·老年周围血管疾病治疗专栏·

持续血管腔内肝素灌注治疗老年急性下肢缺血的效果分析

黄乐刚*,郭清旭,王欢,贾宝成,杨立国,姜明玉
(陆军总医院血管外科,北京 100700)

【摘 要】 **目的** 评价持续血管腔内肝素灌注疗法对老年急性下肢缺血(ALI)患者的安全性及效果。**方法** 入选2015年7月至2017年2月陆军总医院血管外科ALI接受腔内治疗的老年患者67例。按手术方式将患者分为标准导管溶栓组(对照组,$n=35$)和持续腔内肝素输注组(肝素组,$n=32$)。对照组患者应用尿激酶以100万IU/d持续导管内泵入,且皮下应用低分子肝素100 IU/(kg·12 h),肝素组患者应用肝素以18 U/(kg·h)泵入。术后随访患者30 d、3个月及1年。记录2组患者一般资料、缺血严重程度分级、踝肱指数(ABI)、术中持续治疗时间、完全血栓溶解例数、并发症,并进行组间比较。采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。根据数据类型,组间比较采用t检验或χ^2检验。**结果** 2组患者一般资料及缺血严重程度分级差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,肝素组患者持续治疗时间显著增加[(53.24±10.49) *vs* (35.67±9.25)min,$P=0.010$],大出血率[0.0%(0/32) *vs* 11.4%(4/35),$P=0.001$]显著下降。治疗后,2组完全血栓溶解率、ABI增加值、心血管事件发生率、30 d截肢率、30 d死亡率、随访1年免于截肢率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 持续血管腔内肝素输注治疗可以获得良好的近期效果,大出血率明显降低,是高出血风险ALI老年患者微创治疗的一种安全、有效的方法。

【关键词】 老年人;血管腔内;肝素;灌注;出血;急性下肢缺血
【中图分类号】 R543.3+1;R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.08.130

Efficacy of continuous intravascular heparin infusion for acute lower extremity ischemia in the elderly patients

HUANG Le-Gang*, GUO Qing-Xu, WANG Huan, JIA Bao-Cheng, YANG Li-Guo, JIANG Ming-Yu
(Department of Vascular Surgery, PLA Army General Hospital, Beijing 100700)

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the safety and efficacy of continuous intravascular heparin infusion for acute lower extremity ischemia (ALI) in the elderly patients. **Methods** Sixty-seven elderly patients with ALI were enrolled in the study, who received endovascular treatment from July 2015 to February 2017 in PLA Army General Hospital. They were divided into 2 groups, one treated with standard catheter-directed thrombolysis (control group, $n=35$) and the other with continuous intraventricular heparin perfusion (heparin group, $n=32$). In the former, urokinase 1 million IU/day was administered *via* continuous infusion and low molecular heparin with 100 IU/(kg·12 h) hypodermically. In the latter, a continuous infusion heparin was administered at 18 U/(kg·h). Patients were followed up for 30 d, 3 months, and 1 year. Data of the general information, severity of ischemia, ankle brachial index (ABI), duration of the treatment, number of clots dissolved by thrombolysis and complications were recorded, and comparison was made between the 2 groups. SPSS statistics 23.0 was used for data analysis, and t test or Chi-square test for comparison, depending on data type. **Results** No significant difference was observed in general information and ischemic severity between the 2 groups ($P>0.05$). Compared with the control group, heparin group had significantly longer duration of continuous treatment [(53.24±10.49) *vs* (35.67±9.25)min, $P=0.010$] and lower hemorrhage rate [0.0%(0/32) *vs* 11.4%(4/35), $P=0.001$]. There was no significant differences in total thrombolysis rate, improvement in ABI, incidence of cardiovascular events, rate of amputation and mortality within 30 days, and rate of free-amputation at 1 year of follow-up ($P>0.05$). **Conclusion** Continuous intravascular heparin infusion can achieve good short-term effects with significantly reduced hemorrhage rate. It serves as a safe and effective minimally invasive treatment for ALI in the elderly patients with high risk of hemorrhage.

