

普通外科进展

文章编号:1005-2208(2015)01-0066-04

DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.01.19

围手术期静脉血栓栓塞疾病诊治争议与共识

符伟国,王利新

【摘要】 静脉血栓栓塞疾病主要是指深静脉血栓和肺动脉栓塞,是围手术期的重要并发症,严重影响手术的结果。对于围手术期静脉血栓疾病的诊断和治疗一直存在不少争议,包括D-二聚体、彩超的诊断价值与合理应用;抗凝药物的选择、给药时机与持续时间;滤器植入和溶栓治疗的指征等问题。更多的循证医学数据不断地修正既往的诊治策略、更新临床医生的诊治观点。美国胸科医师学会(ACCP)指南在指导围手术期血栓栓塞性疾病的诊治中一直起着举足轻重的作用。

【关键词】 深静脉血栓;肺动脉栓塞;静脉血栓栓塞;抗凝;溶栓;滤器

中图分类号:R6 文献标志码:A

Controversy and consensus on the diagnosis and treatment of Perioperative venous thromboembolism diseases

FU Wei-guo, WANG Li-xin. Department of Vascular Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: FU Wei-guo, E-mail: fu.weigu@zs-hospital.sh.cn

Abstract Venous thromboembolism mainly refers to deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is an important perioperative complications, seriously impair the outcome of surgery. There is always a lot of controversy on the diagnosis and treatment of perioperative venous thromboembolism. These include: the diagnostic value and reasonable application of D-dimer and ultrasonography; the selection, timing of administration and duration of treatment of anticoagulation; the indication of filter placement and thrombolytic therapy. More evidence-based medical data constantly amends previous diagnosis and treatment strategies, updated physicians' diagnosis and treatment perspective. ACCP guideline has been playing a pivotal role in guiding the diagnosis and treatment on the perioperative thromboembolism.

Keywords deep vein thrombosis; pulmonary artery

embolism; venous thromboembolism; anticoagulation; thrombolysis; filter

围手术期的静脉血栓栓塞性疾病主要是指下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和肺动脉栓塞(pulmonary artery embolism, PE), DVT和PE合称为静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)。VTE发病率高、危险性大。目前,美国每年VTE的成人发病率至少为0.1%,80岁的人群中发病率达0.5%,每年新发的VTE病人>200万例;据估计美国每年有2万人死于PE,其中11%在发病1h后内死亡^[1]。国内虽然没有关于围手术期VTE发病率的确切流行病学报道,但是近年来不同学科各自的报道显示其发病率正逐年攀升^[2-3]。凝血功能亢进、血流停滞、静脉壁损伤是静脉血栓形成的三要素,围手术期因这三要素叠加造成VTE的发病率明显升高,由于疾病特点和手术方式的不同,骨科、妇产科、普外科、泌尿外科等科室的病人术后发生VTE的概率较高。围手术期发生VTE的高峰时段为手术后1周之内。

1 围手术期VTE的诊断

1.1 D-二聚体的诊断价值 D-二聚体是VTE诊断过程中最重要的实验室指标,其价值主要体现在当其水平未升高时可除外VTE。D-二聚体是纤溶酶溶解交联纤维蛋白后形成的特异性血浆蛋白。在急性VTE事件中D-二聚体水平升高,因此,D-二聚体是近期DVT或PE的敏感性检查指标。其他情况包括菌血症、妊娠、外科手术、恶病质等也可导致D-二聚体水平升高,因此,D-二聚体是一种诊断VTE敏感性高而特异性不强的指标。所有怀疑DVT的病人都应进行D-二聚体检测,常用检测方法包括两种:乳胶凝集法和ELISA法,而ELISA法测量的结果特异度更高。D-二聚体<0.5 mg/L(ELISA法)的阴性预测值达95%^[4]。

1.2 DVT的诊断 DVT的诊断主要依靠超声检查。静脉加压超声(compression ultrasound, CUS)是目前广泛应用的、诊断可疑DVT病人的无创检查。对于近端DVT诊断的敏感度为97%,特异度为98%。但是CUS只检查腹股沟和腘窝处静脉,对诊断下肢远端DVT的敏感度和特异度均较低。完全加压超声(complete compression ultrasound, CCUS)通过加压超声(2 cm/阶段)检测连续股静脉、腘静脉和小腿

