

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.02.021

瑞替普酶治疗下肢深静脉血栓形成的临床观察

张昌列, 宋志红

(山东大学附属临沂市人民医院血管介入科 276000)

摘要:目的 探讨下肢深静脉血栓(DVT)的有效治疗方法。方法 对该院 60 例下肢 DVT 患者进行回顾性分析,32 例予瑞替普酶溶栓治疗(瑞替普酶溶栓组),与随机选取同期予重组链激酶溶栓治疗 28 例(重组链激酶溶栓组)作对比。治疗期间观察患肢变化和有无不良反应,对疗效进行评价。结果 两组患者临床全部达到有效,愈显率相比瑞替普酶溶栓组高于重组链激酶溶栓组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应比较,瑞替普酶溶栓组低于重组链激酶溶栓组,但两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。随访期间两组均未见复发病例。结论 瑞替普酶治疗下肢深静脉血栓形成是有效的、安全的。

关键词: 静脉血栓形成;下肢;栓塞,治疗性;瑞替普酶;重组链激酶

中图分类号:R654.3

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)02-0207-02

Reteplase thrombolytic therapy on the lower extremity deep venous thrombosis

Zhang Changlie, Song Zhihong

(Department of Vascular Surgery, the Linyi People's Hospital Affiliated to Shandong University, LinYi, Shandong 276000, China)

Abstract: Objective To investigate the treatment of the lower extremity deep venous thrombosis. Methods Sixty patients with lower extremity deep venous thrombosis were analyzed retrospectively. Thirty two patients underwent reteplase thrombolysis, and 28 patients underwent recombinant streptokinase thrombolysis; the effects of each group were compared; and the various complications and adverse events were observed. Results Patients in two groups were all effectively treated, and the effective rate of reteplase group was higher than recombinant streptokinase group ($P < 0.05$). The adverse rate of reteplase group was lower than recombinant streptokinase group, but there was no significant difference between two groups ($P > 0.05$). During the follow-up, there was no reoccurrence in all 60 patients. Conclusion Reteplase thrombolytic therapy for the lower extremity deep venous thrombosis is safe and effective.

Key words: venous thrombosis; lower extremity; embolization, therapeutic; reteplase; recombinant streptokinase.

重组链激酶在下肢深静脉血栓(DVT)的治疗中得到广泛的应用,并取得了良好效果,但有出血等较多并发症出现^[1-2],而瑞替普酶在下肢深静脉血栓的治疗报道少。本研究采用回顾性方法,旨在探讨下肢 DVT 的有效治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 临床资料 回顾分析本院 2007 年 11 月至 2012 年 11 月间采用止血带阻断患肢踝部浅静脉,从患肢足背静脉输入瑞替普酶或重组链激酶治疗下肢 DVT 患者 60 例,其中男 35 例,女 25 例。年龄 21~83 岁,平均(48.2±1.6)岁,病程 2~14 d,病程小于或等于 7 d 的 41 例,大于病程 7 d 的 19 例。病变血管累及左下肢 46 例,右下肢 12 例,双下肢 2 例,共 62 条肢体。下肢 DVT 类型:周围型 19 例,中央型 23 例,混合型 18 例;可查找到致病原因的占 18.3%(11/60),其中恶性肿瘤患者 2 例,产后 4 例和外伤 5 例;无明显诱因占 81.7%(49/60)。

1.1.2 临床表现和诊断 所有患者均有患肢明显肿胀疼痛、浅静脉扩张、皮温高、沿股静脉压痛、腓肠肌压痛表现。既往有大隐静脉曲张者出现局部团块硬结,部分患者有酸胀、腹股沟区疼痛及压痛表现,患肢髌骨上缘以上 15.0 cm 处周径比健侧长 3.0~10.0 cm,平均 6.8 cm,髌骨下端以远 15.0 cm 处周径比健侧长 2.0~7.0 cm,平均 4.5 cm。根据临床表现和体格检查,经彩色血管多普勒超声和(或)肢体静脉顺行造影明确诊断。其中经彩色血管多普勒超声检查 52 例,经肢体静脉顺行

造影 5 例,两种检查均做 3 例。

1.2 方法

1.2.1 溶栓检测 常用的检测指标包括血细胞比容、血小板计数、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比率(INR)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原、纤维蛋白降解产物测定等。

