

## 慢性难愈性创面的治疗研究进展\*

朱静 彭旦明<sup>#</sup>

(江西省中医药研究院 南昌 330046)

关键词:慢性难愈性创面;病因病机;中西医结合治疗

中图分类号:R632

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.19.075

慢性难愈性创面 (Chronic Refractory Wounds, CRW) 又称“慢性难愈性溃疡、慢性难愈性伤口”等, 归属于中医学“疮疡、顽疮、烂腿”等病的范畴<sup>[1-2]</sup>。CRW 的定义国际上尚未统一, 临床上大多数将皮肤伤口超过 4 周末愈合者, 或者伤口持续复发未有明显愈合倾向者称为 CRW, 日久有可能造成伤口癌变<sup>[3]</sup>。CRW 常发于中老年人群, 发病部位多见于下肢, 皮损部位常出现溃烂、炎性渗出、皮质增厚、血循环障碍, 甚至创面坏死。患者伤口缠绵难愈, 甚者面临着截肢、继发感染或败血症的风险。CRW 每年外科住院率高, 给患者造成了巨大的身心和经济负担<sup>[4]</sup>。目前, 临床上治疗 CRW 的方式呈现多样化, 本文介绍 CRW 治疗的研究进展。现报道如下:

## 1 CRW 中医病因病机

CRW 是中医外科常见病和多发病。金元四大家对疮疡的病因病机进行了分析。刘完素是火热论的代表者, 认为疮疡的发生是由于毒热郁闭体内, 脏腑亏虚, 邪气乘虚而入, 长期疮口不愈而发于外; 张从正虽未从理论上论述疮疡的病因病机, 但从治法上善于使用汗下之法, 并在饮食上提倡该病发生时禁忌食用动风耗血的发物之品; 李东垣认为疮疡的发生是由于嗜食肥甘之品, 脾胃气机不畅, 营血凝滞, 发于腠理而成; 而朱丹溪认为该病是由于身体本虚, 气血不畅, 火毒热结侵袭虚体所致。

目前, 中医对 CRW 的病因病机尚无统一认识。樊炜静等<sup>[5]</sup>认为 CRW 的发生是由于脏腑脾肾不足、气血失调、虚瘀共同致病。孟建霞等<sup>[6]</sup>认为 CRW 的发病是虚瘀为本、湿为标, 脾肾亏虚而致病。姜张烨等<sup>[7]</sup>也认为 CRW 的发生是由于气虚、湿重、虚瘀互结日久导致创面溃烂经久不愈而致病。显然众多医家认为疮疡的发生发展是不同因素造成的。结合最近几年的文献发现, 慢性创面的发生大多是由于脏腑亏虚、湿热互结、气血瘀滞, 日久脏腑功能失司, 营卫阻滞, 肌肤失养, 日久创面溃烂而发病。

## 2 CRW 的中医治法

针对慢性 CRW 的病因病机, 在不同时期采取

不同的治法。治法总则: 初期疮疡未形成主要是消瘀肿, 中期脓成切开排脓, 后期主要是祛腐生肌、煨脓长肉。其中脓成是创面愈合的转归, 创面向愈合发展, 脓液清晰、无异味, 呈现黄亮色、拉丝状, 此时伤口在往正胜于邪的方向发展, 如中医所讲的“脓之来必有气血”, 与西医学的创面向愈时血运加速, 组织含氧量上升, 伤口修复加快不谋而合<sup>[8]</sup>。

2.1 内治法 中医内治法主要根据患者的病情和证型进行辨证施治。阙华发<sup>[9]</sup>教授将疮疡主要分为三大证型: 湿热毒蕴、湿热瘀阻、正虚血瘀。在治疗上主张清热化湿、解毒排脓; 清利湿热、化瘀通络; 扶正祛瘀, 解毒生肌。临床上辨证治疗还需要根据患者创面的阴阳辨证, 创面溃破经久不愈, 皮色晦暗伴红肿热痛不明显等属阴证; 溃疡创面炎症期, 红肿热痛明显、脓水不断等症状属阳证<sup>[10]</sup>。临床治疗要分清是阳证, 还是阴证, 最终达到去创面腐肉、长新肌的目的。

