

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.33.019

系统抗凝、置管溶栓与血栓切除治疗急性髂股段静脉血栓形成的疗效 Meta 分析

李俊,司小毛,查斌山,谢文涛,仇鹏,朱化刚[△]
(安徽医科大学第一附属医院血管外科 230032)

摘要:目的 应用 Meta 分析研究系统抗凝(SA)、置管溶栓(CDT)与血栓切除(ST)治疗急性髂股段血栓形成(AIFDVT)的疗效。方法 以“髂股静脉,抗凝,置管溶栓,血栓切除术,随机对照研究”为关键词检索 Pubmed、Medline、Elsevier 等数据库 1984 年 1 月至 2014 年 1 月发表的关于 SA、ST、CDT 临床效果的随机对照研究(RCT),应用 Meta 分析评价早期血管再通率、深静脉血栓后遗症(PTS)发生率、血管反流(VR)率、管腔堵塞(VO)率等相关指标。结果 有 10 篇随机对照研究纳入此分析,包括 626 例患者。早期血管再通率:CDT 组高于 SA 组,差异有统计学意义($OR=4.61,95\%CI: 1.93\sim 10.98, P<0.05$);ST 组与 SA 组比较差异无统计学意义($OR=2.54,95\%CI: 0.49\sim 13.24, P>0.05$)。术后 PTS 发生率:CDT 组低于 SA 组($OR=0.18,95\%CI: 0.07\sim 0.43, P<0.05$),ST 组低于 SA 组($OR=0.50,95\%CI: 0.28\sim 0.87, P<0.05$);术后 VR 发生率:CDT 组与 SA 组比较($OR=0.54,95\%CI: 0.29\sim 1.01$),ST 组与 SA 组比较($OR=0.54,95\%CI: 0.27\sim 1.08$),差异均无统计学意义($P>0.05$);术后 VO 发生率:CDT 组低于 SA 组,差异有统计学意义($OR=0.19,95\%CI: 0.11\sim 0.34, P<0.05$),ST 组与 SA 组比较差异无统计学意义($OR=1.53,95\%CI: 0.72\sim 3.26, P>0.05$)。结论 CDT 治疗 AIFDVT 的早期疗效明显优于传统 SA。关于远期疗效,ST、CDT 较传统 SA 均能有效降低 PTS 发生率,且 CDT 还能降低血管堵塞的发生率。

关键词: Meta 分析;髂股静脉;抗凝;置管溶栓;血栓切除术;

中图分类号:R543.6

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)33-4472-04

The clinical efficacy of catheter directed thrombolysis, thrombectomy and systematic anticoagulant in acute iliofemoral deep vein thrombosis: A Meta analysis

Li Jun, Si Xiaomao, Zha Binshan, Xie Wentao, Qiu Peng, Zhu Huagang[△]

(Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy of catheter directed thrombolysis(CDT), thrombectomy(ST) and systematic anticoagulant(SA) in treating acute iliofemoral deep vein thrombosis(AIFDVT) of lower limb using Meta analysis method. **Methods** The systematic review was initialted by electronic literature searches (PUBMED, MEDLINE, ELSEVIER, etc.) for studies comparing catheter directed thrombolysis, thrombectomy and systematic anticoagulant clinical effects published from January 1984 to January 2014 based on the keyword such as "iliofemoral deep vein thrombosis; thrombolysis; anticoagulant therapy; thrombectomy; RCTs; Meta analysis". A Meta analysis was conducted to estimate early vein patency, post thrombotic syndrome(PTS), venous reflux(VR) rate, venous obstruction(VO) rate, etc. **Results** Ten RCTs were included in this analysis, including 626 patients. The early vein patency rate was higher in the CDT group and the difference was statistically significant($OR=4.61,95\%CI 1.93-10.98, P<0.05$); there was no statistically difference between ST and SA group($OR=2.54,95\%CI 0.49-13.24, P>0.05$). The post thrombotic syndrome rate was less both in the CDT group($OR=0.18,95\%CI 0.07-0.43, P<0.05$) and ST group($OR=0.50,95\%CI 0.28-0.87, P<0.05$); the difference was statistically significant. The difference of the venous reflux rate was not statistically significant in both two groups. The venous obstruction rate was less in the CDT group($OR=0.19,95\%CI 0.11-0.34, P<0.05$) and the difference was statistically significant; while the difference was not statistically significant between ST and SA group ($OR=1.53,95\%CI 0.72-3.26, P>0.05$). **Conclusion** For acute iliofemoral deep vein thrombosis(AIFDVT), short term(<7 d) outcomes of catheter directed thrombolysis was better than anticoagulant therapy, but thrombolysis brought more bleeding. In long term(>6 m) outcomes, the post thrombotic syndrome rate was less both in the thrombolysis group and the thrombectomy, and catheter directed thrombolysis could diminish the vein obstruction rate.

