

胚泡着床障碍大鼠子宫内膜表面胞饮突的发育,并显著提高子宫内膜整合素 $\alpha v\beta 3$ mRNA 的表达,有助于子宫内膜容受性的建立,从而最终提高胚泡的着床率^[13]。子宫内膜上皮胞饮突的形成,是子宫内膜容受性建立和着床窗开放的重要形态学标志。临床上发现胞饮突缺乏的患者,在胚胎植入后发生反复的着床失败,而胞饮突越丰富的患者妊娠率越高。 $\alpha v\beta 3$ 分布在子宫内膜上皮表面,与子宫内膜的成熟密切相关,不正常表达会导致不育。 $\alpha v\beta 3$ 的表达与内膜植入窗口的出现相吻合,可作为子宫内膜接受性达到最大的时间确定标志。补肾活血方可增强子宫内膜容受性,提高胚泡着床率。^[14]

2 针药合治

针刺是中医学的重要组成部分,近年来被用来与现代医学相结合治疗包括不孕症在内的多种疾病并有较好的疗效。针刺对机体生殖内分泌系统具有双向调节作用,能够治疗多种因生殖内分泌失调所致的疾病。刘新玉等^[15]研究所选择的穴位三阴交为足三阴经交会穴,有补三阴、调气血、益胞脉的功能;足阳明胃经之保健要穴足三里可以调补脾胃、扶正培元而益气血生化之源;太冲为足厥阴肝经之原穴,配三阴交以疏肝解郁、调理气血。三穴相配能达到培中土、滋肝肾、补冲任、益胞脉之功,从而有利于胚泡着床及其发育。针刺能够显著改善胚泡着床障碍模型大鼠的着床率,并使平均着床胚泡数显著增加。这表明针刺确实能够在一定程度上改善因米非司酮所导致的子宫内膜容受性差的状态,从而促进胚泡成功着床及其发育。针刺后三里、三阴交穴位能够显著提高米非司酮诱导的胚泡着床障碍模型大鼠的着床率及平均着床胚泡数,并能使其子宫内膜 VEGF 的表达显著增加。针刺能显著改善克罗米芬促排卵治疗导致的子宫内膜容受性不良状态,促进胚泡着床,可能通过调节血清 E2 水平、子宫内膜容受性的标志分子蛋白及 mRNA 表达而实现。

3 展望

中医药在 IVF-ET 中的应用已做出有益的尝试,大量研究表明,中医药对调节子宫内膜容受性的作用是肯定的。在辅助生殖技术过程中,服用中药提高妊娠率,体现了中医“未病先防”的思想。张树成等在补肾中药促血管生成方面进行一系列研究,在此基础上提出“补肾生脉”理论,丰富了“肾主生殖”的理论内涵,进一步揭示了补肾理论的本质。纵观上述文献报道,所用方药不外补益肝肾、益气、和血、活血,且以补肾为主。中药成分复杂,中药复方调经助孕的作用不是线性的,而是多途径、多层次、多靶点的,是一种整体调节。中医的辨证论治与西医助孕技术相结合,扬长避短,一定会为提高辅助生殖技术的成功率开辟新的途径。寻找有效而又无胚胎毒性的中药或复方制剂治疗不孕症,将为辅助生殖技术的发展发挥重要的作用。

