

## ·临床研究·

本文引用:刘慧,李鑫,周亮,龚婕,刘丽芳.九华膏治疗溃后期非哺乳期乳腺炎临床研究[J].湖南中医药大学学报,2022,42(6):1004-1008.

## 九华膏治疗溃后期非哺乳期乳腺炎临床研究

刘慧<sup>1</sup>,李鑫<sup>2</sup>,周亮<sup>1</sup>,龚婕<sup>2</sup>,刘丽芳<sup>1\*</sup>

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

**[摘要]** **目的** 总结观察九华膏治疗溃后期非哺乳期乳腺炎的疗效及机制。**方法** 将78例非哺乳期乳腺炎溃后或小切口排脓后,随机分为观察组和对照组,每组39例。对照组常规消毒清洗后橡皮膜引流,观察组在对照组的基础上使用九华膏填充窦道。观察两组的疗效、换药的次数、窦道的深度、愈合的时间、生活质量评分及毒副作用,采用酶联免疫法检测治疗前及治疗结束后患者肉芽组织细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-10、IL-17、IL-22及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量。**结果** 观察组总有效率100%,对照组总有效率92.3%,观察组优于对照组( $P<0.05$ );两组均可缩小靶肿块大小、缩短窦道深度、降低患者SF-36评分( $P<0.05$ ),且观察组优于对照组( $P<0.05$ );观察组还可延长换药的间隔时间、减少换药的次数( $P<0.05$ );治疗后,两组肉芽组织IL-4、IL-10、VEGF含量均上升( $P<0.05$ ),IL-17、IL-22含量均下降( $P<0.05$ ),且观察组优于对照组( $P<0.05$ );两组均未出现明显毒副作用。**结论** 九华膏对溃后期非哺乳期乳腺炎具有很好的疗效,能够改善窦道周围炎性反应,治愈或缩小病灶,防止窦道的产生,促进窦道愈合,改善患者生活质量。

**[关键词]** 非哺乳期乳腺炎;窦道;九华膏;炎症因子;血管内皮生长因子;生活质量评分

**[中图分类号]** R261

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.06.021

### Clinical study of Jiu Hua Ointment in the treatment of the late stage of ulceration of non-lactating mastitis

LIU Hui<sup>1</sup>, LI Xin<sup>2</sup>, ZHOU Liang<sup>1</sup>, GONG Jie<sup>2</sup>, LIU Lifang<sup>1\*</sup>

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

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To summarize and observe the curative effect and mechanism of Jiu Hua Ointment in treating the late stage of ulceration of non-lactating mastitis. **Methods** After ulceration or drainage of pus through small incision, 78 cases of non-lactating mastitis were randomly divided into observation group and control group, with 39 cases in each group. The rubber membrane drainage was performed after routine disinfection and cleaning in the control group. On the basis of the control group, the observation group was used Jiu Hua Ointment to fill the sinus tract. The curative effect, frequency of dressing change, depth of sinus tract, healing time, quality of life score and toxic and side effects of the two groups were observed. The content levels of granulation tissue cytokines interleukin (IL)-4, IL-10, IL-17, IL-22 and vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured by

**[收稿日期]** 2021-02-09

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81473680);湖南省中医药科技计划项目(201829);湖南省高等学校“双一流”学科建设项目(湘教通[2018]469号);湖南省科技创新平台与人才计划(2018SK4012)。

**[第一作者]** 刘慧,女,副主任医师,博士,研究方向:乳腺病研究。

**[通信作者]** \*刘丽芳,女,教授,博士研究生导师, E-mail: liulff@126.com。

enzyme-linked immunoassay before and after treatment. **Results** The total effective rate was 100% in the observation group and 92.3% in the control group, and the curative effect in the observation group was better than that in the control group ( $P<0.05$ ). The size of target mass, the depth of sinus tract and the SF-36 score were reduced in both groups ( $P<0.05$ ), and the observation group was better than the control group ( $P<0.05$ ). The observation group could also prolong the interval time of dressing change and reduce the number of dressing change ( $P<0.05$ ); after treatment, the content of IL-4, IL-10 and VEGF in granulation tissue increased ( $P<0.05$ ), while the content of IL-17 and IL-22 decreased ( $P<0.05$ ) in both groups, and the observation group was better than the control group ( $P<0.05$ ). There were no obvious toxic and side effects in the two groups. **Conclusion** Jiuhua Ointment has a good curative effect on the late stage of ulceration of non-lactating mastitis, which can improve the inflammatory reaction around the sinus tract, cure or shrink the lesion, prevent the formation of the sinus tract, promote the healing of the sinus tract, and improve the patient's quality of life.

