

83 例急性孤立小腿深静脉血栓溶栓抗凝的疗效分析

吴斐,王洛波,王兵[△],丁语,张帝,厉建林,刘俊超,李攀峰

(郑州大学第五附属医院血管外科,郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨尿激酶和利伐沙班或华法林治疗急性孤立小腿深静脉血栓(IDDVT)的临床疗效及其安全性。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2015 年 1 月在该院收治的首次发病的急性 IDDVT 患者 83 例,患者均进行正规持续药物抗凝治疗至少 3 个月。其中 38 例进行尿激酶溶栓联合口服华法林抗凝治疗(华法林组),45 例尿激酶溶栓联合口服利伐沙班进行抗凝治疗(利伐沙班组)。主要随访观察指标为 7、14、21、90 d 后小腿深静脉的静脉血管通畅率、出血率及血栓栓塞的复发率。**结果** 两组患者随访 3 个月总治疗效果编辑部,差异无统计学意义($\chi^2=1.054, P>0.05$);两组患者的出血发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.824, P<0.05$);两组患者的静脉血栓栓塞复发率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.054, P>0.05$)。**结论** 尿激酶加利伐沙班和尿激酶加华法林治疗急性 IDDVT 总的治疗效果相当,但利伐沙班比华法林能够明显降低出血的风险。

[关键词] 静脉血栓形成;尿激酶;抗凝药;静脉血管通畅率;出血率

[中图分类号] R654.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)13-1784-03

Analysis on effect of thrombolysis and anticoagulation in 83 cases of acute isolated calf venous thrombosis

Wu Fei, Wang Luobo, Wang Bing[△], Ding Yu, Zhang Di, Li Jianlin, Liu Junchao, Li Panfeng

(Department of Vascular Surgery, Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of urokinase and rivaroxaban or warfarin in the treatment of acute isolated calf deep venous thrombosis. **Methods** Totally 83 cases of first onset of acute isolated calf deep venous thrombosis treated in our hospital from January 2014 to January 2015 were collected and retrospectively analyzed. All cases were given the regular sustained anticoagulation therapy for at least 3 months. Among them, 38 cases underwent the urokinase thrombolysis and oral warfarin anticoagulation therapy (warfarin group), while other 45 cases were treated with urokinase thrombolysis combined with oral rivaroxaban anticoagulation therapy (rivaroxaban group). The main follow-up observation ends were the patency rate of calf deep vein, bleeding rate and the recurrence rate of thromboembolism on 7, 14, 21, 90 d. **Results** The total curative effect after 3-month follow up had no statistical difference between the two groups($\chi^2=1.054, P>0.05$), the bleeding occurrence rate had statistical difference between the two groups($\chi^2=4.824, P<0.05$), and the recurrence rate of thromboembolism had no statistical difference between the two groups($\chi^2=1.054, P>0.05$). **Conclusion** Urokinase plus rivaroxaban or warfarin for treating acute isolated calf deep venous thrombosis has no obvious difference in the total curative effect, but rivaroxaban can reduce the bleeding risk more significantly than warfarin.

[Key words] venous thrombosis; urokinase; anticoagulants; vein patency rate; bleeding rate

