

# 总丹参酮对模型大鼠疮疡的促愈合作用研究<sup>Δ</sup>

王海岭<sup>1\*</sup>, 黄洪勇<sup>1</sup>, 王传升<sup>1#</sup>, 师天元<sup>2</sup> (1. 新乡医学院第二附属医院, 河南 新乡 453002; 2. 河南省生物精神病学重点实验室, 河南 新乡 453002)

中图分类号 R285; R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2635-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.13

**摘要** 目的: 研究总丹参酮对模型大鼠疮疡的促愈合作用。方法: sc给予金黄色葡萄球菌悬液以复制大鼠疮疡模型。50只SD大鼠随机均分为正常对照[等容羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液]组、模型(CMC-Na溶液)组、氨苄西林(阳性药物, 20 mg/kg)组与总丹参酮高、低剂量(200、100 mg/kg)组, ig给药, 每天1次, 连续12 d。观察大鼠一般情况; 测定给药12 d后大鼠血清中溶菌酶(LZM)和免疫球蛋白(IgG)含量, 测定给药4、8、12 d后大鼠脓性分泌物中LZM和IgG含量; 评定大鼠创面恶化积分。结果: 与正常对照组比较, 模型组大鼠各指标恶化。与模型组比较, 总丹参酮高剂量组大鼠食欲增加, 活动量增加, 皮肤无分泌物, 疮面洁净结痂; 给药12 d后, 总丹参酮高、低剂量组大鼠血清中LZM和IgG含量增加; 给药4、8、12 d后总丹参酮高、低剂量组大鼠脓性分泌物中LZM、IgG含量增加; 给药8、12 d后, 总丹参酮高剂量组大鼠创面恶化积分降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。结论: 总丹参酮能促进模型大鼠疮疡的愈合, 其机制与增加血清与脓性分泌物中LZM和IgG含量有关。

**关键词** 总丹参酮; 溶菌酶; 疮疡; 大鼠

## Study on the Healing-promoting Effect of Total Tanshinone on Sore and Ulcer of Model Rats

WANG Hai-ling<sup>1</sup>, HUANG Hong-yong<sup>1</sup>, WANG Chuan-sheng<sup>1</sup>, SHI Tian-yuan<sup>2</sup> (1. The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan Xinxiang 453002, China; 2. Henan Provincial Key Laboratory of Biological Psychiatry Resources, Henan Xinxiang 453002, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the healing-promoting effect of total tanshinone on sore and ulcer of model rats. **METHODS:** *Staphylococcus aureus* levitation liquid was made to reproduce model rats with sore and ulcer, sc. 50 rats were randomly divided into normal group (equal volume of CMC-Na solution), model group (equal volume of CMC-Na solution), ampicillin group (positive drug 20 mg/kg) and total tanshinone high and low dose groups (200 and 100 mg/kg), ig, once a day for continuous 12 d. The general conditions were observed. The content of lysozyme (LZM) and immunoglobulins G (IgG) in serum were tested after 12 d; the content of LZM and IgG in purulent secretion of model rats were respectively tested after dosing of 4 d, 8 d and 12 d. The integral of wound deterioration were evaluated. **RESULTS:** Compared with normal control group, the index was worse in model group. Compared with model group, the appetite and activity amount of total tanshinone in high dose group (200 and 100 mg/kg) were increased, with no secretion on the wound and a clean escharosis; content of LZM and IgG in serum of rats in total tanshinone high and low dose group were increased after 12 d; also, the content of LZM and IgG in purulent secretion of rats in total tanshinone high and low dose groups were increased after dosing of 4 d, 8 d, and 12 d; the integral of wound deterioration in total tanshinone high dose group were decreased after dosing of 8 d and 12 d, with significant difference ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Total tanshinone can promote the wound healing on sore and ulcer of model rats by a mechanism that is related to the content of LZM and IgG in serum and purulent secretion.

**KEYWORDS** Total tanshinone; Lysozyme; Sore and ulcer; Rat

[9] 李耿, 孟繁蕴, 杨洪军, 等. UPLC法同时测定丹参中11种成分的含量[J]. 中国药房, 2014, 25(19): 1766.

[10] Liu Y, Li X, Li Y, et al. Simultaneous determination of danshensu, rosmarinic acid, cryptotanshinone, tanshinone II<sub>A</sub>, tanshinone I and dihydrotanshinone I by liquid chromatographic-mass spectrometry and the applica-

tion to pharmacokinetics in rats[J]. *Pharm Biomed Anal*, 2010, 53(3): 698.