【**Key words**】 aged; intravascular; heparin; infusion; hemorrhage; acute lower extremity ischemia

Corresponding author: *HUANG Le-Gang*, *E-mail*: *yellow158430@163.com*

收稿日期: 2018-05-03; **修回日期**: 2018-06-26
通信作者: 黄乐刚, E-mail: yellow158430@163.com

急性下肢缺血(acute lower extremity ischemia, ALI)指发生于下肢的 2 周内的缺血疾病,大部分原因为动脉内狭窄继发血栓形成或下肢动脉急性栓塞。ALI 临床症状表现为短期内跛行明显加重、静息痛甚至足端坏疽,伴或不伴足部神经感觉异常、苍白等。一旦被诊断为 ALI,患者必须尽早接受治疗,一般以外科手术或微创腔内治疗为主。于肢体远端切口进行取栓是一种简单、廉价的手术方式,但受限于管腔直径,对腘动脉以上的病变并不适宜,且有撕脱动脉内膜、增加创伤、影响远期预后的弊端。导管溶栓是治疗 ALI 的标准微创治疗方法之一,但老年患者应用此疗法后出现大出血的风险显著增加[1]。近十年来,国外常用阿替普酶溶栓[2]治疗 ALI,但在中国限于经济原因临床尚未普遍应用,仍主要以尿激酶作为溶栓剂。对于老年患者,特别是出血风险较高的患者,有没有一种既安全、创伤又小的治疗方式? 我们结合解放军陆军总医院血管外科既往临床上单纯应用肝素导管腔内灌注的经验开展了本研究,目的是评价持续血管腔内肝素灌注疗法对于老年ALI 患者的安全性及效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2015 年 7 月至 2017 年 2 月陆军总医院血管外科 ALI 而接受腔内治疗的老年患者 67 例。男性56 例,女性 11 例,年龄 65 ~ 88 岁。纳入标准:(1)年龄 ≥65 岁;(2)症状加重时间在 2 周以内(<14 d);(3)半年内无出血性脑卒中或其他出血性疾病;(4)主髂动脉无严重狭窄或夹层病变;(5)术前无肾功能损害;(6)术前超声检查证实股动脉内低回声。根据手术方式将患者分为标准导管溶栓组(对照组,n =35)和持续腔内肝素输注组(肝素组,n =32)。缺血严重程度分级按照卢瑟福分级标准。

1.2 方法

1.2.1 手术操作 2 组患者均于杂交手术室行造影,对侧股动脉或左侧肱动脉入路,经造影证实病变主要位于股浅动脉,部分患者腘动脉亦受累及。股腘动脉病变段予以腔内开通,直径 4 mm 球囊(长度 120 mm)扩张后,置入 6 Fr 长鞘,长鞘前端位于闭塞段中间位置。其中对照组患者放置溶栓导管,溶栓导管侧孔段长度选择 10 ~ 15 cm(无腘动脉病变的患者应用 10 cm 溶栓导管,伴有腘动脉病变的患者应用 15 cm 溶栓导管),前端位于闭塞段远端突出约 1 cm;肝素组患者球囊扩张后留置长鞘,不放置溶栓导管。为预防患者局部感染及渗血,穿刺点应用无菌纱布适度压迫,外用透明外科敷料包扎,固定长鞘及溶栓导管后返回病房。对照组患者应用尿激酶 100 万 IU/d 持续导管内泵入,且皮下应用低分子肝素 100 IU/(kg · 12 h),每 4 ~ 6 h 监测凝血,使血浆纤维蛋白原保持在 1.5 g/L 以上,以免溶栓过度导致出血;每 36 ~ 48 h 进行造影复查;肝素组患者则应用肝素钠注射液稀释后以 18 U/(kg · h)泵入,监测凝血,使活化部分凝血活酶时间保持在 70 ~ 90 s;每 36 ~ 48 h 进行造影复查。

1.2.2 检查指标 收集患者一般资料,包括年龄、性别、术前踝肱指数(ankle brachial index, ABI)及合并症等。记录术后患者完全血栓溶解例数、ABI、手术相关并发症等。完全血栓溶解定义为缺血症状缓解、影像检查见局部血栓溶解(≥95%)。术中及术后并发症主要为大出血(需要输血或致命性脑卒中)、心血管事件、截肢和死亡。为避免肝素诱导性血小板减少症和造影剂导致的肾损害发生,所有患者在第一次腔内治疗后的 3 ~ 9 d 均常规复查肝肾功能及全血细胞分析以确定研究患者是否可继续接受治疗。随访时间为术后 30 d 及 1 年。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者一般资料比较

