

本文引用:羊 羨,陈其华.托里消毒饮联合象皮生肌膏治疗慢性皮肤溃疡的疗效及对创面组织 TNF- α 、IL-6、VEGF 表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(4):537-540.

托里消毒饮联合象皮生肌膏治疗慢性皮肤溃疡的疗效及对创面组织 TNF- α 、IL-6、VEGF 表达的影响

羊 羨¹,陈其华^{2*}

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 观察托里消毒饮联合象皮生肌膏治疗慢性皮肤溃疡的疗效及对创面组织肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达的影响。**方法** 将 60 例慢性皮肤溃疡患者随机分为观察组 30 例和对照组 30 例。两组均予以象皮生肌膏外敷,观察组同时口服托里消毒饮。两组患者均连续治疗 4 周。观察比较两组的创面愈合率、治疗前后创面组织 VEGF、TNF- α 及 IL-6 含量及不良反应。**结果** 观察组的创面愈合率为 49.3%,对照组为 30.1%,观察组疗效优于对照组($P<0.05$);治疗后两组创面肉芽组织 TNF- α 、IL-6 含量降低($P<0.05$),VEGF 含量升高($P<0.05$),且观察组改善优于对照组($P<0.05$)。两组患者在治疗过程中均未出现明显的不良反应。**结论** 托里消毒饮联合象皮生肌膏治疗慢性皮肤溃疡,能降低创面组织 TNF- α 、IL-6,提高 VEGF 表达,促进创面修复,且具有较高的安全性,疗效满意。

[关键词] 慢性皮肤溃疡;托里消毒饮;象皮生肌膏;TNF- α ;IL-6;VEGF

[中图分类号]R275;R753.6

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.04.022

Curative Effects of Tuoli Xiaodu Decoction Combined with Xiangpi Shengji Ointment in Treating Chronic Skin Ulcer and the Effects on the Expression of TNF- α , IL-6 and VEGF in Wound Tissues

YANG Xian¹, CHEN Qihua^{2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] **Objective** To observe the curative effect of Tuoli Xiaodu Decoction on chronic skin ulcer and its effects on the expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in wound tissue. **Methods** A total of 60 patients with chronic skin ulcer were randomly divided into the observation group (30 cases) and the control group (30 cases). Both groups were given external application of Xiangpi Shengji ointment. The observation group took Tuoli Xiaodu Decoction orally. Both groups were treated for 4 weeks. The wound healing rate, concentration of VEGF, TNF- α and IL-6 in wound tissue, and toxicity and side effects were observed and compared. **Results** The wound healing rate of the observation group was 49.3%, and that of the control group was 30.1%. The curative effect of the observation group was better than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the contents of TNF- α and IL-6 in granulation tissue of the wound decreased ($P<0.05$), and the contents of VEGF increased ($P<0.05$). And the observation group was better improved than the control group ($P<0.05$). No obvious adverse reactions were occurred in the treatment process for the 2 groups. **Conclusion** Tuoli Xiaodu Decoction combined with Xiangpi Shengji ointment can reduce TNF- α and IL-6,

[收稿日期]2018-12-08

[基金项目]湖南中医药大学校级科研基金项目。

[作者简介]羊 羨,女,在读博士研究生,研究方向:中医外科。

[通讯作者]* 陈其华,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:1105165868@qq.com。

increase the expression of VEGF, and promote wound repair in the treatment of chronic skin ulcer. This treatment has high security, and satisfactory curative effects.

