

• 基础护理 •

肺癌初治患者 PICC 相关静脉血栓前状态血液指标变化研究

陈林, 谭小波, 鄢秀英

摘要:目的 探索肺癌初治患者 PICC 早期纤维蛋白原(FIB 值)及 D-2 聚体变化趋势,为防范 PICC 相关静脉血栓提供参考。方法 对行 PICC 化疗的 92 例肺癌初治患者,于 PICC 置管前 1 天、置管后第 3 天、第 14 天检测 FIB、D-2 聚体及行置管肢体彩超血栓筛查;研究期间每天观察置管肢体症状。**结果** PICC 第 14 天,92 例中 10 例发生 PICC 相关静脉血栓,占 10.87%;未发生 PICC 相关静脉血栓 82 例患者的 FIB、D-2 聚体在 3 个时间点呈中间高、两端低的变化趋势(均 $P < 0.05$),发生 PICC 相关静脉血栓的 10 例患者 FIB、D-2 聚体值呈直线上升趋势(均 $P < 0.05$)。**结论** 肺癌初治患者在 PICC 后第 3 天 FIB 和 D-2 聚体均显著升高,之后如持续上升,应高度警惕 PICC 相关静脉血栓的发生。

关键词: 肺癌; 化疗; PICC; 静脉血栓; 纤维蛋白原; D-2 聚体; 血栓前状态

中图分类号: R472.9 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2019.12.046

Changes of hematologic parameters during prethrombotic state of peripherally inserted central catheter associated thrombosis in newly diagnosed lung cancer patients Chen Lin, Tan Xiaobo, Yan Xiuying. Lung Cancer Treatment Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China

Abstract: Objective To explore the changes of plasma fibrinogen and D-dimer during early insertion of peripherally inserted central catheter (PICC) in newly diagnosed lung cancer patients, and to provide reference for preventing PICC-associated thrombosis.

Methods The values of plasma fibrinogen and D-dimer were measured at 1 day before insertion of PICC, and at the 3rd and 14th day after PICC insertion in 92 lung cancer patients who received first-cycle chemotherapy, and Doppler ultrasound was also performed to detect venous thrombosis at the same time. Symptoms of the extremity were observed every day during the study period. **Results** Ten patients developed PICC-associated thrombosis, accounting for 10.87% at the 14th day after PICC insertion. The values of plasma fibrinogen and D-dimer in those without PICC-associated venous thrombosis were increased at the 3rd day and decreased at the 14th day ($P < 0.05$ for all), whereas those in patients with PICC-associated thrombosis were linearly increased ($P < 0.05$ for all). **Conclusion** The values of plasma fibrinogen and D-dimer in patients with lung cancer receiving first-cycle chemotherapy are significantly increased on the 3rd day after PICC catheterization, and we need to be highly vigilant to perceive PICC-associated venous thrombosis if they continue to increase after the 3rd day.

Key words: lung cancer; chemotherapy; peripherally inserted central catheter; venous thrombosis; fibrinogen; D-dimer; prethrombotic state

肺癌是我国发病率及病死率居首位的恶性肿瘤^[1],化疗仍是目前治疗肺癌最为有效的方法之一。经外周静脉置入中心静脉导管(PICC)是肺癌患者化疗重要的静脉通路。但由于肺癌患者多伴有凝血机制异常^[2],血液多处于血栓前状态(即血液高凝状态),易发生 PICC 相关静脉血栓,影响患者的治疗。有研究显示,在 PICC 置入后 72 h 内就有纤维蛋白鞘的形成^[3];PICC 相关血栓发生的平均时间在置管后 2 周左右^[4-5]。为了探索 PICC 血栓前状态相关凝血纤溶指标变化趋势,早识别、早预防静脉血栓,笔者对肺癌初治患者安置 PICC 前 1 天,置管后第 3 天及第 14 天的相关凝血指标进行动态监测,结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 6 月在

我科首次置入 PICC 的初治肺癌患者。纳入标准:经病理组织学检查确诊为肺鳞癌:TNM 分期为 II 期($T_1 \sim 2N_1M_0$)或 III 期($T_3N_0M_0, T_{1 \sim 3}N_1M_0$);年龄 ≤ 60 岁;无 PICC 置入禁忌证,首次并同意置入 PICC;置管过程顺利,无反复送管情况;无血栓病史及其他慢性疾病(如糖尿病、高血压等);征得患者及家属同意,能够在本院接受本周期的全部治疗。排除标准:PICC 导管置入位置未达到上腔静脉下 1/3 处的患者;病情危重不能完成本研究的患者;研究期间 PICC 发生脱落、移位、破损等其他 PICC 并发症的患者。剔除标准:PICC 相关静脉血栓为继发症状;研究期间发生其他 PICC 相关并发症;带管期间 PICC 自我管理依从性差,未执行 PICC 相关注意事项者;研究期间发生非 PICC 静脉血栓或接受抗凝治疗者;各种原因导致数据资料不全者。按上述标准共纳入 100 例,最终完成全程观察患者 92 例,男 69 例,女 23 例;年龄 46~60 岁,中位年龄 53 岁;病理诊断均为肺鳞癌;TNM 分期为 II 期 38 例,III 期 54 例。手术情况:86 例已手术,6 例患者尚未实施手术。均为首次化疗,