作者单位:复旦大学附属中山医院血管外科 复旦大学血管外科研究所,上海200032

通信作者:符伟国, E-mail: fu.weigu@zs-hospital.sh.cn

静脉,CCUS诊断远端DVT的准确性明显提高^[5]。下肢深静脉造影一度是诊断DVT的金标准,但是由于其有创、有X线辐射等缺点,逐渐被超声检查所代替。

1.3 PE的诊断 PE的诊断主要依靠多层螺旋CT,肺动脉造影是诊断PE的金标准,但是由于其创伤性而应用较少,通气灌注扫描仍是一种重要的检查方法。多层螺旋CT是一种新型PE诊断手段,具有快速、无创、准确的优势,其成像时间短、薄层扫描、广泛的覆盖以及良好的图像后处理质量,已明显提高了肺栓塞的诊断效果。多层螺旋CT血管成像可清晰显示肺段动脉和多数亚段肺动脉,其亚段PE显示率达到94%,其中5级和6级分支的显示率分别为74%和35%。肺动脉造影是诊断PE的金标准,其假阳性少,不易漏诊;但因其为创伤性检查,费用较贵,并发症较多,在临床上的应用日益减少。目前主要用于临床上高度怀疑PE,而无创性检查又不能确诊者,或者在肺动脉机械溶栓术中应用。通气灌注肺扫描既往一直是肺栓塞的首选无创性诊断方法,有很高的特异性和敏感性,但是在显示具体栓塞部位和形态时,不如螺旋CT直观,两者互相补充可进一步提高诊断率^[6]。

1.4 VTE诊断策略 第9版美国胸科医师学会(ACCP)指南对诊断的最佳策略做了推荐:(1)对于疑诊为首发下肢DVT的病人,建议用DVT验前概率(Well's评分系统)的临床评估来指导诊断过程,而不是所有病人都行相同的检查(2B级)。(2)对于首发下肢DVT验前概率低的病人,推荐D-二聚体水平检测或近端CUS检查,优于不做诊断检查(1B级)、血管造影(1B级)以及CCUS检查(2B级)。(3)对于首发DVT验前概率中等的病人,推荐行高敏感度D-二聚体水平检测、近端CUS或CCUS检查(1B级)。(4)对于首发DVT验前概率高的病人,推荐行CUS或CCUS检查(1B级)^[7]。首发DVT诊断倾向于验前概率评估、D-二聚体检测以及超声检查的联合应用。

2 围手术期VTE的预防

2.1 VTE的预防手段 围手术期VTE治疗的重要一环是预防,预防VTE的发生比任何治疗更有实际意义。VTE的预防主要包括机械抗栓装置和抗凝药物的应用。

2.1.1 机械抗栓装置 包括加压弹性长袜、间歇充气加压装置、足底静脉泵等,均可增加下肢静脉血液回流,减少静脉血液淤积,从而预防围手术期VTE的发生。机械抗凝装置的优点是在防止血栓形成的同时不增加出血风险;缺点是不适用于下肢创伤和下肢手术者、病人依从性较低,临床应用受限。

2.1.2 抗凝药物 抗凝药物根据给药的方式分为肠外用药物和肠内用药物两类。肠外药物有普通肝素、低分子肝素、抗Xa因子(磺达肝癸钠)和凝血酶(IIa因子)抑制剂(阿加曲班)等。肝素主要以ATⅢ结合从而起抗凝作用,优点是起效快,监测和对抗方便,缺点是肝素应用后出血的风险明显增加。低分子肝素主要通过抑制Xa因子起作用,而抑制

IIa因子的作用较弱,因此出血风险明显降低。普通肝素和低分子肝素的共同缺点是引起肝素诱导的血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT)。磺达肝癸钠是全球第一个Xa因子间接抑制剂,优点在于起效迅速,作用持久(每日1次),无HIT发生。阿加曲班是一种凝血酶抑制剂,可逆地与凝血酶活性位点结合而发挥其抗凝作用。

肠内给药的抗凝药有经典的维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)华法林,通过干扰肝脏合成依赖于维生素K的凝血因子II、VIII、IX、X而抑制血液凝固。华法林的缺点是治疗窗较窄,容易引起大出血。新型的肠道内给药抗凝药有直接的Xa因子抑制剂如利伐沙班和凝血酶抑制剂如达比加群。利伐沙班服药期间无需监测凝血功能和调节剂量,抗凝效果和华法林类似但是出血风险明显减低。达比加群可以直接抑制游离的及与血栓结合的凝血酶,从而阻断纤维蛋白原被催化成纤维蛋白,达比加群对VTE的疗效不劣于依诺肝素^[8]。