Key words: Meta analysis; iliofemoral deep vein thrombosis; thrombolysis; anticoagulant therapy; thrombectomy

2011 年美国血管外科学会(SVS)和美国静脉论坛(AVF)组织相关专家制订了下肢动静脉疾病的临床实践指南,规范化了急性下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)治疗中全身系统抗凝(systemic anticoagulation, SA)、血栓切除(surgical thrombectomy, ST)和置管溶栓(catheter-directed thrombolysis, CDT)的适应证及禁忌证。目前,国内外进行了多项随机对照研究(prospective randomized controlled trials,

RCT)以比较 SA、ST 及 CDT 在治疗急性髂股段深静脉血栓形成(acute iliofemoral deep vein thrombosis, AIFDVT)中的疗效及安全性,本文通过对 RCT 进行固定效应模型的 Meta 分析,综合评价 SA、ST 及 CDT 3 种方式的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 使用检索词,英文:“deep veous thrombosis, peripheral venous diseases, femoral vein, iliofemoral, thrombec-

tomy, catheter-directed, anticoagulation”, 中文：“髂股静脉, 抗凝, 置管溶栓, 血栓切除术, 随机对照研究”, 通过计算机检索 Pubmed, Medline, Elsevier, Springerlink, CBM、中国期刊全文数据库、万方数据库自 1984 年 1 月至 2014 年 1 月近 30 年间发表的 ST、SA 和 CDT 临床效果的 RCT, 辅以文献追溯、手工检索等, 语种为英语和汉语, 其他语种按纳入标准酌情翻译参考。文献检索严格按照 Cochrane 协作网工作手册制订的检索策略执行。纳入标准: (1) 2014 年以前的原始资料为公开发表的论文, 并提供可分析数据。(2) 文献包括前瞻性、回顾性 RCT。(3) 文献至少涉及 ST、SA 和 CDT 3 种方式中的两种作临床效果对比。(4) 原始文献含患者基本特征、血栓形成倾向危险因素、并发症、彩色多普勒超声情况、术后深静脉血栓后遗症、术后静脉反流、术后静脉狭窄或阻塞等资料。(5) 病变范围由术前超声或数字减影血管造影(DSA)证实局限于髂股段的 DVT, 且属于急性期 (< 14 d)。质量评价、文献评阅参考 Jadad^[1] 评分标准: ≤2 分为低质量文献, ≥3 分为高质量文献。

1.2 方法 采取双人平行摘录提取文献资料的方法, 并根据以下几方面进行文献评估: (1) 一般资料为文章的第一作者及发表时间; (2) 各研究的设计方案; (3) 各研究纳入的病例数、病变位置及特征、手术效果、并发症、随访资料等; (4) 各研究所得结果; (5) 文献的 Jadad 评分。

1.3 统计学处理 对纳入的文献用 Cochrane 协作网提供的 ReMan5.1 软件进行 Meta 分析, 根据异质性检验的 *P* 值及 *I*² 指数评价纳入文献的异质性, 同质性较差的文献予以排除后行固定效应模型分析, 采用随机效应模型分析法分析有异质性的文献。使用优势比(OR)及 95%CI 描述分析结果, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。采用漏斗图评估发表偏倚。

