doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2023.01.029

蒽环类药物外渗患者的循证护理*

尹亚楠[1,2],王 平[1,2],韩轶娴[1,2],崔 陶[1,2]

(1. 四川大学华西第二医院,四川 成都 610041; 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室,四川 成都 610041)

摘要:目的 制订蒽环类药物外渗的循证护理方案。**方法** 按患者临床特征(P)、干预措施和暴露因素(I)、对照措施(C)、结局指标(O)原则(简称PICO原则)提出问题,并全面检索The Cochrane Library,PubMed,EBSCO,CNKI,VIP数据库,检索时限为2006年1月至2021年12月。获取并评价有关蒽环类药物外渗的循证护理原始研究、研究摘要、系统评价等的真实性和适用性,以制订该例患者的辅助治疗和循证护理方案。**结果** 共纳入蒽环类药物外渗的循证护理专题证据汇总(指南)2篇,综述3篇,原始研究7篇,专家意见2篇。根据检索到的循证证据,结合患者的病情和治疗意愿,制订了合理、有效的辅助治疗和护理方案。治疗5 d后,仅见穿刺部位轻微肿胀,疼痛完全消失。**结论** 采用循证护理方法为蒽环类药物外渗患者制订科学、全面的护理方案,可有效促进外渗部位的恢复,减轻患者的痛苦,提高其满意度和生活质量。

关键词:循证护理;蒽环类药物;药物外渗

中图分类号:R979.1;R473 **文献标志码:A** **文章编号:1006 - 4931(2023)01 - 0120 - 05**

Evidence - Based Nursing of a Patient with Anthracycline Extravasation

YIN Yanan[1,2], WANG Ping[1,2], HAN Yixian[1,2], CUI Tao[1,2]

(1. West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children < Sichuan University >, Ministry of Education, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To formulate an evidence - based nursing plan for the anthracycline extravasation. **Methods** Questions were raised according to the principle of patient, intervention, comparison and outcome (PICO). The relevant original studies, synopses of

*基金项目:国家重点研发计划项目[2021YFC2009100]。

第一作者:尹亚楠,女,硕士研究生,主管护师,研究方向为妇产科护理学,(电子信箱)yinyanan1008@163.com。

△通信作者:崔陶,女,博士研究生,副主任医师,研究方向为妇产科学和循证医学,(电子信箱)cuitao8012@163.com。

[10] ZHONG XR, LUO T, DENG L, et al. Multidimensional Machine Learning Personalized Prognostic Model in an Early Invasive Breast Cancer Population - Based Cohort in China: Algorithm Validation Study[J]. JMIR Med Inform, 2020, 8(11): e19069.

[11] XIE YX, VALDIMARSDÓTTIR UA, WANG CS, et al. Public health insurance and cancer - specific mortality risk among patients with breast cancer: A prospective cohort study in China[J]. Int J Cancer, 2021, 148(1): 28 - 37.

[12] LUO CX, ZHONG XR, DENG L, et al. Nomogram Predicting Locoregional Recurrence to Assist Decision - Making of Postmastectomy Radiation Therapy in Patients With T1 - 2N1 Breast Cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 103(4): 905 - 912.

[13] CARLSON RW, ALLRED DC, ANDERSON BO, et al. Invasive breast cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2011, 9(2): 136 - 222.

[14] SCHETTINI F, GIULIANO M, DE PLACIDO S, et al. Nab - paclitaxel for the treatment of triple - negative breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 50: 129 - 141.

[15] UNTCH M, JACKISCH C, SCHNEEWEISS A, et al. NAB - Paclitaxel Improves Disease - Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69 - GeparSepto[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(25): 2226 - 2234.

[16] IBRAHIM NK, DESAI N, LEGHA S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI - 007, a Cremophor - free protein - stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel[J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(5): 1038 - 1044.

[17] NABHOLTZ JM, GELMON K, BONTENBAL M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1996, 14(6): 1858 - 1867.