小腿深静脉(deep calf veins, DCV)是指腓静脉水平以下的所有深静脉(胫前静脉、胫后静脉、腓静脉、比目鱼肌静脉),各种危险因素诱发血栓形成在这里,即孤立的小腿深静脉血栓(isolated distal deep vein thrombosis, IDDVT),占下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)中发病率的 50%^[1]。目前它是静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)中最有争议的领域。由于缺乏有效的临床实践和国际指南,使得该病未引起足够的重视,如不及时治疗,小腿深静脉血栓尤其是肌肉静脉血栓容易向近端传播引起近端 DVT 甚至肺栓塞的发生,严重危害患者身体健康。目前主要的治疗方法有保守治疗、抗凝溶栓治疗和其他辅助治疗。常用的抗凝药物有维生素 K 拮抗剂、肝素及新型的口服抗凝药物。利伐沙班是一种新型的口服抗凝药,通过高度选择直接抑制 Xa 因子而发挥抗凝作用。本研究旨在对近年于本院治疗的小腿 DVT 患者的临床及随访资料进行分析,以探讨 IDDVT 的治疗方法,并评估尿激酶和利伐沙班或华法林治疗 IDDVT 的临床疗效及其安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2014 年 1 月至 2015 年 1 月明确诊断的首次发病的 IDDVT 患者 83 例,其中男 47 例,女 36 例;年龄 19~67 岁,平均(30.91±8.45)岁,并发高血压 20 例,高血脂 27 例,糖尿病 19 例,冠心病 22 例,脑梗死 7 例,长期吸烟者 31 例。83 例患者入院均行静脉血管彩色多普勒超声、CT 静脉造影成像检查和凝血 6 项等各项常规检查,以了解血栓栓塞的部位、长度和严重程度。纳入标准:患者诊断明确;首次患病的急性患者;无静脉栓塞疾病病史;单纯 IDDVT 患者;同意参与随访;未植入下腔静脉滤器;从未进行过抗凝治疗。

1.2 方法 所有患者明确诊断后进行正规系统溶栓治疗,并抬高患肢,绝对卧床休息,每天从患侧下肢远端足背静脉泵入尿激酶 40 万 U,连用 10 d。治疗前及治疗中复查凝血指标和血小板计数,溶栓治疗期间检测血浆纤维蛋白原(FG)和凝血酶时间(TT),FG<1.0 g/L 时停用尿激酶,TT 控制在用药前正常值的 2~3 倍。患者入院后立即口服抗凝药物,根据治疗药物不同分为利伐沙班和华法林组。华法林组:患者在住院期

表 1 两组患者的基本情况及伴随高危因素的比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男 [n(%)]	吸烟 [n(%)]	高血压 [n(%)]	高血脂 [n(%)]	冠心病 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	脑梗死 [n(%)]
利伐沙班组	45	30.51 \pm 9.32	24(53.33)	18(40.00)	8(17.78)	16(35.56)	10(22.22)	11(24.44)	3(6.67)
华法林组	38	31.27 \pm 4.85	23(60.53)	13(34.21)	12(31.58)	11(28.95)	12(31.58)	8(21.05)	4(10.53)
χ^2/t		-0.453	0.434	0.295	2.146	0.410	0.926	0.134	0.055
P		0.652	0.510	0.587	0.143	0.522	0.336	0.714	0.697

间给予华法森调整剂量口服,并在出院时将国际化标准比(PT-INR)调整在 2.0~3.0。利伐沙班组:患者每天给予利伐沙班 10 mg 口服,1 次/天。患者溶栓抗凝治疗 7、14、21、90 d 均复查静脉血管彩色多普勒超声,监测 DVT 血管的通畅情况。出院后所有患者继续口服抗凝药物进行维持治疗 3 个月,口服华法林的患者定期监测凝血功能,随时调整剂量,并长期穿医用弹力袜辅助治疗。两组患者治疗前基本情况及伴随高危因素构成差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.3 观察指标 患者住院期间 7、14、21、90 d 均复查静脉血管彩色多普勒超声,出院后进行跟踪随访,随访 3 个月。主要的随访观察指标为静脉血管的通畅率、出血率和血栓栓塞的复发率。

1.4 统计学处理 统计数据采用 SPSS17.0 软件处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 /Fisher 确切概率法比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者的治疗随访结果见表 2,两组患者随访 3 个月总的治疗效果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。随访过程中共发生出血 12 例,利伐沙班组共 3 例,出血率为 6.67%,其中胃肠道出血 2 例,皮肤鼻黏膜出血 1 例,出血程度不重,给予对症处理。华法林组共 9 例,出血率为 23.68%,其中颅内出血 3 例,胃肠道出血 2 例,皮肤鼻黏膜出血 4 例,出血程度较重,给予调整华法林剂量,两组患者的出血发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.824, P=0.028$)。静脉血栓栓塞复发共有 7 例,利伐沙班组有 2 例,复发率为 4.44%;华法林组有 5 例,复发率为 13.16%,两组的静脉血栓栓塞复发率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.054, P>0.05$)。