2.2 中医外治法 外治法在 CRW 的临床治疗中占主要地位。现在中医常采用膏剂如油膏等, 还有针灸治疗、散剂外敷、中药熏洗等, 以减小创面面积、缓解疼痛, 最终达到愈合创面的目的。

2.2.1 中药膏剂 中药膏剂在外科治疗中运用最为广泛, 是将中药和蜜或者石蜡等一起熬制成油膏外敷患者受伤部位的一种治疗方法。中药膏剂临床上运用较为广泛, 也是中医治疗慢性创面的特色疗法。毛文丽等<sup>[11]</sup>使用生肌愈疡膏治疗慢性创面, 结果表明该方能显著提升创面愈合的有效率, 促进纤维细胞生长因子和表皮细胞生长因子水平的表达, 使患者创面炎症分泌物减少。王亚蒙等<sup>[12]</sup>使用生肌玉红膏治疗慢性难愈性创面, 经过 21 d 的治疗, 治疗组创面愈合效果比常规组清创治疗更显著, 且治疗组创面组织血运微循环明显改善, 伤口面积减小, 肉芽组织颜色转红。谢卫增<sup>[13]</sup>使用橡皮生肌膏治疗不同原因导致的难愈合创面, 结果表明该方能给创面提供适应的湿性微环境, 促进肉芽组织生长, 增加血管内皮生长因子的表达, 促进胶原合成, 抑菌生长, 提

\* 基金项目: 江西省卫生计生委中医药研究课题(编号: 2017Z011)

<sup>#</sup> 通信作者: 彭旦明, E-mail: 326863342@qq.com

高创面治愈率。

**2.2.2 灸法** 灸法是以艾绒为主原料,烧灼后于患者穴位处进行熏灼的一种方法。艾条内可添加中药等以达到治疗疾病的目的。孙立虹等<sup>[14]</sup>利用温和灸对造模引起的难愈合创面进行为期 14 d 的艾灸治疗,于大鼠的“肾俞”穴、“足三里”穴进行施治,通过免疫组化和 HE 染色发现艾灸组大鼠的巨噬细胞数量明显增多,创面修复组织的Ⅲ型胶原含量明显高于对照组,说明温和灸明显提升了创面愈合效果,预防了瘢痕组织的形成。李杰辉等<sup>[15]</sup>用温和灸治疗下肢静脉性溃疡患者,2 个治疗疗程后与对照组比较,温和灸治疗组的患者创面愈合率明显优于常规治疗的对照组,说明温和灸治疗临床疗效确切。

**2.2.3 散剂** 散剂是指药物经过粉碎或者与辅料一起混合而制成的粉状剂型。刘晓蓉等<sup>[16]</sup>将不同原因造成的慢性难愈性创面采用盲选法分组,两组均在治疗原发病的基础上采用对症治疗,去除影响创面愈合的干扰因素,经过治疗实验组患者的换药中位数大大缩减,压疮得分明显降低,患者细菌转阴性,感染得到控制,患处肉芽组织生长较好,患者满意度高达 100%。

**2.2.4 中药洗剂** 洗剂是指中药饮片经过提取加工制成的清洗、涂抹机体皮肤或器官腔道的液体制剂。王鹤君等<sup>[17]</sup>选取 120 例下肢静脉性溃疡患者为研究对象,根据医院自制解毒洗剂治疗浓度不同分为四组,经过 28 d 治疗,发现高浓度洗剂配合 40℃ 药液温度治疗的创面经皮氧分压和血流灌注量均升高,实验室指标均未见异常情况,患者创面愈合效果显著。

目前外治法还有掺药、使用酊剂等,在临床上也取得了较好的疗效。中医治疗慢性创面特色是从患者的整体病况出发,医师在辨证的基础上为患者选择合适的个体化治疗方式。中医外治法具有简、便、廉的优势,但是也存在一些问题,如治疗时间长、起效慢,需要医疗工作者对患者耐心宣教,兼顾基础病,建立患者信心,使慢性创面的治疗更有效。

