

复春散与重组人表皮生长因子治疗慢性皮肤溃疡疗效对比

杨小强, 许晓光, 汪 洋, 武智强, 季慧萍, 王晓玲

(云南省大理大学第一附属医院烧伤整形科, 云南 大理 671000)

【摘要】 目的 观察对比中药复春散与重组人表皮生长因子治疗慢性皮肤溃疡的临床疗效。**方法** 选择2016年1月至2020年10月大理大学第一附属医院烧伤整形科收治的住院患者, 创面治疗时间都在1个月以上, 经过反复换药及多次治疗而不愈合者。将符合纳入标准的患者按治疗方法分成两组, 治疗组80例, 采用复春散外用; 对照组82例, 采用重组人表皮生长因子外用。分别予以局部换药, 隔天1次, 四周为一疗程。分别记录比较两组患者就诊当时、治疗一周、治疗两周、治疗三周、治疗四周皮肤溃疡的面积大小、新生肉芽组织情况、创面分泌物及痊愈时间。**结果** 复春散治疗后患者创面愈合时间较重组人表皮生长因子治疗愈合时间明显缩短、同期分泌物明显减少、无明显瘢痕增生, 极大程度减轻了患者的痛苦。**结论** 在慢性皮肤溃疡的治疗, 应用复春散较重组人表皮生长因子更能促进肉芽组织快速生长、促进创面的愈合、缩短愈合时间、减少患者在患病过程中的痛苦, 值得推广。

【关键词】 慢性皮肤溃疡; 复春散; 重组人表皮生长因子; 疗效; 对比

中图分类号: R6.05; R632.1 **文献标志码:** B **doi:** 10.3969/j.issn.1002-1310.2021.04.026

慢性皮肤溃疡(Chronic Skin Ulcer)也称为慢性创口、难愈性创面, 是指任何未能按照正常创面愈合进程有序的在预期时间内达到解剖或功能愈合的伤口。临床上多指各种原因形成的创面, 接受超过1个月的治疗未能愈合, 也无愈合倾向者, 其中对“1个月”的限定并非完全绝对, 它有赖于伤口大小、病因、个体一般健康状况等多种因素, 因此不能以简单的时间限定加以划分。现阶段在临床上治疗慢性难愈性创面的方法有很多, 并没有形成统一而固定的方法, 主要包括保守治疗和手术治疗两种方法。现将保守治疗中的两种方法对慢性皮肤溃疡的疗效进行对比分析, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 整群抽取2016年1月至2020年10月大理大学第一附属医院收治的老年性慢性皮肤溃疡患者, 按照纳入标准和排除标准最终有162例患者入选。采用随机数字表将162位患者随机分成治疗组及对照组, 治疗组80例, 对照组82例。

1.2 纳入与排除标准 **纳入标准:** ①皮肤缺损或伴有感染, 无法一期缝合; ②无法一期手术或拒绝手术或手术失败; ③创面无骨骼、肌腱外露或外露少, 外露面积小于创面面积5%; ④患者及家属同意并积极配合治疗; ⑤患者及家属签署知情同意书, 积极配合并完善必要检查。**排除标准:** ①皮肤无明显缺损; ②创面基础条件可或无感染可一期缝合; ③创面基础条件可或无感染可行植皮术或皮瓣修复术修复创面; ④创面有骨骼、肌腱外露, 外露面积大于创面面积5%; ⑤患者自身患有严重基础疾病不能配合参与治疗者; ⑥患者及家属不认可或拒绝治疗方案者。

1.3 治疗方法 两组患者均每日外用药物1次、敷料每日更换1次, 4周为一个疗程。治疗组予以昌源复春散(1号): 黄连、冰片、乳香、没药、海螵蛸、元胡、蛇床子、人参、熟粉等[通化昌源医药科技有限

