

综述

危重症疾病并发毛细血管渗漏综合征的研究进展[▲]

石慧荣 熊 滨

(广西壮族自治区人民医院重症医学科, 南宁市 530021, 电子邮箱: shihuirong2007@126.com)

【提要】 毛细血管渗漏综合征(CLS)是指炎症介质、应激及创伤等因素导致毛细血管内皮细胞不同程度损伤,血管通透性增加,使血管内液体、白蛋白等物质渗漏到组织间隙,引起全身进行性水肿。危重症疾病患者常伴发 CLS,其 CLS 病情与疾病严重程度密切相关,且伴发 CLS 时全身炎症反应进一步加剧,加速器官功能损害,最终导致器官功能衰竭。CLS 发病机制未明,临床表现多样,治疗效果欠佳。本文就危重症疾病并发 CLS 的情况及相关发病机制做一综述。

【关键词】 毛细血管渗漏;危重症疾病;脓毒症;急性呼吸窘迫综合征;心脏疾病;重症急性胰腺炎;早产重度子痫;中毒;造血干细胞移植;药源性;创伤性;诱因;发病机制;综述

【中图分类号】 R 654 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2019)14-1824-05

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2019.14.24

毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome, CLS)是指毛细血管内皮细胞损伤,血管通透性增加而导致血管内大量液体及血浆蛋白快速渗漏到组织间隙,出现低蛋白血症、低血容量休克、血液浓缩、全身进行性水肿、多浆膜腔积液等临床表现的一组综合征。CLS 最易累及肺泡,使气体交换受限导致组织缺氧,加重毛细血管损伤,造成呼吸、循环衰竭等恶性循环,甚至导致多器官功能障碍综合征,病死率极高^[1]。炎症级联反应可诱发 CLS,而 CLS 又可加重炎症反应,造成恶性循环。尽早识别,积极治疗(包括控制原发病、液体复苏及管理、提高血浆胶体渗透压、改善循环、保证组织供氧等),防止病情恶化是临床救治危重症疾病并发 CLS 的关键。

1 CLS 发病机制

CLS 的发病机制复杂,目前尚未完全阐明。有学者认为 CLS 病理生理学基础为炎性介质作用下的毛细血管内皮损伤。毛细血管半透屏障由内皮细胞及基底膜构成,正常生理情况下只允许水和电解质等小分子物质通过,进入组织间隙完成物质交换,同时限制毒素、代谢产物、白蛋白等大分子物质的通过。当机体受到各种病原体及应激原刺激时,内皮细胞损伤、坏死或细胞间隙增大,毛细血管半透屏障严重受

损,使毛细血管对大分子物质的滤过率下降,血管通透性增高,导致 CLS 形成^[2]。

在各种致病因素刺激下,单核巨噬细胞被激活而释放各类促炎细胞因子,进一步激活粒细胞和内皮细胞等效应细胞,加速花生四烯酸代谢,释放氧自由基、蛋白酶、血栓素 A₂、前列腺素等炎性介质,形成“炎症瀑布效应”并介导免疫反应,引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)及免疫紊乱^[3]。大量释放的炎性介质可直接损伤毛细血管内皮细胞,导致血管内皮细胞损伤、凋亡、变形,细胞连接分离甚至断裂,引起内皮细胞功能失调及细胞被膜破坏;微血管内皮细胞钙黏蛋白沉积导致肌动蛋白应力纤维形成,最终导致毛细血管通透性增加^[4]。此外,受损组织的肥大细胞通过旁分泌方式释放组胺和缓激肽,也可能进一步促进 CLS 的发生^[5]。

2 CLS 与危重症疾病

2.1 CLS 与脓毒症 脓毒症是各种感染或创伤因素所致的炎症反应失控,是 SIRS 和代偿性抗炎反应综合征失衡所致的免疫紊乱状态^[6]。SIRS 产生大量的炎性介质和细胞因子可直接损伤毛细血管内皮细胞,导致细胞间隙增宽和毛细血管通透性增加。研究表

▲基金项目:广西壮族自治区人民医院青年基金(QN2018-8)

