

黄柏红花散对抗肿瘤药物相关静脉炎的预防效果

韩芳芳¹, 董 昀¹, 朱 渊², 韩辰燕¹

(上海市胸科医院/上海市交通大学附属胸科医院, 1. 中西医结合科, 2. 护理部, 上海, 200030)

摘要: 目的 观察黄柏红花散对抗肿瘤药物相关静脉炎的预防效果。方法 将 270 例使用抗肿瘤药物患者随机分为 3 组, A 组采用黄柏红花散外敷, B 组采用尤卓尔外涂, C 组采用尤卓尔涂抹联合黄柏红花散外敷, 每组 90 例。观察 3 组静脉炎发生率及疼痛发生情况。结果 C 组静脉炎发生率与疼痛发生率与 A 组和 B 组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 尤卓尔联合黄柏红花散可有效预防抗肿瘤药物相关静脉炎的发生, 且联合用药效果更佳。

关键词: 中药外敷; 预防; 抗肿瘤药物; 静脉炎

中图分类号: R 248; R 735 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)13-102-04 DOI: 10.7619/jcmp.20211669

Effect of Huangbai Honghua Powder in preventing antitumor drug-related phlebitis

HAN Fangfang¹, DONG Yun¹, ZHU Yuan², HAN Chenyan¹

(1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2. Nursing Department, Shanghai Chest Hospital, Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200030)

Abstract: **Objective** To observe effect of Huangbai Honghua Powder in preventing phlebitis caused by antitumor drugs. **Methods** A total of 270 patients using anti-tumor drugs were randomly divided into three groups. A group ($n = 90$) used Huangbai Honghua Powder for external application, B group ($n = 90$) used hydrocortisone butyrate cream for external application, and C group ($n = 90$) used external application of hydrocortisone butyrate cream and Huangbai Honghua Powder. The incidence of phlebitis and the occurrence of pain in the three groups were observed. **Results** The incidence rates of phlebitis and pain in the group C showed significant differences when compared with those in the groups A and B ($P < 0.05$). **Conclusion** External application of hydrocortisone butyrate cream and Huangbai Honghua Powder can effectively prevent the occurrence of antitumor drug-related phlebitis, and is higher in safety.

Key words: external application of Chinese herbs; prevention; antitumor drugs; phlebitis

目前中药针剂注射液在临床得到广泛应用^[1]。解毒抗癌类中药制剂对血管内膜有明显刺激, 极易产生静脉炎, 引起局部红、肿、疼痛等症状^[2-4]。中药敷药法作为传统中医护理技术, 主要通过将药物敷于患处或穴位达到活络经脉、清热解毒、消肿止痛等功效^[5]。本研究根据静脉炎的中医机理, 结合科室病例及用药特点, 自制黄柏红花散协定方, 具有清热解毒、止痛化瘀作用。尤卓尔是一种糖皮质激素外用药物, 具有抗炎、抗过敏、止痒及减少渗出的作用。本研究观察黄柏红花散预防抗肿瘤药物相关静脉炎的效果, 现报告

如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 5 月—2020 年 12 月某三甲医院中西医结合科经外周静脉使用抗肿瘤药物的患者 270 例为研究对象, 患者参加试验前均签署知情同意书。纳入标准: ① 年龄 ≥ 18 岁者; ② 经病理学或影像学医生确诊为食管癌的患者; ③ 双上肢无外周血管病变的患者; ④ 需要经外周静脉使用抗肿瘤药物患者; ⑤ 患者沟通理解及表达

收稿日期: 2021-04-20

基金项目: 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(81904114); 上海市胸科医院科技发展基金项目(YJHL03); 上海交通大学护理学院科研项目(JYHZ2037)

通信作者: 朱渊, E-mail: 1543606952@qq.com

能力正常。排除标准：① 局部皮肤有皮疹者；② 对本散剂中药成分过敏者。根据随机数字表法将 270 例患者随机分成 3 组，每组 90 例。患者年龄 (57.50 ± 17.50) 岁，一半以上患者均有家属陪同，化疗次数以 3~4 次居多，3 组年龄、性别等一般资料比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。见表 1。

