开发预防衰老及神经退行性变、提高学习记忆能力的药物提供了理论基础,其相关机制有待于进一步研究。

## 参考文献


1 Reichel JM, Bedenk BT, Czisch M, *et al*. Age - related cognitive decline coincides with accelerated volume loss of the dorsal but not ventral hippocampus in mice[J]. Hippocampus, 2017, 27: 28 - 35

2 Kang HT, Park JT, Choi K, *et al*. Chemical screening identifies ROCK as a target for recovering mitochondrial function in Hutchinson - Gilford progeria syndrome[J]. Aging Cell, 2017, 16(3):541 - 550

3 Zhang LB, Huang SH, Ma GL, *et al*. The effect of oxidative stress to aging mice induced by D - galactose[J]. Chin J Gerontol, 2010, 30(11):1527 - 1529

4 崔立然,王桂梅,孙立东,等. 低分子量姬松茸多糖的免疫活性研究[J]. 中医药信息,2013, 3(2):10 - 13

5 董海影,张春,韩翠翠,等. 低分子量姬松茸多糖对树突细胞 Th1 型免疫反应的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(3):685

6 王丽娟,张彦青,王勇,等. 姬松茸多糖增强免疫作用及急性毒性研究[J]. 食品科学,2014, 35(13): 258 - 261

7 李志涛,赵娟娟,王敏. 复合食用菌多糖的免疫活性研究[J]. 食品研究与开发,2017,5:39 - 42

8 张志超,吴迷,田笑,等. 四种食用菌复合多糖体外协同抗氧化活性研究[J]. 湖北农业科学,2018,3:78 - 80

9 杨丹,任谓明,王艳红,等. 复合多糖药理活性研究进展[J]. 上海中医药杂志,2016,50(3):94 - 97

10 任晨斌,伍大华,张发友,等. 滋肾活血方对血管性痴呆大鼠学习记忆能力和海马形态学的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2017, 37(10):1082 - 1085

11 Yu Y, Bai F, Wang W, *et al*. Fibroblast brain against D - galactose induced aging via suppression of oxidative stress response and advanced glycation end products formation[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2015, 133:122 - 131

12 杨孟恺,易诚青. D - 半乳糖诱导间充质干细胞衰老的研究[J]. 医学研究杂志,2018,47(7):31 - 36


(收稿日期:2018 - 11 - 14)
(修回日期:2018 - 12 - 10)

# 阿加曲班治疗恶性肿瘤化疗患者 PICC 置管术后静脉血栓形成的临床观察

张美君 赵 钢 于文慧 高 原

**摘 要 目的** 观察阿加曲班治疗恶性肿瘤化疗患者 PICC 置管术后静脉血栓形成的的临床疗效。**方法** 观察 60 例恶性肿瘤患者 PICC 置管术后静脉血栓形成的患者,随机分为治疗组和对照组,每组 30 例,治疗组采用阿加曲班静脉滴注,对照组采用依诺肝素钠皮下注射,疗程为 1 周,观察临床疗效,比较治疗前后凝血酶原时间、D - 二聚体、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、血小板、纤维蛋白原、上肢周径差的变化情况。**结果** 治疗组和对照组的一般情况,年龄、性别、病程、肿瘤分类、置管形成时间、Caprini 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组总有效率分别为 93.33% 和 90.00%;组间临床疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。组间治疗后,在改善 D - 二聚体、血小板计数方面,治疗组与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组治疗后凝血酶时间、部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、上肢周径差比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。组内比较,治疗组治疗前后 APTT、PT、DD 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组治疗前后 TT、PLT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),对照组治疗前后 PT、DD、TT、PLT 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),对照组治疗前后 APTT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿加曲班治疗恶性肿瘤化疗患者 PICC 术后静脉血栓形成具有有效性、安全性,相比依诺肝素钠可减少出血等不良反应,促进疾病的恢复。

**关键词** 肿瘤患者 PICC 置管术后 静脉血栓形成 阿加曲班

**中图分类号** R619 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.026

**Clinical Observation of Venous Thrombosis after PICC Catheterization in Patients with Malignant Tumor Treated by Argatroban.** *Zhang Meijun, Zhao Gang, Yu Wenhui, et al. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang 150040, China*