公司, 卫生许可证号: 吉卫消证字[2007]第0040号, 1g×5瓶/盒]。对照组予以重组人表皮生长因子凝胶(酵母): [林华诺威基因药业有限公司; 批准文号: 国药准字S20020112; 规格: 10万IU(200ug)/20g/支]。本品为外用重组人表皮生长因子(rhEGF)。可促进人体皮肤创面组织修复过程中的DNA、RNA和羟脯氨酸的合成, 加速创面肉芽组织的生成和上皮细胞的增殖, 从而缩短创面愈合的时间。

1.4 观察指标 比较两组患者的一般指标及溃疡局部指标。一般指标包括两组患者的病程、引起慢性创面的诱因、既往史、过敏史等。溃疡局部指标: ①创面面积: 分别记录就诊时、治疗1周、治疗2周、治疗3周、治疗4周创面面积。采用数字化面积测量法测量创面面积。0分: 无; 2分: 面积≤4cm²; 4分: 4cm²<面积≤16cm²; 6分: 面积>16cm²。②创面分泌物: 观察分泌物渗透无菌纱布的层数, 于治疗前, 治疗1周、2周、3周、4周分别记录1次。0分: 极少量, 渗透纱布层数<2层; 2分: 少量, 渗透纱布层数≥2层, 且<4层; 4分: 中等量, 渗透纱布层数≥4层, 且<6层; 6分: 量多, 渗透纱布层数≥6层。③新生肉芽组织: 肉眼测量肉芽组织生长情况, 于治疗前, 治疗1周、2周、3周、4周分别记录1次。0分: 生长迅速, 创面被肉芽组织覆盖面积≥3/4或完全愈合; 2分: 生长较快, 创面被肉芽组织覆盖面积≥1/2, 且<3/4; 4分: 生长缓慢, 创面被肉芽组织覆盖面积≥1/4, 且<1/2; 6分: 无生长, 创面被肉芽组织覆盖面积<1/4或未见肉芽组织。创面愈合率=(开始时创面面积-结束时创面面积)÷开始时创面面积×100%。

评价方法: 参照国家中医药管理局2012年发布的中医药行业标准《中医病症诊断疗效标准》^[3]制定。痊愈: 溃疡完全愈合; 显效: 溃疡面积明显缩

小,愈合面积 $\geq 75\%$;有效:溃疡面积缩小,愈合率 $< 75\%$,且 $\geq 25\%$;无效:溃疡面积缩小,愈合率小于 25% 或溃疡面积扩大。总有效率=(愈合例数+显效例数+有效例数) $\div$ 总例数 $\times 100\%$;显效率=(愈合例数+显效例数) $\div$ 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件处理试验数据,计量资料不服从正态分布用M(P25,P75)描述,组间比较采用两独立样本秩和检验。 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 愈合面积 就诊时复春散组与对照组患者的创面面积无差异,在第1、2、3、4周时复春散组患者的创面面积均较对照组小,差异均具有统计学意义。复春散对于创面面积的愈合效果优于对照组,复春散组患者创面愈合速度高于对照组,详见表1、图1。

表1 复春散组与对照组愈合面积的比较[M(P25,P75)]

时间	复春散组 (n=65)	对照组 (n=65)	Z	P
就诊时	12.00(6.00,33.00)	12.00(6.00,56.00)	-0.579	0.563
第1周	5.32(1.53,22.72)	9.02(3.00,44.18)	-1.802	0.072
第2周	1.36(0.11,14.12)	5.76(1.24,34.95)	-3.045	0.002*
第3周	0.12(0.00,5.92)	3.22(0.47,26.05)	-3.800	0.001*
第4周	0.00(0.00,0.98)	1.20(0.06,18.83)	-4.326	0.001*

注:* $P < 0.05$,差异有统计学意义。

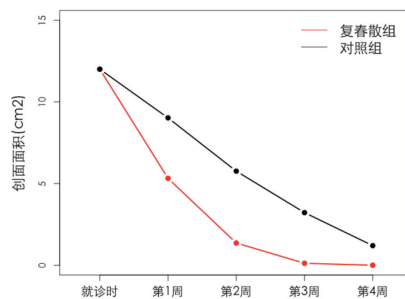


图1 复春散组与对照组愈合面积情况

2.2 新生肉芽 就诊时复春散组与对照组患者的新生肉芽组织评分无差异,在第1、2、3、4周时复春散组患者的新生肉芽组织评分均较对照组小,差异均具有统计学意义。复春散对于新生肉芽组织的愈合效果优于对照组,复春散组患者新生肉芽组织评分降低速度高于对照组。详见表2、图2。

