

清热解毒中药外敷治疗外伤感染创面的疗效观察及作用机制研究

杨洪杰, 周利, 吴海红, 胡纪文

(广东省深圳市罗湖区中医院, 广东 深圳 518001)

摘要 **目的:**观察清热解毒中药外敷治疗外伤感染创面的疗效并探讨其作用机制。**方法:**将 100 例外伤感染创面患者随机分为 2 组, 每组 50 例, 分别采用清热解毒中药外敷和呋喃西林外敷治疗, 连续治疗至创面愈合。比较治疗前及治疗第 7 天和第 14 天 2 组患者感染创面面积、外周血单个核细胞表面 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 的表达情况及外周血血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的表达情况, 并于治疗开始后 2 周比较 2 组患者的临床疗效。**结果:**清热解毒中药组的感染创面愈合时间短于呋喃西林组 [(16.10 \pm 3.15)d, (18.26 \pm 3.72)d, $t=3.133$, $P=0.002$]。治疗前后不同时间点感染创面面积比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应, 治疗后创面面积逐渐缩小 ($F=13.250$, $P=0.002$); 2 组患者感染创面面积比较, 差异有统计学意义, 存在分组效应 ($t=2.040$, $P=0.044$); 治疗前 2 组患者感染创面面积比较, 差异无统计学意义 [(12.80 \pm 1.61) cm^2 , (13.00 \pm 2.21) cm^2 , $t=0.517$, $P=0.606$]; 治疗第 7 天和第 14 天清热解毒中药组的感染创面面积均小于呋喃西林组 [(6.50 \pm 0.97) cm^2 , (8.30 \pm 0.94) cm^2 , $t=9.422$, $P=0.000$; (3.00 \pm 0.66) cm^2 , (5.70 \pm 0.67) cm^2 , $t=20.300$, $P=0.000$]; 时间因素与分组因素存在交互效应 ($F=6.830$, $P=0.003$)。治疗前后不同时间点 TLR4 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应, 治疗后 TLR4 表达量逐渐减少 ($F=6.864$, $P=0.017$); 2 组患者 TLR4 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在分组效应 ($t=2.185$, $P=0.031$); 治疗前 2 组患者 TLR4 表达量比较, 差异无统计学意义 [(5.81 \pm 0.78) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (5.79 \pm 0.73) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=0.132$, $P=0.890$]; 治疗第 7 天和第 14 天清热解毒中药组的 TLR4 表达量均低于呋喃西林组 [(4.10 \pm 0.33) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (4.69 \pm 0.27) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=9.784$, $P=0.000$; (2.82 \pm 0.55) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (3.80 \pm 0.59) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=8.591$, $P=0.000$]; 时间因素与分组因素存在交互效应 ($F=6.012$, $P=0.005$)。治疗前后不同时间点 TNF- α 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应, 治疗后 TNF- α 表达量逐渐减少 ($F=38.313$, $P=0.000$); 2 组患者 TNF- α 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在分组效应 ($t=2.195$, $P=0.030$); 治疗前 2 组患者 TNF- α 表达量比较, 差异无统计学意义 [(97.55 \pm 6.27) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (97.66 \pm 7.07) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=0.082$, $P=0.934$]; 治疗第 7 天和第 14 天清热解毒中药组的 TNF- α 表达量均低于呋喃西林组 [(52.46 \pm 6.84) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (74.10 \pm 4.49) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=18.701$, $P=0.000$; (25.72 \pm 3.95) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (40.43 \pm 2.42) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=22.454$, $P=0.000$]; 时间因素与分组因素存在交互效应 ($F=38.812$, $P=0.000$)。