

低分子肝素对行 PICC 置管的非小细胞肺癌患者疗效观察

傅晓君 徐军 姚源山

宁波市第二医院胸外科,浙江宁波 315000

[摘要] 目的 探讨低分子肝素运用于非小细胞肺癌患者通过 PICC 途径进行化疗的疗效。方法 选取我院胸外科 2016 年 7 月~2017 年 6 月收治的通过 PICC 置管途径进行化疗的非小细胞肺癌(NSCLC)患者 62 例,将纳入的患者按照随机数字表进行随机分为干预组($n=31$)与对照组($n=31$)。两组患者均采用含铂类联合化疗方案,干预组在此基础上加用低分子肝素钙注射液,2 周后进行疗效对比,比较两组患者治疗前与周期化疗结束时疗效、凝血指标变化并观察 2 周期化疗结束后毒副作用。结果 研究过程中对照组中有 2 例患者发生 PICC 置管术后深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT),退出本次研究;干预组总有效率(90.32%),对照组总有效率(62.07%),两组总有效率具有统计学差异($P<0.05$);两组患者治疗前各项凝血指标组间无差异, P 均 >0.05 ,具有可比性;治疗后,干预组的各项凝血指标较治疗前均无统计学差异($P>0.05$);对照组的血小板计数(PLT)、血浆纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)三个指标的平均值均较前升高,有统计学差异($P<0.05$);两组患者化疗期间,干预组产生的不良反应明显低于对照组($P<0.05$)。结论 低分子肝素运用于非小细胞肺癌患者通过 PICC 途径进行化疗的疗效显著,明显缓解机体高凝状态,减少患者化疗期间产生的不良反应的发生率,也有可能降低静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)发生率。

[关键词] 低分子肝素;非小细胞肺癌;PICC;化疗

[中图分类号] R364.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2018)27-0088-05

Effect of low molecular weight heparin on non-small cell lung cancer patients undergoing PICC catheterization

FU Xiaojun XU Jun YAO Yuanshan

Department of Thoracic Surgery, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of low molecular weight heparin in chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer treated with PICC. **Methods** 62 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who were treated with chemotherapy through the PICC catheter from July 2016 to June 2017 in thoracic surgery department of our hospital were randomized into intervention group($n=31$) and control group($n=31$) according to a random number table. Both groups were treated with platinum-containing combined chemotherapy. The intervention group was treated with low-molecular-weight heparin calcium injection based on the above treatment. The curative effect was compared after 2 weeks. The curative effect and blood coagulation index change were compared between the two groups before treatment and at the end of cycle chemotherapy. And the toxic side effects after the end of 2 cycles of chemotherapy were observed. **Results** During the study, 2 patients in the control group had deep vein thrombosis(DVT) after PICC catheterization and withdrew from the study. The total effective rate was 90.32% in the intervention group and 62.07% in the control group, and there was significant statistical difference in the total effective rate between the two groups($P<0.05$). There was no difference between the two groups in the blood coagulation index before treatment, $P>0.05$. There were no statistically significant difference in blood coagulation parameters before and after treatment, $P>0.05$. The mean values of platelet count (PLT), plasma fibrinogen (Fib), and D-dimer(DD) in the control group were all increased compared with those before($P<0.05$), and there was a statistically significant difference. During the course of chemotherapy, the adverse reactions of the intervention group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). **Conclusion** The use of low molecular weight heparin in the treatment of non-small cell neoplasms by PICC pathway has significant curative effect, which significantly relieves the hypercoagulable state of the body, reduces the incidence of adverse reactions during chemotherapy, and may also reduce the incidence of deep vein thrombosis (DVT).

