

苦参膜与rhEGF凝胶分别联合云南白药用于宫颈LEEP术后创面的临床观察

缪雪阳^{1*}, 夏同霞^{1#}, 缪炜烈², 陈大勇¹, 付立仙¹, 孙颖¹(1.遵义医学院附属医院, 贵州遵义 563003; 2.遵义医学院附属医院肿瘤医院, 贵州遵义 563003)

中图分类号 R713.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0752-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.09

摘要 目的:探讨苦参膜与rhEGF凝胶分别联合云南白药用于宫颈环形电切(LEEP)术后创面的临床疗效和安全性。方法:300例宫颈上皮内瘤样病变(CIN)Ⅱ、Ⅲ级患者,依宫颈CIN分级分层,在各层中进行随机抽样,分为A、B、C组(每组均为100例)。A组患者在常规LEEP术后,用0.9%氯化钠注射液清洗创面,创面喷洒云南白药粉末,仅术后1次;B组患者在A组治疗的基础上加用重组人表皮生长因子(rhEGF),术后每周1次,连用3周;C组患者在A组治疗的基础上加用苦参膜,术后每晚1片,连用2周。观察各组患者术后出血情况、出血持续时间、术后出血停止后再次出血情况及持续时间、术后排液持续时间、创面愈合情况及不良反应发生情况。结果:B组患者术后出血率、出血持续时间 ≥ 7 d发生率和出血停止后再次出血率显著低于A组;C组患者术后出血时间 ≥ 7 d发生率显著低于A组,术后排液持续时间 ≤ 7 d的比例显著高于A组,8~13d的比例显著低于A组;B、C组患者早期创面愈合率均显著高于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。B、C组上述各项指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各组患者治疗期间均无明显不良反应发生。结论:苦参膜与rhEGF凝胶分别联合云南白药用于LEEP术后创面的早期愈合情况均好于单用云南白药,且不增加不良反应的发生,但苦参膜与rhEGF凝胶两者疗效相当。

关键词 宫颈环形电切术;云南白药;重组人表皮生长因子;苦参膜;创面

Clinical Observation of Oxymatrine Membrane, rhEGF Gel Combined with Yunnan Baiyao for Postoperative Cervical Wound after LEEP

MIAO Xueyang¹, XIA Tongxia¹, MIAO Weilie², CHEN Dayong¹, FU Lixian¹, SUN Ying¹(1.Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China; 2.Affiliated Cancer Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the clinical efficacy and safety of oxymatrine membrane, rhEGF gel respectively combined with Yunnan baiyao for postoperative cervical wound after LEEP. **METHODS:** 300 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II and III were divided into group A, B, C (100 cases in each group) based on CIN grading and stratification and random sampling in each stratification. After conventional LEEP, patients in group A were cleaned the wound by 0.9% Sodium

- ponse evaluation crite in solid tumours revised RECIST guide line: version 1.1[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45 (1) : 228-247.
- [8] 宁雪坚,于洪波,冯献斌,等.三维适形放疗治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓的疗效及预后因素分析[J].南方医科大学学报,2010,30(9):2196-2198.
- [9] 周毅,蒋忠仆,王海亭,等.肝动脉化疗栓塞术后联合射频热凝治疗乏血供肝癌[J].中国现代医生,2009,47(24):117-118.
- [10] 潘岐作,陈昌南,苏铭俊,等.中人氟安联合亚砷酸治疗晚期肝癌42例临床分析[J].华南国防医学杂志,2011,25(2):157-158.
- [11] Trübenbach J, König CW, Duda SH, *et al.* Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic neoplasms using a "cluster" electrode: first clinical results[J]. *Rofo*, 2000, 172(11):124-126.
- [12] 杨朝旭,秦叔逵.奥沙利铂治疗原发性肝癌的临床研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2010,15(9):845-855.
- [13] 孙世宝,盛玉文,于立春,等.丝裂霉素联合塞来昔布对膀胱癌 T24 细胞增殖的影响研究[J].中国药房,2013,24(17):1566-1569.
- [14] 王明芳,张娜.共递送抗癌药多柔比星和基因的纳米载药系统研究进展[J].中国新药与临床杂志,2014,33(10):713-718.
- [15] Zeng ZC, Tang ZY. Consideration of the role of radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients[J]. *Cancer J*, 2006, 14(21):432-433.

