

球囊扩张治疗 Budd-Chiari 综合征合并下腔静脉血栓形成的疗效

卢冉, 高涌, 余朝文, 聂中林, 陈世远, 王孝高

(蚌埠医学院第一附属医院 血管外科, 安徽 蚌埠 233004)

【摘要】目的: 总结预开通分期球囊扩张治疗 Budd-Chiari 综合征(BCS) 并下腔静脉血栓形成的疗效。方法: 根据溶栓前是否小球囊预扩张, 分为预扩组和对照组, 比较两组疗效及围手术期并发症的发生情况; 分析再发狭窄血栓形成的危险因素。结果: 预扩组一期血栓完全清除率高于对照组($\chi^2 = 4.68, P < 0.05$); 预扩组溶栓治疗时间及住院时间均较对照组短($t_1 = 6.59, t_2 = 4.02$, 均 $P < 0.01$); 两组间肺动脉栓塞发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.04, P > 0.05$)。单因素方差分析残余狭窄程度、闭塞类型是再发狭窄血栓形成的重要危险因素($\chi^2_1 = 8.05, \chi^2_2 = 5.33, P < 0.05$)。结论: 腔内预开通分期球囊扩张治疗下腔静脉并发血栓形成安全、有效; 残余狭窄、闭塞类型是复发的独立危险因素。

【关键词】布加综合征; 腔内治疗; 血栓形成; 预开通

【中图分类号】R 575.2; R 543.6 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.04.010

Efficacy of intravenous preconditioning and phased balloon dilation in Budd-Chiari syndrome complicated with inferior vena cava thrombosis

LU Ran, GAO Yong, YU Chaowen, NIE Zhonglin, CHEN Shiyuan, WANG Xiaogao

Department of Vascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy of intravenous preconditioning and phased balloon dilation in the treatment of patients with Budd-Chiari syndrome complicated with thrombosis at inferior vena cava. **Methods:** The patients were divided into pre-expansion group and control group by the requirement of small balloon dilation before thrombolysis. The curative effect and perioperative complications were compared between groups and the risk factors for recurrence of thrombosis were analyzed. **Results:** The complete clearance rate of primary thrombus was higher in the pretreatment group than in the control group ($\chi^2 = 4.68, P < 0.05$). Patients undergone pre-expansion had shorter duration of thrombolytic use and hospital stay than those of the control group ($t_1 = 6.59, t_2 = 4.02, P < 0.01$). There was no significant difference in the incidence of pulmonary embolism between groups ($\chi^2 = 0.04, P > 0.05$). One-way ANOVA indicated that residual stenosis and occlusion extent were significant risk factors for restenosis and thrombosis ($\chi^2_1 = 8.05, \chi^2_2 = 5.33, P < 0.05$). **Conclusion:** Pre-conditioned and phased balloon dilatation is safe and effective in the treatment of thrombosis at inferior vena cava. Residual stenosis and occlusion type are independent risk factors for recurrence of stenosis and thrombosis.

【Key words】Budd-Chiari syndrome; endovascular treatment; thrombosis; pre-conditioning

布加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS) 是各种原因导致肝流出道受阻, 进而引起门静脉系统、下腔静脉系统高压为特征的肝后性门静脉高压症。目前腔内治疗技术以其微创、可重复的治疗优势已成为 BCS 患者首选治疗方法^[1]。文献报道^[2] 下腔静脉(inferior vena cava, IVC) 合并血栓的发生率达 14.7% ~ 24.0%。以往认为下腔静脉合并血栓是腔内治疗的禁忌证, 随着介入材料的发展、介入治疗技

术的提高, 以及经验的不断积累, IVC 合并血栓形成已不再是介入治疗的禁忌证, 目前通过腔内手段多能得到治疗^[3]。为了探讨腔内治疗 BCS 合并下腔静脉血栓的经验, 提高手术技巧, 改善预后, 现总结蚌埠医学院第一附属医院血管外科 2013 年 1 月 ~ 2018 年 6 月采用导管溶栓联合球囊扩张治疗 72 例 BCS 合并下腔静脉血栓患者的治疗经验与体会, 并报道如下。

基金项目: 安徽省科技攻关项目(1704A0802160)

收稿日期: 2019-03-10

作者简介: 卢冉(1978-), 男, 副主任医师, 博士, (电话) 13855201221, (电子信箱) luran2406@sina.com;

