

肢体缺血预处理对乳腺癌患者 PICC 置管术后 静脉血栓形成的影响

马丽¹, 张元红², 陈会³, 雷桂军⁴, 田庆中¹, 郭浩¹, 王奕秋¹, 李相成⁵, 王云¹

1. 徐州市中心医院肿瘤外科, 江苏 徐州 221009; 2. 徐州市中心医院乳腺外科, 江苏 徐州 221009;

3. 徐州市中心医院神经内科, 江苏 徐州 221009; 4. 徐州市中心医院肿瘤内科, 江苏 徐州 221009;

5. 南京医科大学第一附属医院肝脏外科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 探讨对临床中乳腺癌患者经外周静脉穿刺中心静脉置管(PICC)前行肢体缺血预处理,在降低患者 PICC 置管后静脉血栓发生中的作用。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2018 年 1 月收治的乳腺癌术后行 PICC 置管患者共 200 例,随机分为对照组 100 例,不做缺血预处理(患者血压计袖带压力在 0 mm Hg,无阻断及开放);观察组 100 例,PICC 置管前行肢体缺血预处理(患者血压计袖带压力在 200 mm Hg,持续 5 min,后开放 5 min,连续 3 个循环)。监测患者 PICC 置管后凝血功能指标;彩色多普勒超声检测 PICC 导管相关血栓发生情况;比较患者住院时间。**结果** 两组患者 PICC 置管术后 3 d 凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、凝血酶凝结时间(TT)、D-二聚体(D-D)及纤维蛋白原(FIB)水平比较无统计学差异(P 均 >0.05)。观察组患者 PICC 置管后导管相关血栓发生率低于对照组(21.00% vs 35.00%, $P < 0.05$)。观察组患者的住院时间短于对照组[(8.75 ± 3.50) d vs (9.96 ± 3.32) d, $P < 0.01$]。**结论** PICC 置管前对乳腺癌患者行肢体缺血预处理,在一定程度上可以降低 PICC 导管相关血栓的发生率。

关键词: 经外周静脉穿刺中心静脉置管; 肢体缺血预处理; 乳腺癌; 血栓

中图分类号: R 543.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)10-1368-04

Effect of limb ischemic preconditioning on venous thrombosis in patients with breast cancer after PICC

MA Li*, ZHANG Yuan-hong, CHEN Hui, LEI Gui-jun, TIAN Qing-zhong, GUO Hao, WANG Yi-qiu, LI Xiang-cheng, WANG Yun

* Department of Surgical Oncology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China

Corresponding author: WANG Yun, E-mail: wangyun31415926@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of limb ischemic preconditioning before peripherally inserted central catheter (PICC) on reducing venous thrombosis in patients with breast cancer after PICC. **Methods** A total of 200 patients with breast cancer receiving PICC after surgery from January 2017 to January 2018 were selected and divided into control group (the cuff pressure of the blood pressure gauge was 0 mm Hg without interruption or opening, $n = 100$) and experimental group (the cuff pressure of the blood pressure gauge was 200 mm Hg for 5 minutes and then opened for 5 minutes, lasting for 3 cycles, $n = 100$). The coagulation function after PICC, the incidence of PICC-related thrombosis by color Doppler ultrasound and the average hospitalization time were compared between two groups. **Results** There were no significant differences in prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT), thrombin coagulation time (TT), D-dimer (D-D) and fibrinogen (FIB) within 3 days after PICC between two groups (all $P > 0.05$). Compared with control group, the incidence of catheter-related thrombosis (21.00% vs 35.00%, $P < 0.05$) and average hospitalization time [(8.75 ± 3.50) d vs (9.96 ± 3.32) d, $P < 0.01$] statistically decreased in experimental group. **Conclusion** Limb ischemic preconditioning before PICC can reduce the incidence of PICC-related thrombosis to a certain extent in patients with breast cancer.

