

紫归长皮膏联合银离子藻酸盐治疗乳腺癌术后伤口不愈疗效观察及初步机制探讨

廖明娟 王永灵 李 琰 黄 纲

(上海交通大学医学院附属第九人民医院中医科,上海,200011)

摘要 目的:观察紫归长皮膏联合银离子藻酸盐敷料治疗乳腺癌术后伤口不愈的临床疗效,初步探讨作用机制。方法:将80例乳腺癌术后伤口不愈患者随机分为2组,对照组40例采用银离子藻酸盐外敷,治疗组40例用紫归长皮膏联合银离子藻酸盐外敷;2组疗程均为6周,治疗6周后评价疗效;6周末未愈者重新评估伤口,更改方案治疗直至创面愈合;比较2组临床疗效、创面愈合率、创面肉芽组织中血管内皮生长因子表达。结果:对照组痊愈率为68.42%,总有效率为81.58%;治疗组分别为86.49%、94.59%;组间比较, $P < 0.05$;治疗组VEGF面积($1\ 447.64 \pm 240.18$) μm^2 ,对照组为($1\ 117.95 \pm 373.54$) μm^2 ,治疗组明显优于对照组($P < 0.01$)。结论:紫归长皮膏联合银离子藻酸盐敷料治疗乳腺癌术后伤口不愈,能提高创面愈合率、临床疗效;促进创面血管内皮生长因子表达,从而促进创面愈合;治疗期间未出现不良反应,值得临床推广。

关键词 乳腺癌;术后;创面不愈;紫归长皮膏;银离子藻酸盐

Combined Application of Ziguizhangpi Ointment and Silver Alginate for Unhealed Wounds after Breast Cancer Operation

Liao Mingjuan, Wang Yongling, Li Yan, Kui Gang

(Ninth Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200021, China)

Abstract Objective: To observe the curative effects of Ziguizhangpi Ointment (ZG) combined with silver alginate in the treatment of unhealed wounds after breast cancer operation and explore the mechanism. **Methods:** Eighty patients were randomly divided into control group and treatment group ($n = 40$). Patients in control group were treated by silver alginate, while patients in treatment group were treated by ZG combined with silver alginate. After 6 weeks of treatment, the clinical effects, on wound healing, and expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) were evaluated. **Results:** In the control group, the curative rate and total effective rate were 68.42% and 81.58%, and they were 86.49% and 94.59% respectively in treatment group ($P < 0.05$); Immunohistochemistry showed that VEGF expression in control group was ($1\ 117.95 \pm 373.54$) μm^2 , and it was ($1\ 447.64 \pm 240.18$) μm^2 in treatment group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Combined application of ZG and silver alginate can improve wound healing rate and upregulate the expression of VEGF. It shows no noticeable adverse effect, therefore it is worth of clinical application.

Key Words Breast cancer; Unhealed wound; Ziguizhangpi Ointment; Silver alginate

中图分类号:R273;R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.02.013

伤口不愈是乳腺癌术后常见并发症之一,不仅影响术后放疗的正常进行及功能恢复,而且给患者带来精神和肉体上的痛苦。我们在前期的临床研究发现,紫归长皮膏治疗乳腺癌术后伤口不愈具有较好的临床疗效^[1-2]。为了进一步提高临床疗效,我们运用紫归长皮膏联合新型伤口敷料银离子藻酸盐治疗乳腺癌术后伤口不愈。现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:经病理学检查确诊为乳腺癌;乳腺癌手术后形成创面不愈,未触及骨骼者;年龄18~75岁。排除标准:乳腺癌术后肿瘤局部复

发形成癌性溃疡者;对试验用药过敏者;严重感染或伴有自身免疫性疾病者;伴有严重肝、肾、心血管疾病,或合并精神疾病及严重神经官能症者。

1.2 一般资料 80例病例为2011年10月至2014年6月本院中医科门诊就诊患者,按随机数字表法分为治疗组和对照组各40例。对照组年龄35~67岁,平均(52.35 ± 5.60)岁;病程32~87d,平均(50.08 ± 15.22)d;平均创面面积(16.40 ± 6.54) cm^2 ;浸润性导管癌37例,髓样癌2例,黏液腺癌1例;手术方式均为改良根治术,横切口33例,纵切口7例。治疗组年龄33~66岁,平均(54.02 ± 7.33)

