

黄利全,梁淑霞,陈黎,等. 低分子肝素对实验兔 PICC 相关性血栓抑制作用的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(10): 78-84.

Huang LQ, Liang SX, Chen L, et al. Inhibitory effect of low molecular weight heparin on catheter-related thrombosis with a peripherally inserted central catheter in rabbits [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(10): 78-84.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.10.011

低分子肝素对实验兔 PICC 相关性血栓抑制作用的研究

黄利全¹, 梁淑霞², 陈黎¹, 陈桂园¹, 胡波³, 褚晓峰^{4*}

(1. 金华职业技术学院, 浙江 金华 321017; 2. 金华市中心医院, 浙江 金华 321000;

3. 金华市人民医院, 浙江 金华 321000; 4. 浙江省医学科学院, 杭州 310013)

【摘要】 目的 探讨不同浓度低分子肝素对 PICC 相关性血栓 (catheter related thrombosis, CRT) 形成的抑制作用。方法 将 40 只实验兔按随机数字表法分为 A 组 (对照组)、B 组 (低浓度低分子肝素组)、C 组 (中浓度低分子肝素组)、D 组 (高浓度低分子肝素组), 成功建立 PICC 实验兔模型后, 分别用 0.9% 氯化钠溶液、50 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ 低分子肝素钠溶液、100 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ 低分子肝素钠溶液、200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ 低分子肝素钠溶液在实验兔腹部进行皮下注射, 每日 1 次连续 7 d。截取耳缘静脉、前腔静脉以及 PICC 导管进行 HE 染色, 光镜下观察并比较四组实验兔不同部位的 CRT 发生率以及凝血功能情况。结果 A 组 CRT 发生率为 100%, D 组无血栓发生, A 组与其它三组间血栓发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。其中, A 组、B 组、C 组实验兔耳缘静脉血栓发生率与 D 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。A 组、B 组的 PICC 导管血栓发生率与 C 组、D 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。PICC 置管一周后, 血 PT、APTT、TT、FIB、D-D 二聚体含量在各组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 不同浓度低分子肝素对 CRT 形成有预防作用, 且随着浓度的递升作用渐增, 其中高浓度低分子肝素 200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ 可有效预防 CRT 形成并降低发生率, 具有重要的临床意义。

【关键词】 PICC; 导管相关性血栓; 低分子肝素; 抑制; 动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 10-0078-07

Inhibitory effect of low molecular weight heparin on catheter-related thrombosis with a peripherally inserted central catheter in rabbits

HUANG Liqian¹, LIANG Shuxia², CHEN Li¹, CHEN Guiyuan¹, HU Bo³, CHU Xiaofeng^{4*}

(1. Jinhua Polytechnic, Jinhua 321017, China. 2. Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua 321000.

3. Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000. 4. Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013)

【Abstract】 **Objective** To explore the inhibitory effect of various concentrations of low molecular weight heparin on the formation of catheter-related thrombosis (CRT). **Methods** Forty rabbits were divided into group A (control group), group B (low concentration low molecular weight heparin group), group C (medium concentration low molecular weight heparin group), and group D (high concentration low molecular weight heparin group) in accordance with a random number table. After successfully establishing the PICC catheterized rabbit model, a 0.9% sodium chloride solution, or 50 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$, 100 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$, or 200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ low molecular weight heparin sodium solutions were applied. The solution was injected subcutaneously into the abdomen of the rabbits once a day for 7 consecutive days. The auricular vein,

【基金项目】 金华市科技计划项目 (2017-4-047)。

【作者简介】 黄利全 (1973—), 女, 硕士, 研究方向: 血管护理。E-mail: 1316168580@qq.com

【通信作者】 褚晓峰 (1968—), 男, 研究员。E-mail: sydw@zjinfo.gov.cn

anterior vena cava, and PICC catheters of the rabbits were removed for HE staining, and the incidence of CRT and coagulation functions in different parts were observed and compared under a light microscope. **Results** The incidence of CRT in group A was 100% and there was no thrombosis in group D. The difference in the incidence of thrombus between group A and the other three groups was statistically significant ($P < 0.01$). The incidences of rabbit auricular vein thrombosis in groups A-C were significantly different from that of group D ($P < 0.01$). The incidences of PICC catheter thrombosis in groups A and B were significantly different from that in groups C and D ($P < 0.01$). One week after PICC insertion, blood PT, APTT, TT, FIB, and D-D dimer levels were significantly different among the groups ($P < 0.01$). **Conclusions** Different concentrations of low molecular weight heparin have a preventive effect on the formation of CRT. A high concentration low molecular weight heparin $200 \mu/(mL \cdot d)$ effectively prevents the formation of CRT and reduces its incidence, which has important clinical significance.

