

- sponse to imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2010, 95 (8): 1325-1333.
- [30] Joséenériz ES, Romángómez J, Jiménezvelasco A, et al. MicroRNA expression profiling in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients without clinically significant ABL1-mutations [J]. *Mol Cancer*, 2009, 8 (1): 69-73.
- [31] Li Y, Wang H, Tao K, et al. miR-29b suppresses CML cell proliferation and induces apoptosis via regulation of BCR/ABL1 protein [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319 (8): 1094-1101.
- [32] Riether C, Schurch CM, Flury C, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced CD70 expression mediates drug resistance in leukemia stem cells by activating Wnt signaling [J]. *Sci Translational Med*, 2015, 7(298): 298-302.
- [33] Ferreira AF, Moura LG, Tojal I, et al. ApoptomiRs expression modulated by BCR-ABL is linked to CML pro-

gression and imatinib resistance [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2014, 53(1/2): 47-55.

- [34] Kaymaz BT, Gunel NS, Ceyhan M, et al. Revealing genome-wide mRNA and microRNA expression patterns in leukemic cells highlighted "hsa-miR-2278" as a tumor suppressor for regain of chemotherapeutic imatinib response due to targeting STAT5A [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 7915-7927.
- [35] Liu L, Wang S, Chen R, et al. Myc induced miR-144/451 contributes to the acquired imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia cell K562 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 368-373.
- [36] Lin H, Rothe K, Ruschmann J, et al. Identification of new microRNA biomarkers and candidate target genes in primitive CML cells using global comparative RNA analyses [J]. *Blood*, 2014, 124(21): 3133.

(收稿日期: 2016-08-03 修回日期: 2016-11-01)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.09.042

MG53 蛋白的研究进展

赵建全, 马芳义, 武新民 综述, 高文[△] 审校
(内蒙古巴彦淖尔市医院心内科 015000)

[关键词] Mitsugumin53; 心肌细胞修复; 胰岛素信号通路; TRIM72

[中图分类号] R541.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)09-1280-04

近年来研究发现, Mitsugumin53 (MG53) 蛋白是存在于心肌和骨骼肌中的一个新靶点^[1], 作为 Tripartite motif-containing (TRIM) 的家族成员之一, 它被认为通过作用于伤口加快组织修复。MG53 主要表达于骨骼肌和心肌, 参与多种生理与病理过程, 包括急性细胞膜修复, 细胞内的囊泡转运和骨骼肌心脏缺血预适应, 也被证明是骨骼肌损伤过程中调节细胞膜修复的关键因子^[2]。MG53 蛋白可通过与胰岛素受体 1 结合后导致泛素依赖的胰岛素受体表达下降, 最终导致胰岛素抵抗和代谢综合征 (metabolic syndrome, MS)。现介绍了 MG53 蛋白既有对心肌细胞的修复作用, 与此同时, 又会诱发胰岛素抵抗, 这有望为冠心病和 MS 的治疗提供新的靶点。

1 MG53 与心肌细胞修复

急性心肌梗死是造成全球死亡率的主要原因。虽然冠状动脉重建会挽救一部分缺血心肌, 减少梗死面积, 减轻心脏重构和改善收缩功能, 但无法避免一部分心肌损伤和心肌纤维化^[3]。这种损伤被定义为心肌缺血再灌注损伤 (MIRI)。目前, 仍然缺乏有效的策略减少 MIRI 的发生。因此, 急需一种新的方法减少心肌细胞损失量、将心肌纤维化降到最小。最近, 一项关于“猪模型中 MG53 对 MIRI 保护作用”的实验性研究显示, 人类重组 MG53 (rhMG53) 能有效降低肌钙蛋白 I 的释放, 减小心肌梗死面积及降低心功能不全^[4]。所以, MG53 对于 MIRI 可能是一个潜在有前途的治疗因子。

