

预防性应用抗凝药物对乳腺癌 PICC 相关性血栓形成的影响

杨 佳¹, 王梅林^{2*}, 陈晓琳², 陈建存¹, 李 楠¹, 许红梅², 王雁林², 苏鑫阳²

(1. 滨州医学院 山东滨州 256600; 2. 滨州医学院附属医院)

【摘要】目的:通过检测乳腺癌经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)患者不同时间血浆组织因子(TF)、组织因子途径抑制物(TFPI-1)、TF/TFPI-1 及血小板(PLT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原(FIB)变化水平,探讨应用抗凝药物的最佳时机,通过监测静脉血流速度和血栓,评估抗凝治疗在 PICC 相关性血栓防治中的作用。方法:将 120 例乳腺癌 PICC 置管患者按病区分为观察组和对照组各 60 例,对照组患者未应用任何抗凝药物,观察组患者 PICC 置管后 6 h 内遵医嘱给予腹部皮下注射,1 次/d,连续 3 d。观察两组实验室指标及血栓发生情况。结果:两组患者置管 3 d 检测 TF、TFPI-1、TF/TFPI-1 及 PLT、FIB 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组 PICC 相关性血栓发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论:PICC 相关性血栓抗凝治疗的最佳时间是置管后 1~14 d;PICC 置管后预防性应用那屈肝素钙,可降低乳腺癌患者 PICC 相关性血栓发生率。

【关键词】经外周静脉置入中心静脉导管;乳腺癌;抗凝药物;组织因子;组织因子抑制物-1;血栓

中图分类号:R473.73 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1006-7256.2018.08.012 文章编号:1006-7256(2018)08-0030-03

经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)是指经外周插管的中心静脉导管,适用于需要长期静脉输液、胃肠外营养、输注刺激性药物及缺乏外周静脉通道的患者^[1]。已证实留置 PICC 是上肢血栓形成的主要危险因素^[2]。目前,临床关于 PICC 相关性血栓的抗凝治疗应用时间不统一,国内外无相关的抗凝治疗指南,抗凝治疗在 PICC 相关性血栓防治中的应用缺乏实验性的证据支持^[3-4]。本研究应用那屈肝素钙注射液对 PICC 置管乳腺癌术后患者实施早期抗凝治疗,探讨应用抗凝药物的最佳时机。评估抗凝治疗对 PICC 相关性血栓的预防效果,从而指导临床实践。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 7 月~2017 年 4 月某市三级甲等医院两个病区需行 PICC 置管的乳腺癌患者 120 例,均为女性。纳入标准:年龄 18~60 岁,首次置入 PICC 的肿瘤患者;一次性置管成功;患者能耐受彩超检查。排除标准:有穿刺部位感染史、放疗史及外伤史者;有血管外科手术史、上腔静脉综合征史及出血性疾病史等患者;凝血功能异常者、糖尿病及肾功能不全者。将患者按病区分为观察组和对照组各 60 例。观察组年龄(46.36 ± 7.52)岁,其中 <30 岁 8 例,30~45 岁 21 例,46~60 岁 31 例;手术方式:乳腺癌根治术 6 例,乳腺癌改良根治术 40 例,保留乳房的乳腺癌切除术 14 例;PICC 置管肢体:右侧上肢 28 例,左侧上肢 32 例;PICC 置入静脉:贵要静脉 48 例,肘正中静脉 7 例,头静脉 5 例;PICC 管体内位置:第 5~6 肋 5 例,第 6~7 肋 38 例,第 7~8 肋 17 例。对照组年龄(48.97 ± 8.91)岁,其中 <30 岁 6 例,30~45 岁 25 例,46~60 岁 29 例;手术方式:乳腺癌根治术 5 例,乳腺癌改良根治术 43 例,保留乳房的乳腺癌切除术 12 例;PICC 置管肢体:右侧上

