

生肌愈皮软膏联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗体表慢性溃疡的临床研究

王阳¹, 刘铁成², 李为朋², 张鹏东^{1*}

1. 唐山中心医院 创伤外科, 河北 唐山 063000

2. 唐山市工人医院 烧伤整形一科, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 探讨生肌愈皮软膏联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶治疗慢性溃疡创面的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 2 月—2023 年 1 月唐山中心医院收治的慢性溃疡创面患者 98 例, 依据用药情况分为对照组和治疗组, 每组各 49 例。对照组患者给予重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶, 每次 300 IU/cm², 1 次/d。在对照组的基础上, 治疗组给予生肌愈皮软膏, 1 次/d。两组患者用药 14 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, 视觉模拟疼痛 (VAS) 评分和生活质量量表 (QOL) 评分, 及血清表皮生长因子 (EGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组临床总有效率为 93.87%, 明显高于对照组 (81.63%, $P < 0.05$)。治疗后, 治疗组症状改善时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VAS 评分明显降低, 而 QOL 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 VAS 和 QOL 评分明显好于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 IL-1 β 、MMP-9 和 TNF- α 水平明显降低, 而 EGF 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组血清学水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 生肌愈皮软膏联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶协同治疗, 能对溃疡创面患者症状较好改善, 创面疼痛程度减轻, 生活质量提升明显。

关键词: 生肌愈皮软膏; 重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶; 慢性溃疡创面; 视觉模拟疼痛; 表皮生长因子; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R986

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)05-1294-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.035

Clinical study on Shengji Yupi Ointment combined with Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Eye-Gel in treatment of chronic ulcer on body surface

WANG Yang¹, LIU Tiecheng², LI Weipeng², ZHANG Pengdong¹

1. Department of Trauma Surgery, Tangshan Central Hospital, Tangshan 063000, China

2. Department of Burn and Plastic Surgery, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Shengji Yupi Ointment combined with Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Eye-Gel in treatment of chronic ulcer on body surface. **Methods** Patients (98 cases) with chronic ulcer on body surface in Tangshan Central Hospital from February 2021 to January 2023 were divided into control and treatment group based on different treatments, and each group had 49 cases. Patients in the control group were *po* administered with Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Eye-Gel, 300 IU/cm²/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Shengji Yupi Ointment on the basis of the control group, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical evaluations were evaluated, the symptom relief time, the scores of VAS and QOL, and the levels of serum IL-1 β , MMP-9, TNF- α and EGF in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was 93.87%, which was significantly higher than that of the control group (81.63%, $P < 0.05$). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score of the two groups was significantly decreased, while the QOL score was significantly increased ($P < 0.05$), and the VAS and QOL scores of the treatment group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum

收稿日期: 2023-12-01

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目 (20201498)

作者简介: 王阳, 主治医师, 硕士, 研究方向为烧伤整形。E-mail: fushui8888@163.com

*通信作者: 张鹏东, 副主任医师, 研究方向为重度多发伤和脊柱脊髓损伤。E-mail: 18632511518@163.com

levels of IL-1 β , MMP-9 and TNF- α in two groups were significantly decreased, while the level of EGF was significantly increased ($P < 0.05$), and the serological level in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined treatment of Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Eye-Gel and Shengji Yupi Ointment can improve the symptoms of ulcer patients, reduce the degree of wound pain and improve the quality of life obviously.

Key words: Shengji Yupi Ointment; Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Eye-Gel; chronic ulcer wounds; VAS score; EGF; MMP-9

慢性溃疡是指不同原因所导致的体表组织坏死、溃烂、缺损的一类疾病^[1]。相当西医压疮、下肢静脉溃疡、糖尿病足、外伤后感染等体表组织的慢性局限性缺损,创面常常伴有不同程度的感染和坏死,其表面呈黑色或黄色组织^[2]。祖国传统中医学认为该病与气血、经络、脏腑的生理功能有着密切的关系^[3]。慢性溃疡创面发病机制局部因素多以“腐”“瘀”“虚”为主,因机体气血凝滞、经络阻塞、脏腑失和,加之局部相关因素合而导致溃疡难愈^[4]。生肌愈皮软膏具有消肿活血、化瘀止痛、敛疮去腐的能力,并可促进生肌收口和表皮生长^[5]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶具有诱导创面毛细血管胚芽形成的作用,使创面上皮及肉芽组织生长,并能启动创伤愈合进程^[6]。为此,本研究探讨采用生肌愈皮软膏联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗慢性溃疡创面的临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2021 年 2 月—2023 年 1 月唐山中心医院收治的 98 例慢性溃疡创面患者为研究对象,其中男 51 例,女 47 例;年龄 12~73 岁,平均(34.92 $\pm$ 10.58)岁;病程 1.5~12.6 个月,平均病程(6.36 $\pm$ 1.69)个月。本研究经过唐山中心医院医学伦理委员会审查许可(批件号 TSZXYY-20210108)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合《中国创面诊疗指南 2015 版》^[7]诊断标准;(2)患者无传染性疾病;(3)家属同意签订知情书。排除标准:(1)合并造血系统等严重原发性疾病;(2)对本研究药物或其中成分过敏者;(3)合并神经营养障碍者;(4)长期使用类固醇激素及免疫抑制剂患者;(5)合并严重感染,病情危重者。

