

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.15.011

康复新液治疗慢性皮肤溃疡多中心 随机对照临床研究

陈明岭¹, 耿福能^{2*}, 沈咏梅², 张春雷³, 阚华发⁴, 郭伟光⁵, 余倩颖¹

(1. 成都中医药大学附属医院, 四川省成都市金牛区十二桥路 39 号, 610072; 2. 药用美洲大蠊四川省重点实验室; 3. 北京大学第三医院; 4. 上海中医药大学附属龙华医院; 5. 黑龙江中医药大学附属第二医院)

摘要 目的 探讨康复新液治疗慢性皮肤溃疡的临床疗效及安全性。方法 将 176 例慢性皮肤溃疡患者随机分为康复新液外用组 59 例, 康复新液内服 + 外用组 59 例, 贝复济外用组 58 例。各组均常规清创, 康复新液或贝复济采用湿敷或外喷, 然后无菌纱布包扎, 均每日更换敷料 1 次。康复新液内服 + 外用组同时口服康复新液每次 10 ml, 每日 3 次。各组共治疗 4 周。治疗前后观察皮损面积和溃疡深度, 进行溃疡色泽、分泌物、新生肉芽组织评分, 并判定临床疗效, 观察不良反应。结果 各组治疗后皮损面积、溃疡深度、色泽积分、分泌物积分均较本组治疗前明显下降, 新生肉芽组织积分较本组治疗前明显升高 ($P < 0.05$); 治疗后康复新液内服 + 外用组皮损面积、色泽积分较康复新液外用组、贝复济外用组明显下降 ($P < 0.05$)。康复新液外用组、康复新液内服 + 外用组、贝复济外用组临床疗效总有效率分别为 94.83%、96.61%、92.98%, 各组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗过程中各组患者均未见疼痛、瘙痒、过敏等不良事件。结论 康复新液内服联合外用治疗慢性皮肤溃疡临床疗效肯定, 在缩小皮损面积和改善色泽方面优于单纯外用, 且无明显不良反应。

关键词 慢性皮肤溃疡; 康复新液; 肉芽组织; 重组牛碱性成纤维细胞生长因子; 随机对照试验

慢性皮肤溃疡病因复杂, 形式多样, 如静脉曲张性溃疡、动脉闭塞硬化性溃疡、糖尿病性溃疡、放射性溃疡、烧伤后溃疡、压力性溃疡、手术后愈合不良溃疡等^[1]。慢性皮肤溃疡是中医常见病、多发病, 容易迁延不愈, 可影响患者生活质量, 严重者甚至面临截肢风险。而传统的治疗方法为伤口换药或清创手术, 只能清除局部感染灶的坏死组织, 却无法解决难治愈伤口的其他问题。本研究选用康复新液为治疗药物, 以成都中医药大学附属医院、北京大学第三医院、上海中医药大学附属龙华医院、黑龙江中医药大学附属第二医院为病例采集中心, 观察其对慢性皮肤溃疡的疗效与安全性, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

中医诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[2]制定: 1) 有外伤或感染、长期卧床、糖尿

病、下肢静脉曲张、电离辐射、带状疱疹、皮肤及黏膜激光治疗术后病史; 2) 溃疡圆形或不规则, 大小不等, 边缘呈斜坡状或变厚高起, 疮口下陷, 脓液稀少或腥秽恶臭, 肉芽灰白或暗红, 周围皮肤黯黑, 板滞木硬, 很难愈合或愈合后极易复发; 3) 病程在 1 个月以上。

1.2 纳入标准

1) 符合上述慢性皮肤溃疡诊断标准; 2) 年龄 18 ~ 80 岁; 3) 自愿签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 结核性溃疡、癌性溃疡及合并其他影响生存的严重疾病者; 2) 精神病患者; 3) 妊娠或哺乳期妇女。

1.4 脱落标准

1) 依从性差, 影响结果判定或无法判断疗效者; 2) 因各种原因疗程未结束退出治疗者; 3) 资料不全者。

1.5 一般资料

病例来源于 2011 年 7 月至 2014 年 12 月就诊

* 通讯作者: godc2@126.com, 13880207945

于成都中医药大学附属医院、北京大学第三医院、上海中医药大学附属龙华医院、黑龙江中医药大学附属第二医院门诊及住院患者, 共计 176 例, 其中动脉硬化闭塞症 20 例, 糖尿病 49 例, 静脉曲张 28 例, 下肢静脉炎 12 例, 外伤 37 例, 其他 30 例。本研究采用随机对照设计, 并对结局评价者施盲。采用随机数字表法分为康复新液外用组 59 例, 其中女 30 例, 男 29 例; 年龄 21 ~ 80 岁, 平均 (61.9 ± 12.4) 岁; 病程 2 个月 ~ 32 年, 平均 (496.11 ± 242.12) 天。康复新液内服 + 外用组 59 例, 其中女 28 例, 男 31 例; 年龄 20 ~ 79 岁, 平均 (59.7 ± 14.6) 岁; 病程 2.5 个月 ~ 31 年, 平均 (499.55 ± 276.71) 天。贝复济外用组 58 例, 其中女 27 例, 男性 31 例; 年龄 19 ~ 80 岁, 平均 (59.6 ± 13.9) 岁; 病程 2 个月 ~ 29 年, 平均病程 (489.77 ± 251.21) 天。各组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