【Keywords】 peripherally inserted central catheter; catheter-related thrombosis; low molecular weight heparin; inhibition; animal model

PICC(经外周穿刺中心静脉置管术)在临床应用广泛,尤其是输注刺激性药物,如化疗药物,可有效避免药物对外周静脉的刺激,预防相关并发症的发生^[1-2]。但随着留置时间的延长,其血栓发生的概率在递升,即 PICC 相关性血栓(catheter-related thrombosis, CRT)。所谓 CRT 是指 PICC 置管后由于穿刺或导管直接损伤血管内膜以及自身状态等多因素作用使 PICC 所在血管内壁及导管附壁形成血凝块的过程^[3]。CRT 是 PICC 患者最常见也是最严重的并发症之一,文献^[4-6]报道,有症状的 CRT 发生率为 2.0%~19.5%,无症状的发生率为 25.2%~66.0%,甚至高达 75.0%^[7]。因导管留置体内,无法在临床患者身上实时检测并确定血栓形成,导致目前对 CRT 的研究多为回顾性研究,许多无症状血栓易被忽略,以至于一旦出现临床症状,极易导致机体重要部位栓塞而危及生命。故为能尽早预警、尽早防治 CRT 的发生,本研究借助动物模拟临床患者建立 PICC 实验兔模型,并于不同浓度的低分子肝素进行干预,经留置 1 周后轻取 PICC 留置管,截取静脉的起始端(耳缘静脉)与终末端(前腔静脉),监测血管损伤情况及导管内血栓形成情况,并抽取血标本监测凝血指标变化,观察不同浓度低分子肝素对 CRT 的预防作用,为临床护理开展前瞻性研究奠定坚实基础,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物

本课题选用普通级新西兰大白兔 40 只,体重 1.2~2.5 kg,雌兔 20 只,雄兔 20 只,雌兔未孕,由金华市实验动物中心提供[SCXK(浙)2017-0004],动物实验在金华市食品药品检验检测研究院[SYXK(浙)2016-0008]进行,实验经金华职业技术学院动

物伦理审批(IACUC:20190173)。实验兔单笼饲养,随机编号,兔笼按编号排列。实验遵循 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

选用优力捷公司生产的 1.9 Fr×50 cm 的单腔 PICC 导管(批号:1901002);四川科伦药业股份有限公司生产的 0.9%氯化钠溶液(批次:A18122701-1);江苏万邦生化医药集团有限责任公司生产的低分子肝素钠溶液(批次:41901405)。采用全自动凝血分析仪 RAC-030(深圳雷杜生命科技)检测凝血 3 项:PT(R01001, 20181225)、APTT(R01101, 20181226)、TT(R01201, 20181206);运用武汉云克隆科技股份有限公司的 ELISA 试剂盒(SEA193Ra, 批次 L190319150;CEA506Rb, 批次 L190318750)分别检测 FIB、D-D 二聚体的含量变化。

1.3 实验方法

1.3.1 分组方法

先对实验兔耳缘静脉进行编号、打印,再按随机数字表法将其分为对照组(A组)、低浓度低分子肝素组(B组)、中浓度低分子肝素组(C组)、高浓度低分子肝素组(D组)共四组。每组各 10 只,分别用 0.9%氯化钠溶液、低分子肝素钠溶液 $50 \mu/(mL \cdot d)$ 、低分子肝素钠溶液 $100 \mu/(mL \cdot d)$ 、低分子肝素钠溶液 $200 \mu/(mL \cdot d)$ 皮下注射,每日 1 次,连续 7 d。