高涌, 男, 主任医师, 教授, (电子信箱) dr.gaoyong@163.com 通信作者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 两组患者共 72 例 ,其中男性 54 例 ,女性 18 例; 年龄 23 ~ 72 岁; 病程 1 月 ~ 27 年。入院后均经超声或门静脉、下腔静脉、肝静脉 CTV 检查确诊 ,并经术中造影进一步证实 ,为下腔静脉膜性闭塞(13 例) 或短段闭塞(59 例) 合并下腔静脉血栓形成; 肝静脉或副肝静脉显影通畅 ,下腔静脉闭塞处远端管径增粗并有充盈缺损表现、彩色多普勒超声可见均质低回声或絮状强回声。预扩组(32 例)

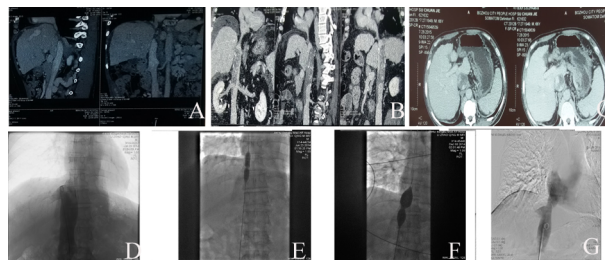
溶栓治疗前行 6 ~ 8 mm 小球囊预扩 ,对照组(40 例) 溶栓治疗前未行小球囊预扩。患者主要临床表现有腹胀 ,纳差 ,腹水 ,脾功能亢进 ,肝脾肿大 ,胸腹壁静脉曲张 ,下肢浅静脉曲张 ,下肢水肿 ,足靴区色素沉着、溃疡形成 ,上消化道出血史等。全组近期无溶栓抗凝禁忌证。两组患者在年龄、性别、病程、高血压病、糖尿病、肿瘤史等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) ,具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料

| 组别 | 性别(女/男) | 年龄/岁 | 病程/年 | 闭塞类型 | | 高血压 [n(%)] | 糖尿病 [n(%)] | 肿瘤史 [n(%)] |
|------------|---------|-------------|-----------|-------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | 膜性/短段 | 新鲜/混合 | | | |
| 预扩组 | 8/24 | 51.2 ± 11.1 | 4.8 ± 1.6 | 5/27 | 10/22 | 9(28.1) | 7(21.9) | 1(3.1) |
| 对照组 | 10/30 | 50.4 ± 10.5 | 4.5 ± 1.2 | 8/32 | 13/27 | 12(30.0) | 9(22.5) | 2(5.0) |
| t/χ^2 | 0.000 | 0.313 | 0.909 | 0.230 | 0.013 | 0.030 | 0.004 | 0.000 |
| P | 1.000 | 0.755 | 0.336 | 0.632 | 0.910 | 0.862 | 0.949 | 1.000 |

1.2 球囊扩张联合置管溶栓术 采用 Seldinger 技术以股静脉或右侧颈内静脉为穿刺入路 ,术中循导丝置入猪尾导管 ,再一次造影明确病变的范围和程度 对于闭塞型病例 ,常在对侧放置猪尾导管作指引 ,经股或经颈取 Amplatz 导丝硬头或 Rups100 穿刺针破膜 ,正侧位下透视定位 ,确定闭塞段长度和方向。导管导丝相互配合置入溶栓导管 ,预扩组在留置溶栓导管前选择小球囊(直径 6 ~ 8 mm) 预开通 IVC ,对照组选择直接导管溶栓; 留置溶栓导管头端于下腔静脉血栓处 ,另一端连接微量泵 ,泵入尿激酶溶栓治疗 ,持续泵入尿激酶 50 万 U/d ,肝素钠 12 500 U/d ,监测并维持 APTT 延长至正常值的 1.5 ~ 2.5 倍 ,根据监测结果调整肝素和尿激酶的用量。术后每 3 ~ 5 天行 IVC 造影 ,了解 IVC 内溶栓效果。对于新鲜血栓一期清除后逐次选择直径 6 ~ 22 mm 的球囊扩张至满意效果。对于陈旧性血栓不再做进一步扩张治疗 ,嘱患者院外口服华法林抗凝治疗 1 ~ 3 个月后再来院行二期扩张治疗。分期增大使用球囊直径 ,扩张过程中观察有无血栓形态学改变 ,直至扩张至正常或接近 IVC 口径并扩张效果满意。