**Abstract Objective** To observe the clinical effect of argatroban on venous thrombosis after PICC in patients with malignant tumor

基金项目:黑龙江省哈尔滨市科技储备项目(CB2014033230)
作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(张美君、高原);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院周围血管病科(赵钢、于文慧)
通讯作者:赵钢,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:zg1120@.21.cn.com

chemotherapy. **Methods** To observe sixty cases of malignant tumor patients with venous thrombosis after PICC, they were randomly divided into the treatment group and the control group, thirty cases in each group. The treatment group received intravenous infusion of argatroban, and the control group received subcutaneous injection of enoxaparin sodium. The course of treatment was one week, and the clinical effect was observed. Comparison before and after treatment of prothrombin time, D - dimer, activated partial clotting enzyme live time, thrombin time, platelets, fibrinogen, changes of the upper limb week path difference. **Results** There were no statistically significant differences in age, gender, course of disease, tumor classification, catheter formation time, and caprini scores between the treatment group and the control group ($P > 0.05$). The total efficiency of the two groups were 93.33% and 90.00% respectively. The clinical efficacy of the treatment group was higher than that of the control group, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment, the treatment group improved D - dimer and platelet compared with the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The comparison of thrombin time, partial thrombin time, prothrombin time and upper limb circumference difference between the two groups showed no statistically significant difference ($P > 0.05$). Within the group, the treatment group before and after treatment APTT, PT, DD comparison difference was statistically significant ($P < 0.05$), the treatment group before and after treatment the TT, PLT comparison difference had no statistically significant ($P > 0.05$), the control group before and after treatment of PT, DD, TT, PLT comparison difference was statistically significant ($P < 0.05$), the control group was no statistically significant difference APTT compared before and after the treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** It is effective and safe to treat venous thrombosis after PICC in patients undergoing chemotherapy for malignant tumors with argatroban. Compared with enoxaparin sodium, it can reduce bleeding and other side effects and promote the recovery of the disease.

**Key words** Malignant tumor patients after PICC; Venous thrombosis; Argatroban

经外周置入中心静脉导管(peripherally inserted central catheters,PICC),是经肘部贵要静脉、正中静脉或头静脉穿刺,导管尖端达上腔静脉的深静脉置管技术。PICC 置管术后形成相关上肢静脉栓(upper extremity venous thromboembolism,UEVT)是指血管内血凝块形成或者血凝块黏附于导管管壁,包括浅静脉血栓(superficial venous thrombosis,SVT) 和深静脉血栓(deep venous thrombosis,DVT)。研究报道显示肿瘤患者尤其是恶性肿瘤 PICC 置管术后静脉血栓的发生率较高,严重损害患者的生存率,增加了病死率。

## 资料与方法

1. 一般资料:本研究纳入的 60 例病例均为 2013 年 1 月 ~2018 年 10 月于笔者医院周围血管科收治的肿瘤患者 PICC 置管术后静脉血栓患者。

2. 诊断标准[1]:患者穿刺侧上肢出现肿胀、疼痛、皮温升高、皮肤颜色发绀、瘀斑等症状的可疑相关性静脉血栓患者,通过彩色多普勒超声确诊。超声用于诊断静脉血栓的形成,诊断标准为静脉腔内有血栓回声,探头加压时静脉不能被压扁或部分压扁,血栓部位无血流信号。

3. 纳入标准:①由笔者医院 2013 年 1 月 ~2018 年 10 月收治,病理确诊为恶性肿瘤患者;②由专业的静脉置管小组,行 PICC 置管;所有的置管患者,置管后均拍摄胸片,确定导管尖端位于 $T_7$ 或 $T_8$ 水平,即解剖学水平的上腔静脉;③经 B 型超声确诊上肢静脉血栓形成;④知情同意,自愿参加,依从性良好者。

4. 排除标准:①非肿瘤患者留置导管;②门诊留置导管患者以及临床基本资料缺失的患者。

5. 脱落标准:①在试验过程中突发不良的事故,产生了特殊的并发症及生理问题,不能继续接受试验者;②试验过程中存在各种突发的因素导致患者提前退出治疗者;③临床资料不全,有效性以及安全性受到影响者。

