

经外周静脉置入中心静脉导管在血友病患儿免疫耐受诱导治疗中应用的文献回顾

Literature review on the application of PICC in immune tolerance induction therapy in children with hemophilia

殷启轩(Yin Qixuan), 吴润晖(Wu Runhui)*

国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心, 北京 100045

Hematology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 10045, China

摘要: 经外周静脉置入中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)是一种经皮插入外周静脉, 尖端置于右心房和上腔静脉交界处的中心静脉通路技术, 留置数周到1年, 应用于阶段性静脉药物注射以及肠外营养。血友病(Hemophilia)是一种性染色体连锁的遗传性凝血因子VIII/IX缺乏导致的出血性疾病, 主要治疗方法是凝血因子静脉输入。而静脉通路建立是儿童期、尤其是最需要治疗的年幼患儿的主要阻碍。而以清除抑制物为目的的免疫耐受诱导治疗(immune tolerance therapy, ITI)需要长期、不间断、频繁的(如隔日1次或每日1次)静脉注射。近十年, 为了开展中国儿童血友病ITI治疗, 我国尝试为部分血友病患儿在ITI过程中放置PICC以建立静脉通路, 相关研究取得了一定临床应用成果, 但也发现了如脱管、感染、血栓等问题。鉴于无指导性材料, 本文检索了近五年发表在PubMed、Medline、Web of science上“儿童应用PICC”综述性文章以及近二十年相关“血友病儿童应用PICC”文章, 旨在为PICC在血友病患儿的合理、安全使用提供帮助。

关键词: 经外周静脉置入中心静脉导管(PICC); 儿童; 血友病; 免疫耐受诱导治疗

[中图分类号] R554+.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)05-0248-05

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.05.008

血友病(Hemophilia)是一种性染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病, 反复致残性关节、肌肉出血和致死性中枢神经系统出血是其主要出血表现^[1]。血友病治疗需要通过静脉推注的方式定期补充缺乏的凝血因子(替代治疗)。血友病患者需依赖频繁静脉注射的治疗有两种, 一是预防治疗(通过隔日1次到每周1次定期输注, 维持凝血因子水平、避免出血, 是血友病的标准治疗方法^[2])且需要终身治疗; 二是免疫耐受诱导治疗(immune tolerance therapy, ITI)(血友病患儿抑制物出现后则需要更加频繁的静脉注射, 从隔日1次到每日1次)^[3], 多数患儿在12个月左右达到耐受^[4]。在婴幼儿期的血友病患儿更多需要以上两种治疗, 且越早开始疗效越好^[5]。然而儿童期, 尤其是婴幼儿期, 依赖于长期、频繁地静脉输注的治疗方法存在巨大挑战, 为了保

证治疗的依从性, 必须建立一个安全、有效、便捷的静脉通路。

血友病患儿常用中心静脉通路装置(central venous access device, CVAD)主要为经外周静脉置入中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)和完全植入式装置(totally implantable venous access port, TIVAP)(通常称为输液港)^[6]。

自1985年以来, 输液港首次尝试应用于血友病患儿^[7]。输液港为内置输液装置, 感染和操作意外更少, 数十年前就在发达国家ITI治疗中广泛应用^[8]; 然而输液港放置技术、护理条件要求高、尤其是针对更易出血的伴有高滴度抑制物的血友病患儿, 放置时需要使用大量旁路制剂, 治疗费用明显增加, 因此在发展中国家难以开展^[9-10]。

1929年, 德国医生将一根导管从自己肘部静脉

基金项目: 北京市研究型病房建设示范单位项目(BCRW202101)

* 通讯作者: 吴润晖, Email: runhuiwu@hotmail.com

插入右心房^[11],开创PICC先河。20世纪70年代,PICC在化疗、刺激性药物输注、静脉营养治疗中逐渐应用^[12]。1997年,PICC引入中国并得到广泛应用^[13]。PICC与输液港相比(见表1),PICC具有放置与移除简单(局麻即可置入、在输液治疗室即可短时间完成)、维护简便、静脉通道可靠等优点^[14],PICC适用于治疗周期不足1年的阶段性静脉注射,常应用于恶性肿瘤需要化疗的患儿,接受肠外营养和药物治疗的新生儿,以及需要频繁采血、输血和进行血流动力学监测的患儿等^[15];同时患儿带着PICC出院,可在家庭中完成治疗,作为临时静脉通路用于身患慢性疾病或需要终身使用或经常住院的患儿,减少频繁就医的需求^[16-17]。

