

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.04.0461

• 短篇论著 •

复方磺胺嘧啶锌凝胶在治疗下肢静脉性溃疡中的应用

廖玉萍, 郭建刚, 孔祥威, 王行海*

桂林医学院附属医院血管外科, 桂林 541001

[摘要] **目的** 观察复方磺胺嘧啶锌凝胶治疗下肢静脉性溃疡的疗效。**方法** 选择2015年1月至2019年12月于我院就诊的下肢静脉性溃疡患者,包括尚未行手术治疗的门诊换药患者40例和手术治疗患者40例。采用随机数字表法将未手术患者随机分为未手术试验组(20例)及未手术对照组(20例),将手术治疗患者随机分为手术试验组(20例)及手术对照组(20例)。试验组患者常规碘伏换药后复方磺胺嘧啶锌凝胶敷于下肢溃疡处,对照组患者常规碘伏换药后利凡诺纱布敷于下肢溃疡处。观察并比较各组患者在治疗不同时间点的溃疡面积缩小率和溃疡愈合率。**结果** 未手术试验组患者治疗1、2、3周时的溃疡面积缩小率均高于未手术对照组(P 均 <0.01)。手术试验组患者治疗1、2、3、4周时的溃疡面积缩小率与手术对照组相比,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。治疗2和4周时的溃疡愈合率手术试验组与手术对照组比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。未手术试验组、对照组患者治疗3周时的溃疡愈合率分别为0、5%(1/20),两组差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 复方磺胺嘧啶锌凝胶具有促进下肢静脉性溃疡愈合的作用,在尚未手术的保守治疗患者中,常规换药后复方磺胺嘧啶锌凝胶外敷的疗效优于常规换药后利凡诺外敷。

[关键词] 复方磺胺嘧啶锌凝胶; 静脉性溃疡; 腿溃疡; 溃疡愈合

[中图分类号] R 632.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2021)04-0461-04

Application of compound sulfadiazine zinc gel in treating venous leg ulcers

LIAO Yu-ping, GUO Jian-gang, KONG Xiang-wei, WANG Xing-hai*

Department of Vascular Surgery, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy of compound sulfadiazine zinc gel in the treatment of venous leg ulcers. **Methods** Patients with venous leg ulcer were selected in our hospital from Jan. 2015 to Dec. 2019, including 40 outpatients with dressing change without surgical treatment and 40 patients with surgical treatment. The outpatients were randomly divided into non-surgical experimental group ($n=20$) and non-surgical control group ($n=20$), and the patients with surgical treatment were divided into surgical experimental group ($n=20$) and surgical control group ($n=20$) by random number tables. Compound sulfadiazine zinc gel was applied to the leg ulcers after routine iodophor dressing in both experimental groups, while rivanol gauze was applied in both control groups. The ulcer area reduction rate and the ulcer healing rate in each group were observed and compared at different time points. **Results** The ulcer area reduction rates in the non-surgical experimental group were significantly higher than those in the non-surgical control group after 1, 2, and 3 weeks of treatment (all $P<0.01$). The ulcer area reduction rates in the surgical experimental group were similar to those in the surgical control group after 1, 2, 3, and 4 weeks of treatment (all $P>0.05$). There was no significant difference in the healing rate between the surgical experimental group and the surgical control group at 2 or 4 weeks of treatment (both $P>0.05$). The ulcer healing rate was 0 in the non-surgical experimental group and 5% (1/20) in the non-surgical control group after 3 weeks of treatment, with no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compound sulfadiazine zinc gel can promote the healing of venous ulcers in the lower limbs. In patients with conservatively treated venous ulcers receiving no surgery, the efficacy of external application of compound sulfadiazine zinc gel is better than that of rivanol after routine dressing change.

[收稿日期] 2020-02-16

[接受日期] 2020-09-27

[基金项目] 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(z20170883)。Supported by Self-funded Research Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region Health and Family Planning Commission (z20170883).

[作者简介] 廖玉萍, 硕士, 住院医师. E-mail: 1534376391@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 0773-2851866, E-mail: 550601971@qq.com

[Key words] compound sulfadiazine zinc gel; venous ulcers; leg ulcer; ulcer healing

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(4): 461-464]

下肢静脉性溃疡(venous leg ulcer, VLU)是下肢静脉倒流性及回流障碍性疾病严重且难治的并发症之一。在美国每年有平均220万人罹患VLU,且其发病率随年龄增长逐渐升高,即使拥有良好的护理条件,也仍有25%~50%患者6个月内无法完全愈合,VLU所致的疼痛、渗液及恶臭严重影响患者的生活质量^[1]。静脉高压导致下肢毛细血管通透性增加是静脉性溃疡的重要病因^[2],以往针对静脉性溃疡临床试验所用的外用药或敷料没有降低毛细血管通透性的作用,而复方磺胺嘧啶锌凝胶虽然有降低毛细血管通透性的作用^[3],但目前国内外尚无将该药用于静脉性溃疡的临床试验。本研究将探讨复方磺胺嘧啶锌凝胶在VLU中的应用效果。

