

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.35.018
文章编号: 1005-8982 (2018) 35-0088-04

输液港无症状导管深静脉血栓抗凝治疗的临床研究

马骏, 王超, 傅麒宁, 李追, 曾秋, 赵渝

(重庆医科大学附属第一医院 血管外科, 重庆 400016)

摘要: **目的** 探讨输液港无症状导管相关深静脉血栓形成后抗凝治疗的必要性。**方法** 回顾性分析 2014 年 11 月—2016 年 12 月于重庆医科大学附属第一医院血管外科会诊的输液港无症状深静脉血栓形成患者的年龄、D-二聚体水平、输液港保留时间、超声结果、抗凝方案、并发症及随访情况。**结果** 化疗结束前仅 1 例患者提前移除输液港, 其他患者无并发导管相关血流感染或症状性肺栓塞, 抗凝治疗期间无出血事件。CR-DVT 缓解与年龄、CRT 诊断时 D-二聚体的水平、计划移除输液港时 D-二聚体的水平、输液港植入到血栓发作的时间间隔、输液港保留时间均无相关性 ($P > 0.05$)。**结论** 输液港无症状深静脉血栓形成后抗凝治疗并无明显获益, 需要更大规模的研究来明确这种类型的血栓是导管植入后的生理反应还是需要治疗的病理状态。

关键词: 抗凝药; 放射摄影术; 静脉血栓形成; 导管, 留置

中图分类号: R654.4

文献标识码: A

Necessity of anticoagulant therapy for asymptomatic deep venous thrombosis related to totally implantable venous access port

Qin Ma, Chao Wang, Qi-ning Fu, Zhui Li, Qiu Zeng, Yu Zhao

(Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the necessity of anticoagulant therapy for totally implantable venous access port (TIVAP)-related asymptomatic deep venous thrombosis. **Methods** A retrospective analysis was performed for the patients with breast cancer receiving TIVAP who had detected nonocclusive, asymptomatic catheter related deep venous thrombosis (CR-DVT) and consultation in Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from November 2014 to December 2016. The patients' age, D-dimer level, the time that TIVAP was implanted in the body, treatment methods, ultrasonographic results, complications and follow-up results were analyzed. **Results** Only one TIVAP was removed before the end of all chemotherapy courses for catheter dysfunction. No concurrent infection or symptomatic pulmonary thromboembolism occurred. No bleeding event was reported during the anticoagulant therapy. Remission of CR-DVT seemed to have no correlation with age, the D-dimer levels at diagnosis and at the time of planned removal of infusion port, the time interval from TIVAP insertion to thrombosis onset, or the duration of TIVAP retention in the body ($P > 0.05$). **Conclusions** Anticoagulant therapy to these small, nonocclusive, asymptomatic TIVAP-related DVT does not show clear benefit. More researches are needed to figure out whether the asymptomatic CR-DVT is a physiological response for catheter implantation or a pathological state needing treatment.

Keywords: anticoagulant; radiography; venous thrombosis; catheter, indwelling

收稿日期: 2018-06-14

[通信作者] 傅麒宁, E-mail: cqmfqn@126.com

完全植入式静脉输液港简称输液港,被广泛用于各种高浓度化疗药物、完全肠外营养液等^[1]。随着设备的进步,很多小的、非闭塞性及无症状导管相关深静脉血栓(catheter-related deep venous thrombosis, CR-DVT)能被超声检测到,多数为附壁血栓。目前国内均无针对此种类型血栓的标准治疗方式。各指南均建议:导管相关血栓形成后,若导管功能正常,未合并相关感染,无需移除导管^[2-4]。但对无症状附壁血栓是否需要抗凝,如何选择剂量尚无报道。本研究回顾分析重庆医科大学附属第一医院收治相关患者的临床资料,探讨对此种类型血栓发现后抗凝治疗的必要性,为临床诊治提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 11 月—2016 年 12 月于重庆医科大学附属第一医院收治的输液港相关 CR-DVT 患者 138 例,患者均为乳腺癌术后因化疗需要安置输液港,输液港由培训合格的乳腺外科医师通过超声引导植入颈内静脉,每个导管尖端的位置通过标准胸部 X 线片确定。患者中男性 1 例,女性 137 例;年龄 23 ~ 67 岁,平均(47.7 ± 9.16)岁。纳入标准:①安置输液港的患者;②经彩超证实合并导管相关血栓形成。排除标准:①导管阻塞;②合并置管侧肢体、颈部和(或)面部肿胀;③有浅表静脉代偿性显露;④沿浅静脉走行出现红肿和(或)疼痛。

1.2 输液港管理

根据指南建议,包括输液港在内的导管相关血栓形成后,可以保留并使用至化疗结束,除非出现以下情况:①导管功能障碍;②导管相关血流感染;③抗凝治疗后血栓继续加重^[2-4]。在本研究中,对于化疗导致的暂时性血小板减少症患者,如果无症状,继续保留输液港,当血小板计数升高时开始抗凝治疗。对于有其他禁忌症的患者,由乳腺外科医生、血管外科医生和静脉治疗小组讨论后作出输液港取出或保留的决定。

