

白藜芦醇软膏治疗病理性瘢痕的临床疗效研究

唐志铭¹ 丁继存² 荆梦晴¹ 李永聪¹ 翟晓翔¹

1.徐州市中医院 江苏,徐州 221003 2.徐州市中心医院

摘要:[目的] 探讨白藜芦醇软膏治疗病理性瘢痕的临床疗效。[方法] 将 68 例病理性瘢痕患者随机分为治疗组和对照组,每组各 34 例。治疗组外用白藜芦醇软膏,对照组外用美宝疤痕软膏,分别于皮肤瘢痕部位外涂,每日早晚各涂一次,使用周期为 90d。两组治疗前后均进行温哥华瘢痕量表(Vancouver scar scale, VSS)评分,治疗结束后进行临床疗效判定。[结果] 治疗后两组患者 VSS 评分均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后组间比较,治疗组 VSS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组 VSS 评分降低程度高于对照组($P<0.05$);治疗组总显效率为 87.75%,高于对照组总显效率 68.08%,差异有统计学意义($P<0.05$)。[结论] 白藜芦醇软膏有较好的祛除瘢痕作用,未发现任何不良反应,不失为一种安全有效的祛疤产品。

关键词:白藜芦醇软膏;病理性瘢痕;增生性瘢痕;疙瘩;温哥华瘢痕量表;临床疗效

中图分类号:R751 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-5509(2019)01-0057-04

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2019.01.012

Clinical Efficacy of Resveratrol Ointment in the Treatment of Pathological Scars TANG Zhiming¹, DING Jicun², JING Mengqing¹, et al 1. Xuzhou City Hospital of TCM, Jiangsu, Xuzhou (221003), China; 2. Xuzhou Central Hospital

Abstract:[Objective] To investigate the clinical efficacy of resveratrol ointment in the treatment of pathological scars. [Methods] Sixty-eight patients with pathological scars were randomly divided into treatment group and control group, 34 cases in each group. On the skin scar area, patients in two groups separately coated with resveratrol ointment and MEBO scar ointment twice a day morning and evening, for the period of 90 days. Both groups were scored by the Vancouver scar scale(VSS) before and after treatment, and clinical efficacy evaluation was performed after treatment.[Results] After treatment, the VSS scores of the scars in both groups decreased, there was significance difference, compared with pretreatment($P<0.05$), but the VSS scores of the scars in treatment group were significantly lower than those in control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). The total effective rate of treatment group was significantly better than that of control group, and there was statistical significance($P<0.05$).[Conclusion] Resveratrol ointment has a good effect of removing scars and no adverse reactions have been found. It is a safe and effective remove scar product.

Key words: resveratrol ointment; pathological scar; hypertrophic scar; keloid; Vancouver scar scale; clinical efficacy

病理性瘢痕包括增生性瘢痕和瘢痕疙瘩,常发生在外科手术、烧伤及外伤后,以真皮成纤维细胞大量增殖和胶原纤维过度沉积为主要病理特征,属于纤维增生性疾病^[1]。病理性瘢痕不仅影响美观,而且还可因瘢痕挛缩而造成严重的功能障碍^[2],给患者身心健康带来严重影响。因此,病理性瘢痕的防治在皮肤外科及烧伤整形科领域是一项重要课题。白藜芦醇是一种存在于虎杖、藜芦、决明等中草药中的多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎、改善微循环、保护线粒体功能等多种药理作用^[3]。本课题组前期研究证实白藜芦醇还具有抑制病理性瘢痕成纤维细胞增殖的作用^[4],因此,笔者推测其应当具有防治病理性瘢痕的功效。为探讨白藜芦醇治疗病理性瘢痕的疗效,本课题组制备白藜芦醇软膏进行了临床研究,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 主要试剂 白藜芦醇购于上海金和生物技术有

限公司(批号:0865143),冰片购于湖北清大中药饮片有限公司(批号:1043725),羟丙基-β-环糊精为江苏倍达医药科技有限公司产品(批号:170828),白凡士林购于上海现代哈森药业有限公司(批号:161003),十六醇、十八醇、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂、尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、三乙醇胺、吐温-80 均购于天津市大茂化学试剂厂(批号:20151014、20150923、20150917、20151017、20150815、20151022、20150926、20150710、20150830)。

1.2 白藜芦醇软膏的制备

1.2.1 白藜芦醇包合物的制备 称取羟丙基-β-环糊精 90g,置于干净烧杯中,加入纯化水,搅拌使其溶解。溶解完毕后,称取 10g 的白藜芦醇加入试管中,避光,加 30mL 无水乙醇溶解,然后滴加进上述烧杯中,避光继续搅拌。待包合结束后,将包合物溶液放入冰箱中静置 90min,抽滤并将滤液倒入培养皿中,用打

