

• 论 著 •

肿瘤患者 PICC 置管前后血浆蛋白 C 变化特点及意义

陆培芬,程旭,王金湖,潘湘涛[△]
(苏州大学附属太仓医院血液肿瘤科 215400)

摘要:目的 研究肿瘤患者在经皮中心静脉置管(PICC)前后血浆蛋白 C(PC)表达水平的变化特点及其意义。方法 应用 ELISA 方法测定 46 例肿瘤患者在 PICC 前后 4 次血浆中 PC 的表达水平,并分析 PC 的变化特点以及其与血浆 D-二聚体(D-D)、血小板计数(PLT)之间的关系。结果 置管后 1 d 患者 PC 水平为 $3.74 \pm 1.99 \mu\text{g/L}$,均明显低于置管前的 $5.00 \pm 2.40 \mu\text{g/L}$ 、置管后 30 d 的 $4.78 \pm 2.41 \mu\text{g/L}$ 和置管后 90 d 的 $5.35 \pm 2.71 \mu\text{g/L}$ ($q=3.74, 2.85$ 和 $4.58, P<0.05$);置管前、后 4 次的血浆 D-D 水平和 PLT 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$);PC 水平与 D-D 水平无相关关系 ($r=-0.0241, P>0.05$);PC 与 PLT 之间也无相关关系 ($r=0.1110, P>0.05$)。结论 肿瘤患者 PICC 置管后 1 d 的 PC 水平明显低于置管前、置管后 30 d 和置管后 90 d 的表达水平,但与血浆 D-D 及 PLT 水平无关。PICC 是安全可行的辅助治疗手段。

关键词:经皮中心静脉置管; 肿瘤患者; 血浆蛋白; D-二聚体
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.18.014 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2016)18-2543-02

The expression feature and clinical significance of plasma protein C in patients with cancer Before and after PICC catheter
LU Peifen, CHENG Xu, WANG Jinhu, PAN Xiangtao[△]

(Department of Blood and Oncology, Taicang Hospital of Suzhou University, Taicang, Jiangsu 215400, China)

Abstract: Objective To study the expression feature and clinical significance of plasma Protein C(PC) in pre-PICC placement and post-PICC placement in patients with cancer. **Methods** The levels in plasma of PC was tested by ELISA in patients with cancer in one day before PICC placement, in one day, 30 day, and 90 day after PICC placement, the change of feature and clinical significance was analyzed. **Results** The levels of PC in one day after PICC placement were $3.74 \pm 1.99 \mu\text{g/L}$, the levels was lower than the levels of in one day before, and in 30, 90 day after PICC placement, which were $5.00 \pm 2.40, 4.78 \pm 2.41$ and $5.35 \pm 2.71 \mu\text{g/L}$ ($q=3.74, 2.85$ and 4.58 respectively, $P<0.05$); There were no statistical significance both in D-D levels and PLT count among pre-PICC and post-PICC placement ($P>0.05$); There were no correlation both PC levels and D-D levels, and both PC levels and PLT count ($r=-0.0241$ and 0.1110 , all $P>0.05$). **Conclusion** The PC levels in one day after PICC placement were lower, but there were no correlation both PC and D-D, and PLT. PICC catheter were safety.

Key words: PICC; cancer; plasma protein C; D-dimer

经皮中心静脉置管(PICC)在肿瘤化疗中有着重要的辅助作用,目前, PICC 与肿瘤患者血栓形成, 以及与血浆 D-二聚体(D-D)之间的关系已有报道,但在蛋白 C(PC)与 PICC 之间的关系、变化情况, 以及与 D-D、血栓形成等方面的研究还不多见。因此,笔者对 46 例肿瘤化疗患者应用 ELISA 方法进行血浆 PC 水平检测,同时检测 46 例患者的血浆 D-D 水平和血小板计数(PLT),并分析相互关系,以探讨 PC 在 PICC 置管前后的变化特点及其意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月在本院血液肿瘤中心住院患者 46 例,均由手术后病理确诊,其中男 25 例,女 21 例;年龄 28~77 岁(平均 46.8 岁);疾病种类:肠癌 16 例,胃癌 12 例,乳腺癌 7 例,肺癌 6 例,淋巴瘤 5 例。明显影响凝血功能的慢性肝、肾等疾病病例已去除,首次就诊时, $\text{PLT}<100.0 \times 10^9/\text{L}$ 和 $>300.0 \times 10^9/\text{L}$ 的病例也已去除。置管方法为采用 B 超引导下的改良赛丁格技术。