[Key words] Low molecular weight heparin; Non-small cell lung cancer; PICC; Chemotherapy

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY698)

原发性支气管癌(primary bronchogenic carcinoma)简称肺癌,起源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤,目前病因和发病机制尚未明确,大多学者与吸烟、职业致癌因子、空气污染以及电离辐射等有关,其中世界公认的高危险因素是吸烟。根据世界卫生组织(WHO)推荐的组织学标准,将肺癌分为小细胞癌(SCLC)和非小细胞癌(NSCLC),由于NSCLC早期诊断缺乏特异性,一经确诊基本属于晚期,难以进行手术根治,治疗方法基本采用铂类药物进行化疗。法国学者 Armand Trousseau 首次提出了恶性肿瘤患者有自发高凝血状态的猜想^[1],现已被学者证实^[2]。此外,化疗药物的副作用也增加了患者的高凝血状态。有学者研究95%的肿瘤患者有特发性静脉血栓栓塞症(Venous thrombus embolism, VTE)高危险因素,一旦发生,严重影响肿瘤患者的生活质量,导致预后不佳^[3]。抗凝、抗血液高粘状态药物是目前辅助化疗的热点,临床上大多采用低分子肝素通过PICC途径对多次需化疗患者进行辅助化疗,缓解患者机体高凝血状态,因此,选取我院2016年7月~2017年6月收治的非小细胞肺癌通过PICC途径化疗的患者62例,探讨低分子肝素的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年7月~2017年6月经PICC途径化疗的非小细胞肺癌的患者62例,按照纳入及排除标准对患者按照随机数字表法分组,分为干预组($n=31$)与对照组($n=31$)。两组患者的性别、年龄、组织学类型、TNM分期、化疗方案及置管部位差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

1.1.1 纳入标准 (1)经病理组织学或细胞学检查,根据美国癌症联合委员会(AJCC)2017年NSCLC分期第八版,经TNM分期为局部晚期或晚期(ⅢA、ⅢB、Ⅳ)并诊断为非小细胞肺癌患者;(2)身体状况一般,卡氏体力状况(KPA)评分 ≥ 65 分,经过初步判断生存期 ≥ 3 个月;(3)年龄 ≤ 75 岁;(4)需反复化疗患者;(5)支持本临床试验,签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)拒绝参加本实验或不符合纳入标准患者;(2)合并严重慢性心脑血管疾病或患有精神疾病者;(3)凝血功能障碍者;(4)对低分子肝素过敏者;(5)中途退出者。

1.2 方法

两组患者均采用PICC置管途径化疗+对症基本治疗方案,具体化疗方案依据患者组织学类型、身体条件进行选择,用量依据患者的体表面积。干预组在

表1 两组患者的一般资料比较[n(%)]

项目	干预组($n=31$)	对照组($n=31$)	χ^2/t 值	P 值
性别			1.274	0.839
男	23	24		
女	8	7		
年龄[($\bar{x}\pm s$)岁]	59.41 \pm 8.34	56.24 \pm 11.47	1.362	0.325
组织学类型			1.693	0.859
鳞癌	20(64.52)	23(74.19)		
腺癌	10(32.26)	7(22.58)		
其他类型	1(3.23)	1(3.23)		
TNM分期			2.258	0.894
ⅢA	3(9.67)	2(6.45)		
ⅢB	8(25.81)	10(32.26)		
Ⅳ	20(64.52)	19(61.29)		
化疗方案			2.465	0.435
TP	8(25.81)	8(25.81)		
NP	9(29.03)	5(16.13)		
GP	5(16.13)	9(29.03)		
DP	9(29.03)	9(29.03)		
置管部位			1.684	0.857
肱静脉	12(38.71)	11(35.48)		
贵要静脉	15(48.39)	16(51.61)		
头静脉	4(12.90)	4(12.90)		

注: $P>0.05$,表示无统计学差异

此基础对患者皮下注射低分子肝素钠(0.4 mL/4000 iu,德国安万特制药有限公司),化疗前1 d开始皮下注射,并使用10 U/L低分子肝素钠盐水溶液5 mL正压对PICC置管进行封管,每日一针,每日一次,用药1周,对照组在采用生理盐水20 mL进行正压封管。两组患者均休息21 d为1个周期,两组患者在治疗期间均不使用与低分子肝素作用相同或相近的抗凝、活血化瘀等药物或非药物疗法,2个周期化疗结束后,对纳入的患者进行疗效评价。

