



大剂量尿激酶在断肢(指)再植溶栓治疗中的临床应用

断肢(指)再植术后引起血管危象的原因很多,但大致可归为三种情况:一是血管本身条件差和血管清创不彻底;二是吻合质量差;三是血液的粘滞性高。随着再植技术、血管吻合质量的提高,小血管移植在断指再植中的应用,前两种因素得以基本解决,目前的再植成活率已上升至90%左右。但对后一种因素仍未受到广泛的重视。以往对失败的再植病例多在前两种因素上找原因,而很少考虑到血液粘滞性方面的问题[1]。其中血栓形成被公认为是引起失败的重要原因[2]。尿激酶是溶栓药,用于治疗心、脑血管血栓和四肢血管栓塞有明显疗效,而用于断指再植术中预防溶栓和处理术后发生的血管危象,有零星报道,且剂量较小。1999年9月至2003年10月,我们对158例断肢(指)再植病例,探索静脉应用一定剂量尿激酶在术中预防溶栓、术后小剂量维持及出现血管危象时大剂量用药治疗的效果,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择及分组

本组158例病人:男性113例,女性45例,年龄18岁至34岁,类别:断指再植150例176指,占92.7%,断腕再植6例,占4.3%;断臂再植2例,占3%。其中41例于术后24 h~4 d分别出现血管危象:42例56指,3例断腕,2例断臂。其中动脉栓塞31例,静脉栓塞16例。

本组病例根据尿激酶使用剂量分为大剂量组和中、小剂量常规组。将尿激酶100万~150万U称为大剂量,50万~80万U为中剂量,10万~30万U为小剂量[3]。

1.2 尿激酶来源

采用广东天普生化医药股份有限公司生产的尿激酶,每支10万U。

1.3 方法

1.3.1 术中中剂量尿激酶溶栓 所有病例于术中血管缝接完毕后数分钟至1 h内(即术中血栓易发生期),用尿激酶60万U,溶解于30 ml生理盐水中静推,作为术中常规溶栓。用药1 h后常规检测:D-二聚体、纤维蛋白原、血红蛋白、血小板。所得数据采用均数±标准差表示。

1.3.2 术后小剂量尿激酶维持用药 术后每12 h用20万U尿激酶静推1次,未出现血管危象者,于72 h后停药。每次使用尿激酶后,常规检测:D-二聚体、纤维蛋白原、血红蛋白、血小板各1次。

1.3.3 术后大剂量尿激酶使用时机和办法 经上述用药后仍于术后24 h~4 d出现血管危象者,用尿激酶100万U加生理盐水40 ml静推,作为临床首次量,15 min左右注射完毕,此类病例列为大剂量组。危象获得解除者,可停药。本次用药前后测D-二聚体。于用药后血管危象未见缓解,则行手术探查。

1.4 统计学处理

用SPSS10.0软件包进行统计分析。统计方法为两样本 χ^2 检验,而用药前后监测指标的组间比较采用配对t检验或重复测量方差分析。

2 结果

158例术中常规溶栓、术后小剂量维持用药，未出现血管危象117例，有效率为74.1%。

出现血管危象的41例，其中动脉栓塞31例，表现为再植体苍白、无毛细血管反应、指腹张力低、指温下降，比健指低4~5℃，指端侧方切开无鲜红色血液流出。静脉栓塞16例，表现为再植体发紫、毛细血管反应由迅速变为消失、指腹张力明显增高、指温下降，指端侧方切开流出暗紫色血液。大剂量尿激酶静推后，危象肢(指)1 h后出现皮肤潮红，甲床充血，皮肤温度升达34.2~36.5℃之间[3]，危象解除者37例；其中有4例(1例断腕，3例断指)按上述用药后未见缓解，予再次手术探查。总有效率为90.2%。

158例治疗中皮肤、粘膜无瘀斑、无鼻出血及消化道出血等现象。用药前后测得D-二聚体、纤维蛋白原、血红蛋白、血小板，见表1、2，经统计学分析用药前后各指标无差异(P>0.05)。