2 结 果

2.1 入选文献过程与结果 初检出相关文献 561 篇, 474 篇通过阅读摘要后排除。排除非 RCT、对照组设定不符合、重复发表文献 76 篇。1 篇^[2] 无法获得全文后剔除。10 个 RCT^[3-12] 符合纳入标准, 其中非英文文献 2 篇^[6, 11], 通过翻译后纳入。未检索到符合标准的中文 RCT。各文献均对比了 SA、ST、CDT 中至少两种方法治疗 AIDVT 的疗效、并发症及随访结果。纳入文献基本特征, 见表 1。

2.2 ST 与 SA 的疗效评价 两组术后血管再通率比较差异无统计学意义(OR = 2.54, 95%CI: 0.49~13.24, *P* > 0.05)。两组术后发生 PTS 率 ST 组低于 SA 组, 差异有统计学意义(OR = 0.50, 95%CI: 0.28~0.87, *P* < 0.05), 见图 1。两组术后静脉反流(VR)比较, 差异无统计学意义(OR = 0.54, 95%CI: 0.27~1.08, *P* > 0.05)。两组术后管腔阻塞(VO)比较, 差异无统计学意义(OR = 1.53, 95%CI: 0.72~3.26, *P* > 0.05)。

2.3 CDT 与 SA 的疗效评价 术后血管再通率比较时剔除了异质性较高的 AbuRahma 等^[3] 文献后分析, CDT 组明显高于 SA 组, 差异有统计学意义(OR = 4.61, 95%CI: 1.93~10.98, *P* < 0.05), 见图 2。术后 PTS 发生率 CDT 组低于 SA 组, 差异有统计学意义(OR = 0.18, 95%CI: 0.07~0.43, *P* < 0.05), 见图 3。术后 VR 发生率比较, 差异无统计学意义(OR = 0.54, 95%CI: 0.29~1.01, *P* > 0.05)。CDT 组术后 VO 发生率低于 SA 组, 差异有统计学意义(OR = 0.19, 95%CI: 0.11~0.34, *P* < 0.05), 见图 4。

2.4 发表偏倚结果 纳入研究的 10 篇文献做漏斗图分析, 基本位于 95%CI 内且分布基本对称, 总体呈倒漏斗状分布, 表明无明显发表偏倚。

表 1 纳入文献的一般资料

作者及发表时间(年)	治疗方式	年龄(岁)	<i>n</i>	血管再通 (<i>n</i>)	PTS (<i>n</i>)	静脉反流 (<i>n</i>)	管腔堵塞 (<i>n</i>)	Jadad 评分 (分)
Plate 等 ^[10] (1984)	ST	63.0	24	16	14	2	9	5
	SA		27	9	25	10	10	
Fasolini 等 ^[6] (1985)	ST	63.0	16	NR	NR	9	12	3
	SA		17			10	11	
Hold 等 ^[8] (1992)	ST	52.5	31	NR	18	NR	NR	4
	SA		102		64			
Sato 等 ^[11] (1992)	ST	50.0	3	3	0	NR	NR	4
	SA		45	21	31			
Hamiton 等 ^[7] (1996)	ST	29.6	6	6	NR	0	NR	3
	SA	37.5	4	2		2		
Torngren 等 ^[12] (1996)	ST	28.0	30	22	14	11	8	5
	SA		25	22	14	9	3	
AbuRahma 等 ^[3] (2001)	CDT	46.0	18	15	4	NR	8	4
	SA	49.0	33	1	23		26	
Elsharawy 等 ^[4] (2002)	CDT	44.0	18	13	NR	2	5	6
	SA	49.0	17	2		7	15	
Enden 等 ^[5] (2009)	CDT	52.0	50	32	NR	30	10	6
	SA		53	19		35	26	
Lee 等 ^[9] (2012)	CDT	62.4 ± 16.7	26	18	5	4	8	4
	SA	59.8 ± 19.5	26	10	13	8	16	

