

导管溶栓与单纯抗凝比较治疗 深静脉血栓形成



王浩然, 高涌

蚌埠医学院第一附属医院(安徽蚌埠 233000)

【摘要】 目的 系统评价导管溶栓(catheter-directed thrombolysis, CDT)对比单纯抗凝(anticoagulation, AC)治疗深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)的疗效与安全性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、WanFang Data 和 CNKI 数据库, 搜集关于 CDT 与 AC 比较治疗 DVT 的随机对照试验(RCT), 检索时限均从建库至 2018 年 3 月。由 2 位评价员独立筛选文献和提取资料, 并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。结果 共纳入 5 个 RCT, 共 989 例患者。Meta 分析结果显示: CDT 组患者的血栓后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS)发生率[RR=0.73, 95%CI (0.49, 1.09), $P=0.13$]、髂股静脉通畅率[RR=2.57, 95%CI (0.59, 11.24), $P=0.21$]、出血事件发生率[RR=2.03, 95%CI (0.50, 8.28), $P=0.32$]、严重出血事件发生率[RR=1.77, 95%CI (0.91, 3.42), $P=0.09$]、静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)复发率[RR=1.00, 95%CI (0.42, 2.36), $P=0.99$]与 AC 组相比差异均无统计学意义, 但中重度 PTS 发生率较 AC 组更低[RR=0.70, 95%CI (0.53, 0.92), $P=0.01$]。结论 导管溶栓与单纯抗凝治疗相比并不能降低患者的 PTS 发生率和 VTE 复发率, 不能提高患者髂股静脉的远期通畅率, 但对于中重度 PTS 的发生有预防作用。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 深静脉血栓形成; 导管溶栓; 血栓后综合征; 随机对照试验; Meta 分析;

Meta-analysis of catheter-directed thrombolysis and anticoagulation for deep vein thrombosis's efficacy and safety

WANG Haoran, GAO Yong

The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, 233000, P.R.China

Corresponding author: GAO Yong, Email: 76522423@qq.com

【Abstract】 Objective To systematically review the efficacy and safety of catheter-directed thrombolysis (CDT) versus anti-coagulation (AC) for deep vein thrombosis (DVT). **Methods** We searched PubMed, EMbase, The Cochrane Library, Web of Science, WanFang Data and CNKI databases to collect randomized clinical trial (RCT) about CDT versus AC for DVT from inception to March 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data and evaluated the risk of bias of included studies. Then, meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 5 RCT and 989 patients were included. Meta-analysis showed that there was no significant difference between the two group in incidence of post-thrombotic syndrome (RR=0.73, 95%CI 0.49 to 1.09, $P=0.13$), iliofemoral venous patency rate (RR=2.57, 95%CI 0.59 to 11.24, $P=0.21$), bleeding (RR=2.03, 95%CI 0.50 to 8.28, $P=0.32$), severe bleeding (RR=1.77, 95%CI 0.91 to 3.42, $P=0.09$) and recurrence rate of venous thromboembolism (RR=1.00, 95%CI 0.42 to 2.36, $P=0.99$). But the incidence of moderate-severe PTS decreased in CDT group was lower than that in the control group (RR=0.70, 95%CI 0.53 to 0.92, $P=0.01$). **Conclusion** Compared with the control group, catheter-directed thrombolysis does not reduce the incidence of PTS and VTE recurrence rate, cannot improve the long-term patency of the iliofemoral vein, but can prevent the occurrence of moderate to severe PTS. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion.

【Key words】 Deep vein thrombosis; Catheter-directed thrombolysis; Post-thrombotic Syndrome; RCT; Systematic review; Meta-analysis

DOI: 10.7507/1672-2531.201803057

通信作者: 高涌, Email: 76522423@qq.com

深静脉血栓形成 (DVT) 在普通人群中的发病率超过 0.1%，高危人群中发病率超过 1%。由于血栓对静脉瓣膜的损伤，残余血栓导致静脉回流长期受阻，出现瓣膜反流、静脉高血压和静脉血流回流障碍^[1,2]，最终患者出现肿胀、疼痛、沉重感、色素沉着和皮肤溃疡等一系列临床症状和体征称为血栓后综合征 (PTS)。PTS 发生率在 DVT 患者中高达 20% ~ 50%^[3]，造成患者的生活质量和生产力下降，增加巨大的医疗负担。在美国，PTS 患者平均每年治疗费用估计为 7 000 美元，每年因为 PTS 累计损失 200 万个工作日^[4,5]；加拿大的一个前瞻性研究提示 PTS 患者的医疗费用比未患 PTS 的患者高出 35% ~ 45%^[6]。另有研究显示，与骨关节炎、慢性肺病和心绞痛相比，PTS 对生活质量下降具有更显著影响^[7]，PTS 是影响 DVT 患者生活质量的主要决定因素，其对生活质量的不利影响随着 PTS 严重程度的增加而增加^[8]。