表 1 患者一般情况[$n(\%)$]

项目		A 组($n=90$)	B 组($n=90$)	C 组($n=90$)
年龄	43~52 岁	23(25.6)	27(30.0)	21(23.3)
	53~62 岁	52(57.8)	48(53.3)	53(58.9)
	63~72 岁	15(16.7)	15(16.7)	16(17.8)
性别	女	41(45.6)	40(44.4)	43(47.8)
	男	49(54.4)	50(55.6)	47(52.2)
家属陪同	有	52(57.8)	55(61.1)	59(65.6)
	无	38(42.2)	35(38.9)	31(34.4)
户籍所在地	上海本地	33(36.7)	39(43.3)	40(44.4)
	其他一线城市	24(26.7)	12(13.3)	19(21.1)
	二线城市	21(23.3)	25(27.8)	22(24.4)
	乡镇及农村	12(13.3)	14(15.6)	9(10.0)
学历	小学及其以下	14(15.6)	15(16.7)	14(15.6)
	初中及中专	35(38.9)	30(33.3)	33(36.7)
	大专	33(36.7)	38(42.2)	37(41.1)
	本科及其以上	8(8.9)	7(7.8)	6(6.7)
化疗次数	≤ 2 次	20(22.2)	26(28.9)	33(36.7)
	3~4 次	53(58.9)	44(48.9)	45(50.0)
	5~6 次	17(18.9)	20(22.2)	12(13.3)

1.2 方法

选用同一厂家同一批次生产的一次性使用精细输液皮条，所有患者均采用同一批号静脉留置针，留置针放置时间为 2 d/次。3 组患者遵医嘱均使用抗肿瘤药物，参芪 250 mL 联合康莱特 100 mL 静脉滴注，7 d 为一个疗程，输注时间约 3~5 h。所有静脉穿刺的操作均由课题组工作年限 5 年以上的 2 名培训护士完成，穿刺部位均选择双上肢。所有患者给药结束后予以中药制剂进行干预。

A 组采用黄柏红花散湿敷注射静脉部位。黄柏红花散由黄柏 12 g、红花 3 g、制大黄 9 g、白芷 12 g、甘草 5 g 组成，由中药房将上述中药研磨成粉溶于热水中，调成浆糊状后用纱布包裹。静脉注射中药抗肿瘤制剂当天开始湿敷，注射前 20 min 静脉湿敷药物 15 min，静脉滴注药物结束后再湿敷 15 min，2 次/d，7 d 为 1 个疗程，药物湿敷温度应低于 42 ℃，以免烫伤。

B 组采用尤卓尔软膏(丁酸氢化可的松乳膏，10 g/支)外涂。静脉注射中药抗肿瘤制剂当天注射结束后涂抹尤卓尔药膏 1 次，涂抹范围为穿刺点上方静脉走向 5 cm，涂抹适量，按摩直至药膏吸收，2 次/d，共涂抹 7 d。

C 组采用尤卓尔软膏外涂联合黄柏红花散湿敷。静脉注射中药抗肿瘤制剂当天，注射前 20 min 静脉湿敷黄柏红花散 15 min，静脉滴注药物结束后湿敷黄柏红花散 15 min，每日湿敷 2 次，每次 15 min，湿敷结束后按静脉走向穿刺点上方 5 cm 范围涂适量尤卓尔药膏，共涂抹和湿敷 7 d。药物湿敷温度应低于 42 ℃，以免烫伤。

1.3 评价标准

静脉炎判定标准：采用美国静脉输液协会(INC)静脉炎分级标准^[6]进行评定。静脉炎共分为 5 级，0 级为无症状；1 级为输液部位发红；2 级为输液部位发红、水肿；3 级为输液部位发红、水肿，条索状静脉形成；4 级为输液部位发红、水肿，条索状静脉形成，有脓液渗出。 ≥ 1 级即被视为发生静脉炎。疼痛判定标准：采用数字疼痛评分法(NRS)评分^[7]评估疼痛程度。0 分为无痛；1~3 分为轻度疼痛，睡眠不受影响；>3~6 分为中度疼痛；>6~10 分为重度疼痛，不能入睡或痛醒；>10 分为剧痛。比较 3 组静脉炎发生率、疼痛程度及静脉炎发生的时点。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计处理和分析。分类变量采用频数和百分比进行描述，计数资料采用方差检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者静脉炎发生率比较

