

# 复方芦荟凝胶对放射性皮炎大鼠模型作用的研究

吴博<sup>1,2</sup>, 鲍沈平<sup>3</sup>, 范成龙<sup>1,2</sup>, 刘志宏<sup>1</sup>, 宋洪涛<sup>1\*</sup>, 程惠华<sup>1</sup>, 傅志超<sup>1</sup>  
(1. 南京军区福州总医院, 福州 350025; 2. 福建医科大学药学院, 福州 350108;  
3. 沈阳军区司令部门诊部药局, 沈阳 110001)

**[摘要]** **目的:**通过建立大鼠Ⅱ度放射性皮炎动物模型,研究复方芦荟凝胶对大鼠放射性皮炎的作用。**方法:**在整理归纳相关文献的基础上,通过改变照射方式,以大鼠为实验动物,建立Ⅱ度放射性皮炎的SD大鼠模型,分为模型组,正常组(基质),阳性药组(三乙醇胺乳膏400 g·kg<sup>-1</sup>),复方芦荟凝胶高、中、低(600,400,200 g·kg<sup>-1</sup>)剂量组,连续治疗14 d后,以创面愈合率、创面形态学观察、创面病理组织学观察为考察指标,对复方芦荟凝胶的药效学实验进行研究。**结果:**与正常组比较,模型组创面红肿面积较大,创面分泌物较多,无结痂,愈合率较低( $P < 0.01$ );与模型组比较,三乙醇胺乳膏组、复方芦荟凝胶高、中剂量组之间的创面愈合率明显增加( $P < 0.01$ ),且均能加速创面愈合,减少创面分泌物。组织病理学显示,模型组创面损伤较明显,三乙醇胺乳膏组、复方芦荟凝胶高、中剂量组均能减轻创面损伤。**结论:**复方芦荟凝胶高、中剂量与市售三乙醇胺乳膏药效相当,对大鼠放射性皮炎均有较好的治疗效果。

**[关键词]** 复方芦荟凝胶; 放射性皮炎; 药效学

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0122-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2015210122

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150924.1109.030.html>

**[网络出版时间]** 2015-09-24 11:09

**Effects of Compound Aloe Gel on Rats Model of Radioactive Dermatitis** WU Bo<sup>1,2</sup>, BAO Shen-ping<sup>3</sup>, FAN Cheng-long<sup>1,2</sup>, LIU Zhi-hong<sup>1</sup>, SONG Hong-tao<sup>1\*</sup>, CHENG Hui-hua<sup>1</sup>, FU Zhi-chao<sup>1</sup> (1. Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, PLA, Fuzhou 350025, China; 2. College of Pharmacy, Fuzhou Medical University, Fuzhou 350108, China; 3. Department of Pharmacy, Out-patient Department of Shenyang Military Command, Shenyang 110001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of compound aloe vera gel on radioactive dermatitis in rats by establishing the animal model of Ⅱ degree radioactive dermatitis rats. **Method:** SD rat models of Ⅱ degree radioactive dermatitis were established by changing radiation modes, with rats as the experimental animals and on the basis of collecting and concluding all relevant literatures. These rats were divided into model group, normal group (matrix), positive drug group (triethanolamine cream, 400 g·kg<sup>-1</sup>), compound aloe vera gel high dose group, middle dose group and low dose group (600, 400, 200 g·kg<sup>-1</sup>). After 2 weeks, the pharmacodynamics study of compound aloe vera gel was done with wound healing rate, wound morphological observation and wound histological observation as the outcome measures. **Result:** Compared with the normal group, the model group had larger wound redness and swelling area, more wound discharges, no scars and lower healing rate ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the wound healing rate in triethanolamine cream group, compound aloe vera gel high and middle dose groups was significantly increased ( $P < 0.01$ ), and these groups could accelerate wound healing and reduce wound discharges. Histopathology examination showed that the wound injury was obvious in model group, but triethanolamine cream group, compound aloe vera gel high, middle dose groups can reduce the damage of wound. **Conclusion:** High and middle dose compound aloe vera gel and triethanolamine cream have