[**Keywords**] chronic skin ulcer; Tuoli Xiaodu Decoction; Xiangpi Shengji ointment; TNF- α ; IL-6; VEGF

慢性皮肤溃疡是指因血液循环欠佳、组织生长能力较差所致的易发生感染且创面超过 1 个月以上未愈的创面^[1],在临床常见于糖尿病足、下肢静脉曲张性溃疡、外伤或烧伤后的溃疡、压疮、手术、细菌或病毒感染的溃疡伤口等。慢性溃疡发病机制十分复杂,尚未完全明确,不同类型的创面发病机制差异较大,可能与循环因素、炎症刺激、局部缺血缺氧等相关。近年研究表明,血管生成与慢性溃疡发病密切相关。有研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在血管新生中起到关键作用^[2];肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及白介素 6(interleukin-6, IL-6)是炎症反应的重要因子,溃疡的发病与炎症刺激密切相关^[3]。对于慢性溃疡的治疗,中医主要从活血化瘀、扶正生肌和托毒着手,托里消毒饮是外科疮疡补托法代表方。本研究目的在于通过观察托里消毒饮对慢性皮肤溃疡患者的临床疗效及检测溃疡局部 VEGF、TNF- α 、IL-6 的表达水平,了解托里消毒饮治疗慢性皮肤溃疡可能的作用机制,为中医药治疗慢性皮肤溃疡提供理论和实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2018 年 12 月于本院烧伤疮疡科门诊、住院部就诊,临床确诊为慢性皮肤溃疡患者 60 例。将患者按随机数字表法分为对照组、观察组,每组 30 例。对照组男性 16 例,女性 14 例;年龄 45~65(53.5 \pm 2.8)岁;病程 32~82(46.3 \pm 1.8)d;溃疡面积(18.8 \pm 1.2)cm²。观察组男性 15 例,女性 15 例;年龄 47~64(54.2 \pm 3.1)岁;病程 30~80(47.1 \pm 2.1)d;平均溃疡面积(18.3 \pm 1.1)cm²。两组患者在年龄、性别、病程、溃疡面积等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 参照《皮肤性病学》^[4]《慢性伤口诊

疗指导意见》^[5]和《中医外科病证诊断疗效标准》^[6]制定:皮肤溃疡 1 个月以上,未出现解剖与功能上愈合倾向者。表现为大小不等,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。

1.2.2 纳入标准 (1)符合诊断标准的各种皮肤溃疡;(2)溃疡病程在 1 年以内,创面面积在 2~30 cm²之间;(3)年龄为 40~65 岁。

1.2.3 排除标准 (1)对该药物过敏者;(2)孕妇或哺乳期妇女及同时进行影响组织修复治疗的患者;(3)严重内科疾病患者。

1.3 治疗方法

两组患者均在治疗原发病的基础上予以如下治疗。

对照组:创面周围用碘伏棉球消毒,再用双氧水和生理盐水清洗创面,清除脓腐坏死分泌物后,予以象皮生肌膏(湖南中医药大学第一附属医院制剂室提供)外敷+无菌敷料覆盖,1 次/d。

观察组:在同对照组治疗的基础上口服托里消毒饮(药物组成:党参 10 g,黄芪 20 g,当归 10 g,川芎 10 g,白芍 10 g,白术 10 g,桔梗 10 g,茯苓 10 g,金银花 20 g,皂角刺 10 g,白芷 8 g,甘草 5 g。由湖南中医药大学第一附属医院中药房提供),200 mL/次,2 次/d。

两组患者均连续治疗 4 周。在治疗期间均停用其他药物,嘱患者规律生活,清淡饮食,忌食辛辣等刺激性食物,禁烟酒,避免劳累和熬夜,减少活动。

1.4 观察指标

1.4.1 创面愈合情况 治疗前及治疗 2 周、4 周分别记录两组患者创面面积,并计算创面愈合率。创面愈合率=(治疗前溃疡面积-治疗后溃疡面积)/治疗前溃疡面积 \times 100%。数值越大,愈合速度越快,愈合情况越好。

1.4.2 创面组织 VEGF、TNF- α 及 IL-6 浓度检测 分别于治疗前、治疗 4 周后取两组患者创面组织,制作

组织匀浆,采用 ELISA 法检测 VEGF、TNF- α 、IL-6 浓度,按试剂盒操作步骤进行。

1.4.3 不良反应 每天询问患者的身体感受状况,每周监测 1 次患者血生化和血常规,监测各脏器的功能状态。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 15.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示, t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者创面愈合情况比较

