

生肌玉红膏促进下肢慢性创面愈合 257 例 随机对照多中心临床研究

张 晶¹ 姚 昶^{2*} 尹 恒¹ 周 勇³ 李 晨¹ 邵大畏¹ 曹东阳¹ 郭檬檬¹

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市汉中中路 155 号, 210029;

2. 江苏省中医院; 3. 淮安市中医院)

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划项目(2008BAI53B014);

康缘中医药科技创新基金项目(HZ1009KY); 江苏省中医药领军人才项目(LJ2009002)

* 通讯作者: yaochang67@126.com, 18913916798

[摘要] 目的 观察生肌玉红膏促进下肢慢性创面愈合的疗效及作用机制。方法 将 257 例下肢慢性溃疡患者随机分为试验组 127 例和对照组 130 例。试验组用生肌玉红膏油纱布 1 片覆盖创面, 对照组用凡士林纱布 1 片覆盖创面, 两组均隔日换药, 4 周为 1 个疗程。分别于治疗第 3、7、14、21、28 天观察创面面积减小率, 计算创面愈合时间, 观察创面肉芽生长状况, 测定创面肉芽组织内羟脯氨酸及血红蛋白水平, 治疗后评价综合疗效。结果 试验组总有效率为 99.21%, 对照组为 70.77%, 试验组显著优于对照组 ($P < 0.01$)。试验组在治疗第 3、7、14、21、28 天创面面积减小率均显著高于对照组 ($P < 0.01$)。两组患者下肢慢性溃疡创面愈合时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组治疗后第 7、14、21、28 天溃疡深度、肉芽颜色、覆盖面积评分均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 试验组治疗后溃疡深度评分第 14、21、28 天较对照组显著改善 ($P < 0.05$), 肉芽颜色评分第 7、14、21、28 天较对照组显著改善 ($P < 0.05$), 覆盖面积评分第 21、28 天较对照组显著改善 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后创面肉芽组织内羟脯氨酸和血红蛋白水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.01$), 且试验组较对照组升高显著 ($P < 0.01$)。结论 生肌玉红膏治疗下肢慢性创面安全有效, 可以通过提高创面肉芽组织内羟脯氨酸和血红蛋白水平及促进肉芽生长来提高下肢慢性创面愈合率。

[关键词] 生肌玉红膏; 慢性创面; 羟脯氨酸; 血红蛋白; 创面愈合; 随机对照试验

Effect of Shengji Yuhong Paste on Chronic Leg Ulcers Healing of 257 Cases: A Randomize-Controlled and Multi-Centered Clinical Study

ZHANG Jing¹, YAO Chang², YIN Heng¹, ZHOU Yong³, LI Chen¹, SHAO Dawei¹, CAO Dongyang¹, GUO Mengmeng¹

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province 210029; 2. Jiangsu Province Hospital of TCM; 3. Huai'an Hospital of TCM)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect and mechanism of Shengji Yuhong Paste (Flesh-Engendering Jade and Red Paste) for chronic leg ulcers. **Methods** Totally 257 cases of chronic leg ulcers were randomized into test group of 127 cases and control group of 130 cases. The test group was externally applied with gauze of Shengji Yuhong Paste and the control group with Vaseline gauze every other day. One treatment course lasted for 4 weeks. The reducing rates of wound area, wound healing time, granulation growth, level of hydroxyproline and hemoglobin were observed on the 3rd, 7th, 14th, 21st and 28th day of treatment, and the general efficacy was evaluated after treatment. **Results** The total effective rate of the test group and the control group was 99.21% and 70.77% respectively, with significant difference between groups ($P < 0.01$). The reducing rate of wound area in the test group was significantly higher than that in the control group on the 3rd, 7th, 14th, 21st and 28th day of treatment ($P < 0.01$). There was no significant difference between groups in the wound healing time ($P > 0.05$). The scores of ulcer depth, granulation color and covering area were significantly decreased in the test group on the 7th, 14th, 21st and 28th day of treatment ($P < 0.05$). Comparing with the control group, the scores of ulcer depth were significantly decreased in the test group on the 14th, 21st and 28th day of treatment ($P < 0.05$), the scores of granulation color were significantly decreased on the 7th, 14th, 21st and 28th day of treatment ($P < 0.05$), and the scores of covering area were significantly decreased on the 21st and 28th day of treatment ($P < 0.05$). The content of hydroxyproline and hemoglobin was significantly increased in both groups after treatment ($P < 0.01$), especially in the test group ($P < 0.01$). **Conclusion** Shengji Yuhong Paste is effective and safe for chronic leg ulcers. It can improve the healing rate of chronic leg ulcers by increasing the content of hydroxyproline and hemoglobin and promote the growth of granulation.