治疗前后不同时间点 IL-1 β 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应, 治疗后 IL-1 β 表达量逐渐减少 ($F=28.000$, $P=0.000$); 2 组患者 IL-1 β 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在分组效应 ($t=2.361$, $P=0.020$); 治疗前 2 组患者 IL-1 β 表达量比较, 差异无统计学意义 [(61.13 \pm 5.60) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (61.90 \pm 5.35) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=0.703$, $P=0.483$]; 治疗第 7 天和第 14 天清热解毒中药组的 IL-1 β 表达量均低于呋喃西林组 [(31.03 \pm 3.06) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (38.69 \pm 4.40) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=10.106$, $P=0.000$; (12.44 \pm 1.36) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (21.91 \pm 2.05) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=27.210$, $P=0.000$]; 时间因素与分组因素存在交互效应 ($F=7.431$, $P=0.002$)。治疗前后不同时间点 IL-6 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应, 治疗后 IL-6 表达量逐渐减少 ($F=24.492$, $P=0.001$); 2 组患者 IL-6 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在分组效应 ($t=2.078$, $P=0.040$); 治疗前 2 组患者 IL-6 表达量比较, 差异无统计学意义 [(127.92 \pm 10.51) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (123.56 \pm 11.45) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=1.983$, $P=0.050$]; 治疗第 7 天和第 14 天清热解毒中药组的 IL-6 表达量均低于呋喃西林组 [(52.56 \pm 3.59) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (68.93 \pm 4.88) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=19.106$, $P=0.000$; (31.37 \pm 2.37) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (42.64 \pm 2.89) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t=21.324$, $P=0.000$]; 时间因素与分组因素存在交互效应 ($F=10.670$, $P=0.000$)。治疗开始后 2 周, 采用自拟标准评价临床疗效, 清热解毒中药组痊愈 27 例、显效 11 例、有效 12 例, 呋喃西林组痊愈 12 例、显效 10 例、有效 23 例、无效 5 例; 清热解毒中药组的临床疗效优于呋喃西林组 ($Z=2.026.000$, $P=0.000$)。**结论:**清热解毒中药外敷治疗外伤感染创面可以减小创面面积、缩短创面愈合时间, 其临床疗效优于呋喃西林外敷; 其作用机制可能是通过抑制外周血单个核细胞表面 TLR4 的表达, 使 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 的表达受到抑制, 从而减轻了炎症反应。