作者单位:四川大学华西医院肺癌中心(四川 成都, 610000)

陈林:男,硕士,护师

通信作者:鄢秀英,467785387@qq.com

收稿:2018-12-04;修回:2019-02-15

化疗方案为吉西他滨+顺铂 74 例,紫杉醇+顺铂 18 例。脱落的 8 例患者中, PICC 移位 1 例,资料不全 3 例,带管期间自我管理依从性差 3 例,非 PICC 相关下肢静脉血栓 1 例。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集及 PICC 置入方法 患者入组后完成年龄、性别、治疗方案等资料的收集;然后由专人选择患者右侧贵要静脉行超声引导下改良赛丁格技术置管。选用巴德 4Fr 三向瓣膜 PICC。置入 PICC 后常规拍摄胸部 X 线片以确定导管尖端位置在上腔静脉中下 1/3 处。记录患者穿刺肢体、置入长度、穿刺过程是否顺利等。

1.2.2 观察时间及内容 全程观察时间为 PICC 置管前 1 天至 PICC 置管后第 14 天。置管肢体观察:每日观察置管肢体有无疼痛、肿胀、臂围增加等 PICC 静脉血栓疑似症状(疼痛、肿胀症状通过询问患者了解,置管肢体臂围用软尺测量),血栓形成相关检查:依据 PICC 置入后 1~3 d 就有纤维蛋白鞘形成^[3],而纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)和 D-2 聚体在第 4 天和第 7 天的变化无明显差别^[6]的报道,设定于患者置管前 1 天、第 3 天、第 14 天进行 FIB、D-2 聚体检测,同时对置管肢体行彩超血栓筛查。若在观察期间患者出现 PICC 静脉血栓疑似症状,则立即进行 FIB、D-2 聚体检测及彩超血栓筛查。如果研究期间筛查出血栓,则立即按照相关规范进行处理。如果患者在观察期间出院,则每日通过电话询问患者置管肢体相关症状及 PICC 自我管理情况,并通过微信图片或视频了解患者每日 PICC 置管肢体情况;同时提醒患者按照规定的时间节点前往我科进行 FIB、D-2 聚体检测及彩超血栓筛查。

1.2.3 统计学方法 数据采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,行单因素重复测量的方差分析。球形假设情况:FIB 值,发生血栓组的数据满足球形假设,直接行单因素重复测量的方差分析;未发生血栓组未满足球形假设,行 Huynh-Feldt 方法校正后再计算。D-2 聚体,两组均未满足球形假设,均行 Greenhouse-geisser 方法校正后再计算。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 肺癌 PICC 化疗患者研究期间静脉血栓发生情况 92 例中 10 例发生 PICC 相关静脉血栓,占 10.87%;10 例中 3 例有症状,其中 2 例为置管肢体肿胀,1 例为置管肢体疼痛;发生时间分别为置管后的第 6、10、12 天;7 例无症状,均于第 14 天行床旁彩超血栓筛查发现。

2.2 肺癌 PICC 化疗患者血栓前状态相关凝血指标变化情况

2.2.1 FIB 变化情况 发生 PICC 相关静脉血栓与未发生患者不同置管时间 FIB 变化情况,见表 1、图 1。

表 1 发生 PICC 相关静脉血栓与否患者不同

| 血栓 | 例数 | 时间点 FIB 值变化情况 | | | F | P |
|-----|----|---------------|-----------|-----------|-------|-------|
| | | 置管前 1 天 | 置管后第 3 天 | 置管后第 14 天 | | |
| 未发生 | 82 | 3.42±0.69 | 3.72±0.80 | 3.57±0.87 | 4.923 | 0.010 |
| 发生 | 10 | 3.62±0.84 | 4.21±1.04 | 4.64±1.13 | 4.189 | 0.032 |

注:两两比较,未发生血栓组,置管前 1 天与置管后第 3 天比较, $P<0.05$;发生血栓组,置管前 1 天与置管后第 3 天、第 14 天比较,均 $P<0.05$ 。

