

# 超声引导下凝血酶治疗医源性股动脉假性动脉瘤的 Meta分析

李海华 徐强 王哲

**摘要** **目的** 系统评价超声引导下瘤腔注射凝血酶(UGTI)治疗医源性股动脉假性动脉瘤的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 Pubmed、Embase、Medline、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库获取相关文献。纳入关于超声引导下压迫治疗(UGC)与 UGTI 治疗医源性股动脉假性动脉瘤的随机对照研究,采用 RevMan 5.3 统计软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 6 篇文献,共 280 例患者,其中 140 例行 UGC, 140 例行 UGTI。Meta 分析结果显示:UGTI 治疗医源性股动脉假性动脉瘤的有效性优于 UGC,差异有统计学意义(97.1% vs. 67.1%,  $OR=11.88$ , 95% 可信区间 4.63~30.47,  $P<0.0001$ );而不良事件发生率两种治疗方法比较差异无统计学意义(4.3% vs. 7.2%,  $OR=0.63$ , 95% 可信区间 0.04~9.60,  $P=0.73$ )。**结论** UGTI 治疗医源性股动脉假性动脉瘤的有效性优于 UGC,且不良事件发生率较低,具有良好的疗效和安全性,可作为医源性股动脉假性动脉瘤的首选治疗方法。

**关键词** 超声引导;股动脉假性动脉瘤;凝血酶;Meta 分析

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

## Ultrasound-guided thrombin therapy for iatrogenic femoral pseudoaneurysms: a Meta analysis

LI Haihua, XU Qiang, WANG Ze

Department of Cardiology, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400061, China

**ABSTRACT Objective** To assess the effectiveness and safety of ultrasound guided thrombin injection (UGTI) in the treatment of iatrogenic femoral pseudoaneurysms. **Methods** The Pubmed, Embase, Medline, the Cochrane library, CMB and CNKI were searched up to collect the randomized controlled trials about the effectiveness and safety of ultrasound guided compression (UGC) versus ultrasound guided thrombin injection (UGTI) to treat iatrogenic femoral pseudoaneurysms. The literature was analyzed by RevMan 5.3 software. **Results** Six randomized control trials were included in the analysis. Over all 140 subjects and 140 subjects underwent UGC and UGTI, respectively. The effectiveness of UGTI in the treatment of iatrogenic femoral pseudoaneurysms was better than that of UGC (97.1% vs. 67.1%,  $OR=11.88$ , 95%  $CI$  4.63~30.47,  $P<0.0001$ ), while the complication rate for both techniques were low (4.3% vs. 7.2%,  $OR=0.63$ , 95%  $CI$  0.04~9.60,  $P=0.73$ ). **Conclusion** UGTI is superior in terms of efficacy and as safe as UGC, thus should be used as the primary method for the treatment of post-catheterization femoral pseudoaneurysms.

**KEY WORDS** Ultrasound-guided; Femoral pseudoaneurysms; Thrombin injection; Meta analysis

冠状动脉疾病在全球发病率高,也是致死的重要因素<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入治疗是冠状动脉再血管化最常用的方案,其能有效地缓解症状,保护缺血心肌和促进心脏功能,改善预后<sup>[2]</sup>。随着介入技术的普及和介入材料的进步,心脑血管及周围血管腔内治疗的数量呈逐年增长趋势,但由穿刺导致的医源性假性动脉瘤发生逐渐增多,尤其是股动脉假性动脉瘤的发

生,有报道其发生率约为 0.3%~8.0%<sup>[3]</sup>。文献<sup>[4]</sup>显示股动脉假性动脉瘤多数不能自愈,其不断长大可出现局部压迫,或瘤体破裂出血,或血栓形成进而脱落致远端肢体栓塞等,可能导致严重后果、甚至危及生命,因此一旦确诊应及时合理地干预。目前主要治疗方案有局部压迫疗法、超声引导下压迫治疗(ultrasound guide compression, UGC)、超声引导下瘤腔注射凝血酶

(ultrasound guided thrombin injection, UGTI)、外科手术行假性动脉瘤切除和动脉修补术等。本研究全面检索国内外相关文献,系统评价 UGTI 与 UGC 两种方法的有效性和安全性,以期 UGTI 治疗医源性股动脉假性动脉瘤提供临床依据。

