

恶性肿瘤患者外周中心静脉置管相关性血栓的危险因素分析

Risk Factors of Peripherally Inserted Central Catheter Associated Thrombosis in Cancer Patients
YUAN Na, WANG Lei, JIAO Ying-hua, et al.

原娜, 王磊, 焦英华, 王喆, 卢秀荣, 张贤雨, 田桂英
(河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000)

摘要: [目的] 分析恶性肿瘤患者经外周中心静脉置管术(PICC)相关性血栓形成的临床特征, 为早期预防 PICC 相关性血栓形成提供科学依据。[方法] 选取符合 PICC 置管要求的 207 例恶性肿瘤患者进行分析, 采用酶联免疫吸附法分别检测血浆 D-二聚体(D-Dimer)、凝血酶原片段 1+2(F1+2)、血栓调节蛋白(TM)等指标。[结果] 207 例恶性肿瘤 PICC 相关性血栓形成发生率为 15.9%。与无血栓组相比, 血栓组 D-Dimer(0.784 ± 0.336)、F1+2(523.609 ± 123.234)、TM(6.806 ± 1.805)均明显升高 ($P < 0.05$)。D-Dimer($r = 0.429$)、F1+2($r = 0.644$)及 TM($r = 0.401$)与 PICC 相关性血栓形成呈正相关性。多因素 Logistics 分析结果显示 D-Dimer、F1+2、TM 是恶性肿瘤 PICC 相关性血栓形成的独立危险因素。[结论] D-Dimer、F1+2 及 TM 三者水平的升高对 PICC 相关性血栓形成的早期诊断可能具有一定的临床价值。

关键词: 血栓; 经外周中心静脉置管术; 恶性肿瘤; D-二聚体; 凝血酶原片段 1+2; 血栓调节蛋白

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)07-0646-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.07.B019

经外周中心静脉置管术(PICC)因其操作简单、安全及导管留置时间长等特点已被广泛应用。但 PICC 随之也带来了许多并发症, 其中一个常见的并发症是导管相关性血栓形成。文献报道, PICC 相关性血栓形成的发生率为 2.47%~38.00%^[1]。血栓形成后大部分患者无明显症状, 其隐患不仅导致严重的并发症, 包括复发性上肢静脉血栓形成、静脉炎后综合征、深静脉血栓及肺栓塞等, 而且患者承受巨大的经济负担。肿瘤患者中 PICC 相关性血栓形成的概率为 2.0%~37.5%^[2]。本研究目的是探讨肿瘤患者 PICC 相关性血栓形成的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月在河北北方学院附属第一医院放疗科住院的经病理证实的初次置管、无血栓史、无心脑血管疾病、无糖尿病及血液病、同步放化疗的恶性肿瘤患者 207 例。本研究通过河

北北方学院附属第一医院伦理委员会审核及患者签署知情同意书。

207 例 PICC 置管患者, 年龄 20~72 岁, 中位年龄 50 岁, <50 岁 102 例, ≥50 岁 105 例; 男性 79 例, 女性 128 例; II B~III A 期 89 例, III B~IV A 期 118 例; 食管癌 30 例、肺癌 36 例、宫颈癌 87 例、鼻咽癌 35 例、下咽癌 19 例; 根治性同步放化疗 126 例, 术后同步放化疗 81 例; 对照组 174 例, 血栓组 33 例, 其中血栓发生部位在贵要静脉 11 例, 腋静脉 9 例, 锁骨下静脉 5 例, 发生在贵要静脉、腋静脉 4 例, 发生在腋、锁骨下静脉 3 例, 发生在贵要静脉、腋静脉及锁骨下静脉 1 例。

1.2 材料与方法

患者使用美国巴德公司生产的三向瓣膜式 PICC 管, 型号 7617405, 规格 4Fr, 连接正压无针密封输液接头, 型号 9907.20, 并统一采用 0.9% 生理盐水作为封管液体及 3M Tegaderm 敷贴。