解情况 ,围手术期并发症发生情况 ,并通过术中肺动脉造影评估肺动脉栓塞情况。



A ~ C. 下腔静脉闭塞合并下腔静脉血栓 CTV 表现; D. 下腔静脉闭塞 造影剂不能通过; E. 小球囊预开通闭塞段下腔静脉; F. 逐渐选择大球囊扩张闭塞段; G. 下腔静脉闭塞段开通 血栓清除 血流恢复。图 1 小球囊预扩联合导管溶栓、分期球囊扩张治疗下腔静脉闭塞合并血栓形成的影像资料

1.3 随访 出院后嘱咐患者第 3、6、12 个月 ,及其后每 6 个月来院行彩超检查 ,观察下腔静脉及肝静脉血流通畅情况、有无再狭窄及血栓形成。

1.4 疗效评价 对比术前、术后患者腹胀 纳差 ,腹水 ,脾功能亢进 ,肝脾肿大 ,胸腹壁静脉曲张 ,下肢浅静脉曲张 ,下肢水肿 ,足靴区色素沉着、溃疡形成 ,上消化道出血史等改善情况。统计对比两组患者住院时间 ,溶栓时间及尿激酶用量以及一期血栓完全溶

1.5 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学处理。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示 ,组间比较采用 t 检验 ,计数资料用例数(n) 和百分率 [$n(%)$] 表示 ,组间比较采用 χ^2 检验。统计结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗结果比较 所有患者均顺利完成手术 ,新鲜血栓均一期被完全清除。预扩组血栓完全溶解率较对照组高 ,溶栓时间及住院时间均较对照组短 ,尿激酶用量较对照组少 ,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$) 。术后患者腹水、腹壁静脉曲张、饮食状况均较术前缓解 ,下肢静脉溃疡逐渐愈合。见表 2。

表2 两组治疗结果比较

| 组别 | 溶栓时间 /d | 尿激酶总用量 /(10 万 U) | 住院时间 /d | 血栓完全溶解率[n(%)] |
|------------|-----------|------------------|------------|-----------------|
| 预扩组 | 6.5 ± 1.1 | 32.5 ± 5.5 | 11.8 ± 2.5 | 24(75.0) |
| 对照组 | 8.4 ± 1.3 | 42.0 ± 6.5 | 9.5 ± 2.3 | 20(50.0) |
| t/χ^2 | 6.591 | 6.591 | 4.057 | 4.675 |
| <i>P</i> | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.031 |

2.2 围手术期并发症及随访情况对比 术中肺动脉造影发现共有 15 例患者发生肺动脉远端小分支局部非大面积肺栓塞,两组间的发生率对比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.04 P > 0.05$),无症状性肺动脉栓塞发生,术后常规吸氧、抗凝治疗。两组出血均表现为穿刺点皮下出血、小便带血、牙龈出血等,通过穿刺点加压包扎,停药、减药出血停止,无严重出血并发症发生,两组间出血并发症发生率及血栓复发率差异无统计学意义($P > 0.05$),但预扩组出血发生率及血栓复发率均低于对照组。两组间肝素诱导血小板降低发生率对比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.02 P > 0.05$)。见表 3。对照组 1 例患者在破膜过程中发现少量造影剂外渗,考虑破裂,选择球囊压迫,破口闭合。

表3 围手术期并发症及随访情况对比[n(%)]

| 组别 | 肺栓塞 | 出血 | 血小板降低 | 复发 |
|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 预扩组 | 7(21.9) | 6(18.8) | 2(6.3) | 9(28.1) |
| 对照组 | 8(20.0) | 8(20.0) | 4(10.0) | 13(32.5) |
| χ^2 | 0.038 | 0.018 | 0.020 | 0.160 |
| <i>P</i> | 0.846 | 0.632 | 0.886 | 0.689 |

2.3 再复发危险因素的单因素分析 结果显示,残余狭窄程度、闭塞类型是影响 BCS 合并下腔静脉血栓形成治疗后复发的重要因素($P < 0.01$)。见表 4。

3 讨论

BCS 的发病具有明显的地域性,我国主要集中在黄河、淮河流域,本地区为该病高发区^[4]。目前关于该病的具体病因尚不清楚,国内外学者先后提出该病可能与遗传因素、血液高凝状态、环境因素等有关^[5-6]。BCS 是由于肝静脉和(或)下腔静脉阻塞所致,造成肝后性肝硬化、门静脉高压,早期解除阻塞恢复肝静脉血流对恢复肝功能和降低门静脉压力至关重要^[5]。腔内治疗 BCS 的安全性和有效性已得到肯定,并积累了丰富的临床经验^[7-8]。腔内治疗有很高的破膜成功率,对于膜性梗阻腔内治疗可以达到治愈的目的^[9]。IVC 闭塞后,远端血流速度缓慢,IVC 内可以出现逆向血流,肝静脉或副肝静