有学者认为经导管输注溶栓药物 (CDT) 可加速溶解血栓及时清除 DVT 中的血栓负荷，立即缓解静脉流出阻塞、维持瓣膜功能、预防静脉高压，从而降低随后的 PTS 风险，但目前 CDT 疗效大小尚无统一结论。本研究旨在采用系统评价和 Meta 分析方法，对 CDT 和单纯抗凝 (AC) 治疗深静脉血栓的有效性和安全性进行综合评价，为临床治疗提供决策参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 随机对照试验 (RCT)。

1.1.2 研究对象 临床确诊为 DVT 的患者，年龄大于 18 岁，不限性别、种族、地域。

1.1.3 干预措施 试验组采用 CDT+AC；对照组采用 AC。两组除以上干预措施外，均可使用或不使用弹力袜。

1.1.4 结局指标 ① PTS 发生率：Villalta 量表评分 ≥ 5 分；② 中重度 PTS 发生率：Villalta 量表评分 ≥ 10 分；③ 出血事件发生率；④ 严重出血事件发生率；⑤ VTE 复发率；⑥ 髂股静脉通畅率：静脉造影或 B 超显示髂股静脉通畅人数除以总人数的比例。

1.1.5 排除标准 ① 非中、英文文献；② 重复发表的文献；③ 无法获取全文的文献；④ 数据缺失联系原作者仍无法获得相关数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane

Library、Web of Science、WanFang Data 和 CNKI 数据库，搜集关于 CDT 与 AC 比较治疗 DVT 的 RCT，检索时限均从建库至 2018 年 3 月。同时检索会议及学位论文，并追溯相关文献的参考文献以补充获取相关文献。中文检索词包括：导管溶栓、血管内介入、深静脉血栓形成、抗凝治疗；英文检索词包括：catheter-directed thrombolysis、percutaneous endovenous intervention、deep vein thrombosis。以 PubMed 为例，具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并交叉核对，如遇分歧，则咨询第三方协助判断，缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括：① 纳入研究的基本信息，包括研究题目、第一作者、发表杂志和时间等；② 研究对象的基线特征，包括各组的样本数、患者年龄、性别和疾病状况等；③ 干预措施的具体细节、随访时间等；④ 偏倚风险评价的关键要素；⑤ 所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名评价员按照 Cochrane 手册针对 RCT 的偏倚风险评价工具评价纳入研究的偏倚风险。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。计数资料采用相对危险度 (RR) 为效应指标，计量资料采用均数差 (MD) 为效应指标，各效应量均给出其点估计值和 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha=0.1$)，同时结合 I^2 定量判断异质性的来源。若各研究结果间无统计学异质性，则采用固定效应模型进行 Meta 分析；若各研究结果间存在统计学异质性，则进一步分析异质性来源，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理，或只