具有 PICC 操作资质的副主任护师进行操作, 我们使用超声波引导下选择右侧贵要静脉穿刺和消毒隔离预防措施减少感染, PICC 导管尖端位置由胸部 X 线确认, 尖端位于上腔静脉内。

采集 PICC 置管前 1 天、静脉血栓形成后 1 天的空腹静脉血, 置入 9:1 的 10^9 mmol/L 柠檬酸钠抗凝

基金项目: 张家口市科学技术和地震局科学技术与发展计划自筹经费项目(1421129D)

通讯作者: 原娜, 主治医师, 硕士; 河北北方学院附属第一医院放疗科, 河北省张家口市桥西区长青路 36 号 (075000); E-mail: yuannuo1983@126.com

收稿日期: 2016-12-19; **修回日期:** 2017-01-17

管中,血液标本以 1500~2500r/min 离心 15min,分离血浆。D-Dimer 和 F1+2、TM 检测:采用奥地利 Anthos 公司的全自动酶联免疫分析仪,试剂均为上海江莱生物科技有限公司产品;PLT、WBC 检测:日本西斯美康 XA-5000 全自动流式血细胞计数仪;严格按照说明书操作。

1.3 同步放化疗情况

不同部位的肿瘤按中国医学科学院培训的靶区勾画,剂量符合 NCCN 指南要求。化疗:同步单药顺铂单周或含铂类三周方案。

1.4 静脉血栓确诊方法

确定静脉血栓的方法是根据患者的临床症状,经血管彩色多普勒超声确诊。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件,计数资料采用百分比描述,计量资料采用均数±标准差,按照资料不同分别采用 *t* 检验、卡方检验、方差分析和 Pearson 相关性分析,采用 Logistic 回归分析进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶性肿瘤 PICC 相关性血栓形成的发生率

207 例恶性肿瘤患者 PICC 相关性血栓形成的发生率为 15.9%(33/207)(Table 1)。

33 例发生 PICC 相关性血栓形成的患者中,发生在 PICC 置管后 2 周内 3 例(9.1%),发生在置管后 2~4 周 20 例(60.6%),发生在置管后 4~6 周 6 例(18.2%),发生在置管后 6 周以上 4 例(12.1%)。

2.2 恶性肿瘤 PICC 相关性血栓形成的相关因素

207 例恶性肿瘤患者 PICC 置管,其中 D-二聚体在无血栓组(174 例)水平为 0.656 ± 0.259 ,在血栓组(33 例)的水平为 0.784 ± 0.336 ,血栓组 D-二聚体明显高于对照组;F1+2 在无血栓组水平为 422.304 ± 103.665 ,在血栓组的水平为 523.609 ± 123.234 ,血栓组 F1+2 明显高于对照组;TM 在无血栓组水平为 4.733 ± 1.731 ,在血栓组中的水平为 6.806 ± 1.805 ,血栓组 TM 明显高于对照组。D-Dimer($r=0.429$)、F1+

2($r=0.644$)及 TM($r=0.401$)与 PICC 相关性血栓形成呈正相关性(Table 2)。

根据单因素分析结果,将 D-Dimer、F1+2、TM 进行多因素 Logistics 回归分析,差异有统计学意义($P<0.05$)(Table 3)。

3 讨论

PICC 相关性血栓形成是 PICC 常见并发症之一。据报道非肿瘤患者 PICC 相关性血栓形成中 50%以上无明显症状,20%~50%的患者存在症状而

Table 1 The related factors of PICC associated thrombosis in cancer patients

Clinical features	Non-thrombosis group(n=174)		Thrombosis group(n=33)		P
	Cases	%	Cases	%	
Age(years)					0.364
<50	89	51.1	13	39.4	
≥50	85	48.9	20	60.6	
Gender					0.875
Male	66	37.9	13	39.4	
Female	108	62.1	20	60.6	
Clinical stage					0.109
II B~III A	78	44.8	11	33.3	
III B~IV A	96	55.2	22	66.7	
Site of tumor					0.220
Esophagus cancer	21	12.1	9	27.3	
Lung cancer	29	16.7	7	21.2	
Cervical cancer	77	44.3	10	30.3	
Nasopharynx cancer	30	17.2	5	15.2	
Hypopharyngeal cancer	17	9.7	2	6.0	
Radiochemotherapy					0.078
Radical treatment	113	65.0	13	39.4	
Postoperation	61	35.0	20	60.6	

