

皮脂膜修复贴敷料在皮肤修复中的研究分析

徐国防¹ 赵 岳¹ 刘 平¹ 牛志强^{2▲}

1. 郑州人民医院药学部, 河南郑州 450003; 2. 河南省安阳市肿瘤医院, 河南安阳 455000

[摘要] 目的 评价皮脂膜修复贴敷料在皮肤损伤修复中的疗效及安全性。方法 将 120 例符合入组条件的患者随机分为试验组(皮脂膜修复贴敷料组)和对照组(透明质酸修护贴敷料组), 观察和评价两组患者的不良反应及疗效。结果 受试者治疗 20d 后, 试验组有效率为 91.67%, 对照组有效率为 85.00%, 组间比较差异无统计学意义($P=0.057 > 0.05$)。试验组与对照组不良事件发生率均为 0, 各项生命体征的差异无统计学意义。结论 皮脂膜修复贴敷料和透明质酸修护贴敷料在皮肤损伤修复治疗中一样安全、有效。

[关键词] 羧甲基壳聚糖; 海藻糖; 透明质酸; 激光; 皮脂膜修复贴敷料; 皮肤屏障

[中图分类号] R318.08

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-0616 (2016)03-17-04

Research analysis of sebum membrane repair dressing in skin repair

XU Guofang¹ ZHAO Yue¹ LIU Ping¹ NIU Zhiqiang²

1. Department of Pharmacy, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. Anyang Tumor Hospital, Anyang 455000, China

[Abstract] Objective To evaluate the curative effect and safety of sebum membrane repair dressing in skin repair.

Methods 120 patients meeting the inclusion criteria were selected and randomly divided into the experiment group (sebum membrane repair dressing group) and the control group (hyaluronic acid repair dressing group). Adverse reactions and curative effects of patients in two groups were observed and evaluated. Results At 20 days after treatment, the effective rates of the experiment group and the control group were 91.67% and 85.00% respectively. Difference in two groups had no statistical significance ($P=0.057 > 0.05$). The incidence rates of adverse events of the two groups were both zero. And differences in all vital signs were no statistically significant. Conclusion Sebum membrane repair dressing and hyaluronic acid repair dressing in repair treatment of skin injuries are equally safe and effective.

[Key words] Carboxymethyl chitosan; Rehalose; Hyaluronic acid; Laser; Sebum membrane repair dressing; Skin barrier

皮肤作为人体最大的器官,是保护人体不受外部环境侵害的重要屏障,当皮肤因损伤或疾病原因而缺损时,常常造成皮肤感染,体液流失,早期有效的封闭创面可以减少上述并发症的发生^[1]。因此,为了重建或修复皮肤屏障,性能优良的创面敷料可以暂时替代皮肤的部分功能,保护伤口,减少感染,提供一个有利于创面愈合的环境^[2]。透明质酸是重要的创伤愈合细胞外基质,具有保湿和抗炎作用,可以调控胶原合成,促进创伤愈合^[3]。皮脂膜修复贴的主要成分是羧甲基壳聚糖和海藻糖。羧甲基壳聚糖一种水溶性壳聚糖衍生物,是一种两性聚电解质。羧甲基壳聚糖具有良好的生物相容性、降解性,有止血、促愈合的作用,无毒副作用^[4]。海藻糖是一种稳定的非还原性双糖,由两个吡喃环葡萄糖分子与 1,1-糖苷键连结而成。由于海藻糖是由特殊双糖分子构成的非还原性糖,性质非常稳定,能够在

高温、高寒、干燥失水等恶劣的条件下在细胞表面形成特殊的保护膜,有效的保护生物分子结构不被破坏,从而维持生命体的生命过程和生物特征。由于海藻糖的上述特性,近年来海藻糖已经广泛的应用在生物制剂、医药、食品、化妆品等领域^[5]。本研究以透明质酸敷料为对照,通过多中心临床试验评价皮脂膜修复贴在皮损修复中的作用及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机、开放、阳性平行对照试验设计。按照中心分层随机法产生随机数码表,随机分配受试者入试验组和对照组。本临床试验获得了郑州人民医院和河南中医学院第一附属医院药物临床试验伦理委员会的批准。

