文章编号:1000-5404(2014)14-1481-05

论著

自微乳化给药系统提高蒿甲醚大鼠的口服生物利用度

张亚红[1],唐 倩[1],刘 耀[2],林凤云[1],王丽娟[1],朱照静[1] (400030 重庆,重庆医药高等专科学校药学系[1];400038 重庆,第三军医大学西南医院药剂科[2])

[摘要] **目的** 研究蒿甲醚自微乳化给药系统提高蒿甲醚在大鼠体内的口服相对生物利用度,并建立快速、简单测定大鼠血浆中蒿甲醚浓度的HPLC-MS/MS方法。**方法** 12只大鼠按照随机数字表法分为2组,分别灌胃给药给予自制的蒿甲醚混悬液和蒿甲醚自微乳化给药系统,测定蒿甲醚的血浆药物浓度,评价蒿甲醚自微乳化给药系统给药后的相对生物利用度。**结果** 本方法大鼠血浆中蒿甲醚浓度的线性范围为5.035~402.8 ng/mL(r=0.999 7);日内及日间精密度RSD均小于15%。单剂量口服灌胃给药给予蒿甲醚混悬液120 mg/kg和蒿甲醚自微乳化给药系统20 mg/kg后,血浆中蒿甲醚的C_{max}分别为(96.33±37.34)、(183.59±48.32) ng/mL;$AUC_{0\to t}$分别为(304.86±75.27)、(842.18±151.55) ng·h/mL,$AUC_{0\to\infty}$分别为(322.66±79.32)、(979.90±172.71) ng·h/mL。以$AUC_{0\to t}$和$AUC_{0\to\infty}$计算,蒿甲醚自微乳化给药系统的相对生物利用度分别为1 658%和1 822%。**结论** 自微乳化给药系统可以增加蒿甲醚口服吸收,提高其生物利用度。

[关键词] 蒿甲醚;自微乳化给药系统;相对生物利用度
[中图法分类号] R282.71;R944.16;R969.4 [文献标志码] A

Self-microemulsifying drug delivery system improves oral bioavailability of artemether in rats

Zhang Yahong[1], Tang Qian[1], Liu Yao[2], Lin Fengyun[1], Wang Lijuan[1], Zhu Zhaojing[1] ([1]Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, 400030; [2]Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effects of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) on the relative bioavailability of artemether (ARM) in rats after oral administration, and to set up an HPLC-MS/MS method to determine the concentration of ARM in rat plasma. **Methods** Twelve rats were randomly divided into two groups, which were separately treated with a single dose of 120 mg/kg ARM suspension and 20 mg/kg ARM SMEDDS. The concentration of ARM in rat plasma was tested, and the pharmacokinetic parameters and the relative bioavailability of ARM SMEDDS were calculated. **Results** The linear range of ARM in rat plasma was 5.035 to 402.8 ng/mL (r=0.999 7). The intra-day and inter-day RSDs were less than 15%. After a single dose of 120 mg/kg ARM suspension or 20 mg/kg ARM SMEDDS, pharmacokinetic parameters were: C_{max} 96.33±37.34 and 183.59±48.32 ng/mL, respectively, $AUC_{0\to t}$ 304.86±75.27 and 842.18±151.55 ng·h/mL, respectively, and $AUC_{0\to\infty}$ 322.66±79.32 and 979.90±172.71 ng·h/mL, respectively. The relative bioavailability of ARM SMEDDS was 1 658% and 1 822% calculated with $AUC_{0\to t}$ and $AUC_{0\to\infty}$, respectively. **Conclusion** SMEDDS significantly improves the oral bioavailability of ARM and may be a promising carrier for ARM.

