

积雪苷外敷并口服联合曲尼司特治疗外伤瘢痕增生的临床观察[△]

田菲^{1*},高娟娟²,张国强³(1.邢台市人民医院皮肤科,河北邢台 054000;2.邢台市人民医院中医外科,河北邢台 054000;3.河北医科大学第四医院皮肤科,石家庄 050071)

中图分类号 R751 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-209-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.17

摘要 目的:观察积雪苷外敷并口服联合曲尼司特治疗外伤瘢痕增生的临床疗效及安全性。方法:选取2014年12月—2015年12月邢台市人民医院皮肤科收治的外伤瘢痕增生患者126例,根据用药方案的不同将其分为对照组和观察组,各63例。两组患者均给予曲尼司特胶囊,每次0.1 g,tid;观察组患者在此基础上外敷积雪苷霜软膏适量,每天3~4次,并加服积雪苷片,每次12~24 mg,tid。两组患者均治疗8周。比较两组患者临床疗效、1年内复发率、平均用药时间、症状消失时间、治疗满意度,以及不良反应发生情况。结果:治疗后,观察组患者治疗总有效率(93.65%)明显高于对照组(77.78%),1年内复发率(4.76%)明显低于对照组(15.87%),差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者平均用药时间和症状消失时间明显短于对照组,治疗满意度明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者不良反应发生率(6.35%)明显低于对照组(17.46%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:积雪苷外敷并口服联合曲尼司特治疗外伤瘢痕增生疗效显著,可降低患者瘢痕增生复发率,缩短其用药时间和症状消失时间,且安全性较好。

关键词 积雪苷;外敷;口服;曲尼司特;外伤瘢痕增生;临床疗效

Clinical Observation of Asiaticoside Topical and Oral Application Combined with Tranilast in the Treatment of Traumatic Scar Hyperplasia

TIAN Fei¹, GAO Juanjuan², ZHANG Guoqiang³ (1. Dept. of Dermatology, Xingtai Municipal People's Hospital, Hebei Xingtai 054000, China; 2. Dept. of TCM Surgery, Xingtai Municipal People's Hospital, Hebei Xingtai 054000, China; 3. Dept. of Dermatology, Hebei Medical University Fourth Hospital, Shijiazhuang 050071, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of asiaticoside topical and oral application combined with tranilast in the treatment of traumatic scar hyperplasia. METHODS: 126 patients with traumatic scar hyperplasia were selected from dermatology department of Xingtai municipal people's hospital during Dec. 2014 to Dec. 2015, and then divided into control group and observation group according to treatment plan, with 63 cases in each group. Both groups were given Tranilast capsules, 0.1 g each time, tid; observation group was additionally given moderate Asiaticoside ointment for external use, 3-4 times a day and Asiaticoside tablets orally, 12-24 mg each time, tid. Both groups were treated for 8 weeks. Clinical efficacy, recurrence rate with 1 year, average medication duration, symptom disappearance time and satisfactory degree of treatment were compared between 2 groups as well as the occurrence of ADR. RESULTS: After treatment, total effective rate of observation group (93.65%) was significantly higher than that of control group (77.78%); recurrence rate with 1 year (4.76%) was significantly lower than control group (15.87%), with statistical significance ($P<0.05$). Average medication duration and symptom disappearance time of observation group were significantly shorter than those of control group, and satisfactory degree of treatment was significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of ADR in observation group (6.35%) was significantly lower than in control group (17.46%), with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Asiaticoside topical and oral application combined with tranilast show significant therapeutic efficacy for traumatic scar hyperplasia, and can reduce the recurrence rate of scar hyperplasia, shorten medication duration and symptom disappearance time with good safety.

KEYWORDS Asiaticoside; Topical application; Oral application; Tranilast; Traumatic scar hyperplasia; Clinical efficacy

外伤瘢痕增生是指因外伤导致真皮损伤引起受损局部组织病理性增生的一类皮肤疾病,是外伤患者的常见并发症,发病率及复发率高^[1]。该症不仅影响美观,而且瘢痕增生时的痛痒感、皮肤色素沉着、创口渗液等症

状都会加剧患者的痛苦,影响患者的生活质量。目前临床主要采用糖皮质激素、抗组胺药、钙离子抑制剂等化学药进行长期治疗^[2]。但临床实践显示,长期使用化学药治疗会引起皮肤溃烂、全身乏力、口干、月经失调等不

dine suppresses proinflammatory mediator production in

human whole blood in vitro[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(5):1370-1375.

