芪红通络方内服联合生肌玉红膏外敷治疗下肢静脉性溃疡临床研究

张何欣，赖青青，朱楚琪

丽水市中心医院血管外科，浙江 丽水 323000

［摘要］**目的：**观察芪红通络方内服联合生肌玉红膏外敷治疗下肢静脉溃疡（VLU）的临床疗效。**方法：**选取86例VLU患者按随机数字表法分为对照组与观察组各43例。对照组给予常规清创及生肌玉红膏外敷治疗。观察组在对照组基础上给予芪红通络方内服。比较2组临床疗效及不良反应发生率、创面愈合时间、肉芽组织新生时间及溃疡面积缩小率，以及治疗前后中医证候评分、创面肉芽组织生长情况、血清炎症因子［肿瘤坏死因子α（TNF-α）、细胞间黏附分子-1（ICAM-1）、白细胞介素-6（IL-6）］水平。**结果：**治疗后，观察组总有效率为95.35%，对照组为81.40%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组肉芽色淡、创面苍白、疼痛、周围肤色黑、肢体沉重、怠惰乏力评分均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组各项评分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，观察组创面愈合、肉芽组织新生时间均早于对照组（$P<0.05$），溃疡面积缩小率大于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组创面肉芽组织生长情况比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，观察组创面肉芽生长情况优于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清TNF-α、ICAM-1、IL-6水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组3项指标水平均低于对照组（$P<0.05$）。2组不良反应发生率均为4.65%。**结论：**芪红通络方内服联合生肌玉红膏外敷治疗VLU患者疗效确切，能有效改善患者临床症状，促进创面愈合及肉芽组织生长，有效缓解机体炎症反应。

［关键词］下肢静脉性溃疡；创面愈合；芪红通络方；中药敷贴；炎症因子

［中图分类号］R654.4 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）20-0171-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.20.035

Clinical Study on Oral Administration of Qihong Tongluo Prescription Combined with External Application with Shengji Yuhong Ointment for Venous Leg Ulcer

ZHANG Hexin, LAI Qingqing, ZHU Chuqi

Vascular Surgery, Lishui Municipal Central Hospital, Lishui Zhejiang 323000, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of the therapy of oral administration of Qihong Tongluo prescription combined with external application of Jihong Yuhong Ointment on venous leg ulcer (VLU). **Methods:** A total of 86 VLU patients were selected and divided into the control group and the observation group, with 43 cases in each group. The control group was given routine debridement and external application of Jihong Yuhong Ointment for treatment, and the observation group was additionally treated with oral administration of Qihong Tongluo prescription based on the treatment of the control group. The clinical effects, incidence of adverse reactions, wound healing time, neogenesis time of granulation tissue and reduction rate of ulcerative area, traditional Chinese medicine syndrome scores, growth of wound granulation tissues and levels of serum inflammatory factors, including necrosis tumor factor-α (TNF-α), intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) and interleukin-6 (IL-6) before and after

［收稿日期］2023-03-21
［修回日期］2023-08-23
［基金项目］浙江省医药卫生科技计划项目（2023KY1361）
［作者简介］张何欣（1987-），女，主管护师，E-mail：zhang20232023@126.com。

treatment were compared between the two groups. **Results**: After treatment, the total effective rate was 95.35% in the observation group and 81.40% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the scores of light granulation, pale wound, pain, black surrounding skin, heavy limbs and sloth and lack of strength in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the wound healing time and neogenesis time of granulation tissues in the observation group were earlier than those in the control group ($P<0.05$), and the reduction rate of ulcerative area was higher than that in the control group ($P<0.05$). Befre treatment, there was no statistically difference in the growth of wound granulation tissues between the two group ($P>0.05$). After treament, the growth of wound granulation tissues in the observation group was better than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum TNF-α, ICAM-1 and IL-6 in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 4.65% in both groups. **Conclusion**: The therapy of oral administration of Qihong Tongluo prescription combined with external application of Jihong Yuhong Ointment has a definite curative effect on VLU patients, which can effectively improve the clinical symptoms of patients, promote the wound healing and growth of granulation tissues and mitigate the inflammatory responses of the body.