6. 治疗组治疗:治疗组即阿加曲班组:将阿加曲班阿加曲班注射液(商品名:达贝)由天津药物研究院药业有限责任公司生产,规格 20ml:10mg,产品批号:国药准字 H20050918,10mg 加入生理盐水 250ml 中静脉滴注,3h 滴完,每天 1 次,共 7 天;对照组即肝素组:依诺肝素(低分子肝素钠注射液),商品名为克赛,赛诺菲(北京)制药有限公司生产,规格 0.4ml,4000AxaIU,皮下注射,每天 1 次,共 7 天。

7. 观察指标:观察患者治疗前后血小板计数、活化部分凝血活酶时间、血浆凝血酶原时间、凝血酶时间、血浆 D - 二聚体、上肢周径差的变化情况及治疗前后血管再通情况。

8. 疗效判定标准:① 痊愈:患侧疼痛、肿胀完全消失,彩色超声检查证实示病变血管完全再通;②显效:患侧疼痛、肿胀基本消失,彩色超声检查证实病变血管声有血流信号,轻度反流;③有效:患侧疼痛、肿胀均减轻,彩色超声检查证实病变血管小部分再通;④无效:患侧疼痛、肿胀未减轻,彩色超声检查证实无血流信号。总有效 = 治愈 + 显效 + 有效。

9. 统计学方法：应用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计分析，计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，符合正态分布组间比较采用独立 $t$ 检验，组内比较采用配对 $t$ 检验；不符合正态分布用非参数检验；等级资料比较采用秩和检验；计数资料比较使用 $\chi^2$ 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 治疗组与对照组一般情况比较：（1）两组患者年龄、性别、病程比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），详见表 1。（2）肿瘤类型分布：肿瘤类型分布情况，治疗组肺癌 11 例、胃癌 6 例、乳腺癌 9 例、结直肠癌 3 例、淋巴癌 1 例；对照组肺癌 13 例、胃癌 4 例、乳腺癌 10 例、结直肠癌 1 例、淋巴癌 2 例。（3）置管形成时间：患者置管形成时间比较，治疗组 1 周 10 例、2 周 14 例、3 周 6 例；对照组 1 周 9 例、2 周 13 例、3 周 8 例。（4）Caprini 评分[2]：两组患者 Caprini 评分比较，治疗组高危组 Caprini 评分（3 ~ 4 分）2 例、极高危组（5 ~ 7 分）24 例、极高危组（ >7 分）4 例；对照组 Caprini 评分（3 ~ 4 分）4 例、极高危组（5 ~ 7 分）19 例、极高危组（ >7 分）7 例。

**表 1 两组患者年龄、性别、病程比较（$\bar{x} \pm s$）**

| 组别 | $n$ | 年龄（岁） | 性别（男性/女性） | 病程（天） |
|---|---|---|---|---|
| 治疗组 | 30 | 53.83 ± 13.45 | 18/12 | 3.90 ± 1.47 |
| 对照组 | 30 | 51.73 ± 12.04 | 16/14 | 3.87 ± 1.53 |

2. 临床疗效的比较：治疗后治疗组痊愈 12 例、显效 9 例、有效 7 例、无效 2 例，总有效率 93.33%。治疗后对照组痊愈 10 例、显效 12 例、有效 5 例、无效 3 例，总有效率 90.00%。两组之间临床疗效比较，治疗组总有效率高于对照组，差异无统计学意义（$P>0.05$），详见表 2。

**表 2 临床疗效比较[$n$(%)]**

| 组别 | $n$ | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 治疗组 | 30 | 12(40.00) | 9(30.00) | 7(23.33) | 2(6.67) | 93.33 |
| 对照组 | 30 | 10(33.33) | 12(40.00) | 5(16.67) | 3(10.00) | 90.00 |

3. 上肢周径差比较：两组患者治疗前上肢周径差比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。两组患者治疗前后组内上肢周径差比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），治疗后优于治疗前。治疗后两组患者组间上肢周径差比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），详见表 3。

**表 3 治疗前后上肢周径差比较（cm，$\bar{x} \pm s$）**

| 组别 | $n$ | 治疗前 | 治疗后 |
|---|---|---|---|
| 治疗组 | 30 | 3.64 ± 0.40 | 3.00 ± 0.40* |
| 对照组 | 30 | 3.52 ± 0.41 | 3.01 ± 0.40* |

