

纳米微针透皮技术联合郑氏新伤软膏贴敷 治疗急性踝关节扭伤的临床研究

周杰¹, 熊小明¹, 何本祥², 孙育良¹

(1. 四川省骨科医院, 四川 成都 610041; 2. 成都体育学院, 四川 成都 610041)

摘要 目的:探讨纳米微针透皮技术联合郑氏新伤软膏贴敷治疗急性踝关节扭伤的临床疗效和安全性。**方法:**将 80 例急性踝关节扭伤患者随机分为 2 组, 每组 40 例。软膏贴敷组采用郑氏新伤软膏贴敷治疗, 每晚贴敷 8~10 h, 共 2 周; 联合治疗组在贴敷郑氏新伤软膏前先采用纳米微针透皮技术治疗, 每晚 1 次, 每次 3 min, 共 2 周。分别于治疗前、治疗结束后记录并比较 2 组患者足踝部周径、踝部疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分及 Kofoed 踝关节评分, 并观察并发症发生情况。**结果:**①足踝部周径。治疗前 2 组患者足踝部周径比较, 差异无统计学意义[(35.08 ± 2.39) cm, (34.93 ± 2.44) cm, $t = 0.278$, $P = 0.782$]; 治疗结束后, 联合治疗组患者足踝部周径小于软膏贴敷组[(28.63 ± 1.40) cm, (30.18 ± 1.60) cm, $t = -4.626$, $P = 0.000$], 2 组患者足踝部周径均小于治疗前($t = 17.338$, $P = 0.000$; $t = 14.162$, $P = 0.000$)。②踝部疼痛 VAS 评分。治疗前 2 组患者踝部疼痛 VAS 评分比较, 差异无统计学意义[(7.08 ± 1.14) 分, (7.05 ± 1.13) 分, $t = -0.308$, $P = 0.758$]; 治疗结束后, 联合治疗组患者踝部疼痛 VAS 评分低于软膏贴敷组[(2.03 ± 0.73) 分, (3.10 ± 1.17) 分, $t = -4.467$, $P = 0.000$], 2 组患者踝部疼痛 VAS 评分均低于治疗前($t = -5.591$, $P = 0.000$; $t = -5.690$, $P = 0.000$)。③Kofoed 踝关节评分。治疗前 2 组患者 Kofoed 踝关节评分比较, 差异无统计学意义[(50.18 ± 5.49) 分, (50.23 ± 5.26) 分, $t = -0.042$, $P = 0.967$]; 治疗结束后, 联合治疗组患者 Kofoed 踝关节评分高于软膏贴敷组[(89.95 ± 1.74) 分, (82.18 ± 1.88) 分, $t = 19.205$, $P = 0.000$], 2 组患者 Kofoed 踝关节评分均高于治疗前($t = -40.124$, $P = 0.000$; $t = -37.709$, $P = 0.000$)。④综合疗效。治疗结束后, 联合治疗组优 15 例、良 18 例、及格 6 例、差 1 例, 软膏贴敷组优 9 例、良 16 例、及格 11 例、差 4 例; 联合治疗组的综合疗效优于软膏贴敷组($Z = -2.100$, $P = 0.036$)。⑤并发症发生情况。2 组患者均未出现药物过敏反应; 联合治疗组 2 例遗留踝关节轻微疼痛, 软膏贴敷组 7 例遗留踝关节轻微疼痛, 因不影响日常生活, 均未给予特殊处理。2 组并发症发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 2.003$, $P = 0.157$)。**结论:**纳米微针透皮技术联合郑氏新伤软膏贴敷治疗急性踝关节扭伤, 能缓解疼痛、减轻肿胀和改善关节功能, 其疗效优于单纯郑氏新伤软膏贴敷治疗, 但两者安全性相当。

关键词 踝关节; 扭伤和劳损; 投药, 皮肤; 纳米透皮技术; 郑氏新伤软膏; 临床试验

A clinical study of nano-microneedles-assisted transdermal technology combined with external application of Zheng's Xinshang(郑氏新伤) ointments for treatment of acute ankle sprain