考虑到PICC应用于发展中国家血友病伴抑制物患儿的可行性以及必要性,早在2016年我国已尝试对于接受ITI治疗的血友病患儿放置PICC,两项已经发表的研究结果表明PICC有利于ITI治疗的顺利实施,且并发症发生率低,没有增加治疗费用^[9,11],提示在发展中国家ITI治疗应用PICC的可行性。然而在应用过程中也发现PICC使用与维护以及并发症监测与处理等问题,无有关指导性资料可循。

为解决以上问题,本文针对“血友病儿童应用PICC”检索了近二十年发表在PubMed、Medline、Web of science的文章,主要检索词分别为:“peripherally inserted central catheter*”“PICC”“external CVAD”“external catheter”“hemophilia*”以及“Child*”“Adolescen*”“Teen*”“pediatric*”“kid”等相关名词内容,检索出相关英文文章8篇。结合“儿童应用PICC”近五年发表在PubMed、Medline、Web of science上的综述性文章,主要检索词分别为:“peripherally inserted central catheter*”“PICC”

“external CVAD”“external catheter”以及“Child*”“Adolescen*”“Teen*”“pediatric*”“kid”等相关名词内容,检索出相关文章11篇,结合我国已经发表的文章数据进行归纳总结,旨在为发展中国家血友病患儿PICC的合理、安全使用提供帮助。

1 血友病患儿放置PICC适应证

检索血友病患儿应用PICC相关文章,仅有8篇提及PICC放置,其中1篇文章放置输液港时同步置入PICC^[12],7篇单独放置PICC进行凝血因子输注^[8-9,11,13,18-19]。3篇文章详细记录了34例血友病患儿PICC应用情况^[9,11,18],所有患儿均大于1岁,其中23名(67%)患儿在放置PICC时年龄在3岁以下,患儿最大为11岁。其中1例患儿进行预防治疗,其余33例(33/34,97%)患儿均进行ITI治疗。

并发抑制物的患儿需要进行ITI治疗清除抑制物,多数患儿1年左右可达到耐受^[4],与PICC留置时间一致。且PICC较输液港相比,创伤小、手术时间短,因此更适合易出血、手术难度大、风险高的并发抑制物患儿^[20]。我国已发表数据提示通过围手术期止血办法可以安全放置PICC^[11]。

2020年至2021年,我国已发表文章结果显示对重型血友病A(FⅧ:C<1%)并发高滴度抑制物(>5 BU/mL)的8例患儿放置PICC后进行ITI治疗,成功清除抑制物^[9]。2020年至2022年另一项研究提示:放置PICC的患儿75%(15/20)ITI治疗成功。提示PICC确保了ITI治疗的有效完成,且减轻了患儿频繁输注的痛苦。

在中国等发展中国家,治疗的成本效益更应该在治疗选择中予以考虑的问题。我国现有数据对PICC置管前后疾病治疗相关费用进行统计分析,

表1 PICC与输液港的优势及局限性

CVAD种类	优势	局限性
PICC	无需针头,减轻患者痛苦;技术难度低:局麻经皮置入,手术时间短,创伤小,放置与移除简单;放置费用与维护费用低等。	留置时间较短,仅适合1年内的治疗;外置端口,感染风险较高、限制日常活动,导管容易移位和脱出。
输液港	留置时间长,适合长期治疗;端口内置,感染风险较低、几乎不影响患者日常活动,导管不容易移位;美观。	治疗时需要针头,增加患者痛苦;技术难度高:全麻下手术植入,手术时间长,放置与移除困难;放置费用与维护费用高。

注:CVAD:中心静脉通路装置;PICC:经外周静脉置入中心静脉导管

结果提示:虽然置管前后门诊平均总费用从 49 468 增加到 74 710 元,但置管后平均交通费从 20 920 显著较少至 2 915 元、平均住宿费从 5 180 降到 2 050 元、置管后平均总住院费用(3 950 元)明显低于置管前(12 000 元)^[11]。说明了为开展 ITI 的血友病患者儿放置 PICC,解决治疗期间建立静脉通路,具有成本优势。

