

# 马铃薯糖苷生物碱对化疗性静脉炎兔血清 VEGF 及 IL-6 表达的影响

王楠

浙江中医药大学附属江南医院手外科, 浙江 杭州 311201

**[摘要]** 目的: 探讨马铃薯糖苷生物碱(主要包括 $\alpha$ -茄碱和 $\alpha$ -卡茄碱)外敷防治兔耳缘静脉化疗性静脉炎的作用, 以及对静脉局部血清血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)及白细胞介素6(Interleukin 6, IL-6)表达的影响。方法: 将32只新西兰兔随机分成8组, 除空白组(F组)外, 其余各组建立长春新碱致兔耳缘静脉化疗性静脉炎模型。造模成功后药物外用干预, 模型组(A组)用不含药霜膏涂抹, B组硫酸镁湿敷, C组新鲜马铃薯泥外敷, D1、D2组分别用0.5g浓度为100mg/kg及200mg/kg $\alpha$ -茄碱霜膏外涂, E1、E2组用0.5g浓度为100mg/kg及200mg/kg $\alpha$ -卡茄碱霜膏外涂。观察静脉炎发生情况, 并取静脉穿刺点周围血清, ELISA法测定各组标本血清中的VEGF及IL-6表达水平。结果: 与F组比较, A组兔耳静脉穿刺部位静脉炎症状明显, VEGF和IL-6表达水平远高于正常浓度( $P < 0.05$ ); 与A组比较, 其余组兔耳静脉穿刺部位静脉炎症状均有不同程度的减轻, D2及E2组症状改善最为明显, 静脉炎发生率降低, VEGF和IL-6表达水平显著降低( $P < 0.05$ )。结论: 马铃薯糖苷生物碱外敷能明显改善长春新碱致兔耳缘静脉化疗性静脉炎组织发红、肿胀、疼痛、血管硬化等症状, 能有效控制局部穿刺血清中VEGF和IL-6表达水平, 且效果优于硫酸镁湿敷与新鲜马铃薯外敷。

**[关键词]** 静脉炎; 马铃薯糖苷生物碱; 外敷; 动物实验; 新西兰兔

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 05-0013-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.05.004

## Effect of Potato Glycoalkaloids on Expression of VEGF and IL-6 in Serum in Rabbit Models with Chemotherapy-induced Phlebitis

WANG Nan

**Abstract:** **Objective:** To discuss the effect of the external application with potato glycoalkaloids, mainly including  $\alpha$ -solanine and  $\alpha$ -chaconine, on the prevention and treatment of chemotherapy-induced phlebitis in ear veins of rabbits, and on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin 6 (IL-6) in local serum in veins. **Methods:** A total of 32 New Zealand rabbits were randomly divided into eight groups. The rabbit models with chemotherapy-induced phlebitis in ear veins induced by vincristine were established in each group except the blank group (Group F). After successful modeling, external intervention were performed in all groups. The model group (Group A) was smeared with cream without medicinal substance; Group B was given wet dressing with magnesium sulfate; Group C was treated with external application with freshly mashed potatoes; Group D1 and Group D2 were treated with external application with 0.5 g of 100 mg/kg and 200 mg/kg of  $\alpha$ -solanine cream respectively; Group E1 and Group E2 were treated with external application with 0.5 g of 100 mg/kg and 200 mg/kg of  $\alpha$ -chaconine cream respectively. The occurrence of phlebitis was observed and the serum around venipuncture sites was extracted. The levels of the expression of VEGF and IL-6 in serum sample in each group were measured by ELISA method. **Results:** The symptoms of phlebitis around venipuncture sites of rabbit ears in Group A were more significant than those in Group F, and the levels of the expression of VEGF and IL-6 in Group A were much higher than normal concentration ( $P < 0.05$ ). Compared with those in Group A, the symptoms of phlebitis around venipuncture sites of rabbit ears in the other groups were alleviated in different degrees; in Group D2 and Group E2, the improvement of symptoms was most significant,

**[收稿日期]** 2018-10-22

**[基金项目]** 杭州市卫生科技计划项目 (2016B24)

**[作者简介]** 王楠 (1987-), 男, 主治医师, 研究方向: 中医外科学。

the incidence of phlebitis was decreased, and levels of the expression of VEGF and IL-6 were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The external application with potato glycoalkaloids can significantly improve the symptoms of chemotherapy-induced phlebitis in ear veins of rabbit models induced by vincristine, including redness, swelling, pain and vascular sclerosis, and effectively control the levels of the expression of VEGF and IL-6 in serum in local puncture sites, which has better effect than wet dressing of magnesium sulfate and external application with freshly mashed potatoes.

