

外用生肌膏治疗感染性溃疡阳证患者的多中心随机对照研究

许京锋 金保亮

摘要 **目的** 评价外用生肌膏对感染性溃疡阳证患者的有效性及安全性。**方法** 采用多中心、分层分段、随机对照的方法,分 5 个中心,按 3:1 比例生成随机数字表,共计纳入感染性溃疡阳证患者 440 例,其中生肌膏组 330 例,对照组 110 例,对照组予扶他林等外科常规用药,生肌膏组予生肌膏外用,24 h 换药 1 次。疗程均为 21 天。分别在治疗前及治疗第 3、7、14、21 天观察患者溃疡面积、创口深度及疼痛程度,同时监测患者的安全性指标。**结果** 用药 21 天后,生肌膏组疮疡面积缩小,明显优于对照组($P=0.002$)。对溃疡面积各个时点进行历时性分析,从用药第 7 天起,生肌膏组溃疡面积缩小值较对照组明显增大($P=0.002$),且随着时间的延长,差异越明显。与对照组比较,生肌膏组溃疡面积及溃疡深度的愈合率及疼痛消失率等疗效指标均明显改善(均 $P<0.01$),两组均无不良事件发生。**结论** 外用生肌膏治疗感染性溃疡阳证患者,可加速创面愈合,且有较好镇痛作用。

关键词 生肌膏;感染性溃疡;阳证;多中心随机对照研究

Treatment of Infective Ulcer Patients with Yang Syndrome by External Use of Shengji Ointment: a Multicenter Randomized Controlled Trial XU Jing-feng and JIN Bao-liang Department of Surgery, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the safety and effectiveness of Shengji Ointment (SO) (by external use) in treating infective ulcer patients with yang syndrome (YS). **Methods** A multicenter, stratified, randomized controlled clinical study was used in this study. A random digit table was formed in the ratio of 3: 1, 440 infective ulcer patients of YS from 5 centers were recruited, 330 in the treatment group (external use of SO, exchange once every 24 h) and 110 in the control group (external use of Voltalin, exchange once every 24 h). The therapeutic course consisted of 21 days. The ulcer area, wound depth, pain degree were observed before treatment at day 3, 7, 14, and 21, and safety indices monitored at the same time. **Results** The ulcer area was significantly reduced in the treatment group after 21-day medication, obviously superior to that of the control group ($P=0.002$). Ulcer areas at different time points were analyzed. From the 7th day of medication the reduced area was obviously less in the treatment than in the control group ($P=0.002$). Besides, the longer the more obvious difference. Compared with the control group, the healing rate of ulcer area, the pain disappearance rate, and the healing rate of ulcer depth were all obviously improved in the treatment group (all $P<0.01$). No adverse event occurred in the two groups. **Conclusions** External use of SO was safe and effective in treating infective ulcer patients with YS. It could accelerate wound healing with better analgesic effect.

KEYWORDS Shengji Ointment; infective ulcer; yang syndrome; multicenter randomized controlled study

感染性溃疡多表现为局部红肿热痛,创口溃烂,溃疡肉芽红活润泽,脓液稠厚,正如《灵枢·痈疽篇》中所述“高肿色红,热疼痛,而其发也必暴”,属于中医学

阳证“疮疡”的范畴。西医基础治疗一般采用抗生素及外用消毒治疗,中医多采用清热解毒、活血消痈治疗。外用生肌膏由黑龙江省大庆市伟达药物研究所研制,重在活血化瘀、燥湿消肿、生肌敛疮,辅以清热解毒。本研究为Ⅲ期临床试验,采用多中心、分层分段随机、西医基础治疗对照的方法,观察 440 例感染性溃疡阳证患者外

作者单位:中国中医科学院西苑医院外科(北京 100091)

通讯作者:金保亮, Tel: 13691001332, E-mail: jbl6212@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.12.1455

