

肿瘤患者中心静脉导管相关血栓的成因和诊治研究进展*

曲瑞泽 综述 张志鹏** 付卫** 审校

(北京大学第三医院普外科, 北京 100191)

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2022)03-0246-05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2022.03.012

中心静脉导管(central venous catheter, CVC)主要用于中心静脉压监测、输液、输血、血液透析和胃肠外营养等^[1]。对肿瘤患者, 由于病情变化, 常需长期进行外周血采样、药品及血液制品注射等操作, CVC 置入日益普及^[2]。CVC 置入后出血、气胸、感染及静脉血栓等并发症需要引起重视, 超过 70% 的上肢静脉血栓形成与 CVC 置入有关^[3]。Chopra 等^[4]的系统回顾显示, 肿瘤患者置管后静脉血栓的发生率为 6.67% (95% CI: 4.69 ~ 8.64)。Swaminathan 等^[5]报道肿瘤患者 CVC 置入术后中位血栓形成时间为置入后 30 d, 中位导管寿命为 88 d。CVC 相关静脉血栓栓塞症(CVC-associated venous thromboembolism, CVC-VTE)是 CVC 相关血栓形成常见且严重的并发症, 会导致患者生活质量明显下降, 甚至造成死亡^[6]。本文综述肿瘤患者 CVC 相关血栓的成因、危险因素、临床症状、诊断、预防和治疗研究进展, 为临床实践提供参考。

1 肿瘤患者 CVC 相关血栓的成因

一般认为, 血管壁损伤、血流动力学改变(速度减慢)和血液高凝状态是造成深静脉血栓形成的三大要素(Virchow 三元素)^[7]。肿瘤患者 CVC 置入后血栓形成与 CVC 对 Virchow 三元素的影响关系密切。由于活动期癌症的促凝作用, 肿瘤患者血栓形成的风险显著升高^[8], 其发生 VTE 的风险也相应增

高。Mulder 等^[9]基于人群的队列研究表明, 肿瘤患者确诊后 12 个月 VTE 累积发生率较正常人高 9 倍(2.3% vs. 0.35%, $HR = 8.5$, 95% CI: 8.2 ~ 8.8), 近 20 年来癌症患者 VTE 风险增加了 3 倍[1997 年为 1.0% (95% CI: 0.9% ~ 1.2%), 2017 年为 3.4% (95% CI: 2.9% ~ 4.0%)] , 其中接受化疗或靶向治疗者 VTE 风险增加了 6 倍[1997 年为 1.1% (95% CI: 0.8% ~ 1.6%), 2017 年为 6.0% (95% CI: 4.9% ~ 7.2%)]。此外, 肿瘤患者 CVC 相关血栓形成的其他危险因素也值得注意。

1.1 血管壁损伤

导管置入不可避免地会导致血管壁损伤, 此外, CVC 对血管内皮的摩擦, 化疗药物对血管内皮细胞的刺激和毒副作用, 也会导致血管壁损伤, 使内皮下有促凝作用的组织因子如凝血因子Ⅷ释放入血, 激活凝血进程, 活化部分凝血活酶时间缩短, 促进血栓形成^[6]。

1.2 血流动力学改变

Park 等^[10]的研究表明, 置入 CVC 会导致局部血流紊乱及流速改变, 进而改变静脉内的血流动力学, 血流中断, 形成淤滞, 促进血栓形成。Peng 等^[11]模拟 CVC 置入后中央静脉血流动力学变化, 认为血栓最易形成于血流失去螺旋旋转的区域。

1.3 血液高凝状态

除了活动期癌症对于血液的促凝作用外, 作为

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81672361); 国家卫生和计划生育委员会-中央保健局项目(2020YB57); 北京大学临床医学 + X 青年项目(PKU2021LCXQ001)

** 通讯作者, E-mail: fuwei@bjmu.edu.cn(付卫); zhangzhipeng06@126.com(张志鹏)

血管内异物的 CVC 会导致局部血液高凝状态、蛋白质黏附,从而启动补体和凝血途径,促进炎症应答,导致置管后 24 h 内即在 CVC 表面形成纤维蛋白鞘,而这被认为是血栓形成的先兆。虽然改良 CVC 材质、增加表面涂层等方式对抑制血液高凝状态起到了一定作用,但仍然有限^[12]。