△基金项目:河北省卫生厅科研基金项目(No.20150174)

(收稿日期:2016-02-04 修回日期:2016-05-21)

*主治医师,硕士。研究方向:银屑病、白癜风及皮肤肿瘤的手术外科治疗。电话:0319-3286220。E-mail:tianfeisq@126.com

(编辑:胡晓霖)

良反应,影响治疗效果。积雪苷具有抑制纤维细胞的作用,外敷并口服均可迅速起效,增强治疗效果^[3];曲尼司特可以抑制变态反应;积雪苷与曲尼司特联合使用,可抑制纤维细胞,减缓瘢痕增生速度,降低副作用,提高治愈率,减轻患者的痛苦。本文就积雪苷外敷并口服联合曲尼司特治疗外伤瘢痕增生的临床疗效及安全性进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准^[4]:(1)既往无外伤史;(2)受伤组织表面有增生的瘢痕组织,且有疼痛、瘙痒、渗液等典型症状;(3)对积雪苷、曲尼司特无过敏反应。

排除标准^[4]:(1)对积雪苷、曲尼司特过敏者;(2)近1个月内采用抗组胺药、糖皮质激素、肝素等药物治疗的患者;(3)不愿意配合本研究者。

1.2 研究对象

选取2014年12月—2015年12月邢台市人民医院皮肤科收治的外伤瘢痕增生患者126例,根据用药方案的不同将其分为对照组和观察组,各63例。其中,对照组患者男性36例、女性27例,年龄12~54岁,平均年龄(37.2±1.2)岁,病程0.3~10.0个月,瘢痕增生Ⅰ级32例、Ⅱ级18例、Ⅲ级13例;观察组患者男性39例,女性24例,年龄13~55岁,平均年龄(36.9±1.4)岁,病程0.4~9.0个月,瘢痕增生Ⅰ级33例、Ⅱ级19例、Ⅲ级11例。两组患者年龄、性别、病程及瘢痕增生程度等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均给予曲尼司特胶囊(中国药科大学制药有限公司,批准文号:国药准字H10930175,规格:0.1g),每次0.1g,tid。观察组患者在此基础上外敷积雪苷霜软膏[上海现代制药股份有限公司,批准文号:国药准字Z31020564,规格:10g:0.25g(以积雪草总苷计)]适量,每天3~4次(用双氧水清洁增生瘢痕部位,擦净,取适量均匀涂抹,轻轻按摩以促进药物吸收);并加服积雪苷片[上海现代制药股份有限公司,批准文号:国药准字Z20054146,规格:6mg(以积雪草总苷计)],每次12~24mg,tid。两组患者均治疗8周。

1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)观察两组患者临床疗效。疗效评价标准^[5]——治愈:增生的瘢痕完全消失,皮肤颜色正常,痛痒等临床症状完全消失;显效:增生的瘢痕明显消退,偶有痛痒症状;有效:无继续增生的瘢痕,痛痒症状明显减轻;无效:临床症状、体征无改善。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)观察两组患者1年内复发情况。两组患者均随访1年,观察其1年内复发率。(3)考察两组患者平均用药时间、症状(瘢痕与痛痒)

消失时间及其治疗满意度^[6]。其中治疗满意度的评价采用自制问卷调查,问卷共有50题,每题各2分,总分0~100分,评分越高,满意度则越高。(4)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.00软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用配对 t 检验;计数资料以例或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效及1年内复发情况比较

治疗8周后,观察组患者总有效率为93.65%,明显高于对照组的77.78%;观察组患者1年内复发率为4.76%,明显低于对照组的15.87%,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效及1年内复发情况比较[例(%)]