ZHOU Jie¹, XIONG Xiaoming¹, HE Benxiang², SUN Yuliang¹

1. Sichuan Provincial Orthopedics Hospital, Chengdu 610041, Sichuan, China

2. Chengdu Sport University, Chengdu 610041, Sichuan, China

ABSTRACT Objective: To explore the clinical curative effects and safety of nano-microneedles-assisted transdermal technology combined with external application of Zheng's Xinshang(郑氏新伤) ointments for treatment of acute ankle sprain(AAS). **Methods:** Eighty AAS patients were randomly divided into monotherapy group and combination therapy group, 40 cases in each group. All patients were treated with external application of Zheng's Xinshang(郑氏新伤) ointments, 8-10 hours every night for consecutive 2 weeks; and the nano-microneedles-assisted transdermal technology was used before external application of Zheng's Xinshang ointments in combination therapy group, once every night for 3 minutes at a time. The ankle circumferences, ankle pain visual analogue scale(VAS) scores and Kofoed ankle scores were recorded and compared between the 2 groups before the treatment and after the end of the treatment respectively, and the complications were observed. **Results:** There was no statistical difference in ankle circumferences between the 2 groups before the treatment (35.08 ± 2.39 vs 34.93 ± 2.44 cm, $t = 0.278$, $P = 0.782$). The ankle circumferences were smaller in combination therapy group compared to monotherapy group after the end of the treatment (28.63 ± 1.40 vs 30.18 ± 1.60 cm, $t = -4.626$, $P = 0.000$). The ankle circumferences were smaller after the end of the treatment compared to pre-treatment ($t = 17.338$, $P = 0.000$; $t = 14.162$, $P = 0.000$). There was no statistical difference in ankle pain VAS scores between the 2 groups before the treatment (7.08 ± 1.14 vs 7.05 ± 1.13 points, $t = -0.308$,

$P=0.758$). The ankle pain VAS scores were lower in combination therapy group compared to monotherapy group after the end of the treatment (2.03 ± 0.73 vs 3.10 ± 1.17 points, $t = -4.467$, $P=0.000$). The ankle pain VAS scores were lower after the end of the treatment compared to pre-treatment ($t = -5.591$, $P=0.000$; $t = -5.690$, $P=0.000$). There was no statistical difference in Kofoed ankle scores between the 2 groups before the treatment (50.18 ± 5.49 vs 50.23 ± 5.26 points, $t = -0.042$, $P=0.967$). The Kofoed ankle scores were higher in combination therapy group compared to monotherapy group after the end of the treatment (89.95 ± 1.74 vs 82.18 ± 1.88 points, $t = 19.205$, $P=0.000$). The Kofoed ankle scores were higher after the end of the treatment compared to pre-treatment ($t = -40.124$, $P=0.000$; $t = -37.709$, $P=0.000$). After the end of the treatment, 15 patients obtained an excellent result, 18 good, 6 fair and 1 poor in combination therapy group; while 9 patients obtained an excellent result, 16 good, 11 fair and 4 poor in monotherapy group. The combination therapy group surpassed the monotherapy group in the total clinical curative effects ($Z = -2.100$, $P=0.036$). No drug hypersensitivity reactions were found in the 2 groups. The residual mild ankle pain was found in 2 patients in combination therapy group and 7 patients in monotherapy group, and no special treatment were performed for noneffects on daily living. There was no statistical difference in complication incidences between the 2 groups ($\chi^2 = 2.003$, $P=0.157$). **Conclusion:** The combination therapy of nano-microneedles-assisted transdermal technology and external application of Zheng's Xinshang (郑氏新伤) ointments can relieve the ankle pain, reduce the ankle swelling and improve the ankle function in treatment of AAS, and it surpasses the monotherapy of external application of Zheng's Xinshang (郑氏新伤) ointments in the clinical curative effects, while they are similar to each other in safety.

