

## · 蒙医药论坛 ·

## 蒙药哈它各其-7散对压疮创面愈合作用的实验研究

韩巴特尔<sup>1</sup>,包苏布道<sup>2</sup>,图娜拉<sup>2</sup>

(1. 内蒙古医科大学附属医院 胸外科, 内蒙古 呼和浩特 010020; 2. 内蒙古医科大学 蒙医药学院)

**摘要:**目的:探讨蒙药哈它各其-7散对压疮大鼠相关炎症因子IL-1、IL-6及hs-CRP含量的影响。方法:将大鼠随机分为4个组,分别为假手术组,模型组,哈它各其-7组和云南白药组。除假手术组外,其余各组造模成功后,连续14天于创面处经皮给药,分别在给药后第1天、3天、7天、14天测量创面面积。末次给药后取创面皮肤组织进行HE染色,并采取腹主动脉血测量其IL-1、IL-6、hs-CRP含量。结果:与模型组比较,哈它各其-7组显著缩小创面面积,并降低压疮大鼠血清中的IL-1、IL-6、hs-CRP水平。结论:蒙药哈它各其散能促进压疮创面的愈合,这可能与抗炎作用相关。

**关键词:**蒙药;哈它各其-7散;压疮**中图分类号:** R453**文献标识码:** B**文章编号:** 2095-512X(2021)02-0145-03

压疮是临床常见的并发症,是受压组织持续性缺血缺氧引起的局限性破损和坏死<sup>[1]</sup>。压疮也是胸外科术后长期卧床或躯体移动障碍患者中常见的难愈性溃疡之一,压疮会延长或加重原来疾病的病程,使患者的生理和心理受到极大的伤害,并且还会引起全身衰竭而危及生命<sup>[2,3]</sup>。蒙药哈它各其-7散在药理上具有消肿,消炎,生肌,促进伤口愈合等功效。多用于皮肤黏膜疾病的治疗,近年来已有报道哈它各其-7散治疗压疮,效果显著。但在临床应用中缺乏足够的科学依据支撑,其作用机理尚未阐明,为了进一步探索哈它各其-7散促进压疮创面愈合的作用,本研究建立大鼠压疮Ⅲ期模型,观察哈它各其-7散对压疮大鼠血清白细胞介素-1(IL-1),白细胞介素-6(IL-6)和hs-CRP(超敏C反应蛋白)表达水平的影响,以探讨哈它各其-7散对压疮创面愈合的影响,并为其哈它各其-7散进一步治疗压疮提供一定的科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

#### 1.1.1 动物及分组 雄性SD大鼠32只,体重(250±

20)g,选自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2014-0013。其中24只按照缺血再灌注损伤原理造模,造模后按1:1比例进行分组,分为蒙药组,对照组,模型组;另外8只为假手术组,不予造模。

**1.1.2 主要仪器设备和试剂** 病理切片机、烤片机(常州国华电器有限公司);倒置显微镜、成像系统(日本尼康);酶标分析仪(上海沛欧分析仪器有限公司提供);哈它各其-7散(由内蒙古国际蒙医医院国家蒙药制剂中心供应);大鼠IL-1、IL-6、hs-CRP ELISA试剂盒(江苏泽雨提供);苏木素染液、伊红染液(北京中科万邦生物科技有限公司);圆形铁片、圆形磁片、所需器械如剪刀、镊子、眼科剪、持针器、刀柄、刀片、4号手术线等均由内蒙古医科大学蒙医疗术实验中心提供。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 压疮模型的复制** 大鼠分笼喂养7天,随机数字表法编号并选取8只大鼠作为假手术组,其余的24只大鼠复制压疮缺血再灌注损伤模型。造模前严禁进食,腔内注射10%水合氯醛进行麻醉,剔除左侧臀部的毛并消毒备皮,在其左侧臀部切开长约2.5 cm,深至肌肉的切口,钝性分离,将直径