1.4 其他因素

一些临床因素也会影响肿瘤患者 CVC 置入后血栓生成,同样需要关注。Wilson 等^[13]观察到,置管的肿瘤患者手术时间超过 1 h 血栓形成风险增加 ($OR = 3.26, 95\% CI: 1.48 \sim 7.17$); Morazin 等^[14]对 5447 例长期置入 CVC 的肿瘤患者进行随访,导管置入中位时间 147 d,发生有临床意义的导管相关血栓 135 例,多因素分析显示,置管操作时间超过 25 min 是血栓形成的影响因素之一,且随着导管留置时间的延长,血栓发生率增加,置管后 30 天为 0.9%, 60 天为 1.36%, 90 天为 1.83%, 120 天为 2.25%。此外,导管的置入位置和尖端位置也是肿瘤患者 CVC-VTE 形成的因素。股静脉置管血栓形成的风险高于锁骨下静脉和颈内静脉置管 ($P < 0.0001$)^[14];左侧置管较右侧置管血栓形成的风险增加 3.5 倍^[15];下腔静脉比上腔静脉深静脉血栓形成的发生率更高,可能与二者血流量、压力和纤维蛋白溶解活性等因素的差异有关^[16];导管尖端位于上腔静脉比右心房血栓形成的风险增加 2.6 倍^[15]。

2 肿瘤患者 CVC 相关血栓形成的表现及诊断方法

2.1 CVC 相关血栓形成的表现

多数患者症状不明显,有明显症状和体征者仅占 1%~5%^[17]。导管使用障碍是早期表现之一,如输液、输血困难,故疑似导管不通时应警惕血栓形成。位于导管尖端的血栓会产生“球阀现象”,即可注入液体但无法回抽出血液,此现象也应警惕血栓形成^[18]。

临床症状包括置管侧上肢肿胀、变色、静脉扩张、颈部或锁骨上窝肿胀不适、胸部或面部肿胀等,有相关症状应考虑血栓形成的可能^[19]。此外,极少数患者最初症状为肺栓塞,表现为心动过速、呼吸困难、胸痛、咯血和发热等,应及早诊断和治疗,否则可能危及生命^[20]。

2.2 CVC 相关血栓形成的诊断

早期诊断需结合症状和体征、全身症状以及导

管本身的功能状态(如上文所述),怀疑血栓形成时应通过辅助检查确诊。

2.2.1 影像学检查 超声检查 (ultrasonography, US) 因其无创性以及良好的敏感性和特异性成为 CVC 相关血栓形成首选检查方法^[6]。下压探头时静脉无法完全塌陷可以用于诊断血栓形成,US 不仅可以提示血栓的位置和范围,还可根据回声强弱推测血栓新鲜程度^[21]。当怀疑血栓形成但 US 阴性时,应通过 CT 或磁共振血管成像进一步明确^[22]。

数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)是实时、动态的血管检查手段,可以反映血栓的有无、部位和范围等,对寻找导管使用障碍的原因、诊断血栓以及纤维蛋白鞘等方面更加准确和直观,目前仍为诊断血栓形成的“金标准”。但要注意有创检查的潜在风险及造影剂对肾功能的损害,严格遵循适应证,不能用作常规检查,目前已逐步被 US 替代^[23]。

CT 或 MR 对上下腔静脉、髂总静脉、锁骨下静脉和无名静脉血栓的诊断比 US 更具临床价值^[12],但 CT 和 MR 对上、下肢静脉血栓的诊断价值有待进一步研究。

2.2.2 血液学检查 D 二聚体 (D-dimer) 是纤维蛋白原降解产物,对血栓形成具有预测作用^[24]。Liu 等^[25]以彩色多普勒超声为对照,评估 3452 例中心静脉置管后 D-dimer 与深静脉血栓形成之间的关系,结果显示中心静脉置管后 D-dimer 的最佳临界值为 0.675 mg/L,其对于深静脉血栓形成诊断的敏感性和特异性分别为 48.28% 和 86.05% ($P < 0.05$)。D-dimer 升高虽不能确诊血栓形成,但对评估确诊病例的病情发展有意义^[26]。此外, D-dimer 具有较高的阴性预测价值。多项研究^[27,28]表明, D-dimer 阴性者 3 个月内发生血栓栓塞的风险 $< 1\%$,为临床诊断提供重要参考。需要注意的是,应根据年龄调整 50 岁以上患者的 D-dimer 参考值,从而提高检测的特异性^[29]。

另外,血常规及凝血功能检查对监测血栓的治疗效果有一定价值^[30]。

3 肿瘤患者 CVC 相关血栓形成的预防及治疗

3.1 CVC 相关血栓形成的预防

3.1.1 物理预防 结合上述血栓形成的因素给予

相应预防,如缩短置管操作时长、减少手术时间等。严格把握置管指征,结合临床实际,不需要或不起作用时及早取出^[31]。对长期静脉化疗等存在医源性损伤的肿瘤患者,避免穿刺锁骨下静脉以预防中心性狭窄^[32]。如无特殊要求,建议穿刺右侧颈内静脉且 CVC 尖端置于上腔静脉和右心房的交界处^[33]。