1.2.2 溶栓药品来源 瑞替普酶由爱德生物技术发展(中国)有限公司生产。重组链激酶由青岛国大生物制药股份有限公司生产。

1.2.3 分组和治疗方法 入院后急查血常规、凝血功能和肾功能,排除血液系统疾病和溶栓禁忌证等即开始溶栓治疗。瑞替普酶溶栓组(32 例):瑞替普酶 10 U 溶于 250 mL 生理盐水中静脉滴注,踝部用止血带阻断患肢浅静脉,从患肢足背静脉输入瑞替普酶,于 3 h 滴完,连用 2 d,同时每天 1 次复方丹参 250 mL 静滴和低分子肝素钙 5 000 U 皮下注射,共用 10 d,后改用阿司匹林 100 mg/d,口服维持,连用 6 个月,其中 1 例系上次在外院治疗过程中出现过非致命性肺栓塞的 DVT 复发的患者,在溶栓前给予置入下腔静脉滤器。重组链激酶溶栓组(28 例):接受重组链激酶 50 万 U/d,链激酶 50 万 U 溶于 5%葡萄糖注射液中静脉滴注,于 8 h 滴完,7 d 为 1 个疗程,其中 1 例系右下肢 DVT 复发的患者,在溶栓前给予置入下腔静脉滤器,其余治疗均同瑞替普酶溶栓组。治疗期间注意观察患肢肿胀的消退情况,有无发热、过敏和出血等不良反应。

1.2.4 疗效评价 采用我国《抗菌药物临床验证指标原则》的四级评定法制定疗效评价标准:临床治愈为临床症状、体征消失,彩色多普勒血流图(CDFI)或造影检查显示静脉壁光滑无血栓,且血流正常者;显效为临床症状明显消退,CDFI或造影检查显示血管内径大于70%,且血流仍较慢者;好转为临床症状有一定程度减轻,CDFI或造影检查显示患肢静脉部分通畅但以闭塞为主且血管内径小于70%者;无效为临床症状、CDFI或造影检查均无改善者。愈显率=临床治愈率+显效率。

1.2.5 随访 出院后每月来院随访1次,查血常规、凝血功能及彩色血管多普勒超声检查,要求随访6个月。

1.3 统计学处理 采用SPSS11.0统计软件进行分析。计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,两组率或构成比的比较应用Fisher精确检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溶栓疗效 在接受瑞替普酶治疗的32例患者中,痊愈6例,显效24例,好转2例,愈显率为93.8%(30/32);接受重组链激酶的28例中,痊愈2例,显效20例,好转6例,愈显率为78.6%(22/28)。两组患者临床全部达到有效,两组愈显率差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 不良反应 两组浅表出血、发热差异无统计学意义($P>0.05$);两组均无肺栓塞发生;瑞替普酶溶栓组治疗过程中未见内脏大出血、神经系统出血等严重并发症,浅表出血2例,发热1例,过敏反应1例。重组链激酶溶栓组,浅表出血4例,1例出现内脏出血,发热3例,1例出现颅内出血,3例出现过敏反应。两组浅表出血、发热差异无统计学意义($P>0.05$);两组出现内脏出血、颅内出血、过敏反应等不良反应比较,瑞替普酶溶栓组低于重组链激酶溶栓组,但两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 随访 随访4~6个月,平均(4.2±0.7)个月,两组均未见复发病例。

3 讨论

下肢深静脉血栓为普外科常见的疾患,如处理不当可能产生严重后果^[1]。大多数临床报告都提示非手术治疗对大多数急性下肢DVT患者具有良好的疗效。溶栓治疗效果与药物、用药途径、病程等有关^[1-2],也应注意溶栓过程中不良反应的监测及处理。溶栓治疗是非手术治疗的基本措施之一。第一代溶栓药链激酶是非选择性纤溶酶原激活剂,会导致全身纤溶状态,不良反应较大。瑞替普酶是第3代溶栓药的代,半衰期延长(13~16 min),对血栓表面的纤维蛋白亲和力不如组织型纤溶酶原激活剂(t-PA),使药物扩散至血凝块中,更好地溶解血栓,血管再通,不宜与循环中的纤溶酶原结合,一般不会引起全身性纤溶状态^[1-3]。

瑞替普酶在急性心肌梗死的治疗中得到广泛应用,并取得了良好的效果,但对下肢深静脉血栓的治疗报道少^[4-5]。重组链激酶在下肢DVT的治疗中得到广泛的应用,并取得了良好效果^[2,6]。治疗后瑞替普酶溶栓组与重组链激酶溶栓组临床疗效对比,接受瑞替普酶治疗的32例患者中,愈显率为93.8%;接受重组链激酶的28例中,愈显率为78.6%。两组患者临床全部达到有效,愈显率相比瑞替普酶溶栓组高于重组链激酶溶栓组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结果显示瑞替普酶溶栓组较重组链激酶溶栓组治疗下肢深静脉血栓疗效相当。这与Huang等^[6]报道瑞替普酶疗效显著不相符合,可能与样本量少有关,尚需大样本病例作进一步检验。