基础治疗: 根据患者原发病进行对症治疗及相关护理。糖尿病患者给予降糖药控制血糖; 根据细菌、真菌培养和检查结果给予全身抗感染治疗; 溃疡局部常规清创, 如需要手术者给予外科手术。同时注意患者营养支持, 改善血液循环等。

康复新液外用组给予康复新液 (每瓶 100 ml, 好医生攀西药业有限责任公司, 批号 170318) 外用。康复新液内服 + 外用组给予康复新液外用, 同时口服康复新液每次 10 ml, 每日 3 次。贝复济外用组给予贝复济 (外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子, 每瓶 35000 IU, 珠海亿胜生物制药有限公司, 批号 161220) 外用。各组均常规清创后, 用干棉球拭干, 康复新液或贝复济采用湿敷或外喷, 然后无菌纱布包扎, 均每日更换敷料 1 次, 共治疗 4 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 皮损面积与溃疡深度 用圆规于治疗前后分别测量 1 次, 以平均长度与平均宽度来计算溃疡面积的大小, 同时测量溃疡深度。

2.2.2 溃疡色泽积分^[3] 肉眼观察溃疡面色泽, 治疗前后分别记录 1 次。0 分: 红润; 2 分: 暗红; 4 分: 灰白; 6 分: 紫黑。

2.2.3 溃疡分泌物积分^[3] 观察分泌物的多少及气味, 于治疗前后分别记录 1 次。0 分: 无; 2 分: 少量, 略带腥味; 4 分: 中等量, 腥味明显; 6 分: 量多, 腥秽臭。

2.2.4 新生肉芽组织积分^[3] 肉眼观察肉芽组织生长情况, 于治疗前后分别记录 1 次。0 分: 无生长; 2 分: 生长缓慢; 4 分: 生长较快; 6 分: 生长迅速。

2.2.5 安全性 观察患者治疗期间出现疼痛、瘙痒、过敏等不良事件发生情况。

2.3 疗效评定标准

参照《中医病证诊断疗效标准》^[4] 制定, 1) 痊愈: 溃疡面完全愈合; 2) 显效: 溃疡面缩小 $\geq 70\%$; 3) 好转: 溃疡面缩小 $\geq 30\%$ 但 $< 70\%$; 4) 无效: 溃疡面缩小 $< 30\%$, 或根本无缩小, 或有扩大趋势。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 好转) / 总例数 $\times 100\%$ 。对可追踪的患者进行疗效追踪, 因本病易出现反复, 对可追踪的患者同时考察其预后情况。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后比较采用配对 t 检验, 多组比较采用 Two-way 方差分析。等级资料采用例数和百分比表示, 采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

康复新液外用组和贝复济外用组中因不能坚持用药各脱落 1 例, 最后康复新液外用组完成 58 例, 康复新液内服 + 外用组完成 59 例, 贝复济外用组完成 57 例。

3.1 各组患者溃疡皮损面积和溃疡深度比较

表 1 示, 各组治疗前皮损面积、溃疡深度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组治疗后皮损面积及溃疡深度较治疗前均有明显下降 ($P < 0.05$)。康复新液内服 + 外用组皮损面积较贝复济外用组及康复新液外用组均明显降低 ($P < 0.05$), 康复新液外用组与贝复济外用组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组治疗后溃疡深度比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组慢性皮肤溃疡患者治疗前后皮损面积和溃疡深度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	皮损面积 (cm^2)	溃疡深度 (cm)
康复新液外用组	治疗前	58	38.90 $\pm$ 114.25	0.723 $\pm$ 0.737
	治疗后	58	11.51 $\pm$ 43.07 ^{*△}	0.278 $\pm$ 0.496 [*]
康复新液内服 + 外用组	治疗前	59	41.60 $\pm$ 103.53	0.817 $\pm$ 0.752
	治疗后	59	7.93 $\pm$ 50.70 [*]	0.253 $\pm$ 0.431 [*]
贝复济外用组	治疗前	57	36.81 $\pm$ 102.80	0.694 $\pm$ 0.678
	治疗后	57	11.14 $\pm$ 46.25 ^{*△}	0.261 $\pm$ 0.485 [*]