**Keywords:** Phlebitis; Potato glycoalkaloids; External application; Animal experiments; New Zealand rabbits

临床静脉输注化疗药物极易导致化疗性静脉炎, 临床表现为给药静脉及邻近组织发红、肿胀、疼痛、血管硬化等, 严重者可导致局部皮肤水疱、溃疡、组织坏死。为了尽可能防止静脉炎的发生, 减少患者的痛苦, 早期的护理措施及药物外敷的干预极为广泛<sup>[1]</sup>。新鲜马铃薯片因可用于外敷防治静脉炎及药液渗出而被广泛应用<sup>[2]</sup>。但其应用不方便, 有效物质不明确, 质量标准可控性差, 不能长期保存, 临床缺乏直接的实验依据。因此有必要提取分离其有效成分, 制成适宜的外用制剂。研究发现马铃薯糖苷生物碱(主要包括 $\alpha$ -茄碱和 $\alpha$ -卡茄碱)有较为广泛的消炎镇痛作用。动物试验表明, 皮下注射、肌肉注射及口服糖苷生物碱对小鼠的水肿情况有明显的抑制作用<sup>[3]</sup>。但目前关于马铃薯糖苷生物碱防治化疗性静脉炎的研究多为临床疗效观察, 评价指标缺乏特异性和客观性。

发生化疗性静脉炎的血管在创伤及修复的过程中伴随着各类细胞因子的释放<sup>[4]</sup>。在血清中用于检测静脉炎发展情况的细胞因子主要分为两类, 一类是血管生成因子, 如血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF); 另一类是炎症因子, 如白细胞介素6(Interleukin6, IL-6)。当血管内缺血、缺氧或受损时, VEGF表达会有不同程度的增高<sup>[5]</sup>。IL-6能促进释放炎症介质并参与炎症过程, 是检测炎症反应的重要指标<sup>[6]</sup>。本研究通过注射长春新碱致兔耳缘静脉化疗性静脉炎, 检测兔耳局部穿刺点周围血清中VEGF和IL-6水平, 探讨马铃薯糖苷生物碱防治化疗性静脉炎的效果及作用机制。

## 1 材料与方 法

**1.1 实验动物** 32只新西兰兔, 体质量2.0~2.5 kg, 雌雄各半, 购自上海甲干生物有限公司, 动物生产许可证号: SCXK(沪)2010-0028。于浙江中医药大学实验动物研究中心清洁环境中单笼饲养, 人工光照、阴暗各12 h, 室温20~24℃, 空气相对湿度(50±10)%, 自由饮食, 适应性喂养1周。

**1.2 实验试剂及仪器**  $\alpha$ -茄碱、 $\alpha$ -卡茄碱、注射用硫酸长春新碱、500 g/L硫酸镁(MgSO<sub>4</sub>)、二甲基亚砜、兔抗VEGF、IL-6的ELISA检测试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)、CO<sub>2</sub>恒温培养箱(Binder 分司), 台式离心机(上海手术器械厂), 全自动酶标仪(Bio-Tek 公司), 微量输液泵(浙江浙大医学仪器有限公司)。