1.3 疗效评价

1.3.1 KPS评分 统计记录治疗前及2个周期化疗结束后的KPS评分,按美国东部肿瘤协作组(ECOG)制定的标准评定。显效:治疗后比治疗前提高20分或以上;有效:治疗后比治疗前提高10分;稳定:治疗后比治疗前降低10分或没有变化;无效:治疗后比治疗前下降20分或以下。总有效率(%)=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 凝血功能指标 抽血化验检查治疗前空腹测量血沉(ESR)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、血浆纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)、部分活化凝血活酶时间(APTT)及血小板计数(PLT),2周化疗结束后再检查上述指标,评价两组治疗方案对凝血功能的影响。

1.3.3 不良反应 两组患者治疗开始前及第2周期结束时分别进行整体评估,检测血常规、肝肾功能、心电

图等。按照抗癌药物毒副反应表现和分级标准对治疗的不良反应进行分级评价。

1.4 统计学处理

所有研究数据均采用 SPSS21.0 统计学软件包进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料以百分率表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本次研究过程中,对照组中有 2 例患者因发生 PICC 置管术后深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT),因而不参与本次两周化疗期结束后的疗效评价。

2.1 两组 KPS 评分比较

两组患者治疗前的 KPS 评分均无显著统计学差异($P>0.05$),2 周期化疗结束后,对患者再次进行 KPS 评分,对照组的患者 KPS 均分(76.01 分)较治疗前均分(80.04 分)稍有增高,但差异无统计学意义($P>0.05$);干预组 KPS 均分(76.01 分)较治疗前均分(80.04 分)有所下降($P<0.05$),差异有统计学意义,两组患者 KPS 均分在治疗后有显著的统计学差异($P<0.05$);根据美国东部肿瘤协作组(ECOG)制定的标准评定两组患者的疗效,干预组的总有效率(90.32%)明显高于对照组总有效率(62.07%)。见表 2~3。

表 2 两组患者治疗前后 KPS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
干预组	31	81.01±7.20	82.10±7.17	2.660	0.009
对照组	31	80.04±8.71	76.01±7.81	2.000	0.058
t 值		0.679	3.232		
P 值		0.477	0.001		

2.2 两组凝血功能指标比较

两组凝血指标在治疗前均无统计学差异($P>0.05$),

表 3 两组患者治疗后疗效比较

组别	n	显效	有效	稳定	无效	总有效率 [n(%)]
干预组	31	4	16	8	3	90.32
对照组	29	1	8	9	11	62.07
P						<0.05

在两周期化疗结束后,干预组的各项指标治疗前后均无显著性差异,而对照组的 D-D、Fib、PLT 三个指标较治疗前均有所升高差异有统计学意义($P<0.05$),与干预组的上述指标进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.3 两组患者化疗期间不良反应比较

2 周期化疗结束后,对两组患者采用抗癌药物毒副反应表现和分级标准进行评价,两组患者在呕吐、恶心、便秘、乏力不良反应上表现出差异($P<0.05$),干预组化疗期间的不良反应发生率明显低于对照组($P<0.05$),剩余不良反应表现,两组患者差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

3 讨论

肺癌本身分泌促凝物质,使肺癌患者机体处于高凝状态,特别是晚期肺癌患者。国内的研究也证明肺癌患者存在较普遍的血液“高粘”状态。邵梦阳^[4]通过观察 454 例癌症患者血液流变变化,认为中晚期癌症患者全血粘度和血浆粘度增高,血球压积增高,血沉加快。随着对晚期肿瘤机体高凝血状态的进一步研究,国外有学者报道高凝血状态促进肺癌生长、扩散及转移^[5]。同样的,徐春华等^[6,7]研究证实凝血纤溶系统紊乱与肿瘤的侵袭、迁移、生长密切相关,他们根据大样本,长期随访发现抗凝治疗不但可以抑制肿瘤细胞的侵袭,而且与化疗结合能延长某些患者的存活时间。

