

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.010

网络首发 [https://www.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.r.20200318.1356.016.html\(2020-03-19\)](https://www.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.r.20200318.1356.016.html(2020-03-19))

D-二聚体在下肢深静脉血栓形成导管溶栓过程中疗效评估的作用*

王孝高¹,王颖¹,宋涛¹,陈卫国²,王孝荣²,高涌¹,余朝文¹,聂中林¹,陈世远^{1△},卢冉¹

(1.蚌埠医学院第一附属医院血管外科,安徽蚌埠 233004;

2.安徽省阜阳市颍上县人民医院感染科 236200)

[摘要] **目的** 探讨血浆 D-二聚体在下肢深静脉血栓形成导管溶栓过程中疗效评估的作用。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月到 2018 年 8 月蚌埠医学院第一附属医院血管外科收治的 80 例下肢深静脉血栓形成患者治疗过程中检测的血浆 D-二聚体水平及深静脉造影的图像,分下肢深静脉导管溶栓治疗组(观察组,43 例)和单纯外周静脉溶栓治疗组(对照组,37 例)。主要观察指标为每天监测两组溶栓过程 D-二聚体水平变化,并结合治疗前后的造影图片评估疗效。**结果** 观察组和对照组术前血浆 D-二聚体水平对比差异无统计学意义($t=1.47, P>0.05$)。术后第 1 天起观察组升高幅度大于对照组,对比差异有统计学意义($P<0.05$),至术后第 8 天两组对比差异无统计学意义($P>0.05$);术后第 9 天恢复至术前水平,两组术前血浆 D-二聚体水平差异无统计学意义($P>0.05$)。造影检查证实观察组较对照组深静脉内血栓溶解更多,血管腔内造影剂充盈情况佳,两组静脉通畅评分分别为(4.74±1.54)分和(8.68±0.83)分,差异有统计学意义($t=4.55, P<0.05$)。**结论** 通过监测血浆 D-二聚体评估下肢深静脉血栓形成导管溶栓过程中疗效是可行的。

[关键词] 静脉血栓形成;机械溶栓;静脉造影术;D-二聚体**[中图法分类号]** R364.1+5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)10-1593-04

Efficacy evaluation of plasma D-dimer in catheter-directed thrombectomy in deep venous thrombosis of lower extremities*

WANG Xiaogao¹, WANG Ying¹, SONG Tao¹, CHEN Weiguo², WANG Xiaorong²,GAO Yong¹, YU Chaowen¹, NIE Zhonglin¹, CHEN Shiyuan^{1△}, LU Ran¹

(1. Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China; 2. Department of Infectious Diseases, Yingshang

County People's Hospital, Fuyang, Anhui 236200, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy evaluation of plasma D-dimer in catheter-directed thrombectomy of deep venous thrombosis of lower extremities. **Methods** Retrospective analysis was performed on the plasma D-dimer level and images of deep vein angiography during the treatment of 80 patients who were diagnosed as deep venous thrombosis of lower extremities treated at the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2016 to August 2018. They were divided into the deep venous catheter-directed thrombectomy therapy group (the observation group, 43 cases) and the system thrombolysis therapy group (the control group, 37 cases). The main indicator was daily monitoring of changes in D-dimer levels during thrombolysis in the two groups, and the efficacy was evaluated with contrast images before and after treatment. **Results** The statistical significance was not found in plasma D-dimer level between the observation group and the control group before treatment ($t=1.47, P>0.05$). The increase of the observation group was greater than that of the control group from the 1st day after operation, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The difference between the two groups was not statistically significant until the 8th day after the operation ($P>0.05$). On the 9th day after the operation, the level of plasma D-dimer returned to the preoperative level ($P>0.05$). Contrast examination confirmed that the observation group had more deep vein

* 基金项目:安徽省教育厅资助项目(KJ2015B025by);蚌埠医学院科技发展基金项目(BYKF1775);蚌埠医学院自然科学基金重点项目(BYKY1862ZD)。 作者简介:王孝高(1985-),主治医师,硕士,主要从事普外科周围血管疾病的研究。 △ 通信作者, E-mail:13309658851@189.com。

thrombolysis than the control group, and the vascular lumen was well filled with contrast agent. The scores of vein patency in the two groups were (4.74 ± 1.54) and (8.68 ± 0.83) , respectively, with statistically significant difference ($t=4.55, P<0.05$). **Conclusion** It is feasible to monitor the plasma D-dimer in the treatment of deep venous thrombosis of lower limb during thrombolysis.

