

祛腐生肌纱条联合自制 VAC 治疗 VLU 临床疗效及对 MMP-2、TIMP-2 表达的影响

闫鹏飞

(武山县人民医院外二科,甘肃 武山 741300)

摘要:目的 观察祛腐生肌纱条联合自制负压封闭引流(VAC)治疗下肢静脉性溃疡(VLU)的临床疗效,观察分泌物中 MMP-2 和 TIMP-2 表达变化。方法 选取 2016 年 1 月-2020 年 12 月在武山县人民医院外科住院或门诊治疗的 76 例下肢 VLU 患者为研究对象,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,各 38 例。治疗组应用祛腐生肌纱条联合自制 VAC 换药治疗,对照组应用清创胶和德湿妥换药治疗。比较两组创面缩小率、愈合率、愈合时间,测量分泌物中 MMP-2 和 TIMP-2 的表达情况。结果 治疗组治疗后 3、7、14、28 d 创面缩小率大于对照组($P<0.05$);治疗组创面愈合率高于对照组,治愈时间低于对照组($P<0.05$);两组治疗后 3、7、14 d 创面分泌物内 MMP-2 水平均低于治疗前,且治疗组低于对照组($P<0.05$);两组创面分泌物内 TIMP-2 水平呈先升后降趋势;治疗组治疗后 3、7 d TIMP-2 水平高于对照组,治疗后 14 d TIMP-2 水平低于对照组($P<0.05$)。结论 祛腐生肌纱条联合自制 VAC 可促进创面愈合,其机制可能与调控 MMP-2 及 TIMP-2 有关。

关键词:祛腐生肌;下肢静脉性溃疡;MMP-2;TIMP-2;负压封闭引流

中图分类号:R543.6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.08.043

文章编号:1006-1959(2022)08-0165-03

Clinical Efficacy of Qufushengji Gauze Combined with Self-made VAC in the Treatment of VLU and its Effect on the Expression of MMP-2 and TIMP-2

YAN Peng-fei

(The Second Department of Surgery, Wushan County People's Hospital, Wushan 741300, Gansu, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Qufushengji gauze combined with self-made VAC in the treatment of VLU, and to observe its effect on the expression of MMP-2 and TIMP-2. **Methods** A total of 76 patients with lower limb VLU who were hospitalized or outpatient in the Department of Surgery, Wushan County People's Hospital from January 2016 to December 2020 were selected and divided into treatment group and control group according to random number table method, with 38 cases in each group. The treatment group was treated with Qufushengji gauze combined with self-made VAC dressing change, and the control group was treated with Qingchuangjiao and Deshituo dressing change. The wound reduction rate, healing rate and healing time were compared between the two groups. The expressions of MMP-2 and TIMP-2 in secretions were measured. **Results** The wound reduction rate of the treatment group at 3, 7, 14 and 28 d after treatment was higher than that of the control group ($P<0.05$). The wound healing rate of the treatment group was higher than that of the control group, and the healing time was lower than that of the control group ($P<0.05$). The levels of MMP-2 in wound secretions at 3, 7 and 14 days after treatment in the two groups were lower than those before treatment, and the treatment group was lower than the control group ($P<0.05$). The level of TIMP-2 in wound secretions of the two groups showed a trend of first increase and then decrease; the TIMP-2 level of the treatment group was higher than that of the control group at 3 and 7 days after treatment, and the level of TIMP-2 was lower than that of the control group at 14 days after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of Qufushengji gauze and self-made VAC can promote wound healing, and its mechanism may be related to the regulation of the expression of MMP-2 and TIMP-2.