目前, 研究认为心肌细胞的修复作用通过两条重要的途径实现: 缺血-再灌注损伤补救激酶 (RISK) 通路和生存激活因子

增强 (SAFE) 通路。随着对这一领域研究的不断深入, 现在研究者更多发现 RISK 通路紧密联系促生存激酶如促生存激酶磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)、蛋白激酶 C ϵ (PKC ϵ)、p70S6K、蛋白激酶 G (PKG) 和糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthesis kinase, GSK-3 β) 等, 一同构成心脏保护信号通路的核心部分, 该通路激活后可发挥强大的心脏保护作用, 通过作用于线粒体通透性转换孔而实现^[5]。有研究显示, rhMG53 还可能通过损伤部位直接进入心肌细胞激活 PI3K 通路^[6]。所以, rhMG53 除了可以对细胞膜进行修复, 也可以直接激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 信号通路延长受损心肌细胞存活时间。另外, rhMG53 可以结合于细胞膜上的受体, 间接激活第二信使。但更多的研究需要进一步去探索确定细胞膜上 rhMG53 受体。除了对细胞膜有修复功能, rhMG53 还是一种 E3 泛素连接酶^[7]。阐明 MG53 中 E3 连接酶的功能, 对于细胞存活和代谢控制都将有重要作用。

在心肌缺血前应用 rhMG53, 可以将缺血导致的心肌细胞损伤降到最小。这也提示 rhMG53 可作为一种预防剂保护外科手术或其他治疗方法中组织损伤诱发的心肌损害。Cao 等^[8]发现 MG53 蛋白过表达或进行缺血前处理, 均可使 Akt、糖原合成酶激酶 (GSK) 和细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 以下几种关键的促生存酶磷酸化水平明显增高 (高于对照组的 50%~60%); 同时发现缺血前处理后, 敲除 MG53 蛋白基因的小鼠并不能激活促生存酶 PI3K-Akt-GSK3 和 ERK1/2 信号通路。最终证明 MG53 蛋白未参与 SAFE 通路, 而在 RISK 信号

通路上占据着至关重要的地位,因为在缺乏 MG53 蛋白表达的小鼠中进行缺血前处理或过度表达 MG53 蛋白并未触发信号转导和转录激活因子(STAT)的磷酸化。缺血后处理与缺血前处理相比,临床意义更深远。Zhang 等^[9]通过体外实验发现 MG53 蛋白在缺血再灌注(I/R)时表达降低,对缺血处理后明显改善 MG53 蛋白下降的幅度。后续对缺血再灌注损伤(IRI)后 MG53 蛋白基因沉默型小鼠与野生型小鼠给予缺血处理后发现,前者心肌梗死面积明显大于后者。

研究发现 I/R 心肌细胞的损伤可导致 MG53 显著释放入血,所以血液中天然存在的 MG53 可作为早期诊断急性心肌梗死(AMI)患者的生物标志物。天然 MG53 一直存在于血液循环中,MG53 介导的细胞膜修复过程可被调控及干预。rh-MG53 作为治疗使用的另一个有利因素是可有规范的净化与生产程序。MG53 蛋白在室温下稳定,以冻干粉的形式存在,通过不同的途径注入(如静脉注射,肌内或皮下)。MG53 介导的心肌保护还有很大的空间待于开发。Kohr 等^[10]研究表明,氧化应激可诱导氧化半胱氨酸的 144 位残基,减弱 MG53 的稳定性。因此,可以使基因产生突变(如 mg53c144s rhMG53)或用亚硝基修饰,以提高稳定性和血液循环中蛋白的保护作用。

在 AMI 处 MG53 水平的增加可能是 rhMG53 保护心脏的早期步骤。虽然知道 rhMG53 在组织损伤部位与脂质信号(如磷脂酰丝氨酸和胆固醇)结合可以促进 rhMG53 的聚集^[11],此机制可能与细胞内 MG53 蛋白有关,而细胞外与细胞内的 rh-MG53 蛋白作用机制不同。细胞外 rhMG53 存在于氧化环境中,需要不同的辅助因子从细胞内实现组织修复功能。rh-MG53 的低聚反应是否参与心肌保护作用还需要进一步的研究。因二聚反应涉及 MG53 蛋白半胱氨酸 242 位二硫键的形成,用突变的 MG53 取代 c242a 或许是以后研究的方向。MG53 缺乏会促进 MIRI 发生,缺血心肌不再受保护,MG53 的过表达也会减少心肌细胞死亡。这表明,对于减少 MIRI, MG53 是一个新型有潜力的分子。Wang 等^[12]证实 MG53 可有效修复激光造成的细胞膜损害,修复线粒体功能障碍,减少 MIRI。该研究提示 MG53 在急性 IRI 中对心肌的保护作用极其重要。自从 rhMG53 被发现可有效保护心肌 I/R,可以想象 rhMG53 蛋白在 AMI 患者的治疗中有潜在的深远的治疗价值,其可能为冠心病的治疗提供了新的治疗靶点。其临床应用还需进一步实验验证。