1.3.2 建模方法

先使用 15 mL 普通生理盐水润洗 1.9 Fr×50 cm 单腔 PICC 导管内腔及外壁,另用 5 mL 生理盐水再次冲洗导管去除气泡后备用。再使用 3%戊巴比妥钠 1 mL/kg(终浓度为 30 mg/kg)对实验兔行腹腔麻醉。待麻醉成功后,测量实验兔 PICC 导管插入长度。测量方法为:实验兔仰卧位,双耳直立与身体平行呈 180°,从穿刺点开始至心脏搏动最明显处

止,大约 21~26 cm。然后备皮、消毒、穿刺,送管至预定长度后检查通畅度并初步固定,并带鞘注射约 0.5 mL 进口碘油后在 X 光透视下确定到达前腔静脉后,采集血样 1.8 mL,最后用 10 mL 生理盐水冲管后封闭导管,用 3 M 敷贴固定。为防兔耳导管意外拔管,外置小动物伊丽莎白圈,以不影响血液循环,不影响兔子摄食为度。

1.3.3 模型评价方法

评判成功建立 PICC 动物模型的方法为一次穿刺成功,局部无损伤、渗血,X 光透视下确定导管末端无扭曲、折叠,留置在实验兔前腔静脉。

1.3.4 标本提取方法

每组每只实验兔在使用 0.9%氯化钠溶液以及不同浓度低分子肝素钠溶液皮下注射 1 周后,拔除 PICC 留置管并用外科手术法分别在导管前、中、后部位切除三段,平均每段长约 5 cm;同时截取耳缘静脉与前腔静脉,每段长约 3 cm,共 5 个活体标本,分别在 10%甲醛中固定,四组 40 只实验兔共计 200 个标本。

1.3.5 血栓形成评价方法

本研究所指 CRT 为置管 1 周拔管时,截取的耳缘静脉、前腔静脉,以及 PICC 导管在光镜下可见的血栓形成。

1.3.6 凝血功能监测方法

四组于置管时和置管后一周拔管时分别采集实验兔 PICC 管内静脉血,采用全自动凝血仪检测凝血功能,监测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)的含量。采用 ELISA 法检测纤维蛋白原(FIB)、D-D 二聚体的含量。

1.4 统计学方法

运用 SPSS 21.0 进行数据统计分析,数值采用

平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 ANOVA 分析,方差齐则用 LSD 检验,否则用 Dunnett's T3 检验,血栓发生百分率组间比较采用卡方检验。

2 结果

2.1 各组实验兔 CRT 发生率

采用 0.9%氯化钠溶液和不同浓度低分子肝素钠溶液对留置 PICC 的实验兔进行皮下注射,A 组血栓的发生率最高占 80%,其次为 B 组占 48%,C 组为 20%,D 组无血栓形成,各组间比较结果有统计学意义, χ^2 值为 290.898, $P < 0.001$ 。

2.2 各组实验兔不同部位 CRT 发生率

2.2.1 各组实验兔留置 PICC 静脉血管血栓发生率比较

截取的耳缘静脉与前腔静脉每段长约 3 cm,每组 20 个标本,共计 80 个标本。每个标本经打蜡、包埋、切片后行 HE 染色,并在光镜下观察四组实验兔 CRT 发生率,A 组、B 组、C 组耳缘静脉血栓的发生率均为 100%,前腔静脉无血栓发生,D 组两根静脉均无血栓形成, χ^2 值为 60.222, $P < 0.001$,比较有显著的统计学意义。

2.2.2 各组实验兔留置 PICC 导管血栓发生率比较

每只实验兔 PICC 导管分别在前、中、后截取 3 段(以靠近耳缘静脉端为前段、靠近前腔静脉端为后段,导管正中端为中段),每段长约 5 cm,每组 30 个标本,共 120 个标本。每个标本经 HE 染色后在光镜下观察并比较四组实验兔 CRT 的发生率,具体见表 1。

表 1 各组实验兔留置 PICC 导管血栓发生率比较($n=30$)
Table 1 Comparison of incidence of PICC catheter thrombosis in rabbits of each group