表1 158例术中用药前后的监测指标测定结果($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Indexes in relation to intraoperative urokinase administration in 158 cases (Mean±SD)

Index	Before use	After use
D-dimer(mg/L)	0.30±0.15	0.40±0.15
Fibrinogen(g/L)	2.10±1.90	2.30±1.80
Hematin(g/L)	95.90±13.20	93.70±10.20
Platelet (×10 ⁹ /L)	239.00±44.00	225.00±86.00

表2 117例小剂量用药后的监测指标测定结果($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Indexes in relation to small-dose urokinase administration in 117 cases (Mean±SD)

Index	Time after treatment (h)					
	12	24	36	48	60	72
D-dimer(mg/L)	0.40±0.15	0.30±0.35	0.30±0.28	0.40±0.32	0.40±0.26	0.40±0.19
Fibrinogen(g/L)	2.40±1.80	2.30±1.60	2.40±1.90	2.50±2.10	2.40±1.90	2.60±1.70
Hematin(g/L)	93.70±10.20	95.50±18.50	91.30±20.30	99.60±14.20	97.30±18.50	98.50±20.50
Platelet (×10 ⁹ /L)	225.00±86.00	233.00±79.00	238.00±89.00	253.00±76.00	264.00±75.00	223.00±69.00

所有患者经7~10 d治疗，再植体色泽，皮温正常，毛细血管反应良好，伤口I期愈合，15~45 d后出院。随访最短45 d，最长2年，功能与外观恢复良好。

3 讨论

3.1 尿激酶在断肢(指)再植使用的意义

由于创伤，精神紧张、麻醉、手术等多种因素造成红细胞表面电荷减少，抗凝血活力下降。血液粘度增加血小板数量轻度增加时，就极易与红细胞或血小板之间相互凝聚，附着于血管壁，在血管损伤或吻合处形成血栓，引发血管危象。杨东岳等[4]报道术中血栓好发在血管缝接完毕后数分钟至1 h内。这说明发生血栓是在血管缝接后即开始形成。尿激酶是纤溶酶原激活剂，纤溶酶的快速纤溶作用，可将新鲜血栓及其机化物溶解清除，增加再植体内动、静脉的血流量。据此，本文用尿激酶60万U，溶解于30 ml生理盐水中静推，作为术中常规溶栓，确保全身血液药浓度适中的环境下，达到较好的溶栓效果。本组158例术中常规溶栓、术后小剂量维持用药，未出现血管危象117例，有效率为74.1%。本结果略高于卢宏等[5]报道的未用尿激酶治疗有效率为72%，但二者相比没有显著差异。

术后常规用药可列为断肢(指)再植术后常规，尤其在断肢再植更为必要。因为创伤后离断体有积血、凝血块、

脱落的血管内膜栓子残留,术中灌注不完全,断肢离断体存在该情形更为突出,即使吻合动脉后,虽可利用血流对血管管腔进行冲洗,使残留在管腔的凝血块、积血和脱落的血管内膜栓子冲出管腔,然而存在再灌注现象会使血液粘滞性、凝固性增加,有血栓再度形成的潜在危险。