△ 基金项目:遵义市科技计划课题(No.遵市科合社字[2014]69号)

* 主任护师。研究方向:妇产科护理、护理管理。电话:0851-28608782。E-mail:mxzyjs2007@163.com

通信作者:主任护师。研究方向:临床护理、护理管理。电话:0851-28608078。E-mail:xtx0925@163.com

(收稿日期:2016-04-05 修回日期:2016-12-21)

(编辑:陈宏)

chloride injection, spraying Yunnan baiyao powder, once only after surgery; patients in group B were additionally given recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) on the basis of group A, once every week after surgery, for 3 weeks; patients in group C were additionally given oxymatine membrane on the basis of group A, 1 tablet every evening after surgery, for 2 weeks. Postoperative bleeding, bleeding duration, rebleeding and duration after postoperative bleeding stopped, postoperative drainage duration, the incidence of adverse reactions in 3 groups were observed. RESULTS: The patients of postoperative bleeding, bleeding time ≥ 7 d and rebleeding after stopping bleeding in group B were significantly lower than group A; the incidence of bleeding time ≥ 7 d in group C was significantly lower than group A, the proportion of postoperative drainage duration for less than 7 d was significantly higher than group A, for 8-13 d was significantly less than group A; early wound healing rate in group B and group C were significantly better than group A, with statistical significances ($P < 0.05$). There were no significant differences in above-mentioned indexes in group B and group C ($P > 0.05$), and there were no obvious adverse reactions in 3 groups. CONCLUSIONS: Oxymatine membrane and rhEGF gel respectively combined with Yunnan baiyao have better healing than Yunnan baiyao alone, do not increase the incidence of adverse reactions, while there is no significant difference in oxymatine membrane and rhEGF gel.

KEYWORDS LEEP; Yunnan baiyao; rhEGF gel; Oxymatine membrane; Wound

宫颈病变包括宫颈炎、宫颈息肉、宫颈上皮内瘤样病变等,是宫颈癌发病的高危因素^[1]。宫颈环形电切(LEEP)术属宫颈锥切术的一种,其在对宫颈病变处进行切除的同时,不破坏局部组织,不影响病理学检查,可达到治疗与诊断的双重效果,是目前预防宫颈癌的有效措施之一^[2-3]。但部分LEEP术后易出现出血、阴道渗液、脱痂期出血多和感染、宫颈管黏连等不良反应,因此LEEP术高频电波瞬间高热对组织损伤创面的影响仍需引起临床的重视。

LEEP术后不良反应的处理目前虽有一些方法,但都存在止血效果欠佳、愈合时间较长、患者依从性不够理想等不足之处。随着宫颈病变发病率的增高,为更好地提高治疗效果和患者依从性,拟探索一种在有效止血的前提下,能促进创面更快愈合的方法,同时要求临床操作简便,易被患者接受。笔者通过观察苦参膜与重组人表皮生长因子(rhEGF)凝胶分别联合云南白药用于宫颈LEEP术后创面的愈合情况,以其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年1月—2016年7月遵义医学院附属医院妇科收治的300例宫颈上皮内瘤样病变(CIN)Ⅱ、Ⅲ级患者,诊断均符合CIN分级标准(CIN分为3级,Ⅰ级:只有轻度不典型增生;Ⅱ级:具有中度的不典型增生;Ⅲ级:具有重度不典型增生和原位癌)^[4]。依CIN分级分层,在各层进行单纯随机抽样分为A、B、C组(每组均为100例)。3组患者年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究经遵义医学院附属医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:经宫颈新柏氏液基细胞学检测(Thin-prep cytology test, TCT)、阴道镜、宫颈活检三阶梯确诊为宫颈CINⅡ、Ⅲ级;无手术禁忌;患者具有初中以上文

化程度。排除标准:本人不愿意参加试验;未遵医嘱按时复查满5次;未按医嘱放置苦参膜。

表1 患者基本资料($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 General information of patients($\bar{x} \pm s$)