关键词 清热解毒药; 中药外敷; 呋喃西林; 伤口感染; Toll 样受体 4; 肿瘤坏死因子 α ; 白细胞介素 1 β ; 白细胞介素 6; 临床试验

A clinical study on the curative effect and mechanism of action of external applications of antipyretic – detoxicate traditional Chinese drugs for treatment of traumatic infected wounds

YANG Hongjie, ZHOU Li, WU Haihong, HU Jiwen

Luohu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518001, Guangdong, China

ABSTRACT Objective: To study the curative effect and mechanism of action of external applications of antipyretic – detoxicate traditional Chinese drugs (TCD) for treatment of traumatic infected wounds. **Methods:** One hundred patients with traumatic infected wounds were randomly divided into 2 groups, 50 cases in each group. The patients were treated with external applications of antipyretic – detoxicate TCD (group A) and nitrofurazone (group B) continuously until the wounds healed. The infected wound areas, the expression of toll – like receptor 4 (TLR4) on the surface of peripheral blood mononuclear cell and the expression of tumor necrosis factor – α (TNF – α), interleukin – 1 beta (IL – 1 β) and interleukin – 6 (IL – 6) in peripheral blood serum were compared between the 2 groups before treatment and at the 7th and 14th day after the beginning of the treatment respectively, and the clinical effects were evaluated and compared between the 2 groups at 2 weeks after the beginning of treatment. **Results:** The healing time of infected wounds were shorter in group A compared to group B (16.10 ± 3.15 vs 18.26 ± 3.72 days, $t = 3.133$, $P = 0.002$). There was statistical difference in the infected wound areas between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect, and the wound areas decreased gradually after treatment ($F = 13.250$, $P = 0.002$). There was statistical difference in the infected wound areas between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($t = 2.040$, $P = 0.044$). There was no statistical difference in the infected wound areas between the 2 groups before treatment (12.80 ± 1.61 vs 13.00 ± 2.21 cm², $t = 0.517$, $P = 0.606$). The infected wound areas were smaller in group A compared to group B at the 7th and 14th day after the beginning of the treatment (6.50 ± 0.97 vs 8.30 ± 0.94 cm², $t = 9.422$, $P = 0.000$; 3.00 ± 0.66 vs 5.70 ± 0.67 cm², $t = 20.300$, $P = 0.000$). There was interaction between time factor and group factor ($F = 6.830$, $P = 0.003$). There was statistical difference in the expression levels of TLR4 between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect, and the expression levels of TLR4 decreased gradually after treatment ($F = 6.864$, $P = 0.017$). There was statistical difference in the expression levels of TLR4 between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($t = 2.185$, $P = 0.031$). There was no statistical difference in the expression levels of TLR4 between the 2 groups before treatment (5.81 ± 0.78 vs 5.79 ± 0.73 ng/ml, $t = 0.132$, $P = 0.890$). The expression levels of TLR4 were lower in group A compared to group B at the 7th and 14th day after the beginning of the treatment (4.10 ± 0.33 vs 4.69 ± 0.27 ng/ml, $t = 9.784$, $P = 0.000$; 2.82 ± 0.55 vs 3.80 ± 0.59 ng/ml, $t = 8.591$, $P = 0.000$). There was interaction between time factor and group factor ($F = 6.012$, $P = 0.005$). There was statistical difference in the expression levels of TNF – α between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect, and the expression levels of TNF – α decreased gradually after treatment ($F = 38.313$, $P = 0.000$). There was statistical difference in the expression levels of TNF – α between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($t = 2.195$, $P = 0.030$). There was no statistical difference in the expression levels of TNF – α between the 2 groups before treatment (97.55 ± 6.27 vs 97.66 ± 7.07 ng/ml, $t = 0.082$, $P = 0.934$). The expression levels of TNF – α were lower in group A compared to group B at the 7th and 14th day after the beginning of the treatment (52.46 ± 6.84 vs 74.10 ± 4.49 ng/ml, $t = 18.701$, $P = 0.000$; 25.72 ± 3.95 vs 40.43 ± 2.42 ng/ml, $t = 22.454$, $P = 0.000$). There was interaction between time factor and group factor ($F = 38.812$, $P = 0.000$). There was statistical difference in the expression levels of IL – 1 β between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect, and the expression levels of IL – 1 β decreased gradually after treatment ($F = 28.000$, $P = 0.000$). There was statistical difference in the expression levels of IL – 1 β between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($t = 2.361$, $P = 0.020$). There was no statistical difference in the expression levels of IL – 1 β between the 2 groups before treatment (61.13 ± 5.60 vs 61.90 ± 5.35 pg/ml, $t = 0.703$, $P = 0.483$). The expression levels of IL – 1 β were lower in group A compared to group B at the 7th and 14th day after the beginning of the treatment (31.03 ± 3.06 vs 38.69 ± 4.40 pg/ml, $t = 10.106$, $P = 0.000$; 12.44 ± 1.36 vs 21.91 ± 2.05 pg/ml, $t = 27.210$, $P = 0.000$). There was interaction between time factor and group factor ($F = 7.431$, $P = 0.002$). There was statistical difference in the expression levels of IL – 6 between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect, and the expression levels of IL – 6 decreased gradually after treatment ($F = 24.492$, $P = 0.001$). There was statistical difference in the expression levels of IL – 6 between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($t = 2.078$, $P = 0.040$). There was no statistical difference in the expression levels of IL – 6 between the 2 groups before treatment (127.92 ± 10.51 vs 123.56 ± 11.45 pg/ml, $t = 1.983$, $P = 0.050$). The expression levels of IL – 6 were lower in group A com-