2.2 VTE的预防策略 第9版ACCP指南对非骨科手术的VTE预防做了如下推荐:(1)当VTE发生风险很低(发生率<0.5%;参考Rogers或者Caprini评分系统)时,除了早期下床活动外,推荐不予特殊的药物(1B级)或机械(2C级)抗栓预防。(2)当VTE发生风险较低(发生率为0.5%~1.5%)时,建议使用机械抗凝预防(倾向于用间歇充气加压装置)(2C级)。(3)当VTE发生风险为中度(发生率为1.5%~3.0%)且不伴有较大出血风险时,建议使用低分子量肝素(2B级)、低剂量普通肝素(2B级)或间歇充气加压装置(2C级)。(4)当VTE发生风险较高(发生率为3%~6%)且不伴有较大出血风险时,推荐使用药物抗凝预防,如低分子量肝素(1B级)或低剂量普通肝素(1B级),并建议联用机械抗凝预防(2C级)。(5)对于VTE发生风险较高且将行腹部或盆部肿瘤手术的病人,推荐延长术后低分子量质量肝素抗凝预防时间(至术后4周)(1B级)。(6)对于有中度至高度的VTE发生风险且伴有较大出血风险或出血后果极其严重的病人,建议使用机械抗凝预防(倾向于用间歇充气加压装置);当出血风险降为较低时,药物抗凝预防才可启用(2C级)。(7)对于任一危险层次的病人,不建议给予下腔静脉滤器作为初级预防(2C级)^[9]。

3 围手术期VTE的治疗

VTE的治疗主要包括抗凝和溶栓治疗,滤网的植入仅限于部分有手术指征的病人。其他的一些治疗方法包括机械溶栓、取栓术和血栓切除,应用于合适的病人,能进一步提高治疗效果。

3.1 VTE的抗凝治疗 抗凝治疗是VTE治疗的基石,对于没有治疗禁忌的病人,都应给予抗凝治疗。国内目前比较认同的方案是在诊断VTE后早期给予肠外抗凝药,如低分子肝素或磺达肝癸钠,然后逐渐过渡到肠内给药的抗凝药,常用的是华法林。对于有华法林使用禁忌证者可以选用利伐沙班作为长期口服抗凝药。第9版ACCP指南对不

同情况VTE病人的抗凝强度、抗凝药物的选择和治疗时间做了推荐:(1)对于急性DVT或PE的病人,推荐肠外抗凝剂(1B级)或利伐沙班作为初始抗凝治疗;建议低分子量肝素或磺达肝癸钠治疗,优于静脉(2C级)或皮下注射(2B级)普通肝素治疗,推荐早期口服VKA治疗(例如在应用肠外抗凝药的当天),并延续肠外抗凝最少5 d,直到INR为2.0以上至少24 h。(2)对于近端DVT或PE的病人,推荐抗凝治疗时间持续3个月(1B级)。(3)对于由手术或一过性非手术危险因素所引起的首次近端DVT或PE病人,推荐持续3个月的抗凝治疗(1B级;对于由非手术危险因素引起且出血风险为低度或中度时,推荐级别降为2B级)。(4)对于无诱因的首次发生近端DVT或PE病人,如果伴有低度或中度出血风险,建议长期抗凝治疗(2B级);如果伴有高度出血风险,推荐持续3个月抗凝治疗(1B级)。(5)对于合并癌症的首次发生近端DVT或PE病人,推荐长期抗凝治疗(1B级;如果伴有高度出血风险,推荐级别降为2B级)。建议低分子量肝素治疗(2B级)。如果不能使用低分子量肝素,VKA优于对比加群或利伐沙班(2B级)。(6)对于广泛浅静脉血栓形成的病人,建议使用预防性剂量的磺达肝癸钠或低分子量肝素(2B级),磺达肝癸钠优于低分子量肝素(2C级)^[10]。