收稿日期:2020-10-14; 修回日期:2021-01-19

**基金项目:**内蒙古自治区自然科学基金课题(2018MS08013);内蒙古医科大学科技百万工程项目(YKD2017KJBW001);内蒙古医科大学协同创新项目(MYYXT202909);内蒙古医科大学博士启动资金项目(YKD2018BSJJ004);内蒙古医科大学英才培育项目(YCPY2019077)

**作者简介:**韩巴特尔(1979-),男,内蒙古医科大学附属医院胸外科主治医师。

**通讯作者:**包苏布道,副教授,硕士研究生导师,E-mail:626212124@qq.com 内蒙古医科大学蒙医药学院,010059

25mm,厚度1.5mm的已消毒的圆形铁片植入到臀大肌内,然后逐层进行缝合并消毒。术后24h,大鼠体外放置直径25mm,厚度2.5mm的圆形磁铁,与其使局部组织缺血,每次缺血2h后将外部磁铁取下,使血液流量恢复0.5h,以此为1个循环,每日进行5个循环,连续进行4天,以受压处皮肤变黑变硬,针刺不出血为作为压疮模型复制成功<sup>[4,5]</sup>。假手术组剔除臀部毛消毒备皮后不再做任何处理。

**1.2.2 给药治疗** 假手术组及模型组大鼠创面不给予任何治疗。哈它各其-7散组和云南白药组大鼠清除创面坏死组织后0.9%氯化钠注射液冲洗创面和周围皮肤,拭干后敷上哈它各其-7散或云南白药散,给药剂量为10 mg/cm<sup>2</sup>,均匀覆盖创面,1次/天,连续14天。

**1.2.3 指标检测和方法** (1)压疮创面面积的测定:除假手术组外,其余各组大鼠给药第1天、3天、7天和14天测量受压处创面的面积。因创面愈合不规则,用笔在硫酸铜板纸上画出受压组织的面积后Photoshop图像处理软件进行分析;(2)病理学检测:取大鼠创面皮肤组织,以创面为中心10mm<sup>2</sup>正方形皮肤组织修剪后放入模中进行脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋后进行4μm切片,HE染色,光镜下观察并采集图片;(3)IL-1、IL-6及hs-CRP水平的测定:末次给药后麻醉各组大鼠,采集腹主动脉血液,放入不含抗凝剂的真空试管中,以3600r/min的转速,离心10min,取血清上清液。酶联免疫吸附测定法检测血清中的IL-1、IL-6及hs-CRP含量。酶标仪进行检测,在450nm波长测量各孔的吸光度(OD值)。

### 1.3 统计学分析

SPSS 18.0 统计学软件分析。数据以均数 ± 标准差表示,各组之间的差异比较采用单因素方差分析的方法, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 创面面积测定

模型组各鼠创面具有较多的坏死组织和渗出现象,受压处皮肤组织出现红肿现象。分组治疗的1天、3天、7天、14天时测量其受压处创面的面积,结果显示:与模型组相比,哈它各其-7组和云南白药组在给药第3天开始受压处创面的面积缩小,在第7天、14天时,与模型组比较,创面面积更是显著减小,具有统计学意义( $P < 0.05$ ),这表明哈它各其-7散具有显著的促进创面愈合的作用(见表1)。

表1 哈它各其-7散对压疮大鼠创面面积的影响( $n=8, \bar{x} \pm s$ )

组别	创面面积(cm <sup>2</sup> )			
	1天	3天	7天	14天
模型组	5.00 ± 0.08	6.20 ± 0.58	5.29 ± 0.75	2.66 ± 0.43
哈它各其-7组	4.91 ± 0.05	5.97 ± 0.59	3.45 ± 0.89*	1.39 ± 0.71*
云南白药组	4.98 ± 0.06	6.12 ± 0.66	3.49 ± 0.99*	1.55 ± 0.89*