[**Key words**] artemether; self-microemulsifying drug delivery system; relative bioavailability

Supported by the Project of Medical Science Research of Chongqing Municipal Health Bureau (2012-2-261). Corresponding author: Zhu Zhaojing, Tel: 86-23-86262834, E-mail: zhaojing6271@126.com

蒿甲醚(artemether,ARM)是青蒿素的甲基醚衍生物,不仅具有抗疟作用,还有抗血吸虫作用[1-2]。Meta分析显示蒿甲醚治疗简单的恶性疟疾方面具有较好的有效性和安全性[3-4],治疗重症疟疾尤其是耐氯

[基金项目] 重庆市卫生局医学科研计划项目(2012-2-261)
[通信作者] 朱照静,电话:(023)86262834,E-mail: zhaojing6271@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130530.0838.009.html(2013-05-30)

喹和奎宁重症疟疾可首选注射蒿甲醚[5-6]。为取得更好的疗效以及防止产生耐药性,蒿甲醚与其他药物配伍使用或将成为临床用药最佳选择。

已有的药动学研究显示蒿甲醚口服生物利用度较低,体内代谢快,维持时间短,患者使用顺应性差[7],多剂量给药研究显示篙甲醚及其活性代谢物双氢青蒿素在连续5 d给药后呈现时间依赖性药物动力学过程[8]。目前上市的蒿甲醚的剂型包括片剂、注射剂和胶囊剂,研究开发安全、高效、方便的新型蒿甲醚给药系统,提高其生物利用度和作用时间,对蒿甲醚药物的临床应用和提高患者用药的顺应性具有积极的意义。

自微乳化药物给药系统(self-microemulsifying drug delivery system,SMEDDS)作为一种新型的口服给药系统,是目前药剂领域的研究热点之一。它是由乳化剂和助乳化剂组成的稳定均一和各向同性的混合物,能促进难溶性药物的溶解,提高生物利用度,减少不良反应[9-12]。研究显示采用自微乳化药物给药系统可使难溶性药物的口服生物利用度增加25倍[13]。本研究即建立测定大鼠血浆中蒿甲醚浓度的HPLC-MS/MS方法,研究蒿甲醚自微乳化给药系统给药后在大鼠体内的相对生物利用度。

1 材料与方法

1.1 仪器与试药

Waters (Quattro Premier XE MircoMass) HPLC (Waters 2695);MassLynx4.0色谱工作站;ST-BE1100混旋仪(台湾斯特仪器厂);移液器(北京长风仪器仪表公司);CPA225D电子天平(德国Sartorius);氮吹仪(上海泉岛科贸有限公司);TGL-12型台式离心机(常州市凯航仪器有限公司)。

蒿甲醚原料药(重庆华立武陵山制药有限公司,纯度≥98%,批号:20110504);蒿甲醚对照品(中国药品生物制品检定所,批号:100271-201003);青蒿素对照品(中国药品生物制品检定所,批号:100202-200603);叔丁基甲醚(色谱纯,TEDIA,美国);乙腈(色谱纯,Fisher,美国);甲醇(色谱纯,Fisher,美国);甲酸(色谱纯,TEDIA,美国);水为去离子水。

1.2 方法

1.2.1 蒿甲醚混悬液和蒿甲醚自微乳化给药系统的制备 精密称取蒿甲醚原料药适量加入到三角锥形瓶中,加入淀粉适量(终浓度4 mg/mL),以生理盐水为分散介质超声分散3 min,临用前配制,蒿甲醚混悬液中药物浓度为12 mg/mL。

蒿甲醚自微乳化给药系统由本课题组研制,以Lauroglycol 90为油相,Cremophor RH 40为乳化剂,Gelucire 44/14为助乳化剂,配比为4:4:2,其中蒿甲醚的载药量为80 mg/g。

1.2.2 实验方案 SD大鼠由重庆医科大学实验动物中心提供。取健康雄性SD大鼠12只,体质量为(156±25) g,按照随机数字表法分为2组,每组6只。实验前大鼠禁食12 h,然后分别灌胃给药给予蒿甲醚混悬液120 mg/kg或蒿甲醚自微乳化给药系统20 mg/kg,于给药前和给药后0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8 h分别眼眶取血约0.3 mL,血样置肝素化的EP管中4 588×g离心10 min,分离血浆,置-20 ℃冰箱中保存。给药4 h后允许大鼠自由进食,实验过程中允许大鼠自由饮水。