### 资料与方法

#### 一、文献检索策略

遵从 Cochrane 协作网工作手册的要求制定搜索策略。计算机检索 Pubmed、Embase、Medline、Cochrane 图书馆、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库相关文献。检索时间自建库起至 2017 年 11 月 1 日。英文数据库所用的检索词为“femoral pseudoaneurysm OR femoral false aneurysm”或“Thrombin injection OR Ultrasound Compression”;中文数据库所用的检索词为“股动脉假性动脉瘤”或“凝血酶”。

#### 二、文献纳入和排除标准

纳入标准:①随机对照研究;②研究对象被确诊为医源性股动脉假性动脉瘤;③干预措施是 UGC 与 UGTI 治疗医源性股动脉假性动脉瘤的随机对照研究;④终点指标:包括疗效监测指标和安全监测指标,其中治疗监测指标为术后股动脉假性动脉瘤的治愈率;安全监测指标为不良事件发生率。排除标准:①其他类型股动脉假性动脉瘤,如吸毒相关的感染性股动脉假性动脉瘤或创伤相关的股动脉假性动脉瘤;②综述、个案文献;③未考察终点指标的研究;④设计不严谨的原始文献,如一般资料缺漏或样本资料模糊不清者;⑤重复发表的研究。

#### 三、数据提取及质量评价

由两名研究人员先对文献进行筛选,随后对纳入文献进行方法学质量评价和数据的提取,最后进行交叉核对。如遇分歧由第三名研究人员协助解决,缺乏资料和原始作者联系获取。评价文献质量采用 Cochrane 系统评价员手册的质量评价标准,如采用哪种随机分配方法、是否进行分配隐藏、有无盲法评价、有无数据或其他偏倚、是否进行选择结果报告;同时采用 Jadad 量表进行综合,评估条例包括随机序列的产生方法(2分)、是否采用双盲法(2分)、有无退出和失访(1分)。Jadad 量表评分,共计 5 分,1~2 分为低质量,3~5 分为高质量。

#### 四、统计学处理

应用 RevMan 5.3 统计软件,当各研究间异质性差异无统计学意义时( $P>0.05, I^2<50%$ ),采用随机效应模型进行分析;研究间异质性差异有统计学意义时,进一步寻找异质性产生的原因,对可能导致异质性的因素进行分析。纳入研究是否存在发表偏倚行 Begg 检验或 Egger 检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、文献检索结果

根据检索策略对各数据库进行搜索,获得相关文献 692 篇,剔除重复文献、综述、个案文献、科技报告后,并按照纳入标准和排除标准评价检索文献,最终共纳入 6 篇文献<sup>[5-10]</sup>,无失访病例。详细情况见表 1。

#### 二、纳入研究的方法学质量评价、发表性偏倚评价

6 篇随机对照研究文献均未实施盲法、高实施偏

表 1 纳入 UGTI 与 UGC 治疗医源性股动脉假性动脉瘤研究的基线特征

发表时间	研究第一作者	发表国家	质量分级(Jadad 量表)	研究分组	样本量(例)	年龄(岁)	抗凝抗血小板药物应用	瘤体大小	凝血酶浓度	随访时间
2004	Lönn 等 <sup>[6]</sup>	瑞典	3 分	UGC	15	67±8	53%	-	-	24 h
				UGTI	15		60%	-		
2006	刘玉梅等 <sup>[8]</sup>	中国	3 分	UGC	19	60±10	-	体积:(33±14) mm <sup>3</sup>	200~	即刻、3 d、
				UGTI	19	70±6	-	体积:(36±21) mm <sup>3</sup>	500 U/ml	7 d
2011	王刚强 <sup>[10]</sup>	中国	3 分	UGC	26	60(39~71)	100%	-	500~	即刻、7 d
				UGTI	26		100%	-	1000 U/ml	
2014	王炽秋和余力 <sup>[9]</sup>	中国	3 分	UGC	30	58.3(29~82)	-	-	100 U/ml	3 个月
				UGTI	30		-	-		
2014	刘丹等 <sup>[5]</sup>	中国	3 分	UGC	21	51.2±10.3	-	12mm×19mm~46mm×60mm	200 U/ml	1 d、7 d、
				UGTI	21	52.1±11.2	-	11mm×20mm~48mm×57mm		1 个月
2015	李朋 <sup>[7]</sup>	中国	3 分	UGC	29	60.4±2.1	-	直径:<5 cm 15 例;5~7 cm 28 例;	-	-
				UGTI	29		-	>7 cm 15 例		