[18] GRADISHAR WJ, TJULANDIN S, DAVIDSON N, et al. Phase Ⅲ Trial of Nanoparticle Albumin - Bound Paclitaxel Compared With Polyethylated Castor Oil - Based Paclitaxel in Women With Breast Cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(31): 7794 - 7803.

[19] 乳腺癌中紫杉类药物临床应用专家共识专家委员会. 乳腺癌中紫杉类药物临床应用专家共识[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2020, 12(3): 31 - 40.

[20] 李明卉, 夏添松, 王 水. 乳腺癌常用化疗药物的作用机制及血液学不良反应的研究进展[J]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2017, 11(3): 186 - 190.

(收稿日期:2022 - 01 - 15;修回日期:2022 - 07 - 15)

studies and systematic reviews of the evidence - based nursing in The Cochrane Library, PubMed, EBSCO, CNKI and VIP databases from January 2006 to December 2021 were searched, and their authenticity and applicability were evaluated to formulate the adjuvant treatment and evidence - based nursing plan for this patient. **Results** Two summaries of special evidence (guidelines), three reviews, seven original studies and two expert opinions of the evidence - based nursing related to anthracycline extravasation were included. According to the obtained evidence, a reasonable and effective adjuvant treatment and nursing plan was formulated based on the patient's condition and treatment intention. After 5 d of treatment, the patient only had slight swelling at the puncture site, and the pain completely disappeared. **Conclusion** The application of evidence - based nursing in formulating a scientific and comprehensive nursing plan for patients with anthracycline extravasation can effectively promote the recovery of the extravasation site, alleviate the pain of patients, and improve their satisfaction and quality of life.

Key words: evidence - based nursing; anthracyclines; extravasation

美国肿瘤护理学会(ONS)定义药物外渗为腐蚀性或刺激性药物进入静脉管腔以外的周围组织,导致局部组织疼痛、溃疡或坏死[1]。蒽环类药物为临床常用抗肿瘤药物,包括阿霉素、表阿霉素、柔红霉素、阿克拉霉素等,属细胞周期非特异性化学治疗(简称化疗)药物,是子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、软组织肿瘤、白血病等实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤的一线或基本用药[2]。蒽环类药物作为发泡剂之一,可造成严重和持久的组织损伤,外渗的发生率为0.1%~1.0%[3]。药物外渗不仅延长患者的住院时间、增加经济负担,还可能导致溃疡、坏死甚至不可逆组织损伤,预防和治疗蒽环类药物外渗尤为重要。但临床医护人员更多地关注于蒽环类药物的心脏毒性、骨髓移植等严重副作用,故药物外渗的总体发生率相对较低,且国内也缺乏相应的诊治指南,导致外渗发生时多不能及时、有效地控制病情进展,临床操作困难。本研究中探讨了1例子宫内膜癌患者外周静脉输注蒽环类化疗药物外渗的发生情况及循证护理效果。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,45岁,因"子宫内膜样腺癌术后第3次化疗"入院。体格检查示:体质量45 kg,体温(T)36.4 ℃,脉搏(P)90次/分,呼吸频率(R)20次/分,血压(BP)121/73 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),血氧饱和度(SpO_2)99%,神志清楚,全身皮肤黏膜未见异常,浅表淋巴结不大。妇科检查示:外阴发育正常,已婚已产式,阴道通畅,未扪及确切包块,盆腔空虚。实验室检查血常规示:白细胞(WBC)4.3×10^9/L,中性粒细胞(N)53.3%,红细胞(RBC)4.39×10^{12}/L,血红蛋白(HGB)133 g/L,血小板(PLT)151×10^9/L。小便常规检查示:隐血+,尿葡萄糖阴性(GLU-),尿蛋白阴性(PRO-),尿酮体阴性(KET-),高倍镜下WBC 0~2个。肝功能检查示:丙氨酸氨基转移酶(ALT)23 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)21 U/L。肾功能检查示:血尿素氮(BUN)7.10 mmol/L,血肌酐(SCr)54 μmol/L。化疗选用AP方案,即阿霉素+顺铂静脉滴注。入院第3天,左前臂内侧留置24 G留置针1枚,10:30开始输注0.9%氯化钠注射液100 mL+阿霉素30 mg,10:50患者自觉输液手臂胀痛,11:00主管护士巡查发现渗漏后立即停止输液,回抽渗漏液后拔出留置针,并立即报告主管医师及护士长。患者左前臂中段位置以穿刺点为中心出现7 cm×8 cm红肿硬结,伴剧烈疼痛,Numeric Rating Scale(NRS)疼痛评分为8分,立即行健康教育及心理辅导,密切观察渗漏处的皮肤变化。

