

胰岛素联合纳米银和湿润烧伤膏治疗中度烧伤创面感染的临床研究

柯发军¹, 谢丹², 翁志勇¹, 陈正华¹, 丁若虹^{1*}

1. 黄石市第五医院 烧伤科, 湖北 黄石 435005

2. 黄石市第五医院 手术室, 湖北 黄石 435005

摘要: **目的** 探讨胰岛素注射液联合纳米银抗菌凝胶和湿润烧伤膏治疗中度烧伤创面感染的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 1 月—2015 年 1 月黄石市第五医院收治的中度烧伤创面感染患者 66 例 (75 个创面) 作为研究对象, 随机分为对照组 (33 例 39 个创面) 和治疗组 (33 例 36 个创面)。对照组将纳米银抗菌凝胶和湿润烧伤膏按照 1:1 比例混合, 均匀涂抹于烧伤创面, 厚度 1 mm, 无菌纱布加压包扎。治疗组在对照组基础上烧伤创面皮下浸润注射胰岛素注射液 1 U/mL, 无菌纱布加压包扎。记录两组患者创面愈合时间、创面细菌培养转阴换药次数, 计算两组创面愈合率。治疗前、治疗第 7、14、21 天发放视觉模拟评分 (VAS) 评估患者换药疼痛程度。治疗前和治疗 7 d 测定白介素-6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平。**结果** 治疗组创面浅 II 度和深 II 度创面愈合时间短于对照组, 创面细菌培养转阴换药次数少于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组浅 II 度第 7、14 天创面愈合率高于对照组, 深 II 度第 14、21 天创面愈合率高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗第 7、14、21 天 VAS 评分均下降, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗第 7、14、21 天 VAS 评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 7 d 后, 两组 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗 7 d 后这些观察指标的升高程度明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 局部注射胰岛素注射液联合纳米银抗菌凝胶和湿润烧伤膏治疗中度烧伤创面感染, 能减轻创面炎性水平, 缩短创面感染病程, 提高创面愈合率, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 胰岛素注射液; 纳米银抗菌凝胶; 湿润烧伤膏; 中度烧伤创面感染; 创面愈合时间; VAS 评分; IL-6; IL-8; TNF- α
中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)07 - 1088 - 05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.038

Clinical study on insulin combined with nano-silver and Shirun Shaoshang Ointment in treatment of moderate burn and wound infection

KE Fa-jun¹, XIE Dan², WENG Zhi-yong¹, CHEN Zheng-hua¹, DING Ruo-hong¹

1. Department of Burn, Huangshi No.5 Hospital, Huangshi 435005, China

2. Operation Room, Huangshi No.5 Hospital, Huangshi 435005, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Insulin Injection combined with Nano-silver Antibacterial Gel and Shirun Shaoshang Ointment in treatment of moderate burn and wound infection. **Methods** Patients (66 cases, 75 wounds) with moderate burn and wound infection in Huangshi No. 5 Hospital from January 2013 to January 2015 were randomly divided into control group (33 cases with 39 wounds) and treatment group (33 cases with 36 wounds). The patients in the control group were treated with external application of Nano-silver Antibacterial Gel and Shirun Shaoshang Ointment mixed in accordance with the ratio of 1:1, evenly applied to the burned wounds, with the thickness of 1 mm, and the sterile gauze were used by pressurized dressing. The patients in treatment group were sc administered with local injection of Insulin Injection on the basis of the control group. The wound healing time and frequency of wound bacterial culture negative conversion and dressing change were recorded, and the wound healing rates in two groups were calculated. The visual analogue scale (VAS) scores before treatment, and treated on days 7, 14, and 21 were recorded to evaluate the pain degree of dressing change. The levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) were determined. **Results** The healing time of shallow II degree and deep II degree wound in the treatment group was

收稿日期: 2016-04-21

作者简介: 柯发军 (1979—), 男, 主治医师, 本科, 研究方向为创面愈合的诊疗。Tel: 13986595120 E-mail: 13745616@qq.com

