

美洲大蠊水提取物对小鼠烫伤模型的影响

杨胜群, 熊茜, 邹俊波, 张彤, 桑文涛, 曾南*

(成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室—省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

[摘要] **目的:**观察美洲大蠊水提取物对小鼠实验性烫伤模型创面愈合的影响,并初步探讨其作用机制。**方法:**取健康 ICR 雌性小鼠,按体重分层随机分为正常组、模型组、康复新液组、美洲大蠊水提取物低、中、高(0.327,0.490,0.653 g·kg⁻¹)剂量组,采用(82±2)℃砣码烫伤小鼠背部脱毛区皮肤制备模型,观察药物外用 5,10 d 对烫伤创面愈合的影响,并测定血清转化生长因子-β₁(TGF-β₁),白细胞介素-6(IL-6)含量,进行烫伤创面皮肤组织病理检查。**结果:**与模型组比较,美洲大蠊水提取物各剂量用药 5,10 d 均显著提高烫伤小鼠创面愈合率($P < 0.05$, $P < 0.01$);中剂量组用药 5 d 明显提高小鼠血清 TGF-β₁ 水平,用药 10 d 则降低 TGF-β₁,IL-6 含量,低剂量用药 10 d 亦降低 TGF-β₁ 含量($P < 0.05$)。美洲大蠊水提取物能促进烫伤小鼠皮肤纤维母细胞、成纤维细胞及毛细血管等增生,并能促进表皮、真皮及肌层损伤和真皮胶原纤维束排列紊乱的修复,尤以中剂量的修复作用明显。**结论:**美洲大蠊水提取物外用能明显促进烫伤模型小鼠创面的愈合,促进损伤表皮、真皮等的修复,作用机制可能与调控 TGF-β₁ 释放(早期促进,后期抑制)、抑制炎症因子释放有关,发挥既可促进修复但又避免瘢痕形成的作用。

[关键词] 美洲大蠊水提取物;小鼠烧烫伤;创面愈合率;转化生长因子-β₁;白细胞介素-6

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)22-0145-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016220145

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160919.1332.028.html>

[网络出版时间] 2016-09-19 13:32

Effect of Water Extract of *Periplaneta americana* on Scald Model in Mice

YANG Sheng-qun, XIONG Xi, ZOU Jun-bo, ZHANG Tong, SANG Wen-tao, ZENG Nan*

(Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province, Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, Chengdu 611137, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of the water extract of *Periplaneta americana* on the wound healing of experimental scald model mice, and explore its mechanism. **Method:** Healthy female ICR mice were randomly divided into control group, model group, Kangfuxin group, *P. americana* water extract low-dose group (0.327 g·kg⁻¹), middle-dose group (0.490 g·kg⁻¹) and high-dose group (0.653 g·kg⁻¹) group according to body weight, $n = 13$ in each group. The scald mouse models were established by using (82±2)℃ weight burning in hair removal zone on their back. The effect of the topical medicines (0.1 mL/spray) on the scald wound was observed at 5 d and 10 d; the contents of transforming growth factor (TGF)-β₁ and interleukin (IL)-6 in serum were detected, and histopathological examination of burn wound skin was conducted. **Result:** As compared with the normal group, the wound healing rate was significantly reduced at day 5 and day 10 in model group ($P < 0.01$),

[收稿日期] 20151106(021)

[基金项目] 国家基础科学人才培养基金项目(J1310034-09);四川省科技厅中药药理四川省青年科技创新研究团队项目(2014TD0007)

[第一作者] 杨胜群, 硕士, 从事中药药理学研究, Tel:18328750825, E-mail:690873336@qq.com

[通讯作者] *曾南, 博士, 教授, 从事中药药效与毒理研究, Tel:13198502352, E-mail:zengnan966@126.com

the level of IL-6 was significantly increased at day 10 in model group ($P < 0.05$), with obvious pathological injury in skin. As compared with the model group, the wound healing rate was significantly increased at day 5 and day 10 in *P. americana* water extract groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the level of TGF- β_1 was significantly increased at day 5 in *P. americana* water extract middle dose group ($P < 0.05$); the levels of TGF- β_1 and IL-6 were reduced at day 10 ($P < 0.05$); TGF- β_1 level was also reduced at day 10 in *P. americana* water extract low-dose group ($P < 0.05$). Pathological test results showed that *P. americana* water extract can promote proliferation of skin fibroblasts, fibroblast, and capillary vessels in skin of scalded mice, and promote the repair of epidermis, dermis and muscular damages, as well as disorder of dermal collagen fibers, especially in the *P. americana* water extract middle-dose group. **Conclusion:** *P. americana* water extract has obvious promoting effect on wound healing in scald mice, promoting repair of epidermal hyperplasia and proliferation of granulation tissue. Its mechanism may be associated with regulating TGF- β_1 release (promotion at the early stage, inhibition at the late stage), inhibiting the release of inflammatory factors, so that *P. americana* water extract can both promote repair and avoid scarring.