[11] Yu XY, Lin SG, Zhou ZW, et al. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption of tanshinone II<sub>A</sub>, a major active ingredient in the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge[J]. *Curr Drug Metab*, 2007, 8(4): 325.

[12] Guo ZJ, Zhang Y, Tang X, et al. Pharmacokinetic interaction between tanshinones and polyphenolic extracts of *salvia miltiorrhiza* Bunge after intravenous administration in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(8): 1469.

(收稿日期: 2014-11-04 修回日期: 2014-12-28)

(编辑: 张静)

Δ 基金项目: 河南省卫生厅卫生科技创新型人才工程专项(No.20103052)

\* 主管药师。研究方向: 精神药理学与临床药理学。电话: 0373-3373971。E-mail: wanghailing123789@163.com

# 通信作者: 硕士生导师, 博士。研究方向: 精神药理学。E-mail: wcsoffice@126.com

疮疡主要病理原因是创面局部环血量不足,抵抗力低下,局部组织营养状态差,出现反复感染,故创面难以愈合。丹参为唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎,是最常用的活血化瘀中药之一,首载于《神农本草经》,具有去瘀止痛、养血安神的功效<sup>[1]</sup>。丹参酮是中药丹参根中的脂溶性成分,为菲醌类衍生物,称为总丹参酮,通过其代谢产物参与机体的多种生物化学反应,从而表现出多种药理作用<sup>[2]</sup>。大量研究表明,丹参酮在抗肿瘤、治疗心脑血管疾病、抑菌抗炎等方面具有显著的药理作用,临床上广泛应用于治疗感染性疾病、心脑血管疾病、糖尿病等<sup>[3]</sup>。丹参在治疗疮疡方面有多种途径,有研究发现,丹参处理伤口后巨噬细胞、成堆异物巨细胞及血管性肉芽组织、胶原肉芽组织及瘢痕性肉芽组织出现时间提前,使创伤修复的清扫阶段明显提前,继而持续出现丰富而充血的毛细血管<sup>[4]</sup>。丹参药膏外涂可使瘢痕组织胶原形成的必需氨基酸——羟脯氨酸含量明显下降,从而减轻瘢痕的纤维化,诱导瘢痕细胞的凋亡,延长瘢痕细胞群体的倍增时间<sup>[5]</sup>。我国传统医学在创面愈合上有着详细的理论研究和丰富的临床经验,特别是中医药外治方法独具特色<sup>[6]</sup>。丹参治疗疮疡有其特殊的疗效,但目前对于总丹参酮治疗疮疡的药理作用尚未见文献报道。有鉴于此,笔者通过复制大鼠疮疡模型,观察使用总丹参酮后疮疡的愈合情况并测定大鼠血清和脓液中溶菌酶、免疫球蛋白A含量,研究总丹参酮对模型大鼠疮疡的促愈合作用。

## 1 材料

### 1.1 仪器

UV-2000型紫外-可见分光光度计(上海尤尼柯仪器有限公司);ELX-800UV型酶标仪(美国Bio-Tek公司);GT10-1型离心机(北京时代北利离心机有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

总丹参酮(河南省食品药品检验所,批号:110766-200619,纯度:99%);氨苄西林胶囊(湖南中和制药有限公司,批号:090303,规格:20 mg/粒);免疫球蛋白(Ig)G酶联免疫吸附(ELISA)测试盒(美国Sigma公司);溶菌酶(LZM)测试盒(南京建成生物工程研究所);水合氯醛(天津市科密欧化学试剂开发中心);其余试剂均为分析纯。

### 1.3 动物与菌株

SPF级SD大鼠50只,♀♂兼半,体质量180~220 g,由河南省实验动物中心提供[实验动物使用许可证号:SCXK(豫)2012A042]。金黄色葡萄球菌由新乡医学院第二附属医院药检室提供。

## 2 方法

### 2.1 复制模型与分组、给药

大鼠右侧背部脱毛1 d后ip给予10%水合氯醛(0.3 g/kg)麻醉大鼠,用刀片在脱毛部位划一十字切口(1 cm×1 cm),深达皮下,每个伤口sc 5亿个金黄色葡萄球菌,每天1次,连续3 d。大鼠食量减少,俯卧少动,创口周围红肿、有触痛、有黄色黏稠脓性分泌物渗出,即为大鼠疮疡模型复制成功,成功率100%。50只SD大鼠随机均分为正常对照[等容羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液]组、模型(等容CMC-Na溶液)组、氨苄西