与治疗前比较，* $P<0.05$

4. 指标变化：两组患者治疗前 APTT、PT、DD、TT、PLT 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），治疗组治疗前后 APTT、PT、DD 比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗组治疗前后 TT、PLT 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。对照组治疗前后 PT、DD、TT、PLT 比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。对照组治疗前后 APTT 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。两组间 PLT、DD 比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后两组患者组间 APTT、PT、TT 比较，差异无统计学意义（$P>0.05$，表 4）。

**表 4 治疗前后指标变化比较（$\bar{x} \pm s$）**

| 观察指标 | 对照组（$n=30$） | | 治疗组（$n=30$） | |
|---|---|---|---|---|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| APTT（s） | 30.90 ± 3.89 | 32.43 ± 3.73 | 26.33 ± 4.90 | 41.27 ± 3.81* |
| PT（s） | 10.50 ± 1.61 | 11.08 ± 1.27* | 10.40 ± 1.75 | 10.97 ± 1.43* |
| DD（μg/ml） | 2.86 ± 0.93 | 1.06 ± 0.51* | 3.10 ± 0.92 | 0.77 ± 0.41*# |
| TT（s） | 15.40 ± 2.08 | 16.27 ± 2.27* | 15.40 ± 2.36 | 15.30 ± 2.14 |
| PLT（$\times 10^9$/L） | 108.60 ± 11.03 | 100.53 ± 11.63* | 111.73 ± 14.46 | 110.00 ± 11.63# |

与治疗前比较，* $P<0.05$；与对照组比较，# $P<0.05$

## 讨 论

静脉血栓形成的因素包括静脉壁的损伤、静脉血流缓慢和血液高凝状态[3]。血液高凝是引起静脉血栓的主要因素。研究中发现恶性肿瘤并发静脉血栓的发生率占上肢深静脉血栓的 4% ~ 10%[4]。恶性肿瘤表达组织因子、促凝素等可引起血小板聚集[5]。肿瘤患者化疗期间 PICC 置管逐步普及，机械摩擦过程中置管后并发症静脉血栓发生率为 27.35%[6]。肿瘤中乳腺癌的高发率久居不下，术后静脉、淋巴水肿压迫可导致压迫上肢静脉，增加了 UEVT 发生率。

恶性肿瘤 PICC 置管术后静脉血栓的发生率有所增高[4]。临床上彩色多普勒超声检查,敏感度高、特异性强,作为首选检查方法。

静脉血栓的治疗有溶栓、抗凝、手术取栓等方法。肿瘤患者溶栓的过程中,血栓可能包含癌栓,可能会加速了肿瘤的转移[7]。目前首选治疗方法以抗凝为主,延缓减少肺栓塞的致死率[8]。普通肝素或低分子肝素联合华法林常应用于静脉血栓的治疗中,普通肝素药代动力学不稳定,容易引起血小板减少症,有发生出血的危险[9]。低分子肝素钠有降低血小板和纤维蛋白原的作用,临床上常用于治疗静脉血栓的疾病[10]。阿加曲班作为新型凝血酶抑制剂,直接作用在凝血酶发挥有效作用,并且广泛应用在欧美国家该类疾病的治疗[11]。其抗血栓作用是通过抑制凝血酶催化或诱导的反应,包括血纤维蛋白的形成,凝血因子Ⅴ、Ⅷ和Ⅹ Ⅲ的活化,蛋白酶 C 的活化及血小板聚集发挥其抗凝血作用[12]。阿加曲班出血发生率低、半衰期短、剂量可调节,因其分子量小,可进入血栓内部,参与灭活与纤维蛋白结合后的凝血酶[13]。

本研究结果表明,治疗组、对照组临床总有效率分别为 93.33% 和 90.00%。两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),阿加曲班和低分子肝素钠均可有效治疗恶性肿瘤化疗患者 PICC 置管术后静脉血栓形成,组间比较,血小板、D-二聚体治疗组和对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),阿加曲班在治疗剂量下,对血小板的功能影响小,不发生血小板减少症。依诺肝素钠作为低分子肝素的一种,抗凝活性低于普通肝素,但临床上容易引起血小板下降,增加出血风险。D-二聚体的变化提示血液是否处于高凝状态,阿加曲班半衰期短,作用快,D-二聚体变化有显著意义。治疗组阿加曲班 PT、APTT 变化低于正常范围的两倍,无严重出血反应风险。组间 APTT、PT、TT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,阿加曲班治疗恶性肿瘤化疗患者 PICC 置管术后静脉血栓形成有效且安全,不会造成血小板计数的减少,降低了出血的风险[14]。由于实验研究数量的限制,样本数量较小,对机制的研究尚不明确,有待于进一步探索。

