

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-05-009

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

## 丹参对静脉留置导管相关纤维蛋白鞘的作用<sup>①</sup>

唐文帅<sup>1②</sup>, 喻爱芳<sup>1</sup>, 廖维甲<sup>1</sup>, 覃海敏<sup>2</sup>, 刘春英<sup>1</sup>, 韦义萍<sup>3③</sup>

(1. 桂林医学院护理学院, 广西 桂林 541004; 2. 柳州市人民医院, 广西 柳州 545006;  
3. 广西医科大学护理学院, 广西 南宁 530021)

**摘要** 目的: 探讨丹参对静脉留置导管相关纤维蛋白鞘的作用。方法: 选用120只兔随机分为模型组、丹参组、低分子肝素钙组。模型组、丹参组、低分子肝素钙组分别随机均分5个留置时相亚组。模型组静脉滴注甘露醇; 丹参组静脉滴注甘露醇, 加肌内注射丹参注射液; 低分子肝素钙组静脉滴注甘露醇, 加皮下注射低分子肝素钙。各组均记录滴注单位甘露醇所需时间、导管发生纤维蛋白鞘机械活瓣次数、D-二聚体(D-D)浓度。结果: 丹参组和低分子肝素钙组滴注单位甘露醇所需时间、发生纤维蛋白鞘机械活瓣次数、D-D浓度均明显低于模型组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。而丹参组与低分子肝素钙组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 丹参对导管相关纤维蛋白鞘具有一定干预效果。

**关键词:** 丹参; 静脉留置导管; 纤维蛋白鞘; 干预效果

中图分类号: R471

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)05-0054-06

## Effects of Danshen on the fibrin sheath associated with venous indwelling catheter<sup>①</sup>

TANG Wenshuai<sup>1②</sup>, YU Aifang<sup>1</sup>, LIAO Weijia<sup>1</sup>, QIN Haimin<sup>2</sup>, LIU Chunying<sup>1</sup>, WEI Yiping<sup>3③</sup>

(1. College of Nursing, Guilin Medical University, Guilin 541004; 2. Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006; 3. College of Nursing, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

**Abstract** Objective: To explore the effect of Danshen on the fibrin sheath associated with venous indwelling catheter. Methods: 120 rabbits were then randomly divided into the model group, Danshen group, and low molecular weight heparin calcium group. The model group, Danshen group, and low molecular weight heparin calcium group were then randomly divided into 5 retention phase subgroups. The model group were received intravenous drip of mannitol while the Danshen group were received intravenous drip of mannitol and intramuscular injection of Danshen injection, and the low molecular weight heparin

① 基金项目: 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2020KY12035); 国家自然科学基金项目(81260290)。

② 第一作者简介: 唐文帅, 硕士, 讲师, 研究方向为护理学基础理论。

③ 通信作者: 韦义萍, E-mail: cnwyp@126.com。

calcium group were received intravenous drip of mannitol and subcutaneous injection of low molecular weight heparin calcium. The time required, the number of mechanical valve phenomena related to the catheter related fibrin sheath and the D-dimer concentration of all the groups were recorded. Results: As a result, the time required for completing a unit of mannitol infusion, the frequency of mechanical valve phenomenon with fibrin sheath, and the concentration of D-dimer in the Danshen group and low molecular weight heparin calcium group were significantly lower than those in the model group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). However, there was no statistically significant difference between the Danshen group and the low molecular weight heparin calcium group ( $P > 0.05$ ). Conclusion: Danshen has a certain intervention effect on the catheter related with the fibrin sheath.

