

• 临床研究 •

乳腺癌患者术后锁骨下静脉置管化疗致血栓形成的相关因素分析

李涌涛 倪多 朱丽萍 陈玲

【摘要】 目的 探讨乳腺癌患者术后锁骨下静脉置管化疗引起血栓的相关因素。**方法** 对1280例患者的临床资料进行整理,用 Logistic 回归模型进行相关因素分析。**结果** 单因素分析显示年龄增大、乳腺癌合并糖尿病、纤维蛋白原增高、穿刺部位有感染、反复多次在同一部位穿刺、不适当的锁骨下静脉穿刺置管头端位置、锁骨下穿刺入路、含长春瑞滨化疗方案对血栓形成有影响($P<0.050$);多因素分析显示乳腺癌合并糖尿病、血液中纤维蛋白原含量增高、穿刺部位有感染、反复多次在同一部位穿刺、不适当的锁骨下静脉穿刺置管头端位置及含长春瑞滨化疗方案是影响血栓形成的主要因素($P<0.050$)。**结论** 乳腺癌患者行锁骨下静脉置管化疗时形成血栓的风险增大,临床上应引起足够重视并进行针对性治疗,以降低血栓发生率,最大限度发挥锁骨下静脉置管的优势。

【关键词】 乳腺肿瘤; 锁骨下静脉置管; 血栓形成

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Related factors of thrombosis caused by subclavian vein catheterization for chemotherapy following breast cancer surgery LI Yong-tao, NI Duo, ZHU Li-ping, CHEN Ling. Surgery Department 2, Affiliated Tumour Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

【Abstract】 Objective To identify related risk factors of thrombosis caused by subclavian vein catheterization for chemotherapy after breast cancer surgery. **Methods** The clinical data of 1280 patients from our hospital were collected and analyzed. All patients were pathologically confirmed as breast cancer and surgically managed, and subsequently had chemotherapy through subclavian vein catheterization. Logistic regression model was used for analysis of related factors of thrombosis. **Results** Univariate Logistic analyses of potential risk factors showed that old age, breast cancer with diabetes, high plasma fibrinogen concentration, puncture site infection, repeated puncture at the same site, an inadequate position for the subclavian vein catheter tip, subclavian vein puncture path and chemotherapy regimens with vinorelbine were significant variables affecting thrombus formation ($P<0.050$). Multivariate logistic analysis showed that breast cancer with diabetes, high plasma fibrinogen concentration, puncture site infection, repeated puncture at the same site, inadequate position for subclavian vein catheter and chemotherapy regimens with vinorelbine were major risk factors ($P<0.050$). **Conclusions** Breast cancer with diabetes, higher plasma fibrinogen concentration, puncture site infection, repeated puncture at the same site,

an inadequate position for subclavian vein catheterizaer tip and chemotherapy regimens with vinorelbine are risk factors of thrombus formation. We should pay great attention and carry out appropriate treatment to decrease thrombus incidence for these patients, and let the subclavian vein catheterization be well used.

【Key words】 Breast neoplasms; Subclavian vein catheterization; Thrombosis

乳腺癌是全身性疾病,目前综合治疗的观念已被学者们接受。现阶段,化疗仍是综合治疗中的一个重要治疗手段^[1]。中心静脉置管在临床中的广泛应用,减轻了因反复穿刺及输注刺激性药物给患者带来的痛苦,而由中心静脉置管引起的并发症却不能忽视,其中置管所致静脉血栓形成是最严重的并发症,甚至危及生命。据统计,约15%的中心静脉置管患者可能发生并发症,血栓形成位居第二位,发生率约为2%~26%^[2]。本研究针对乳腺癌术后行锁骨下静脉置管化疗患者,研究其发生血栓的相关因素,现报道如下。

1 资料和方法

选取2006年1月至2008年6月新疆医科大学附属肿瘤医院确诊为乳腺癌的患者1280例,其中1277例为女性,3例为男性。本组患者平均年龄为51.82岁(34~69岁),汉族患者1007例,其他少数民族273例,全部患者的基本临床特征详见表1。

1.1 纳入标准

有明确的病理诊断;所有患者均接受手术治疗;依据乳腺癌治疗规范须接受辅助化疗者,均为初次化疗,均行锁骨下静脉置管化疗,置管时间为7~125 d,平均置管时间为76 d。