**[Keywords]** non-lactating mastitis; sinus tract; Jiuhua Ointment; inflammatory factor; vascular endothelial growth factor; quality of life score

非哺乳期乳腺炎(non-*puerperal mastitis*, NMP)是指大多数发生在非哺乳期的乳腺慢性迁延性炎症,具有反复发作、易形成瘻管窦道、经久不愈等特点。近年来,该病发病率呈明显上升趋势<sup>[1]</sup>。目前,现代医学对NMP尚无统一有效的标准治疗方案,成脓后期切开排脓或者脓肿自溃均极易形成窦道、瘻管。瘻管形成后往往缺乏有效的治疗方案,手术本身的创伤、患者对反复手术的恐惧、术后复发、乳房外形的变化、瘢痕的形成均制约了手术的再运用<sup>[2-3]</sup>。中医学认为,本病瘻管期多由邪毒留恋、酝酿成脓、脓腐留滞,或酿旧成痰,形成纤维洞壁,日久不愈,或新肉不生所致,治当提毒祛腐、活血生肌,多采用外治法。大量的临床实践显示,中医外治具有很好的临床疗效<sup>[4-5]</sup>。九华膏原主要用于肛瘻的治疗,根据相同的原理,本研究将其应用于NMP脓溃后的瘻管期乳腺创面,发现其能很好地改善炎症反应,防止窦道瘻管纤维化,疗效显著,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年10月至2018年10月于湖南中医药大学第一附属医院乳腺科就诊的NMP脓溃后窦道期患者78例,按照随机、平行、对照的原则分为观察组与对照组,每组39例。本研究通过湖南中医药大学第一附属医院伦理委员会审查(HN-LL-ZFKY-2017-004-01)。观察组患者年龄( $35.23\pm 8.51$ )岁,病

程( $6.12\pm 3.13$ )月,其中有婚育史者32例、有哺乳史者29例、有乳头内陷者9例、有既往手术史者30例、泌乳素水平升高者7例;对照组患者年龄( $34.93\pm 9.23$ )岁,病程( $6.30\pm 3.52$ )月,其中有婚育史者31例、有哺乳史者29例、有乳头内陷者10例、有既往手术史者30例、泌乳素水平升高者8例。两组基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 病例选择标准

1.2.1 西医诊断标准 参考国际多学科共识(2021年版)《肉芽肿性乳腺炎的治疗》<sup>[6]</sup>的溃后期标准:脓肿成熟时,自行破溃出脓,或手术切开排脓后,乳腺瘻管、窦道和乳腺溃疡,或伴脓液排除,经久不愈者。

1.2.2 中医诊断标准 参考中华中医药学会2012年发布《中医外科常见病诊疗指南》粉刺性乳痛诊断标准制定<sup>[7]</sup>。瘻管期(溃后期):乳房脓肿溃破,脓出不畅,或脓肿切开后失治误治,脓水或浓或稀,久不愈合,形成窦道或瘻管,反复红肿疼痛,或局部僵肿结块,舌质淡,太薄白,脉细无力。

1.2.3 纳入标准 (1)符合上述诊断标准,属于溃后期者;(2)年龄为15~50岁;(3)签署知情同意书;(4)能按计划完成祛腐生肌治疗。

1.2.4 排除标准 (1)就诊时不能遵医嘱停用西药者;(2)乳腺结核、炎性乳癌等疾病患者;(3)哺乳期妇女、妊娠期妇女;(4)合并严重基础病者,如有心脑血管、肝、肾和造血系统疾病;(5)过敏体质者及对本药物过敏者。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 以小切口切开排脓后创面或自行破溃窦道创面为中心,用聚维酮碘棉球由创面周围皮肤约 5 cm 开始向心性消毒至创面边缘,生理盐水棉球轻轻拭净分泌物,当疮腔或创周有坏死组织或脓腐明显时用刮匙搔刮至创面出现新鲜肉芽组织或新鲜出血,以康复新液(100 mL/瓶,四川攀西药业有限责任公司,批号:B160518)冲洗,之后橡皮膜保持引流通畅,再覆盖无菌纱布(16~24 层),医用胶布固定;每隔 1~4 日换药 1 次(纱布渗湿者随时换),1 个月为 1 个疗程。

