

马铃薯糖苷生物碱水凝胶静脉贴外敷对化疗性静脉炎防治作用的实验研究

黄程程¹, 王楠²

(1. 杭州市萧山区第一人民医院, 浙江杭州 311201; 2. 浙江中医药大学附属江南医院, 浙江杭州 311201)

摘要:目的 探讨马铃薯糖苷生物碱水凝胶静脉贴对化疗性静脉炎的防治作用以及对静脉局部血清中血管内皮生长因子及白细胞介素 6 表达水平的影响。方法 建立化疗性静脉炎模型, 将 48 只新西兰兔用随机数字表分成 6 组造模, A 组为对照组, B 组用多磺酸粘多糖乳膏外敷, C 组空白水凝胶静脉贴外敷, D1、D2、D3 组分别为 3 种不同浓度的 α -茄碱载药水凝胶贴剂外敷。观察静脉炎发生情况, 并采用酶联免疫吸附测定穿刺点血清中血管内皮生长因子及白细胞介素 6 表达水平。结果 药物外敷组兔耳静脉炎症状均有不同程度的减轻, 其中 D3 组静脉炎发生率 75.00%, 静脉炎评分 8 分, 外敷效果最优。药物外敷组血管内皮生长因子、白细胞介素 6 表达水平均有不同程度的降低, D3 组效果优于其他组, 低浓度及中等浓度组外敷效果优于空白水凝胶组而低于多磺酸粘多糖乳膏组, 高浓度组外敷效果优于多磺酸粘多糖乳膏组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 马铃薯糖苷生物碱水凝胶静脉贴外敷防治兔耳缘静脉化疗性静脉炎效果显著, 可改善局部炎症症状, 有效控制血管内皮生长因子、白细胞介素 6 表达水平, 且效果与浓度成正比。

关键词:化疗; 静脉炎; 马铃薯; 糖苷生物碱; 水凝胶; 外敷; 预防 doi:10.3969/j.issn.1671-9875.2019.12.002

Experimental study on effect of hydrogel with potato glycoalkaloids on prevention and treatment of chemotherapeutic phlebitis// Huang Chengcheng¹, Wang Nan²// 1. The First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou Zhejiang 311201, China; 2. Jiangnan Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang 311201, China

Abstract: Objective To study the effect of hydrogel with potato glycoalkaloids on prevention and treatment of chemotherapeutic phlebitis and effect on expression level of vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-6 (IL-6) in serum of regional vein. **Method** Construct chemotherapeutic phlebitis mode. Divide 48 New Zealand rabbits into 6 groups by random number table. Group A is control group. Group B receive external application of mucopolysaccharide polysulfate. Group C receive blank hydrogel as control. Group D1, D2 and D3 receive hydrogel with different concentration of α -solanine to load drug. Observe the status of phlebitis. Test the expression level of VEGF and IL-6 in serum of puncture point by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). **Result** Phlebitis relief in external application groups. Incidence of phlebitis is 75.00% in Group D3, phlebitis score is 8 with the best external application effect. Expression level of VEGF and IL-6 reduce obviously in external application groups. Group D3 has better effect than other groups. External application group with low and medium concentration have better effect than blank group but poorer effect than mucopolysaccharide polysulfate group. External application group with high concentration has better effect than mucopolysaccharide polysulfate group. The difference is significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Hydrogel with potato glycoalkaloids has nice prevention effect on chemotherapeutic phlebitis. It can relief local inflammatory and control expression level of VEGF and IL-6. Higher concentration has better effect.

Key words: chemotherapy; phlebitis; potato; glycoalkaloid; hydrogel; external application; prevention

中图分类号: R471

文献标识码: A

文章编号: 1671-9875(2019)12-0005-04

外周静脉输液是住院患者最重要的给药方式, 输注化疗药物极易导致静脉炎的发生, 出现给药静脉及邻近组织红肿、疼痛、血管硬化等症状^[1]。

化疗性静脉炎局部血管因缺血、低氧极易受损, 引起血管内皮细胞凋亡, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达水平显著提高, 而白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 作为炎症因子, 其含量高低直接反应局部炎症反应的程度^[2]。目前使用新鲜马铃薯外敷防治静脉炎较普及, 大量研究发现其药理活性成分为马铃薯糖

