

复方鳄鱼油烧伤膏对浅Ⅱ度烧伤皮肤的修复及抗炎镇痛作用[△]

潘翔*, 韩思婕, 陈可琢, 李正磊, 张丹丹, 罗心遥, 李慧君, 夏和元, 王天合, 叶晓川[#](湖北中医药大学药学院/中药资源与中药化学省级重点实验室, 武汉 430065)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)20-2467-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.20.06



摘要 目的:研究复方鳄鱼油烧伤膏对浅Ⅱ度烧伤皮肤的修复及抗炎镇痛作用。方法:将加热后的砝码紧贴豚鼠右侧脱毛部位皮肤4 s,复制浅Ⅱ度烧伤模型。造模成功后,将豚鼠按体质量随机分为模型组、京万红软膏组(阳性对照)和复方鳄鱼油烧伤膏配方一、配方二、配方三组(鳄鱼油质量分数分别为1.5%、3%、4.5%,下同),每组8只。除模型组外,其余各组豚鼠每天按0.7 g/只涂抹给药2次,连续14 d。每天记录豚鼠创面愈合情况,并计算创面愈合率;采用苏木精-伊红(HE)染色法观察豚鼠创面组织病理学变化;采用酶联免疫吸附试验法测定豚鼠血清中表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1(IL-1)的水平。将80只昆明小鼠分为2组,每组再按体质量随机分为模型组、京万红软膏组(阳性对照)和复方鳄鱼油烧伤膏配方一、配方三组,每组10只,分别采用二甲苯耳廓肿胀法和醋酸扭体法以考察复方鳄鱼油烧伤膏的抗炎镇痛作用。结果:在烧伤修复实验中,复方鳄鱼油烧伤膏干预后,豚鼠的创面面积逐渐缩小,且第14天时其创面已极大程度愈合,创面愈合率显著升高($P<0.01$);血清中EGF、SOD水平均显著升高($P<0.01$),VEGF、MDA、TNF- α 、IL-1水平均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);创面组织可见较厚的新生表皮层,真皮层中结缔组织和新生血管均明显增多。在抗炎镇痛实验中,复方鳄鱼油烧伤膏干预后,小鼠的耳肿胀度与扭体次数均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:复方鳄鱼油烧伤膏可修复豚鼠浅Ⅱ度烧伤皮肤,且对小鼠的抗炎镇痛作用良好;其作用机制可能与升高血清中EGF、SOD水平,降低VEGF、MDA、TNF- α 、IL-1水平有关。

关键词 复方鳄鱼油烧伤膏;浅Ⅱ度烧伤;创面愈合;抗炎;镇痛

Study on Repair, Anti-inflammation and Analgesia Effects of Compound Crocodile Oil Burn Ointment on Superficial Second-Degree Burned Skin

PAN Xiang, HAN Sijie, CHEN Kezhuo, LI Zhenglei, ZHANG Dandan, LUO Xinyao, LI Huijun, XIA Heyuan, WANG Tianhe, YE Xiaochuan (College of Pharmacy/Key Laboratory of Chinese Medicine Resource and TCM Chemistry, Hubei University of TCM, Wuhan 430065, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the repair, anti-inflammatory and analgesic effects of Compound crocodile oil burn ointment on superficial second-degree burned skin. **METHODS:** The heated weight was attached to the right depilated skin of guinea pigs for 4 s to induce the model of superficial second-degree burn. After modeling, guinea pigs were randomly divided into model group, Jingwanhong ointment group (positive control), formula I, II and III groups of Compound crocodile oil burn ointment (volume fraction 1.5%, 3%, 4.5%, hereinafter), with 8 guinea pigs in each group. Except for model group, other groups were smeared with 0.7 g/guinea pigs twice a day for 14 consecutive days. The wound healing was recorded every day, the healing rate of wound was calculated. HE staining was used to observe the histopathological changes of the wound. The serum levels of EGF, VEGF, SOD, MDA, TNF- α and IL-1 were detected by ELISA. Eighty Kunming mice were divided into 2 groups, and then sub-grouped into model group, Jingwanhong ointment group (positive control), formula I and III groups of Compound crocodile oil burn ointment, with 10 mice in each group. Then xylene auricle swelling method and acetic acid writhing method were used to investigate the anti-inflammatory and analgesic effects of Compound crocodile oil burn ointment. **RESULTS:** In the burn repair experiment, after intervention of Compound crocodile oil burn ointment, the wound area of guinea pigs gradually decreased, and on the 14th day, the wound had healed greatly, and the wound healing rate increased significantly ($P<0.01$); serum levels of EGF and SOD were increased significantly ($P<0.01$), while the levels of VEGF, MDA, TNF- α and IL-1 were decreased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). The thick new epidermal layer was found in wound tissue, and the connective tissue and neovascularization in the dermis increased significantly. In the anti-inflammatory and analgesic experiment, after intervention of Compound crocodile oil burn ointment, the degree of ear swelling and the times of writhing decreased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). **CONCLUSIONS:** Compound crocodile oil burn ointment shows good skin repair, anti-inflammatory and analgesic efficacy; the mechanism may be associated with increasing the serum levels of EGF and SOD and reducing the levels of VEGF,

MDA, TNF- α , IL-1.