NR: 未提及。

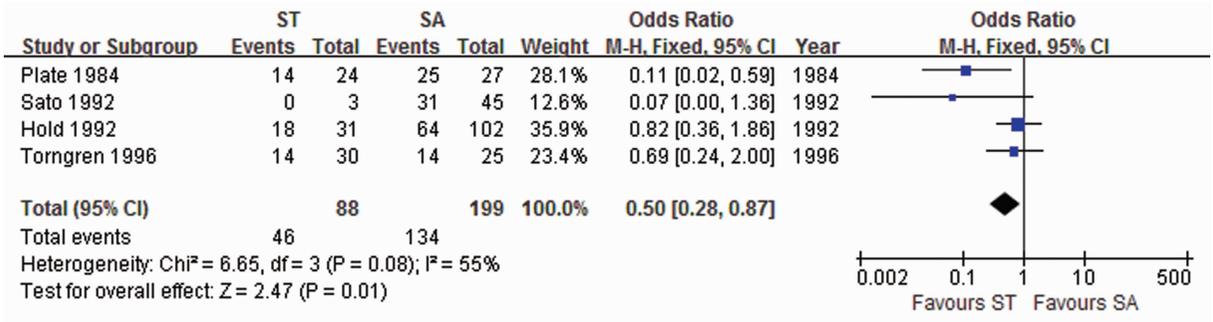


图 1 ST 与 SA 术后 PTS 发生率比较

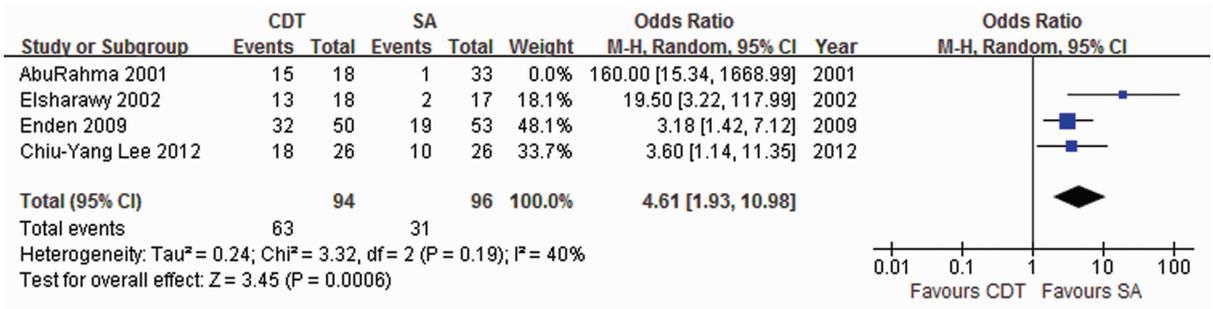


图 2 CDT 与 SA 血管再通率比较

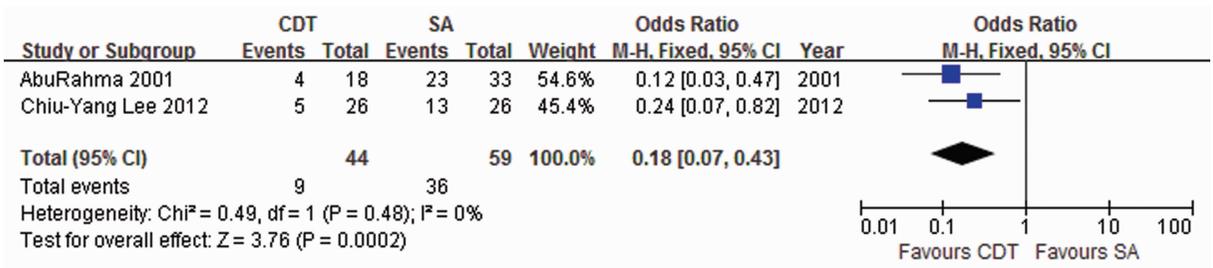


图 3 CDT 与 SA 术后 PTS 发生率比较

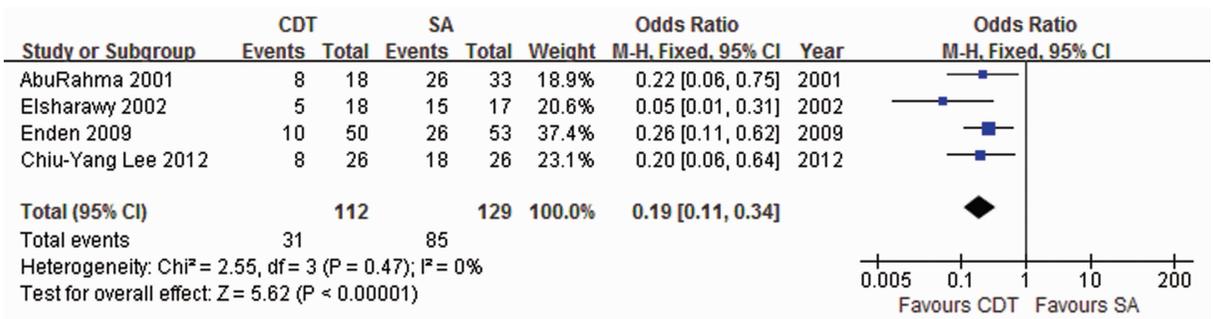


图 4 CDT 与 SA 术后 VO 发生率比较

3 讨论

髂股段静脉是下肢静脉回流的单独流出道,由于其特殊的解剖学特性,AIFDVT 所导致的血管狭窄、血栓堵塞将迅速引起血管内压力增高,PTS 将是长期静脉回流受阻的最终转归^[13]。传统的系统抗凝治疗一直沿用至今,并在临床占有一席之地,随着近年溶栓药物的不断涌现、CDT 方式的改进,ST、抽吸等新兴治疗方式的推出,SA 治疗已备受质疑,特别是针对 AIFDVT,国内外已有多项研究提出抗凝只能阻止血栓进一步蔓延,而不能对血栓进行有效的清除,且远期 PTS 发生率较高,2 年随访数据为 20%~50%^[14-15]。2012 年 ACCP 指南^[16]规范化了 SA、CDT 与 ST 的选择与应用,初步肯定了 CDT 与 ST 治疗的早期疗效与安全性。

本研究显示,CDT 组早期血管再通率明显高于 SA 组,说明溶栓治疗相比抗凝治疗能从根本上清除血栓,短时间内(<7 d)更好地通畅血管,缓解症状;ST 组与 SA 组早期血管再通率的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在远期疗效的评价中,笔者设定了 3 点临床疗效指标,分别是 PTS 发病率,VR、VO 发生率。