基金项目:徐州市医学青年后备人才项目[徐卫科教(2015)7号]

Fund project: Xuzhou medical youth reserve talents project[X.W.K.J.(2015)7]

通讯作者:唐志铭, E-mail: 158914788@qq.com

好孔的保鲜膜盖上,放入 -80°C 冰箱中冷冻,24h 后取出放入真空冷冻干燥机中干燥,待包合物呈成白色蓬松的块状时,即得白藜芦醇环糊精分子包合物。

1.2.2 白藜芦醇软膏的制备 参考文献[5]制备白藜芦醇软膏,具体方法为:分别称取白凡士林 50g、十六醇 20g、十八醇 20g、硬脂酸 100g、单硬脂酸甘油酯 75g、羊毛脂 20g,混合加热融化,保持温度 80°C ;另取冰片 9g、尼泊金乙酯 1g、三乙醇胺 8g、吐温-80 5g、尼泊金甲酯 1g、甘油 50g,加纯化水 100mL,加热溶解,保持温度 80°C ,在搅拌下缓缓加入到上述油相中,继续搅拌乳化形成基质;然后再加入白藜芦醇包合物 250g,搅拌均匀至室温既得。

1.2.3 质量控制 (1)性状:本品为乳白色软膏,色泽一致,均匀细腻,具有一定的粘稠性,易于涂布于皮肤,不融化,但可软化;(2)稳定性:①耐寒试验,将软膏置于 -5°C 下 24h,无分层;②耐热试验,将软管置于 55°C ,恒温 6h,无分层;③离心稳定性,将软膏 10g 置于离心管中,2 500r/min 离心 30min,无分层;(3)皮肤刺激性试验:选择 3 只健康家兔,选择背部面积约为 2.5cm^2 的皮肤,剃去背毛。剃毛后休息 24h,待剃毛处皮肤无刺激症状后,取 0.5g 本软膏涂于剃毛部位,涂抹均匀,形成薄层。24h 后观察,局部未出现发红、皮疹和水疱等皮损。

1.3 临床观察

1.3.1 纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)均符合《新编瘢痕学》中病理性瘢痕诊断标准^[6]:①增生性瘢痕:局部增生但局限于病损区域内;②瘢痕疙瘩:增生性病变超出原有的皮肤损伤范围,并向周围正常皮肤侵袭性生长;(2)本项临床研究经徐州市中医院伦理委员会批准。所有受试者均同意参与本研究,并签署知情同意书。

排除标准:(1)过敏体质及对药物成分过敏者;(2)1 个月内应用过其他祛除瘢痕的方法者;(3)妊娠期或哺乳期女性,或备孕的育龄女性;(4)瘢痕表面积 $>10\text{cm}^2$ 者。

1.3.2 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2018 年 1 月到徐州市中医院就诊并符合病理性瘢痕纳入标准的患者共 68 例,其中男 32 例、女 36 例,年龄 12~65 岁,平均 (23.4 ± 2.6) 岁;病程 3 个月~4 年,平均 (13.7 ± 0.6) 个月。瘢痕分布部位:面颈部 11 例、胸背部 28 例、腰腹部 9 例、上肢 7 例、下肢 13 例。瘢痕大小(以面积计算): $<2\text{cm}^2$ 者 39 处、 $2\sim 4\text{cm}^2$ 者 31 处、 $4\sim 6\text{cm}^2$ 者 17 处、 $6\sim 8\text{cm}^2$ 者 6 处、 $>8\text{cm}^2$ 者 3 处。采用随机数字表法将患者分为治疗组和对照组,每组 34 例,治疗组共 49 处瘢痕,对照组共 47 处瘢痕。两组患者在性别、年龄、病程、瘢痕分布及大小等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者性别、年龄、病程、瘢痕分布及面积大小比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	分布部位(处)				性别		病程(月)	年龄(岁)	面积大小(cm^2)
		面颈	胸背	腰腹	四肢	男	女			
治疗组	34	6	13	5	10	15	19	13.4 ± 6.2	23.6 ± 2.4	2.4 ± 0.6
对照组	34	5	15	4	10	17	17	13.2 ± 6.7	24.1 ± 2.8	2.3 ± 0.4

1.3.3 治疗方法 治疗组患者使用白藜芦醇软膏,对照组使用美宝疤痕软膏[上海美宝生命科技有限公司产品,批准文号:沪食药监械(准)字 2010 第 2640926 号],均于皮肤瘢痕部位外涂,涂抹后按摩 10min,每日早晚各涂一次,30d 为 1 个疗程,连用 3 个疗程。两组治疗结束后进行疗效判定,并随访 6 个月。