*通信作者 丁若虹, 工作于黄石市第五医院烧伤科。

shorter than that in the control group, and the frequency of wound bacterial culture negative conversion and dressing change was less than that in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). On days 7 and 14, the healing rates of shallow II degree wound in the treatment group were higher than those in the control group, and the healing rates of deep II degree wound were higher than those in the control group on days 14 and 21, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). On days 7, 14, and 21 of treatment, the VAS scores of the treatment group were significantly lower than those of the control group, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment for 7 d, the levels of TNF- α , IL-6, and IL-8 in the two groups were significantly increased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Insulin Injection combined with Nano-silver Antibacterial Gel and Shirun Shaoshang Ointment has clinical curative effect in the treatment of moderate burn, can reduce the inflammatory level, alleviate dressing change pain, and improve the rate of wound healing, which is of great clinical application value.

Key words: Insulin Injection; Nano-silver Antibacterial Gel; Shirun Shaoshang Ointment; moderate burn and wound infection; wound healing time; VAS scores; IL-6; IL-8; TNF- α

烧伤创面处理贯穿烧伤治疗的整个过程, 烧伤创面是烧伤感染中病原菌主要侵入途径, 会延长创面愈合时间, 严重者可发展为全身感染, 增加患者死亡率。理想的烧伤创面外用药物不仅具有抗感染作用, 还可促使创面愈合。湿润烧伤膏是治疗烧伤的常用药物, 可刺激血管内皮因子分泌, 促使新生血管生长, 减少创面炎性渗出, 促使创面愈合^[1]。纳米银抗菌凝胶中含有微量银离子, 与细菌内去氧核糖核酸结合后, 诱导细菌微生物死亡, 发挥抗菌作用^[2]。烧伤创面愈合还涉及炎性反应、细胞增殖、创面重塑等过程, 而胰岛素可降低烧伤患者促炎因子水平, 减轻伤后炎症反应, 不仅可提高创面愈合率, 还能预防全身感染、多器官功能不全综合征、脓毒血症等并发症发生^[3]。本研究探讨了局部注射胰岛素联合纳米银抗菌凝胶、湿润烧伤膏治疗患者中度烧伤的效果、创面愈合时间及对炎性的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 1 月—2015 年 1 月黄石市第五医院收治的中度烧伤创面感染患者 66 例 (75 个创面) 作为研究对象, 其中男性 41 例, 女性 25 例, 年龄 13~61 岁, 平均 (39.05 \pm 3.27) 岁; 致伤原因: 28 例开水烫伤, 24 例火焰烧伤, 11 例电弧烧伤, 3 例化学烧伤; 43 个深 II 度创面, 32 个浅 II 度创面。

纳入标准: 参照《烧伤治疗学》^[4], 烧伤面积占体表总面积 (TBSA) 10%~25%; 发病后 24 h 内入院就诊; 治疗前创面细菌学培养为阳性; 经医院伦理委员会通过, 患者或监护人知情并自愿签署知情同意书。

排除标准: 严重烧伤危及生命; 入院后采用其他相关药物治疗无法评估疗效; 非烧伤引起炎性水平上升; 严重心力衰竭、心律失常、严重贫血等疾病; 严重肝肾功能障碍; 妊娠期或哺乳期妇女; 过敏体质或精神异常。

1.2 药物

湿润烧伤膏由汕头市美宝制药有限公司生产, 规格 40 g/支, 产品批号 140703; 纳米银抗菌凝胶 (商品名斯丽凯) 由深圳市源兴纳米医药科技有限公司生产, 规格 15 g/支, 产品批号 141210; 胰岛素注射液由吉林省辉南长龙生化药业股份有限公司生产, 规格 10 mL: 400 U, 产品批号 131128。