C 组静脉炎总发生率与 A 组和 B 组比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，但 A 组和 B 组静脉炎总发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组静脉炎发生情况比较[$n(\%)$]

组别	n	静脉炎分级			静脉炎总发生率/%
		0 级	1~2 级	3 级	
A 组	90	70(77.8)	18(20.0)	2(2.2)	22.2*
B 组	90	64(71.1)	21(23.3)	5(5.6)	28.9*
C 组	90	80(88.9)	10(11.1)	0	11.1

与 C 组比较，* $P < 0.05$ 。

2.2 3 组静脉炎发生时点比较

静脉注射过程中，A 组 20 例患者出现静脉炎，B 组 26 例，C 组 10 例。随着用药时间的推移，3 组发生静脉炎的时间均为用药 3 d 后，其中 A 组和 B 组第 4 天开始出现静脉炎，C 组第 5 天

开始出现静脉炎, C 组开始出现静脉炎的时间比 A 组和 B 组晚 1 d。见表 3。

2.3 3 组静脉炎疼痛程度比较

A 组和 B 组疼痛发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); C 组疼痛发生率与 A 组和 B 组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 3 组静脉炎发生时点比较[$n(\%)$]

组别	n	静脉炎发生时点						
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d
A 组	20	0	0	0	6(30.0)	8(40.0)	4(20.0)	2(10.0)
B 组	26	0	0	0	7(26.9)	10(38.5)	5(19.2)	4(15.4)
C 组	10	0	0	0	0	3(30.0)	3(30.0)	4(40.0)

表 4 3 组静脉炎疼痛程度比较[$n(\%)$]

组别	n	疼痛评分情况				疼痛发生率/%
		0 分	1 分	2 分	3 分	
A 组	90	75(83.3)	8(8.9)	5(5.6)	2(2.2)	16.7*
B 组	90	66(73.3)	10(11.1)	8(8.9)	6(6.7)	26.7*
C 组	90	87(96.7)	3(3.3)	0(0.00)	0(0.00)	3.3

与 C 组比较, * $P<0.05$ 。

3 讨 论

本研究中, 康莱特、参芪联合常用于治疗食管癌。康莱特 pH 值为 4.8 ~ 6.8, 渗透压为 350 mosmol/kg, 主要不良表现为皮疹、过敏反应、静脉炎、胸闷、胸痛、心悸、头晕较少见。研究^[8]显示, 康莱特能提高食管癌患者治疗效果, 有效减轻癌性疼痛, 缓解进食障碍。研究^[9]还发现, 康莱特能够提高患者的生活质量。参芪扶正注射液为一种较为常见的抗肿瘤中药制剂, 具有一定的抗肿瘤效果, 在临床中得到了广泛应用^[10], pH 值为 4.5 ~ 6.5, 渗透压为 280 ~ 320 mosmol/kg, 具有健脾益气的作用。但由于正常人体血浆 pH 值 7.35 ~ 7.45, 等渗压为 285 mosmol/kg, 因此临床上这 2 种抗肿瘤药物的渗透压高, 输液不溶性微粒大, 发生血管栓塞、静脉炎等不良反应的概率升高, 直接影响患者外周血管静脉炎的发生^[11]。此外, 抗肿瘤药物对血管的作用时间越长, pH 值过酸或过碱对静脉炎的发生率也会呈正相关。

中医学认为, 静脉炎以湿热蕴结、瘀血阻滞为病机。肝气郁结、肝失疏泄、脾失运化、湿热之邪易侵肝脾经, 留滞经脉后发病^[12]。因此临床治疗静脉炎多选择具有活血化瘀、清热解毒、行气止痛作用的药物。中医外治方法很多, 如中药外敷法、艾灸法、针刺法等^[13]。临床上经常将活血化瘀、清热解毒、止痛中药药物外敷以预防血栓性浅静