注: 与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$; 与康复新液内服 + 外用组治疗后比较, $^{\Delta} P < 0.05$

表 2 各组慢性皮肤溃疡患者治疗前后溃疡色泽、分泌物、新生肉芽组织积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	色泽积分	分泌物积分	新生肉芽组织积分
康复新液外用组	治疗前	58	2.54 ± 1.556	2.30 ± 1.539	1.36 ± 1.558
	治疗后	58	0.57 ± 0.910 ^{*△}	0.45 ± 0.942 [*]	3.54 ± 1.677 [*]
康复新液内服 + 外用组	治疗前	59	3.15 ± 1.826	2.51 ± 1.679	1.23 ± 1.453
	治疗后	59	0.23 ± 0.874 [*]	0.42 ± 0.926 [*]	3.47 ± 1.719 [*]
贝复济外用组	治疗前	57	2.63 ± 1.550	2.68 ± 1.561	1.37 ± 1.324
	治疗后	57	0.63 ± 0.942 ^{*△}	0.68 ± 1.068 [*]	3.21 ± 1.680 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与康复新液内服 + 外用组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 各组慢性皮肤溃疡患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	好转	无效	总有效率
康复新液外用组	58	27 (46.55)	21 (36.21)	7 (25.00)	3 (5.17)	55 (94.83)
康复新液内服 + 外用组	59	29 (49.15)	20 (33.90)	8 (13.56)	2 (3.39)	57 (96.61)
贝复济外用组	57	25 (43.86)	23 (40.35)	5 (8.77)	4 (7.02)	53 (92.98)

3.2 各组患者治疗前后溃疡色泽、分泌物及新生肉芽组织积分比较

表 2 示, 各组患者治疗前溃疡色泽积分、分泌物积分、新生肉芽组织积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组治疗后溃疡色泽积分、分泌物积分较治疗前明显降低, 新生肉芽组织积分明显升高 ($P < 0.05$)。康复新液内服 + 外用组治疗后色泽积分明显低于康复新液外用组及贝复济外用组 ($P < 0.05$)。各组治疗后分泌物积分、新生肉芽组织积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 各组患者临床疗效比较

表 3 示, 各组患者临床痊愈率、显效率、好转率、无效率、总有效率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.4 安全性结果

各组患者均未见疼痛、瘙痒、过敏等不良事件。

4 讨论

慢性皮肤溃疡又称难治性溃疡, 中医学认为, “毒、腐、瘀、虚” 是其形成的基本病机^[9]。我们认为, 慢性皮肤溃疡 “虚” “瘀” 二者互为因果, 气虚加重血瘀; 瘀血阻碍气血运行, 久而正气不复, 疮面失养, 新肌不生, 溃疡迁延不愈。中医学对慢性皮肤溃疡的认识与治疗历史悠久, 提出了 “补虚祛瘀” “腐祛肌生, 肌平皮长” 等治疗原则^[9]。

康复新液作为临床用药, 其主要成分为美洲大蠊干燥虫体提取物, 美洲大蠊是蜚蠊科中体积最大的昆虫。而蜚蠊用药历史悠久, 《神农本草经》记载其 “主血瘀癥坚, 寒热, 破积聚, 喉咽痹, 内

寒无子”^[9], 主要含有多肽、氨基酸、核苷、生物碱类物质^[9], 其功能为通利血脉, 养阴生肌。现代药理研究显示, 康复新液能显著增加创面中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞数量, 并提高其自发运动和趋化运动功能^[9], 促使坏死组织脱落, 为组织修复创造条件^[9]; 同时能上调谷氨酰胺水平, 刺激细胞蛋白质合成, 为黏膜细胞、成纤维细胞等快速增生细胞提供营养支持^[9]等。既往研究显示, 康复新液具有促进肉芽组织生长、改善创面微循环、促进血管新生、加速组织修复再生、消除水肿和增强机体免疫功能等作用^[10], 有助于溃疡创面的尽快修复和痊愈, 保护溃疡表面不被感染和避免坏死^[11]。贝复济为人造重组牛碱性成纤维细胞生长因子, 其对创伤细胞有明显的趋向活性, 刺激成纤维细胞、血管内皮细胞等向创伤部位移动, 加快创面的愈合速度^[12], 故本研究设为对照药物。