用生肌膏的临床疗效及安全性,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照《黄家驷外科学》^[1]:皮肤及软组织急性非特异性感染自行破溃或切开引流后形成的溃疡及皮肤,软组织创伤,伤口感染形成的溃疡面;或由于各种原因引起的皮肤破溃感染化脓形成溃疡面。中医辨证分型标准参照《中医外科学》制定^[2]:由热毒、火毒引起的疮疡阳证溃疡期,症见局部红、肿、热、痛,痛痒时作,创口溃烂,溃疡面肉芽红活润泽、脓液稠厚,舌红,苔黄,脉数。

2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合感染性溃疡的西医诊断标准;(2)溃疡收口期(肉芽组织生长期);(3)中医辨证为阳证;(4)年龄 18~75 岁;(5)受试者知情,自愿签署知情同意书。排除标准:(1)癌性、结核性及其他特异性的溃疡;(2)合并低蛋白血症及影响伤口愈合的其他疾病;(3)体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$;(4)必须应用抗生素者;(5)血糖控制不满意;(6)合并肝、肾、造血系统等严重疾病,ALT 或 AST $>60\text{ U/L}$ 者、肾功能异常及精神病者;(7)妊娠或哺乳期妇女;(8)过敏体质者;(9)近 1 个月内参加其他临床试验者。

3 脱落、剔除标准 脱落标准:已入组但未完成临床方案的病例,在下列情况视为脱落:(1)患者自行退出;(2)失访;(3)依从性差;(4)夹杂症由医师令其退出。剔除标准:(1)误纳;(2)误诊;(3)一次药未用;(4)无任何检测记录者。

4 一般资料 采用分层、分段随机的方法,运用 DAS 2.0 统计软件,按参加单位的病例分配数及随机比例生成随机数字表,并交由主要研究单位及申办方妥善保管。根据临床经验,通过临床专家和统计学专家讨论,假设试验组溃疡面积小于对照组 1.0 cm^2 即表明有效,按双侧检验 $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$,按照 3:1 的比例分配各组病例数,估测样本量试验组为 309 例,对照组为 103 例,考虑脱落因素,纳入受试者共计 440 例,其中生肌膏组 330 例,对照组 110 例。2008 年 3 月—2009 年 8 月在 5 个研究中心共纳入住院及门诊患者 440 例,其中北京中医药大学东直门医院 120 例,天津中医药大学第一附属医院 88 例,辽宁中医学院附属医院 88 例,中国中医科学院西苑医院 56 例,北京中医药大学东方医院 88 例。两组患者性别、年龄、体重、溃疡面积、局部肿胀面积、溃疡病程及部位等(表 1)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经中国中医科学院西苑医院伦理委员会通过。

5 治疗方法 对照组药物:2%碘酒(或碘伏)、

表 1 两组患者一般情况比较

项目	生肌膏组(326 例)	对照组(109 例)
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	50.86 \pm 11.89	51.50 \pm 12.14
性别[例(%)]		
男	203(62.27)	70(64.22)
女	123(37.73)	39(35.78)
体重(kg, $\bar{x}\pm s$)	67.83 \pm 9.68	68.38 \pm 10.03
溃疡面积(cm^2 , $\bar{x}\pm s$)	11.63 \pm 24.19	10.83 \pm 16.32
局部肿胀面积(cm^2 , $\bar{x}\pm s$)	4.86 \pm 11.41	4.34 \pm 6.19
溃疡病程(天, $\bar{x}\pm s$)	56.08 \pm 109.55	56.30 \pm 110.09
溃疡部位[例(%)]		
头颈面部	8(2.50)	3(2.80)
上肢	12(3.70)	4(3.70)
躯干	76(23.30)	21(19.30)
下肢	230(70.50)	81(74.20)