[Key words] venous thrombosis; mechanical thrombolysis; phlebography; D-dimer

D-二聚体是纤维蛋白在各种纤溶因素的作用下血栓溶解过程中所产生片段中分子量最小的一种产物。纤溶系统分为内源性及外源性两种,尿激酶的主要作用是通过内源性纤溶系统激活纤溶酶,从而降解血浆纤维蛋白使血栓溶解。尿激酶是目前应用的主要溶栓药物之一。本研究通过监测血浆 D-二聚体的水平来观察蚌埠医学院第一附属医院应用尿激酶溶解下肢深静脉血栓的疗效,取得很好的效果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2016 年 1 月到 2018 年 8 月蚌埠医学院医院第一附属医院血管外科收治的 80 例下肢深静脉血栓形成患者,年龄 23~65 岁,中位年龄 46 岁,男 34 例,女 46 例。其中左下肢受累的患者 67 例,右下肢的受累患者 13 例。纳入标准:(1)无溶栓禁忌证的下肢深静脉血栓患者(年龄小于 70 岁,近期无脑出血、无重大手术史等);(2)急性期深静脉血栓(病史在 2 周以内,均经深静脉造影证实为新鲜血栓,下肢深静脉造影可见充盈缺损及双轨征)。排除标准:(1)存在相对溶栓禁忌证(年龄大于 70 岁,近期脑卒中,存在颅脑、开胸手术等大手术病史);(2)慢性期深静脉血栓(深静脉血栓病史超过 2 周后,溶栓效果不佳)。所有患者分为观察组 43 例,术前静脉通畅评分 (15.16 ± 1.83) 分;对照组 37 例,术前静脉通畅评分 (14.75 ± 1.76) 分,两组对象一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的一般资料($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (d)	肢体 (左/右, <i>n/n</i>)
观察组	43	18/25	46.4±13.2	5.5±1.4	36/7
对照组	37	16/21	45.7±15.6	5.3±1.5	31/6
<i>t/χ²</i>		0.01	0.22	0.62	0.09
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

观察组采用下肢深静脉导管溶栓治疗,在彩超引导下患肢腘静脉穿刺置入 Uni Fuse 溶栓导管(美国 Dynamics 公司)于血栓中,以微量泵经溶栓导管 24 h 持续泵入尿激酶,尿激酶量在 15~80 MU 不等。溶栓过程监测患者的血浆纤维蛋白原及 D-二聚体两次,一般要求控制血浆纤维蛋白原在 1~2 g/L,如纤维蛋白原下降至 1 g/L 以下,减量尿激酶以防止患者

有出血倾向。对照组,采用单纯外周静脉溶栓治疗,经外周静脉滴注尿激酶,尿激酶量在 40~80 U 不等(外周静脉溶栓治疗组血浆纤维蛋白原下降不明显,尿激酶用量偏大),分两次给药,1 次时间为 2 h,其余治疗方法如抗凝、消肿药物应用同观察组。两组在溶栓治疗的第 3 天及第 6 天各行深静脉造影 1 次观察疗效,若患者溶栓效果较为理想在第 6 天停止溶栓,若患者血栓尚未溶解完全延长溶栓时间 2 d,若患者出现出血倾向,即刻停止溶栓治疗(移除本组研究)。

1.2.2 血标本获取

采患者溶栓治疗前,溶栓后第 1、2、3、4、5、6、7、8、9 天的外周静脉血,以 109 mmol/L 枸橼酸钠抗凝,比例为 9:1(血:抗凝剂)于真空采血管中,混匀,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离出血浆,于采血后 1 h 内按急诊完成测定血浆 D-二聚体水平。

