议,尚未被广泛接受。

近10年来,随着血管腔内介入治疗技术的迅速发展,经过不断的探索和研究,出现了许多处理DVT的新方法,日益显示出其优越性和重要的临床价值。本文就DVT的腔内介入治疗进展总结如下。

1 经导管直接溶栓(catheter-directed thrombolysis, CDT)

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溶解血栓。优势在于导管与血栓的直接接触,溶栓药物的持续灌注,血栓得以迅速溶解,主干静脉及大量侧支及时恢复通畅,较好地保存了患肢近端深静脉瓣膜,降低PTS的发生,改善静脉回流,减轻水肿等症状,有利于恢复肌肉泵功能。多家文献报道,CDT的血栓开通率、症状改善率均较全身溶栓效果好,能明显提高生活质量^[6-8]。

1.1 适应证和禁忌证 最新美国放射介入协会(SIR)制定的CDT参考指征^[9]。(1)适应证:①急性髂股静脉血栓形成,文献证实,导管直接溶栓对于中央型的髂股静脉血栓疗效较周围型好;②急性股腘静脉血栓形成,症状明显者有指征;③急性或亚急性下腔静脉血栓形成,推荐植入过滤器后再行CDT;④股青肿,保存肢体;⑤亚急性和慢性髂股静脉血栓形成,这类患者溶栓效果差,如果患者静脉阻塞并且症状较重,可以根据情况结合球囊扩张和支架植入。(2)禁忌证:①使用抗凝剂、造影剂和溶栓药物有禁忌或过敏者;②最近有颅脑、胃肠等活性内出血史;③最近接受过大手术;④最近有严重的外伤;⑤妊娠;⑥严重高血压;⑦细菌性心内膜炎;⑧心脏内血栓。

1.2 CDT的技术方法

1.2.1 穿刺置入导管途径 (1)顺流溶栓:经患肢足背静脉、大隐静脉起始段、股腘静脉,胫后静脉^[10-11]等穿刺插管并保留导管进行溶栓,以腘静脉顺行插管最为常用,瓣膜损伤小,路径短,操作简便。但对腘静脉及小腿深静脉血栓疗效不佳。(2)逆流溶栓:经健侧股静脉插管至患侧髂-股静脉,保留导管进行溶栓,但插管到位率不高,可能损伤静脉瓣膜,对腘静脉及小腿深静脉血栓亦无效。经颈内静脉插管至患侧髂-股静脉,插管到位率较高,但亦会损伤瓣膜,疗效同上,且并发症较多^[12],因而较少选用。(3)经动脉置管顺流溶栓:经健侧股动脉插管至患侧髂-股动脉内,保留导管进行溶栓。对全下肢深静脉血栓疗效较确切,方法简便易行。国内姚立正2002年报道15例患者16条肢体,采用经动脉插管持续溶栓治疗,其血栓溶解率达56.25%,但此法不足之处是常会出现动脉损伤严

重并发症,应慎用。(4) 双介入治疗:股动脉插管配合大隐静脉顺流法溶栓,双静脉置管溶栓等方法治疗急性 DVT 操作简便,近期疗效肯定,有待进一步随访观察。

1.2.2 溶栓导管 临床常用为 Unifuse 导管溶栓^[33]。它是由端孔灌注的溶栓导管和溶栓导丝组成的 5F 同轴灌注系统。其中央导丝在导管插入时不仅起支撑作用,易于插入血栓内且堵住导管顶孔,使注入的溶栓药只从导管侧方裂隙涌出,增加了溶栓药与血栓接触的范围,并能够经导管造影观察溶栓效果,便于调整导管位置。