作者简介: 黄程程 (1989-), 女, 本科, 主管护师。

收稿日期: 2019-06-25

通信作者: 王楠, wangnan1105@126.com

基金项目: 2017 年杭州市萧山区重大科技攻关项目, 编号 2017210

昔生物碱(主要为 α -茄碱)具有较为广泛的消炎镇痛作用,可对实验动物的水肿及炎症产生明显的抑制作用^[3]。多磺酸粘多糖乳膏作为目前临床防治静脉炎的常规用药,具有一定的疗效^[4]。本研究制备马铃薯糖苷生物碱的透皮缓释剂型即载药水凝胶贴剂,通过动物实验测定各组的 VEGF 及 IL-6 的表达水平,并以多磺酸粘多糖乳膏为对照,探索马铃薯糖苷生物碱水凝胶静脉贴局部外敷对化疗性静脉炎的防治作用,为临床制备新型载药缓释贴剂提供帮助。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料与设备 选取 48 只新西兰兔,体质量 2.0~2.5 kg,雌性,6 月龄,由浙江中医药大学动物实验研究中心提供,动物生产许可证号:SCXK(沪)2010-0028。经浙江中医药大学附属江南医院实验动物伦理委员会审批,在清洁环境中单笼饲养,适应性喂养 1 周。制作载药 α -茄碱的水凝胶静脉贴: α -茄碱水凝胶贴剂由实验组制备,规格为长 5 cm、宽 5 cm、厚 2 mm,载药水凝胶含膏量 3 g,3 种不同规格静脉贴中 α -茄碱含量分别为 4 mg、8 mg、16 mg,将聚丙烯酸、甘羟铝、甘油、氮酮混合得到 I 相溶液,将酒石酸、羧甲基纤维素钠、去离子水、钛白粉、乙二胺四乙酸二钠混合得到 II 相溶液,将 I 相和 II 相溶液混合,加入相应剂量的 α -茄碱充分搅拌,涂布固化 8 h 使用。准备注射用硫酸长春新碱,多磺酸粘多糖乳膏,兔抗 VEGF 和 IL-6 的酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测试剂盒,离心机,移液器,冰箱,生物倒置显微镜等。

1.2 方法 将 48 只新西兰兔用随机数字表分成 6 组,分别称体质量,单耳造模。实验用兔麻醉后,在兔耳缘静脉距耳尖 2 cm 处消毒、穿刺,静脉推注长春新碱药液,药物剂量为 0.2 mg/kg,稀释至 0.9%氯化钠注射液 10 ml 中,药物注射速度为 0.5 ml/min。每 8 h 推注 1 次,每次约 20 min,3 次/d,48 h 内共给药 6 次。注射完成后检查血管,疑有外渗者立刻废弃并重新补充实验用兔,本研究造模过程中未发生外渗。各组在每次推注长春新碱完毕后立即予药物外敷或更换水凝胶贴剂,即外敷 3 次/d,每次外敷持续 8 h。A 组为对照组,造模后不给予任何干预措施;B 组予多磺酸粘多糖乳膏外敷;C 组予空白水凝胶静脉贴外敷;

D 组予 α -茄碱水凝胶贴剂外敷,D1、D2、D3 组水凝胶分别含 α -茄碱 4 mg、8 mg、16 mg。最后一次药物外敷后 48 h,观察兔耳局部静脉表现,分析静脉炎的严重程度。

1.3 评价指标 参考美国静脉输液护理学会临床分级标准^[5],结合动物实验特点,对每例兔耳静脉炎观察分级及评分,0 级记 0 分,I 级记 1 分,II 级记 2 分,III 级记 3 分。最后一次药物贴敷后 48 h,静脉穿刺点处采集 1 ml 血液标本,2 000~3 000 r/min 离心 20 min,分离血清,置于-20℃冰箱内保存待测。采用双抗体夹心 ELISA 法测定各组标本的 VEGF 及 IL-6 的表达含量。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。当数据正态且方差齐时,采用均数±标准差进行统计描述,组间差异比较采用方差分析,当组间差异存在统计学意义时,用最小显著性差异法进行两两比较;当数据偏态或者方差不齐时,采用中位数±四分位间距进行统计描述,组间差异比较使用秩和检验,当组间差异存在统计学意义时进行两两比较。 $P<0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肉眼观察静脉炎分级评分 各组兔耳静脉炎分级结果见表 1。A 组为 24 分,B 组为 10 分,C 组为 14 分,D1 组为 12 分,D2 组为 11 分,D3 组为 8 分。