pared to group B at the 7th and 14th day after the beginning of the treatment (52.56 ± 3.59 vs 68.93 ± 4.88 pg/ml, $t = 19.106$, $P = 0.000$; 31.37 ± 2.37 vs 42.64 ± 2.89 pg/ml, $t = 21.324$, $P = 0.000$). There was interaction between time factor and group factor ($F = 10.670$, $P = 0.000$). At 2 weeks after the begining of the treatment, the clinical curative effect were evaluated according to the self-designed therapeutic effect evaluation standard. Twenty-seven patients were cured, 11 got a good result and 12 fair in group A; while 12 patients were cured, 10 got a good result, 23 fair and 5 poor in group B. The group A surpassed the group B in the clinical curative effect ($Z = 2.026.000$, $P = 0.000$). **Conclusion:** External applications of antipyretic-detoxicate traditional Chinese drugs can reduce the wound area and shorten the wound healing time in the treatment of traumatic infected wounds, and it surpasses the external applications of nitrofurazone in the clinical curative effect. It can inhibit the expression of TNF- α , IL-1 β and IL-6 through inhibiting the expression of TLR4 on the surface of peripheral blood mononuclear cells, which may be the mechanisms of action for reducing the inflammatory reaction.

Key words antipyretic-detoxicate drugs; external applications (TCD); nitrofurazone; wound infection; toll-like receptor 4; tumor necrosis factor- α ; interleukin-1 beta; interleukin-6; clinical trial

外伤可导致肌腱和骨骼外露,治疗不当容易引起创面感染。外伤感染创面临床较为常见,西医多采用抗生素治疗,但效果并不理想,而且其不适用于体质虚弱及创口长期不愈合而细菌培养为阴性的患者。2015 年 1—12 月,我们分别采用清热解毒中药外敷及呋喃西林外敷治疗外伤感染创面患者 100 例,对 2 种方法的临床疗效进行了观察和比较,同时为探讨作用机制,检测了外周血单个核细胞表面 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 的表达情况及外周血血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的表达情况,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者 100 例,男 53 例、女 47 例。年龄 18~60 岁,中位数 42 岁。均为广东省深圳市罗湖区中医院的患者。感染创面面积 10~18 cm²,中位数 14 cm²。病程 6~22 个月,中位数 16

个月。试验方案经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入标准 ①有明确的外伤史;②有局部创面感染的一般特征;③无全身感染症状;④同意参与本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①梅毒、结核杆菌及绿脓杆菌等引起的特异性感染者;②恶性皮肤溃疡及神经营养性溃疡者;③创面周围有窦道及死骨形成者;④空腹血糖值 >10 mmol·L⁻¹ 的糖尿病皮肤溃疡者;⑤创面面积 >20 cm² 或 <4 cm² 者。

1.4 剔除脱落标准 ①未按规定治疗或疗程不全影响疗效评价者;②出现其他疾病不宜继续进行试验者;③中途主动退出者;④失访者。

2 方法

2.1 分组方法 采用随机数字表将符合要求的 100 例患者随机分为 2 组,每组 50 例。2 组患者性别、年龄、感染创面面积及病程的比较,组间差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

表 1 2 组外伤感染创面患者基线资料的比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	感染创面面积 ($\bar{x} \pm s$, cm ²)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)
		男	女			
清热解毒中药组	50	27	23	42.32 \pm 8.24	13.32 \pm 2.19	16.21 \pm 5.23
呋喃西林组	50	26	24	43.24 \pm 8.43	13.50 \pm 2.23	15.03 \pm 6.81
检验统计量		$\chi^2 = 0.040$		$t = 0.551$	$t = 0.407$	$t = 0.767$
P 值		0.841		0.582	0.684	0.445

2.2 治疗方法 首先彻底清除感染创面坏死组织及脓液,直至创面出现新鲜血液,然后用生理盐水反复冲洗创面,最后用碘伏消毒。清热解毒中药组采用院内中药制剂外敷,药物组成包括黄连 300 g、黄芩 200 g、黄柏 200 g、栀子 200 g、大黄 300 g、红花 100 g、冰片 30 g、地榆 200 g,将上药制成灭菌外用液,用无菌纱布蘸取药液覆盖创面,每日换药 1 次,连续治疗

至创面愈合。呋喃西林组采用无菌纱布蘸取呋喃西林液覆盖创面,每日换药 1 次,连续治疗至创面愈合。

2.3 感染创面面积计算方法 分别于治疗前及治疗第 7 天和第 14 天观察感染创面面积变化情况。采用相同方法拍摄创面照片,将其导入 ImageJ 软件,通过像素设定比例尺,再根据比例尺计算实际面积。