1.3 抗凝治疗

导管相关静脉血栓形成后,在抗凝前测定血常规和 D-二聚体。如果没有禁忌症,将开始使用利伐沙班抗凝治疗,利伐沙班的剂量为 20 mg,1 次/d,输液港保留期间持续抗凝。但临床实际中大部分患者未按医嘱完成全部抗凝治疗。当患者再次入院时发现患者

未再服用抗凝药物后,医生将对患者进行宣教,但经宣教后患者仍拒绝服用药物时,在签署同意书的情况下,只进行单纯的超声随访。最终 39 例患者按计划抗凝,99 例患者未按计划抗凝。

1.4 观察方法

观察从第 1 次 CRT 诊断到移除输液港的时间。每个化疗开始后患者都会接受超声检查,可疑症状性肺栓塞患者行 CT 肺血管造影进一步明确。输液港移出前血栓的体积增加超过初始体积的 2 倍定义为 CR-DVT 加重;在超声复查中未检测到血栓定义为 CR-DVT 完全溶解,体积低于初始体积的 50% 定义为部分溶解,完全和部分溶解定义为缓解。记录患者的数据年龄、性别、输液港保留时间、超声结果、抗凝方案、并发症及随访情况。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计学软件,计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验,相关性分析用 Spearman 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

患者输液港平均保留时间为(139.8 ± 36.6) d;从输液港植入到血栓形成的平均时间间隔为(55.0 ± 38.1) d;第 2 次化疗过程中首次检测到 CR-DVT 为 42.0%(58/138);首次检测血栓时的平均体积为(92.7 ± 89.0) mm³。以上数据均未包括由于血栓过大或其他原因难以测量体积的 27 例患者。除 1 例患者因导管阻塞无法继续使用而提前移除输液港外,其余患者均在最后次化疗结束后移除。至输液港移除时,76 例患者(55.1%)血栓完全消失。移除输液港前剩余血栓的平均体积为(45.5 ± 96.9) mm³。初次诊断 CRT 时 D-二聚体的平均水平为(1.01 ± 1.07) mg/L(参考范围:0 ~ 0.55 mg/L),50 例患者(39.7%) D-二聚体水平 < 0.55 mg/L。在移除输液港之前, D-二聚体的平均水平降至(0.67 ± 0.50) mg/L。

2.2 患者抗凝情况及出血事件

CR-DVT 首次诊断时,有 2 例患者存在抗凝禁忌,均为化疗导致的血小板减少。对于其他患者,一旦确诊均建议行抗凝治疗。实际有 28.5%(39/137,不含提前移除输液港 1 例)患者按计划完整执行了抗凝治疗。未按计划执行抗凝方案患者平均使用抗凝药物

(13.2 ± 5.1) d, 根据随访中与患者(或家属)访谈总结如下: 72 例患者认为药物价格太贵, 51 例患者认为药物购买不便, 48 例患者自认为治疗必要性不大, 11 例患者是由于医生没有详细告知。所有患者在化疗过程中共有 31 次化疗相关的血小板减少事件, 无出血事件。

2.3 患者并发症

除因输液港堵塞 1 例患者提前移除外, 余患者在输液港保留期间未发生导管相关血流感染和症状性肺栓塞。所有患者均在最后次化疗结束后顺利拔除导管, 未出现导管拔除困难、断管或症状性肺栓塞事件。

2.4 是否按计划抗凝患者的 CR-DVT 缓解情况比较

按计划抗凝患者中 CR-DVT 缓解 27 例, 未缓解 12 例, 未按计划抗凝患者中 CR-DVT 缓解 59 例, 未缓解 39 例, CR-DVT 缓解患者中按计划抗凝患者占 69.2%, 未按计划执行抗凝患者占 60.2%, 两者比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.973$, $P=0.324$)。

2.5 患者 CR-DVT 缓解与各因素的相关性

患者输液港保留期间均未出现症状。CR-DVT 缓解与年龄、CRT 诊断时 D-二聚体的水平、计划移除输液港时 D-二聚体的水平、输液港植入到血栓发作的时间间隔、输液港保留时间均无相关性 ($r=0.006$ 、 0.133 、 -0.118 、 0.026 和 0.022 , $P=0.947$ 、 0.138 、 0.194 、 0.763 和 0.833)。

2.6 是否按计划抗凝患者的 CR-DVT 进展情况比较

10 例患者有血栓进展, 均无进展为症状性深静脉血栓。按计划执行抗凝治疗患者 2 例 (5.13%), 未按计划完成抗凝的患者 8 例 (8.16%), 两者比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.380$, $P=0.538$)。

3 讨论

输液港作为间断多周期输液治疗工具被广泛应用, 血栓作为其常见并发症引起普遍重视^[5]。部分医生担心潜在致命性肺栓塞风险应用超声筛查, 导致大量无症状血栓被发现, 但目前缺乏相关研究指导处理。