UGC:超声引导下压迫治疗;UGTI:超声引导下瘤腔注射凝血酶;-示未提及

倚,均低测量了偏倚、随机偏倚、报告偏倚和其他偏倚,见图1。Jadad量表评分均为3分。均无发表偏倚(Begg检验,  $Z=0.552, P>0.05$ ; Egger检验,  $t=1.41, P>0.05$ )。4项研究<sup>[6,8-10]</sup>描述了随机研究方法和分配隐藏方案、低选择偏倚。

三、Meta分析结果

1.UGTI与UGC治疗医源性股动脉假性动脉瘤有效性比较:纳入的6项随机对照研究共280例患者,研究间不存在异质性( $Tau^2=0.00, Chi^2=1.93, P=0.86, I^2=0$ );采用随机效应模型分析显示,UGTI治疗有效率高于UGC(97.1% vs. 67.1%),差异有统计学意义( $OR=11.88,$

95%可信区间 4.63~30.47,  $P<0.0001$ )。见图2。

2.UGTI与UGC治疗医源性股动脉假性动脉瘤不良事件比较:文献<sup>[10]</sup>未提及并发症,文献<sup>[8-9]</sup>无并发症发生,以上3项随机对照研究移除;纳入3篇文献<sup>[5-7]</sup>,共138例,其中UGC组中,1例出血、1例感染、2例心血管事件、1例深静脉血栓形成;UGTI组2例低热。各研究间存在异质性( $Tau^2=3.05, Chi^2=4.46, P=0.11, I^2=55%$ ),考虑与使用凝血酶相关;采用随机效应模型分析显示,UGTI与UGC不良事件发生率较均低(4.3% vs. 7.2%),差异无统计学意义( $OR=0.63, 95%$ 可信区间 0.04~9.60,  $P=0.73$ )。见图3。