组别 Groups	PICC 导管血栓 PICC catheter thrombus	PICC 导管 未发生血栓 No thrombus occurred in the PICC catheter	PICC 导管血栓 发生率(%) Incidence of PICC catheter thrombosis	χ^2 值 χ^2 value	P 值 P value
对照组 Control Group	30	0	100	/	/
低浓度低分子肝素组 50 μ /(mL·d) of LMWH	14	16	46.7	21.818	<0.001
中浓度低分子肝素组 100 μ /(mL·d) of LMWH	0	30	0	60	<0.001
高浓度低分子肝素组 200 μ /(mL·d) of LMWH	0	30	0	60	<0.001
合计 Sum	35	61	36.46	89.27	<0.001

2.3 各组实验兔留置 PICC 标本 HE 染色检测结果

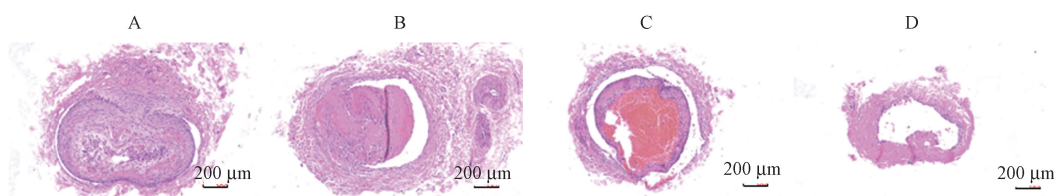
2.3.1 各组实验兔留置 PICC 静脉血管 HE 染色检测结果

对照组耳缘静脉血管内膜不规则破溃, 内膜纤维性增生, 瘢痕形成, 管腔几乎闭塞, 伴少量出血。前腔静脉血管内膜不规则破溃, 管壁增厚, 伴有较多的炎性细胞浸润。低浓度低分子肝素钠组中, 耳缘静脉血管腔内形成瘢痕, 中膜、外膜无明显病变, 管腔未完全闭塞。前腔静脉血管内膜较完整, 管壁略增厚, 伴有少量的炎性细胞浸润。中浓度低分子肝素钠组可见耳缘静脉血管壁轻微破溃, 管腔混有

瘢痕和血栓, 管腔未完全闭塞。前腔静脉血管内膜较完整, 管壁正常, 伴有少量的炎性细胞浸润。高浓度低分子肝素钠组耳缘静脉血管较完整, 管腔内无明显瘢痕, 无明显血栓形成, 管腔通畅。前腔静脉血管内膜较完整, 管壁正常, 伴有少量的炎性细胞浸润, 见图 1、图 2。

2.3.2 各组实验兔留置 PICC 导管 HE 染色检测结果

模型对照组中, 可见导管内有血栓, 充满管腔。低浓度低分子肝素钠组, 导管内部分形成血栓。中、高浓度低分子肝素钠组, 导管内均无血栓形成, 见图 3。

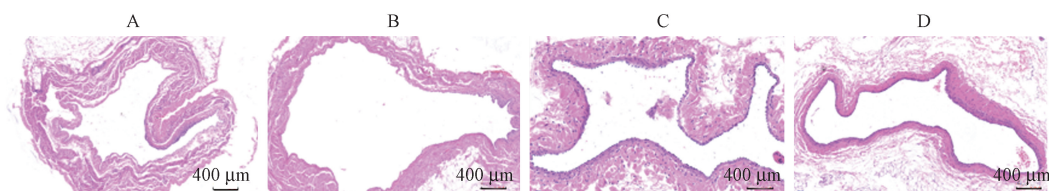


注: A: 对照组; B: 低浓度低分子肝素组; C: 中浓度低分子肝素组; D: 高浓度低分子肝素组。

图 1 各组实验兔 PICC 留置耳缘静脉 HE 染色检测结果

Note. A, Control Group. B, 50 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH. C, 100 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH. D, 200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH.