2 MG53 与胰岛素信号通路

MS 是多种代谢成分异常聚集的病理状态,是一组复杂的代谢紊乱症候群,它包括中心性肥胖、2 型糖尿病(T2DM)或糖耐量减低、高胰岛素血症、血脂紊乱、高血压、高尿酸血症、高黏状态、高凝状态、脂肪肝及过早动脉硬化等疾病。近年来,MS 发病率不断增高,已严重威胁到人类的健康,MS 可以使心脏疾病的患病率增加两倍,T2DM 增加 5 倍^[13]。胰岛素抵抗(IR)是 MS 的基础致病因子。由于骨骼肌负责支配 70%~90% 胰岛素介导的葡萄糖代谢,骨骼肌中的 IR 有可能在 MS 及由此导致的 T2DM 发病机制中起关键性作用^[14]。有研究证实,在 MS 和 T2DM 发病的早期即出现了骨骼肌 IR^[15]。然而目前对于骨骼肌 IR 的机制仍知之甚少。表达 MG53 的 IR 和 MS 的动物模型显示^[16],高脂饮食(HFD)导致了小鼠的肥胖、糖尿病及自发性高血压。MG53 的表达上调在肥胖人群中也得到了证实,这为研究 MG53 与代谢性疾病之间的关系提供了重要的线索。当 MG53 上调时,可引起以 IR、肥胖、高血压和脂代谢紊乱为特征的 MS。研究人员发现在 T2DM 模型中, MG53

表达明显增高;并证实过表达 MG53 即足以触发肌肉 IR 和 MS。反之,消除 MG53,维持胰岛素受体、胰岛素受体底物(IRS)1 和胰岛素信号的完整性,即可预防饮食诱导的 MS。Olefsky 等^[17]研究表明, MG53 是通过 E3 泛素连接酶作用,靶向胰岛素受体和 IRS1,介导它们发生了泛素依赖性的降解,由此调控了骨骼肌中的胰岛素信号和代谢。新研究结果证实了 MG53 是骨骼肌中胰岛素信号的一个重要负性调控因子^[18],且 MG53 介导的骨骼肌胰岛素信号抑制在全身 IR 和 MS 中起关键性作用。这项研究为治疗各种代谢性疾病及相关心血管疾病提供了一个潜在的靶点。

胰岛素受刺激易导致胰岛素受体自身磷酸化。这会导致 IRS1 和 IRS2 磷酸化,这反过来又激活磷脂酰肌醇-3-OH 激酶(PI(3)K)-akt-gsk3-beta 信号通路,其对维持骨骼肌中葡萄糖稳态具有重要意。目前,研究发现无 MG53 表达的组织胰岛素信号转导增多,而 MG53 过表达则抑制胰岛素信号转导。胰岛素信号通路的明显变化在于胰岛素受体和 IRS1 蛋白水平,但不是 mRNA 水平。而在转基因小鼠中,骨骼肌发生 IR 先于全身胰岛素紊乱(肥胖及其引起的 IR)。通过敲除无名指结构域或将 14 位的半胱氨酸突变为丙氨酸可特异性抑制 E3 泛素连接酶活性,从而影响胰岛素受体活性和泛素化。这也支持了通过其 E3 泛素连接酶, MG53 靶向作用于胰岛素受体的降解;IRS1 下游泛素化似乎依赖于初始胰岛素受体的降解,因为 IRS1 在胰岛素样生长因子 1(IGF1)刺激下无退化。因此,IRS1 像一个“旁观者”。骨骼肌胰岛素信号通路的负调控通过 MG53 改变胰岛素功能与代谢实现。Song 等^[19]发现转基因小鼠发生 IR 先于体质量和体内成分变化,表明 MG53 在肌肉中的活动改变了全身能量平衡。该研究还发现在胰岛素受体退化过程中, MG53 的过表达可能会导致脂肪组织的重新分配,随后引起 MS。Yi 等^[20]发现胰岛素受体 1 在 MG53 蛋白表达缺失的小鼠骨骼肌中明显上升,高脂高能量的饮食并未使 MG53 蛋白表达缺失的小鼠诱发 IR。

3 MG53 对细胞膜的修复作用

急性损伤的细胞膜修复是细胞生理学的一个重要方面,而这个过程破坏可以导致许多人类疾病,包括肌营养不良和心脏衰竭。Miyake 等^[21]研究建立了细胞膜修复反应的框架,涉及细胞内的小泡转运到损伤部位,形成细胞膜修补程序。有研究发现 MG53 蛋白对细胞膜的修复是一个重要组成部分; MG53 缺失可导致细胞膜修复功能障碍,增加心脏脆弱性应激和 IRI^[22]。由于 MG53 可以区分完整和受损的膜,膜分隔的信号可能参与圈养 MG53 到受损部位。

