

• 静脉治疗 •
• 论 著 •

两种封管液预防大鼠中心静脉导管置入后血栓形成效果比较

蒋庆娟, 文萃, 应燕萍, 甘晓, 韦艳, 赵慧函

摘要:目的 比较生理盐水和肝素盐水两种封管液对置入中心静脉导管大鼠血栓形成的预防效果。方法 将 40 只 SD 大鼠随机分为生理盐水组和肝素盐水组各 20 只,通过构建中心静脉置管大鼠模型,模拟临床输液,每日分别予生理盐水和肝素盐水封管液进行导管维护,分别于第 1、4、7、10、14 天取材,观察大鼠血栓形成情况。结果 导管留置期间,生理盐水组和肝素盐水组各有 1 只大鼠导管脱出,生理盐水组未发生堵管,其成栓率 73.68%;肝素盐水组 2 例堵管,其成栓率 78.95%。两组堵管率和成栓率比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。显微镜下观察显示,血栓形成早期肝素盐水组严重程度低于生理盐水组,但后期生理盐水组轻于肝素盐水组。结论 生理盐水和肝素盐水预防导管相关性血栓形成的效果无显著差异,但综合来看生理盐水要相对优于肝素盐水。

关键词:中心静脉导管; 封管液; 生理盐水; 肝素; 导管相关性血栓; 大鼠; 动物实验

中图分类号:R472 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2020.05.052

Comparison of the effect of two catheter locking solutions on prevention of central venous catheter-related thrombosis in rat model
Jiang Qingjuan, Wen Cui, Ying Yanping, Gan Xiao, Wei Yan, Zhao Huihan. Nursing Department, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Abstract: **Objective** To compare the preventive effect of normal saline and heparin on central venous catheter-related thrombosis in rats. **Methods** Forty Sprague-Dawley rats were randomized into a normal saline (NS) group and a heparin group, with 20 in each. Central venous catheter was placed into rat model to simulate clinical infusion. The catheters were locked daily with NS or heparin after use. The specimens of rat models were taken on the 1st, 4th, 7th, 10th and 14th day to observe the development of thrombosis. **Results** During catheter dwelling, both groups had 1 case with catheter out of the vein. The NS group did not develop catheter blockage, but 2 cases in heparin group had catheter blockage. The thrombosis rate was 73.68% in the NS group and 78.95% in the heparin group. There were no significant differences in incidence rate of blockage and thrombosis between the two groups ($P>0.05$ for both). In the early stage of catheter-related thrombosis, the severity in the heparin group was milder than the NS group, but in the late stage, it was milder in the NS group than the heparin group. **Conclusion** NS is effective as heparin on prevention of catheter-related thrombosis, however, from comprehensive evaluation, NS is superior to heparin.

Key words: central venous catheter; catheter locking solution; normal saline; heparin; catheter-related thrombosis; rat; animal experiment

中心静脉导管(Central Venous Catheter,CVC)已在长期静脉输液、肿瘤化疗、肠外营养支持等领域广泛应用^[1]。尽管 CVC 具有诸多优点,但若维护不当,仍然会产生相关并发症,其中,导管相关性血栓(Catheter-related thrombosis,CRT)是最常见、最严重的并发症之一^[2]。CRT 可以引起肺栓塞、深静脉血栓(Deep Vein Thrombosis,DVT)、血栓后综合征和败血症等,严重时还会危及患者生命^[3]。冲封管是导管日常管理的重要环节,是延长导管使用寿命及减少导管相关并发症发生的关键措施。现临床上多采用生理盐水和肝素盐水封管,许多学者对这两种封管液的维护效果评价不一,临床研究和 Meta 分析结果均存在较大争议,尚缺乏动物实验报道。鉴此,本研究通过建立 CVC 大鼠模型,模拟临床输液,比较生理