**1.3 药膏制备** 精确称取 $\alpha$ -茄碱3 mg和6 mg, 分别称取30 g白凡士林, 置于烧杯中, 将 $\alpha$ -茄碱分别倒入, 电动搅拌

器搅拌10 min, 使药物均匀混合。4℃冰箱保存备用。 $\alpha$ -卡茄碱配置方法相同。

**1.4 动物分组及模型制备** 32只新西兰兔随机分为空白组(F组)、模型组(A组)、B组、C组、D1组、D2组、E1组、E2组, 每组4只。除F组外, 其余各组于实验前1天用备皮刀刮去双耳缘周围毛发, 清水擦净耳缘部位, 暴露双侧耳缘静脉, 观察皮肤完好无破损。麻醉平稳后, 将实验大白兔放置在固定盒内, 暴露兔耳, 在兔耳缘静脉距耳尖2 cm处进行生理盐水预穿刺, 局部消毒。穿刺成功后, 先推注2 mL生理盐水, 当确保头皮针在静脉中同时药液无渗漏时, 保持针头位置不变, 更换为硫酸长春新碱药液推注, 注射药物剂量为0.2 mg/kg, 双侧耳缘静脉同时注射, 兔耳缘静脉注射速度控制在0.5 mL/min, 硫酸长春新碱药液按照各组给药量称取药物, 稀释至10 mL生理盐水中。随后推注2 mL生理盐水冲洗。(F组将长春新碱置换为等量生理盐水, 其他按照相同操作处理。)注射完成后检查血管, 疑有外渗者立刻废弃并重新补充。最后1次给药后(注射后48 h), 观察兔耳局部静脉表现, 拍照记录整体情况, 判断有无静脉炎, 分析静脉炎的严重程度。

**1.5 给药方法** 各组在兔耳局部静脉造模完成后, 立即外敷用药至48 h。A组用0.5 g不含药膏兔耳静脉血管涂抹均匀。B组用500 g/L硫酸镁湿纱布外敷耳静脉血管30 min, 保持湿润。C组用新鲜马铃薯洗净去皮用药白捣烂成泥沿兔耳静脉外敷, 外敷过程中要用透明膜覆盖防止水分丢失, 并固定防止脱落, 共1 h。D1组用0.5 g 100 mg/kg  $\alpha$ -茄碱霜膏均匀涂抹耳静脉血管。D2组用0.5 g 200 mg/kg  $\alpha$ -茄碱霜膏均匀涂抹耳静脉血管。E1组用0.5 g 100 mg/kg  $\alpha$ -卡茄碱霜膏均匀涂抹耳静脉血管。E2组用0.5 g 200 mg/kg  $\alpha$ -卡茄碱霜膏均匀涂抹耳静脉血管。各组每天给药3次。F组无外敷处理。

**1.6 指标检测** 静脉炎的等级判定标准, 参考美国静脉输液护理学会临床分级标准<sup>[7]</sup>, 结合动物实验特点, 去除评价指标中有关疼痛的指标, 对静脉炎临床表现进行如下分级: 0级, 正常无静脉炎发生; I级, 穿刺点出现红斑和(或)水肿, 静脉无条索状改变, 未触及硬结; II级, 穿刺点出现红斑和(或)水肿, 沿静脉出现条索状改变(肿胀、变红), 未触及硬结; III级, 穿刺点红斑和(或)水肿, 静脉有条索状改变, 可触及硬结或出现溃烂。

于穿刺点处采集1 mL血液, 放于无热源和内毒素试管中,

室温放置 10~20 min, 自然状态下凝结, 2 000~3 000 r/min 离心 20 min, 离心后分离血清, 置于 -20 ℃ 冰箱内保存待测。采用双抗体夹心 ELISA 法测定各组标本的血清 VEGF 及 IL-6 水平。

1.7 统计学方法 用 SPSS19.0 软件, 组间用单因素方差分析。两两比较时, 选用 LSD 法。结果用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组新西兰兔耳静脉炎评分结果 见图 1、表 1。F 组兔耳静脉正常; A 组兔耳静脉可见红斑和水肿, 静脉有条索状改变, 可触及硬结, 部分出现溃烂; 与 A 组比较, B、C、D1、D2、E1 和 E2 组兔耳静脉炎症均有不同程度的减轻; 其中 D2 与 E2 组减轻程度最明显。