Keywords Shengji Yuhong Paste; chronic wound; hydroxyproline; hemoglobin; randomized-controlled study

下肢因其血液循环条件较差,造成下肢创面局部缺血、缺氧及营养物质匮乏,成为慢性创面治疗的难点。植皮、外源性生长因子、新型敷料、创面负压吸引等治疗手段相继被应用于慢性创面。但对于较大创面植皮的成活率低下,生长因子对心血管疾病及肿瘤患者限制使用,其他新型疗法的疗效还有待证实。生肌玉红膏出自《外科正宗》,具有活血祛腐、解毒镇痛、润肤生肌功效,被《医宗金鉴》称为“生肌神药”。本研究通过多中心随机双盲对照试验观察生肌玉红膏治疗下肢慢性疮面的有效性及安全性。该研究通过医院伦理委员会批准。

1 临床资料

1.1 诊断标准

下肢慢性创面西医诊断标准参照文献[1]制定:下肢溃疡 1 个月以上,未出现解剖与功能上愈合倾向者。

中医诊断标准参照《中医临床诊疗术语》[2]和《中医病证诊断疗效标准》[3]拟定:下肢局部溃疡,大小不等,疮面肉色灰白、淡红或紫暗,表面或附有黄色脓苔,疮口凹陷,边缘形如缸口,脓水清稀,呈灰黑或带绿色,带腥味。溃疡周围可伴有湿疮、静脉曲张、色素沉着。疮口难愈,愈后易溃,反复发作。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准;年龄 18~85 岁;膝关节下方下肢溃疡创面面积 $\geq 2\text{ cm}^2$ 且 $\leq 50\text{ cm}^2$ 者;若合并糖尿病,要求血糖控制平稳(空腹血糖 $\leq 10\text{ mmol/L}$);签署知情同意书。

1.3 排除标准

妊娠或哺乳期妇女;长期使用类固醇激素及免疫抑制剂者;合并癌性溃疡或结核性溃疡、麻风性溃疡、梅毒性溃疡者;正在参加其他药物临床研究。

1.4 一般资料

257 例来源于 2010 年 5 月至 2012 年 5 月在江苏省中医院等 11 个位于江苏省的分中心中医外科门诊与病房就诊的下肢慢性溃疡患者,采用第三方数据管理机构南京海泰医疗信息系统有限公司制定的临床入选患者的计算机随机派位确定各中心的病历号分为试验组和对照组,揭盲前医患均不知组别。试验组 127 例,脱落 10 例,实际完成 117 例,男 77 例,女 50 例;年龄 20~85 岁,平均年龄 (64.06 ± 15.26) 岁;病程 2 个月~30 年,平均病程 (2.86 ± 6.34) 年,初始面积为 $(10.25 \pm 14.24)\text{ cm}^2$ 。对照组 130 例,脱落 7 例,实际完成 123 例,男 87 例,女 43 例;年龄 20~85 岁;平均年龄 (62.46 ± 14.99) 岁;病

程 2 个月~30 年,平均病程 (2.69 ± 5.90) 年;初始面积为 $(7.94 \pm 8.90)\text{ cm}^2$ 。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