溶栓疗法途径分两种:(1)全身性输注溶栓制剂,该方法具有简单易行等优点,用药量大,不良反应多是其不足点;(2)局部溶栓疗法,有经足背静脉溶栓、经导管接触性溶栓技术、分段置管溶栓和双介入溶栓等方法^[7],该溶栓途径具有药物用量小,局部药物浓度高,增加溶栓治疗时间窗,不良反应少的优点,是目前溶栓疗法的一个趋势^[8]。采用阻断患肢踝部浅静脉经足背静脉输入法方便、易行,对腘静脉以下血栓疗效明显高于全身溶栓及导管接触性溶栓^[9]。本组所有患者均采用止血带阻断患肢踝部浅静脉,达到溶解效果。

本组所有患者在溶栓治疗期间,均注意实验室监测,注意观察患者的神志变化,及早发现颅内出血。溶栓治疗最常见的不良反应为出血,其发生率达12%~45%。当有出血征象时应停用溶栓治疗,必要时输注新鲜血浆、纤维蛋白原或应用纤维溶解抑制剂药物(如氨基己酸)^[9-10]。瑞替普酶溶栓组1例系注射部位出血,给予加压包扎后出血停止。用药第2天出现牙龈出血1例,停用瑞替普酶后出血停止。全组过敏反应1例,无内脏大出血及颅内出血。其治疗的安全性与Huang等^[6]报道是一致的^[6,10]。重组链激酶溶栓组:1例出现内脏出血,停用溶栓抗凝等药物,给予积极止血等治疗,病情渐愈;1例出现颅内出血,停用溶栓抗凝等药物,给予积极止血等治疗后病情好转;3例出现过敏反应,均予抗过敏治疗渐愈。两组浅表出血、发热无明显差异($P<0.05$),两组均无肺栓塞发生;两组出现内脏出血、颅内出血、过敏反应等比较,瑞替普酶溶栓组发生率低于重组链激酶溶栓组,但两组差异无统计学意义($P>0.05$)。这与国外报道瑞替普酶不良反应发生率较低不相符合^[1,6-11],可与样本量少有关,尚需大样本病例作进一步研究。结果显示替普酶治疗下肢DVT和重组链激酶一样有较好的安全性^[9]。

在临床实践中普遍认为溶栓治疗越早越好^[2,9-11]。3 d内的患者疗效最好,但多数患者因诊断不及时影响疗效。文献报道发病早期多主张手术,发病较久的则应用溶栓治疗。过去主张发病3 d以内使用溶栓,现在一般认为在发病7 d^[12],也有10 d或14 d的患者也可应用。本组60例下肢DVT患者从发病到接受治疗,最短时间为2 d,最长时间为14 d,应用瑞替普酶溶栓或重组链激酶溶栓治疗后取得了较好的临床效果^[1,13-15],且无肺栓塞发生。

综上所述,采用止血带阻断患肢踝部浅静脉,从患肢足背静脉输入瑞替普酶治疗下肢深静脉血栓形成是有效的、安全的。

参考文献:

- [1] 李华承,卢晓雷,邹志方,等.瑞替普酶与重组链激酶治疗急性心肌梗死的对照研究[J].中国临床研究,2011,24(5):374-376.
- [2] 龚凯,黄道景,范跃祖.重组链激酶在急性下肢深静脉血栓形成中的应用[J].中国新药与临床杂志,2003,22(7):402-405.
- [3] 陈春红,尹博英,肖暖,等.瑞替普酶联合低分子肝素治疗急性心肌梗死28例临床观察[J].中国医药,2006,1(5):271-272.
- [4] 史旭波,胡大一,李田昌,等.常规剂量瑞替普酶治疗急性心肌梗死安全性分析[J].临床荟萃,2005,20(20):1141-1144.
- [5] Pancholia AK,Sambi RS,Krishna CK.(下转第211页)