1.2.3 色谱条件 色谱柱:waters Symmetry MS C_{18}柱(150 mm×3.9 mm,5 μm);流动相:0.5%甲酸水溶液-乙腈(35:65);流速:0.2 mL/min;柱温:25 ℃。采用电喷雾离子化(ESI)方式和多反应监测(MRM);检测对象:蒿甲醚和青蒿素均为$[M-H]^+$离子,m/z分别为267→163和283→209;离子源温度:110 ℃;毛细管电压:3 000 V;氮气脱溶剂气流量:450 L/h,温度为350 ℃。

1.2.4 对照品工作溶液的配制 取蒿甲醚对照品和内标对照品约10 mg,精密称定,以甲醇(HPLC级)超声溶解,稀释定容至刻度,摇匀,计算浓度,贴标签,置0~4 ℃冰箱中保存,作为蒿甲醚和内标储备液。

取蒿甲醚储备液,以甲醇稀释成浓度为4 028、2 014、1 007、503.5、201.4、100.7、50.35 ng/mL的系列工作溶液;取内标储备液,以甲醇稀释成浓度为2 098 ng/mL的工作溶液,置0~4 ℃冰箱中保存。

1.2.5 血样处理 取0.1 mL空白大鼠血浆于1.5 mL EP管中,加入空白溶剂(甲醇)10 μL,混合10 s后,加入内标10 μL,混合10 s后,加入1 mL萃取溶剂(叔丁基甲醚),混旋混合3 min后以21 539×g的转速于高速离心机中离心5 min,尽量吸取上清液入1.5 mL EP管中,37 ℃下N_2吹干,以50 μL的流动相复溶,涡旋混合1 min后以21 539×g的转速于高速离心机中离心5 min,吸取上清液入进样瓶中,依次放置于自动进样器样品盘中进样测定(进样量为10 μL)。

1.2.6 标准曲线 取0.1 mL空白大鼠血浆于1.5 mL EP管中,加入系列浓度的蒿甲醚工作溶液配制成浓度分别为402.8、201.4、100.7、50.35、20.14、10.07、5.035 ng/mL的蒿甲醚大鼠血浆样品,照1.2.5处理样品,分别记录蒿甲醚和内标的峰面积,按内标法计算标准曲线。

1.2.7 方法回收率和精密度 制备低、中、高浓度(10.07、50.35、201.4 ng/mL)的蒿甲醚大鼠血浆样品,按1.2.5进行样品处理和浓度测定,用测得浓度与配制浓度的比值计算回收率。并在第1、2和3天分别制备样品并测定,考察该分析方法的日内与日间精密度。

1.2.8 萃取回收率和基质效应 样品经萃取后的峰面积测定:照1.2.7制备低、中、高浓度的大鼠血浆样品,进样分析。分别记录蒿甲醚的峰面积和内标的峰面积。

样品未经萃取的峰面积测定:取0.1 mL空白大鼠血浆于1.5 mL EP管中,加入甲醇20 μL,混旋混合10 s,加入1 mL萃取溶剂(叔丁基甲醚),混旋混合3 min后以21 539×g的转速于高速离心机中离心5 min,尽量吸取上清液入1.5 mL EP管中,37 ℃下N_2吹干,分别加入同1.2.7中的低、中、高浓度的蒿甲醚工作溶液和内标工作溶液10 μL,混旋1 min后于37 ℃下N_2吹干,以50 μL的流动相复溶,混旋混合1 min后以21 539×g的转速于高速离心机中离心5 min,吸取上清液入进样瓶中进样测定,记录蒿甲醚与内标峰面积。

无基质样品峰面积测定:取1.5 mL EP管,分别加入同1.2.7的低、中、高浓度的蒿甲醚工作溶液和内标工作溶液10 μL,混旋混合30 s后于37 ℃下N_2吹干,以50 μL的流动相