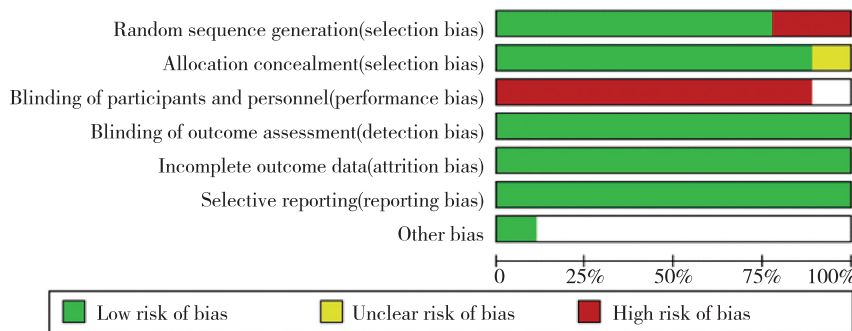


图1 纳入6项随机对照研究的治疗评价

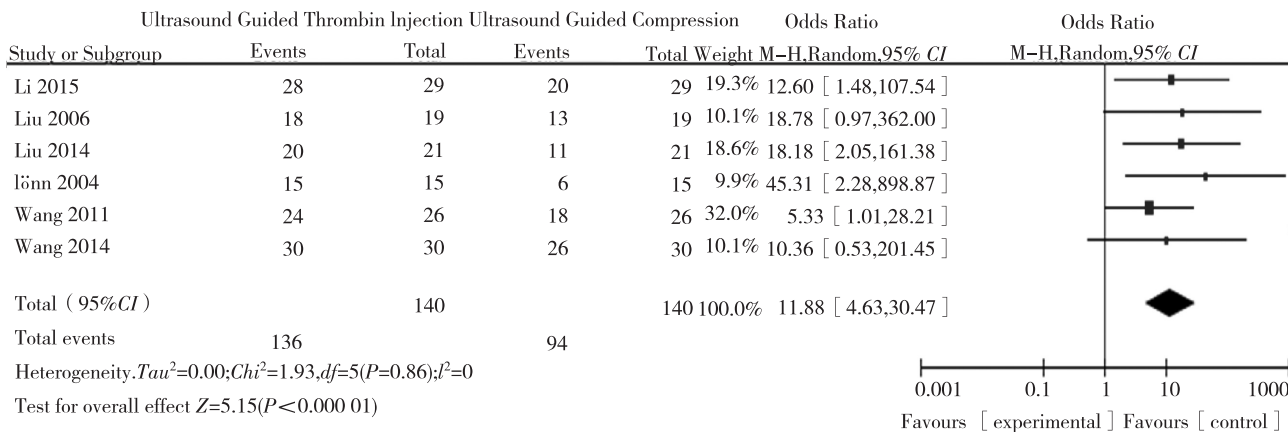


图2 Meta分析比较UGTI与UGC治疗医源性股动脉假性动脉瘤有效性

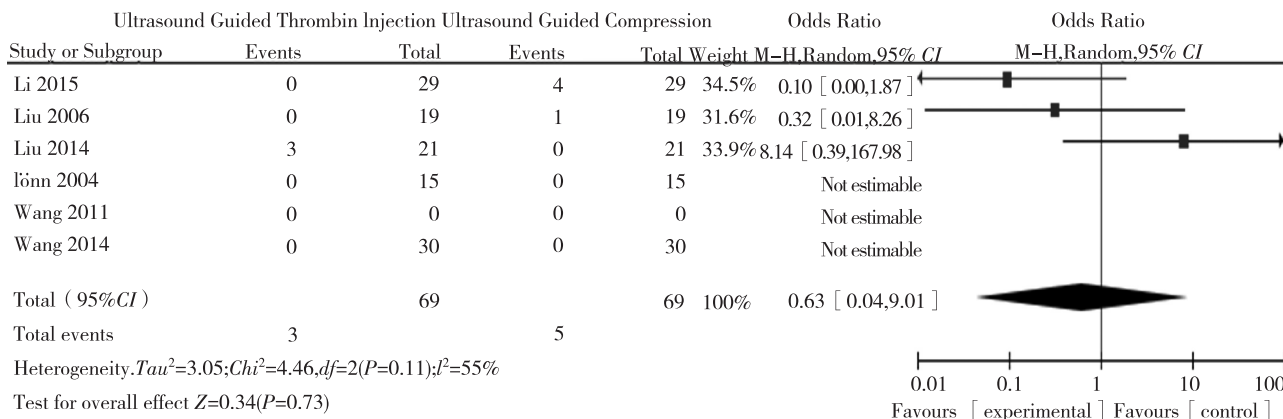


图3 Meta分析比较UGTI与UGC治疗医源性股动脉假性动脉瘤不良事件

## 讨 论

医源性股动脉假性动脉瘤实质上是经股动脉的医源性操作导致股动脉壁部分损伤后破裂口形成,血液经破裂口往返于血管内外,受损动脉破裂口外的血液被周围纤维组织包裹而形成的搏动性囊性血肿,其无动脉血管壁内、中、外膜三层结构,并非动脉的真性扩张。其一般不能自愈,早期合理的干预有助于减少和避免可能会出现不良后果,如血管破裂、血栓栓塞、周围神经组织的压迫、皮肤和皮下组织坏死或显著失血等<sup>[4]</sup>。20世纪90年代初,医源性股动脉假性动脉瘤的主要治疗手段是外科手术,其有效率高,但手术创伤大、费用高、患者不耐受,同时并发症多,因此推广使用困难。随后无创治疗手段单纯压迫与UGC治疗先后出现并应用临床,研究<sup>[11-13]</sup>提示UGC治疗有效率较单纯压迫治疗高,但仍不理想、多在60%~70%,尤其是肥胖、双联抗血小板或抗凝药物治疗、或瘤体较大瘤颈较短时疗效更差。