本研究纳入文献的随访时间均大于 6 个月以上,通过分析表明 CDT 组和 ST 组术后 PTS 发病率均低于 SA 组,且 CDT 能防止术后 VO 的形成。Plate 等^[10]进行了长达 10 年的随访表明,ST 在远期疗效上优于 SA:经治疗后 ST 组 DVT 复发率较 SA 组低;出现严重的 PTS 症状 ST 组较 SA 组低;经彩色多普勒观察 VR 及 VO,ST 组亦占优势。通过 Meta 分析,笔者得出单纯抗凝治疗虽在早期可依赖侧支代偿循环暂

时缓解症状,但远期 PTS 的发病率很高,这主要归结于相比 CDT 和 ST,单纯抗凝未能从根本上清除血栓,管腔内持续高压所致。而溶栓、取栓治疗则既能早期清除血栓,使血管再通,又能远期降低 PTS 发病率;VR、VO 的产生影响远期治疗效果,长期的血管内反流及管腔堵塞使 AIFDVT 易复发,增加了二次治疗的时间窗,根据血管堵塞情况后还需行髂静脉支架植入术作为辅助治疗。本研究发现,ST 与 SA 相比在降低 VO、VR 发生率上差异无统计学意义($P>0.05$),可能一方面样本量过小,另一方面与 ST 会损伤血管内壁、附属交通支等有关。CDT 能降低远期 VO 的发生率,从而降低了急性血栓复发等风险。

在治疗的安全性上,纳入文献中关于出血、肺栓塞、死亡等指标的报道均较少:Torngren 等^[12]报道了两组无明显大出血的病例,仅 ST 组中有 1 例(1/30)出现切口局部出血,SA 组中 1 例(1/25)出现一过性血尿。Plate 等^[10]报道了 ST 组中 1 例(1/24)行膝下截肢的患者,但该患者术前已诊断为股青肿而出现肢体坏疽。AbuRahma 等^[3]报道了 CDT 组中 2 例(2/18)出现穿刺点出血及 SA 组中 3 例(3/33)出血患者。Elsharawy 等^[4]的临床研究也报道了小剂量的出血病例。

