基础研究 文章编号:0253-3626(2010)09-1361-04

腔静脉置管不同时相血管局部炎症变化及血管重构研究

位 娟[1],赵庆华[1],赵 渝[2],杨 冰[1]

(1.重庆医科大学附属第一医院护理部;2.重庆医科大学附属第一医院血管外科,重庆 400016)

【摘 要】目的:通过研究新西兰兔中心静脉置管(Central vein catheters,CVC)后内皮、管壁及炎症相关因子的动态变化,来探讨动物体内适宜的置管周期。方法:42 只新西兰兔不拘雌雄随机分为 7 个时相点,每时相点 6 只,均于麻醉后从右颈外静脉插入导管至右前腔静脉。置管后当天(0 d)、1、2、3、4、5 周和 6 周后处死模型取目标标本,做如下检测:①导管培养;②在扫描电镜下观察内皮细胞(Endothelial cells,EC)的损伤;③HE 染色后,光镜下观察血管壁病理改变;④免疫比浊法检测 C- 反应蛋白(C-reaction protein,CRP)和纤维蛋白原(Fibrinogen,FIB)的含量。结果:①导管培养结果均为阴性。②EC 损伤:逐渐加重,4 周损伤与 3 周比差异显著($P<0.05$)。③光镜下观察标本,4 周时部分管壁炎症反应,5、6 周时部分管壁可见血栓、血栓钙化。④CRP 和 FIB 在 4 周时显著升高分别为(67.5 ± 9.2) mmg/L、(4.41 ± 0.46) g/L,与前 3 周相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:随着中心静脉置管时间的延长,4 ~ 5 周时血管内皮损伤及炎症反应明显,可能导致组织发生不可逆的病理改变,引起血管重构。

【关键词】中心静脉置管;内皮损伤;C- 反应蛋白;内膜修复

【中国图书分类法分类号】R329.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-06-01

Effect of central vein catheters at different times on focal vessel wall in New Zealand white rabbits

WEI Juan, et al

(*Department of Nursing, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the changes of EC、vessel wall and CRP after Central Vein Catheters at different times and determine a proper retention time. *Methods*: Models of central vein catheterization were established in 42 rabbits. And the animals were randomized into seven phases of six rabbits each according to catheter indwelling times of 0 d, 1 week, 2, 3, 4, 5 week and 6 week. Immunoturbidimetry was used to detect the CRP and FIB of Blood specimens. After the animals were sacrificed, the catheter, access vein were dissected. The catheters were cultivated, Histological evaluation was performed by using standard light microscopy on Hematoxylin-eosin stained specimens. Scanning electron microscopy was used to observe the damage of endothelial cells. *Results*: ①All catheters cultivated: (-); ②The endothelia damage were more severe at 4 week than 3 week($P<0.05$); ③Inflammation reaction were found at 4week, thrombus and calcification at 5 week and 6 week; ④The expression of CRP and FIB started the day after intubations and reached the maximum at 4week than 3week($P<0.05$). *Conclusion*: After CVC, The damage of EC and inflammation reaction are severe at 4 week.

【Key words】Central vein catheters; Intimae damage; C-Reaction protein; Intimae repair

中心静脉置管(Central vein catheters,CVC)是指各种静脉导管插入后,其尖端达到上、下腔静脉与右心房交汇处。Forss mann 在 1929 年首次提出中心静脉置管,之后中心静脉置管在技术及材质上得到不断提高和改进,目前已经广泛用于临床。但是随着导管在体内留置时间的延长,血管内膜受损将会加重,甚至会造成血管的废用。国内卢丽华发现插管 45 d 即有明显的内膜增厚,并认为置管时间不宜超过 45 d,李建媛[1]认为置管时间以 1 个月为宜,而朱永等[2]认为置管时间不宜超过 10 d,Barraza 等[3]通过实验,发现置管 58 d 后血管广泛发生血栓性静脉炎,内膜增厚,钙化等病理改变,而 xiang 等[4]发现置管后 3 d 导管和管壁间即有网状血栓形成,因此目前国内外尚没有统一的留置时间标准,本实验通过建立新西兰兔中心静脉置管模型,观察内皮细胞、血管病理及炎症因子的动态变化,来探讨 CVC 在动物体内适宜的置管周期,以期给临床应用提供一定的实验室数据参考。