林(阳性药物,20 mg/kg)组与总丹参酮高、低剂量(200、100 mg/kg)组,复制模型成功后ig给药,每天1次,连续12 d<sup>[9]</sup>。

### 2.2 各组大鼠一般检查

观察大鼠的日常活动、行为、局部感染、疮面愈合和死亡情况。

### 2.3 各组大鼠血清与脓性分泌物中LZM和IgG含量测定

末次给药1 h后,常规取血,分离血清,按测试盒说明书测定大鼠血清中LZM和IgG的含量。给药4、8、12 d后取大鼠创面脓性分泌物,加1 ml生理盐水反复冲洗脓性分泌液3次,将洗液注入试管中,以离心半径为10 cm、3 000 r/min离心15 min,取上清液按测试盒说明书测定LZM和IgG含量。

### 2.4 大鼠创面恶化积分标准

给药4、8、12 d后观察大鼠创面恶化情况,按以下标准评分:无脓性分泌物,0分;少量脓性分泌物和血液混合物,1分;脓性分泌物0.1~0.2 ml,2分;脓性分泌物0.3~0.4 ml,3分;脓性分泌物0.5 ml以上,4分。

### 2.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件处理实验数据。各组数据均为计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 各组大鼠一般检查结果

疮疡模型复制成功后,各组大鼠均未见死亡。模型组大鼠食欲减少,精神萎靡不振,活动量减少,创面有黄色黏稠脓性分泌物渗出。总丹参酮高剂量组与氨苄西林组大鼠给药6 d后活动有所增多,进食增加;给药11 d后大鼠活动量和食欲基本正常,体质量有所增加,疮面皮肤红肿消失、无分泌物,创面洁净结痂。

### 3.2 各组大鼠血清中LZM和IgG含量测定结果

与正常对照组比较,模型组大鼠血清中LZM含量减少,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );与模型组比较,氨苄西林组与总丹参酮高、低剂量组大鼠血清中LZM、IgG含量增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。各组大鼠血清中LZM和IgG含量测定结果见表1。

表1 各组大鼠血清中LZM和IgG含量测定结果( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab 1 Result of LZM and IgG content in serum in rats of each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量,mg/kg	LZM, $\mu$ g/ml	IgG,mg/ml
正常对照组		7.93 ± 0.63	21.01 ± 3.67
模型组		4.64 ± 0.42*	26.37 ± 4.84
总丹参酮高剂量组	200	7.88 ± 0.33**	54.14 ± 4.73 <sup>#</sup>
总丹参酮低剂量组	100	7.78 ± 0.38**	44.23 ± 3.52 <sup>#</sup>
氨苄西林组	20	7.91 ± 0.28**	53.61 ± 5.20 <sup>#</sup>

注:与正常对照组比较,\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, \* $P < 0.01$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

### 3.3 各组大鼠脓性分泌物中LZM和IgG含量测定结果

给药4、8、12 d后,与模型组比较,氨苄西林组与总丹参酮

高、低剂量组大鼠脓性分泌物中LZM、IgG含量增加,差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。各组大鼠脓性分泌物中LZM和IgG含量测定结果见表2、表3。

表2 各组大鼠脓性分泌物中LZM含量测定结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 2 Result of LZM content in purulent secretion in rats of each group ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量, mg/kg	不同时间点LZM含量, $\mu\text{g/ml}$		
		4 d	8 d	12 d
正常对照组		5.17 $\pm$ 0.12	5.16 $\pm$ 0.11	5.18 $\pm$ 0.10
模型组		4.14 $\pm$ 0.31	5.24 $\pm$ 0.21	6.11 $\pm$ 0.21
总丹参酮高剂量组	200	6.21 $\pm$ 0.32*	7.12 $\pm$ 0.17**	8.02 $\pm$ 0.23**
总丹参酮低剂量组	100	6.31 $\pm$ 0.21*	6.84 $\pm$ 0.51*	7.61 $\pm$ 0.31*
氨苄西林组	20	6.82 $\pm$ 0.33*	7.14 $\pm$ 0.31**	7.91 $\pm$ 0.22*