3 CRW 的现代医学发病机制

CRW 的形成是由多种原因造成的,如伤口感染,创面出现微循环障碍,导致伤口部位缺血缺氧,血管生成受损,伤口炎症介质不断释放,增殖细胞创面修复障碍<sup>[18]</sup>。也有研究认为创面不愈合是由于创面炎症的不断刺激,造成愈合的“微环境污染”和整体皮肤纤维细胞破坏,皮质层变薄,胶原酶分泌受阻形成皮肤“隐形损伤”导致<sup>[19]</sup>。

慢性难愈性溃疡经久不愈由多因素导致,临床上常见的溃疡主要是各种疾病造成的感染、烧伤创伤或者糖尿病微血管病变引起的溃疡<sup>[20]</sup>。常见有糖尿病并发症如糖尿病足溃疡,下肢静脉曲张性溃疡,动脉硬化闭塞性溃疡;冻伤、烫伤、烧伤后残余创面,放化疗或者长期服用激素造成的溃疡等;中风后遗症出现的压疮而继发形成慢性压力性溃疡等<sup>[21]</sup>。

4 CRW 的现代医学治法

随着现代医疗水平的不断进步,CRW 各种新的治疗方法也在临床上得到了较好应用,如自体富血小板凝胶治疗、负压冲洗疗法、高压氧舱治疗、生长因子治疗、间充质干细胞治疗等,新的治疗方法给患者 CRW 修复带来了希望。

**4.1 负压创面治疗技术** 负压封闭引流技术(Vacuum Sealing Drainage, VSD)通过真空装置系统在伤口部位形成负压,目的是给伤口提供一个适应的潮湿环境,去除创面多余的渗液,减轻局部水肿,加速伤口的愈合。吴石兵等<sup>[22]</sup>对比 VSD 负压创面治疗技术与正常的创面换药治疗效果,结果治疗组创面疼痛时间、换药天数、抗感染情况与住院天数等优于对照组。VSD 能扩张创面的血管,加速血运,增加伤口供氧量,减少伤口炎症介质释放,加速创面细胞增殖修复。苏伟海等<sup>[23]</sup>治疗 100 例烧伤导致的难愈创面患者,治疗组 50 例采用 VSD 治疗,该组患者的创面愈合时间明显比传统换药组短,并且治疗组患者的伤口皮肤肤质均一、松弛度较好,瘢痕增生程度低。

VSD 在临床使用过程中操作简单,患者的治疗时间和治疗费用也大大缩减,不仅减轻了医护人员的工作量,更减轻了患者身心负担。但是目前 VSD 治疗也遇到一些困难,比如对患者的清创和伤口清洁度要求高,引流管位置与体位的选择、负压值的选择范围与把控因患者体质不同而有差异,这就需要医务人员对患者的创面严重程度做出准确判断<sup>[24]</sup>。

**4.2 高压氧治疗** 高压氧疗(Hyperbaric Oxygen Therapy, HBOT)是压力高于 1 个大气压的纯氧治疗。高压氧技术是新型的治疗技术。研究表明 HBOT 能促进新生血管形成,在改善免疫应答、激活成纤维细胞、减轻炎症反应、促进生长因子合成、增强抑菌效果、增强抗氧化反应、改善缺血再灌注损伤等方面起着重要作用<sup>[25]</sup>。

李哲<sup>[26]</sup>将 60 例烧伤创面难愈患者进行 HBOT 治疗,对照组患者行清创包扎和抗生素治疗,HBOT 组在对照组基础上进行高压氧治疗,设定标准环境



和高压氧时间,10 d 后 HBOT 组的总有效率显著优于对照组,HBOT 组患者康复情况良好。赵振升<sup>[27]</sup>将 80 例不同原因造成的慢性难治性溃疡患者分为对照组和治疗组,对照组 40 例采用清创、换药、对症支持治疗,治疗组在对症治疗基础上加用 HBOT,结果治疗组溃疡面治愈率和好转率显著高于对照组,说明 HBOT 对创面愈合创造了有利的氧代偿环境。

临床应用也要注意 HBOT 对患者的副作用,如高压氧会造成胸闷、咳嗽、疲劳、头痛等,由于身体和高压氧的压力差会导致眼睛和耳朵气压性损伤、氧中毒、气体栓塞等<sup>[28]</sup>。因此,HBOT 治疗时压力的选择、吸氧的方式、时机的选择对于患者的预后十分关键,需要临床经验丰富的医师做出正确判断,正确治疗<sup>[29]</sup>。