复溶,混旋混合 1 min 后以 21 539 × *g* 的转速于高速离心机中离心 5 min,吸取上清液入进样瓶中进样测定,记录蒿甲醚与内标峰面积。

萃取回收率 = 样品经萃取后的峰面积/样品未经萃取的峰面积 × 100%;基质效应 = 样品未经萃取的峰面积/无基质样品峰面积 × 100%。

1.2.9　稳定性考察　　分别考察同 1.2.7 低、中、高浓度的大鼠血浆样品在进样盘中放置 12 h 后测定的稳定性,室温放置 7 h 后处理测定的稳定性,于 -20 ℃条件下冷冻 9 d 后再处理测定的稳定性,3 次冻融后再处理测定的稳定性。若终点测定值与零点值的偏差在 15% 以内则说明能保持稳定。

1.2.10　药动学参数和相对生物利用度的计算　　大鼠灌胃给药后,由实测血药浓度值直接读出血浆中蒿甲醚的峰浓度 C_{max} 和达峰时间 T_{max} 值;并采用 DAS 3.0 软件计算大鼠灌胃给药后的 AUC 和拟合药动学参数平均滞留时间 MRT、半衰期 $t_{1/2}$、消除速率常数 K、吸收速率常数 K_a、吸收半衰期 $t_{1/2}(K_a)$、表观分布容积 V/F 和清除率 CL/F。对 2 种剂型的蒿甲醚给药后的 C_{max}/X 和 AUC/X 取对数后进行 Independent-*t* 检验,对 T_{max} 进行秩和检验,对 $t_{1/2}$、K、K_a 和 $t_{1/2}(K_a)$ 进行 Independent-t 检验,评价剂型的改变对蒿甲醚体内药动学过程的影响。相对生物利用度计算公式如下:$F_T = (AUC_{0\to t})_T \times X_R/(AUC_{0\to t})_R \times X_T \times 100\%$。

2　结果

2.1　专属性

在 1.2.3 中检测条件下测得的蒿甲醚和内标的质谱图见图 1,血浆样品的色谱图见图 2,从图中可以看出,血浆中的内源性物质对内标及蒿甲醚的分离和测定不产生影响,血浆中的内标及蒿甲醚的保留时间分别约为 1.4 min 和 1.6 min。

2.2　标准曲线

以血浆中蒿甲醚的浓度为横坐标,样品测定后蒿甲醚的峰面积与内标的峰面积的比值为纵坐标,进行线性回归得标准曲线方程为:C = 0.056 66R + 0.004 32 (r = 0.999 7),权重为 $1/C^2$,说明血浆中蒿甲醚浓度在 5.035 ~ 402.8 ng/mL 范围内时,浓度 C 与峰面积的比值 R 具有良好的线性关系。大鼠血浆中蒿甲醚的最低定量浓度(LLOQ)为 5.035 ng/mL,LLOQ 15 次测定值的相对标准差为 12.32%。

2.3　精密度和方法回收率

低、中、高浓度(10.07、50.35、201.4 ng/mL)的蒿甲醚大鼠血浆样品中,方法回收率分别为(98.05 ± 8.84)%、(97.68 ± 6.00)% 和(102.31 ± 4.27)% (n = 5)。批内精密度 RSD 值分别为 11.76%、9.86%、6.37% (n = 5),批间精密度 RSD 值分别为 7.32%、6.42%、5.58% (n = 15)。

