

原发性大隐静脉曲张的泡沫硬化治疗研究进展

陈跃¹, 穆亚斯尔·艾尼¹, 刘宏伟^{2*}

¹新疆医科大学第五临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第五附属医院介入科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月18日; 录用日期: 2023年12月12日; 发布日期: 2023年12月19日

摘要

原发性大隐静脉曲张是世界性的多发病, 随着微创理念及技术的不断更新, 多种微创手术得以推陈出新并广泛应用于本病的治疗。本文对泡沫硬化治疗大隐静脉曲张的疗效、术后压力治疗及不良反应等方面进行了综述。

关键词

静脉曲张, 泡沫硬化, 研究进展

Research Progress of Foam Sclerotherapy for Primary Great Saphenous Varicose Veins

Yue Chen¹, Muyassar Gheni¹, Hongwei Liu^{2*}

¹The Fifth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Interventional Department of the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 18th, 2023; accepted: Dec. 12th, 2023; published: Dec. 19th, 2023

Abstract

Primary great saphenous vein varicosis is a worldwide frequently-occurring disease. With the continuous updating of minimally invasive concepts and techniques, a variety of minimally invasive surgeries have been innovated and widely used in the treatment of this disease. In this paper, the therapeutic effect, postoperative pressure treatment and adverse reactions of foam sclerotherapy in the treatment of varicose great saphenous vein were reviewed.

*通讯作者。

文章引用: 陈跃, 穆亚斯尔·艾尼, 刘宏伟. 原发性大隐静脉曲张的泡沫硬化治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19289-19294. DOI: 10.12677/acm.2023.13122715

Keywords

Varicose Veins, Foam Sclerotherapy, Research Progress

Copyright © 2023 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. 引言

我国成年人中原发性下肢静脉曲张患病率超过 10% [1], 其中又以大隐静脉曲张最常见。传统外科手术因患者手术体验较差、术后残留疤痕以及治疗费用高、住院时间长等限制了其进一步发展。泡沫硬化治疗下肢静脉曲张的最早记录可以追溯到 1939 年并在此后不断改进[2], 20 世纪 80 年代末, 超声技术的引入使硬化疗法兼具准确性和安全性, 因此被进一步推广[3]。近年来, 泡沫硬化治疗逐步展现出安全、便捷、美观等优势, 使其成为大隐静脉曲张最具前景的治疗方式之一[4] [5], 现就国内外有关新进展综述如下。

2. 泡沫硬化治疗的概念

泡沫硬化剂是空气或二氧化碳与液态硬化剂的混合物, 将泡沫硬化剂注入曲张静脉, 病变血管内的血液被推向近端并进入侧枝, 进而损伤静脉内皮、蛋白变性, 产生无菌性炎症, 肉芽组织形成、胶原纤维收缩, 血管最终转换为致密纤维组织以达到闭塞曲张静脉的目的[4] [5]。液体硬化剂被气体稀释后, 能借助气泡充分与血管壁接触, 使得较小的药量即可完成较大范围的曲张静脉硬化治疗, 同时减少了对正常血细胞的损伤。

3. 常用泡沫硬化剂及制备方法

最常见的液体硬化剂是十四烷基硫酸钠(0.1%~3%)和聚多卡醇(0.5%~3%)。与聚多卡醇相似的国产硬化剂聚桂醇(聚氧乙烯月桂醇醚)注射液于 2008 年上市, 其产生的泡沫较稳定, 可在一定程度上替代进口产品。气体则以空气使用最多, 其次为二氧化碳。常用的泡沫制备方法包括 Tessari、Monfreux、Frullini 和 Cabrera 技术等, L Tessari 于 2000 年公布 Tessari 法, 其采用涡流技术[4], 使用两只注射器(分别抽取液体硬化剂与气体)和一个医用三通管(使两只注射器呈 90°)手工现场制作, 快速推送硬化剂与空气 19 次即可产生稳定泡沫。此后又发明了一种预先和注射器相连、含有适量无菌气体的试剂盒, 从而达到了泡沫的真正无菌性。因 Tessari 法制得的泡沫稳定性与均一性较好, 故至今仍广泛使用, 目前文献报道的主要泡沫制备方法即为 Tessari 法或其改良法。文献报道不同中心的液气配比及每次最大泡沫硬化剂用量各不相同, 但硬化剂对空气的配比多用 1:3~1:6, 每次注射的最大硬化剂量多为 5~30 mL [6]。为研究泡沫硬化剂在静脉中的血液置换情况, 近期国外有学者通过体外实验比较了双注射器系统和 Tessari 法两种不同的泡沫配置技术以及三种液气比(1:3, 1:4 和 1:5), 结果显示, 泡沫硬化剂液气比取 1:3, 以 4 mL/min 的速率注射时对血液的置换效能最好, 这与目前广泛应用的 1:4 的配比有出入, 而采取何种配置方法则对结果无显著影响[7]。但对于泡沫置换血液效能与静脉曲张疗效之间的关系, 则需要使用离体静脉或仿生体外模型进一步评估。而另一项研究分别比较了 Shirasu 多孔玻璃膜与 Tessari 两种方法制备的聚多卡醇和乙醇胺油酸酯泡沫的特性, 结果表明, Shirasu 多孔玻璃膜所产生的泡沫更加均匀并具备更长的泡沫半衰期[8], 这可能为未来提供了一种新的泡沫制备方法。