2 循证护理证据收集

2.1 提出问题

按患者临床特征(P)、干预措施和暴露因素(I)、对照措施(C)、结局指标(O)原则(简称PICO原则)提出问题。我院化疗患者多采用经外周静脉置入中心静脉导管(PICC),以减少经外周静脉化疗的痛苦,但该患者由于中心静脉置管失败,被迫选择经外周静脉输注化疗药物。针对蒽环类药物阿霉素外渗,临床常用利多卡因局部封闭,50%硫酸镁湿敷、间断冰敷或冷敷,六合丹外敷,患肢抬高制动等方式治疗。为减少蒽环类药物外渗引起的不良反应,促进外渗部位更快、更好地恢复,提出以下护理问题。1)现有临床诊治经验有哪些支持证据?2)国内外是否有针对蒽环类药物外渗的护理指南?3)无国内指南可遵循的情况下,如何进行有效的循证护理?

2.2 证据检索

检索原则:根据DICENSO等[4]循证实践证据的"6S"模型,依次检索有关蒽环类药物外渗治疗及护理的原始研究、研究摘要、系统评价、系统评价摘要、专题证据汇总及专家意见。

检索资源:计算机检索The Cochrane Library, PubMed, EBSCO, CNKI, VIP数据库,检索时限为2006年1月至2021年12月。检索关键词为"anthracyclines""extravasation/leakage""therapy/treatment""nursing";"蒽环类药物""外渗""治疗""护理";英文检索式为Anthracyclines. mp AND(extravasation. mp OR leakage. mp) AND(therapy. mp OR treatment. mp)AND nursing. mp;中

文检索式为关键词=蒽环类药物 AND 全文=外渗 AND 全文=治疗 AND 全文=护理(模糊匹配)。

检索结果:查重后剔除重复文献,通过阅读文题、摘要和全文等方式进行筛选,最终纳入循证护理专题汇总(指南)2篇[5-6],综述3篇[7-9],原始研究7篇[2,10-15],专家意见2篇[16-17]。其中,英文文献6篇,中文文献8篇。

2.3 证据分析

根据澳大利亚 Joanna Briggs Institute(JBI)2014版[18]研究证据分级(证据级别5个)与证据推荐级别(推荐级别2个)对纳入文献的真实性、适用性和重要性进行评价。分别从右丙亚胺、二甲基亚砜(DMSO)、利多卡因等治疗蒽环类药物外渗进行总结与分析。