细胞膜修复是维持细胞和组织水平稳态的一个重要过程,而对受损修复的能力导致了人类退化疾病。近期的研究表明, MG53 是肌细胞膜修复的基础, MG53 功能的缺陷与肌营养不良、心功能不全密切相关。聚合酶 I 转录释放因子(PTRF),是已知调节细胞膜结构的基因,是细胞膜机械修复不可缺少的组成部分。PTRF 作为嵌顿蛋白在细胞膜损伤部位,与胆固醇结合进行细胞膜修复。细胞不表达内源性 PTRF 表明细胞膜损伤部位 MG53 缺陷。PTRF 的突变可导致 PTRF 异常核定位和破坏 MG53 功能。尽管 RNAi 沉默 PTRF 导致有缺陷的肌肉细胞膜修复,过表达 PTRF 可以拯救营养不良的肌肉细胞膜修复缺陷。细胞膜分隔的 MG53 与 PTRF 之间的相互作用有助于细胞膜的修复,是人类疾病中组织损伤治疗或预防领域的一个有吸引力的靶点。

www.adultpdf.com

(ALI)具有保护作用。该蛋白能像“创可贴”一样,即时修复各种损伤对细胞膜造成的“伤口”,为临床 ALI 治疗提供新思路。实验证实了 MG53 在肺组织上具有特定的生理功能,对实验动物的 ALI 具有治疗作用。重复使用人工合成的 MG53 也可改善慢性损伤对肺部结构的改变。由于 MG53 可以人工合成,这将为预防和治疗肺组织损伤开辟全新的思路。

大多数细胞可以自己迅速修复细胞膜中的损伤,这种修复依赖于细胞外钙离子。细胞外的氧化剂进入细胞氧化细胞膜,然后激活一个新发现的膜修复蛋白——存在于骨骼肌细胞中的 MG53。Cai 等^[23]研究表明 MG53 多肽绑定磷脂酰丝氨酸残基,当氧化剂进入时,囊泡与质膜相互交联。质膜和囊泡膜因 MG53 联系形成共价链,从而在细胞膜损伤部位形成一个“补丁”。钙离子作用于膜联蛋白,促进膜融合。

小窝专门针对于质膜内陷,存在于许多细胞过程中发挥重要作用。小窝蛋白是小窝的主要编码蛋白,已在多种人类疾病中发现小窝蛋白的突变^[24]。有研究表明,MG53 与 caveolin-3 相互作用的改变可导致肌营养不良症细胞膜修复缺陷^[25]。除了小窝蛋白,PTRF 也被称为 cavin-1,具有丰富的小窝,小窝的形成有助于稳定^[26]。Rajab 等^[27]些研究表明,PTRF 的基因突变与脂肪代谢障碍,相关的肌营养不良症,心功能不全等代谢紊乱有关;然而,PTRF 突变导致人类疾病的分子机制仍不清楚。

综上所述,MG53 对于 MIRI 的保护是未来探索的新方向。更多的研究需要进一步探索 MG53 对 MIRI 的保护作用及其作用机制。而新近研究发现,MG53 蛋白表达上调可诱发 IR 最终导致代谢紊乱。MG53 蛋白既有对心肌细胞的修复作用,与此同时又会诱发 IR,对细胞膜也有补丁作用。MG53 在各方面的作用还有待进一步研究。

参考文献

[1] Glass DJ. PI3 kinase regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010, 346(346): 267-278.

[2] Lee CS, Yi JS, Jung SY, et al. TRIM72 negatively regulates myogenesis via targeting insulin receptor substrate-1 [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(8): 1254-1265.

[3] Chen M, Yu L, Liu Q, et al. Interleukin-17 inhibition: An important target for attenuating myocardial ischemia and reperfusion injury [J]. *Int J Cardiol*, 2015(198): 89-90.

[4] Liu J, Zhu H, Zheng Y, et al. Cardioprotection of recombinant human MG53 protein in a porcine model of ischemia and reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 80(1): 10-19.

[5] Penna C, Perrelli MG, Pagliaro P. Mitochondrial pathways, permeability transition pore, and redox signaling in cardioprotection; therapeutic implications [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(5): 556-599.