[**Key words**] *Periplaneta americana* water extract; burns; wound healing rate; transforming growth factor- β_1 ; interleukin-6

美洲大蠊为昆虫纲有翅亚纲蜚蠊目蜚蠊科大蠊属昆虫,俗称蟑螂、偷油婆,常以干燥或鲜成虫入药,始载于《神农本草经》,有散瘀、消积、解毒、利水、消肿等功能,主治儿童疳积、扁桃腺炎、身体包块、痈疮肿痛和蜈蚣叮咬等。其在地球上已经生存了 3.5 亿年,是世界上生命力最强、最古老、至今繁衍最成功的昆虫类群之一^[1]。现代药理研究表明,美洲大蠊提取物富含多元醇类和多肽,具有促进组织修复、抗菌、抗病毒、抗炎、镇痛等药理作用,能促进表皮细胞生长和肉芽组织增生,改善局部血液循环,促进创面坏死组织脱落,加速创面修复^[2]。以美洲大蠊干燥虫体的乙醇提取物制得的康复新液内服主要用于胃溃疡^[3-5]、十二指肠溃疡^[6]、溃疡性结肠炎^[7-10]、手足口病^[11]等,外用则对烫伤^[11]、烧伤^[12]、褥疮^[13]、瘰疬管^[14-15]、溃疡、金创等有效,疗效确切。然而查阅文献发现,美洲大蠊(康复新液)的现代药理学研究主要集中于抗溃疡方面,对于烧烫伤影响的药理研究报道则甚少,且实验研究中的检测指标单一,常以创面愈合时间或创面面积为指标,如康复新液治疗家兔切割伤及烧伤时,与基质对照组比较可明显缩短创面愈合时间^[16],康复新液能明显减少大鼠深 II 度烧伤时创面面积^[17],均较少涉及分子水平的机制探讨,不利于指导临床用药。本研究基于前期工艺筛选的结果,即美洲大蠊水提取物具有较好的促进烫伤修复作用,因此以小鼠烫伤模型为载体,以 60 kg 成人日用剂量 10 g 原生药为计算依据,采用 6.67, 10, 13.33 g·kg⁻¹(即 0.327, 0.490, 0.653 g·kg⁻¹) 3 个剂量外用给药,观察美洲大蠊水提取物对烫伤的治疗作用,并探讨其修复作用机制,以期为该动物药

的进一步研发奠定一定基础。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 ICR 小鼠,雌性,体重 18 ~ 22 g,购于成都达硕实验动物有限公司,合格证号 SCXK(川)2013-0015。饲养于国家中医药管理局成都中医药大学中药药理科研三级实验室,室内光照、湿度、温度适宜(空调控制),通风条件良好,环境相对安静,每笼 7 只。

1.2 药物及试剂 美洲大蠊水提取物,由成都百草和济科技有限公司提供,出膏率 4.9%,提取工艺:取美洲大蠊饮片适量,加 10 倍量 95% 乙醇回流提取 2 次,第 1 次提取 2 h,第 2 次 1.5 h,过滤,药渣加 10 倍量水溶液提取 2 次,第 1 次提取 1.5 h,第 2 次 1 h,合并水提溶液,减压浓缩并干燥,得水提物。康复新液(湖南科伦制药有限公司,批号 M140527),小鼠转化生长因子- β_1 (TGF- β_1),白细胞介素-6(IL-6)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(北京科盈美科技有限公司,批号均为 15011002)。

1.3 仪器 CD3001 型 Thermo Scientific 酶标仪和 BC321 型 Thermo Scientific 离心机(上海精科仪器厂),BS323S 型分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组及造模 小鼠适应性喂养 3 d 后,按体重分层随机分为正常组、模型组、康复新组、美洲大蠊水提取物低、中、高(0.327, 0.490, 0.653 g·kg⁻¹)剂量组。参阅文献报道^[18-21]建立小鼠烫伤模型为固定小鼠,背部剃毛,剃毛后用 8% Na₂S 溶液脱毛,脱毛后清水清洗;脱毛 24 h 后将事先已在水