岁;病程 28 ~ 87 d, 平均(48.44 ± 14.02) d; 平均创面面积(18.20 ± 5.08) cm²; 浸润性导管癌 37 例, 浸润性小叶癌 2 例, 髓样癌 1 例; 手术方式均为改良根治术, 横切口 33 例, 纵切口 7 例。2 组一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.3 治疗方法

1.3.1 分组 入组患者签署知情同意后, 按随机数字表分为 2 组, 每组 40 例, 对照组使用银离子藻酸盐敷料, 治疗组使用银离子藻酸盐敷料联合紫归长皮膏。对照组有 2 例因患者自行要求手术修复而剔除, 治疗组有 3 例因治疗 1 周后自行要求转院而剔除, 剔除率为 6.25%, 最后完成研究者共 75 例。所有入选患者每次处理时按照伤口评估流程评估、记录伤口情况^[3], 必要时采用统一的锐器清创清除伤口失活和坏死组织。待伤口进入红期^[4], 进入临床观察。

1.3.2 对照组 创面常规消毒; 取银离子藻酸盐覆盖抗菌敷料(Seasorb-Ag, 国食药监械(进)字 2009 第 3642900 号, Advanced Medical Solution Ltd 生产)敷于创面上, 消毒纱布覆盖, 医用胶带固定。2 d 换药 1 次, 疗程为 6 周。

1.3.3 治疗组 创面常规消毒, 取银离子藻酸盐覆盖抗菌敷料敷于创面上, 紫归长皮膏(由生地黄、甘草、当归、紫草、地骨皮等制成, 本院制剂室提供)纱布(厚约 3 mm)覆盖, 医用胶带固定。2 d 换药 1 次, 疗程为 6 周。

1.4 观察指标和方法

1.4.1 创面愈合率 分别于治疗 0、2、4、6 周时用透明膜标记创面形状, 运用 Adobe Photoshop 7.0 和 Osiris 软件进行计算创面面积^[5]。按下列公式计算不同时间点的创面愈合率: 创面愈合率 = [(最初面积 - 各时相点残余创面面积) / 最初面积] × 100%。

1.4.2 创面肉芽组织血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)表达检测 治疗 3 周 2 组创面中央部位取 0.3 cm × 0.5 cm 组织块, 4% 多聚甲醛固定, 制成石蜡切片, 苏木精 - 伊红染色(Hematoxylin and Eosin Stain, HE)。按免疫组织化学链霉素抗生物素蛋白 - 过氧化物酶连接法(Streptavidin-biotin Perox-idasemethod, SP)试剂盒说明书进行免疫组织化学染色操作, 并于显微镜下观察, 胞浆呈棕黄色者为血 VEGF 阳性表达细胞。VEGF 一抗(1:100 稀释), 购自美国 Santa Cruz 公司。每张切片在 100 倍光镜下选取阳性高表达区, 在 200 倍表达区选择 5 个视野平均值计算 VEGF 表

达水平。所得图像用 Image-pro-plus 6.0 图像分析软件对阳性表达的面积进行分析^[6]。

1.4.3 疗效标准 用药 6 周后, 参照国家中医药管理局制定的中医外科病证诊断疗效标准进行疗效评定^[7]。痊愈: 创面完全愈合, 无瘢痕或瘢痕小于创面的 1/2; 显效: 创面缩小 75% 或大量瘢痕形成; 好转: 创面缩小 25%; 无效: 创面缩小不足 25%。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数) / 总例数。