参考文献

- [1]陈秋梅.调经孕育方药对排卵障碍性不孕者同步测试的卵泡和子宫内膜生长发育、血流特性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2004,10(2):
- [2]陈秋梅.调经孕育方药对排卵障碍性不孕者子宫内膜感受态的影响[J].中国中医药信息杂志,2004,11(7):
- [3]黄冬梅,黄光英,陆付耳.补肾益气 and 血方对胚泡着床障碍小鼠子宫内膜腺体凋亡的影响[J].中医杂志,2008,49(7):644
- [4]黄冬梅,黄光英,刘艳娟,等.补肾益气 and 血方对胚泡着床障碍小鼠子宫内膜 p21 表达的影响[C].首届赣鄂湘中西医结合(生殖内分泌)学术研讨会.
- [5]张明敏,黄玉琴,程亮亮,等.补肾安胎方对胚泡着床障碍小鼠子宫内膜 HB-EGF 及其受体 EGFR 表达的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2008,37(1):85-88.
- [6]张明敏,董莉萍,程亮亮.补肾安胎方对胚泡着床障碍小鼠胚胎着床局部 COX-2 蛋白和 mRNA 表达的影响[J].山东中医药大学学报,2008,32(1):58-61.
- [7]吴燕峰,程志安,沈慧勇,等.续断含药血清对成骨细胞增殖的影响及其细胞毒性检测[J].中国临床康复,2006,1(20):66-68.
- [8]秦达念,余白蓉,余运初.菟丝子黄酮对实验动物及人绒毛组织生殖功能的影响[J].中药新药与临床药理,2000,6(11):349-351.
- [9]孙雪莹,洪敏,朱荃.雌二醇对活化脾细胞增殖的抑制作用及桑寄生的干预[J].中药药理与临床,2005,21(6):44-46.
- [10]Pon YL, Wong AS. Gonadotropin2induced apoptosis in human ovarian surface epithelial cells is associated with cyclooxygenase2 upregulation via the beta2catenin/ T2cell factor signaling pathway[J]. Mol Endocrinol, 2006, 20: 3336-3350.
- [11]张明敏,黄玉琴,曾克勤.补肾安胎方调节胚泡着床障碍小鼠雌、孕激素的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2006,26(7):625-6281.
- [12]张明敏.补肾安胎方及其拆方对着床障碍小鼠胚泡着床疗效观察[J].山东中医药大学学报,2009,33(4):329-331.
- [13]宋殿荣.补肾活血方中药对妊娠大鼠子宫内膜容受性的影响[J].国际妇产科学杂志,2009,36(2):80-82.
- [14]王雅楠.补肾活血方提高妊娠大鼠胚泡着床率的实验研究[J].2009,26(3):61-63.
- [15]刘新玉.针刺对胚泡着床障碍大鼠胚泡着床及发育的影响[J].中国针灸,2007,27(6):49-52.

* 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科(150040)

中医治疗突发性耳聋的研究进展

李 漫¹ 宋爱武²

原发性突发性感音神经性听力减退是指突然发生的,可在数分钟、数小时或 3 天以内,原因不明的感音神经性听力损失,至少在相连的 2 个频率听力下降 20dB 以上。简称耳聋。为临床较常见疾病,发病率约为每年 5~20 例/十万人^[1]。根据中医理论,突发性耳聋称为暴聋。暴聋是因邪犯耳窍,起病迅速的感音神经性聋,主要指特发性暴聋(突发性聋)。根据多项报道

中医中药治疗突发性耳聋已经相当普遍,并取得了很好的疗效。现就近 10 年中医中药治疗突发性耳聋的进展做一综述。

1 辨证论治

王永钦教授辨证论治暴聋^[2],辨证分为 5 型:①邪毒袭滞,用《羊家秘藏》柴胡聪耳汤加减。②肝郁化火用丹栀逍遥散加减,合用柴胡疏肝散或通气散加减或用《杂病源流犀烛》聪耳芦

