

局麻 Veno Merse 手术减少大隐静脉术中损伤

陶然¹, 周大臣¹, 孔令尚¹, 崔笑¹, 秦金保², 万圣云¹

摘要 前瞻性分析局麻 Veno Merse 手术、传统抽剥术和大隐静脉激光腔内闭合术治疗大隐静脉曲张的效果。与传统抽剥术和 EVLT 治疗相比, Veno Merse 术日疼痛评分、术日及出院自理能力、术后切口数、术后第 1 天 D-二聚体、术后皮肤并发症、隐神经损伤、术后住院时间及费用等术后指标差异有统计学意义($P < 0.05$), 且静脉内膜损伤程度低。局麻 Veno Merse 手术不仅创伤小、疼痛轻、术后并发症少, 而且对静脉内膜损伤小, 易于开展。

关键词 Veno Merse; 大隐静脉曲张; 自体大隐静脉移植

中图分类号 R 654.4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)11-1838-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.11.032

单纯性大隐静脉曲张治疗趋于微创化、美观化和术后快速康复。目前国内多采用传统高位结扎联合曲张静脉抽剥术(以下称抽剥术), 以及大隐静脉激光腔内闭合术(endovenous laser treatment, EVLT)等热消融术。局麻 Veno Merse 手术^[1]自 2017 年在国内应用, 此术式具有创伤小、花费少、恢复快等优点, 但其相关报道较少, 该研究对局麻 Veno Merse 手术和其他两种手术治疗进行前瞻性对照研究, 现总结如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 12 月—2019 年 12 月安徽医科大学第二附属医院血管外科的 81 例单纯性大隐静脉曲张住院患者。纳入标准: ① 患者一般情况良好, 无绝对及相对手术、EVLT 及硬化疗法禁忌证^[2]; ② CEAP(Clinical Etiology-Anatomy-Pathophysiology) 临床分级为 C3-C5^[3]; ③ 经彩色多普勒超声或下肢静脉顺造影证实未合并下肢交通支静脉功能不全。患者排除标准: ① 合并德国静脉学会静

脉曲张硬化疗法指南中指出的硬化疗法的绝对及相对禁忌证[包括硬化剂过敏、全身疾病、深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)、甲亢、妊娠、卵圆孔未闭、感染、制动或卧床、周围动脉闭塞性疾病、高凝状态等]; ② 下肢深静脉返流性疾病; ③ 下肢深静脉回流障碍性疾病; ④ 下肢动静脉瘘; ⑤ 孕产妇。根据患者病情分级和主观意愿, 将患者非随机分为 3 组: 传统抽剥组、EVLT 组和 Veno Merse 组。EVLT 组和传统抽剥组同国内常用方法手术^[2]。Veno Merses 手术使用 HARVESTER 静脉剥脱导管(杭州天诚药业有限公司, 浙械注准 20172010947), 卵圆窝处斜行 1 cm 切口、高位结扎近端大隐静脉、沿远端大隐静脉向膝部推进 HARVESTER 静脉剥脱导管, 同时以肿胀麻醉液液态分离建立皮下隧道, 当导管到达膝关节平面附近切断大隐静脉, 退出导管, 取出静脉标本。术区偏心性加压包扎, 术后即刻走向病房。3 d 后拆除绷带并更换为弹力袜。本研究经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准, 患者均知情并签知情同意书。

1.2 围术期观察指标 术前指标: 性别、病程(年)、腿别、身高(cm)、体质量(kg)、体质指数(body mass index, BMI)、术前 D-二聚体、CEAP 分级、静脉临床严重程度评分(the venous clinical severity score, VCSS) 系统^[2]、慢性静脉疾病生活质量评分(chronic venous disease quality of life questionnaire, CIVIQ-20)^[4]、入院疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)^[5]。术中指标: 手术时间、出血量、切口数。术后指标: 抽剥组和 Veno Merse 组静脉标本、第 1 天 D-二聚体、第 1 天体温(°C)、疼痛 NRS 评分、自理能力(巴氏指数, barthel index, BI)^[6]、并发症如隐神经损伤、切口感染、皮下出血、皮下硬结、血栓性浅静脉炎^[7]、DVT、住院时间(d)、住院费用(元)、出院疼痛 NRS 评分、出院自理能力(BI) 评分、术后 1 年半随访复发情况及 CIVIQ-20 评分。同期取直视下分段或全程切开(open vein harvesting, OVH) 大隐静脉移植术中剩余的静脉标本(以下称 OVH 标本), 以及采用不接触技术(no-touch) 取大隐静脉移植术中剩余的静脉标本(以下称