综上所述,发展中国家血友病患者儿并抑制物需要进行 ITI 治疗是放置 PICC 的适应证,特别是年龄范围为幼儿期(即 1~3 岁)的血友病患者儿,PICC 的应用大大提高患儿依从性,保障 ITI 治疗的连续性。

2 血友病患者儿 PICC 的使用与维护

文献提及儿童应用 PICC 常规推荐每周至少冲洗 1 次,以保持导管通畅,可以选用 10 mL 生理盐水进行冲洗^[16,21],也有研究推荐用间歇性肝素冲洗 PICC^[17]。我国已经发表的研究选择生理盐水进行冲洗,用脉冲式管给药 10 mL 生理盐水,给药 2 次,剩余的 2~3 mL 用于在正压下密封导管^[9,11]。意大利研究分享了相似的经验^[18]。维护 PICC 需要严格无菌操作,特别强调护理人员的手部清洁^[21]。也有研究建议放置 PICC 的患儿每 1~2 周进行随访^[16],以监测并发症^[15]。

严格的无菌技术以及成立由血友病专科医生、静脉治疗专科护士、血友病专科护士组成的专业管理团队定期的随访是 PICC 良好维护的重点。意大利及我国数据提示:共置入的 34 例 PICC,仅 3 例(3/34,9%)PICC 非计划性移除;在 PICC 置入后 48 h 对家长进行培训教育,指导家长监测并发症的体征和症状,并在出现任何问题时联系治疗中心。采用严格的无菌技术每周更换无菌帽,并在 PICC 出口部位进行消毒,以预防感染的发生。安置后每周 1 次随访,持续 1 个月。在家长完全掌握 PICC 的家庭护理后,每月进行 1 次随访,对导管进行测试。每 3 个月进行一次体格检查,以监测并发症。为排除血栓形成,每 6 个月进行一次超声检查^[9,11,18]。

3 血友病患者儿 PICC 并发症监测与处理

尽管在儿科应用广泛,PICC 仍有并发症发生,如在放置过程中出现的急性并发症包括动脉穿刺、

空气栓塞、神经损伤、导管错位、心律失常,极少见心脏穿孔导致致命的心脏填塞^[22];在使用过程中的感染、血栓形成、导管移位/脱出、导管闭塞等^[17],虽大多数经过早期发现以及对应处理,无需移除,但也需要警惕^[8,23]。

3.1 感染

感染是 PICC 最常见并发症,发生率高于输液港。研究报道儿童应用 PICC 感染发生率为 16.4%~28.8%^[16]。我国已经发表的研究共报道了 3 例(11%)感染和 4 例(14%)穿刺点发红^[9,11]。2004 年荟萃分析数据显示血友病患者儿使用 PICC 是感染风险增加的显著危险因素,而抑制物患儿如使用输液港,感染发生率仅为使用 PICC 的 33%^[8];2017 年美国数据也表明 PICC 感染发生率是输液港的近 2 倍^[24]。尽管 PICC 感染发生率高于输液港^[8,19,24],但是 2015 年国际 ITI 研究指出感染不影响 ITI 治疗结局^[19]。

为预防感染的发生,应在出现潮湿、渗液或出血的情况下及时更换敷料^[16]。穿刺点发红是感染的早期表现,经局部强化消毒后缓解^[9,11]。多项研究强调为预防感染的发生,应采取减少额外操作、操作前严格手部清洁、穿刺部位彻底消毒、放置与维护均需要严格无菌操作,必要时抗生素治疗^[16-17,21]。

3.2 血栓形成

血栓形成是 PICC 另一常见并发症,由于导管引起的内膜损伤、血流动力学变化对血管壁的影响以及血小板升高导致高凝状态的改变^[25]。儿童相关研究表明 PICC 血栓形成风险高于输液港,导管位置不当是其危险因素^[16,25];导管较长以及管腔较小可能会增加血栓形成风险^[17,25]。我国已经发表的 PICC 应用于血友病患者儿 ITI 的研究共报道了 9 例(32%)^[9,11]。

导管血栓症状出现较晚,且不易发觉,因此研究强调血栓形成的早期识别。有研究表明高水平的 D 二聚体和血小板与 PICC 患者的血栓形成有关^[26]。若患儿出现血栓形成,勿将溶液强行注入管中^[21],应局部使用尿激酶进行溶栓,有研究报道尿激酶治疗后 PICC 仍可正常使用^[9,11]。