作者介绍:位 娟(1985-),女,硕士,研究方向:护理管理。

通讯作者:赵庆华,女,主任护师,E-mail:qh20063@163.com。

1 材料与方法

1.1 动物模型的建立

42 只健康普通级新西兰兔,雌雄不拘,体质量(2.5 ± 0.1) kg(重庆医科大学动物实验中心提供,生产许可证号:

SCXK（渝）2007-0001），随机分为 7 个时相点，每时相点 6 只，20%乌拉坦 5 ml/kg 静脉麻醉，剃毛，消毒，铺无菌洞巾，参照胡玉红等[5]报道的置管方法置入导管 7～8 cm。置管后每天注入 10 U/ml 肝素 2 ml。导管购自 BRAUN 公司，材质为聚氨酯，产品名称为 Cavafix Certo 的单腔导管，型号为 375。

1.2　显微镜观察

空气栓塞法处死新西兰兔，取出导管贴壁侧血管，将血管分为两部分，近心端于 25%戊二醛中固定，常规制作标本，扫描电镜（HITACHI，S520，日本）下观察内皮的损伤分级[6] Ⅰ级：内皮细胞脱落 0%～10%，内皮层完整×1 000；Ⅱ级：内皮细胞脱落 11%～25%，内皮层轻微断裂伴白细胞及血小板沉积×1 000；Ⅲ级：内皮细胞脱落 26%～50%，片状内皮脱落，明显的内皮下基质显露×1 000；Ⅳ级：内皮细胞脱落 51%～75%，内皮肿胀伴明显组织坏死×1 000；Ⅴ级：内皮细胞脱落 76%～100%，严重的内皮脱落伴明显的内皮下基质暴露×1 000；远心端组织标本置于 10%多聚甲醛常规固定、脱水、沿纵轴方向石蜡包埋、4μm 厚连续切片，HE 染色后（苏木色精购自国药集团化学试剂有限公司，伊红购自上海试剂三厂），光镜下观察血管壁病理改变。

1.3　导管培养

剪取导管尖端 2 cm，接种于血平板，37 ℃培养 24～72 h，菌落数≥15 CFU/cm² 为阳性。

1.4　免疫比浊法

血清 CRP、血浆 FIB 分别用奥林巴斯 AU-5400 自动生化分析仪、Sysmex CA-7000 全自动血凝仪检测。

1.5　统计学处理

应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析，内皮层损伤分级用等级资料的秩和检验，CRP 和 FIB 为计量资料结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示，不同时相点采用两两比较方差分析。

2　结　果

2.1　导管末端培养结果

均为阴性。

2.2　局部血管内皮扫描电镜结果

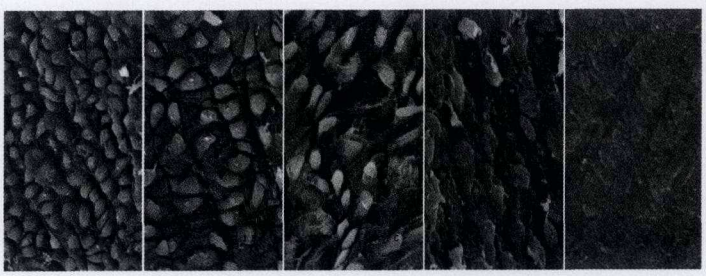
置管当天及 1 周后损伤都为Ⅰ级，2 周及 3 周后损伤一般分布在Ⅱ～Ⅲ级，4 周后损伤一般分布在Ⅲ～Ⅳ级，5、6 周后一般分布在Ⅳ～Ⅴ级，见图 1。4 周与 3 周，内皮损伤等级差异有统计学意义（$P<0.05$），5 周与 4 周相比，6 周与 5 周相比，内皮损伤级别差异无统计学意义（$P>0.05$），具体结果见表 1。

2.3　局部血管光镜下病理检测结果

置管后当天内膜光滑平整，管腔未见任何炎性细胞浸润；1、2 周时可见内膜欠完整，局部增厚；3 周时可见内膜损伤部位出现小的游离血；4 周时可见内皮细胞不连续，部分受损脱落，管腔中有大量炎性渗出物；5 周时可见管腔中出现较大的附壁血栓；6 周时血栓局部发生钙化

