

肿瘤患者中心静脉导管相关性血栓的危险因素研究进展

杨 敏,王延风,于 雷

(中国医学科学院肿瘤医院,北京 100021)

摘 要:肿瘤患者中心静脉导管相关性血栓的发生率高,且可能导致一系列严重的后果,将相关危险因素进行分层,可能有助于早期诊断及早期预防,而目前缺乏与此相关的特异性的评估方法。全文主要从置管、肿瘤患者特点及抗肿瘤治疗三个方面来总结肿瘤患者并发导管相关性血栓的主要危险因素。

关键词:肿瘤;中心静脉导管;导管相关性血栓;静脉血栓栓塞症;危险因素

中图分类号:R730.6 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)11-0944-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.11.A012

Research Progress in Risk Factors of Central Venous Catheter Related Thrombosis in Cancer Patients

YANG Min, WANG Yan-feng, YU Lei

(Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Abstract: Catheter related thrombosis (CRT) is a common complication of central venous catheter (CVC) in patients with cancer. The consequences of CRT should not be omitted. Identification of risk factors could lead to early recognition and prophylaxis of CRT in cancer patients with catheters. The risk factors have not been completely defined, and there is no specific assessment tool. The aim of this review is to summarize thrombosis related to the patient's risk factors, catheterization, catheter factors, and treatment.

Key words: cancer; central venous catheter; catheter related thrombosis; venous thromboembolism; risk factor

中心静脉导管 (central venous catheter, CVC) 指末端位于大的中心静脉的导管,因其具有使用方便、操作简单、避免反复静脉穿刺、避免静脉炎等优点,被广泛应用于肿瘤患者。但留置 CVC 增加了肿瘤患者发生静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 即导管相关性血栓 (catheter related thrombosis, CRT) 的风险,肿瘤患者 CRT 的发生率为 27%~66%^[1]。CRT 形成的主要机制为:导管导致血流淤滞、穿刺及送管过程中损伤血管内皮、CVC 加重肿瘤患者的高凝状态。CRT 可能伴随一系列的严重后果,如患肢部分或完全功能障碍、发生血栓后综合征,导致肺栓塞,甚至死亡等。

典型 CRT 常见症状为置管侧肢体肿胀或疼痛,但近期研究显示近 95% 的 CRT 患者无典型的临床表现,大部分患者错过了溶栓或抗凝治疗的最佳时期,或出现了肺栓塞时才被确诊^[2]。关于预防性抗凝治疗方面最大规模的两个研究 ROTECT 试验和 SAVE-ONCO 试验均显示预防性抗凝治疗可以降低门诊肿瘤患者及进展期肿瘤患者 VTE 的发生率,但绝对风险差别很小,且预防性抗凝治疗不能延长患者生存时间^[3,4]。美国胸科医师协会实践指南及美国临床肿瘤学会癌症患者静脉血栓栓塞防治指南均提出预防性抗凝治疗不能降低肿瘤患者整体人群的 CRT 发生率,均不推荐对所有肿瘤患者进行常规预防性抗凝治疗,而是建议运用 Khorana 评分及 Caprini 评分等评估患者发生 VTE 的风险,然后酌情采取预

收稿日期:2015-08-12;修回日期:2015-09-21

通讯作者:于雷, E-mail:99chunxiang@sina.com

防策略^[5,6]。识别、掌握 CRT 的危险因素对于 CRT 的早期预防及诊断亦十分关键,但目前缺乏与此相关的大样本、前瞻性随机对照研究数据,缺乏特异性的危险因素评估方法。

本文主要从置管、肿瘤患者特点及抗肿瘤治疗三个方面来总结肿瘤患者并发 CRT 的主要危险因素,旨在帮助临床医生识别“高危患者”,能够在科学、合理减少危险因素的同时,真正做到早期预防、及时诊断及治疗。