2021-07-15 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号 81971758)

作者单位: ¹ 安徽医科大学第二附属医院普外科, 合肥 230601

² 上海交通大学医学院附属第九人民医院血管外科, 上海 200011

作者简介: 陶然, 女, 主治医师;

万圣云, 男, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: wshy63@sina.com

为 no-touch 标本) 为对照^[8-9]。

1.3 标本处理方法 标本离体后放置 -80 °C 冰箱保存,应用常规 HE 及 Masson 免疫组化(北京索莱宝科技有限公司,固绿法,G1343)2种染色方法评估组织学损伤情况。低倍镜下观察大隐静脉内膜层、中层平滑肌及外膜层完整性,Masson 染色观察弹力纤维层连续性,计数每个低倍视野下内膜及外膜不完整处,量化对比损伤程度。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 26.0 统计软件,数据采用 Kolmogorov-Smirnov 方法行方差齐性检验,根据数据资料是否符合正态分布,选择两独立样本 *t* 检验或者非参数检验(Mann-Whitney)对三组数据进行对比分析,采用单因素 ANOVA 分析计数资料,采用非参数检验中 2 个独立样本检验方法分析定量变量。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标对比 纳入患者 81 例,传统抽剥组 32 例, EVLT 组 22 例, Veno merse 组 27 例。

2.1.1 术前 性别、病程、身高、体质量、BMI、左右下肢等一般资料,三组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),术前 D-二聚体、术前疼痛评分和慢性静脉疾病生活质量评分差异无统计学意义($P > 0.05$),

见表 1。

2.1.2 术中指标 手术时间、术中出血量差异无统计学意义($P > 0.05$),切口数目差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.1.3 术后指标 隐神经损伤在 Veno Merse 组未出现,其他两组均有发生,Veno Merse 与抽剥组、EVLT 与抽剥组差异有统计学意义($P < 0.05$),Veno Merse 与 EVLT 差异无统计学意义($P < 0.05$)。术后发热、DVT、切口感染、血栓性静脉炎三组均未发生($P > 0.05$)。NRS 评分差异有统计学意义($P < 0.05$),Veno merse 组最低, EVLT 组最高。巴氏指数差异有统计学意义($P < 0.05$),Veno merse 组最高。第 1 天 D-二聚体差异有统计学意义($P < 0.05$),三组均升高、抽剥组最高。术后皮下硬结差异有统计学意义($P < 0.05$),抽剥组未发生,而 Veno merse 组和 EVLT 组有不同程度的皮下硬结。住院时间差异有统计学意义($P < 0.05$),抽剥组最长。费用差异有统计学意义($P < 0.05$),EVLT 组最高。术后 1 年半随访时失访 18 例,复发 2 例,其中抽剥组和 EVLT 组各 1 例,而三组生活质量 CIVIQ-20 评分较术前均提高,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 三组术前一般资料比较