Figure 1 Results of HE staining in PICC auricular vein vein of rabbits in each group

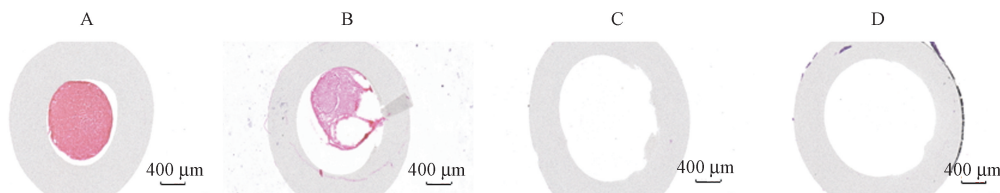


注: A: 对照组; B: 低浓度低分子肝素组; C: 中浓度低分子肝素组; D: 高浓度低分子肝素组。

图 2 各组实验兔 PICC 留置前腔静脉 HE 染色检测结果

Note. A, Control Group. B, 50 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH. C, 100 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH. D, 200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH.

Figure 2 Results of HE staining in PICC anterior vena cava of rabbits in each group



注: A: 对照组; B: 低浓度低分子肝素组; C: 中浓度低分子肝素组; D: 高浓度低分子肝素组。

图 3 各组实验兔 PICC 留置导管 HE 染色检测结果

Note. A, Control Group. B, 50 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH. C, 100 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH. D, 200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH.

Figure 3 HE staining results of PICC catheters in each group

2.4 各组实验兔留置 PICC 凝血功能监测结果

四组实验兔置管时血清中的凝血功能指标均在正常范围,置管一周后,血 PT、APTT、TT、FIB、

D - D二聚体含量,各组间比较除 PT、TT 中低浓度低分子肝素组与对照组外,其余各组与对照组比较差异有统计学意义, $P < 0.001$ 。见表 2。

表 2 各组实验兔留置 PICC 凝血功能情况比较($n = 10$)
Table 2 Comparison of indwelling PICC coagulation function in rabbits in each group

指标 Indices	组别 Groups	置管一周 Indwelling for one Week	F 值 F value	P 值 P value
凝血酶原时间 PT(s)	对照组 Control Group	6.29±0.14	20.164	$P < 0.001$
	低浓度低分子肝素组 50 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	6.59±0.16		0.339
	中浓度低分子肝素组 100 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	6.90±0.16		0.015
	高浓度低分子肝素组 200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	7.79±0.77		$P < 0.001$
活化部分凝血酶时间 APTT(s)	对照组 Control Group	18.21±1.17	310.225	$P < 0.001$
	低浓度低分子肝素组 50 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	24.86±1.16		$P < 0.001$
	中浓度低分子肝素组 100 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	25.94±0.50		$P < 0.001$
	高浓度低分子肝素组 200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	34.24±1.24		$P < 0.001$
凝血酶时间 TT(s)	对照组 Control Group	26.19±0.82	18.338	$P < 0.001$
	低浓度低分子肝素组 50 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	26.55±1.54		0.998
	中浓度低分子肝素组 100 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	34.16±3.32		0.013
	高浓度低分子肝素组 200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	42.96±9.75		$P < 0.001$
纤维蛋白原 FIB(mg/mL)	对照组 Control Group	126.49±28.06	42.847	$P < 0.001$
	低浓度低分子肝素组 50 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	87.74±6.60		$P < 0.001$
	中浓度低分子肝素组 100 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	66.69±3.60		$P < 0.001$
	高浓度低分子肝素组 200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	47.36±3.78		$P < 0.001$
D-二聚体 D-dimer(mg/mL)	对照组 Control Group	4.40±0.73	73.045	$P < 0.001$
	低浓度低分子肝素组 50 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	3.20±0.39		$P < 0.001$
	中浓度低分子肝素组 100 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	1.93±0.14		$P < 0.001$
	高浓度低分子肝素组 200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ of LMWH	1.39±0.30		$P < 0.001$

3 讨论

CRT 是 PICC 置管的严重并发症,主要症状有手臂发红、肿胀或疼痛,颈、臂、胸可见静脉扩张等^[8]。因临床上无症状的 CRT 发生率高,待通过超声检查才发现有血栓形成,易延误诊治,而致肺栓塞、再发性深静脉血栓、血栓后综合征等并发症的发生,且病死率高,故 CRT 已成为全球疾病的主要负担^[9]。CRT 不仅会导致患者治疗的中断,增加住院时间和医疗费用,还会影响患者预后,从而加重社会医疗负担^[10]。早期诊断及有效预防 CRT 对改善患者的疗效及预后具有积极意义。