表 4 两组患者的凝血功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
PT(s)	干预组	31	12.03±1.22	12.24±1.31	8.326	0.012
	对照组		11.66±1.35	10.985±1.65	8.968	0.016
APTT(s)	干预组	31	26.38±2.98	24.25±3.34	6.325	0.020
	对照组		26.24±3.12	25.31±3.25	0.848	0.167
D-D($\mu\text{g/L}$)	干预组	31	0.94±0.56	0.87±0.64	4.634	0.397
	对照组		0.98±1.03	2.19±1.98	3.261	0.001
TT(s)	干预组	31	16.91±1.56	4.18±1.28	0.848	0.120
	对照组		17.12±2.01	16.91±2.03	3.695	0.712
Fib(L)	干预组	31	4.21±1.27	4.18±1.28	0.852	0.211
	对照组		3.52±1.34	4.81±1.64	3.460	0.000
PLT($\times 10^9/L$)	干预组	31	245.47±53.45	224±63.41	0.846	0.198
	对照组		239.75±59.12	273.54±119.69	0.849	0.400
ESR(mm/h)	干预组	31	33.2±23.57	33.9±25.64	0.296	0.301
	对照组		31.5±24.25	34.45±25.28	0.579	0.628

注: $P>0.05$,差异无统计学意义

表5 两组患者不良反应情况比较(n)

组别	不良反应				
	0度	1度	2度	3度	4度
干预组					
呕吐	21 ^a	9 ^a	1 ^a	0 ^a	0
恶心	18 ^a	8 ^a	5 ^a	0 ^a	0
便秘	19 ^a	9 ^a	3 ^a	0 ^a	0
乏力	19 ^a	11 ^a	1 ^a	0 ^a	0
白细胞减少	28	3	0	0	0
血小板减少	27	2	2	0	0
肌酐异常	29	2	0	0	0
转氨酶升高	28	3	0	0	0
对照组					
呕吐	9	7	10	3	0
恶心	8	6	11	4	0
便秘	10	14	4	1	0
乏力	5	20	3	1	0
白细胞减少	25	4	0	0	0
血小板减少	23	5	1	0	0
肌酐异常	26	3	0	0	0
转氨酶升高	25	4	0	0	0

注:与对照组比较,^aP<0.05

普通肝素(UFH)最早是在肝脏中发现而得名,研究发现它具有抗凝的作用,因而广泛应用于临床。低分子肝素是根据物理、化学等方法从普通肝素中降解得到的,其分子质量约为 5000 Da。低分子肝素被用于临床的这五十年以来,其分子质量小,穴点作用针对性强,具有抗凝血作用、不良反应少、半衰期长、生物利用度高、临床用药无需时刻检测等优点,而被临床医生高度关注,临床应用的治疗范围不断扩大^[7-8]。目前,研究表明低分子肝素的药理作用是抗细胞粘附作用、抗氧自由基作用、抗病毒作用、抗补体作用、调节血脂作用^[9-11]。纤维蛋白原(Fib)是机体急时相反应蛋白,在肺癌患者体内可明显升高,有助于癌栓形成及癌细胞的转移。

Palumbo 等^[12]通过建立肺癌小鼠模型,敲除纤维蛋白原基因,发现肺部及淋巴部位的转移瘤明显减少,提示纤维蛋白原有助于肿瘤转移、增加肿瘤细胞粘附能力等方面发挥关键作用,也影响着肿瘤的血液及淋巴转移。D-D 二聚体是血液中纤维蛋白单体经活化因子 XIII 交联后,在纤溶酶作用下形成的一种比较特异性的降解产物,是一种特异性的纤溶过程标记物,主要成分是纤溶酶原、纤溶酶原激活物、纤溶酶及纤溶酶抑制物,其源自于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块。正常人体血液中二聚体含量极低,研究发现其浓度增高,体内凝血、纤溶系统被双重触发,导致血液发生凝集反应,表明体内存在着高凝血状态。此外,D-D 二聚体在机体的一系列反应可引起肿瘤宿主界面的基质分离,同时对肿瘤基质及血管生成有促进