表2 复春散组与对照组新生肉芽组织评分的比较[M(P25,P75)]

变量	复春散组 (n=65)	对照组 (n=65)	Z	P
就诊时	6.00(6.00,6.00)	6.00(6.00,6.00)	-1.000	0.317
第1周	4.00(2.00,4.00)	6.00(4.00,6.00)	-6.784	0.001*
第2周	2.00(0.00,4.00)	4.00(4.00,6.00)	-5.562	0.001*
第3周	2.00(0.00,2.00)	4.00(2.00,4.00)	-4.848	0.001*
第4周	0.00(0.00,0.00)	2.00(0.00,4.00)	-5.747	0.001*

注:* $P < 0.05$,差异有统计学意义。

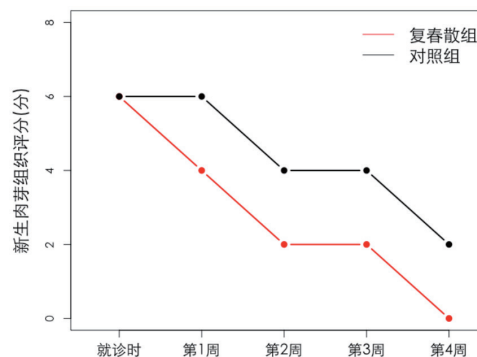


图2 不同随访时间上新生肉芽组织评分的比较

2.3 创面分泌物 在就诊时,第1、2、3、4周时复春散组患者的创面分泌物评分均较对照组小,差异均具有统计学意义。复春散组与对照组患者创面分泌物评分下降速度无差异。复春散组的整体创面分泌物评分较对照组低,与基线时的组间差异相关,见表3、图3。

表3 复春散组与对照组创面分泌物情况的比较[M(P25,P75)]

变量	复春散组 (n=65)	对照组 (n=65)	Z	P
就诊时	4.00(4.00,6.00)	6.00(4.00,6.00)	-2.309	0.021*
第1周	2.00(2.00,4.00)	4.00(4.00,6.00)	-4.896	0.001*
第2周	2.00(0.00,4.00)	4.00(2.00,4.00)	-4.612	0.001*
第3周	0.00(0.00,2.00)	2.00(0.00,4.00)	-3.977	0.001*
第4周	0.00(0.00,0.00)	2.00(0.00,4.00)	-5.318	0.001*

注:* $P < 0.05$,差异有统计学意义。

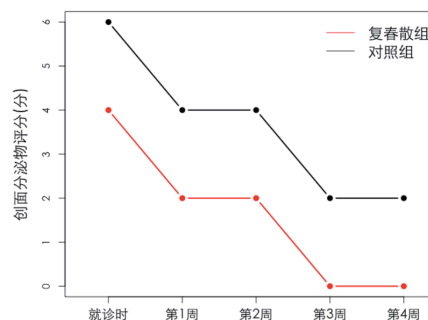


图3 不同随访时间上创面分泌物评分的比较

2.4 愈合时间 复春散组的愈合时间(26.43 $\pm$ 13.27)d,较对照组(43.11 $\pm$ 19.97)d短,差异具有统计学意义($t=-5.612$, $P < 0.001$),见图4。