注:与模型组比较,\* $P < 0.05$

### 2.2 压疮创面组织病理学的影响

假手术组大鼠上皮组织结构比较清楚,属于复层鳞状上皮结构,几乎未见到炎症细胞浸润(见图1)。模型组大鼠皮肤表面及结构不够完整,有些上皮结构出现了断裂现象,真皮内浸润的炎症细胞较多。与模型组相比,给药组(哈它各其-7组和云南白药组)大鼠皮肤组织上皮结构比较清晰,真皮内虽有炎性细胞浸润,但可见较多的新生肉芽组织及血管。

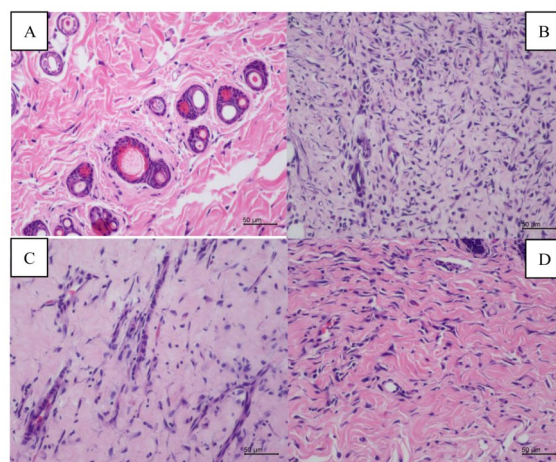


图1 各组大鼠创面皮肤组织病理变化(HE染色,×200)  
A:假手术组 B:模型组 C:哈它各其-7组 D:云南白药组

### 2.3 血清IL-1、IL-6和hs-CRP水平的影响

表2 各组大鼠血清IL-1、IL-6和hs-CRP水平的比较( $n=8, \bar{x} \pm s$ )

组别	IL-1(ng/L)	IL-6(pg/mL)	hs-CRP(μg/L)
假手术组	38.77 ± 10.02	63.63 ± 9.64	2.31 ± 0.78
模型组	77.56 ± 13.03**	97.07 ± 13.76**	3.53 ± 0.90**
哈它各其-7组	41.28 ± 7.10 <sup>Δ</sup>	61.71 ± 13.92 <sup>Δ</sup>	1.72 ± 0.64** <sup>Δ#</sup>
云南白药组	44.13 ± 17.38** <sup>Δ</sup>	69.39 ± 26.81 <sup>Δ</sup>	2.31 ± 0.59** <sup>Δ</sup>

注:与假手术组相比,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组相比,<sup>Δ</sup> $P < 0.01$ ;与云南白药组相比,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;

(下转第159页)

- [11]Geranmayeh F, Chau TW, Wise RJS, et al. Domain-general subregions of the medial prefrontal cortex contribute to recovery of language after stroke. *Brain*. 2017;**140**(7):1947-1958
- [12]Meier EL, Johnson JP, Pan Y, et al. The utility of lesion classification in predicting language and treatment outcomes in chronic stroke-induced aphasia. *Brain Imaging Behav*. 2019;**13**(6):1510-1525
- [13]Keser Z, Sebastian R, Hasan KM, et al. Right Hemispheric Homologous Language Pathways Negatively Predicts Poststroke Naming Recovery. *Stroke*. 2020;**51**(3):1002-1005
- [14]Keser Z, Meier EL, Stockbridge MD, et al. The role of microstructural integrity of major language pathways in narrative speech in the first year after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;**29**(9):105078
- [15]白清云. 中国医学百科全书·蒙医学[M]. 上海科学技术出版社, 1992;92

(上接第 146 页)