组别	n	平均年龄,岁	平均病程,年	CIN分级,例	
				Ⅱ	Ⅲ
A组	100	35.8±5.3	2.8±1.23	72	28
B组	100	36.4±6.8	3.1±1.08	64	36
C组	100	34.6±7.2	2.9±0.77	67	33

1.3 治疗方法

A组患者行常规LEEP术^[5](高频电刀,型号:HF-120B,金科威实业有限公司,产品注册号:国食药监械(准)字2009第3250228号)后,用0.9%氯化钠注射液清洗创面,用遵义医学院附属医院自制一次性喷头(已获国家专利,专利编号:ZL201420630225.0)局部创面喷洒云南白药粉末(云南白药股份有限公司,规格:4g,批准文号:国药准字Z53020798)使其充分覆盖创面,仅术后1次。B组患者在A组治疗的基础上加用rhEGF(桂林华诺威基因药业有限公司,规格:10万IU/20g,批准文号:国药准字S20020112)涂抹覆盖整个创面,术后每周1次,连用3周,医院换药。C组患者在A组治疗的基础上加用苦参膜(贵州得轩堂药业有限公司,规格:100mg,批准文号:国药准字Z20090724)覆盖整个创面,术后每晚1片,连用2周,患者在家自行上药。

1.4 观察指标

患者术后每周复查1次,连续5次(根据宫颈LEEP术后至痊愈分3期:第1周为结痂期,第2周为脱痂期,第3周为修复期^[6],因此术后前3次的复查时间分别为7d、14d、21d;第4次复查在月经干净后3d,第5次复查在再次月经干净后3d)。(1)观察各组患者术后出血情况(以分泌物带血判断)及出血持续时间(从术后以天计算);术后出血停止后再次出血情况(以分泌物带血判断)及持续时间(以天计算)。(2)观察各组患者排液情况,排液持续时间。以无血性分泌物排出、且量多于阴道正常分泌量为排液。术后有出血者因不能准确判断

排液情况,故未纳入此范围,仅在出血相关指标中体现。(3)观察治疗期间的不良反应发生情况。术后出血及出血持续时间、术后出血停止后再次出血及持续时间和排液时间的计算方法均于签署知情同意书时告知患者,并给予患者一份判断标准打印件,复查时由患者提供数据,由治疗室护士记录存档。

1.5 愈合标准

创面部分结痂,还有部分灼伤创面为(+);创面全部结痂,边缘清晰为(++);创面未完全脱痂仍有部分散在结痂,表面欠光滑,未恢复正常色泽为(+++);创面完全脱痂,宫颈表面光滑,色泽正常为(++++)^[6];取后3种情况计算愈合率。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者术后出血情况比较

B组患者术后出血率、出血持续时间 ≥ 7 d发生率和C组患者术后出血持续时间 ≥ 7 d发生率均显著低于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但B、C组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。B组患者术后出血停止后再次出血率显著低于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$);但A组与C组、B组与C组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2、表3。

表2 各组患者术后出血情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the postoperative bleeding situation among each groups[case(%)]

组别	n	出血	
		出血	出血持续时间 ≥ 7 d
A组	100	52(52.0)	14(26.9)
B组	100	35(35.0)*	2(5.7)*
C组	100	37(37.0)	3(8.1)*

注:与A组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. group A,* $P < 0.05$

表3 各组患者术后出血停止后再次出血情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the rebleeding situation after the postoperative bleeding stopped among each groups[case(%)]

组别	n	再次出血	再次出血时间点	
			7~14 d	≥ 14 d
A组	38	7(18.4)	6(85.7)	1(14.3)
B组	33	4(12.1)*	4(100.0)	0(0)
C组	34	5(14.7)	4(80.0)	1(20.0)

注:与A组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. group A,* $P < 0.05$

2.2 各组患者术后排液情况比较

C组患者术后排液持续时间 ≤ 7 d的比例显著高于A组,8~13 d的比例显著低于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但A组与B组,B组与C组间比较差异无