KEYWORDS Compound crocodile oil burn ointment; Superficial second-degree burned skin; Wound healing; Anti-inflammatory; Analgesia

[△]基金项目:湖北省技术创新专项(重大项目)(No.2019ACA121)

* 硕士研究生。研究方向:中药及其制剂的物质基础。电话:027-688890101。E-mail:1936400367@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药药效物质基础。电话:027-688890101。E-mail:yxcc1965@163.com

烧烫伤是指由火焰、热液、电等物理因素或强酸、强碱等化学因素引起的组织损伤。目前统计结果显示,我国每年烧烫伤患者数约占总人口的2%,大面积烧烫伤患者的致残率达48%,不同地区的住院烧烫伤患者病死率可达0.34%~7.52%^[1]。皮肤创伤引起的剧痛、皮肤坏死、感染、疤痕以及昂贵的修复治疗费用也给患者造成了严重的生理和心理负担。

鳄鱼是一种两栖爬行动物,研究者们发现鳄鱼在搏斗中经常会受伤甚至四肢断裂,但伤口总能快速愈合,而且很少发生感染^[2]。鳄鱼油是从鳄鱼体内提取出来的油,相关研究发现,世界上许多国家都有将鳄鱼油广泛用于治疗创面和炎症的记载^[3]。现代药理研究表明,鳄鱼油可促进大鼠皮肤烧伤创面的愈合,减少瘢痕形成,并具有良好的抗炎镇痛效果^[4]。随着鳄鱼养殖业的发展,鳄鱼油用于烧烫伤患者的治疗已经成为可能。

皮肤烧伤后,往往伴随着出血、炎症、疼痛、水肿、感染等症状,导致创面愈合缓慢;且即使愈合后,往往也伴随着疤痕与色素沉积。中药茯苓性平、味甘,可调和药性,且具有美白祛斑的功效^[5];白及可收敛止血、消肿生肌,具有促进创面愈合的功效^[6];白芷祛风止痛,具有抗炎镇痛、抗菌和美白的功效^[7];川芎行气活血、祛风止痛,具有抗炎镇痛的作用^[8]。基于此,本研究拟采用茯苓、白及、白芷、川芎与鳄鱼油进行配伍,制成复方鳄鱼油烧烫伤膏,并探讨其对浅Ⅱ度烧伤皮肤的修复及抗炎镇痛作用,以期为该制剂的开发应用提供科学依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有:C21-RT2120型电磁炉(广东美的生活电器制造有限公司)、HH-6型数显恒温水浴锅(常州国华电器有限公司)、BSA423S型千分之一电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]、Spark 10M型酶标仪(瑞士 Tecan 公司)、IX-73P1F型显微镜(日本 OLYMPUS 公司)。

1.2 主要药品与试剂

鳄鱼油购自孝感顺利特种养殖有限公司;茯苓、白及、白芷、川芎药材(批号分别为180901、181001、180812、180912)均购自安徽精诚本草中药饮片有限公司,经湖北中医药大学药学院叶晓川教授鉴定为真品;京万红软膏(批号212245,规格20 g/支)购自天津达仁堂京万红药业有限公司;表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1(IL-1)的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号分别为20200724、20200724、20200724、20200724、20200710、20200812)均购自上海抚生实业有限公司;其余试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

1.3 实验动物

本研究所用健康清洁级 Hartley 豚鼠共 40 只,雌雄

各半,体质量(300±50)g,购自湖北逸挚诚生物科技有限公司,动物生产许可证号为 SCXK(鄂)2016-0020;所用健康 SPF 级昆明小鼠共 80 只,雌雄各半,体质量(22±2)g,购自湖北省疾病预防控制中心,动物生产许可证号为 SCXK(鄂)2020-0018。所有动物购入后,饲养于湖北中医药大学实验动物中心,饲养期间均自由摄食、饮水。本动物实验方案得到湖北中医药大学动物管理委员会批准。