**4.3 自体富血小板血浆治疗** 富血小板血浆(Platelet-Rich Plasma, PRP)是用自体的全血通过离心法去除红细胞,留下自体较高浓度的血小板血浆和血浆中含有的抗炎因子、促进创面修复等活性物质<sup>[30-31]</sup>。

李泰然等<sup>[32]</sup>对 30 例慢性创面患者行常规清创治疗,并将其中的 18 例治疗组患者再进行富血小板凝胶治疗,两组患者的创面组织进行免疫组化和 HE 染色,结果治疗组的新生血管和肉芽组织排列紧密程度均优于常规治疗组,说明 PRP 治疗有利于患者后续进行皮瓣移植或者皮瓣修复手术治疗。王军杰等<sup>[33]</sup>治疗烧伤、烫伤和创伤患者 88 例,对照组行常规清创外敷、抗生素治疗,治疗组在标准治疗基础上采用 PRP 治疗,结果治疗组治疗后疼痛程度减轻,治疗 4 周后愈合率、组织修复情况、排斥反应均优于常规治疗组。谷宝凤等<sup>[34]</sup>观察难愈性创面患者治疗效果,对照组 32 例药敏后进行抗生素加清创治疗,治疗组在对照组基础上加用制备的 PRP 凝胶治疗,结果治疗组较对照组疼痛评分降低,有效率提高,表皮细胞生长因子含量增加,肉芽组织修复程度更高。

自体 PRP 治疗能加速患者伤口愈合时间,减少炎症反应,且对组织无排斥反应,无病原菌感染,安全有效,已在医学各科广泛应用。但应该注意患者若有基础疾病,采集患者血液时可能会造成患者身体的二次损伤与不适,且血浆制备过程复杂,对无菌环境要求高,制备过程时间较长,可能会引起患者抵触心理<sup>[35-36]</sup>。

**4.4 干细胞移植治疗** 干细胞(Stem Cell, SC)是一类在一定条件下具有自我更新和无限增殖分化能力

的细胞。干细胞种类多样,临床上研究较多的有间充质干细胞、胚胎干细胞、脂肪干细胞等。干细胞的使用为医学治疗疾病打开了新世界的大门。

张宏亮等<sup>[37]</sup>用脂肪干细胞局部注射治疗糖尿病慢性创面,结果发现脂肪干细胞治疗能明显改善患者创面血管形成,增加血管内皮生长因子,提升愈合率。郑炜等<sup>[38]</sup>通过观察同种异体脂肪干细胞对慢性创面大鼠的影响,发现同种异体脂肪干细胞能上调 RhoA-YAP 信号通路,增加大鼠创面血管内皮因子的表达,从而提高创面的愈合率。

干细胞应用于多学科治疗了多种疾病,已成为临床研究的热点。同时干细胞的使用也存有争议,如自身的干细胞功能缺陷需要相匹配的健康供体来提供,干细胞的分离培养鉴定复杂,患者易出现免疫排斥及伦理学问题等。

**4.5 生长因子治疗** 生长因子(Growth Factor, GF)有广义和狭义之分,狭义是指维生素,广义是指调节细胞正常代谢与高亲和力细胞膜受体相结合的多肽类物质。生长因子种类丰富,如表皮生长因子、转化生长因子、胰岛素样生长因子、碱性纤维生长因子、血管生长因子等,这些生长因子参与了创面细胞的炎症反应、增殖修复、伤口重塑等环节,对伤口的愈合作用至关重要。

周宇雪<sup>[39]</sup>使用重组人酸性成纤维细胞生长因子治疗慢性创面,发现治疗组患儿肉芽组织生长情况、创面愈合时间及愈合率均优于对照组。生长因子对人体发育至关重要,可以调节细胞的增殖、分化,创面的炎症感染与修复等。但是目前临床使用价格比较昂贵,作用部位的半衰期时间短,外源性生长因子不能完全取代人体中的生长因子,患者可能还会出现不良反应等,安全有效性与应用的合理性还需要进一步考证。

5 小结与展望

CRW 愈合的根本在于创面组织的细胞增殖,即肉芽组织和表皮组织的再生。再生必须具备 2 个条件:一是无感染、适宜温湿度、接近生理性的良好微环境,二是能提供充足的细胞增殖所需多种原料。因为细胞增殖需要大量原料合成 DNA 和蛋白质,这主要由良好的血液循环提供。