Keywords ankle joint; sprains and strains; administration, cutaneous; nanocrystalline transdermal technology; ZhengShi XinShang ointments; clinical trial

急性踝关节扭伤 (acute ankle sprain, AAS) 是骨科门诊常见病, 常表现为踝关节疼痛、肿胀和活动受限, 占有运动损伤的 16% ~ 21%^[1-2]。治疗不及时或治疗不当可导致韧带松弛, 出现关节不稳, 以致反复扭伤, 最后发展为创伤性关节炎, 严重影响患者正常工作和生活^[3]。目前, 临床上多在 RICE 原则即休息 (Rest)、冰敷 (Ice)、加压包扎 (Compression)、抬高患肢 (Elevation) 和 PRICE 原则即保护患肢 (Protection)、休息 (Rest)、冰敷 (Ice)、加压包扎 (Compression)、抬高患肢 (Elevation) 的指导下采用中西医结合的方式治疗该病。虽然治疗方法多样, 但疗效不一, 学术界尚无统一标准。中药贴敷在治疗 AAS 上有一定的优势, 但存在药物吸收率较低的问题。目前, 纳米微针透皮技术广泛应用于医学美容专业, 该技术为提高经皮给药的吸收率提供了可行性。为了探讨纳米微针透皮技术联合郑氏新伤软膏贴敷治疗 AAS 的临床疗效和安全性, 我们进行了有关临床研究, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 以 2018 年 6 月至 2019 年 6 月在四川省骨科医院门诊就诊的 AAS 患者为研究对象。纳入研究的患者共 80 例, 男 42 例、女 38 例; 年龄 18 ~ 60 岁, 中位数 28 岁; 病程 1 ~ 3 d, 中位数 2 d; 左踝 46 例, 右踝 34 例; 内翻型 74 例, 外翻型 6 例。根据踝关节扭伤三度分型法^[4]: I 度 29 例, II 度 51 例。试

验方案经医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 疾病诊断标准 采用《中医骨伤科学》中踝关节扭伤的诊断标准^[5]: ①有明确踝关节外伤史; ②局部皮下瘀斑、压痛、肿胀或畸形, 被动内翻或外翻时疼痛, 关节活动受限; ③X 线检查显示踝关节无骨折和脱位。

1.2.2 中医证候诊断标准 采用《中医病证诊断疗效标准》踝关节扭伤气滞血瘀证的诊断标准^[6]: 损伤早期, 踝关节疼痛, 活动时加剧, 局部明显肿胀及皮下瘀斑, 关节活动受限, 舌红、边有瘀点, 脉弦。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准; ②年龄 18 ~ 60 岁; ③ I 度、II 度踝关节扭伤; ④病程 ≤ 3 d; ⑤同意参与本研究, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并踝关节骨折、脱位者; ②患肢皮肤有明显破损者; ③近期接受过治疗者; ④合并其他踝关节疾病者; ⑤孕妇、哺乳期妇女; ⑥合并严重心脑血管等疾病者; ⑦超敏体质者或对纳米微针过敏者; ⑧精神病患者。