**Keywords:** Danshen; venous indwelling catheter; fibrin sheath; intervention effect

随着人口老龄化,高血压、肥胖、糖尿病等发病率不断增加,越来越多的患者由于各种原因无法拥有理想的血管通路,而不得不依赖静脉留置导管作为唯一的血管通路。据报道<sup>[1]</sup>,我国有98%的住院患者使用静脉导管进行输液治疗,每年有亿万支静脉导管置入。纤维蛋白鞘是静脉留置导管表面常见的一层膜状物,所有类型的静脉导管表面在置管后都有纤维蛋白鞘形成<sup>[1]</sup>。有研究证实<sup>[2-5]</sup>,纤维蛋白鞘是造成导管功能障碍最常见的原因,同时还可导致继发感染、肺栓塞等一系列严重并发症。目前,临床上防治导管相关纤维蛋白鞘的方法主要在药物处理方面,如持续大频率滴注尿激酶、滴注重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)、低分子肝素钙等<sup>[6-8]</sup>。虽然低分子肝素钙临床应用比较广泛,在预防导管相关纤维蛋白鞘的作用方面属经典药物之一,但它会引起多种不良反应,如皮下出血、严重出血并发脑出血、诱导血小板减少症等。同时也存在如血小板减少病史、未控制的高血压、感染性心内膜炎、可能引起出血的脏器性损伤、肝肾功能不全、妊娠妇女等禁忌证。更重要的是,低分子肝素钙价格昂贵,在临床应用上一些局限性,因此并未广泛普及<sup>[9]</sup>。另外,当前药物防治的对象是鞘末端阻塞导管的血栓,并未解决鞘本身这一根源问题。故如何有效防治纤维蛋白鞘是当前亟需解决的问题之一。据此,本课题组成功建立导管相关纤维蛋白鞘动物模型<sup>[10]</sup>,并就丹参干预导管相关纤维蛋白鞘的作用效果进行研究,以探究抑制或延缓导管相关纤维蛋白鞘的新策略和新方法。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

采用120只健康新西兰兔,兔耳完整正常,雌雄不拘,清洁级,体重相近(2.0~2.5 kg),实验前在实验中心适应性喂养1周,饮食活动均正常,且无其他疾病。

### 1.2 方法

1.2.1 实验分组 参考魏泓<sup>[11]</sup>主编的《医学动物实验技术》确定最小样本数为每组8只。将120只新西兰兔用随机数字表进行分组,分为模型组(40只)、丹参组(40只)、低分子肝素钙组(40只)。模型组、丹参组、低分子肝素钙组分别随机均分5个留置时相组(0.5 d、1 d、2 d、3 d、4 d)。

1.2.2 造模方法 采用24G留置针穿刺兔耳缘静脉,静脉滴注5 mL 20%甘露醇溶液,3M敷贴和医用透明胶带固定,戴上兔头套防止兔抓脱留置导管,滴注甘露醇前后予以3 mL生理盐水脉冲式冲管和正压封管,封管后外敷莫匹罗星软膏,防感染。于不同留置时相结束后处死兔,获取纤维蛋白鞘标本。

1.2.3 干预实验给药 输血量依据体重计算实验动物用量:丹参组静脉滴注5 mL 20%甘露醇溶液,肌肉注射丹参注射液,0.97 mL/kg,1次/日;低分子肝素钙组静脉滴注5 mL 20%甘露醇溶液,皮下注射低分子肝素钙,1 200 IU/kg,1次/日。

1.2.4 记录滴注单位甘露醇所需时间 将输液器悬挂于同一高度,输液器调到最大,于每次滴注药液时2人记录滴注5 mL(125滴)甘露醇所需时间(s),1人计时,1人计数。

1.2.5 记录导管发生纤维蛋白鞘机械活瓣次数 在输液前进行冲管时,用同样型号的注射器从导管向外抽吸回血,再注入 10 mL 生理盐水,判断是否有机机械活瓣表现。

1.2.6 检测 D-二聚体浓度 各组动物于成批处死前用 2.5 mL 注射器采集血标本,以转速 3 000 r/min 离心 20 min,取上清液血清。选用兔 D-二聚体 (D-dimer, D-D) 酶联免疫试剂盒 (购自武汉华美生物工程有限公司) 于 MK3 型酶标检测仪 (购自美国 Thermo Scientific 公司) 在 450 nm 波长处检测各孔的光密度 (OD 值),根据标准品的 OD 值和相应浓度绘制标准曲线,计算 D-D 浓度。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料以  $n$ 、% 表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 滴注单位甘露醇所需时间

留置 2~4 d 后,丹参组和低分子肝素钙组滴注单位甘露醇所需时间明显低于模型组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );而丹参组滴注单位甘露醇所需时间与低分子肝素钙组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组 4 次滴注单位甘露醇所需时间比较  $(\bar{x} \pm s, s)$