右丙亚胺静脉滴注:由于蒽环类药物外渗的发生率不高,考虑其发生的偶然性及医学伦理问题,针对药物外渗进行临床随机对照试验(RCT)是不可能的[19],故临床研究多为无对照的个案和前瞻性研究。欧洲肿瘤护理学会发布的外渗指南[5]指出,右丙亚胺是唯一被美国食品药物管理局(FDA)批准治疗蒽环类药物外渗的药物(Ⅰa级证据,A级推荐)。SCHULMEISTER[6]在临床输液渗漏管理的更新报告中也明确推荐了蒽环类药物外渗的解毒剂为右丙亚胺,使用方法为渗漏后6 h内在远离外渗部位(如对侧手臂)的静脉内进行静脉注射,剂量为第1~2天1 000 mg/m^2,第3天500 mg/m^2,每日最大剂量为2 000 mg/m^2,冰袋应在静脉注射前15 min内移除(Ⅰ级证据,A级推荐)。以上2个研究分别为临床指南和实践更新,证据级别较高,明确指出蒽环类药物外渗使用右丙亚胺利大于弊。陈致奋等[7]、杨青[8]、魏淑霞等[9]在综述中总结了右丙亚胺作为心脏保护剂,可有效减轻阿霉素的心脏毒性,不良反应轻微,表现为肝功能损害、骨髓抑制、恶心、呕吐、注射部位疼痛等。MOURIDSEN等[10]对54例蒽环类药物外渗患者进行了一项前瞻性、无对照组、开放性的多中心研究,结果表明,按SCHULMEISTER[6]推荐右丙亚胺的用法用量治疗后,仅1例(1.85%)需进行外科清创治疗。由于该研究无对照组,故属低质量观察性研究(Ⅲe级证据,B级推荐)。国外其他个案报道[11-13]均认为蒽环类药物外渗使用右丙亚胺可减少组织损伤和心脏损伤的风险,不延长住院时间,无并发症,副作用较轻。国内的个案报道[2,14-15]发现,蒽环类药物外渗及时静脉注射右丙亚胺可减轻外渗药物导致的心脏毒性及皮肤损伤,解毒原理与右丙亚胺阻止铁离子-蒽环类药物复合体形成和铁离子介导的自由基形成有关。个案报道属描述性研究,证据级别较低(Ⅳd级证据,B级推荐)。详见表1。

表1 右丙亚胺静脉滴注治疗蒽环类药物外渗证据分析

Tab. 1 Evidence analysis of intravenous infusion of dexrazoxane in the treatment of anthracycline extravasation

纳入研究	研究设计	证据级别	推荐级别	治疗效果
WENGSTRÖM 2008[5]	临床指南	Ⅰa级	A级	未提及
SCHULMEISTER 2011[6]	实践更新	Ⅰ级	A级	未提及
陈致奋2008[7]	综述	Ⅲ级	B级	减轻阿霉素心脏毒性
杨青2010[8]	综述	Ⅲ级	B级	减轻阿霉素的渗漏性损伤
魏淑霞2018[9]	综述	Ⅲe级	B级	避免化疗疗程中断
MOURIDSEN 2006[10]	前瞻性研究	Ⅲe级	B级	减轻阿霉素的渗漏性损伤
聂铮2017[2]	个案	Ⅳd级	B级	减轻蒽环类药物心脏毒性
李爱丽2018[14]	个案	Ⅳd级	B级	减轻蒽环类药物心脏毒性
刘东芳2015[15]	个案	Ⅳd级	B级	阻止铁离子-蒽环类药物复合体形成和铁离子介导的自由基形成
TYSON 2010[11]	个案	Ⅳd级	B级	无并发症,化疗疗程未受影响
KAWAMOTO 2016[12]	个案	Ⅳd级	B级	未延长住院时间
UGES 2006[13]	个案	Ⅳd级	B级	降低组织损伤和心脏损伤风险

DMSO:陈致奋等[7]总结的一项前瞻性研究结果表明,DMSO连续应用可有效预防化疗药物外渗引起的皮肤溃疡与坏死(Ⅲ级证据,B级推荐)。杨青[8]总结DMSO至今尚无循证医学证据,被限制使用的原因为超过50%浓度的DMSO未被批准用于临床(Ⅲ级证据,B级推荐)。LANGER等[20]进行的动物实验研究表明,右丙亚胺和DMSO联合全身给药疗效未见提升,且DMSO削弱了右丙亚胺的药效。详见表2。

表2 二甲基亚砜治疗蒽环类药物外渗证据分析

Tab. 2 Evidence analysis of intravenous infusion of dimethyl sulfoxide in the treatment of anthracycline extravasation