作用,从而促进肿瘤进展。因此,临床上认为 D-D 二聚体水平的升高也间接反映了肿瘤的侵袭能力增强^[13-14]。同时 D-D 二聚体水平可预测其血栓发生的危险程度,以及估计病情发展状况的依据^[15]。

血小板主要是从骨髓成熟的巨核细胞胞质裂解脱落下来的具有生物活性的小块胞质,在人体血液中保持着恒定的含量,其数量是反映血小板的生成与破坏情况的指标,反应机体凝血与造血的功能情况,在止血、血栓形成以及引起炎症反应中有重要的作用。2017年,加州大学 Emma Lefrancais 教授与其同事在活体小鼠肺部通过视频显微镜发现除骨髓及脾脏移位外,肺部其实也是一个产生血小板并且储存造血原始的组织^[16]。因此这一结论对于肺癌患者血液中的血小板数量比正常人多给出了一定的解释,但具体的产生机制还尚不明确。

本研究在对患者 2 周期化疗后的疗效比较分析显示,干预组的临治疗总有效率(90.32%)较对照组(62.07%)显著增高,治疗效果较为满意,改善晚期肿瘤的生活质量,但是目前对于低分子肝素如何改善患者的生活质量的药理机制还不明确;对照组的各项凝血指标较治疗前均有所升高(P<0.05),而干预组的各项指标较治疗前无统计学差异(P>0.05),提示低分子肝素能降低患者机体的高凝学状态,改善了凝血功能,维持了血液的正常流动,能够减少血栓、瘤栓的发生,从而有利于肿瘤患者的治疗。在治疗的过程中,对照组发生的不良反应较干预组显著增多(P<0.05),可以明显减轻化疗后的毒副反应。但是本研究中有两名患者因为 2 例患者因发生 PICC 置管术后深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT) 而退出最终的临床疗效分析。近年来, PICC 置管在肿瘤患者运用广泛,尤其是需要反复化疗的晚期肿瘤患者可能导致 DVT 的发生,是 PICC 置管的严重并发症,文献报道, PICC 置管后 DVT 发生率为 2.47%~38.00%^[17-18]。

研究表明并发 DVT 原因是异物刺激、损伤血管内皮细胞有关,而晚期肿瘤患者机体本身就是处于高凝血状态,以及各种化疗药物对血管内皮的进一步损伤,会更进一步引发 DVT^[19]。在此实验结果里,我们认为低分子肝素改善了晚期肿瘤患者的凝血状态,进而降低了因为 PICC 置管引发的 DVT,田静等^[20]对此进行过研究,他们发现对肿瘤患者应用 PICC 置管进行化疗,同时加用低分子肝素后,其 DVT 发生率为 0,未应用过低分子肝素的患者 DVT 发生率为 7.1%,与我们目前所认为的一致,对照组的 DVT 发生率 6.4%。尽管如此,低分子肝素的应用方式及疗程还需更多的学者进一步研究^[20]。本研究也有不足之处,因为人力、时

间、物力等有限,并未在临床开展不同剂量的低分子肝素、疗程对非小细胞肺癌患者(NSCLC)凝血指标变化和远期的临床疗效的分析,本研究使用的低分子肝素剂量、疗程均是常规方法,仅对非小细胞肺癌(NSCLC)患者的影响进行了近期的探索,对于低分子肝素作为辅助化疗更深层次的研究,仍需大样本,长期随访。