2 方法

2.1 复方鳄鱼油烧烫伤膏的制备

取茯苓、白及、白芷、川芎药材适量,粉碎,过100目筛;分别取上述药材粉末适量,置于烧杯中,加入凡士林,于70℃水浴加热20min,混匀;放冷至常温后,加入相应量的鳄鱼油,混匀,即制得复方鳄鱼油烧烫伤膏。笔者按上述方法分别制备了低、中、高3种不同比例的复方鳄鱼油烧烫伤膏(鳄鱼油质量分数分别为1.5%、3%、4.5%),分别为配方一、配方二和配方三。

2.2 复方鳄鱼油烧烫伤膏对豚鼠浅Ⅱ度烧伤皮肤的修复作用考察

2.2.1 分组、造模与给药 参考文献[9-11]方法造模:实验前24h,采用脱毛膏对40只豚鼠背部脊柱左右两侧的皮肤进行脱毛,脱毛面积均为3cm×3cm;脱毛后,采用乙醚对豚鼠进行麻醉,将直径为2cm的砝码置于100℃的恒温热水中加热15min后取出,迅速擦干砝码上的水分,然后紧贴豚鼠右侧脱毛部位皮肤4s(经前期预实验发现,烧烫的砝码紧贴豚鼠背部皮肤4s即可达到造模效果);左侧脱毛部位作为空白对照,不进行造模和给药。当豚鼠右侧脱毛部位皮肤发白,且次日可见烧伤区域皮肤硬化、结痂,则表明浅Ⅱ度烧伤模型复制成功。将造模成功后的40只豚鼠随机分为模型组、京万红软膏组(阳性对照)和复方鳄鱼油烧烫伤膏配方一、配方二、配方三组,每组8只。除模型组豚鼠不给药外,其余各组豚鼠每天按0.7g/只(剂量根据预实验结果设置)涂抹给药2次(早上10:00和下午4:00各给药1次,下同),连续14d。

2.2.2 豚鼠创面愈合情况观察 实验过程中,每天观察并拍照记录各组豚鼠创面愈合情况,包括颜色、软硬情况;同时,采用透明膜标记法^[12]计算其创面愈合率[创面愈合率=(初始烧伤面积-未愈合创面面积)/初始烧伤面积×100%]。

2.2.3 取材及处理 末次给药后次日,采用乙醚麻醉豚鼠,心脏取血,血样于4℃条件下以3500r/min离心10min,吸取上层血清,分装后置于-80℃冰箱中保存,备用。取血后,将各组豚鼠处死,取其右侧烧伤皮肤以及左侧正常皮肤,以4%多聚甲醛溶液固定,备用。

2.2.4 豚鼠创面组织病理学形态观察 取“2.2.3”项下各组豚鼠经4%多聚甲醛溶液固定后的皮肤,常规制作苏木精-伊红(HE)染色切片,采用显微镜观察并拍照记

录各组豚鼠创面组织中的炎症细胞、新生血管等情况。

2.2.5 豚鼠血清相关指标水平检测 取“2.2.3”项下各组豚鼠的血清,根据ELISA试剂盒说明书方法操作,测定血清中EGF、VEGF、SOD、MDA、TNF- α 、IL-1的水平。

2.3 复方鳄鱼油烧伤膏对小鼠的抗炎镇痛作用考察

2.3.1 抗炎作用 采用二甲苯耳廓肿胀法进行实验。将40只昆明小鼠按体质量随机分为模型组、京万红软膏组(阳性对照)和复方鳄鱼油烧伤膏配方一、配方三组(结合“2.2”项下实验结果,并为降低实验成本,不对复方鳄鱼油烧伤膏配方二进行考察,下同),每组10只。模型组小鼠右耳涂抹生理盐水,其余各组小鼠按9 mg/耳(剂量根据预实验结果设置)涂抹相应药物,每天2次,连续7 d。末次给药后30 min,在小鼠右耳正反两侧分别涂抹10 μ L二甲苯致炎,左耳不涂抹药物作为对照;30 min后处死小鼠,以直径为6 mm的打孔器分别在两耳同一部位打下圆形耳片,并称定其质量,计算肿胀度和肿胀抑制率[肿胀度=右耳耳片质量-左耳耳片质量,肿胀抑制率=(模型组小鼠肿胀度-给药组小鼠肿胀度)/模型组小鼠肿胀度 \times 100%]。

2.3.2 镇痛作用 采用醋酸扭体法进行实验。将另外40只昆明小鼠进行腹部脱毛,再按体质量随机分为模型组、京万红软膏组(阳性对照)和复方鳄鱼油烧伤膏配方一、配方三组,每组10只。模型组小鼠腹部涂抹生理盐水,其余各组小鼠按0.15 g/只(剂量根据预实验结果设置)涂抹相应药物,每天2次,连续7 d。末次给药后1 h,各组小鼠腹腔注射0.6%醋酸溶液(0.2 mL/只)致痛,然后记录15 min内小鼠的扭体次数。