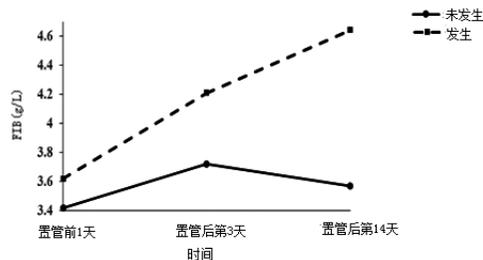


图 1 发生 PICC 相关静脉血栓与否患者 FIB 值变化趋势

2.2.2 D-2 聚体变化情况 发生 PICC 相关静脉血栓与未发生患者不同置管时间 D-2 聚体变化情况,见表 2、图 2。

表 2 发生 PICC 相关静脉血栓与否患者不同置管

| 血栓 | 例数 | 时间 D-2 聚体变化情况 | | | F | P |
|-----|----|---------------|-----------|-----------|--------|-------|
| | | 置管前 1 天 | 置管后第 3 天 | 置管后第 14 天 | | |
| 未发生 | 82 | 0.36±0.04 | 0.48±0.33 | 0.42±0.04 | 5.638 | 0.004 |
| 发生 | 10 | 0.32±0.06 | 0.39±0.06 | 0.54±0.20 | 12.390 | 0.000 |

注:两两比较,未发生血栓组,置管后第 3 天与置管前 1 天、置管后第 14 天比较,均 $P<0.05$;发生血栓组,不同时间点比较,均 $P<0.05$ 。

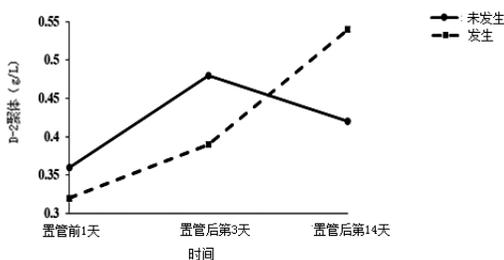


图 2 发生 PICC 相关静脉血栓与否患者 D-2 聚体变化趋势

3 讨论

血栓前状态,一般表现为相关凝血因子含量增多或功能亢进,是多种因素引起止血、凝血和抗凝系统失调的病理生理过程^[7],其中 FIB 和 D-2 聚体是比较可靠检测患者血栓前状态的标志物^[8]。而肿瘤患者多有凝血功能异常,有研究提示肺癌是好发静脉血栓的常见肿瘤之一^[9-10],故肿瘤患者 PICC 相关静脉血栓也高于其他疾病的患者。

本研究结果显示,有症状 PICC 相关静脉血栓发生率为 3.26%,无症状的 PICC 静脉血栓发生率为

7.61%, 无症状的 PICC 静脉血栓发生率高于有症状 PICC 血栓发生率, 这与有关调查结果相似^[11-12]。提示在识别 PICC 静脉血栓时, 仅通过相关症状观察只能识别出部分患者。所以在 PICC 好发期间, 在严密观察 PICC 静脉血栓疑似症状同时, 对患者进行必要的血管彩超血栓筛查, 有助于 PICC 静脉血栓识别。有研究指出, 当 FIB 值持续高于正常水平时, 常提示患者机体可能处于高凝状态^[8,13], 血栓形成的风险也会随之增加。而在本研究中, 两组患者置管第 3 天 FIB 值均高于置管前 1 天。在 PICC 置管过程中不可避免地造成对血管损伤和置管肢体血流状态影响, 进而激活凝血系统, FIB 值也随之升高, 故在置管后第 3 天的 FIB 值相较于置管前有所升高; 但在临床上, 护理人员及患者可以通过一系列的物理措施(热敷、置管肢体适当活动)来降低 PICC 相关静脉血栓发生的可能。随着带管时间增加, 受损伤的血管内膜恢复, 导管被结缔组织包裹, 导管对血管的刺激会随之减弱, 血流状态趋于正常, 故而在置管后的第 3 天至第 14 天期间, 未发生血栓组 FIB 逐渐降低。FIB 是反映凝血功能状态的指标, 血浆中的 FIB 的含量与静脉血栓发生风险呈正相关^[8], 因此发生血栓的 10 例患者在第 14 天的 FIB 继续升高至(4.64±1.13)g/L。有针对肺癌患者的一项调查显示, FIB 值>4 g/L 的患者的 PICC 静脉血栓发生率更高^[14]。因此, 当肺癌患者在 PICC 前 2 周, 如果 FIB 值持续高于 4 g/L, 则提示 PICC 患者可能处于血栓前状态, 应警惕 PICC 相关静脉血栓的发生。D-2 聚体来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块, 主要反映纤维蛋白溶解功能^[15], D-2 聚体的增高表明机体凝血系统和纤溶系统均被激活。在本研究中, 两组患者在置管后第 3 天 D-2 聚体均升高, PICC 穿刺过程伴随着血管的损伤, 人体凝血系统被激活的同时, 纤溶系统也被激活, 故而 D-2 聚体随之升高。在置管后第 14 天, 未发生血栓组 D-2 聚体逐渐降低, 而发生血栓组反而继续升高。王朝阳等^[16]研究显示, D-2 聚体升高等可能是静脉血栓高发因素; 肿瘤患者 D-2 聚体水平升高, 则 VTE 发生风险也随之升高^[17]; 故发生血栓组 D-2 聚体水平在 3 个时间点持续升高。但胡小涛等^[18]认为临床中仅凭认为 D-2 聚体水平升高来确诊血栓则可能出现假阳性结果; 同时也有研究 D-2 聚体为静脉血栓提供了一个敏感、有效的检查方法^[19], 其阴性的价值远远大于阳性价值, 其用于排除诊断更有意义。因此, 合理的监测 D-2 聚体有助于 PICC 相关静脉血栓的诊断。