为探讨 CRT 的发生率及影响因素,本研究通过建立 PICC 实验兔模型,经留置 1 周后活体截取实验兔留置血管及导管进行实时监测,观察血栓发生情况。结果显示,对照组实验兔 CRT 的发生率为 80%,这与甘晓等^[11]使用大鼠建模的血栓发生率较接近。低浓度低分子肝素组占 48%,中浓度低分子肝素组的血栓发生率为 20%,而高浓度低分子肝素组无血栓发生,提示高浓度低分子肝素钠溶液能有效预防血栓的形成,这与艾熙等^[12]的研究发现相符。由于低分子肝素钠是一种带负电荷的氨基葡萄糖类药物,具有显著的抗凝血酶作用^[13],并通过发挥抗纤溶作用,与血管内皮细胞发生结合反应,起到保护作用,使抗凝作用增强^[14]。值得一提的是,研究发现急性期血栓需马上使用低分子肝素钠抗凝药物治疗,单独抗凝治疗优于溶栓^[15]。这从表 4 研究结果可见,低分子肝素钠随着浓度递增,其抗凝作用增强。由于正常人血液中 D 二聚体含量极低,一旦浓度增高,凝血、纤溶系统被双重触发,导致血液发生凝集反应,体内出现高凝状态^[16],故 D 二聚体检测可作为预测静脉血栓的一个敏感指标。而当纤维蛋白原升高时,血液黏稠度增加,促使红细胞聚集,最终导致静脉血栓形成^[17]。低分子肝素能有效改善高凝状态,维持血液的正常流动,减少血栓的发生。

进一步研究发现,三组血栓发生的部位集中在耳缘静脉与导管前段(即靠近耳缘静脉端),且均为混合性血栓。据报道^[18],留置血管的静脉内径是 CRT 形成的独立危险因素,由于前腔静脉属于实验兔中心静脉,血管内径较粗、管径较直,其血流量及血流速度远大于外周的耳缘静脉,故未发生 CRT。耳缘静脉作为实验兔 PICC 导管穿刺静脉及外周留

置端,其静脉壁受穿刺性损伤,血管内皮细胞受损,内皮下胶原暴露引起血小板黏附聚集,激活凝血因子 XII,损伤的内皮释放组织因子,激活凝血因子 VII,启动了内、外源性凝血过程^[19],导致 CRT 的发生概率高于其它部位。又因该处导管内血液流通空间更窄,血流速度更慢,使得血小板进入边流,极大增加了与内膜接触的机会及黏附内膜的可能性,易于导管内血栓的形成,故靠近耳缘静脉的导管前段血栓形成高。可见,如使用较大血管如颈静脉或许可避免血栓形成,有待深入研究。然而,各组前腔静脉血管 HE 染色检测结果尽管无血栓形成,但有不同程度的炎症细胞浸润,对照组除浸润较多的炎症细胞外,尚有破溃及管壁增厚的表现,其余三组血管腔内也均存有少量炎症细胞。说明 PICC 置管后对局部血管内膜的炎症反应^[20]普遍存在,但引起炎症反应的程度与局部血管解剖、血流量以及药物干预等众多因素的影响而不一,这也与当前的研究^[21]报道相符。随着 PICC 导管留置时间的延长,炎症反应势必加重而致血栓的形成,故采取有效预防措施非常重要与必要。

综上所述,本研究显示 PICC 导管留置 1 周时间会导致 CRT 形成,这与艾熙等经家兔右颈外静脉插入中心静脉导管形成 CRT 以及甘晓等使用大鼠经中心静脉发生 CRT 的时间一致。尽管使用动物不同或同为家兔但插入途径不同,但发生 CRT 的时间一致,提示临床患者置管时间达 1 周,如未采取干预措施必将导致 CRT 的形成。研究发现,采用中浓度低分子肝素 100 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ 可有效预防导管内血栓的形成,但不能预防静脉内血栓的形成。高浓度低分子肝素 200 $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{d})$ 可彻底预防导管内及静脉内血栓的形成。但浓度过高的肝素,可引起机体出现皮下出血等不良反应,故需加强观察,本项目无出血现象的发生,但在实际运用中,尚需考虑实际情况,如基础疾病、出凝血功能等。本项目通过模拟临床成功建立 PICC 导管留置动物模型,成功截取动物血管进行 CRT 的研究,并为临床抗凝药物的运用提供了有力的参考。但研究中尚未通过导管对家兔输注药物治疗,未能说明药物对 CRT 的形成是否有促进作用,有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 叶冠军,孙雅儿,陆萍,等.行 PICC 患者血栓和相关性血流感染发生的影响因素研究[J].中华全科医学,2019,17(6):1037-1041.