**[收稿日期]** 20141031(017)

**[基金项目]** 全军医学科技“十二五”科研面上项目(CWS11J253)

**[第一作者]** 吴博, 硕士, 从事药物新剂型和制剂新技术研究, Tel:15980534496, E-mail:384336299@qq.com

**[通讯作者]** \* 宋洪涛, 博士生导师, 主任药师, 从事药物新剂型和制剂新技术研究, Tel:0591-22859459, E-mail:sohoto@vip.163.com

equivalent therapeutic effect in rats with radiation dermatitis.

[Key words] compound aloe vera gel; radioactive dermatitis; pharmacodynamics

放射性皮炎是肿瘤放疗的最常见不良反应,约 87% 的放疗患者会出现红斑、脱皮、水肿、溃疡、局部皮肤出血感染等放射性皮肤反应,给患者带来极大的痛苦,严重制约着肿瘤放射治疗的完成,导致肿瘤控制率和治疗率降低<sup>[1-2]</sup>。对放射性皮炎,常规治疗的临床疗效不佳,上市的药物只有三乙醇胺乳膏,但其对皮肤有一定的刺激性,且价格较昂贵。复方芦荟凝胶所采用的中药复方是由福州总医院中医科老中医根据多年临床经验拟定,由芦荟、金银花、白芍等多味中药组成,具有清热解毒,抗氧化、抗炎、抗菌,凉血敛疮等功效,临床可用于防治放射性皮炎。因此本研究主要通过建立大鼠 II 度放射性皮炎动物实验,对复方芦荟凝胶进行药效学研究,旨在对复方芦荟凝胶消炎镇痛、促进创面愈合的功效进行评价,为临床安全应用提供依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级 SD 大鼠 36 只,雄性,150 ~ 170 g,由南京军区福州总医院比较医学科提供,动物合格证号 SCXK(闽)2012-0001。

**1.2 药物及试剂** 复方芦荟凝胶(自制),三乙醇胺乳膏(法国 Johnson 公司),壳聚糖(山东济南海得贝海洋生物工程有限公司,批号 20110701),冰醋酸(上海联试化工试剂有限公司,分析纯),聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油(北京凤礼精求有限责任公司),甘油(湖南尔康制药有限公司,医药级),硫化钠(分析纯,上海联试化工试剂有限公司,批号 20090520)。

**1.3 仪器** SL-1800 型直线加速器(美国 Varian 医疗系统公司),AL204 型分析天平(梅特勒托利多仪器有限公司)。

## 2 方法

**2.1 放射性皮炎动物模型的建立** 参考相关文献[3]并加以改进,照射前用 10% 水合氯醛水溶液(4  $\mu\text{L}\cdot\text{g}^{-1}$ )ip 麻醉,采用 8%  $\text{Na}_2\text{S}$  溶液对大鼠背部皮肤脱毛,面积约 3 cm  $\times$  3 cm。拉伸大鼠背部皮肤,用 SL-1800 型 Varian 加速器,6 MeV 电子线,吸收剂量率 400 cGy $\cdot\text{min}^{-1}$ ,照射距离 1 m,吸收剂量 40 GY,对大鼠背部隆起的裸露皮肤侧面照射 1 次产生放射性皮炎。

**2.2 用药与分组** 大鼠 60 只,共分为 6 组,每组 6 只,分别为正常组(基质),模型组,阳性药组(三乙醇胺乳膏 0.4 g $\cdot\text{g}^{-1}$ ),复方芦荟凝胶高、中、低剂量

组(0.6,0.4,0.2 g $\cdot\text{g}^{-1}$ ),各用药组每日早上 9 时、下午 14 时、晚上 19 时各涂药 1 次,每次涂药量以均匀覆盖创面为宜。用药期间,每天观察、记录病变情况。

