

下肢深静脉血栓形成后综合征的诊疗进展

吴志烽¹, 刘春江², 汤小奇¹, 王伟昊¹, 唐黎明^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴人民医院血管外科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月18日

摘要

深静脉血栓形成后综合征(PTS)是深静脉血栓形成(DVT)一个重要的慢性并发症。目前研究的焦点都集中在下肢PTS的高危因素及如何预防和治疗上,首次患有下肢DVT的患者在两年内发展成下肢PTS的比例高达20%~50%,下肢PTS常表现为受累下肢的慢性酸疼、肿胀、疲乏等为表现,其中严重的PTS占5%~10%,主要表现为静脉性跛行及溃疡。就下肢PTS最新的病理生理、高危因素、诊断及预防、治疗进展等方面提供参考。然而就目前关于PTS的诊断与治疗尚无统一的共识,值得我们关注。

关键词

深静脉血栓形成后综合征, 深静脉血栓形成, 深静脉, 压力治疗, 预防

Progress in Diagnosis and Treatment of Syndrome after Deep Vein Thrombosis in the Lower Limbs

Zhifeng Wu¹, Chunjiang Liu², Xiaoqi Tang¹, Weihao Wang¹, Liming Tang^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Vascular Surgery, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 18th, 2024

Abstract

Post-thrombotic syndrome (PTS) is an important chronic complication of deep vein thrombosis (DVT). The current focus of research is on the high-risk factors for lower limb PTS and how to prevent and treat it. Within two years, the proportion of patients with lower limb DVT developing into lower limb PTS can reach as high as 20%~50%. Lower limb PTS is often characterized by

*通讯作者。

文章引用: 吴志烽, 刘春江, 汤小奇, 王伟昊, 唐黎明. 下肢深静脉血栓形成后综合征的诊疗进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 703-709. DOI: 10.12677/acm.2024.1472070

chronic pain, swelling, and fatigue in the affected limb, with severe cases accounting for 5%~10% and manifesting as venous claudication and ulcers. This paper provides a comprehensive review of the latest pathological and physiological aspects, high-risk factors, diagnosis, prevention, and treatment advances in lower limb PTS. However, currently there is no unified consensus on the diagnosis and treatment of PTS, which warrants our attention.

Keywords

Post-Thrombotic Syndrome, Deep Vein Thrombosis, Deep Veins, Compression Therapy, Prevention

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 病理生理和高危因素

1.1. PTS 与 DVT 关系

在 DVT 患者中约 20%~50% 的最终发展产生 PTS [1]。可以说没有 DVT，就没有 PTS。而静脉壁的纤维化是引起 PTS 的原因之一。有分子生物学研究表明 DVT 可以诱导临近血管壁旁分泌性质的瘢痕形成及纤维化，并且患者体内前胶原蛋白 I 及 III 的 mRNA 表达明显增加[2]。另外，下肢 DVT 后血栓一方面机化、溶解，其过程释放大炎症介质，连同血栓机化后形成的瘢痕组织，共同损伤静脉瓣膜，使静脉产生返流，静脉压力增高，最终导致血栓后综合症；另一方面，血栓导致血管的阻塞可直接引起静脉压力的增高，引起血栓后综合症。

1.2. 静脉性溃疡的机制

静脉高压、皮肤微循环障碍是导致溃疡形成的主要原因，毛细血管扩张、迂曲引起流体静力压的增高，血浆、蛋白质以及红细胞的渗出，纤维蛋白原的长期慢性渗出导致纤维蛋白成“袖套样”包裹毛细血管，引起氧弥散障碍，组织发生缺氧、坏死，最终发展为溃疡。金属蛋白酶升高使血管抑制素和血管内皮抑制素含量升高，抑制了新生的血管的生成，加重了溃疡的不愈合[3]。

1.3. PTS 高危因素

髂、股静脉血栓、肥胖、高龄都被认为是 PTS 的高危因素，有研究证明，PTS 的高危因素还包括急性期以及亚急性期 DVT 抗凝不足，如果 DVT 初始三个月内的抗凝治疗有一半以上时间达不到治疗剂量 (INR: 2~3) 的话，那么发展为 PTS 的风险将提高三倍，这是该疾病的可控因素，也是我们预防 PTS 需要关注的地方；同样 PTS 还和性别有关，与 V 因子及凝血酶原基因突变无关[4]，但是重度 PTS 和高水平的 VIII 因子有关[5]。DVT 发生 6 个月内血栓没有再通的话，发展为 PTS 的概率很高。另外，炎症标志物(如 ICAM-1 胞间粘附分子-1, 白细胞介素-6, C 反应蛋白) [6]，在 PTS 的早期诊断上可作为参考。也有研究指出，下肢 DVT 治疗前的 D 二聚体[7]水平与预后息息相关，有助于识别高危患者，这值得我们警惕。