脉炎的发生^[14]。因此, 多数治疗周期为 7 d 的患者输注抗肿瘤药物应选择经外周静脉穿刺。简单的涂抹加湿敷法成为预防静脉炎的首选方式之一, 临床采用尤卓尔联合黄柏红花散外敷取得了较好效果, 明显降低了抗肿瘤药物相关静脉炎的发生率。

自制协定方黄柏红花散由黄柏、红花、制大黄、白芷、甘草组成。黄柏能清热解毒、燥湿泻火、消肿祛腐。小檗碱是黄柏的主要生物碱成分, 具有抑菌、抗炎等药理活性^[15]。红花味辛、温, 可活血通经、化瘀止痛^[16]。红花甘草散治疗注射引起的静脉炎效果显著。大黄与甘草配伍能够起到止痛、清热、解毒排脓的效果^[17]。白芷具有抗炎、镇痛、抗菌、抗肿瘤、舒张血管、抗过敏等多种药理作用^[18], 临床中多与其他药物配伍使用, 具有药理活性和极高的药用价值, 常用于各类炎症、溃疡病及皮肤疾病的治疗。甘草是中医临床各科中最常用的中药之一, 具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎、调节免疫等药理作用^[19]。本研究经过 1 年多的临床实践发现, 使用抗肿瘤中药制剂静滴的患者均未出现严重静脉炎, 可能与本研究纳入患者大多联合应用康莱特和参芪静脉用药有关^[20-21]。

本研究发现, 随着用药时间的推移, 3 组发生静脉炎的时间均为用药 3 d 后, 其中 A 组和 B 组第 4 天开始出现静脉炎, C 组第 5 天开始出现静脉炎, C 组开始出现静脉炎的时间比 A 组和 B 组晚 1 d。A 组和 B 组疼痛发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); C 组疼痛发生率与 A 组和 B 组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 证明联合用药的效果优于单一用药, 且具有较高的安全性。本研究表明, 黄柏红花散湿敷联合尤卓尔外涂能有效降低静脉炎发生率, 静脉炎发生时点也晚于单一湿敷和药膏外涂。同时, 联合用药能减轻患者发生静脉炎时的疼痛感, 利于患者配合医生治疗。

参考文献

[1] 黄少锋, 黄小忠, 黄月华. 我院常用中药注射液不合理应用分析[J]. 中国医药科学, 2020, 10(2): 66-69.

[2] 章宁静. 基于文献及真实世界数据的中医药治疗肿瘤分析研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.

[3] 杨静. 蓝萘甲素衍生物和青蒿素类似物的设计和抗肿瘤研究及 Synthesis-free PET 成像在肿瘤和棕色脂肪诊断中的应用[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.

[4] 任红, 汪立梅. 中药注射剂不良反应原因分析与护理策

略[J]. 中国实用护理杂志, 2019, 35(33): 2598-2601.

[5] 靳雪莹. 针刺配合中药湿敷治疗颜面再发性皮炎的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.

[6] GORSKI L A. The 2016 infusion therapy standards of practice[J]. Home Healthc, 2017, 35(1): 10-18.

[7] 郝玉玲, 李振云, 邓智建. 基于文献的康莱特注射液不良反应报告分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3): 128-132.

[8] 孙茂, 付希婧, 高鹏, 等. 康莱特注射液有效性、安全性及经济性评价研究[J]. 中国药物评价, 2013, 30(5): 313-320.

[9] LI J, LI H Z, ZHU G H, *et al.* Efficacy and safety of Kanglaite injection combined with first-line platinum-based chemotherapy in patients with advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis of 32 RCTs[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(4): 1518-1535.

[10] CHEN X, QI S, LI Z, *et al.* Shenqi fuzheng injection (SFI) enhances IFN- α inhibitory effect on hepatocellular carcinoma cells by reducing VEGF expression: validation by gene silencing technique[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 8084109.

[11] 朱姝, 黎贵湘, 兰霞. 高渗性药物致静脉炎的防治进展[J]. 护理与康复, 2012, 11(2): 135-137.

[12] 李佳瞳, 李国信. 中医药治疗血栓性浅静脉炎进展[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(9): 182-182, 封3.