## 参考文献


1 李琦. 肿瘤患者 PICC 相关上肢静脉血栓形成的临床分析[D]. 杭州:浙江大学,2015

2 Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care[J]. Dis Mon,2005,51:70-78

3 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:1526

4 刘青,夏印. 阿加曲班治疗恶性肿瘤并发急性上肢深静脉血栓形成 15 例诊治分析[J]. 中外医学研究,2015,13(35):52-55

5 Olas B, Wachowicz B, Mielicki WP. Cancer procoagulant and blood platelet activation[J]. Cancer Lett,2001,169(2):165-171

6 赖丽君. 肿瘤患者化疗期间 PICC 常见并发症发生率及其影响因素的研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2018

7 John F, Goldhaber SZ. Risk factors for the assessment of patients with pulmonary embolism[J]. J Nati Comprehensive Cancer Network JNCCN,2006,4(9):871-880

8 陈以宽,朱仕钦,罗文军,等. 手术与非手术治疗下肢深静脉血栓形成疗效对比分析[J]. 中国实用外科杂志,2008,28(2):139-141

9 杨国凯,杨镛,万嘉,等. 阿加曲班与低分子肝素钙在急性下肢深静脉血栓治疗中的对比观察[J]. 贵州医药,2018,42(1):57-59

10 黄爱萍,李彩华,刘玲玲. 低分子肝素钠与常规华法林维持治疗恶性肿瘤合并深静脉血栓患者的疗效比较[J]. 中国肿瘤临床与康复,2016,23(6):714-716

11 陈伟伟,夏成. 阿加曲班联合中药内服治疗下肢深静脉血栓临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(4):389-390

12 谷顺通,李维颜,卢兰涛,等. 巴曲酶联合阿加曲班治疗下肢深静脉血栓的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2017,32(8):1536-1539

13 叶绍兵,刘高. 阿加曲班联合尿激酶治疗急性创伤性下肢深静脉血栓的临床效果观察[J]. 中外医学研究,2017,15(36):69-70

14 赵士兵,何先弟,吴强,等. 阿加曲班预防危重症患者深静脉血栓形成的有效性与安全性[J]. 上海交通大学学报:医学版,2015,35(7):999-1003


(收稿日期:2018-11-13)
(修回日期:2018-12-07)

(上接第 84 页)


13 Liu Y, Wang Y, Zhou L, *et al*. Prognostic effect of menstrual cycle on timing of surgery in premenopausal breast cancer patients[J]. Clini Sci,2015, 210(3): 506-511

14 Xue C, Wang X, Peng R, *et al*. Distribution, clinicopathologic features and survival of breast cancer subtypes in Southern China[J]. Original Article, 2012, 103(9): 1679-1687

15 Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype[J]. Curr Opin Genet Dev, 2007, 17(1): 71-77

16 Navarro-Rodriguez E, Gómez-Luque I, Díaz-Jiménez N, *et al*. Effectiveness of an absorbable fibrin sealant patch to reduce lymphoceles formation after axillary lymphadenectomy for breast cancer: a matched-pair analysis[J]. Am J Surg, 2014, 208(5): 824-830

17 孙靖中, 戴勇, 曾庆东, 等. 绝经前乳腺癌病人血清性激素测定及其与预后的关系[J]. 实用肿瘤杂志, 2001, 16(2): 114-117

18 余超,谭敦勇. Stat5 在乳腺发育和乳腺肿瘤发生发展中的生物学效应[J]. 生理科学进展,2016,47(2):124-130

19 Zhou SL, Hu ZQ, Zhou ZJ, *et al*. miR-28-5p-IL-34-macrophage feedback loop modulates hepatocellular carcinoma metastasis[J]. Hepatology,2016,63:1560-1575


(收稿日期:2018-08-30)
(修回日期:2018-09-04)