断肢(指)再植术后引起血管危象的原因很多,其中血管栓塞较为突出,也是导致断肢(指)再植失败的常见原因,目前在临床上先抬高患肢、按摩、解除包扎敷料或皮肤卡压等减压措施、加温、止痛、臂丛麻醉、使用扩血管药、静注肝素等方法,虽无明显创伤性,但对许多患者疗效不肯定[6],临床应用无效则立即行探查手术,但有时手术探查亦面临不能完全解决的尴尬,如遇到顽固性血管痉挛、无复流现象[7]等情况,又加重患者痛苦。如术后用药能将血管危象解除,将是很有意义的。1996年文卉等[8]报道再植术后应用尿激酶,能将凝血系统和抗凝血系统维持在相对平衡的状态,血栓极易溶解,认为尿激酶有明显降低血浆中的纤维蛋白原、减轻血小板凝集效应,溶解血栓的作用,用于挽救再植指有“起死回生”之效。但其用量偏小,临床应用不理想,Fukui等[9]于再植术后用尿激酶7~10 d,每天120万~240万U静脉推注,血管通畅率显著提高。因其用量已达抢救心肌梗塞或溶解脑血栓的用量,略偏大。据此本文制定尿激酶治疗术后发生血管危象的用量,用100万~150万U大剂量,作为临床首次量,以后每12 h 10万U静脉注射一次,通过临床血液有关指标监测,均未发生全身纤溶过度的现象。本组出现41例血管危象者,大剂量尿激酶静推后,危象解除者37例,总有效率为90.2%,高于Khourt [2]报道的术后有效监测挽救74%的血管危象(P=0.005),有统计学意义。本组临床疗效尚属满意,达到了在不增加出血并发症的同时提高血管再通率的目的。这为临床挽救再植指又增加一种可试用的方法,避免二次血管探查,减轻患者的经济和心理负担。

本组4例(1例断腕,3例断指)溶栓失败,原因在于临床观察不及时,分析病情不足,可能与再植体温缺血时间过长,术中探查见吻合口确有血栓形成。

3.2 关于尿激酶的剂量

自从80年代静脉应用尿激酶溶栓治疗急性心肌梗死以来,有尿激酶关使用剂量有一个摸索的过程。日本有学者提倡小剂量给药治疗,且总量不超过50万U,美国Bjarnason等[10]用药剂量远大于日本学者,多以22万U/kg/h,总剂量以500万U之内为多。Ouriel等[11]报道用导管接触法将用量提高到48h内900万U取得了较好的临床疗效。可以说明尿激酶的安全、有效的用药剂量范围较大。大剂量使用尿激酶可以找到安全与有效的结合点[12]。就使用溶栓剂本身而言,有两个重要因素:一是局部药物浓度;二是溶栓剂与血栓的接触时间,必须使溶栓剂在阈浓度以上与血栓接触足够的时间才能溶解血栓。有作者设计了按公斤体重计算的大剂量3万U/公斤来个体化给药以达到在不增加出血并发症的同时提高血管再通率的目的[13]。根据目前临床上尿激酶的使用浓度,本组的设计浓度为每毫升2.5万~3.75万U,溶栓剂量(以大剂量折算)为每公斤体质量1.7万~2.5万U,并根据不同阶段、试用不同剂量间隙性使用,做到安全、有效。

3.3 监测用药指标

尿激酶属第一代溶栓药,进入机体后直接激活血浆纤溶酶原转变成纤溶酶,后者在溶解血栓纤维蛋白的同时还将血浆中纤维蛋白原、部分凝血因子消耗,容易造成全身性血凝溶解状态[14]。D-二聚体是血栓中的交联纤维蛋白经纤溶酶水解所产生的一种降解产物,血浆D-二聚体定量测定含量增高,是反映继发性纤溶的分子标志物之一[15]。本文通过监测D-二聚体和纤维蛋白原、血小板、血红蛋白、凝血酶原时间、凝血酶时间,了解是否发生继发性纤溶或会否发生出血、贫血、做到安全用药。就所得的结果分析,用药前后各指标无差异,提示未发生纤溶过度的现象,而且全身也无出血的情况。故此认为静脉应用尿激酶在术中常规溶栓,术后中小剂量维持及出现血管危象时大剂量用药是安全、有效的。

综上所述,尿激酶在术中预防溶栓是有效的,术后中小剂量维持用药是必要的,这两者可列为断肢(指)再植术常规用药;大剂量溶栓是安全的,为临床挽救再植体增加一种有效可行的新方法,具有较大的临床实用价值。

参考文献:

- [1] 范启申,王成琪,曹斌,等.高凝状态在断指再植中的系列研究[J].中华手外科杂志,1998,14(1):9-11.
- [2] Fan QS, Wang CQ, Cao B, et al. Clinical serial studies of hypercoagulability in finger replantation[J]. Chin J Hand Surg, 1998, 14(1): 9-11.
- [3] 张涤生,李青峰.我国整形外科现状与21世纪展望[J].中华整形烧伤外科杂志(Chin J Plast Surg Burns), 1997, 13(1): 14-7.
- [4] 黄潮桐,李敬矿,秦金桥,等.断指(肢)再植术后血管危象应用尿激酶治疗39例[J].中华显微外科杂志(Chin J Microsurg), 1997, 25(2): 94.
- [5] 杨东岳,顾玉东,吴敏明,等.显微手术中血管问题的处理[J].中华外科杂志(Chin J Surg), 1981,

[5] 卢宏, 李中锋, 李君, 等. 小血管吻合术后发生血管危象原因的分析及防治[J]. 中国修复重建外科杂志, 1998, 12(5): 294-8.

Lu H, Li ZF, Li J, et al. Analysis of the causes of vascular crisis following anastomosis of small vessel and its prophylaxia and treatment[J]. Chin J Reconstruct Surg, 1998, 12(5): 294-8.

[6] 陈海啸, 朱忠, 徐国成, 等. 挤压法治疗断指再植术后静脉危象的实验和临床应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 1997, 11(6): 347-50

Chen HX, Zhu Z, Xu GC, et al. Clinical and experimental studies on squeeze technique in treatment of postoperative venous crisis with replantation of severed fingers[J]. Chin J Reconstruct Surg, 1997, 11(6): 347-50.

[7] 宋修军, 张宁埠. 断指再植中的无复流现象[J]. 伤残医药杂志(Disablen J Med Pharm), 2002, 10(1): 25.

[8] 文卉, 徐晖, 张琦, 等. 尿激酶挽救断指再植血管危象的观察与护理[J]. 前卫医药杂志, 1996, 13(2): 116-7.

[9] Fukui A, Tamai S. Present status of replantation in Japan[J]. Micro-surgery, 1994, 15(12): 842-6.

[10] Bjarnason H, Kruse JR, Asinger DA, et al. Iliofemoral deep venous thrombosis: safety and efficacy outcome during 5 year of catheter directed thrombolytic therapy[J]. J Vasc Interv Radiol, 1997, 8: 405-10.

[11] Ouriel K, Gray B, Clair DG, et al. Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter directed peripheral arterial and venous thrombolysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2000, 11: 295-99.

[12] 郭金和, 滕皋军, 何仕诚, 等. 下腔静脉滤器置入后大剂量尿激酶溶栓治疗下肢深静脉血栓形成[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(10): 911-4.

Guo JH, Teng GJ, He SC, et al. Thrombolysis for treating deep venous thrombosis by high dose urokinase: the usefulness of preventive placement of inferior vena cava filter[J]. Chin J Radiol, 2002, 36(10): 911-4.

[13] 邱建平, 李芝峰, 潘明康, 等. 个体化大剂量尿激酶静脉溶栓治疗急性心肌梗死[J]. 铁道医学(Railway Med J), 1998, 26(5): 312-4.

[14] 陶宏伟, 郭恩覃. 尿激酶原选择性溶解血栓的实验研究[J]. 中华整形外科杂志, 2000, 16(2): 98.

Tao HW, Guo ET. Experimental study on thrombolytic activity of pro-urokinase[J]. Chin J Plastic Surg, 2000, 16(2): 98.

[15] 王鸿利, 宋善俊. 分子标志物在诊断血栓前状态的意义[J]. 国外医学·输血及血液学分册(Foreign Med Sci Blood Transfus Hematol), 1995, 18: 68-70.