组别	4 次滴注单位甘露醇所需时间			
	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天
模型组	196.13±8.25	221.38±10.56	240.75±6.88	262.13±4.16
丹参组	198.00±6.85	212.75±4.89*	225.50±5.7*	232.00±6.63*
低分子肝素钙组	196.63±8.75	211.63±4.27*#	220.75±9.03*#	229.63±6.00*#

与模型组比较,\* $P < 0.05$ ;与丹参组比较,# $P > 0.05$ 。

### 2.2 发生纤维蛋白鞘机械活瓣次数

模型组不同留置时相发生纤维蛋白鞘机械活瓣次数明显高于与丹参组和低分子肝素钙组,差异有

统计学意义 ( $P < 0.05$ );而丹参组与低分子肝素钙组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 3 组不同留置时相发生机械活瓣现象次数 ( $n = 40$ )

组别	发生机械活瓣现象次数 (检测机械活瓣总次数)				
	留置 0.5 d	留置 1 d	留置 2 d	留置 3 d	留置 4 d
模型组	0(8)	0(8)	2(16)	6(24)	13(32)
丹参组	0(8)*	0(8)*	1(16)*	2(24)*	4(32)*
低分子肝素钙组	0(8)*#	0(8)*#	0(16)*#	1(24)*#	3(32)*#

与模型组比较,\* $P < 0.05$ ;与丹参组比较,# $P > 0.05$ 。

### 2.3 D-D 浓度

模型组不同留置时相 D-D 浓度明显高于丹参组和低分子肝素钙组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ );

丹参组 D-D 浓度与低分子肝素钙组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 3。

表3 3组不同留置时相D-D浓度( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL,  $n=40$ )

组别	留置时相				
	留置 0.5 d	留置 1 d	留置 2 d	留置 3 d	留置 4 d
模型组	71.57±13.78	75.85±15.18	78.96±16.51	86.35±18.13	74.52±17.7
丹参组	58.17±12.82*	66.90±12.29*	69.26±14.47*	60.78±13.86*	57.61±10.84*
低分子肝素钙组	55.70±12.05*#	63.25±11.93*#	59.56±13.48*#	58.20±10.43*#	54.02±12.94*#

与模型组比较, \* $P<0.05$ ; 与丹参组比较, # $P>0.05$ 。

### 3 讨论

目前,国内外对导管相关纤维蛋白鞘的形成机制无统一定论,主要包含两种观点。第一种是导管暴露于血液环境中,表面迅速形成一层厚 100 nm 的蛋白层;然后引起血小板、白细胞等黏附,并且直接激活凝血系统,促使纤维蛋白原和纤维蛋白沉积于导管表面,血小板再黏附形成血小板小梁作为支架,在此血栓形成的过程中形成一层膜状物,即纤维蛋白鞘<sup>[3]</sup>。第二种为纤维蛋白鞘是形成血栓的基础或增加血栓形成的原因,由导管作为静脉壁的一种异物刺激而成。在刺激过程中,平滑肌细胞起重要作用,而不是简单的非细胞成分沉积和血栓形成。置管后,导管损伤血管壁,激发平滑肌细胞增殖、迁移,内皮细胞爬行覆盖于表面。最后,导管表面被一层膜状物包裹<sup>[12]</sup>。

本课题选用的干预药物丹参的药理作用主要有活血化瘀、抗凝血、抑制血小板聚集、抑制平滑肌细胞增殖、扩张血管、抗血栓、改善微循环、调节组织修复和再生、抗菌消炎等<sup>[13-14]</sup>。针对纤维蛋白鞘的两种可能形成机制,丹参的药理作用理论上恰能起到防治效果,这也是本课题研究的理论依据。近年对丹参作用机制的进一步研究,发现它具有抗肿瘤、抗氧化等作用。丹参对血管益处多,经济实惠,而且副作用只偶见过敏反应,患者乐于接受。虽然低分子肝素钙临床应用比较广泛,但存在如血小板减少病史、未控制的高血压、感染性心内膜炎、可能引起出血的脏器性损伤、肝肾功能不全、妊娠妇女等禁忌证,而且低分子肝素钙的售价较高,故临床应用受限<sup>[9]</sup>。