1.2.3 溶栓药物及剂量的选择 尿激酶、重组 t-PA 以及链激酶是目前临床上用于溶栓的药物,临床上以尿激酶为首选。关于尿激酶的使用剂量和持续时间,国际上暂时没有一个公认的统一标准。据文献报道,溶栓时以 2~10 万 u/h 持续灌注,溶栓前后需作实验室监测各项凝血指标,每 24~48 h 经导管复查静脉造影,观察溶栓效果,调整溶栓导管位置。并认为以下 3 种情况可以结束溶栓:(1) 腘静脉以上主干静脉连续通畅;(2) 连续 2 次造影显示溶栓效果无进展;(3) 外周血纤维蛋白原含量小于 1.0 g/L。在溶栓治疗前、治疗期间和溶栓治疗结束后均应予规律抗凝治疗。出院前开始口服华法林,调整国际标准化比率(INR)至 2~3,至少至术后 6 个月为止。重组 t-PA 的费用较高,在国内使用得不到普及。链激酶由于其存在疗效一般,诸多过敏反应及出血危险等原因,临床已基本不再使用。一项连续 5 年的前瞻性研究显示,应用尿激酶经导管溶栓成功率可达 79%,其中髂静脉导管溶栓的成功率(86%)优于股静脉(63%),穿刺点出血和血肿为主要并发症,溶栓期间无明显肺栓塞发生。但对于在溶栓治疗的同时是否使用下腔静脉滤器,CDT 后能否长期降低 PTS 的发生率等问题仍有待于进一步研究^[41]。

2 经皮抽吸血栓清除术

经皮抽吸血栓清除术适用于中央型下肢深静脉新鲜血栓形成。方法简单,经济。采用抽栓大腔导管负压抽吸血栓,操作时将导管头端抵住血栓,用压力泵或 50 mL 注射器用力抽吸,保持负压、抽出导管,冲洗导管后重新置入,反复抽吸数次。对于血栓较大或完全闭塞血管段,可通过导丝引入球囊导管,先用球囊导管挤压,待血栓破碎后再行抽吸。对于范围广的深静脉血栓,血栓较陈旧,溶栓治疗不满意或者使用溶栓治疗受到限制时,亦可采用。但此方法存在费时、血液丢失、易损伤瓣膜、血栓清除不彻底等缺点。2001 年徐克报道下肢 DVT 患者,在下腔静脉滤器置入后,经颈静脉行血栓抽吸术,治疗发病 7~60 d 的髂-股静脉血栓获得成功。

3 经皮血栓机械清除术

3.1 超声血栓消融术 (ultrasound thrombolysis) 超声消融血栓是近年来发展的新技术,主要通过介入手段,将超声探头送至血栓处,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,进而消融血栓。超声能量对血栓、斑化等弹性差的物质可以起到消融作用,但对纤维增生组织起不到消融作用为超声血栓消融术提供了理论基础。采用超声消融治疗手段,3 个月以内的早期病例均可考虑,对于药物溶栓有禁忌或药物治疗及手术取栓效果不佳,股青肿者,慢性下肢 DVT 急性发作者仍可考虑采用。超声血栓消融术不用于小腿静脉血栓,亦不用于深静脉血栓后遗症的治疗。与传统的药物治疗相比,超声消融术操作简单,创伤小,提高了疗效,缩短了住院时间。李晓强等^[15]用 Acolysis 超声消融仪对不同病程下肢静脉血栓患者进行治疗,近期疗效尚满意,但由

于其存在血管损伤、切口淋巴漏等并发症,同时不能完全消除静脉腔内血栓,不能解决管腔狭窄,易发生再栓塞等问题,因此不能作为单一的 DVT 治疗手段,远期疗效有待进一步观察。

3.2 Amplatzer 血栓消融术 (amplatzer thrombectomy device, ATD) Amplatzer 血栓消融器导管头端为中空的金属管,内装有与驱动轴相连的叶轮。高速旋转的叶轮在血管内产生强大的旋涡将新鲜血栓吸入金属管并将其粉碎,再经侧口排出,达到机械分解急性、亚急性血栓的作用。是目前最常用的血栓治疗的介入器械。ATD 适应证广,溶栓速度快,失血少,对血管内皮和瓣膜损伤轻。即使有近期手术史或溶栓禁忌证也能采用,对于急性髂静脉或股静脉血栓疗效肯定。但其亦存在血管损伤、操作时间长、费用高等缺陷,其临床应用价值有待进一步证实。