1.2 方法 对 46 例患者分别在置管前 1 d、置管后 1 d、置管后 30 d 和置管后 90 d 采集血液标本进行检测。清晨空腹抽血,分置于试管中, -80℃ 冰箱保存,应用 ELISA 方法测定血浆 PC。血浆 D-D 和 PLT 测定的标本均为在 PC 采集血液标本的同时采集,应用 ELISA 方法即时测定血浆 D-D,应用常规

方法即时测定 PLT。本院 D-D 正常参考值 $0.0 \sim 550.0 \mu\text{g/L}$, PLT 正常值 $(100.0 \sim 300.0) \times 10^9/\text{L}$ 。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析,分别采用单因素方差分析(F 检验)、组与组之间均数比较采用 q 检验(Newman-Kuels)和 Spearman 相关分析。

2 结果

2.1 血浆 PC 和 D-D 测定结果 应用 ELISA 方法测定 46 例肿瘤患者 PICC 置管前后 PC 水平,同时检测血浆 D-D 以及 PLT 水平,各组测定结果见表 1。

表 1 各组血浆 PC、D-D 和 PLT 检测情况($n=40, \bar{x} \pm s$)			
分组	PC($\mu\text{g/L}$)	D-D($\mu\text{g/L}$)	PLT($\times 10^9/\text{L}$)
置管前 1 d	5.00 ± 2.40	1352.61 ± 424.62	208.02 ± 79.15
置管后 1 d	3.74 ± 1.99	1243.10 ± 211.36	197.21 ± 88.64
置管后 30 d	4.78 ± 2.41	1291.83 ± 419.35	199.65 ± 84.51
置管后 90 d	5.35 ± 2.71	1379.28 ± 578.25	171.92 ± 85.38
F 值	3.62*	0.07	1.01

注:各组比较, * $P<0.05$ 。

应用 q 检验分析 PC 组 4 次不同时间测定的结果之间的关系:置管后 1 d 组与置管前 1 d 组、置管后 30 d 组和置管后

90 d 组的 q 值分别为 3.74、2.85 和 4.58 ($P < 0.05$)。而置管前 1 d 组与置管后 30 d 组、置管后 90 d 组比较, q 值分别为 0.61、0.93, $P > 0.05$; 置管后 30 d 组与置管后 90 d 组比较, q 值为 0.96, $P > 0.05$ 。

2.2 相关性分析 PC 水平与 D-D、PLT 之间进行相关分析, 结果显示, PC 与 D-D 间无相关关系 ($r = -0.024\ 1$, $t = 0.325\ 7$, $P > 0.05$); PC 与 PLT 间无相关关系 ($r = 0.111\ 0$, $t = 1.539\ 5$, $P > 0.05$)。

3 讨 论

PICC 是一种有创性的治疗方法, 通常被认为与患者的血栓形成有关^[1]。Agnelli 等^[2]报道, 静脉治疗增加静脉血栓 (VTE) 的危险, 在非癌症患者中外科手术是主要的促凝因素, 而癌症患者该风险增加 2 倍。刘聿秀^[3]则认为, 放置 PICC 发生上肢静脉血栓而导致肺栓死者高达 35%, 可见, 放置 PICC 后血栓形成的问题值得关注。

PC 由肝脏产生, 在凝血酶的作用下裂解 PC 成为活化的 PC (APC), 其以蛋白 S (PS) 为辅助因子, 灭活 FV 和 FVIII, 阻止 FXa 与 PLT 的结合, 以及促进纤维蛋白的溶解, 从而起抗凝作用。血管损伤、肝病、DIC、恶性肿瘤和重症感染等病理情况均可导致 PC 的活性降低, 以及消耗性 PC 降低, 因而, 不能生成 APC 以灭活 FVa 和 FVIIIa。同时, 组织因子引起 FXa 增高, 而白细胞也参与局部进而加重血管内皮损伤反应, 使游离 PS 减少, 进一步下降 PC 抗凝血调控功能, 机体处于高凝状态, 促使静脉血栓形成。