Cope 和 Zeit<sup>[14]</sup>于1986年首次报道了X线透视下指导凝血酶注射治疗假性动脉瘤有效,其机制是凝血酶通过正反馈和数种凝血因子活化凝血酶原,将纤维蛋白原转化为纤维蛋白,激活凝血系统而致假性动脉瘤腔内血栓形成、使瘤腔内血液快速凝固血栓化后堵住破裂口,持久阻断真假腔往返的血流,达到栓塞治疗目的,并对全身凝血系统无明显影响。随后有研究<sup>[15]</sup>提示其有缩短住院时间、花费少,而且简单、安全、成功率高等优势,在目前临床治疗上有其独特的优势。本研究Meta分析结果提示,在年龄、性别和瘤体大小等基线一致情况下,UGTI与UGC治疗医源性股动脉假性动脉瘤有效率比较差异有统计学意义(97.1% vs. 67.0%, 95%可信区间 4.63~30.47,  $OR=11.88$ ,  $P<0.0001$ ),前者有效率明显较高。实际临床中大多数医源性股动脉假性动脉瘤患者于冠状动脉介入治疗术后,不可避免需使用抗凝和/或抗血小板药物,其应用降低UGC治疗的效果,相关研究<sup>[16-17]</sup>提示抗凝和抗血小板药物的应用对疗效无影响,一次性成功率大于90%,与本研究结果一致。因此医源性股动脉假性动脉瘤患者,尤其是冠状动脉介入检查或介入治疗术后患者在无法停用抗凝和/或抗血小板药物情况下,UGTI治疗医源性股动脉假性动脉瘤的成功率高,这是UGTI治疗的最大优势。

UGTI不良反应与凝血酶药理学及生物学特性相

关,主要为动脉腔内急性血栓形成和药物过敏<sup>[16]</sup>。本研究Meta分析结果显示,UGTI与UGC治疗后不良事件发生率均较低,二者比较差异无统计学意义(4.3% vs. 7.2%,  $OR=0.63$ , 95%可信区间 0.04~9.60,  $P=0.73$ ),UGTI组仅2例低热,无肢体远端血栓栓塞发生。文献<sup>[5]</sup>中2例低热,考虑药物热可能性较大,文献异质性考虑药物热所致,与使用凝血酶相关。药物热具体机制不明,可能系特异性体质反应或药物的过敏反应,临床以过敏反应较常见。该研究提示接受凝血酶注射患者可能会产生抗体,可能与凝血因子V交叉反应并导致止血的改变有关,也有研究<sup>[18]</sup>认为凝血参数的改变和过敏性并发症的风险是由于凝血酶可能进入血液循环。随后文献<sup>[19]</sup>报道类似发热多观察好转、不需特殊处理,部分凝血酶注射数小时后出现风疹,经盐酸苯海拉明治疗痊愈。急性血栓形成是UGTI临床最严重并发症,可能由于异常通道宽而短、高浓度凝血酶使用等引发;UGTI治疗操作中穿刺针远离瘤颈、同时尽可能阻断载瘤动脉与瘤体间血流,并予以低浓度凝血酶注射治疗可能防治其形成<sup>[20-21]</sup>。本研究为保证入选文献的质量,仅纳入6篇随机对照研究的文献,纳入研究对象较少,使用Cochrane系统评价员手册5.3和Jadada量表进行质量评估,结果提示质量可信;但因治疗处置的差异均未尽量采用盲法,部分文献<sup>[6,9-10]</sup>仅说明UGTI治疗者与UGC治疗者瘤体大小及径线比较差异无统计学意义,但具体瘤体大小测值未提及,同时部分文献<sup>[5,7-9]</sup>对可能影响治疗效果的各组使用抗凝抗血小板药物的比例未进行统计,可能导致结果偏差。这是本研究局限性所在;未来研究须着眼于高质量、大规模、多中心研究。

综上所述,UGTI治疗医源性股动脉假性动脉瘤有效率高于UGC,且不良事件发生率较低,具有良好的疗效和安全性,可作为医源性股动脉假性动脉瘤尤其是在双联抗血小板治疗和/或抗凝治疗患者的首选治疗方法。

## 参考文献

- [1] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): 146–603.
- [2] Thomas MP, Bates ER. Update on primary PCI for patients with STEMI[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2017, 27(2): 95–102.
- [3] Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Ahmadi A, et al. Incidence of pseudoaneurysm after diagnostic and therapeutic angiography [J].