注:与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

Note: vs. model group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

表3 各组大鼠脓性分泌物中IgG含量测定结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 3 Result of IgG content in purulent secretion in rats of each group ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量, mg/kg	不同时间点IgG含量, mg/ml		
		4 d	8 d	12 d
正常对照组		30.81 $\pm$ 0.32	30.16 $\pm$ 0.11	30.16 $\pm$ 0.10
模型组		24.31 $\pm$ 0.22	25.74 $\pm$ 0.33	28.12 $\pm$ 0.23
总丹参酮高剂量组	200	33.70 $\pm$ 0.41*	39.12 $\pm$ 0.67**	44.09 $\pm$ 0.21**
总丹参酮低剂量组	100	32.33 $\pm$ 0.67*	34.74 $\pm$ 0.42*	40.23 $\pm$ 0.34*
氨苄西林组	20	33.71 $\pm$ 0.34*	39.14 $\pm$ 0.54**	41.52 $\pm$ 0.43*

注:与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

Note: vs. model group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

### 3.4 各组大鼠创面恶化积分测定结果

给药8、12 d后,与模型组比较,氨苄西林与总丹参酮高剂量组大鼠创面恶化积分降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。各组大鼠创面恶化积分测定结果见表4(正常对照组略)。

表4 各组大鼠疮面恶化积分测定结果( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 4 Result of integral of wound deterioration in rats of each group ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量, mg/kg	不同时间点创面恶化积分		
		4 d	8 d	12 d
模型组		4.78 $\pm$ 0.61	3.87 $\pm$ 1.10	2.67 $\pm$ 1.11
总丹参酮高剂量组	200	4.41 $\pm$ 0.80	1.83 $\pm$ 1.28**	0.92 $\pm$ 0.43**
总丹参酮低剂量组	100	4.52 $\pm$ 0.53	2.26 $\pm$ 1.09	1.21 $\pm$ 0.53
氨苄西林组	20	4.18 $\pm$ 0.66	1.32 $\pm$ 1.11*	1.14 $\pm$ 0.86*

注:与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

Note: vs. model group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$

## 4 讨论

疮疡具有红、肿、热、痛及脓性分泌物等症状,而脓性分泌物与血清中含有IgG和LZM。LZM具有多种药理作用,现在已经广泛应用于医学临床,具有抗菌、消炎、增强免疫等功效<sup>[7]</sup>。测定感染分泌物中LZM的含量,有助于了解外用药物在局部的消炎抗感染作用<sup>[8]</sup>。IgG是人体血清免疫球蛋白的主要成分,当机体受到感染时候,机体会启动自身的免疫系统,发生保护性的免疫反应,血清中IgG含量会有所提高,这属于机体自身正常反应。因此本研究中,模型组大鼠血清IgG含量高于正常对照组属正常现象。增强机体的免疫功能有利于创面的愈合,是中药治疗疮疡的机制之一<sup>[9]</sup>。本研究中,总丹参酮能增加不同时间点脓性分泌物与末次给药后大鼠血清中LZM、IgG含量,是总丹参酮上调免疫功能从而治疗疮疡的机制之一。

本研究结果表明,总丹参酮对sc给予金黄色葡萄球菌复制的模型大鼠疮疡具有较好的促愈合作用,其机制与增加大鼠血清与脓性分泌物中LZM与IgG含量有关。

## 参考文献

- [1] 赵娜,郭治昕,赵雪,等.丹参的化学成分与药理作用[J].国外医药植物药分册,2007,22(4):155.
- [2] 吴杲,何招兵,吴汉斌.丹参酮的药理作用研究进展[J].现代中西医结合杂志,2005,14(10):1382.
- [3] 蔡丽萍,习志刚,杨红.丹参酮的药理作用和临床研究进展[J].广东药学院学报,2008,24(3):321.
- [4] 徐荣辉.丹参对兔皮肤切口愈合影响的组织化学观察[J].中草药,1982,13(12):15.
- [5] 张玄,李世荣.丹参治疗增生性瘢痕的临床研究[J].中国中药杂志,1999,24(3):180.
- [6] 周肃陵,陈默,安建原.中药外用促进创面愈合的研究进展[J].中国中医骨伤科杂志,2011,19(11):79.
- [7] 易刚强,李云耀,李晓龙,等.紫背金盘治疗大鼠疮疡模型实验研究[J].时珍国医国药,2013,24(2):367.
- [8] 陈艳,江明锋,叶煜辉,等.溶菌酶的研究进展[J].生物学杂志,2009,26(2):64.
- [9] 石永刚,常凤鸣,李甸,等.疮疡灵联合贝复济治疗急性放射性皮肤损伤的临床观察[J].中国药房,2008,19(20):1567.

(收稿日期:2014-11-13 修回日期:2014-12-23)

(编辑:张静)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