1.2 临床病例选择

选择 2015 年 8 月 1 日~10 月 15 日到我院

▲通讯作者

整形美容科和河南中医学院第一附属医院皮肤科就诊的患者,按照临床验证方案要求,筛选合适的病例作为受试者,两家试验单位确诊的受试者共计120例,签署知情同意书,采用随机、平行对照试验设计,按中心分层区组随机法,借助SAS统计分析系统,给定种子数,产生随机数码表,随机分配患者进入试验组与对照组,试验组60例,对照组60例。试验组男4例,女56例;年龄18~44岁,平均 (28.6 ± 6.3) 岁;病程0.5~180d,平均 (23.68 ± 39.25) d;身高154~176cm,平均 (163.85 ± 3.71) cm;体重45~75kg,平均 (54.79 ± 7.11) kg。对照组男1例,女59例;年龄18~52岁,平均 (27.7 ± 7.0) 岁;病程0.1~730d,平均 (25.62 ± 94.11) d;身高155~177cm,平均 (163.77 ± 4.07) cm;体重38~75kg,平均 (53.82 ± 6.85) kg。两组性别、年龄、病程、身高、体重、过敏史及治疗前生命体征等经统计学处理,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 入选标准与排除标准

1.3.1 入选标准 (1)年龄18~60岁,男女不限。(2)进行面部激光、果酸换肤、微整形等微创术的患者以及敏感性皮肤、皮炎患者。具体皮损的表现如下:(a)水肿:超脉冲二氧化碳点阵激光及果酸活肤术后皮肤的正常应激反应,一般表现为轻度,术后立即表现为皮肤红肿;(b)渗出:超脉冲二氧化碳点阵激光术后皮肤的正常应激反应,一般为浆液性,量少,结痂迅速;(c)红斑:超脉冲二氧化碳点阵激光及果酸活肤术后可能出现长期红斑,表现为治疗区域及周边出现红色斑块;(d)干燥脱屑:敏感性皮肤及接触性皮炎可出现皮肤不同程度地干燥脱屑;(e)刺痛:敏感性皮肤及接触性皮炎皮肤可出现不同程度的刺痛感;(f)瘙痒:寻常接触性皮炎均可以引起不同程度地瘙痒,主要为皮肤源性瘙痒,由于皮肤的干燥、炎症及损伤引起;(g)色素沉着:皮肤表皮损伤后可能出现局部色素加重。(3)3个月内未参加过临床试验。(4)签署知情同意书者。

1.3.2 排除标准 (1)对本类产品过敏者(询问病史)。(2)皮损部位出现严重感染,有其他严重的合并症及全身感染者。(3)哺乳妊娠或正准备妊娠的妇女。(4)神志不清者,或者患有精神性疾病、不能明确表达者。(5)凝血机制不全者,如血友病、血小板减少症。(6)研究者认为不宜入组者。

1.3.3 中止试验标准 (1)试验中发现临床试验方案有重大失误,或者临床试验方案在实施中发生

严重偏差,难以评价疗效,应终止试验。(2)试验中发现疗效较差,或发生严重不良事件,不具备临床价值,应中止试验。

1.4 试验器械及治疗方法

1.4.1 试验组 天津嘉氏堂科技有限公司研制的皮脂膜修复贴敷料(规格型号:5片/盒)。

1.4.2 对照组 南京天纵易康生物科技有限公司生产的透明质酸敷料[苏食药监械(准)字2014第2640442号]。

1.4.3 治疗方法 (1)基础处理:清洁皮损部位。(2)分组用法:试验组经基础处理后,使用皮脂膜修复贴敷料,第1~10天,每天使用1次,第10~20天,隔天使用1次,每次贴敷时间均为20min;对照组清洁皮损部位后,使用透明质酸修护贴敷料,第1~10天,每天使用1次,第10~20天,隔天使用1次,每次贴敷时间均为20min。疗程均为20d。

1.5 观察指标

参照面部敏感皮炎标准进行症状评分:瘙痒、红斑、水肿、渗出、干燥脱屑、刺痛、色素沉着分别按无、轻、中、重计为0~3分。

1.6 有效性总体评价标准^[6]

根据治疗前后症状、体征积分,参考《中药新药临床研究指导原则》,按以下标准进行疗效评价:(1)痊愈:症状、体征积分减少 $\geq 95\%$ 。(2)显效:症状、体征积分减少 $\geq 70\%$, $< 95\%$ 。(3)有效:症状、体征积分减少 $\geq 30\%$, $< 70\%$ 。(4)无效:症状、体征减少不足30%。(5)痊愈+显效+有效的例数计算总有效率。

注:计算公式为:(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。

1.7 安全性评价标准及评价

在正常使用条件下,通过受试者的临床应用,判定有无不良事件的发生,并根据不良事件的程度,以及生命体征检查有无异常,对产品的安全性进行评价。(1)Ⅰ级:安全,无任何不良事件,生命体征检查无异常。(2)Ⅱ级:比较安全,有轻度不良事件,不需做任何处理可继续治疗,生命体征检查无异常。(3)Ⅲ级:有安全性问题,有中等程度的不良事件,做处理后可继续治疗或生命体征检查有轻度异常。(4)Ⅳ级:因严重不良事件中止试验,或生命体征检查明显异常。