浴锅内预热(10 min)的直径为 1.5 cm 的圆形砝码(82 ± 2) °C 用镊子夹紧放在小鼠背部脱毛区域烫伤 7 s, 造成烫伤模型, 正常组小鼠仅背部去毛, 不做烫伤处理。

2.2 给药 造模后 2 h 各实验组分别用喷瓶喷洒药液于创面, 正常及模型组给予等量无菌水, 2 次/d, 每次喷 2 喷(每次喷量为 0.1 mL), 连续 10 d。

2.3 测定创面愈合率 于造模后 5, 10 d 用硫酸纸测绘各组小鼠烫伤创面面积, 将烫伤创面扫描采用 Photoshop 软件计算创面面积, 并计算各组创面的愈合率。

$$\text{创面愈合率} = [(\text{原始创面面积} - \text{未愈合创面面积}) / \text{原始创面面积}] \times 100\%$$

2.4 测定血清 TGF-β₁ 及 IL-6 的水平 各组小鼠于烫伤后第 5, 10 天眼眶取血, 室温静置 1 h 后离心 10 min(3 500 r·min⁻¹), 分离、收集血清, -80 °C 冰箱保存待测。严格按 ELISA 试剂盒说明书测定血清 TGF-β₁ 及 IL-6 含量。

2.5 病理检测 剪取烫伤部位皮肤, 10% 中性福尔马林固定, 乙醇脱水, 石蜡包埋, 切片, 苏木素-伊红(HE)染色, 进行小鼠烫伤皮肤组织的病理检查。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数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 对烫伤小鼠创面愈合率的影响 与正常组比较, 模型组小鼠烫伤模型创面愈合率显著降低($P < 0.01$); 与模型组比较, 第 5 天美洲大蠊水提取物高、中剂量显著提高创面愈合率($P < 0.01$), 且中剂量组作用优于低剂量及康复新液($P < 0.05$); 第 10 天美洲大蠊水提取物 3 个剂量组均明显提高创面愈合率($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

3.2 对烫伤小鼠血清 TGF-β₁, IL-6 含量的影响 与模型组比较, 烫伤第 5 天美洲大蠊水提取物中剂量明显升高烫伤模型小鼠血清 TGF-β₁ 含量($P < 0.05$); 烫伤第 10 天低、中剂量明显降低烫伤小鼠血清 TGF-β₁ 含量($P < 0.05$), 中剂量明显降低烫伤小鼠血清 IL-6 含量($P < 0.05$)。见表 2, 3。

3.3 对烫伤模型小鼠皮肤病理组织学的影响 小鼠烫伤皮肤病理组织切片检查结果表明, 小鼠烫伤模型成立, 烫伤 5 d 时小鼠皮肤损伤程度为浅 II 度 ~ III 度, 10 d 时小鼠皮肤损伤程度为无损伤 ~ III 度, 无损伤的原因是因皮肤修复的结果; 其次对各用药组而言, 给药 5 d 美洲大蠊水提取物中剂量修复

表 1 美洲大蠊水提取物对小鼠烫伤模型创面愈合率的影响($\bar{x} \pm s, n = 13$)

Table 1 Effect of *Periplaneta americana* water extract on rate of wound healing on scald model in mice($\bar{x} \pm s, n = 13$) %

组别	剂量/g·kg ⁻¹	第 5 天	第 10 天
正常	-	100.00 ± 0.00 ²⁾	100.00 ± 0.00 ²⁾
模型	-	23.42 ± 17.55 ³⁾	68.16 ± 12.24 ³⁾
康复新液	6.67 ⁴⁾	35.18 ± 9.41 ³⁾	71.95 ± 9.92 ³⁾
美洲大蠊	0.327	35.43 ± 14.14 ³⁾	77.58 ± 7.61 ¹⁾
	0.490	51.41 ± 8.76 ²⁾	81.75 ± 1.75 ²⁾
	0.653	42.58 ± 13.49 ²⁾	80.55 ± 3.97 ²⁾

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与美洲大蠊水提取物中剂量比较³⁾ $P < 0.01$; ⁴⁾ 表示该单位为 mL·kg⁻¹。