2.4 TLR4、TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 测定方法 分

别于治疗前及治疗第 7 天和第 14 天进行测定。嘱患者禁食 8 h, 于次日清晨空腹抽取肘静脉血 8 mL。6 mL 静脉血注入肝素 50 u · mL⁻¹ 抗凝, 采用 Ficoll 分层液分离外周血中单个核细胞, -80 ℃ 以下冷冻保存, 采用实时荧光定量聚合酶链反应法测定外周血单个核细胞表面 TLR4 表达情况。2 mL 静脉血不抗凝, 室温下凝固后常规分离血清, -20 ℃ 以下冷冻保存, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验测定 TNF-α、IL-1β 及 IL-6 表达情况。上述检验工作均由广州金域医学检验中心完成。

2.5 临床疗效评价方法 治疗开始后 2 周, 采用自拟标准评价临床疗效。痊愈: 创面全部愈合, 无痂下积脓等假性愈合现象; 显效: 创面面积缩小范围 > 75%, 无脓性分泌物, 肉芽组织新鲜, 颜色鲜红; 有效: 创面面积缩小范围 > 25%, 无脓性分泌物或脓性分泌物明显减少, 肉芽组织色红; 无效: 创面面积缩小范围 < 25%, 脓性分泌物无明显减少, 肉芽组织色暗, 创面无明显缩小趋势。

2.6 统计学方法 采用 SPSS20.0 软件对所得数据进行统计分析, 2 组患者性别的组间比较采用 χ^2 检验, 年龄、感染创面面积、病程的组间比较采用 t 检验, TLR4、TNF-α、IL-1β 及 IL-6 表达情况的组间比较采用重复测量资料的方差分析, 临床疗效的组间比较采用秩和检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

清热解毒中药组的感染创面愈合时间短于呋喃西林组 [(16.10 ± 3.15) d, (18.26 ± 3.72) d, $t=3.133, P=0.002$]。治疗前后不同时间点感染创面面积比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应, 治疗后创面面积逐渐缩小; 2 组患者感染创面面积比较, 差异有统计学意义, 存在分组效应; 治疗前 2 组患者感染创面面积比较, 差异无统计学意义; 治疗第 7 天

和第 14 天清热解毒中药组的感染创面面积均小于呋喃西林组; 时间因素与分组因素存在交互效应(表 2)。治疗前后不同时间点 TLR4 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应, 治疗后 TLR4 表达量逐渐减少; 2 组患者 TLR4 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在分组效应; 治疗前 2 组患者 TLR4 表达量比较, 差异无统计学意义; 治疗第 7 天和第 14 天清热解毒中药组的 TLR4 表达量均低于呋喃西林组; 时间因素与分组因素存在交互效应(表 3)。治疗前后不同时间点 TNF-α 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应, 治疗后 TNF-α 表达量逐渐减少; 2 组患者 TNF-α 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在分组效应; 治疗前 2 组患者 TNF-α 表达量比较, 差异无统计学意义; 治疗第 7 天和第 14 天清热解毒中药组的 TNF-α 表达量均低于呋喃西林组; 时间因素与分组因素存在交互效应(表 4)。治疗前后不同时间点 IL-1β 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应, 治疗后 IL-1β 表达量逐渐减少; 2 组患者 IL-1β 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在分组效应; 治疗前 2 组患者 IL-1β 表达量比较, 差异无统计学意义; 治疗第 7 天和第 14 天清热解毒中药组的 IL-1β 表达量均低于呋喃西林组; 时间因素与分组因素存在交互效应(表 5)。治疗前后不同时间点 IL-6 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在时间效应, 治疗后 IL-6 表达量逐渐减少; 2 组患者 IL-6 表达量比较, 差异有统计学意义, 存在分组效应; 治疗前 2 组患者 IL-6 表达量比较, 差异无统计学意义; 治疗第 7 天和第 14 天清热解毒中药组的 IL-6 表达量均低于呋喃西林组; 时间因素与分组因素存在交互效应(表 6)。治疗开始后 2 周评价临床疗效, 清热解毒中药组优于呋喃西林组 ($Z=2.026, P=0.000$), 见表 7。典型病例图片见图 1。

