

Analysis on dose and effect of urokinase in patients with lower limb deep vein thrombosis treated with catheter-directed thrombolysis

LIU Guo-ping*, GE Mei-ye, LI Lin, REN Ya-wei, KONG De-mao,
ZHANG Mo, MENG Qing-hua, WANG Zi-xuan, WANG Li

(Department of Interventional Radiology, the Municipal
Hospital of Qingdao, Qingdao 266011, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the reasonable dosage of urokinase in patients with lower limb deep vein thrombosis (DVT) treated with catheter-directed thrombolysis (CDT). **Methods** Ninety patients with DVT who would be treated with CDT were randomly divided into three groups. Patients in group A were given with low dose of urokinase ($< 400\,000$ U per day, in group B with medium dose ($400\,000$ U— $800\,000$ U per day), while group C with larger dose urokinase ($> 800\,000$ U per day). The thrombolysis effect, thrombolytic treatment time and hemorrhage situation were compared among the three groups. **Results** The thrombolytic therapy effect were different among three groups ($H_c = 15.09$, $P < 0.05$). The effect were different between group A and group B ($t = 1.99$, $P < 0.05$). Thrombolytic time difference had statistical significance ($F = 4.92$, $P < 0.05$). No statistical significance of hemorrhage was found among three groups ($\chi^2 = 2.96$, $P > 0.05$). Hemorrhage of group C was the most serious. **Conclusion** CDT for treatment of DVT is safe and effective. Using urokinase $400\,000$ — $800\,000$ U per day, the thrombolytic effect is good, and the rate of hemorrhage remains low.

[Key words] Catheter-directed; Venous thrombosis; Urokinase

经导管直接溶栓治疗下肢深静脉血栓形成的尿激酶量效分析

刘国平*, 葛美叶, 李琳, 任雅蔚, 孔德茂,
张妹, 孟庆华, 王子轩, 王莉

(青岛市市立医院介入放射科, 山东 青岛 266011)

[摘要] **目的** 探讨经导管直接溶栓(CDT)治疗下肢深静脉血栓中尿激酶的合理用量。**方法** 将拟接受 CDT 的 90 例 DVT 患者随机分为 3 组: A 组用小剂量尿激酶溶栓(每日用量 < 40 万 U), B 组用中等剂量(每日用量 40 万~80 万 U), C 组用大剂量(每日用量 > 80 万 U)进行溶栓治疗。比较 3 组的溶栓效果、溶栓时间及出血情况。**结果** 3 组溶栓疗效差异有统计学意义($H_c = 15.09$, $P < 0.05$), A 组与 B 组疗效差异有统计学意义($t = 1.99$, $P < 0.05$)。3 组溶栓时间差异有统计学意义($F = 4.92$, $P < 0.05$)。各组出血发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.96$, $P > 0.05$), C 组出血程度最重。**结论** CDT 治疗 DVT 安全有效, 每日尿激酶用量在 40 万 U~80 万 U 时溶栓疗效好, 且出血发生率低。

[关键词] 导管插管溶栓术; 静脉血栓形成; 尿激酶

[作者简介] 刘国平(1973—), 男, 山东莱芜人, 硕士, 主治医师。研究方向: 外周血管介入。

[通讯作者] 刘国平, 青岛市市立医院介入放射科, 266011。E-mail: liu9812@126.com

[收稿日期] 2012-10-22 **[修回日期]** 2012-12-22

[中图分类号] R816 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2013)01-0011-04

下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)是常见的外周血管病,血栓脱落可导致肺栓塞,严重者可危及患者生命,如果得不到积极治疗会遗留血栓后综合征,严重影响患者生活质量^[1-3]。近年来,经导管直接溶栓(catheter-directed thrombolysis, CDT)因

疗效显著、创伤小而被广泛应用。作为第一代溶栓药物,尿激酶价格低廉、效果肯定,一直是基层医院溶栓治疗的首选药物;然而 CDT 中的尿激酶用量一直以来尚无统一规范。本研究对 CDT 治疗 DVT 的尿激酶用量进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 5 月—2012 年 8 月 90 例 DVT 患者,男 32 例,女 58 例,年龄 16~70 岁,平均(50.0±5.6)岁;DVT 发生于左下肢 68 例,右下肢 19 例,双下肢 3 例;病程最短 5 h,最长 23 天,平均(8.3±5.4)天;82 例处于急性期(发病 14 天以内),8 例处于亚急性期(发病 15~28 天);下肢可见可凹性水肿,皮温增高,浅静脉显露,经加压超声或 Doppler 超声检查可疑深静脉血栓形成;介入治疗前均以经导管逆行性静脉造影证实诊断。