**2.3 疗效评定标准** 用药期间,通过形态学观察,记录创面愈合情况;测定用药期间大鼠皮损创面面积的增减情况,计算创面愈合率;进行创面病理组织学检查,分析评价复方芦荟凝胶对放射性皮炎的治疗效果。

**2.3.1 大鼠创面形态观察** 用药期间,每天观察大鼠皮损创面形态(如创面红肿面积,创面分泌物多少及结痂程度),大鼠精神状态、饮食状况等,记录创面愈合情况。

**2.3.2 创面愈合率** 采用纸片增重法进行评价,即用透明薄纸贴于创面上,勾勒出创面形状,再以此为模板,将质地均匀的硬纸板剪成同样大小,然后将纸板称重,记录质量。如用药第 1 天,纸片重为  $G_1$ ,用药第 14 天,纸片重为  $G_{14}$ ,则创面愈合率  $H\% = (G_1 - G_{14})/G_1 \times 100\%$ <sup>[3]</sup>。愈合率越大,疗效越好。

**2.3.3 创面病理组织学观察** 药效学实验结束后处死大鼠,切取创面皮肤组织,进行常规 HE 染色,观察皮肤创面愈合过程中组织学改变。

**2.4 统计学分析** 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,实验数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料多样本均数间比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对大鼠创面形态的影响** 照射后 1 周内,大鼠的饮食、活动减少,精神萎靡,体重减轻。10 d 时,大鼠照射野皮肤开始发红、脱屑,相继出现湿性脱皮,轻度水肿,有分泌物渗出,红肿部位向外扩展等症状,2 周左右时放射性皮炎创面形成,在此期间,大鼠精神状态比较急躁,常抓挠创面部位附近皮肤。涂药 2 周后,三乙醇胺乳膏组、复方芦荟凝胶高、中剂量组大鼠精神状态较平稳,饮食恢复正常,抓挠创面次数明显减少;复方芦荟凝胶低剂量组、对照组(基质)大鼠创面大鼠精神状态好转,饮食增加,抓挠创面次数减少;模型组大鼠精神状态稍微好转,饮食稍增加,但抓挠创面附近皮肤的次数仍较多。见表 1。

**3.2 对大鼠创面愈合率的影响** 与正常组比较,模

型组大鼠创伤愈合率明显降低 ( $P < 0.01$ ) ; 与模型组比较, 三乙醇胺乳膏及复方芦荟凝胶高、中、低剂量组均能提高大鼠创伤愈合率 ( $P < 0.01$ ) 。见表 2。

表 1 复方芦荟凝胶对用药 2 周后大鼠创面形态的影响

Table 1 Effects of compound Luhui gel on wound morphological in rats after 2-week

组别	剂量/ $g \cdot g^{-1}$	创面红肿面积	创面分泌物	结痂程度
正常	-	卅	卅	+
模型	-	卅	卅	-
三乙醇胺乳膏	0.4	卅	卅	卅
复方芦荟凝胶	0.6	卅	+	卅
	0.4	卅	+	卅
	0.2	卅	卅	+

注：“+”表示“最小”、“最少”；“卅”表示“最大”、“最多”，依次类推；“-”表示“无”。

表 2 复方芦荟凝胶对大鼠创面愈合率的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Effects of compound Luhui gel on wound healing rate in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/ $g \cdot g^{-1}$	创面愈合率/%		
		14 d	21 d	28 d
正常	-	35.22 ± 3.39	42.72 ± 1.60	53.13 ± 2.04
模型	-	19.85 ± 2.35 <sup>1)</sup>	27.67 ± 1.22 <sup>1)</sup>	38.77 ± 2.04 <sup>1)</sup>
三乙醇胺乳膏	0.4	72.67 ± 7.11 <sup>2)</sup>	83.79 ± 13.12 <sup>2)</sup>	94.47 ± 8.76 <sup>2)</sup>
复方芦荟凝胶	0.6	71.71 ± 9.87 <sup>2)</sup>	87.77 ± 13.99 <sup>2)</sup>	96.69 ± 8.10 <sup>2)</sup>
	0.4	61.94 ± 5.97 <sup>2)</sup>	74.75 ± 12.58 <sup>2)</sup>	87.54 ± 13.92 <sup>2)</sup>
	0.2	47.68 ± 3.43 <sup>2)</sup>	59.22 ± 3.86 <sup>2)</sup>	75.64 ± 12.56 <sup>2)</sup>