1.2.3 检测仪器与试剂

日本东亚 SESMEX CA-7000 型全自动血凝分析仪,血浆 D-二聚体测定试剂,参数设置及校准、质控品均由积水医疗科技(中国)有限公司提供。

1.2.4 检测方法

采用乳胶增强型免疫比浊法进行 D-二聚体测定,由专业的操作人员来完成检测任务,操作步骤必须按照试剂盒说明书的严格规定,确保检测结果相对准确。

1.2.5 造影方法

患者下肢深静脉造影采用的顺序造影方法,观察组直接经溶栓导管注入造影剂;对照组经患肢的足背浅静脉进行穿刺置入注药针头,穿刺点以上部位结扎止血带,压迫患肢踝部浅静脉,使造影剂更多地进入患肢深静脉。高压注射器(注入速度 2 mL/s,压力 100 kPa)注入造影剂进行数字减影血管造影检查,后应用减影软件减影处理,并重建血管造影的全程图像(下肢深静脉造影可见充盈缺损及双轨征)。

1.2.6 观察指标

取每天两次监测血浆 D-二聚体水平的平均值,分析两组血浆 D-二聚体水平的动态变化,结合术后深静脉造影的图像并给予两组静脉通畅评分,分析血浆 D-二聚体水平变化与下肢深静脉血栓形成患者溶栓治疗效果的关系。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

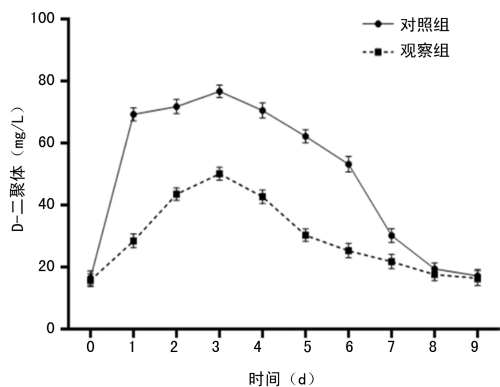
表 2 溶栓治疗过程中两组血浆 D-二聚体水平变化($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	n	术前 1 d	术后 1 d	术后 2 d	术后 3 d	术后 4 d	术后 5 d	术后 6 d	术后 7 d	术后 8 d	术后 9 d
观察组	43	16.5±2.3	69.3±2.1	71.8±2.3	76.7±2.0	70.6±2.4	62.2±2.1	53.2±2.5	30.2±2.2	19.4±1.9	17.2±2.0
对照组	37	15.8±2.1	28.5±2.2	43.5±2.0	50.1±2.1	42.7±2.2	30.3±2.0	25.3±2.3	21.8±2.3	17.6±2.0	16.4±2.4
t		1.47	84.76	58.25	58.00	53.79	69.35	51.61	17.39	4.12	1.65
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

2 结 果

2.1 两组 D-二聚体水平比较

观察组和对照组的术前血浆 D-二聚体水平分别为(16.5±2.3)mg/L 和(15.8±2.1)mg/L, 两组比较差异无统计学意义($t=1.47, P>0.05$); 溶栓至第 8 天观察组和对照组 D-二聚体水平分别是(19.4±1.9)mg/L 和(17.6±2.0)mg/L, 两组比较差异无统计学意义($t=4.12, P>0.05$), 且与术前差异无统计学意义($P>0.05$); 溶栓治疗的第 2~7 天两组 D-二聚体水平差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组的血浆 D-二聚体水平高峰期均出现在溶栓治疗的第 3 天; 两组的血浆 D-二聚体水平升高差值最大发生在溶栓治疗后的第 1 天($t=84.76, P<0.05$), 见表 2、图 1。