1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究为前瞻性随机对照研究。选择2015年1月至2019年12月于我院就诊的VLU患者,包括尚未行手术治疗的门诊换药患者40例和住院手术治疗患者40例(继发于大隐静脉曲张行大隐静脉高位结扎抽剥+曲张静脉闭合+溃疡周围环缝术患者30例,继发于下肢深静脉血栓后综合征在明确深静脉通畅后行曲张静脉剥脱+交通静脉结扎+溃疡周围环缝术患者10例)。用随机数字表法将尚未行手术治疗的40例门诊换药患者随机分为未手术试验组(20例)及未手术对照组(20例),将行血管外科手术治疗的40例患者随机分为手术试验组(20例)及手术对照组(20例)。纳入标准:(1)经临床确诊为静脉性溃疡患者;(2)患者自愿参加本研究且知情同意并签署研究知情同意书;(3)依从性好。排除标准:(1)磺胺药物过敏者;(2)慢性肝肾功能障碍者;(3)合并较严重的内科疾病者;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)传染病患者;(6)恶性肿瘤患者。本研究通过桂林医学院附属医院医学伦理委员会审批。

1.2 研究方法 入组患者均予常规外科换药,以碘伏消毒液消毒,同时清除局部的脓性分泌物、坏

死组织等。未手术试验组患者常规碘伏换药后采用复方磺胺嘧啶锌凝胶敷于下肢溃疡处,未手术对照组患者常规碘伏换药后采用利凡诺纱布敷于下肢溃疡处。手术试验组和手术对照组患者入院后均行手术治疗,继发于大隐静脉曲张者行大隐静脉高位结扎抽剥+曲张静脉闭合+溃疡周围环缝术,继发于下肢深静脉血栓后综合征者在明确深静脉通畅后行曲张静脉剥脱+交通静脉结扎+溃疡周围环缝术。手术试验组患者术后常规碘伏换药后采用复方磺胺嘧啶锌凝胶敷于下肢溃疡处,手术对照组患者术后常规碘伏换药后采用利凡诺纱布敷于下肢溃疡处。所有患者均根据创面渗出情况每1~3 d换药1次。

1.3 观察指标 在设定的研究期内,所有纳入研究的患者在治疗前拍摄创面所在局部照片,未手术组患者在治疗1、2、3周及手术组患者在治疗1、2、3、4周时摄取创面所在局部照片,并计算溃疡面积缩小率及各阶段溃疡愈合率。溃疡愈合的判断标准:溃疡创面完全消失,新生上皮完全闭合伤口。溃疡面积缩小率(%)=(治疗前溃疡面积-未愈合创面面积)/治疗前溃疡面积×100%。溃疡愈合率(%)=溃疡已愈合患者例数/总例数×100%。

1.4 统计学处理 应用SPSS 21.0软件进行数据整理与分析。呈偏态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 患者一般资料比较 未手术试验组与未手术对照组之间及手术试验组与手术对照组之间患者的年龄、性别、病程、治疗前创面面积、疾病分类比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表1。

2.2 患者溃疡面积缩小率比较 在治疗1、2、3周时,未手术试验组患者的溃疡面积缩小率均高于未手术对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。在治疗1、2、3、4周时,手术试验组患者的溃疡面积缩小率与手术对照组相比差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表2。

表1 下肢静脉性溃疡患者一般资料比较

项目	未手术患者				手术患者			
	对照组	试验组	统计值	P值	对照组	试验组	统计值	P值
年龄/岁, $M(QR)$	66.5 (19.8)	75.0 (21.0)	$Z=-1.232$	0.218	62.5 (15.0)	55.5 (23.3)	$Z=-1.141$	0.254
性别, n			$\chi^2=0.125$	0.723			$\chi^2=0.533$	0.465
男	14	15			14	16		
女	6	5			6	4		
溃疡病程/月, $M(QR)$	4 (6)	4 (3)	$Z=-0.637$	0.524	2 (1)	1.45 (4.25)	$Z=-1.165$	0.244
溃疡面积/ cm^2 , $M(QR)$	30.5 (30.8)	40.0 (28.8)	$Z=0.000$	1.000	12.0 (17.5)	16 (17.0)	$Z=-0.655$	0.513
疾病分类, n			$\chi^2=0.553$	0.465			$\chi^2=0.000$	1.000
大隐静脉曲张	16	14			18	18		
下肢深静脉血栓后综合征	4	6			2	2		

$M(QR)$: 中位数(四分位数间距).