3.3 Oasis 血栓消融术 (hydrodynamic mechanical thrombectomy) Oasis 吸栓导管独特设计有三腔:冲洗、回吸和导丝。导管末端包裹于不锈钢喷嘴内,经 U 形冲洗腔朝回吸腔注射高压肝素盐水时,产生轻微负压,将血栓吸入高压盐水柱中,并使其崩解,吸栓分解物质经回吸腔进入收集袋。另一腔内的导丝有助于 Oasis 吸栓导管导入静脉腔内,并方便地进入静脉血栓内。对 1 周内的血栓祛除效果满意,对大血管内血栓效果差,有失血的缺点,每次出血量约为 200 mL。

3.4 Straub Rotarex 血栓旋切器 装置由电动驱动器通过螺旋状不锈钢丝使外面的圆筒旋转,从而使导管头部产生负压将附近血栓吸进 2 个椭圆形的窗口内,切割成碎片,然后被螺旋状钢丝传送到体外的引流袋中。操作简单,仅需单管操作即可,有导丝引导,血管损伤机会较小,能粉碎和抽吸急性、亚急性血栓。由于导管细,常不能干净清除管径较粗的髂股静脉内的附壁血栓,治疗费用高。

3.5 药物-机械联合血栓切除术 (pharmaco mechanical thrombectomy, PMT) PMT 是由 2006 年美国 FDA 推荐的一种新的治疗方法。它利用一个人工合成的机械取栓导管,将水流快速冲击血栓使其碎裂,然后再利用负压将碎裂的血栓从导管尖吸出,在整个治疗过程中同时注入溶栓药物。由于机械性去除了部分血栓,这样可以减少溶栓药物的剂量,并且使药物与血栓充分接触,发挥溶栓药物的最大功效。有学者对这种新方法与传统溶栓术进行了对比研究显示,PMT 联合溶栓药物是治疗 DVT 的一个非常有效的方法。相比较单纯性的导管溶栓而言,两者的疗效一致,但 PMT 法可以明显减少 ICU 的发生,缩短住院时间,住院费用更低。

4 静脉腔内成形术

髂静脉压迫综合征 (Cockett 综合征) 由 Cockett 等在 1965 年首先提出。目前,随着下肢静脉血栓病因学研究的深入,左髂静脉解剖异常在血栓形成中的作用越来越受到重视。已作为急性左下肢深静脉血栓发病及血栓复发率居高不下的重要原因。只有解除髂静脉的狭窄,才能有效地治疗 DVT 和防止 DVT 复发。在急性 DVT 经导管溶栓或血栓消融成功后,造影发现有髂静脉受压狭窄或残余血栓造成短段狭窄时,在将髂股静脉内血栓清除干净的基础上,可根据狭窄的部位和长度选择合适的球囊扩张,如反复扩张,局部仍有明显狭窄,可行支架置入术。术后应至少给予抗凝处理 6 个月。Hurst 等^[16] 2001 年报道,髂静脉压迫综合征或慢性髂静脉阻塞腔内治疗的 1 年通畅率达 79%~92%,临床效果满意。在导管溶栓、机械性血栓消融术等技术的基础上针对相应病例,结合静脉腔内球囊扩张、支架植入的综合治疗是治疗急性 DVT 有前景的新方法。

但由于应用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。

5 下腔静脉滤器(inferior caval filtration)