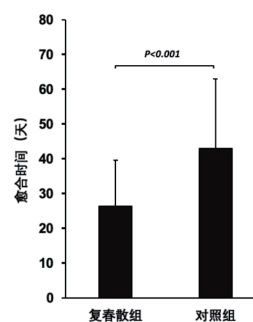


图4 复春散与对照组愈合时间的比较

3 讨论

慢性创面亦称为皮肤溃疡或者难愈性创面,是指各种原因导致创面不能按照人体正常的愈合过程在预期的时间内愈合的创面,病程迁延不愈达1月以上即为慢性创面,通常其周围皮肤萎缩变硬,伴有明显色素沉着。其中对“1个月”的限定并非完全绝对,它往往有赖于创口面积大小、致病病因、患者个体一般健康状况等多种因素^[1],因此不能以简单的时间段限定加以划分。双下肢通常是慢性溃疡好发部位,以血供比较差的小腿中下1/3处更为显著,创口一旦形成往往迁延不愈,形成慢性难愈性皮肤溃疡^[2]。形成溃疡的病因千变万化,主要有静脉功能不全、周围血管性疾病、全身性疾病、外伤瘢痕和感染等。而影响伤口愈合的因素更是复杂多样,既有全身性的,也有局部的因素^[3]。原发性疾病是引起慢性难愈性皮肤溃疡的主要原因,病程迁延,创面经久不愈,慢性难愈性皮肤溃疡多发生在我国中老年人中,很大程度上难以自行治愈,而且即使愈合后很容易复发,极大地加重了医疗负担^[4],不仅会给患者带来极大的痛苦,而且会给患者家庭造成沉重经济负担。

重组人表皮生长因子凝胶(rhEGF),大量研究表明,EGF有广泛的生物学功能,尤其对创面愈合有促进作用^[5],EGF可促进透明质酸、纤维连接蛋白和羟脯氨酸等细胞外基质的合成,并能通过增加其他内源性生长因子如转化生长因子,血小板衍生生长因子等的含量或活性而发挥作用。有学者研究发现在rhEGF治疗的创面中出现了干细胞岛现象,提示EGF可能会诱发成熟的表皮细胞逆分化为表皮干细胞^[6]。研究表明,rhEGF对外胚层和内胚层来源的细胞均具有很强的促分裂作用,它能促进表皮细胞分化、增殖、分泌和移行,对各种靶细胞有增强作用^[7]。创面在修复过程中,创面局部内源性EGF及其受体均有不同程度、不同规律的高表达,但组织中的EGF含量普遍较低,难以满足细胞增殖和肉芽组织发育的最大需求,因此采用rhEGF补充内源性的EGF不足,对于启动和调控细胞的增殖、加速创面修复都具有重要临床意义。

研究表明,利用rhEGF治疗体表慢性溃疡可促使创缘表皮细胞增殖并移行到肉芽组织表面,进而覆盖创面,减少伤口的感染机会,加快创面愈合速度,抑制肉芽组织的过度生长,减轻瘢痕组织形成,提高同期治愈率及缩短治愈时间,是临床上治疗体表慢性溃疡的有效药物^[8]。

研究表明有多种中草药药物在抗感染、收敛成痂、促进上皮生长、减少瘢痕组织增生等方面效果明显^[9]。复春散1号主要成分有黄连、黄柏、黄芩、没药、冰片、鱼腥草等,具有清热解毒、活血化瘀、消肿止痛、杀菌消炎、去腐生肌、改善局部血液循环、促进肉芽组织生长等功能,在创面治疗上取得了良好的临床效果^[10-12]。

其中黄连、黄柏、大黄具有抗菌和抑菌作用。有研究表明黄连对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和肠球菌均有较强的抑菌作用^[13];大黄有利于创面快速形成质膜,起到保护创面防止感染作用^[14];乳香、没药、冰片、血竭、元胡等具有行气活血、止痛消肿、清热解毒、收敛止血、防腐生肌的功效。李丹等^[15]研究发现血竭乙酸乙酯提取物可显著促进角质形成细胞增殖,提示血竭可能具有促进创面愈合中再上皮化的作用。另有研究表明复春散能够抑制创面细菌感染,缩短创面愈合过程,减少疤痕增生^[16]。