苓丸加减。③气血瘀阻,用通窍活血汤加减或合用通气散,或用补阳还五汤加减。④心脾两虚用归脾汤加减或用益气聪明汤或补中益气汤加减。⑤阴精虚衰,用《万病回春》滋阴地黄汤加减或用《万病回春》滋肾通耳汤加减。林祖辉等^[3]辨证分型治疗突发性耳聋 56 例,辨证为热毒上扰、痰火郁结、痰瘀闭窍、中气下陷、脾肾虚损 5 型。对照组用地塞米松片等西药口服。结果中医组总有效率 81.96%,对照组 71.11%;两组有显著性差异($P<0.05$)。赵例等^[4]将突聋患者分风热侵袭、肝火上炎、痰火郁结、脾气不足、肾精亏损型中药辨证治疗,配合常规西药。结果治疗组 60 例总有效率 93.3%,对照组 50 例总有效率 72%($P<0.05$)。常宏艳^[5]等将突聋患者 78 例分肝胆火旺型、痰火郁结型、肾精亏损型、脾胃虚弱型用中药辨证施治。治疗组有效率 87.18%,对照组 40 例有效率 65%($P<0.01$)。王东方、张爽等^[6]将突聋患者分为 6 种证型,提示突聋患者辨证以风热侵袭型、肝火上扰型最多。风热侵袭型多为轻中度聋,肝火上扰型多为中度聋,痰火郁结型和气滞血瘀型多为重度聋,肾精亏损型和脾胃虚弱型多为重度及极重度聋。听力损失程度和听力图类型与中医辨证相关。突聋患者在痰火郁结型、肝火上扰型和气滞血瘀型伴发眩晕症状多见。戈言平等^[9]观察 158 例突聋患者 TCD 异常者占 67%,TCD 异常者治疗有效率高 TCD 正常者,提示突聋患者多有微循环障碍,听力损失程度和 TCD 检查与中医辨证相关。葛颀^[10]、傅晓东^[11]观察 50 例突发性耳聋患者 74%存在微循环障碍,主要表现在襻周状态和血液流态上,肝火上扰型患者的微循环改变较为明显。

2 专方治疗

2.1 活血化癥法

刘建华等^[12]用耳聋合剂治疗突聋患者 30 例,并静脉点滴丹参注射液,结果治疗组、对照组总有效率分别为 76.67%、66.67%($P>0.05$)。治疗组对舌质的改善明显。朱天民等^[13]选取 60 例突聋患者给予血府逐瘀汤,结果突聋患者脑干听诱发电位的 I、III、V 波波幅及峰潜伏期, TCD 椎基底动脉血流速度及脑血流参数有不同程度地改善。魏炯洲等^[11]用中药治疗突聋患者 42 例,并用能量合剂、血管扩张剂及神经保护剂进行静脉滴注。结果总有效率 90.5%;对照组 30 例总有效率 76.7%($P<0.05$)。王建波等^[15]用耳聋复聪汤为主治疗重度突聋,并用低分子右旋糖酐、尿激酶、能量合剂及 B 族维生素、钙离子拮抗剂等。结果治疗组(33 例)和对照组(32 例)总有效率分别为 81.8%、56.3%($P<0.05$)。

2.2 清肝泻火法

葛煜等^[16]自拟突聋汤治疗突聋 42 例,同时给予凯时、能量合剂及维生素,总有效率 88.1%。曹子成^[17]等用龙胆泻肝汤加味治疗突聋患者 41 例,对照组用罂粟碱、能量合剂及维生素及阿昔洛韦、地塞米松,治疗组总有效率 93.18%;对照组 20 例总有效率 90.48%。方永山^[18]用龙胆泻肝汤加味治疗突发性耳聋,并用川芎嗪、低分子右旋糖酐、能量合剂及维生素,60 例耳聋总有效率 82.3%;耳鸣总有效率 92.6%。

2.3 益肾活血法

朱明等^[19]治疗 55 例突聋患者,予养心滋肾汤加味配合西药(脑蛋白水解物等)治疗。治疗组 55 例与对照组(西药治疗)10 例在听力方面总有效率分别为 93.10%、58.33%($P<0.01$);耳鸣总有效率分别为 81.82%、50.00%($P<0.05$);在改善情绪方面二者比较亦具有显著性差异($P<0.05$)。刘金霞等^[20]用益肾聪耳汤治疗突聋 58 例,随症加味。并用复方丹参注射液静脉滴注,总有效率 89.2%。

2.4 平肝熄风法

张铁英等^[21]以滋阴潜阳、补益肝肾、活血通窍的经验方治疗突聋患者 45 例,加用辅酶 A 注射,口服西比灵等西药治疗,对照组 45 例仅采用西药葛根素注射液。结果耳聋总有效率治疗组为 93.33%,对照组为 77.78%($P<0.05$);耳鸣总有效率治疗组为 85%,对照组为 57.89%($P<0.01$)。肖荣^[22]用自拟方药治疗突聋 50 例,痊愈 39 例,好转 11 例。