肢 31 例,左侧上肢 29 例;PICC 置入静脉:贵要静脉 51 例,肘正中静脉 4 例,头静脉 5 例;PICC 体内位置:第 5~6 肋 6 例,第 6~7 肋 40 例,第 7~8 肋 14 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准,患者均知情同意,自愿参与本研究。

1.2 方法 对照组未应用任何抗凝药物。观察组 PICC 置管后 6 h 内遵医嘱给予腹部皮下注射,1 次/d,连续 3 d。①仪器设备:PICC 导管:均采用三向瓣膜式 PICC(型号 7717405,4Fr,美国 BD 公司)。抗凝药物:那屈肝素钙注射液 4100 IU(葛兰素史克有限公司)皮下注射。仪器设备:使用 DC-8 彩色多普勒超声机(GE 公司),探头频率 14~16 MHz;全自动血液凝固分析仪。ELISA 试剂盒:厦门慧嘉科技生物有限公司。②质量控制。PICC 穿刺及维护:由取得 PICC 置管资格证的专业技术人员统一置管并给予统一导管维护。实验操作:所有操作均由一人在标准实验室条件下进行。超声操作:研究全程由同 1 名人员进行彩超监测。③标本采集及检测。标本采集:在规定时间内抽取清晨空腹血 2 ml 放置抗凝管中,经 3000 转/min 离心 15 min 后,留取上层血浆 1 ml 置 EP 管冻存在 -80 ℃超低温冰箱备用。标本检测:ELISA 法检测血浆中组织因子(TF)、组织因子途径抑制物(TFPI-1)浓度;全自动血液凝固分析仪测定血小板(PLT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原(FIB)含量。④血栓监测。沿 PICC 导管走形观察静脉管径大小,管腔内有无低回声光点充填,有无血流信号。

1.3 评价指标 实验室指标:检测两组患者血液中 TF、TFPI-1 浓度及 PLT、APTT、PT、FIB 含量。血栓诊断标准:血管腔不能被压迫;管腔内出现实质性回声;管腔内血流信号充盈缺损。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件分析数据。计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验、重复测量方差分析或非参数检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组 PICC 置管前后 TF、TFPI-1、TF/TFPI-1 比较 见表 1。

[基金项目] 2015 年度山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:2015WS0489);滨州医学院附属医院护理科研资助项目(编号:BYFYHL-201501)。

* 通信作者

表 1 两组 PICC 置管前后 TF、TFPI-1、TF/TFPI-1 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	置管前	置管 3 d	置管 2 周	置管 1 个月	F 值	P 值
观察组	60						
TF (ng/L)		304.28 ± 84.62	272.10 ± 58.18 *	328.37 ± 49.36	365.15 ± 74.19	81.362	<0.05
TFPI-1 (μg/L)		98.85 ± 15.42	95.08 ± 19.99 *	109.19 ± 21.33	115.21 ± 17.99	39.922	<0.05
TF/TFPI-1 (×10 ⁻³)		3.08 ± 5.49	2.86 ± 2.91 *	3.01 ± 2.31	3.17 ± 4.12	39.469	<0.05
对照组	60						
TF (ng/L)		310.90 ± 73.32	323.86 ± 55.70	330.38 ± 62.12	356.80 ± 58.03	79.264	<0.05
TFPI-1 (μg/L)		105.28 ± 29.69	107.65 ± 26.20	119.71 ± 32.21	112.81 ± 16.71	43.624	<0.05
TF/TFPI-1 (×10 ⁻³)		2.95 ± 2.47	3.01 ± 2.13	3.04 ± 1.93	3.16 ± 3.47	40.362	<0.05

