

PICC 相关性血栓风险预测模型研究进展

彭思意^{1,2}, 魏涛³, 李旭英³, 袁忠⁴, 林小平², 许湘华³, 林琴⁴

Prediction tools for thrombi associated with peripherally inserted central catheters: a literature review Peng Siyi, Wei Tao, Li Xuying, Yuan Zhong, Lin Xiaoping, Xu Xianghua, Lin Qin

摘要:对 PICC 相关性血栓的危险因素及风险预测模型进行总结,以期为临床预防 PICC 相关性血栓提供参考。

关键词:PICC; 血栓; 危险因素; 风险预测; 模型; 综述文献

中图分类号:R472 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2019.18.106

PICC 因操作简便、留置时间长、减少药物对血管的刺激性等优点,临床使用率呈逐年上升趋势。但 PICC 同样有导致一些并发症发生的风险,PICC 相关性血栓 (PICC-related Venous Thrombus, PICC-RVT) 是最常见也最严重的并发症之一,一旦形成,则会严重影响患者的疾病预后和和生活质量^[1-2]。回顾性研究发现, PICC-RVT 发生率为 1% ~ 35%^[3-4],而在前瞻性研究中, PICC-RVT 发生率高达 71.9%,其中无症状血栓占 2/3 以上^[5]。有研究显示,早期发现并进行干预, PICC-RVT 是可逆的^[6]。近年来很多学者构建了 PICC-RVT 风险预测模型,用于高危人群的早期识别,以指导医护人员尽早采取干预措施,预防 PICC-RVT 的发生。现将近年有关 PICC-RVT 风险预测模型的研究进展综述如下。

1 PICC-RVT 的危险因素

目前的血栓防治指南并不推荐预防性抗凝治疗^[7],针对 PICC-RVT 危险因素开展预防成为降低 PICC-RVT 发生率的主要方式。目前,国内外文献报道的 PICC-RVT 危险因素主要集中在以下 4 个方面:①导管相关因素,除目前已知的因素外,近年研究发现静脉直径至少是导管直径的 3 倍,可以降低 PICC-RVT 风险^[8];耐高压 PICC 可能与更大的 PICC-RVT 风险有关^[9]。②患者相关因素,除年龄、BMI 等因素外,有研究指出,不同肿瘤患者的 PICC-RVT 发生情况有差别,在血液恶性肿瘤患者中,男性较早出现 PICC-RVT,而肺癌化疗患者中,女性更易发生 PICC-RVT^[10];鼻咽癌及肺癌患者 PICC-RVT 发生率高于胃/结肠/乳腺/胰腺/膀胱等部位肿瘤患者^[11];除纤维蛋白原含量及白细胞计数、D-二聚体等血液指标外,B 型血患者发生 PICC-RVT 的风险较高^[12]。③诊疗过程,放疗和化疗均会显著增加 PICC-RVT 发生风险^[13],而每种化疗药物的血栓发生风险

也不同,研究指出使用氟尿嘧啶、卡培他滨、依托泊苷的肺癌化疗患者,发生 PICC-RVT 的风险更高^[14]。④其他,确诊晚期癌症的患者 PICC-RVT 风险较高,肿瘤转移与上肢深静脉血栓形成密切相关^[15];有吸烟史、静脉血栓疾病史和带管期间进行手术且手术时间 > 2 h 的患者 PICC-RVT 风险更高^[3,16]。这些因素可为 PICC-RVT 预测模型的构建提供参考。

2 PICC-RVT 风险预测模型

临床上,患者往往存在多种 PICC-RVT 的危险因素,而各危险因素与 PICC-RVT 发生的关联程度及各因素之间是否存在共线性无从得知,影响对 PICC-RVT 发生风险的判断。构建 PICC-RVT 风险预测模型可以通过构建数学模型的方式,从各相关因素中筛选出能独立影响疾病或症状发生的因素,并将这些因素作为预测指标,来实现 PICC-RVT 发生风险的预测^[17]。目前针对 PICC-RVT 风险预测模型的研究按研究类型可分为三类:病例对照研究、队列研究与文献分析类。