Key words: Qufushengji; Venous leg ulcer; MMP-2; TIMP-2; Negative pressure closed drainage

下肢静脉性溃疡(VLU)是下肢静脉功能不全后期严重的并发症,占下肢慢性溃疡的 80%,发病率高,经久不愈,甚至发生癌变、导致截肢,降低患者劳动能力,严重影响其生活质量。清创胶、德湿妥是常用的治疗创面的敷料,可实现湿性愈合,具有一定的临床效果,但祛腐生肌、假膜长肉的外用中药在促进坏死组织脱落、肉芽生长方面更有优势。负压封闭引流(VAC)治疗慢性溃疡疗效确切,但价格昂贵,自制 VAC 价格便宜。自制 VAC 应用的海绵为一次性手术刷上的无菌海绵,引流管可应用输液管或吸氧管,贴膜为半透膜,通过连接负压源及引流瓶形成负压封闭环境。在临床治疗 VLU 时,可将祛腐生肌膏制成纱条,根据创面情况将纱条敷在创面上,再行自制 VAC 治疗,但样本量较少,可提供的临床证据不

足。本研究选取我院治疗的 76 例下肢 VLU 患者为研究对象,观察祛腐生肌纱条联合自制 VAC 治疗 VLU 的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月-2020 年 12 月武山县人民医院外科收治的 76 例下肢 VLU 患者为研究对象,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,各 38 例。对照组男 18 例,女 20 例;年龄 42~68 岁,平均年龄(56.25 ± 12.38)岁;病程 5~36 周,平均病程(13.28 ± 5.79)周;创面面积 6~20 m^2 ,平均创面面积(15.75 ± 6.24) cm^2 。治疗组男 17 例,女 21 例;年龄 39~66 岁,平均年龄(56.11 ± 12.37)岁;病程 7~40 周,平均病程(15.32 ± 7.52)周;创面面积 5~20 cm^2 ,平均创面面积(15.75 ± 8.24) cm^2 。两组性别、年龄、病程、创面面积比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究患者及家属知情同意,并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合 VLU 诊断标

作者简介:闫鹏飞(1983.8-),男,甘肃天水人,本科,主治医师,主要从事普外科的中西医结合临床工作

准;②年龄 18~80 岁;③单发溃疡,创面面积 1~20 cm²者。排除标准:①合并严重心脑血管疾病、肝肾功能不全或伴有神经系统疾病者,合并糖尿病者;②对治疗药物过敏者;③动脉缺血性溃疡、放射性溃疡、创伤性溃疡或术后伤口不愈合者;④妊娠期或哺乳期妇女;⑤合并肢体缺血,ABI<0.8;⑥溃疡面积>20 cm²;⑦血红蛋白<80 g/L,白蛋白<30 g/L。

1.3 VLU 诊断标准 下肢静脉溃疡诊断标准参考《中国慢性静脉疾病诊断与治疗指南》《中医病证诊断疗效标准》制定^[1]。①B 超示下肢深静脉功能不全、下肢静脉返流,下肢静脉曲张;②符合 CEAP 分级 C6 级,小腿存在活动性溃疡;③溃疡周围存在色素沉着、脱屑、水肿、皮肤光亮、脂质硬化等营养障碍的表现。

1.4 方法 两组均给予基础治疗,口服促进静脉回流的药物、抬高患者促进静脉回流,辨证给予中药方剂内服。清创:清除溃疡组织中的坏死组织,清除伪膜,彻底止血后,创面换药治疗。