指标	Veno Merse	抽剥	EVLT	<i>P</i> 值/ χ^2 值	<i>P</i> 值/ χ^2 值	<i>P</i> 值/ χ^2 值
	(mean ± SD)	(mean ± SD)	(mean ± SD)	(Veno Merse vs 抽剥)	(Veno Merse vs EVLT)	(EVLT vs 抽剥)
性别(男/女,%)	37.0/63.0	56.0/44.0	45.5/54.5	2.168	0.365	0.609
病程(年)	11.50 ± 9.615	10.86 ± 1.362	7.25 ± 5.405	0.777	0.071	0.064
腿别(双/右/左,%)	40.7/14.8/44.4	53.1/18.7/28.1	50.0/18.2/31.8	2.498	0.814	0.330
CEAP(C3/C4/C5级,%)	100.0/0/0	84.4/9.3/6.3	95.5/4.5/0	0.343	0.663	0.197
身高(cm)	163.59 ± 7.454	163.80 ± 1.466	166.59 ± 6.780	0.922	0.152	0.197
体质量(kg)	61.74 ± 9.461	62.77 ± 1.913	66.73 ± 9.954	0.703	0.079	0.178
BMI	23.04 ± 2.968	23.56 ± 0.553	23.97 ± 2.670	0.519	0.259	0.615
术前 D-二聚体	0.291 ± 0.169	0.400 ± 0.082	0.224 ± 0.076	0.288	0.187	0.184
入院 NRS 评分	0.110 ± 0.320	0.130 ± 0.074	0.090 ± 0.294	0.889	0.821	0.744
VCSS 评分	3.930 ± 0.958	4.910 ± 1.254	4.140 ± 0.351	0.002	0.334	0.007
VDS 评分	0.930 ± 0.267	1.190 ± 0.535	1.000 ± 0	0.025	0.200	0.107
VSDS 返流评分	1.370 ± 0.742	1.630 ± 1.040	1.680 ± 0.945	0.292	0.202	0.839
CIVIQ-20 术前	80.590 ± 6.141	80.220 ± 1.468	79.590 ± 5.586	0.847	0.557	0.758

表 2 三组术中指标比较

手术方式	Veno Merse	抽剥	EVLT	<i>P</i> 值	<i>P</i> 值	<i>P</i> 值
	(mean ± SD)	(mean ± SD)	(mean ± SD)	(Veno Merse vs 抽剥)	(Veno Merse vs EVLT)	(EVLT vs 抽剥)
手术时长(min)	66.59 ± 19.968	55.13 ± 1.758	41.59 ± 10.140	0.978	0.858	0.869
术中出血(ml)	7.37 ± 6.918	9.26 ± 1.587	9.23 ± 7.131	0.374	0.361	0.989
切口数目(个)	1.74 ± 0.447	9.31 ± 0.558	1.59 ± 0.503	<0.001	0.275	<0.001

表3 三组术后指标比较

手术方式	Veno Merse (mean ± SD)	抽剥 (mean ± SD)	EVLT (mean ± SD)	P 值	P 值	P 值
				(Veno Merse vs 抽剥)	(Veno Merse vs EVLT)	(EVLT vs 抽剥)
术后第 1 天 D-二聚体	0.884 0 ± 0.733 00	3.614 1 ± 0.684 64	0.668 0 ± 0.350 10	0.006	0.537	0.102
术后第 1 天体温(℃)	36.615 ± .2670	36.662 ± 0.057 1	36.768 ± 0.382 2	0.544	0.106	0.278
术日疼痛 NRS 评分	0.410 ± 0.572	0.970 ± 0.177	0.910 ± 1.151	0.012	0.053	0.840
出院疼痛 NRS 评分	0.220 ± 0.424	0.160 ± 0.065	0.36 ± 0.492	0.525	0.285	0.083
术日 BI	80.370 ± 11.429	55.780 ± 2.471	57.500 ± 14.618	<0.001	<0.001	0.665
出院 BI	94.630 ± 5.705	91.880 ± 1.245	89.770 ± 4.995	0.109	0.003	0.233
切口感染坏死率	0	0	0	-	-	-
血栓性浅静脉炎	0	0	0	-	-	-
术后隐神经损伤	0	0.340 ± 0.085	0.050 ± 0.213	0.001	0.268	0.010
皮下硬结	0.22 ± 0.424	0	1.00 ± 0	0.005	0	0
术后住院时间(d)	1.260 ± 0.712	2.030 ± 0.152	1.000 ± 0	<0.001	0.095	<0.001
费用(元)	9 659.300 ± 1 003.846	9 187.660 ± 237.49	10 692.450 ± 2 362.037	0.138	0.045	0.004
术后 1 年半 CIVIQ-20	94.950 ± 6.808	94.570 ± 6.808	93.420 ± 8.322	0.866	0.526	0.526

2.2 术后标本对比 抽剥组标本 4 例 ,Veno Merse 组标本 17 例 ,OVH 标本 3 例 ,no-touch 标本(对照组) 3 例。

大体标本: 抽剥组多内翻剥离、不完整或离断、无侧枝、无静脉外脂肪组织; Veno Merse 组、OVH 组、no-touch 组均完整无离断、有侧枝, 静脉外脂肪组织在 no-touch 组最完整, 余两组不同程度缺损。

