

· 综 述 ·

# 深静脉血栓形成后综合征研究进展

张 利<sup>1</sup>综述,张永川<sup>1</sup>,赵 渝<sup>2</sup>审校

(1. 四川省达州市中心医院普通外科 635000; 2. 重庆医科大学附属第一医院血管外科 400016)

**关键词:** 静脉血栓形成; 综合征; 危险因素; 诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.11.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)11-1123-03

深静脉血栓形成后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS)是一种慢性状态,发生深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)的患者有 23%~60%发展到此状态<sup>[1]</sup>,是 DVT 最常见的并发症,PTS 可降低生活质量,增加患者和社会的经济负担。迄今为止,PTS 在静脉血栓栓塞研究领域仍受到很少的关注,可能的原因是缺少 PTS 高发生率的知识、没有“金标准”诊断 PTS,或者认为 PTS 不能治疗、不可避免、需要数年才能由 DVT 发展到 PTS。本文就 PTS 最近的临床表现、病理生理学、诊断、危险因素、流行病学和 PTS 的管理进行综述。

## 1 PTS 的临床表现

PTS 被界定为一个综合征,是因为它与一组临床症状和体征相关,每个患者的表现不尽相同。PTS 的症状包括患肢疼痛、沉重感、肿胀、痉挛、瘙痒、刺痛感,可能以不同的组合形式出现,也可能持续或间断出现。典型表现有站立或行走后症状加重,休息、抬高患肢或卧床可缓解。体格检查时患肢体征包括水肿、毛细血管扩张、色素沉着、湿疹、静脉侧支曲张,严重的出现脂性硬皮病和溃疡。

## 2 PTS 的病理生理学变化

DVT 被诊断的同时,预防血栓蔓延和肺栓塞发生的标准抗凝治疗开始进行,但不是直接溶解急性的血栓。随访标准抗凝的 DVT 患者显示:大多数病例只清除了部分的血栓,恢复正常静脉功能的很少;甚至血栓完全溶解的患者,静脉瓣膜的永久损伤经常发生,因为静脉血栓溶解是一个依赖化学增殖素和粒细胞的炎症性过程<sup>[2]</sup>,而且炎症标记物如 IL-6 和 ICAM-1 与发展成 PTS 有明显的相关性<sup>[3]</sup>。应用溶栓药物治疗 DVT,虽然减轻了血栓负荷,但同标准的抗凝治疗相比,并没有决定性地改善血流动力学或者降低 PTS 的风险。虽然也有研究对预计生存期长、并存病少的年轻人、威胁肢体的血栓和近端的髂股血栓形成,应用导管介导的溶栓治疗可减少血栓负荷、DVT 复发和可能预防 PTS;但是与单纯抗凝相比,在死亡率和远期效果的比较上缺少随机对照试验<sup>[4]</sup>。基于以上和 PTS 患者的血流动力学研究结果,PTS 的病理生理学可能是包含以下两个过程的相互作用:(1)血栓本身和伴随的炎症介质损伤了娇嫩的静脉瓣膜,引起血液逆流;(2)由于不全的血栓清除导致的残留的静脉闭塞,导致受损的静脉回流。两个过程导致静脉压升高,可造成腓肠肌灌注减少,增加组织渗透性和伴随的临床表现(如疼痛、肿胀、劳作时不能耐受)。总之,炎症可能在不全性的血栓清除、静脉流出道梗阻和发展成 PTS 中起作用<sup>[5]</sup>。