[6] Yi JS, Park JS, Ham YM, et al. MG53-induced IRS-1 ubiquitination negatively regulates skeletal myogenesis and insulin signalling [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(4): 2354.

[7] Song R, Peng W, Zhang Y, et al. Central role of E3 ubiquitin ligase MG53 in insulin resistance and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2013, 494(7437): 375-379.

[8] Cao CM, Zhang Y, Weisleder J, et al. MG53 constitutes a

primary determinant of cardiac ischemic preconditioning [J]. *Circulation*, 2010, 121(23): 2565-2574.

[9] Zhang Y, Lv F, Jin L, et al. MG53 participates in ischemic postconditioning through the RISK signalling pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(1): 108-115.

[10] Kohr MJ, Evangelista AM, Ferlito M, et al. S-nitrosylation of TRIM72 at cysteine 144 is critical for protection against oxidation-induced protein degradation and cell death [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 69(69): 67-74.

[11] Zhu H, Lin P, De G, et al. Polymerase transcriptase release factor (PTRF) anchors MG53 protein to cell injury site for initiation of membrane repair [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(15): 12820-12824.

[12] Wang X, Xie W, Zhang Y, et al. Cardioprotection of ischemia/reperfusion injury by cholesterol-dependent MG53-mediated membrane repair [J]. *Circ Res*, 2010, 107(1): 76-83.

[13] Mcmillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(2): 571-633.

[14] Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(6): 1093-1100.

[15] Defronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 Suppl 2: S157-163.

[16] Zhang X, Zhang R, Raab S, et al. Rhesus macaques develop metabolic syndrome with reversible vascular dysfunction responsive to pioglitazone [J]. *Circulation*, 2011, 124(1): 77-86.

[17] Olefsky J, Bacon VC, Baur S. Insulin receptors of skeletal muscle; specific insulin binding sites and demonstration of decreased numbers of sites in obese rats [J]. *Metabolism*, 1976, 25(2): 179-191.

[18] Laustsen PG, Russell SJ, Cui L, et al. Essential role of insulin and insulin-like growth factor 1 receptor signaling in cardiac development and function [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(5): 1649-1664.

[19] Song R, Peng W, Zhang Y, et al. Central role of E3 ubiquitin ligase MG53 in insulin resistance and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2013, 494(7437): 375-379.

[20] Yi JS, Park JS, Ham YM, et al. MG53-induced IRS-1 ubiquitination negatively regulates skeletal myogenesis and insulin signalling [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(4): 2354.

[21] Miyake K, Mcneil PL. Vesicle accumulation and exocytosis at sites of plasma membrane disruption [J]. *J Cell Biol*, 1995, 131(6 Pt 2): 1737-1745.

[22] Wang X, Xie W, Zhang Y, et al. Cardioprotection of ischemia/reperfusion injury by cholesterol-dependent MG53-mediated membrane repair [J]. *Circ Res*, 2010, 107(1): 76-83.

[23] Cai C, Masumura J, Weisleder N, et al. MG53 nucleates assembly of cell membrane repair machinery [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(1): 66.

- [24] Kim CA, Delépine M, Boutet E, et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(4): 1129-1134.
- [25] Hill MM, Bastiani M, Luetterforst R, et al. PTRF-Cavin, a conserved cytoplasmic protein required for caveola formation and function[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 113-124.
- [26] Aboulaich N, Vainonen JP, Strålfors P, et al. Vectorial proteomics reveal targeting, phosphorylation and specific fragmentation of polymerase I and transcript release

factor (PTRF) at the surface of caveolae in human adipocytes[J]. *Biochem J*, 2004, 383(Pt 2): 237-248.

- [27] Rajab A, Straub V, Mccann LJ, et al. Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to PTRF-CAVIN mutations[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(3): e1000874.