2.5 疏风通窍法

熊大经^[23]用小柴胡汤加味治疗突聋 40 例,服药 7~28 天,耳聋痊愈 7 例,显效 16 例,有效 13 例,无效 4 例;耳鸣痊愈 4 例,显效 12 例,有效 11 例,无效 4 例。尹文艳^[24]将 52 例突聋患者随机分为治疗组 27 例,对照组 25 例。治疗组采用解毒通窍汤,两组均用红花注射液静脉滴注及能量合剂高压氧治疗。结果治疗组总有效率 81.5%,对照组总有效率 52%($P<0.05$)。叶伊琳^[25]用银翘散合二陈汤及低分子右旋糖酐、地塞米松静脉滴注治疗突聋患者 30 例,总有效率 80%。

2.6 化痰通窍法

田野^[26]将突聋患者随机分两组。治疗组用自拟通耳液,药物组成:白术 12g,茯苓 12g,天麻 10g,钩藤 15g,半夏 10g,橘红 10g,石菖蒲 10g,路路通 10g,郁金 6g,夜交藤 15g,甘草 4g。随症加味。并用复方丹参注射液静脉滴注。对照组用低分子右旋糖酐液 500ml 静脉滴注,并用地巴唑片、消心痛片、谷维素口服。15 日为 1 个疗程。结果治疗组 57 例,总有效率 91.2%;对照组 23 例,总有效率 73.8%。

2.7 益气活血法

金慧鸣^[27]用通窍聪耳汤治疗突聋患者 32 例,并用低分子右旋糖酐、能量合剂及维生素、地塞米松。14 日为 1 个疗程。结果治疗组耳聋总有效率 81.25%;对照组 30 例总有效率为 50%($P<0.05$)。耳鸣治疗组总有效率 91.7%,对照组总有效率为 63.6%($P<0.05$)。邢奋丽等^[28]用加味补中益气汤治疗突聋患者 22 例,对照组 26 例用脉络宁治疗。结果治疗组 ABR 短声反应阈和 40HzAERP 阈值均显著降低,ABR I、III 波引出率均有提高。对照组 ABR I、III 波引出率则无改变,两组的 40HzAERP 的降低值相比,差异有显著性意义($P<0.05$)。于文艳等^[29]、任艺^[30]、刘全等^[31]用加味补阳还五汤加味及益气活血通窍中药治疗突聋患者,总有效率 85%左右,疗效明显优于对照组($P<0.05$)。

2.8 疏肝理气法

卢日铭^[32]将突聋患者随机分为两组各 42 例,均用三磷酸腺苷、辅酶 A、肌苷、654-2 片;并进行高压氧治疗。治疗组用逍遥散随证加味,并用复方丹参注射液,连用 15 日。结果总有效率分别为 92.86%、66.67%($P<0.05$)。

3 中药配合其他治疗

3.1 中药配合针灸治疗

林友平^[33]治疗突聋患者采用扩张血管或降低血液黏度的药物,配合神经营养剂,有选择地应用激素。中药分肝火上扰型、痰热郁结型、瘀滞清窍型的方药,并配合针灸。针灸取耳门、听宫为主穴,配穴为外关、阳陵泉、足三里、三阴交。本组 128 例,痊愈 37 例,显效 41 例,有效 39 例,无效 11 例,总有效率 91.3%。孙善凤^[34]治疗突发性耳聋患者 38 例,用龙胆泻肝汤加味,并用针刺疗法,取穴:双侧耳门、听宫、听会、三阳络、中渚、太冲。配合心理疏导,结果总有效率 92%。傅锡品等^[35]将突聋患者 108 例随机分成实验组和对照组,实验组以中药加针灸加西药治疗,对照组以西药治疗,结果实验组听力愈率为 71.9%,耳鸣愈率为 86.5%,对照组分别为 58.2%、66.7%($P<0.05$)。E 跃丰^[36]对 32 例突发性耳聋患者采用针刺风市