0 d 表示术前 1 d。

图 1 溶栓治疗过程中检测血浆 D-二聚体数值随时间变化曲线

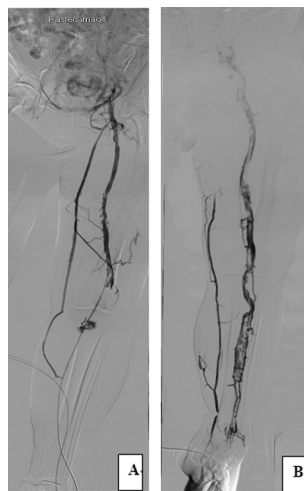


A: 观察组下肢深静脉造影; B: 对照组深静脉造影。

图 2 溶栓治疗前两组深静脉造影

2.2 两组静脉通畅评分比较

两组的术前造影结果显示, 两组术前下肢深静脉内血栓量相当, 见图 2。在疗程结束后, 两组患者下肢深静脉造影图片显示观察组血栓残余量明显少于对照组差异有统计学意义($P<0.05$), 两组静脉通畅评分分别为(4.74±1.54)分和(8.68±0.83)分, 差异有统计学意义($t=4.55, P<0.05$), 见图 3。



A: 观察组下肢深静脉造影; B: 对照组深静脉造影。

图 3 溶栓治疗后两组的血栓溶解效果

3 讨 论

静脉血栓形成后, 机体即开始了纤溶系统的激活, 血栓便开始了溶解, 血浆 D-二聚体是血栓溶解过程中纤维蛋白在各种纤溶因素的作用下分解所产生片段中分子量最小的一种产物, 目前研究已经趋向成熟, 在血液的凝血及纤溶系统中作为一种敏感指标已经在多种疾病的诊疗中发挥重要的角色^[1-2]。下肢深静脉血栓形成治疗过程中, D-二聚体作为监测指标已经有相关文献报道^[3-5]。本文主要是通过监测血浆 D-二聚体水平的变化结合影像学变化来观察两种不同溶栓治疗方法的疗效, 来探索血浆在下肢深静脉血栓治疗中的价值。

本文观察组与对照组治疗前血浆 D-二聚体的水平相当, 各指标的对比差异无统计学意义(年龄、性别、病程)。在治疗进行至第 2~7 天两组患者血浆 D-二聚体水平差异有统计学意义, 说明观察组治疗过程中血栓溶解的速度更快, 所产生的血栓溶解产物更多, 导致 D-二聚体的水平升高更明显。作者考虑可能的原因是: 通过溶栓导管给药, 尿激酶能充分接触到血凝块, 药物能更加充分地发挥药效; 经患肢外周静脉配合扎止血带的方法也能起到使药物接触血凝块

的作用,但是接触面远没有观察组那么充分,该观点也和 KING 等^[5]的研究相似。两组的术后下肢静脉造影图片也发现观察组静脉造影剂填充更好,造影图片显示血管黑色更浓、管壁更光滑,说明观察组血栓残余更少,疗效也更好,通过造影图片也证实两组静脉通畅评分分别是(4.74±1.54)分和(8.68±0.83)分,差异有统计学意义($t=4.55, P<0.05$)。本研究发现,在临床工作中观察组的术后肢体肿胀情况消退更加理想。

两组治疗过程中第 2~7 天两组血浆 D-二聚体的水平较治疗前均有明显升高,对比差异有统计学意义(不是本文研究重点,未在文章中提供相应数据)。说明两组患者在通过静脉血栓治疗的过程中抗凝配合溶栓药物的应用均能起到血栓溶解的作用。溶栓的整个疗程发现血浆 D-二聚体水平升高峰值出现在第 3 天,血栓溶解最快发生在尿激酶给药的第 3 天,这与大多数研究的结果类似^[6-7]。溶栓治疗的第 8 天起两组患者血浆 D-二聚体的水平较治疗前均无明显升高,差异无统计学意义。说明溶栓至疗程的第 8 天血栓急性期所能溶解的部分已基本溶解,无须进一步增加溶栓时间,再继续溶栓可能会增加出血风险,并且已收不到明显疗效,这也符合相关研究的经验^[8-9]。