1.3 分组及治疗

所有患者随机分为对照组 (33 例 39 个创面) 和治疗组 (33 例 36 个创面)。治疗组中, 男性 19 例, 女性 14 例, 年龄 13~60 岁, 平均 (38.54 \pm 3.72) 岁; 致伤原因: 15 例开水烫伤, 13 例火焰烧伤, 4 例电弧烧伤, 1 例化学烧伤; 21 个深 II 度创面, 15 个浅 II 度创面。对照组中, 男性 22 例, 女性 11 例, 年龄 13~61 岁, 平均 (39.84 \pm 3.61) 岁; 致伤原因: 13 例开水烫伤, 11 例火焰烧伤, 7 例电弧烧伤, 2 例化学烧伤; 22 个深 II 度创面, 17 个浅 II 度创面。两组患者性别、年龄、致伤原因、创面深度等比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均进行常规治疗, 取无菌生理盐水擦洗创面, 清除坏死、脱落表皮, 进行水疱引流, 碘伏消毒创面。对照组将纳米银抗菌凝胶和湿润烧伤膏按照 1:1 比例混合, 均匀涂抹于烧伤创面, 厚度 1 mm, 无菌纱布加压包扎。治疗组在对照组基础上

烧伤创面皮下浸润注射胰岛素注射液 1 U/mL, 无菌纱布加压包扎。两组早期换药 1~2 次/d, 待渗液减少后可隔日换药 1 次, 直至创面愈合。

1.4 观察指标

记录两组患者创面愈合时间、创面细菌培养转阴换药次数。创面愈合时间指创面完全上皮化时间; 创面细菌培养转阴换药次数指每次换药前进行细菌学培养, 创面无细菌生长所需换药次数。

采用透明膜描记法测定治疗前后创面面积^[5], 计算创面愈合率^[6], 其中浅 II 度于治疗第 7、14 天记录 1 次, 深 II 度于治疗第 14、21 天记录 1 次。

创面愈合率 = (治疗前创面面积 - 治疗后创面面积) / 治疗前创面面积

治疗前和治疗第 7、14、21 天发放视觉模拟评分 (VAS) 评估患者换药疼痛程度^[7], 评分范围 0~10 分, 分值越高提示疼痛程度越严重。

治疗前和治疗 7 d 采集血液标本, 采用 ELISA 法测定白介素-6 (IL-6)、白介素 8 (IL-8) 水平, 采用放射免疫法测定肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平。

1.5 不良反应

记录两组患者用药期间有无出现不良反应, 包括接触性皮炎、过敏、创面异味、高热。

1.6 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 19.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$

表示, 不同时间点对比采用 F 检验, 组间两两比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床观察指标比较

治疗组创面浅 II 度和深 II 度创面愈合时间短于对照组, 创面细菌培养转阴换药次数少于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组创面愈合率比较

治疗组浅 II 度第 7、14 天创面愈合率高于对照组, 深 II 度第 14、21 天创面愈合率高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组换药疼痛评分比较

两组治疗前 VAS 评分无差异。两组治疗第 7、14、21 天 VAS 评分均下降, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗第 7、14、21 天 VAS 评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较

两组治疗前 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平无明显差异。治疗 7 d 后, 两组 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均显著升高, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗 7 d 后这些观察指标的升高程度明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on clinical observation indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	创面愈合时间/d		创面细菌培养转阴换药次数/次
	浅 II 度	深 II 度	
对照	10.24 ± 1.44 (n = 17)	20.57 ± 3.54 (n = 22)	8.01 ± 1.39
治疗	8.51 ± 1.39* (n = 15)	15.20 ± 2.38* (n = 21)	5.16 ± 1.27*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组创面愈合率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on healing rates of wounds between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	浅 II 度创面愈合率/%			深 II 度创面愈合率/%		
	n/例	第 7 天	第 14 天	n/例	第 14 天	第 21 天
对照	17	71.24 ± 8.68	84.08 ± 5.08	22	65.05 ± 7.21	81.02 ± 6.38
治疗	15	79.65 ± 10.05*	95.86 ± 4.26*	21	75.69 ± 6.35*	97.05 ± 8.36*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组换药疼痛评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 33$)

Table 3 Comparison on dressing change pain scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 33$)

组别	VAS 评分/分			
	治疗前	第7天	第14天	第21天
对照	7.64 ± 1.52	5.16 ± 1.57*	2.31 ± 1.24*	1.38 ± 0.78*
治疗	7.26 ± 1.41	3.51 ± 1.36* [▲]	1.43 ± 1.08* [▲]	0.75 ± 0.61* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗相应时间点比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group at the corresponding time point after treatment