并配合自拟通窍益气汤加减治疗,并设低分子右旋糖酐静脉点滴治疗 28 例为对照组进行比较。结果总有效率为 87.5%,对照组总有效率为 71.4% ($P < 0.01$)。张瑛媛^[37]用穴位注射配合中药耳聋饮治疗突发性耳聋 78 例,取穴颊息、完骨。注射维生素 B₁₂、维生素 B₁、ATP、地塞米松、2%利多卡因 2ml,总有效率 88.5%。赵霞^[38]治疗突聋患者 35 例,用西药和中药复聪汤或银翘散加减,针灸疗法取听宫、听会、耳门、翳风、阳陵泉、风池。总有效率 85.7%,疗效明显优于对照组。

3.2 中药配合高压氧治疗

杨英^[39]用高压氧、丹参注射液激素等治疗突聋患者 57 例,并用中药自拟方,有效率 85.96%,疗效明显优于对照组。孙景兰等^[40]用龙胆泻肝汤配合高压氧治疗突聋患者 20 例,有效率 90%,疗效优于对照组。李立新^[41]、朱天民等^[42]、陈金湘^[43]治疗突聋患者,均用中药配合高压氧疗法,有效率 87% (52 例),90.00% (50 例),86.2% (58 例),疗效明显优于对照组。李正贤^[44]治疗突聋 53 例,用西药、高压氧、中药治疗,有效率 77.4%。

4 结语

中西医结合治疗突发性耳聋是非常有效的方法。其作用机理可能有以下几个方面:①降低血液黏度,改善耳蜗微循环,使内耳血流通畅。②通过增加前列环素(PGI₂)和降低血栓素(TXA₂)含量使血管扩张,降低血小板聚集性,以利于内耳的血液供应。③提高了超氧化物歧化酶(SOD)活力,减轻自由基对内耳的损伤。④对抗耳蜗毛细胞凋亡发生。中药具有益气、活血、补肾、理气的作用,可降低血液黏稠度,改善内耳微循环,增加内耳供血、供氧、有利于内耳病变组织的恢复,临床疗效满意。

目前研究存在问题:①诊断和疗效标准不够统一;②缺乏临床对照研究;③缺乏大样本研究;④缺乏随访;⑤中医基础和实验研究较少。随着近年我国突发性耳聋多中心研究的开展,应加强中医对突发性耳聋的研究,发挥中医治疗的优势。