1.5 安全性评价 分别于试验开始 0 d、6 周进行血常规、尿常规、肝肾功能、心电图检查。

1.6 统计学方法 用 SPSS 11.0 软件进行统计分析。计量资料组间比较采用单因素方差分析。等级资料采用 Riddit 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 对照组痊愈 26 例, 显效 5 例, 好转 5 例, 无效 2 例, 总有效率 81.58%, 痊愈率 68.42%; 治疗组痊愈 32 例, 显效 3 例, 好转 1 例, 无效 1 例, 总有效率 94.59%, 痊愈率 86.49%。2 组痊愈率及总有效率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	好转	无效	痊愈率(%)	总有效率(%)
对照组	38	26	5	5	2	68.42	81.58
治疗组	37	32	3	1	1	86.49**	94.59*

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 2 各组不同时间点创面愈合率比较 (%)

组别	2 周	4 周	6 周
对照组	30.08 ± 4.56	50.09 ± 2.54	72.31 ± 3.40
治疗组	40.21 ± 5.10	67.36 ± 5.08*	87.25 ± 4.18**

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

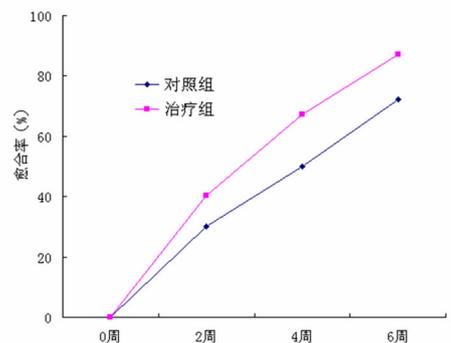


图 1 不同时间点创面愈合率

2.2 创面愈合率比较 6 周末愈合患者重新评估伤口, 更改治疗方案。与对照组比较, 治疗组 4、6 周创面愈合率降低, 分别为(50.09 ± 2.54)% vs (67.36

±5.08)% 和 (72.31 ± 3.40)% vs (87.25 ± 4.18)% , 组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$) (表 2, 图 1)。

2.3 创面 VEGF 含量比较 用药 3 周, HE 染色结果显示: 2 组创面肉芽组织血管较多, 其下纤维母细胞多见, 已有胶原纤维形成, 炎细胞多见 (图 2A、2B)。这提示无论是单用银离子藻酸盐, 以及联合紫归长皮膏都能诱导创面血管新生。免疫组化结果显示, 在炎症细胞、成纤维细胞和内皮细胞中均可见 VEGF A 表达。治疗组 VEGF 的表达面积显著高于正对照组 ($P < 0.01$) (图 3A、3B, 表 3)。

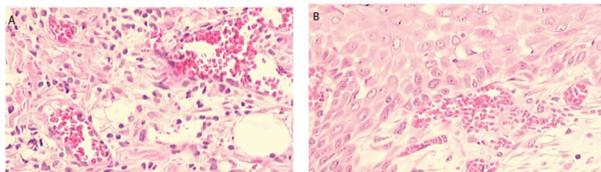


图 2 治疗 3 周 2 组创面肉芽组织 HE 染色, ×200
A 对照组 B 治疗组

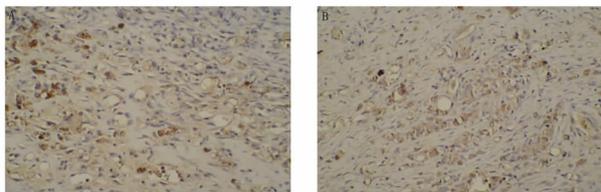


图 3 治疗 3 周 VEGF 免疫组织化学染色结果, ×400
A 对照组 B 治疗组

表 3 各组创面肉芽组织中 VEGF 表达 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}^2$)

组别	n	平均面积	范围
对照组	38	1 117.95 ± 373.54	235.60 - 1 556.10
治疗组	37	1 447.64 ± 240.18**	985.93 - 1 807.38

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.4 安全性检查 经治疗前后的血常规、肝肾功能、心电图检查, 治疗组和对照组均无明显不良反应。

