

不同药物对兔耳缘静脉炎症及血栓形成的影响

戴 晴¹ 李伦兰¹ 陈学岚²

摘要 观察甲氨蝶呤、头孢曲松钠和生理盐水 3 种不同药物对兔耳缘静脉炎症反应及血栓形成的影响。随着药物使用时间的增加, 3 组静脉炎症反应和血栓形成数量均逐渐增加, 化疗药组和抗生素组明显多于生理盐水组。3 组在药物使用第 3、7 天时静脉炎症反应差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在药物使用第 7 天血栓形成差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。药物的理化性质及使用时间对静脉炎症反应及血栓形成的影响有所差异。

关键词 炎症; 静脉血栓形成; 药用制剂

中图分类号 R 364.5; R 364.15

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)06-0910-03

静脉血栓形成风险极大。研究^[1]显示住院患者静脉血栓发生率为 20% ~ 70%, 其形成后可导致静脉通路阻塞、药物在局部组织渗漏、局部炎症、疼痛等, 严重者可能造成器官组织缺血、功能障碍, 甚至危及生命^[2]。静脉血栓不仅增加患者的痛苦、需要

更多治疗干预、增加病患的住院时间及治疗成本, 同时还明显提高医疗纠纷的发生率^[3]。血栓性静脉炎是下肢深静脉血栓形成的诱发因素, 而静脉使用药物的性质与血栓性静脉炎的发生又有着密不可分的联系^[1,4]。该研究以家兔为实验对象, 探讨不同药物对静脉局部炎症反应以及静脉血栓形成的影响, 以采取预防措施来减少药物使用对静脉的损伤。

1 材料与方法

1.1 实验动物 成年家兔 72 只, 雌雄各半, 2.5 ~ 3.0 kg, 由安徽医科大学动物实验中心提供。兔耳静脉无损伤、无明显疾病、活动饮食正常即可纳入本实验。

1.2 实验材料 注射用甲氨蝶呤(山西普德药物有限公司, 5 mg/支, 按 20 mg/kg 加 50 ml 生理盐水配成注射液); 头孢曲松钠(上海罗氏制药有限公司, 1 g/支, 按 50 mg/kg 加 50 ml 生理盐水配成注射液); 生理盐水注射液(广州大冢制药有限公司); 密闭式静脉留置针(美国 BD 公司, Intim-II 型, 规格: 20GA × 1.16IN, 1.1 mm × 30 mm, 50 ml/min); 透明敷贴(美国 3M 公司); HE 染色试剂盒(江苏碧云天科技有限公司); Olympus BX40 光学显微镜(日本

2016-03-04 接收

基金项目: 安徽省科技厅年度攻关项目(编号: 1301043045)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院¹ 护理部、² 动物科, 合肥 230022

作者简介: 戴 晴, 女, 硕士研究生;

李伦兰, 女, 副教授, 主任护师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: lilunlan@aliyun.com

and the surrounding anatomic structures and alveolar bone, and the feasibility of maxillary first molar immediate implantations was analyzed. The CBCT measurement analysis were carried out on the image data of 200 cases. The distance of alveolar ridge to the floor of maxillary sinus, the distance of the molar root bifurcation to the floor of maxillary sinus, the distance of palatal root tip to the floor of maxillary sinus, and the distance of the molar root bifurcation to the surface of the alveolar bone buccal and palatal side, root interval width of root neck, root middle, root tip area were measured. The average distance of alveolar ridge to the floor of maxillary sinus was (12.80 ± 2.59) mm for male and (11.29 ± 2.18) mm for female, the average distance of the molar root bifurcation to the floor of maxillary sinus was (9.15 ± 0.49) mm for male and (9.07 ± 0.46) mm for female. And the average distance of palatal root tip to the floor of maxillary sinus was (2.38 ± 0.69) mm for male, (2.10 ± 0.51) mm for female. The results suggest that the root interval alveolar bone could be selected as the implant site for the operation of maxillary first molar immediate implantation. And it is not recommended to put the implant from the extraction socket of palatal root directly.