3.3 机械问题

机械问题包括非血栓因素导致导管堵塞(药物

或大分子溶质沉淀)^[27]、导管移位、导管渗漏、导管破裂、导管滑脱等^[16]。美国数据显示血友病患者应用PICC的机械问题发生率为4.8%^[24]。我国已经发表的研究报道了4例导管破裂以及2例导管滑脱, 但仅1例导致PICC移除(滑脱超过5 cm)^[9,11]。

导管闭塞虽不常见,但发生后应该及时切除或更换PICC^[16]。儿童应用PICC相关研究发现PICC意外移除是5岁以下儿童最常见PICC并发症之一^[16]。有研究建议当PICC意外移除时,应在伤口放置无菌纱布垫,用力按压直至止血,止血后,敷抗生素软膏以预防感染并包扎,随后及时就医^[21]。若出现导管破裂可以短接外导管以更换连接并保持其运行^[9,11]。当导管出现渗液,应立即将导管折叠夹闭^[21],或使用可修剪末端的PICC,进行局部修剪来补救^[9,11]。

3.4 其他PICC并发症

除以上常见并发症,血友病患者还可能出现一些少见并发症,如透明膜下皮疹和穿刺点出血,已有研究的经验是:更换消毒剂和敷料,充分干燥消毒部位,或指导避免在炎热天气外出以减少局部出汗等干预措施后,皮疹可缓解;穿刺点出血与疾病本身有关,在凝血因子不足、患儿参加活动多的情况下容易发生,建议减少患儿局部活动,及时补充凝血因子^[11]。

此外,还可能出现危及生命的气胸、血胸和心包填塞等并发症,虽然发生率低,但危及患儿生命,超声辅助PICC置入及定期复查可以及时确认PICC尖端位置,减少此类并发症的发生^[28-29]。

综上所述,血友病患者应用PICC出现一系列并发症,需要通过定期随访监测并发症的发生,争取做到早发现、早治疗,确保PICC在血友病患儿的安全有效使用。

4 结论与展望

虽然发展中国家受条件制约面临各种困难,但面对既年幼、又必须通过静脉通路获得有效治疗的血友病患者,放置CVAD是目前唯一的解决方法。输液港具有留置时间长、感染风险较低等优势,在发达国家广泛应用;但PICC放置与移除简单、技术难度低、费用少,在发展中国家的ITI方法清除抑制物的血友病患者中应用极具优势。来自我国目前

已发表的实际应用以及检索到的数据表明,在中国等发展中国家使用PICC开展儿童血友病的ITI治疗是安全、有效、经济的,特别是幼儿期(即1~3岁)患儿,PICC提供稳定的静脉通路,确保ITI的顺利进行,有助于提高ITI成功率。

但也正是由于PICC的外置端口特性,将有更多的感染、脱管风险,而在儿童血友病多学科综合诊疗团队综合管理下正确使用和维护,以及对并发症及时发现与处理将为PICC在儿童血友病的安全、有效使用保驾护航。

作者贡献声明 殷启轩、吴润晖负责撰写论文;吴润晖负责修改论文

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition [J]. *Haemophilia*, 2020, 26 Suppl 6: 1-158.
- [2] Manco-Johnson M J, Abshire T C, Shapiro A D, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(6): 535-544.
- [3] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 血友病合并抑制物诊断与治疗中国指南(2023年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(11): 881-889.
- [4] Kempton C L, Meeks S L. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 2014(1): 364-371.
- [5] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 血友病治疗中国指南(2020年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(4): 265-271.
- [6] Komvilaisak P, Connolly B, Naqvi A, et al. Overview of the use of implantable venous access devices in the management of children with inherited bleeding disorders [J]. *Haemophilia*, 2006, 12(Suppl 6): 87-93.
- [7] Van Den Berg H M, Fischer K, Roosendaal G, et al. The use of the Port-A-Cath in children with haemophilia-A review [J]. *Haemophilia*, 1998, 4(4): 418-420.
- [8] Valentino L A, Ewenstein B, Navickis R J, et al. Central venous access devices in haemophilia [J]. *Haemophilia*, 2004, 10(2): 134-146.
- [9] Xu Q, Wang C, Cheng W, et al. Central venous access devices implantation in children with severe hemophilia a:

- data from the children comprehensive care center of China [J]. *Heliyon*, 2023, 9(3): e13666.
- [10] 黄莺莺, 曹卫平, 蔡华. 国内外静脉治疗护理新进展[J]. *中国继续医学教育*, 2020, 12(23): 182-184.
- [11] Wang C, Liu G, Ding Y, et al. Application of peripherally inserted central catheter in immune tolerance induction treatment of children with hemophilia A and accompanying inhibitors in China[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2250601.
- [12] Bedoya M A, Raffini L, Durand R, et al. Implantable venous access devices in children with severe hemophilia: A tertiary pediatric institutional experience [J]. *PediatrRadiol*, 2020, 50(8): 1148-1155.
- [13] Price V E, Carcao M, Connolly B, et al. A prospective, longitudinal study of central venous catheter-related deep venous thrombosis in boys with hemophilia [J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(5): 737-742.
- [14] Santagostino E, Mancuso M E. Venous access in haemophilic children: choice and management [J]. *Haemophilia*, 2010, 16(Suppl 1): 20-24.
- [15] Sarmento Diniz E R, De Medeiros K S, Rosendo Da Silva R A, et al. Prevalence of complications associated with the use of a peripherally inserted central catheter in newborns: A systematic review protocol [J]. *PLoS One*, 2021, 16(7): e0255090.
- [16] Bahoush G, Salajegheh P, Anari A M, et al. A review of peripherally inserted central catheters and various types of vascular access in very small children and pediatric patients and their potential complications [J]. *J Med Life*, 2021, 14(3): 298-309.
- [17] Gupta N, Gandhi D, Sharma S, et al. Tunneled and routine peripherally inserted central catheters placement in adult and pediatric population: review, technical feasibility, and troubleshooting [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(4): 1619-1627.
- [18] Izzi G, Franchini M, Bonetti L, et al. The use of central venous catheters in haemophilia patients [J]. *Haemophilia*, 2010, 16(Suppl 1): 29-31.
- [19] Rodriguez V, Mancuso M E, Warad D, et al. Central venous access device (CVAD) complications in Haemophilia with inhibitors undergoing immune tolerance induction: Lessons from the international immune tolerance study [J]. *Haemophilia*, 2015, 21(5): e369-374.
- [20] 中国血友病治疗协作组儿科专业组. 儿童血友病家庭治疗专家共识 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(12): 881-889.
- [21] Gulla K M, Sahoo T, Sachdev A. Technology-dependent children [J]. *Int J Pediatr Adolesc Med*, 2020, 7(2): 64-69.
- [22] Hou A, Fu J. Pericardial effusion/cardiac tamponade induced by peripherally inserted central catheters in very low birth weight infants: A case report and literature review [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 235.
- [23] Burek A G, Liljestrom T, Dundon M, et al. Long peripheral catheters in children: A scoping review [J]. *J Hosp Med*, 2022, 17(12): 1000-1009.
- [24] Kulkarni R, Presley R J, Lusher J M, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System [J]. *Haemophilia*, 2017, 23(2): 207-214.
- [25] Tian L, Li W, Su Y, et al. Risk factors for central venous access device-related thrombosis in hospitalized children: A systematic review and meta-analysis [J]. *ThrombHaemost*, 2021, 121(5): 625-640.
- [26] Cardoso P C, Rabelo-Silva E R, Martins Bock P, et al. Biomarkers associated with thrombosis in patients with peripherally inserted central catheter: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13): 4480.
- [27] 刘岩, 吴孟航, 刘帆. 注射器及中心静脉冲洗装置的设计与应用 [J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(5): 264-265.
- [28] Doyle S C, Bergin N M, Young R, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound for localising peripherally inserted central catheter tips in infants in the neonatal intensive care unit: A systematic review and meta-analysis [J]. *PediatrRadiol*, 2022, 52(12): 2421-2430.
- [29] Zito Marinosci G, Biasucci D G, Barone G, et al. ECHOTIP-Ped: A structured protocol for ultrasound-based tip navigation and tip location during placement of central venous access devices in pediatric patients [J]. *J Vasc Access*, 2023, 24(1): 5-13.

(收稿日期: 2024-08-08)

(本文编辑: 钱婷婷; 本文审校: 叶絮)