



中山大学 附属第一医院

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY



静脉血栓栓塞症的治疗

王深明

中山大学附属第一医院血管外科



静脉血栓栓塞症 (VTE)

1、深静脉血栓形成 (deep vein thrombosis, DVT)

——好发于下肢

2、肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)

——血栓脱落经循环进入肺动脉所致



- 部分患者起病隐匿
- 诊疗条件限制
- 许多急性期或隐匿起病的静脉血栓形成
- 未能在发病早期接受合理的治疗
- 病情可转入慢性期



慢性期:

- 静脉返流、阻塞
- 以及瓣膜功能破坏
- 静脉压力持续升高
- 导致血栓形成后综合症 (**post-thrombosis syndrome, PTS**)



血栓形成后综合征 (post-thrombosis syndrome, PTS)

- 继发浅静脉曲张、交通支扩张
- 色素沉着
- 溃疡感染坏死等



VTE治疗的基本原则

- 1、抗凝治疗为基础
- 2、辅以溶栓、手术和各类物理治疗
- 3、避免病情继续发展，防止PTS发生，减少血栓的炎性损害和阻塞性损害。

——重视VTE的综合治疗

《中国实用外科杂志》 2010; 30(12): 992-



一、抗凝治疗

- 常用抗凝药物:

1. 普通肝素 (UFH)
2. 低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH)
3. 维生素K拮抗剂 (VKA, 如华法林)

- 新型抗凝药物:

1. 抗凝药物Xa因子抑制剂 (利伐沙班)
2. X因子抑制剂 (如阿哌沙班)
3. FXa因子抑制剂 (如idraparinix)
4. 超低分子量肝素 (ULMWH: AVE5026, RO-14)
5. II因子抑制剂



一、抗凝治疗

2016年ACCP-10推荐抗凝方案：

对于下肢DVT或PE（无合并肿瘤），抗凝药物的选择（前3个月），建议采用达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班（NOACs），优于VKA（Grade 2B）

我国血管外科学组第二版指南：

急性期DVT建议使用VKA联合LMWH或UFH，INR达标且稳定24小时后，停肝素。也可选用直接（或间接）Xa因子抑制剂



一、抗凝治疗

2016年ACCP-10推荐抗凝方案：

- ❖ ACCP-9推荐VKA和LMWH优于NOACs
- ❖ 主要是RCT研究较少，没有足够证据
- ❖ 自ACCP-9发布以来，4项新的RCT研究对比NOACs与VKA治疗VTE
- ❖ NOACs作为初始及长期VTE治疗
- ❖ NOACs在有效性和安全性方面优于VKA
- ❖ 因此，ACCP-10建议无肿瘤VTE抗凝首选：NOACs



一、抗凝治疗

2016年ACCP-10推荐抗凝方案：

对于下肢DVT或PE合并肿瘤的患者，前3个月的抗凝治疗建议采用

LMWH优于VKA，达比加群，利伐沙班，阿哌沙班，依度沙班

(Grade 2C)

结合现有证据：

- ❖ ACCP-10中，对于肿瘤VTE患者仍然首选LMWH
- ❖ 未接受LMWH治疗的肿瘤VTE患者，则选择NOACs或VKA皆可
- ❖ 目前仍无直接比较研究证明各种NOACs之间的优劣性



一、抗凝治疗

2016年ACCP-10推荐抗凝方案：

下肢DVT或PE需要延长抗凝治疗的患者，接受前3个月的抗凝治疗后没有
有必要更改抗凝药物（Grade 2C）

自ACCP-9以来，研究发现：

达比加群、利伐沙班、阿哌沙班作为延长抗凝治疗药物效果与VKA相似，
可以显著降低VTE复发，但并不会增加出血风险



一、抗凝治疗

抗凝药物Xa因子抑制剂（利伐沙班 rivaroxaban）

- 2010年的欧洲心脏病协会（ESC）年会首次报告利伐沙班与目前常规抗凝治疗为对照的临床研究

	VTEp 髋膝关节术 VTE预防	SPAF 房颤脑卒中预防	VTEx VTE治疗	ACS 急性冠脉综合 症二级预防
利伐沙班	FDA 2011.7.1 2008.9.15 (加拿大)	2011.11.4	2012.11.2 2011(DVTx) 2012.11.20(PEx)	2013.5.24
	EMA 2008.10.01	2011		
	CFDA 2009.6	2015.5.4	2015.5.4 (DVTx)	