2.1 基于病例对照研究设计构建的 PICC-RVT 风险预测模型 朱婷^[18]以发生 PICC-RVT 的 287 例患者为病例组,以 1 : 2 的比例匹配对照组 (未发生 PICC-RVT),用多因素 Logistic 回归方程筛选出 5 个危险因素,分别为导管留置期间化疗、导管留置时长、肝素预防抗凝、促凝血药物使用及血清白蛋白 < 35 g/L。根据回归方程的 OR 值给各个危险因素赋予一定的分值,总分 3 ~ 21 分,从而得出肿瘤患者 PICC-RVT 风险预测模型,并对模型进行验证。当截断值为 4.5 时,模型构建组受试者工作特征曲线下面积 (Area Under Curve, AUC) 为 0.695 (95% CI: 0.656 ~ 0.735),灵敏度为 54.96%,特异度为 75.90%;模型验证组 AUC 为 0.699 (95% CI: 0.638 ~ 0.761),灵敏度为 55.45%,特异度为 74.03%。模型的可靠性结果显示模型构建组预测准确率 72.1%,模型验证组预测准确率 75.1%。该风险评估模型评分简单,易于操作,且评估资料方便获取,在临床实际工作中便于开展。但回顾性研究的资料收集方法可能会因 PICC-RVT 阳性事件漏报而导致模型灵敏度较低。目前该模型的应用研究尚未见

作者单位:1. 中南大学湘雅护理学院(湖南 长沙, 410013); 湖南省肿瘤医院 2. 肺胃肠内科 3. 护理部 4. 血管通道中心

彭思意:女,硕士在读,护士

通信作者:李旭英,lixuying@hnszlyy.com

科研项目:湖南省自然科学基金项目(2018JJ61111)

收稿:2019-05-16;修回:2019-07-10

报道,其临床适用性有待进一步探讨。

2.2 基于队列研究设计构建的 PICC-RVT 风险预测模型

2.2.1 PICC 相关上肢深静脉血栓预测模型

Seeley 等^[19]通过查看医疗记录的方式收集 6 个月内所在单位所有 PICC 带管患者信息,共 233 例患者因腹痛、肿瘤、蜂窝组织炎、充血性心力衰竭、骨髓炎、胰腺炎、肺炎、呼吸衰竭、尿路感染等置入 PICC,其中 17 例住院期间发生 PICC-RVT。采用 Logistic 回归方程筛选出 5 个独立影响 PICC-RVT 形成的因素,并依据每个因素的回归系数构建出简易的评分工具,这 5 个因素分别是骨髓炎、近期卧床不起、上肢局部压痛、吸烟和住院期或在家使用抗凝剂,依次赋值为 20 分、14 分、13 分、10 分、9 分。将 5 个条目评分相加,如总分 ≥ 20 分,表示患者住院期间发生上肢深静脉血栓的风险高,需要采取措施预防。该模型具有较高的灵敏度、特异性和阴性预测值,但阳性预测值较低(27.3%),表明预测出发生 PICC 相关上肢深静脉血栓人群的可能性较低,一方面可能与研究设计有关,回顾医疗记录收集资料的方式受很多因素影响,如记录者的资历、记录的时效性等,可能使阳性样本缺失而降低模型的阳性预测值;另一方面可能与样本量较少有关,该研究共纳入 32 个自变量,依据 Logistic 回归模型的经验样本量计算方法,样本量最小需是自变量的 10 倍,即 320 例,而该研究仅纳入 233 例患者。国内研究者运用该模型对 PICC 相关上肢深静脉血栓的预测效果进行研究,灵敏度为 53.45%,特异度为 84.81%,阴性预测值为 83.23%^[20],灵敏度较低,与 Seeley 等^[19]得出的结论一致,这可能是该预测模型未能在 PICC 置管患者中广泛应用的原因之一。