参考文献

- [1]姜泗长,顾瑞,王正敏.耳鼻喉科全书耳科学[M].上海:上海科学技术出版社,2002:836.
- [2]柴峰.王永钦教授辨证论治暴聋经验[J].中华实用中西医结合杂志,2003,16(11):1636.
- [3]林祖辉,叶杰清,徐璐洁.辨证分型治疗突发性耳聋 56 例观察[J].实用中医药杂志,2003,19(3):117-119.
- [4]赵俐,海波.中西医结合治疗突发性耳聋疗效观察[J].内蒙古中医药,2003,22(6):19.
- [5]常宏艳,王立群.中西医结合治疗突发性耳聋[J].四川中医,2003,21(2):67-68.
- [6]王东方,孙玲玲.突发性耳聋纯音测听图形类型与中医证型相关性研究[J].辽宁中医杂志,2004,31(11):899-900.
- [7]王东方,孙玲玲.突发性耳聋伴发眩晕与中医证型相关性研究[J].辽宁中医杂志,2004,31(12):997-998.
- [8]张爽,武秀芳.突发性耳聋患者中医辨证分型与纯音测听指标的对照[J].中国临床康复,2006,10(7):22-24.
- [9]戈言平,沈强,徐锦.突发性耳聋纯音测听、经颅多普勒检查与中医证型相关性研究[J].中国中医急症,2009,18(5):748-750.
- [10]葛源.突发性耳聋听力损失程度与中医辨证分型关系初探[J].南通医学院学报,1999,19(2):231.
- [11]傅晓东,葛源.突发性耳聋听力、甲襞微循环与中医辨证关系初探[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2000,8(4):170-172.
- [12]刘建华,刘巧平,张亚力,等.活血化瘀法治疗突发性耳聋的临床研究[J].北京中医药大学学报(中医临床版),2007,14(4):5-8.
- [13]朱天民,孙宏,金荣疆.活血化瘀方药对突发性耳聋患者 BAEP 及 TCD 脑血流参数的影响[J].中国中西医结合杂志,2006,26(8):740-742.
- [14]魏炯洲,丛品.活血化瘀法治疗突发性耳聋 72 例[J].浙江中医学报,2002,26(4):368-370.
- [15]王建波,王金泉.耳聋复聪汤为主治疗重度突发性耳聋[J].山东中医杂志,1999,18(9):413-415.
- [16]葛煜,唐英,盛国滨.自拟突聋汤治疗特发性突聋 42 例[J].中医药学报,2001,29(6):29.
- [17]曹子成,李凤连,张耀升,等.加味龙胆泻肝汤治疗突发性耳聋 41 例疗效观察[J].中国中医药科技,2002,9(1):12.
- [18]方永山.龙胆泻肝汤川芎嗪并用治疗暴发性耳聋 60 例[J].实用中医内科杂志,2003,17(2):101.
- [19]朱明,刘兰香,黄植楦,等.中西医结合治疗突发性耳聋 55 例[J].福建中医学院学报,2007,17(4):3-5.
- [20]刘金霞,郝彩莉.益肾聪耳汤配合复方丹参注射液治疗突发性耳聋 58 例[J].陕西中医,2002,23(12):1066-1067.
- [21]张铁英,张立刚.滋阴平肝活血法为主治疗突发性耳聋 45 例[J].陕西中医,2007,28(11):1490-1491.
- [22]肖荣.自拟方药治疗突发性耳聋 50 例[J].新疆中医药,2000,18(2):19.
- [23]欧晓翼,李维文,雷蕾.熊大经治疗突发性耳聋 40 例[J].实用中医药杂志,2005,21(9):559.
- [24]尹文艳.自拟解毒通窍汤治疗突发性耳聋疗效观察[J].云南中医中药杂志,2002,23(3):22-23.
- [25]叶伊琳.中西医结合治疗突发性耳聋 30 例[J].安徽中医学院学报,2000,19(5):27-28.
- [26]田野.自拟通耳液为主治疗突发性耳聋 57 例[J].陕西中医药研究,2002,6(2):26-27.
- [27]金慧鸣.中西医结合治疗突发性耳聋 32 例[J].中医杂志,2003,44(7):527-528.
- [28]邢奋丽,李西秦,吴润身.从 ABR 角度观察加味补中益气汤治疗突发性聋的疗效[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2002,10(3):110-111.
- [29]于文艳,李新.中西医结合治疗气虚血瘀型突发性耳聋 66 例[J].北京中医,2002,21(4):235-236.
- [30]任艺.加味补阳还五汤治疗突发性耳聋的疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2001,10(20):1946.
- [31]刘全,刘敏,杜凤礼.中西医结合治疗突发性耳聋 30 例[J].中国中西医结合杂志,2001,21(11):869-870.
- [32]卢日铭.突发性耳聋的中西医结合疗法[J].深圳中西医结合杂志,2000,10(2):82-83.
- [33]林友平.中西医结合治疗突发性耳聋 128 例[J].湖北中医杂志,2002,24(11):16.
- [34]孙善凤.针药并用配合心理疏导治疗突发性耳聋 38 例[J].辽宁中医杂志,2002,29(7):428.
- [35]傅锡品,杨文君.中药针灸治疗突发性耳聋的疗效观察[J].浙江中医药大学学报,2006,30(5):526-527.
- [36]王跃丰.针药并用治疗突发性耳聋 32 例临床观察[J].山西中医,2004,20(1):35-36.
- [37]张瑛媛.穴位注射配合中药治疗突发性耳聋 78 例[J].福