参考文献:

[1] 范启申, 王成琪, 曹斌, 等. 高凝状态在断指再植中的系列研究[J]. 中华手外科杂志, 1998, 14(1): 9-11.

Fan QS, Wang CQ, Cao B, et al. Clinical serial studies of hypercoagulability in finger replantation[J]. Chin J Hand Surg, 1998, 14(1): 9-11.

[2] 张涤生, 李青峰. 我国整形外科现状与21世纪展望[J]. 中华整形烧伤外科杂志(Chin J Plast Surg Burns), 1997, 13(1): 14-7.

[3] 黄潮桐, 李敬矿, 秦金桥, 等. 断指(肢)再植术后血管危象应用尿激酶治疗39例[J]. 中华显微外科杂志(Chin J Microsurg), 1997, 25(2): 94.

[4] 杨东岳, 顾玉东, 吴敏明, 等. 显微手术中血管问题的处理[J]. 中华外科杂志(Chin J Surg), 1981, 19(3): 131-3.

- [5] 卢宏, 李中锋, 李君, 等. 小血管吻合术后发生血管危象原因的分析及防治[J]. 中国修复重建外科杂志, 1998, 12(5): 294-8.
- Lu H, Li ZF, Li J, et al. Analysis of the causes of vascular crisis following anastomosis of small vessel and its prophylaxia and treatment[J]. Chin J Reconstruct Surg, 1998, 12(5): 294-8.
- [6] 陈海啸, 朱忠, 徐国成, 等. 挤压法治疗断指再植术后静脉危象的实验和临床应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 1997, 11(6): 347-50
- Chen HX, Zhu Z, Xu GC, et al. Clinical and experimental studies on squeeze technique in treatment of postoperative venous crisis with replantation of severed fingers[J]. Chin J Reconstruct Surg, 1997, 11(6): 347-50.
- [7] 宋修军, 张宁埠. 断指再植中的无复流现象[J]. 伤残医药杂志(Disablen J Med Pharm), 2002, 10(1): 25.
- [8] 文卉, 徐晖, 张琦, 等. 尿激酶挽救断指再植血管危象的观察与护理[J]. 前卫医药杂志, 1996, 13(2): 116-7.
- [9] Fukui A, Tamai S. Present status of replantation in Japan[J]. Micro-surgery, 1994, 15(12): 842-6.
- [10] Bjarnason H, Kruse JR, Asinger DA, et al. Iliofemoral deep venous thrombosis: safety and efficacy outcome during 5 year of catheter directed thrombolytic therapy[J]. J Vasc Interv Radiol, 1997, 8: 405-10.
- [11] Ouriel K, Gray B, Clair DG, et al. Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter directed peripheral arterial and venous thrombolysis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2000, 11: 295-99.
- [12] 郭金和, 滕皋军, 何仕诚, 等. 下腔静脉滤器置入后大剂量尿激酶溶栓治疗下肢深静脉血栓形成[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(10): 911-4.
- Guo JH, Teng GJ, He SC, et al. Thrombolysis for treating deep venous thrombosis by high dose urokinase: the usefulness of preventive placement of inferior vena cava filter[J]. Chin J Radiol, 2002, 36(10): 911-4.
- [13] 邱建平, 李芝峰, 潘明康, 等. 个体化大剂量尿激酶静脉溶栓治疗急性心肌梗死[J]. 铁道医学(Railway Med J), 1998, 26(5): 312-4.
- [14] 陶宏伟, 郭恩覃. 尿激酶原选择性溶解血栓的实验研究[J]. 中华整形外科杂志, 2000, 16(2): 98.
- Tao HW, Guo ET. Experimental study on thrombolytic activity of pro-urokinase[J]. Chin J Plastic Surg, 2000, 16(2): 98.
- [15] 王鸿利, 宋善俊. 分子标志物在诊断血栓前状态的意义[J]. 国外医学·输血及血液学分册(Foreign Med Sci Blood Transfus Hematol), 1995, 18: 68-70.