2.2.2 PICC-RVT 风险评估表

Maneval 团队根据前期研究数据与 Seeley 等^[19]的模型,构建囊括置管前、置管中、置管后 3 个阶段的 PICC-RVT 风险评估表^[21-22]。置管前评估表收集有关已知的 PICC-RVT 危险因素,于 PICC 置入前填写;置管中评估表记录最初的置入数据及日常护理相关信息,包括 PICC 类型、大小、管腔数、尖端位置等,于 PICC 置入后填写;置管后评估表包括 PICC 手臂疼痛和水肿评估、臂围测量、静脉输液和药物类型、受试者的活动水平以及其他特殊事件等,于 PICC 初次置入后第 3 天、1 周、2 周以及随后的每周填写,直到出院、PICC 拔出或死亡。用此风险评估表收集 203 例 PICC 带管患者资料,共 13 例发生 PICC-RVT,但由于阳性例数太少而未做 Logistic 回归分析构建风险预测模型。该评估表包括 45 个风险评估条目,较细致地评估了置管后肢体出现的临床症状,评估内容相对全面,但以出院、患者死亡或导管拔出为结局指标,意味着患者出院后的血栓发生情况并未追踪,这可能是造成纳入人群

PICC-RVT 阳性病例占比较少的原因,进而限制了其临床适用性。李楠等^[23]对此评估表进行翻译、回译及跨文化调适,中文版总量表的 Cronbach's α 系数为 0.781, Kappa 值为 0.615~1.000, I-CVI 值为 0.733~1.000, S-CVI/Ave 值为 0.972,说明中文版评估表具有较好的信效度,可用于国内肿瘤置管患者 PICC-RVT 发生情况评估,而目前国内尚未见该评估表的应用研究。

2.2.3 密歇根 PICC-RVT 风险评分表

构建基于公共健康大数据的风险预警是当今医疗的发展趋势^[24]。Chopra 等^[25]前瞻性收集 51 所医院共 23 010 例患者有关 PICC 使用的大数据,构建出密歇根 PICC-RVT 风险评分表。纳入 5 个预测因素,分别为血栓史、多腔 PICC、活动性癌症、携带另一个中心静脉导管、白细胞计数 $>12 \times 10^9/L$,每个预测因素赋予一定的分值,总分 0~10 分,并分为 4 个等级:0 分为 1 级,1~2 分为 2 级,3~4 分为 3 级,4 分以上为 4 级。对评分表进行内部验证显示较高的准确度,70%左右的患者能够被准确分组。研究团队也将研究结果与网络结合制出线上风险计算器,以便临床更好地应用。该评分表基于大数据调查构建,结果的可推广性较强,但样本来源于美国人群,某些指标如白细胞计数的正常范围与国内存在差异,且尚未进行外部验证,其在国内的适用性有待研究。

2.2.4 PICC-RVT 高危评分模型

蒿若楠^[26]前瞻性调查 242 例 PICC 置管患者,从置管时开始随访 1 个月,收集并记录患者一般资料、穿刺置管相关信息、留置静脉信息、疾病与病史相关信息及相关实验室指标等,分别在置管后第 7、14、21、28 天,用彩色多普勒技术评估置管侧上肢深静脉内是否有血栓形成。以有无 PICC 相关性上肢深静脉血栓形成作为结局指标,将研究对象分为血栓组(45 例)和非血栓组(197 例),采用多水平 Logistic 回归模型分析每个变量与 PICC-RVT 的关系,构建出 PICC-RVT 高危评分模型: $Y = 6 \times \text{导管尖端位置} + 5 \times \text{糖尿病} + 5 \times \text{化疗史} + 1 \times \text{血浆 D-二聚体}(\text{mg/L})$,按评分模型计算总分。通过 ROC 曲线分析,当风险评分 ≥ 6.045 时为高风险,灵敏度为 81%,特异度为 73.5%,AUC 为 0.816,81.6%的患者能够被准确分组。该评分模型通过前瞻性研究设计收集数据,包括有症状血栓和无症状血栓,其中近 90%的血栓病例无明显症状,意味着该预测模型有较好的诊断出无症状 PICC-RVT 的能力。但目前该研究还尚未进行外部验证。