表2 下肢静脉性溃疡患者在治疗不同时间点溃疡面积缩小率的比较

分组	未手术患者			手术患者			
	1周	2周	3周	1周	2周	3周	4周
对照组	2.22 (13.36)	3.84 (27.27)	17.35 (40.48)	25.00 (23.97)	56.94 (42.87)	97.35 (30.96)	100.00 (0.00)
试验组	9.22 (19.98)	22.12 (27.37)	71.45 (57.68)	29.17 (74.46)	60.83 (51.78)	100.00 (12.73)	100.00 (0.00)
Z值	-2.786	-2.792	-2.989	-0.791	-0.659	-0.940	-0.104
P值	0.005	0.005	0.003	0.429	0.510	0.347	0.917

$M(QR)$: 中位数(四分位数间距).

2.3 患者溃疡愈合率比较 在治疗2和4周时, 手术试验组患者溃疡愈合率[分别为40%(8/20)和90%(18/20)]与手术对照组[分别为20%(4/20)和90%(18/20)]相比, 差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。在治疗6周时, 手术试验组与手术对照组患者溃疡均愈合。在治疗3周时, 未手术试验组、未手术对照组患者的溃疡愈合率分别为0%、5%(1/20), 两组差异无统计学意义($P>0.05$)。在治疗4周时, 未手术试验组、未手术对照组分别有6例、2例患者溃疡愈合, 7例、10例患者溃疡未愈合; 其余患者(未手术试验组7例、未手术对照组8例)治疗3周后改为手术治疗。其中1例未行手术治疗的82岁下肢深静脉血栓形成后溃疡患者在治疗前溃疡面积为99 cm^2 , 予复方磺胺嘧啶锌凝胶治疗, 7个月后溃疡完全愈合。

3 讨论

VLU是慢性下肢静脉功能不全的并发症之一, 严重影响患者的日常工作和生活, 已引起人们的广泛关注^[4]。本研究结果显示, 未手术试验组在治疗1、2、3周时溃疡面积缩小率均高于未手术对照组(P 均 <0.05), 提示复方磺胺嘧啶锌凝胶具

有促进VLU愈合的作用, 在尚未手术以保守治疗的VLU患者中, 常规换药后复方磺胺嘧啶锌凝胶外敷的疗效优于常规换药后利凡诺纱布外敷。

复方磺胺嘧啶锌凝胶可能通过以下机制促进VLU愈合: (1) 复方磺胺嘧啶锌凝胶有降低毛细血管通透性的作用^[3]。静脉高压是静脉性溃疡病因中非常重要的因素之一, 它可导致下肢毛细血管通透性增加、纤维蛋白原和红细胞等渗入组织间隙、毛细血管内微血栓形成, 并且因纤溶活性降低, 渗出的纤维蛋白聚集并沉积于毛细血管周围, 形成阻碍皮肤、皮下组织摄取氧气和其他营养物质的屏障, 造成局部代谢障碍, 导致皮肤色素沉着、纤维化、皮下脂质硬化和皮肤萎缩, 最终发生静脉性溃疡^[2,5]。复方磺胺嘧啶锌凝胶能降低毛细血管通透性, 可从病因上抑制VLU的发生、发展。虽然也有口服药物能降低毛细血管通透性, 但常规口服给药需要经过肠道吸收, 可导致部分药效流失, 而喷涂给药直接作用于溃疡面, 药效直接^[6]。近年来炎症反应在下肢静脉疾病中的作用引起了较多的重视, 静脉高压可增加静脉壁及静脉瓣膜的炎症及炎症细胞和分子外渗到血管外间质^[7]。急性炎症过程中的血流动力学改变, 血管通透性增加导致

血浆渗出、小血管内红细胞浓集,使血液黏稠度增加、血流阻力增大、血流速度减慢甚至血流淤滞。血流淤滞有利于白细胞靠近血管壁,黏附于血管内皮细胞表面并渗出到血管外^[8]。这提示血管通透性增高导致的血流淤滞使毛细血管及微静脉流量减少,从而促使白细胞聚集,黏附于血管内皮细胞表面并渗出到血管外。白细胞通过吞噬、释放蛋白酶及炎症介质等直接损伤组织^[5],加之细菌感染等因素,最终导致了静脉性溃疡的形成^[9]。复方磺胺嘧啶锌凝胶能降低毛细血管通透性,由此推测其有可能减轻白细胞所致炎症反应引起的组织损伤。