在治疗 2 周、4 周后,观察组患者的创面愈合率均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的创面愈合率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	创面愈合率/%	
		2 周	4 周
对照组	30	16.61 \pm 2.30	30.12 \pm 2.87
观察组	30	29.13 \pm 3.75 [△]	49.26 \pm 3.23 [△]

注:与对照组比较,△ $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后创面 VEGF、TNF- α 及 IL-6 浓度比较

治疗前两组患者创面肉芽组织 VEGF、TNF- α 及 IL-6 浓度比较,差异无统计学意义($P<0.05$);治疗 4 周后,对照组、观察组创面肉芽组织 TNF- α 、IL-6 含量较治疗前均降低,VEGF 含量较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 4 周后观察组创面肉芽组织 TNF- α 、IL-6 含量低于对照组,VEGF 含量高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者创面 VEGF、TNF- α 及 IL-6 浓度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α /($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-6/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	VEGF/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)
对照组	30 治疗前	130.53 \pm 12.30	121.12 \pm 11.87	545.4 \pm 124.3
	30 治疗后	102.12 \pm 6.65*	97.75 \pm 5.85*	588.6 \pm 145.4*
观察组	30 治疗前	129.13 \pm 8.75	123.65 \pm 10.75	560.4 \pm 122.5
	30 治疗后	73.26 \pm 3.23* [△]	70.43 \pm 5.35* [△]	642.5 \pm 182.3* [△]

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,△ $P<0.05$

2.3 不良反应比较

两组患者在治疗过程中均未出现明显的不良反应,且治疗后未对肝、肾等功能造成影响。

3 讨论

慢性皮肤溃疡因发病机制十分复杂,尚未完全明确,不同类型的创面发病机制差异较大,可能与循环因素、炎症刺激、局部缺血缺氧等相关;近年研究表明,血管生成与慢性溃疡发病密切相关。

肉芽组织形成是所有创伤修复的关键步骤,直接影响创伤愈合程度及其预后,其本质是大量的毛细血管和成纤维细胞形成,其中毛细血管再生及血管网形成亦起着极其重要作用。VEGF 是目前发现唯一作用于血管内皮细胞的生长因子,在血管新生中起到关键作用^[2]。VEGF 能直接作用于血管内皮细胞,诱导血管内皮细胞增殖、迁徙及血管腔形成,最终影响新生血管的生成;还可增加血管的通透性,进而促进血浆蛋白在细胞外基质中沉积,为成纤维细胞和血管内皮细胞生长提供临时基质^[7]。很多研究已经证实 VEGF 可以促进血管的新生^[8],从而促进溃疡愈合^[9-10]。同时,有研究表明,慢性皮肤溃疡的发病与炎症刺激相关^[3]。TNF- α 及 IL-6 是炎症反应的重要因子,由 M1 型巨噬细胞诱导产生^[11]。糖尿病足所引起的慢性皮肤溃疡、高血糖以及代谢紊乱均可刺激溃疡局部 TNF- α 及 IL-6 的释放,TNF- α 、IL-6 参与了糖尿病足慢性皮肤溃疡的发生、发展过程。有研究表明,炎症因子 TNF- α 及 IL-6 含量过高不仅可以导致溃疡组织炎症反应,还会抑制创面的愈合,而降低炎症因子的水平则可以促进溃疡的愈合^[3]。