4 小结

本研究结果显示, 肺癌患者在置管早期, 因 PICC 置管操作以及 PICC 本身会对凝血系统造成一定影响, FIB 值及 D-2 聚体均会有一定程度的升高。但如果在置管第 3 天后, 患者 FIB 值及 D-2 聚体继续升高, 则提示机体可能处于血栓前状态, 应警惕 PICC

相关静脉血栓的发生。因此, 对于 PICC 的肺癌患者, 应动态监测患者的凝血相关指标(FIB 值及 D-2 聚体), 同时行置管肢体的彩色多普勒超声检查, 以及及早预防和识别 PICC 相关静脉血栓的发生。

参考文献:

- [1] Chen W Q, Sun K S, Zheng R S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1-12.
- [2] 马军, 吴一龙, 秦叔逵, 等. 中国肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南(2015 版) [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(11): 907-920.
- [3] 曹莉萍, 闫伟娜. PICC 导管纤维蛋白鞘形成机制和堵管再通方法的研究进展 [J]. 护理研究, 2017, 31(31): 3912-3914.
- [4] Yi X L, Chen J, Li J, et al. Risk factors associated with PICC-related upper extremity venous thrombosis in cancer patients [J]. J Clin Nurs, 2014, 23(5-6): 837-843.
- [5] 张丽, 陆箴琦, 陆海燕, 等. 肿瘤患者 PICC 导管相关性血栓形成的相关因素分析 [J]. 护理学杂志, 2017, 32(14): 51-55.
- [6] 罗曦. 肿瘤患者 PICC 致静脉血栓相关因素及凝血指标变化分析 [D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [7] 张蕾, 谭榜云, 孙志鹏, 等. 应用凝血标志物诊断肺癌患者血栓前状态的病例对照 [J]. 兰州大学学报(医学版), 2018, 44(2): 54-58.
- [8] 程克斌, 高蓓兰, 刘锦铭, 等. 肺癌患者血栓前状态分子标志物的检测及意义 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(4): 381-384.
- [9] 姜正华, 桑慧颖, 葛辉, 等. 肺癌患者血栓前状态的研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(1): 44-48.
- [10] 林小平, 湛永毅, 王黎黎, 等. 抗凝治疗血液高凝状态肺癌患者 PICC 导管相关性血栓形成的效果观察 [J]. 中国实用护理杂志, 2018, 34(12): 908-911.
- [11] 陈江琼, 闫常师, 张杰, 等. PICC 相关性上肢静脉血栓风险评估模型的构建与评价 [J]. 护理学杂志, 2018, 33(17): 1-5.
- [12] Amerasekera S S, Jones C M, Patel R, et al. Imaging of the complications of peripherally inserted central venous catheters [J]. Clin Radiol, 2009, 64(8): 832-840.
- [13] 关晨阳, 廖海涛, 高文, 等. 肿瘤患者 PICC 导管相关性血栓与凝血指标变化关系的研究 [J]. 中国实用护理杂志, 2018, 34(11): 848-852.
- [14] 陈林, 余春华, 李俊英. 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, 18(9): 549-553.
- [15] 崔林, 陈珏, 孙友红, 等. 抗凝治疗在恶性肿瘤前血栓状态中的应用 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 24(3): 468-471.
- [16] 王朝阳, 杨帆, 李高峰, 等. 862 例恶性肿瘤静脉血栓栓塞发生率及其临床特征 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(20): 2255-2257.
- [17] Ay C, Dunkler D, Pirker R, et al. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients [J]. Haematologica, 2012, 97(8): 1158-1164.
- [18] 胡小涛, 魏然. 下肢静脉血栓前状态的超声特征分析 [J]. 临床超声医学杂志, 2016, 18(4): 284-285.
- [19] 马思星, 邓亚竹. 下肢肿胀患者 D2 聚体和静脉造影的诊断价值 [J]. 华西医学, 2010, 25(9): 1738-1739.