

# 金黄散治疗多西紫杉醇外渗性大鼠皮肤损伤实验研究

罗宏涛, 魏世鸿, 王小虎, 张秋宁, 董玉梅, 刘锐锋

甘肃省肿瘤医院放疗科, 甘肃 兰州 730050

**[摘要]** 目的: 观察金黄散对多西紫杉醇外渗性大鼠皮肤损伤的疗效。方法: 将 30 只大鼠随机分为 5 组, 每组 6 只, 生理盐水涂抹组、金黄散高剂量组、金黄散低剂量组及百多邦软膏组及模型对照组。大鼠后背部造成多西紫杉醇血管外渗性动物模型, 分别外涂生理盐水、高剂量金黄散、低剂量组金黄散及百多邦软膏, 模型对照组不做任何防治干预组。观察各组大鼠外渗损伤发生率、损伤程度 [计算曲线面积 (AUC)]。结果: 百多邦软膏组、金黄散高剂量及低剂量组的皮肤损伤发生率均降低, 与模型组比较, 差异有显著性或非常显著性意义 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 金黄散高剂量组、金黄散低剂量组与百多邦软膏组皮肤损伤发生率比较, 差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ )。金黄散高剂量组、金黄散低剂量组、百多邦软膏组与模型组比较, AUC 明显减小, 差异有显著性或非常显著性意义 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 其中金黄散高剂量组 AUC 较低剂量组小, 但比百多邦软膏组高 ( $P > 0.05$ )。结论: 高剂量及低剂量金黄散外涂均对多西紫杉醇外渗性损伤均具有一定的防治效果, 高剂量与百多邦软膏疗效相当。

**[关键词]** 外渗性大鼠皮肤损伤; 金黄散; 多西紫杉醇; 实验研究

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 09-0160-02

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.09.075

化疗是目前治疗肿瘤的主要手段之一。临床上常用的一些化疗药物, 如多西紫杉醇、紫杉醇、草酸铂、多柔比星等在静脉给药的过程中如果发生外渗, 就会造成局部组织的红肿、疼痛, 严重时会发生静脉炎, 甚至造成局部组织坏死<sup>[1]</sup>。目前临床上多采用中心静脉置管来解决化疗药物外渗问题, 但一部分患者由于其凝血机制异常或自身血管的问题而采用外周血管输液化疗。在临床实际工作中化疗药物的外渗是不能完全避免的, 因此如何避免药物外渗后发生静脉炎和局部组织的坏死, 是临床上迫切需要解决的问题。金黄散具有良好的镇痛、消肿、促进血液循环的作用<sup>[2]</sup>。本实验通过大鼠模型来研究金黄散对多西紫杉醇外渗损伤的防治效果, 为临床治疗提供实验依据。

## 1 材料与方

**1.1 动物与分组** SD 大鼠 30 只, SPF 级, 雌雄各半, 体重 180~220g, 由甘肃中医学院科研实验中心提供, 动物实验设施使用证号 SYXK(甘)2011~0001, 实验动物质量合格证号 SCXK(甘)2011~0001; 动物按性别分笼饲养, 食固体 SPF 级饲料, 由北京市科奥协力饲料有限公司提供, 合格证号: 京动许字(2010)第 015 号。食水自由, 室温 20~25℃, 相对湿度 45%~52%。将 30 只合格 SD 大鼠随机分成 5 组, 每组 6 只, 即生理盐水涂抹组、金黄散高剂量组、金黄散低剂量组及百多邦软膏组、模型组。每组大鼠均取后背部制造血管外渗性

动物模型, 每组共有 12 个观察部位。

**1.2 药品** 金黄散: 淡黄色粉末, 为中药复方制剂(由大黄、黄柏、姜黄、白芷、胆南星等组成), 由甘肃省肿瘤医院制备并提供; 成人用法用量, 调膏外涂, 每天约 6g。百多邦软膏: 中美天津史克制药有限公司, 生产批号 20101011。生理盐水(NS)为甘肃扶正药业科技股份有限公司产品。

**1.3 模型制作与用药方法** 动物模型的复制参照文献<sup>[3-5]</sup>: 将 30 只 SD 大鼠用电动理发刀剪去大鼠后背部双侧的毛, 暴露皮肤直径 4 cm 以上, 观察 24 h, 剪毛部位皮肤完好, 未见红肿、充血等炎症反应。大鼠称重后, 用 3% 的戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 腹腔麻醉后, 以双侧后背部为标志, 以脱毛部位为中心, 于肌肉丰富处作为注射点, 常规消毒后, 皮下注射 0.4 mL 含 0.6 mg 多西紫杉醇注射液的药液。每侧后背部作为一个观察部位, 每组共有 12 个观察部位。给药方法: 皮下注射多西紫杉醇注射液后, 皮肤隆起直径约 0.5 cm, 随后立即局部外涂相应剂量的药物, 外涂方法: 多西紫杉醇注射部位为中点, 涂抹半径为 2 cm, 每天 2 次, 共 4 天, 模型对照组不作任何处理。

**1.4 观察指标** 观察各组外渗性损伤发生率、测量损伤面积及计算愈合时间。损伤愈合后, 观察立即结束。损伤面积的计算: 损伤处 2 条最长的垂直长度的乘积。每天同一时间测量损伤面积 3 次, 取平均数为此部位损伤面积, 绘制时间(每天)