2 组患者年龄、性别及合并症比较,差异均无统计学意义(P >0.05;表 1),具有可比性。

表 1 2 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Control group (n =35)	Heparin group (n =32)	P value
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	69.1 ±3.5	69.0 ±4.2	0.219
Male[n(%)]	29(82.86)	27(84.38)	0.167
Complications[n(%)]			
Cardiovascular disease	13(37.14)	12(37.50)	0.201
Hypertension	16(45.71)	14(43.75)	0.136
Diabetes	19(54.29)	17(53.12)	0.237
Hyperlipidemia	25(71.43)	22(68.75)	0.194

2.2 2 组缺血严重程度分级比较

缺血严重程度 3 级、4 级、5 级及 6 级在对照组患者中的比例依次为 37.14%(13/35)、28.57%(10/35)、20.00%(7/35)及 14.29%(5/35),在肝素

组中的比例依次为37.50%(12/32)、34.38%(11/32)、15.62%(5/32)及12.50%(4/32),2组患者3级($P=0.201$)、4级($P=0.093$)、5级($P=0.252$)及6级($P=0.164$)比例比较,差异均无统计学意义。

2.3 2组患者治疗后效果比较

与对照组比较,肝素组患者血管腔内持续治疗时间显著增加($P=0.010$),大出血发生率显著下降($P=0.001$),差异有统计学意义。2组患者完全血栓溶解率、ABI增加值、治疗过程中心血管事件发生率、30 d截肢率、30 d死亡率、随访1年免于截肢率比较差异无统计学意义($P>0.05$;表2)。

3 讨 论

对于ALI患者,特别是高龄、全身状况差、存在溶栓禁忌患者,接受外科手术及标准导管溶栓治疗产生的风险均很大,因此选择一种合适的治疗方法是摆在血管外科医师面前的重大难题。我们通过日常工作中不断积累的经验发现单纯血管腔内肝素输注对急性动脉缺血有良好的效果,为验证这种治疗的安全性及有效性,开展了本研究。

肝素钠注射液被临床心血管医师俗称为肝素,是属于黏多糖类物质的化学性药品,由动物内脏提取精制而成的一种硫酸氨基葡聚糖钠盐。肝素钠的平均分子量为12 ku,口服不吸收,皮下注射、肌内注射或静脉内注射吸收良好,能够在机体内外均产生抗凝血作用。肝素的具体抗凝机制比较复杂,在用药后,主要与抗凝血酶-Ⅲ(antithrombin-Ⅲ,AT-Ⅲ)相结合,增强AT-Ⅲ对凝血因子Ⅱ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ和Ⅻ的抑制作用,从而阻止血小板凝集以及抑制凝血活酶的形成;另外,肝素还可以直接抑制凝血酶原转变为凝血酶,阻止纤维蛋白原转化为纤维蛋白。最后,持续血管内泵入肝素除了有抗凝效果,还能够刺激血管内皮细胞分泌组织纤维溶酶原激活物(tissue plasminogen activator,t-PA),从而激活纤维蛋白溶酶原转化为纤溶酶,达到溶解血栓的效果。肝素主要在网状内皮系统代谢,由肾脏排泄,其代谢及排泄的速率受用量的影响,因此,持续低剂量的肝素钠注射液血管内泵入后半衰期较短,安全性高。

国外研究表明,溶栓治疗时大出血的发生率为11%~15%[3,4],本研究对照组大出血发生率为11.4%,与国外结果类似。相对于对照组,肝素组腔内持续治疗时间虽延长了18 h左右($P=0.010$);但单位时间内应用的肝素量较小,代谢及排泄较快,因此大出血风险显著减少($P=0.001$),且获得了与对照组相似的近期效果(完全血栓溶解率、30 d内截肢率、30 d内死亡率等)及远期效果(1年免于截肢率),表明肝素组治疗时间虽有延长,但最终治疗效果与对照组基本相同。ALI患者大部分是因为动脉内狭窄伴血栓形成或栓塞所致[5,6],常用的治疗方法为股动脉切开取栓及经皮导管溶栓[7]。直接切开取栓并不能将血管内的血栓完全取净,特别是血管内膜不光滑、斑块较多且伴有钙化这类患者,手术取栓会导致不同程度的内皮损伤,后期还可能出现血管病变加重。对照组患者局部较小直径的球囊扩张恢复了部分血供,再进行导管溶栓,这就缓解了急性缺血情况,并为持续血管腔内治疗提供了条件;而肝素组同样是局部应用较小直径的球囊扩张后恢复了部分血流,缓解了急性缺血,再应用鞘管持续血管腔内输注肝素,临床效果与对照组类似。此外,肝素主要在网状内皮组织代谢,不会影响肾脏功能。且在持续肝素作用下,血管内皮细胞分泌少量的t-PA,达到溶解血栓的作用。