1.5 退出标准 ①未按规定治疗或擅自服用可能影响疗效评价的其他药物者; ②自行退出研究者; ③出现过敏反应及严重不良事件者; ④因各种原因未完成治疗者。

2 方法

2.1 分组方法 采用随机数字表将符合要求的 80 例患者随机分为联合治疗组和软膏贴敷组。

2.2 治疗方法

2.2.1 软膏贴敷组 采用郑氏新伤软膏(四川省骨科医院的院内制剂)贴敷治疗。其药物组成:大黄 40 g,冰片 90 g,薄荷脑 30 g,樟脑 150 g,木芙蓉叶 10 g,血竭 3 g,延胡索 10 g,赤芍 10 g,大血藤 9 g,黄柏 20 g,白芷 20 g,川木香 9 g,羌活 20 g,独活 20 g。将上述药物用水煎煮 3 次,每次 1 h。过滤,合并滤液,浓缩适量,放置冷却,加入乙醇(乙醇体积分数 60% 以上),然后放置沉淀 24 ~ 48 h,过滤回收乙醇,浓缩适量,放置待用。先将上述浓缩液、三乙醇胺、甘油混合,再将羊毛脂、液体石蜡、石蜡、硬脂酸融化后(均加热 80 ℃ 以上)与其混合,搅拌。待皂化完全后,冷却至 40 ℃ 以上,加入冰片混匀,继续搅拌,冷却至室温,即成软膏。每晚睡前将郑氏新伤软膏均匀涂抹于中号泡沫帖(20 cm × 12 cm)上后,贴敷于踝关节周围(由前向后包裹内、外踝),每晚贴敷 8 ~ 10 h,共 2 周。注意嘱咐患者日间用 LP768 型护踝(LP support 运动护具公司)固定踝关节于背伸中立位 3 周,避免患肢过度负重,夜间睡觉时适当抬高患肢;行主动屈髋、屈膝、足趾屈伸锻炼;若出现过敏反应,立即停药。

2.2.2 联合治疗组 采用纳米微针透皮技术联合郑氏新伤软膏贴敷治疗。每晚睡前先用新型纳米微针(苏州纳通生物纳米技术有限公司,型号:3D30W - M)轻轻敲击踝关节周围肿胀区域 3 min,每晚 1 次,共 2 周;再用郑氏新伤软膏贴敷治疗,其用法、治疗时间及注意事项同软膏贴敷组。

2.3 疗效和安全性评价方法 分别于治疗前、治疗结束后记录并比较 2 组患者足踝部周径(于患侧外踝尖

上缘 1 cm 处绕足踝部一周所测的长度)^[7]、踝部疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分及 Kofoed 踝关节评分^[8],并观察并发症发生情况。采用 Kofoed 踝关节评分标准^[8]评价综合疗效,包括疼痛(50 分)、功能(30 分)和活动度(20 分)3 项内容;85 ~ 100 分为优,75 ~ 84 分为良,70 ~ 74 分为及格, < 70 分为差。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS19.0 统计软件对所得数据进行统计学分析,2 组患者性别、病变部位、损伤程度的组间比较采用 χ^2 检验,损伤类型、并发症发生率的组间比较采用四格表校正 χ^2 检验,年龄、病程的组间比较及足踝部周径、踝部疼痛 VAS 评分和 Kofoed 踝关节评分的组间、组内比较均采用 t 检验,综合疗效的比较采用秩和检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 2 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

3.2 足踝部周径 治疗前 2 组患者足踝部周径比较,差异无统计学意义;治疗结束后,2 组患者足踝部周径均小于治疗前,联合治疗组患者足踝部周径小于软膏贴敷组(表 2)。

3.3 踝部疼痛 VAS 评分 治疗前 2 组患者踝部疼痛 VAS 评分比较,差异无统计学意义;治疗结束后,2 组患者踝部疼痛 VAS 评分均低于治疗前,联合治疗组患者踝部疼痛 VAS 评分低于软膏贴敷组(表 3)。

3.4 Kofoed 踝关节评分 治疗前 2 组患者 Kofoed 踝关节评分比较,差异无统计学意义;治疗结束后,2 组患者 Kofoed 踝关节评分均高于治疗前,联合治疗组患者 Kofoed 踝关节评分高于软膏贴敷组(表 4)。

表 1 2 组急性踝关节扭伤患者的基线资料

组别	样本量/例	性别/例		年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病变部位/例		病程/ ($\bar{x} \pm s$, d)	损伤类型/例		损伤程度/例	
		男	女		左踝	右踝		内翻	外翻	I 度	II 度
联合治疗组	40	18	22	28.55 ± 7.82	25	15	1.53 ± 0.68	38	2	13	27
软膏贴敷组	40	24	16	27.83 ± 8.30	21	19	1.48 ± 0.60	36	4	16	24
检验统计量		$\chi^2 = 1.805$		$t = -0.921$	$\chi^2 = 0.818$		$t = -0.187$	$\chi^2 = 0.180$		$\chi^2 = 0.487$	
P 值		0.179		0.357	0.366		0.852	0.671		0.485	