3.1.2 药物预防 低剂量维生素 K 拮抗剂(如华法林)和低分子肝素(LMWH)对 CVC 相关血栓形成及 CVC-VTE 的预防在近 20 年受到广泛关注。Pelzer 等^[34]的多中心前瞻性随机对照研究纳入 312 例晚期胰腺癌,一线化疗的同时一组预防性使用 LMWH(依诺肝素每日 1 mg/kg 皮下注射),结果显示预防性使用 LMWH 可以将症状性 VTE 风险大幅度降低[1.25% (2/160) vs. 9.87% (15/152), $HR = 0.12$, 95% CI : 0.03 ~ 0.52]。然而,低剂量维生素 K 拮抗剂和 LMWH 对于 CVC 相关血栓形成的预防作用仍存在较大争议。Couban 等^[35]将 255 例 CVC 置入的癌症患者随机分组,给予低剂量华法林(1 mg/d)或安慰剂,2 组血栓发生率无明显差异[4.6% (6/130) vs. 4% (5/125)]; Meyer 等^[36]将 549 例非小细胞肺癌根治性切除术后患者随机分组,其中一组给予 LMWH(tinzaparin 每日 100 IU/kg 皮下注射),结果显示 2 组症状性 VTE 发生率无明显差异[6.7% (18/269) vs. 7.1% (20/280), $HR = 0.95$, 95% CI : 0.68 ~ 1.32, $P = 0.75$]。低剂量维生素 K 拮抗剂和 LMWH 对于 CVC 相关血栓形成的预防作用仍待进一步验证。对于长期卧床、处于癌症活跃期的住院患者,目前多项指南^[37,38]建议,在排除出血和抗凝绝对禁忌证的前提下,采取 LMWH 等预防 CVC 相关血栓形成;但对全身化疗期间的门诊癌症患者,除沙利度胺或来那度胺联合化疗,或使用地塞米松等药物导致血栓形成风险高的患者外,多数指南均不推荐药物常规预防。

近年来,他汀类药物也用于预防深静脉血栓形成。Matsuo 等^[39]对 2527 例子宫内膜癌进行 5 年随访,结果显示使用他汀类药物可使 VTE 风险降低约 60% [2.5% (10/392) vs. 6.7% (143/2135), $HR = 0.42$, 95% CI : 0.19 ~ 0.92, $P = 0.030$]。他汀类药物对深静脉血栓形成的预防主要是通过抑制炎症介质实现的^[40],但其对癌症患者 CVC 相关血栓形成

的预防仍无定论。

3.2 CVC 相关血栓形成的治疗

一旦确诊,应及时治疗,以减轻症状(如导管部位疼痛和肿胀等),恢复和维持导管功能,降低血栓进展风险,预防血栓导致的并发症。目前主流的治疗方法如下:

3.2.1 抗凝治疗 除非存在抗凝禁忌,出现 CVC 相关血栓形成的癌症患者应接受规范化抗凝治疗。CHEST 指南^[41]推荐,对于肿瘤患者,LMWH 皮下注射的抗凝效果优于口服维生素 K 拮抗剂;对于肿瘤患者,特别是合并进展型深静脉血栓、转移性肿瘤、VTE 症状明显或处于肿瘤化疗期的患者,应当使用 LMWH 进行抗凝,可以降低血栓复发风险。

达比加群、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班等新型口服抗凝药在治疗癌症相关的 CVC 相关血栓形成中的作用正逐步受到重视。Alsubaie 等^[42]对 8 篇口服抗凝药预防癌症患者 VTE 的效果进行 meta 分析,结果显示新型口服抗凝药可以显著降低症状性 VTE 风险($RR = 0.58$, 95% CI : 0.37 ~ 0.91),并显著减少 VTE 复发($RR = 0.62$, 95% CI : 0.44 ~ 0.87),但会增加出血的可能性($RR = 1.57$, 95% CI : 1.10 ~ 2.26)。

CVC 相关血栓形成的癌症患者抗凝治疗应持续至少 3 个月。抗凝治疗 3 个月后如要取出 CVC,可在取出之前停药。如需再次置入 CVC,应视情况重新抗凝以预防血栓形成^[43]。对于有潜在出血等抗凝禁忌者,应综合抗凝风险及获益,评估出血位置、出血是否得到控制及血栓的位置和大小,决定是否采用抗凝治疗^[41]。