1.4 疗效观察

1.4.1 瘢痕评分 瘢痕评分采用温哥华瘢痕量表(Vancouver scar scale, VSS)^[7],从色泽、厚度、血管分布和柔软度 4 个方面综合评估。总分为 15 分,评分越高表示瘢痕越严重。见表 2。

1.4.2 临床疗效判定 依据文献制定临床疗效判定

标准。痊愈:瘢痕中 $\geq 90\%$ 的部分变平、变软,触之无硬节或索状条痕,痒痛感消失,停止治疗 6 个月后无复发;显效:瘢痕中 60%~89%的部分软化、变平,痒痛感明显减轻,停止治疗 6 个月后无复发;有效:瘢痕中 20%~59%的部分软化、变平,痒痛感减轻,停止治疗 6 个月后无复发;无效:瘢痕无变化,症状无明显改善甚至加重,停止治疗后 6 个月内出现复发。^[8]总显效率($\%$)=(痊愈例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前后组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学

表 2 VSS 评分方法

条目	评分					
	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
色泽	近似正常肤色	较浅	混合色泽	较深		
厚度	正常	<1mm	1~2mm	2~4mm	>4mm	
血管分布	近似正常肤色	偏粉红	偏红	紫色		
柔软度	正常	柔软	柔顺	较硬	弯曲	挛缩

注:柔软为在最少阻力下能变形;柔顺为在压力下能变形;较硬为不能变形,移动呈块状,对压力有对抗;弯曲为组织如绳状,瘢痕伸展时会发生退缩;挛缩为瘢痕永久性短缩导致残废与扭曲

意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 VSS 评分比较 两组患者治疗前的 VSS 评分无统计学差异($P>0.05$),分别使用白藜芦醇软膏和美宝疤痕软膏后,两组的 VSS 评分均低于

本组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后组间比较,治疗组 VSS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。治疗组治疗后 VSS 评分降低(6.73 ± 1.01)分,对照组 VSS 评分降低(4.05 ± 0.83)分,治疗组 VSS 评分降低程度高于对照组,差异有统计

表 3 两组患者治疗前后 VSS 评分结果($\bar{x}\pm s$,分)

组别	瘢痕数	VSS 评分	
		治疗前	治疗后
治疗组	49	10.72 $\pm$ 1.10	4.15 $\pm$ 0.86 [△]
对照组	47	11.03 $\pm$ 1.06	6.84 $\pm$ 1.02 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$

学意义($P<0.05$)。

2.2 两组临床疗效比较 治疗组治愈瘀痕 15 处,显效 28 处,总显效率为 87.75%;对照组治愈 10 处,显

效 22 处,总显效率为 68.08%。两组间比较,治疗组总显效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较

组别	瘢痕数	治愈	显效	有效	无效	总显效率[例(%)]
治疗组	49	15	28	4	2	43(87.75) [△]
对照组	47	10	22	9	6	32(68.08)

注:与对照组比较,[△] $P<0.05$

2.3 不良反应 两组患者治疗过程中均未出现发红、刺痒、起疹、水疱等不良反应。

3 讨论

病理性瘢痕是一种皮肤结缔组织增生性疾病,其主要病理特点是真皮成纤维细胞大量增殖及胶原纤维过度沉积。病理性瘢痕不仅影响美观,甚至可以引起严重的功能障碍,因此对其防治进行深入研究具有重要的意义。目前由于病理性瘢痕的发病机制尚未完全阐明,故其治疗尚未取得突破性进展^[9]。目前临床上多采用有创性治疗,如激素局部注射、冷冻、手术等,疗效均不甚理想。手术治疗虽可完全祛除瘢痕,但复

发率高,而且术后可能再次形成瘢痕,甚至可能较原先情况更严重;激素局部注射及冷冻治疗,可使瘢痕变软、缩小,但均无法使瘢痕完全消退。因此,通过更深入地揭示病理性瘢痕的发病机制,并寻找一种新的有效防治病理性瘢痕的天然药物具有重要的意义。中医药防治瘢痕有着悠久的历史,许多宝贵的经验与方法值得进一步深入挖掘。本课题组在白藜芦醇防治病理性瘢痕方面进行了一些研究探索,并取得了一些成果。