表 2 2 组急性踝关节扭伤患者的足踝部周径

组别	样本量/例	足踝部周径/($\bar{x} \pm s$, cm)		t 值	P 值
		治疗前	治疗结束后		
联合治疗组	40	35.08 ± 2.39	28.63 ± 1.40	17.338	0.000
软膏贴敷组	40	34.93 ± 2.44	30.18 ± 1.60	14.162	0.000
t 值		0.278	-4.626		
P 值		0.782	0.000		

表 3 2 组急性踝关节扭伤患者的踝部疼痛 VAS 评分

组别	样本量/例	踝部疼痛 VAS ¹⁾ 评分/($\bar{x} \pm s$, 分)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗结束后		
联合治疗组	40	7.08 ± 1.14	2.03 ± 0.73	-5.591	0.000
软膏贴敷组	40	7.05 ± 1.13	3.10 ± 1.17	-5.690	0.000
<i>t</i> 值		-0.308	-4.467		
<i>P</i> 值		0.758	0.000		

1) 视觉模拟量表。

表 4 2 组急性踝关节扭伤患者的 Kofoed 踝关节评分

组别	样本量/例	Kofoed 踝关节评分/($\bar{x} \pm s$, 分)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗结束后		
联合治疗组	40	50.18 ± 5.49	89.95 ± 1.74	-40.124	0.000
软膏贴敷组	40	50.23 ± 5.26	82.18 ± 1.88	-37.709	0.000
<i>t</i> 值		-0.042	19.205		
<i>P</i> 值		0.967	0.000		

3.5 综合疗效 治疗结束后,联合治疗组的综合疗效优于软膏贴敷组($Z = -2.100, P = 0.036$),见表 5。

表 5 2 组急性踝关节扭伤患者的综合疗效

组别	样本量/例	综合疗效/例			
		优	良	及格	差
联合治疗组	40	15	18	6	1
软膏贴敷组	40	9	16	11	4
合计	80	24	34	17	5

3.6 并发症发生情况 2 组患者均未出现药物过敏反应;联合治疗组 2 例遗留踝关节轻微疼痛,软膏贴敷组 7 例遗留踝关节轻微疼痛,因不影响日常生活,均未给予特殊处理。2 组并发症发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.003, P = 0.157$)。

4 讨论

AAS 属中医学“伤筋病”的范畴,其病机为血瘀气滞、脉络不通。创伤伤及皮肉后,气血壅滞脉络,经气不利,血络不行,故见“气伤痛,形伤肿”。踝关节扭伤后,脉络破损,血离经而成瘀,故治宜活血化瘀、行气止痛^[9],外用郑氏新伤软膏贴敷。新伤之初,多为实证,故方中以大黄活血化瘀,以祛壅塞;冰片、薄荷脑、樟脑辛香走窜,能除瘀滞而止痛;木芙蓉叶活血消肿;血竭和血止痛;延胡索行血中之气,赤芍散瘀、柔筋止痛,大血藤活血通脉,三药合用破中有补;黄柏清热,止血;白芷具有消肿排脓、止痛的作用,此处用之,意在消肿;止痛当以行气为先,故以川木香行气止痛,以羌活、独活祛风和营止痛。诸药合用,共奏破瘀通络、止血定痛的功效。