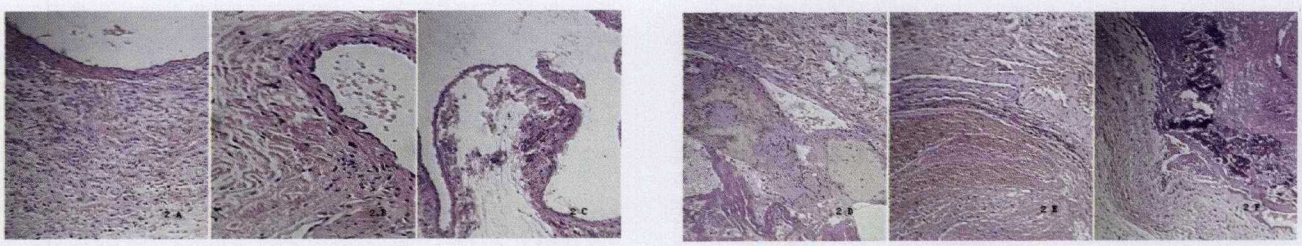
2.4　免疫比浊法结果

各组实验动物 CRP、FIB 的检测结果祥见表 2，二者均在 4 周时显著升高，分别达到（67.5 ± 9.2）mmg/L、（4.41 ± 0.46）g/L，与前 3 周相比，差异有统计学意义。



A：Ⅰ级；B：Ⅱ级；C：Ⅲ级；D：Ⅳ级；E：Ⅴ级

图 1　扫描电镜下内皮损伤各级表现（×1 000）



A. 置管后当天内膜光滑平整；B. 1、2 周时内膜欠完整，局部增厚（HE×200）；C. 3 周时内膜损伤部位出现小的游离血栓（HE×200）；D. 4 周时管腔中有大量炎性渗出物（HE×200）；E. 5 周时管腔中出现较大的附壁血栓（HE×200）；F. 6 周时血栓局部发生钙化（HE×200）

图 2　光镜下上腔静脉组织病理学改变

表 1 置管后各时相点血管内皮损伤比较(n=6)

置管时间	内皮损伤分级					Hc
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	
0 d	6	0	0	0	0	9.5
1 周	5	1	0	0	0	9.5
2 周	2	4	0	0	0	13.5
3 周	1	5	0	0	0	17.5
4 周[a]	0	0	2	3	1	29.5
5 周[b]	0	0	0	3	3	34.25
6 周[c]	0	0	0	1	5	36.75

注:a.P<0.05,与 3 周比较;b.P>0.05,与 4 周比较;c.P>0.05,与 5 周比较

表 2 置管后各时相点 CRP、FIB 含量($\bar{x} \pm s$,n=6)

置管时间	n	CRP(mg/L)	FIB(g/L)
0 d	6	7.2 ± 1.41	2.52 ± 0.18
1 周	6	10.6 ± 1.9	2.39 ± 0.32
2 周	6	12.3 ± 2.2	2.60 ± 0.23
3 周	6	14.5 ± 2.8	2.53 ± 0.28
4 周	6	67.5 ± 9.2[a]	4.41 ± 0.46[a]
5 周	6	18.4 ± 7.2[ab]	1.57 ± 0.81[ab]
6 周	6	20.8 ± 6.9[ab]	1.32 ± 0.42[ab]

注:a.P<0.05,与 3 周比较; b.P<0.05,与 4 周比较

3 讨 论

中心静脉置管术日益广泛地应用于临床,但导管留置期间也存在各种并发症的危险。大量研究表明,引起各种并发症的主要原因可能是机械性损伤、药物性损伤、机体本身相关疾病以及感染等。且随着导管留置时间的延长,并发症的发生率也会逐渐增高[7,8]。目前国内外关于导管留置时间尚没有统一标准[9,10],过早拔管会造成医疗资源的浪费,过晚拔管可能引发各种并发症。我们认为,即使在排除药物性损伤、感染等因素外,超出导管留置的适宜时间窗,就会促发血管壁结构和功能的病理改变。本研究旨在观测血管壁组织形态学及相关炎症因子在置管后不同时相的动态变化,从动物实验学基础上探讨一个适宜的置管时间窗。