Table 2 Related factors on PICC associated thrombosis in cancer patients

Clinical features	Non-thrombosis group(n=174)	Thrombosis group (n=33)	P
D-Dimer(μg/ml)	0.656 ± 0.259	0.784 ± 0.336	<0.001
F1+2(pmol/l)	422.304 ± 103.665	523.609 ± 123.234	<0.001
TM(ng/ml)	4.733 ± 1.731	6.806 ± 1.805	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	182.224 ± 76.582	179.333 ± 78.430	0.843
WBC($\times 10^9/L$)	6.008 ± 2.103	5.936 ± 2.037	0.857

Table 3 Logistic regression analysis of PICC associated thrombosis in cancer patients

Index	β	SE	Wald	P	Exp(B)	95%CI
D-Dimer	1.927	0.803	5.759	0.016	6.869	1.424~33.148
F1+2	0.010	0.003	12.806	0.000	1.010	1.004~1.015
TM	0.584	0.154	14.451	0.000	1.794	1.327~2.425
Constant	-10.781	1.618	44.391	0.000	0.000	

未被确诊。曾报道恶性肿瘤是 PICC 导管相关性上肢深静脉血栓的一个独立危险因素, 活跃的恶性肿瘤可使其风险增加 18 倍^[3]。血栓与凝血因子的改变, 肿瘤细胞的低级别浸润引起血管内凝血, 肿瘤压迫引起的血液停滞有关。因此肿瘤患者 PICC 相关性血栓形成引起临床医师的广泛关注。Ahn 等^[4]回顾性研究 237 例 PICC 置管的肿瘤患者, 发现导管相关性血栓发生率为 15%, 研究进一步显示年龄、性别、肿瘤分期、放化疗情况、血小板及白细胞在血栓组与无血栓组的比较差异均无统计学意义。多因素回归分析还显示置管感染是 PICC 导管相关性血栓形成的危险因素。国内多数研究认为 PICC 留置期间固定贴膜更换频度、护士的无菌技术及规范操作可降低 PICC 穿刺部位的感染^[5-7]。本研究汲取多家研究的经验, 观察期间未发现一例感染。本研究发现置管后 2~4 周发生血栓概率高 (60.6%), 考虑同步化疗的时间有关, 尤其是输注顺铂药物需要适量水化, 长期大量液体的输注增加 PICC 导管对血管内壁的机械性损伤。

另外, PICC 置管术是有创操作, 可能造成血管壁的损伤, 是影响血栓形成的主要因素之一。近年来, 多数研究发现恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体 (D-Dimer) 异常升高, 发生 PICC 置管静脉血栓的概率增加, 此时进行血栓干预, 可降低上肢静脉血栓的发生率^[8,9]。Cihan 等^[10]研究表明, 血浆中血浆 D-二聚体和凝血酶原片段 1+2 (F1+2) 水平同时升高, 发生静脉血栓的风险增高 3.6 倍, 是血浆 D-二聚体水平升高的 2 倍, 是凝血酶原片段 1+2 升高的 1.8 倍, 两者升高可作为静脉血栓的独立风险因素。本研究 Logistic 回归分析显示, 血浆 D-二聚体、凝血酶原片段 1+2 是恶性肿瘤 PICC 相关性血栓形成独立危险因素, 提示血浆 D-二聚体、凝血酶原片段 1+2 的异常升高, 发生静脉血栓的概率增加。薛晔霞^[11]研究糖尿病血管病变时, 发现血栓调节蛋白、血浆 D-二聚体水平的升高与糖尿病血管病变的损伤程度呈正相关, 认为血栓调节蛋白、血浆 D-二聚体均可反映体内高凝状态。本研究发现, 207 例 PICC 置管的肿瘤患者, 多因素 Logistics 回归分析显示, 血栓调节蛋白也是恶性肿瘤 PICC 相关性血栓形成的独立危险因素。进一步提示恶性肿瘤 PICC 置管术后, 血浆 D-二聚体、凝血酶原片段 1+2 及血栓调节蛋白水平的