一、抗凝治疗

2016年ACCP-10关于抗凝治疗期间VTE复发:

- ❖ 对于服用VKA、达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班治疗期间VTE复发的患者，建议至少临时转换为LMWH治疗（Grade 2C）
- ❖ 长期采用LMWH治疗期间复发的VTE，建议增加1/4-1/3的LMWH剂量（Grade 2C）
- ❖ 抗凝治疗期间VTE复发较为少见，应该进行以下评估：
 - 1、评估是否真为VTE复发
 - 2、评估抗凝治疗的患者依从性
 - 3、考虑是否存在潜在的恶性肿瘤
 - 4、临时转换为LMWH治疗至少要一个月



抗凝治疗期间VTE复发的治疗

- ❖ 目前没有随机研究或前瞻性队列研究评估抗凝治疗期间VTE复发的治疗
- ❖ 因此，目前的指南意见都是根据低质量证据做出的
- ❖ 抗凝治疗期间VTE复发的危险因素包括：
 - 1、治疗方面的因素
 - 2、患者本身的复发危险因素



抗凝治疗期间VTE复发的治疗

❖ 治疗方面因素：

1、抗凝治疗开始后，VTE复发风险开始降低

2、开始抗凝后若迅速出现VTE复发，可在短期内（例如1个月）采用更为积极的抗凝治疗措施（如将口服抗凝药改为LMWH或增加LMWH的剂量）

❖ 有中等质量证据表明

1、LMWH在VTE合并肿瘤患者中比VKA更有效

2、对于VKA或NOACs治疗期间出现不明原因的VTE复发，应转换为足量的LMWH治疗

3、如果LMWH治疗期间出现复发，应增加LMWH的剂量。若患者LMWH已为足量，可增加剂量25%



抗凝治疗期间VTE复发的治疗

❖ 抗凝治疗期间，VTE复发的主要患者因素：

- 1、活动性肿瘤、抗磷脂综合征
- 2、抗磷脂综合征会导致血液高凝
- 3、狼疮抗凝物会导致INR假性升高从而使得VKA剂量不足
- 4、抗凝治疗期间因合并症服用雌激素或化疗药物，也会增加VTE

复发风险



抗凝治疗期间VTE复发的治疗

❖ 对于抗凝期间复发的VTE

- 1、无法纠正VTE复发危险因素或加大抗凝剂量会增加出血风险时
- 2、可考虑置入IVC预防PE
- 3、但这种情况下置入IVC是否值得，目前仍不明确

❖ 因此ACCP-10中认为这种情况下置入IVC是最后的选择



二、溶栓治疗

单纯抗凝治疗：

- 不能有效地溶解已存在的静脉血栓
- 对血栓黏附后静脉管道的持续堵塞作用有限（PTS的产生）

溶栓治疗：

- 在血栓形成的早期溶解血栓
- 保持静脉管腔通畅
- 减少PTS的发病率



二、溶栓治疗

溶栓治疗的重要性

假说：早期清除静脉内血栓可预防PTS (Open Vein Hypothesis)

下肢DVT首次发病2年内，40%的患者会出现PTS。支持依据：

- 1、血栓未完全清除与静脉瓣膜功能不全和VTE复发有关
- 2、残余血栓或瓣膜功能不全与PTS发生有关
- 3、系统溶栓、CDT或静脉切开取栓可以降低PTS的发生率



二、溶栓治疗

溶栓治疗方法：

1. 系统性溶栓治疗
2. 导管介入溶栓治疗
3. 药物-机械联合导管介入溶栓治疗

临床常用溶栓治疗药物：

1. 尿激酶（UK）
2. 重组链激酶
3. 组织凝血酶原激活物（t-PA）-- 阿替普酶
4. 重组组织凝血酶原激活物（rt-PA）-- 瑞替普酶



二、溶栓治疗

1. 系统溶栓治疗

优点:

- 可以增加静脉血栓溶解的疗效
- 对急性期DVT患者静脉瓣膜有一定保护作用

缺点:

- 出血并发症的发生风险较单纯抗凝治疗更高
- 可能引起严重出血并发症（消化道出血和脑出血）
- 有严格的治疗禁忌症：
 - ✓ 活动期或近期（<3个月）的内出血
 - ✓ 近期脑卒中史，颅内或椎管内肿瘤、血管畸形
 - ✓ 近期开颅或脊椎手术史
 - ✓ 怀孕
 - ✓ 凝血功能异常以及严重肝功能异常者



二、溶栓治疗

2. 导管介入溶栓（catheter-directed thrombolysis, CDT）

- 临床医师更常选择的治疗手段
- 可使溶栓剂更有效地在血栓形成局部起作用
- 减少系统溶栓治疗的不良反应和并发症的发生



二、溶栓治疗

- ❖ **2016 ACCP-10关于CDT**
- ❖ 自ACCP-9以来，没有新的证据出现来改变指南内容
- ❖ 虽然指南相关证据质量有所提高，但整体证据质量仍偏低
- ❖ **CDT的指证仍为：能够从CDT获益的髀股DVT、症状小于14天、功能状况良好、生命预期 ≥ 1 年，出血风险低的患者**
- ❖ 由于CDT的风险和受益仍不明确，所以对于所有没有出现静脉坏疽可能的急性DVT患者单用抗凝优于CDT



二、溶栓治疗

- 美国放射介入治疗协会（Society of Interventional Radiology, SIR）推荐CDT治疗：
- CDT能使急性期DVT患者获益的理由：
 - （1）单用抗凝治疗不能预防PTS
 - （2）股髂部的DVT出现PTS和迟发性功能障碍风险高
 - （3）CDT治疗有助于移除血栓，避免PTS
 - （4）文献报道辅助应用CDT治疗效果显著优于外科血栓切除术、系统溶栓治疗、单纯抗凝治疗

J Vasc Interv Radiol. 2009; 20(7 Suppl): S332-5.



二、溶栓治疗

- CDT常用药物:

- (1) 尿激酶 (UK) ——溶栓速度快

- (2) 组织凝血酶原激活物 (t-PA) ——纤维蛋白特异性强

在CDT治疗过程中

将溶栓药物通过压力泵

缓慢持续经导管灌注入血栓段静脉

每12h重复观察静脉造影

与前次静脉造影进行比较

调节溶栓导管灌注段部位

使位于仍然存在的血栓内



二、溶栓治疗

目前更多的临床医生推荐应用：

低剂量的rt-PA（0.5 to 1.0 mg/h）治疗

这样大出血事件仅发生在约3-4%的患者



二、溶栓治疗

溶栓过程中

- 需密切检测血浆纤维蛋白（FiB）浓度
- 停止CDT治疗：

Fg < 0.8g/L（每6h检测血浆纤维蛋白（FiB）浓度）

血栓完全溶解

前后两次静脉造影血栓范围无变化时



二、溶栓治疗

CDT安全性研究：来自19项研究的数据汇总分析

CDT治疗后：

大出血事件平均发生率为8.3%（0-24%）

有症状的肺栓塞平均发生率0.9%（0-1%）

颅内出血平均发生率0.2%（0-1%）

平均死亡率0.3%（0-1%）



二、溶栓治疗

CDT与抗凝治疗比较

- 2012年1月在Lancet上发表的the CaVenT study
- 纳入189名患者（99名标准抗凝对照组，90名CDT治疗组）



CaVenT 研究

	CDT (n=90)	标准抗凝治疗 (n=99)	P
	% (95% CI)	% (95% CI)	
治疗6个月后PTS发生率	30.3% (21.8-40.5)	32.2% (23.9-42.1)	0.77
治疗2年后PTS发生率	41.1% (31.5-51.4)	55.6% (45.7-65.0)	0.047
治疗6个月后髂股静脉通畅率	65.9% (55.5-75.0)	47.4% (37.6-57.3)	0.012

Lancet. 2012;379(9810):31-38.