1.2 排除标准

晚期乳腺癌患者;在治疗过程中出现复发、转移者;在治疗过程中放弃锁骨下静脉置管化疗者。

1.3 血栓诊断标准

患者行锁骨下静脉置管侧上肢或颈部出现肿胀或疼痛,彩超检查可见上肢静脉系统实质性低回声团块,血管管径明显扩张,同时根据彩色超声多普勒确定血栓部位和范围^[3]。

1.4 锁骨下静脉穿刺置管头端位置的确定

所有患者行锁骨下静脉置管后,摄X线片或透视下确认锁骨下静脉穿刺置管头端的位置。

1.5 化疗方案的分类

因纳入研究者术后应用的化疗方案较多,依据所有乳腺癌术后患者辅助化疗方案的特点,结合化疗药物对血管刺激性强弱,将化疗方案分为含长春碱类和不含长春碱类方案;因所有乳腺癌术后辅助化疗方案中长春碱类药物均为长春瑞滨,故化疗方案分为含长春瑞滨方案和不含长春瑞滨方案。

1.6 统计学处理

将所收集的数据整理后,建立数据库,其中患者基本临床特征采用频数进行描述,选用 χ^2 检验或Mann-Whitney U检验进行统计分析;将数据归类后赋值,应用SPSS 13.0统计软件包对数据进行统计学分析,血栓形成因素的分析采用Logistic回归单因素(方法选用Enter)和多因素分析(方法选用Forward:Wald),检验水准为 $\alpha=0.050$ 。

表 1 乳腺癌患者的基本临床特征

因素	例数	血栓 例数	未发生血栓 例数	统计量	P 值
年龄				-0.117 ^a	0.907
≤40 岁	71	1	70		
40~60 岁	901	38	863		
>60 岁	308	11	297		
民族				0.343 ^b	0.558
汉族	1007	41	966		
少数民族	273	9	264		
置管时间				-1.670 ^a	0.095
≤20 d	40	2	38		
20~90 d	630	30	600		
>90 d	610	18	592		
合并糖尿病				5.172 ^b	0.023
是	115	9	106		
否	1165	41	1124		
高血压				1.369 ^b	0.242
是	140	8	132		
否	1140	42	1098		
临床分期				-1.016 ^a	0.310
I	229	12	217		
II	786	29	757		
III	265	9	256		
血小板计数				-0.524 ^a	0.600
≤300×10 ⁹ /L	1035	39	996		
>300×10 ⁹ /L	245	11	234		
纤维蛋白原				-2.886 ^a	0.004
≤4 g/L	984	30	954		
>4 g/L	296	20	276		
凝血酶原时间				-1.099 ^a	0.272
≤14 s	1115	41	1074		
>14 s	165	9	156		
穿刺部位感染				11.316 ^b	0.001
是	105	11	94		
否	1175	39	1136		
反复在同一部位穿刺				5.392 ^b	0.020
是	247	16	231		
否	1033	34	999		
置管头端位置				22.021 ^b	0.000
头静脉及以上	206	20	186		
头静脉以下	1074	30	1044		
导管堵塞				3.072 ^b	0.080
是	303	17	286		
否	977	33	944		
穿刺入路				4.344 ^b	0.037
锁骨上方入路	343	7	336		
锁骨下方入路	937	43	894		
穿刺部位				0.440 ^b	0.507
左侧	658	28	630		
右侧	622	22	600		
化疗方案				4.938 ^b	0.026
含长春瑞滨	192	13	179		
不含长春瑞滨	1088	37	1051		

a: Z 值; b: χ^2 值

2 结果

2.1 血栓的发生率

有 50 例患者出现血栓, 发生率 3.9%(50/1280), 其中出现同侧颈内静脉血栓 41 例,

锁骨下静脉血栓 9 例。

2.2 血栓形成相关因素分析

2.2.1 单因素分析:将可能影响乳腺癌术后锁骨下静脉置管患者形成血栓的相关因素进行 Logistic 回归单因素分析(表 2)。从表 2 可知,有统计学意义的因素为年龄增大、乳腺癌合并糖尿病、纤维蛋白原增高、穿刺部位有感染、反复多次在同一部位穿刺、不适当的锁骨下静脉穿刺置管头端位置、锁骨下静脉穿刺入路、含长春瑞滨化疗方案。