HE 染色: 血管内皮细胞在抽剥组几乎完全破坏, OVH 组细胞扁平、排列疏松且不规则, Veno Merse 组细胞部分扁平、排列规则, no-touch 组形态饱满完整完整、排列连续。抽剥组中膜平滑肌细胞不完整, 其他三组排列规则连续, OVH 组和 Veno Merse 组存在囊泡样变形。抽剥组外膜失去正常完整和连续性, Veno Merse 组和 no-touch 组外膜层完整, OVH 组欠完整。外膜滋养血管在抽剥组完全消失, no-touch 组滋养血管完好, Veno Merse 组滋养血管较 OVH 丰富且两者皆可见炎性细胞。

Masson 染色: 抽剥组标本弹力纤维不连续, 其余标本均连续、规整, no-touch 标本连续性更佳。见图 1。

3 讨论

局麻 Veno Merse 手术采用局部肿胀麻醉(tumescent local nesthesia, TLA) 将麻醉肿胀液灌注到皮下, 使皮下组织及其结构发生水肿, 导致细胞组织间隙分离和微小血管压迫闭锁, 由此起到术中局部麻醉止痛、分离组织及止血的作用。另外, 肿胀液部分残留也有一定的术后镇痛作用。传统剥脱和 EVLT 手术多采取全身麻醉, 存在全身麻醉相关并发症, 如卧床时间增加, 术后 DVT 风险增高。因此局

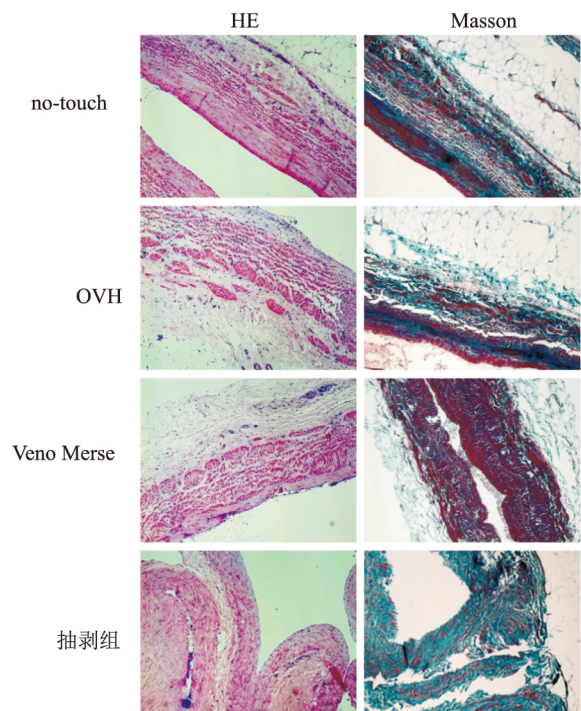


图1 三组静脉曲张术后标本 HE 染色和 Masson 染色图 ×400

麻 Veno Merse 手术不存在全麻的相关风险, 术后疼痛减轻, 符合现代快速康复理念。

常见的大隐静脉曲张手术并发症包括术后隐神经损伤(saphenous nerve injury, SNI) [7, 10]、术后大隐静脉再次曲张、深静脉血栓和切口感染等。术后隐神经损伤表现为其支配区域皮肤疼痛、麻木、感觉异常及蚁走感等不适。隐神经起源于 L3/4 神经, 是股神经中最长的感觉支, 支配膝内侧、腿内侧缘和足内侧缘感觉, 其大腿段与股动脉伴行进入内收肌管, 在髌骨上缘 6.5 ~ 9 cm 处隐神经穿过缝匠肌和股薄