2. 诊断及预防

2.1. 诊断

PTS 患者常有酸疼、沉重感、肿胀、痉挛、瘙痒、发麻等症状，呈间歇性或者持续性发作，站立或

者行走时加重，休息及抬高患肢后好转，表现为慢性静脉功能不全的症状、体征[8]。急性 DVT 发生 3~6 个月后，患者出现上述症状，此时需要利用评分量表进行评估，其中以 Villalta 评分量表最为常用，不仅可以诊断 PTS，而且还可以对 PTS 严重性进行客观量化分度[9]，值得我们推广。如表 1 所示，当得分 ≥ 5 或者有静脉性溃疡形成，即可诊断为 PTS；轻度：5~9；中度：10~14；重度：得分 ≥ 15 或者有静脉性溃疡形成[10] (表 1)。

Table 1. Villalta rating scale
表 1. Villalta 评分量表

症状、体征	无	轻度	中度	重度
症状				
疼痛	0	1	2	3
抽筋	0	1	2	3
沉重感	0	1	2	3
感觉异常	0	1	2	3
瘙痒	0	1	2	3
体征				
胫前水肿	0	1	2	3
皮下硬结	0	1	2	3
色素沉着	0	1	2	3
皮肤发红	0	1	2	3
静脉曲张	0	1	2	3
腓肠肌压痛	0	1	2	3
静脉性溃疡		缺失		

辅助检查中彩色多普勒超声、数字减影血管造影在临床上都比较常用；最近研究表示：彩色多普勒超声用于 PTS 的鉴别诊断有着较为显著的效果，与数字减影血管造影结果具有不错的一致性，因此，彩色多普勒超声的临床价值也在不断升高，已经成为 PTS 的首选影像学检查。

2.2. 预防

从 PTS 的病理生理及高危因素来看，预防首先应阻止 DVT 发生及复发。对于有 DVT 高危因素的患者，应通过合理的抗凝治疗预防 DVT 的发生。其次对于急性 DVT 的患者，应合理且足量的抗凝治疗(利用维生素 K 拮抗剂治疗下肢深静脉血栓的病人，INR 的治疗范围应在 2.0~3.0 之间)，降低高危因素如减肥，通过支架植入及血管成形术治疗静脉阻塞，瓣膜修复、替换，使用弹力袜以及行置管溶栓术。这里主要介绍后两种方法：1) 弹力袜在之前的观点中可以减轻水肿，降低静脉高压，改善微循环，在预防 PTS 上具有低风险、低花费、高收益的优点，弹力袜不仅可以降低 PTS 的发生率，还可以降低 PTS 的严重程度。最新发表的一项涵盖 410 个 DVT 病人的多中心随机双盲对照试验表明，有弹力袜与没有穿弹力袜的 PTS 发生率没有明显降低，六个月的发生率之比是 14%:13%，且无法减缓 DVT3 个月后下肢疼痛的症状[11]。因此，新版指南不建议对急性下肢 DVT 患者使用弹力袜来常规预防 PTS [12]。2) 第十版 ACCP 指南认为对于近端急性下肢深静脉血栓的患者，建议单纯的抗凝治疗效果要好于置管溶栓，但是置管溶栓在预防血栓后综合征上具有更高的价值[13]。急性 DVT 行单纯抗凝治疗，静脉腔内残留大量血栓，导致

瓣膜破坏及静脉返流、静脉高压,最终导致 PTS,置管溶栓不仅能在最短时间内改善静脉的通畅度,还保留了瓣膜的功能性。应用置管溶栓,最好是髂股静脉的下肢深静脉血栓,症状小于 14 天,病人一般情况可,预期寿命大于一年,且出血风险不高。在置管溶栓前,可预先植入下腔静脉滤器,防止溶栓过程中发生肺栓塞。