表 1 各组兔耳静脉炎分级及评分结果

组别	兔耳只数	静脉炎级别/只				静脉炎发生率/%	静脉炎评分
		0 级	I 级	II 级	III 级		
A 组	8	0	0	0	8	100.00	24
B 组	8	1	4	3	0	87.50	10
C 组	8	0	2	6	0	100.00	14
D1 组	8	0	4	4	0	100.00	12
D2 组	8	0	5	3	0	100.00	11
D3 组	8	2	4	2	0	75.00	8
合计	48	3	19	18	8	93.75	—

2.2 各组血清 VEGF 表达水平比较 各组血清 VEGF 表达水平浓度比较见表 2。结果显示,A 组模型组中血清 VEGF 的表达浓度中位数为 47.27 pg/ml。与 A 组相比,各实验组血清 VEGF 表达水平均有不同程度的降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。D3 组血清 VEGF 表达浓度中位数为 24.75 pg/ml,低于 D1、D2 组,远低于 A 组,同

时 D3 组低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 各组血清 VEGF 表达水平浓度比较 pg/ml

组别	中位数	四分位间距	H 值	P 值
A 组	47.27	0.00	40.7146	<0.0001
B 组	28.78	3.68		
C 组	36.17	6.13		
D1 组	34.82	3.48		
D2 组	28.80	4.23		
D3 组	24.75	3.50		

注: 通过秩和检验进一步两两比较发现, A 组与 C 组、D1 组、B 组、D2 组、D3 组, C 组与 B 组、D2 组和 D3 组, D1 组与 B 组、D2 组和 D3 组, D2 组和 D3 组, B 组和 D3 组, 各組间的差异存在统计学意义, $P < 0.05$

2.3 各组血清 IL-6 表达水平比较 各组血清 IL-6 表达水平浓度比较见表 3。结果显示, A 组模型组中血清 IL-6 的表达浓度均数为 23.00 pg/ml。与 A 组相比, 各实验组血清 IL-6 表达水平均有不同程度的降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。D3 组血清 IL-6 表达浓度均数为 12.52 pg/ml, 低于 D1、D2 组, 远低于 A 组, 同时 D3 组低于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 各组血清 IL-6 表达水平浓度比较 pg/ml

组别	均数	标准差	F 值	P 值
A 组	23.00	1.30	113.23	<0.0001
B 组	14.03	0.54		
C 组	16.65	1.27		
D1 组	14.83	0.55		
D2 组	14.22	0.54		
D3 组	12.52	1.32		

注: 通过 SNK 法进一步两两比较发现 A 组与 C 组、D1 组、D2 组、B 组、D3 组, C 组与 D1 组、D2 组、B 组、D3 组, D1 组与 D3 组, D2 组与 D3 组, B 组与 D3 组的差异存在统计学意义, $P < 0.05$

3 讨 论

3.1 马铃薯糖苷生物碱水凝胶可有效预防化疗性静脉炎 马铃薯外敷作为一种简便的护理手段, 逐渐应用于防治化疗性静脉炎及药液渗出^[6], 其主要药理活性成分包含 α -茄碱、 β -茄碱、 γ -茄碱, α -卡茄碱、 β -卡茄碱、 γ -卡茄碱 6 种不同的成分, 其

中以 α -茄碱含量最高^[7]。同时马铃薯糖苷生物碱具有广泛的药理学活性, 能够抗病原微生物、抗组胺、消炎镇痛、增强机体免疫力等^[8]。本研究采用兔耳缘静脉注射长春新碱建立化疗性静脉炎模型, 采用多磺酸粘多糖乳膏、水凝胶贴、不同浓度的马铃薯糖苷生物碱水凝胶贴干预。表 1 结果显示, 各外敷组静脉炎症状及等级评分均优于对照组。其中 D3 组静脉炎发生率 75.00%, 静脉炎评分 8 分, 外敷效果最优。表 2、表 3 结果显示 A 组 VEGF 和 IL-6 的表达水平远高于其余观察组, 直接反应局部静脉炎的程度, B 组、C 组、D1 组、D2 组、D3 组兔耳缘静脉穿刺血清中 VEGF 和 IL-6 表达浓度显著低于 A 组, 表明选用的不同药物外敷方法均能在一定程度上控制化疗性静脉炎的局部炎症反应。VEGF 和 IL-6 表达水平显示, D3 组浓度低于 B 组, B 组低于 D1、D2 组, 说明在一定浓度范围内, 载有 α -茄碱含量高的水凝胶贴敷外敷, 更有利于控制局部静脉炎的症状。当达到 D3 组实验浓度时 (每 3 g 载药水凝胶含 α -茄碱 16 mg, 膏体载药浓度 5.3%), 马铃薯糖苷生物碱水凝胶贴外敷效果优于临床常用的多磺酸粘多糖乳膏外敷。