Keywords: Venous leg ulcer; Wound healing; Qihong Tongluo prescription; Chinese medicine application; Inflammatory factors

下肢静脉性溃疡(VLU)是指因静脉功能不全，导致静脉压升高，下肢静脉淤血，皮肤局部微循环改变及营养紊乱的一种长期难以治愈的外科疾病[1]。针对VLU，西医治疗主要以控制感染、清洁创面为主，如服用抗生素、外用各种敷料或外科手术等。但长期服用抗生素，易出现细菌耐药性，且生长因子敷料及手术治疗费用昂贵等，故在临床应用上存在一定局限性[2]。中医学在治疗皮肤病方面颇有经验，认为本病病机以气虚血瘀、脾虚湿盛为主，治疗以调补气血、活血化瘀为法。本研究观察芪红通络方内服联合生肌玉红膏外敷治疗VLU的临床疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《慢性下肢静脉疾病诊断与治疗中国专家共识》[3]中VLU的诊断标准。患者出现下肢酸痛、沉重感、小腿疲倦、痛性痉挛，小腿远端水肿，毛细管扩张，网状静脉和静脉曲张，皮肤改变如静脉性湿疹，踝关节周围皮肤色素沉着，白色萎缩症，脂性硬皮病以及静脉曲张性溃疡等。彩色多普勒超声和电阻抗体积描记法明确诊断静脉阻塞或反流。符合《下肢慢性溃疡中医循证临床实践指南》[4]中气虚血瘀证辨证标准。主症：病程久且复作，肉芽色淡，创面苍白，脓汁清稀，周围皮肤色黑，疼痛；次症：肢体沉重，怠惰乏力；舌脉：苔白舌呈淡紫色，脉细。

1.2 纳入标准 符合VLU诊断标准和气虚血瘀证辨证标准；18岁以上；下肢溃疡面积在1 cm^2以上，但小于20 cm^2；知情并签署知情同意书。

1.3 排除标准 伴有严重原发性疾病；伴有感染性疾病；伴有麻风性溃疡、癌性溃疡；依从性差，不能配合治疗；对本研究所用药物过敏。

1.4 一般资料 选择2021年12月—2023年1月丽水市中心医院收治的86例VLU患者作为研究对象，按随机数字表法分为对照组和观察组各43例。对照组男24例，女19例；平均年龄(49.16±4.25)岁；平均病程(43.58±5.32)个月；发病部位：左下肢18例，右下肢25例。对照组男27例，女16例；平均年龄(48.89±4.18)岁；平均病程(44.34±5.27)个月；发病

部位：左下肢14例，右下肢29例。2组一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

2 治疗方法

2组患者均接受常规治疗，包括保持酸碱平衡、神经营养药物、补充体液和抗感染等；并保证患者休息充足，多补充蛋白质和维生素C，避免高固醇、高糖类食物，控制血脂、血压及血糖于正常水平。

2.1 对照组 给予常规清创联合生肌玉红膏（中国北京同仁堂有限责任公司，国药准字Z11021309）外敷治疗。操作方法：在创面5 cm以内范围用碘伏消杀，0.9%氯化钠清洗创面，除去明显的坏死和脱落皮肤，保持新鲜肉芽组织，用无菌纱条蘸碘伏涂在创面，将生肌玉红膏均匀铺于创面，药剂厚度在1～2 mm，覆盖区域不能超过创面边缘0.5～1 cm，无菌敷料进行外固定，隔天1次。

2.2 观察组 在对照组基础上给予芪红通络方治疗。处方：金银花30 g，黄芪20 g，鸡血藤15 g，桃仁、红花、当归、白术、茯苓各12 g，地龙、川牛膝各9 g。随症加减：瘀血严重者加水蛭5 g，莪术、三棱各10 g；肿胀严重者加赤小豆、车前子各9 g。每天1剂，水煎取汁200 mL，分早晚餐后半小时服用。