超声筛查发现的多为本研究类似的附壁血栓, 而非引起导管功能障碍的管尖纤维鞘^[6]。本研究仅 1 例因导管功能障碍移除输液港, 说明超声筛查的非症状血栓对导管功能影响不大。

本研究表明无症状血栓预后与 D-二聚体水平无

关。D-二聚体是反映血栓活跃程度的指标, 静脉血栓患者停用抗凝后其水平可辅助判断血栓复发风险, 鉴别能否停止抗凝^[7-9]。但由于 D-二聚体影响因素众多, 而本研究涉及血栓类型体积小, 使 D-二聚体在此方面意义有限。

多数无症状 CR-DVT 是非闭塞、非进展性的, 但既往无研究讨论此类血栓抗凝必要^[10]。有研究认为无症状 DVT 与症状性 DVT 因复发风险相同而应同等对待, 但对孤立远端 DVT 或亚叶段肺栓塞, 若无症状、无进展风险, 可随访而无需抗凝^[11-12]。

本研究显示输液港保留期间, 规律抗凝在预防此类血栓加重或促进消融上没有优势。即便定义为血栓加重者也并未出现症状或并发症, 且接受短期抗凝血栓半数自行溶解(该组平均抗凝时间仅 13.2 d, 不足最短抗凝疗程的 1/6), 使笔者怀疑规律抗凝治疗的必要性。

而且抗凝治疗在化疗患者中的应用需平衡血栓与出血风险及抗凝的经济负担。本研究中大量患者因经济原因中断治疗, 根据当时市场价格, 1 个化疗周期内抗凝治疗价格达 2 358 元, ≥ 1 次化疗价格。尽管利伐沙班已大幅降价, 但治疗费用仍难称低廉。且化疗患者可能出现血小板减少而存在出血风险, 尽管本研究未发生出血事件, 但笔者对抗凝治疗获益持更谨慎态度。

由于本研究随输液港移除就已结束, 对患者的长期影响未知。有研究报道, 关于儿童中心静脉装置的上肢血栓后综合征的发生率为 6% ~ 55%, 成人中约为 15%^[13-15]。值得一提的是, 在发生率达 55% 的患者中有 25% 并无临床症状, 而是通过 MRI 影像确诊, 其诊断意义值得商榷。

本研究为单中心回顾性研究, 样本较小且缺乏随机对照。但就结果而言, 对于小的非闭塞性无症状导管相关血栓进行严格抗凝的必要性是存疑的。临床仍需要更多研究了解这种血栓是导管置入后的生理反应, 还是需要治疗的病理状态, 从而最大程度地避免过度治疗, 造福更多患者。

参考文献:

- [1] NARDUCCI F, JEANLAURENT M, BOULANGER L, et al. Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: a one-year prospective study in a cancer centre[J]. European Journal of Surgical Oncology, 2011, 37(10): 913-918.
- [2] SCHIFFER C A, MANGU P B, WADE J C, et al. Central venous

- catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(10):1357.
- [3] ZWICKER J I, CONNOLLY G, CARRIER M, et al. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH[J]. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*, 2014, 12(5):796-800.
- [4] KEARON C, AKL E A, COMEROTA A J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2):e419S-e494S.
- [5] WALSER E M. Venous access ports: indications, implantation technique, follow-up, and complications[J]. *Cardiovascular & Interventional Radiology*, 2012, 35(4):751-764.
- [6] BODDI M, VILLA G, CHIOSTRI M, et al. Incidence of ultrasound-detected asymptomatic long-term central vein catheter-related thrombosis and fibrin sheath in cancer patients.[J]. *European Journal of Haematology*, 2015, 95(5):472.
- [7] 曾伟, 蔡安烈, 刘荆陵, 等. D-二聚体监测预防急性深静脉血栓的意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(14): 58-62.
- [8] PALARETI G, COSMI B, LEGNANI C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(17): 1780-1789.
- [9] PALARETI G, COSMI B, LEGNANI C, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study.[J]. *Blood*, 2014, 124(2):196-203.
- [10] HADDAD H, LEE K S, HIGGINS A, et al. Routine surveillance ultrasound for the management of central venous catheters in neonates[J]. *Journal of Pediatrics*, 2014, 164(1): 118-122.
- [11] EASAW J C, SHEA-BUDGELL M A, WU C M, et al. Canadian consensus recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. Part 2: Treatment[J]. *Current Oncology*, 2015, 22(2): 133-143.
- [12] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352.
- [13] RANTA S, KALAJOKI-HELMIO T, POUTTU J, et al. MRI after removal of central venous access device reveals a high number of asymptomatic thromboses in children with haemophilia[J]. *Haemophilia*, 2012, 18(4):521.
- [14] RUUD E, HOLMSTRØM H, HOPP E, et al. Central line-associated venous late effects in children without prior history of thrombosis[J]. *Acta Paediatrica*, 2006, 95(9): 1060-1065.
- [15] ELMAN E E, KAHN S R. The post-thrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis in adults: a systematic review[J]. *Thrombosis Research*, 2006, 117(6): 609.

(李科 编辑)