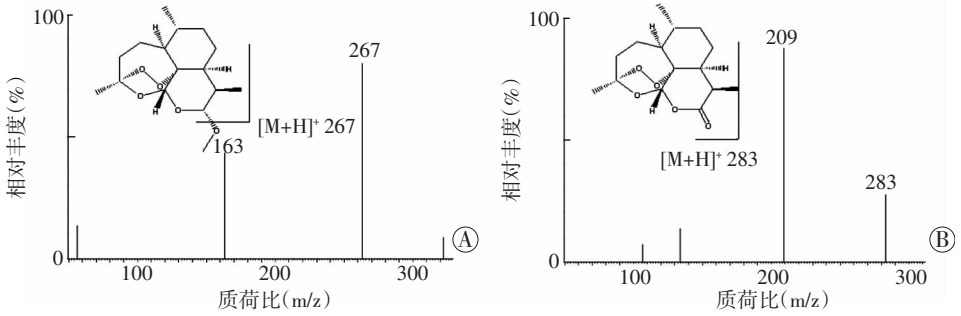
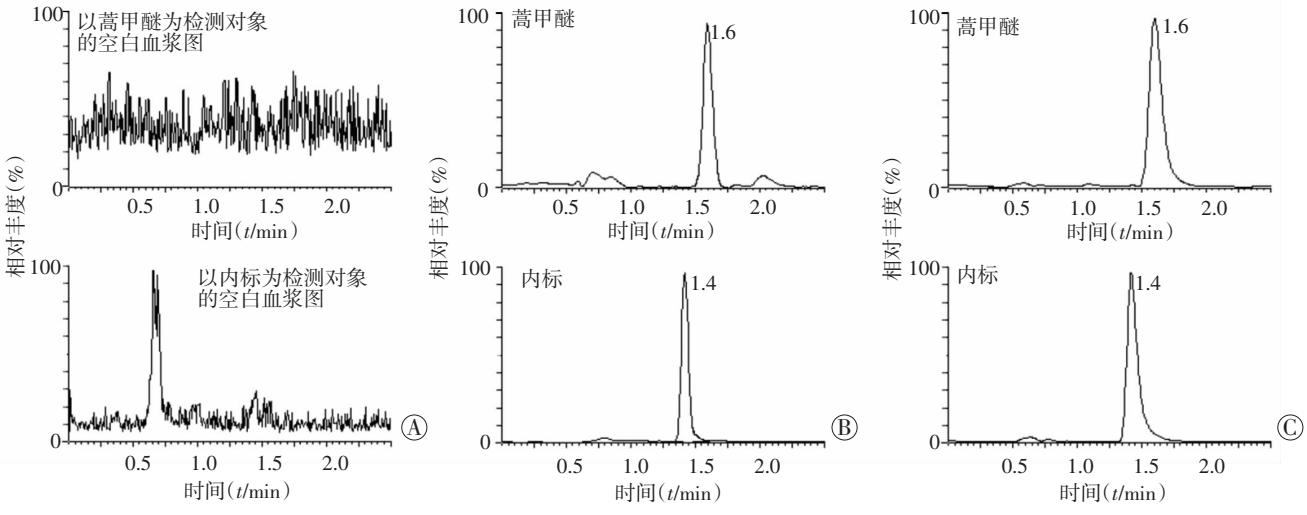


图 1　大鼠血浆中蒿甲醚(A)、内标(B)的质谱图



A:空白大鼠血浆;B:空白大鼠血浆 + 蒿甲醚 + 内标;C:大鼠血浆样品 + 内标

图 2　HPLC-MS/MS 测定大鼠血浆中样品色谱图

表1 大鼠单剂量灌胃给药给予蒿甲醚混悬液或者蒿甲醚自微乳化给药系统后的药动学参数（$n=6$）

给药剂型	剂量(mg/kg)	T_{max} ($\bar{x}\pm s$,h)	C_{max} ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	$t_{1/2}$ ($\bar{x}\pm s$,h)	$AUC_{(0\to t)}$ ($\bar{x}\pm s$,ng·h/mL)	$AUC_{(0\to\infty)}$ ($\bar{x}\pm s$,ng·h/mL)
蒿甲醚混悬液	120	1.0±0.5	96.33±37.34	1.58±0.42	304.86±75.27	322.66±79.32
蒿甲醚自微乳化给药系统	20	1.3±0.6	183.59±48.32[a]	2.87±0.54[a]	842.18±151.55[a]	979.90±172.71[a]