作者简介:石慧荣(1987~),女,硕士,住院医师,研究方向:危重症疾病的诊治。

通信作者:熊滨(1965~),男,本科,主任医师,研究方向:脓毒症及危重症疾病的诊治,电子邮箱:icuxiong@sina.com。

明,脓毒症时大量炎性介质、细胞因子、效应细胞、氧自由基、蛋白酶、血栓素 A₂ 等激活与释放,导致炎症反应级联放大,细胞间连接破坏,细胞骨架结构断裂,微血管内皮细胞被膜受损,出现毛细血管通透性改变^[7-9],从而导致 CLS 发生。此外,黄河等^[10]研究发现,脓毒症时血液循环中内皮祖细胞数量明显增加,脓毒症严重程度与其数量呈正相关,认为细胞凋亡可能参与 CLS 的发生。因此,脓毒症病情进展过程常伴 CLS 的发生,而 CLS 又是脓毒症加重的表现。脓毒症伴发 CLS 常见于婴幼儿,其发生率可高达 4%~37%^[11]。研究表明,脓毒症患者发生 CLS 可能与血流动力学不稳定导致微循环受损,特别是内皮细胞严重损害有关^[12]。

2.2 CLS 与急性呼吸窘迫综合征 急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是指以进行性低氧、呼吸窘迫为特征的临床综合征。常因严重感染、休克、创伤、烧伤等引起,该病起病突然、进展快、病死率高。其主要病理生理改变为血管渗出液积聚在肺泡间质和肺泡内,严重影响肺顺应性,肺功能残气量降低、肺泡无效量增加,最终导致顽固性低氧血症。ARDS 导致 CLS 的机制可能为:ARDS 时血管内外-间质-肺泡各组织的静水压和胶体渗透压严重失衡,肺间质及肺泡内大量液体积聚,肺顺应性下降,肺泡无效量增加,持续低氧导致肺泡上皮细胞钠-钾-三磷酸腺苷酶活性下降,细胞代谢障碍、淋巴管功能失代偿,进一步加剧液体滞留及缺氧^[13];同时氧敏感性脯氨酸羟化酶被激活、核因子- κ B 释放,进一步加剧炎症反应^[14],炎症介质可损害肺毛细血管内皮和肺泡上皮,导致血管内皮细胞收缩、细胞连接断裂、血管通透性显著增加,从而诱发 CLS 的发生。此外,有研究表明,ARDS 行机械通气时各种毒素、炎症介质、细胞因子明显增加并进入血液循环,炎症反应进一步被激活及加重,从而诱发 CLS^[15]。

2.3 CLS 与心脏疾病 部分心脏疾病需施行体外循环术,而体外循环术后易诱发 CLS,严重影响术后患者恢复及预后。心脏疾病术后 CLS 是指术后 48 h 内发生的非心源性全身水肿、肺内渗出、胸腹水、心包积液、体重增加超过 10%,甚至内环境严重紊乱及循环、呼吸、肾脏衰竭的临床综合征。其中先天性心脏疾病的新生儿及心脏术后体外循环时间较长的婴幼儿更易发生 CLS,病死率极高^[16]。其发病机制复杂,可能与婴幼儿脏器功能发育不成熟,对体外循环耐受

性、反应性差,患儿对水代谢自主调节能力弱,淋巴回流系统不完善,围术期心排量低,各种因素使炎性因子释放导致毛细血管内皮损伤,使毛细血管内膜通透性高等有关。Stiller 等^[17]研究发现,与儿童组患儿相比,婴幼儿组补体异常激活更明显,补体 C1 酯酶抑制物明显减少,而补体可促进蛋白水解使毛细血管进一步扩张,早期积极补充补体 C1 酯酶抑制剂可减缓、治疗或预防 CLS。因此,我们认为体外循环术后炎性细胞因子过度激活并大量释放,导致毛细血管内皮细胞受损,是 CLS 发病的核心,其可能与补体、单核巨噬细胞系统功能异常有关。还有研究发现,与儿童组相比,进行体外循环手术时新生儿组患儿血液稀释更明显,术后胶体渗透压下降更快,炎症反应更强,CLS 特征更显著,更易发生水肿和微血管蛋白渗漏^[18]。年龄、手术时间、体外循环温度、预充液的胶体渗透压及静脉回流通畅度等都是接受心脏手术患者发生 CLS 的重要影响因素^[19]。