本研究发现,置管后当天,扫描电镜下,内皮细胞(Endothelial cells,EC)顺着血流方向排列整齐,形态正常;2、3 周时,部分 EC 呈梭状改变;4 周时内皮细胞部分脱落,细胞间隙增大,内皮下基质暴露,有血小板和白细胞粘附,说明管壁发生了无菌性炎症反应(导管末端培养均为阴性);5、6 周时管壁 EC 大量脱落,内皮下基质置管部位出现压痕,暂未见新生内皮细胞。EC 具有重要的生物学功能[11]:有调节血管的舒缩和血管壁的结构及保护抗血栓的内膜表面的作用。内皮还是炎症和免疫反应的介导者及调节者,内皮通过产生促生长因子及抑制生长因子调整细胞外基质的成分来调节血管壁的结构。当内皮细胞受损将会失去其抗血栓作用而导致炎症反应等,炎症又可以引起血栓,血栓也可以引起炎症两者互为因果。同时血管平滑肌细胞直接暴露于血清中的各种刺激因子,使其持续增殖,导致血管狭窄致损伤逐步加重[12,13]。因此损伤部位血管的再内皮化,可有效预防血栓形成,促进血管功能修复。部分研究报道[14,15]显示一般栓后 4 ~ 5 周内皮可修复再生,内皮形态渐趋规则,而本实验中 5、6 周仍未见内皮修复,可能与导管长期留置,导致血管壁慢性无菌性炎性改变有关。

近年来大量研究表明[16],当机体受到创伤和产生炎症反应时,CRP 会显著升高,并被作为急性期炎症反应的重要标志。CRP 主要由肝脏产生,可以介导补体活性,经由经典途径激活补体系统,使血管内膜损伤,促进血栓形成,CRP 还能通过不同途径诱导内皮祖细胞(Endothelial progenitor cells,EPCs)功能紊乱,EPCs 的损伤,直接减弱 EPCs 介导的内皮修复功能[17~19]。本实验检测出 CRP 在 4 周时显著升高,与 3 周相比差异有显著性(P<0.05),5、6 周 CRP 仍持续高于正常水平表达,与 4 周相比,差异有统计学意义,同时佐证上述光镜显示结果:4 周后血管壁发生慢性无菌性炎性改变。

本研究光镜显示 4 周时局部管腔中有附壁血栓形成,5 周时管壁呈弥漫性炎性细胞浸润、管壁内层发生退变、腔内可见血栓形成和炎性细胞渗出。血栓形成和无菌性静脉炎是中心静脉置管后最常见的并发症[7,20,21],其中无菌性静脉炎是发生率为 15.15%,血栓发生率为 5% ~ 26%。较小的血栓可以发生自身溶解吸收,但因为内皮损伤得不到有效修复,血栓就会向近侧扩展和远侧繁衍,逐渐与血管壁粘连,激发静

脉壁和静脉周围炎症反应(图 2E),然后停止扩展,繁衍,并发生机化、钙化(图 2F)等病理改变,虽然可以再通,但会导致血管本身变硬甚至呈条索状改变,影响血管的再次使用[21]。FIB 是反应血栓状态的一个重要指标,FIB 能增强红细胞和血小板聚集性,提高全血粘度,使血液处于高凝和高粘状态,促使血栓形成[22]。本实验结果显示:FIB 在 4 周时显著升高,与 3 周相比,$P<0.05$,表明此时机体有血栓形成的高度危险,这与光镜结果一致;而在 5、6 周时 FIB 显著下降,这可能与血栓形成后激活纤维蛋白溶解酶原,使血中纤维蛋白溶解酶活力增加,溶解纤维蛋白,消耗体内原有的 FIB 有关。综合以上分析,在本研究排除药物、细菌感染和机体疾病因素的影响,置管 4 周后,机械刺激促发的慢性炎症改变可导致管壁发生一系列病理形态学变化,甚至可引起 EC 不可逆损伤或管壁重构。因此寻找一个最大效价比置管时间窗,其重要指标之一就是受损血管内膜能再内皮化,炎症进展及血栓形成得到抑制,拔管后血管能够恢复其正常的功能和形态。

本实验研究认为,动物体内中心静脉置管时间不宜超过 4 周,以防止长时间置管对局部管壁造成不可逆性的病理改变。其结果可能对临床工作有一定的启示作用:即使排除疾病和药物性损伤等因素,置管本身超出一定的时间窗后,也会引起血管结构功能不可逆性损伤,因此医护人员应在 CVC 后,通过超声或血液学等指标对置管患者进行动态评估,及时发现和处理并发症。关于人体 CVC 置管周期,尚需做下一步临床调查和研究,以便给临床医护人员提供科学的循证依据。

参 考 文 献

[1] 李建媛. 锁骨下静脉置管感染与留置时间的关系及护理对策[J]. 第三军医大学学报,2006,28(13):1449.