CRW 修复困难的主要原因是创面微环境存在着许多不利于创面修复的因素。第一因素是感染,开放营养丰富的创面将成为病原性微生物等优良的滋生场所,同时细菌等微生物繁殖代谢所产生的毒素又进一步促进组织细胞坏死,所以在文献报道中都

采用各种抗生素作为治疗手段。第二是创面的营养,由于细胞增殖需要大量的能量和物资合成生物大分子以及多种比例协调的生长因子等,所以促进创面血液循环十分重要。第三是创面的温湿度对细胞的增殖也有明显的影响。过于干燥或者过于潮湿的状况都不利于创面的修复,因为它破坏了细胞形成的正常代谢微环境。创面过湿可能造成细菌滋生,温度过低会直接降低组织细胞的合成酶活力。在临床中常常发现使用某些抗生素,如磺胺嘧啶银等,可能造成创面过于干燥,虽然控制了微生物感染但同时也阻碍了创面愈合。

目前,我国人口老龄化进程加快,慢性疾病不断增加,CRW 的治疗手段也变得丰富多样,但各种治疗手段尚无统一标准成为临床医师治疗的棘手问题。希望医务工作者能够深入临床和实验研究,找出 CRW 的发病机制,用最适合的诊治手段减轻患者的病痛,提高患者的生活质量,为广大患者延长生命周期带来福音。

参考文献

[1]冯心怡,李福伦.老年皮肤病的中医中药治疗[J].皮肤科学通报,2019,36(4):497-502.

[2]尹少平,徐泽宇,闵文,等.中药外用制剂在慢性创面治疗中的应用与思考[J].南京中医药大学学报,2020,36(5):690-695.

[3]汤佳峻,王聪,冯泽宇,等.基于文献分析与德尔菲法筛选制定下肢慢性溃疡中医药标准化诊疗指南方案体会[J].中国中西医结合杂志,2018,38(7):876-880.

[4]Yang H,Wang WS,Tan Y,et al.Investigation and analysis of the characteristics and drug sensitivity of bacteria in skin ulcer infections [J].Chin J Traumatol,2017,20(4):194-197.

[5]樊静,柳国斌.从气血理论探讨难愈性创面的中医药防治[J].中医药学报,2020,48(5):6-8.

[6]孟建霞,徐旭英.徐旭英教授辨治慢性难愈性皮肤溃疡[J].吉林中医药,2019,39(1):17-19.

[7]姜张烨,王小平.王小平传承顾氏外科理论治疗下肢慢性溃疡经验总结[J].陕西中医,2021,42(3):366-368.

[8]阮晓枫,刘敏.论褥疮长肉与慢性难愈性创面的治疗[J].湖南中医杂志,2016,32(5):164-165.

[9]阙华发.慢性皮肤溃疡的中医诊治[J].环球中医药,2010,3(2):96-100.

[10]杜娟娟,黄新,张春霞,等.慢性难愈创面的中医外治研究进展[J].辽宁中医杂志,2019,46(11):2450-2452.

[11]毛文丽,王万春,陈琦,等.生肌愈疡膏对下肢慢性溃疡创面碱性成纤维细胞生长因子 bFGF、表皮细胞生长因子 EGF 水平的影响[J].时珍国医国药,2019,30(2):404-406.

[12]王亚蒙,魏纹瑶,马立人.生肌玉红膏治疗 60 例慢性难愈性创面的临床观察[J].中医临床研究,2020,12(15):62-64.

[13]谢卫增.橡皮生肌膏治疗慢性难愈性皮肤溃疡的效果[J].中医临床研究,2020,12(20):132-133.

[14]孙立虹,梁玉磊,孙彦辉,等.温和灸对大鼠慢性难愈性创面组织巨噬细胞及胶原表达的影响[J].针刺研究,2012,37(4):259-265.

[15]李杰辉,张春霞,狄坤骐,等.艾灸外治下肢静脉性溃疡的临床研究

[J].中医药导报,2016,22(10):61-63.