3.2.2 溶栓治疗 对于 CVC 相关血栓形成患者的溶栓治疗经验仍十分有限。Schindler 等^[44]对 18 例 CVC 相关血栓形成癌症患者使用 75 000 ~ 150 000 IU/h 尿激酶 24 ~ 72 h 持续局部溶栓治疗后常规抗凝治疗,临床症状完全或部分缓解,其中 9 例(50%)静脉造影提示血栓溶解,12 例(67%)CVC 恢复正常使用,但 4 例有少量出血。

3.2.3 其他治疗 介入机械性取栓和开放手术取栓也是治疗血栓的方法,可以有效缓解 CVC-VTE 导致的梗阻。但其效果及安全性仍待进一步验证^[6,45]。

3.2.4 血栓形成后 CVC 的取出 目前不建议诊断

血栓形成后立即取出 CVC。如导管功能正常,病人仍需 CVC,可在抗凝的同时继续使用^[31]。如不需要 CVC,或导管功能丧失、位置异常、合并感染、存在抗凝禁忌或抗凝无效,可在充分临床评估的前提下取出导管^[31]。对于开始抗凝治疗后取出导管的最佳时间仍无定论^[12],由于急性血栓形成后的最初几周血栓脆性和溶解性最高,部分指南^[12]不支持短时间抗凝后即取出导管,认为抗凝应至少持续 3 个月。也有指南^[46]推荐取出 CVC 的时间应在发现血栓形成、抗凝治疗至少 10~14 天以后。

4 小结

CVC 相关血栓形成是 CVC 置入后常见和严重的并发症,易于形成血栓的因素应尽量避免。超声是目前最佳诊断方法,必要时联合其他影像学或血液学指标综合判定。对 CVC 相关血栓形成的预防措施和治疗方法仍有争议,推荐 LMWH 皮下注射抗凝,疗程持续 3 个月。血栓形成后取出 CVC 前应评估利弊,最好在抗凝治疗 10~14 天后再取出导管。

参考文献

- 1 Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*, 2019, 20(10): e566 – e581.
- 2 陈雅玫, 石新华, 张煜. 藻酸盐敷料在经外周静脉置入中心静脉导管后穿刺点止血中的对比研究. *中国微创外科杂志*, 2017, 17(7): 606 – 608.
- 3 Clark HH, Ballester L, Whitworth HB, et al. Prevention of recurrent thrombotic events in children with central venous catheter-associated venous thrombosis. *Blood*, 2021 Nov 2. Online ahead of print.
- 4 Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2013, 382(9889): 311 – 325.
- 5 Swaminathan L, Flanders S, Horowitz J, et al. Safety and outcomes of midline catheters vs peripherally inserted central catheters for patients with short-term indications: a multicenter study. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(1): 50 – 58.
- 6 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版). *中国血管外科杂志(电子版)*, 2017, 9(4): 250 – 257.
- 7 Lurie JM, Png CYM, Subramaniam S, et al. Virchow's triad in "silent" deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*,

- 2019, 7(5): 640 – 645.
- 8 Kahale LA, Tsolokian IG, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for people with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6(6): Cd006468.
- 9 Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*, 2021, 137(14): 1959 – 1969.
- 10 Park M, Qiu Y, Cao H, et al. Influence of hemodialysis catheter insertion on the hemodynamics in the central veins. *J Biomech Eng*, 2020, 142(9): 091002.
- 11 Peng L, Qiu Y, Huang Z, et al. Numerical simulation of hemodynamic changes in central veins after tunneled cuffed central venous catheter placement in patients under hemodialysis. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15955.
- 12 国际血管联盟中国分会, 中国老年医学学会周围血管疾病管理分会. 输液导管相关静脉血栓形成防治中国专家共识(2020版). *中国实用外科杂志*, 2020, 40(4): 377 – 383.
- 13 Wilson TJ, Brown DL, Meurer WJ, et al. Risk factors associated with peripherally inserted central venous catheter-related large vein thrombosis in neurological intensive care patients. *Intensive Care Med*, 2012, 38(2): 272 – 278.
- 14 Morazin F, Kriegl I, Asselain B, et al. Symptomatic thrombosis in central venous catheter in oncology: a predictive score? *Rev Med Interne*, 2005, 26(4): 273 – 279.
- 15 Tesselaar ME, Ouwerkerk J, Nooy MA, et al. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer*, 2004, 40(15): 2253 – 2259.
- 16 Kooij JD, van der Zant FM, van Beek EJ, et al. Pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the upper extremity: more often in catheter-related thrombosis. *Neth J Med*, 1997, 50(6): 238 – 242.
- 17 Rajasekhar A, Streiff MB. How I treat central venous access device-related upper extremity deep vein thrombosis. *Blood*, 2017, 129(20): 2727 – 2736.
- 18 Citla Sridhar D, Abou-Ismaïl MY, Ahuja SP. Central venous catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res*, 2020, 187: 103 – 112.
- 19 Baskin JL, Pui CH, Reiss U, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *Lancet*, 2009, 374(9684): 159 – 169.
- 20 Grant JD, Stevens SM, Woller SC, et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost*, 2012, 108(6): 1097 – 1108.
- 21 Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e351S – e418S.
- 22 Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's choice: European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice

- guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021, 61 (1) : 9 – 82.
- 23 Ghoneim A, Straiton J, Pollard C, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Clin Radiol*, 2020, 75 (4) : 254 – 264.
- 24 Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost*, 2013, 11 (1) : 71 – 80.
- 25 Liu W, He L, Zeng W, et al. Peripherally inserted central venous catheter in upper extremities leads to an increase in D-dimer and deep vein thrombosis in lower extremities. *Thromb J*, 2021, 19 (1) : 24.
- 26 Nañez-Terreros H, Jaime-Perez JC, Muñoz-Espinoza LE, et al. D-dimer from central and peripheral blood samples in asymptomatic central venous catheter-related thrombosis in patients with cancer. *Phlebology*, 2019, 34 (1) : 52 – 57.
- 27 Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med*, 2004, 116 (5) : 291 – 299.
- 28 van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*, 2006, 295 (2) : 172 – 179.
- 29 Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2013, 346 : f2492.
- 30 Habibollahi P, Zhang D, Kolber MK, et al. Venous thoracic outlet syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11 (5) : 1150 – 1158.
- 31 Evans NS, Ratchford EV. Catheter-related venous thrombosis. *Vasc Med*, 2018, 23 (4) : 411 – 413.
- 32 Hoggard J, Saad T, Schon D, et al. Guidelines for venous access in patients with chronic kidney disease. A position statement from the American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology, Clinical Practice Committee and the Association for Vascular Access. *Semin Dial*, 2008, 21 (2) : 186 – 191.
- 33 Marin A, Bull L, Kinzie M, et al. Central catheter-associated deep vein thrombosis in cancer: clinical course, prophylaxis, treatment. *BMJ Support Palliat Care*, 2021, 11 (4) : 371 – 380.
- 34 Pelzer U, Opitz B, Deutschhoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (18) : 2028 – 2034.
- 35 Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (18) : 4063 – 4069.
- 36 Meyer G, Besse B, Doubre H, et al. Anti-tumour effect of low molecular weight heparin in localised lung cancer: a phase III clinical trial. *Eur Respir J*, 2018, 52 (4) : 1801220.
- 37 Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (34) : 5490 – 5505.
- 38 Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (10) : 1357 – 1370.
- 39 Matsuo K, Hom MS, Yabuno A, et al. Association of statins, aspirin, and venous thromboembolism in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2019, 152 (3) : 605 – 611.
- 40 Wallace A, Albadawi H, Hoang P, et al. Statins as a preventative therapy for venous thromboembolism. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7 (Suppl 3) : S207 – S218.
- 41 Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 2016, 149 (2) : 315 – 352.
- 42 Alsubaie NS, Al Rammah SM, Alshouimi RA, et al. The use of direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis or treatment of cancer-associated venous thromboembolism: a meta-analysis and review of the guidelines. *Thromb J*, 2021, 19 (1) : 76.
- 43 Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN guidelines insights: cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2. 2018. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16 (11) : 1289 – 1303.
- 44 Schindler J, Bona RD, Chen HH, et al. Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue. *Clin Appl Thromb Hemost*, 1999, 5 (1) : 25 – 29.
- 45 Davies GA, Lazo-Langner A, Gandara E, et al. A prospective study of rivaroxaban for central venous catheter associated upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients (catheter 2). *Thromb Res*, 2018, 162 : 88 – 92.
- 46 Houghton DE, Billett HH, Gaddh M, et al. Risk of pulmonary emboli after removal of an upper extremity central catheter associated with a deep vein thrombosis. *Blood Adv*, 2021, 5 (14) : 2807 – 2812.

(收稿日期: 2021 – 11 – 29)

(修回日期: 2022 – 01 – 11)

(责任编辑: 王惠群)