推测可能与创伤患者存在低血压、低血容量、组织水肿致全身组织低灌注,组织细胞灌注不良,导致细胞缺氧,无氧代谢增加;同时应激致高儿茶酚胺血症,血管收缩影响组织灌注及脏器功能,导致乳酸水平进一步升高。从本研究可以发现 A 组患者 90.63% 在术后 2 h 内基本达到了液体复苏治疗的目标,但仅有 46.88% 的患者乳酸清除率达到大于或等于 10%,提示如果按照传统的复苏指标,可能有大部分患者并未改善组织细胞的缺氧状态,此时停止液体复苏或限制液体复苏将不利于组织细胞缺血缺氧的恢复。以乳酸清除率作为治疗的指导目标,可以改善组织细胞的缺氧,从而减少器官功能不全的发生率。但本研究样本例数较少,乳酸或乳酸清除率作为创伤失血性休克复苏治疗目标的价值,其安全性、有效性、敏感性和特异性,尚需要进一步探讨。

参考文献:

- [1] Wenkui Y, Ning L, Jianfeng G, et al. Restricted peri-operative fluid administration adjusted by serum lactate level improved outcome after major elective surgery for gastrointestinal malignancy[J]. *Surgery*, 2010, 147(4): 542-552.
- [2] Callaway DW, Shapiro NI, Domnino MW, et al. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality in normotensive elderly blunt trauma patients[J]. *Trauma*, 2009, 66(4): 1040-1044.
- [3] Champion HR, Sacco WJ, Copes WS. Injury severity scoring again[J]. *Trauma* 1995, 38(1): 94-95.
- [4] Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, et al. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(4): 331-341.
- [5] Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(6): 1392-1440.
- [6] Arnold RL, Shapiro NI, Jones AE, et al. Multi-center study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis[J]. *Shock*, 2009, 32(1): 35-39.
- [7] Billeter A, Turina M, Seifert B, et al. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients[J]. *World J Surg*, 2009, 33(3): 558-566.
- [8] Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5): 1670-1677.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 低血容量休克复苏指南(2007)[J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(8): 581-587.
- [10] Proter JM, Ivatury RR. In search of the optimal end points of resuscitation in trauma patients: a review[J]. *Trauma*, 1998, 44(5): 908-914.
- [11] Gurgel ST, do Nascimento P Jr. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(6): 1384-1391.
- [12] Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, et al. Prognostic value of blood lactate levels: does the clinical diagnosis at admission matter? [J]. *Trauma*, 2009, 66(2): 377-385.
- [13] 周小莉, 姚莉, 王虎, 等. 动态监测血乳酸水平与 ICU 患者预后的关系[J]. *中华全科医学*, 2010, 8(12): 1535-1536.
- [14] 刘素霞, 刘克喜, 王言理. 动态监测动脉血乳酸浓度预测感染性休克患者的预后研究[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(36): 4141-4142.
- [15] Nguyen HB, Knoblich BP, Muzzin A, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(8): 1637-1642.

(收稿日期: 2014-09-15 修回日期: 2014-10-14)

(上接第 208 页)

- Current problems with thrombolytic agents in the management of acute myocardial infarction[J]. *Indian Heart J*, 2009, 61(5): 476-479.
- [6] Huang A, Barber N, Northeast A. Deep vein thrombosis prophylaxis protocol—needs active enforcement[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2000, 82(1): 69-70.
 - [7] 谢景泉, 何琳, 陈春雷, 等. 静脉微量泵注射溶栓剂治疗下肢深静脉血栓形成的临床观察[J]. *广东医学院学报*, 2004, 23(2): 157-158.
 - [8] A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(16): 1118-1123.
 - [9] 吴孟超, 吴在德. 黄家驹外科学[M]. 7 版. 人民卫生出版社, 2008: 1229-1239.
 - [10] 包俊敏, 景在平, 冯翔, 等. 重组链激酶治疗肢体深静脉血栓形成 20 例临床分析[J]. *中华国际医学杂志*, 2002, 2(2): 153-155.
 - [11] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy[J]. *Chest* 2004, 126(3 Suppl 1): S188-203.
 - [12] 王玉琦, 叶建荣. 血管外科治疗学[M]. 上海科学技术出版社, 2003: 217-226.
 - [13] 胡大一. 注射用瑞替普酶(派通欣)治疗急性心肌梗死有效性及安全性临床研究[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2004, 2(3): 171-174.
 - [14] 黄震华, 徐济民. 新型溶栓药物 rPA[J]. *中国新药杂志*, 1999, 8(5): 306-309.
 - [15] 张伟, 王为民, 朱大乔. 重组链激酶治疗下肢深静脉血栓的临床观察[J]. *中国综合临床*, 2005, 21(4): 353-354.

(收稿日期: 2014-09-18 修回日期: 2014-10-19)