

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.10.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240223.1647.006\(2024-02-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240223.1647.006(2024-02-27))

246 例 DVT 置管溶栓患者凝血指标监测与安全评价*

李慧琳¹, 刘丽萍^{2△}, 邓佳欣¹

(重庆医科大学附属第一医院:1. 血管外科;2. 护理部,重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨深静脉血栓(DVT)置管溶栓患者溶栓期间的凝血功能监测频次与安全性。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2021 年 12 月该院因 DVT 置管溶栓的 246 例患者为研究对象,根据凝血功能监测频次分为 A 组(每 24 小时监测一次,160 例)和 B 组(每 12 小时监测一次,86 例)。比较两组给药方案、临床疗效、出血并发症及凝血功能监测的时间变化趋势。**结果** A、B 组尿激酶使用剂量[240(160,320)万 U vs. 210(160,270)万 U]和临床疗效(88.12% vs. 88.37%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组轻微出血发生率低于 B 组(15.62% vs. 27.91%),差异有统计学意义($P<0.05$)。A、B 组 D-二聚体、纤维蛋白原、活化部分凝血活酶时间随时间变化趋势比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。A、B 组 PLT 随时间变化趋势比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 每 24 或 12 小时监测频次的凝血功能总体变化趋势具有一致性,且 24 h 监测一次凝血功能不会增加出血风险。

[关键词] 深静脉血栓;置管溶栓;凝血功能;监测频率;安全性

[中图分类号] R654.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)10-1467-05

Monitoring and safety evaluation of coagulation indexes in 246 patients with DVT catheter directed thrombolysis*

LI Huiling¹, LIU Liping^{2△}, DENG Jiabin¹

(1. Department of Vascular Surgery; 2. Department of Nursing, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To explore the monitoring frequency and safety of coagulation function in patients with deep venous thrombosis (DVT) catheter directed thrombolysis during thrombolysis. **Methods** From January 2014 to December 2021, a total of 246 patients with DVT catheter directed thrombolysis in the hospital were selected as the research objects. According to the monitoring frequency of coagulation function, they were divided into group A (160 patients were monitored every 24 hours) and group B (86 patients were monitored every 12 hours). The medication regimen, clinical efficacy, bleeding complications and the time trend of coagulation function monitoring were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in urokinase dosage [240 (160,320) million U vs. 210 (160,270) million U] and the clinical efficacy (88.12% vs. 88.37%) in group A and group B ($P>0.05$). The incidence of minor bleeding in group A was lower than that in group B (15.62% vs. 27.91%), with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical difference between group A and group B in the changes of D-dimer, fibrinogen and activated partial thromboplastin time with time ($P>0.05$). Compared with the change of platelet (PLT) with time in group A and group B, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The overall change trend of coagulation function with monitoring frequency every 24 or 12 hours is consistent, and monitoring coagulation function once every 24 hours will not increase the risk of bleeding.

[Key words] deep venous thrombosis; catheter directed thrombolysis; coagulation function; monitoring frequency; safety

下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)是临床常见病,未及时治疗会引发肺栓塞,二者合称静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。据报道,欧洲 VTE 年发病率为 104/10 万~183/10 万,

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM302);重庆医科大学附属第一医院护理科研基金项目(HLJJ2021-28);重庆市重点专科建设《临床护理》精品建设项目(0203[2023]47号 202336)。△ 通信作者, E-mail: 840804395@qq.com。

亚洲住院患者围手术期 VTE 发病率为 14/10 万~57/10 万^[1-2]。置管溶栓是 DVT 的主要治疗方式,与此同时,出血是其最常见的并发症^[3-4]。因此,动态监测凝血功能并调整溶栓药物剂量与疗程,是保障疗效、控制出血的重要环节。目前,国内外研究对于置管溶栓给药方案和凝血功能监测方式尚不统一^[5-7],且少有大样本量研究资料。基于此,本研究旨在探讨置管溶栓期间凝血指标监测频次与安全性评价,以期为临床提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月至 2021 年 12 月本院因 DVT 而置管溶栓的 246 例患者为研究对象。纳入标准:

(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)经彩色多普勒超声确诊为下肢 DVT;(3)急性期与亚急性期 DVT 患者;(4)置管溶栓持续时间 ≥ 24 h;(5)使用尿激酶溶栓者。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)慢性 DVT 伴急性发作;(3)系统溶栓患者;(4)病历资料缺失者。246 例患者中男 117 例,女 129 例;年龄 62(23,90)岁,病程 7(4,11)d,溶栓时间 3.25(2.50,4.00)d,尿激酶使用剂量 225(160,310)万 U,住院时间 9(7,14)d。根据凝血功能监测频次分为 A 组(每 24 小时监测一次,160 例)和 B 组(每 12 小时监测一次,86 例)。除溶栓时间外,两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准[审批号:2022 年科研伦理(2022-226)]。

表 1 两组一般资料比较

项目	A 组($n=160$)	B 组($n=86$)	χ^2/Z	P
性别[$n(\%)$]			0.315	0.574
男	74(46.25)	43(50.00)		
女	86(53.75)	43(50.00)		
年龄[$n(\%)$]			0.047	0.829
< 60 岁	73(45.63)	38(44.19)		
≥ 60 岁	87(54.37)	48(55.81)		
DVT 范围[$n(\%)$]			2.900	0.235
左下肢	130(81.25)	66(76.74)		
右下肢	22(13.75)	18(20.93)		
双下肢	8(5.00)	2(2.33)		
DVT 分型[$n(\%)$]			0.347	0.884
中央型	77(48.12)	36(41.86)		
混合型	83(51.88)	50(58.14)		
肺栓塞[$n(\%)$]			0.679	0.410
是	35(21.88)	71(82.56)		
否	125(78.13)	15(17.44)		
病程[$M(Q_1, Q_3), d$]	7(4,11)	7(4,10)	-0.220	0.826
下腔静脉滤器[$n(\%)$]			0.526	0.468
是	146(91.25)	76(88.37)		
否	14(8.75)	10(11.63)		
机械血栓清除术[$n(\%)$]			0.535	0.465
是	97(60.63)	48(55.81)		
否	63(39.37)	38(44.19)		
溶栓时间[$M(Q_1, Q_3), d$]	3.5(2.5,4.0)	3.0(2.0,4.0)	-2.090	0.037
尿激酶使用剂量[$M(Q_1, Q_3),$ 万 U]	240(160,320)	210(160,270)	-1.769	0.077
普通肝素使用剂量 ^a [$M(Q_1, Q_3), U$]	41 250(23 828,56 250)	35 000(18 750,55 078)	-1.208	0.227

^a:只有 212 例患者使用普通肝素,另外 34 例考虑出血风险未使用。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集两组一般资料和临床诊疗方案,包括性别、年龄、DVT 范围、DVT 分型、是否合并肺栓塞、病程、溶栓时间、住院时间、尿激酶使用剂量、普通肝素使用

剂量、辅助手术方式及并发症发生情况。

1.2.2 治疗方法

两组均留置溶栓导管(和/或鞘管)或中心静脉导管行置管溶栓,尿激酶用量 40 万~100 万 U/d。有血栓清除术适应证者,采用大腔导管吸栓或 Angiojet 血