Key words: Peripherally inserted central catheter; Limb ischemic preconditioning; Breast cancer; Thrombosis

Fund program: Project of Xuzhou Science and Technology Bureau (KC16SH029, KC16SH039)

乳腺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,大部分乳腺癌患者术后需行辅助化疗,目前对于乳腺癌患者化疗比较常用的是经外周静脉穿刺中心静脉置管(peripherally inserted central catheter, PICC)通路, PICC 是利用导管从外周手臂的静脉进行穿刺,导管直达靠近心脏的大静脉,避免化疗药物与手臂静脉的直接接触,加上大静脉的血流速度很快,可以迅速冲稀化疗药物,防止药物对血管的刺激。因此能够有效保护上肢静脉,减少静脉炎的发生,减轻患者的疼痛,提高患者的生命质量^[1-3]。

PICC 的应用虽然有着巨大的优势,但临床中证实其存在部分并发症,其中 PICC 导管相关血栓形成是 PICC 置管后常见并发症,发生率较高,对导管正常功能、患者及临床工作造成较大影响^[4]。因此如何有效避免 PICC 导管相关血栓形成的发生,是临床工作急需解决的问题。

肢体缺血预处理是指通过对远端肢体进行规律且循环的血流阻断及再开放,进而研究对其他脏器或组织保护性作用的变化。有研究表明,肢体缺血预处理可减少静脉血栓的大小和远端血栓脱落的栓塞数量,但其背后的生理机制尚不清楚^[5-6]。因此综合以上因素,我们假设,通过对乳腺癌患者 PICC 置管前进行适当的肢体缺血预处理,并进一步检测患者置管后凝血功能指标,及导管相关血栓的发生情况,以期临床减轻肿瘤患者 PICC 置管后导管相关血栓的发生提供新思路。

1 资料与方法

1.1 临床资料及分组 选择 2017 年 1 月至 2018 年 1 月入院诊断为乳腺癌,并且行乳腺癌手术、自愿参与研究的患者共 200 例。随机分为两组,其中 100 例为对照组,均为女性,中位年龄 54.2 岁;文化程度:初中及以下 78 例,高中及以上 22 例;婚姻状况:已婚 94 例,未婚、离异、丧偶共 6 例。100 例患者为观察组,均为女性,中位年龄 57.6 岁;文化程度:初中及以下 71 例,高中及以上 29 例;婚姻状况:已婚 91 例,未婚、离异、丧偶共 9 例。本研究经医院伦理委员会批准,实施前均签订知情同意书。两组患者年龄、文化程度、婚姻状况等基线资料相当(P 均 >0.05)。

1.2 入选和排除标准 入选标准:(1)临床诊断为乳腺癌,且已行乳腺癌手术(乳腺癌改良根治术、乳腺癌根治术、乳腺癌保乳术);(2)术前凝血功能正常;(3)无严重合并症、并发症等;(4)需行术后辅助化疗,并同意置管的患者。排除标准:有严重合并症、并发症及精神异常的患者。

1.3 置管方法 所有患者均给予统一标准的 PICC 置管术。(1)置管前查看病历、核对医嘱及患者,了解患者病情,取适合体位,教会患者术中配合动作。(2)测量穿刺点至右胸锁关节向下至第三肋间的长度。(3)穿刺点消毒,消毒范围为整条手臂或穿刺点上下 20 cm,打开 PICC 穿刺包,建立无菌区,检查导管、导丝,预充导管,检查导管完整性,连接器和肝素帽、穿刺针。(4)扎止血带,穿刺(以 $15 \sim 30^\circ$ 的角度将插管器穿刺入贵要静脉,见回血,推进插管鞘,松止血带,退出穿刺针,指压止血)。(5)撤导丝,修剪长度,安装连接器。(6)透明贴膜及弹力绷带固定。(7)安置患者,并交代注意事项, X 线检查确定导管尖端位置。对照组患者常规行 PICC 置管(患者血压计袖带压力在 0 mm Hg,无阻断及开放)。观察组患者常规 PICC 置管前,行置管侧上肢肢体缺血预处理(患者血压计袖带压力在 200 mm Hg,持续 5 min,后开放 5 min,连续 3 个循环)。