2.4 CLS 与重症急性胰腺炎 重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是指多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织出血、坏死,常继发感染、腹膜炎、休克等全身并发症,病程进展快,病死率高。SAP 起病后可激活单核巨噬细胞释放各种促炎细胞因子,进一步激活效应细胞释放氧自由基、活化磷脂酶 A₂ 等,使炎症反应级联放大、介导免疫反应。免疫炎症反应始发于胰腺并快速波及全身,若病情未得到及时控制可导致多器官功能障碍综合征,随着炎症反应的进一步加剧,毛细血管内皮细胞及细胞间连接破坏,导致液体及白蛋白等渗漏并积聚到血管外^[20]。另外,SAP 可使脂肪分解产生的脂肪酸与钙离子结合成脂肪酸钙,消耗大量钙离子,造成钙离子内流使血管壁纤维化和内皮细胞钙化、变性;而低钙可刺激血管内皮生长因子激活钙通道^[21],引起细胞质内钙离子聚集、钙离子浓度升高,进一步增加血管渗透性。以上的病理特征使得 SAP 患者常伴发 CLS,且 CLS 的严重程度与 SAP 病情及预后有关。

2.5 CLS 与血液病 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗各种血液疾病的有效手段。HSCT 前患者常需进行放疗或化疗,该过程可导致促炎介质、细胞因子大量产生和释放,造成组织、特别是肺泡上皮和血管内皮细胞损伤。HSCT 时大剂量粒细胞集落刺激因子进入机体、供者移植物植入等均可快速激活白细胞,使其变形、游走

能力增强,各类炎性细胞因子释放明显增加,导致组织大范围损伤,从而诱发 CLS^[22]。CLS 是 HSCT 较少见但病情极其危重的早期并发症之一,好发于造血干细胞输注或造血重建的过程,其发病机制未明、临床表现复杂、病期分期界限模糊^[23]。研究表明,粒细胞集落刺激因子在 CLS 中起重要作用,与 CLS 的临床过程相关,可作为预测病情严重程度的敏感生物指标^[24]。此外,HSCT 时使用的环孢素 A、FK506 等免疫抑制剂,严重感染,同种异基因免疫反应等因素均可诱发 CLS^[25]。CLS 使白蛋白渗漏、组织间隙胶体渗透压升高、血管内水进入组织间隙,导致多浆膜腔积液、有效循环血量下降,从而引起全身水肿,其中肺水肿引起的低氧血症,可加重细胞损伤及代谢障碍,形成恶性循环,甚至多器官功能障碍综合征^[26]。CLS 发生后病情进展急骤,无前驱症状,血液病行 HSCT 治疗时需加强防治感染治疗,密切监测患者相关指标,防止 CLS 发生。

2.6 CLS 与重度子痫前期 重度子痫前期因全身小动脉痉挛,使血管壁张力及官腔内压力急剧升高,管腔狭窄、周围血管阻力增大,导致血管内皮细胞损害,继而激活炎性介质,大量细胞因子释放,进一步加剧内皮细胞损伤,运输通道孔径增大、血管通透性显著增加,大量体液及蛋白渗漏到组织间隙,导致间质水肿、胸腹腔渗液、有效循环血量下降^[27],上述病理过程可诱发 CLS,加重子痫前期病情,二者互为因果,相互影响。重度子痫前期合并 CLS 是重度子痫前期病程中严重的病理生理状态,若处理不及时或处理不恰当,将影响母婴预后。

早产儿因易发感染、呼吸窘迫综合征而诱发 CLS,其可能的发病机制为:(1)早产儿毛细血管仅由单层内皮细胞构成,管壁呈半透明状、管壁薄,毛细血管基膜及内膜发育尚未成熟。(2)早产儿免疫系统发育不完善,对应激及炎症反应较成人更敏感,血管内皮细胞更易受损,其对水代谢的自主调节能力弱,淋巴系统回流差。临床上应对重度子痫前期患者加强产前检,对早产儿加强监测,密切观察病情,防止 CLS 的发生。