表 2 两组患者血管通畅情况随访结果比较[n(%)]

组别	n	7 d	14 d	21 d	90 d
利伐沙班组	45	35(77.78)	41(91.11)	43(95.56)	43(95.56)
华法林组	38	27(71.05)	33(86.84)	35(92.10)	33(92.10)
χ^2		0.493	0.388	0.433	1.054
P		0.483	0.726	0.656	0.238

3 讨论

急性 IDDVT 具有发病隐匿、症状不明显等特点而易于被临床忽视,由有该类疾病目前缺乏相关国际指南,并且治疗方案也未有共识,本研究的目的是探讨尿激酶加利伐沙班或华法林治疗急性 IDDVT 的临床疗效和安全性。通过随访结果分析显示尿激酶加利伐沙班或华法林治疗急性 IDDVT 疗效确切,并发症较少。尿激酶溶栓机制主要是激活纤溶酶原转变为纤溶酶而溶解纤维蛋白,从而使血栓溶解,一般对急性期血栓

疗效较好,在发病 7 d 内,溶栓的疗效最确切^[2]。利伐沙班作为一种新型的口服抗凝药物,该药通过直接抑制 Xa 因子而强有力的发挥抗凝作用,起效迅速,生物利用度高,比传统的抗凝药物华法林,具有更明显的优势。利伐沙班具有可以进行简单的口服给药、固定的剂量、不需要进行凝血监测、术前不需要桥接抗凝,与食物和其他药物的相互作用很少等优点。EIN-STIEN-DVT 试验表明口服利伐沙班预防症状性静脉血栓栓塞和应用华法林的疗效相当。国外文献指出同华法林相比,新型口服抗凝药物与大约一半的颅内出血风险有关,减少了颅内出血的风险,并且没有增加或减少胃肠道出血的风险^[3-4]。

孤立的远端小腿 DVT 更多的与瞬时危险因素有关,包括近期手术或创伤、长途旅行等。而近端 DVT 则与慢性疾病有关,主要有年龄大于 75 岁、活跃的癌症、充血性心力衰竭等。近端 DVT 后 3 个月的死亡率要高于远端 DVT,恶性肿瘤是其主要的原因。到目前为止,国际上推荐孤立的远端小腿 DVT 治疗 3 个月,并且没有根据小腿深静脉上的血栓位置而调整抗凝药物的剂量^[5],6 周抗凝时间似乎是一个有效和安全的孤立远端小腿 DVT,但是缺乏足够的相关数据支持^[6]。IDDVT 能够向近端传播而引起近端 DVT 甚至肺栓塞的发生,这种发生率大约小于 10%^[7]。小腿肌间静脉血栓已被证明能够更加频繁地向近端传播而引起近端 DVT 及肺栓塞的发生^[8],这可能由于肌间静脉血管的解剖差异,它更小的直径和长度导致血栓的容量较低,比起小腿深部静脉它与近端深静脉的距离更近,更易引起向近端传播血从而导致血栓形成。

抗凝治疗引起的出血和许多因素有关,包括:老年(65 岁,特别是大于 75 岁),出血病史,癌症(特别是转移性或者高度血管侵袭),肾功能不全,糖尿病,血小板减少,脑中风病史,贫血,近期手术,酗酒等^[9]。患者合并多个危险因素进行抗凝治疗,将增加出血的风险。两个荟萃分析报道患者停止抗凝治疗后,IDDVT 的静脉血栓栓塞的复发率要比近端下肢 DVT 低 50%^[10-11]。但是也有研究指出小腿深静脉血栓引起的静脉血栓栓塞复发率和肺栓塞的发生率与近端深静脉血栓在 6 个月时没有明显差异,并且急性 IDDVT 成在 14 d 前引起静脉血栓栓塞复发或转移的风险要高,急性 IDDVT 的患者更年轻,基础疾病更少,很少有过静脉血栓栓塞的病史^[12]。另外一项系统回顾性分析结果显示近端下肢 DVT 的隐匿性肺栓塞的发病率要比远端 IDDVT 高 36%^[13]。