栓清除系统减少血栓负荷。两组使用普通肝素或低分子肝素或利伐沙班等抗凝药物抑制血栓。

1.2.3 观察指标

(1)凝血功能:血浆D-二聚体(参考值0~500 μg/L)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB, 参考值2~4 g/L)、PLT(参考值100×10⁹/L~300×10⁹/L)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT, 参考值25~35 s)。(2)临床疗效^[8]:①显效,定义为患肢深静脉完全或大部分通畅,肿胀、疼痛明显减轻,能自主下床活动;②有效,定义为患肢深静脉部分通畅,肿胀、疼痛减轻,下床活动后有胀痛感;③无效,定义为患肢深静脉无明显再通,肿胀、疼痛有所减轻,不能耐受下床活动。有效率=(显效人数+有效人数)/总人数×100%。(3)安全性:①轻微出血,表现为皮肤、黏膜出血点(直径<2 mm)、紫癜(直径2~5 mm)、瘀斑(直径>5 mm)、皮下血肿(片状出血伴局部皮肤明显隆起)、穿刺点渗血等^[9];②严重出血,指脑出血、消化道出血、子宫出血或腹膜后血肿等可能危及生命的出血情况^[10]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 和 SAS9.4 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 *M* (*Q*₁, *Q*₃) 表示,比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验;计数资料

以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;采用广义线性混合效应模型分析变化趋势,以模型估计的最小二乘均值绘制趋势变化图,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