1.2 治疗方法

1.2.1 治疗 经颈静脉插管行肺动脉、下腔静脉及患侧髂股静脉造影,必要时植入下腔静脉滤器。将溶栓导管头端置于下肢静脉远端血栓内,用微泵经导管泵入尿激酶进行溶栓治疗,每 6 h 或 8 h 一次。将 90 例 DVT 患者随机分为 3 组:A 组每日尿激酶用量<40 万 U,B 组每日用量 40~80 万 U,C 组每日用量>80 万 U。24~48 h 后经溶栓导管造影复查,视情况调整导管位置,继续溶栓治疗。对于 Cockett 综合征患者,可行经皮腔内成形术后支架植入术。溶栓同时给予低分子肝素 5000 U 皮下注射抗凝,每 12 h 一次。溶栓过程中检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原定量(fibrinogen, FIB)。

1.2.2 疗效评价 出院前根据体检和造影复查结果将疗效分为 4 级^[1]:优,患肢周径、张力、活动度基本正常;造影显示血流全部恢复或基本恢复,异常侧支血管不显示,对比剂无滞留,管壁光滑;良,患肢周径、张力、活动度接近正常;造影显示血流大部分恢复,有少量侧

表 1 3 组不同剂量尿激酶溶栓结果

组别	疗效(例)				溶栓时间 (天)	出血发生率 (%)	每日尿激酶 用量(万 U)
	优	良	中	差			
A(n=30)	7	9	9	5	12.6±3.72	3.33(1/30)	33.50±4.89
B(n=30)	11	11	5	3	10.9±3.95	10.00(3/30)	62.50±6.67
C(n=30)	10	9	10	1	8.8±2.73	16.67(5/30)	94.50±5.36

支血管,对比剂无明显滞留,管壁较光滑;中,患肢周径、张力、活动度有较明显改善;造影显示血流部分恢复,有较多侧支血管,对比剂有轻度滞留,管壁欠光滑;差,患肢周径、张力、活动度无明显改善;造影显示血流无恢复,有大量侧支血管,对比剂有明显滞留,管壁不光滑。评级为优、良、中者为治疗有效。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计软件包,对等级资料用多组比较的秩和检验,对计量资料用单因素方差分析,率的比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组不同剂量尿激酶溶栓结果见表 1。A 组 5 例无效,B 组 3 例无效,C 组 1 例无效;3 组患者均未发生症状性肺栓塞。3 组溶栓疗效差异有统计学意义($H=15.09, P<0.05$),组间比较 A 组与 B 组疗效差异有统计学意义($t=1.99, P<0.05$)。3 组溶栓时间差异有统计学意义($F=4.92, P<0.05$)。A 组 1 例溶栓期间反复牙龈出血;B 组 2 例血尿,1 例颈静脉穿刺点出血并血肿形成;C 组 3 例血尿,1 例肌肉间血肿,1 例鼻出血。3 组出血发生率差异无统计学意义($\chi^2=2.96, P>0.05$),其中 C 组出血持续时间最长,出血程度最重。

3 讨论

以往对经浅静脉注入尿激酶治疗 DVT 的药物剂量有较多研究,发现经患侧足背静脉给予 20~50 万 U/日尿激酶溶栓,较经上肢静脉给药和其他剂量更安全有效^[4-5]。CDT 治疗 DVT 时,将多侧孔溶栓导管直接插入血栓内部,经导管泵入溶栓药物,药物通过端孔和侧孔进入血栓内,保持血栓内较高的药物浓度,延长药物与血栓作用时间,增加药物与血栓作用面积。与经浅静脉注入溶栓药相比较,CDT 能减少溶栓药物的用量,溶栓迅速,并能减少出血并发症^[6]。随着尿激酶剂量增大,溶栓效果逐渐提高(图 1~3),本研究 3 组相比疗效及溶栓时间差异均有统计学意义;但剂量增大后出血的概率也增大^[7],本研究中 3 组出