盐水和肝素盐水两种封管液预防 CRT 的效果,以期 为临床封管液的选择提供动物实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料 ①实验动物:40 只健康雄性 SD 大鼠,SPF 级(Specific Pathogen Free,无特定病原体),体质量 200~250 g,购于广西医科大学动物实验中心(许可证号:SCXK 桂 2014-0002)。饲养于广西医科大学动物实验中心 SPF 动物房,室温 20~25℃,湿度 50%~60%,12 h 光/暗周期循环,光线、通风良好,自由饮水、进食。所有动物实验过程符合广西医科大学实验动物伦理委员会要求。40 只 SD 大鼠适应性喂养 1 周后,采用动物随机分组软件将其分为生理盐水组($n=20$)和肝素盐水组($n=20$),再将这两组随机分为维护后第 1、4、7、10、14 天组,共 5 个时间点,每组 4 只。②主要试剂与仪器:戊巴比妥钠(上海容创生物技术有限公司)、颈静脉导管及堵头(2#,聚氨酯 PU,思科诺思生物科技北京有限公司)、0.9%氯化钠注射液(中国大冢制药有限公司)、肝素钠注射液(12 500 U/2 mL,上海上药第一生化药业有限公司)、

作者单位:广西医科大学第一附属医院护理部(广西 南宁,530021)
蒋庆娟:女,硕士在读,护师
通信作者:应燕萍,yanpingying0116@126.com
科研项目:国家自然科学基金项目(81860032);广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA050081)
收稿:2019-10-17;修回:2019-12-13

10%中性甲醛固定液(北京索莱宝科技有限公司)、切片机(RM2245,德国 Leica 公司)、正置荧光显微镜(BX53,日本 Olympus 公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验方法 ①CVC 置管手术方法:根据颈静脉插管动物模型^[4]及本课题组前期研究^[5-6],进行 CVC 置管造模。用 3%戊巴比妥钠溶液,按 1.5 mL/kg 予腹腔注射麻醉^[7]。麻醉满意后,将大鼠以仰卧位固定于手术操作台上,常规备皮、消毒、铺巾。沿颈前正中线偏右侧约 0.5 cm 处做一长约 1.5 cm 的纵行切口,逐层钝性分离,充分暴露并游离出右颈外静脉 1.0~1.5 cm。在血管下穿 2 根 4-0 缝线,1 根线临时结扎颈外静脉远心端(待中心静脉置管成功后松开),另 1 根线放置于近心端备用。在紧邻远心端结扎处的静脉上剪一“V”形切口,从切口处向向心方向送入提前准备好的中心静脉导管(导管内充满生理盐水且末端连接含生理盐水的 1 mL 注射器)。在导管进入血管约 3 cm 时(已达上腔静脉),回抽与导管末端连接的 1 mL 注射器,见回血并推注生理盐水顺畅后,将近心端的备用缝线结扎在导管的膨大节点处,以固定导管、防止导管脱出,逐层缝合颈部伤口。导管外露部分长约 10 cm,用不锈钢堵头封闭导管末端^[8],将大鼠体位改为侧卧位,于大鼠后颈皮肤剪开一长 2 mm 小口,用穿引针自头部皮下向颈部切口穿出,造出皮下隧道^[10],导管经皮下隧道穿出于后颈部,缝合固定。②导管维护方法:封管液现配现用。置管成功后,生理盐水组立即予 0.5 mL 生理盐水冲管再予 0.5 mL 生理盐水封管。导管维护时,将大鼠置于固定器内,每次冲管前抽回血,确定导管在血管内之后,采用脉冲式冲管和正压封管的方法。肝素盐水组予 0.5 mL 生理盐水冲管后,采用配制好的肝素盐水(从 12 500 U 的 2 mL 肝素钠中抽取 0.1 mL 加入 10 mL 生理盐水,可得 62.5 U/mL 的肝素盐水)0.5 mL 封管(以人用肝素盐水封管液剂量 10 U/mL 为参照,根据人与大鼠用药剂量的折算系数为 6.25^[9],计算出大鼠用肝素盐水封管液剂量为 62.5 U/mL)。冲封管手法同生理盐水组,每日维护 1 次,直至取材。