统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 各组患者术后排液情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the postoperative drainage duration among each groups[case(%)]

组别	n	≤ 7 d	8~13 d	≥ 14 d
A组	48	41(85.4)	5(10.4)	2(4.2)
B组	65	60(92.3)	3(4.6)	2(3.1)
C组	63	62(98.4)*	1(1.6)*	0(0)

注:与A组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. group A,* $P < 0.05$

2.3 各组患者创面愈合情况比较

第1次、第2次、第3次复查时,B、C组患者创面愈合率显著高于A组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但B、C组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);第4次、第5次复查时,各组患者创面愈合率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 各组患者创面愈合情况比较(例)

Tab 5 Comparison of the wound healing among each groups(case)

复查期	组别	n	愈合情况				愈合率,%
			(+)	(++)	(+++)	(++++)	
第1次	A组	100	100	0	0	0	0
	B组	100	84	16	0	0	16.0*
	C组	100	91	9	0	0	9.0*
第2次	A组	100	62	38	0	0	38.0
	B组	100	12	82	6	0	88.0*
	C组	100	18	78	4	0	82.0*
第3次	A组	100	13	87	0	0	87.0
	B组	100	1	11	70	18	99.0*
	C组	100	2	9	77	12	98.0*
第4次	A组	100	0	2	5	93	100.0
	B组	100	0	0	1	99	100.0
	C组	100	0	0	2	98	100.0
第5次	A组	100	0	0	0	100	100.0
	B组	100	0	0	0	100	100.0
	C组	100	0	0	0	100	100.0

注:与A组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. group A,* $P < 0.05$

2.4 不良反应

治疗期间各组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

目前临床解决LEEP术后出血、渗液、创面修复缓慢、脱痂出血等问题的处理方法较杂乱,大体可分为两类:一类采用促进宫颈创面修复、提高组织愈合质量的局部用药,如rhEGF凝胶^[2,6-7];另一类采用止血、抗炎药物来避免感染,减少出血,从而利于局部组织的修复,如云南白药、甲硝唑等,该类药物多配合用纱布填塞压迫止血,定时更换,但在更换过程中易造成创面的再次损伤,影响愈合。随着抗菌药物使用的严格规范管理,预防性用药已不主张,且该类药物对创面愈合也无明显促进作用^[5,8-9]。单独使用创面修复药物,能有效促进创面肉芽组织生长,促进坏死组织脱落,但止血效果欠佳。基于上述不足,本研究拟比较单独使用云南白药对

LEEP术后减少创面出血、渗液,促进愈合的效果,以及两种药物联合应用对创面愈合的影响,以判断云南白药联合rhEGF凝胶或联合苦参膜是否具有更好的效果,从而寻找一个更理想的局部处理方法,降低早期不良反应发生率和严重程度,有效提高治疗效果。

云南白药可促进血小板聚集,增强血小板活化百分率及血小板表面糖蛋白的表达,促进动脉血管收缩,有效缩短凝血时间及伤口出血时间,同时还具有一定的抗炎、愈伤作用,已广泛应用于临床^[5,10-11]。

苦参膜是苦参总碱通过膜剂技术制备而成。苦参总碱是苦参的主要成分,主要含氧化苦参碱和苦参碱,具有清热燥湿,抗菌消炎的功效。临床用于宫颈糜烂、滴虫、霉菌性阴道炎等妇科炎症的治疗。该药用于LEEP术后创面,能减少物理治疗引起的排液、脱痂出血,降低感染发生率,避免术后宫颈黏连等并发症^[12]。本研究在术后先予云南白药喷洒创面,充分止血后放置苦参膜。苦参膜溶解迅速,柔软性好,在发挥抗炎作用的同时不造成组织的再次损伤,可有效促进创面修复。本研究结果表明,联合苦参膜对缩短术后排液时间,早期促进创面愈合优于单用云南白药。对于脱痂出血,由于样本量少,虽未得到统计结果,但样本资料提示有减少趋势。