二、溶栓治疗

CDT与系统性溶栓治疗比较：

CDT溶栓效果优于系统性溶栓

溶栓药物使用剂量较小

大大提高溶栓效率、静脉通畅率

降低大出血风险

J Vasc Interv Radiol. 1991;2(2):195-197, 198-200.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(4):669-674.

Circulation. 2011;123(16):1788-1830.



二、溶栓治疗

3. 药物机械联合导管介入溶栓（ pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis, PCDT ）

方法：

- (1) 应用导管切栓器械切除部分血栓后
留置鞘管输注溶栓药物
- (2) 导管溶栓药物输注治疗让血栓部分溶解后
血栓游离于血管壁时
开放手术切除血栓（在1~3h内完成）
- (3) 部分CDT治疗后仍存在狭窄的静脉
可用球囊扩张后置入支架维持通畅



二、溶栓治疗

3. 药物机械联合导管介入溶栓（ pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis, PCDT ）

- 方法（1）、（2）可减少溶栓药物剂量，减少出血风险
- 方法（3）可达到更好更持续的复通疗效
- PCDT可使血栓快速溶解
快速复通
缩短治疗时间
减少PTS的发生率



二、溶栓治疗

PCDT与抗凝治疗比较

- PCDT效果还未经多中心RCT研究证实
- **ATTRACT**是III期多中心RCT
692例急性髂股静脉DVT入组
分 PCDT+标准抗凝治疗组、标准抗凝治疗组
- 目的：证明PCDT能够降低2年后PTS的发生率
评价PCDT安全性、患者生活质量、症状改善情况等
- 该研究仍在进行中，结果尚未公布



二、溶栓治疗

经皮穿刺机械性血栓清除术

(PMT, Percutaneous mechanical thrombectomy)

- 可以快速清除血栓，减少溶栓酶用量
- 避免静脉性坏疽，减少PTS的发生率
- 根据原理不同，可分为
 - 旋转涡轮式 (Amplatz 装置)
 - 流体动力式 (AngioJet 装置)
 - 超声消融式 (Acolysis 装置)



二、溶栓治疗

- 一项前瞻性研究评估了CDT联合PMT治疗DVT的疗效
- 共有30例下肢DVT患者纳入研究
- 结果显示，血栓完全溶解率为33%，部分溶解率为67%，PE发生率为13%；6个月静脉通畅率为72%，PTS的发生率为21%
- 说明CDT联合PMT治疗DVT是一种有效的方法

Patra S, Phlebology 2015;30:441-448.



二、溶栓治疗

- 一项回顾性研究对比了CDT联合PMT与传统抗凝治疗DVT的疗效
- 共51例患者纳入研究
- 结果显示：6个月静脉通畅率CDT联合PMT组为80%，抗凝组为23%；PTS发病率CDT联合PMT组为20%，抗凝组为77%
- 说明CDT联合PMT是治疗DVT的有效方法



三、球囊成形术/支架成形术

- 如果DVT患者在前期治疗的过程中没有达到预期的效果
可以尝试行球囊成形术或者支架成形术

Liew A, Expert Rev Cardiovasc Ther 2015.



- 欧洲心血管介入放射学会指南建议
- CDT治疗后存在以下三种情况的
- 可行球囊成形术或支架成形术：

- 下腔静脉-髂静脉狭窄
- 股腘静脉狭窄
- 肾下腔静脉-髂静脉残余血栓

- Vedantham S, J Vasc Interv Radiol 2014;25:1317-1325.



- 美国血管外科学会指南：
- 建议自膨式支架用于下腔静脉-髂静脉压迫或闭塞 (Grade 1C)
- 不建议支架用于股静脉或腘静脉(Grade 2C)

Meissner MH, J Vasc Surg 2012;55:1449-1462.



- 第一篇报道CDT联合球囊成形术或支架成形术治疗DVT的文献报道见于1994年
共纳入21例髂股静脉DVT患者
16例CDT后效果不佳的患者
行球囊成形术（2例）或支架成形术（14例）

Semba CP, Radiology 1994;191:487-494.