3.2 VTE的溶栓治疗 VTE另一个重要治疗内容是溶栓,溶栓的目的为了减少血栓的负荷、恢复静脉管腔的通畅、降低血栓后综合征(post thrombotic syndrome, PTS)的发生率。溶栓的方式有系统性的全身溶栓和经导管的局部直接溶栓。前者虽然可以促进静脉血栓溶解,对急性期DVT病人的静脉瓣膜有一定的保护作用,但出血并发症的发生风险明显高于单纯抗凝治疗。经导管直接溶栓使得溶栓药物能够直接接触血栓,局部药物浓度大,溶栓效果更好;而全身其他部位药物浓度低,出血风险明显降低,已成为临床医师更加倾向选择的治疗手段。常用的溶栓药物是尿激酶、重组链激酶和组织型纤溶酶原激活剂。但是第9版ACCP指南针对常规的DVT或者PE仍推荐抗凝治疗而不是经导管直接溶栓治疗(2C级)。包括笔者在内的较多学者认为:如果病人发生PTS可能性较大而局部溶栓出血风险不大,进行经导管溶栓治疗是合理的^[11]。第9版ACCP指南指出当PE病人出现低血压时[收缩压<90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或突然减少了40 mmHg且持续时间>15 min],同时出血风险不高,全身溶栓治疗是合理的(1B级);建议在短时间内输注药物(2 h)进行系统性的溶栓。对于系统性溶栓无效的PE病人,指南建议可进行经导管的直接溶栓治疗(2C级)^[10]。

3.3 下腔静脉滤器植入 下腔静脉滤器植入能够有效预防PE,但是滤器本身是异物,可加重血栓形成,同时植入后有移位、刺破血管等并发症。近年来,临时滤器的应用减少了植入后的远期并发症。可回收滤器既可以作为永久滤器植入,也可以在血栓脱落高风险期后取出,应用更为灵活。既往,无论是在国内还是国外,下腔静脉滤器都有

过度使用的趋势。目前第9版ACCP指南只建议对有抗凝禁忌的VTE病人植入滤网,推荐使用临时滤网,当出血风险停止后即可取出滤网进行抗凝。滤器植入后有增加血栓复发的风险,既往我们建议对滤器植入后的病人延长抗凝时间,但是ACCP推荐对滤器植入病人维持常规抗凝治疗时间^[10]。

3.4 其他治疗 包括血栓切除和机械溶栓治疗。血栓切除由于其较大的创伤和术后再发血栓的风险较高,目前无论是在DVT或者PE病人中应用均较少。机械性溶栓通过震动等方式结合溶栓药物加快血栓溶解,能够进一步减少溶栓药物、降低出血风险和提高了溶栓效果。第9版ACCP指南不推荐对病人常规进行血栓切除(2C级),对机械性溶栓未作评价。对于系统性溶栓无效的低血压PE病人,指南建议可进行血栓切除治疗(2C级)^[10]。

4 阿司匹林在抗凝中的地位和角色转变

阿司匹林是一个具有100多年历史的古老药物,主要起到抗血小板凝集的作用。既往我们认为阿司匹林对预防动脉血栓有效,而对预防静脉血栓无效。近年来,阿司匹林在抗凝中的作用和定位引起了再次的讨论。在2012年以前的ACCP和美国骨科医师学会(AAOS)指南中,关于阿司匹林在抗凝中的作用观点是不同的。第8版ACCP指南中围手术期抗凝的目标是预防任何的VTE而没有关注出血的风险,因此,反对使用阿司匹林作为任何的抗凝目的使用,强烈推荐低分子量肝素进行抗凝;而AAOS的指南同时关注抗凝的出血并发症,因此,AAOS指南中把包括阿司匹林在内的多种药物列入可以选择的范围。第9版ACCP指南考虑到了出血的风险,围手术期抗凝的目的是预防有症状的VTE而不是所有的VTE;而在此期间一项最大的关于阿司匹林抗凝效果的研究显示,在全髌置换术中口服阿司匹林28 d的抗凝效果并不劣于达肝素钠^[12]。因此,第9版ACCP指南建议在骨科手术中阿司匹林可以单独作为抗凝药物使用(1B级)。指南中虽然没有直接提及在非骨科手术中是否可以将阿司匹林作为单独抗凝药使用,但是可以据此作为借鉴,对于那些有使用低分子量肝素禁忌的病人,阿司匹林也是围手术期抗凝药物一种的选择^[7]。

参 考 文 献

- [1] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013,127(1):e6-e245.
- [2] 曹新亮,孙郑春,马旭东,等.重型颅脑损伤并发下肢深静脉血栓的治疗及预防[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014,16(1): 86-87.
- [3] 钟环,郑鸿,陈继铭,等.全髌关节置换术后深静脉血栓发生的相关因素研究[J]. *中国实验诊断学*, 2012,16(6):1058-1061
- [4] Iorio A1, Douketis JD. Ruling out DVT using the Wells rule and