rhEGF是基因重组技术生产出的纯度高且活性和结构与人体内源性产物结构高度一致的产物,广泛用于烧烫伤创面、慢性溃疡创面的治疗。表皮生长因子(EGF)对表皮细胞的生长和增殖意义重大。它可强力促进胶原细胞的增殖并刺激其分化成熟。LEEP术后使用外源性EGF,可增加组织中EGF含量,促进上皮细胞、成纤维细胞及内皮细胞的生长、繁殖,特别是对上皮细胞的增殖及创面的上皮化有强烈的刺激作用^[13-14]。本研究首先予以云南白药创面喷洒处理以预防创面渗血,同时予以rhEGF凝胶外敷,形成保护屏障。云南白药止血吸收后在发挥其促进创面修复功能的同时,还能有效预防外源性细菌入侵,再加上rhEGF抑制细菌生长、促进中性粒细胞和巨噬细胞发挥抗感染作用^[6,15],可更有效地预防感染。此外,rhEGF凝胶具有缓释作用,药物创面停留时间长,能长时间刺激细胞的增殖分化;凝胶基质的保湿性也为创面提供了一个良好的修复环境,可有效减少LEEP术后并发症^[14]。本研究结果提示,云南白药联合苦参膜或rhEGF凝胶在减少术后出血量、缩短出血时间、促进创面愈合等方面疗效均优于单用云南白药。

综上所述,苦参膜与rhEGF凝胶分别联合云南白药用于LEEP术后创面的早期愈合情况均好于单用云南白药,且不增加不良反应的发生,但苦参膜与rhEGF凝胶两者疗效相当。由于本研究纳入的样本量较小,故此结

论有待大样本研究进一步证实。

参考文献

- [1] 乐杰.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:261-263.
- [2] 万敏,柳怡,段秀玲,等.LEEP环切术辅以壳聚糖抗菌膜治疗重度宫颈糜烂100例观察[J].现代临床医学,2011,37(6):438-439.
- [3] 姚雯.LEEP术联合胶原蛋白海绵治疗宫颈重度糜烂的临床疗效研究[J].湖南中医药大学学报,2012,32(2):37-38.
- [4] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:302.
- [5] 邹慧清,丁慧青,何春妮.缩宫素联合云南白药用于宫颈病变LEEP刀治疗后出血疗效观察[J].中国高等医学教育,2014(3):129-131.
- [6] 郑洁,朱珍珍,虞如芬.rhGM-CSF凝胶对LEEP术宫颈上皮内瘤变创面愈合的影响[J].药学实践杂志,2014,32(2):124-127.
- [7] 于江,俸珊,张玉诺.重组人表皮生长因子凝胶促宫颈环形电切术后创面愈合疗效观察[J].中国误诊学杂志,2009,9(28):6565-6566.
- [8] 秦学桂,肖春玉.云南白药加奥硝唑治疗宫颈LEEP术后出血100例疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2013,13(23):165.
- [9] 张小丽,屈秋慧.LEEP术联合云南白药治疗宫颈上皮内瘤变的临床效果观察[J].中国妇幼保健,2011,26(35):5636-5637.
- [10] 王铁军.云南白药胶囊内服及气雾剂外喷防治混合痔外剥内扎术后症状的临床观察[J].中国药房,2015,26(12):1622-1624.
- [11] 王国秀.宫颈LEEP术配合云南白药术后创面的临床观察[J].临床研究,2013,11(9):605-606.
- [12] 夏忠玉,安静,陈舒玲.苦参膜与利普刀联合治疗宫颈糜烂的临床观察[J].中国医药指南,2012,10(2):185-186.
- [13] NaKamura M, Nishida T. Differential effects of epidermal growth factor and interleukin 6 on corneal epithelial cells and vascular endothelial cells[J]. *Cornea*, 1999, 18(4):452-458.
- [14] 吴小玲,洪莉.重组人表皮因子对宫颈环形电切术后创面愈合的影响[J].临床医学研究,2010,27(10):1909-1910.
- [15] Elliott SN, Wallace JL, Mc knight W, et al. Bacterial colonization and healing of gastric ulcers: the effects of epidermal growth factor[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 278(1):G105-G112.

(收稿日期:2016-06-14 修回日期:2016-10-03)

(编辑:张静)