2组均连续治疗4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效和不良反应发生率。②中医证候评分。于治疗前后参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》[5]相关标准对主症如肉芽色淡、创面苍白、周围肤色黑及疼痛等按无、轻、中、重分别计0、2、4、6分；次症如肢体沉重、怠惰乏力按无、轻、中、重分别计0、1、2、3分。③创面愈合时间、肉芽组织新生时间及溃疡面积缩小率。治疗后记录2组创面愈合时间和肉芽组织新生时间；溃疡面积缩小率：数码相机拍照记录创面，用IMAGJ电脑图像处理软件测量创面面积，溃疡面积缩小率=（初始创面面积−未愈合面积）/初始创面面积×100%。④创面肉芽组织生长情况。治疗后参考《实用伤口护理》[6]相关标准进行评估：“+”表示新生肉芽组织覆盖面小于25%，“++”表示新生肉芽组织的覆盖面在25%~49%，“+++”表示新生肉芽组织的覆盖面在50%~74%，“++++”表示新生肉芽组织的覆盖面在75%及以上。⑤血清炎症因子。于治疗前后采集患者站立30 min后的3 mL足背静脉血，离心取血清，采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子−α（TNF−α）、细胞间黏附分子−1（ICAM−1）、白细胞介素−6（IL−6）水平。

3.2 统计学方法 采用SPSS24.0统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布者以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用两独立样本t检验进行组间比较，配对样本t检验进行组内治疗前后比较。计数资料以百分比（%）表示，理论频数T≥5，采用χ^2检验；1≤T<5，采用连续校正χ^2检验；T<1，采用Fisher精准概率检验；等级资料采用秩和检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中医病证诊断疗效标准》[7]评定疗效。治愈：症状和体征消失，创面愈合；显效：症状和体征基本消失，创面缩小≥75%；有效：症状和体征明显改善，创面缩小25%～74%；无效：无任何改善，创面缩小低于25%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗后，观察组总有效率为95.35%，对照组为81.40%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表2 2组临床疗效比较 例（%）

组 别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	43	22（51.17）	11（25.58）	8（18.60）	2（4.65）	41（95.35）
对照组	43	13（30.23）	18（41.87）	4（9.30）	8（18.60）	35（81.40）
t值						4.074
P值						0.044

4.3 2组治疗前后中医证候评分比较 见表2。治疗前，2组肉芽色淡、创面苍白、疼痛、周围肤色黑、肢体沉重、怠惰乏力等中医证候评分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组上述各项评分均较治疗前降低（$P<0.05$），且观察组各项评分均低于对照组（$P<0.05$）。

4.4 2组创面愈合、肉芽组织新生时间及溃疡面积缩小率比较 见表3。治疗后，观察组创面愈合、肉芽组织新生时间均短于对照组（$P<0.05$），溃疡面积缩小率高于对照组（$P<0.05$）。

4.5 2组治疗前后创面肉芽组织生长情况比较 见表4。治疗前，2组创面肉芽组织生长情况比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，观察组创面肉芽组织生长情况优于对照组（$P<0.05$）。

表2　2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

症　状	观察组(例数=43)		对照组(例数=43)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
肉芽色淡	4.25±0.58	1.47±0.25①②	4.20±0.60	2.08±0.21①
创面苍白	3.58±0.46	1.28±0.69①②	3.52±0.48	2.10±0.58①
疼痛	4.58±0.48	0.73±0.15①②	4.50±0.67	1.32±0.24①
周围肤色黑	3.85±0.62	1.24±0.38①②	3.87±0.45	2.15±0.45①
肢体沉重	2.05±0.18	0.85±0.52①②	2.08±0.14	1.20±0.56①
怠惰乏力	2.14±0.29	0.92±0.43①②	2.18±0.25	1.38±0.34①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

表3　2组创面愈合、肉芽组织新生时间及溃疡面积缩小率比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	例数	创面愈合时间(d)	肉芽组织新生时间(d)	溃疡面积缩小率(%)
观察组	43	28.12±1.58	12.62±2.87	70.15±10.25
对照组	43	30.15±1.25	16.85±1.94	57.58±12.56
t值		6.607	8.007	5.084
P		<0.001	<0.001	<0.001