以滴注单位甘露醇所需时间反映输液速度,输液速度下降可能是纤维蛋白鞘包绕在导管表面所引

起的导管功能障碍,也是导管相关纤维蛋白鞘形成的重要临床线索之一<sup>[15]</sup>。通过观察滴注单位甘露醇所需时间的长短,推测纤维蛋白鞘的形成。本研 究结果显示,丹参组和低分子肝素钙组滴注单位甘露醇所需时间均低于模型组,表明两种干预药物在缩短滴药所需时间方面均起作用。而丹参组滴注单位甘露醇所需时间与低分子肝素钙组相近,说明两种干预药物在缩短滴药所需时间方面,作用效果相似,两种药物均可能延缓纤维蛋白鞘的形成。但丹参组和低分子肝素钙组滴注单位甘露醇所需时间仍然有延长的趋势,说明两种药物的干预均未能彻底消除纤维蛋白鞘。正因为导管表面的纤维蛋白鞘不能被彻底消除,所以延长导管使用寿命对导管相关纤维蛋白鞘的早期预防更为重要。

机械活瓣是导管相关纤维蛋白鞘形成的特异性表现,即向导管推注液体容易,向外抽吸液体比较困难<sup>[16]</sup>。此特异性表现的监测由具有临床工作经验的课题组成员完成。实验结果表明,导管留置 0.5 d、1 d 时并未出现机械活瓣现象,但导管表面在置管 0.5 d 时已开始形成纤维蛋白鞘,说明如果通过特异性表现即机械活瓣现象判断纤维蛋白鞘的形成,明显滞后,而临床护理工作多数是通过抽吸有无回血来判断其形成<sup>[17-18]</sup>。因此,提倡早期预防,以防范于未然。另外,从留置 2 d 起,随着留置时间的延长,发生纤维蛋白鞘机械活瓣次数增多,但未出现导管不通的状况。纤维蛋白鞘并未完全堵管的原因可能有两种:一种是纤维蛋白鞘是一个逐渐形成的过程;另一种是临床上导管留置时间有数周或数月之久,而本实验导管留置最长时相为 4 d。故后续计划延长留置时间,以期进一步研究丹参对导管相关纤维蛋白鞘的干预效果。模型组不同留置时相发生机械活

瓣次数明显高于丹参组和低分子肝素钙组,而丹参组与低分子肝素钙组不同留置时相发生机械活瓣次数无明显差异,同样说明两种干预药物在减少机械活瓣方面均有效果,且程度相似。但两种药物干预作用的机制有区别,基于丹参活血化瘀、抗凝血、抑制血小板聚集、抑制平滑肌细胞增殖、扩张血管、抗血栓等诸多作用,可通过抗凝血、抑制血小板聚集的作用以抑制纤维蛋白鞘形成的源头,再结合抑制平滑肌细胞增殖迁移的作用,进而对已形成的纤维蛋白鞘发挥抑制增长延伸的作用。而低分子肝素钙只是预防血栓形成的药物,作用机制主要是抑制凝血酶,发挥抗凝活性,但导管作为异物存留于机体血管中,导管表面就会有纤维蛋白形成鞘的可能,所以施加的干预药物最好可以在纤维蛋白鞘形成的不同阶段都起作用,从而达到全方位防治的效果。

D-D 是纤溶酶作用于交联纤维蛋白而形成的特异性降解产物,是纤维蛋白溶解的重要标志物<sup>[19-20]</sup>。D-D 浓度升高反映纤维蛋白被大量分解后纤维蛋白含量的变化。课题组前期研究结果表明,留置 0.5 d、1 d、2 d、3 d、4 d 这 5 个不同时相的纤维蛋白鞘中均含有纤维蛋白,模型组 D-D 浓度明显高于丹参组和低分子肝素钙组,丹参组 D-D 浓度与低分子肝素钙组相近。模型组于留置 3 d 时,D-D 浓度达到峰值,随后开始下降,但浓度仍显著高于置管前;而丹参组和低分子肝素钙组 D-D 浓度达到峰值分别在留置 2 d 和 1 d,均要早于模型组。这说明丹参和低分子肝素钙均能降低纤维蛋白含量或者延缓纤维蛋白鞘的增长速度。

