

• 基础护理 •  
• 论 著 •

# 不同强度刺激性化疗药物输注顺序对静脉损伤的实验研究

项丽君,陈红涛,肖裕林,李琴,刘李信子,王婷婷

**摘要:**目的 探讨联合化疗时不同强度刺激性药物输注顺序对静脉损伤的影响,为临床规范用药提供参考。方法 选用临床常用的发泡性化疗药盐酸柔红霉素、非发泡性强刺激性化疗药顺铂和非发泡性弱刺激性化疗药环磷酰胺。将普通级健康新西兰兔 24 只随机分成 8 组,A 组先滴注柔红霉素再滴注顺铂、B 组先滴注顺铂再滴注柔红霉素、C 组单滴注柔红霉素、D 组单滴注顺铂、E 组先滴注顺铂再滴注环磷酰胺、F 组先滴注环磷酰胺再滴注顺铂、G 组单滴注环磷酰胺、H 组滴注生理盐水作为对照组,比较用药 48 h 后兔耳缘静脉肉眼观静脉炎发生情况和病理改变。结果 化疗药物各组均发生不同程度静脉炎,与对照组比较差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),化疗药物组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );化疗药物各组兔耳缘静脉均出现不同程度病理损伤,组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 化疗药物的刺激性是化疗性静脉炎的重要因素,联合使用非顺序依赖性化疗药物时输注顺序对静脉损伤的影响不大。

**关键词:**联合化疗; 输注顺序; 刺激性; 静脉炎; 动物实验; 柔红霉素; 顺铂; 环磷酰胺

**中图分类号:**R472.9 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2019.15.041

**Experimental study on venous injury induced by different intensities of irritant chemotherapy agents infused at varied sequences**  
Xiang Lijun, Chen Hongtao, Xiao Yulin, Li Qin, Liu Lixinzi, Wang Tingting. School of Nursing, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

**Abstract:** **Objective** To explore the effect of different intensities of irritant chemotherapy agents infused at varied sequences on venous injury, and to provide references for standardization of clinical medication. **Methods** The vesicant daunorubicin hydrochloride, and non-vesicant highly irritant cisplatin and non-vesicant weakly irritant cyclophosphamide were selected for venous infusion. A total of 24 ordinary healthy New Zealand rabbits were randomly divided into 8 groups, with 3 rabbits in each group: group A were given daunorubicin first and then cisplatin infusion, group B cisplatin and then daunorubicin, group C a single dose of daunorubicin, group D a single dose of cisplatin, group E cisplatin and then cyclophosphamide, group F cyclophosphamide and then cisplatin, group G single cyclophosphamide, and group H normal saline alone (the control group). The incidence rates and pathological changes of phlebitis in the ear-vein the rabbits were compared after 48 h. **Results** Varied degrees of phlebitis occurred in all the chemotherapy agents infusion groups, and had significant differences with the control group ( $P < 0.05$  for all). No significant differences in phlebitis degree were found among the chemotherapy agents infusion groups ( $P > 0.05$ ). There were different degrees of pathological damage in the ear-vein of rabbits among the chemotherapy agents infusion groups, though no significant differences were found among the groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The irritant property of chemotherapy drugs is an important risk factor of chemotherapeutic phlebitis, and the infusion sequence of two or more chemotherapy drugs had minimal effect on venous injury.

**Key words:** combination chemotherapy; infusion sequence; irritation; phlebitis; animal experiment; daunorubicin hydrochloride; cisplatin; cyclophosphamide

恶性肿瘤是危害人类健康最严重的疾病之一,化疗则是目前治疗恶性肿瘤的重要手段。研究指出,化疗药物联合治疗的疗效比单药治疗疗效更显著,且不同时序给药也会获得不同的治疗效果<sup>[1]</sup>。联合用药不仅可以防止抗药细胞克隆的形成,也使其药物对细胞周期特异性药物更加敏感,同时起到增效作用<sup>[2]</sup>。静脉输注因起效快且吸收完全,已成为化疗药物最常见的给药途径。但静脉输注化疗药物达到治疗效果

的同时,也可引起化学性的局部炎症反应,造成血管壁的严重损伤。经典理论认为,为了保护血管,减少血管损伤程度,应先输注对血管刺激性弱的药物,再输注对血管刺激性强的药物<sup>[3]</sup>。但有研究显示,在联合使用长春瑞滨和顺铂的病程初期,静脉血管相对于后期结构较稳定,应先使用刺激性强的长春瑞滨,药液渗出概率低,而后用顺铂能够达到更好的治疗效果<sup>[4]</sup>。由此可见,联合使用不同刺激性化疗药物的输注顺序临床研究对经典理论提出了质疑。为进一步验证不同强度刺激性药物输注顺序对静脉损伤的差异,2018 年 4~12 月,本研究选取 3 种不同强度刺激性化疗药物,采取不同的输注顺序作用于兔耳缘静脉,观察兔耳缘静脉静脉炎的发生情况及血管病理变化,旨在为临床选择合理的用药顺序提供参考。