1.2.2 标本采集与评价方法 于实验第 1、4、7、10、14 天对不同组别大鼠取材,方法相同。即麻醉满意后,将大鼠仰卧位固定于手术操作台上,剪开其置管侧皮肤,逐层钝性分离,取下自穿刺点至上腔静脉的血管组织约 3 mL,共 40 个标本,浸泡于 10%甲醛固定液 48 h 后,拔出导管。经脱水、石蜡包埋、切片,苏木精-伊红染色,在显微镜下观察静脉组织的血栓形成情况,比较各组大鼠成栓率(成栓率=形成镜下血栓的大鼠只数/该组大鼠总只数×100%)。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS24.0 软件进行统计分析,两样本率的比较采用 Fisher 精确概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 造模及导管留置情况 两组大鼠造模存活率 100%,置管成功率 100%,导管留置期间,生理盐水组和肝素盐水组各有 1 例导管脱出。生理盐水组未发生堵管,肝素盐水组 2 例堵管,均发生于置管后第 4 天,两组堵管率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。生理盐水组 14 只(73.68%)大鼠形成 CRT,肝素盐水组 15 只(78.95%)大鼠形成 CRT,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组脱管、堵管及血栓形成情况比较详见表 1。

表 1 不同组别脱管、堵管及血栓形成情况比较 只

组别/亚组	样本量	脱管	堵管	血栓形成
生理盐水组	20	1	0	14
第 1 天组	4	0	0	1
第 4 天组	4	0	0	2
第 7 天组	4	1	0	3
第 10 天组	4	0	0	4
第 14 天组	4	0	0	4
肝素盐水组	20	1	2	15
第 1 天组	4	0	0	2
第 4 天组	4	0	2	2
第 7 天组	4	1	0	3
第 10 天组	4	0	0	4
第 14 天组	4	0	0	4

注:两组堵管和血栓形成率比较,均 $P=1.000$ 。

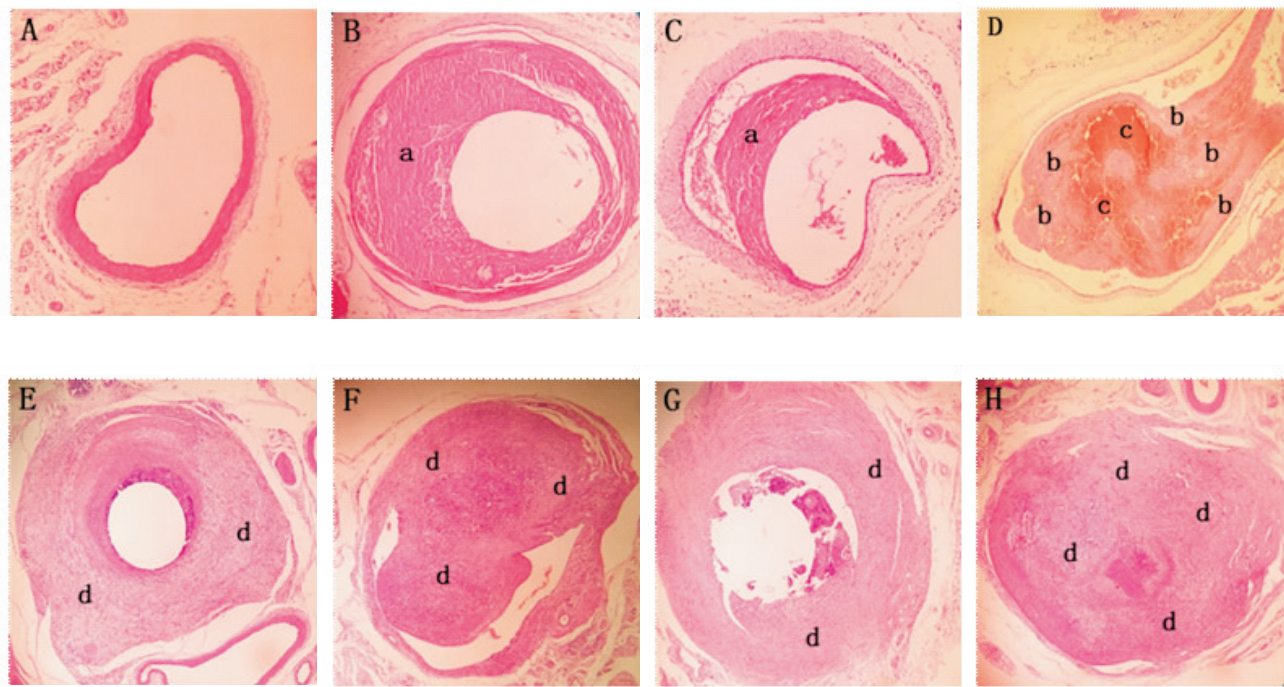
2.2 两组不同时间 CRT 形态情况 正常静脉由内膜、中膜、外膜组成,为中空管腔(图 1A)。导管置入后静脉瓣膜内血流形成漩涡,血小板沉积,形成血小板梁,小梁周围黏附白细胞。显微镜下主要由血小板和少量纤维蛋白构成。两组比较,均为白色血栓,但生理盐水组第 1 天的血小板聚集面积(图 1B)大于肝素盐水组(图 1C)。置管后第 4 天大鼠开始形成混合血栓,在白色血栓的基础上,小梁之间形成纤维蛋白网,网内充满大量红细胞。混合血栓镜下主要由淡红色无结构的呈分支状或不规则珊瑚状的血小板梁和充满小梁间纤维蛋白网的红细胞构成,血小板小梁边缘可见有中性粒细胞附着。第 4 天两组大鼠镜下血栓形态基本相同(图 1D)。导管置入第 7 天可见血栓机化,堵塞部分血管腔,镜下可见内皮细胞、成纤维细胞从血管壁长入血栓病逐渐取代血栓;第 7 天两组形态无明显区别(图 1E)。第 10 天机化的血栓继续堵塞管腔,与肝素盐水组(图 1F)相比,生理盐水组(图 1G)堵塞面积相对较少。直至第 14 天,可见血栓完全机化,肉芽组织替代血栓,几乎堵塞整个血管腔(图 1H),这一时期两组血栓形态基本相同。