3 讨论

乳腺癌术后伤口不愈属中医学疮疡范畴。中医学对疮疡的治疗有着悠久的历史和良好的疗效, 如总结出了腐祛肌生、肌平皮长的愈合规律, 重视溃疡早期提脓祛腐, 后期煨脓长肉。全国各地众多医院都有根据中医理论组方的外用膏药, 在创面修复领域发挥着重要的作用。紫归长皮膏已有半个世纪的历史, 治愈各种急性慢性创面数万例。前期的随机对照实验也表明其能提高乳腺癌术后伤口不愈的临床疗效^[1-2]。随着现代医学的飞速发展, 多种新型敷料应运而生, 能有效地促进创面修复^[8]。传统的中药药膏联合新型伤口敷料, 是否能提高治愈率, 缩短

病程? 我们将紫归长皮膏联合运用银离子藻酸盐抗菌敷料, 观察临床疗效并初步探讨作用机制。

银离子藻酸盐抗菌敷料是一种具有高吸收性的非织灭菌造敷料, 其抗菌层是由 85% 的高聚藻酸钙纤维、15% 的羧甲基纤维素钠和 0.6% 银磷酸铝络合物组成。特点是具有高吸收性、持续稳定发挥抗菌作用和提供伤口湿润愈合环境^[9-10], 主要适用于中到重度渗出、感染伤口或存在感染风险的部分或全层伤口。

Percival SL^[11] 等选取 115 例伤口分离株, 发现其能抑制检测到的所有微生物; 白色念珠菌的标准抑制化校正后区 (CZOIs) 是 3 ~ 11.5 mm, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 也对其敏感, CZOIs 是 3 ~ 7.8 mm。Huang G 等^[12] 运用银离子藻酸盐联合人粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子 (rhGM-CSF) 治疗 20 例慢性皮肤溃疡患者, 在创面愈合率、减轻疼痛方面明显优于单纯运用 rhGM-CSF 组、单纯运用凡士林组 ($P < 0.01$)。大量文献证明其能通过管理伤口渗液、提供湿性微酸环境, 对抗细菌定植和感染伤口中常见的多种微生物以促进肉芽组织生长, 抑制细菌生长^[13-15]。

在慢性皮肤遗荡愈合过程中, 强烈持续的炎症反应, 血管生成数量减少, 各种细胞生长因子含量降低, 细胞增殖能力下降, 胶原合成减少, 细胞外基质过度降解等因素均会影响创面愈合。其中毛细血管再生及血管网的形成在其中起着极其重要的作用。VEGF 是血管生成以及血管新生的主要的调控因子, 它能够刺激内皮细胞的增殖、迁移和体内血管的形成, 同时又是一种局部内生性调节剂, 可维护血管的正常状态及完整性^[16], 它的持续分泌对于加速创伤愈合具有非常重要的意义。研究发现^[17-18] 中药药膏通过调节创面肉芽 VEGF 含量, 促进微血管生成及改善创面微循环而促进创面肉芽生长, 有利愈合。

本实验中, 2 组痊愈率及总有效率比较, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组 4、6 周创面愈合率降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。组织形态学大体观察提示 2 组创面肉芽组织毛细血管丰富。免疫组化定量分析显示对照组 VEGF 阳性面积明显少于联合组 ($P < 0.01$), 由此提示联合运紫归长皮膏通过上调创面组织 VEGF 表达量, 诱导血管新生, 在一定程度上改善创面组织的缺血、缺氧状态, 从而促进创面修复。

综上所述, 紫归长皮膏联合银离子藻酸盐伤口敷料治疗乳腺癌术后伤口不愈, 能提高创面愈合率、

临床疗效,其机制可能与上调创面 VEGF 表达有关。且治疗期间未出现不良反应,值得临床推广。但是关于联合运用的深入作用机制,以及治疗其他创面的临床试验,值得进一步研究。

参考文献

[1] 廖明娟, 黄纲, 王永灵, 等. 紫归长皮膏治疗乳腺癌术后皮瓣坏死创面不愈的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(11): 43-44.

[2] 廖明娟, 黄纲, 王永灵, 等. 中内外科合治治疗乳腺癌术后伤口不愈 35 例[J]. 新中医, 2010, 42(1): 52-53.

[3] Montfrans CV, Stok M, Geerkens M. Biology of chronic wounds and new treatment strategies [J]. Phlebology, 2014, 29 (suppl): 165 - 167.

