

- (OH)D levels in patients with a recent fracture: a prospective observational study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(5):597-604.
- [10] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EL, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention [J]. *New Engl J Med*, 2012, 367(1):40-49.
- [11] Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, et al. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(11):2765-2773.
- [12] Bouillon R, van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status; a critical analysis on the basis of evidence based medicine [J]. *J Endocrinol Metab*, 2013, 98(8): E1283-1304.
- [13] Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6):1871-1880.
- [14] Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7):2272-2282.
- [15] Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe [J]. *Arch Ost Int*, 2013, 8(1/2):144.
- [16] 杨玉龙. 鲑鱼降钙素和依降钙素缓解骨质疏松疼痛的临床对比研究 [J]. *当代医学*, 2013, 19(34):78-79.
- [17] Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(6):1291-1299.
- [18] Fulciniti M, Tassone P, Hideshima T, et al. Anti-DKK1 mAb (BHQ880) as a potential therapeutic agent for multiple myeloma [J]. *Blood*, 2009, 114(2):371-379.
- [19] Yamamoto T, Tsujimoto M, Hamaya E, et al. Assessing the effect of baseline status of serum bone turnover markers and vitamin D levels on efficacy of teriparatide 20 μg /day administered subcutaneously in Japanese patients with osteoporosis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31(2):199-205.
- [20] Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, et al. Diagnosis and treatment of osteoporosis [J]. *Am Fam Physician*, 2009, 79(3):193-200.
- [21] Boonen S, Rosenberg E, Claessens F, et al. Inhibition of cathepsin K for treatment of osteoporosis [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2012, 10(1):73-79.
- [22] Bone HG, Mc Clung MR, Roux C, et al. Odanacatib, a cathepsin K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density [J]. *JBMR*, 2010, 25(5):937-947.
- [23] Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2):592-601.

(收稿日期:2014-07-11 修回日期:2014-08-22)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.33.046

封管液在静脉置管中的临床应用进展*

阴唯唯¹综述,张静^{1△},蒋玉敏¹,侯传俊²审校

(1. 蚌埠医学院护理学系,安徽蚌埠 233030;2. 蚌埠医学院第一附属医院血液科,安徽蚌埠 233000)

关键词:肝素;静脉置管;封管液;生理盐水

中图分类号:R473.5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)33-4544-03

对于年老体弱、病情危重、需长期静脉输液、化疗等患者,临床上常应用中心静脉置管(central venous catheter, CVC)、外周静脉穿刺中心静脉置管(peripherally inserted central catheter, PICC)、静脉留置针等各种静脉置管方式,保证液体、药物、营养物质的输入,以期达到治愈疾病挽救患者生命的目的。但是经静脉置入的导管易发生感染、血栓等严重并发症而致其无法继续使用,而封管液的选择和正确使用是延长导管使用寿命的必要条件。因此,对于封管液的研究成为当前输液治疗学的重要课题。

1 静脉置管后封管液的种类

静脉置管后根据封管作用机制不同,封管液可以分为:维持导管通畅的溶液、抗凝溶液、防止感染的溶液、溶解血栓的溶液及其他液体等。

2 封管液的应用及趋势

根据患者的病情不同、静脉置管的方式不同、静脉置管留置时间的不同,选用的封管液亦有区别。

2.1 维持导管通畅的溶液 生理盐水作为封管液时不受病种限制,尤其适用于有出血倾向、凝血机制障碍和肝肾功能不全等不宜应用肝素的患者。生理盐水,即现在临床广泛应用的预冲液,是临床上常用的渗透压与人体血浆渗透压相等的 0.9% 氯化钠溶液,具有维持细胞内外渗透压,补充血容量及维持电解质平衡等作用,可防止血液凝固^[1]。2007 年英国血液学委员会指南指出,肝素已不是静脉置管后惟一的封管液,也可在临床上应用生理盐水进行封管。Aarntsi 等^[2]对过去 5 年静脉置管的新生儿患者进行回顾性分析,试验组用 0.7 mL 生理盐

* 基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2014A165);蚌埠市重点医药卫生科技指导性项目(ZD0405)。 作者简介:阴唯唯(1989—),硕士,主要从事临床护理工作。 △ 通讯作者, Tel:(0552)3175211; E-mail:mini0217@126.com。