1.3 药物

重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶由珠海亿胜生物制药有限公司生产,规格 21 000 IU/5 g,产品批号 202012025、202210019。生肌愈皮软膏由济南恒基制药有限公司生产,规格 20 g/支,产品批

号 202011022、202212017。

1.4 分组及治疗方法

依据用药情况分为对照组和治疗组,每组各 49 例。其中对照组男 25 例,女 24 例;年龄 12~70 岁,平均年龄(35.78 $\pm$ 9.76)岁;病程 1.5~11.9 个月,平均病程(6.24 $\pm$ 0.97)个月。治疗组男 26 例,女 23 例;年龄 14~73 岁,平均年龄(34.27 $\pm$ 8.42)岁;病程 2.8~12.6 个月,平均病程(6.19 $\pm$ 0.71)个月。两组性别、年龄、病程等资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予重组牛碱性成纤维细胞生长因子眼用凝胶,涂于清创后的伤患处,消毒敷料包扎,每次 300 IU/cm²,1 次/d。在对照组的基础上,治疗组给予生肌愈皮软膏,药膏涂于纱布上贴敷于患处,1 次/d。两组用药 14 d 观察治疗情况。

1.5 疗效评价标准^[8]

显效:溃疡创面患者皮肤疼痛等症状改善明显,生活质量明显好转。有效:皮肤破溃及皮肤肿症状稍有好转,生活质量有所缓解。无效:溃疡症状未见改变,有患者处加重病情。

总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数

1.6 指标观察

1.6.1 症状改善时间比较 药物治疗期间,分析患者出现的皮肤痒、皮肤痛、皮肤破溃、皮肤肿等症状缓解情况。

1.6.2 溃疡创面疼痛程度 采用视觉模拟疼痛(VAS)评分^[9]评价受试者的慢性溃疡创面疼痛的严重程度,其内容是应用数字标有 0~10 的标尺评分测定,其中数字 0 分无痛,10 分剧烈疼痛,评分值越高表示患者疼痛越剧烈。

1.6.3 两组生活质量 治疗前后,对患者患病中日常生活质量评估,同时用生活质量量表(QOL)^[10]评分测定,包括内容有精神、疲乏、疼痛、睡眠、情感、家庭理解与配合、食欲、运动等;评分值数 0~100 分,评分值数越高表示生活质量越好。

1.6.4 血清学指标 清晨抽取患者空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,−50 ℃ 存储;采用酶联免

疫吸附法测定血清表皮生长因子 (EGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平, 按照试剂盒标准执行。

1.7 不良反应观察

药物治疗过程中, 分析比较红斑、红点、瘙痒、皮疹等不良反应发生状况。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件处理数据, 计数资料用 χ^2 检验, 以百分比表示; 计量资料用 t 检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组临床总有效率为 93.87%, 明显高于对照组有效率 (81.63%, $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状改善时间比较

治疗后, 治疗组皮肤痒、皮肤痛、皮肤破溃、皮肤肿等改善时间均明显短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组疼痛与生活质量比较

治疗后, 两组 VAS 评分明显降低, 而 QOL 评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 VAS 评分和 QOL 评分明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学水平比较