1.4.1 治疗组 采用祛腐生肌纱条联合自制 VAC。祛腐生肌膏的制作:材料:生黄芪 60 g、当归 30 g、白芷 30 g、白及 20 g、紫荆皮 20 g、赤芍 30 g、石菖蒲 30 g、血竭 24 g、轻粉 18 g、紫草 20 g、独活 10 g、甘草 10 g 等。先将生黄芪、当归、白芷、紫荆皮、赤芍、石菖蒲、紫草、独活、甘草入香油 1000 ml 浸泡 72 h,然后文火将中药熬微枯黄,用多层纱布滤油后去渣,入白及、血竭化尽后,加入黄蜂蜡,微火化尽后,熄火,将锅放冷,不断搅拌,最后加入轻粉,继续搅拌,然后将纱布做成的纱条浸入膏中,制成纱条。自制 VAC 的制作:清除创面坏死组织及伪膜,无活动性出血,将祛腐生肌纱条敷于创面,根据创面大小选择 1 个或数个一次性手刷海绵(扬州市源思利医疗器械有限公司),修剪海绵至适合创面大小。引流管选择输液管,在输液管圆柱周围每隔 1 cm 剪 1 个直径 2~4 mm 大小的引流孔,将修剪引流孔的输液管穿过海绵,二者结合体敷于祛腐生肌纱条上。贴膜采用 3M 医用透明敷料 PICC 防水敷贴(10 cm×12 cm)。应用贴膜覆盖海绵引流管、创面时,切不可移动海绵引流管造成祛腐生肌纱条移位。负压源选择低压羊水吸引器(上海斯曼峰医疗器械公司,型号:DYX-1A),压力调为 12 kPa,换药时间 3 d/次,治疗 28 d。

1.4.2 对照组 采用清创胶+德湿妥外敷创面。对照组创面清创后应用康乐保(coloplast)康惠尔清创胶水凝胶敷料覆盖创面,然后外盖德湿妥(hydrosorb comfort)水胶体敷贴,无菌纱布包扎,无黄色腐物后,德湿妥外敷创面,无菌纱布包扎,换药时间 1 d/次,治疗 28 d。

1.5 创面愈合情况 参考《中医病证诊断疗效标准》中疔疮的疗效评定标准,结合疮面愈合情况及症状体征改善情况评定。治疗后 3、7、14、28 d 后比较两

组的创面愈合率。愈合率=(原始创面面积-未愈合创面面积)/原始创面面积×100%。并记录 4 周时创面例数,及完全愈合的时间。

1.6 创面分泌物中 MMP-2 及 TIMP-2 水平 治疗组在治疗期间不进行冲管,收集引流瓶内的创面渗液 100 μl。对照组收集创面分泌物 100 μl。分别于治疗前及治疗后 3、7、14 d 采集分泌物。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行独立样本的 *t* 检验;计数资料以[n(%)]表示,行 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组创面缩小率比较 治疗组治疗后 3、7、14、28 d 创面缩小率大于对照组(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组创面缩小率比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后 28 d
对照组	38	4.44±1.79	6.25±1.63	24.95±7.15	45.72±10.73
治疗组	38	6.67±2.42	12.38±4.72	40.67±9.68	75.70±12.38
<i>t</i>		21.390	12.335	11.646	9.897
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组创面愈合率及时间比较 治疗组创面愈合率为 73.68%(28/38),高于对照组的 50.00%(19/38);治愈时间为(18.32±4.33)d,低于对照组的(25.63±3.77)d(*P*<0.05)。

2.3 两组创面分泌物内 MMP-2 水平比较 两组治疗后 3、7、14 d 创面分泌物内 MMP-2 水平均低于治疗前,且治疗组低于对照组(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组创面分泌物内 MMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\mu\text{l}$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组	38	73.39±20.10	68.72±8.39	53.27±7.82	26.24±4.75
治疗组	38	69.17±9.09	48.85±7.94	38.17±6.39	12.48±3.37
<i>t</i>		0.668	4.813	7.492	9.556
<i>P</i>		0.506	0.000	0.000	0.000

2.4 两组创面分泌物内 TIMP-2 水平比较 两组创面分泌物内 TIMP-2 水平呈先升后降趋势;治疗组治疗后 3、7 d TIMP-2 水平高于对照组,治疗后 14 d TIMP-2 水平低于对照组(*P*<0.05),见表 3。