[2] 朱 永,何振杨.中心静脉导管留置时间与导管相关性菌血症的关系[J].海南医学,2005,16(9):75.

[3] Barraza M L,Strickland J R,Zepeda H,et al.Gross and histopathological observations of long-term catheterized vessels in experimental sheep[J] J.Vet.Med,2006,53:230-238.

[4] Xiang D Z,Verbeken E K,Van Lommel A T L,et al. Sleeve-related thrombosis a new form of catheter-related thrombosis[J].Thrombosis Research,2001,104:7-14.

[5] 胡玉红,恽时锋,周森妹,等. 新西兰兔的颈静脉、颈动脉置管方法[J]. 中国比较医学杂志,2004,14(5):285.

[6] Dis Y,Zhao G T,Gao R H,et al. Experimental study on the indwelling time of intravenous catheter system[J].Journal of Nursing Science,2004,19(13):3-5.

[7] Baskin, Ching-Hon Pui, Ulrike Reiss.Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters [J].The Lancet,2009,374(9684):159-169

[8] Shivakumar S P,Anderson D R,Couban S.Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy[J].Journal of clinical oncology,2009,27(29):4858-4864.

[9] Forauer A R,Constantine G A,Narasimham L.Jugular vein catheter placement:Histologic features and development of catheter-related (fibrin) sheaths in a swine model[J].Radiology,2006,240:427-434.

[10] DeCicco1 M, Matovic1 M, Balestreri L,et al. Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies[J]. Annals of Oncology,2009,20(2):1936-1942.

[11] Anferson T L.Nitric oxide,atherosc 1 erosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction[J]. Heart Fail Rev,2003,8(1):71-86.

[12] Cho H J,Kim T Y,Cho H J,et al.The effect of stem cell mobilization by Qranulocyte- colony stimulating factor on neointimal hyperplasia and endothelial healing after vascular injury with bare-metal versus paclitaxel-eluting stents[J]. J Am Coll Cardio1,2006,48(2):366- 374.

[13] Blum A, Shamburek R.The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation ,immunomodulation and thrombogenesis [J].Atherosclerosis,2009,203(2):325-330.

[14] Peter H, Barshes N R,Annambhotla S,et al.Advances in endovascular interventions for deep vein thrombosis[J]. Expert Review of Medical Devices,2008,5(2):153-166.

[15] Naveed S,Aroon D. Hingorani C-reactive protein and prognosis in diabetes:Getting to the heart of the matter[J].Diabetes,2009,58(4):798-807.

[16] Fujii H,Li S H,Szmitko P E,et al.C-reactive protein alters Antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells[J]. Arteseler Thrombosis Vasc Biol,2006,26:2476 -2482.

[17] 王亚莉,赖应龙,魏蜀亮,等. 中国组织工程研究与临床康复[J] 2009,13(9):1727-1730.

[18] 白春洋,孙建华,赵耀亭,等.高 C 反应蛋白在炎症性疾病中的临床意义[J].河南职工医学院学报,2006,18(1):52-54.

[19] Moureau N.Vascular safety: It is all about PICCs[J]. Nurs Manage,2006,37(5):22-27.

[20] David C M,Michael K G. Preventing complications of central venous catheterization[J].The new England journal of medicine,2003,348(12):1123-1133.

[21] Garro N,Capodanno D,Cammalleri V,et al. Very late thrombosis in acute myocardial infarction:drug eluting versus uncoated stents [J].Euro Intervention,2008,4(3):324-330.

[22] John W. Fibrinogen and fibrin[J].Advances in protein chemistry,2005,70:247-299.

(责任编辑:冉明会)