给药剂型	$MRT_{(0\to t)}$ ($\bar{x}\pm s$,h)	$MRT_{(0\to\infty)}$ ($\bar{x}\pm s$,h)	V/F ($\bar{x}\pm s$,L/kg)	CL/F[L/($\bar{x}\pm s$,h·kg)]	K_a ($\bar{x}\pm s$,h^{-1})	F_T(%)
蒿甲醚混悬液	2.63±1.05	2.98±1.12	890.6±209.7	391.1±99.6	1.45±0.35	100
蒿甲醚自微乳化给药系统	3.15±0.78	4.57±1.37[a]	95.01±25.43	22.5±6.2	1.39±0.29	1 658,1 822

a：$P<0.05$，与蒿甲醚混悬液比较

2.4 萃取回收率和基质效应

低、中、高浓度大鼠血浆中蒿甲醚的萃取回收率为(79.56±5.43)%（$n=15$），内标的萃取回收率为(76.25±6.94)%（$n=15$）；低、中、高浓度大鼠血浆中蒿甲醚的基质效应为(99.38±5.91)%（$n=15$），内标的基质效应为(99.76±3.82)%（$n=15$）。

2.5 稳定性考察

不同浓度的含蒿甲醚的大鼠血浆样品在处理后于进样盘中放置12 h后测定，室温放置7 h后处理测定，于-20 ℃条件下冷冻9 d后再处理测定，3次冻融后再处理测定，均能保持稳定。

2.6 药动学参数和相对生物利用度的计算

大鼠灌胃给药后，蒿甲醚血药浓度-时间曲线结果见图3，各药动学参数的均值和SD值见表1。与混悬液相比，SMEDDS给药后C_{max}和AUC都有明显的增加，平均滞留时间MRT延长，表观清除率降低，口服生物利用度与混悬液相比提高了约16倍，说明SMEDDS用于提蒿甲醚的口服生物利用度是非常有效的。

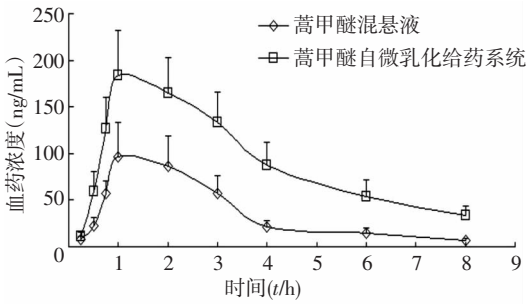


图3 单剂量灌胃给药后大鼠体内蒿甲醚的平均血药浓度-时间曲线

3 讨论

本研究的目的是评价蒿甲醚SMEDDS给药后在大鼠体内的相对生物利用度，即口服给药后药物被机体吸收进入体循环的相对量和速率，因此本研究只测定了蒿甲醚口服给药后血浆中母药的量，而没有进行活性代谢物双氢青蒿素的浓度测定。

目前报道以蒿甲醚混悬液给药，剂量为120 mg/kg[14]，本研究采用了与其相同的混悬液给药剂量。由于该报道没有给出研究结果，即药动学参数数据，因此不能对结果进行数据的比较，但从大鼠给药后的药时曲线看，本研究中以混悬液给药后血药浓度测定结果和文献[14]的结果基本一致。由于SMEDDS对于难溶性药物的口服生物利用度的影响可能较大，为了避免血浆药物浓度超过检测方法的检测限，因此蒿甲醚以SMEDDS给药时剂量减少至20 mg/kg。

统计学检验显示蒿甲醚以SMEDDS给药后吸收速率常数Ka与以混悬剂给药后的Ka值没有统计学差异，说明了SMEDDS给药并没有影响药物的吸收速度，而是SMEDDS给药后药物的溶出度增加等原因，造成了药物的吸收程度大大增加。药动学研究结果显示SMEDDS给药后体内平均滞留时间延长，由于蒿甲醚是一个时间依赖性的药物，体内滞留时间的延长有利于其药效的发挥。

SMEDDS对于提高难溶性药物的口服生物利用度的作用是多方面的，包括增加药物的溶出[15-17]，改善细胞膜通透性，增加药物在细胞间的转运[18]，增加药物的淋巴转运等[19]，可大大改善难溶性药物的口服生物利用度。本研究结果显示，蒿甲醚SMEDDS给药的口服生物利用度为混悬液给药的16~18倍，SMEDDS对于提高生物利用度，延长作用时间具有明显的作用，因此SMEDDS有望开发成为增加其口服吸收的新型药物制剂。

参考文献：

[1] 侯循亚，李岳生. 蒿甲醚在血吸虫病防治中的研究和应用进展[J]. 国际医学寄生虫病杂志，2006，33(2)：74-78.