2.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 复方鳄鱼油烧伤膏对豚鼠创面愈合情况的影响

给药第1~7天,模型组豚鼠创面干燥、厚实,呈白色或黑褐色;京万红软膏组和复方鳄鱼油烧伤膏各配方组豚鼠的创面均比较潮湿、柔软,呈黄棕色或棕褐色;给药第8~14天,除模型组外,其余各组豚鼠的创面面积均逐渐缩小,且在第14天时其创面已极大程度愈合。结果见图1。

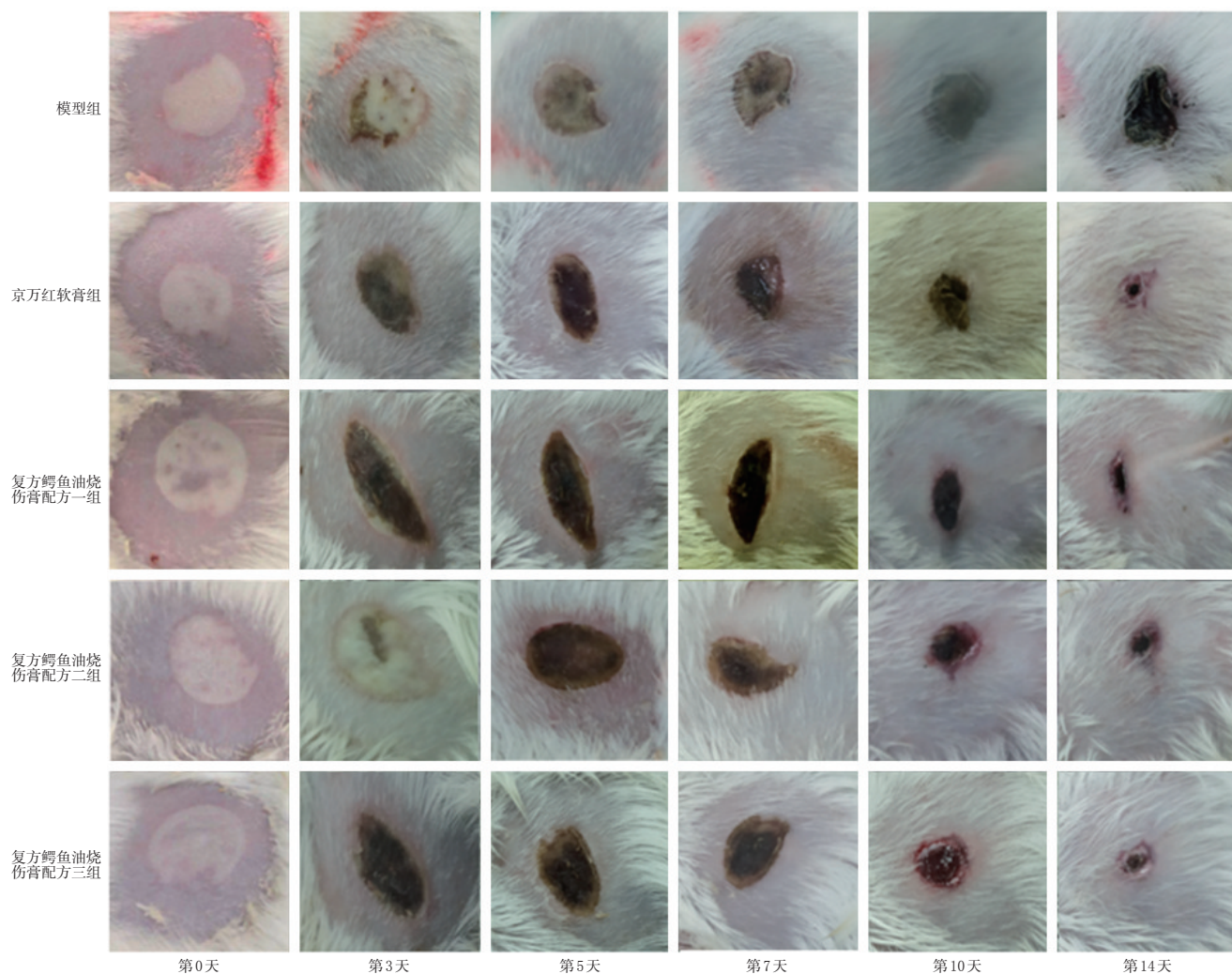


图1 各组豚鼠创面的愈合情况

Fig 1 Wound healing of guinea pigs in each group

另外,在给药第14天时,复方鳄鱼油烧伤膏配方一、配方三组中已各有3只豚鼠的创面完全愈合,皮肤表面光滑无疤,仅有少量紫红色印记。

3.2 复方鳄鱼油烧伤膏对豚鼠创面愈合率的影响

与模型组比较,给药第7天时,京万红软膏组和复方鳄鱼油烧伤膏配方一组豚鼠的创面愈合率均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);给药第9、12、14天时,京万红软膏组和复方鳄鱼油烧伤膏各配方组豚鼠的创面愈合率均显著升高($P<0.01$)。与京万红软膏组比较,给药第12天时,复方鳄鱼油烧伤膏配方三组豚鼠的创面愈合率显著升高($P<0.05$)。结果见表1。