(2) 复方磺胺嘧啶锌凝胶有抗感染作用^[3]。慢性开放的伤口是细菌的良好培养基,几乎所有的静脉性溃疡创面都有细菌定植,有些会发展成明显的感染,伤口感染会延长静脉性溃疡炎症反应的时间、延缓胶原的合成和上皮的生长并导致毒素和蛋白酶释放^[10]。静脉性溃疡往往存在不同细菌的多重感染,其中以金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌最常见,同时组织内细菌总量与溃疡的愈合有密切关系,细菌总量越大溃疡越难愈合^[11]。因此控制慢性静脉性溃疡的创面感染十分重要^[12]。复方磺胺嘧啶锌凝胶能抑制创面细菌的生长,对大多数革兰阳性菌、革兰阴性菌、白念珠菌等均有效,尤其是对铜绿假单胞菌和变形杆菌有强效。

(3) 复方磺胺嘧啶锌凝胶的基质成分为海藻酸钠,它能减少创面水分的蒸发以维持创面湿润^[3]。湿性环境对细胞及组织的生长、增殖至关重要,适宜伤口愈合^[13]。

本研究结果还显示,手术试验组患者在治疗1、2、3周时溃疡面积缩小率稍高于手术对照组,但差异均无统计学意义(P 均 >0.05);手术试验组患者在治疗2周时的溃疡愈合率稍高于手术对照组,但手术试验组与手术对照组在治疗2、4周时的溃疡愈合率差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。可能的原因有血管外科手术(大隐静脉高位结扎+点式抽剥+溃疡周围环缝术或曲张静脉剥脱+交通静脉结扎+溃疡周围环缝术)不仅去除了病变的浅静脉,而且阻断了交通支避免了静脉反流,从根本上解决了静脉高压的病因^[14],从而抑制了静脉高压导致的下肢毛细血管通透性增加等一系列病理改变,促进了创面愈合。所以在试验组与对照组都实施了血管外科手术的前提下,两组溃疡面积缩小率差异不明显。

综上所述,复方磺胺嘧啶锌凝胶具有促进VLU愈合的作用,在保守治疗的静脉性溃疡患者中,常规换药后复方磺胺嘧啶锌凝胶外敷的疗效优于常规换药后利凡诺外敷。对于高龄、手术风险较高、有手术禁忌证或倾向保守治疗的患者,复方磺胺嘧啶锌凝胶尤其适用,并且该药价格便宜,值得临床推广应用。本研究纳入病例较少,未对继发于下肢静脉曲张的溃疡与继发于下肢深静脉血栓后综合征的溃疡行亚组分析,因此研究结果尚需多中心的大样本研究进一步证实。

[参考文献]

- [1] SINGER A J, TASSIOPOULOS A, KIRSNER R S. Evaluation and management of lower-extremity ulcers[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1559-1567.
- [2] 陈孝平,汪建平,赵继宗. 外科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018:500.
- [3] 郁京宁,孙永华,夏照帆,岑瑛,张国安,唐洪泰,等. 关于复方磺胺嘧啶锌凝胶(创必宁®)治疗烧烫伤及慢性创面临床共识(2014版)[J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2014, 10: 94-95.
- [4] AMATO B, CORETTI G, COMPAGNA R, AMATO M, BUFFONE G, GIGLIOTTI D, et al. Role of matrix metalloproteinases in non-healing venous ulcers[J]. *Int Wound J*, 2015, 12: 641-645.
- [5] CHAMANGA E T. Understanding venous leg ulcers[J]. *Br J Community Nurs*, 2018, 23: S6-S15.
- [6] 李黎. 康复新液治疗手足口病口腔溃疡给药途径的对比性研究[J]. *护士进修杂志*, 2011, 26: 835-836.
- [7] RAFFETTO J D. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers[J]. *Surg Clin N Am*, 2018, 98: 337-347.
- [8] 步宏,李一雷. 病理学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018:69.
- [9] 王恒,郝斌. 下肢慢性静脉性溃疡病因学的研究进展[J]. *中国医药科学*, 2014, 4: 54-58.
- [10] PUGLIESE D J. Infection in venous leg ulcers: considerations for optimal management in the elderly[J]. *Drugs Aging*, 2016, 33: 87-96.
- [11] 高荐轅,金辉. 下肢静脉性溃疡诊治进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35: 1355-1358.
- [12] BOWERS S, FRANCO E. Chronic wounds: evaluation and management[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101: 159-166.
- [13] JUNKER J P, CATERSON E J, ERIKSSON E. The microenvironment of wound healing[J]. *J Craniofac Surg*, 2013, 24: 12-16.
- [14] 尹孝亮,高涌,余朝文,聂中林,陈世远,郎德海. 慢性下肢静脉性溃疡的临床治疗分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27: 747-751.