综上所述,丹参组和低分子肝素钙组在滴注单位造模药物所需时间、发生纤维蛋白鞘机械活瓣次数、D-D 浓度、纤维蛋白鞘面积占比方面,与模型组比较,差异均具有统计学意义,说明两种药物对导管相关纤维蛋白鞘的干预均有效。丹参组与低分子肝素钙组比较,差异无统计学意义,说明两种药物对导管相关纤维蛋白鞘的干预效果大体相似,但丹参在不良反应少、价格低廉等方面更具优势。目前,研究仍处于动物实验阶段,检验丹参是否对临床静脉留置导管相关纤维蛋白鞘存在防治效果,尚待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 唐文帅,廖海涛,刘丹,等.静脉留置导管相关纤维蛋白鞘检测和防治研究进展[J].护理研究,2017,31(21):2575-2579.
- [2] 范祖燕,杨运娥,陈妙霞.纤维蛋白鞘致 PICC 拔管困难的护理对策[J].护理研究,2019,33(23):4171-4172.
- [3] 凌泉,陈勇,李斌飞,等.超声联合实验室检查对肿瘤患者输液港纤维蛋白鞘形成的预测作用[J].河北医药,2021,43(3):401-403,407.
- [4] LIANG R, LANDRY I. Endovascular endocarditis within the superior vena cava of a patient with a tunneled catheter for hemodialysis[J]. Cureus,2022,14(3):e23027.
- [5] SUTHERLAND D W Jr, ZHANG X, CHAREST J L. Water infused surface protection as an active mechanism for fibrin sheath prevention in central venous catheters [J]. Artif Organs,2017,41(10):E155-E165.
- [6] 刘晓丽,李桂英,王晓英,等.早期尿激酶应用对慢性肾衰竭静脉置管长期血液透析患者导管纤维蛋白鞘形成防治效果研究[J].临床误诊误治,2020,33(4):52-56.
- [7] 谷亚伟,楚旭,赵岚,等.重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死伴应激性高血糖的临床研究[J].中华神经科杂志,2022,55(3):210-215.
- [8] 李佩佩,马耿,王金荣,等.阿替普酶联合低分子肝素钙治疗肺栓塞的临床效果及对凝血功能的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(5):1091-1093.
- [9] 张川,张力,李泳琴,等.低分子肝素用于妊娠期安全性的系统评价[J].中国循证医学杂志,2021,21(11):1259-1268.
- [10] 唐文帅,廖海涛,覃海敏,等.静脉留置导管相关纤维蛋白鞘模型的建立[J].右江民族医学院学报,2017,39(4):260-263.
- [11] 魏泓.医学动物实验技术[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- [12] BROCKBANK B G, CLARK P. CT and sonographic findings of a calcified fibrin sheath from an umbilical venous catheter in a neonate [J]. Cureus,2022,14(2):e21865.
- [13] 单晓晓,洪帮振,刘洁,等.丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J].中国中药杂志,2021,46(21):5496-5511.
- [14] 袁萍,姜思琴,聂亦然,等.丹参注射液通过干扰肿瘤细胞与血小板相互作用抑制 SKOV3 细胞体外增殖[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(23):59-65.

- [15] 马丽丽.阿司匹林对 PICC 肿瘤患者血液流变学及纤维蛋白鞘相关导管功能障碍的影响[D].长沙:中南大学, 2014.
- [16] 李艳红,夏洪.小剂量尿激酶滴注并封管预防老年透析患者导管通路形成纤维蛋白鞘的临床疗效[J].中国老年学杂志,2017,37(23):5908-5910.
- [17] 刘婵娟.纤维蛋白鞘导致 PICC 拔管困难相关研究进展[J].临床护理杂志,2020,19(3):64-67.
- [18] 王丽英,薛媚,陶雍,等.静脉输液港护理管理实践中存在问题的质性研究[J].护士进修杂志,2020,35(23):2157-2160.
- [19] 宋艳,刘霞.整体护理干预对病毒肠炎腹泻患儿症状控制时间及纤维蛋白原及 D 二聚体的影响[J].血栓与止血学,2022,28(3):705-706.
- [20] 朱威,卢冉,余朝文,等.D-二聚体与纤维蛋白原联合静脉通畅度评分在下肢深静脉血栓置管溶栓中的应用价值[J].中华全科医学,2022,20(6):941-943,959.

[收稿日期:2023-02-13]

[责任编辑:桂根浩 英文编辑:覃涛]