3. 治疗

3.1. 压力治疗

压力治疗以及患肢抬高是现在仍是大部分 PTS 患者的主要治疗方法。弹力袜有助于减轻肿胀、沉重感及疼痛,早晨穿上,睡前脱掉,压力在 30~40 mmHg,弹力袜适用于轻、中度 PTS。患肢抬高 30 度左右,每次持续时间应大于等于 30 分钟;间歇性充气加压法(IPC)也能够缓解 PTS 患者的静脉高压,尤其适用于中重度 PTS 患者,有荟萃分析发现,其效果比弹力袜压力治疗更佳[14]。Smith PC, Sarin S 等人证明了伴有下肢静脉溃疡的 PTS 患者,在给予一般加压治疗的同时给予 IPC (每天 4 h)能够显著减轻水肿,提高溃疡治愈率[15]。因此,对于伴有严重下肢水肿和/或下肢静脉溃疡的患者,建议应用 IPC (40 mmHg);国外研究者使用一种称为“Venowave”的间歇性加压仪治疗 PTS,取得了显著的疗效,将 Venowave 固定在小腿腓肠肌侧,产生向心推进的微波,促进血液回流,临床试验证实, Venowave 搭配弹力袜可显著提高 PTS 病人的生活质量[16]。

3.2. 药物治疗

药物治疗并不建议用于患者下肢 PTS 的主要保守治疗,往往用于压力治疗的补充治疗或用于无法耐受压力治疗的患者。对于有慢性静脉功能不全的患者,迈之灵(有效成分为马栗树籽提取物中的无水七叶皂苷素)或芸香苷类药物有可能降低毛细血管通透性,减轻炎症,提高淋巴功能,促进溃疡愈合[17],但是研究表明静脉活性药物除了在减轻踝部水肿上效果不错以外,并没有减轻 PTS 的大部分症状[18],因此第九版 ACCP 已不建议使用静脉活性药物治疗下肢 PTS (2C 级) [13]。

3.3. 运动疗法

运动训练对于动脉性跛行效果明确,也有可能改善 PTS,潜在的机制包括增加了有氧代谢能力提高了忍耐力,增强了腓肠肌肌肉泵的作用从而减轻了水肿和不适,以及踝、膝关节灵活度的改善而提高了肌肉骨骼的功能。运动的内容有力量训练、拉伸及有氧运动,旨在提高腿部的力量、灵活度和整个心血管系统的适应性。一项两中心的前瞻性研究中,43 名轻到中度 PTS 患者被随机分到两组,试验组由训练员监督运动治疗,对照组则每个月进行随访,6 个月后,试验组 VEINES 生活质量评分明显改善(试验组平均变化 6 vs.对照组平均改变 1.4, $p = 0.027$),试验组 Villalta 评分也得到降低(试验组平均改变-3.6 vs.对照组平均改变-1.6, $p = 0.14$) [19]。这表明,通过运动疗法来加强腓肠肌的肌肉泵功能可能对于改善 PTS 患者的症状是有一定帮助的。

3.4. 手术治疗

当保守治疗无效,反复出现症状的 PTS,或者年轻群体患有 PTS 时,才考虑外科及血管内介入治疗,皮肤的改变常成为外科干预的主要原因。目前,主要外科干预方法是腔内支架成形术。若腔内支架成形术无明显效果则考虑传统手术方式,先处理静脉阻塞,后解决静脉返流,处理静脉阻塞的方法包括髂股静脉支架植入、球囊扩张以及静脉转流手术,转流手术包括交叉转流及旁路转流。外科解决浅静脉返流也应比深静脉要早,解决办法有抽剥术、压力治疗、硬化剂注射治疗以及血管内射频和激光消融治疗等[20]。

3.4.1. 髂股静脉阻塞的治疗

1) 腔内支架成形术：是髂股静脉阻塞治疗很好的选择，相对于转流术，其具有更低的风险，且能很好的撑开血管，对症状改善非常明显，是目前主流的外科干预方法。支架成形术的一年生存率为 100%，五年生存率有 97.3% [21]。2) 大隐静脉交叉转流术(Palma-Dale 术)：髂静脉支架植入失败可用此法，手术原理是利用健侧肢体大隐静脉，通过耻骨上腹壁皮下隧道，与闭塞远端的股静脉吻合。但必须具备以下条件：对侧髂股静脉、下腔静脉通畅；患侧与对侧肢体股静脉压力差在仰卧位时应超过 4~5 mmHg；远侧股浅静脉基本通畅；健侧肢体大隐静脉通畅，直径至少大于 4 mm，且没有静脉曲张[22]。当自体大隐静脉不适合做移植时，以 10 mm 的聚四氟乙烯(PTFE)人造血管作为代替也是可行的。术后应至少给予 45 天以上的抗凝治疗。3) 旁路转流术：适合髂股静脉节段性闭塞，常常利用聚四氟乙烯(PTFE)人造血管进行移植，吻合口远端再行动静脉瘘。4) 内切除术：由深静脉重构及髂静脉支架植入构成，适合病变累及多节段静脉，深静脉重构即将病变静脉及其分支进行暴露，纵行切开，粘连的内膜剥离，并行瓣膜置换。Puggioni 和 Lurie 报道的 13 个病人行此手术，11 个月的通畅率达 93% [23]。