3.3 复方鳄鱼油烧伤膏对豚鼠创面病理学形态的影响

豚鼠正常皮肤表皮层结构完整,鳞状上皮细胞形态结构正常、排列紧密,真皮层胶原纤维含量丰富、可见毛囊

皮脂腺等附属器官、未见明显炎症;模型组豚鼠表皮层明显较薄,真皮层可见较多炎症细胞浸润和大量出血、仅有少量结缔组织与新生血管;各给药组豚鼠的创面组织可见较厚的新生表皮层,真皮层中结缔组织和新生血管均明显增多。结果见图2。

3.4 复方鳄鱼油烧伤膏对豚鼠血清相关指标水平的影响

与模型组比较,京万红软膏组和复方鳄鱼油烧伤膏各配方组豚鼠血清中EGF、SOD水平均显著升高($P<0.01$),VEGF、MDA、TNF- α 、IL-1水平均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与京万红软膏组比较,复方鳄鱼油烧伤膏各配方组豚鼠血清中SOD、TNF- α 水平均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),配方二组豚鼠血清中MDA水平和配方一、三组豚鼠血清中IL-1水平均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表2。

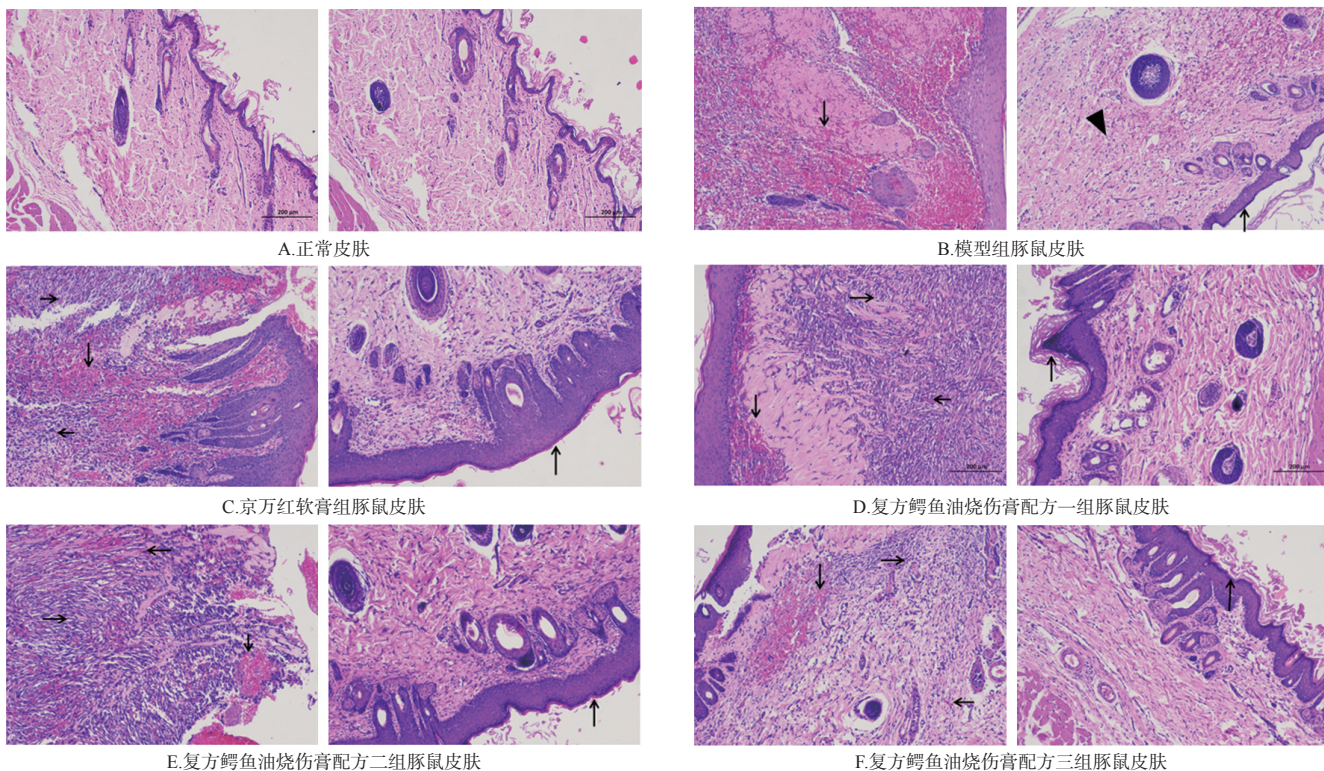
表1 各组豚鼠创面愈合率的测定结果($\bar{x}\pm s, n=8$)