表 2 2 组外伤感染创面患者创面面积的比较

组别	例数	创面面积($\bar{x} \pm s, \text{cm}^2$)				F 值	P 值
		治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天	合计		
清热解毒中药组	50	12.80 ± 1.61	6.50 ± 0.97	3.00 ± 0.66	7.43 ± 4.27	319.840	0.000
呋喃西林组	50	13.00 ± 2.21	8.30 ± 0.94	5.70 ± 0.67	9.00 ± 3.37	270.267	0.000
合计	100	12.90 ± 1.88	7.40 ± 1.31	4.35 ± 1.53	8.21 ± 3.89	13.250 ¹⁾	0.002 ¹⁾
t 值		0.517	9.422	20.300	2.040 ¹⁾	(F=6.830, P=0.003) ²⁾	
P 值		0.606	0.000	0.000	0.044 ¹⁾		

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值; 2) 交互效应的 F 值和 P 值

表 3 2 组外伤感染创面患者外周血单个核细胞表面 TLR4 表达情况的比较

组别	例数	TLR4 表达量($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)				F 值	P 值
		治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天	合计		
清热解毒中药组	50	5.81 ± 0.78	4.10 ± 0.33	2.82 ± 0.55	4.24 ± 1.36	147.581	0.000
呋喃西林组	50	5.79 ± 0.73	4.69 ± 0.27	3.80 ± 0.59	4.76 ± 0.99	156.433	0.000
合计	100	5.80 ± 0.74	4.39 ± 0.42	3.31 ± 0.75	4.50 ± 1.21	6.864 ¹⁾	0.017 ¹⁾
t 值		0.132	9.784	8.591	2.185 ¹⁾	(F = 6.012, P = 0.005) ²⁾	
P 值		0.890	0.000	0.000	0.031 ¹⁾		

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值

表 4 2 组外伤感染创面患者外周血血清 TNF-α 表达情况的比较

组别	例数	TNF-α 表达量($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)				F 值	P 值
		治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天	合计		
清热解毒中药组	50	97.55 ± 6.27	52.46 ± 6.84	25.72 ± 3.95	58.57 ± 30.66	1339.000	0.000
呋喃西林组	50	97.66 ± 7.07	74.10 ± 4.49	40.43 ± 2.42	70.73 ± 24.37	1502.652	0.000
合计	100	97.60 ± 6.51	63.28 ± 12.45	33.07 ± 8.19	64.65 ± 28.14	38.313 ¹⁾	0.000 ¹⁾
t 值		0.082	18.701	22.454	2.195 ¹⁾	(F = 38.812, P = 0.000) ²⁾	
P 值		0.934	0.000	0.000	0.030 ¹⁾		

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值

表 5 2 组外伤感染创面患者外周血血清 IL-1β 表达情况的比较

组别	例数	IL-1β 表达量($\bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)				F 值	P 值
		治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天	合计		
清热解毒中药组	50	61.13 ± 5.60	31.03 ± 3.06	12.44 ± 1.36	34.86 ± 20.72	703.225	0.000
呋喃西林组	50	61.90 ± 5.35	38.69 ± 4.40	21.91 ± 2.05	40.84 ± 17.15	750.863	0.000
合计	100	61.51 ± 5.34	34.86 ± 5.39	17.17 ± 5.14	37.85 ± 19.10	28.000 ¹⁾	0.000 ¹⁾
t 值		0.703	10.106	27.210	2.361 ¹⁾	(F = 7.431, P = 0.002) ²⁾	
P 值		0.483	0.000	0.000	0.020 ¹⁾		