表 3 两组创面分泌物内 TIMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\mu\text{l}$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d
对照组	38	23.37±4.29	18.54±4.09	25.64±5.14	20.09±2.75
治疗组	38	22.54±7.29	28.66±3.87	35.36±6.97	14.51±4.77
<i>t</i>		0.355	8.477	8.024	7.680
<i>P</i>		0.723	0.000	0.000	0.000

3 讨论

祛腐生肌是指导慢性皮肤溃疡的愈合规律^[2],在临床广泛用于指导皮肤溃疡^[3,4]、肛门术后^[5]、糖尿病足^[6]、乳腺炎^[7]、下肢慢性溃疡等感染性创面的治疗。本研究结果显示,应用祛腐生肌纱条联合自制

VAC 治疗 VLU 可提高创面痊愈率,缩短创面时间,提高创面缩小率,疗效确切。祛腐生肌纱条联合自制 VAC 治疗慢性溃疡为创面愈合提供了适宜的微环境,可去除黄色腐物,在自制 VAC 形成的湿性环境下,形成有利于祛腐的微环境;祛腐生肌纱条中含有轻粉,除祛腐之功效外,还具有杀菌作用。细菌感染及细菌生物膜形成是造成创面不愈合的因素之一,轻粉祛腐杀菌、破坏细菌生物膜,形成利于杀菌的微环境。自制 VAC 作用于创面及创周,形成一定的负压环境,可起到压力性疗法的作用。静脉压升高是导致静脉功能不全的主要原因之一,导致红细胞与铁蛋白破坏、色素沉着、脂质硬化等,破溃创面渗出会增加,浸渍、蔓延造成创面扩散。负压可增加局部压力,减少创面渗出,渗出液会被引流管及时吸走,减少过多渗液导致的创面扩散及愈合延迟。

祛腐生肌膏由白芷、紫荆皮、赤芍、石菖蒲、独活为冲和膏主方,具有活血消肿之功,联合生黄芪、当归、紫草、甘草、白及、血竭可益气活血去腐止痛,轻粉具有去腐杀菌之功,全方具有益气活血消肿、杀菌去腐止痛之功。本研究中治疗组治疗后 3、7、14、28 d 创面缩小率大于对照组 ($P<0.05$),治疗组创面愈合率高于对照组,治愈时间低于对照组 ($P<0.05$),表明祛腐生肌纱条联合自制 VAC 创面愈合效果优于清创胶+德湿妥外敷。此外,祛腐生肌纱条联合自制 VAC 促进创面愈合的机制与调控 MMP-2 及 TIMP-2 有关。MMP-2 是一种降解细胞外基质的酶,基质金属蛋白酶激活后参与细胞外基质的降解,与创面的修复关系密切^[8,9]。MMP-2 在创面产生早期清除坏死组织、基膜等作用,其高表达有利于清除影响创面愈合的坏死组织,缩短创面愈合时间。本研究中两组治疗后 3、7、14 d 创面分泌物内 MMP-2 水平均低于治疗前,且治疗组低于对照组 ($P<0.05$),与既往研究相似^[10]。TIMP-2 是 MMP-2 的一种内源性抑制剂,MMP-2 与 TIMP-2 同时在组织中表达,TIMP-2 抑制 TIMP-1 的表达,避免过度的细胞外基质降解,防止在创面愈合后期的 MMP-2 过度表达^[11]。本研究结果显示,两组创面分泌物内 TIMP-2 水平呈先升后降趋势;治疗组治疗后 3、7 d TIMP-2 水平高于对照组,治疗后 14 d TIMP-2 水平低于对照组 ($P<0.05$),MMP-2 高表达时 TIMP-2 低表达,前者呈降低趋势时,后者呈升高趋势,二者协调促进创面修复。分析原因为祛腐生肌膏中的多种中药成分均对 MMP-2 的表达具有抑制作用,紫草素具有抑制 MMP-2 mRNA 表达的作用,独活也对多种基质金属蛋白酶家族多种因子的表达具有调控作用^[12,13]。黄芪多糖通过调控颈椎病大鼠颈椎间盘 MMP-2 和 TIMP-2 的表达,进而影响椎间盘基质中胶原的降解^[14],当归也具有抑制 MMP-2 表达的作用^[15],当归与黄芪的复