Key words maxillary first molar; immediate implantation; CBCT

表1 不同药物作用下静脉炎症反应比较(n)

时间	化疗药组				抗生素组				盐水组				χ^2 值	P 值
	无	轻	中	重	无	轻	中	重	无	轻	中	重		
第1天	6	2	0	0	1	3	3	0	0	1	3	3	2.190	0.334
第2天	7	1	0	0	1	6	1	0	1	2	4	0	6.858	0.032
第3天	8	0	0	0	5	3	0	0	3	4	1	0	9.525	0.009

Olympus 公司);病理组织取材用物:5号静脉注射用头皮针、医用缝合针线、无菌手术刀片、5 ml 无菌注射器、剪刀、纹式止血钳、10% 甲醛固定液等。

1.3 方法 选择家兔耳缘静脉,参照人体静脉留置导管的置入方法,在严格无菌操作的条件下,由熟练掌握静脉导管置入方法的同一专业护士进行操作,将留置针针管全部送进血管内后用3M透明贴固定。为防止家兔相互厮打导致留置针移位、脱落损伤静脉,所有家兔分笼饲养。每批24只家兔随机分为3组,每组各8只,分别输注甲氨蝶呤、头孢曲松钠和生理盐水,选用同一型号输液器,均以输液器的最快速度快速滴注,每日1次,输注结束以肝素盐水正压封管。以上重复3次。

1.4 评价标准

1.4.1 炎症反应 每个标本切片取3张,光镜下观察HE染色,进行炎症反应评价。评价标准^[5-6]分为4级:①无炎症反应:仅见静脉周围充血水肿;②轻度炎症反应:静脉周围结缔组织见淋巴细胞、浆细胞浸润,静脉壁及静脉腔未见炎性细胞;③中度炎症反应:静脉周围结缔组织及管壁各层有淋巴细胞、浆细胞及中心粒细胞浸润;④重度炎症反应:静脉周围结缔组织、静脉壁各层及静脉腔可见弥漫性淋巴细胞、中性粒细胞浸润,静脉腔可见较多的渗出物及坏死的细胞碎片。

1.4.2 血栓 每个标本切片3张中有1张或1张以上切片中出现血栓便定为有血栓。3张切片均未出现血栓则评定为无血栓。

1.5 统计学处理 使用SPSS 16.0软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验,病理组织学结果采用多个独立样本等级资料比较的H检验。

2 结果

抗生素组1只兔子第7天时死亡,化疗药组2只兔子第3、6天时死亡,推测为中枢神经毒性、感染所致,共69只家兔完成研究。

2.1 不同药物作用下静脉炎症反应比较 随着药物使用时间的增加,3组静脉炎症反应数量均逐渐

增加。相同使用时间时,化疗药组和抗生素组的静脉炎症反应数量明显多于生理盐水组,在第3、7天时3组静脉炎症差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同药物作用下静脉血栓形成比较 随着药物使用时间的增加,3组血栓形成数量均增多。在相同使用时间时,化疗药组和抗生素组血栓形成数多于生理盐水组,在第7天时血栓形成差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 不同药物作用下静脉血栓形成比较(n)

时间	化疗药组		抗生素组		生理盐水组		χ^2 值	P 值
	有	无	有	无	有	无		
第1天	1	7	4	3	7	0	2.087	0.352
第3天	0	8	2	6	6	1	3.685	0.158
第7天	0	8	1	7	3	5	8.225	0.016

3 讨论

甲氨蝶呤为叶酸拮抗剂,是细胞周期特异性药物;其可以干扰某些蛋白质、DNA及RNA的合成,抑制肿瘤细胞的生长,因此广泛应用于临床各种肿瘤及妇科异位妊娠等的治疗^[7-8]。经静脉滴注时其强烈的细胞毒性作用可刺激静脉引起化学性静脉炎,同时炎性细胞释放的炎症介质可引发或加重炎症反应^[9]。头孢曲松钠为高效、广谱的第三代头孢菌素类药物,主要通过抑制细菌细胞壁的合成而起到杀灭细菌的作用。研究^[10]表明头孢曲松钠的不良反应与药物pH值有关,这是因为药物pH值过高或过低能起到影响静脉内皮细胞通透性的作用。本研究中化疗药组和抗生素组静脉炎症反应明显重于生理盐水组;相同的时间点上,化疗药组炎症反应程度重于抗生素组和生理盐水组,提示输入药物的理化性质是影响静脉内皮细胞损伤的重要因素之一。甲氨蝶呤由于细胞毒性作用对静脉周围组织的损伤较抗生素及生理盐水重,内皮细胞变性、坏死的时间较早,程度较重,出现血栓的时间也早。这是因为静脉炎症发生时,内皮细胞下层各种成分暴露,会导致