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值

表 6 2 组外伤感染创面患者外周血血清 IL-6 表达情况的比较

组别	例数	IL-6 表达量($\bar{x} \pm s, \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)				F 值	P 值
		治疗前	治疗第 7 天	治疗第 14 天	合计		
清热解毒中药组	50	127.92 ± 10.51	52.56 ± 3.59	31.37 ± 2.37	70.62 ± 42.61	771.772	0.000
呋喃西林组	50	123.56 ± 11.45	68.93 ± 4.88	42.64 ± 2.89	78.38 ± 35.01	844.634	0.000
合计	100	125.74 ± 10.93	60.75 ± 9.37	37.01 ± 6.33	75.88 ± 50.11	24.492 ¹⁾	0.001 ¹⁾
t 值		1.983	19.106	21.324	2.078 ¹⁾	(F = 10.670, P = 0.000) ²⁾	
P 值		0.050	0.000	0.000	0.040 ¹⁾		

1) 主效应的 F 值(t 值)和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值

表 7 2 组外伤感染创面患者临床疗效的比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
清热解毒中药组	50	27	11	12	0
呋喃西林组	50	12	10	23	5
合计	100	39	21	35	5

4 讨 论

中药治疗外伤感染创面临床较多应用,中药湿敷可以保持创面湿润,换药时不容易损伤创面新生肉芽组织,有助于促进创面愈合;中药液有一定温度,可以改善毛细血管通透性,能够促进局部血液循环和淋巴回流,有助于增加创面生长所需营养物质的输送,加

速病理产物的排出,促进组织修复^[1-4]。本组所用清热解毒中药,黄连能够清热燥湿、泻火解毒,黄芩能够燥湿泄热、凉血止血,黄柏能够清热燥湿、退热除蒸,大黄和栀子能够清热凉血、活血化瘀、软坚散结,地榆和黄连能够清热泻火解毒,红花能够活血通经、散瘀止痛,冰片能够散郁火、消肿止痛、清热散毒,全方共奏清热解毒、活血化瘀、祛腐生肌之效。清热解毒类中药的药理作用研究发现,此类药物具有较强的解热、抗菌、抗炎作用,能够抑制或杀死多种细菌,临床常用于治疗肺炎、脓毒血症及流行性脑脊髓膜炎等^[5-7]。



图 1 外伤感染创面治疗前后图片

患者,男,45 岁,左侧足部外伤感染创面,采用清热解毒中药外敷治疗

创伤后免疫细胞活化释放出多种细胞因子,诱发了复杂的炎症级联网络,在炎症发展过程中,仅干预下游炎症因子及其炎症递质,不容易取得最佳疗效,应同时干预炎症反应的主要上游分子,以便有效控制炎症反应。TLR4 是人类发现的第一个 Toll 样受体相关蛋白,主要表达于与宿主防御功能有关的细胞上,如单核巨噬细胞、粒细胞、树突状细胞、淋巴细胞、内皮细胞和上皮细胞等^[8]。TLR4 是革兰氏阴性菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的受体, LPS 能够通过宿主细胞膜上的 CD14 受体和 TLR4 激活核转录因子 - kB (nuclear factor - kB , NF - kB) 及丝裂原活化蛋白激酶信号通路,诱导 TNF - α 、IL - 1 β 及 IL - 6 等炎症因子的表达,促进炎症反应的发生^[9]。TLR4 信号转导通路是目前发现的重要炎症通路之一,与多种疾病的发生发展密切相关,而下游炎症信号的级联式反应容易使疾病朝不良方向转归^[10]。有研究发现,当人体被细菌感染时 TLR4 的表达量明显增高,认为 TLR4 可能为细菌的识别受体,其在机体启动抗感染的固有免疫中起着重要作用^[11]。促炎症细胞因子 TNF - α 、IL - 1 β 及 IL - 6 对炎症反应的发生、发展及转归起着重要作用,而 TLR4 则是启动感染性炎症反应和非感染性炎症反应的关键^[12]。研究表明,通过观察外周血单个核细胞的 TLR4 表达情况,可以判断患者是否受到细菌感染及感染程度^[13-14]。

本研究结果显示,清热解毒中药外敷治疗外伤感染创面可以减小创面面积、缩短创面愈合时间,其临床疗效优于呋喃西林外敷;其作用机制可能是通过抑制外周血单个核细胞表面 TLR4 的表达,使 TNF - α 、IL - 1 β 及 IL - 6 的表达受到抑制,从而减轻了炎症反应。