治疗后, 两组血清 IL-1 β 、MMP-9 和 TNF- α 水平明显降低, 而 EGF 水平明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 IL-1 β 、MMP-9、TNF- α 和 EGF 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	20	20	9	81.63
治疗	49	40	6	3	93.87*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	皮肤痒改善时间/d	皮肤痛改善时间/d	皮肤破溃改善时间/d	皮肤肿改善时间/d
对照	49	12.29 $\pm$ 3.07	11.64 $\pm$ 3.59	11.56 $\pm$ 2.67	13.09 $\pm$ 4.11
治疗	49	10.74 $\pm$ 2.72*	9.74 $\pm$ 2.26*	10.34 $\pm$ 1.87*	10.28 $\pm$ 2.79*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组 VAS 和 QOL 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on scores of VAS and QOL between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		QOL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	49	6.25 $\pm$ 1.78	4.67 $\pm$ 0.84*	67.24 $\pm$ 21.56	83.29 $\pm$ 24.92*
治疗	49	6.34 $\pm$ 1.65	3.12 $\pm$ 0.51* $\blacktriangle$	67.36 $\pm$ 20.48	94.17 $\pm$ 30.41* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 4 两组血清学水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMP-9/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	TNF- α /(pg·mL $^{-1}$)	IL-1 β /(pg·mL $^{-1}$)	EGF/(ng·mL $^{-1}$)
对照	49	治疗前	23.46 $\pm$ 7.17	58.09 $\pm$ 11.24	26.38 $\pm$ 8.29	13.28 $\pm$ 4.16
		治疗后	17.29 $\pm$ 5.23*	31.43 $\pm$ 8.12*	19.48 $\pm$ 5.94*	16.91 $\pm$ 5.42*
治疗	49	治疗前	23.54 $\pm$ 6.35	58.16 $\pm$ 10.15	26.45 $\pm$ 6.15	13.37 $\pm$ 3.48
		治疗后	10.52 $\pm$ 3.16* $\blacktriangle$	24.57 $\pm$ 6.09* $\blacktriangle$	16.35 $\pm$ 4.15* $\blacktriangle$	24.77 $\pm$ 7.36* $\blacktriangle$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment.

2.5 两组不良反应比较

治疗后，对照组发生红斑 1 例，红点 1 例，瘙痒 1 例，皮疹 1 例，不良反应发生率为 8.16%；治

疗组发生红斑 1 例，红点 0 例，瘙痒 1 例，皮疹 1 例，不良反应发生率为 6.12%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义，见表 5。

表 5 两组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	红斑/例	红点/例	瘙痒/例	皮疹/例	发生率/%
对照	49	1	1	1	1	8.16
治疗	49	1	0	1	1	6.12

3 讨论

慢性难愈合创面是指由各种原因形成的创面，经 1 个月以上治疗未能形成生理性愈合者，且无愈合倾向或反复发作溃疡者^[11]。随着经济及科技的快速发展，伴随出现的人口老龄化、体质量增加及日益增多的继发于糖尿病、静脉功能不全等疾病的并发症，慢性难愈合创面患者将会越来越多^[12]。溃疡创面愈合都不能离开肉芽组织，其形成及再上皮化的整合过程，而在这个过程中由多种细胞因子的参与和调控来完成的^[13]。另有研究证实，炎症反应可以发生在创面修复的整个过程，并不局限于炎症反应期，其作用过强或过弱均不利于创面修复^[14]。中医学认为该病属“疔疮”范畴，由外感六淫、损伤、饮食失节、七情内伤及劳损均可以引发慢性溃疡，各种外因及内因的损伤可直接造成创伤^[15]。损伤后患者气血紊乱，经络易受损，极易形成虚劳，损伤病人正气虚弱，极易受各种外邪，形成各种并发症^[16]。又因气滞血瘀、经络阻塞、脏腑功能的损伤皆可导致慢性创面的形成，故气血津液、经络脏腑在与创伤修复的过程关系紧密^[17]。生肌愈皮软膏由杏仁、甘草、当归、白芷、乳香、没药、黄柏、黄连、大黄、麻油共计 10 味中药组成，诸药合用具有良好的抗菌消炎，具有促进局部微循环和加速创伤面愈合的作用^[18]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶是多种活性多肽因子，具有较强的促分裂的能力，促进创面皮肤 DNA、RNA 和羟脯氨酸合成，从而加速溃疡皮肤愈合^[19]。

本研究结果显示，与对照组比较，治疗后治疗组痒、痛、破溃、肿等改善时间均早于对照组；治疗组 VAS 评分降低，而 QOL 评分升高。说明同时应用生肌愈皮软膏与重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗，可改善溃疡相关症状，局部疼痛缓解显著，生活质量较好提高，患者整体机能恢复加速。