生肌玉红膏油纱布由江苏省中医院制药厂生产(苏药制字 Z04000396)。成分:白芷 25 g,紫草 10 g,甘草 60 g,当归 100 g,血竭 20 g,轻粉 20 g。制作:先将当归、白芷、紫草、甘草 4 味药于油内浸泡 3 天,然后文火熬枯,去渣滓。再入血竭化尽,入白蜡微火化开,待油温后,入研细轻粉搅匀,浸入 100 层 $5\text{ cm} \times 20\text{ cm}$ 无菌纱布,冷却后即制成生肌玉红膏油纱布。

试验组:消毒与清洗创面,尽量去除坏死分泌物,以生肌玉红膏油纱布 1 片覆盖创面,覆盖无菌纱布(16~24 层),医用胶布固定。隔日换药。

对照组:用凡士林纱布[江苏省中医院制药厂,苏卫药准字(1982)第 203201 号],每次 1 片。换药同试验组。

两组均治疗 4 周观察疗效。

2.2 观察指标和方法

创面面积减小率:揭除敷料,将记录患者姓名与记录时间的刻度尺置于创面边缘,相机镜头与创面平面平行照相,用 Image J 软件测定计算摄片的创面面积,通过以下公式计算创面愈合率:

$$\text{创面面积减小率} = \frac{(\text{原始创面面积} - \text{未愈合创面面积})}{\text{原始创面面积}} \times 100\%$$

于治疗后第 3、7、14、21、28 天各检测 1 次。

创面愈合时间:从创面用药起到创面完全上皮化所需时间(天)。如至观察结束创面未愈合,不再继续观察。

创面肉芽生长状况:用下肢慢性创面评分系统[4]进行评分,创面愈合为 0 分;未愈合者按以下项目进行评分:溃疡深及部分皮层、皮肤全层、肌腱、骨膜分别计为 2、4、6、8 分;肉芽颜色为红活、紫暗/暗红、色淡/苍白、无色分别计为 2、4、6、8 分;肉芽覆盖创面面积 $>75\%$ 、 $51\% \sim 75\%$ 、 $25\% \sim 50\%$ 、 $<25\%$ 分别计为 2、4、6、8 分。于治疗前、治疗后第 7、14、21、28 天各记录 1 次。

创面肉芽组织内羟脯氨酸及血红蛋白水平:由于创面肉芽取材大小的限制,每个患者创面肉芽只能进行 1 个指标检测。按就诊顺序依次选取试验组 33 例,对照组 31 例,检测血红蛋白水平;试验组 35 例,对照组按 36 例检测羟脯氨酸水平。试剂操作标

准测定,羟脯氨酸试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20090106);血红蛋白试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20110106)。治疗前检测 1 次,治疗结束时创面未愈合者再检测 1 次。安全性指标:血常规、尿常规、肾功能、肝功能、心电图及尿汞,治疗前后各检测 1 次。

2.3 疗效判定标准

参照《中医外科学》^[5]制定。痊愈:创面完全愈合;显效:创面愈合 75% 以上;有效:创面愈合 25%~75%;无效:创面愈合不足 25%。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 11.0 统计软件处理数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,创面面积、血红蛋白与羟脯氨酸含量量化指标组间比较采用 t 检验;临床疗效与创面溃疡深度、肉芽颜色及覆盖面积的积分指标采取 χ^2 (CHISQ) 检验,其中积分比较中若数据标准差大于均数,采用连续校正 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者临床总体疗效比较

表 1 示,试验组总有效率显著高于对照组($P < 0.01$)。

表 1 两组患者临床总体疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	127	35(27.56)	60(47.24)	31(24.41)	1(0.01)	126(99.21)
对照组	130	13(10.00)	20(15.38)	59(45.38)	38(29.23)	92(70.77)

3.2 两组患者创面愈合时间比较

表 2 示,两组患者溃疡创面愈合时间差异无统

表 2 两组患者创面愈合时间比较($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	创面愈合时间
试验组	127	23.49±19.12
对照组	130	21.58±7.52

计学意义($P > 0.05$)。

3.3 两组患者不同时间创面面积减小率比较

表 3 示,试验组在治疗后各时间点创面面积减小率均显著高于对照组($P < 0.01$)。

表 3 不同时间段两组患者创面面积减小率比较(% , $\bar{x} \pm s$)