随着现代人们生活水平的提高及生活习惯的改变,目前下肢深静脉血栓形成发病率有逐年升高的趋势,严重威胁人们身体健康及生活质量^[10-12]。下肢深静脉血栓形成治疗上也较为困难,目前主流的治疗方法是下肢深静脉置管溶栓、机械消融去除血栓、手术取栓及配合抗凝药物的应用^[13-14]。疗效需要通过各种检测手段评价,如深静脉造影评估、下肢肿胀消退状况等。本研究结果显示,血浆 D-二聚体可较好评估下肢深静脉血栓形成导管溶栓过程中的疗效。

综上所述,通过监测血浆 D-二聚体水平来对比深静脉血栓形成导管溶栓观察组和单纯外周静脉溶栓治疗对照组的疗效是满意的;也说明深静脉导管溶栓作为美国胸科医师协会 A 级推荐的下肢急性深静脉血栓的治疗方法疗效是确切的^[12]。监测血浆 D-二聚体的水平能为临床深静脉血栓的治疗效果提供很好的指导,可在下肢深静脉血栓形成治疗工作中推广。

参考文献

- [1] 郭志唐,邹仁超,柯阳,等.肝细胞癌患者术前血浆纤维蛋白原和 D-二聚体水平的临床分析[J].重庆医学,2019,48(13):4655-4657.
- [2] ZHANG J,LIU L,TAO J,et al. Prognostic role of early D-dimer level in patients with acute ischemic stroke [J]. PLoS One, 2019, 14 (2): e0211458.
- [3] 刘亚梅,刘岩,毛淑芳,等.脊髓损伤患者康复过程中监测下肢深静脉血栓形成的策略研究[J].重庆医学,2018,47(36):4655-4657.
- [4] LUXEMBOURG B,SCHWONBERG J,HECKING C,et al. Performance of five D-dimer assays for the exclusion of symptomatic distal leg vein thrombosis [J]. Thromb Haemost, 2012,107(2):369-378.
- [5] KING A. Thrombosis:selective D-dimer testing improves efficiency of DVT diagnosis[J]. Nat Rev Cardiol,2013,10(3):118.
- [6] 董嘉尧,朱桥华,罗美华等.急性下肢深静脉血栓经导管溶栓过程中凝血纤溶指标的临床意义[J].南方医科大学学报,2016,36(4):150-153.
- [7] BECATTINI C,LIGNANI A,MASOTTI L,et al. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism[J]. J Thromb Thrombolysis,2012,33(1):48-57.
- [8] KUO T T,HUANG C Y,HSU C P,et al. Catheter-directed thrombolysis and pharmacomechanical thrombectomy improve midterm outcome in acute iliofemoral deep vein thrombosis [J]. J Chin Med Assoc,2017,80(2):72-79.
- [9] 中华医学会外科分会血管外科学组.深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J].中华普通外科杂志,2017,32(9):807-812.
- [10] KERBAUY M N,MORAES F Y,KERBAUY L N,et al. Venous thromboprophylaxis in medical patients:an application review[J]. Rev Assoc Med Bras,2013,59(3):258-264.
- [11] 王浩然,聂中林,陈世远,等.下腔静脉滤器治疗深静脉血栓临床效果的 Meta 分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2018,39(6):637-641.
- [12] ZAKAI N A,MCCLURE L A. Racial differences in venous thromboembolism [J]. J Thromb Haemost,2011,9(10):1877-1882.
- [13] 刘春江,陈世远,王孝高,等.置管溶栓与单纯抗凝对比治疗下肢深静脉血栓疗效和安全性的 Meta 分析[J].中国普通外科杂志,2014,29(4):303-306.
- [14] 王颖,王孝高,宋涛,等.肺动脉栓塞合并急性下肢深静脉血栓形成的类型比例分析与解读[J].中华全科医学,2018,16(1):107-109.

(收稿日期:2019-10-18 修回日期:2020-01-29)