本研究结果显示，与对照组比较，治疗组治疗后的 IL-1 β 、MMP-9、TNF- α 水平均较降低，而 EGF 水平高于对照组。说明生肌愈皮软膏与重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶联合治疗，调节蛋白质合成，完善胶原蛋白的构建，加快创面愈合速度。IL-1 β 是多种生物活性的炎症细胞因子，其水平升高可抑制了成纤维细胞的增殖，直接影响到伤口的愈合的进程。MMP-9 水平升高与疮面内炎症反应增加有关，可促进基底膜和细胞外基质断裂，并能促使炎症细胞聚集溃疡创面，使病情加重^[20]。TNF- α 是炎症趋向因子，其水平升高参与机体创面炎症演变和疾病的发展进程，以致加重病情。EGF 是促进创面伤口愈合的重要生长因子，其水平降低可诱导炎性细胞向创面部位移动聚集，溃疡创面增加^[21]。

综上所述，生肌愈皮软膏与重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶协同治疗，能较好改善溃疡创面患者症状，创面疼痛程度减轻，生活质量提升明显，值得借鉴应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 瞿丽, 陈辉, 叶金明. 康复新在老年慢性溃疡患者中的应用 [J]. 华西药理学杂志, 2004, 19(6): 483.

[2] 李旸. 胃溃疡治疗药物的研究进展 [J]. 医学信息, 2016, 29(15): 57-58.

[3] 植剑云. 中医治疗慢性溃疡性结肠炎近况 [J]. 广西中医药, 2002, 25(2): 3-5.

[4] 陈运, 周勇, 缪雪华, 等. 下肢慢性溃疡中医外治进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(4): 40-43.

[5] 宋爱莉, 陈洪延. 生肌愈皮膏治疗慢性体表溃疡 112 例 [J]. 山东中医学院学报, 1996, 20(2): 399-401.

[6] 万东芳. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶配合护理干预治疗面部皮肤慢性痤疮疗效观察 [J]. 临床医药实践, 2017, 26(3): 225-227.

[7] 中华医学会创伤学分会. 中国创面诊疗指南 2015 版

- [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 813-821.
- [8] 付小兵. 慢性难愈合创面防治理论与实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [9] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 273.
- [10] 刘婷婕, 陈坤. 生活质量量表在生活质量评价中的应用 [J]. 中国组织工程研究, 2006, 10(26): 113-116.
- [11] 亓发芝. 慢性难治性皮肤溃疡的治疗 [J]. 中国临床医生, 2001, 29(1): 7-8.
- [12] 梁凤英. 三黄膏外敷提脓化腐生肌在下肢外伤性慢性皮肤溃疡护理中的应用效果观察 [J]. 医药卫生: 文摘版, 2016(9): 284-285.
- [13] Dixit S, Maiya A G, Umakanth S, *et al.* Closure of non-healing chronic ulcer in Klippel-Trenaunay syndrome using low-level laser therapy [J]. *BMJ Case Rep*, 2012, 2012: bcr2012006226.
- [14] 程相文, 吴晓华. 慢性溃疡的病因治疗与创面管理 [J]. 创伤外科杂志, 2007, 9(2): 190.
- [15] 谭洪泉, 王浩. 中医治疗慢性溃疡性结肠炎临床体会 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(34): 71.
- [16] 冯林松, 褚永悦, 朱海峰. 下肢慢性溃疡中医从虚论治的研究进展 [J]. 中国医药科学, 2016, 6(5): 68-71.
- [17] 张光磊, 王军. 慢性溃疡中医综合外治方案研究中的溃疡面积测量 [J]. 环球中医药, 2012, 5(1): 38-40.
- [18] 郭健, 任玲淑. 生肌愈皮膏治疗慢性小腿溃疡 46 例 [J]. 泸州医学院学报, 1999, 22(1): 48.
- [19] 杨雪瑶, 余佳. 前列地尔注射液联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗糖尿病足溃疡患者的临床疗效分析 [J]. 慢性病学杂志, 2021(10): 4.
- [20] 王之学, 肖继州, 于强, 等. EPO, IL-1 β , MMP-9/TIMP-1 与烧伤患者瘢痕评分, 创面愈合时间关系及对创面愈合质量的预测价值 [J]. 中国美容医学, 2023, 32(4): 12-16.
- [21] 巨卫平, 朱振红. 胃溃疡患者治疗前后血 TNF, EGF 水平的观察 [J]. 放射免疫学杂志, 2002, 15(1): 35-36.

[责任编辑 金玉洁]