注:与对照组比较, * P < 0.05

2.2 两组 TF、TFPI-1 估算边际均值 见图 1, 2。

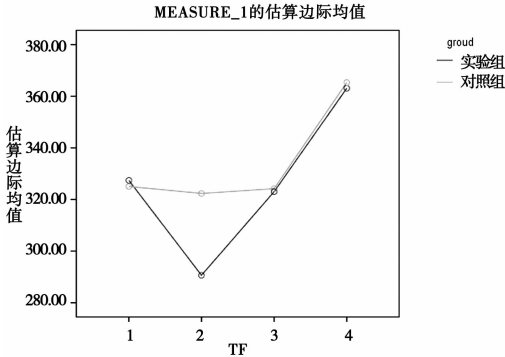


图 1 两组 TF 估算边际均值

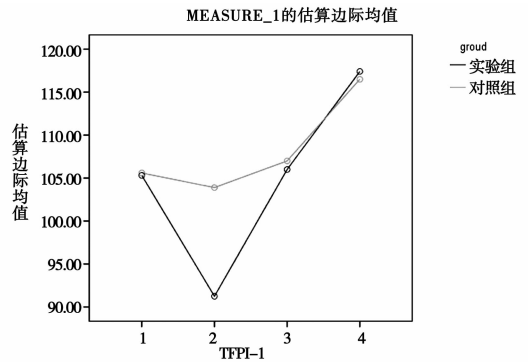


图 2 两组 TFPI-1 估算边际均值

2.3 两组 PICC 置管前后血常规及凝血指标比较 见表 2。

表 2 两组 PICC 置管前后血常规及凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	置管前	置管 3 d	置管 2 周	置管 1 个月	F 值	P 值
观察组	60						
PLT (×10 ⁹ /L)		260.80 ± 57.39	222.10 ± 31.20 *	279.43 ± 66.14	289.34 ± 69.16	66.273	<0.05
APTT (s)		27.78 ± 0.67	28.97 ± 0.54	26.13 ± 0.72	27.78 ± 0.67	34.866	>0.05
PT (s)		12.32 ± 0.17	11.61 ± 0.28	12.42 ± 0.19	11.75 ± 0.16	35.376	>0.05
FIB (g/L)		2.5 ± 0.06	2.1 ± 0.02 *	2.8 ± 0.10	2.9 ± 0.09	41.436	<0.05
对照组	60						
PLT (×10 ⁹ /L)		266.60 ± 60.62	270.80 ± 57.37	279.23 ± 65.59	291.23 ± 71.38	69.467	<0.05
APTT (s)		28.72 ± 0.87	27.35 ± 0.19	28.55 ± 0.23	27.52 ± 0.39	38.481	>0.05
PT (s)		11.83 ± 0.12	12.63 ± 0.32	13.45 ± 0.17	13.79 ± 0.23	32.763	>0.05
FIB (g/L)		2.4 ± 0.04	2.6 ± 0.08	2.8 ± 0.05	3.0 ± 0.04	43.225	<0.05

注:与对照组同期比较, * P < 0.05

2.4 两组 PICC 相关性血栓发生率比较 见表 3。

表 3 两组 PICC 相关性血栓发生率比较(例)

组别	n	置管 3 d		置管 2 周		置管 1 个月		发生率 (%)	
		血栓 1	血栓 2	血栓 1	血栓 2	血栓 1	血栓 2	血栓 1	血栓 2
观察组	60	0	0	1	1	0	0	1.6	1.6
对照组	60	2	2	3	1	1	1	10.0	6.6
χ ² 值								1.962	1.542
P 值								<0.05	<0.05

注:血栓 1 - 彩色多普勒超声检查确诊血栓形成;血栓 2 - 有 PICC 上肢静脉血栓症状,但彩色多普勒超声检查未确诊的血栓形成

3 讨论

3.1 PICC 相关性血栓研究现状 据报道,有症状的 PICC 相关性上肢静脉血栓形成发生率为 1.9% ~ 15%^[5-6]。上肢静脉血栓形成有发生肺栓塞的严重风险,有症状的血栓肺栓塞发生率从 3.8% 升至 15.0%^[7]。Shi Y 等^[8]报道,PICC 相关性静脉血栓发生时间为(12.4 ± 11.0)d。Walshe LJ 等^[9]研究发现,PICC 置管后第 1 周血栓发生率为 70%,第 2 周为 30%。因此,PICC 置管后 1 ~ 14 d 是血栓的高发期,在此期间加强对万方数据