- [2] 范彬, 黄芬, 张玉红, 等. 外周静脉置入中心静脉导管 (PICC) 在血液疾病患者中导管相关性血流感染及血栓形成的风险分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 272-276.
- [3] 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 [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(2): 272-278.
- [4] Dupont C, Gouya H, Panzo R, et al. Complications of peripherally inserted central catheters in adults with cystic fibrosis or bronchiectasis [J]. J Vasc Access, 2015, 16(3): 245-249.
- [5] Bertoglio S, Faccini B, Lalli L, et al. Peripherally inserted central catheters (PICCs) in cancer patients under chemotherapy: a prospective study on the incidence of complications and overall failures [J]. J Surg Oncol, 2016, 113(6): 708-714.
- [6] 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.
- [7] Itkin M, Mondschein JI, Stavropoulos SW, et al. Peripherally inserted central catheter thrombosis—reverse tapered versus nontapered catheters; a randomized controlled study [J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25(1): 85-91.
- [8] Evans NS, Ratchford EV. Catheter-related venous thrombosis [J]. Vasc Med, 2018, 23(4): 411-413.
- [9] Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis; a major contributor to global disease burden [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(11): 2363-2371.
- [10] Rajasekhar A, Streiff MB. How I treat central venous access device-related upper extremity deep vein thrombosis [J]. Blood, 2017, 129(20): 2727-2736.
- [11] 甘晓, 应燕萍, 韦艳, 等. 大鼠中心静脉导管相关性血栓模型的建立方法 [J]. 广西医学, 2020, 42(2): 173-175, 184.
- [12] 艾熙, 陈劲, 冯丽娟, 等. 低分子肝素联用地塞米松抑制实验兔导管相关血栓形成 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 44(4): 452-454, 459.
- [13] 杨明康, 李晓燕, 钱捷, 等. 低分子肝素的研究进展 [J]. 齐鲁药事杂志, 2012, 31(11): 663-664.
- [14] 刘琼玲, 高竹林. PICC 治疗间歇期堵管原因分析及防治对策 [J]. 护理学报, 2012, 19(23): 54-56.
- [15] 龚帅, 金平, 樊青霞, 等. 恶性肿瘤相关血栓形成的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(10): 624-626.
- [16] 李杰萍, 姜翠红, 管树荣, 等. PICC 相关性静脉血栓的危险因素及预防措施的研究进展 [J]. 护士进修杂志, 2019, 34(10): 886-889.
- [17] 胡建军. 肺癌患者血中 D-二聚体和纤维蛋白原水平的变化及临床意义 [J]. 中国现代医生, 2011, 49(10): 51-52.
- [18] 徐学燕, 边春鸽. 经外周穿刺中心静脉置管术相关性上肢深静脉血栓危险因素分析 [J]. 中国现代医生, 2020, 58(4): 76-79.
- [19] Jagadeeswaran P, Cooley BC, Gross PL, et al. Animal models of thrombosis from zebrafish to nonhuman primates: use in the elucidation of new pathologic pathways and the development of antithrombotic drugs [J]. Circ Res, 2016, 118(9): 1363-1379.
- [20] 孙雪峰. 血液透析中心静脉导管如何合理抗凝 [J]. 中国血液净化, 2015, 14(1): 13-18.
- [21] 张振香, 林蓓蕾, 陈颖, 等. 外周穿刺中心静脉置管术患者炎症细胞因子和凝血四项水平分析 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2011, 46(6): 849-852.

[收稿日期] 2020-04-13