2.7 CLS 与中毒 有机磷农药中毒时患者心肺等重要脏器功能受到损伤、机体脏器灌注不足,引起血管内皮缺血、缺氧,继而出现广泛损伤、通透性增加,从而诱发 CLS^[28]。眼镜王蛇释放的混合蛇毒(神经毒及血液毒)快速进入血液循环并遍布全身,可引起血

管内皮细胞凋亡及细胞间连接广泛受损、毛细血管通透性增加,诱发 CLS^[29]。

3 其他诱因引起的 CLS

3.1 药源性 CLS 越来越多研究表明,多种药物可诱发 CLS,如白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-11、粒细胞集落刺激因子、干扰素、多柔比星等^[30]。IL-11 可以单独或与其他细胞因子协同刺激骨髓造血干细胞增殖和红细胞造血。在促进造血、抗感染、治疗血小板减少(实体瘤及非髓性白血病化疗后导致的血小板)等方面有重要作用。但 IL-11 也可诱发 CLS,可能与其激活细胞因子和花生四烯酸等炎症介质导致细胞过度凋亡、血管内皮细胞通透性增加有关^[31]。药物诱发的 CLS 临床结局各异,部分患者经过积极治疗后可获得较好的临床结局,但也有部分患者因发生严重的 CLS 而死亡。在临床用药过程中一旦出现可疑的药源性 CLS,应立刻停用致病药物,给予大剂量糖皮质激素、液体管理、纠正低蛋白血症、预防感染、必要时给予输注血制品、利尿及连续肾脏替代疗法等对症治疗^[32],延缓病情进展。

3.2 创伤性 CLS 创伤性 CLS 指手术或各种严重创伤后,继发毛细血管内皮损伤、通透性增加,血管内液体及蛋白等物质渗漏到组织间隙,出现低蛋白血症、有效循环血量不足、脏器功能不全等临床综合征^[33]。严重创伤时机体免疫系统紊乱,单核巨噬细胞系统激活,释放大量的肿瘤坏死因子 α 、IL-1、IL-2 及 IL-6 等炎症因子,以及血小板活化因子及酯酶 A₂ 等促炎性细胞因子,导致机体出现“炎症瀑布效应”;同时旁分泌释放的组胺和缓激肽,可以进一步增加组织血管通透性,导致炎症反应加剧^[34],从而诱发 CLS。随着创伤病情的进展,补体 C3、C5 被激活,大量氧自由基被释放,在一氧化氮通路介导下内皮细胞发生凋亡,CLS 加剧^[35],而严重创伤时大量淋巴系统受损,组织间隙吸收能力下降,毛细血管通透性的增加常伴有微血栓形成,使红细胞变形性下降、粒细胞胞体功能障碍,加重细胞、组织、器官损害,加速 CLS 的发生及进展^[36]。

3.3 特发性系统性 CLS 特发性系统性 CLS 是一种临床罕见病,相关研究国内外报道较少。以反复发作的全身性水肿、严重低血压、低蛋白血症、血液浓缩为特征^[37]。特发性系统性 CLS 发病原因不明,发病机制复杂,需进行排除性诊断。其病因治疗十分有限,主要以对症治疗为主,急性发作期以液体复苏和

处理并发症为主,预防期以定期输注免疫球蛋白和联用特布他林和茶碱为主^[38]。

4 小 结

各种严重疾病或其他诱因引起的炎性细胞级联反应、细胞凋亡、毛细血管内皮损伤、细胞间连接破坏等病理过程,导致毛细血管通透性改变后均可诱发CLS,CLS的发生发展与原发病密切相关,互为因果,但其发病机制复杂,涉及众多调控途径,如何早期识别CLS,给予针对性地治疗是临床研究的重点。在工作中需针对CLS不同临床分期(渗漏期及恢复期)给予及时、有效的治疗,从而缓解病情、降低病死率、改善预后。