3 讨论

3.1 动物实验可提供更直观、全面的证据 美国静脉输液护理学会(Infusion Nurse Society,INS)在 2016 年修订的《输液治疗实践标准》中指出^[10],中心静脉导管封管液的选择目前暂无临床研究证据推荐。我国卫生与计划生育委员会于 2013 年颁布的《静脉

治疗护理技术规范》规定^[11],对 CVC 可用生理盐水或 0~10 U/mL 肝素盐水进行封管。可见,尚无明确指南规定这两种封管液的选择。以往临床报道评价指标多为静脉炎和堵管,并未关注封管液对 CRT 的影响。血管造影虽是检查血管疾病的金标准,但由于其侵入性,不能完全普及,而彩色多普勒超声检查依赖检查者水平,若不熟练则易漏诊,解剖变

异及局部骨质阻挡声波可能影响诊断,存在 7.69%~8.00% 的误诊和漏诊^[12-13]。因此,本研究通过建立 CVC 动物模型,对血管标本进行病理切片,动态观察血栓的发生与演变过程,比较生理盐水和肝素盐水两种封管液预防 CRT 的效果,以期对导管相关性血栓有更直观的认识,为临床封管液的选择,提供动物实验依据。



注:a 血小板梁;b 纤维蛋白网;c 红细胞;d 肉芽
图 1 大鼠颈外静脉病理学变化(HE20×)

3.2 置管后早期可形成 CRT,应警惕无症状血栓的发生 血栓根据是否存在肢体肿胀、发红、触痛、皮温升高、活动受限、感觉异常等临床表现分为有症状血栓和无症状血栓^[14]。无症状血栓由于体积小,未完全堵塞血管,故无明显症状,在临床上较为隐匿,难以发现。大部分患者都是出现血栓相关症状后才进行多普勒超声检查,所以临床上发现的大多数是有症状血栓,使得占很大比重的无症状血栓发生率得不到有效筛查和统计。本研究通过病理切片,能全面、直观地观察到无症状血栓的发生情况,如图 1C 所示,置管后第 1 天形成的白色血栓体积小,所占管腔面积小,此时并未完全堵塞血管。与国内发现的 CRT 最早形成的中位时间 2~3 d 相似^[15]。血管内皮损伤、血流淤滞和血液高凝状态是血栓形成的三大因素。中心静脉导管可通过血管损伤和血流淤滞影响三要素。导管置入过程势必会破坏血管内皮,另外,在留置期间导管在血管腔占据的位置会使局部血流下降 40%~60%^[16]。且导管本身的存在可提供血栓形成表面,进一步促使细胞粘附在导管和静脉壁,创造有利于血栓形成的环境,因而在置管后第 1 天便可观察到有微小的血栓形成。本研究结果显示,生理盐水组 CRT 发