2.2.5 PICC-RVT 风险评估模型

陈江琼等^[27]前瞻性调查 375 例 PICC 置管患者,收集一般资料、置管穿刺过程相关信息、身体疾病和病史相关信息、部分临床检验结果以及置管侧肢体临床表现,并于置管后 7、14、21、28 d 进行常规超声检查,以 B 超检查发现静

脉血栓形成作为结局指标,以其中 275 例作为建模病例,100 例进行验证,采用多水平 Logistic 回归模型分析变量与 PICC-RVT 的关系,构建出 PICC-RVT 预测模型。预测指标包括肥胖($BMI \geq 25$)、糖尿病、血栓史、化疗史、D-二聚体($\geq 0.5 \text{ mg/L}$)5 个条目,每个条目以回归系数做整数化处理,赋予不同的分值。根据每个条目有或无的发生情况进行评分, $BMI \geq 25$ 、糖尿病及化疗史发生评 3 分,血栓史及 D-二聚体 $\geq 0.5 \text{ mg/L}$ 发生评 2 分,若没有发生则评 0 分。总分 0~13,风险评分 < 3 分为低危级,3~5 分为中危级, > 5 分为高危级,灵敏度 62.3%,特异度 79.7%,75.3%(95%CI:67.6%~83.0%)的患者能够被准确分组。该研究充分收集了临床数据,并对各分数区段风险程度进行分级,运用建模样本构建了评估模型,其后又在验证样本中对模型的评估效能进行了评价和验证,使评估结果的临床指导意义加强。但该模型同样尚未在其他研究中验证与应用,其临床应用价值有待考证。

2.2.6 老年住院患者 PICC-RVT 风险评估模型

刘芬等^[28]构建了适用于老年住院患者的 PICC-RVT 风险评估模型。研究以留置 PICC 的老年患者为研究对象,回顾 8 年内 564 例老年患者的相关资料,确定 PICC-RVT 危险因素并建立风险评估模型。最终建立 PICC-RVT 风险指数 = $1.302 \times \text{静脉血栓史} + 0.775 \times \text{近期手术史} + 0.596 \times \text{房颤} + 0.610 \times \text{动脉粥样硬化}$ 。根据危险因素有/无赋值为 0/1 分, < 1 分为低危,1~2 分为中危, > 2 分为高危。该项研究采用 ROC 曲线对模型的拟合优度进行检验,AUC 为 0.73。该研究首次将房颤纳入到 PICC-RVT 风险评估,但其有效性尚需其他临床研究予以验证。

2.2.7 PICC-RVT 风险评估的列线图模型

列线图是一种可以整合多个预测指标并能个体化预测结局事件发生概率的统计方法^[29]。Hao 等^[30]报道了基于中国人群的 PICC 置管患者 PICC-RVT 列线图预测模型。回顾 1 年中 320 例 PICC 置管患者资料,以有无发生血栓为结局指标,根据 Logistic 回归分析结果,构建出 PICC-RVT 列线图预测模型,纳入 KPS 评分、化疗史、血小板、D-二聚体 4 个预测指标。列线图顶端分值为 0~100 分,根据患者存在的预测因素通过垂直线在列线图顶端分值线上取对应分值,将所有预测因素对应分值相加后,在列线图下方的总分线上找到对应位置并作垂线,垂线与“PICC-RVT 发生率线”相交的位置即为患者对应的 PICC-RVT 发生率。该列线图预测模型的一致性指数(Concordance Index, C-index)为 0.709。C-index 指数接近 0.7,表明该列线图模型拟合优度较好^[31]。该列线图模型将 KPS 评分纳入模型,拓宽了对 PICC-RVT 影响因素的认识,构建的列线图模型为个体化

预测置管患者 PICC-RVT 发生风险提供参考。该团队于国内发表的研究针对 PICC 置管的恶性肿瘤患者,列线图模型最终纳入穿刺技术、既往治疗、合并症以及 D-二聚体为影响恶性肿瘤患者置管患者发生 PICC-RVT 的危险因素,其 C-index 指数为 0.688^[32]。目前也未见应用报道,其临床适用性有待进一步验证。