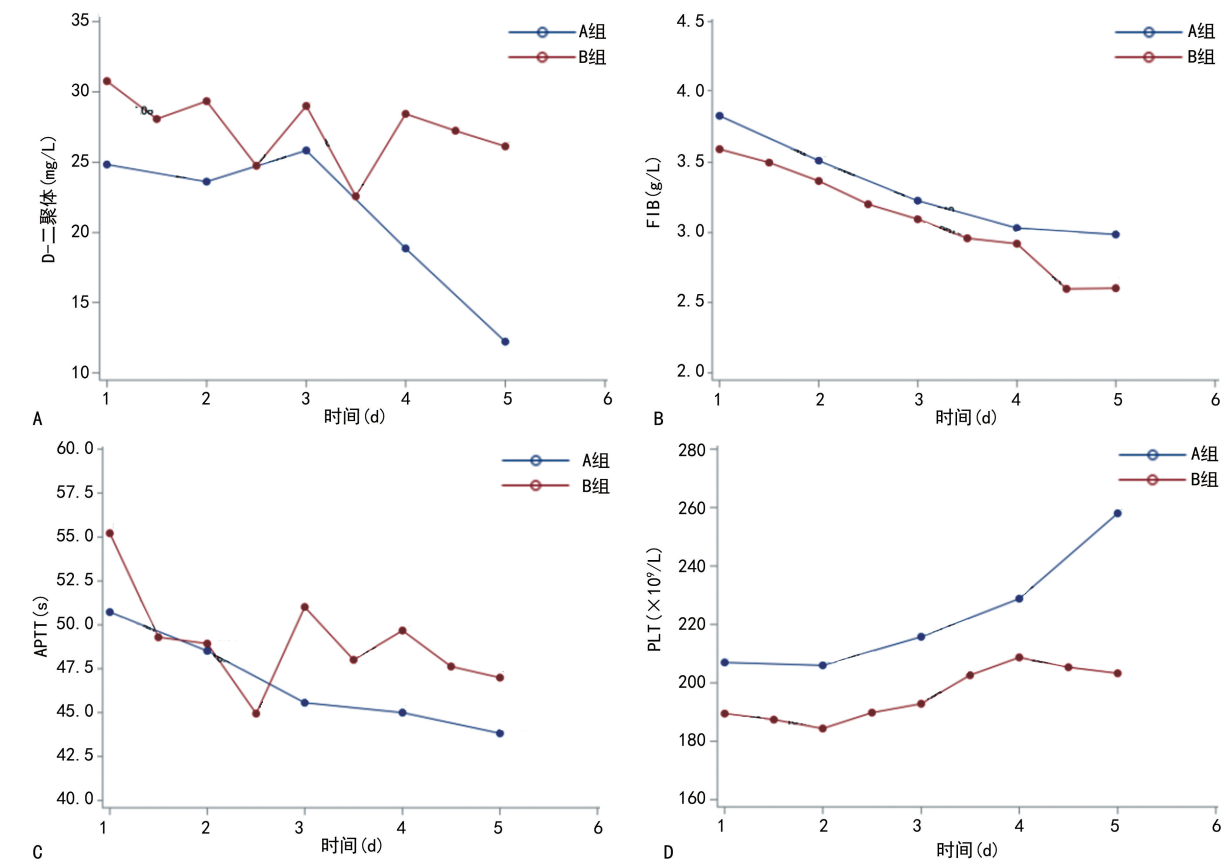
2 结 果

2.1 溶栓期间凝血指标变化趋势

A 组 D-二聚体波动于 12.23~24.83 mg/L, B 组波动于 22.57~30.77 mg/L, 差异无统计学意义 (*F*=0.73, *P*=0.568), 两组时间变化趋势具有一致性。A 组 FIB 波动于 2.98~3.83 g/L, B 组波动于 2.60~3.59 g/L, 差异无统计学意义 (*F*=0.48, *P*=0.752), 两组时间变化趋势具有一致性。A 组 APTT 波动于 43.83~50.72 s, B 组波动于 44.96~55.22 s, 差异无统计学意义 (*F*=1.41, *P*=0.230), 两组时间变化趋势具有一致性。A 组 PLT 波动于 206.99×10⁹/L~258.10×10⁹/L, B 组波动于 189.50×10⁹/L~203.27×10⁹/L, 差异有统计学意义 (*F*=2.62, *P*=0.034), 两组时间变化趋势不具有有一致性, 见图 1。

2.2 两组临床疗效与安全性比较

A、B 组临床疗效分别为 88.12% (141/160)、88.37% (76/86), 差异无统计学意义 (*P*>0.05)。两组均未发生严重出血事件, A 组轻微出血发生率低于 B 组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05), 见表 2。



A: D-二聚体; B: FIB; C: APTT; D: PLT。

图 1 溶栓期间凝血指标变化趋势

表 2 两组临床疗效与安全性比较

项目	A 组(n=160)	B 组(n=86)	χ^2	P
临床疗效			0.003	0.594
治愈	37(23.12)	17(19.77)		
有效	104(65.00)	59(68.60)		
无效	19(11.88)	10(11.63)		
轻微出血			5.290	0.021
是	25(15.62)	24(27.91)		
否	135(84.38)	62(72.09)		

3 讨 论

置管溶栓是治疗下肢 DVT 的主要方式之一。本研究结果显示,24 h 监测组与 12 h 监测组临床总有效率分别为 88.12%、88.37%,与 NIE 等^[18]研究结果(86.7%)相近。两组尿激酶、普通肝素使用剂量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明两组溶栓治疗方案总体一致。本研究两组溶栓时间、尿激酶使用剂量与 LIU 等^[19]研究结果[溶栓时间(72.30±19.35)h、尿激酶使用剂量(243.00±51.73)万 U]相近,而与 RABUFFI 等^[20]研究结果[平均溶栓时间 32.5 h、尿激酶使用剂量 260 万 U]有一定差异,考虑与患者种族、体重、病程差异有关。本研究溶栓治疗方案参照国内指南^[17],疗效确切,且样本量明显大于同类研究,结果具有较好的代表性。

D-二聚体是纤维蛋白的降解产物,通常作为 DVT 患者置管溶栓疗效的评价指标^[11]。随着溶栓时间延长,残余血栓量减少,D-二聚体水平也相应下降^[12]。本研究结果显示,24 h 监测组与 12 h 监测组的 D-二聚体最小二乘均值随时间变化趋势具有一致性,均在溶栓的第 3 天出现 1 个峰值,然后呈现下降趋势。说明 24 h 监测一次 D-二聚体能够有效反映溶栓效果,指导治疗方案,具有可行性。