1.3.2 观察组 在对照组基础上,将九华膏(湖南中医药大学第一附属医院自制,批号 20171118)2~3 g,用 5 mL 注射器(去针头)从活塞底部注入疮腔内封闭疮腔,并完全覆盖创面脓腐,每隔 1~7 日换药 1 次(纱布渗湿者随时换)。治疗期间如果创面和窦道愈合,统计治愈时间,停止治疗。

### 1.4 主要观察指标及评定方法

以距离就诊时间最近的窦道瘰管作为观察对象,使用银制探针探测其深度;以靶瘰管所在肿块为靶肿块,应用外科创面测量尺测量其所在肿块的直径。

门诊随访 3 个月,填写病例观察表,由两名以上主治医师随诊,收集观察资料。观察指标:(1)治疗前后靶肿块大小;(2)治疗前后窦道深浅;(3)3 个月内人均换药的次数;(4)治疗前后患者生活质量评估(采用 SF-36 量表)<sup>[8]</sup>;(5)白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-10、IL-17、IL-22 及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量:治疗开始第 1 次换药时及愈合者最后 1 次换药时或未愈者治疗 3 个月结束后,分别收集一定量肉芽组织,进行组织匀浆,取上清液,采用 ELISA 法检测 IL-4、IL-10、IL-17、IL-22、VEGF 含量,按试剂盒(货号分别为:上海酶联 ml058093,上海酶联 ml064299,上海酶联 ml058051,上海酶联 ml058066,上海科顺生物 KS011579)说明操作。(6)安全性指标:治疗前后检测三大常规、肝肾功能及尿汞含量测定(冷原子吸收法,100 nmol/mL 为上

限值)等。

### 1.5 疗效判定标准

参考国家中医药管理局发布《中医病证诊断疗效标准》<sup>[9]</sup>制定。痊愈:临床症状明显消失,靶肿块红肿消失,瘰管愈合;显效:临床症状显著改善,靶肿块红肿热痛不显,肿块明显局限,瘰管大部分愈合;有效:临床症状有所好转,靶肿块疼痛较前减轻,肿块缩小不明显,瘰管小部分愈合;无效:临床症状于治疗前无明显改变,靶肿块肿块不消,瘰管不愈,疾病进展。总有效率=(痊愈+显效+有效例数)/总例数×100%。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件处理。计量资料采用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,根据正态性及方差是否齐,采用独立样本 *t* 检验或秩和检验比较;有效率用等级资料秩和检验;计数资料比较采用两独立样本比较的秩和检验(Mann-Whitney *U* 检验)。均以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后靶肿块大小比较

治疗后,两组患者靶肿块均较治疗前变小( $P<0.05$ ),且观察组靶肿块小于对照组( $P<0.05$ )。详见表 1。

表 1 两组患者治疗前后靶肿块大小比较( $\bar{x}\pm s$ , cm)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	39	7.5±3.2	2.5±1.1**
对照组	39	7.4±3.9	3.5±1.8*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

### 2.2 两组患者治疗前后窦道深度比较

治疗后,两组患者窦道深度均较治疗前变浅( $P<0.05$ ),且观察组窦道深度较对照组更浅( $P<0.05$ )。详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后窦道深度比较( $\bar{x}\pm s$ , cm)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
观察组	39	5.12±2.02	0.91±0.48**
对照组	39	4.98±1.91	2.78±1.51*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

2.3 两组患者随访随访3个月内平均换药次数比较  
随访3个月内,观察组平均换药次数明显少于对照组( $P<0.05$ )。详见表3。

表3 两组患者随访3个月内平均换药次数比较( $\bar{x}\pm s$ ,次)

组别	n	换药次数
观察组	39	12.52±2.12*
对照组	39	36.45±5.63

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

2.4 两组患者疗效比较

观察组总有效率明显高于对照组( $P<0.05$ )。详见表4。

表4 两组患者疗效比较( $n=39$ ,例)

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	18	18	3	0	100.0*
对照组	8	13	15	3	92.3