1 置管相关的危险因素

1.1 导管材质

早期研究表明聚氯乙烯或聚乙烯材质的 CVC 比硅胶或聚氨酯材质的 CVC 发生 CRT 的风险更高,主要原因为前两种材质的硬度更高,对血管内皮的创伤更大,而后两种材质的生物相容性均较好,表面光滑、柔软。因此,目前应用于临床的 CVC 绝大部分均为硅胶或聚氨酯材质,应尽量避免使用前两种材质的 CVC。

1.2 导管管径粗细及管腔的数目

管腔越多、管径越粗的 CVC 更容易发生 CRT,主要原因考虑为导管本身在血管腔内占用一定的空间,而管腔多、管径粗的 CVC 更容易导致血流速度减慢、血流淤滞。如三腔经外周静脉穿刺中心静脉置管(peripherally inserted central catheter, PICC)的 CRT 发生率为双腔 PICC 的 3 倍。因此临床上应该首选单腔 CVC,慎重选择三腔管,必须持续给药时考虑使用双腔管,如持续泵入氟尿嘧啶。Eastridge 等^[7]研究显示型号为 3French(简称为 Fr, 3French 导管的直径为 1mm)的 PICC 无 CRT 事件的发生,而 4Fr、5Fr 及 6Fr 的 CRT 发生率分别为 1.0%、6.6% 及 9.8%^[7]。但研究亦提示管径细的 CVC 发生堵管的风险亦增加。因此,如果使用细管进行治疗,应该加强堵管的预防,严格进行肝素钠等封管。

1.3 穿刺入路

目前临床应用最广泛的 CVC 穿刺入路为经锁骨下静脉、颈内静脉、PICC 进入上腔静脉,以及经股静脉置管进入下腔静脉。其中经股静脉穿刺置管的 CRT 发生率较高,最主要的原因是下肢血流速度较上肢慢。而且因股静脉容易被排泄物污染,感染发

生率高。因此,相关指南不推荐股静脉穿刺作为肿瘤患者的首选 CVC 入路,除非患者存在上腔静脉压迫综合征等上肢输液禁忌证。而 PICC 的 CRT 发生率也显著性高于经锁骨下静脉、颈内静脉置管等通过中心静脉入路进入上腔静脉的 CVC 类型。考虑原因为:PICC 在血管内的路径更长,对血管内皮的损伤及对血流的影响更大;且 PICC 发生导管移位和异位的风险更高,增加血栓的风险^[8]。

经左侧静脉入路进入上腔静脉的 CVC,其 CRT 发生率显著性高于经右侧静脉入路,分析原因考虑与两侧解剖差异相关。右侧颈内静脉与无名静脉和上腔静脉几乎成一直线,左侧锁骨下静脉与上腔静脉的夹角呈锐角,因此经左侧入路穿刺及置管都相对较困难,反复穿刺直接造成血管内皮损伤的风险更高,且经左侧锁骨下静脉入路的 CVC 更容易紧贴上腔静脉的右侧壁,对内皮的损伤也更大。因此,除曾接受根治性右侧乳腺癌切除术、已存在右侧深静脉血栓、右侧锁骨上淋巴结转移等情况,临床医生应该首选经右侧入路进行。

超声引导穿刺与传统的体表标志引导穿刺相比较,CRT 的发生率显著性下降。分析原因为:超声能够快速、准确定位穿刺点及路径,精准了解目标静脉与周围组织之间的关系及进针的深度,可提高操作的成功率,提高穿刺速度,减少穿刺次数,直接减少血栓事件的发生。此外,采用超声对深静脉导管实时监测,可早期诊断某些并发症,如导管异位,间接降低 CRT 的发生率。

1.4 导管末梢位置

导管末梢位置与 CRT 的发生密切相关,其中末梢位于上腔静脉及右心房交界处时,CRT 的发生率最低。Verso 等^[9]研究显示 CVC 末梢位于上腔静脉及右心房交界处时 CRT 的发生率为 6%,而末梢位于上腔静脉上端时 CRT 的发生率为 46%。分析原因为:上腔静脉及右心房交界处血流量大、血流速度快、管腔大,从而末梢纤维鞘形成的发生率及置管对血流淤滞的影响程度均更低、导管与血管内皮直接接触面积更小,而且对具有血管毒性的药物稀释程度更大。