[2] 茹炜炜，梁幼生. 青蒿素类药物抗寄生虫作用研究进展[J]. 中国血吸虫病防治杂志，2006，18(1)：78-80.

[3] Mayxay M, Khanthavong M, Chanthongthip O, *et al*. Efficacy of artemether-lumefantrine, the nationally-recommended artemisinin combination for the treatment of uncomplicated falciparum malaria, in southern Laos[J]. Malar J, 2012, 11: 184.

[4] Sutanto I, Suprianto S, Widiaty A, *et al*. Good efficacy of artemether-lumefantrine for uncomplicated falciparum malaria in eastern Sumba, East Nusatenggara, Indonesia[J]. Acta Med Indones, 2012, 44(3): 187-192.

[5] 单琳琳，尚晓鹏，宋世震，等. 蒿甲醚治疗重症疟疾的Meta分析[J]. 中国病原生物学杂志，2013，8(7)：611-616.

[6] Phu N H, Tuan P Q, Day N, *et al*. Randomized controlled trial of artesunate or artemether in Vietnamese adults with severe falciparum malaria[J]. Malar J, 2010, 9: 97.

[7] 杨华生，叶祖光，梁秉文，等. 蒿甲醚贴剂小鼠体内药代动力学研究[J]. 中国中药杂志，2008，33(12)：1459-1462.

[8] 白克华，邢杰，王锐利，等. 蒿甲醚在大鼠体内多剂量药动学的时

间依赖性[C]. 武汉：第九届全国药物和化学异物代谢学术会议论文集，2009.
[9] 柯仲成，桂双英，陈龙. 自微乳化给药系统的研究进展[J]. 时珍国医国药，2012，23(2)：462－464.
[10] 赵颖，宋丹，方艺霖，等. 口服自微乳化给药系统的研究进展[J]. 重庆中草药研究，2008(2)：41－47.
[11] Kohli K，Chopra S，Dhar D，*et al*. Self-emulsifying drug delivery systems：an approach to enhance oral bioavailability[J]. Drug Discov Today，2010，15(21/22)：958－965.
[12] Lawrence M J，Rees G D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems[J]. Adv Drug Deliv Rev，2012，45(1)：89－121.
[13] 樊卫红，王学清. 自微乳化给药系统增加索拉非尼的口服吸收生物利用度[J]. 中国新药杂志，2012，21(12)：1397－1400.
[14] Magalhaes I R，Jabor V A，Faria A M，*et al*. Determination of beta-artemether and its main metabolite dihydroartemisinin in plasma employing liquid-phase microextraction prior to liquid chromatographic-tandem mass spectrometric analysis[J]. Talanta，2010，81(3)：941－947.
[15] Wu X，Xu J，Huang X，*et al*. Self-microemulsifying drug delivery system improves curcumin dissolution and bioavailability[J]. Drug Dev Ind Pharm，2011，37(1)：15－23.
[16] Bora D，Borude P，Bhise K. Formulation and Evaluation of Self microemulsifying drug delivery systems of low solubility drug for enhanced solubility and dissolution[J]. Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences，2013，2(15)：7－14.
[17] Chen Z Q，Liu Y，Zhao J H，*et al*. Improved oral bioavailability of poorly water-soluble indirubin by a supersaturatable self-microemulsifying drug delivery system[J]. Int J Nanomedicine，2012，7：1115－1125.
[18] Zvonar A，Berginc K，Kristl A，*et al*. Microencapsulation of self-microemulsifying system：improving solubility and permeability of furosemide[J]. Int J Pharm，2010，388(1/2)：151－158.
[19] Sun M，Zhai X，Xue K，*et al*. Intestinal absorption and intestinal lymphatic transport of sirolimus from self-microemulsifying drug delivery systems assessed using the single-pass intestinal perfusion (SPIP) technique and a chylomicron flow blocking approach：linear correlation with oral bioavailabilities in rats[J]. Eur J Pharm Sci，2011，43(3)：132－140.