酒精、生理盐水(由大庆市伟达药物研究所提供)。换药方法:基础处理后,盖以凡士林或生理盐水纱布,或使用扶他林等外科常规用药,外敷无菌纱布,24 h 换药 1 次。生肌膏组药物:外用生肌膏(5 g/支,由大庆市伟达药物研究所提供,批号:20070717)。换药方法:用 0.1% 新洁尔灭及生理盐水常规清洁创面,然后将外用生肌膏直接涂于创面约厚 0.25 cm,盖以凡士林纱或蜡纸,绷带简单包扎,24 h 换药 1 次。疗程均为 21 天。分别在治疗第 3、7、14、21 天判定溃疡面积。

6 观察指标及评价方法

6.1 疗效评价 主要疗效指标为溃疡面积变化值;次要疗效指标为溃疡面积愈合程度、创口深度及疼痛程度。溃疡面积采用落点积分法计算^[3],愈合程度以临床医生判定为主。参考《中药新药临床研究指导原则第三辑》疗效判定标准修订^[4]:(1)溃疡面积:分为愈合(面积缩小 $>95\%$)、2/3 愈合(面积缩小 70%~95%)、1/3 愈合(面积缩小 30%~69%)、未愈合(面积缩小 $<30\%$);(2)创口深度:愈合(溃疡深度减小 $>95\%$)、2/3 愈合(深度减小 70%~95%)、1/3 愈合(深度减小 30%~69%)、未愈合(深度减小 $<30\%$);(3)疼痛程度:用药后 1 h 疼痛消失、明显减轻、减轻、无变化。由患者根据疼痛感觉进行判断。愈合率(%) = 愈合例数/总例数 $\times 100\%$;有效率(%) = (愈合例数 + 2/3 愈合例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

6.2 安全性指标 包括血、尿、便常规及大便潜血,心电图,肝、肾功能,皮肤、伤口刺激情况及其他不良反应。

7 统计学方法 采用 SAS 9.1.3 软件进行分数数据应用全分析集(FAS),21 天内随访脱落病例采用上一次随访时间点数据进行分析。统计检验采用双侧检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两样本比较数据呈正态分布时采用 t 检验,非正态分布时采用 t' 检验。

计数资料及等级资料以频数及构成比表示,两样本比较采用 χ^2 检验,等级资料分析采用 CMH 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组病例完成情况 生肌膏组共纳入 330 例,随访过程中脱落 21 例(6.36%),剔除 4 例(1.21%,1 例未用药,3 例合用抗生素)。对照组共纳入 110 例,随访过程中脱落 9 例(8.18%),剔除 1 例(未用药,0.91%)。两组完成例数比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.26, P=0.61$)。

2 两组溃疡面积变化值及愈合情况比较(表 2,3,图 1) 用药 21 天后,与对照组比较,生肌膏组疮疡面积缩小,明显优于对照组,差异有统计学意义($P=0.00$)。对溃疡面积各个时点进行历时性分析,从用药第 7 天起,生肌膏组溃疡面积缩小值即较对照组明显增大,差异有统计学意义($P=0.002$),且随着时间的延长,差异越明显。生肌膏组溃疡面积愈合率及有效率较对照组均明显提高,差异有统计学意义($P=0.000$)。

表 2 两组治疗 21 天溃疡面积变化值比较 (cm², $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	溃疡面积变化值 (治疗 21 天 - 治疗前)
生肌膏	326	-7.32 ± 15.09*
对照	109	-3.61 ± 5.31

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

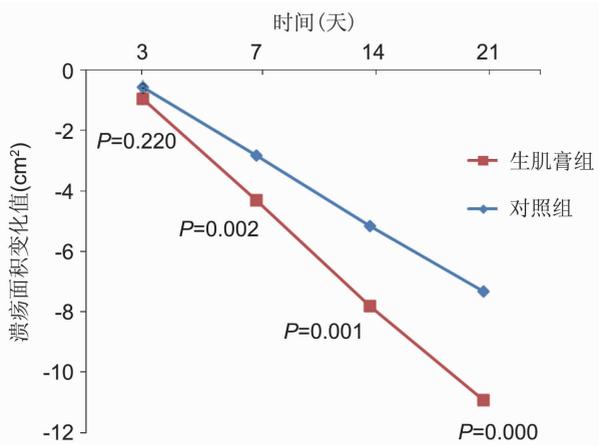


图 1 两组溃疡面积变化值的历时性分析

3 两组溃疡深度愈合疗效比较(表 4) 用药 21 天后,从溃疡的深度角度进行分析,生肌膏组溃疡愈合的病例数较对照组明显增多,两组比较,差异有统计学意义($P=0.000$)。