3.2 马铃薯糖苷生物碱水凝胶防治化疗性静脉炎的优势 马铃薯糖苷生物碱 (主要为 α -茄碱) 因其良好的消炎镇痛、抗组胺、抗变态反应作用, 能有效减少兔耳静脉穿刺点周围血清中炎症因子的表达含量, 缓解局部炎症反应^[9]。马铃薯糖苷生物碱水凝胶静脉贴, 相容性佳、给药方便、载药量大, 增加药物的透皮速率及透过量, 达到局部缓释效果^[10], 持久有效的预防化疗性静脉炎。马铃薯糖苷生物碱水凝胶静脉贴的研制, 将马铃薯药理活性成分制成外用缓释剂型应用于临床护理, 剂型使用方便, 贴敷于静脉输注的局部皮肤, 解决新鲜马铃薯片应用不便, 质量可控性差的难题, 让患者有较好的血管条件去接受化疗计划, 保证所制定的化疗方案顺利实施。相比于临床常用的多磺酸粘多糖乳膏, 在临床静脉炎护理中, 水凝胶含水量较高, 可促进毛细血管增生, 刺激巨噬细胞及白细胞介素的释放, 有利于加速局部血液循环及组织细胞分化, 促进炎症消散^[11]。同时, 水凝胶表面温度较低, 触感可以起到舒缓患者紧张情绪的作用。

3.3 载药水凝胶贴剂的护理应用前景 在输注化疗药物的治疗中, 对外周静脉通道的护理是关注重点。表 1 结果显示空白水凝胶贴剂 C 组静脉

炎得分显著低于 A 组,另外带有 α -茄碱水凝胶贴剂的载药组 D1、D2、D3 组静脉炎得分低于 C 组。可见对于早期的化疗性静脉炎,通过载药水凝胶静脉贴剂的使用,能有效缓解静脉炎程度。临床工作中尽管不断强调对穿刺操作的要求及患者的宣教,但仍无法避免药液对静脉局部刺激造成静脉炎,常规的静脉炎护理占用了护士较多的时间与精力,造成护理资源的浪费。载药水凝胶贴剂因为具有稳定的药物释放曲线,药物的作用时间持久,给药次数减少^[11],患者在护理宣教后可以自行贴敷护理。水凝胶基质中可以容纳大量的水分,并且基于其在角质层的水合闭塞效应,增加了活性成分的透皮吸收效果^[12]。刘春丽等^[13]在临床护理中为预防留置针化疗性静脉炎,使用水凝胶片状贴剂局部外敷,能有效减少静脉炎发生并可降低其严重程度,延长留置针的使用时间。本研究在动物实验中,制备马铃薯糖苷生物碱水凝胶贴剂,外用预防兔耳局部化疗性静脉炎的发生,具有良好的操作性和治疗性。使用载药水凝胶贴剂行静脉护理,患者能在一定程度上自行护理,精简常规静脉护理流程,解放护理资源,值得进一步加强实验研究及临床应用。

参考文献:

- [1] 王楠. 马铃薯糖苷生物碱对化疗性静脉炎兔模型血清 VEGF 及 IL-6 表达的影响[J]. 新中医, 2019, 51(5): 13-16.