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后生活质量评估比较

治疗后,两组患者SF-36评分均较治疗前降低( $P<0.05$ ),且观察组评分明显低于对照组( $P<0.05$ )。详见表5。

表5 两组患者治疗前后SF-36评分表比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	39	20.72±6.2	9.33±4.12**
对照组	39	21.03±5.9	14.44±5.11#

注:与治疗前比较,# $P<0.05$ ;与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

2.6 两组患者治疗前后细胞因子比较

治疗后,两组患者炎症因子IL-17、IL-22较治疗前均有下降( $P<0.05$ ),且观察组下降更明显( $P<0.05$ );治疗后,两组患者抑炎因子IL-4、IL-10和VEGF较治疗前均有上升( $P<0.05$ ),且观察组上升更明显( $P<0.05$ )。详见表6。

2.7 安全性指标

两组患者治疗期间及治疗后均未出现明显毒副

反应,肝肾功能、尿汞含量及血、尿、便常规等指标均未出现明显异常。

### 3 讨论

NMP病情复杂、难治愈、易成瘻、复发率高。研究发现,不仅自然溃破者易成瘻<sup>[10]</sup>,切开排脓术后因反复复发、切口延迟愈合也易形成窦道<sup>[11-12]</sup>。其原因为脓肿切开排脓或者自行破溃后,常规的引流易引起损伤部位成纤维细胞迁移和增殖,细胞外基质的积聚,多种细胞因子启动成纤维细胞向损伤部位的迁移、增殖,形成纤维化的瘻管或窦道,局部失去组织愈合活力,久久不能愈合<sup>[13]</sup>。且瘻管或窦道形成后,单纯手术治疗有较高的短期复发风险,是治愈后复发的独立危险因素<sup>[3,14]</sup>。

创面愈合为出血、炎症、肉芽组织形成和组织塑形4个相互联系又相互交叉重叠的生物学过程。慢性炎症反应导致局部炎症细胞因子增殖浸润,炎症反应持续存在,新生组织修复塑形延迟,故抑制局部炎症反应,减少炎症细胞因子含量,促进局部组织血管新生,将有效缩短病程,愈合疮面,减少外形改变。其中,促炎因子IL-17、IL-22促进炎性渗出,而抑炎因子IL-4、IL-10则对该过程呈抑制作用,二者动态调节过程决定了创面愈合的方向<sup>[15]</sup>。九华膏由滑石粉、冰片、朱砂、龙骨(煅)、川贝母、硼砂、麝香等组成。滑石清热、渗湿,硼砂清热消痰、解毒防腐,龙骨止血生肌敛疮,川贝母散结、化痰,冰片散郁火、肿止痛、治痈肿,朱砂解毒、治肿毒、疮疡,麝香通络、散瘀。诸药合用,具有煨脓去腐生肌之功效。从中药的药理作用来看,九华膏具有抗菌防腐、消炎止痛、促进肉芽组织生长等作用<sup>[6]</sup>。现代研究提示,九华膏促进肉芽组织毛细血管生成,并有助于上调VEGF水平<sup>[17-18]</sup>。孙嘉伟等<sup>[19]</sup>研究发现,九华膏联合龙血竭胶囊可调节炎症因子及机体免疫。本次研究发现,其作用除

表6 两组患者治疗前后细胞因子比较( $n=39$ , $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	IL-17/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-22/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-4/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-10/(ng·mL <sup>-1</sup> )	VEGF/(μg·L <sup>-1</sup> )
观察组	治疗前	33.25±13.32	161.25±61.03	19.64±5.24	101.62±21.75	460.43±58.56
	治疗后	10.53±8.63**	124.12±41.23**	24.79±7.12**	160.31±30.24**	620.87±94.43**
对照组	治疗前	30.25±11.49	167.75±57.62	18.98±6.13	97.27±21.15	447.47±56.32
	治疗后	16.31±7.41#	145.62±32.67#	20.43±5.11#	128.96±24.65#	515.65±70.87#