血管通透性增加、血小板的激活和聚集,促进凝血过程;同时血液系统抗凝活性、纤溶活性的减弱,导致血栓形成^[11],这与研究^[12]结果一致。随着静脉输液治疗在临床使用普遍广泛,留置导管高频率的使用导致出现并发症的人数巨大,种类也多样^[3]。本研究选择广泛应用的药物,建立动物模型,光镜观察血管内皮细胞和周围组织的病理损伤程度,为临床预防静脉炎及静脉血栓的形成提供科学的理论依据,具有较强的临床指导意义。

本实验存在一些不足之处。采用兔耳缘静脉进行动物模型的建立,对于兔股静脉、颈静脉血栓的模式还有待进一步评价;关于理化性质中的药物 pH 值、液体渗透压以及药物化学毒性等的梯度变化对静脉炎不同程度的影响可逐个进行探讨与分析;同时,对于血管内皮细胞损伤时各种标志物及蛋白水平的变化、损伤发生的机制等,可采用免疫组化、Western blot 法等进行进一步的探讨。

参考文献

- [1] 陈安强,刘泽霖. 深静脉血栓与血栓性静脉炎[J]. 血栓与止血学 2012, 18(1): 36-41.
- [2] Vandijck D M, Labeau S O, Secanell M, et al. The role of nurses working in emergency and critical care environments in the prevention of intravascular catheter-related bloodstream infections [J].

- Inst Emerg Nurs, 2009, 17(1): 60-8.
- [3] Fletcher J J, Stetler W, Wilson T J. The clinical significance of peripherally inserted central venous catheter-related deep vein thrombosis [J]. *Neurocrit Care* 2011, 15(3): 454-60.
- [4] Idvall E, Gunningberg L. Evidence for elective replacement of peripheral intravenous catheter to prevent thrombophlebitis: a systematic review [J]. *J Adv Nurs* 2006, 55(6): 715-22.
- [5] 赵晓燕, 宁宁, 王晓芳. 留置时间与静脉留置针所致静脉炎的相关性研究[J]. *华西医学* 2009, 24(2): 444-5.
- [6] 莫选荣, 李翠平, 罗心静, 等. 静脉留置针对兔耳缘静脉血栓形成及血浆组织因子与静脉性假血友病因子水平的影响[J]. *微循环学杂志* 2014, 24(1): 19-20.
- [7] 周秀芬, 徐运川. 米非司酮联合甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠临床疗效观察[J]. *安徽医科大学学报* 2010, 45(4): 591-2.
- [8] 刁永红, 刘英, 马华. 甲氨蝶呤在非恶性肿瘤治疗中的应用进展[J]. *山东医药*, 2010, 50(50): 118-9.
- [9] 徐兴红, 王珏. 化疗性静脉炎的预见性防范策略[J]. *罕见疾病杂志*, 2013, 20(6): 30-2.
- [10] 李丹, 张永信. 头孢曲松钠的特性及临床应用[J]. *上海医药* 2013, 34(13): 12-5.
- [11] Cicolini G, Manzoli L, Simonetti V, et al. Phlebitis risk varies by peripheral venous catheter site and increases after 96 hours: a large multi-centre prospective study [J]. *J Adv Nurs*, 2014, 70(11): 2539-49.
- [12] 路雪芹, 陈传波, 路颜羽, 等. 静脉留置针注射不同性质药物对静脉损伤的实验观察[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(7): 1031-5.

Investigation on inflammation reaction and vein thrombosis on rabbit ear vein with different drugs

Dai Qing¹, Li Lunlan¹, Chen Xuelan²

(¹Dept of Nursing, ²Dept of Animals, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract To observe local inflammation reaction and vein thrombosis on rabbit ear vein with methotrexate, ceftriaxone sodium and normal saline. With the extension use of drugs, the numbers of inflammation reaction and thrombosis in each group were increased, and antibiotic and chemotherapy drug group had a higher rate than the normal saline group. There was a statistically significant difference of the inflammation reaction between the three test groups on the 3rd and 7th day ($P < 0.05$), and a statistically significant difference of thrombosis between the three test groups on the 7th day ($P < 0.05$). The physical-chemical properties of drugs and use of time were factors influencing inflammation reaction and thrombosis.

Key words inflammation; venous thrombosis; pharmaceutical preparation