目前临床使用最广泛的确定 CVC 末梢的方法是在置管结束后行胸部 X 线检查,但此方法存在辐射,无法实时监测,而且对于诊断末梢位置的敏感度

及特异性均不高,Salimi 等^[10]研究显示其敏感度及特异性分别为 74.3%、58.3%^[10]。经胸或经食管超声心动图的引导下进行 CVC 穿刺置管,虽然能够实时、准确定位导管末梢位置,但这种引导方式本身有创且风险高,因此并不被推荐。近来文献报道了一种以心脏电生理为基础的引导方法,经导管传输高频电流,通过前胸的两个电极监测电压的变化来确定末梢与上腔静脉及右心房交界处的距离,目前动物实验已证实该方法能有效地判断导管末梢的位置^[11]。

1.5 导管相关性感染

目前多项研究结果提示导管相关性感染显著增加 CRT 的风险。如 van Roodenn 等^[12]以 105 例 CVC 化疗患者为研究对象,发现导管相关性感染组 CRT 发生率为 44%,而不存在导管相关性感染组 CRT 发生率仅为 3%。原因主要考虑为:金黄色葡萄球菌及部分凝固酶阴性的葡萄球菌容易粘附于导管纤维鞘,同时感染产生一系列炎性反应,两者直接或间接促进栓子的形成。

2 肿瘤患者相关的危险因素

肿瘤患者 VTE 发生率约 1%~8%,为一般人群的 4~7 倍^[13,14],与大部分肿瘤患者处于高凝状态相关。肿瘤患者高凝状态的发病机制十分复杂,如肿瘤细胞释放组织因子及癌促凝物,抑制血浆纤溶活性,肿瘤细胞直接与血小板等其他血细胞相互作用,患者长期卧床导致血流速度减慢等。

2.1 病理类型及肿瘤组织学分级

目前有研究认为腺癌患者更容易发生 CRT 或 VTE,考虑原因为不同病理类型的肿瘤对凝血系统的影响不一样、肿瘤相关的血流改变不一样、组织因子水平不一样等,如腺癌能分泌癌促凝物质及黏蛋白等,使因子 X 可以不经过酶的作用而直接激活成 Xa^[15]。但既往曾有研究者对晚期肺癌患者进行凝血功能方面的检测,发现不同病理学类型之间凝血功能无统计学差异^[16]。

目前尚无研究报道显示肿瘤组织学分级是肿瘤患者发生 CRT 的危险因素,但多项研究结果显示肿瘤患者组织学分级越高,VTE 的发生率越高^[17]。支持此结论的依据为:组织学分级越低,肿瘤侵袭性越高,对血管内皮的损伤越大,发生远处转移的概率越

高,且有研究显示肿瘤的侵袭性与肿瘤患者血液高凝状态亦紧密相关。

2.2 原发肿瘤部位

VTE 发生率与原发肿瘤部位相关,其中 VTE 发生率较高的肿瘤为胰腺癌、胃癌、肺癌、妇科肿瘤、头部肿瘤及血液系统肿瘤等,发生率较低的为乳腺癌、黑色素瘤等。目前亦有关于 CRT 发生率与原发肿瘤部位的研究,如 Caers 等^[18]研究显示肺癌是发生 CRT 的危险因素,主要原因考虑如下:肺癌容易发生纵隔及颈部淋巴结转移,引起上肢血液回流受阻,造成血液淤滞;胃癌、胰腺癌、卵巢癌等腹盆腔肿瘤容易导致腹盆腔压力升高、下肢静脉回流受阻,造成血液淤滞;头部肿瘤患者手术持续时间及术后卧床时间均较长;腺癌分泌黏蛋白等促凝血物质等。