1.4 检测指标 患者置管后第 3 天清晨空腹抽静脉血 2 ml,检测凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)及纤维蛋白原(FIB),采用日立 7600 全自动生化分析仪检测;彩色多普勒超声仪观察患者血栓发生情况;观察两组患者的住院。

1.5 血栓检测 使用 ACUSON S3000 彩色多普勒超声诊断系统(SIEMENS 公司生产),9L4 探头,频率为 3~11 Hz,置管后 7、14 d 于 PICC 换药前或患者主诉置管上肢存在不适症状时随时进行超声检查。检查方法:仰卧位, PICC 置管侧上肢伸直,稍外展,颈部放松,头稍偏向对侧,从穿刺点位置,顺延 PICC 导管所经静脉依次探查至颈内静脉,仔细查看管腔内血栓形成情况。存在下列情况之一则诊断为有血栓:(1)探头加压后,静脉管腔不能被压瘪且可见实性回声;(2)静脉管腔内血流信号充盈缺损;(3)静脉管腔完全堵塞时,脉冲和彩色多普勒显像(CDFI)不能探及血流信号,挤压远侧肢体时,血流不增加;(4)深静脉血栓慢性期,因血管纤维化而静脉结构难以显示, CDFI 不能显示血流信号。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 15.0 软件分析数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布数据两组间比较用独立样本 t 检验;偏态分布数据采用中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料用例表示,采用四格表 χ^2 检验和 $R \times C$ 表 χ^2 检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 PICC 置管评价 用数字化 X 线摄片机确定 PICC 置管后导管末端的位置,进而确定患者 PICC 置管是否成功。两组患者均置管成功, PICC 导管末端位置正常,均在胸椎 T₅ ~ T₇ 水平之间。见图 1。

2.2 凝血功能指标 血清 PT、APTT、TT、D-D 及 FIB 数值见表 1。两组患者凝血功能均有一定程度异常,组间比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。

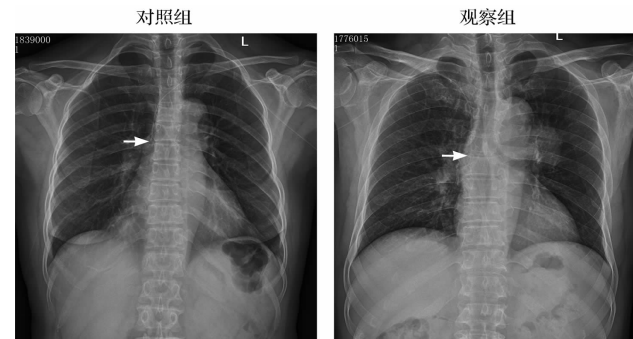
2.3 血栓情况 彩色超声仪观察患者血栓发生情况发现,两组中均有患者发生导管周围血栓。对照组血管腔内见实质性低回声,且血流信号不规则;观察组血栓程度较对照组减轻。血栓发生率对照组患者为 35/100,观察组患者为 21/100,观察组低于对照组($\chi^2 = 4.86, P < 0.05$)。见图 2。

2.4 住院时间 对照组患者住院时间为 (9.96 ± 3.32) d,观察组患者为 (8.75 ± 3.50) d,观察组明显短于对照组($t = 2.51, P < 0.01$)。

表 1 两组患者凝血功能指标 ($n = 100, \bar{x} \pm s$)

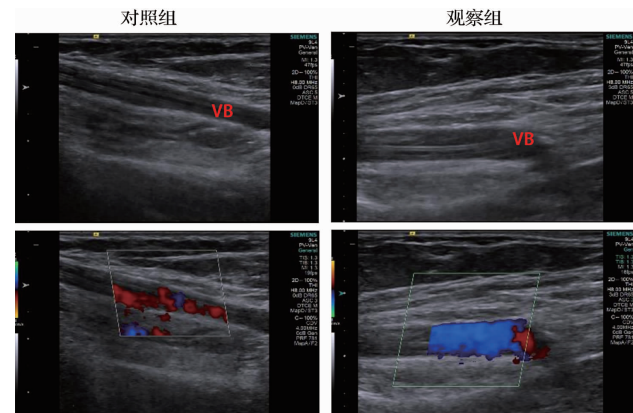
组别	TT(s)	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	D-D($\mu\text{g/L}$)*
对照组	15.44 ± 2.66	13.65 ± 1.58	25.66 ± 1.84	3.72 ± 1.24	0.12(0.05, 1.10)
观察组	15.02 ± 2.93	13.34 ± 0.93*	25.98 ± 1.88	3.77 ± 1.37	0.12(0.05, 0.90)
t/Z 值	1.06	1.69	1.22	0.27	0.22
P 值	0.29	0.09	0.23	0.78	0.82