## 3 PTS 的诊断

最近,由欧洲静脉外科论坛组织的一个国际性会议中,将 PTS 定义为继发于 DVT 的慢性的静脉症状和(或)体征<sup>[6]</sup>。

目前尚无公认的、“金标准”的实验室、影像和功能检查来确定诊断。在客观诊断明确的前期有 DVT 的患者中,有典型的 PTS 症状和体征的患者,PTS 往往可以作出准确的诊断。一些患者,需要 3~6 个月的时间度过急性 DVT 伴随的疼痛和肿胀,因此,PTS 的诊断需延迟到急性期过后。有症状的患者,通过超声多普勒和体积描记法诊断的静脉瓣膜功能不全的依据,可以帮助证实 PTS 的诊断。没有临床症状,PTS 不应被诊断。这是因为,虽然很多有症状的患者有瓣膜功能不全,但是很多 DVT 的患者有瓣膜功能不全,但没有 PTS 的症状。在临床研究中,用来定义 PTS 的临床分级有 6 种,其中 Widmer 分级、CEAP(临床的、病因学的、解剖学的、病理生理学的)分级和 VCSS(静脉临床的严重度评分)逐渐地为慢性静脉疾病发展的;而 Brandjes 评分、Ginsberg 法和 Villalta 评分专门为了在客观诊断 DVT 后诊断 PTS 而发展的。在很多临床研究中他们被用来评估 PTS 的存在和严重度分级,包括预防和治疗 PTS 的治疗试验,测试特征的不同可以帮助解释已经报道的长期随访的 DVT 患者中不同的 PTS 发生率。由于研究者使用 PTS 定义的多样性,不同研究的数据无法比较并且不能合并数据进行荟萃分析。为了在临床研究中衡量 PTS 标准化,2008 年 7 月在维也纳举行的国际血栓形成与止血法学会抗凝小组委员会的讨论中,推荐 Villalta 评分为诊断 PTS 和其严重性分级的标准<sup>[7]</sup>。

## 4 PTS 的危险因素

**4.1 年龄和性别** 两个研究发现随着年龄的增加伴随着比较高的风险发展到 PTS<sup>[8-9]</sup>,但是其他的研究并没有发现。最近,有研究报道随着年龄的增长 PTS 发生的风险降低<sup>[10]</sup>。在一项研究中,男性是一个低的危险因素<sup>[11]</sup>。总体上,在年龄或性别与发展到 PTS 之间并没有一致的关系。

**4.2 体质量指数** 前瞻性的研究结果显示高体质量指数伴随着高的 PTS 风险。Dongen 等<sup>[12]</sup>发现体质量指数大于 25 是一个近端 DVT 后 PTS 明显的独立预测因子。

**4.3 血栓形成倾向** 在一个队列研究中,存在因子 v、凝血酶原基因点突变或八因子高水平,对发展成 PTS 没有预测性<sup>[12]</sup>。还有研究发现自发的 DVT 患者,存在因子 v、凝血酶原基因点突变是一个低风险因子,降低 PTS 严重性是独立的预测因子<sup>[13]</sup>。因此,从有限的可用的数据出发,没有显示血栓形成倾向增加了发展成 PTS 的风险。

**4.4 开始的静脉血栓栓塞的特征** 在最近的前瞻性研究中,DVT 是原发还是继发对发展成 PTS 的可能性没有影响。不同的研究方法、患者和 PTS 的定义,根据开始血栓的位置或严重性与继发成 PTS 的关系,结果是矛盾的。

**4.5 无症状的深静脉血栓形成** 在某些高风险的情况下,通

过成像实验包括<sup>125</sup>I 纤维蛋白原吸收试验、静脉造影或静脉超声多普勒等,DVT 有时在无临床症状的患者中被诊断。一个最近的荟萃分析混合了 7 个研究的无症状的、客观证实的手术后患者,报道全部的 PTS 的相对危险度是 1.6(95%可信度区间 1.24~2.02)<sup>[14]</sup>。这些发现表明无症状的 DVT 可导致 PTS,这个可以解释缺乏临床史的 DVT 在一些患者中,在它们的肢体上可以出现血栓后的改变。

**4.6 口服抗凝的强度、质量、持续时间** 最新的研究发现长期抗凝的强度没有影响发展成 PTS 的风险<sup>[13]</sup>,然而,DVT 后第 1 个月的抗凝强度将影响发展成 PTS 的风险。在一个研究中,244 例 DVT 患者应用维生素 K 拮抗剂(target INR 2.0~3.0)3 个月,那些在亚治疗范围(INR<2.0)的患者,3 倍的风险发展成 PTS<sup>[9]</sup>。这表明 DVT 患者早期抗凝差可促进 PTS 发生,可能由于欠佳的血栓溶解。最后,关于抗凝治疗持续的时间,在一个 406 例患者的队列研究中,第一次诊断 DVT 后,遵循了中位 60 个月的治疗,患者在接受小于 6 个月,6~12 个月或者大于 12 个月的抗凝治疗间,发展成 PTS 的风险没有差别<sup>[11]</sup>。