PICC 导管护理尤为重要。

3.2 评估 PICC 相关性血栓指标分析 TF 是外源性和内源性凝血的生理性始动因子^[10]。TFPI-1 作为 TF 的生理抑制剂,可调节 TF 的活性。TF/TFPI-1 是一个重要凝血指标,可以评估机体的凝血功能。本研究结果表明,PICC 置管后 1 个月两组 TF、TFPI-1 及 TF/TFPI-1 水平明显高于置管前(P < 0.05),与相关研究结果^[11]一致,PICC 置管肿瘤患者化疗后血浆中 TF 的表达水平明显增高。导致这一结果可能是化疗药物的使用损伤血管内皮细胞,杀死癌细胞的同时造成 TF 释放到血液中,增加血液的凝固性,导致机体发生血栓。PICC 置管 3 d,两组 TF、TFPI-1 及 TF/TFPI-1 水平比较差异有统计学意义(P < 0.05),应用抗凝药物后 TF、TFPI-1 及 TF/TFPI-1 水平降低,与邹丽芳等^[12]的研究一致,患者应用低分子肝素后血浆 TF 含量明显降低。PLT 计数主要反映出血倾向和止血能力。活化 APTT 属内源性凝血功能指标。PT 可反映外源性凝血系统功能的筛选试验。血浆 FIB 是凝血酶的基物反应血浆高凝状态的敏感指标。本研究结果表明,置管 3 d 两组 PLT、FIB 比较差

异有统计学意义($P < 0.05$),这与相关研究^[13-14]结果一致,静脉血栓栓塞症抗凝治疗后 PLT、FIB 降低。PICC 置管后 1 个月 PLT、FIB 升高,与肿瘤细胞分泌 PLT 凝集活性因子,促进 PLT 在肿瘤细胞表面粘附、聚集,激化凝血酶原有关。有研究证实,FIB 与肿瘤的复发和转移有关^[15]。美国国家综合癌症网指南提倡对无禁忌证的肿瘤患者提供抗凝治疗不仅预防血栓形成,可减少肿瘤的转移和复发^[16]。

3.3 预防性抗凝治疗对 PICC 相关性血栓的影响 研究发现,口服小剂量阿司匹林可降低 PICC 肿瘤患者堵管发生率,但未证实能否降低 PICC 血栓发生率^[17]。Ahn DH 等^[18-19]研究发现,抗凝血剂或抗血小板药物可直观降低肺动脉导管中血栓形成。Paauw J 等^[20]采用超声监测对 PICC 患者的前瞻性研究发现,抗凝剂的预防剂量与血栓发生率大幅度下降有关(61.9%/22.9%)。本研究结果表明,发生血栓主要集中在 PICC 置管后 1~14 d,对照组血栓发生率高于观察组($P < 0.05$)。根据血栓的高发时间确定抗凝药物应用的最佳时机是置管后 1~14 d,在此时间内应用抗凝药物可降低血栓发生率。本研究使用抗凝药物患者血栓总发生率明显低于未使用抗凝药物患者($P < 0.05$),这与 Paauw J 等^[20]的研究结果一致。乳腺癌患者因肿瘤本身使血液处于高凝状态,加之 PICC 置管的侵入性操作使上肢处于高凝状态,因此,PICC 置管后的预防性抗凝治疗十分必要。