综上所述,AIFDVT 治疗早期应用 CDT 疗效优于传统 SA 治疗。在治疗的后期,ST、CDT 较传统 SA 治疗均能有效降低 PTS 发病率,且 CDT 疗法能降低血管内栓子堵塞的发生率。本研究采用循证医学的观点来分析 CDT、ST、SA 3 种方法治疗 AIFDVT 的疗效与安全性,但到底采用何种治疗方法,应视患者具体情况来考虑。目前,主流观点是股青肿、股白肿或并发症严重,症状不超过 7 d 的 AIFDVT 患者适合 ST 治疗。ACCP 指南^[16]建议,如果出血风险小,应优先考虑 CDT 作为一线治疗方案。笔者认为,理想的 DVT 治疗方案应在早期彻底去除血栓的基础上,减少 PTS 及其他并发症的产生。需要明确的是,Meta 分析是二次分析,存在潜在混杂偏倚、发表偏倚等不足,有一定的局限性;本研究纳入文献的对照组均为系统抗凝组,为进一步提高研究质量,有待更多优质的 CDT 与 ST 前瞻性 RCT 来评价溶栓与取栓两者间的优劣性。

参考文献:

- [1] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [2] Comerota AJ. Quality-of-life improvement using thrombolytic therapy for iliofemoral deep venous thrombosis[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2002, 3 Suppl 2: S61-67.
- [3] AbuRahma AF, Perkins SE, Wulu JT, et al. Iliofemoral deep vein thrombosis; conventional therapy versus lysis and percutaneous transluminal angioplasty and stenting[J]. *Ann Surg*, 2001, 233(6): 752-760.
- [4] Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, 24(3): 209-214.
- [5] Enden T, Klow NE, Sandvik L, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(8): 1268-1275.
- [6] Fasolini FG, Streuli HK. Thrombectomy versus conservative therapy of thrombosis of the deep veins of the pelvis and legs. Late results 10 years later[J]. *Helv Chir Acta*, 1985, 52(5): 735-738.
- [7] Hamilton H, Pontin AR, Manas D, et al. Venous thrombectomy in patients presenting with iliofemoral vein thrombosis after renal transplantation[J]. *Transpl Int*, 1996, 9(5): 513-516.
- [8] Hold M, Bull PG, Raynoschek H, et al. Deep venous thrombosis: results of thrombectomy versus medical therapy. Presented at the 5th European-American Symposium on Venous Diseases, Vienna, Austria, Nov, 7-11, 1990[J]. *Vasa*, 1992, 21(2): 181-187.
- [9] Lee CY, Lai ST, Shih CC, et al. Short-term results of catheter-directed intrathrombus thrombolysis versus anticoagulation in acute proximal deep vein thrombosis[J]. *J Chin Med Assoc*, 2013, 76(5): 265-270.
- [10] Plate G, Einarsson E, Ohlin P, et al. Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula: the treatment of choice in acute iliofemoral venous thrombosis [J]. *J Vasc Surg*, 1984, 1(6): 867-876.
- [11] Sato S, Iwai T, Sakurazawa K, et al. Conservative treatment of acute deep vein thrombosis of lower extremities [J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 1992, 93(9): 1052-1054.
- [12] Torngren S, Hjertberg R, Rosfors S, et al. The long-term outcome of proximal vein thrombosis during pregnancy is not improved by the addition of surgical thrombectomy to anticoagulant treatment[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1996, 12(1): 31-36.
- [13] Qvarfordt P, Eklof B, Ohlin P. Intramuscular pressure in the lower leg in deep vein thrombosis and phlegmasia cerulæ dolens[J]. *Ann Surg*, 1983, 197(4): 450-453.
- [14] Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome; a randomized, controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(4): 249-256.
- [15] 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(5): 879-883.
- [16] Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e152S-184S.