图 1 患者女, 43 岁, 胆结石腹腔镜术后 5 天, 左下肢肿胀 2 天 A. 溶栓行静脉插管逆行造影示股、髂静脉内大量充盈缺损, 每日经导管泵入尿激酶 60 万 U; B. 溶栓后 6 天造影, 股、髂静脉通畅, 管壁光滑, 其内血栓消失 图 2 患者男, 51 岁, 车祸伤及胸腹部 1 个月, 左下肢肿胀 5 天 A. 溶栓前造影见股静脉中下段充盈缺损, 每日经导管泵入尿激酶 30 万 U; B. 溶栓 6 天后造影, 股静脉近中段仍见充盈缺损(箭)

血发生率比较差异虽无统计学意义, 但 C 组除出血发生率最高外, 出血严重程度亦明显大于其他组。本研究中 B、C 组比较, 疗效、溶栓时间和出血发生率均无统计学意义, 但 B 组出血严重程度明显较 C 组轻。

尿激酶是第一代溶栓药物, 其作用机制是将纤溶酶原催化裂解为纤溶酶, 后者降解纤维蛋白凝块、纤维蛋白原、凝血因子 V、VIII, 从而发挥溶栓作用。王海涛

等^[8]对抗凝溶栓治疗 DVT 进行多中心观察, 皮下注射低分子肝素, 静脉滴注其他药物, 7 天后巴曲酶+低分子肝素的疗效与尿激酶+低分子肝素相同, 单独用巴曲酶的疗效优于单纯低分子肝素。尿激酶能增加纤溶酶活性, 降低血液中的纤溶酶原, 导致少数溶栓患者发生出血。出血是溶栓过程中发生最多的并发症^[9]。Grunwald 等^[10]报道溶栓过程中出血并发症与溶栓药物种类相关性不大, 而与溶栓药物剂量有关。由于第二、三代溶栓药价格较高, 目前国内基层医院应用较少; 即使能够广泛应用, 由溶栓治疗造成的局部出血仍然是困扰医务人员的重要问题^[11]。尿激酶半衰期较短, 因此本研究对所有患者均采用经导管泵药, 维持尿激酶在血栓内的浓度, 以保证溶栓疗效。

对于亚急性期 DVT, 溶栓时留置导管溶栓时间应当适当延长, 本研究中最长者达 17 天, 但溶栓效果良好, 提示不能轻易放弃溶栓, 适当延长溶栓时间可能会有更好的效果。