参 考 文 献

- [1] Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(2): 90-98.
- [2] 魏海苓. 脓毒症毛细血管渗漏的研究进展[J]. *感染、炎症、修复*, 2013, 14(2): 126-128.
- [3] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling--regulation of the immune response in normal and critically ill states [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(4 Suppl): N3-N12.
- [4] Xie Z, Ghosh CC, Patel R, et al. Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome) [J]. *Blood*, 2012, 119(18): 4321-4332.
- [5] Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma [J]. *Injury*, 2007, 38(12): 1336-1345.
- [6] Novotny AR, Reim D, Assfalg V, et al. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis [J]. *Immunobiology*, 2012, 217(6): 616-621.
- [7] Kumar P, Shen Q, Pivetti CD, et al. Molecular mechanisms of endothelial hyperpermeability: implications in inflammation [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e19.
- [8] Armstrong SM, Khajoev V, Wang C, et al. Co-regulation of transcellular and paracellular leak across microvascular endothelium by dynamin and Rac [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(3): 1308-1323.
- [9] Henrich M, Gruss M, Weigand MA. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalyx [J]. *Sci World J*, 2010, 10: 917-923.
- [10] 黄河, 张泓, 瞿颖, 等. 脓毒症大鼠循环内皮祖细胞的数量变化及其意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(2): 72-76.
- [11] Zhang S, Wang S, Li Q, et al. Capillary leak syndrome in children with C4A-deficiency undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a double-blind, randomised controlled study [J]. *Lancet*, 2005, 366(9485): 556-562.
- [12] 隆彩霞, 朱之尧, 胥志跃, 等. 儿童脓毒症发生毛细血管渗漏综合征的临床危险因素分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(3): 219-222.
- [13] Dhir V, Arya V, Malav IC, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (SCLS): case report and systematic review of cases reported in the last 16 years [J]. *Intern Med*, 2007, 46(12): 899-904.
- [14] Speer CP. Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? [J]. *Neonatology*, 2011, 99(4): 316-319.
- [15] 周晓光. 新生儿常见疾病的机械通气策略 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(6): 401-404.
- [16] 宫路佳, 吴清玉, 刘迎龙, 等. 婴幼儿心脏术后全身毛细血管渗漏综合征的临床诊断与治疗 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2000, 16(3): 176-177.
- [17] Stiller B, Sonntag J, Dähnert I, et al. Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: clinical outcome in comparison with complement activation and C1 inhibitor [J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(1): 193-200.
- [18] Abrahamov D, Erez E, Tamariz M, et al. Plasma vascular endothelial growth factor level is a predictor of the severity of postoperative capillary leak syndrome in neonates undergoing cardiopulmonary bypass [J]. *Pediatr Surg Int*, 2002, 18(1): 54-59.
- [19] 邹弘麟, 李华, 韦杰, 等. 心脏术后毛细血管渗漏综合征 [J]. *中国中医药资讯*, 2010, 2(35): 92, 125.
- [20] 孟淑静, 曹春蕊, 任艳焕, 等. 血管通透性及其相关因素研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2011, 19(10): 1814-1815.
- [21] Cheng HW, James AF, Foster RR, et al. VEGF activates receptor-operated cation channels in human microvascular endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(8): 1768-1776.
- [22] Nagao Y, Harada H, Yamanaka H, et al. Possible mediators for systemic capillary leak syndrome [J]. *Am J Med*, 2011, 124(1): e7-e9.
- [23] Marx G. Fluid therapy in sepsis with capillary leakage [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2003, 20(6): 429-442.