5 参考文献

- [1] 熊翔,王雪萍. 自拟解毒四黄液外敷治疗耐药菌感染创面 9 例疗效观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(4): 108 - 109.
- [2] 刘振峰,加亨,洪汉刚,等. 中药外敷技术结合皮瓣移植治疗足踝部难愈性创面的临床研究[J]. 中成药, 2015, 37(5): 1148 - 1150.
- [3] 陈默,周肃陵,李青. 黄连如意膏在感染性创面换药中的应用[J]. 当代护士: 专科版(下旬刊), 2013, (4): 132 - 133.
- [4] 阮成群,刘振敏. 中药外洗治疗多重耐药菌所致感染性创面 38 例疗效观察[J]. 国医论坛, 2013, 28(6): 32 - 33.
- [5] 张鹏晖,张建亭. 黄连解毒汤药理作用研究进展[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(6): 458 - 460.
- [6] 刘平,叶惠芬,潘锦瑶,等. 黄连解毒汤对产酶菌的抑菌作用[J]. 中国微生态学杂志, 2007, 19(1): 32 - 33.
- [7] 方雪琴. 黄连解毒汤药理作用研究进展[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2254 - 2259.
- [8] Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition[J]. Annu Rev Immunol, 2002, 20(5): 197 - 216.
- [9] Yan ZQ. Regulation of TLR4 expression is a tale about tail[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(12): 2582 - 2584.
- [10] 陈洁,姜虹. TLR4 信号通路炎症反应[J]. 医学综述, 2009, 15(19): 2902 - 2904.
- [11] 杨小华,陈琳磊,陈敏. 血细菌培养阳性患者外周血单核细胞 TLR4 的表达及其意义[J]. 广东医学, 2013, 34(14): 2168 - 2170.
- [12] Nguyen TT, Kim YM, Kim TD, et al. Phosphatidylinositol 4 - phosphate 5 - kinase α facilitates Toll - like receptor 4 - mediated microglial inflammation through regulation of the Toll/interleukin - 1 receptor domain - containing adaptor protein (TIRAP) location[J]. J Biol Chem, 2013, 288(8): 5645 - 5659.

(上接第 18 页)

[13] 宁仁德,张先龙.金黄色葡萄球菌感染诱导成骨细胞参与免疫反应[J].国际骨科学杂志,2010,31(5):291-292.

[14] 沈小雁,薛峰,陈晓鸿,等.革兰氏阴性、阳性菌感染后外

周血单个核细胞 TLR4、TLR2 的表达[J].中国免疫学杂志,2005,21(4):315-317.

(2016-05-18 收稿 2016-06-15 修回)

· 简 讯 ·

《中医正骨》编辑部重要声明

近期,本刊编辑部在处理稿件时,发现部分作者仍然通过传统的邮寄方式投稿或通过发送电子邮件投稿,同时发现极少数作者投稿时存在一稿两投或抄袭他人论文的情况。在此,本刊编辑部郑重声明:1、本刊实行网上在线投稿,不接受纸质稿件及 E-mail 投稿。请作者登录本刊网站 www.zygzgz.com 注册后投稿,稿件实时处理情况可登录本刊网站在线查询。2、作者通过本刊网站(稿件远程处理系统)在线投稿后,须提供单位介绍信(或单位推荐信),注明稿件内容真实、署名无争议、无抄袭、无一稿两投等,单位介绍信加盖公章后邮寄至本刊编辑部。3、稿件一经录用,作者须签署《论文著作权转让书》(模板从本刊网站首页的下载专区下载),并邮寄至本刊编辑部。4、本刊恕不接受已公开发表的文章,并严禁一稿两投。在稿件处理过程中,一旦发现稿件内容存在编造、抄袭、一稿两投等情况,本刊将对该稿件作退稿处理,并依据单位介绍信、单位推荐信或《论文著作权转让书》,同作者所在单位取得联系并反映情况。上述情况一经核实,编辑部将把该作者姓名加入本刊黑名单,并适时在本刊网站上予以公布。

欢 迎 订 阅 欢 迎 投 稿