通过本研究的分析,作者认为 IDDVT 应该引起临床医生和患者的足够重视,积极治疗,防止严重并发症的出现,尿激酶加利伐沙班或华法林溶栓抗凝治疗急性 IDDVT 是安全有效的。利伐沙班和华法林的抗凝效果相当,但是利伐沙班的安全性更好、出血的风险更低,并且应用更加简易方便,值的临床推广应用。

参考文献

- [1] Galanaud JP, Genty SC. incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(4): 436-443.
- [2] Baldwin JF, Sood V, Elflin MA, et al. The role of urokinase plasminogen activator and plasmin activator inhibitor on vein wall remodeling in experimental deep vein thrombosis [J]. *Vasc Surg*, 2012, 56(4): 1089-1097.
- [3] Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism; systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 347: 5133.
- [4] Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anti-coagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(1): 105-112.
- [5] Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis [J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(4): 932-937.
- [6] Li AY, Woulfe T, Rolfe-Vyson V, et al. Management and outcomes of axial isolated distal deep vein thrombosis at North Shore Hospital, New Zealand: a retrospective audit [J]. *Intern Med J*, 2014, 45(2): 177-182.
- [7] Palaret G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis; what we know and what we are doing [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(1): 11-19.
- [8] Henry JC, Satiani B. Calf muscle venous thrombosis: a review of the clinical implications and therapy [J]. *Endovasc Surg*, 2014, 48(5/6): 396-401.
- [9] Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism [J]. *Blood*, 2014, 123(12): 1794-1801.
- [10] Baglin T, Douketis J, Tosetto A, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(11): 2436-2442.
- [11] Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials [J]. *BMJ*, 2011, 342(7810): d3036.
- [12] Spencer FA, Kroll A, Lessard D, et al. Isolated calf deep vein thrombosis in the community setting; the Worcester Venous Thromboembolism study [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 33(3): 211-217.
- [13] Stein PD, Matta F, Musani MH, et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review [J]. *Am J Med*, 2010, 123(5): 426-431.
- (收稿日期: 2015-11-20 修回日期: 2016-01-04)
-
- (上接第 1783 页)
- [6] 王育英, 林萍, 薛瑛. 妊娠合并淋病致子宫自发性破裂 1 例 [J]. *实用妇产科杂志*, 2012, 28(11): 915.
- [7] 陈沈苗, 王辉. 探究妊娠晚期合并性传播疾病对妊娠结局及新生儿的影响 [J]. *中国性科学*, 2015, 24(1): 96-98.
- [8] Sadatomo A, Koinuma K, Miki A, et al. A case of metachronous gastrointestinal perforation of a patient with metastatic rectal cancer during treatment with bevacizumab-based chemotherapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40(7): 943-945.
- [9] 刘晖, 洪福昌, 黄俊新, 等. 规范驱梅治疗后 RPR 持续阳性的梅毒孕妇 154 例临床分析 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2008, 22(6): 359-360.
- [10] Ilgar M, Elmali M, Nural MS. The role of abdominal computed tomography in determining perforation findings and site in patients with gastrointestinal tract perforation [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2013, 19(1): 33-40.
- [11] 周敏, 陈竹, 曾义岚, 等. 抗梅毒治疗对妊娠结局及新生儿预后的影响 [J]. *中华临床感染病杂志*, 2013, 6(4): 226-228.
- [12] Druyts E, Thorlund K, Humphreys S, et al. Interpreting discordant indirect and multiple treatment comparison meta-analyses: an evaluation of direct acting antivirals for chronic hepatitis C infection [J]. *Clin Epidemiol*, 2013, 5(5): 173-183.
- [13] 郭小平, 王杰华. 妊娠合并梅毒孕期规范治疗后对新生儿梅毒血清学的影响 [J]. *中国性科学*, 2014, 23(11): 48-51.
- [14] Danesh A, Janghorbani M, Khalatbari S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: A randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone [J]. *J Res Med Sci*, 2012, 17(10): 911-917.
- [15] 林素云, 吴秀英, 叶珍花. 孕早期感染梅毒对妊娠结局的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(21): 5225-5227.
- [16] Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(2): 344-348.
- (收稿日期: 2015-11-25 修回日期: 2016-01-11)