2.3 肿瘤分期

目前绝大部分研究认为存在远处转移肿瘤患者 VTE 或 CRT 的发生率高于无远处转移的肿瘤患者,如 Blom 等^[19]研究发现远处转移肿瘤患者 VTE 的发生率为无远处转移肿瘤患者的近 20 倍。Andrew 等^[20]以 340 例应用 PICC 接受化疗的肿瘤患者为研究对象,发现远处转移是发生 CRT 的一个独立的危险因素。原因主要考虑为:存在远处转移的肿瘤患者肿瘤负荷更大,血液黏稠度更高;肿瘤转移或侵犯对血管内皮细胞的损伤更大等。

2.4 凝血因子 V 的 Leiden 点突变

该突变是发生在凝血因子 V(factor V,FV)第 1691 位碱基的错义突变,导致第 506 位的精氨酸被谷氨酰胺替换,从而减慢了活化蛋白 C 对 FVa 的灭活,减弱了对凝血级联反应的控制。研究显示存在 FV Leiden 点突变的肿瘤患者其 VTE 发生率为无该基因点突变非肿瘤患者的近 12 倍^[19]。但 FV Leiden 点突变被认为是白种人发生 VTE 最常见的遗传性危险因素;在我国 FV Leiden 点突变发生率极低^[21]。而且目前关于 FV Leiden 点突变是否是肿瘤患者 CRT 的危险因素亦存在争议。

2.5 其他因素

高龄、肥胖(体重指数 $\geq 35\text{kg/m}^2$)、女性、吸烟、长期卧床或制动、既往曾发生 VTE 以及合并房颤、心脏瓣膜病或糖尿病等也可能是肿瘤患者发生 CRT 的高危因素。化疗前血小板升高、白细胞升高、血红蛋白 $<10\text{g/dL}$ 等也是化疗患者发生 VTE 的危险

因素。对于肿瘤 CVC 患者,长期卧床或制动尤其需要被高度重视。长期卧床患者血流速度减慢,血液黏度增高,血流淤滞可致凝血因子堆积,导致 VTE 形成的发生和发展;且长期卧床患者中进展期肿瘤比例较高也可能是其容易发生 VTE 的一个原因。

3 抗肿瘤治疗相关的危险因素

3.1 化疗

目前绝大部分研究认为化疗是肿瘤患者发生 VTE 或 CRT 的一个高危因素,主要机制考虑为:①化疗药物增加促凝物质的水平,降低血浆蛋白 C 和血浆蛋白 S 等内源性抗凝物质水平,同时活化血小板,从而促进血栓形成。②贝伐单抗、沙利度胺、雷利度胺、恩度等抗血管生成药物的 VTE 发生率明显升高,但具体机制尚不明确。③化疗期间使用集落刺激因子、促红细胞生成素、激素以及输血等对症支持也增加了栓塞的风险。④阿霉素、甲氨蝶呤、环磷酰胺等化疗药物若经外周静脉输液,容易造成血浆渗透压或 pH 值改变,对血管内膜产生不良刺激,从而造成局部组织和血管损伤。而 CVC 置管最大程度上避免了化疗药物对血管内膜的损伤。

3.2 手术

研究显示持续时间超过 45 分钟的操作及大型手术,尤其是骨科手术及神经外科手术均显著性增加肿瘤患者 VTE 的风险。如 Semrad 等^[22]对 9489 例胶质瘤患者进行研究显示,接受脑组织活检或神经外科手术术式的脑胶质瘤患者在术后 2 个月内发生 VTE 的风险明显增加,考虑主要与手术持续时间及患者卧床时间显著延长导致血液淤滞,手术过程中对血管机械性的损伤等相关^[22]。同时研究显示围手术期积极预防性抗凝治疗,可以降低 VTE 的发生率。目前尚无手术增加肿瘤患者 CRT 风险的循证医学数据。

3.3 放疗

目前关于放疗与 VTE 或 CRT 风险的数据研究很少。Verso 等^[9]研究结果显示胸部放疗是肿瘤患者合并 CRT 的一个危险因素。考虑原因为:放射治疗可能造成血管内皮损伤,诱导内皮细胞增生及纤维化,促进局部凝血的级联反应。