水封管,对照组用 7 U/0.7 mL 的肝素封管,结果显示针对新生儿这一脆弱的群体,生理盐水在维持导管通畅作用可以达到和肝素同样的效果。研究还发现用生理盐水封管时与肝素相比虽未明显降低患者的再出血率,但是明显减少了患者的出血倾向。此外,生理盐水封管可以减少配置过程和感染机会;防止不相容药物和(或)溶液的混合,促进和保持血管通路的通畅;减少患者的经济负担^[3]。但是 Jonker 等^[4]研究发现,生理盐水作为封管液也有不足之处。2008 年 4 月至 6 月因硫酸软骨素污染,导致美国国内肝素短缺,Mark 把用生理盐水对静脉留置患者进行封管,并作为实验组,把肝素短缺前后 18 个月用 10 U/mL 肝素封管的患者作为对照组。结果显示,用生理盐水封管时,增加了患者的住院天数、阿替普酶的用量、导管的阻塞率和拔管率。因为生理盐水没有抗凝的作用,虽能起到了维持导管通畅的作用,但是也增加了血栓形成的概率。

2.2 抗凝溶液

2.2.1 肝素 肝素的活性中心能够与抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)结合。AT-Ⅲ有一个精氨酸反应中心可以和凝血因子的丝氨酸活化中心共价结合,从而使含有丝氨酸活化中心的凝血因子(Ia、Xa、IXa、Xfa 和 Xlla 等)失去活性,起到抗凝作用。因其具有强大的体内外抗凝作用,所以用于预防置管后血栓这一严重的并发症。最新版美国静脉输液协会指南指出:用肝素对各种静脉置管的患者进行封管时,其浓度变化范围在 10~100 U/mL;为防止导管阻塞,封管液量应 2 倍于导管加延长管容积,推荐使用剂量是 10~20 mL^[5]。国内于德兰等^[6]对两种不同浓度、量的肝素封管液进行比较,结果发现用 50 U/mL 的肝素液 10 mL 在维持静脉导管通畅、减少拔管率方面效果最佳。对肝素和生理盐水在有效性和安全性的 Meta 分析结果显示,肝素比生理盐水更能有效的降低堵管率,预防静脉血栓的形成^[7]。然而,肝素在抗凝过程中,会出现出血、血小板减少症(HIT)、骨质疏松等一系列严重并发症。最常见和首要的并发症是出血;其次是肝素诱导的 HIT,研究发现 50% 的 HIT 患者有血栓形成的危险;骨质疏松是长期使用肝素最常见的严重不良反应,肝素诱发骨质疏松性骨折的发生率是 2%~5%^[8-11]。

2.2.2 肝素钠 是肝素的钠盐,是氢被钠取代形成的盐,进入体内后会变为肝素。二者作为封管液在临床上应用时并无差异,所用肝素钠的浓度在 2~50 mg/mL,剂量为 5~10 mL。

2.2.3 枸橼酸钠 又称柠檬酸三钠、柠檬酸钠,通过结合血液中游离钙离子,生成难解离的可溶性络合物枸橼酸钙,阻止凝血酶原转化成为凝血酶,起到抗凝作用。枸橼酸钠对机体全身抗凝血功能无明显影响,可以完全避免抗凝所致的出血,尤其适用于不宜使用肝素、肝素钠溶液封管的患者。近期研究发现,当枸橼酸钠浓度大于 20% 时就成为具有抑菌活性的抗凝血剂,可以减少导管感染、闭塞及延长导管寿命。临床所应用的浓度范围在 4.0%~46.7%,当超过此浓度范围或更高时,枸橼酸盐不能及时被氧化,可导致低钙血症,引起抽搐和心肌收缩抑制。此外在维持导管通畅方面是否与肝素、生理盐水相同,未见报道。

2.3 防止感染的溶液

2.3.1 抗菌药物 置管成功后在导管内使用抗菌药物时,能有效杀灭定植菌,消除生物被膜,但不影响其他药物的活性。常用的抗菌药物有、有头孢菌素类、喹诺酮类、氨基苄类、糖肽类等。且导管相关性血源感染(catheter related bloodstream infections, CRBSI)及导管相关性菌血症(catheter related bacteremia, CRB)是导致静脉置管患者拔管和死亡的主要危险因

素之一,多选用肝素联合抗菌药物进行治疗。国内学者研究发现,使用抗菌药物-肝素混合液封管与非抗菌药物封管相比,治疗 CRBSI 是有效的,能够降低拔管率,延长深静脉置管的使用时间,减少患者住院费用。治疗 CRB 时多选用万古霉素,但高浓度万古霉素与肝素混合时会发生浑浊沉淀现象,通过配制不同浓度的万古霉素肝素混合液,观察其稳定性及抗菌性能,结果发现万古霉素浓度为 10 mg/mL 的混合液可以有效灭活微生物,治疗 CRB,且性状稳定^[12]。然而临床上常用的抗菌药物封管液多为经验性用药,怀疑为革兰阳性(G^+)球菌者多用万古霉素(2 g/L);怀疑为革兰阴性(G^-)杆菌者,多用环丙沙星(2 g/L)。但是易导致细菌耐药性增强,机体出现菌群失调综合征。