脉汇入 IVC 处,局部血流呈涡流状态,以及部分患者血液处于高凝状态都容易引起血栓形成^[10]。IVC 并发血栓形成已不再是介入治疗的禁忌证,目前通过腔内手段多能得到治疗。

表4 再复发危险因素的单因素分析

| 项目 | 例数 | 复发 | χ^2 | <i>P</i> |
|------|----|----|----------|----------|
| 性别 | | | 2.182 | 0.140 |
| 男 | 54 | 14 | | |
| 女 | 18 | 8 | | |
| 年龄/岁 | | | 0.157 | 0.692 |
| <60 | 45 | 13 | | |
| ≥60 | 27 | 9 | | |
| 吸烟 | | | 0.575 | 0.448 |
| 有 | 44 | 12 | | |
| 无 | 28 | 10 | | |
| 血栓类型 | | | 2.660 | 0.103 |
| 新鲜 | 23 | 10 | | |
| 混合 | 49 | 12 | | |
| 残余狭窄 | | | 8.052 | 0.005 |
| <50% | 56 | 12 | | |
| ≥50% | 16 | 10 | | |
| 高血压 | | | 1.610 | 0.205 |
| 有 | 25 | 10 | | |
| 无 | 47 | 12 | | |
| 糖尿病 | | | 2.723 | 0.099 |
| 有 | 20 | 9 | | |
| 无 | 52 | 13 | | |
| 高脂血症 | | | 2.582 | 0.108 |
| 有 | 16 | 8 | | |
| 无 | 56 | 14 | | |
| 闭塞类型 | | | 5.334 | 0.021 |
| 膜性闭塞 | 13 | 0 | | |
| 短段闭塞 | 59 | 22 | | |

对于 IVC 并发血栓的处理,有人提出用支架压迫血栓治疗,对此我们持不同的看法,当有大块血栓时,支架将血栓压扁与下腔静脉贴附面积增大使原来未阻塞的肝静脉阻塞,若原来开口已有血栓阻塞,支架压迫将会使肝静脉阻塞加重^[11]。同时支架植入后有发生变形脱落掉入心脏的风险。近年来多中心^[12-13]提出了采用导管溶栓、碎栓的方法来治疗 IVC 合并血栓形成,并且取得了很好的临床治疗效果。经导管溶栓部分患者表现有便血、皮肤淤血瘀斑等出血并发症,这与溶栓时间长和溶栓药物剂量过大有关,因此尽可能减少尿激酶剂量和用药时间有助于降低出血并发症的发生概率。本中心近年尝试通过预扩张治疗 IVC 并发血栓形成以期提高血

栓清除效率,减少溶栓时间以期降低溶栓出血并发症的发生率。首先小球囊开通下腔静脉流出道,血流部分恢复有助于加速血栓溶解,同时打散血栓,增加血栓与溶栓药物及血液中纤溶酶的接触表面积,加速血栓溶解。本研究预扩组一期血栓完全溶解率明显优于对照组(75% vs. 50%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.68, P < 0.05$)。血栓清除后分期增大使用球囊直径,直至扩张至正常或接近 IVC 口径且扩张效果满意,采用分期球囊扩张的方法可以降低扩破血管的风险,安全性较高^[14],对照组 1 例在破膜过程中导丝穿破血管壁,采用球囊压迫止血,破口封闭,未造成严重后果。通过对比发现预开组并未增加肺动脉栓塞的发生率,在治疗及随访期间无严重肺动脉栓塞不良病例,且溶栓效率更佳,缩短溶栓治疗时间,减少尿激酶用量。本组患者选择腔内治疗总体效果良好,患者术后肝脾肿大,腹水,腹壁静脉曲张,饮食状况均较术前缓解,下肢静脉溃疡愈合,全组无症状性肺动脉栓塞发生。

腔内治疗虽有诸多治疗优势,但也有很多无法克服的难题。目前球囊扩张术后管腔再狭窄问题仍然无法回避,同时在实施球囊扩张治疗过程中往往很难一次性将阻塞部位扩张到满意效果,破膜扩张不到位增加再狭窄及血栓形成的发生率^[15]。通过单因素方差分析,残余狭窄程度、闭塞类型是影响 BCS 合并下腔静脉血栓形成治疗后复发的重要因素($\chi_1^2 = 8.05, \chi_2^2 = 5.33, P < 0.05$)。支架植入虽然可以解决再狭窄、再闭塞的问题,但同时可能给后期带来更加严重的结果,支架若封堵住了原通畅的肝静脉开口,导致肝静脉回流受阻,长期肝淤血,最终导致淤血性肝硬化、门静脉高压等不良并发症,加重肝功能损害。国内汪忠镐等^[16]建议对 BCS 的介入治疗主要采用扩张疗法和必要时的再扩张法,而不是主张下腔静脉内置放支架,因一旦支架在肝静脉开口引起阻塞便会导致严重后果,使原本还可以通过再次腔内微创的患者,只能采用传统的巨创手术去治疗。

