

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.20.029

重组人碱性成纤维细胞生长因子外用联合氯己定湿敷 治疗复发性唇疱疹临床研究*

周丽静,戴东晓,石亚红

(河北省石家庄市第二医院口腔科,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨重组人碱性成纤维细胞生长因子(rh-bFGF)外用联合氯己定湿敷治疗复发性唇疱疹的临床疗效。方法 选取医院2019年1月至2020年3月收治的复发性唇疱疹患者100例,随机分为观察组和对照组,各50例。两组患者均在清创后给予氯己定溶液湿敷,观察组患者在湿敷后外用rh-bFGF治疗。两组均连续治疗1周。结果 观察组总有效率为92.00%,显著高于对照组的76.00% ($P < 0.05$);观察组患者疱疹停止出现时间、创面愈合时间、疼痛消失时间、结痂脱落时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者治疗后的转化生长因子- β_1 、血管内皮生长因子、bFGF水平均显著高于对照组,C反应蛋白、白细胞介素1 β 、降钙素原水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(14.00%比8.00%, $P > 0.05$)。结论 rh-bFGF外用联合氯己定湿敷治疗复发性唇疱疹,可缩短创面愈合时间,降低炎症反应水平,升高各生长因子水平,有助于新生血管的形成和肉芽生长。

关键词:复发性唇疱疹;氯己定;重组人碱性成纤维细胞生长因子;创面愈合;炎症因子;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)20-0102-03

Clinical Study of Recombinant Human Basic Fibroblast Growth Factor for External Use Combined with Chlorhexidine Solution Wet Compress in the Treatment of Patients with Recurrent Herpes Labialis

ZHOU Lijing, DAI Dongxiao, SHI Yahong

(Department of Stomatology, Shijiazhuang No. 2 Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of recombinant human basic fibroblast growth factor(rh-bFGF) for external use combined with chlorhexidine solution wet compress in the treatment of patients with recurrent herpes labialis. **Methods** A total of 100 patients with recurrent herpes labialis admitted to our hospital from January 2019 to March 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 50 cases in each group. The patients in the two groups were given chlorhexidine solution wet compress after debridement, and the patients in the observation group were treated with rh-bFGF after wet compress. Both groups were continuously treated for one week. **Results** The total effective rate of the observation group was 92.00%, which was significantly higher than 76.00% of the control group ($P < 0.05$). The time of herpes cessation, wound healing, pain disappearance and scab shedding in the observation group were significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of transforming growth factor- β_1 , vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor(bFGF) in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-1 β (IL-1 β) and procalcitonin (PCT) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (14.00% vs. 8.00%, $P > 0.05$). **Conclusion** rh-bFGF combined with chlorhexidine solution wet compress in the treatment of recurrent herpes labialis can shorten the wound healing time, reduce the level of inflammatory reaction, increase the level of various growth factors, and contribute to the formation of neovascularization and granulation growth.

Key words: recurrent herpes labialis; chlorhexidine solution; recombinant human basic fibroblast growth factor; wound healing; growth factor; inflammatory factor; clinical efficacy

唇疱疹是由单纯疱疹病毒引起的一种急性疱疹性皮肤病,多出现在口唇、鼻孔及面颊处,表现为疱疹处的红斑及水疱,并出现溃疡性病变,还会引起一系列继发性感染,引发机体炎症反应^[1-2]。复发性唇疱疹为原发性疱疹感染愈合后再次复发感染引起,为最常见的为单纯疱疹类型,严重影响患者的生活质量^[3-4]。目前以局部治疗为主,通过清创并给予相应的杀菌消毒剂局部处

理^[5-6]。氯己定属阳离子表面活性剂,具有较强广谱抑菌、杀菌作用,目前临床用其治疗复发性唇疱疹,但仅有杀菌消毒作用,对于唇疱疹溃疡创面的愈合并无明显促进作用。重组人碱性成纤维细胞生长因子(rh-bFGF)属多功能细胞生长因子,可用于各种溃疡创面的治疗^[7]。本研究中探讨了rh-bFGF外用联合氯己定溶液湿敷局部治疗复发性唇疱疹的临床疗效。现报道如下。

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20190155]。

第一作者:周丽静,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为口腔黏膜病的治疗,(电子信箱)zlj18032237093@163.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄 18~65 岁;经检查确诊,均有唇疱疹病史;对本研究拟用药物不过敏;自愿参与本研究。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》中伦理学要求。

排除标准:并发其他溃疡性疾病或炎性疾病;精神状态异常、认知功能障碍,不能配合治疗;基础资料、临床资料缺失或不完整;中途自愿退出本研究或因其他原因终止治疗。

病例选择与分组:选取医院 2019 年 1 月至 2020 年 3 月收治的复发性唇疱疹患者 100 例,随机分为观察组和对照组,各 50 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 50$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 50$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	基础疾病(例)		
				高血压	高血脂症	糖尿病
观察组	27/23	39.98 ± 11.82	22.91 ± 2.98	6	7	5
对照组	24/26	41.23 ± 12.67	22.56 ± 2.75	4	5	8
χ^2/t 值	0.360	0.510	0.610	1.398		
P 值	0.548	0.611	0.543	0.497		