表 4 两组溃疡深度愈合疗效比较 [例(%)]

组别	例数	愈合情况			
		愈合	2/3 愈合	1/3 愈合	未愈合
生肌膏	326	185(56.75)*	62(19.02)	38(11.66)	41(12.58)
对照	109	20(18.35)	18(16.51)	25(22.94)	46(42.20)

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

4 两组疼痛程度比较(表 5) 用药 21 天后,治疗后生肌膏组疼痛消失的病例数明显多于对照组,两组比较,差异有统计学意义($P=0.000$)。

表 5 两组疼痛程度比较 [例(%)]

组别	例数	疼痛程度			
		消失	明显减轻	减轻	无变化
生肌膏	326	79(24.23)*	137(42.02)	92(28.22)	18(5.52)
对照	109	10(9.17)	20(18.35)	56(51.38)	23(21.10)

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

5 安全性指标 两组均未见不良事件发生。

讨 论

中医学认为疮疡的致病因素分为外感和内伤两大类。外感有外感六淫、感受特殊之毒、外来伤害等;内伤有情志内伤、饮食不节、痰饮瘀血等。疮疡阳证多由外感引发,尤以热毒、火毒最为常见,六淫之邪与内热互结,滞留肌肤,局部经脉阻塞,气血运行不畅,如人体抗病能力低下,以致病邪不能及时控制,则瘀而化热,热胜则肉腐,肉腐为脓,从而导致脓肿的形成,溃后热毒始泄,但瘀血腐肉仍存,因此治疗应以清热解毒、活血祛瘀、化腐生肌为主^[5,6]。

既往与京万红对照的 II 期临床试验研究表明,外用生肌膏治疗感染性疮疡阳证疗效肯定,无不良反应^[7]。外用生肌膏由人工麝香、血竭、土鳖虫、珍珠母、三七、蜂蜡、黄连、黄柏、桃仁、红花、姜黄、煅自然铜、蒲黄、血余炭、栀子、羌活、厚朴、白芷、薄荷、麻油组

表 3 两组治疗后溃疡面积愈合情况比较

组别	例数	愈合情况(例)				愈合率 [例(%)]	有效率 [例(%)]
		愈合	2/3 愈合	1/3 愈合	未愈合		
生肌膏	326	185	47	81	13	185(56.75)*	232(71.17)*
对照	109	20	14	56	19	20(18.35)	34(31.19)

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

成,针对疮疡阳证溃瘍期的特点,重在活血化瘀、燥湿消肿、生肌敛疮,辅以清热解毒。阳证溃瘍湿热郁火阻于肌肤,气血运行不畅,活血化瘀药物能散结通络,且大都具有扩张血管改善微循环的作用,促进毛细血管的再生和侧支循环的建立,促进组织修复,加速创面愈合。方中麝香、血竭、三七、桃仁、红花、姜黄、自然铜、蒲黄、血余炭等药物均有活血化瘀止痛之功,另土鳖虫有破血逐瘀之功效,上述药物可有效改善疮疡组织微循环,促进组织修复,加速创面愈合。热盛肉腐进而化脓,方中以血竭、蜂蜡生肌敛疮,促进创面愈合。热邪蕴阻肌肤,久则为毒,方中以黄连、黄柏、栀子、白芷、清热解毒燥湿,另厚朴具行气燥湿消痞之功。阳证溃瘍多伴有表证,故佐以羌活、薄荷祛风解表。方中诸药合用,具活血化瘀、清热解毒、燥湿消肿、生肌敛疮之功效,能有效改善疮疡组织微循环,加速坏死组织脱落,促进新生组织生长,有效治疗阳证疮疡,因此以外用生肌膏换药疮疡愈合率明显优于传统换药。另外,现代药理研究证实,麝香、血竭、三七、黄连、黄柏、桃仁、红花、姜黄、煅自然铜、蒲黄、血余炭、栀子、羌活、厚朴、白芷、薄荷等药物具有不同程度的抗菌、抗炎、抗微生物的作用,能促进疮疡炎症消退,加速创面愈合;而麝香、血竭、三七、黄连、姜黄等具有一定的镇痛作用^[8],因此外用生肌膏有较好的镇痛效果。