表4　2组治疗前后创面肉芽组织生长情况比较　例(%)

组　别	时　间	例数	+	++	+++	++++	愈合
观察组	治疗前	43	24(55.81)	12(27.91)	5(11.63)	2(4.65)	0
	治疗后	43	1(2.33)	1(2.33)	10(23.26)	13(30.23)	18(41.85)
对照组	治疗前	43	25(58.14)	10(23.26)	5(11.62)	3(6.98)	0
	治疗后	43	3(6.98)	5(11.63)	18(41.86)	8(18.60)	9(20.93)
$Z_{治疗前}$值					0.003		
$P_{治疗前}$值					0.954		
$Z_{治疗后}$值					9.130		
$P_{治疗后}$值					0.003		

4.6　2组治疗前后血清炎症因子水平比较　见表5。治疗前，2组TNF-α、ICAM-1、IL-6水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组上述3项指标水平均较治疗前降低($P<0.05$)，且观察组上述3项指标水平均低于对照组($P<0.05$)。

表5　2组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	例数	TNF-α(μg/mL)	ICAM-1(ng/mL)	IL-6(ng/mL)
观察组	治疗前	43	31.25±5.25	92.69±20.25	20.85±2.98
	治疗后	43	12.66±4.58①②	53.21±10.58①②	5.21±1.20①②
对照组	治疗前	43	30.58±5.36	90.27±21.27	21.25±2.59
	治疗后	43	15.69±5.20①	60.36±11.24①	7.15±1.14①

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.7　2组不良反应发生率比较　治疗期间，观察组出现溃疡周围皮肤湿疹1例，溃疡周围皮肤瘙痒1例；不良反应发生为4.65%。对照组出现溃疡周围皮肤湿疹2例，不良反应发生率亦为4.65%。

5　讨论

中医学认为，VLU归属于臁疮范畴，多因久坐、久立、久行或长期负重，致气血不足，阻碍气机；或因过劳耗气，气虚运血无力，瘀血阻滞经络，血脉运行不畅，经脉受损，新血不生，肌肤失养；复因六淫邪毒等侵犯，湿热下注，热盛化火，肉腐而烂，局部溃破，腐肉未尽，新肉不生，溃腐疮疡日久，必耗伤气血，血运迟缓导致气虚血瘀，终致迁延难愈[8]。因此，治疗本病应以益气活血、祛腐生肌为主。芪红通络方由《医林改错》所载的补阳还五汤加减而成，具有祛瘀通络、活血散瘀之功效，临床可用于VLU的治疗。芪红通络方以黄芪为君药，具有益气活血、托毒生肌之功。以红花、桃仁、鸡血藤、当归为臣药，桃仁清泻血热、破血行瘀；红花活血通络、祛湿消肿；桃仁破瘀力强，红花行血力胜，两者相辅相成，增强祛瘀生新之效；鸡血藤通络止痛、活血养血，当归活血补血、益气养血，两者共奏养血补虚之效。以白术、茯苓、地龙、金银花为佐药，白术祛湿消肿、和中益气；茯苓安神生津、渗湿利水；地龙活血通络、清热定惊；金银花善清解血毒，常用于发疹及热毒疮痈。以川牛膝为使药，有活血散瘀、引药下行之功。诸药合用，共奏清热解毒、祛瘀生新、行气活血之效。现代药理学研究表明，黄芪能促进胶原蛋白分泌及结构重建，降低氧化损害及PTEN蛋白表达，活化PI3K/AKT信号途径，促进pAKT/AKT及血管内皮生长因子(VEGF)等蛋白表达，从而促进血管生成，修复创面；红花具有促进组织血液循环，促进新陈代谢及增强组织修复能力；当归能上调VEGF表达，促进新生血管的形成，加速创面愈合[9-11]。本研究结果显示，观察组总有效率高于对照组，肉芽色淡、创面苍白、疼痛、周围肤色黑、肢体沉重、怠惰乏力等中医证候评分均低于对照组，创面愈合及肉芽组织生新时间、创面溃疡缩小率及肉芽生长情况均优于对照组，表明芪红通络方联合中药敷贴治疗本病疗效显著，能有效改善VLU临床症状，促进肉芽生长及创面愈合。