注：与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ；与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**3.3 对大鼠创面病理组织学的影响** 组织学观察结果与形态学观察结果相符。模型组、正常组、复方芦荟凝胶低剂量组切片观察结果显示：角质层存在大量损伤细胞，即胞浆红染、核固缩、核溶或核碎的坏死角质形成细胞，有散在的表皮内水泡及炎症细胞浸润；复方芦荟凝胶中、高剂量组与三乙醇胺乳膏组，组织修复较为完好，上述病变不明显。组织学观察结果表明，复方芦荟凝胶高、中剂量组与三乙醇胺乳膏组均有较好的治疗效果。见图 1。

#### 4 讨论

有关放射性皮炎动物模型的建立，本研究在相关文献基础上，通过改变照射方式，由垂直照射大鼠裸露背部改为拉伸大鼠背部隆起的皮肤侧面照射，避免了射线辐射至大鼠脊髓、内脏等器官，大大降低了大鼠的死亡率，成功建立了大鼠 II 度放射性皮炎动物模型。

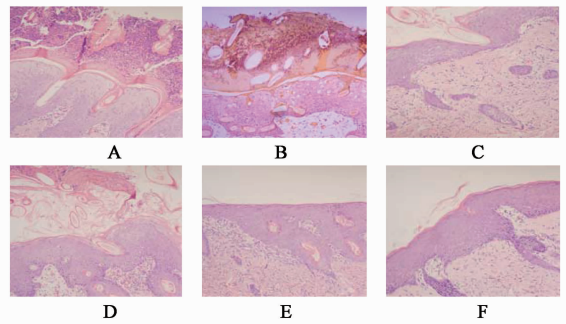


图 1 复方芦荟凝胶对大鼠创面组织病理学的影响 (HE, ×200)  
A. 正常组; B. 模型组; C. 三乙醇胺乳膏组; D. 复方芦荟凝胶 0.2  $g \cdot g^{-1}$  组; E. 复方芦荟凝胶 0.4  $g \cdot g^{-1}$  组; F. 复方芦荟凝胶 0.6  $g \cdot g^{-1}$  组

Fig. 1 Effects of compound Luhui gel on histopathology of wound in rats (HE, ×200)

放射性皮炎是由放射线 (主要是  $\beta$  和  $\gamma$  射线及 X 射线) 照射引起的皮肤黏膜炎症性损害，主要见于接受放射治疗的患者、从事放射工作而防护不严密者及核事故中受到辐射的军民<sup>[4]</sup>。研究表明，自由基在放射性损伤中起着重要的作用<sup>[5]</sup>。电离辐射作用机体后，使其内环境的水分子电离和激发而产生水化电子 (Eaq) 和  $\cdot OH$  会演变成寿命较长的超氧阴离子自由基，是辐射损伤的主要原因。因此通过清除皮肤或黏膜组织中的超氧阴离子自由基可以减轻或避免放疗引起的皮肤黏膜损伤<sup>[6]</sup>。中医学认为，放射性皮肤损伤是由于热毒过盛，热邪伤阴引起蕴发脱屑、红斑、瘙痒、溃疡等症，血瘀致色素沉着，气血凝滞，经络阻塞灼痛<sup>[7]</sup>，在治疗上宜选用清热解毒、祛腐生肌的药物。