- 我国的一项前瞻性研究
评估了CDT后辅以球囊成形术或支架成形术
治疗非急性期中央型DVT患者的疗效
- 共有110名患者纳入研究
CDT治疗后，25例患者于髂静脉植入支架
5例患者行髂静脉球囊成形术
- 结果显示
完全再通率为28%
部分再通率为53%
无大出血、PE等严重并发症

结论:

对于非急性期下肢DVT患者
CDT联合球囊成形术或支架成形术
是一种安全、有效的治疗方法



- 我国的一项RCT研究
对CDT与CDT联合PTA
治疗亚急性期髂股静脉DVT的疗效进行了分析
- 共有386例患者纳入研究
- 结果证明
对于急性期内没有得到有效治疗
亚急性期髂股静脉DVT患者
CDT联合PTA可以获得更好的临床治疗效果。



- 第一篇关于支架成形术治疗PTS的文献报道见于2000年
- 研究共纳入139例髂静脉闭塞患者其中78例为PTS所致的髂静脉闭塞
- 结果证明支架成形术可以安全、有效地治疗各种原因所致的髂静脉闭塞

Neglen P, Eur J Vasc Endovasc Surg 2000;20:560-571.



下腔静脉滤器植入

- 主要是为了预防可能出现的PE
- 长期放置下腔静脉滤器可能导致下腔静脉阻塞滤器血栓形成以及DVT复发等并发症
- 目前国内外的指南均建议：
下腔静脉滤器仅用于PE发病高危患者或急性中央型DVT且存在抗凝禁忌者
不建议常规置入下腔静脉滤器



- 我国最近的一项回顾性研究
分析了暂时性滤器在预防DVT相关PE的效果
- 2763例下肢或骨盆骨折合并DVT患者纳入研究
823例患者置入暂时性滤器
平均14天后回收滤器（回收率为98%）
- **结果显示**
下腔静脉滤器置入组
PE发生率明显低于对照组
- **暂时性滤器可以有效预防骨折后DVT相关PE的发生**

Pan Y, Phlebology 2015.



四、手术治疗

手术取栓治疗

手术取栓治疗仅对少部分患者

适应症：

- 有抗凝禁忌症
- 急性期发生股青肿
- CDT治疗失败导致局部静脉血管损伤

• 手术方式：

Fogarty取栓导管移除血栓（可介入辅助下进行）

传统的静脉切开取栓治疗（不作为推荐的常规手术方式）



五、物理治疗

目的:

- 促进静脉回流
- 减少患肢肿胀
- 在DVT慢性期预防PTS的发生

方法:

- 抬高患肢
- 局部加压治疗

间歇性充气加压治疗 (Intermittent pneumatic compression, IPC)

穿弹力袜



五、物理治疗

ACCP-10 关于弹力袜预防PTS

急性下肢DVT，不建议常规穿着弹力袜预防PTS（Grade 2B）

- ❖ ACCP-9建议DVT患者穿着2年弹力袜以预防PTS
- ❖ 自ACCP-9以来，一项更大的多中心对照研究发现常规穿着梯度弹力袜并不能降低PTS发生风险也不能使患者有其他受益
- ❖ 因此，AT10不建议穿着梯度弹力袜作为预防PTS的常规措施



总结

- VTE的治疗方法多样
- 抗凝治疗的作用尤为重要，是VTE治疗的基础
其它治疗方法如果没有联合抗凝治疗
血栓复发和血栓进展的风险将会明显提高



总结

- CDT治疗技术和应用日趋成熟

可有效减少急性期静脉血栓形成和进展

加速血栓溶解和复通

缩短治疗病程和减少PTS风险



中山大学 附属第一医院

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY



总结

- 新型的抗凝和溶栓药物的不断改进和更新
静脉血栓形成的个体化治疗
将有助于提高VTE的治疗效果



中山大学 附属第一医院

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL, SUN YAT-SEN UNIVERSITY



谢谢!

委员会

血栓与血管专项基金管理委员会

血栓与血管专项基金管理委员会

血栓与血管专项基金管理委员会

血栓与血管专项基金管理委员会

基金管理委员会

血栓与血管专项基金管理委员会

委员会