慢性皮肤溃疡属于中医学的“疮疡”范畴,又称为“顽疮”。中医学认为,其主要病机为久病正虚,气血瘀滞,营卫不畅,肌肤失养,复染邪毒所致。病机特点是虚实夹杂,本虚标实;以正虚血瘀为本,湿热毒蕴为标^[12]。托里消毒散为外科疮疡补托法代表方,在临床上发挥重要作用。托里消毒散原治“痈疽已成,不得内消,及疮疡肿不能溃,溃不能敛,气血俱虚者”,包涵了中医“托”和“透”的治疗思想,有消肿、溃脓、生肌之功效。药物组成为黄芪、人参、当归、金银花、川芎、白术、茯苓、白芍、皂角刺、白芷、桔梗、甘草。方中川芎活血行气,祛风止痛;人参、黄芪益气扶正;白芍养血止痛;当归补血活血;白术、茯苓补中益气;白芷排脓生肌,活血止痛;金银花清热解毒、祛秽

浊之邪;皂角刺消肿托毒、排脓;桔梗排脓解毒;甘草具有清热解毒、调节气血、消除痈疽疮疡的功效。

本研究结果表明,治疗4周后观察组创面肉芽组织 TNF- α 、IL-6 含量低于对照组($P<0.05$),提示托里消毒饮联合象皮生肌膏治疗可以有效地降低 TNF- α 、IL-6 水平,减轻创面局部的炎症反应;观察组患者溃疡面肉芽组织的 VEGF 含量高于对照组($P<0.05$),提示托里消毒饮联合象皮生肌膏治疗可提高 VEGF 含量,改善局部血液循环,促进新生血管生成,促进肉芽组织生长,对创面局部血管形成、肉芽组织愈合起积极作用。观察组患者的创面愈合率高于对照组($P<0.05$),两者联合治疗,疗效优于单用象皮生肌膏。

托里消毒饮联合象皮生肌膏治疗慢性皮肤溃疡可降低患者溃疡面肉芽组织 TNF- α 、IL-6 表达水平,减轻局部炎症反应,并提高创面肉芽组织 VEGF 表达,从而促进创面愈合,这可能是托里消毒饮联合象皮生肌膏治疗慢性溃疡的作用机制,但其具体机制仍需进一步探讨。

参考文献

[1] 江碧川,高 优,张新合,等.慢性溃疡创面植皮术后应用重组人表皮生长因子灌洗联合封闭负压引流技术的临床效果[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2015,10(4):321-324.

- [2] NAKAYAMA M, NAKAYAMAA, VAN LESSEN M, et al. Spatial regulation of VEGF receptor endocytosis in angiogenesis[J]. Nat Cell Biol, 2013,15(3):249.
- [3] 李晓庆,杨博华.脉络舒通颗粒外洗促进糖尿病足慢性溃疡愈合的研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(5):481-483.
- [4] 张学军.皮肤性病学[M].北京:人民卫生出版社,2013:22.
- [5] 中华医学会创伤学分会组织修复专业委员会(组).慢性伤口诊疗指导意见[M].北京:人民卫生出版社,2011:2-7.
- [6] 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,1994:45.
- [7] 蔡源源,李光早.血管内皮生长因子的调控及其作用研究进展[J].组织工程与重建外科杂志,2011,7(1):51-54.
- [8] 陈小永,王自闯,宋军营,等.糖肾1号方对糖尿病肾病腹膜透析患者 VEGF 活性及炎症因子的影响[J].湖南中医药大学学报,2017,37(7):767-769.
- [9] 尚 峰,何志旭,汪浩文,等.血管内皮生长因子基因转染的骨髓间充质干细胞移植对大鼠肺动脉高压的治疗作用[J].中华医学杂志,2011,91(26):1847-1851.
- [10] KIM O J, HONG S H, OH S H, et al. Association between VEGF polymorphisms and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and silent brain infarction[J]. Stroke, 2011,42(9):2393-2402.
- [11] 郭 敏,徐 祥,黄 宏.巨噬细胞在创面愈合中的作用研究进展[J].成都医学院学报,2010,5(3):223-227.
- [12] 张云杰.中医药治疗慢性皮肤溃疡研究概况[J].山东中医杂志,2014,33(12):1040-1042.

(本文编辑 马 薇)