(收稿日期: 2016-08-13 修回日期: 2016-11-11)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.09.043

肿瘤患者 PICC 相关性上肢深静脉血栓影响因素研究进展

应丽, 朱云霞 综述, 谢淑萍 审校

(浙江省肿瘤医院胸部放疗科, 浙江杭州 310022)

[关键词] 肿瘤; 经外周静脉置入中心静脉导管; 上肢; 静脉血栓形成; 影响因素

[中图分类号] R473.73

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)09-1283-03

经外周静脉置入中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)相关性上肢深静脉血栓是指 PICC 导管外壁或血管内膜血凝块的形成, 作为血管内异物, 直接引起血管内膜损伤, 从而诱发血栓形成^[1]。如果血栓发现不及时或处理不当, 不仅会增加患者的痛苦, 延长治疗进程, 甚至还可能导致肺栓塞, 危及患者生命。故在肿瘤患者置管前及带管期间, 应充分评估 PICC 相关性血栓的危险因素, 以便早期预防、早期干预、早期治疗, 减少严重后果的发生。国内外很多学者从多方面研究 PICC 相关性血栓的危险因素, 发现 PICC 相关性上肢深静脉有症状的血栓发生率为 2.2%~3.1%, 因 PICC 置管者数量较多, 但由它引起的深静脉血栓占有被诊断为深静脉血栓的 35% 以上^[2], 而隐性血栓发生率缺乏报道。因此, 针对肿瘤患者 PICC 相关性上肢深静脉血栓影响因素的研究仍具有较高的临床意义。作者为此从 PICC 导管、穿刺方式和人员、疾病因素、药物因素等方面进行综述, 希望能为临床工作提出一些建议或启示。

1 与导管相关的因素

1.1 导管的规格 有研究发现, 导管管径与血栓形成存在密切关系, 且随着导管管径的增粗, 血栓的发生率也逐步增加^[3-5]。不恰当的选择导管型号及使用大型号的导管提高了感染及血栓形成的风险, 同时也增加了患者的治疗费用。另有研究者指出, 耐高压导管、多腔导管亦可增加血栓形成的风险。因此, 美国静脉输液护理学会(Intravenous Nurses Society, INS)发布的临床实践指南提出, 应选择最小内径的导管, 以减少血栓性静脉炎的发生^[6]。故在满足患者治疗的前提下, 应尽可能地选择型号小、腔数少的导管。

1.2 导管的结构 Pittiruti 等^[7]对有无瓣膜的 PICC 导管做了一个前瞻性随机对照研究, 比较有或无瓣膜的导管在堵管、感染、故障和静脉血栓发生率, 结果发现二者的并发症发生率相似, 有瓣膜的导管并无明显的临床优势。有研究提示, 三向瓣膜导管与末端开口导管在血栓发生率上并无明显差异, 但是

三向瓣膜导管的感染及异位发生率均高于前段开口导管^[8-11]。感染与异位均为导管相关性血栓发生的危险因素, 故三向瓣膜导管与导管相关性血栓的关系仍值得进一步研究, 特别是前瞻性的大样本研究。

1.3 导管的材质 有研究评价了硅胶、聚氨酯导管对机械性静脉炎、血栓发生率的影响, 结果显示聚氨酯导管并发症发生率较硅胶导管高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)^[12-13]。英国血液学标准委员会(British Committee for Standards in Haematology, BCSH)^[14]发布的临床实践指南指出, 使用聚氨酯导管时应于硅胶导管权衡, 因为聚氨酯导管有更高的血栓发生率。故在选择聚氨酯材质的导管时, 应注意日常维护, 加强观察, 以减少并发症的发生。

1.4 导管的头端位置及活动状态 有研究认为, PICC 头端异位、穿刺点导管移动也可增加静脉血栓形成的风险^[2, 15]。但是 Baxi 等^[16]的回顾队列研究认为, PICC 置管后的首次头端异位调整并不会增加导管相关性血流感染和血栓形成的风险。

1.5 导管的留置时间 Moran 等^[15]对 1 444 例 PICC 置管者进行相关危险因素的筛查, 结果发现留置时间与导管相关性血栓发生风险增加有关, 留置时间长, 导管相关性血栓的发生率更高。有研究认为 PICC 发生静脉血栓的风险要高于中心静脉导管(CVC), 这可能跟 PICC 的留置时间要远远长于 CVC 有关^[17-18]。故在选择静脉输液工具时, 应全面评估危险因素, 选择合适、安全的输液工具。

2 与穿刺人员及穿刺方法相关的因素

2.1 穿刺人员 有研究对比了专职置管护士和介入科医生穿刺与 PICC 相关血栓发生率的差异, 其结果并无统计学意义($P > 0.05$)。但有研究认为, 不规范的操作、日常导管维护规范不一, 操作人员不专职等有利于静脉血栓形成^[19-20]。可实施 PICC 穿刺护士准入制度, 制订严格的 PICC 专职护士的资质认证标准, 定期考核, 合格者方可实施 PICC 穿刺和相关的特殊技术操作。如条件允许, 可培养专职专科护士负责全院