4. 泡沫硬化的治疗方法

对于体表不可见的曲张静脉,采用超声波引导可大幅降低穿刺失败的风险[9]。泡沫硬化剂注入血管后,超声可实时监测泡沫所及血管及其充盈情况:当无回声的静脉管腔内呈云絮状扩散的高回声,表明硬化剂已进入目标血管,进一步注入硬化剂,借助超声探头将硬化剂推送到曲张血管及其分支,一旦发现泡沫接近隐股静脉根部或粗大穿通静脉,立即进行压迫以防硬化剂进入深静脉,同时可检查曲张静脉内泡沫的充盈情况,调整硬化剂用量。部分研究者认为应当压迫股隐静脉连接处以减少泡沫硬化剂进入深静脉,但有学者认为重要的是在超声监测下避免这一后果,一旦股隐交界处的压力释放,反而会使更多的泡沫进入深静脉[10],另一方面,浅静脉血流受阻,更增加了硬化剂通过交通支进入深静脉的可能性[11]。数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)则可更加清晰的显示泡沫硬化剂注射的过程:首先注入碘剂使曲张静脉显影,再注入泡沫硬化剂后即呈现低密度充盈缺损,当泡沫硬化剂完全置换碘剂或接近深静脉时停止注射。Zhu 等采用透视下泡沫硬化治疗下肢静脉曲张并随访超过 5 年,大隐静脉曲张复发率为 26.6%,没有发生严重并发症,长期随访结果较为满意[12]。

相较于超声引导,DSA 视野更广,可实时、全程显示曲张静脉及其交通血管,最大限度减少病变血管的遗漏[13]。另外,术前 DSA 还可完成对下肢深静脉、髂静脉、下腔静脉的造影检查,明确深静脉通畅情况及有无髂静脉压迫综合征等。何旭霞等对 573 例行 DSA 引导的泡沫硬化治疗进行 4 年的随访发现,手术显著提高了患者生活质量[14]。关于泡沫硬化剂的安全剂量,澳大利亚药物学院制定的泡沫硬化疗法指南指出泡沫注入量上限为 20 mL,德国药物学会发布的指南则为 8 mL [15],但应用 40 mL 以下的病例均未见严重并发症的报道。

5. 泡沫硬化的疗效评价

不同研究对泡沫硬化治疗下肢静脉曲张的疗效报道不一:Ahmed 等报道硬化治疗后完全闭塞率为 70.0%,静脉曲张复发率为 26.7% [16];另一项对 CEAP 分级为 C4~C6 接受硬化治疗的大隐静脉曲张患者在术后 3 个月内进行超声评估:测定大隐静脉直径、静脉闭塞率和反流消除率,结果显示大隐静脉直径显著减小并消除了反流[17]。一项随访时间更长前瞻性研究则显示出不同结果:采用超声引导下聚多卡醇泡沫硬化治疗,术后 6 年显示泡沫硬化治疗成功率仅为 60%,而相同条件下手术组及激光消融组均超过了 90% [18]。短期内泡沫硬化治疗表现较好,而中长期随访闭塞率则较低,因此可能失去了单独治疗大隐静脉曲张的地位,但由于泡沫硬化治疗相对简单廉价且无需住院,在门诊手术中可能具有更广泛的应用前景[19]。