### 3 讨论

压疮是临床常见的难愈合性溃疡,是局部的受压组织因其反复出现缺血再灌注而形成的不可逆损伤的现象。缺血再灌注损伤被认为是导致压疮的重要因素,其主要与氧化应激反应、炎症反应,细胞凋亡等因素有关。炎症因子可促进巨噬细胞成熟、中性粒细胞聚集,进而导致炎症级联反应,加重组织损伤。白细胞介素主要以激活免疫细胞,介导T细胞和B细胞活化并增殖作用,进而参与其炎症反应;而hs-CRP能够与膜脂蛋白结合,激活机体的补体系统,大量的炎症介因此产生质。强炎症介质IL-1 $\beta$ 、IL-6等可诱导产生其大量的破坏创面完整性的酶,而这类酶会降解创面细胞基质,并且纤连蛋白进而导致创面难愈合。因此影响炎症介质IL-1、IL-6、hs-CRP等的合成及释放均能在一定程度上改变压疮病理进程<sup>[6]</sup>。

压疮属蒙医“疮疡”病范围,而哈它各其-7散是蒙医传统疮疡病验方之一,在蒙医临床应用中发现,对于压疮具有较好的疗效<sup>[7,8]</sup>。本研究从组织形态学及其炎症因子水平探讨了蒙药哈它各其-7对大鼠压疮创面愈合作用及其可能作用之疗效。通过复制Ⅲ期压疮模型,以临床广泛使用的云南白药为对照药物,结果发现,模型组大鼠创面坏死后钙化严重,且血清中的IL-1、IL-6、hs-CRP含量较高,病理学检查发现局部皮肤组织内有较多的炎性细胞浸润。哈它各其-7散外敷创面后能明显缩小压疮创面面积,而且出现了较多的新生肉芽组织,病理学检测也发现皮肤组织中有较少的炎性细胞浸润,并能显著降低压疮大鼠血清中炎性因子IL-1、IL-6、hs-CRP的表达。

综上所述,通过复制大鼠压疮模型,应用哈它各其-7散进行治疗,能够明显抑制由压疮引起的全身性的炎症反应,减少炎症因子的释放,减轻或抑制炎性反应,并能缩短创面修复的时间。哈它各其-7散创面愈合作用可能与之抑制炎症因子释放有关,本研究结果为临床中应用哈它各其-7散治疗压疮提供了新思路、新方法,乃至进一步研究哈它各其-7散奠定一定的基础,为其治疗难愈合性创面领域增添蒙医药新内容。

### 参考文献

- [1]陈少秀,朱爱萍,王丽,等. 瑰及乳膏联合重组人表皮生长因子治疗骶尾部IV期压疮的临床研究[J]. 护士进修杂志, 2019;**34**(3):457-458
- [2]Gardiner JC, Reed PL, Bonner JD, et al. Incidence of hospital acquired pressure ulcers—a population-based cohort study[J]. *Int Wound J*, 2016;**13**(5):809-820
- [3]王晴,邢凤梅. 局部冷、热处理对大鼠压疮相关凋亡蛋白及炎性因子的影响[D]. 华北理工大学, 2018;5
- [4]Prieto-Moure B, Lloris-Cars í J M, Belda-Antol í M, et al. Allopurinol Protective Effect of Renal Ischemia by Downregulating TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 Response[J]. *J Invest Surg*, 2017;**30**(3):143-151
- [5]The Angiogenic Peptide Vascular Endothelial Growth Factor-Basic Fibroblast Growth Factor Signaling is Up-Regulated in a Rat Pressure Ulcer Model[J]. *THE ANATOMICAL RECORD*. 2013;**296**:1161-1168
- [6]王莹,代彦丽,朴金龙,等. 炎症因子、生长因子以及凋亡因子在压疮慢性难愈合性创面中的表达及作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2017;**33**(2):181-184
- [7]于占营,侯媚峰. 药嘎木朱尔和美皮康联合治疗老年患者Ⅱ、Ⅲ期压疮的效果观察[J]. 中国民族医药杂志, 2016;(9):23
- [8]黄树青,白一萍,陈丽华. 蒙西医结合治疗褥疮[J]. 中国蒙医药, 2016;(1):47-49