(上接第 4 页)

3.4 局限性 本研究基于区域内基层医院现状,构建了基层医院的护理质量指标体系,由于知识和经验尚有不足,对个别问题还有待进一步深入和完善。因不同区域发展状况不同,该指标体系在不同地区适用性还有待进一步探讨。本研究下一步将在区域内各二级及以下基层医院选择愿意参加指标研究的医院,以论证此次构建的指标在各医院的实际应用效果。

参考文献:

- [1] 汪晖,王颖,徐蓉,等. 基于护理质量评价指标的质量与安全管理[J]. 中国医院, 2016, 20(3): 7-8.
- [2] LEE K, KIM H J, YOU M, et al. Defining the activities of publicness for Korea's publiccommunity hospitals using the Delphi method[J]. Medicine, 2017, 96(11): e6402.
- [3] 李威,瞿平,张雪. 基于 Donabedian 质量理论的我国护理环境的思考[J]. 中国医院管理, 2017, 37(9): 64-66.

- [2] 马荣华,惠慧,张琪,等. 实验室动物化疗性静脉炎研究进展[J]. 护理研究, 2017, 31(35): 4459-4462.
- [3] 黄志宏,蒋东旭,谢友良,等. 马铃薯中总糖苷生物碱的制备工艺优化及抗炎活性研究[J]. 中国药师, 2016, 19(10): 1866-1869.
- [4] 缪景霞,程首宏,李慧,等. 自制凝黄散外敷治疗癌症患者化疗性静脉炎的效果观察[J]. 护理学报, 2017, 24(9): 64-66.
- [5] 毛惠娜,刘雪琴. 静脉输液渗出的发生率调查与分析[J]. 中国护理管理, 2010, 10(12): 71-73.
- [6] 朱红玲,蓝魏芳,郑聪霞. 50%硫酸镁联合生马铃薯薄片预防小儿静脉留置针所致静脉炎临床研究[J]. 新中医, 2016, 48(3): 190-192.
- [7] 王旺田,张金文,白江平,等. 马铃薯糖苷生物碱研究进展[J]. 分子植物育种, 2017, 15(2): 744-749.
- [8] 郭永福,张莉,刘汉斌,等. 马铃薯化学成分、药理活性及临床应用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2018, 46(36): 13-17.
- [9] 苏韞,刘永琦,颜春鲁,等. 马铃薯糖苷生物碱对化疗性静脉炎家兔促炎细胞因子表达的影响[J]. 甘肃农业大学学报, 2018, 53(6): 19-23.
- [10] PRIYANKA K, SINGH S. A review on skin targeted delivery of bioactives as ultradeformable vesicles; overcoming the penetration problem[J]. Current Drug Targets, 2014, 15: 184-198.
- [11] 朱红彦,廖灯彬,左建容,等. 片状水凝胶治疗输液性静脉炎的效果观察[J]. 华西医学, 2014, 29(8): 1561-1562.
- [12] 周润华,柴益民. 载药水凝胶敷料在创面中的应用[J]. 国际骨科学杂志, 2018, 39(2): 89-92.
- [13] 刘春丽,刘腊根,时静,等. 水凝胶敷料在留置针化疗病人中的应用效果观察[J]. 护理研究, 2018, 32(17): 2762-2764.

- [4] 美国医疗机构评审国际联合会(美). 美国医疗机构评审国际联合会委员会医院评审标准[M]. 郦忠,蒋宋怡,译. 6 版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2017: 1-317.
- [5] 么莉. 护理敏感质量指标监测基本数据集实施指南(2018 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018: 83-145.
- [6] STEPANOV A. On the Kendall correlation coefficient[J]. Statistics, 2015, 100(3): 301-302.
- [7] MILANI A, MAURI S, GANDINI S, et al. Oncology Nursing Minimum Data Set (ONMDS): can we hypothesize a set of prevalent nursing sensitive outcomes(NSO) in cancer patients[J]. E Cancer Medical Science, 2013, 345(7): 1-7.
- [8] 徐志晶,夏海鸥. 德尔菲法在护理研究中的应用现状[J]. 护理学杂志, 2008, 23(6): 78-80.
- [9] BOOGAARD S, HEYMANS M W, PATIJN J, et al. Evidence-based quality indicators for stroke rehabilitation[J]. Stroke, 2012, 43(1): 142-146.
- [10] 简伟研,周宇奇,吴志军,等. 护理敏感质量指标的发展和运用[J]. 中国护理管理, 2016, 16(7): 865-869.
- [11] 徐佳宁,温贤秀. 护理质量评价指标的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(2): 134-136.