2.3.2 牛磺罗定 又称都罗宁、滔罗林,是一种消毒剂,而不是抗菌药物,来源于天然的氨基酸硫酸基和甲醛的降解。它的活性中心包含一个 N-羟甲基基,能够与细菌细胞壁的蛋白部分交叉链接,中和内、外毒素;具有抗黏附能力,能够减少菌膜的形成,具有广谱的抗微生物的活性,对 G^+ 、 G^- 及真菌都有效。Haag 等^[13]对 23 例需要长期静脉置管且已经出现 CRBSI 的癌症患者,持续 3 d 用牛磺罗定联合相应的抗菌药物进行封管,结果显示联合治疗是安全的,成功率为 67%,没有出现全身炎症反应综合征及其他的并发症。Handrup 等^[14]对罹患癌症的 22 例患儿用肝素封管,26 例用牛磺罗定封管,结果显示在同样留置导管 1 000 d 后,用牛磺罗定封管的患儿发生 CRBSI 的概率为 0.1%,而用肝素封管的概率为 0.9%。也有学者发现用牛磺罗定封管后能够减少 G^+ 菌引起的 CRBSI^[15]。牛磺罗定作为封管液在国内未见文献报道;国外只是发现能够减少 CRBSI,但在抗凝、维持导管通畅及应用后的不良反应还未见报道。

2.4 溶解血栓的溶液 主要用于预防置管后血栓这一严重并发症,临床上常用是尿激酶(常用浓度为 2 500 U/mL^[16])、阿替普酶、替奈普酶以及蛇毒纤溶酶这类纤维蛋白溶解药。尿激酶能直接作用于内源性纤维蛋白溶解系统,将纤溶酶原裂解为纤溶酶,降解纤维蛋白凝块、凝血因子等;还能提高血管二磷酸腺苷(ADP)酶活性,抑制 ADP 诱导的血小板聚集,溶解已经形成的血栓^[17]。国内学者研究发现,把深静脉留置导管维持血液透析患者,分成肝素尿激酶混合液组及肝素组,结果发现混合组导管留置的时间更长,导管堵管次数更低^[18-19]。国外学者对过去 20 年经静脉置管儿童癌症患者分为尿激酶组及肝素组封管进行 Meta 分析,结果显示用尿激酶封管时还能够减少导管相关血源性感染,减少拔管率^[20]。此外研究还发现,对静脉置管后的患者,最初 1~4 h 内在 X 线观察下,阿替普酶维持导管清洁率能达到 85%~95%,而尿激酶只能达到 59%,还未发现任何不良反应,因此证实阿替普酶可以起到替代尿激酶的作用。替奈普酶同阿替普酶一样是纤溶酶原激活剂,但是增加了对胞浆素的敏感性,血浆半衰期延长 4 倍,对纤溶酶原激活物抑制剂的敏感性更高。用替奈普酶封管液,能够解决 81%~87% 患者出现的血栓性狭窄的症状,维持 80%~81% 患者导管的通畅,也尚未发现与用药后有关的不良反应^[21-22]。蛇毒纤溶酶是一种新的溶栓剂,通过结合纤维蛋白的 α 链直接激活蛋白水解酶,起到溶栓的作用。但在其他方面是否优于阿替普酶还需进一步研究。

2.5 其他封管液

2.5.1 70%乙醇 可以使蛋白质变性杀灭各种病原微生物,还能抑制导管腔内生物膜(能介导病原菌在管腔表面的黏附、定植,加强细菌的抗药性)的形成。杨金芳等^[23]研究发现,

与单纯肝素封管相比,70%乙醇封管可有效降低透析患者 CRB 的发生,但是未见国外文献报道,是否能在临床广泛应用还需进一步研究。

2.5.2 静脉输注原液 为等渗液或等渗液中加入广谱抗菌药物等刺激性小的当日输入液体,封管时输入的液体量一般为 10 mL。与其他封管液相比减少了封管过程中繁琐的操作程序,交叉感染的概率,护士的工作量,同时也减轻了患者的经济负担。但是因不具备抗凝作用,所以高凝状态的患者应该慎用^[24]。

3 结 论

肝素、生理盐水(即预冲液)、纤维蛋白溶解药、枸橼酸钠作为最常用的封管溶液,临床使用广泛,其作用机制及封管时的优缺点研究较多,但对其使用的效果还在进一步的观察中。抗菌药物封管可用治疗患者置管后出现 CRBSI 及 CRB 这一严重并发症,但能否长期应用、患者是否会出现菌群失调综合征仍待进一步研究。牛磺罗定作为一种新型的封管溶液,目前国内缺乏相应的报道,国外虽有报道能够减少 CRBSI 的概率但是缺乏更多临床数据的支持。

参考文献:

[1] 张敏,来菊菊,徐冬梅,等. BD 预冲式导管冲洗器在留置针封管技术中的应用[J]. 求医问药,2012,10(8):377-378.