本研究中,实验组给予复春散治疗,对照组给予重组人表皮生长因子凝胶治疗,经过短期随访观察,结果显示,实验组各时间点治愈率均高于对照组;实验组创面愈合时间均少于对照组。实验组疤痕增生情况均少于对比组,实验组满意度高于对比组,说明复春散治疗后,创面愈合率明显提高,愈合时间缩短,且更有利于创面恢复。但本实验存在一定瑕疵,例如:①本研究由于条件有限,未做多中心研究;也未能结合动物实验对本方的疗效、机理、安全性进一步的研究;②观察创面体征积分评定带有一定主观因素,期望权威的积分量化指标;同时本研究应观察更多客观指标如:病理切片、相关实验室检查等;③由于客观因素限制,无法保证换药过程中手法、步骤及药物浓度的微小差异是否影响结果;④本研究对照组药物没有抗感染功效,研究得出复春散改善创面细菌感染的结论不够科学性,期望以后研究设立空白对照组或加入抗生素的药物,再次验证其抗感染的作用;⑤本研究因人员有限及研究方法等问题,无法实现双盲法。

综上所述,对于慢性难愈性创面采用复春散的疗效明显好于重组人表皮生长因子凝胶,使患者住院时间明显缩短,同期分泌物减少,同期创面面积较小及肉芽组织的生长快,提高了患者的生活质量,同时还可以用于部分合并多种基础疾病、不耐受或不愿接受取皮植皮或皮瓣手术的患者的治疗。

参考文献:

- [1] Eliot N, Mostow M D, MPH. Diagnosis and classification of chronic wounds[J]. Clin Dermatol, 1994, 12(1): 3-9.
- [2] Pertusi G, Tiberio R, Graziola F, et al. Selective release of cytokines, chemokines, and growth factors by minced skin in vitro supports the effectiveness of autologous minced micrografts technique for chronic ulcer repair[J]. Wound Repair Regen, 2012, 20(2): 178-184.
- [3] Fonder M A, Lazarus G S, Cowan D A, et al. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 58(2): 185-206.
- [4] 徐海. 老年患者皮肤慢性溃疡临床治疗研究[J]. 中国药物经济学, 2013, 2(S2): 363-364.
- [5] 黎洪棉, 梁自乾, 蒙诚跃, 等. 重组人表皮生长因子对4种创面的疗效[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(11): 1048-1050.

三仁汤联合甘草酸苷片治疗脂溢性脱发(湿热型)临床观察

徐应吉¹, 郭奕好^{1, 2*}, 杨登科^{1, 2}

(1. 昆明市中医医院, 云南 昆明 650000; 2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210000)

【摘要】 目的 文章记录观察了三仁汤在治疗脂溢性脱发(湿热型)方面的临床疗效,旨在为脂溢性脱发的防治拓展思路、提供有参考意义的治疗方案。**方法** 将160例纳入观察的脂溢性脱发(湿热型)患者随机分成两组,治疗组予以三仁汤联合复方甘草酸苷片(美能)口服,对照组单用复方甘草酸苷片(美能)口服,均以12周为1个疗程,2个疗程后评判疗效。于治疗前、治疗12周及治疗24周后观察患者毛发微环境的改变(瘙痒、油腻、头屑)及毛发质量(脱发情况、生发情况)从而评价三仁汤的临床疗效,并且观察两组的不良反应和安全性。**结果** 本次研究共160人,其中治疗组80人,对照组80人,年龄、性别比较无明显差异($P > 0.05$),两组在毛发微环境(头屑、瘙痒、油腻)及毛发质量(脱发情况、生发情况)治疗前均无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,治疗组患者在毛发微环境(头屑、瘙痒、油腻)及毛发质量(脱发情况、生发情况)的改善显著优于对照组,且治疗组临床总有效率显著高于对照组,差异均有统计学意义。**结论** 三仁汤联合复方甘草酸苷片治疗脂溢性脱发患者(湿热型)临床疗效优于单用复方甘草酸苷片,可以更有效地改善患者的毛发微环境和质量,提高临床疗效,值得临床推广。