郑氏新伤软膏将传统中药制作成牙膏一样的软膏,使用时只需将药膏挤出均匀涂抹于不同型号的泡

沫帖上即可,这样可以避免传统中药粉末外敷需用水调和,患者难以掌握稠稀度的问题,在使用上更加方便。同时,传统中药外敷时会出现药酒成分挥发之后药物成块状散落的情况,而新伤药膏配合泡沫帖贴敷具有透气好、贴合紧密不易脱落的优点^[10]。郑氏新伤软膏采用的是经皮给药方式,与其他给药方式相比,经皮给药能避免口服给药可能发生的肝首过效应、胃肠灭活效应等^[11],从而提高药物的利用率;还可以通过恒定速率持续释放药物,以延长药物有效作用时间,减少给药频率,维持最佳血药浓度,避免出现与血浆峰浓度相关的不良反应^[12-13]。药物透过皮肤吸收进入体循环主要经过 2 种途径:第 1,透过角质层和表皮进入真皮,扩散进入毛细血管,转移至体循环;第 2,通过汗腺、毛囊和皮脂腺等附属器官吸收。皮肤角质层是影响药物经皮吸收的天然屏障,同时皮肤的温度、厚度、代谢、水合作用、附属器、病变或损伤情况等都是影响药物经皮吸收的因素^[14]。因此,传统经皮给药只有小部分小分子药物可以穿过皮肤进入体循环,大部分尤其大分子药物很难快速、足量地穿过皮肤角质层^[15]。为了增加皮肤对药物的吸收,目前临床上采用的经皮给药技术主要有电穿孔技术、超声促渗技术、激光促渗技术、化学促渗剂、离子导入技术等。但是,这些方法多存在创伤大、效果不理想、易感染的弊端。故临床上我们采用纳米微针透皮技术联合郑氏新伤软膏贴敷治疗 AAS,并取得了满意的疗效。

微针是一种新型的经皮给药方式,具有安全有效、无痛等优点,在经皮给药领域中具有广泛的应用

前景^[16]。本研究中,采用新型纳米针敲击踝关节周围肿胀区作为经皮给药的辅助手段。此针由纯度为 99.999 9% 的单晶硅经微纳米计算机雕刻而成,其表面是一系列点阵阵列,每一个凸点(针尖)的直径小于 80 nm,只有头发丝直径的千分之一,其高度为几十到几百微米,针头远小于传统梅花针,称之为“纳米微针”。根据微针的高度和基座大小,分为不同型号,本研究选用的是 3D30W-M 型微针,产品规格为针高 80~100 μm、针尖直径小于 80 nm、基座面积 3 mm×3 mm。根据国外文献报道^[17-19],纳米微针作为透皮给药技术多应用在医学美容领域,如黄褐斑、白癜风等疾病的治疗^[20-21]。虽然其提高药物吸收率的作用已得到广泛认可,但是纳米微针透皮技术在创伤骨科领域的应用尚未有相关报道。多数研究认为纳米微针透皮技术不伤害真皮层,仅在角质层上打开通道^[22],能促进药物吸收,分子量为 1 984 200 u 以下的药物成分均可以有效导入^[23-25]。研究表明^[26],长度为 1500 μm 的微针对正常皮肤的疼痛刺激仅为直径 0.26 mm 的微量注射针头的 35%。与传统毫针、梅花针及其他微针相比,本研究选用的纳米微针更细、更短,使用后皮肤无出血、无痛感,患者乐于接受。同时微针由单晶硅材料制成,硬度高于钢,不会出现断针情况,损伤小,安全性高^[27]。张亮^[28]的实验研究表明,新型纳米微针(与本研究使用微针相同)较传统微针,具有损伤小、无痛、无出血、感染风险低、携带方便等优点。将纳米微针透皮技术与传统中药相结合,可以促进中药有效成分的吸收。作为传统外用药物吸收通道的汗腺、毛囊和皮脂腺等附属器官仅占皮肤总表面积的 0.1%^[29],因此药物吸收的通道数量远远不够。纳米微针透皮技术可以短时间内在局部皮肤形成大量微小的通道,为药物有效成分的吸收建立直接的足够数量的高速通道,大大提高了药物的利用率^[30]。

本研究结果显示,纳米微针透皮技术联合郑氏新伤膏贴敷治疗 AAS,能缓解疼痛、减轻肿胀和改善关节功能,其疗效优于单纯郑氏新伤膏贴敷治疗,但两者安全性相当。本研究样本量有限,今后需进一步进行大样本、多中心、高质量的临床随机对照试验。

参考文献

[1] HUBBARD-TURNER T, WIKSTROM E A, GUDERIAN S, et al. An acute lateral ankle sprain significantly decreases

physical activity across the lifespan[J]. J Sports Sci Med, 2015, 14(3):556-561.