[2] Arnts IJ, Heijnen JA, Wilbers HT, et al. Effectiveness of heparin solution versus normal saline in maintaining patency of intravenous locks in neonates: a double blind randomized controlled study[J]. J Adv Nurs, 2011, 67(12): 2677-2685.

[3] 王娟. 两种封管液用于静脉留置针封管的效果观察[J]. 中国医学工程, 2011, 19(10): 117.

[4] Jonker MA, Osterby KR, Vermeulen LC, et al. Does low-dose heparin maintain central venous access device patency: a comparison of heparin versus saline during a period of heparin shortage[J]. JPEN, 2010, 34(4): 444-449.

[5] Sona C, Prentice D, Schallom L. National survey of central venous catheter flushing in the intensive care unit[J]. Critical Care Nurse, 2011, 32(1): 12-19.

[6] 于德兰,王燕,腾维珍,等. 两种不同浓度、量的肝素封管液对静脉留置针通畅情况影响的观察[J]. 护理实践与研究, 2008, 5(8): 20-21.

[7] 盖琼艳. 两种静脉留置针封管液有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 护理学报, 2012, 19(7): 39-43.

[8] Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2008, 133(34): 257-298.

[9] Greinacher A, Kohlmann T, Strobel U, et al. The temporal profile of the anti-PF4/heparin immune response[J]. Blood, 2009, 113(20): 4970-4976.

[10] Koul AN, Ahad R. Heparin-induced thrombocytopenia in a patient with colon cancer[J]. Indian J Med Paediat Oncol, 2012, 33(4): 253-254.

[11] Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: low-

molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity[J]. Lupus, 2010, 19(1): 3-12.

[12] 崔锐,杨涛,柳爱青,等. 万古霉素和肝素混合液的稳定性及体外抗菌活性的研究[J]. 中国血液净化, 2012, 11(10): 537-540.

[13] Haag GM, Berger AK, Jäger D. Treatment of longterm catheter related bloodstream infections with a taurolidine block: a single cancer center experience[J]. J Vasc Access, 2011, 12(3): 244-247.

[14] Handrup MM, Fuursted K, Funch P, et al. Biofilm formation in longterm central venous catheters in children with cancer: a randomized controlled open labelled trial of taurolidine vs heparin[J]. APMIS, 2012, 120(10): 794-801.

[15] Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, et al. Taurolidine-citrate lock solution (Tauro Lock) significantly reduces CVAD-associated gram positive infections in pediatric cancer patients[J]. BMC Infect Dis, 2008, 29(8): 102-104.

[16] 廖雪娇,冉玉力,龚媛. 不同浓度尿激酶封管对血栓所致堵管后溶栓再通的效果研究[J]. 西南军医, 2012, 14(6): 812-815.

[17] 陈益,丁晓仙,郁丽霞,等. 规律性尿激酶肝素混合封管液在血透长期留置导管中的应用及护理[J]. 中外医学研究, 2012, 10(11): 141-142.

[18] 赵微燕,陈法东,包国豪,等. 肝素尿激酶混合液在预防深静脉留置导管功能丧失中的应用[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(11): 1992-1993.

[19] 李菁,王蕾,纪婕. 老年维持性血液透析患者血透导管两种封管方法对比研究[J]. 实用临床医药杂志, 2013(17): 8-10.

[20] Arora RS, Roberts R, Eden TO, et al. Interventions other than anticoagulants and systemic antibiotics for prevention of central venous catheter-related infections in children with cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 8(12): 1-29.

[21] Gabrail N, Sandler E, Charu V, et al. TROPICS 1: a phase III, randomized, double-blind, placebo controlled study of tenecteplase for restoration of function in dysfunctional central venous catheters[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21(12): 1852-1855.

[22] Tebbi C, Costanzi J, Shulman R, et al. A phase III, open-label, single-arm study of tenecteplase for restoration of function in dysfunctional central venous catheters[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22(8): 1117-1123.

[23] 杨金芳,刘宏,高民,等. 乙醇封管在维持性血液透析长期留置导管者中的应用研究[J]. 医院感染学杂志, 2013, 23(2): 318-319.

[24] 张宝芝,王皓. 临床静脉留置针封管液选择的应用进展[J]. 当代护士, 2013(2): 6-8.