Tab 1 Results of the wound healing rate of guinea pigs in each group($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	给药第3天	给药第5天	给药第7天	给药第9天	给药第12天	给药第14天
模型组	20.54±20.24	35.53±13.23	44.87±12.17	53.17±9.76	53.38±10.17	50.71±16.54
京万红软膏组	14.40±15.95	34.73±19.79	64.04±14.63*	82.05±20.42**	78.67±19.99**	85.80±6.46**
复方鳄鱼油烧伤膏配方一组	21.74±8.73	49.08±15.24	72.68±12.64**	87.95±6.77**	90.52±7.11**	97.27±4.73**
复方鳄鱼油烧伤膏配方二组	22.79±19.37	41.58±19.41	61.07±7.51	79.40±9.92**	87.83±5.04**	94.96±2.32**
复方鳄鱼油烧伤膏配方三组	19.96±18.51	41.63±17.27	66.98±13.10	90.93±7.03**	95.10±5.35**	96.63±5.11**

注:与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与京万红软膏组比较,* $P<0.05$

Note: vs. model group,* $P<0.05$,** $P<0.01$;vs. Jingwanhong ointment group,* $P<0.05$



注:“↑”表示表皮层,“↓”表示出血现象,“→”表示结缔组织,“←”表示新生血管,“▲”表示炎症细胞

Note:“↑” indicates epidermal layer,“↓” indicates bleeding,“→” indicates connective tissue,“←” indicates neovascularization,“▲” indicates inflammatory cells

图2 各组豚鼠给药第14天时创面病理学变化的显微图(HE染色,×100)

Fig 2 Histopathological change micrographs of wound in guinea pigs of each group 14 d after administration(HE staining,×100)

表2 各组豚鼠血清相关指标水平的测定结果($\bar{x} \pm s, n=8$)Tab 2 Results of the levels of serum related indexes in guinea pigs of each group($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	EGF,pg/mL	VEGF,pg/mL	SOD,ng/mL	MDA,nmol/mL	TNF- α ,pg/mL	IL-1,pg/mL
模型组	104.55 \pm 36.89	187.65 \pm 37.70	5.12 \pm 1.01	11.31 \pm 1.05	242.42 \pm 26.17	112.96 \pm 13.79
京万红软膏组	194.32 \pm 15.63**	151.21 \pm 33.11*	6.92 \pm 1.05**	8.24 \pm 1.03**	138.15 \pm 10.72**	89.82 \pm 12.40*
复方鳄鱼油烧伤膏配方一组	240.14 \pm 33.28**	126.05 \pm 26.71*	9.87 \pm 0.47***	8.29 \pm 0.14**	215.25 \pm 30.16##	62.80 \pm 17.45***
复方鳄鱼油烧伤膏配方二组	239.04 \pm 45.93**	129.88 \pm 10.93**	9.07 \pm 0.93***	6.38 \pm 0.55***	189.55 \pm 28.80***	73.62 \pm 18.72**
复方鳄鱼油烧伤膏配方三组	235.29 \pm 41.53**	114.48 \pm 16.03**	8.67 \pm 0.84***	6.32 \pm 2.57**	177.91 \pm 32.37***	56.32 \pm 7.66***

注:与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与京万红软膏组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

Note: vs. model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. Jingwanhong ointment group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$

3.5 复方鳄鱼油烧伤膏对小鼠的抗炎作用

与模型组比较,京万红软膏组和复方鳄鱼油烧伤膏配方一、配方三组小鼠的耳肿胀度均显著降低($P<0.01$),肿胀抑制率均高于60%。结果见表3。

表3 各组小鼠耳肿胀度和肿胀抑制率的测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 3 Results of ear swelling degree and inhibitory rate of mice in each group($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	肿胀度,mg	肿胀抑制率,%
模型组	3.13 \pm 1.82	
京万红软膏组	0.87 \pm 0.63**	72.20
复方鳄鱼油烧伤膏配方一组	1.13 \pm 0.73**	63.90
复方鳄鱼油烧伤膏配方三组	0.80 \pm 0.74**	74.44