- [2] LIU X F, FANG Y, CAO Z H, et al. Repair of acute injuries of the lateral ligament complex of the ankle by suture anchors[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11):21796-21801.
- [3] 向澍,顾健华. 青鹏软膏膏摩法治疗陈旧性踝关节扭伤的临床研究[J]. 中医正骨, 2017, 29(8):33-35.
- [4] 马昕,陈世益. 运动员急性踝关节外侧副韧带损伤[J]. 中国运动医学杂志, 1999, 18(1):62-64.
- [5] 王和鸣,黄桂成. 中医骨伤科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:314.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:198-199.
- [7] 周霖,孙凯,陈彦,等. 伤柏膏治疗急性踝关节外侧副韧带损伤患者疼痛的临床效果[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(3):398-401.
- [8] KOFOED H, SØRENSEN T S. Ankle arthroplasty for rheumatoid arthritis and osteoarthritis: prospective long-term study of cemented replacements[J]. J Bone Joint Surg Br, 1998, 80(2):328-332.
- [9] 龚志兵,庄至坤,张焕堂,等. 骨散外敷治疗急性踝关节扭伤气滞血瘀证的临床研究[J]. 中医正骨, 2018, 30(12):13-17.
- [10] 李元贞,郑永浩,胡翔. 消定膏外敷联合 RICE 基础疗法治疗急性踝关节扭伤 37 例临床观察[J]. 甘肃中医药大学学报, 2018, 35(2):58-62.
- [11] 张泰. 芳香性中药成分透皮吸收促进作用的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6):2589-2592.
- [12] 白毅,杜丽娜,冯雪,等. 天然药物经皮给药系统研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(16):1377-1381.
- [13] MÜNCH S, WOHLRAB J, NEUBERT R H H. Dermal and transdermal delivery of pharmaceutically relevant macromolecules[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2017, 119:235-342.
- [14] 薛冰心,吴纯洁. 影响药物经皮吸收的客观因素[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(16):2479-2483.
- [15] 张朵朵,吴艳丽,鞠大宏,等. 微针在经皮给药领域中的应用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8):2559-2562.
- [16] RZHEVSKIY A S, SINGH T R R, DONNELLY R F, et al. Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues[J]. J Control Release, 2018, 270:184-202.
- [17] CHEN J, QIU Y, ZHANG S, et al. Dissolving microneedle-based intradermal delivery of interferon-α-2b[J]. Drug