[4] Silvan Klein, Stephan Schrem, Juergen Dolderer, et al. [J]. Evidence-based topical management of chronic wounds according to the T. I. M. E. principle [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2013, 11(9): 819-829.

[5] 牛轶雯, 谢挺, 葛奎, 等. FGF2 对糖尿病大鼠深 II 度烫伤创面愈合的影响[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2009, 29(2): 121-125.

[6] 王寿宇, 田曦亮, 吕德成. 牛磺酸铜干预感染愈合创面血管内皮生长因子 A 的表达[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(21): 3952-3959.

[7] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准: 中医外科病证诊断疗效标准[S]. 1995: 50-51.

[8] Mayet N1, Choonara YE, Kumar P, et al. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems [J]. J Pharm Sci, 2014, 103(8): 2211-2230.

[9] Hay ID, Ur Rehman Z, Moradali MF, et al. Microbial alginate production, modification and its applications [J]. Microb Biotechnol, 2013, 6(6): 637-650.

[10] Zahran MK, Ahmed HB, El-Rafie MH. Surface modification of cotton fabrics for antibacterial application by coating with AgNPs-alginate composite [J]. Carbohydr Polym, 2014, 108(8): 145-152.

[11] Percival SL, Slone W, Linton S, et al. The antimicrobial efficacy of a silver alginate dressing against a broad spectrum of clinically relevant wound isolates [J]. Int Wound J, 2011, 8(3): 237-243.

[12] Huang G, Sun T, Zhang L, et al. Combined application of alginate dressing and human granulocyte-macrophage colony stimulating factor promotes healing in refractory chronic skin ulcers [J]. Exp Ther Med, 2014, 7(6): 1772-1776.

[13] Chuangsuwanich A, Chortrakamkij P, Kangwanpoom J. Cost-effectiveness analysis in comparing alginate silver dressing with silver zinc sulfadiazine cream in the treatment of pressure ulcers [J]. Arch Plast Surg, 2013, 40(5): 589-596.

[14] Hooper SJ, Percival SL, Hill KE, et al. The visualisation and speed of kill of wound isolates on a silver alginate dressing [J]. Int Wound J, 2012, 9(6): 633-642.

[15] Ding X, Shi L, Liu C, et al. A randomized comparison study of Aquacel Ag and Alginate Silver as skin graft donor site dressings [J]. Burns, 2013, 39(8): 1547-1550.

[16] Wietecha MS, Dipietro LA. Therapeutic Approaches to the Regulation of Wound Angiogenesis [J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2013, 2(3): 81-86.

[17] 姚昶, 孙海舰, 高卫卫, 等. 生肌玉红明胶海绵促进机械性创面肉芽生长的实验研究 [J]. 医学研究杂志, 2009, 38(5): 62-65.

[18] 董建勋, 张美吉, 路广林, 等. 回阳生肌脂质体凝胶促进慢性皮肤溃疡大鼠创面愈合机制的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(7): 473-476.

(2014-08-12 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 201 页)

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 55-59.

[6] 郑丰杰, 李宇航, 钟相根, 等. 慢性阻塞性肺疾病中医病机特点及“从肠论治”的理论探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 1934-1937.

[7] 周丹, 沈翠珍. 慢性阻塞性肺疾病的中医发病机制研究近况 [J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(3): 231-233.

[8] 王至婉, 李建生, 余学庆, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候及特征的临床调查研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 4(25): 504-508.

[9] 王程, 苏惠萍, 张立山, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性期常见中医症

型与现代医学指标的相关性探讨 [J]. 陕西中医, 2013, 34(11): 1487-1488.

[10] 张冠, 焦常新, 陈明海, 等. 麻杏石甘汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作临床观察 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(2): 330-331.

[11] 屈飞, 崔艳茹, 徐镜, 等. 麻杏石甘汤解热作用量效关系研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 184-187.

[12] 徐雯洁, 王天芳, 王智瑜, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性期与稳定期中医症状及体征特点的比较 [J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(6): 35-39.

(2014-04-26 收稿 责任编辑: 王明)