**4.7 复发的 DVT** PTS 最重要的危险因子是同侧的 DVT 复发,大量的研究发现可 10 倍的增加 PTS 的风险<sup>[9]</sup>,可能通过加重缺乏抵抗力的瓣膜或者加重静脉的流出道梗阻。

**4.8 超声中残留的血栓** 超声中残留的血栓存在,表明是急性的 DVT 抗凝治疗后复发的危险因素。由于持续的静脉阻塞或瓣膜破坏,似乎可以促进 PTS 的发生。在最新的研究中,残留静脉血栓形成对静脉血栓复发和 PTS 是一个重要的危险因素,较大的降低血栓的大小与临床复发和 PTS 较低的发生率相关<sup>[15]</sup>。

**4.9 持续高水平的 D-二聚体** 高水平的 D-二聚体对第一次和复发的 DVT 是一个危险因素<sup>[16]</sup>。高水平的 D-二聚体(酶联免疫吸附测定截值大于 500 ng/mL),口服抗凝治疗 3 周后测量,在最近的研究中被发现对 PTS 是一个中等的危险因素(优势比 1.9,95%可信区间 1.0~3.9)。这些结果需要大量的前瞻性研究结果证实。

## 5 深静脉血栓形成后多久发生 PTS

在过去的 20 年,静脉血栓栓塞的年发生率保持稳定,估计为每年每 1 000 人中 1.0~1.6,人均发病率为 0.5%。在美国,每年大约有 250 000 人发生静脉血栓栓塞。因此,PTS 的患病率在总体上是上升的。一项以总体为基础的研究显示 DVT 后静脉停滞的总体发生率在 1 年为 7%,5 年为 20%,10 年为 20%,20 年为 27%,并且 20 年溃疡的累积危险度为 4%。每年 17 000 例新发的静脉停滞患者中多于 1/4 的表现为 PTS 病例。前瞻性的研究已经提供了有症状的 DVT 后发生 PTS 的概率。在一个纵向的队列研究中,患者发生第一次有症状的 DVT,1 年后 PTS 的累积发生率为 17%(严重的占 3%),2 年后为 23%,5 年后为 28%(严重的占 9%),8 年后为 29%<sup>[17]</sup>。在有症状的近端 DVT 患者中,应用弹力袜预防 PTS,研究显示 2 年 PTS 的累积发生率为 49%,并且 5 年的随访后 12%的患者发生严重的 PTS<sup>[8]</sup>。在两个研究中,大多是 PTS 患者发生在开始的 DVT 2 年内。欧洲和北美研究的 PTS 发生前瞻性的随访 DVT 患者的 PTS 发生,显示综合的任何 PTS 的发生率为 46%,其中严重的为 15%(包括静脉溃疡),并且大多数病例,在急性 DVT 1~2 年内发展成 PTS<sup>[18]</sup>。PTS 是 DVT

非常常见的并发症。

## 6 PTS 对患者和社会的影响

PTS 不仅仅是一个棘手的问题,而且降低了患者的生活质量,增加患者和社会的经济负担。美国每年因本症直接花费 2 亿美元,同时间接损失导致每年丧失 2 000 000 劳动日。最近的研究表明,与相似年龄的关节炎、慢性肺病或糖尿病患者相比,PTS 患者的生活质量较差,而严重 PTS 患者的生活质量可以与心绞痛、癌症或充血性心力衰竭患者相比<sup>[19-20]</sup>。

## 7 PTS 的管理

**7.1 预防血栓形成** 由于 PTS 是 DVT 的一个结果,并且预防血栓形成是预防 DVT 的有效手段。虽然,预防血栓形成是有效的,但是它的应用并没有消除静脉血栓栓塞的风险。此外,将近 50%的静脉血栓栓塞时间不可预见地发生,因此,关注 DVT 后预防发展成 PTS 有更大的可能性降低 PTS 的发生率。

**7.2 血栓溶解** 与仅用肝素比较,溶栓联合肝素治疗急性 DVT 可获得高比例的静脉再通和较好的保存静脉瓣膜的功能。然而,溶栓治疗对预防 PTS 的有效性和安全性尚不确定。导管介入的血栓溶解,可以通过导管将纤维蛋白溶解药物输入到形成血栓的静脉,可减少血栓负荷,可能较全身溶栓治疗更安全 and 有效,并且有望成为预防 PTS 的方法。但其使用的指征包括预计生存期长、并存病少的年轻人,威胁肢体的血栓和近端的髂股血栓形成,与单纯抗凝相比,在死亡率和远期效果的比较上仍缺少随机对照试验<sup>[4]</sup>。