【关键词】 三仁汤;脂溢性脱发;湿热型;疗效

中图分类号: R4/78; R758.71 文献标志码: B doi: 10.3969/j.issn.1002-1310.2021.04.027

脂溢性脱发又称为雄激素性脱发^[1],是发生在青春期或青春期后的毛发进行性减少的疾病,脱发与雄激素水平过高、微量元素变化及遗传因素有关。临床表现男女症状各异,前者表现为前额发际线后移或(伴)头顶毛发进行性减少和变细,后者表现为头顶头发进行性减少或变细,常伴有头皮油腻、瘙痒、头屑增多、头皮丘疹等症状。口服非那雄胺片(男性)或螺内酯片(女性)联合米诺地尔外用是主要的治疗方法,但见效慢,疗程长,停药后易于复发。笔者应用三仁汤加减联合复方甘草酸苷片治疗湿热型脂溢性脱发,获得较好疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取昆明市中医医院皮肤科门诊2018年5月至2021年3月脂溢性脱发患者160例为研究对象。随机分为两组,治疗组与对照组各80例。治疗组男48例,女32例,年龄(16~40)岁,平均年龄(28 ± 2.098)岁,病程2个月~4年,平均病程24

个月;对照组男50例,女30例,年龄(16~40)岁,平均年龄(28 ± 2.668)岁,病程2个月~5年,平均病程30个月。两组病例在年龄、性别、病程和病情严重程度等资料比较上均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:①根据《皮肤性病学》^[2]及《中医皮肤病诊疗指南》^[3]所制定的诊断标准:患者毛发脱落、细软,头皮油腻、光亮,头屑满布,时有纳呆便溏,小便黄,舌红苔腻,脉滑数;②年龄(6~40)岁,男女不限;③符合西医诊断标准及中医辨证分型为脂溢性脱发(湿热型),符合BASP分型轻中度;④患者治疗前1个月没有服用或者外用过其他相关治疗脱发产品;⑤患者愿意接受相关治疗且签署相关同意书。

排除标准:①永久性脱发患者;②其他原因造成的脱发如斑秃、药物性脱发等;③对本研究药物过敏者;④合并其他系统性疾病者;⑤患者治疗前一

(上接第529页)

- [6] 付小兵,孙晓庆,孙同柱,等.表皮细胞生长因子治疗创面出现的干细胞岛现象[J].中华医学杂志,2001,81(12):733-736.
- [7] 王晓蕙,金伟华,陈华,等.[J].中国新药杂志,2003,12(12):1050-1051.
- [8] 史振玉.重组人表皮生长因子在体表慢性溃疡治疗中的作用[J].中国现代医生,2012,50(5):143-144.
- [9] 徐宝华,杨晓静,朱云,等.中药复春散2号抑制兔耳增生性瘢痕的实验研究[J].中华损伤与修复杂志,2018,13(6):462-464.
- [10] 陶飞雪,任义琴.复春散1号治疗压疮的临床观察[J].药物与临床,2008,5(11):87-88.
- [11] 张文光,李艳秋,程明.磺胺嘧啶软膏、复春散1号治疗压疮创面

疗效观察[J].吉林医学,2008,29(9):758-759.

- [12] 屠海霞,贺立新,曹玉珏.复春散工号治疗头面部深度烧伤40例效果观察[J].感染、炎症、修复,2014,6(2):91-93.
- [13] 李仲兴,王秀华,赵建宏,等.应用M-H琼脂进行黄连对252株临床菌株的体外抗菌活性研究[J].中草药,2001,32(4):337-339.
- [14] 黎鳌.黎鳌烧伤学[M].上海:上海科学技术出版社,2001:814-815.
- [15] 李丹,郭树忠,王胜春,等.血竭提取物对角质形成细胞增殖的影响[J].中国美容医学,2005,14(3):18-20.
- [16] 汪锦伦,张涛,朱家源,等.复春散在大面积烧伤患者中的临床应用1广州医学院学报,2008,36(2):44-46.