

本文引文格式:刘伟源,区鉴连,钟燕,等.微针导入药物技术在增生性瘢痕防治中的应用[J].
右江民族医学院学报,2021,43(3):344-346,350.

【论著与临床报道】

微针导入药物技术在增生性瘢痕防治中的应用

刘伟源,区鉴连,钟燕,梁惠贤,胡开艺,许贤君,陈燕图

(广西梧州市红十字会医院烧伤整形外科,广西 梧州 543002)

摘要:目的 研究使用微针导入药物技术防治增生性瘢痕的临床效果。方法 选择增生性瘢痕病人150例,按入院顺序随机分成3个小组,即对照组、观察组1、观察组2,每组人数都为50例;对照组实施积雪苷软膏诊治,观察组1实施微针导入积雪苷软膏诊治,观察组2实施微针导入氟尿嘧啶诊治。对比三组治疗前与治疗9个月的临床效果、VSS分数与POSAS分数,监测病人出现的并发症。结果 观察组1的总有效率是84.00%,观察组2为92.00%,都显著优于对照组的58.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前三组的VSS分数、POSAS分数均显著高于治疗后9个月,且治疗后对照组的分数又显著高于两观察组,差异有统计学意义($P < 0.01$),其中观察组1又多于观察组2,差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组病人都未产生皮肤过敏的并发症,观察组2的病人没有产生肝肾功能问题等并发症。结论 微针导入药物技术能显著增强药物治疗效果,可更好地展现出药物的效果,能进一步防止瘢痕的生成,简洁且无副作用,可以在临床中广泛运用。

关键词:微针;增生性瘢痕;积雪苷软膏;氟尿嘧啶

中图分类号:R622 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2021)03-0344-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.03.010

Application of micro-needle drug delivery in the prevention and treatment of hypertrophic scar

Liu Weiyuan, Qu Jianlian, Zhong Yan, Liang Huixian, Hu Kaiyi, Xu Xianjun, Chen Yantu

(Department of Burns & Plastic Surgery, Wuzhou Red Cross
Hospital, Wuzhou 543002, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical effect of drug delivery by micro-needle in the prevention and treatment of hypertrophic scar. **Methods** A total of 150 patients with hypertrophic scars were selected and randomly divided into three groups according to their admission time, namely, the control group, observation group 1 and observation group 2, with 50 patients in each group. The control group was treated with Centella Triterpenes Cream. Observation group 1 was treated with micro-needle delivery of Centella Triterpenes Cream, and observation group 2 was treated with micro-needle delivery of fluorouracil. The clinical effects, VSS scores and POSAS scores were compared between three groups before treatment and at 9 months after treatment. And concurrent symptoms were also monitored. **Results** The total effective rate of observation group 1 was 84.00%, and that of observation group 2 was 92.00%. Both rates were significantly higher than that of the control group (58.00%), with statistically significant differences ($P < 0.05$). The VSS scores and POSAS scores of three groups before treatment were all significantly higher than those at 9 months after treatment, and after treatment the scores of the control group were significantly higher than those of two observation groups, showing significant differences ($P < 0.01$). And observation group 1 had higher scores than observation group 2, with statistically significant difference ($P < 0.05$). Patients in the three groups did not develop concurrent symptoms of skin allergy. Patients in observation group 2 did not develop concurrent symptoms

基金项目:广西壮族自治区自筹经费科研课题(Z20170641)

第一作者简介:刘伟源(1978-),男,本科,副主任医师,研究方向:病理性瘢痕的整复治疗,E-mail:liuweiyuan2004@163.com

such as problems of liver and kidney function. **Conclusion** The micro-needle technology for drug delivery can significantly enhance the effect of drug treatment and further prevent the formation of scar. It is simple and has no side effects, and can be widely used in clinical practice.

Key words: micro-needle; hypertrophic scar; Centella Triterpenes Cream; fluorouracil

增生性瘢痕(hypertrophic scar, HS)是临床常见的病理性瘢痕,多是由于烧创伤所致,组织在受伤后因细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积紊乱以及修复过度造成的非正常愈合,增生性瘢痕突出于体表,影响患者外观,且常伴有刺痛、瘙痒等症状,严重者毁容、肢体功能障碍,更有甚者丧失劳动力和生活自理能力,妨碍其回归社会^[1]。因此,瘢痕的防治一直是医务工作者所关注的热点课题,近年我们也加入到增生性瘢痕防治方面的临床研究队列中来。2015—2017年完成《瘢痕早期应用滚针导入药物配合弹力绷带压迫控制瘢痕增生研究》课题^[2],2017年至今《微针导入氟尿嘧啶在增生性瘢痕防治中的应用研究》课题进行中^[3],研究结果证实微针能够使药物的渗透效果得以显著增强,进而使药物对HS的防治作用更佳。虽然