2.3 基于文献研究结果构建的 PICC-RVT 风险预测模型

2.3.1 PICC-RVT 风险评估模型

张赛娜^[33]应用 Meta 分析法提取 PICC-RVT 的危险因素,并回顾 146 例 PICC 置管患者资料,以是否发生上肢静脉血栓为结局指标,初步建立 PICC-RVT 风险评估模型。Logistic 回归分析结果建立回归模型 $\text{Logit}(P) = -1.681 + 2.184 \times \text{肥胖}(BMI \geq 30) + 2.283 \times \text{癌症} + 2.086 \times \text{血栓史} + 2.177 \times \text{PICC 或 CVC 置管史} + 3.518 \times \text{穿刺次数} \geq 2 \text{ 次} + 3.027 \times \text{置管侧肢体肿胀} + 1.153 \times \text{卧床} > 72 \text{ h}$ 。该模型的预测准确率为 95.9%,AUC 为 0.908,灵敏度和特异度分别为 81.2%和 75.7%,提示对 PICC-RVT 的发生有较好的预测能力。风险评估模型总评分的最佳临界值为 4.632 分,提示 ≥ 4.632 分的患者是 PICC-RVT 发生的高风险人群,应采取有效的预防措施防止血栓形成。该模型仍有待改善;Meta 分析中的文献大多数是队列研究或病例对照研究,证据等级较低,结果受偏倚风险的影响;通过病例回顾收集样本,样本量较小且存在一定的偏倚;模型缺乏外部验证;未根据模型构建简易评分系统,其临床实用性受到限制。

2.3.2 肿瘤患者 PICC-RVT 风险预测模型

田旭等^[34]以留置 PICC 的肿瘤患者为研究对象,利用 Meta 分析对 PICC 并发症相关危险因素进行全面分析,确定 COPD、高血压、糖尿病、化疗史、活动量减少是 PICC-RVT 的危险因素,依据文献系统评价和 Meta 分析结果获得各个危险因素的综合危险度(Pooled Odds Ratio, POR),并以综合危险度的自然对数转换值为基础构建风险预测模型: $\text{Logit}(P) = \alpha + 0.601 \times \text{COPD} + 0.485 \times \text{高血压} + 0.686 \times \text{糖尿病} + 1.123 \times \text{化疗史} + 0.447 \times \text{活动量减少}$ 。该风险预测模型在实际应用中除要估算所研究地区肿瘤患者 PICC-RVT 患病率与发病率外,还要估算该地区风险预测模型中所涵盖的各个危险因素的危险度平均值 α ,该值获取较为困难,因此,直接通过公式

$$\alpha = \ln \frac{P_{0j}}{(1 - P_{0j})} \quad (P_0 \text{ 为患病率})$$

实现常数项的计算。该研究在大量文献数据基础上,采用 Meta 分析和数学建模技术联合的方法建立了肿瘤患者 PICC-RVT 形成风险预测模型,为风险预测模型提供了新思路,但 Meta 分析的局限性使结果有发生偏倚的可能,纳