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 catheter-directed thrombolysis AND deep vein
thrombosis
#2 percutaneous endovenous intervention AND deep
vein thrombosis
#3 anticoagulation AND deep vein thrombosis
#4 #1 OR #2 OR #3
```

行描述性分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关英文文献 564 篇，经逐层筛选后，最终纳入 5 个 RCT^[9-13]，共 989 例患者，文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 PTS 的发生率 共纳入 3 个研究^[10,11,13]。随机效应模型 Meta 分析结果显示：两组 PTS 发生率的

差异无统计学意义[RR=0.73, 95%CI (0.49, 1.09), P=0.13] (表 3)。

2.4.2 中重度 PTS 发生率 共纳入 3 个研究^[11-13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示：CDT+AC 组中重度 PTS 发生率低于 AC 组[RR=0.70, 95%CI (0.53, 0.92), P=0.01] (表 3)。

2.4.3 髂股静脉通畅率 共纳入 2 个研究^[9,10]。随机效应模型 Meta 分析结果显示：试验组和对照组的髂股静脉通畅率的差异无统计学意义[RR=2.57, 95%CI (0.59, 11.24), P=0.21] (表 3)。

2.4.4 出血事件发生率 共纳入 4 个研究^[9-11,13]。随机效应模型分析 Meta 分析结果显示：试验组与对照组的出血事件发生率的差异无统计学意义[RR=2.03, 95%CI (0.50, 8.28), P=0.32] (表 3)。

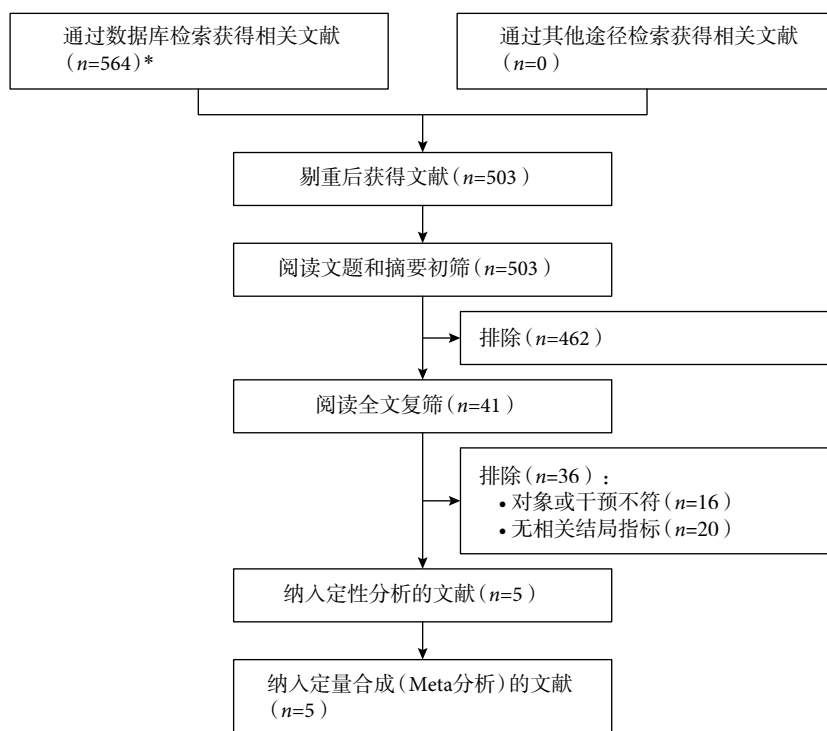


图 1 文献筛选流程图及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=32)、The Cochrane Library (n=113)、Web of Science (n=147)、EMbase (n=125)、CNKI (n=65)、WanFang Data (n=82)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	例数 (T/C)	女性 (T/C)	年龄 (T/C, 岁)	干预措施		随访时间	结局指标
					T	C		
Elsharawy2002 ⁹	英国	18/17	12/12	44/49	CDT+AC	AC	6 月	③④⑥
Enden2012 ¹⁰	英国	90/99	32/38	53.3±15.7/50.0±15.8	CDT+AC	AC	2 年	①③④⑤⑥
陆焯2014 ¹¹	中国	49/25	25/8	54/48	CDT+AC	AC	12 月	①②③④
Haig2016 ¹²	英国	87/89	30/36	58/53	CDT+AC	AC	5 年	①②③④⑤⑥
Vedantham2017 ¹³	美国	336/355	131/134	52/53	CDT+AC	AC	2 年	①②③④⑤

① PTS 发生率；② 中重度 PTS 发生率；③ 出血事件发生率；④ 严重出血事件发生率；⑤ VTE 复发率；⑥ 髂股静脉通畅率。

表 2 纳入 RCT 的偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Elsharawy 2002 ^[9]	计算机随机	不清楚	双盲	完整	不清楚	不清楚
Enden 2012 ^[10]	计算机随机	密封信封	双盲	完整	不清楚	不清楚
陆焯2014 ^[11]	随机数字表	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Haig 2016 ^[12]	计算机随机	密封信封	双盲	完整	不清楚	不清楚
Vedantham 2017 ^[13]	计算机随机	中心分配	三盲	完整	不清楚	不清楚

表 3 导管溶栓与抗凝治疗比较治疗深静脉血栓 Meta 分析结果汇总表

结局指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
		I ²	P 值		RR (95%CI)	P 值
PTS 的发生率	3 ^[10, 11, 13]	76%	0.01	随机	0.73 (0.49, .09)	0.13
中重度 PTS 发生率	3 ^[10, 11, 13]	0%	0.47	固定	0.70 (0.53, .92)	0.01
髂股静脉通畅率	2 ^[9, 10]	80%	0.03	随机	2.57 (0.59, 11.24)	0.21
出血事件发生率	4 ^[9-11, 13]	77%	0.01	随机	2.03 (0.50, 8.28)	0.32
严重出血事件发生率	4 ^[9-11, 13]	9%	0.29	固定	1.77 (0.91, 3.42)	0.09
VTE 复发率	2 ^[10, 13]	76%	0.04	随机	1.00 (0.42, 2.36)	0.99