综上所述, CDT 治疗 DVT 安全有效, 每日尿激酶剂量在 40 万~80 万 U 时溶栓疗效好, 且出血发生率低。

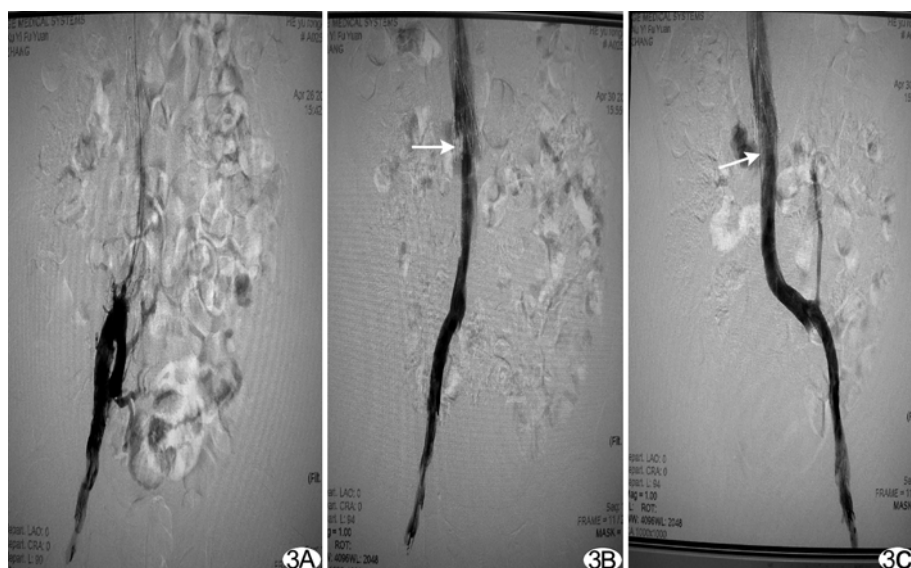


图 3 患者男, 63 岁, 右下肢静脉血栓形成介入治疗后 6 个月, 双下肢水肿 2 周 A. 右侧髂总静脉及滤器下血栓形成, 右髂内静脉出现侧支血管, 每日经导管泵入尿激酶 100 万 U; B. 溶栓后 12 天造影示右髂总动脉及下腔静脉通畅, 右髂内静脉及侧支血管不再显示, 滤器下方下腔静脉右侧壁残留血栓(箭); C. 以相同剂量尿激酶继续行左髂股静脉溶栓 5 天后造影, 左髂股静脉通畅, 滤器下仍有残留血栓(箭)。溶栓过程中患者出现血尿

[参考文献]

- [1] 中华医学会放射学分会介入学组. 下肢深静脉血栓形成介入治疗规范的专家共识. 中华放射学杂志, 2011, 45(3): 293-296.
- [2] Vedantham S, Thorpe PE, Cardella JF, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17(3): 435-448.
- [3] Grommes J, Strijkers R, Greiner A, et al. Safety and feasibility of ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis in deep vein thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2011, 41(4): 526-532.
- [4] 陈宋明, 王东明, 林吉进, 等. 尿激酶溶栓治疗下肢深静脉血栓形成的剂量探讨. 中国全科医学, 2004, 7(23): 1783-1784.
- [5] 黄永周, 黄桂林, 李志刚, 等. 大剂量尿激酶治疗下肢深静脉血栓形成疗效观察. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(5): 349-350.
- [6] 崔艳峰, 徐浩, 祖茂衡, 等. 左髂静脉受压综合征并发下肢深静脉血栓形成的综合介入治疗. 介入放射学杂志, 2010, 19(8): 602-606.
- [7] 徐浩, 祖茂衡, 顾玉明, 等. 经颈静脉插管尿激酶溶栓治疗髂股深静脉血栓形成. 中国医学影像技术, 2005, 21(6): 953-955.
- [8] 王海涛, 姜维良, 张英男, 等. 抗凝溶栓治疗左下肢深静脉血栓形成患者的多中心观察. 中华医学杂志, 2009, 89(45): 3181-3185.
- [9] Verhaeghe R, Maleux G. Endovascular local thrombolytic therapy of iliofemoral and inferior caval vein thrombosis. Semi Vasc Med, 2001, 1(1): 123-128.
- [10] Grunwald MR, Hofmann LV. Comprison of urokinase, alteplase, and reteplase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15(4): 347-352.
- [11] 陈连锋, 田明, 郭洪文, 等. 溶栓剂的研究进展. 中国生物制品学杂志, 2006, 19(4): 426-429.

《中国介入影像与治疗学》杂志 2013 年征订启事

《中国介入影像与治疗学》杂志创刊于 2004 年, 是由中国科学院主管, 中国科学院声学研究所主办, 中国工程院医药卫生工程学部协办的国家级学术期刊, 主编为邹英华教授。刊号: ISSN 1672-8475, CN 11-5213/R。是中国精品科技期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国科学引文数据库核心期刊、中国期刊全文数据库全文收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊、波兰《哥白尼索引》收录源期刊。

《中国介入影像与治疗学》杂志以报道介入影像与治疗学、介入超声学、介入材料学、药物学与护理学等方面的临床研究、基础研究以及医、理、工结合的成果与新进展为主, 在学术上追求高起点、创新性; 在技术上追求先进性、实用性和规范化; 信息报道上追求真实性、时效性、可读性。本刊是介入影像、治疗学工作者学习、交流的园地, 也是图书馆必备的学术刊物。

《中国介入影像与治疗学》为月刊, 64 页, 大 16 开本, 彩色印刷。单价: 16 元, 全年定价 192 元。订户可随时向当地邮局订阅, 邮发代号: 80-220; 亦可向编辑部直接订阅, 免邮寄费(欢迎通过银行转账, 附言栏请注明订阅杂志名称)。

联系电话: 010-82547903 传真: 010-82547903

E-mail: cjiit@mail.ioa.ac.cn 网址: www.cjiit.com

编辑部地址: 北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼 502 室 邮编: 100190

银行账户名: 《中国医学影像技术》期刊社 账号: 110907929010201

开户行: 招商银行北京分行清华园支行 联系人: 孟辰凤