时间	试验组(127 例)	对照组(130 例)
第 3 天	23.6±39.9*	-2.2±1.9
第 7 天	46.7±56.4*	7.2±2.4
第 14 天	62.0±64.8*	12.1±8.2
第 21 天	72.3±69.3*	23.8±12.2
第 28 天	81.6±74.3*	29.8±20.5

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

3.4 两组患者不同时间创面生长状况积分比较

表 4 示,试验组治疗后第 7、14、21、28 天溃疡深度、肉芽颜色、覆盖面积评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$);对照组治疗后第 14、21、28 天溃疡深度、覆盖面积评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$),第 21、28 天肉芽颜色评分较治疗前显著降低($P < 0.05$)。治疗后试验组溃疡深度评分第 14、21、28 天较对照组显著改善($P < 0.05$),肉芽颜色评分第 7、14、21、28 天较对照组显著改善($P < 0.05$),覆盖面积评分第 21、28 天较对照组显著改善($P < 0.05$)。

3.5 两组患者治疗前后创面肉芽组织内血红蛋白、羟脯氨酸水平比较

表 5 示,两组患者治疗后创面肉芽组织内血红蛋白水平均较治疗前显著升高($P < 0.01$)。试验组治疗后创面肉芽组织内血红蛋白水平较对照组显著升高($P < 0.01$)。两组患者治疗后创面肉芽组织内羟脯氨酸水平均较治疗前显著升高($P < 0.01$)。试验组治疗后创面肉芽组织内羟脯氨酸水平较对照组显著升高($P < 0.01$)。

表 4 两组患者不同时间创面肉芽生长状况积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	溃疡深度	肉芽颜色	覆盖面积
试验组	治疗前	127	1.86±1.37	1.89±1.77	2.13±2.25
	第 7 天	127	1.59±1.27*	1.37±1.47*#	1.76±2.17*
	第 14 天	125	1.39±1.43*#	1.24±1.32*#	1.52±2.07*
	第 21 天	123	1.20±1.35*#	1.04±1.36*#	1.21±1.92*#
	第 28 天	120	1.00±1.80*#	0.89±1.40*#	0.97±1.98*#
对照组	治疗前	130	1.77±1.55	1.77±1.68	2.17±2.09
	第 7 天	128	1.67±1.30	1.64±1.58	1.95±2.25
	第 14 天	125	1.57±1.21*	1.46±1.39	1.73±2.07*
	第 21 天	123	1.46±1.51*	1.32±1.44*	1.53±2.21*
	第 28 天	120	1.46±1.51*	1.19±1.45*	1.42±2.08*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同时间点比较,# $P < 0.05$

表 5 两组患者创面肉芽组织内血红蛋白、
羟脯氨酸水平比较($\mu\text{g}/\text{mg}, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	血红蛋白	羟脯氨酸
试验组	治疗前	0.72 $\pm$ 0.05(33)	0.72 $\pm$ 0.04(33)
	治疗后	1.32 $\pm$ 0.14 ^{#*} (22)	1.32 $\pm$ 0.14 ^{#*} (23)
对照组	治疗前	0.71 $\pm$ 0.06(31)	0.71 $\pm$ 0.06(36)
	治疗后	0.78 $\pm$ 0.14 [*] (28)	0.78 $\pm$ 0.14 [*] (33)

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,

[#] $P<0.01$,括号内为例数

3.6 安全性分析

试验组无任何不良事件发生,对照组发生 1 例轻度不良事件,为创缘轻度皮疹,未处理,继续用药后皮疹自行消退。

4 讨论

下肢慢性溃疡是外科临床的常见病和多发病。慢性难愈性溃疡的病理特点为“腐、瘀、虚”,治疗以祛腐生新、化瘀活血、补益生肌为大法,促进肉芽组织增生与创口愈合。生肌玉红膏中当归、白芷为主药,行气散血,活血消肿;紫草凉血活血,除湿生肌;血竭活血散瘀敛疮,生肌止痛;轻粉化腐提毒,收湿敛疮;甘草泻火解毒,助生新肌,调和诸药;白蜡润肤生肌,兼做赋形剂。全方共奏活血解毒、润肤生肌之功效。大量的临床实践与实验研究显示出生肌玉红膏治疗慢性体表溃疡的良好疗效^[6-7]。