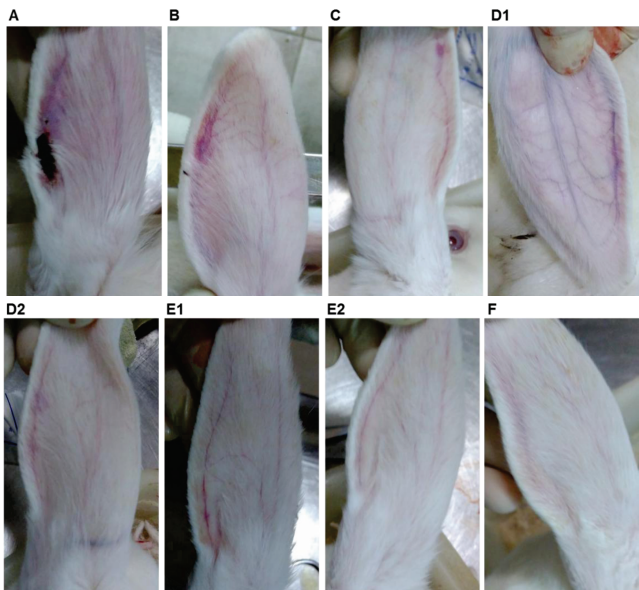
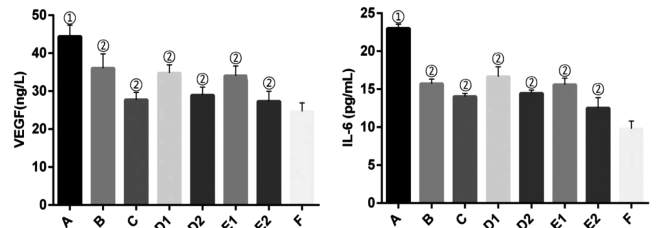


图 1 各组新西兰兔耳静脉观察

表 1 各组新西兰兔耳静脉炎评分结果

组别	耳数	0级	I级	II级	III级	静脉炎发生率(%)
A组	8	0	0	0	8	100
B组	8	0	2	6	0	100
C组	8	0	3	5	0	100
D1组	8	0	4	4	0	100
D2组	8	2	4	2	0	75.0
E1组	8	0	3	5	0	100
E2组	8	1	4	3	0	87.5
F组	8	8	0	0	0	0

2.2 各组新西兰兔血清 VEGF 及 IL-6 检测结果比较 见图 2。与 F 组比较, A 组兔血清 VEGF、IL-6 表达水平均显著增加 ( $P < 0.05$ )。与 A 组比较, B、C、D1、D2、E1、E2 组兔血清 VEGF、IL-6 表达水平均有不同程度的降低 ( $P < 0.05$ )。



与 F 组比较, ①  $P < 0.05$ ; 与 A 组比较, ②  $P < 0.05$

图 2 各组新西兰兔血清 VEGF 及 IL-6 检测结果比较

3 讨论

马铃薯所含淀粉有高渗作用, 能缓解局部肿胀, 防止药物外渗; 所含丰富的 B 族维生素, 可保护皮肤免受炎症侵害; 所含的糖苷生物碱, 有兴奋平滑肌和加速血液循环的作用, 可缓解痉挛、减少渗出<sup>[8]</sup>, 包含  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ -茄碱及  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ -卡茄碱等 6 种主要成分,  $\alpha$ -茄碱和  $\alpha$ -卡茄碱是马铃薯糖苷生物碱的主要形式, 其含量占总量的 90% 以上<sup>[9]</sup>, 有抗病原微生物、增强机体免疫力、消炎、镇痛等广泛的药理学活性<sup>[10]</sup>。

一般认为发生化疗性静脉炎的血管在创伤及修复的过程中伴随着各类细胞因子的释放。化学性的刺激会引起静脉管壁的通透性增加, 造成血管内皮细胞脱水、坏死, 引起无菌性静脉炎<sup>[11]</sup>。同时化学刺激会激活炎症介质对血管内皮细胞造成直接损害, 引起血管内皮细胞凋亡, 出现白细胞等炎症细胞的浸润。VEGF、IL-6 等是血清中用于检测静脉炎发展情况的细胞因子。正常组织和血管中存在少量的 VEGF, 能促进血管内皮细胞分裂、增殖, 促进毛细血管出芽生长, 诱导蛋白溶解酶生长, 增加内皮细胞出芽穿透机制的机率, 特异性促进内皮细胞增殖, 并提高血管通透性和改变细胞外基质, 从而促进血管的增殖修复<sup>[12]</sup>。IL-6 可激活单核-巨噬细胞、中性粒细胞等, 增强这些细胞的吞噬功能, 促进释放炎症介质并参与炎症过程, 还可诱导急性期炎症反应, 其含量的高低与炎症的反应程度密切相关<sup>[13]</sup>。可见化疗性静脉炎兔模型血清中 VEGF 及 IL-6 表达水平, 可直接反映局部静脉的炎症程度。