综上所述,腔内预开通分期球囊扩张治疗 BCS 合并下腔静脉血栓形成安全、有效,缩短溶栓时间、提高血栓清除效果,且未增加肺动脉栓塞等严重并发症的发生率。残余狭窄、闭塞类型是复发的独立危险因素,治疗时尽可能消除狭窄,提高远期疗效。同时我们期待有更好的治疗手段可以提高临床治疗效果并降低远期再狭窄率。

【参考文献】

- [1] HUANG Q, SHEN B, ZHANG Q, *et al.* Comparison of long-term outcomes of endovascular management for membranous and segmental inferior vena cava obstruction in patients with primary Budd-Chiari syndrome [J]. *Circ Cardiovasc Interv* 2016, 9(3): e003104.
- [2] KATHURIA R, SRIVASTAVA A, YACHHA SK, *et al.* Budd-Chiari syndrome in children: clinical features, percutaneous radiological intervention and outcome [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(9): 1030 - 1038.
- [3] MITSUOKA H, SAITO T, HIGASHI S. Stepwise angioplasty and catheter directed thrombolysis for Budd-Chiari syndrome complicated with float-ing thrombus in inferior vena cava [J]. *AnnVasc Dis* 2014, 7(2): 173 - 177.
- [4] YONG G, SHIYUAN C, CHAOWEN Y. Applicability of different endovascular methods for treatment of refractory Budd-Chiari syndrome [J]. *Cell Biochem Biophys* 2011, 61(2): 453 - 460.
- [5] ALEXANDER C, ERICK MR, MARK S, *et al.* Diagnosis and management of Budd-Chiari syndrome: An update [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015, 38(1): 1 - 12.
- [6] QI X, GUO X, FAN D. Difference in Budd-Chiari syndrome between the west and China [J]. *Hepatology* 2015, 62(2): 656.
- [7] 汪忠镐, 李震. 布加综合征诊治历史、现状和发展趋势 [J]. *中国实用外科杂志* 2015, 35(12): 1261 - 1263.
- [8] ZHANG W, WANG QZ, CHEN XW, *et al.* Budd-Chiari syndrome in China: A 30-year retrospective study on survival from a single center [J]. *World J Gastroenterol* 2018, 24(10): 1134 - 1143.
- [9] 王深明. 血管外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社 2011: 633.
- [10] DING PX, LI YD, HAN XW, *et al.* Budd-Chiari syndrome with fresh inferior vena cava thrombosis: Agitation thrombolysis and balloon dilation [J]. *Vasa* 2011, 40(1): 57 - 63.
- [11] 高涌, 余朝文, 周为民, 等. Budd-Chiari 综合征的介入治疗 [J]. *蚌埠医学院学报* 2006, 31(6): 589 - 591.
- [12] FU YF, XU H, WU Q, *et al.* Combined thrombus aspiration and recanalization in treating Budd-Chiari syndrome with inferior vena cava thrombosis [J]. *Radiol Med* 2015, 120(12): 1094 - 1099.
- [13] MENG X, LV Y, ZHANG B, *et al.* Endovascular management of Budd-Chiari syndrome with inferior vena cava thrombosis: A 14-year single-center retrospective report of 55 patients [J]. *J Vasc Interv Radiol* 2016, 27(10): 1592 - 1603.
- [14] WANG YL, DING PX, LI YD, *et al.* Comparative study of predilation with stent filter for Budd-Chiari syndrome with old IVC thrombosis: A nonrandomized prospective trial [J]. *Eur J Radiol* 2012, 81: 1158 - 1164.
- [15] JAGTAP N, SHARMA M, SINGH J, *et al.* Budd-Chiari syndrome: outcomes of endovascular intervention—A single-center experience [J]. *Indian J Gastroenterol* 2017, 36(3): 209 - 216.
- [16] 汪忠镐, 李春民, 李震, 等. 布加综合征的进展与展望 [J]. *临床肝胆病杂志* 2011, 27(2): 113 - 115.