作者单位:湖南中医药大学护理学院(湖南 长沙,410208)

项丽君:女,本科在读,学生

通信作者:陈红涛,120179490@qq.com

科研项目:2017 年度湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(湘教通[2017]205 号)

收稿:2019-03-31;修回:2019-05-15

1 材料与方法

1.1 实验动物 普通级健康新西兰兔 28 只,兔耳缘无畸形,平均体质量 2.275 kg,其中雄兔 14 只,雌兔 14 只,由湖南中医药大学动物实验中心供给,饲养于兔普通实验环境,时长为 2 周。在饲养过程中 2 只实验兔实验前死亡,1 只实验兔供做预实验,1 只实验兔标本不符弃之,共纳入研究 24 只。

1.2 材料

1.2.1 一般材料 0.9%氯化钠注射液 100 mL、250 mL,输液泵(湖南中医药大学护理学院护理实验中心供给),一次性无菌注射器 10 mL、20 mL、50 mL,避光输液器、避光袋、组织剪、络合碘、75%乙醇等器材(长沙益群医疗器械有限公司购买),5 号头皮针、离心管(长沙丽欣生物科技有限公司)。

1.2.2 特殊材料 盐酸柔红霉素(规格:100 mg,大连美仑生物科技有限公司)、顺铂(规格:10 mg,齐鲁制药)、环磷酰胺(规格:0.2 g,江苏盛迪医药有限公司)、水合氯醛粉剂(规格:100 g,大连美仑生物科技有限公司)、40%多聚甲醛(规格:500 mL,长沙丽欣生物科技有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验动物分组 将 24 只健康新西兰兔编号,采用数字随机表法分成 8 组,每组 3 只。不同强度刺激性化疗药物输注顺序分别为:①柔红霉素(强)+顺铂(弱)。A 组先静脉滴注柔红霉素、再静脉滴注顺铂;B 组先静脉滴注顺铂、再静脉滴注柔红霉素;C 组单独静脉滴注柔红霉素;D 组单独静脉滴注顺铂。②顺铂(强)+环磷酰胺(弱)。E 组先静脉滴注顺铂、再静脉滴注环磷酰胺;F 组先静脉滴注环磷酰胺、再静脉滴注顺铂;G 组单独静脉滴注环磷酰胺。③生理盐水对照组(H 组)。单独静脉滴注 0.9%氯化钠溶液作对照。其中单独静脉滴注顺铂组重复,可共用。柔红霉素为发疱性化疗药物,顺铂为非发疱性强刺激性化疗药物,环磷酰胺为非发疱性弱刺激性化疗药物,各组药物刺激性强度仅限于联合用药时组内比较。所有实验兔饲养于湖南中医药大学动物实验中心。

1.3.2 化疗药物配制 根据化疗药物说明书使用说明,本实验化疗药物单用和联合使用所采取的剂量相同,其中柔红霉素剂量 2 mg/kg、浓度 20%,顺铂剂量 50 mg/m<sup>2</sup>、浓度 14%,环磷酰胺剂量 500 mg/m<sup>2</sup>、溶质比为 1.75。不同体质量实验兔化疗药物剂量不同,根据剂量计算相应容积的生理盐水进行溶解配制。配制后立即用避光袋保存以备使用,化疗药物输注全程均采用一次性避光输液器,以免化疗药物见光分解变性而失效。

1.3.3 实验内容 首先对已编号的实验兔称重,用水合氯醛溶液按照 0.2 mL/20 g,浓度 4%的剂量对实验兔进行腹腔注射麻醉,麻醉平稳后,暴露耳缘静脉,用 75%乙醇溶液消毒穿刺部位局部皮肤,使血管

扩张,静脉充盈,提高穿刺成功率。穿刺部位为兔耳缘静脉距离耳尖 3 cm 处,用记号笔标记,并用 0.9%氯化钠溶液预穿刺,确保头皮针在静脉中同时药液无渗漏时更换已配制好的化疗药物,采用输液泵静脉滴注,滴速均为 50 gtt/min。若有药液渗出或穿刺失败应废弃,在另一只耳缘进行穿刺。联合使用化疗药滴注间期以及结束后用生理盐水以同样滴速冲管 5 min,以确保输液器及穿刺部位无药液,减少静脉损伤。输注结束后应用棉签按压 5 min,不出血后采用一次性静脉输液贴加强止血,以防局部出血、发绀,影响实验局部观察。