3.4.2. 纠正静脉返流

1) 消除表浅静脉返流：包括大隐静脉抽剥、硬化剂注射、血管内射频、微波及激光消融治疗等；2) 处理穿通支返流：交通支返流常不独立发生于 PTS，手术方法有腔镜深筋膜下穿通支结扎(SEPS)，内镜超声刀结扎穿通支；3) 处理深静脉返流：有股浅静脉瓣膜腔内修复术、股浅静脉瓣膜腔外修复术、自体带瓣静脉移植术、腘静脉外肌袢形成术、瓣膜置换术等[24]。

3.5. 溃疡伤口的处理

对于溃疡伤口需要及时的清创，如果对于有感染的溃疡面需要进行细菌药敏试验从而更好的选择药物；清创后可以用水凝胶覆盖或者负压引流处理，如果患者溃疡创面较大，难以愈合，我们可以考虑进行植皮治疗[25]。

4. 结语

总之，PTS 是一种常见的慢性疾病后综合征。目前 PTS 的基础治疗方法依旧是压力治疗辅以药物治疗，其中，若患者无明显禁忌症，都可以进行压力治疗，而对于无法通过压力治疗进一步改善的中重度 PTS 患者可以通过腔内支架成形术治疗，同时辅以压力治疗等治疗方式。不过在最新治疗指南中并没有明确的有效治疗方法，因此，随着介入技术以及科技的发展，我们只有在面对 PTS 患者时综合考虑 PTS 表现的多样性及不同治疗手段的可行性，才能最大限度减缓患者的病痛。

基金项目

2022 年浙江省卫生健康科技计划(2022KY1298)合并严重髂静脉狭窄的急性下肢深静脉血栓形成患者髂静脉支架植入时机选择的临床研究。

参考文献

- [1] Kahn, S.R. (2011) The Post Thrombotic Syndrome. *Thrombosis Research*, 127, S89-S92. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(11\)70024-x](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(11)70024-x)
- [2] Obi, A.T., Diaz, J.A., Ballard-Lipka, N.L., Roelofs, K.J., Farris, D.M., Lawrence, D.A., et al. (2014) Plasminogen Activator-1 Overexpression Decreases Experimental Postthrombotic Vein Wall Fibrosis by a Non-Vitronectin-Dependent Mechanism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12, 1353-1363. <https://doi.org/10.1111/jth.12644>
- [3] Phillips, L.J. and Sarkar, R. (2007) Molecular Characterization of Post-Thrombotic Syndrome. *Journal of Vascular Surgery*, 45, A116-A122. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.02.034>