综上所述,低分子肝素运用于通过PICC置管进行化疗的非小细胞肺癌患者,其疗效满意,安全性高,显著的降低了患者机体的高凝血状态并改善了患者的预后,在临床上值得大力推广。

[参考文献]

- [1] 陈兴国,徐海伟,张临泉.部分恶性肿瘤患者凝血功能的改变与意义[J].检验医学与临床,2011,(16):1933-1934.
- [2] Doll R,Hill AB.Somking and carcinoma of the lung: Preliminary report[J]. Br Med,1950,143(4):329-336.
- [3] 田同德,储真真,陈信义.恶性肿瘤患者血凝异常的研究进展[J].北京中医药大学学报:中医临床版,2009,16(1):38.
- [4] 邵梦阳.454例癌症患者血液流变学临床观察[J].实用中西医结合杂志,1990,1(22):151.
- [5] Borensztajn K,Bijlsma MF,Reitsma PH,et al. Coagulation factor Xa inhibits cancer cell migration via protease-activated receptor-1 activation[J].Thromb Res,2009,124(2):219.
- [6] 徐春华,于力克.化疗对晚期非小细胞肺癌患者凝血功能的影响[J].现代肿瘤医学,2011,19(1):66.
- [7] 李颖颖,李京,王悦,等.低分子肝素研究进展[C].中国药学会暨第十二届中国药师周,2012:8.
- [8] 周冬莲,刘清霞,曾小燕.低分子肝素钠同步全程抗凝对肺癌患者PICC置管后的护理观察[J].中国现代医生,2017,55(24):144-147.
- [9] 李丹丹,孟建中,焦炳华.低分子肝素的新作用—抗炎、抗细胞粘附机制的研究进展[J].生物医学工程研究,2008,27(2):133-136.
- [10] Lapierre F,Holme K,Lain I,etal .Chemical modifications of heparin that diminish its angiostatic but preserve its heparanase-inhibitory,angiostatic anticoagulant anti-tumor and anti-metastatic properties[J].Glycobiology,1996,6(3):355-366.
- [11] 张子学,郝学军,贺晓华.低分子肝素的非抗凝作用[J].河北医药,2010,32(14):1950-1952.
- [12] Palumbo JS,Potter JM,Kaplan LS,et al.Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis,but not primary tumor growth or angiogenesis,is diminished in fibrinogen-deficient mice[J].Cancer Res,2002,62(23):6966-6972.
- [13] 李姝君,沈湘,吴爱兵,等.肺癌患者T细胞亚群和D-二聚体与临床分期相关性分析[J].中国现代医生,2013,51(22):58-59+62.
- [14] 史博文,岳东升,孙冰生,等.治疗前血浆纤维蛋白原及D-二聚体水平联合预测晚期非小细胞肺癌患者预后[J].天津医药,2017,(4):376-380.
- [15] 胡建军.肺癌患者血中D-二聚体和纤维蛋白原水平的变化及临床意义[J].中国现代医生,2011,49(10):51-52.
- [16] Emma Lefrancais,Guadalupe Ortiz-Muoz,Axelle Caudrillier,etal.The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors,2012,62(23):696-702.
- [17] Chemaly RF,De Parres JB,Rehm SJ,etal.Venous thrombosis associated with peripherally inserted central catheters:A retrospective analysis of the cleveland clinic experience[J].Clinical Infectious Diseases,2002,34:1179-1183.
- [18] Allen AW,Megargell JL,Brown DB,etal.Venous thrombosis associated with the placement of peripherally inserted central catheters[J].Vasc Interv Radiol,2000,11(18):1309-1314.
- [19] 梁跃进,王振城,童晓明,等.癌症与静脉血栓栓塞[J].国外医学肿瘤学分册,1998,25(11):222-225.
- [20] 田静,王莉,罗晓红,等.低分子肝素预防肿瘤患者经外周静脉穿刺中心静脉置管术后深静脉血栓的效果[J].中国肿瘤临床与康复,2016,(6):724-726.

(收稿日期:2018-03-24)