[16]刘晓蓉,王昆,葛云霞,等.复方白玉散外敷治疗慢性难愈性创面 30 例临床研究[J].临床研究,2016,48(9):44-46.

[17]王鹤君,王雁南,赵波,等.解毒洗剂优选方案对下肢静脉性溃疡疮周微循环的影响[J].世界中西医结合杂志,2019,14(2):257-260.

[18]廖新成,郭光华.慢性难愈性创面的分类鉴别及临床评估[J].中华损伤与修复杂志,2017,12(4):303-305.

[19]Jindam A,Yerra VG,KumarA.Nrf2: a promising trove for diabetic wound healing[J].Ann Transl Med,2017,5(23):469.

[20]黄志福.近六年慢性难愈创面临床流行病学调查[D].南宁:广西医科大学,2019.

[21]开发芝.慢性难治性溃疡的治疗[J].中国美容医学,2018,27(2):1-4.

[22]吴石兵,孟庆叶,陈婷.负压创面治疗技术与传统换药技术治疗慢性难愈性创面的临床疗效及疼痛指数评分分析[J].世界复合医学,2020,6(10):50-52.

[23]苏伟海,王旭文,王子文.负压封闭引流技术治疗慢性难愈性烧伤创面的临床研究[J].中国美容医学,2020,29(6):74-76.

[24]陈锦波,何莉雅,鲁培荣,等.负压封闭引流技术(VSD)与传统治疗方法对复杂创面修复的临床对照研究[J].世界复合医学,2019,5(3):33-36.

[25]Ishihara A.Mild hyperbaric oxygen: mechanisms and effects [J].J Physiol Sci,2019,69(4):573-580.

[26]李哲.高压氧对烧伤后感染创面治疗的疗效分析[J].山西医药杂志,2020,49(20):2818-2819.

[27]赵振升.高压氧综合治疗难治性皮肤溃疡的疗效[J].中国临床实用医学,2019,3(3):110.

[28]Hajhosseini B,Kuehlmann BA,Bonham CA,et al.Hyperbaric Oxygen Therapy: Descriptive Review of the Technology and Current Application in Chronic Wounds [J].Plast Reconstr Surg Glob Open,2020,8(9):e3136.

[29]Lopes JRA,D'Agostino Dias M,Correa JA,et al.Randomized controlled clinical trial evaluating the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in facilitating the healing of chronic foot ulcers in diabetic patients: the study protocol[J].Trials,2020,21(1):816.

[30]陈大康,冯晓林,李义贵,等.富血小板血浆治疗四肢难治性创面的临床研究[J].中华实验外科杂志,2018,35(11):2150-2151.

[31]黄山东,费志军,陈俊泽,等.富血小板血浆治疗深部组织外露的外伤性难愈性创面的疗效观察[J].中华关节外科杂志,2017,11(6):666-670.

[32]李泰然,陶凯,陈胜,等.自体富血小板血浆凝胶促进慢性难愈合创面愈合的相关机制[J].解剖科学进展,2020,26(6):641-644.

[33]王军杰,宋瑞捧,任丽君,等.PRP 技术在慢性伤口愈合中的应用价值研究[J].皮肤病与性病,2020,42(4):567-568.

[34]谷宝凤,周军利,李亚.PRP 治疗慢性难愈性创面的临床研究[J].甘肃医药,2018,37(2):112-114.

[35]潘娟,周晖,王飞云,等.富血小板血浆联合负压封闭引流技术治疗老年慢性难愈性创面的临床价值[J].现代医药卫生,2021,37(8):1359-1363.

[36]冯光,郝岱峰,姚丹,等.自体富血小板血浆凝胶在慢性伤口修复中的临床效果[J].中华烧伤杂志,2019,35(6):451-455.

[37]张宏亮,刘景煊,郑炜,等.脂肪干细胞局部注射治疗糖尿病慢性创面的临床疗效[J].临床与病理杂志,2019,39(9):1940-1945.

[38]郑炜,程天平,李向云,等.同种异体脂肪干细胞介导 RhoA-YAP 通路在慢性创面修复机制研究[J].生物医学工程与临床,2019,23(6):640-646.

[39]周宇雪.重组人酸性成纤维细胞生长因子治疗慢性创面患儿的效果[J].中国民康医学,2020,32(8):32-34.