注:与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

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

3.6 复方鳄鱼油烧伤膏对小鼠的镇痛作用

与模型组比较,京万红软膏组和复方鳄鱼油烧伤膏配方一、三组小鼠的扭体次数均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与京万红软膏组比较,复方鳄鱼油烧伤膏配方三组小鼠的扭体次数显著降低($P<0.01$)。结果见表4。

表4 各组小鼠扭体次数的测定结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 4 Results of writhing times of mice in each group($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	扭体次数
模型组	30.83 \pm 8.57
京万红软膏组	21.56 \pm 7.23**
复方鳄鱼油烧伤膏配方一组	16.87 \pm 6.10**
复方鳄鱼油烧伤膏配方三组	11.29 \pm 4.86***

注:与模型组比较,** $P<0.01$;与京万红软膏组比较,## $P<0.01$

Note: vs. model group, ** $P<0.01$; vs. Jingwanhong ointment group, ## $P<0.01$

4 讨论

烧伤一般是指热力因素引起的组织损害,其创面的愈合过程可分为凝血和止血、炎症发生、组织增殖及重塑、疤痕组织形成这4个阶段:烧伤后,创面立刻发生凝血和止血来保护血管系统;其后机体发生炎症反应以对抗外来抗原;然后当机体的炎症反应基本稳定后,开始新生肉芽组织、血管等;最后产生新的上皮和疤痕组

织^[13]。京万红软膏是一种治疗烧伤的中药复方油膏制剂,在市面上的销售量最多^[14],故本研究选择京万红软膏作为阳性对照进行相关实验。本研究结果显示,复方鳄鱼油烧伤膏干预第7~14天,豚鼠的创面面积逐渐缩小,且在第14天时,其创面已极大程度愈合。进一步通过HE染色可知,豚鼠创面组织可见较厚的新生表皮层,真皮层中结缔组织和新生血管均明显增多,表明其创面已逐渐愈合。

EGF是首个被分离出来的生长因子,可通过刺激角质形成细胞的增殖和迁移,促进表皮细胞再生,在皮肤创面愈合过程中发挥着重要作用^[15]。VEGF是一种促血管生成因子,在机体处于低氧或炎症的环境中可大量产生,并能与血管内皮细胞细胞膜上的相应受体结合,通过VEGF/蛋白激酶B(Akt)等信号通路促进血管新生,进而促进创面愈合^[16]。本研究结果显示,经复方鳄鱼油烧伤膏干预后,豚鼠血清中EGF水平显著升高,VEGF水平显著降低。这提示复方鳄鱼油烧伤膏可通过升高血清中EGF水平来促进创面愈合。孙琦等^[17]在利用艾灸治疗大鼠皮肤创伤的过程中发现,治疗3d后,大鼠创面上皮细胞中的VEGF水平相较于模型组显著升高;治疗7d后,VEGF水平相较于模型组显著降低。这与本研究结果类似。笔者推测这可能是由于创面已逐渐愈合,新生血管已生成,故而在创面愈合后期,机体内的VEGF水平降低。

TNF- α 是一种促炎性细胞因子,其水平与烧伤的严重程度呈正相关,血清中TNF- α 水平越高,越容易诱发细胞死亡,进而减缓创面愈合效率^[18]。IL-1也是一种促炎性细胞因子,能诱导其他细胞因子和炎症介质产生,增强机体的免疫应答,从而引起组织损伤^[19]。上述2种细胞因子不仅可各自促进炎症反应,还会相互刺激、相互诱导,激活细胞因子的级联反应,进而诱发炎症介质的释放、增强局部炎症反应^[20]。SOD是一种抗氧化物保护酶,能反映氧自由基的清除能力^[21]。MDA是反映机体脂质过氧化程度和细胞损伤程度的重要参数^[22]。本研究结果显示,经复方鳄鱼油烧伤膏干预后,豚鼠血清中TNF- α 、IL-1、MDA水平均显著降低,SOD水平均显著升

高。这提示复方鳄鱼油烧伤膏可通过抑制血清中TNF- α 、IL-1、MDA水平,升高血清中SOD水平而促进创面愈合。

二甲苯诱导的耳肿胀模型是一种急性炎症模型,可用于抗炎作用研究^[23];醋酸诱导的扭体模型是一种疼痛模型,可用于镇痛作用研究^[24]。本研究采用这两种方法进一步评价复方鳄鱼油烧伤膏的抗炎镇痛作用。结果显示,经复方鳄鱼油烧伤膏干预后,小鼠耳肿胀度、扭体次数均显著降低。这提示复方鳄鱼油烧伤膏的抗炎镇痛作用良好。

综上所述,复方鳄鱼油烧伤膏可修复豚鼠浅Ⅱ度烧伤皮肤,且对小鼠的抗炎镇痛作用良好;其作用机制可能与升高血清中EGF、SOD水平,降低VEGF、MDA、TNF- α 、IL-1水平有关。

参考文献

[1] 程文凤.中国烧伤流行病学研究现状及多中心大面积烧伤患者流行病学调查分析[D].北京:中国人民解放军医学院,2017.