- [24] Nakagawa N, Ota H, Tanabe Y, et al. A case of idiopathic systemic capillary leak syndrome with high serum levels of G-CSF on exacerbation [J]. Intern Med, 2011, 50 (6): 597 - 600.
- [25] Guan H, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Blockade of hyaluronan inhibits IL-2-induced vascular leak syndrome and maintains effectiveness of IL-2 treatment for metastatic melanoma [J]. J Immunol, 2007, 179 (6): 3 715 - 3 723.
- [26] Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT [J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46 (12): 1 495 - 1 502.
- [27] Tian J, Lin X, Guan R, et al. The effects of hydroxyethyl starch on lung capillary permeability in endotoxic rats and possible mechanisms [J]. Anesth Analg, 2004, 98 (3): 768 - 774.
- [28] 王献军, 骆继业. 急性有机磷农药中毒后毛细血管渗漏综合征 7 例临床分析 [J]. 包头医学院学报, 2015, 31 (6): 2, 4.
- [29] Joseph R, Pahari S, Hodgson WC, et al. Hypotensive agents from snake venoms [J]. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2004, 4 (4): 437 - 459.
- [30] Liu Z, Li de C, Zhu YP. Interleukin-11-induced capillary leak syndrome accompanied with abdominal chylous leakage in primary sigmoid carcinoma patients with thrombocytopenia [J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11 (4): 1 024.
- [31] Krzesinski P, Wierzbowski R, Gielera G, et al. Impedance cardiography in the diagnosis of capillary leak syndrome caused by doxorubicin therapy in a patient with myeloma multiplex [J]. Cardiol J, 2010, 17 (1): 88 - 91.
- [32] 沈建军, 胡智刚, 张红雁, 等. 注射用重组人白细胞介素 11 致毛细血管渗漏综合征 [J]. 药物不良反应杂志 2018, 20 (1): 67 - 68.
- [33] Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock [J]. Curr Med Chem, 2008, 15 (6): 581 - 587.
- [34] Samlowski WE, Kondapaneni M, Tharkar S, et al. Endothelial nitric oxide synthase is a key mediator of interleukin-2-induced hypotension and vascular leak syndrome [J]. J Immunother, 2011, 34 (5): 419 - 427.
- [35] Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response [J]. Curr Opin Crit Care, 2011, 17 (2): 153 - 159.
- [36] Druey KM, Parikh SM. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease) [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140 (3): 663 - 670.
- [37] Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience [J]. Mayo Clin Proc, 2010, 85 (10): 905 - 912.
(收稿日期: 2019 - 05 - 07 修回日期: 2019 - 07 - 10)

(上接第 1819 页)

- [21] 万光明. Autar 量表在肺癌患者经外周静脉置入中心静脉导管相关上肢静脉血栓形成风险评估中的应用 [J]. 中华临床营养杂志, 2016, 24 (6): 376 - 379.
- [22] Seeley MA, Santiago M, Shott S. Prediction tool for thrombi associated with peripherally inserted central catheters [J]. J Infus Nurs, 2007, 30 (5): 280 - 286.
- [23] Chopra V, Kaatz S, Conlon A, et al. The Michigan risk score to predict peripherally inserted central catheter-associated thrombosis [J]. J Thromb Haemost, 2017, 15 (10): 1 951 - 1 962.
- [24] 倪婷婷, 何倩颖. 肿瘤患者 PICC 相关性血栓发生的危险因素及预防研究进展 [J]. 护理学报, 2017, 24 (15): 44 - 47.
- [25] 陈璐, 谢新芳, 沈洪, 等. 经外周中心静脉置管患者发生相关性上肢静脉血栓风险评估表的研制 [J]. 解放军护理杂志, 2016, 33 (14): 10 - 13.
- [26] 陈璐, 谢新芳, 钱彩华, 等. 基于风险评估的分级护理干预对 PICC 患者上肢静脉血栓发生率的影响 [J]. 护士进修杂志, 2017, 32 (9): 793 - 796.
- [27] 霍玉青, 郭英, 秦芳, 等. 改良《PICC 相关静脉血栓风险评估表》对肿瘤患者风险预测效能的影响 [J]. 齐鲁护理杂志, 2018, 24 (7): 43 - 45.
- [28] 刘芬, 郭豫涛, 徐月, 等. 老年住院患者 PICC 相关深静脉血栓风险评估模型研究 [J]. 中国护理管理, 2017, 17 (4): 462 - 466.
- [29] Hao N, Xie X, Zhou Z, et al. Nomogram predicted risk of peripherally inserted central catheter related thrombosis [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 6 344.
- [30] 张昊, 谢欣, 周章剑, 等. 列线图预测恶性肿瘤患者 PICC 导管相关血栓风险的研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45 (3): 137 - 141.
(收稿日期: 2019 - 02 - 12 修回日期: 2019 - 05 - 20)

● 本刊对文稿中统计结果解释和表达的要求

当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说对比组之间的差异具有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称 (如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)、统计量的具体值 (如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.66$, $F = 5.12$ 等), 应尽可能给出具体的 P 值 (如: $P = 0.023$); 当涉及总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。