[13] 付常庚, 樊炜静, 陈泽吉, 等. 中医外治法在血栓性浅静脉曲张防治中的应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(35): 3977-3981.

[14] 高杰, 张婷, 付晨菲, 等. 血栓性浅静脉炎中西医结合治疗概述[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(12): 3089-3092.

[15] 代琪, 胡宇, 雷蕾, 等. 黄柏炮制品的考证、化学成分和药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(10): 205-208.

[16] 瞿城. 丹参-红花药对配伍效应与物质基础研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.

[17] 曹玉洁. 大黄-甘草药对组方配伍效应与物质基础研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.

[18] 吉庆, 马宇衡, 张烨. 白芷的化学成分及药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2020, 22(6): 后插5-后插5, 后插10.

[19] 邓桃妹, 彭灿, 彭代银, 等. 甘草化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的探讨[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(23): 1-22.

[20] 王华, 李德明, 范义凤. 山莨菪碱凝胶防治输注康莱特所致静脉炎的临床研究[J]. 中国实用护理杂志, 2010, 26(20): 9-11.

[21] 王冬旭, 全吉钟, 冯燕, 等. 参芪扶正注射液联合醋酸甲地孕酮改善晚期肺癌患者生存质量疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2013(S3): 224-225.

(本文编辑: 周冬梅)

(上接第 101 面)

[19] 史茜. 健脾化痰解毒方联合 FOLFOX 方案治疗晚期胃癌的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.

[20] 陶肖馨. 健脾化痰方联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.

[21] 王瑞平, 徐佳丽, 薛刚, 等. 健脾化痰方对胃癌细胞 SGC-7901 凋亡相关基因表达的影响[J]. 四川中医, 2014, 32(1): 73-76.

[22] 滕钰浩, 唐晓龙, 凌博凡, 等. 健脾化痰方对胃癌 MGC-803 细胞侵袭转移相关基因表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1866-1868.

[23] 滕钰浩, 凌博凡, 朱云涛, 等. 健脾化痰方对裸鼠 RECK、STAT3 等侵袭转移相关基因的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2622-2624.

[24] 霍苏, 崔鹤蓉, 田学浩, 等. 丹参抑制血小板聚集成分的构效关系及协同作用[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(1): 95-100.

[25] 周曙光, 韦洁, 廖欣, 等. 基于网络药理学探讨莪术抗血栓作用机制[J]. 中成药, 2020, 42(4): 1062-1065.

[26] 宋卓. 扶正解毒方对荷瘤小鼠肺瘤相关巨噬细胞介导下血管重塑的调控研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.

[27] 贾程辉. 扶正解毒方对移植性前胃癌小鼠术后复发模型肿瘤相关巨噬细胞的调控作用研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

[28] 黎金华, 田菲, 邱崇笙, 等. 扶正散结方调控 Lewis 肺癌小鼠 TAMs 免疫重塑作用的相关研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1161-1165.

[29] HISADA Y, MACKMAN N. Tissue factor and cancer: regulation, tumor growth, and metastasis[J]. Semin Thromb Hemostasis, 2019, 45(4): 385-395.

[30] 刘浩. 结直肠癌中 TF 与 VEGF 的表达及相关性研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2009.

[31] 王学兰, 王红阳. 肺血栓栓塞患者血清中 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、ET-1 的表达及临床意义[J]. 河北联合大学学报: 医学版, 2014, 16(2): 154-156.

[32] 李兴国. Rac1/NF- κ B/IL-1 β 在 DVT 形成中表达变化的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2012.

[33] OLIVEIRA S H, CANETTI C, RIBEIRO R A, *et al.* Neutrophil migration induced by IL-1 β depends upon LTB $_4$ released by macrophages and upon TNF- α and IL-1 β released by mast cells[J]. Inflammation, 2008, 31(1): 36-46.

[34] SHIRINSKY I, POLOVNIKOVA O, KALINOVSKAYA N, *et al.* The effects of fenofibrate on inflammation and cardiovascular markers in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study[J]. Rheumatol Int, 2013, 33(12): 3045-3048.

(本文编辑: 梁琥)