- [4] Van Dongen, C.J.J., Prandoni, P., Frulla, M., Marchiori, A., Prins, M.H. and Hutten, B.A. (2005) Relation between Quality of Anticoagulant Treatment and the Development of the Postthrombotic Syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **3**, 939-942. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01333.x>
- [5] Bittar, L.F., Paula, E.V.d., Montalvão, S.A.L., Mello, T.B.T. and Annichino-Bizzacchi, J.M. (2012) Severe Post-Thrombotic Syndrome Is Associated with Higher Levels of Factor VIII. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **19**, 570-573. <https://doi.org/10.1177/1076029612462760>
- [6] Roumen-Klappe, E.M., Janssen, M.C.H., Van Rossum, J., Holewijn, S., Van Bokhoven, M.M.J.A., Kaasjager, K., et al. (2009) Inflammation in Deep Vein Thrombosis and the Development of Post-Thrombotic Syndrome: A Prospective Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **7**, 582-587. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03286.x>
- [7] Latella, J., Desmarais, S., Miron, M., Roussin, A., Joyal, F., Kassis, J., et al. (2010) Relation between D-Dimer Level, Venous Valvular Reflux and the Development of Post-Thrombotic Syndrome after Deep Vein Thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **8**, 2169-2175. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04001.x>
- [8] Delis, K.T., Bountouroglou, D. and Mansfield, A.O. (2004) Venous Claudication in Iliofemoral Thrombosis: Long-Term Effects Onvenous Hemodynamics, Clinical Status, and Quality of Life. *Annals of Surgery*, **239**, 118-126. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000103067.10695.74>
- [9] Wik, H.S., Enden, T.R., Ghanima, W., Engeseth, M., Kahn, S.R. and Sandset, P.M. (2018) Diagnostic Scales for the Post-Thrombotic Syndrome. *Thrombosis Research*, **164**, 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.10.022>
- [10] Strijkers, R.H.W., Wittens, C.H.A. and Kahn, S.R. (2012) Villaita Scale: Goals and Limitations. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, **27**, 130-135. <https://doi.org/10.1258/phleb.2011.012s02>
- [11] Prandoni, P., Lensing, A.W.A., Prins, M.H., Frulla, M., Marchiori, A., Bernardi, E., et al. (2004) Below-Knee Elastic Compression Stockings to Prevent the Post-Thrombotic Syndrome: A Randomized, Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, **141**, 249-256. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00004>
- [12] Prandoni, P., Noventa, F., Quintavalla, R., Bova, C., Cosmi, B., Siragusa, S., et al. (2012) Thigh-Length versus Below-Knee Compression Elastic Stockings for Prevention of the Postthrombotic Syndrome in Patients with Proximal-Venous Thrombosis: A Randomized Trial. *Blood*, **119**, 1561-1565. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-391961>
- [13] Kearon, C., Akl, E.A., Comerota, A.J., et al. (2012) Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, **141**, e419S-e494S.
- [14] Haykal, T., Zayed, Y., Dhillon, H., Miran, M.S., Kerbage, J., Bala, A., et al. (2020) Meta-Analysis of the Role of Intermittent Pneumatic Compression of the Lower Limbs to Prevent Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **21**, 31-40. <https://doi.org/10.1177/1534734620925391>
- [15] Ginsberg, J.S., Magier, D., Mackinnon, B., et al. (1999) Intermittent Compression Units for Severe Post-Phlebotic Syndrome: A Randomized Crossover Study. *CMAJ*, **160**, 1303-1306.
- [16] McRae, S., Kahn, S., Julian, J., Kearon, C., MacKinnon, B., Magier, D., et al. (2008) Evaluation of a Venous-Return Assist Device to Treat Severe Post-Thrombotic Syndrome (venopt): A Randomized Controlled Trial. *Thrombosis and Haemostasis*, **99**, 623-629. <https://doi.org/10.1160/th07-09-0546>
- [17] Lyseng-Williamson, K.A. and Perry, C.M. (2003) Micronised Purified Flavonoid Fraction: A Review of Its Use in Chronic Venous Insufficiency, Venous Ulcers and Haemorrhoids. *Drugs*, **63**, 71-100. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363010-00005>
- [18] Monreal, M., Callejas, J.M., Martorell, A., Lisbona, C. and Lerma, R. (1994) A Prospective Study of the Long-Term Efficacy of Two Different Venoactive Drugs in Patients with Post-Thrombotic Syndrome. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, **9**, 37-40. <https://doi.org/10.1177/026835559400900111>
- [19] Kahn, S.R., Shrier, I., Shapiro, S., Houweling, A.H., Hirsch, A.M., Reid, R.D., et al. (2010) Six-Month Exercise Training Program to Treat Post-Thrombotic Syndrome: A Randomized Controlled Two-Centre Trial. *Canadian Medical Association Journal*, **183**, 37-44. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100248>
- [20] Kahn, S.R., Shbaklo, H., Lamping, D.L., Holcroft, C.A., Shrier, I., Miron, M.J., et al. (2008) Determinants of Health-Related Quality of Life during the 2 Years Following Deep Vein Thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **6**, 1105-1112. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03002.x>
- [21] Hartung, O., Otero, A., Boufi, M., Decaridi, G., Barthelemy, P., Juhan, C., et al. (2005) Mid-Term Results of Endovascular Treatment for Symptomatic Chronic Nonmalignant Iliocaval Venous Occlusive Disease. *Journal of Vascular Surgery*, **42**, 1138-1143. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.08.012>
- [22] Radford, D.M. and Walker, H.S.J. (1992) Cross-Femoral Venous Bypass in Combination with Tumor Resection. *Journal of Surgical Oncology*, **50**, 136-137. <https://doi.org/10.1002/jso.2930500218>
- [23] Puggioni, A. and Lurie, F. (2007) Advances in the Surgical Treatment of Postthrombotic Syndrome. *Phlebology*, **14**, 99-104.

-
- [24] Khanna, A.K. and Singh, S. (2012) Postthrombotic Syndrome: Surgical Possibilities. *Thrombosis*, **2012**, Article ID: 520604. <https://doi.org/10.1155/2012/520604>
- [25] O'Meara, S., Cullum, N.A. and Nelson, E.A. (2009) Compression for Venous Leg Ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2009**, CD000265.