综上所述,乳腺癌行 PICC 置管患者应用抗凝药物后血浆 TF、TFPI-1、TF/TFPI-1、PLT 和 FIB 水平降低,血栓发生率也降低。表明 PICC 的抗凝治疗最佳时间是血栓易发生的高危时间,即置管后 1~14 d。该结论为临床指导 PICC 患者预防上肢静脉血栓提供了理论依据。因本研究中观察的例数和抗凝治疗时间有限,是否有其他的方法预防导管相关性血栓,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Zhang X, Huang JJ, Xia Y, et al. High risk of deep vein thrombosis associated with peripherally inserted central catheters in lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (23) : 35404 - 35411.
- [2] Ong B, Catchpole I, Hetherington R, et al. Peripherally inserted central catheters and upper extremity deep vein thrombosis [J]. *Australas Radiol*, 2006, 50 (5) : 451 - 454.
- [3] Wilson JD, Alred SC. Does Prophylactic Anticoagulation Prevent PICC-related Upper Extremity Venous Thrombosis A Case-Control Study [J]. *J Infus Nurs*, 2014, 37 (5) : 381 - 385.
- [4] Marnejon T, Angelo D, Abu Adbou A, et al. Risk factor for upper extremity venous thrombosis associated with peripherally inserted central venous catheters [J]. *J Vasc Access*, 2012, 13 (2) : 231 - 238.
- [5] 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.
- [6] Stokowski G, Steele D, Wilson D. The use of ultrasound to improve practice and reduce complication rates in peripherally inserted central catheter insertions [J]. *J Infus Nurs*, 2009, 32 (3) : 145 - 155.
- [7] Fletcher J, Stetler W, Wilson T. The clinical significance of peripherally inserted central venous catheter - related deep vein thrombosis [J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15 (3) : 454 - 460.
- [8] Shi Y, Wen L, Zhou Y, et al. Thrombotic risk factors in patients undergoing chemotherapy via peripherally inserted central catheter [J]. *Int Med Res*, 2014, 42 : 863 - 869.
- [9] Walshe LJ, Malak SK, Eagan J, et al. Complication rates among cancer patients with peripherally inserted central catheters [J]. *Journal of Critical Care*, 2002, 20 (15) : 3276 - 3281.
- [10] Mackman N, Taubman M. Tissue factor: present, and future [J]. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2009, 29 (12) : 1986 - 1988.
- [11] 梁良,王梅林,王庆华,等. 组织因子监测在预防癌症病人 PICC 静脉血栓中的应用观察 [J]. *护理研究*, 2017, 31 (19) : 2321 - 2324.
- [12] 邹丽芳,姚一芸,程毅敏,等. 恶性肿瘤病人抗凝治疗前后止血功能的改变 [J]. *血栓与止血学*, 2011, 17 (2) : 69 - 72.
- [13] 刘媛. 静脉血栓栓塞症抗凝治疗后 D-二聚体升高的 8 例病例分析 [D]. 大连:大连医科大学, 2014.
- [14] Gorog DA, Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology: unfulfilled expectations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (21) : 2115 - 2129.
- [15] Yamashita H, Kitayama J, Taguri M, et al. Effect of preoperative hyper-FIB-rinogenemia on recurrence of colorectal cancer without a systemic inflammatory response [J]. *World J Surg*, 2009, 33 (6) : 1298 - 1305.
- [16] Cavaliere L. Thromboprophylaxis in ambulatory lung cancer treatment [J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2013, 17 (1) : 74 - 79.
- [17] 马丽丽. 阿司匹林对 PICC 肿瘤病人血液流变学及纤维蛋白鞘相关导管功能障碍的影响 [D]. 长沙:中南大学, 2014.
- [18] Ahn DH, Illum HB, Wang DH, et al. PICC associated thrombosis in cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 : 15.
- [19] Akl EA, Vasireddi SR, Gunucula S, et al. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 13 (4) : 64 - 68.
- [20] Paauw J, Borders H, Ingalls N, et al. The incidence of PICC line-associated thrombosis with and without the use of prophylactic anticoagulants [J]. *J Parenter Enter Nutr*, 2008, 32 (4) : 443 - 447.