课题已完成,但是我们的研究并未停止,随着病例数量不断增加,积累了丰富的资料,我们将两课题研究资料、数据重新整理,对比后也有些新发现。现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 基本资料 选择2015年6月—2020年6月梧州市红十字会医院接收的增生性瘢痕病人150例,按入院顺序随机分成3个小组:即对照组、观察组1、观察组2,人数都为50例。研究对象均证实为局限于受伤部位的HS,而非瘢痕疙瘩者,且近3个月内未接受过其他治疗用药者,同时排除妊娠期、哺乳期妇女及小于16岁的青少年。组间一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 三组患者一般资料比较

组别	n	性别		年龄/岁	病程/月	瘢痕面积/%	位置					病因		
		男	女				躯干+四肢多处	面部/臀部	躯干	双上肢	双下肢	烧伤	继发性外伤	手术
对照组	50	30	20	32.19±2.75	5.65±1.25	15.23±2.33	25	3	5	8	9	36	10	4
观察组1	50	32	18	33.08±2.81	5.78±1.35	14.32±2.45	28	2	5	7	8	34	10	6
观察组2	50	33	17	32.27±2.79	5.67±1.28	14.86±2.13	26	3	7	7	7	33	12	5
χ^2/F		0.402		1.565	0.146	1.967	1.239					0.786		
P		0.818		0.213	0.864	0.143	0.996					0.940		

注:表内计数资料数据以例数(n)表示,计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

1.2 诊治措施 对照组每日在皮肤上涂抹2~3次上海现代制药股份有限公司生产的积雪草甙软膏(国药准字:Z31020564);观察组1微针导入上海现代制药股份有限公司生产的积雪草甙软膏(国药准字:Z31020564),治疗时首先清洁拟治疗区,外用丁卡因胶浆表面麻醉,20 min后消毒,并将积雪草软膏均匀涂布拟治疗瘢痕表面,再用滚轮微针或电动微针均匀刺扎,以瘢痕微渗血为度,治疗后每天进行2~3次的外涂积雪草软膏,再每周进行1次微针导入,连续治疗6次属于1个疗程,每个疗程后评估;观察组2微针导入上海旭东海普药业生产的氟尿嘧啶(10 ml:0.25 g,国药准字 H31020593),同法清洁、消毒及表面麻醉,同法微针刺扎拟治疗瘢痕,然后将氟尿嘧啶进行配制,配制方案为:氟尿嘧啶注射液0.25 g+利多卡因10 ml+地塞米松5 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml,即将该药物稀释为2 mg/ml。浸湿纱布后覆盖,保持约30 min,

每次氟尿嘧啶总量不超过250 mg,每7~10 d 1次,连续治疗6次属于1个疗程,治疗两个疗程后,将治疗频率延长为15~20 d进行1次治疗,再治疗2个疗程后,改为每月治疗1次进行维持,每次在疗程结束后,对患者进行脏器功能检查以及血常规检查。所有治疗对象均配合早期弹力套或弹力绷带进行压迫治疗,压力3.33~3.99 kPa,除微针治疗当天停止,其余每天休息时间不超过60 min。

1.3 使用表格 结合温哥华瘢痕量表(Vancouver Scar Scale, VSS)^[4]和患者与观察者瘢痕评估表(Patient and Observer Score of Scar Assessment Scale, POSAS)^[5]对三组治疗前和治疗后9个月的瘢痕进行评分,分数高,表示瘢痕严重,反之,瘢痕减轻。显效:治疗后评分减少六成以上,有效:减少两成至六成,无效:减少低于两成。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件处理,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用频数(n)和百分率(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组接受诊治后 9 个月临床疗效对比 观察组 1 的总有效率是 84.00%, 观察组 2 的总有效率是 92.00%, 明显优于对照组的 58.00%, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

表 2 三组治疗后 9 个月临床疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	50	11(22.00)	18(36.00)	21(42.00)	58.00
观察组 1	50	13(26.00)	29(58.00)	8(16.00)	84.00
观察组 2	50	27(54.00)	21(42.00)	2(4.00)	96.00
χ^2					23.014
P					<0.001