肺动脉栓塞是急性下肢 DVT 后的严重并发症,病死率达 30%。目前,对于那些存在高度 PE 危险的 DVT 患者、有抗凝禁忌的 DVT 患者、有症状或无症状的 PE 患者等行下腔静脉滤器植入,有效拦截下肢深静脉血栓脱落^[17],预防 PE 的发生或进展的意义毋庸置疑。但对于采用接触性溶栓或机械性开通治疗 DVT 的患者是否需放置下腔静脉滤器的问题仍存在分歧^[18],尚无统一规范。鉴于在介入干预治疗 DVT 的过程中,血栓脱落造成 PE 的危险性明显增加,多数学者认为在治疗前放置下腔静脉滤器是有必要的^[19]。对下腔静脉内有漂浮血栓的患者,应根据下腔静脉形态、病程、血栓范围及游离程度选择使用临时性或永久性滤器。

6 展 望

随着血管腔内介入治疗技术的发展,针对 DVT 的各种腔内治疗方法不断涌现,给 DVT 的治疗开拓了新的前景。与传统外科手术相比,血管腔内治疗具有创伤明显减少、患者恢复快、多数患者可以耐受等优势。这些技术既可单独使用,也可以与其他治疗同时使用。但这些技术目前还存在许多问题亟待解决,如相应血管并发症的发生、不同器械、支架植入等适应证的掌握不当,缺乏远期随访、疗效的评定等。还需要继续不断地探索研究。

参考文献:

- [1] Lindblad B, Teraby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by venoscopy over 30 year[J]. Br Med J, 2006, 302: 709.
- [2] Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism[J]. N Engl J Med, 2004, 350: 2257.
- [3] Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome[J]. Arch Intern Med, 2004, 164: 17.
- [4] Comerota AJ, Throm RC, Mathias SD, et al. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life [J]. J Vasc Surg, 2007, 2: 130.
- [5] Emst CB, Stanly JC. Current therapy in vascular surgery [M]. 3rd ed. USA: Mesby year Book Inc, 2005: 963.
- [6] Alesh I, Kayali F, Stein PD. Catheter-directed thrombolysis (intrathrombus injection) in treatment of deep venous thrombosis: a systematic review[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 70: 143.
- [7] Kasirajan K, Milner R, Chaikof EL. Combination therapies for deep venous thrombosis[J]. Semin Vasc Surg, 2006, 19: 116.
- [8] Hu YJ, Gu Y, Hu LQ, et al. To evaluate the efficiency of percutaneous transluminal angioplasty and stenting in treatment of acute deep venous thrombosis of the lower extremity[J]. Clin Intern Med, 2007, 24: 477.
- [9] Vedantham S, Thorpe PE, Cardella JF, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 435.
- [10] Suresh V, Thomas M, Vesely, et al. Phaimomechanical thrombolysis and early stent placement for iliofemoral deep vein thrombosis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15: 565.
- [11] Caughron JD, Bozlar U, Arslan B, et al. Catheter-directed thrombolysis and mechanical thrombectomy of a thrombosed persistent sciatic vein in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome[J]. J Vasc Interv Radiol, 2007, 18: 1028.
- [12] Burkart DJ, Borsa JJ, Anthony JP, et al. Thrombolysis of acute peripheral arterial and venous occlusions with tectopase and eptifibatid: a pilot study[J]. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14: 729.
- [13] 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]. J Vasc Surg, 2007, 45: 992.
- [14] 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.
- [15] 李晓强, 段鹏飞, 孟庆友, 等. 亚急性、慢性下肢深静脉血栓 43 例的治疗[J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19: 718.
- [16] Hurst DR, Forauer AR, Bloom JR, et al. Diagnosis and endovascular treatment of ilio caval compression syndrome [J]. J Vasc Surg, 2001, 34: 106.
- [17] Steven E, Millward. Vena cava filters continuing the search for an ideal device[J]. J Vasc Interv Radiol, 2005, 16(11): 1423.
- [18] 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]. J Vasc Surg, 2007, 45: 992.
- [19] Zhang XT, Liu J, Shao HB. The retrievable OptEase filter in the interventional treatment of deep venous thrombosis [J]. Clin J Interv Imaging Ther, 2007, 4: 392.

(收稿日期: 2009-09-25 修回日期: 2009-11-06)