表 2 影响血栓形成的单因素分析结果

因素	回归系数(β)	标准误(S_x)	P 值	OR 值	95%可信区间	
					下限	上限
年龄	0.037	0.018	0.038	1.038	1.002	1.075
置管时间	0.006	0.005	0.155	0.994	0.985	1.002
乳腺癌合并糖尿病	0.845	0.382	0.027	2.328	1.101	4.920
高血压	0.460	0.397	0.246	1.584	0.728	3.447
分期	0.082	0.217	0.704	0.921	0.602	1.408
血小板计数	0.183	0.349	0.601	1.201	0.606	2.379
纤维蛋白原	0.835	0.297	0.005	2.304	1.288	4.122
凝血酶原时间	0.413	0.378	0.275	1.511	0.720	3.170
穿刺部位有无感染	1.226	0.358	0.001	3.409	1.690	6.874
反复在同一部位穿刺	0.711	0.312	0.023	2.035	1.104	3.750
锁骨下静脉穿刺置管头端位置	1.320	0.299	0.000	3.742	2.081	6.730
导管堵塞	0.531	0.306	0.083	1.700	0.933	3.098
锁骨下静脉穿刺入路	0.837	0.413	0.043	2.309	1.028	5.183
穿刺部位	0.192	0.291	0.508	0.825	0.467	1.458
含长春瑞滨化疗方案	0.102	0.044	0.019	1.107	1.017	1.206

2.2.2 多因素分析:将在单因素分析中有统计学意义的因素引入 Logistic 回归模型进行多因素分析,最终进入效应方程的变量及其数值见表 3。从表 3 可知,乳腺癌合并糖尿病、血液中纤维蛋白原含量增高、穿刺部位有感染、反复多次在同一部位穿刺、不适当的锁骨下静脉穿刺置管头端位置、含长春瑞滨化疗方案是导致血栓形成的主要因素。有糖尿病的乳腺癌患者术后行锁骨下静脉置管化疗,形成血栓的风险将增大 1.160 倍,纤维蛋白原含量增高患者形成血栓的风险将增大 1.107 倍,穿刺部位有感染的患者形成血栓的风险将增大 1.233 倍,反复多次在同一部位穿刺患者形成血栓的风险将增大 1.107 倍,不适当的锁骨下静脉穿刺置管头端位置患者形成血栓的风险将增大 1.979 倍,含长春瑞滨化疗方案形成血栓的风险将增大 1.092 倍。

表 3 影响血栓形成的多因素分析结果

因素	回归系数(β)	标准误(S_x)	P 值	OR 值	95%可信区间	
					下限	上限
乳腺癌合并糖尿病	0.148	0.053	0.005	1.160	1.046	1.286
纤维蛋白原	0.102	0.039	0.010	1.107	1.025	1.196
穿刺部位有无感染	0.209	0.053	0.000	1.233	1.111	1.368
反复在同一部位穿刺	0.102	0.041	0.014	1.107	1.021	1.201
锁骨下静脉穿刺置管头端位置	0.678	0.038	0.000	1.979	1.828	2.125
含长春瑞滨化疗方案	0.088	0.044	0.044	1.092	1.002	1.190

3 讨论

静脉血栓形成的三大因素是血流缓慢、血液高凝状态和静脉壁损伤。乳腺癌患者手术可导致凝血因子活化,易形成血栓;完整和光滑的血管内皮具有抗血栓功能,锁骨下静脉穿刺可致血管内皮完整性受损,导管长期置于血管中对血管内皮细胞存在机械性刺激,内皮细胞损伤可释放组织因子,起到促进凝血的作用^[4];乳腺癌患者体内肿瘤细胞能直接活化凝血系统产生凝血酶,或者通过激活单核细胞制造和表达促凝血物质,间接地活化凝血系统;肿瘤细胞膜上还可产生少量凝血酶,导致血小板黏附并沉积于血管内皮,使内皮细胞的功能受损,造成血栓形成前状态,内皮细胞、血小板和肿瘤细胞之间的复杂作用导致肿瘤细胞对血管内皮的黏附^[5]。同时肿瘤患者进行化疗也可造成抗凝物质的减少,化疗药物对血管壁的损伤也是形成静脉血栓的重要原因^[6]。

乳腺癌患者免疫力低下,同时化疗过程中也常发生骨髓抑制。这些均是导致穿刺部位感染的重要因素。中心静脉置管后,可使血中纤维蛋白逐渐沉积在导管表面形成一层纤维膜,成为微生物良好的寄生场所,有利于穿刺点皮肤的微生物沿导管表面向体内迁移,导致局部感染^[7],并成为凝血过程的激活因素,沿导管壁形成血栓。