注:①表内计数资料数据用 $[n(\%)]$ 表示;②治疗后 9 个月,对照组和观察组 1 疗效对比, $\chi^2=8.208$, $P=0.004$;对照组与观察组 2 疗效对比, $\chi^2=5.413$, $P < 0.001$;观察组 1 与观察组 2 疗效对比, $\chi^2=4.000$, $P=0.046$ 。

2.2 三组治疗前与治疗后 9 个月的 VSS 分数对比 对比诊治前,治疗后 9 个月 3 组 VSS 分数均低于治疗前,同时观察组 1 的该指标结果少于对照组,观察组 2 的结果又少于观察组 1, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 3。

表 3 三组治疗前后 VSS 评分比较 单位:分

组别	n	治疗前	治疗后 9 个月	t	P
对照组	50	8.25±1.35	6.42±0.76	8.353	<0.001
观察组 1	50	8.34±1.29	5.46±0.71	13.830	<0.001
观察组 2	50	8.29±1.32	4.86±0.73	16.079	<0.001
F		0.058	57.525		
P		0.943	<0.001		

注:①表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;②治疗后 9 个月,对比对照组和观察组 1, $t=6.527$, $P < 0.001$;对比对照组和观察组 2, $t=10.468$, $P < 0.001$;对比观察组 1 和观察组 2, $t=4.166$, $P < 0.001$ 。

2.3 三组治疗前与治疗后的 9 个月 POSAS 分数对比 对比治疗前,治疗后 9 个月三组 POSAS 分数都有所下降,而观察组 2 的 POSAS 分数最少,其次是观察组 1, 最后为对照组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 4。

2.4 三组并发症情况 三组患者都未出现皮肤过敏、瘙痒、红肿等症状。观察组 2 每个疗程重新检测一次血常规、肝肾功能,未出现骨髓问题、肝肾功能问题。

表 4 两组治疗前后 POSAS 评分比较 单位:分

组别	n	治疗前	治疗后 9 个月	t	P
对照组	50	19.75±2.96	14.16±2.86	9.603	<0.001
观察组 1	50	20.01±3.01	10.12±2.91	16.704	<0.001
观察组 2	50	19.58±2.89	8.23±2.88	19.671	<0.001
F		0.269	55.186		
P		0.765	<0.001		

注:①表内计量资料数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;②治疗后 9 个月,对照组与观察组 1 对比, $t=7.001$, $P < 0.001$;对照组和观察组 2 对比, $t=8.868$, $P < 0.001$;两个观察组对比, $t=3.264$, $P=0.002$ 。

3 讨论

国内研究显示,积雪苷软膏中的活性物质积雪草具有镇痛消炎、促进伤口愈合及易吸收等特点,对患增生性瘢痕时间为 1~3 月以内的治疗效果显著(87.5%~93.75%)^[6]。微针技术是一种新型的药物输送方式,自 1998 年面世,经过 20 多年的发展,实现了基础研究到临床应用的转化,而且应用的领域越来越广泛。微针能具体分成水光微针、电动微针等类型,其主要是以细小的针,经皮肤的表层细胞,在短时间内设立各种极小的皮肤路径,使药品可以经由此类路径渗入至皮下,提升其对药品的吸收水平^[7-9]。目前,在美容整形外科中,通过微针将药品导入已得到广泛应用,并已经实践证实有效。在本文中,两观察组在治疗后的 9 个月 VSS 分数、POSAS 分数都少于治疗前,两观察组又显著少于对照组,而观察组 2 又少于观察组 1。这说明本文中采用的微针导入药品诊治能提高药物对瘢痕生成的管控,能改善病人的外表与肢体活动能力,其中特别是以氟尿嘧啶干预的疗效更为明显,这主要是因为氟尿嘧啶更能约束胶原基因的表达^[10-11]。不仅如此,监测并发症的出现状况,三组病人都未出现明显不良反应,观察组 2 未有骨髓问题、肝肾功能问题等,说明微针导入药品治疗安全的可控性。

综上,微针导入药物技术不同于以往增生性瘢痕治疗的传统给药方式,为增生性瘢痕的防治提供了一种新型、简单且安全有效的方法。理论上,临床上证实对瘢痕有抑制作用的药物,均可通过该方式进行治疗,当然需要进一步的临床研究和发掘并证实。我们将继续沿该方向努力,也希望在瘢痕防治方面有研究的同道们加入我们的行列,期待更深入的探索,以优化治疗方案,造福更多的增生性瘢痕患者。

参考文献:

- [1] 王达利. 增生性瘢痕防治的研究进展与方向[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2017, 12(4): 247-253.