分别计算试验组与对照组的不良反应发生率,并进行 χ^2 检验,取 $\alpha=0.05$ 水平, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表4 两组疗效比较[n(%)]

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	Z	P
试验组	60	21 (35.00)	16 (26.67)	18 (30.00)	5 (8.33)	-1.900	0.057
对照组	60	13 (21.67)	9 (15.00)	23 (38.33)	9 (15.00)		

表5 两组生命体征治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s$, n=60)

组别	观察指标	治疗10d			治疗20d		
		数值	t	P	数值	t	P
试验组	体温 ($^{\circ}\text{C}$)	36.642 $\pm$ 0.317	0.251	0.802	36.603 $\pm$ 0.320	-0.119	0.905
对照组		36.627 $\pm$ 0.336			36.610 $\pm$ 0.290		
试验组	脉搏 (次/min)	76.23 $\pm$ 6.471	-1.503	0.135	77.85 $\pm$ 6.969	0.254	0.800
对照组		78.08 $\pm$ 6.999			77.53 $\pm$ 6.668		
试验组	呼吸 (次/min)	16.27 $\pm$ 2.276	-0.709	0.48	16.30 $\pm$ 2.499	-0.309	0.758
对照组		16.58 $\pm$ 2.606			16.43 $\pm$ 2.220		
试验组	收缩压 (mm Hg)	113.42 $\pm$ 8.056	0.976	0.331	112.67 $\pm$ 6.207	0.707	0.481
对照组		112.05 $\pm$ 7.271			111.87 $\pm$ 6.185		
试验组	舒张压 (mm Hg)	76.93 $\pm$ 6.222	-0.577	0.565	77.22 $\pm$ 6.592	-0.051	0.959
对照组		77.67 $\pm$ 7.633			77.28 $\pm$ 7.671		

1.8 统计学方法

统计分析使用 SPSS19.0 统计软件, (1) 描述性统计: 定量资料采用均数、标准差、中位数、最大值和最小值; 定性资料采用实际频数和相对数。 (2) 同质性分析: 两组受试者的年龄等指标进行统计学分析, 具体方法用 χ^2 和 t 检验。 (3) 有效性分析: 对有效性观察指标, 根据资料的特点分别选用 Mann-Whitney U 秩和检验或 χ^2 检验。 (4) 所有假设检验统一使用双侧检验, 并给出检验统计量及其对应的 P 值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后积分比较

本研究共完成合格病例 120 例, 试验组 60 例, 对照组 60 例。所有参加临床验证的受试者均知情同意并签署知情同意书。两组来源分布、病程、过敏史、性别、年龄、身高、体重, 经 χ^2 和 t 检验分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组受试者治疗前症状、体征积分, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组受试者治疗后 10d 症状、体征积分, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组受试者治疗后 20d 症状、体征积分, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1~3。

2.2 两组疗效比较

治疗后有效率, 经 Mann-Whitney U 秩和检验, 统计量 $Z = -1.900$, $P > 0.05$, 说明两组疗效判定, 差异无统计学意义。

表1 两组治疗前症状、体征积分情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	积分	t	P
试验组	60	5.57 $\pm$ 2.317	1.104	0.272
对照组	60	5.13 $\pm$ 1.970		

表2 两组治疗后10d症状、体征积分情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	积分	t	P
试验组	60	2.82 $\pm$ 2.296	0.000	1.00
对照组	60	2.82 $\pm$ 1.970		

表3 两组治疗后20d症状、体征积分情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	积分	t	P
试验组	60	1.82 $\pm$ 2.332	-0.634	0.527
对照组	60	2.07 $\pm$ 1.973		

疾病疗效分析显示: 试验组临床显愈率 (治愈 + 显效) 达到 61.67%; 对照组临床显愈率 (治愈 + 显效) 达到 36.67%; 两者比较差异无统计学意义。说明试验组改善面部激光、果酸换肤、微整形等微创术后的皮肤以及敏感性皮肤、皮炎等原因造成的受损皮肤屏障修复和护理情况与对照组相当, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.3 两组受试者安全性评价