1.4 评价方法 ①观察各组实验兔 48 h 内饮食、活动、死亡情况。②肉眼观静脉炎发生情况。以美国静脉输液护理学会的静脉炎程度判断标准(2016 年版),观察 48 h 内各组静脉炎发生情况:结合动物实验特点,去除评价标准中疼痛的指标,并将静脉炎分为 5 个等级。0 级,没有症状;1 级,穿刺部位发红;2 级,穿刺部位发红和(或)水肿;3 级,穿刺部位发红,条状痕纹形成,可触及条索状静脉;4 级,穿刺部位发红,触及条索状静脉,长度>2.5 cm,有化脓性液体<sup>[5]</sup>。③病理观察指标。48 h 后行兔耳廓组织病理取材,以水合氯醛溶液进行麻醉,以穿刺点、穿刺点距近心端 2.0 cm 处剪去 0.5 cm×2.0 cm 大小耳廓组织一块,生理盐水洗净,置于 40%多聚甲醛溶液中保存固定,对耳廓组织进行脱水、石蜡包埋、苏木精-依红染色以及制作常规病理切片。在光镜下观察内皮细胞脱落程度、炎性细胞浸润程度以及血栓形成程度<sup>[6]</sup>,评价指标见表 1。

表 1 输液性静脉炎病理分级评估标准

| 病理观察项目   |                    | 评分等级 |
|----------|--------------------|------|
| 血管内皮细胞脱落 | 无                  | 0    |
|          | 少于血管切面 1/3         | 1    |
|          | 1/2~2/3 血管切面       | 2    |
|          | 多于血管切面 2/3         | 3    |
| 炎性细胞浸润   | 无                  | 0    |
|          | 血管壁或血管周围组织中含少量炎性细胞 | 1    |
|          | 血管壁或血管周围组织中含许多炎性细胞 | 2    |
|          | 血管外组织中有弥漫和集聚炎性细胞   | 3    |
| 血栓形成     | 无                  | 0    |
|          | 少于血管切面 1/3         | 1    |
|          | 1/2~2/3 血管切面       | 2    |
|          | 多于血管切面 2/3         | 3    |

1.5 统计学方法 应用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计数资料采用例数、百分比进行描述,各组之间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 实验兔一般情况 8 组实验兔麻醉药效消失后活动恢复正常;A、B、C、D、E、F、G 组均有不同程度的胃肠道反应,表现为进食减少,呕吐、腹泻等;8 组实验后喂养 2 周,全部存活,无死亡现象。

2.2 四组肉眼观静脉炎发生情况比较 见表 2。

表 2 四组肉眼观静脉炎发生情况比较 只

| 组别   | 数量 | 0 级 | 1~2 级 | 3~4 级 |
|------|----|-----|-------|-------|
| 先强后弱 | 6  | 0   | 3     | 3*    |
| 先弱后强 | 6  | 0   | 5     | 1*    |
| 单用   | 9  | 0   | 7     | 2*    |
| 对照组  | 3  | 3   | 0     | 0     |

注:不同组别静脉炎发生情况比较, $H_c=11.405$ , $P=0.010$ 。与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

2.3 不同组别病理观察指标比较 化疗药物组均出现不同程度病理改变,对照组无病理改变,见表 3。

3 讨论

联合用药是肿瘤化疗常见方法,正确的给药顺序是促进肿瘤合理用药的重要环节。化疗联合用药的顺序应遵循相互作用原则、细胞动力学原则和刺激性原则,而刺激性原则主要适用于联合输注非顺序依赖性化疗药物。有研究指出,由于化疗初期静脉的结构

稳定性好,药液渗出的机会和对周围组织的不良刺激小,故联合使用非顺序依赖性化疗药物时应先使用刺激性大的药物<sup>[7]</sup>。有动物实验研究显示,联合使用刺激性化疗药物时应先输注刺激性强的药物,再输注刺激性弱的药物,能减少对血管的损伤<sup>[8]</sup>。但“十三五”护理学本科教育规划教材明确指出,联合化疗时应先输注对血管刺激性小的药物,再输注刺激性大的发泡性药物<sup>[3]</sup>。同时,有学者指出,当联合用药时应遵循“非发泡性药物”优先使用原则<sup>[9]</sup>。由此可见,当联合使用不同强度刺激性化疗药物时,应当如何规定输注顺序,目前尚未形成统一、规范的结论。同时,有研究指出,药物性质如刺激性、输液速度等是导致静脉炎的危险因素<sup>[10]</sup>,但并未阐明不同强度刺激性药物的输注顺序对血管损伤的影响。因此,验证不同强度刺激性药物的输注顺序对血管损伤的差异,为联合使用非顺序依赖性化疗药物提供理论依据,规范临床联合用药具有积极意义。