笔者研究表明, 置管后 1 d 的 PC 水平明显低于置管前、置管后 30 d 和置管后 90 d ($P < 0.05$) 的水平, 差异有统计学意义。提示很可能在置管后即时或数小时之内促发凝血系统, 机体在经历短暂的高凝状态后很快进入消耗性低凝期, 表现为 PC 等因素消耗性下降, 置管后 1 d 时 PC 水平降低。之后在机体自身的调节下, 又逐渐恢复至原有水平。可见, PICC 置管后数小时内 PC 水平有变化, 并且具有导致血栓形成的风险, 因此临床上必须加以重视、严密监测凝血指标、注意观察肢体情况等, 严防血栓形成, 遇有情况及时处理。同时笔者也发现, 通过机体的自身调节在置管后较长时间 (30~90 d) 内 PC 水平一直维持于较为稳定的原有水平, 提示 PICC 只引起短时间的 PC 水平降低, 而以后又可很快地恢复, 从理论上说明总体上 PICC 安全可行。下一步笔者将测定 PICC 置管后即时至 1 个月内, 特别是 1 周内的不同时段 PC 水平, 以明确 PC 的变化规律, 从而指导临床有效地观察相关病情变化。

肿瘤患者大多有血浆 D-D 明显增高现象, 是肿瘤患者发生血栓形成的重要原因, 如 Ay 等^[4]通过多参数分析发现 D-D 增高增加 VTE 的危险 ($HR = 1.8$, 95% CI 为 1.0~1.2, $P = 0.048$); Laporte 等^[5]报道, 20% 的 VTE 发生于癌症患者, 肿瘤患者发生 VTE 是非肿瘤患者的 4~7 倍。Stender 等^[6]报道, 如 D-D > 0.3 mg/L, 则肿瘤患者与其他患者相比, 1 年 VTE 发生率高达 20% (95% $CI = 12.0 \sim 31.0$)。但笔者发现, 置管前后 4 次的血浆 D-D 水平和 PLT 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明置管本身对 D-D 和 PLT 是没有明显影响的, 这从一个方面支持 PICC 对凝血功能影响不大。另外, PC 与 D-D 和 PLT 两者均无相关性, 提示 PC 的变化对 D-D 和 PLT 没有明显的影响, 对凝血功能影响也不大。因而, 从试验和理论上支持 PICC 并不是引起患者发生血栓的主要因素。

从本研究看, 本组患者的 PLT 水平为正常水平, 而 D-D 水平则明显高于正常, 因此可以认为由于肿瘤本身引起血浆 D-D 的明显升高, 导致凝血功能的异常, 造成患者发生血栓^[5]。另外, 肿瘤患者的血栓形成与其年龄、性别和种属等有关, 与放、化疗等也有关, 甚至与诸如输血和血小板的应用等支持治疗都相关^[7-8]。有报道, 红细胞生成素和粒细胞集落刺激因子也明显增加血栓形成的风险^[9]。

总之, PICC 置管后可引起患者 PC 水平的即时、短时间变化, 但通过机体自身的调节, 很快会恢复并维持于稳定的水平。患者发生血栓形成的重要原因在于肿瘤本身的因素。因此, PICC 是安全可行的。

参考文献

- [1] Sperry BW, Roskos M, Oskoui R. The effect of laterality on venous thromboembolism formation after peripherally inserted central catheter placement[J]. J Vasc Access, 2012, 13(1): 91-95.
- [2] Agnelli G, Caprini JA. The prophylaxis of venous thrombosis in patients with cancer undergoing major abdominal surgery: emerging options[J]. J Surg Oncol, 2007, 96(3): 265-272.
- [3] 刘聿秀. PICC 相关上肢静脉血栓的研究进展[J]. 护理学报, 2010, 17(9): 14-17.
- [4] Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(25): 4124-4129.
- [5] Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro INformatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry[J]. Circulation, 2008, 117(13): 1711-1716.
- [6] Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, et al. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: a clinical, prospective cohort study with one-year follow-up[J]. Dis Colon Rectum, 2009, 52(3): 446-451.
- [7] Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(29): 4839-4847.
- [8] Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(21): 2377-2381.
- [9] Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9 353 patients[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(10): 708-714.