- 建中医药, 2001, 32(4): 36-37.
- [38] 赵霞. 中西医结合治疗突发性耳聋的疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(7): 44.
- [39] 杨英. 中西医结合与高压氧治疗突发性耳聋 57 例[J]. 陕西中医, 2003, 24(6): 526-527.
- [40] 孙景兰, 王世华, 孙建梅. 龙胆泻肝汤加减配合高压氧治疗暴发性耳聋临床研究[J]. 山东中医杂志, 2002, 21(2): 75-76.
- [41] 李立新, 邹四星, 薛芊芊. 中药加高压氧疗法治疗突发性耳聋 52 例[J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(2): 27.
- [42] 朱天民, 孙宏. 高压氧结合活血化瘀疗法治疗突发性耳聋

的疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2004, 14(1): 33-34.

- [43] 陈金湘. 通窍活血汤治疗突发性耳聋 58 例[J]. 实用中医药杂志, 2001, 17(1): 8-9.
- [44] 李正贤. 综合治疗突发性耳聋 53 例疗效分析[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2001, 9(1): 36-37.

- 1 中国中医科学院望京医院耳鼻喉科(100102);
- 2 南阳中医药研究所附属医院

胶原蛋白在临床治疗破溃类皮肤疾病中的应用概况

高 鹏* 冯明建* 代 龙*

外用制剂是目前国内外研究的热点, 其应用对象主要为完整皮肤和破溃皮肤, 作用于完整皮肤的制剂即经皮给药制剂需要促透剂帮助药物透过皮肤屏障^[1], 而作用于破溃皮肤的制剂则不同, 不需要经过皮肤屏障, 药物更易吸收。以皮肤破损或溃疡为表征的各类疾病主要有机械性创伤、烧烫伤、褥疮、糖尿病足以及下肢静脉曲张等, 由于该类疾病多引起皮肤表面缺损, 造成深达真皮层或更深的皮肤损害, 往往缠绵难愈, 病程较长, 是医者公认的难治性疾病^[2]。

胶原蛋白是动物体内含量最多, 分布最广的蛋白质, 自美国 1976 年将胶原蛋白制品列入医疗器械进行管理及审批并批准上市以来, 由于其低免疫源性、与宿主细胞和组织之间的协调能力强、止血效果好、成纤性能好、可生物降解、物理机械性能好以及伤口结合紧密, 能主动参与创面的愈合过程等优势, 胶原蛋白制品在临床上的应用正与日俱增^[3], 现就胶原蛋白在治疗破溃类皮肤疾病中的临床应用进行综述。

1 胶原蛋白在临床破溃类疾病治疗中的应用

胶原因其良好的生物学特性和弱的抗原性, 经特殊处理后, 可用于烧伤、创伤、组织修复、创面止血等医药卫生领域。史渭等^[4]人研究了 43 例使用胶原蛋白海绵的褥疮病人, 以单纯覆盖聚乙烯吡咯酮碘为对照组, 结果: 胶原蛋白海绵治愈 20 例(90.9%), 显效为 1 例(4.5%); 对照组治愈 11 例(52.4%), 显效 7 例(33.3%), 两组均未发现任何毒副作用。Yannas 等^[5]人研究了 10 例使用胶原蛋白敷料的烧伤患者, 无感染、炎症和排斥反应。将自体上皮细胞被植入到胶原蛋白基质中, 可完全替代皮肤。陈晓东等^[6]制备了胶原蛋白海绵应用于皮区创面、Ⅱ度烧伤创面、肉芽创面、慢性溃疡创面、压疮创面等多种创面修复中的, 结果肉芽创面、慢性溃疡创面、压疮创面总显效率 83.3%, 总有效率 100%。王卉等^[7]利用胶原蛋白海绵治疗 10 例癌性皮肤溃疡, 结果总有效率达到 80%。