肌进入皮下,再沿小腿和足内侧缘皮下延伸至大脚趾,小腿上1/3段与大隐静脉之间在一定距离(0.5~3.0 cm),小腿中下1/3段与大隐静脉紧密伴行至内踝,大部分分为两支缠绕大隐静脉、分支位置76.19%发生在内踝近端、内踝前缘14.28%、无分支者9.52%并延伸至内踝远端^[11]。剥离或激光腔内闭合小腿段大隐静脉,会增加隐神经损伤发生率。EVLV术由于激光产生热能,隐神经损伤率约7%^[7,40]。有学者认为从胫骨结节下4 cm剥脱大隐静脉到近端,保留远端大隐静脉主干,创伤小、SNI发生率低,因此Veno Merse手术符合该理论^[12]。

术后复发的主要原因是术前未充分重视下肢静脉返流情况和下肢静脉回流障碍性疾病,术中未高位结扎大隐静脉及处理大隐静脉主要属支,术后新生血管及患者未改变久站久坐的生活习惯和不遵医嘱穿戴弹力袜导致疾病进展,而与小腿段大隐静脉主干是否剥离无关^[13]。Veno Merse手术仅剥离大腿段主干,小腿大隐静脉和曲张静脉采用硬化剂注射处理,具有复发率低和减少隐神经损伤的优点。

自体血管移植后前中期桥血管狭窄的重要原因因为内膜增生和血栓化,自体血管取材过程影响内膜增生和血栓化发生率,减少取材过程损伤对于降低前中期桥血管狭窄率具有重要意义^[14]。局麻Veno Merse手术所取标本HE染色显示结构完整、内膜损伤小,Masson染色见弹力纤维连续,可能因术中对静脉牵张力小,对周围组织创伤轻,故Veno merse术后恢复快。在静脉外膜完整性、弹力纤维连续性、内膜损伤程度等方面,Veno Merse手术与大隐静脉移植取材金标准术式no-touch相当;相比OVH,减少了切口并发症;相比内窥镜下大隐静脉采集技术(endoscopic vein harvesting, EVH)^[9],Veno Merse手术同样创伤轻微,且不增加住院费用和耗占比,可推广其在非静脉曲张人群中用于获取移植用自体大隐静脉。

Veno Merse手术虽是国内开展时间较短的术式,其手术时间与其他手术方式差异无统计学意义,但无需全身麻醉、总体费用低、住院时间短、周转率快,有开展意义。

Veno Merse大隐静脉主干剥脱联合泡沫硬化注射手术作为一种新型的大隐静脉手术方式,具有创伤小、疼痛轻、术后即刻行走、无全身麻醉影响、并发

症少、费用低、易开展的特点,所获取标本内膜损伤小,可拓展应用范围,例如用于自体大隐静脉移植取材。

参考文献

- [1] Majlessi H. Veno-merse / Harvester device: US20130158345A1 [P/OL]. 2013-6-20 [2011-12-19]. <https://appft.uspto.gov/neta/cgi/nph-Parser/20130158345>.
- [2] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 中国慢性静脉疾病诊断与治疗指南[S]. 中华医学杂志, 2019, 99(39): 3047-60.
- [3] Lurie F, Passman M, Mark Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards[J]. J Vasc Surg-Venous L, 2020, 8(3): 342-52.
- [4] Launois R, Mansilha A, Jantet G. International psychometric validation of the chronic venous disease quality of life questionnaire (CIVIQ-20) [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg 2010 40: 783-9.
- [5] Suzuki H, Aono S, Inoue S, et al. Clinically significant changes in pain along the pain intensity numerical rating scale in patients with chronic low back pain [J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0229228.
- [6] Strini V, Piazzetta N, Gallo A, et al. Barthel index: creation and validation of two cut-offs using the BRASS Index [J]. Acta Biomed 2020, 91(2-8): 19-26.
- [7] Jaqueline R, Megan W, Kimberly C, et al. Varicose veins: diagnosis and treatment [J]. Am Fam Physician, 2019, 99(11): 682-8.
- [8] Owens C D, Gasper W J, Rahman A S, et al. Vein graft failure [J]. J Vasc Surg, 2015, 61(1): 203-16.
- [9] Sousa-Uva M, Neumann F J, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization [J]. Eur J Cardiothorac Surg 2019, 55: 4-90.
- [10] Pavlovic M D, Schuller-Petrovic S, Pichot O, et al. Guidelines of the first international consensus conference on endovenous thermal ablation for varicose vein disease—ETA consensus meeting 2012 [J]. Phlebology, 2015, 30(4): 257-73.
- [11] Ghosh A, Chaudhury S. Morphology of saphenous nerve in cadavers: a guide to saphenous block and surgical interventions [J]. Anat Cell Biol 2019, 52(3): 262.
- [12] Jia G L, Xi H L, Wang X. Selective retention of the great saphenous vein to prevent saphenous nerve injury during varicose vein surgery [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(22): 3459-63.
- [13] 英锋, 郭建明, 高喜翔, 等. 改良高位结扎剥脱术治疗大隐静脉曲张 [J]. 中华普通外科杂志, 2016, 31(4): 271-3.
- [14] 黄墨林, 张锐, 伟俊, 等. MAPK通路在小型猪自体静脉移植模型中的作用研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(12): 1866-70.