方当归补血汤也对 MMP-2 具有抑制作用。

综上所述,祛腐生肌纱条联合自制 VAC 治疗慢性溃疡疗效确切,可促进创面愈合,缩短愈合时间,其机制可能与 MMP-2 与 TIMP-2 的调控有关。不足之处在于本研究为单中心研究,样本量较少,需开展多中心研究,并针对祛腐生肌联合自制 VAC 促进创面愈合的机制进行深入探讨。

参考文献:

- [1]中华医学会外科学分会血管外科学组,中国医师协会血管外科医师分会,中国医疗保健国际交流促进会血管外科分会,等.中国慢性静脉疾病诊断与治疗指南[J].中华医学杂志,2019,99(39):3047-3061.
- [2]曹津晶,魏振东,李竞.“祛腐生肌法”辨证治疗与不辨证治疗实验性皮肤溃疡的对比观察[J].天津中医,1991(1):4-5.
- [3]陈利蕴.祛腐生肌膏治疗慢性皮肤溃疡疗效观察[J].皮肤病与性病,2018,40(5):762-763.
- [4]张磊,李朝顶,沈金虎,等.祛腐生肌膏促进感染性创面愈合的临床观察[J].中国骨伤,2019,32(12):1144-1147.
- [5]叶妮,王轶,王元钊,等.中医祛腐生肌法促进肛周脓肿及肛瘘术后创面愈合的临床观察[J].云南中医中药杂志,2019,40(3):38-39.
- [6]鹿克光.祛腐生肌散联合加味阳和汤治疗糖尿病足疗效分析[J].实用中医药杂志,2018,34(12):1434-1435.
- [7]关青青,刘守尧,韩静,等.祛腐生肌法治疗非哺乳期乳腺炎溃后期临床研究[J].世界中医药,2018,13(6):1388-1391.
- [8]严志新,王金龙,蔡勇,等.MMP-2 抑制剂在大鼠烫伤创面愈合中的作用[J].江苏大学学报(医学版),2007(1):49-52.
- [9]张旭艳,王中京,丁胜,等.封闭负压引流治疗糖尿病足溃疡的疗效及对 VEGF、MMP-2 及 TIMP-1 的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(6):1289-1291.
- [10]程飏,付小兵,盛志勇,等.外源性 bFGF 对深 II 度烫伤大鼠创面 MMP-2、MMP-7 和 TIMP-2 的影响[J].感染、炎症、修复,2002(3):184.
- [11]Löftek S,Schilling O,Franzke CW.Series"matrix metalloproteinases in lung health and disease":Biological role of matrix metalloproteinases:a critical balance [J].Eur Respir J,2011,38(1):191-208.
- [12]任亚俊,张勤,欧阳德亮,等.紫草素对人胃癌细胞 SGC-7901 侵袭和迁移能力影响[J].医学研究杂志,2013,42(4):128-131.
- [13]郑春松,叶蕙芝,李西海,等.独活寄生汤含药血清对白细胞介素 1 β 诱导的退变关节软骨细胞中基质金属蛋白酶和环氧化酶 2 表达的影响[J].中医正骨,2015,27(12):1-6.
- [14]杨彬,黄俊卿,张继伟.黄芪多糖对颈椎病模型大鼠颈椎间盘纤维环 MMP2 和 MMP9 表达的影响[J].中国病理生理杂志,2018,34(10):1876-1883.
- [15]杨宝芹,李鲜,李玲玲.加味当归芍药散对慢性盆腔炎患者 MMP-2、ICAM-1、血液流变学及炎症的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(21):72-77.

收稿日期:2021-04-30;修回日期:2021-06-10

编辑/肖婷婷