FIB 是反映置管溶栓出血风险的灵敏指标^[13]。本研究结果显示,24、12 h 监测组 FIB 最小二乘均值均呈下降趋势,与国内学者报道^[14-15]结果相似。由于抗凝、溶栓药物的应用,使 FIB 合成减少、消耗增多,从而导致血浆 FIB 水平下降^[15]。本研究两组不同监测频次组 FIB 水平随时间变化趋势具有一致性,且均在正常范围,提示对于置管溶栓患者而言,24 h 监测一次 FIB 是安全可行的。

APTT 是监测出血风险的有效指标^[16]。DVT 患者置管溶栓过程中,由于抗凝和溶栓药物使用可能导致 APTT 延长而发生出血风险,因此需控制在正常参考值的 1.5~2.5 倍^[17]。本研究结果显示,24 h 监测组与 12 h 监测组 APTT 最小二乘均值随时间变化趋势一致,且均在安全可控范围,说明 24 h 监测一次 APTT 安全可行。

PLT 具有止血与凝血功能,是评估出血风险指标之一^[17]。本研究结果显示,A、B 组 PLT 在前 4 d 均呈现升高趋势,然后分别出现升高和下降趋势。尽管两组总体趋势有差异,但溶栓期间的数值均在正常值

范围,说明 24 h 监测一次 PLT 能够有效评估出血风险,具有安全性、可行性。

出血是置管溶栓治疗最常见并发症,严密监测凝血指标有助于预测并管理出血并发症^[21]。目前关于置管溶栓患者凝血指标监测频次尚存争议,多项研究报道的监测频次为每 12 或 24 小时一次^[22-23]。本研究结果显示,24 h 监测组轻微出血事件发生率低于 12 h 监测组(15.62% vs. 27.91%, $P<0.05$),提示 24 h 监测一次凝血指标也能较好地控制出血风险,不会增加轻微出血事件的发生率。本研究 12 h 监测组轻微出血发生率高于 TENG 等^[24]研究结果[10.25%(4/39)],24 h 监测组结果低于李燕等^[25]研究结果[22.5%(9/40)],考虑与样本量大小和给药方案不同有关。

综上所述,动态监测凝血功能指标是保障 DVT 置管溶栓患者安全的重要措施。本研究表明,在治疗方案相同的情况下,与 12 h 监测一次相比,24 h 监测一次凝血功能指标也在安全可控范围,不会增加出血风险。由此提示,24 h 监测一次凝血功能既能保障患者安全,又可减少患者采血频次、减轻经济负担,值得推广实施。但本研究为单中心、回顾性研究,结果可能存在一定偏倚,后期可进行多中心、大样本量研究进一步验证。

致谢:感谢重庆医科大学公共卫生学院彭斌教授对本文统计学的指导!

参考文献

- HEIT J A, SPENCER F A, WHITE R H. The epidemiology of venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1): 3-14.
- LIEW N C, ALEMANY G V, ANGCHAI SUK-SIRI P, et al. Asian venous thrombo-embolism guidelines: updated recommendations for the prevention of venous thromboembolism[J]. *Int Angiol*, 2017, 36(1): 1-20.
- LIU Q, CHEN L, WANG Z, et al. The role of D-dimer and fibrinogen testing in catheter-directed thrombolysis with urokinase for deep venous thrombosis[J]. *Phlebology*, 2023, 38(6): 389-397.
- KAKKOS S K, GOHEL M, BAEKGAARD N, et al. Editor's choice-European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021, 61(1): 9-82.
- ALDAĞ M, ÇILOĞLU U. Combined pharmacomechanical thrombectomy with selective catheter-directed thrombolysis in patients with