胶原蛋白作为治疗烧伤的敷料, 具有黏附性好、适于肉芽组织和上皮细胞形成、能减小伤口的挛缩和抗原反应、止血性能好、易吸收组织分泌物等特点^[8], 用于皮肤烧伤、烫伤的修补、治疗和护理, 可以减轻和缓解烧伤、烫伤的程度, 防止细菌性感染。

2 胶原蛋白结合药物在临床破溃类疾病治疗中的应用

2.1 胶原蛋白与化学药物结合

高智仁等^[9]制备复方胶原凝胶, 将具有促进伤口愈合作用的胶原与具有抗感染作用的药物复方磺胺嘧啶银、复方庆大霉素结合起来, 临床治疗烧伤患者 62 例, 取得了满意的效果。李

小华等^[10]制备了胶原-氧氟沙星凝胶, 临床治疗褥疮患者 35 例, 结果胶原-氧氟沙星凝胶治疗组对Ⅱ度褥疮病例治愈率达 100%, 而单纯氧氟沙星凝胶对照组治愈率只有 33%。杨小红等^[11]利用Ⅰ型胶原复合西黄蓍、甘油、尼泊金乙脂、泰利必妥液制备成凝胶治疗Ⅱ°、Ⅲ°褥疮 35 例, 结果与对照组比较, 胶原凝胶对创面修复的效果良好, Ⅱ°褥疮均 2~3 周内愈合, Ⅲ°褥疮 4 周内明显好转(占 60%)。

胶原蛋白和化药结合在治疗普通破溃皮肤疾病中取得了令人满意的效果, 但对慢性难愈性创伤疗效不佳^[12]。慢性难愈性创面病因复杂, 病程长, 反复发作, 愈后又极易复发, 西医治疗首先是重视慢性难愈性创面的病因治疗, 如控制糖尿病、改善血液循环等; 其次多为防止和控制创面感染, 对创面进行清创、植皮、敷料覆盖等, 以期使创面自然愈合, 现已从被动等待转向主动调控, 如各类生长因子的运用已显现出一定效果, 但临床上仍缺乏安全有效的加速慢性难愈性创面修复的积极措施。

2.2 胶原蛋白与中药结合

临床上已有中药方剂应用于临床破溃类皮肤疾病的治疗, 如传统名方“生肌玉红膏”治疗各种急慢性皮肤创伤^[13-15], 其他如“生肌红粉膏”^[16]、“去腐生肌散”^[17]、“去腐生新膏”^[18]、“复黄生肌愈创膏”^[19]、“生肌愈皮膏”^[20]等均有较好的疗效, 而将胶原蛋白与中药结合使用目前尚未见报道。中药外用制剂如散剂、洗剂、硬膏剂、贴剂、油膏剂、软膏剂等, 虽然已在临床应用中取得了较好的疗效, 但现有制剂仍然存在疼痛刺激、易致感染、易留疤痕、用药不便等缺陷, 难以适应外科给药方便、起效迅速、加速愈合、不留疤痕、用药舒适等要求, 限制了其临床推广和应用。在采用现代中药外用制剂治疗疾病时, 往往单纯采用中药来进行治疗, 虽然起到了抗菌消炎、活血化瘀的功效, 但由于后期皮肤新组织的生长缓慢, 而导致了病程较长。在中医外科痈疮等疾病的治疗中, 有以象皮与中药外用制剂合用的报道^[21], 并收到较好的效果。古人以动物皮贴敷治疗溃疡, 现代也有用猪肉贴敷治疗外创溃疡的, 动物组织的主要成分为胶原蛋白, 在治疗中起生肌作用, 为胶原蛋白在外科中药中的应用提供了科学依据。

胶原蛋白作为亲水性的高分子材料应用, 可网络大量的水或药液, 其高分子特性又能够辅助成型, 所制得的湿敷剂、凝胶剂、即型凝胶剂、海绵剂、喷雾剂等均具亲水性, 宜于中药有效成分的释放, 起效迅速, 而且胶原蛋白的生物可降解性能和黏附性能可使中药成分缓慢释放, 持续作用时间长, 大大减少外