本研究 A 组静脉炎症状明显, 兔耳缘静脉穿刺局部血清中, VEGF 和 IL-6 表达浓度远高于 F 组。B 组没有降低静脉炎发生率, 穿刺点周围未出现明显的水肿症状, 未出现组织坏死溃烂的情况。C 组效果优于 B 组。D 组和 E 组效果优于 B 组、C 组。并且 D2 组和 E2 组作为  $\alpha$ -茄碱及  $\alpha$ -卡茄碱高浓度组, 其外敷效果尤为明显。可见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。D 组和 E 组中 VEGF 和 IL-6 表达水平显示, 高浓度组表达水平低于低浓度组, 说明高浓度的马铃薯糖苷生物碱, 更有利于控制局部静脉炎的症状。

综上, 马铃薯糖苷生物碱( $\alpha$ -茄碱和  $\alpha$ -卡茄碱)外敷能明显改善化疗性静脉炎组织局部红肿、疼痛、血管硬化等症状, 有效控制输液局部 VEGF 和 IL-6 表达水平, 效果优于

MgSO<sub>4</sub>湿敷与新鲜马铃薯外敷。其良好的消炎、抗组胺作用被逐渐开发研究,这对天然药物开发,常见药物挖掘,探索常见药物的新用法有借鉴意义。药物局部外敷防治静脉炎,丰富了静脉医疗护理手段,为改善患者的输液静脉条件提供新思路,为化疗进程提供保障,可减少患者的痛苦,降低不必要的医疗费用。

#### [参考文献]

- [1] 靳英辉,赵晨,甘惠,等. 化疗性静脉炎护理干预效果的网状 Meta 分析[J]. 护理学杂志, 2016, 31(4): 85-90.
- [2] 李芳. 新鲜土豆片对化疗性静脉炎预防效果的临床观察[J]. 国际护理学杂志, 2015, 34(14): 1997-1998.
- [3] 梁克红,卢林纲,朱大洲,等. 马铃薯糖苷生物碱的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(21): 195-199.
- [4] 王萍,金立秀,李海凤,等. PICC 所致静脉炎的原因分析及护理干预[J]. 护士进修杂志, 2015, 30(1): 75-76.
- [5] 黄利全,陈黎,毛宇飞,等. 外源性碱性成纤维细胞生长因子对Ⅲ级静脉炎模型兔 VEGF 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(20): 5821-5823.
- [6] 庞敏,王冬,李婷,等. 重组大鼠 CC16 蛋白质对 LPS 诱导大鼠气道上皮细胞表达 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(10): 1843-1847.
- [7] 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.
- [8] 付晓燕,苏韫,颜春鲁,等. 马铃薯糖苷生物碱减轻化疗性静脉炎作用机制的实验研究[J]. 护理学杂志, 2018, 33(1): 31-33.
- [9] 薄丽丽,孙晓彦,林浩,等. 马铃薯中糖苷生物碱的提取研究[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(3): 1448-1492.
- [10] 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.
- [11] 申建宾. 长春瑞滨在输液性静脉炎小鼠模型建立中的作用及干预措施[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(20): 4980-4981.
- [12] 谢丽微,杜乐燕,苏银法,等. 马铃薯外敷对长春瑞滨输液性静脉炎 ICAM-1 和 VEGF 表达的影响[J]. 温州医学院学报, 2012, 42(5): 458-460.
- [13] 张秋实,张振香,杨亚平,等. 马铃薯对甘露醇诱导静脉炎模型兔血清 IL-6 水平及局部 VEGF 表达的影响[J]. 郑州大学学报, 2012, 47(2): 175-177.

(责任编辑:冯天保,钟志敏)