- acute proximal deep vein thrombosis[J]. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2022, 30(2):176-183.
- [6] ZHOU Y D, CHEN Y Y, XUE M, et al. Impact of the result of continued thrombolysis after stenting following pharmacomechanical thrombectomy for iliofemoral deep vein thrombosis—a retrospective study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021, 27:10760296211041169.
- [7] TIAN Y, HUANG Z, LUO K, et al. A retrospective comparison of catheter-directed thrombolysis versus pharmacomechanical thrombolysis for treatment of acute lower extremity deep venous thrombosis[J]. *Ann Vasc Surg.* 2021, 74:306-314.
- [8] 刘文导, 李锦伟, 梁晓聪, 等. 急性左下肢深静脉血栓形成伴髂静脉受压综合征一站式介入治疗临床效果和流程分析[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(1):69-73.
- [9] 中国静脉介入联盟, 中国医师协会介入医师分会外周血管介入专业委员会. 抗凝剂皮下注射护理规范专家共识[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28(8):709-716.
- [10] LI J Y, LIU J L, TIAN X, et al. Clinical outcomes of AngioJet pharmaco-mechanical thrombectomy versus catheter-directed thrombolysis for the treatment of filter-related caval thrombosis[J]. *World J Clin Cases.* 2023, 11(3):598-609.
- [11] 王丽萍, 冯江毅, 郭轶, 等. 超声引导下的 3 种入路置管溶栓方案治疗混合性下肢深静脉血栓的疗效比较[J]. *重庆医学*, 2022, 51(1):97-101.
- [12] 刘强, 王永利, 王征宇, 等. 导管接触溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成时 D-二聚体和纤维蛋白原变化规律[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28(5):421-425.
- [13] 朱威, 卢冉, 余朝文, 等. D-二聚体与纤维蛋白原联合静脉通畅度评分在下肢深静脉血栓置管溶栓中的应用价值[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(6):941-943.
- [14] 张蕴鑫, 刘建龙, 贾伟, 等. 急性下肢骨折合并深静脉血栓形成患者治疗后凝血指标的变化[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2021, 7(7):812-815.
- [15] 马蓓洁, 张静波, 蔡会欣, 等. 导管接触性溶栓联合机械碎栓治疗下肢深静脉血栓形成的效果及对凝血、纤维蛋白溶解指标的影响[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2021, 7(1):76-80.
- [16] 刘子仙, 陈明朗, 查旋. 尿激酶溶栓联合低分子肝素治疗下肢深静脉血栓的临床疗效[J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2023, 9(1):113-117.
- [17] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J/CD]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2017, 9(4):250-257.
- [18] NIE M, WANG H, FU J, et al. Outcomes of Aspirix[®] S thrombectomy system combined with catheter-directed thrombolysis for treating bilateral lower extremity deep venous thrombosis[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021, 9(5):1112-1118.
- [19] LIU Q, CHEN W, WANG Y L, et al. A new method of monitoring catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis—application of D-dimer and fibrinogen testing[J]. *Phlebology.* 2022, 37(3):216-222.
- [20] RABUFFI P, VAGNARELLI S, BRUNI A, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis: our case series[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019, 23(5):2244-2252.
- [21] 王丽, 王宝彦, 翁艳敏, 等. 导管接触性溶栓患者出血风险分级管理方案的制订及应用[J]. *中华护理杂志*, 2020, 55(7):982-987.
- [22] NAKAMURA H, ANZAI H, KADOTANI M. Less frequent post-thrombotic syndrome after successful catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis[J]. *Cardiovasc Interv Ther.* 2021, 36(2):237-245.
- [23] NI Q, LONG J, GUO X, et al. Clinical efficacy of one-stage thrombus removal via contralateral femoral and ipsilateral tibial venous access for pharmacomechanical thrombectomy in entire-limb acute deep vein thrombosis [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021, 9(5):1128-1135.
- [24] TENG B, LI F, WANG X, et al. Central venous catheter as a novel approach to postoperative thrombolysis in patients with acute iliofemoral deep venous thrombosis[J]. *Clin Exp Hypertens.* 2023, 45(1):2224940.
- [25] 李燕, 葛静萍, 尹媛媛, 等. AngioJet 血栓清除联合导管接触溶栓术后血红蛋白尿鉴别诊断及出血分级管理策略[J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31(8):814-819.