网络出版时间: 2021-9-7 16:00 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210907.1405.032.html>

◇ 综 述 ◇

原发性肝癌免疫治疗药物的临床药理研究进展

吴婧婧¹, 黄琦¹ 综述 孙妩弋², 魏伟² 审校

摘要 原发性肝癌(HCC)免疫治疗通过恢复人体的免疫功能、增强抗肿瘤免疫从而抑制肿瘤的发生和发展。针对免疫检查点程序性死亡受体 1(PD-1)和其配体(PD-L1)以及细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)的抑制剂是近年来备受关注的免疫治疗策略之一。纳武利尤单抗、纳武利尤单抗联合伊匹木单抗、帕博利珠单抗等药物已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于晚期 HCC 治疗。相关基础和临床研究表明卡瑞利珠单抗和信迪利单抗等同样在肝癌中也具有抗肿瘤疗效。该文将针对晚期 HCC 的免疫治疗药物如 PD-1/PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂的临床药理研究进展

作一综述。

关键词 PD-1/PD-L1; CTLA-4; 肿瘤免疫治疗; 晚期肝癌

中图分类号 R 735.7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)11-1842-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.11.033

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占原发性肝癌的 75%~85%,为全球第 6 位高发恶性肿瘤,其病死率为第 4 位^[1]。HCC 的治疗以手术切除、射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、经动脉化学栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)、肝移植和药物等治疗为主^[2]。由于 HCC 发病隐匿,且肝内播散及转移概率高,多数患者确诊时已为晚期,使得 HCC 患者总体生存率低、病死率高、预后差。因此,急需探索新的治疗模式。免疫微环境是介导 HCC 免疫耐受及应答的关键因素,并影响 HCC 进展和患者预后。在 HCC 发生的过程中,参与肿瘤细胞生物学特性调控的分子会对 HCC 免疫系统产生影响。新的免疫疗法的出现,如免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体 T 细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)

2021-08-11 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:2008085QH413、2008085QH379);安徽医科大学第二附属医院国家自然科学基金基金孵育计划项目(编号:2019GQF12)

作者单位:¹安徽医科大学第二附属医院肿瘤科,合肥 230601

²安徽医科大学临床药理研究所,抗炎免疫药物教育部重点实验室,抗炎免疫药物安徽省协同创新中心,合肥 230032

作者简介:吴婧婧,女,主治医师;

魏伟,男,博士生导师,教授,责任作者,E-mail: wwei@ahmu.edu.cn;

孙妩弋,女,博士生导师,教授,责任作者,E-mail: sun-wuyi51@aliyun.com

The reduction of injury to venous intima of great saphenous vein by Veno Merse operation

Tao Ran, Zhou Dachen, Kong Lingshang, et al

(Dept of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract The effects of Veno Merse operation, traditional stripping and EVLT under local anesthesia in the treatments of varicose great saphenous vein were analyzed prospectively. Compared with the other two groups, there were significant differences in veno Merse postoperative pain score, postoperative and discharge self-care ability, postoperative incision number, D-dimer on the first day after operation, postoperative skin complications, saphenous nerve injury, postoperative hospital stay and cost ($P < 0.05$), and the degree of venous intimal injury was low. Veno Merse operation under local anesthesia has not only less trauma, less pain, less postoperative complications but also less damage to venous intima, which is easy to carry out.

Key words Veno Merse operation; great saphenous varicose veins; autologous saphenous vein transplantation