越来越多的临床实践证明超声引导的泡沫硬化治疗复发率高,可考虑与其他手术联合使用以期克服这一弊端[20]。一项研究对微创治疗(泡沫硬化联合腔内射频)与大隐静脉高位结扎剥脱术进行了比较,腔内射频用于闭塞大隐静脉主干,泡沫硬化用于闭塞曲张血管,结果微创治疗组显示出手术时间短、术后卧床时间短、住院时间短、术中失血少等优势,且术后 6 个月的生活质量评分也高于手术组[21]。WATANABE 等的研究则显示泡沫硬化联合激光消融安全性高并减少了二次干预[22],这些研究表明联合手术在未来完全可能代替传统外科手术。

6. 术后压力治疗

硬化治疗术后压力治疗可使静脉壁与腔内硬化剂实现最大接触,从而更有效的硬化、破坏内皮细胞,加速术区血液循环、改善水肿并促进炎症吸收,实现改善静脉曲张的临床症状,减少色素沉着和瘀伤。压力治疗常采用循序减压弹力袜或弹力绷带加压包扎。根据 2019 年国际静脉联盟发表的《下肢静脉曲张术后压力指南》,压力治疗应被视为硬化治疗术后管理的一部分,但术后压力治疗的最佳方式、压力大

小及压迫时间尚无定论,另外,压力治疗仅是影响硬化治疗疗效的诸多因素之一,对治疗效果具体有何种影响还需要进一步研究[23]。《血管压力治疗中国专家共识》(2021版)则建议:术后压力治疗采用23~32 mmHg,持续3周或以上,但同时也强调目前仍缺乏关于术后压力治疗效果的大样本、多中心临床随机对照实验研究证据[24]。HAMEL-DESNOS等在两个医疗中心开展了的一项关于大隐静脉曲张患者泡沫硬化治疗后压力治疗的临床对照研究:一组进行压力治疗(弹力袜,15~20 mmHg),另一组不予压力治疗,3周后发现两组患者在疗效、副作用、生活质量评分等方面没有差异[25],因此有必要进一步研究以确定压力治疗在硬化治疗术后所发挥的作用。此外,探讨术后压力治疗,患者依从性是一个关键问题,不同的依从性必然导致不同的治疗效果以及不同程度的偏倚,然而目前对这一问题的研究报道相对少见。

7. 泡沫硬化的不良反应

硬化剂治疗已有近200年历史,该手术的发展历程始终与其不良反应或并发症紧密联系。泡沫硬化的主要不良反应有:①色素沉着:最为常见,发生率随硬化剂浓度的增加而增加[26],使用医用弹力袜则可使色素沉着率明显下降,大部分患者在术后6~12个月色素逐渐消退;②皮肤坏死,较为少见,与泡沫硬化剂种类及浓度,硬化剂误入动脉或血管外组织、高风险解剖区注射等有关[27],一旦发生应当按照外科处理原则进行救治;③深静脉血栓形成、肺栓塞:为严重并发症,随着泡沫硬化治疗原则逐渐明晰,现已少见,但对于硬化剂超过安全剂量以及既往患有血栓栓塞、血栓形成易感个体,应当严格把握手术适应征,否则仍可能导致严重后果。BRUIJNINCKX报道了一例副隐静脉泡沫硬化联合属支切除的下肢静脉曲张术后死亡病例,尸检证实左肺动脉栓塞为主要死亡原因,该患者肥胖,动脉广泛粥样硬化,有避孕药服用史,推测血液高凝状态可能是肺栓塞原因之一[28];④神经系统并发症发生率很低(小于1%),主要有短暂性脑缺血发作、短暂性视觉障碍、偏头痛等,学者就此提出了不同的发病机制,一般考虑为气体经右向左分流(常见有肺动-静脉瘘、卵圆孔未闭)引起的脑血管气体栓塞,且已观察到在注射泡沫硬化剂1分钟后左心显示的气泡,经颅多普勒超声也证实大脑中动脉存在微气泡[29];M Hahn曾报道静脉曲张硬化治疗后缺血性脑卒中的案例,后证实系卵圆孔未闭患者[30]。其他不良反应还包括过敏反应、毛细静脉血管扩张、血栓性浅静脉炎等。总体上,泡沫硬化治疗严重并发症发生率低,是一种相对安全的治疗手段。