综上所述,外用生肌膏治疗感染性溃瘍阳证安全、

有效,可考虑在临床推广使用,但仍需在大规模临床应用监测其安全性,且需要进一步评估其经济学效益。

(致谢:感谢辽宁中医学院附属医院吕延伟主任医师,北京中医药大学东直门医院杨博华主任医师,天津中医学院第一附属医院王军主任医师及北京中医药大学东方医院张燕生主任医师等对本研究的支持)

参 考 文 献

- [1] 吴阶平,裘法祖主编. 黄家驹外科学[M]. 第6版. 北京:人民卫生出版社,2000:67-84.
- [2] 李曰庆主编. 中医外科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:17-56.
- [3] 李迟,孙永华. 烧伤小创面测量尺[J]. 中华整形烧伤外科杂志,1992,8(3):241-242.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则第三辑[M]. 1997:30-33.
- [5] 张双强,裴晓华,张艳冉,等. 疮疡外治临床研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(11):1252.
- [6] 周安,朱永康. 中医外科疮疡初探[J]. 陕西中医,2014,35(12):1659-1660.
- [7] 许京锋,金宝亮,孙莹莹. 外用生肌膏治疗感染性疮疡(阳证)Ⅱ期临床试验报告[J]. 中国临床医生,2012,40(11):56-57.
- [8] 马子密,傅延龄主编. 历代本草药性汇解[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:412-715.

(收稿:2014-12-31 修回:2015-03-21)

《中国中西医结合杂志》获 2015“百强报刊”荣誉称号

2015年中国“百强报刊”入选名单日前揭晓,99种报纸、100种社科期刊、100种科技期刊入选。《中国中西医结合杂志》获得“百强科技期刊”荣誉称号。此次百强报刊评选活动,经各省(区、市)新闻出版广电局、各中央报刊主管单位组织推荐,共上报694种报刊参评2015年中国“百强报刊”,其中报纸213种、社科期刊292种、科技期刊189种。为保证推荐工作公平公正,国家新闻出版广电总局专门成立了领导小组及工作机构,制定了严谨科学的评审规则、程序和标准,组织专家进行了三轮严格评审,并将推荐名单在网上进行公示。

中西医结合医学,是我国经历了半个多世纪的自主创新研究,在世界上首创的一门新兴交叉学科,是我国为数不多的在世界上独创的新学科之一。《中国中西医结合杂志》是我国中西医结合学术交流的重要园地,是中西医结合事业和学术发展的重要载体,促进着我国中西医结合的进程,培养了一大批优秀的专业技术人才,具有良好的社会影响。刊登文章反映了中西医结合学科的最高学术水平、研究前沿和研究热点;具有创新性、实用性、导向性;具有重要思想价值、科学价值和学术价值。在医学领域具有较大的影响,具有较强的国际影响力,荣获了重大重要奖项或荣誉。

本刊在未来将继续秉持“实事求是,诚信第一”的原则,力争为广大读者刊登科学性、可读性更强的文章。同时,希望广大作者积极投稿,共同推动中西医结合事业不断发展。