综上所述,在发病 4.5 h 内行 rt-PA 静脉溶栓治疗 CCI 和 NCI 患者均可有效减轻神经功能缺损,改善患者预后,安全性良好,获益远大于风险。所以在救治时间窗内无论何种病因的脑梗死,均应该积极开展静脉溶栓治疗,并在溶栓后对患者的病情进行及时评估以及制定相应的治疗方案,以降低静脉溶栓治疗后的风险。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [2] Hu YZ, Ji CM. Efficacy and safety of thrombolysis for acute ischemic stroke with atrial fibrillation: a meta-analysis[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 66.
- [3] Yang Y, Sun W, Li D, et al. Multimode computed-tomography-guided thrombolysis under a prolonged time window in acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation[J]. Int Heart J, 2019, 60(4): 822-829.
- [4] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [5] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China stroke statistics 2019: a report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, china national clinical research center for neurological diseases, the chinese stroke association, national center for chronic and non-communicable disease control and prevention,

chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations [J]. Stroke Vasc Neurol, 2020, 5(3): 211-239.

- [6] Hankey GJ. Stroke[J]. Lancet, 2017, 389(10069): 641-654.
- [7] 叶云. 阿替普酶溶栓治疗心源性脑栓塞的临床效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(76): 44-46.
- [8] Betts KA, Hurley D, Song JL, et al. Real-World Outcomes of Acute Ischemic Stroke Treatment with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(9): 1996-2003.
- [9] Jensen M, Thomalla G. Causes and secondary prevention of acute ischemic stroke in adults[J]. Hamostaseologie, 2020, 40(1): 22-30.
- [10] Inaba O, Yamauchi Y, Sekigawa M, et al. Atrial fibrillation type matters: greater infarct volume and worse neurological defects seen in acute cardiogenic cerebral embolism due to persistent or permanent rather than paroxysmal atrial fibrillation [J]. Europace, 2018, 20(10): 1591-1597.
- [11] 曹莉, 张玉琴, 王雷, 等. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗心源性与非心源性脑梗死的疗效及安全性对比[J]. 河北医学, 2019, 25(12): 1954-1957.
- [12] 赵喆. rt-PA 静脉溶栓治疗心源性脑梗死和非心源性脑梗死的效果比较[J]. 中外医学研究, 2018, 16(5): 141-142.

收稿日期: 2021-03-23; 修回日期: 2021-05-07

(上接第 346 页)

- [2] 陈燕图, 许贤君, 刘伟源, 等. 皮肤滚针导入积雪苷霜软膏治疗早期增生性瘢痕的临床观察[J]. 中国美容医学, 2017, 26(7): 29-31.
- [3] 刘伟源, 钟燕, 朱家麟, 等. 微针导入氟尿嘧啶在增生性瘢痕防治中的应用研究[J]. 中国美容医学, 2019, 28(9): 37-41.
- [4] 刘海兵, 唐丹, 曹海燕, 等. 温哥华瘢痕量表的信度研究[J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21(3): 240-242.
- [5] Wal MBAVD, Tuinebreijer WE, Bloemen MCT, et al. Rasch analysis of the Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) in burn scars[J]. Qual Life Res, 2012, 21(1): 13-23.
- [6] 区鑑莲, 方素萍, 谭尚展. 皮肤滚针导入积雪苷霜软膏在早期增生性瘢痕中的应用[J]. 当代护士(中旬刊), 2018,

25(8): 137-139.

- [7] 陈丹洋, 吴小蔚. 微针在美容整形外科应用中的进展[J]. 安徽医药, 2018, 22(1): 12-16.
- [8] 骆丹, 许阳, 周炳荣, 等. 皮肤屏障与纳米微针技术[J]. 皮肤科学通报, 2017, 34(4): 447-450.
- [9] 巫传玲. 微针技术在经皮和其他组织器官给药领域的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(9): 1221-1229.
- [10] 戚世玲, 方铭恒, 吉苏云, 等. 复方倍他米松联合 5-氟尿嘧啶治疗瘢痕疙瘩疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2020, 42(5): 651-653.
- [11] 刘欣健, 崔正军, 张树堂, 等. 曲安奈德联合 5-氟尿嘧啶与单独曲安奈德治疗瘢痕疙瘩效果的荟萃分析[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(12): 1191-1198.

收稿日期: 2021-04-09; 修回日期: 2021-05-18