VLU患者疾病初期，由于静脉压力增大，血管内皮细胞受损，白细胞活化，ICAM-1等黏附分子增多，内皮细胞黏附并渗入局部组织，单核细胞和血小板聚集，刺激炎性介质和细胞黏附因子释放而引起慢性炎性反应，导致微循环紊乱，使创面经久不愈[12]。本研究结果显示，观察组TNF-α、ICAM-1及IL-6水平均低于对照组，表明芪红通络方联合中药敷贴治疗能有效改善炎症反应。现代药理学研究表明，黄芪多糖和当归多糖可抑制TLR4/NF-KB信号转导途径，降低炎症因子如TNF-α、IL-6等释放，从而起到抗炎作用[13-15]。红花有效成分羟基红花黄色素A对Notch信号途径的激活具有抑制作用，从而减轻炎症反应[16]。此外，2组不良反应发生发生率均为4.65%，表明芪红通络方联合生肌玉红膏治疗无增加不良反应的发生。

综上所述，芪红通络方联合生肌玉红膏外敷治疗VLU患者疗效确切，能有效改善患者临床症状，促进创面愈合及肉芽组织生长，并可改善机体炎症反应，且安全性良好，值得临床进一步观察研究。

[参考文献]

[1] 杜新艳，刘俊霞，王振棣. 3种不同方法处理下肢静脉性溃疡的疗效观察[J]. 河北医药，2022，44(16)：2517-2519.
[2] 郭海涛，冀照俊，韩书明，等. 消肿臁疮汤治疗湿热瘀阻型下肢静脉性溃疡临床观察[J]. 河北中医，2022，44(4)：582-585，686.
[3] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 慢性下肢静脉疾病诊断与治疗中国专家共识[J]. 中国血管外科杂志(电子版)，2014，6(3)：143-151.
[4] 中华中医药学会外科分会. 下肢慢性溃疡中医循证临床实践指南[J]. 中国中西医结合外科杂志，2015，21(5)：543-545.
[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：361-390.
[6] 叶碧芳. 实用伤口护理[M]. 北京：科学技术文献出版社，1999：33-34.
[7] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：96-98.
[8] 上海市中西医结合学会周围血管病专业委员会. 下肢慢性溃疡中医诊治与疗效评价专家共识[J]. 上海中医药杂志，2022，56(2)：1-5，44.
[9] 范丽娜，陈丽娟，刘芳. 黄芪多糖对大鼠慢性难愈合创面的作用及其对PTEN、AKT和VEGF蛋白表达的影响[J]. 中国中医药科技，2022，29(1)：36-40.
[10] 史生辉，董得喜，李生有，等. 红芪多糖与黄芪多糖对大鼠抗衰老作用的比较研究[J]. 中国现代应用药学，2019，36(16)：2024-2028.
[11] 黄强，常金霞，郑硕，等. 当归补血汤对糖尿病足大鼠模型血管生成和炎症反应的影响[J]. 临床误诊误治，2021，34(6)：101-106.
[12] 黄佃，李晓强. 静脉活性药物在下肢慢性静脉疾病治疗中的应用[J]. 临床药物治疗杂志，2021，19(10)：1-7.
[13] 何佳，邵继华，王林园，等. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠的研究[J]. 中国临床药理学杂志，2022，38(14)：1678-1682.
[14] 罗程，黄炯锋，刘建安，等. 红花黄色素对兔前交叉韧带重建术后骨腱愈合影响的MicroCT研究[J]. 解剖学研究，2021，43(5)：488-491.
[15] 白宇，杨丽霞，贺云，等. 当归多糖通过TLR4/NF-κB信号通路对糖尿病肾病大鼠的影响[J]. 中成药，2021，43(3)：755-760.
[16] 姚弘毅，程凯，王琳，等. 羟基红花黄色素A对骨性关节炎模型大鼠炎症因子水平及Notch信号通路的影响[J]. 中国医药，2020，15(6)：927-931.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)