目前对于肿瘤患者发生 CRT 的危险因素评估

缺乏统一的、经过验证的 CRT 评价标准,而肿瘤患者本身处于高凝状态,并发 CRT 的风险高。因此,建立科学的、特异的评分系统有助于临床医生选择“合适患者”予以 CVC,有助于规避 CRT 的危险因素从而降低其风险,有助于个体化地给予预防性抗凝治疗,有助于早期诊断无症状性 CRT。

参考文献:

- [1] Agnelli G, Verso M. Therapy insight: venous-catheter-related thrombosis in cancer patients[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2006, 3(4): 214-222.
- [2] Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(10): 1357-1370.
- [3] Barni S, Labianca R, Agnelli G, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study[J]. J Transl Med, 2011, 9: 179.
- [4] Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(7): 601-609.
- [5] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e195S-e226S.
- [6] Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 654-656.
- [7] Eastridge BJ, Lefor AT. Complications of indwelling venous access devices in cancer patients[J]. J Clin Oncol, 1995, 13(1): 233-238.
- [8] Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2013, 382(9889): 311-325.
- [9] Verso M, Agnelli G, Kamphuisen PW, et al. Risk factors for upper limb deep vein thrombosis associated with the use of central vein catheter in cancer patients[J]. Intern Emerg Med, 2008, 3(2): 117-122.
- [10] Salimi F, Hekmatnia A, Shahabi J, et al. Evaluation of rou-

- tine postoperative chest roentgenogram for determination of the correct position of permanent central venous catheters tip[J]. J Res Med Sci, 2015, 20(1): 89-92.
- [11] Konings MK, van Schelven LJ, Meijer RC, et al. Correct positioning of central venous catheters using a new electric method[J]. J Vasc Access, 2015, 16(4): 327-332.
- [12] van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(12): 2655-2660.
- [13] Di Nisio M, Carrier M, Lyman GH, et al. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(10): 1746-1749.
- [14] Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis[J]. Blood, 2013, 122(10): 1712-1723.
- [15] Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma[J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(10): 1760-1765.
- [16] Hagedorn AB, Bowie EJ, Elveback LR, et al. Coagulation abnormalities in patients with inoperable lung cancer[J]. Mayo Clin Proc, 1974, 49(9): 647-653.
- [17] Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(31): 3870-3875.
- [18] Caers J, Fontaine C, Vinh-Hung V, et al. Catheter tip position as a risk factor for thrombosis associated with the use of subcutaneous infusion ports[J]. Support Care Cancer, 2005, 13(5): 325-331.
- [19] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis[J]. JAMA, 2005, 293(6): 715-722.
- [20] Aw A, Carrier M, Kocerginski J, et al. Incidence and predictive factors of symptomatic thrombosis related to peripherally inserted central catheters in chemotherapy patients[J]. Thromb Res, 2012, 130(3): 323-326.
- [21] Xin-Guang C, Yong-Qiang Z, Shu-Jie W, et al. Prevalence of the factor V E666D mutation and its correlation with activated protein C resistance in the Chinese population [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(5): 480-483.
- [22] Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma[J]. J Neurosurg, 2007, 106(4): 601-608.

《中国肿瘤》、《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由卫生部主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-100。以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。郑树森院士、郝希山院士、陈君石院士、曹雪涛院士出任编委。紧扣肿瘤控制主题,尤其在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道,配有癌情监测、医院管理、研究进展、学术论著等栏目,已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊 (ISSN 1671-170X CN 33-1266/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-37。由浙江省卫生厅主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办,报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展,刊登肿瘤临床与基础类学术论文,报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究,指导临床实践和科研。公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。当地邮局订阅,漏订者可向编辑部补订。中国科技核心期刊
地址:浙江省杭州市半山桥广济路 38 号(310022) 咨询电话和传真: 0571-88122280