(**收稿**：2013-11-14；**修回**：2014-01-14)
(编辑 张 维)

文章编号：1000-5404(2014)14-1485-01

经验交流

鼻周色素痣剜除直接缝合法 36 例临床分析

王 量，毋巨龙，刘剑毅，戴 霞，李世荣 (400038 重庆，第三军医大学西南医院整形美容外科)

[**关键词**] 鼻周；色素痣；剜除
[**中图法分类号**] R758.51 [**文献标志码**] B

色素痣通常采用梭形切除的方法，以免缝合后遗留“猫耳”畸形，但这样就会遗留较长直线瘢痕，遗留瘢痕长度为原皮损宽度的 3～4.5 倍。李青峰等[1]认为，一条长为 Y，宽为 X 的规则形疤，切除后其线状瘢痕长度为 Y＋1.73X，该计算是基于棱形切口 60°夹角，而临床中梭形切口皮肤的平整缝合其夹角应 <60°，>60°会产生“猫耳”，故其实际长度应 > Y＋1.73X。瘢痕过长影响外观，患者往往难以接受。从 2010 年 3 月至 2013 年9 月，本科利用鼻及鼻周软组织致密，弹性佳，皮肤厚，不易产生“猫耳”的特点，对鼻周色素痣采用剜除直接缝合的方法治疗 36 例鼻周色素痣患者，切口瘢痕短，大大缩短了遗留瘢痕，效果良好。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组共 36 例，男性 15 例，女性 21 例，年龄 15～43 岁，平均 27.3 岁，色素痣均圆形或类圆形，在鼻头、鼻翼部及鼻周围 1.5～2 cm 范围内，其中鼻头 10 例，鼻翼 7 例，鼻翼沟 11 例，上唇及鼻翼沟外侧 8 例，直径 3～8 mm，术后随访 3～6 个月，效果确切，切口瘢痕短，色泽与周围皮肤接近。

[**通信作者**] 李世荣，E-mail：zhengxing@vip.163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140528.1541.003.html(2014-05-28)

1.2 手术方法

切透色素痣边缘外 2 mm 皮肤全层，直至浅筋膜层，完整剜除色素痣，彻底止血，进行皮下潜行分离，在鼻翼及鼻小柱旁者主要分离远鼻侧，以免导致鼻翼、小柱牵拉移位。以 6-0 锦纶线或 5-0 可吸收线缝合皮下，在鼻头部因皮下组织较脆，皮下缝合时三角针易拉豁，宜使用圆针缝合，我们多选用 5-0 PDSⅡ可吸收线进行皮下缝合。打结拉拢切口，使切口长轴顺张力线方向，偶有“小猫耳”影响美观者予稍延长切口去除，6-0 或 7-0 锦纶线缝合皮肤。定期换药，保持创面清洁。术后第 2 天换药，第 5～7 天拆线，愈合前避免沾水。

2 结果

36 例病例中，33 例创面均Ⅰ期愈合，3 例因护理不佳伤口有渗液，切口愈合不良，予 3～5 d 换药后均痊愈。该方法遗留瘢痕为剜除周长的 1/2，术后随访 3～6 个月瘢痕恢复情况与梭形切除无异，色泽近于正常，外形美观。

病例 1(图 1)：女性，20 岁，上唇近鼻翼处色素痣，直径 8 mm，局麻后手术剜除，深及皮下脂肪层，5-0 PDSⅡ可吸收线进行皮下缝合，予 7-0 锦纶线缝合皮肤，未遗留明显“猫耳”，Ⅰ期愈合，瘢痕为剜除周长的 1/2，随访 1 年未见瘢痕增生。

病例 2(图 2)：女性，28 岁，左侧面部靠近鼻翼处色素痣，直径 5 mm，局麻后手术剜除，深及皮下脂肪层，5-0 PDSⅡ可吸收线进行皮下缝合，予 6-0 锦纶线缝合皮肤，未遗留明显“猫耳”，

(下转 1491 页)