锁骨下静脉血流量为 1500 ml/min,上腔静脉达 2500 ml/min^[8]。周围静脉放置导管的血栓发生率为 60%。若导管位于中心静脉则血栓发生率为 21%^[9]。锁骨下静脉穿刺置管头端位置未达到上腔静脉者,形成血栓的概率增加,因此置管后应摄 X 线片或透视确认导管位置,宁浅勿深的置管方法是导致血栓形成的重要因素。

血小板在血栓形成中具有很重要作用。肿瘤细胞或从肿瘤细胞膜上自发脱落的囊泡能直接使血小板发生聚集,也可能通过二磷酸腺苷、凝血酶、类似半胱氨酸蛋白酶等的介导使血小板聚集。实体肿瘤患者常伴有中度的血小板增高,且血小板的黏附性和活性增加。本研究未显示血小板异常是血栓形成的相关因素,考虑与乳腺癌患者化疗后骨髓抑制而影响血小板有关,有待进一步研究。

锁骨下静脉穿刺置管有上、下两种入路,以锁骨下入路最为常用。1952 年 Dronen 等^[10]提倡用锁骨下入路进行锁骨下静脉穿刺,1965 年 Yoffa 等^[11]则主张用锁骨上入路,其优劣至今尚无定论。本研究单因素分析显示两种入路致血栓形成的差异具有统计学意义($P=0.043$, $OR=2.309$),锁骨下入路患者形成血栓的风险较锁骨上入路患者将增大 2.309 倍,多因素分析未显示差异有统计学意义。

有研究报道,取较长、较弯曲的左侧路径插管,因难度较大而且容易损伤血管内膜,并发症发生率相对较高,所以插管最好选择右侧路径^[12]。本研究未显示穿刺部位是血栓形成的相关因素,有待进一步研究。

关于置管时间,尽管有文献报道长期置管及多周期化疗后白细胞计数的减少可导致感染增加而诱发血栓形成^[13],但本组未见血栓形成与置管时间之间具有相关性。

中心静脉置管的优势在化疗治疗中已得到广泛认可,而由中心静脉置管引起的并发症却不能忽视。一旦发现置管侧臂围增加或患者诉置管侧肢体酸胀不适时,应及时行彩色超声检查以明确血栓形成情况。对已形成血栓的患者,在溶栓过程中应密切观察出血倾向及栓塞的相关体征。

参考文献

[1] 郑一琼. 乳腺癌保乳综合治疗的研究进展. 中华乳腺病杂志:电子版, 2008, 2:190—201.

- [2] Merrer J De, Jonghe B, Colliot F, *et al.* Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 286: 700—707.
- [3] Baxter G M, Kincaid C W, Jeffrey F F, *et al.* Comparison of colour Doppler ultrasound with venography in the diagnosis of axillary and subclavian vein thrombosis. *Br J Radiol*, 1991, 64: 777—781.
- [4] 陈灏珠. 实用内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 2242.
- [5] Naschitz J E, Yeshurun D, Lev L M, Thromboembolism in cancer: changing trends. *Cancer*, 1993, 71: 1384—1390.
- [6] Levine M N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy. *Thromb Haemostas*, 1997, 78: 133—136.
- [7] 韩文斌. 中心静脉置管的并发症及防治. *中国急救医学*, 2003, 23: 637—638.
- [8] 花锦福. 血管外科临床基础. 浙江大学出版社, 1997: 244—245.
- [9] Dubois J, Garel L, Tapiero B, *et al.* Peripherally inserted central catheters in infants and children. *Radiology*, 1997, 204: 622—626.
- [10] Dronen S, Thompson B, Nowak R, *et al.* Subclavian vein catheterization during cardiopulmonary resuscitation: a prospective comparison of the supraclavicular and infraclavicular percutaneous approaches. *JAMA*, 1982, 247: 3227—3231.
- [11] Yoffa D. Supraclavicular subclavian venepuncture and catheterization. *Lancet*, 1965, 2: 614—617.
- [12] 徐恩多. 局部解剖学. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 53—55.
- [13] 王爱立, 陈秀英, 刘燕珍. 化疗患者中心静脉置管术后感染的多因素分析. *中国肿瘤临床与康复*, 2001, 1: 20.

(收稿日期: 2009-01-06)

(本文编辑: 罗承丽)

李涌涛, 倪多, 朱丽萍, 等. 乳腺癌患者术后锁骨下静脉置管化疗致血栓形成的相关因素分析[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2009, 3(4): 406—411.