综上,对于ALI老年患者,特别是有高出血风险者,持续血管腔内肝素输注治疗可以获得良好的近期效果,且大出血发生率明显降低,是腔内微创治疗的一种安全、有效的方法。

表2 2组患者治疗后效果比较

Table 2 Comparison of the therapeutic effect between two groups

Item	Control group ($n=35$)	Heparin group ($n=32$)	P value
Complete thrombolysis[n(%)]	32(91.4)	30(93.8)	0.381
Time of intravascular continuous treatment(min, $\bar{x}\pm s$)	35.67±9.25	53.24±10.49	0.010
Improved ABI($\bar{x}\pm s$)	0.65±0.12	0.68±0.11	0.314
Haemorrhage[n(%)]	4(11.4)	0(0.0)	0.001
Cardiovascular events[n(%)]	8(22.9)	7(21.9)	0.492
Amputation within 30 days[n(%)]	4(11.4)	3(9.4)	0.417
Death within 30 days[n(%)]	2(5.7)	1(3.1)	0.435
Free from amputation within 1 year[n(%)]	29(82.9)	25(78.1)	0.316

ABI: ankle brachial index

【参考文献】

[1] Ebben HP, van Burink MV, Jongkind V, *et al*. Efficacy *versus* complications in arterial thrombolysis[J]. Ann Vasc Surg, 2018, 48: 111-118. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.10.012.

[2] Schrijver AM, de Vries JP, van den Heuvel DA, *et al*. Long-term outcomes of catheter-directed thrombolysis for acute lower extremity occlusions of native arteries and prosthetic bypass grafts[J]. Ann Vasc Surg, 2016, 31: 134-142. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.08.026.

[3] Schrijver AM, van Leersum M, Fioole B, *et al*. Dutch randomized trial comparing standard catheter-directed thrombolysis and ultrasound-accelerated thrombolysis for arterial thromboembolic infrainguinal disease (DUET)[J]. J Endovasc Ther, 2015, 22(1): 87-95. DOI: 10.1177/1526602814566578.

[4] Acosta S, Kuoppala M. Update on intra-arterial thrombolysis in patients with lower limb ischemia[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2015, 56(2): 317-324.

[5] Taha AG, Byrne RM, Avgerinos ED, *et al*. Comparative effectiveness of endovascular *versus* surgical revascularization for acute lower extremity ischemia[J]. J Vasc Surg, 2015, 61(1): 147-154. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.06.109.

[6] Vakhitov D, Suominen V, Korhonen J, *et al*. Independent factors predicting early lower limb intra-arterial thrombolysis failure[J]. Ann Vasc Surg, 2014, 28(1): 164-169. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.11.016.

[7] Grip O, Kuoppala M, Acosta S, *et al*. Outcome and complications after intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia with or without continuous heparin infusion[J]. Br J Surg, 2014, 101(9): 1105-1112. DOI: 10.1002/bjs.9579.

(编辑：张芙)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》“临床病理讨论”栏目征稿

临床病理讨论(Clinicopathological Conference, CPC)是临床实践中的一个重要环节,是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式,尤其对于一些疑难和罕见病例更为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果,一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案,使患者受益,另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路,提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论,往往是教科书上找不到的活教材,也是其他文体难以取代的好形式。

“临床病理讨论”一直以来都是本刊的一个特色栏目,深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结,旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中,我们根据广大读者和作者的建议,对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1)作者在文题下署名(而非仅在文末注明由何人整理),**作者拥有本文的著作权**。(2)文章正文为中文,正文前有言简意赅的中英文摘要。**论文性质等同于本刊“论著”**。(3)所选病例可以是疑难、罕见病例,也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例,亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的“临床病理讨论”文章。

地址：100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话：010-66936756

网址：www.mode301.cn

E-mail：zhlndqg@mode301.cn