表4 两组 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 33$)

Table 4 Comparison on levels of TNF- α , IL-6, and IL-8 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 33$)

组别	观察时间	TNF- α (pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-8/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	188.70 ± 37.27	106.60 ± 49.78	38.37 ± 0.18
	治疗 7 d	542.14 ± 63.59*	305.76 ± 51.05*	93.83 ± 0.24*
治疗	治疗前	184.75 ± 35.15	104.67 ± 54.97	41.39 ± 0.15
	治疗 7 d	391.79 ± 59.50* [▲]	223.82 ± 41.76* [▲]	76.42 ± 0.16* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗 7 d 后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment for 7 d

2.5 不良反应情况

治疗过程中, 治疗组中 1 例接触性皮炎, 1 例过敏; 对照组中 1 例接触性皮炎, 1 例创面异味, 1 例高热, 两组不良反应无明显区别, 不良反应发生率差异无统计学意义。

3 讨论

烧伤创面是烧伤患者感染的重要途径, 是导致其死亡的主要原因之一。研究报道, 烧伤创面感染患者组织内细菌增加, 易致肉芽生长缓慢或过度生长, 影响创面上皮化形成, 延缓创面愈合速度; 此外, 创面感染后吸收大量细菌、外毒素, 会加重机体炎性反应, 诱导细菌增殖。炎性因子具有多种生物功效, 随着其大量释放, 机体早期炎症反应表现更加剧烈, 使机体早期进入“脓毒症”状态; 对血管内皮细胞具有毒性作用, 会导致创面愈合时间延长。TNF- α 、IL-6、IL-8 是重要的促炎性因子, 其中 TNF- α 具有广泛的生物学作用, 可促使其他炎性因子分泌; IL-6、IL-8 由 T 细胞、单核-巨噬细胞产生, 可诱导 T 细胞增殖, 导致机体急性期蛋白增多。有报道指出, 炎性水平与病情严重程度密切相关^[8]。

湿润烧伤膏是由黄连、黄芩、黄柏、地龙、罂粟壳等中药制成的中药制剂, 具有活血祛瘀、止痛、生肌的功效, 可减少伤口渗出, 但治疗大面积烧伤创面的效果并不理想。银敷料和银制剂是临床治疗烧伤创面感染常用药物, 纳米银抗菌凝胶作为银制

剂的一种, 在烧伤及烧伤创面感染中应用较为广泛。纳米银抗菌凝胶是一种含有纳米银的凝胶, 吸附能力强, 膨胀后在创面外形成一层湿润微环境, 促进创面肉芽生长; 有效成分银离子可迅速作用于微生物体内蛋白质中的巯基, 降低其活性; 通过抑制细胞质膜内酶活性、引起 DNA 核苷酸链断裂等途径降低病原体活性^[9]。此外, 纳米银抗菌凝胶由纳米级的银微粒组成, 表面活性高, 可持久发挥抗菌作用。与其他银制剂比较, 纳米银抗菌凝胶具有起效快、抗菌谱广、抗菌作用持久等优势, 用于治疗烧伤创面安全有效^[10]。丁敬美等^[11]将 54 只 SD 大鼠分为烧伤抑菌霜、纳米银抗菌凝胶、空白无菌纱布组, 发现创面感染中后期使用纳米银抗菌凝胶治疗, 抗菌效果满意。袁瑞武等^[12]研究报道, 纳米银抗菌凝胶可缩短创面愈合时间。本研究中, 将湿润烧伤膏和纳米银抗菌凝胶按照 1:1 混合均匀涂抹于创面, 既可保证抗菌疗效, 又能减少银离子用药, 但对烧伤创面患者炎性水平的影响尚不明确。

胰岛素是人体内重要激素, 可维持机体葡萄糖吸收、代谢, 具有促进创面修复的作用。动物研究表明, 胰岛素能减轻烧伤创面炎性反应, 促使胶原合成, 加快创面愈合^[13]。李林等^[14]研究发现, 胰岛素佐治深 II 度烧伤能促使创面愈合, 缩短愈合时间。杨沛瑯等^[15]研究指出, 降低机体炎性水平是胰岛素促进创面愈合的重要机制之一。对此, 本研究在纳米银抗菌凝胶、湿润烧伤膏治疗基础上局部注射胰