白藜芦醇是一种来源于虎杖、藜芦、决明等中草药中的多酚类化合物,是植物在受到真菌感染、紫外

唐志铭,等:白藜芦醇软膏治疗病理性瘢痕的临床疗效研究

线照射或在病理状况下所产生的植物防御素。它具有广泛的生物学活性和多种药理作用,如抗氧化、抗炎、改善微循环、保护线粒体功能、抗肿瘤、抑制血小板聚集、调节免疫等^[10]。研究证实,白藜芦醇能通过多种途径抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,可用于增生性疾病的治疗^[11]。本课题组前期研究证实了白藜芦醇能够抑制病理性瘢痕的成纤维细胞增殖,并诱导其凋亡,其机制与调控病理性瘢痕成纤维细胞转化生长因子- β_1 (transform growth factor- β_1 , TGF- β_1)/Smads^[12]和 mTOR 信号通路关键分子表达有关^[13-14],这为白藜芦醇防治病理性瘢痕提供了实验依据。

为探讨白藜芦醇治疗病理性瘢痕的疗效,本课题组将其制备成软膏进行了临床研究。由于白藜芦醇对光热均不稳定,因此在白藜芦醇软膏的制备过程中采用包合技术,即采用羟丙基- β -环糊精将白藜芦醇包裹制备成包合物。羟丙基- β -环糊精是一种无臭、无毒、微带甜味、可食用的白色结晶粉末,是一种很好的包合材料。采用羟丙基- β -环糊精将白藜芦醇包裹不仅能提高白藜芦醇的稳定性,增加其溶解性能,还能降低刺激性和毒副作用。然后再把白藜芦醇包合物加入含有冰片的乳化基质中,即得白藜芦醇软膏。因为冰片是较好的渗透促进剂,能促进药物渗透进入皮下从而更好地发挥药理作用,所以白藜芦醇软膏制备过程中加入冰片能够提高临床疗效。本研究结果显示,白藜芦醇软膏能显著降低病理性瘢痕患者的 VSS 评分,且总显效率达到 87.75%,治疗效果优于美宝疤痕软膏。因白藜芦醇软膏为纯中药制剂,在使用过程中未发现任何不良反应,具有安全性高的特点,因此对病理性瘢痕的防治具有独特的优势,不失为一种安全有效的祛疤产品。

参考文献:

[1] Van Der Veer W M, Bloemen M C, Ulrich M M, et al.

Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation[J]. Burns, 2009, 35(1): 15-29.

[2] Bloemen M C, van der Veer W M, Ulrich M M, et al. Prevention and curative management of hypertrophic scar formation[J]. Burns, 2009, 35(4): 463-475.

[3] 焦慧琴,王蕤,孙海梅,等.白藜芦醇对人皮肤癌细胞株 A431 生长抑制机制实验研究[J].首都医科大学学报,2009,30(2): 212-217.

[4] 丁继存,翟晓翔,唐志铭.白藜芦醇对病理性瘢痕成纤维细胞及 TGF- β_1 /Smads 信号通路的影响[J].河北医科大学学报,2014,35(1): 37-41.

[5] 王闰,孟慧,许勇.复方甘草软膏的制备及含量测定法的建立[J].东南国防医药,2015,17(4): 389-392.

[6] 李荟元,鲁开化,郭树忠.新编瘢痕学[M].西安:第四军医大学出版社,2003: 15.

[7] 黄丽萍,王兴林,张冷,等.射频消融治疗增生性瘢痕的疗效观察[J].大连医科大学学报,2014,36(1): 35-38.

[8] 刘斌,李静,胡惠清.A 型肉毒素治疗瘢痕增生的疗效和安全性分析[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2017,16(1): 25-27.

[9] 王琨,刘刚.瘢痕疙瘩的治疗进展[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2012, 11(3): 202-204.

[10] 李佳军,韩金良,田玉顺.白藜芦醇及其衍生物药理作用的研究现状[J].药学研究, 2017, 36(3): 161-163.

[11] Vieira de Almeida L M, Pineiro C C, Leite M C, et al. Protective effects of resveratrol on hydrogen peroxide induced toxicity in primary cortical astrocyte culture [J]. Neurochem Res, 2008, 33(1): 8-15.

[12] Zhai X X, Ding J C, Tang Z M. Resveratrol inhibits proliferation and induces apoptosis of pathological scar fibroblasts through the mechanism involving TGF- β_1 /Smads signaling pathway[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(3): 1267-1272.

[13] Tang Z M, Zhai X X, Ding J C. Expression of mTOR/70S6K signaling pathway in pathological scar fibroblasts and the effects of resveratrol intervention[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(5): 2546-2550.

[14] 唐志铭,丁继存,翟晓翔,等.白藜芦醇对病理性瘢痕成纤维细胞 mTOR 信号通路相关分子表达的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2017,16(2): 103-107.

(收稿日期:2018-08-02)