[2] MERCHANT M E, MILLS K, LEGER N, et al. Comparisons of innate immune activity of all known living crocodylian species[J]. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2006, 143(2): 133-137.

[3] LI H L, LIU X T, HUANG S M, et al. Repair function of essential oil from *Crocodylus siamensis* (Schneider, 1801) on the burn wound healing via up-regulated growth factor expression and anti-inflammatory effect[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113286.

[4] LI H L, DENG Y T, ZHANG Z R, et al. Evaluation of effectiveness in a novel wound healing ointment-crocodile oil burn ointment[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2019, 14(1): 62-72.

[5] 胡淑华.茯苓三萜类化合物的美白功效研究[D].武汉:武汉大学,2017.

[6] 左世梅.药用植物白及化学成分和药理作用研究进展[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(4): 189-192.

[7] 朱艺欣,李宝莉,马宏胜,等.白芷的有效成分提取、药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(31): 159-162, 166.

[8] 李芊,吴效科.川芎化学成分及药理作用研究新进展[J]. *化学工程师*, 2020, 34(1): 44, 62-64.

[9] 李越,吴中宝,杨艳玲,等. Box-Behnken响应面法优选红景天苷乳剂凝胶处方工艺并研究其对烫伤的治疗作用[J]. *中国现代中药*, 2020, 22(4): 609-614, 635.

[10] 靳丽丽,王瑞萍,孙梦,等.外源性VEGF促进大鼠Ⅱ度烫伤创面中晚期愈合[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2019, 28(3): 221-227.

[11] 刘川玉,唐建红,何洁,等.芦荟凝胶对深Ⅱ度烫伤大鼠创面愈合及EGF、bFGF表达的影响[J]. *中成药*, 2019, 41(1): 201-203.

[12] 李杰辉,王丽,张春霞,等.湿润烧伤膏对糖尿病性溃疡大鼠创面组织晚期糖基化终末产物及其受体表达的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(26): 3153-3159.

[13] 吴燕文.积雪草苷治疗烧伤创面的作用机制研究[D].南京:南京中医药大学,2019.

[14] 王景文.京万红软膏治疗皮肤损伤的临床应用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2014, 37(4): 375-380.

[15] HARDWICKE J, SCHMALJOHANN D, BOYCE D, et al. Epidermal growth factor therapy and wound healing: past, present and future perspectives[J]. *Surgeon*, 2008, 6(3): 172-177.

[16] 杜孟姣,陈坚平,余嘉贤,等.基于斑马鱼模型的知母皂苷BⅡ的血管保护作用及机制研究[J]. *中国药房*, 2020, 31(7): 811-815.

[17] 孙琦,孙忠人,张秦宏,等.艾灸对大鼠创伤皮肤组织血管内皮细胞和血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中国针灸*, 2014, 34(7): 679-684.

[18] 薛焱,刘欣媛,高洪波,等.蒙药阿给水提物的抗炎作用及其机制研究[J]. *中国药房*, 2020, 31(12): 1425-1429.

[19] 高学坡.高压电炼烧伤大鼠血清IL-1、IL-6及sVCAM-1变化及乌司他丁的干预作用[D].石家庄:河北医科大学,2013.

[20] 王发斌,赵晓翔,王波,等.清热生肌膏治疗大鼠深Ⅱ度烫伤试验研究[J]. *湖北农业科学*, 2019, 58(1): 91-95.

[21] 杨洋.川芎嗪和胰岛素对严重烫伤MODS大鼠血浆sTREM-1、sICAM-1、MDA、SOD、D-2G及FDP水平影响[D].南昌:南昌大学,2017.

[22] 张丹丹,王天合,余意,等.黄芪总皂苷对气虚模型大鼠的补气作用及机制研究[J]. *中国药房*, 2020, 31(24): 3020-3025.

[23] 李文兰,于莹莹,赵培,等.乌头总生物碱贴片抗炎镇痛药效学研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2008, 20(2): 339-342.

[24] 徐金龙.湖北羊蹄甲的镇痛活性及其主要化学成分研究[D].北京:中国人民解放军军事医学科学院,2015.

(收稿日期:2021-05-07 修回日期:2021-07-06)

(编辑:唐晓莲)