表 3 四组病理观察指标比较 只

| 组别    | 数量 | 内皮细胞脱落 |       |     |     | 炎性细胞浸润 |       |     |     | 血栓形成 |       |     |     |
|-------|----|--------|-------|-----|-----|--------|-------|-----|-----|------|-------|-----|-----|
|       |    | 0 级    | 1 级   | 2 级 | 3 级 | 0 级    | 1 级   | 2 级 | 3 级 | 0 级  | 1 级   | 2 级 | 3 级 |
| 先强后弱  | 6  | 2      | 3     | 1   | 0   | 0      | 4     | 1   | 1*  | 5    | 0     | 1   | 0   |
| 先弱后强  | 6  | 3      | 2     | 1   | 0   | 1      | 3     | 2   | 0   | 4    | 0     | 2   | 0   |
| 单用    | 9  | 7      | 2     | 0   | 0   | 0      | 3     | 5   | 1*  | 7    | 0     | 0   | 2   |
| 对照组   | 3  | 3      | 0     | 0   | 0   | 3      | 0     | 0   | 0   | 3    | 0     | 0   | 0   |
| $H_c$ |    |        | 5.308 |     |     |        | 9.608 |     |     |      | 1.268 |     |     |
| $P$   |    |        | 0.151 |     |     |        | 0.022 |     |     |      | 0.737 |     |     |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

本研究结果显示,化疗药物联合使用和单用,兔耳缘静脉炎的发生率均为 100%,明显高于生理盐水对照组(均  $P<0.05$ )。该结果明显高于文献中不同程度化疗性静脉炎 80% 的发生率<sup>[11]</sup>。导致该差异的原因可能与本研究样本量偏少、穿刺技术等因素有关,导致结果具有一定偶然性,有待扩大样本量进一步验证。但通过浅表静脉输注化疗药物发生化疗性静脉炎的概率偏高仍然是不可忽视的现实。因此,在临床护理工作中,护理人员一方面应严格执行无菌操作原则,提高静脉穿刺成功率,减少化疗药物对血管的损伤;另一方面,建议使用中心静脉作为化疗药物的输注途径,以减少静脉炎的发生率<sup>[12]</sup>。同时,本研究结果显示,先输注刺激性强的化疗药物的 3~4 级静脉炎(50%, 3/6)高于先输注刺激性弱的组(16.67%, 1/6),但两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。提示联合使用非顺序依赖性化疗药物时,不同刺激性化疗药物的输注顺序不同,导致静脉炎的发生情况可能并无差异。有研究也指出,卡铂和紫杉醇联合使用时改变给药顺序并不影响药效和毒性<sup>[7]</sup>。分析导致该结果的原因可能为:一是样本数量不足。本实验虽已在前人的基础上扩大了样本量,但仍具有

偶然性,有待进一步验证。二是化疗药物的选择。目前应用较多的静脉炎造模药物是长春瑞滨、长春新碱、5-氟尿嘧啶<sup>[13]</sup>等。静脉炎造模选用的药物,部分实验者依据此药物在临床是否使用广泛<sup>[14]</sup>,部分是依据该药引起静脉炎的概率大小来选定<sup>[15]</sup>。本研究主要依据化疗药物的刺激性强度以及在临床应用是否广泛,故在今后的研究中可进一步纳入化疗药物引起静脉炎的概率因素,使实验研究更科学。

综上所述,联合使用非顺序依赖性化疗药物时,药物的输注顺序对静脉的损伤可能并无差异,提示临床联合用药时护理人员可结合实际情况选择输注顺序。但对已明确输注顺序的联合化疗方案,如 CHOP 方案(先输注长春新碱,6~8 h 后再输注环磷酰胺)、顺铂和多西他赛联合使用应先多西他赛再输注顺铂<sup>[16]</sup>等,临床护理人员务必严格遵医嘱执行输注顺序。本研究仍有不足之处,如纳入研究的化疗药物品种较少、样本量较小、未纳入更多的客观观察指标等,有待进一步研究,以丰富化疗药物输注顺序选择的证据,规范临床用药,保障患者的治疗安全。

参考文献:

[1] Fan J, Du J, Wu J, et al. Antitumor effects of different