注: *表示采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,行秩和检验。



注:箭头所示为导管末端位置。

图 1 两组患者 PICC 术后 X 线胸片



注:VB:贵要静脉。

图 2 两组患者静脉血栓超声影像

3 讨论

乳腺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,且每年有递增趋势,据估计 2018 年全世界有约 210 万女性乳腺癌新发病例,占女性癌症病例近四分之一,也是 100 多个国家癌症死亡的主要原因。化疗是治疗乳腺癌常见的治疗手段,主要应用于:(1)手术后化疗(辅助化疗);(2)手术前化疗(新辅助化疗),当病灶过大及不利于手术切除时,可以在术前先行化疗,促使肿瘤缩小,然后再进行手术切除^[7-9]。

由于大部分化疗药物刺激性大,如果不慎漏出血管,轻者可出现局部红、肿、热、痛,严重者可引起皮肤及组织损伤,甚至影响下一疗程的治疗。因此,选择一个高质量的静脉通道是有必要的。PICC 是将外周中心静脉导管由贵要静脉、肘窝静脉等沿血管送入上腔静脉的一种方法,用于为患者提供中、长期的静脉输液治疗^[10-11]。PICC 减少了频繁静脉穿刺带来的痛苦,能满足肿瘤患者常规化疗多个疗程的需要。其导管不易脱出,稳定性好,液体流速不受患者体位的影响,输液时极大方便了患者的活动。但 PICC 在使用过程中也会出现一些常见的并发症,如静脉炎、静脉血栓以及导管相关血流感染等,其中上肢静脉血栓形成是最严重的并发症之一^[12],其影响患者的生存质量并加重经济负担,严重者导致肺栓塞甚至危及生命,因此 PICC 相关上肢静脉血栓的预防及诊治显得尤为重要。

有研究发现,肢体缺血预处理可减少静脉血栓的大小和远端血栓脱落的栓塞数量,说明肢体缺血预处理与血栓的形成有着密切的联系。因此本研究选取临床中行乳腺癌手术,并且术后行 PICC 置管的患者,研究肢体缺血预处理对于患者 PICC 置管相关静脉血栓的影响。本研究分别构建了两个组,对照组:患者常规行 PICC 置管(患者血压计袖带压力在 0 mm Hg,无阻断及开放);观察组:患者行常规 PICC 置管前,行置管侧上肢肢体缺血预处理(患者血压计袖带压力在 200 mm Hg,持续 5 min,后开放 5 min,连续 3 个循环)。同时对患者 PICC 置管后凝血功能指标、脉血栓发生情况及患者的住院时间进行了比较,结果发现两组患者 PICC 置管后的凝血功能均有着一定程度的影响,其中对照组患者血清 PT、APTT、TT、D-D 及 FIB 值影响较大,但组间无统计学差异。同时使用彩色超声仪观察患者血栓发生情况,对照组患者血栓发生率为 35.00%,明显大于观察组的 29.00%。最后发现对照组患者的住院时间为 (9.96 ± 3.32) d,而观察组为 (8.75 ± 3.5) d,观察组明显短

于对照组。

有研究表明,缺血预处理可能涉及包括血小板活化及血管内血栓形成等在内的多个效应环节。而血小板相关水平的活化等均不同程度地影响着血栓的形成,PICC 作为一个侵袭性操作,存在着形成血栓的条件,因此 PICC 置管前行肢体缺血预处理,的确存在着影响 PICC 导管相关血栓发生的条件^[13-14]。