本研究结果显示, 康复新液单独外用与贝复济外用可减轻慢性皮肤溃疡临床症状, 并且临床疗效相当。相对以往慢性皮肤溃疡治疗, 本研究考虑到康复新液具有通利血脉、养阴生肌的作用, 单纯外用的同时还观察了外用联合口服的疗效。结果显示, 内外同时使用康复新液在改善慢性皮肤溃疡皮损面积、皮损色泽方面优于单纯外用康复新液及贝复济。各组临床疗效比较显示, 康复新液内外联用只是表现出了一定的优势, 但是并无显著性差异, 进一步扩大样本量研究显得尤为重要。同时, 后续我们也将进一步观察口服联合外用康复新液治疗皮肤溃疡不同中医辨证分型的临床效果并探讨相关药理机制。

参考文献

- [1] JIANG Y, HUANG S, FU X, et al. Epidemiology of chronic cutaneous wounds in China [J]. Wound Repair Regen, 2011, 19(2): 181-188.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 2010: 54.
- [3] 陆德铭. 中医外科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 20.
- [4] 郭刚, 秦海洪, 何长杰, 等. 补虚祛瘀法对创面修复肉芽组织形成期 Smad3, TGF- β 1 的影响 [J]. 广西中医学院学报, 2008, 11(3): 6-7.
- [5] 萧庆慈, 肖泓, 刘昆平. 蜚蠊的古今应用 [J]. 云南中医学院学报, 2012, 35(1): 55-58.
- [6] 吕娜, 沈连刚, 李广志, 等. 康复新液化学成分研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(4): 488-490.
- [7] 陈晓红, 孙仁山, 程天民, 等. 全身辐射损伤大鼠伤口中性粒细胞凋亡及 W₁₁₋₁ 促进伤口愈合的作用 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(2): 108-110.
- [8] 杨雯, 王陆陆, 向虹宇, 等. 康复新液对小鼠的免疫调节作用 [J]. 华西药学杂志, 2011, 26(6): 543-546.
- [9] 刘童婷, 黄秀深, 陈瑾, 等. 康复新液对慢性胃溃疡愈合环境和营养的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(12): 2738-2740.
- [10] 许涛, 李卫, 吴晓峰, 等. 康复新联合碱性成纤维细胞生长因子治疗慢性创面的临床疗效 [J]. 中国临床医学, 2017, 24(3): 409-411.
- [11] 甄燕. 康复新液联合胰岛素泵治疗糖尿病足的疗效及对患者足背动脉血流动力学和 D-二聚体的影响 [J]. 华西药学杂志, 2016, 31(3): 327-328.

A Multi-center, Randomize-Controlled Clinical Trial of Kangfuxin Solution (康复新液) for Patients with Chronic Skin Ulcer

CHEN Mingling¹, GENG Funeng², SHEN Yongmei², ZHANG Chunlei³, QUE Hua⁴, GUO Weiguang⁵, YU Qianying¹

(1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072; 2. Sichuan Key Laboratory of Medical American Cockroach; 3. The Third Hospital of Peking University; 4. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; 5. Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To evaluate the therapeutic effects and safety of Kangfuxin Solution (康复新液) on chronic skin ulcer. **Methods** A total of 176 patients with chronic skin ulcer were randomly divided into an external application group (external application of Kangfuxin Solution) of 59 cases, an oral administration and external application group (oral administration and external application of Kangfuxin Solution) of 59 cases, a basic fibroblast growth factor (bFGF) group (external application) of 58 cases. All groups received conventional debridement, and wound area was applied hydropathic compress or external spray of Kangfuxin Solution or bFGF. The wounds were dressed with sterile gauze, and dressings were changed once a day, with 4 weeks as a treatment course. The oral administration and external application group was given oral administration of Kangfuxin Solution, 10 ml each time, 3 times a day. All groups were treated for 4 weeks. The ulcer area, depth, color, exudate and granulation tissue score before and after treatment were observed to evaluate the clinical efficacy, and the adverse actions were observed. **Results** The ulcer area, depth, color score, exudate scores were significantly reduced after treatment ($P < 0.05$), and granulation score was increased significantly ($P < 0.05$). After treatment, the average wound area and color score in the oral administration and external application group were significantly reduced than the external application group and the bFGF group ($P < 0.05$). The total effective rate of the 3 groups was 94.83%, 96.61% and 92.98%, respectively. And there was no significant difference among groups ($P > 0.05$). Adverse events including pain, itching and allergy were not observed during the treatment. **Conclusion** The combination of oral use and external application of Kangfuxin Solution is effective and safe in treating chronic skin ulcer, which is better than external application alone in shortening the wound area and improving color, and without significant adverse effects.

Keywords chronic skin ulcer; Kangfuxin Solution (康复新液); granulation tissue; basic fibroblast growth factor; randomized clinical trial

(收稿日期: 2019-01-15; 修回日期: 2019-03-05)

编辑: 叶晨