大隐静脉曲张的泡沫硬化治疗,已被证明具有简单安全、微创经济、可重复性强等独到优势,其临床应用越发广泛,正逐步成为门诊手术、日间手术,DSA的引导更增加了手术的可控性。鉴于泡沫硬化治疗后相对较高的复发率,又衍生出与静脉剥脱、射频或激光消融等的联合手术,大大减小了泡沫硬化治疗的局限性。总之,大隐静脉曲张的泡沫硬化治疗具有广阔的发展空间与应用前景,但仍需长期的观察与随访,对其有效性、副反应等做出正确评估,使其不断完善。

参考文献

- [1] 孙怡博,肖乐,王勇志,等. 下肢静脉曲张手术的治疗现状[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2023, 15(1): 88-92.
- [2] Barrett, J.M., Allen, B., Ockelford, A., et al. (2004) Microfoam Ultrasound-Guided Sclerotherapy of Varicose Veins in 100 Legs. *Dermatologic Surgery*, **30**, 6-12. <https://doi.org/10.1097/00042728-200401000-00003>
- [3] Star, P., Connor, D.E. and Parsi, K. (2018) Novel Developments in Foam Sclerotherapy: Focus on Varithena® (Polidocanol Endovenous Microfoam) in the Management of Varicose Veins. *Phlebology*, **33**, 150-162. <https://doi.org/10.1177/0268355516687864>
- [4] 雷章成,王刚. 泡沫硬化剂治疗下肢静脉曲张的临床研究进展[J]. 黑龙江医学, 2023, 47(8): 1012-1015+1019.
- [5] 谢辉煌,刘威. 下肢浅静脉曲张射频消融联合泡沫硬化术治疗的47例报告[J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(2): 106-111.
- [6] Subramonia, S. and Lees, T.A. (2007) The Treatment of Varicose Veins. *The Annals of the Royal College of Surgeons*