胰岛素注射液, 以达到缩短创面愈合时间的目的。本组研究中, 治疗组创面愈合时间、创面细菌培养转阴换药次数、创面炎性反应低于对照组, 创面愈合率高于对照组 ($P < 0.05$), 说明局部注射胰岛素注射液联合纳米银抗菌凝胶、湿润烧伤膏治疗中度创面可缩短创面细菌培养转阴时间和创面愈合时间。周捷等^[16]采用纳米银抗菌凝胶颗粒治疗 II 度烧伤创面, 发现治疗组和对照组浅 II 度创面第 7、14 天愈合率及深 II 度创面第 14、21 天愈合率略高本研究, 认为与联合用药有关, 可缩短创面愈合时间。

综上所述, 局部注射胰岛素注射液联合纳米银抗菌凝胶和湿润烧伤膏治疗中度烧伤创面感染, 能减轻创面炎性水平, 缩短创面感染病程, 提高创面愈合率, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 唐乾利, 黄欣, 王宇, 等. 湿润暴露疗法/湿润烧伤膏治疗慢性难愈合创面的超微病理及丝裂原活化蛋白激酶激酶和 c-myc mRNA 表达的机制研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(3): 294-299.
- [2] 曲婷丽, 李芸, 布紫云, 等. 一种创伤用纳米银抗菌凝胶预防创伤感染与皮肤刺激性试验研究 [J]. 中国消毒学杂志, 2014, 31(4): 344-345, 348.
- [3] Gauglitz G G, Toliver-Kinsky T E, Williams F N, et al. Insulin increases resistance to burn wound infection-associated sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(1): 202-208.
- [4] 杨宗城. 烧伤治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 206-209.
- [5] 杜为, 王捷熙, 刘敏霞, 等. 冻干血小板对大鼠难愈合创伤模型的实验治疗 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(3): 772-774.
- [6] 黎鳌. 烧伤治疗学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 358.
- [7] Snow S, Kirwan J R. Visual analogue scales: a source of error [J]. *Ann Rheum Dis*, 1998, 47(6): 536.
- [8] 张放, 酆佳慧, 夏照帆, 等. 炎症小体及其在烧伤早期免疫炎症反应中的作用 [J]. 中华烧伤杂志, 2014, 30(3): 261-264.
- [9] 王勇, 王光华, 苏卫国. 纳米银抗菌凝胶联合重组人表皮生长因子凝胶对深 II 度烧伤创面的疗效观察 [J]. 中国美容医学, 2013, 22(21): 2098-2099.
- [10] 杨祖顺, 陈彬, 田云屏. 艾硕特抗菌露与两种纳米银抗菌凝胶杀菌活性的对比研究 [J]. 西部医学, 2011, 23(2): 223-226.
- [11] 丁敬美, 李武平, 钱皎月, 等. 两种银制剂对深 II 度烧伤患者创面铜绿假单胞菌感染的效果比较 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(20): 5107-5109.
- [12] 袁瑞武, 董英芳. 纳米银抗菌凝胶治疗烧伤创面 68 例 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(11): 1560.
- [13] 陈荣剑, 王占科, 张晓云, 等. 胰岛素和丙酮酸乙酯联合治疗拮抗严重烫伤后 MODS 大鼠炎症反应和氧化应激的实验研究 [J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(8): 45-50.
- [14] 李林. 胰岛素联合重组人酸性成纤维细胞生长因子对深 II 度烧伤创面愈合的效果观察 [J]. 山东医药, 2014, 54(45): 75-76.
- [15] 杨沛瑯, 章雄, 刘琰. 胰岛素促进创面愈合机制研究进展 [J]. 中华烧伤杂志, 2014, 30(4): 356-359.
- [16] 周捷, 黄晓元, 杨兴华, 等. 纳米银抗菌凝胶治疗 II 度烧伤创面的临床观察 [J]. 中国医师杂志, 2010, 12(9): 1271-1273.