组别	n	临床疗效				总有效	1年内复发
		治愈	显效	有效	无效		
观察组	63	31(49.21)	19(30.16)	9(14.29)	4(6.35)	59(93.65)	3(4.76)
对照组	63	22(34.92)	20(31.75)	7(11.11)	14(22.22)	49(77.78)	10(15.87)
χ^2		4.189 6	0.059 1	0.456 0	10.284 6	10.284 6	6.671 3
P		0.041 0	0.807 0	0.499 0	0.001 0	0.001 0	0.010 0

2.2 两组患者平均用药时间、症状消失时间及治疗满意度比较

观察组患者平均用药时间和症状消失时间均明显短于对照组,治疗满意度明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者平均用药时间、症状消失时间及治疗满意度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	平均用药时间,d	症状消失时间,d		治疗满意度,分
			瘢痕	痛痒	
观察组	63	42.12±11.42	50.12±4.33	29.95±11.73	92.55±4.45
对照组	63	50.91±10.06	59.73±4.92	37.35±10.48	79.64±10.13
t		4.584 3	11.638 2	3.734 1	9.261 3
P		<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

2.3 不良反应

观察组有4例患者发生不良反应(6.35%),对照组有11例患者发生不良反应(17.46%)。观察组患者不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

3 讨论

瘢痕增生是外伤患者最常见的并发症之一,在外伤愈合过程中,纤维结缔组织增生异常会导致瘢痕增生,形成大小不一、表面光滑的皮损,为红色、质地坚硬的肿

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups[case(%)]

组类	n	头痛	嗜睡	腹胀腹泻	口干	全身乏力	不良反应发生
观察组	63	0(0)	1(1.59)	1(1.59)	2(3.17)	0(0)	4(6.35)
对照组	63	2(3.17)	3(4.76)	2(3.17)	3(4.76)	1(1.59)	11(17.46)
χ^2		3.221 1	1.634 4	0.537 2	0.332 0	1.602 7	5.884 6
P		0.073 0	0.201 0	0.464 0	0.564 0	0.206 0	0.015 0

块。患者有明显疼痛感和灼热感,且奇痒难耐。瘢痕增生不仅影响外在形象,同时也给患者造成了心理和生理的双重痛苦。外伤患者皮肤受损,瘢痕形成标志着创面愈合^[1]。瘢痕中纤维蛋白的正常转化可以保证受损组织的正常张力,但纤维蛋白含量过多就会影响组织功能,使受损部位的营养物质不能正常交换,导致患者出现伤口渗液、疼痛、奇痒难耐等症状;特别是青年患者的组织恢复能力强,受到外伤后皮肤张力变大,出现强烈的免疫反应,出现瘢痕增生的概率较大^[7]。临床对于较大的隆起瘢痕主要采用手术治疗联合反射治疗;若患者缺乏手术指征,单纯选择手术治疗则会适得其反,最终导致瘢痕持续增大、复发率升高^[8]。非手术治疗措施是临床治疗外伤瘢痕增生的主要方法,常用治疗药物包括糖皮质激素、抗炎药、抗组胺药等;其他治疗方法包括冷冻疗法和激光疗法等,不同治疗方法的特异性各有差异^[9]。

曲尼司特是一种过敏介质阻滞药,临床主要用于支气管哮喘、鼻炎、瘢痕增生等疾病的治疗。该药对过敏原、变应原均有抑制作用,可减少肥大细胞及过敏介质的释放,提高环磷酸腺苷的水平,从而起到稳定细胞膜、抗过敏反应的作用^[10]。曲尼司特于20世纪末由日本学者首次应用于瘢痕增生的治疗,并且取得了满意的效果。相关研究显示,曲尼司特主要通过抑制成纤维细胞因子的释放,降低瘢痕组织中的胶原合成能力,抑制基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)和金属蛋白酶组织抑制物(Tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP),从而达到抗纤维化的目的^[11]。