两组在治疗过程中, 均无不良反应发生, 安全性评价为 I 级。两组治疗 10d、治疗 20d 生命体征

方面,经 t 检验分析,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

3 讨论

随着激光在皮肤美容及治疗领域应用越来越广泛,皮肤作为人体免疫系统中的第一道生理屏障,是最直接与外界接触的器官,当皮肤屏障因激光照射受到不同程度的破坏,导致水分流失,红斑、疼痛、皮肤干燥及油脂分泌增加、皱纹及纹理增多,色素沉着时,及时有效的使用创面修复敷料可以加速创面的愈合。现代医用敷料具有加速创面愈合,降低感染,提高创面愈合质量,减轻患者痛苦,避免创面粘连等优点^[7]。透明质酸是一种大分子酸性黏多糖,广泛分布于人和动物的结缔组织内,具有生物可吸附性、生物相容性、黏稠性及保水性等重要特性,并且可以通过对巨噬细胞增殖的抑制以及细胞因子的释放,来达到降低伤口炎症反应的作用^[8]。透明质酸作为皮肤的支架材料,可以调节表皮角质形成细胞,同时抑制胶原过度增生而导致的瘢痕,从而促进创面愈合^[9]。透明质酸分子中的羟基、羧基及其他极性基团能与水分子形成氢键而结合大量水分,同时透明质酸具有良好的成膜性,可以在皮肤表面形成一层均匀的薄膜,减少皮肤表面水分的蒸发,正因为其高度的吸水性和良好的成膜性,因而能为皮肤提供一个良好的保湿环境^[10]。徐良恒^[11]构建的激光术后真皮浅层损伤、皮肤屏障破坏的小鼠动物模型证实,透明质酸敷料可以对皮肤屏障修复起促进作用。壳聚糖是甲壳素的重要衍生物,广泛存在于虾、蟹等甲壳中,具有无毒、无抗原性、抗氧化性、生物相容性、生物降解性等优点^[12]。羧甲基壳聚糖,作为壳聚糖的衍生物,不仅具有壳聚糖易溶于水,具有良好吸收、保湿、调理、抑菌的功能,而且相较于壳聚糖,具有更高的细胞相容性^[13]。陈凌云^[14]的研究表明,羧甲基壳聚糖与透明质酸具有十分相似的分子结构,并且吸湿、保湿能力强于透明质酸。海藻糖作为一种天然的糖类,广泛分布于自然界的动植物和微生物中。海藻糖具有抗氧化、保湿、促生长的作用^[15]。海藻糖的保湿作用在于糖分子的羧基、羟基等极性基团可与水分子形成氢键而结合大量水分,同时作为皮肤的胞外胶状基质,为皮肤提供水分,而且海藻糖具有良好的成膜性,可以减少皮肤表面水分蒸发。海藻糖的促生长作用可能是由于其对角质细胞上受体的亲和性或者对表皮生长因子的激活作用。羧甲基壳聚糖与海藻糖合用,具有保湿、促进伤口愈合、恢复皮肤屏障的重要作用。本研究的结果表明,皮脂膜修复贴组修复皮脂膜的总有效率

不低于透明质酸贴对照组,两组有效率差异无统计学意义。两组不良事件发生率,经 t 检验分析,差异无统计学意义。综上所述,皮脂膜修复贴敷料和透明质酸修护贴敷料在皮肤损伤修复治疗中一样安全、可靠、有效,值得在临床上广泛应用。

[参考文献]

- [1] 黄治林. 明胶/壳聚糖创伤敷料的生物安全性评价[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(16): 1506-1509.
- [2] Mendez-Samperio P. Recent advances in the field of antimicrobial peptides in inflammatory diseases[J]. Adv Biomed Res, 2013, 2: 50.
- [3] Prosdociimi M, Bevilacqua C. Exogenous hyaluronic acid and wound healing: an updated vision[J]. Panminerva Med, 2012, 54(2): 129-135.
- [4] 郑立. 羧甲基壳聚糖膜对皮肤成纤维细胞相容性研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 2003, 30(2): 314-320.
- [5] 彭亚峰. 海藻糖的特性及其应用[J]. 中国食品添加剂, 2009(1): 65-69.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1997: 96-98.
- [7] 何玲. 甲壳素/壳聚糖生物抗菌敷料在皮肤组织工程中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(38): 149-152.
- [8] 刘静. 透明质酸在皮肤组织工程中的应用研究[J]. 科技信息, 2010(32): 352-353.
- [9] Reiting S, Lepperding G. Hyaluronan, a ready choice to fuel regeneration: a mini-review[J]. Gerontology, 2013, 59(1): 71-76.
- [10] Voigt J, Driver VR. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Wound Repair Regen, 2012, 20(3): 317-331.
- [11] 徐良恒. 透明质酸对BALB/c小鼠激光损伤后皮肤屏障功能修复的研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(5): 345-348.
- [12] 余珍. 壳聚糖医用敷料的研究进展[J]. 健康研究, 2012, 32(4): 298-301.
- [13] 郑立. 羧甲基壳聚糖膜对皮肤成纤维细胞相容性研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 2003, 30(2): 314-320.
- [14] 陈凌云. 羧甲基壳聚糖的取代度及保湿性[J]. 应用化学, 2001, 18(1): 5-8.
- [15] 任舒文. 海洋生物活性提取物在化妆品中的应用[J]. 中国海洋药物杂志, 2007, 26(2): 47-51.

(收稿日期: 2015-10-22)