(下转71页)

哨淋巴结是否转移评估没有达到要求的单位,不应贸然采用不清扫腋窝淋巴结的乳腺癌手术。

2.2 目前存在的主要争议 乳腺癌手术中不做腋窝淋巴结的清扫或用前哨淋巴结活检替代腋窝淋巴结清扫的指征确定一直是争论的焦点。ACOSOG Z0011(简称Z11)试验显示,对于扪诊和影像学检查腋窝淋巴结阴性的cT1或cT2浸润性乳腺癌病人,如果前哨淋巴结活检仅1或2枚前哨淋巴结阳性,施行保乳手术加全乳放疗和全身治疗、不清扫腋窝淋巴结与清扫腋窝淋巴结者对比,5年总存活率和无瘤存活率无差异^[5]。该研究结果对前哨淋巴结活检阳性乳腺癌病人实施腋窝淋巴结的清扫这一金标准提出挑战^[5-6]。但是,Z11试验的中位随访时间仅6.3年。Guy's医院保乳手术与乳房切除手术随机对照试验研究中,10年随访结果仅显示出保乳手术的局部复发率高于乳房切除手术,而总生存率无差异;但是25年随访结果显示,保乳手术的局部复发率和乳腺癌死亡率均明显高于乳房切除手术^[7]。因此,Z11试验的中位随访时间6.3年尚不足以显示总存活率的差异,需要进一步的长期随访结果。

腔镜技术、溶脂、抽脂术用于乳腺癌腋窝淋巴结清扫至少已有10余年的历史,手术操作技术已经较为成熟。但是,这类技术操作显然并不符合传统的肿瘤外科无瘤原则和整块切除的原则,有可能会造成术中的肿瘤扩散,尤其是可能增加术中血行转移的概率。乳腺癌最难以控制的正是其血行转移问题。因此,此类技术应用于乳腺癌腋窝淋巴结清扫仍是争论的焦点之一,仍有待于进一步地深入研究^[8-10]。

参考文献

- [1] Cody HS 3rd, Houssami N. Axillary management in breast cancer: What's new for 2012? [J]. *Breast*, 2012, 21(3): 411-415.
- [2] 陈孝平,汪建平主编.外科学[M].8版.北京:人民卫生出版社, 2013:258-259.
- [3] 马榕.乳腺癌改良根治术中腋窝Ⅲ组淋巴结清扫的经验与技巧[J].*中国实用外科杂志*, 2006, 26(4): 298-299.
- [4] 高国璇,辛玲,刘倩,等. St Gallen国际乳腺癌会议专家共识10年历程回顾[J].*中国实用外科杂志*, 2014, 34(1): 70-72.
- [5] Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with and without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial [J]. *Ann Surg*, 2010, 252(3): 426-432.
- [6] Giuliano AE, Morrow M, Duggal S, et al. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer? [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(3): 687-692.
- [7] Fentiman IS. Long term follow up of the first breast conservation trial: Guy's wide excision study. *Breast*, 2000, 9(1): 5-8.
- [8] 林华,骆成玉,张键,等.乳腔镜腋窝淋巴结清扫术治疗乳腺癌可行性分析[J].*中国实用外科杂志*, 2008, 28(7): 547-549.
- [9] 林宗伟,赖平妹,谢有志,等.溶脂抽脂术用于乳腺癌腋窝淋巴结清扫可行性研究[J].*中国实用外科杂志*, 2010, 30(2): 140-141.
- [10] 姜军.保乳术中乳腔镜腋窝淋巴结清扫术临床探讨与争论[J].*中国实用外科杂志*, 2008, 28(7): 536-538.

(2014-10-20收稿)

(上接68页)

- a D-dimer test [J]. *BMJ*, 2014, 348: g1637.
- [5] Guanella R1, Righini M. Serial limited versus single complete compression ultrasonography for the diagnosis of lower extremity deep vein thrombosis [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012, 33(2): 144-150.
 - [6] McRae SJ1, Ginsberg JS. Update in the diagnosis of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006, 19(1): 44-51.
 - [7] Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(suppl 2): e351-418.
 - [8] Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM, et al. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(suppl 2): e120-51.

- [9] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(suppl 2): 195-226.
- [10] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(suppl 2): 419-494.
- [11] 王深明.重视静脉血栓栓塞症的治疗[J].*岭南心血管病杂志*, 2012, 18(4): 321-324.
- [12] Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 800-806.

(2014-11-24收稿)