- of England, **89**, 96-100. <https://doi.org/10.1308/003588407X168271>
- [7] Meghdadi, A., Jones, S.A., Patel, V.A., *et al.* (2022) Foam-in-Vein: Characterisation of Blood Displacement Efficacy of Liquid Sclerosing Foams. *Biomolecules*, **12**, Article 1725. <https://doi.org/10.3390/biom12121725>
- [8] Torikai, H., Inoue, M., Tsukada, J., *et al.* (2022) Comparison of Foaming Properties between the Shirasu Porous Glass Membrane Device and Tessari's Three-Way Stopcock Technique for Polidocanol and Ethanolamine Oleate Foam Production: A Benchtop Study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **33**, 518-524.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2022.01.016>
- [9] Cartee, T.V., Wirth, P., Greene, A., *et al.* (2021) Ultrasound-Guided Foam Sclerotherapy Is Safe and Effective in the Management of Superficial Venous Insufficiency of the Lower Extremity. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, **9**, 1031-1040. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.03.020>
- [10] Alder, G. and Lees, T. (2015) Foam Sclerotherapy. *Phlebology*, **30**, 18-23. <https://doi.org/10.1177/0268355515589536>
- [11] 杨博华. 下肢静脉曲张的诊断与治疗[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013: 270.
- [12] Zhu, Y., Wu, D., Song, K., *et al.* (2023) Fluoroscopy-Guided Foam Sclerotherapy for Varicose Veins in the Legs: A Retrospective Cohort Analysis with Long-Term Follow-Up. *Journal of Vascular Surgery Venous and Lymphatic Disorders*, **11**, 688-691. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.02.005>
- [13] 朱永强, 吴定权, 孙冬慧, 等. 超声结合透视导引泡沫硬化治疗下肢静脉性溃疡临床效果[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(10): 934-937.
- [14] 何旭霞, 吴庆德, 郑玉劲, 等. DSA 引导泡沫硬化治疗下肢静脉曲张中长期效果[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17(11): 659-662.
- [15] Jia, X., Mowatt, G., Burr, J.M., *et al.* (2007) Systematic Review of Foam Sclerotherapy for Varicose Veins. *The British Journal of Surgery*, **94**, 925-936. <https://doi.org/10.1002/bjs.5891>
- [16] Ahmed, M.P., Khan, S.U., Hasan, R., *et al.* (2023) Phlebectomy versus Sclerotherapy in Varicose Vein Patients: A Comparative Study. *Mymensingh Medical Journal*, **32**, 743-748.
- [17] De Oliveira, R.G., De Moraesfilho, D., Engelhorn, C.A., *et al.* (2018) Foam Sclerotherapy for Lower-Limb Varicose Veins: Impact on Saphenous Vein Diameter. *Radiologia Brasileira*, **51**, 372-376. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017.0184>
- [18] Mousa, A., El Azzazi, M. and Elkalla, M.A. (2019) Different Management Options for Primary Varicose Veins in Females: A Prospective Study. *Surgery Open Science*, **1**, 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.05.002>
- [19] Djalali, S., Mikulicic, F., Berwarth, H., *et al.* (2012) [Will Foam Sclerotherapy and Endovenous Thermal Ablation Replace Varicose Vein Stripping?]. *Praxis*, **101**, 12971-307. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001073>
- [20] Gao, R.D., Qian, S.Y., Wang, H.H., *et al.* (2022) Strategies and Challenges in Treatment of Varicose Veins and Venous Insufficiency. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 5946-5956. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i18.5946>
- [21] Zhao, C., Li, D. and Xie, C. (2023) Efficacy and Safety of Ultrasound-Guided Foam Sclerotherapy Combined with Endoluminal Radiofrequency Closure in Patients with Varicose Veins of Lower Extremities. *International Wound Journal*, **20**, 2518-2527. <https://doi.org/10.1111/iwj.14116>
- [22] Watanabe, S., Okamura, A., Iwamoto, M., *et al.* (2022) A Randomized Controlled Trial to Evaluate The Safety and Efficacy of Transluminal Injection of Foam Sclerotherapy Compared with Ultrasound-Guided Foam Sclerotherapy during Endovenous Catheter Ablation in Patients with Varicose Veins. *Journal of Vascular Surgery Venous and Lymphatic Disorders*, **10**, 75-81.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.06.017>
- [23] Lurie, F., Lal, B.K., Antignani, P.L., *et al.* (2019) Compression Therapy after Invasive Treatment of Superficial Veins of the Lower Extremities: Clinical Practice Guidelines of the American Venous Forum, Society for Vascular Surgery, American College of Phlebology, Society for Vascular Medicine, and International Union of Phlebology. *Journal of Vascular Surgery Venous and Lymphatic Disorders*, **7**, 17-28. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2018.10.002>
- [24] 中国微循环学会周围血管疾病专业委员会压力学组, 李春民, 郑月宏, 等. 血管压力治疗中国专家共识(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(17): 1214-1225.
- [25] Hamel-Desnos, C.M., Guias, B.J., Desnos, P.R., *et al.* (2010) Foam Sclerotherapy of the Saphenous Veins: Randomised Controlled Trial with or without Compression. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*, **39**, 500-507. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.11.027>
- [26] Bossart, S., Daneluzzi, C., Cazzaniga, S., *et al.* (2023) Skin Hyperpigmentation after Sclerotherapy with Polidocanol: A Systematic Review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **37**, 274-283. <https://doi.org/10.1111/jdv.18639>
- [27] Kang, M., Yang, A., Hannaford, P., *et al.* (2022) Skin Necrosis Following Sclerotherapy. Part 2: Risk Minimisation and Management Strategies. *Phlebology*, **37**, 628-643. <https://doi.org/10.1177/02683555221125596>

- [28] Bruijninx, C.M. (2016) Fatal Pulmonary Embolism Following Ultrasound-Guided Foam Sclerotherapy Combined with Multiple Microphlebectomies. *Phlebology*, **31**, 449-455. <https://doi.org/10.1177/0268355515603873>
- [29] Morrison, N. and Neuhardt, D.L. (2009) Foam Sclerotherapy: Cardiac and Cerebral Monitoring. *Phlebology*, **24**, 252-259. <https://doi.org/10.1258/phleb.2009.009051>
- [30] Hahn, M., Schulz, T. and Jünger, M. (2010) Late Stroke after Foam Sclerotherapy. *VASA: Zeitschrift für Gefäßkrankheiten*, **39**, 108-110. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000013>