**[收稿日期]** 2014-03-21

**[基金项目]** 甘肃省中医药管理局项目 (编号: GZK-2012-10)

**[作者简介]** 罗宏涛 (1980-), 男, 主治医师, 主要从事胸部肿瘤放射治疗临床及科研工作。

**[通讯作者]** 魏世鸿, E-mail: weishihong100@163.com。

- 损伤面积曲线, 计算每个部位的曲线下面积(area under the curve AUC)= 每天测量的损伤面积之和 × 相邻两次测量间隔天数(1天), 通过平均 AUC 数值比较各组损伤程度。外渗性损伤的判断标准: 毛发缺失、皮肤破裂、黏膜缺损或溃疡形成达 2 mm<sup>2</sup> 以上。损伤愈合的判断标准: 无红肿、充血等炎症反应, 溃疡愈合, 毛发重新长出。

1.5 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件进行单因素方差分析。

## 2 结果

2.1 一般情况 各组大鼠在多西紫杉醇注射液注射后不同时间局部出现界限不清的红斑、水肿, 红斑颜色逐渐加深, 与周围组织界限清, 多数大鼠注射区域损伤加重, 1周内出现皮肤糜烂溃疡形成, 说明多西紫杉醇外渗或皮下注射能够形成大鼠皮肤损伤模型。

2.2 各组皮肤损伤发生率、AUC 比较 见表 1。百多邦软膏组、金黄散高剂量及低剂量组均能够降低皮肤损伤发生率, 与模型组比较, 差异有显著性或非常显著性意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 金黄散高剂量组、金黄散低剂量组与百多邦软膏组皮肤损伤发生率比较, 差异无显著性意义( $P > 0.05$ ), 说明金黄散外涂可降低多西紫杉醇注射液外渗性损伤的发生, 其作用与百多邦软膏相当。金黄散高剂量组、金黄散低剂量组、百多邦软膏组与模型组比较, AUC 明显减小, 差异有显著性或非常显著性意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 其中金黄散高剂量组 AUC 较低剂量组小, 但比百多邦软膏组高( $P > 0.05$ )。各用药组皮肤损伤发生率、AUC 与生理盐水涂抹组比较, 差异有显著性或非常显著性意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表 1 各组皮肤损伤发生率、AUC 比较

组别	n	剂量(g/kg)	皮肤损伤发生率(%)	AUC( $\bar{x} \pm s$ , mm <sup>2</sup> ·d)
生理盐水涂抹组	6	-	10(83.3)	2 543.8 ± 4425.9
模型组	6	-	12(100)	2 834.2 ± 472.6
金黄散高剂量组	6	2.0	6(50.0)	1 768.7 ± 298.4
金黄散低剂量组	6	1.0	8(66.7)	2 225.1 ± 321.5
百多邦软膏组	6	2.0	6(50.0)	1 658.2 ± 168.1

与模型组比较, ① $P < 0.05$ , ② $P < 0.01$ ; 与生理盐水涂抹组比较, ③ $P < 0.05$ , ④ $P < 0.01$

## 3 讨论

多西紫杉醇为半合成的紫杉类药物, 是细胞周期特异性药物, 特异作用于 M 期细胞, 通过抑制细胞有丝分裂, 达到抗肿瘤的目的, 在卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、食管癌等肿

瘤的治疗方面取得令人满意的疗效<sup>[6-8]</sup>。然而随着该药在临床上的广泛应用, 对于其外渗病例的报道也越来越多。其渗漏血管外可引起组织损伤, 轻者出现红肿、疼痛、硬结、色素沉着, 重者发生组织坏死、溃疡形成。

本实验结果表明, 各组大鼠在多西紫杉醇注射液注射后不同时间注射区域出现界限不清的红斑、水肿, 红斑颜色逐渐加深, 与周围组织界限清, 多数大鼠注射区域损伤加重, 1周内出现皮肤糜烂溃疡形成, 说明多西紫杉醇注射液注射或外渗后能够形成大鼠皮肤损伤模型; 金黄散高剂量及低剂量外涂均可不同程度降低多西紫杉醇注射液外渗性损伤率的发生, 其中低剂量组略低于百多邦软膏组, 高剂量组与百多邦软膏组疗效相当; 金黄散高剂量及低剂量能够不同程度的减小多西紫杉醇注射所致 AUC, 同时能够减小损伤愈合时间。

## [参考文献]

- [1] 苏晓艳, 张彦, 杜心美. 百多邦联合湿润烧伤膏对比硫酸镁外敷治疗化疗性静炎的疗效观察[J]. 现代养生, 2013, 11(22): 66-67.
- [2] 魏世鸿, 单晓梅, 王小虎, 等. 蜂蜜调和金黄散外敷治疗急性放射性皮肤损伤的临床观察[J]. 新中医, 2010, 42(12): 74-75.
- [3] 朱其聪, 李爱民, 罗荣城, 等. 几丁糖、透明质酸酶治疗多西紫杉醇外渗性大鼠皮肤损伤[J]. 癌症, 2007, 26(4): 346-350.
- [4] 朱其聪, 罗荣城, 李爱民, 等. 透明质酸酶、喜辽妥软膏治疗多西紫杉醇外渗性大鼠皮肤损伤[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(4): 259-263.
- [5] 朱其聪, 罗荣城, 戈君凤, 等. 几丁糖溶液复合多磺酸黏多糖软膏对多西紫杉醇外渗性大鼠皮肤损伤的促愈效应[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(27): 5223-5225.
- [6] 李苏宜, 孙新臣, 刘琳. 食管癌内科治疗及综合治疗进展[J]. 癌症, 2006, 25(4): 509-515.
- [7] 邓兰, 周美秀, 彭国林, 等. 紫杉醇联合顺铂化疗序贯放疗局部晚期食管癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2013(4): 373-375.
- [8] 苑仁冰, 徐丽杰. 紫杉醇脂质体联合顺铂治疗 32 例晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 实用临床医药杂志, 2013(14): 59-61.

(责任编辑: 马力)