本研究结果显示,生肌玉红膏治疗下肢慢性创面总有效率显著优于凡士林,与生肌玉红膏对足底麻风性溃疡愈合作用研究结果一致^[7]。美国一项长期回顾性研究发现,影响慢性创面愈合的最主要因素之一为创面血红蛋白水平^[8],因此,通过提高肉芽内血红蛋白水平来促进愈合是有效的方法之一^[9]。本研究结果显示,生肌玉红膏能提高创面肉芽血红蛋白水平与羟脯氨酸含量,以促进创面愈合。生肌玉红膏在改善创面肉芽颜色、溃疡深度及肉芽覆盖面积方面优于凡士林,且创面颜色变化早于肉芽生长的变化。生肌玉红膏促进慢性创面愈合效果与利用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子疗效基本一致^[10-11]。

与既往研究^[12]结果不同,本研究显示生肌玉红膏与凡士林创面愈合时间无显著差异,但是试验组创面愈合率又显著高于对照组。原因可能是本研究为大样本多中心研究,入组患者初始面积为 2~50 cm²,差异较大。另外,本研究时间定为 4 周,可能也影响了愈合时间的观察。据 Sakata J^[13]等回顾性研究显示,下肢慢性溃疡的平均愈合时间至少平

均为 75.3 天,因此,有待今后进一步分层研究或延长治疗时间来验证。

参考文献

- [1] Robson MC, Barbul A. Guidelines for the best care of chronic wounds[J]. Wound Repair Regen, 2006,14(6): 647-648.
- [2] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语[S]. 北京: 中国标准出版社,1997:12.
- [3] 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,1994:140.
- [4] Woodbury MG, Houghton PE, Campbell KE, et al. Development, validity, reliability, and responsiveness of a new leg ulcer measurement tool[J]. Adv Skin Wound Care, 2004,17(4Pt1):187-196.
- [5] 赵尚华. 中医外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2002: 102-103.
- [6] 王丽. 生肌玉红膏辅助治疗糖尿病足 22 例[J]. 山东医药, 2007,47(35):34.
- [7] 石秀艳, 周文生, 姚昶. 生肌玉红膏促进麻风足底溃疡肉芽生长及愈合的临床观察[J]. 中国临床研究, 2011, 24(9):786-787.
- [8] Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing[J]. Plast Reconstr Surg, 2006, 117(7Suppl):12-34.
- [9] Callaghan MJ, Chang EI, Seiser N, et al. Pulsed electromagnetic fields accelerate normal and diabetic wound healing by increasing endogenous FGF-2 release [J]. Plast Reconstr Surg, 2008, 121(1):130-141.
- [10] 刘继松, 方勇, 姚敏, 等. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子凝胶剂对深 II 度烧伤创面溶痂及愈合影响的临床研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2011, 25(9):1059-1062.
- [11] 邱学文, 王甲汉, 杨磊, 等. rhGM-CSF 凝胶对烧伤后残余创面愈合的影响[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(8): 817-820.
- [12] 姚昶, 高卫卫, 杨理, 等. 生肌玉红膏促进慢性体表溃疡愈合的临床研究[J]. 上海中医药大学学报, 2009, 23(6):29-32.
- [13] Sakata J, Sasaki S, Handa K, et al. A retrospective, longitudinal study to evaluate healing lower extremity wounds in patients with diabetes mellitus and ischemia using standard protocols of care and platelet-rich plasma gel in a Japanese wound care program? [J]. Ostomy Wound Manage, 2012, 58(4):36-49.

(收稿日期:2012-07-30;修回日期:2012-09-29)

[编辑:王利芬]