纳入研究	研究设计	证据级别	推荐级别	治疗效果
陈致奋2008[7]	综述	Ⅲ级	B级	清除自由基、止痛、抗炎和稳定细胞膜
杨青2010[8]	综述	Ⅲ级	B级	捕捉自由基和加速外渗药物清除

利多卡因局部封闭:梁琴等[16]和李文燕等[17]针对外周静脉化疗药物外渗的治疗体会中提出,利多卡因+氯化钠注射液作环形封闭后冷敷,可有效减轻疼痛,但仅为单项专家意见,证据级别较低(Ⅴc级证据,B级推荐)。杨青[8]在综述中总结局部使用利多卡因可减轻局部炎性反应和及时止痛(Ⅲ级证据,B级推荐)。详见表3。

2.4 证据的应用与效果

总结上述证据,与患者及其家属讨论,根据患者的病情和治疗意愿选择最佳治疗方案,最后选择多药联合治疗的方法。首先,考虑患者疼痛剧烈,采用利多卡因100 mg+地塞米松10 mg进行局部封闭,以阻滞神

表 3 利多卡因局部封闭治疗蒽环类药物外渗证据分析

Tab. 3 Evidence analysis of local blocking of lidocaine in the treatment of anthracycline extravasation

纳入研究	研究设计	证据级别	推荐级别	治疗效果
杨青 2010[8]	综述	Ⅲ级	B级	减轻局部炎性反应及止痛
梁琴 2018[16]	单项专家意见	Ⅴc级	B级	减轻疼痛与炎性反应
李文燕 2012[17]	单项专家意见	Ⅴc级	B级	减轻疼痛，促进血肿吸收

经、减轻疼痛；随后，硫酸镁湿敷和冷敷交替进行；外渗发生 6 h 内在患者右臂静脉注射右丙亚胺，第 1～2 天的剂量为 1 000 mg / m^2，第 3 天为 500 mg / m^2；患肢持续抬高制动。渗漏治疗后第 1 天，硬肿面积缩小为 2 cm × 3 cm，NUMERIC SCALE 疼痛评分为 3 分；第 2 天，硬肿面积缩小为 1 cm × 1 cm，疼痛评分为 1 分；第 5 天，硬肿消失，仅见穿刺部位轻微肿胀，疼痛完全消失。治疗期间严密观察药品的疗效及不良反应，向患者介绍每种治疗方法的原因和效果，鼓励患者主动报告护理效果。

2.5 后效评价

在医师、护士、患者及家属的共同努力下，应用上述证据对该患者进行护理，用药期间无药品不良反应及静脉炎发生。患者渗漏发生后 5 d 康复出院，仅见穿刺部位轻微肿胀，疼痛完全消失，化疗疗程未受影响。1 个月后复查，仅见穿刺周围少量色素沉着，无皮肤破溃和坏死，左前臂活动无异常。

2.6 积极预防

化疗虽可有效抑制癌细胞生长，但化疗药物具有刺激性，反复穿刺也会对血管壁造成严重损伤，积极预防才是关键。经外周插管的 PICC 可减少对外周静脉反复穿刺带来的损伤和痛苦，还可长期留置在血管内，舒适度高[21]。既往研究，通过规范化疗药物输注的护理流程和预防性护理干预，有效降低了药物外渗的发生率，值得广大医务人员借鉴和学习[22-23]；张鑫[24]在临床实施循证护理后，不仅降低了外渗的发生率，还有效预防了患者的胃肠道反应，护理效果显著。

循证护理用于临床能有效减少化疗药物的副作用，提高药物使用的安全性，同时能缓解患者的焦虑情绪，为后续医疗工作的顺利开展奠定了基础。本研究中从临床实际出发，当阿霉素外渗发生时，理清问题，查阅循证证据，确定减少组织损伤的方法和途径，对患者采用多药联合治疗，实施个体化护理，最终获得满意的临床结局。

参考文献

[1] POLOVICH M, WHITFORD J, OLSEN M, et al. Chemotherapy and bio - therapy guidelines and recommendations for practice (3th ed)[M]. Pittsburgh: Oncology Nursing Press, 2009: 1.