生率为 73.68%,肝素盐水组为 78.95%,均比临床报道的有症状 CRT 发生率(10.30%~30.77%)^[17-18]高,与 Hegerova 等^[19]报道的无症状血栓发生率为 68.0% 接近。置管后早期即可形成 CRT,且缺乏明显的临床表现和体征,故容易延误诊断和治疗。因此,在护理中心静脉导管患者时,要特别注意置管后早期对血栓的诊断与预防,警惕无症状血栓的发生,防止其进一步堵塞管腔,加重患者痛苦。

3.3 生理盐水和肝素盐水预防 CRT 的优势和不足 肝素为一种带负电荷的强酸性黏多糖硫酸脂,可增强抗凝血酶 3 与凝血酶的亲和力,加速凝血酶失活,抑制血小板黏附聚集,刺激血管内皮细胞释放抗凝物质和纤溶物质。相比之下,生理盐水价格经济,使用方便,同时能减少使用肝素可能出现的出血、血小板减少、凝血障碍等不良反应。意大利一项回顾性观察队列研究未显示二者在维持导管通畅方面有任何显著差异^[20]。国内外多项系统评价^[21-23]结果表明,肝素盐水在减少 CRT,预防导管堵塞方面并不比生理盐水更有效。相关研究指出,没有确凿的证据表明使用肝素和生理盐水在功效和安全性方面存在不同^[24-25]。INS《输液治疗实践标准》将“肝素和氯化钠用于中心

血管通路装置的封管效果是相同的,尚无充分的证据提示某个封管液优于其他”列为最高等级 I 级证据^[10]。本动物实验表明,从总体来看,两组堵管率和成栓率差异无统计学意义(均 $P>0.05$),支持并验证了上述证据。但从早期 CRT 形态和严重程度分析,置管后第 1 天肝素盐水组白色血栓形成面积小于生理盐水组,堵塞血管程度较轻,这可能与肝素能抑制血小板的黏附聚集,进而减少血小板梁的形成有关。此结果在一定程度上佐证了肝素盐水能较好地预防静脉血栓形成,有效预防血栓性堵管的观点^[26-27]。然而,第 10 天生理盐水组机化的血栓比肝素盐水组堵塞面积相对较少。因此,从长远看,生理盐水似乎比肝素盐水更能减轻后期 CRT 的严重程度。

3.4 本研究的局限性和今后的研究方向 本研究中外露的导管部分容易被大鼠撕咬或拉拽,导致脱管发生(两组各发生 1 起),在今后的研究中可探索更科学有效的动物导管固定方法,以保障实验的顺利进行。本研究的局限性在于样本量还不够大,观察周期较短,未来还需要更多大样本、长时间的随机对照实验,为静脉输液治疗的护理实践提供更多循证支持。

参考文献:

- [1] Rajasekhar A, Streiff M B. How I treat central venous access device-related upper extremity deep vein thrombosis[J]. Blood, 2017, 129(20):2727-2736.
- [2] Gunawansa N, Sudusinghe D H, Wijayarathne D R. Hemodialysis catheter-related central venous thrombosis: clinical approach to evaluation and management[J]. Ann Vasc Surg, 2018, 51(2):298-305.
- [3] Feinberg J, Nielsen E E, Jakobsen J C. Thrombolysis for acute upper extremity deep vein thrombosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 12(1):CD012175.
- [4] 宋文煜,张辰宇,殷冲冲,等.小鼠颈静脉插管模型的建立[J].江苏医药,2018,44(3):236-238.
- [5] 甘晓,应燕萍.氧化应激与血栓性疾病关系的研究进展[J].临床心血管病杂志,2019,35(8):758-762.
- [6] 韦艳,应燕萍,甘晓,等. SD 大鼠导管相关性血栓模型的建立及血栓动态演变过程研究[J]. 护理学杂志,2019,34(18):48-50.
- [7] 周旭.大鼠创伤性深静脉血栓血细胞中 LOX-1 表达变化的实验研究[D].昆明:昆明医学院,2011.
- [8] Morris E M, Meers G M E, Rueggsegger G N, et al. Intrinsic high aerobic capacity in male rats protects against diet-induced insulin resistance[J]. Endocrinology, 2019, 160(5):1179-1192.
- [9] 赵伟,孙国志.不同种实验动物间用药量换算[J].畜牧兽医科技信息,2010,5(1):52-53.
- [10] Gorski L A. The 2016 infusion therapy standards of practice[J]. Home Healthc Now, 2017, 35(1):10-18.
- [11] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS/T433-2013. 静脉治疗护理技术操作规范[S]. 2013.
- [12] 张舜欣,李俊来,刘萃,等.经外周静脉置入中心静脉导管后上肢静脉血栓形成的早期诊断价值[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(10):1019-1021.

- [13] 刘淑侠.彩色多普勒超声对下肢静脉血栓形成的诊断价值探讨[J].影像研究与医学应用,2019,3(19):24-25.
- [14] 张丽,陆晟琦,陆海燕,等.肿瘤患者 PICC 导管相关性血栓形成的相关因素分析[J].护理学杂志,2017,32(14):51-55.
- [15] Yi X L, Chen J, Li J, et al. Risk factors associated with PICC related upper extremity venous thrombosis in cancer patients[J]. J Clin Nurs, 2014, 23(5):837-843.
- [16] Nifong T P, McDevitt T J. The effect of catheter to vein ratio on blood flow rates in a simulated model of peripherally inserted central venous catheters[J]. Chest, 2011, 140(1):48-53.
- [17] Liu K, Zhou Y, Xie W, et al. Handgrip exercise reduces peripherally-inserted central catheter-related venous thrombosis in patients with solid cancers: a randomized controlled trial[J]. Int J Nurs Stud, 2018, 86(6):99-106.
- [18] Son J T, Min S Y, Kim J I, et al. Thrombolytic therapy using urokinase for management of central venous catheter thrombosis[J]. Vasc Specialist Int, 2014, 30(4):144-150.
- [19] Hegerova L, Bachan A, Cao Q, et al. Catheter-related thrombosis in patients with lymphoma or myeloma undergoing autologous stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(12):e20-e25.
- [20] Bertoglio S, Solari N, Meszaros P, et al. Efficacy of normal saline versus heparinized saline solution for locking catheters of totally implantable long-term central vascular access devices in adult cancer patients[J]. Cancer Nurs, 2012, 35(4):E35-42.
- [21] 毛孝容,蒲华蓉,李艳,等.肝素稀释盐水冲(封)管预防儿童患者 PICC 导管堵塞的 Meta 分析[J].实用医院临床杂志,2018,15(6):234-238.
- [22] López-Briz E, Ruiz García V, Cabello J B, et al. Heparin versus 0.9% sodium chloride locking for prevention of occlusion in central venous catheters in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 7(1):CD008462.
- [23] Zhong L, Wang H L, Xu B, et al. Normal saline versus heparin for patency of central venous catheters in adult patients—a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2017, 21(1):5-13.
- [24] Dal Molin A, Allara E, Montani D, et al. Flushing the central venous catheter: is heparin necessary? [J]. J Vasc Access, 2014, 15(4):241-248.
- [25] Klein J, Jepsen A, Patterson A, et al. Heparin versus normal saline: flushing effectiveness in managing central venous catheters in patients undergoing blood and marrow transplantation[J]. Clin J Oncol Nurs, 2018, 22(2):199-202.
- [26] 崔兆玲.肝素在预防双腔 PICC 导管血栓性堵管中的应用[J].中国民康医学,2017,29(19):92-93.
- [27] 周冬莲,刘清霞,曾小燕.低分子肝素钠同步全程抗凝对肺癌患者 PICC 置管后的护理观察[J].中国现代医生, 2017, 55(24):144-147.

(本文编辑 钱媛)