1.2 方法

两组患者于清理唇疱疹创面后,将适量醋酸氯己定溶液(北京麦迪海药业有限责任公司,国药准字 H11022189,规格为 0.02%)倒在无菌纱布上湿敷创面,每次 3~5 min,每日 3 次。观察组患者在湿敷后加用外用重组人碱性成纤维细胞生长因子(南海朗肽制药有限公司,国药准字 S20040052,规格为每支 4 000 IU)100~150 IU/cm² 涂抹创面,每日 3 次。两组均连续治疗 1 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:观察并记录患者的唇疱疹愈合指标,包括疱疹停止出现时间、创面愈合时间、疼痛消失时间、结痂脱落时间。分别于治疗前后采集患者空腹静脉血各约 3 mL,置含依地酸二钠抗凝管,5 000 r/min 离心 10 min,分离,得血清,采用 ELX800 型多功能酶标仪(美国 Bio-Tek 公司)、以酶联免疫吸附法检测患者血清的生长因子水平,包括转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和炎症因子水平,包括 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、降钙素原(PCT)。检测试剂盒购于上海美康生物科技有限公司,严格按仪器操作规程及试剂盒说明书操作。

疗效判定^[8]:显效,溃疡创面完全愈合,疱疹停止出现,无疼痛感,随访 1 个月后未复发;有效,溃疡创面愈合效果良好,并开始结痂,疼痛显著减轻,随访 1 个月后

复发 1 次;无效,未取得显效或有效,且治疗后多次复发。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 50$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 50$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	26(52.00)	20(40.00)	4(8.00)	46(92.00)
对照组	21(42.00)	17(34.00)	12(24.00)	38(76.00)
χ^2 值				4.762
P 值				0.029

表 3 两组患者创面愈合指标比较($\bar{X} \pm s$,d, $n = 50$)

Tab. 3 Comparison of wound healing indexes between the two groups($\bar{X} \pm s$,d, $n = 50$)

组别	疱疹停止出现时间	创面愈合时间	疼痛消失时间	结痂脱落时间
观察组	3.62 ± 1.57	4.67 ± 1.89	5.56 ± 1.94	7.52 ± 2.04
对照组	4.72 ± 1.72	5.91 ± 2.06	6.55 ± 1.98	8.49 ± 2.12
t 值	3.340	3.136	2.525	2.331
P 值	0.001	0.002	0.013	0.022

表 4 两组患者生长因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

Tab. 4 Comparison of growth factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	TGF- β_1 (ng/L)		VEGF(μ g/L)		bFGF(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	5.98 ± 1.97	15.12 ± 3.30*	15.72 ± 3.59	35.12 ± 6.21*	8.99 ± 1.98	21.23 ± 3.97*
对照组	6.19 ± 2.03	12.05 ± 3.23*	14.79 ± 3.68	31.92 ± 5.94*	8.56 ± 1.94	18.45 ± 3.82*
t 值	0.525	4.701	1.279	2.633	1.097	3.568
P 值	0.601	0.000	0.204	0.010	0.275	0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 5 同。

Note:Compared with those in the control group,* $P < 0.05$,as well as Tab. 5.

表 5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

Tab. 5 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

组别	CRP(mg/L)		IL-1 β (ng/L)		PCT(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25.72 ± 3.87	12.59 ± 2.98*	65.72 ± 7.12	45.32 ± 5.29*	1.87 ± 0.69	0.72 ± 0.28*
对照组	24.81 ± 3.79	15.12 ± 3.03*	64.67 ± 7.54	49.22 ± 5.87*	1.76 ± 0.71	0.91 ± 0.32*
t 值	1.188	4.210	0.716	3.490	0.786	3.160
P 值	0.238	0.000	0.476	0.001	0.434	0.002

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=50]
Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), n=50]

组别	恶心呕吐	皮疹	色素沉着	局部刺痛	合计
观察组	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	7(14.00)
对照组	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	4(8.00)
χ^2 值	0.919				
P 值	0.338				

3 讨论

唇疱疹发生的直接原因是单纯疱疹病毒感染导致口唇处的水疱、皮肤溃烂,形成溃疡创面,临床可由感冒、发热、疲劳、睡眠不足、心情抑郁、压力大、紧张焦虑等因素导致复发^[9]。目前,对于复发性疱疹的治疗尚无特效疗法,仍是局部抗菌消炎治疗,但常因被动修复、愈合时间较长、易发生感染而延缓愈合。常规治疗中采用氯己定湿敷创面,仅有杀菌、消毒作用,无明显的促进创面愈合作用^[10]。