异常升高, 加大静脉血栓发生的概率, 有望作为恶性肿瘤 PICC 相关性血栓形成的预测指标。

综上所述, 恶性肿瘤 PICC 置管术后, 血浆 D-二聚体、凝血酶原片段 1+2 及血栓调节蛋白的异常升高, 对导管相关性静脉血栓的早期诊断可能具有一定的临床价值。但因本研究病例数量有限, 如何寻找一个可靠的预测参考值仍需大量数据的研究。

参考文献:

- [1] Rosen T, Chang B, Kaufman M, et al. Emergency department diagnosis of upper extremity deep venous thrombosis using bedside ultrasonography[J]. Crit Ultrasound J, 2012, 4(1):4.
- [2] Amerasekera SS, Jones CM, Patel R, et al. Imaging of the complications of peripherally inserted central catheters [J]. Clin Radiol, 2009, 64(8):832-840.
- [3] Flinterman LE, Van Der Meer FJ, Rosendaal FR, et al. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(8):1262-1266.
- [4] Ahn DH, Ilim HB, Wang DH, et al. Upper extremity venous thrombosis in patients with cancer with peripherally inserted central venous catheters: a retrospective analysis of risk factors[J]. J Oncol Pract, 2013, 9(1):e8-e12.
- [5] Zeng DF, Li XX, Yang WQ, et al. Logistic regression analysis of related factors on PICC[J]. Nursing Practice and Research, 2012, 19(9):4-6. [曾登芬, 李希西, 杨文群, 等. 留置 PICC 影响因素的 Logistic 回归分析[J]. 护理实践与研究, 2012, 19(9):4-6.]
- [6] Chen L, Yu CH, Li JY, et al. Retrospective analysis of peripherally inserted central catheter-related vein thrombosis in lung cancer patients[J]. Chin J Lung Cancer, 2015, 9(18):549-553. [陈林, 余春华, 李俊英, 等. 肺癌患者 PICC 相关静脉血栓的回顾性分析[J]. 中国肺癌杂志, 2015, 9(18):549-553.]
- [7] Fu Y, Yu CH, Tang H, et al. The clinical analysis on PICC-related thrombosis in cancer patients [J]. Sichuan Medical Journal, 2014, 1(35):121-123. [符琰, 余春华, 汤辉, 等. 恶性肿瘤患者 PICC 相关性血栓的临床分析[J]. 四川医学, 2014, 1(35):121-123.]
- [8] Yang J, Jiang LM. Correlative study on the deep vein thrombosis in malignant tumor patients with PICC and D-dimer [J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2014, 9(6):100-102. [杨俊, 蒋雷鸣. 恶性肿瘤患者 PICC 置管静脉血栓形成与 D-2 聚体相关性研究[J]. 中医临床研究, 2014, 9(6):100-102.]
- [9] Zhao SS, Wang H, Li L, et al. The influence of PICC on plasma D-dimer level in cancer patients [J]. Modern Oncology, 2016, 20(24):3273-3276. [赵爽爽, 王辉, 李莉, 等. PICC 对恶性肿瘤患者血浆 D-二聚体水平的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 20(24):3273-3276.]
- [10] Cihan AY, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(25):4124-4129.
- [11] Xue YH, Wang W, Liu Y. Correlations of blood clots regulatory proteins and D-dimer and diabetic microangiopathy [J]. Guide of China Medicine, 2015, 1(13):13-16. [薛晔霞, 王玮, 刘岩. 血栓调节蛋白和 D-二聚体与糖尿病微血管病变的相关性研究[J]. 中国医药指南, 2015, 1(13):13-16.]