综上所述,PICC 置管前对患者行肢体缺血预处理,在一定程度上可以减少 PICC 导管相关血栓的发生率,这为临床减轻肿瘤患者 PICC 置管后导管相关血栓的发生提供了新思路。但其究竟是通过怎样的机制,是否通过相关信号通路的激活而发生作用是下一步需要重点研究的问题。

参考文献

[1] Glauser F, Kivrak S, Righini M. Peripherally inserted central catheters: indications, contraindications, complications [J]. Rev Med Suisse, 2018, 14(630): 2211-2213.

[2] 何续逊, 孙雪琴, 夏月琴, 等. 肿瘤内科中心静脉置管临床应用价值的探讨 [J]. 中国临床研究, 2014, 27(4): 436-438.

[3] Liang YJ, Tang LQ, Sun XS, et al. Symptomatic venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters predicts a worse survival in nasopharyngeal carcinoma: results of a large cohort, propensity score-matched analysis [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1297.

[4] Hao N, Xie X, Zhou ZJ, et al. Nomogram predicted risk of peripherally inserted central catheter related thrombosis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6344.

[5] Sun Y, Mao P, Lu J, et al. Localized lower extremity ischemic preconditioning prevents against local thrombus formation [J]. Vasa,

2015, 44(4): 285-288.

[6] Røpcke DM, Hjortdal VE, Toft GE, et al. Remote ischemic preconditioning reduces thrombus formation in the rat [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(11): 2405-2406.

[7] King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(6): 335-343.

[8] Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2014, 23(3): 505-523.

[9] Sineshaw HM, Freedman RA, DeSantis CE, et al. Treatment patterns among women diagnosed with stage I-III triple-negative breast cancer [J]. Am J Clin Oncol, 2018, 41(10): 997-1007.

[10] Rogers MAM, Blumberg N, Bernstein SJ, et al. Association between delivery methods for red blood cell transfusion and the risk of venous thromboembolism: a longitudinal study [J]. Lancet Haematol, 2016, 3(12): e563-e571.

[11] Refaei M, Fernandes B, Brandwein J, et al. Incidence of catheter-related thrombosis in acute leukemia patients: a comparative, retrospective study of the safety of peripherally inserted vs. centrally inserted central venous catheters [J]. Ann Hematol, 2016, 95(12): 2057-2064.

[12] Wan YH, Chu YX, Qiu YR, et al. The feasibility and safety of PICCs accessed via the superficial femoral vein in patients with superior vena cava syndrome [J]. J Vasc Access, 2018, 19(1): 34-39.

[13] Przyklenk K, Whittaker P. Ischemic conditioning attenuates platelet-mediated thrombosis: a tale of reverse translation [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017, 22(5): 391-396.

[14] Bai XM, Gu XS, Cheng L, et al. Clinical diagnosis and treatment of peripherally inserted central catheter related upper extremity deep venous thrombosis [J]. Biomed Res, 2017, 28(22): 9707-9711.

收稿日期: 2019-03-17 修回日期: 2019-04-15 编辑: 王国品

· 更正 ·

关于《江苏省糖尿病居民膳食脂肪供能比现况及其影响因素分析》一文的更正

《中国临床研究》2019 年第 32 卷第 5 期第 711 至 713 页刊登的“江苏省糖尿病居民膳食脂肪供能比现况及其影响因素分析(作者:柳沁元^{1,2},涂青云³,韩翱瀚³,向全永⁴)”一文,由于作者投稿错误,(1)原向全永的单位仅标注为:“4. 江苏省疾病预防控制中心,江苏 南京 210009”。现将其署名改为:向全永^{1,4},单位更正为:1. 南京医科大学公共卫生学院,江苏 南京 211166;4. 江苏省疾病预防控制中心,江苏 南京 210009。(2)第 713 页表 3 中区域-苏南组别的膳食脂肪供能比均数由“0.31±0.88”更正为“0.31±0.18”。

特此说明。