复方芦荟凝胶所选用的中药复方全方均为苦寒之药，清热解毒力强，并有凉血敛疮之功，且含有多种抗氧化、抗炎、抗菌等作用的有效成分。其中，芦荟多糖具有较明显的抗辐射作用，且能激活巨噬细胞，而巨噬细胞可合成内源性碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)，有利于减轻创面炎症反应，加速肉芽组织生长，促进创面愈合<sup>[8]</sup>；金银花中含有有机酸类、环烯醚萜苷类、三萜皂苷类、黄酮类和挥发油类等化学成分<sup>[9]</sup>，其中主要成分绿原酸具有广泛的生物活性，抗脂质过氧化和清除自由基作用显著，具有抗菌、抗病毒、保肝利胆等多种药用功能<sup>[10]</sup>；其余几味中药具有抗炎、抗病毒、镇痛，减轻血管炎性反应，减少渗出和水肿等多种药理活性<sup>[11-13]</sup>。诸药结合，标本兼治，可有效防治放射性皮炎。

复方芦荟凝胶以壳聚糖为基质，采用凝胶新剂型。壳聚糖具有促进伤口愈合和抗菌、消炎、止血等

功效,涂抹于皮肤表面后,形成一层透气保水的薄膜,能有效的控制和吸收创面渗液,保持伤口处于一种微湿润的环境中,保护新生组织,加速创面愈合<sup>[14-15]</sup>。

本实验结果表明复方芦荟凝胶能减轻炎症反应,促进创面愈合,其高、中剂量与市售三乙醇胺乳膏药效相当,对大鼠放射性皮炎均有较好的治疗效果,为其进一步的毒理学和临床观察研究开发奠定了坚实的基础。

[参考文献]

[1] Betz N, Ott O J, Adamietz B, et al. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. Long-term results after 13 years[J]. *Strahlenther Onkol*, 2010, 186(2): 82-90.

[2] Kirova Y M, Botti M, Campana F, et al. Delayed reaction after adjuvant whole breast radiotherapy at the dose of 42.9 Gy in 13 fractions over 5 weeks; the need for rapid post irradiation clinical assessment and who are the patients at risk? [J]. *J BUON*, 2009, 14(4): 729-730.

[3] 刘经龙, 易银沙, 阎政礼, 等. 复方茶多酚软膏治疗颈部急性放射性皮炎的临床观察[J]. *湖南师范大学学报:医学版*, 2009, 6(3):40-43.

[4] 范成龙, 宋洪涛. 放射性皮炎的发生机制与相关防治药物[J]. *解放军药学学报*, 2012, 28(6): 554-557.

[5] Kiang J G, Jiao W, Cary L H, et al. Wound trauma

increases radiation-induced mortality by activation of inos pathway and elevation of cytokine concentrations and bacterial infection [J]. *Radiat Res*, 2010, 173(3):319-332.

[6] 薛俐, 冯志明, 易银沙, 等. 复方茶多酚软膏对放射性皮炎大鼠伤口愈合和表皮生长因子表达的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2010, 14(37):6891-6894.

[7] 王小璞, 李学, 李佩文. 放射性皮炎防治研究现状[J]. *疑难病杂志*, 2009, 8(3):183-185.

[8] Chargari C, Formantin I, Kirova Y M. Important of local skin treatments during radiotherapy for prevention and treatment of radio-induced epithelitis [J]. *Cancer Radiother*, 2009, 13(4):259-266.

[9] 焦守国. 金银花研究现状及综合利用[J]. *齐鲁药事*, 2009, 128(18):487-489.

[10] 郭秋娟, 金邦荃, 陈和平. 绿原酸生物活性与提取方法的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2009, 30(8): 346-348.

[11] 沈晓东, 黄黛琪. 白芍抗炎镇痛的药理学研究进展[J]. *中国现代药物应用*, 2009, 3(24):197-199.

[12] 侯敏, 马秀敏, 丁剑冰. 唇形科植物抗炎、抗过敏和抗氧化活性研究进展[J]. *科技导报*, 2009, 27(4): 98-101.

[13] 温晓蓉. 薏苡仁化学成分及抗肿瘤活性研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2008, 10(30):135-138.

[14] 赖宝林, 王利胜, 张升, 等. 中药凝胶剂的研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2010, 21(2):211-213.

[15] 王曙东, 刘文雅. 凝胶剂的研究进展及应用概况[J]. *中国药业*, 2010, 19(21):1-4.

[责任编辑 周冰冰]