2.4.5 严重出血事件发生率 共纳入 4 个研究^[9-11, 13]。固定效应模型 Meta 分析结果显示：试验组与对照组的严重出血事件发生率差异无统计学意义 [RR=1.77, 95%CI (0.91, 3.42), P=0.09] (表 3)。

2.4.6 VTE 复发率 共纳入 2 个研究^[10, 13]。随机效应模型 Meta 分析结果显示：试验组与对照组的 VTE 复发率差异无统计学意义 [RR=1.00, 95%CI (0.42, 2.36), P=0.99] (表 3)。

3 讨论

DVT 的一线治疗策略是 AC 治疗, 但 AC 主要是经外周静脉或皮下应用抗凝药物, 抑制体内凝血过程中的一些环节, 制止血栓形成和蔓延, 目的是为了预防 PE 发生, 但对已经形成血栓无法起到治疗作用。单纯 AC 治疗患者, 血管再通方式大部分为机化再通甚至部分再通, 血管再通时间长, 血栓对静脉瓣膜的损伤大, 残余血栓导致长期的静脉回流受阻, 最终导致 PTS^[1, 2, 14]。因此有学者提出了“open-vein hypothesis”, 认为早期开通静脉可以快速缓解静脉流出阻塞, 维持瓣膜功能, 并预防静脉高压, 从而预防 PTS 的发生。CDT 是在超声引导下经血管介入操作经腘静脉把溶栓导管输送到血栓形成部位, 经导管直接灌注溶栓药物至血栓形成部位, 激活纤溶酶原 (特别是血栓内的纤溶酶原) 转变为纤溶酶而溶解纤维蛋白, 及时清除静脉中的血栓负荷使血管快速再通从而降低随后的 PTS 风险, 但血管介入操作也可能带来穿刺部位的出血、感染、神经损伤等一系列并发症。有研究显示 CDT 使 PTS 的发生率下降了 28%, 相关的系统评

价也对 CDT 预防 PTS 的效果给予了肯定, 认为 CDT 能够增加髂股静脉的远期通畅性并使 DVT 患者的 PTS 发生率降低了 1/3^[15], 但上述文章也强调了由 CDT 带来的额外的出血风险。2016 年的美国胸科医师协会发布的 VTE 抗栓治疗指南把 CDT 治疗 DVT 的推荐等级由 II B 级修改为 II C 级, 也说明了这一观点^[16]。也有研究认为 CDT 对预防 PTS 发生无统计学意义上的效果, 而且会增加严重出血事件的概率。鉴于此, 关于 CDT 治疗的疗效和安全性仍然存在争议。

本 Meta 分析共纳入了 5 个 RCT, 结果显示与对照组相比, CDT 并不能降低 PTS 发生率, 但能降低中重度 PTS 的发生, 这与 ATTRACT 试验的结果一致, 但在文中也并未对此做出合理的解释, 仔细对比 ATTRACT 和 CaVenT 的试验设计方案和过程, 最大的不同是 ATTRACT 试验组进行了大量额外的血管内介入操作 (297/336 vs. 39/90), 这可能是中重度 PTS 发生率下降的原因, 因为不论是血栓抽吸, 还是支架, 球囊的置入对中重度 PTS 的发生都是具有预防和治疗作用的^[17-19], 但额外的血管内操作会导致血管内膜的损伤和静脉瓣膜的破坏。CDT 组髂股静脉通畅率及 VTE 复发率与 AC 组无统计学差异, 表明导管溶栓、早期开通静脉, 对静脉功能的保存及恢复的效果还需要进一步的研究。

CDT 组出血事件发生率、严重出血事件发生率与对照组无统计学差异, 这可归功于血管内介入技术的进步, 因 2009 年 CaVenT 试验 10 例出血事件中 6 例是穿刺部位的出血^[20], 而 2012 年研究中没有提到额外的 CDT 相关的出血。关于其他的相关并

发症, 纳入研究中除 Enden 等^[10]中提及了与穿刺相关的 2 例暂时性周围神经功能障碍和 1 例穿刺部位的感染外, 其他文献均未提及。

本研究的局限性: ① 仅纳入了中、英研究, 可能存在文献收录不全及潜在的语种偏倚。② 纳入研究较少, 共纳入的 5 篇文献, 989 例患者, 可能存在检验效能不足; ③ 各研究实验组除实施了 CDT 外均进行了不同程度的血管内介入操作, 可能存在实施偏倚; ④ 因为不良事件结果往往没有报道, 这可能会导致潜在的发表偏倚。

综上所述, 当前证据显示 CDT 并不能降低患者的 PTS 发生率和 VTE 复发率, 不能提高患者髂股静脉的远期通畅率, 对于中重度 PTS 的发生有预防作用。对于 CDT 疗效与安全性, 需要更多大样本的随机对照试验来进一步评估。

参考文献

- Vedantham S. Thrombectomy and thrombolysis for the prevention and treatment of post thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, (1): 681-685.
- 张雄, 杨镛. 老年人重症深静脉血栓形成后综合征皮肤病变及其治疗的研究进展. *中国血管外科杂志 (电子版)*, 2017, 9(3): 236-240.
- Utne KK, Dahm A, Wik HS, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin for the prevention of post-thrombotic syndrome. *Thromb Res*, 2018, 163: 6-11.
- MacDougall DA, Feliu AL, Boccuzzi SJ, *et al.* Economic burden of deep-vein thrombosis, Pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63.
- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, *et al.* Chronic venous disease. *N Engl J Med*, 2006, 355(5): 488-498.
- Guanello R, Ducruet T, Johri M, *et al.* Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(12): 2397-2405.
- Kahn SR, Shbaklo H, LamPing DL, *et al.* Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(7): 1105-1112.
- Lubberts B, Paulino Pereira NR, Kabrhel C, *et al.* What is the effect of venous thromboembolism and related complications on patient reported health-related quality of life? a meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2016, 116(3): 417-431.
- Elsharawy M. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, 24(3): 209-214.
- Enden T, Haig Y, Klow NE, *et al.* Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 379(9810): 31-38.
- 陆焯. 不同给药方式在置管溶栓治疗下肢深静脉血栓形成中的疗效及安全性比较. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- Haig Y, Enden T, Grotta O, *et al.* Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*, 2016, 3(2): e64-71.
- Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, *et al.* Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 2017, 377(23): 2240-2252.
- 陈魁, 史吏, 高涌. 下肢深静脉血栓后综合征的研究及诊疗进展. *中华全科医学*, 2012, 10(2): 284-285, 323.
- Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (1): cd002827.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: chest guideline and expert panel report. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
- Jiang K, Li XQ, Sang HF, *et al.* Mid-term outcome of endovascular treatment for acute lower extremity deep venous thrombosis. *Phlebology*, 2017, 32(3): 200-206.
- Berencsi A, Dósa E, Nemes B, *et al.* Endovascular treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis-our results with catheter-directed thrombolysis and AngioJet. *Magy Seb*, 2017, 70(1): 24-31.
- 焦元勇, 章希炜, 邹君杰, 等. 股静脉内膜剥脱联合介入手术在中重度血栓形成后综合征中的应用. *中华血管外科杂志*, 2016, 1(1): 33-36.
- Enden T, Klow NE, Sandvik L, *et al.* Catheter-directed thrombolysis vs anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. *Journal of thrombosis and haemostasis: J Thromb Haemost*, 2009, 7(8): 1268-1275.
- Jiang K, Li XQ, Sang HF, *et al.* Mid-term outcome of endovascular treatment for acute lower extremity deep venous thrombosis. *Phlebology*, 2017, 32(3): 200-206.
- 严泽振, 吴圣俊, 陈佳佳, 等. 永久性下腔静脉滤器在下肢深静脉血栓治疗中的中长期疗效及应用价值. *国际外科学杂志*, 2017, 44(6): 388-392.

收稿日期: 2018-03-15 修回日期: 2018-07-04
本文编辑: 樊斯斯