**7.3 弹力袜** 循序减压弹力袜可减轻水肿和改善组织微循环。虽然有很多的研究支持使用弹力袜可降低 PTS 的发生率和严重程度<sup>[21-22]</sup>,但也有研究发现在深静脉血栓形成急性期第 1 周内,立即应用多层加压包扎可降低水肿和缓解症状<sup>[23]</sup>,但是在深静脉血栓形成 1 年后,对血栓溶解、静脉瓣膜功能不全和发展成临床的 PTS 没有作用。由于诊断 PTS 和评价其严重性的标准有主观因素,容易造成报道偏倚。此外,尚不可知弹力袜要使用时间,最佳的加压强度和对远端 DVT 患者是否有效。

**7.4 PTS 的治疗** 对 PTS 的治疗有很少的选择。迄今为止,没有证据表明长期使用利尿剂对 PTS 相关的水肿有效。临床医生经常建议物理压迫方法对抗增高的静脉压。一些 PTS 的患者应用弹力袜可降低肿胀<sup>[24]</sup>,应该尝试。然而,它们的治疗并没有显示最终受益。严重 PTS 的患者,使用静脉回流辅助装置,与对照组相比,可明显降低平均 Villalta 评分<sup>[25]</sup>,可能是一个有前途的新的治疗方法,可以单独使用或者与循序减压弹力袜合用,目前尚无远期效益的数据。关于药物治疗 PTS,有限的依据表明,“血管活性”剂,如七叶皂苷或紫萼皮甙,可以在短期内改善 PTS 的症状<sup>[24]</sup>。然而,这些药物的长期有效性和安全性尚未在大的对照试验中评估。最后,PTS 的外科治疗,比如静脉瓣膜修复或静脉转流应该被评估,主要的在少量患者组,在单一的专门的中心并且似乎作用有限。

## 参考文献:

- [1] Ashrani AA, Heit JA. Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome[J]. J Thromb Thrombolysis, 2009, 18(15):2674-2676.
- [2] Henke PK, Wakefield T. Thrombus resolution and vein

- wall injury; dependence on chemokines and leukocytes [J]. *Thromb Res*, 2009, 12(4):563-565.
- [3] Shbaklo H, Holcroft CA, Kahn SR. Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(3):505-512.
- [4] Gogalniceanu P, Johnston CJ, Khalid U, et al. Indications for thrombolysis in deep venous thrombosis [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 21(6):742-744.
- [5] Roumen-Klappe EM, Janssen MC, Van Rossum J, et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(4):582-587.
- [6] Eklöf B, Perrin M, Delis K, et al. Transatlantic interdisciplinary faculty. Updated terminology of chronic venous disorders. The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document [J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49:498-501.
- [7] Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, et al. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7:879-883.
- [8] Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 32(141):249-256.
- [9] Van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, et al. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 32(3):939-942.
- [10] Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, et al. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(12):2075-2081.
- [11] Stain M, Schonauer V, Minar E, et al. The postthrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 18(3):2671-2676.
- [12] Van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, et al. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 27(3):939-942.
- [13] Kahn SR, Kearon C, Julian JA, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 13(3):718-723.
- [14] Wille-Jørgensen P, Jørgensen LN, Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 42(93):236-241.
- [15] González-Fajardo JA, Martín-Pedrosa M, Castrodeza J, et al. Effect of the anticoagulant therapy in the incidence of post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism: Comparative study of enoxaparin versus coumarin [J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48(4):953-959.
- [16] Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 7(94):969-974.
- [17] Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The longterm clinical course of acute deep venous thrombosis [J]. *Ann Intern Med*, 1996, 9(125):1-7.
- [18] Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 12(164):17-26.
- [19] Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165:1173-1178.
- [20] Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6:1105-1112.
- [21] López-Azkarreta I, Reus S, Marco P, et al. Prospective study of the risk factors for the development of post-thrombotic syndrome after proximal deep venous thrombosis [J]. *Med Clin (Barc)*, 2005, 25(1):1-4.
- [22] Pirard D, Bellens B, Vereecken P. The post-thrombotic syndrome - a condition to prevent [J]. *Dermatol Online J*, 2008, 14(3):13-15.
- [23] Roumen-Klappe EM, den Heijer M, van Rossum J, et al. Multilayer compression bandaging in the acute phase of deep-vein thrombosis has no effect on the development of the post-thrombotic syndrome [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 27(4):400-405.
- [24] Prandoni P. Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 14(93):183-185.
- [25] O'Donnell MJ, McRae S, Kahn SR, et al. Evaluation of a venous-return assist device to treat severe post-thrombotic syndrome (VENOPTS). A randomized controlled trial [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(3):623-629.