积雪草为伞形科植物,主要活性成分为三萜及其苷类化合物,具有抗氧化、清热解毒、镇痛、止痒、加速创面愈合、抗过敏反应等多重功效^[12]。积雪苷制剂是目前治疗增生性瘢痕应用较为广泛的天然药物,外敷积雪苷霜软膏可让药物直接渗透至皮下组织,局部治疗效果明显;口服积雪苷片可起到抗氧化、抑制纤维结缔组织合成的作用^[3]。其作用机制包括:通过抑制胶原蛋白的合成及炎症因子的释放,从而促进受损皮肤的修复,改善皮肤角质功能,降低纤维组织的氧化能力;同时,通过抑制一氧化氮的释放及纤维细胞的核分裂,促使纤维细胞逐渐凋亡^[13-14]。

本研究结果显示,观察组患者治疗总有效率显著高于对照组,1年内复发率显著低于对照组,临床症状消失时间、平均用药时间显著短于对照组,治疗满意度显著高于对照组,不良反应发生率显著低于对照组,差异均

有统计学意义($P < 0.05$),表明积雪苷外敷并口服联合曲尼司特的治疗效果明显优于单独使用曲尼司特。此外,口服药物的生物利用度高,可使药物广泛分布于血液、组织中,但由于长期口服曲尼司特可能会引发肝损害、血尿等不良反应^[15],因此在治疗过程中应密切关注患者的症状变化情况,适当调节给药剂量,避免影响治疗效果。

综上所述,积雪苷外敷并口服联合曲尼司特治疗外伤瘢痕增生疗效显著,可降低患者瘢痕增生复发率,缩短其用药时间和症状消失时间,且安全性较单独口服曲尼司特更好。但由于本研究病例相对较少,期待有更大样本的研究予以佐证;此外,在后续研究中将进一步对积雪苷外敷和口服两种给药方式的临床疗效进行评价。

参考文献

- [1] 周一冲.人体正常皮肤及病理性瘢痕中神经生长因子及其前体的表达[D].济南:山东大学,2014.
- [2] 刘宁,朱金土.增生性瘢痕联合治疗研究进展[J].浙江临床医学,2012,14(7):884-886.
- [3] 李杨.联合应用积雪苷片及积雪苷霜软膏治疗增生性瘢痕的临床疗效[J].继续医学教育,2013,27(9):10-11.
- [4] 田菲.曲尼司特联合积雪苷治疗肥厚性瘢痕的疗效观察[J].中国医疗美容,2016,6(3):59-60.
- [5] 张媛媛,卢军玲.皮肤康复综合治疗腹部瘢痕增生的疗效观察[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2014,6(3):70-72.
- [6] 董鸣.平阳霉素联合曲安奈德治疗瘢痕的疗效研究[J].临床合理用药杂志,2014,7(9C):25-27.
- [7] 何泽亮,唐勇,姚宗江,等.创面愈合及瘢痕形成中的结缔组织生长因子[J].中国组织工程研究,2015,19(7):1042-1046.
- [8] 许会军,孙卫海,刘津来,等.手术联合放射治疗与单纯放射治疗瘢痕疙瘩的疗效比较[J].河北医药,2009,31(9):1057-1058.
- [9] 靖亚莎,刘刚.增生性瘢痕和瘢痕疙瘩治疗进展[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2009,8(4):262-264.
- [10] 潘文妍.曲尼司特抑制烧伤瘢痕增生的给药时间分析[J].现代医院,2015,15(5):96-97.
- [11] 曹元华,董自立,靳培英,等.曲尼司特的研究进展及其在皮肤科的应用[J].中国麻风皮肤病杂志,2002,18(2):156-158.
- [12] 项佳媚,肖伟,许利嘉,等.积雪草的研究进展[J].中国现代中药,2016,18(2):233-238,258.
- [13] 欧阳丹薇,邵燕,孔德云,等.积雪草总苷及其化学成分对瘢痕成纤维细胞增殖的抑制作用[J].世界临床药物,2014,35(4):215-220.
- [14] 彭琴,陈力.积雪草苷对增生性瘢痕作用机制研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(3):237-239.
- [15] 徐卫峰.曲尼司特致肝损害和血尿[J].药物不良反应杂志,2008,10(1):34.

(收稿日期:2016-05-18 修回日期:2016-12-05)

(编辑:张元媛)