[2] 聂 铮，张立军，叶青青，等. 右丙亚胺治疗蒽环类药物外渗 2 例疗效观察[J]. 现代肿瘤医学，2017，25(3)：468 - 469.

[3] LANGER SW, SEHESTED M, JENSEN PB. Anthracycline extravasation: a comprehensive review of experimental and clinical treatments[J]. Tumori Journal, 2009, 95(3): 273 - 282.

[4] DICENSO A, BAYLEY L, HAYNES RB. Accessing pre - appraised evidence: fine - tuning the 5S model into a 6S model[J]. Evidence - Based Nursing, 2009, 12(4): 99 - 101.

[5] WENGSTRÖM Y, MARGULIES A. European oncology nursing society extravasation guidelines[J]. European Journal of Oncology Nursing, 2008, 12(4): 357 - 361.

[6] SCHULMEISTER L. Extravasation management: clinical update[J]. Semin Oncol Nurs, 2011, 27(1): 82 - 90.

[7] 陈致奋，官国先. 蒽环类化疗药物外渗漏的治疗进展[J]. 中国实用医药，2008(4)：147 - 150.

[8] 杨 青. 化疗药物渗漏性损伤护理的新进展[J]. 实用医学杂志，2010，26(6)：1070 - 1071.

[9] 魏淑霞，许艳春，薛晓英，等. 化疗药物外渗的防治措施[J]. 当代护士(中旬刊)，2018，25(1)：12 - 14.

[10] MOURIDSEN HT, LANGER SW, BUTER J, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies[J]. Annals of Oncology, 2006, 18(3): 546 - 550.

[11] TYSON AM, GAY WE. Successful experience utilizing dexrazoxane treatment for an anthracycline extravasation[J]. Annals of Pharmacotherapy, 2010, 44(5): 922 - 925.

[12] KAWAMOTO S, SHIRAHATA T, KATORI T, et al. Effectiveness of Dexrazoxane for Extravasation of Anthracycline Antitumor Antibiotics - Reporting Measures Developed against Extravasation in the Hospital[J]. Gan to Kagaku Ryoho, 2016, 43(13): 2517 - 2521.

[13] UGES JWF, VOLLAARD AM, WILMS EB, et al. Intrapleural extravasation of epirubicin, 5 - fluouracil, and cyclophosphamide, treated with dexrazoxane [J]. International Journal of Clinical Oncology, 2006, 11(6): 467 - 470.

[14] 李爱丽，王冰冰，阮 源，等. 右丙亚胺联合拮抗蒽环类药物外渗中西医结合护理体会 1 例[J]. 中国实用医药，2018，13(20)：127 - 128.

[15] 刘东芳，张宝琴，冯小军，等. 右丙亚胺治疗蒽环类药物诱发静脉炎 2 例[J]. 西北药学杂志，2015，30(5)：638 - 640.

[16] 梁 琴，杨长萍，樊安之. 肿瘤化疗药物渗漏的预防与处理[J]. 中华肿瘤防治杂志，2018，25(S1)：309 - 310.

[17] 李文燕，李汶阳，关 杰，等. 局部晚期乳腺癌术前化疗蒽环类药物外渗漏的护理[J]. 内蒙古医学杂志，2012，44(S3)：52 - 53.

[18] 王春青，胡 雁. JBI 证据预分级及证据推荐级别系统(2014 版)[J]. 护士进修杂志，2015，30(11)：964 - 967.

[19] VIDALL C, ROE H, DOUGHERTY L, et al. Dexrazoxane: a management option for anthracycline extravasations[J]. British Journal of Nursing, 2013, 22(17): S6 - S12.