入文献数量有限,危险因素不全面,纳入的合格研究样本量较小均可能影响预测模型的可靠性。

3 小结

目前,对 PICC-RVT 风险预测模型的研究尚处于起步阶段,国内近 3 年开始关注特异性 PICC-RVT 预测模型构建,但并未进行外部验证与临床实践,也未见研究比较不同预测模型的临床效益或经济效益。一个成熟的预测模型经过大量的验证证明其临床实用性才能在临床推广。因此,研究者应采用多中心、大样本的研究进一步探究 PICC-RVT 影响因素,在大数据的基础上对国内外预测模型进行多地区、多人种的临床验证,不断优化预测模型,构建出适合我国本土的 PICC-RVT 风险预测模型,预防 PICC-RVT 的发生,提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1] Chopra V, Montoya A, Joshi D, et al. Peripherally inserted central catheter use in skilled nursing facilities: a pilot study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(9): 1894-1899.
- [2] 朱婷,许乐,郑素惠,等. PICC 导管相关性血栓风险评估工具的研究进展[J]. *中国护理管理*, 2016, 16(1): 141-144.
- [3] Chopra V, Fallouh N, Mcguirk H, et al. Patterns, risk factors and treatment associated with PICC-DVT in hospitalized adults: a nested case-control study[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(5): 829-834.
- [4] Ahn D H, Illum H B, Wang D H, 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): 8-12.
- [5] Itkin M, Mondschein J I, Stavropoulos S W, et al. Peripherally inserted central catheter thrombosis—reverse tapered versus nontapered catheters: a randomized controlled study[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2014, 25(1): 85-91. e1.
- [6] Bertoglio S, Faccini B, Lalli L, et al. Peripherally inserted central catheters (PICCs) in cancer patients under chemotherapy: a prospective study on the incidence of complications and overall failures [J]. *J Surg Oncol*, 2016, 113(6): 708-714.
- [7] Chopra V, Flanders S A, Saint S, et al. The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC): results from a multispecialty panel using the RAND/UCLA appropriateness method[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(6 Suppl): 1-40.
- [8] Emoli A, Cappuccio S, Marche B, et al. The ISP (Safe Insertion of PICCs) protocol: a bundle of 8 recommendations to minimize the complications related to the peripherally inserted central venous catheters (PICC)[J]. *Assist Infirm Ric*, 2014, 33(2): 82-89.
- [9] O'Brien J, Paquet F, Lindsay R, et al. Insertion of PICCs with minimum number of lumens reduces complications and costs[J]. *J Am Coll Radiol*, 2013, 10(11): 864-868.
- [10] McAuliffe E, O'Shea S, Khan M I. PO-O₂-Retrospective audit of the Peripherally Inserted Central Catheter (PICC) associated thrombosis in patients with haematological malignancies at Cork University Hospital[J]. *Thromb Res*, 2016, 140(Suppl 1): S176.
- [11] Marnejon T, Angelo D, Abdou A A, et al. Risk factors for upper extremity venous thrombosis associated with peripherally inserted central venous catheters[J]. *J Vasc Access*, 2012, 13(2): 231-238.
- [12] Koo C M, Vissapragada R, Sharp R, et al. ABO blood group related venous thrombosis risk in patients with peripherally inserted central catheters[J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1082): 20170560.
- [13] Xie J, Xu L, Xu X, et al. Complications of peripherally inserted central catheters in advanced cancer patients undergoing combined radiotherapy and chemotherapy[J]. *J Clin Nurs*, 2017, 26(23-24): 4726-4733.
- [14] Kang J R, Long L H, Yan S W, et al. Peripherally inserted central catheter-related vein thrombosis in patients with lung cancer[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(2): 181-186.
- [15] Liang Y J, He Y, Li J M, et al. The incidence and predictors of symptomatic venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *OncoTargets Ther*, 2018, 11: 3119-3127.
- [16] Ye X, Wong S W, Zhang J, et al. Catheter-related upper limb venous thrombosis in a tertiary hospital setting[J]. *ANZ J Surg*, 2016, 86(12): 1033-1037.
- [17] 杨彬彬,杨苓,秦玉婷,等. 脑卒中患者跌倒风险预测模型的研究进展[J]. *护理学杂志*, 2018, 33(17): 106-109.
- [18] 朱婷. PICC 导管相关性血栓影响因素研究及风险评估模型的初步构建[D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
- [19] Seeley M A, Santiago M, Shott S. Prediction tool for thrombi associated with peripherally inserted central catheters[J]. *J Infus Nurs*, 2007, 30(5): 280-286.
- [20] 朱薇,应燕萍,黄惠桥,等. 三种评分表预测 PICC 相关上肢深静脉血栓效果比较研究[J]. *护理学杂志*, 2018, 33(7): 54-56.
- [21] Clemence B J, Maneval R E. Risk factors associated with catheter-related upper extremity deep vein thrombosis in patients with peripherally inserted central venous catheters: literature review part 1[J]. *J Infus Nurs*, 2014, 37(3): 187-196.
- [22] Maneval R E, Clemence B J. Risk factors associated with catheter-related upper extremity deep vein thrombosis in patients with peripherally inserted central venous catheters: a prospective observational cohort study part 2[J]. *J Infus Nurs*, 2014, 37(4): 260-268.