- Dev Ind Pharm, 2016, 42(6): 890 – 896.
- [18] REJINOLD N S, SHIN J H, SEOK H Y, et al. Biomedical applications of microneedles in the rapapeutics: recent advancements and implications in drug delivery [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2016, 13(1): 109 – 131.
- [19] NALWA H S. A special issue on reviews in nanomedicine, drug delivery and vaccine development [J]. J Biomed Nanotechnol, 2014, 10(9): 1635 – 1640.
- [20] 林明慧. 糠酸莫米松乳膏联合纳晶纳米微针导入对白癜风患者复色情况的影响 [J]. 实用医技杂志, 2020, 27(8): 1064 – 1065.
- [21] 李彩霞, 李伟, 李聪颖, 等. 纳米微针对皮肤表面麻醉药膏的透皮吸收的影响 [J]. 中国医疗美容, 2020, 10(11): 66 – 68.
- [22] HENRY S, MCALLISTER D V, ALLEN M G, et al. Micro-fabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery [J]. J Pharm Sci, 1998, 87(8): 922 – 925.
- [23] DENG Y, CHEN J, ZHAO Y, et al. Transdermal delivery of siRNA through microneedle array [J]. Sci Rep, 2016, 6: 21 – 22.
- [24] CAFFAREL – SALVADOR E, DONNELLY R F. Transdermal drug delivery mediated by microneedle arrays: innovations and barriers to success [J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(9): 1105 – 1117.
- [25] 尹璐, 王恩波, 富彦财, 等. 纳晶微针的促渗透作用及安全性实验研究 [J]. 临床军医杂志, 2015, 43(4): 339 – 341.
- [26] CAULMAN S A, ANSTEY A, CATELEY C, et al. Microneedle mediated delivery of nanoparticles into human skin [J]. Int J Pharm, 2009, 366(1/2): 190 – 200.
- [27] 陶艳玲, 苗颖颖, 吴婷妍, 等. 纳米微针对人皮肤屏障功能及红斑的影响 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(1): 11 – 15.
- [28] 张亮. 新型纳米微针与传统微针对双氯芬酸钠凝胶体外透皮实验的效果对比研究 [D]. 成都: 成都体育学院, 2019.
- [29] BÖHME K, LIKAR R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double – blind, placebocontrolled study [J]. Pain Clin, 2003, 15(2): 193 – 202.
- [30] 张瑞雪, 张庆瑞, 戴逸楠, 等. 纳米晶片促进药物经皮渗透作用的研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 2017, 46(4): 247 – 250.
- (收稿日期: 2020 – 09 – 26 本文编辑: 时红磊)

(上接第 19 页)

- [11] 万永鲜, 阳运康, 卓乃强, 等. 骨科内固定物取出困难的常见原因及应对策略 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(11): 1229 – 1230.
- [12] HANSON B, VAN DER WERKEN C, STENGEL D. Surgeons' beliefs and perceptions about removal of orthopaedic implants [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2008, 9: 73.
- [13] 孙宁, 张权, 朱仕文. 四肢骨折术后内固定螺钉取出困难的危险因素分析 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2016, 48(2): 373 – 376.
- [14] ILCHMANN T, PARSCH K. Complications at screw removal in slipped capital femoral epiphysis treated by cannulated titanium screws [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2006, 126(6): 359 – 363.
- [15] 张辉, 许亚军, 陈政, 等. 3.5 mm 螺钉系统取出困难的相关因素分析 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(7): 774 – 775.
- [16] 吴佳俊, 朱越. 锁定加压钢板及锁定螺钉取出困难相关因素分析 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2013, 7(24): 11858 – 11860.
- [17] 谢庆云, 张波, 魏萌, 等. Acutrak 空心无头加压螺钉治疗腕舟骨骨折早期疗效分析 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2013, 28(1): 37 – 39.
- [18] 周利强, 晏葵, 陈娟, 等. 两种经皮螺钉内固定微创手术治疗踝关节骨折的疗效对比 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2017, 14(2): 57 – 59.
- [19] 马仲锋, 齐明, 黄雷. 全螺纹加压无头中空螺钉内固定治疗 Mason II 型桡骨头骨折 [J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(12): 1125 – 1128.
- [20] MAEHARA T, MORITANI S, IKUMA H, et al. Difficulties in removal of the titanium locking plate in Japan [J]. Injury, 2013, 44(8): 1122 – 1126.
- [21] 刘畅, 李增炎, 侯志勇, 等. 正常踝关节不同位置时应力分布的实验研究 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(27): 41 – 43.
- [22] TAKEBE K, NAKAGAWA A, MINAMI H, et al. Role of the fibula in weight-bearing [J]. Clin Orthop Relat Res, 1984(184): 289 – 292.
- [23] 李晨, 顾玉荣, 骆浩峰, 等. 滑丝螺钉取出困难相关因素分析及处理比较 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(8): 69 – 71.
- (收稿日期: 2020 – 10 – 14 本文编辑: 李晓乐)