- Radiology, 1995, 195(2):463-466.
- [4] Toursarkissian B, Allen BT, Petrinc D, et al. Spontaneous closure of selected iatrogenic pseudoaneurysms and arteriovenous fistulae [J]. J Vasc Surg, 1997, 25(5):803-809.
- [5] 刘丹, 李明星, 张煜, 等. 超声引导下无、微创治疗医源性股动脉假性动脉瘤临床分析[J]. 长治医学院学报, 2014, 28(5):372-375.
- [6] Lönn L, Olmarker A, Geterud K, et al. Prospective randomized study comparing ultrasound-guided thrombin injection to compression in the treatment of femoral pseudoaneurysms [J]. J Endovasc Ther, 2004, 11(5):570-576.
- [7] 李朋. 58例心脏介入相关性股动脉假性动脉瘤的临床疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(20):4735-4736.
- [8] 刘玉梅, 华扬, 刘强, 等. 超声引导下不同治疗方法对股动脉假性动脉瘤疗效对比[J]. 中国脑血管病杂志, 2006, 3(10):433-436.
- [9] 王焱秋, 余力. 超声引导下凝血酶注射治疗假性股动脉瘤30例观察[J]. 中国基层医药, 2014, 21(9):1300-1302.
- [10] 王刚强. 彩色多普勒超声引导应用于介入性手术后股动脉假性动脉瘤临床诊治的研究[J]. 中国医师进修杂志, 2011, 34(29):30-32.
- [11] Eisenberg L, Paulson EK, Kliewer MA, et al. Sonographically guided compression repair of pseudoaneurysms: further experience from a single institution [J]. Am J Roentgenol, 1999, 173(6):1567-1573.
- [12] Schaub F, Theiss W, Busch R. Management of 219 consecutive cases of postcatheterization pseudoaneurysm [J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30(3):670-675.
- [13] Ates M, Sahin S, Konuralp C, et al. Evaluation of risk factors associated with femoral pseudoaneurysms after cardiac catheterization [J]. J Vasc Surg, 2006, 43(3):520-524.
- [14] Cope C, Zeit R. Coagulation of aneurysms by direct percutaneous thrombin injection [J]. Am J Roentgenol, 1986, 147(2):383-387.
- [15] Krüger K, Zähringer M, Söhngen FD. Femoral pseudoaneurysms: management with percutaneous thrombin injections—success rates and effects on systemic coagulation [J]. Radiology, 2003, 226(2):452-458.
- [16] Krueger K, Zaehring M, Strohe D, et al. Postcatheterization pseudoaneurysm: results of US-guided percutaneous thrombin injection in 240 patients [J]. Radiology, 2005, 236(3):1104-1110.
- [17] Chen DH, Sammel AM, Jain P, et al. Cardiologist operated ultrasound guided thrombin injection as a safe and efficacious first line treatment for iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms [J]. Heart Lung Circ, 2015, 24(2):165-172.
- [18] Paulson EK, Nelson RC, Mayes CE, et al. Sonographically guided thrombin injection of iatrogenic femoral pseudoaneurysm: further experience of a single institution [J]. Am J Roentgenol, 2001, 177(2):309-316.
- [19] Kurzawski J, Sadowski M, Janion-Sadowska A, et al. Complications of percutaneous thrombin injection in patients with postcatheterization femoral pseudoaneurysm [J]. J Clin Ultrasound, 2016, 44(3):188-195.
- [20] 景红霞, 郑光美, 白姣, 等. 超声引导下2种方法瘤腔内注射凝血酶治疗股动脉假性动脉瘤效果观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(12):1203-1204.
- [21] San Norberto García EM, González-Fajardo JA, Gutiérrez V, et al. Femoral pseudoaneurysms post-cardiac catheterization surgically treated: evolution and prognosis [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2009, 8(3):353-357.

(收稿日期:2018-03-09)

## 《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行,月刊。为“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、临床报道、病例报道、述评、专家讲座、工程技术及译文等栏目。以各级超声医学工作者、相关临床专业医师及医学院校师生为主要读者对象。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R;邮发代号 78-116。

每期定价:19元,全年228元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304 023-63693117 Email:lccsq@vip.163.com