rh-bFGF有良好的促愈合作用^[11]。本研究结果显示,观察组的临床疗效明显好于对照组,且观察组患者的疱疹停止出现时间、创面愈合时间、疼痛消失时间、结痂脱落时间均明显短于对照组。rh-bFGF可促进上皮细胞、成纤维细胞增殖,并能促进血管、肉芽组织重新形成,同时新生血管生成后能改善微循环,促进溃疡创面的主动愈合^[12-13]。另外, rh-bFGF对伤口愈合过程中相关细胞的促有丝分裂原具有调节蛋白和化学趋化作用,加速有新生的有丝分裂细胞的生长^[14]。TGF- β_1 , VEGF, bFGF等均为生长因子,其中TGF- β_1 对机体成纤维细胞具有较强分化作用,在修复创面过程中发挥重要作用。VEGF是血管内皮生长因子,能促进新生血管的形成,为创面肉芽组织生长提供必要的养分。bFGF是成纤维细胞生长因子家族中的重要一员,其水平的升高对于成纤维细胞、表皮细胞的增殖、分化有重要促进作用。观察组患者的TGF- β_1 , VEGF, bFGF水平均明显高于对照组,从分子学角度证实了rh-bFGF对创面愈合、肉芽组织生长有较强的促进作用^[15]。在炎症因子对比中,观察组患者治疗后的CRP, IL-1 β , PCT水平均明显低于对照组,表明rh-bFGF的应用能降低机体炎症反应水平。复发性唇疱疹的发生、进展也是一个炎症反应过程,伴随多种炎症因子水平的升高,而rh-bFGF的应用能促进新生血管形成,改善机体的微循环和组织营养状况,并能诱导炎症细胞凋亡。且观察组加用rh-bFGF后的不良反应未明显增加。

综上所述, rh-bFGF外用联合氯己定湿敷治疗复发性唇疱疹,可缩短创面愈合时间,降低炎症反应水平,升高

各生长因子水平,有助于新生血管的形成和肉芽生长。

参考文献

- [1] PAMORNPATHOMKUL B, NGAWHIRUNPAT T, ISMAIEL AT, et al. Dissolving polymeric microneedle arrays for enhanced site-specific acyclovir delivery[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018, 121: 200-209.
- [2] 刘文英, 沈柱, 王莉. 复发性单纯疱疹病毒HSV-1感染1家系基因突变检测[J]. 免疫学杂志, 2018, 28(3): 292-295.
- [3] 韩宪伟, 王雪峰, 李铁男. 复发性带状疱疹的生存分析及多因素COX回归分析[J]. 重庆医学, 2018, 27(20): 290-292.
- [4] 李军. 糖皮质激素类固醇激素在带状疱疹治疗中的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2019, 28(8): 116-117.
- [5] POTT JUNIOR H, DE OLIVEIRA MFB, GAMBERO S, et al. Randomized clinical trial of famciclovir or acyclovir for the treatment of herpes zoster in adults[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2018, 72: 11-15.
- [6] 周义淑. 氯己定加地塞米松含漱液联合康复新液对口腔溃疡疗效观察[J]. 全科口腔医学杂志: 电子版, 2019, 23(17): 40.
- [7] 王磊. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶联合纳米银敷料促进烧伤创面修复78例[J]. 中国药业, 2015, 24(17): 117-118.
- [8] 信维, 姜书成, 王仁欣. 重组碱性成纤维细胞生长因子外用治疗复发性唇疱疹的临床疗效观察[J]. 滨州医学院学报, 2017, 26(6): 422.
- [9] ARENBERGER P, ARENBERGEROVA M, MARIE HLADÍKOVÁ, et al. Comparative Study with a Lip Balm Containing 0.5% Propolis Special Extract GH 2002 versus 5% Aciclovir Cream in Patients with Herpes Labialis in the Papular/Erythematous Stage: A Single-blind, Randomized, Two-arm Study[J]. Current Therapeutic Research Clinical & Experimental, 2018, 88: 1-7.
- [10] 孙路全. 阿昔洛韦慢性抑制治疗复发性唇疱疹的临床疗效观察[J]. 天津药学, 2017, 28(6): 283-285.
- [11] 戴春燕, 于蒙恩, 任建强. 普拉洛芬联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液治疗过敏性结膜炎的临床效果观察[J]. 安徽医药, 2019, 23(7): 1445-1447.
- [12] KHEIRI B, OSMAN M, AL HADIDI S. From a burn scar to malignancy! Marjolin's ulcer, a disease of wound neglect[J]. Oxford Medical Case Reports, 2018, 2018(8): omy004.
- [13] 全知恁, 陈盈哲, 汪大林. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用凝胶用于舌癌术后放疗患者口腔溃疡的效果分析[J]. 实用癌症杂志, 2018, 23(1): 163-165.
- [14] 金翠, 张德重. 外用重组人碱性成纤维细胞生长因子治疗手足口病口腔溃疡疗效观察[J]. 中国社区医师, 2019, 35(20): 293-296.
- [15] 张晓明, 余建, 黄学应, 等. 重组人内抑素对兔耳创面瘢痕组织血管内皮生长因子、转化生长因子- β_1 和碱性成纤维细胞生长因子表达的影响[J]. 解剖学报, 2017, 46(1): 101-105.

(收稿日期: 2020-12-29; 修回日期: 2021-04-11)