注:与治疗前比较,# $P<0.05$ ;与对照组比较,\* $P<0.05$ 。



与上调组织 VEGF 水平外,还可能与其能下调促炎因子(IL-17、IL-22)、上调抑炎因子(IL-4、IL-10)水平有关。

九华膏原主要用于肛瘘等溃疡病的治疗,该类病主要病机为湿毒留恋、酝酿成脓、脓腐留滞,而 NMP 在溃后期窦道、瘘管经久不愈与此病机吻合,根据异病同治的原则,将九华膏用于预防和治疗 NMP 后期的瘘管,如研究结果所示取得了很好的临床效果<sup>[3,5,18]</sup>。不管坏死创面大小、深浅,均可使用九华膏促进僵块早日液化、脓腐脱落,促进炎症消退、硬肿消散及新肉生长,尤其可以防治窦道壁纤维化、形成瘘管经久不愈,从而缩短愈合的时间、减少换药次数,降低患者对医院治疗的依赖,改善患者的生活质量。此外,九华膏使用方便,疗效显著,且无毒副作用,值得临床上推广使用。

## 参考文献

- [1] OMRANIPOUR R, VASIGH M. Mastitis, breast abscess, and granulomatous mastitis[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, 1252: 53-61.
- [2] TSAI M J, HUANG W C, WANG J T, et al. Factors associated with treatment duration and recurrence rate of complicated mastitis[J]. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2020, 53(6): 875-881.
- [3] 刘 慧,周 亮,张茜茜,等.九华膏换药与瘘管切除术治疗乳漏临床效果比较[J].*中国中西医结合杂志*,2021,41(12):1445-1449.
- [4] 叶 蓓,薛静娴,冯泽宇,等.疮灵液对非哺乳期乳腺炎创面炎症的影响研究[J].*现代中西医结合杂志*,2021,30(17):1825-1829.
- [5] 刘 慧,周 亮,胡金辉,等.刘丽芳治疗非哺乳期乳腺炎溃后期经验[J].*湖南中医药大学学报*,2020,40(12):1483-1487.
- [6] YUAN Q Q, XIAO S X, FAROUK O, et al. Management of granulomatous lobular mastitis: An international multidisciplinary consensus (2021 edition)[J]. *Military Medical Research*, 2022, 9(1): 20.
- [7] 中华中医药学会.中医外科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2012:189-190.
- [8] TREANOR C, DONNELLY M. A methodological review of the Short Form Health Survey 36 (SF-36) and its derivatives among breast cancer survivors[J]. *Quality of Life Research*, 2015, 24(2): 339-362.
- [9] 国家中医药管理局医政司.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国中医药出版社,2017:133-134.
- [10] 谢宛君,林 毅,钟少文,等.基于数据挖掘的林毅教授治疗肉芽肿性乳腺炎用药规律探析[J].*中国医药导报*,2019,16(3):120-123.
- [11] DENG Y, XIONG Y, NING P, et al. A case management model for patients with granulomatous mastitis: A prospective study[J]. *BMC Women's Health*, 2022, 22(1): 143.
- [12] WANG Y H, SONG J L, TU Y, et al. Minimally invasive comprehensive treatment for granulomatous lobular mastitis[J]. *BMC Surgery*, 2020, 20(1): 12893-12920.
- [13] AZIZI A, PRASATH V, CANNER J, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: Management and predictors of recurrence in 474 patients[J]. *The Breast Journal*, 2020, 26(7): 1358-1362.
- [14] 任 云,徐建忠,杨海波,等.肉芽肿性小叶性乳腺炎短期复发的高危因素研究[J].*中国医药导报*,2020,17(8):144-147.
- [15] PATEL S, MAHESHWARI A, CHANDRA A. Biomarkers for wound healing and their evaluation[J]. *Journal of Wound Care*, 2016, 25(1): 46-55.
- [16] 宋民宪,郭维加.新编国家中成药[M].北京:人民卫生出版社,2002:418.
- [17] 熊 川,周小莉,尹千璐,等.黄马酞联合九华膏治疗风湿免疫病性下肢慢性创面临床观察[J].*实用中医药杂志*,2022,38(4):672-674.
- [18] 刘 慧,李 鑫,周 亮,等.托里消毒散联合九华膏治疗非哺乳期乳腺炎溃后期病变的临床疗效与安全性评价[J].*中华中医药杂志*,2021,36(4):2404-2407.
- [19] 孙嘉伟,刘 欣,马媛媛,等.龙血竭胶囊合九华膏对环状混合痔术后患者创面愈合、血清炎症因子和免疫功能的影响[J].*现代生物医学进展*,2020,20(19):3695-3698,3677.

(本文编辑 匡静之)