表 2 美洲大蠊水提取物对烫伤模型小鼠血清 TGF-β₁ 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effect of *P. americana* water extract on level of TGF-β₁ on scald model in mice($\bar{x} \pm s, n = 12$) ng·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	第 5 天	第 10 天
正常	-	330.57 ± 89.05	351.90 ± 144.39
模型	-	296.83 ± 67.73	443.18 ± 164.52
康复新液	6.67 ²⁾	323.19 ± 98.48	371.79 ± 185.60
美洲大蠊	0.327	323.22 ± 68.92	300.04 ± 58.95 ¹⁾
	0.490	348.90 ± 40.18 ¹⁾	323.20 ± 110.49 ¹⁾
	0.653	323.97 ± 90.23	384.68 ± 72.38

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$; ²⁾ 表示该单位为 mL·kg⁻¹(表 3 同)。

表 3 美洲大蠊水提取物用药对烫伤模型小鼠血清 IL-6 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 3 Effect of *P. americana* water extract on level of IL-6 on scald model in mice($\bar{x} \pm s, n = 12$) ng·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	第 5 天	第 10 天
正常	-	109.56 ± 23.57	125.37 ± 23.67 ¹⁾
模型	-	115.86 ± 30.21	155.59 ± 26.45
康复新液	6.67 ²⁾	129.97 ± 33.77	147.33 ± 30.26
美洲大蠊	0.327	122.18 ± 21.80	140.53 ± 33.22
	0.490	127.90 ± 31.30	129.02 ± 32.48 ¹⁾
	0.653	114.41 ± 25.72	151.14 ± 28.22

情况最好, 低剂量次之; 给药 10 d 美洲大蠊水提取物中剂量和康复新液组修复情况最好。综合 5 d 和 10 d 表现, 认为美洲大蠊水提取物中剂量修复作用最好。见表 4 及图 1, 2。

4 讨论

动物烫伤模型制备方法较多, 引起烧烫伤的方法有 55 ~ 100 °C 热水、恒温恒压电热烫伤仪或恒温水浴烫伤仪、恒温电烙器、点状烫伤器、热蒸汽烤灼等, 将上述因素作用于动物背部或腹部表面皮肤组织一定时间后, 即可造成实验性烫伤模型。其中, 采用 55 ~ 100 °C 热水制备模型时, 除可直接将动物裸露部位置于水中造模外, 多用砝码、铜棒或小铁锤等

表 4 美洲大蠊水提取物对烫伤模型小鼠皮肤病理组织形态学的影响

Table 4 Effect of *P. americana* water extract on skin pathological morphology on scald model in mice

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	5 d 修复情况				10 d 修复情况				
		A	B	C	修复程度/%	D	A	B	C	修复程度/%
模型	-	1/8	-	7/8	32.9	1/9	3/9	2/9	4/9	49.2
康复新液	6.67 ¹⁾	10/14	-	4/14	28.8	3/9	2/9	4/9	3/9	130.8
美洲大蠊	0.327	2/12	1/12	10/12	58.9	2/10	5/10	1/10	3/10	38.9
	0.490	0/13	7/13	13/13	77.5	4/9	1/9	1/9	4/9	112.1
	0.653	5/13	-	8/13	34.9	2/12	5/12	3/12	5/12	37.6

注:A.完全未修复或修复增生不明显;B.有表皮增生修复;C.肉芽组织增生修复;D.完全修复。修复程度 = 修复平均分/损伤平均分 $\times 100\%$; ¹⁾表示该单位为 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

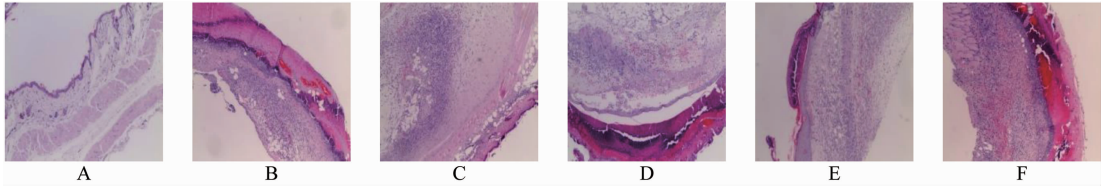


图 1 烫伤后 5 d 各组小鼠背部皮肤组织病理组织变化(HE, $\times 40$)

Fig. 1 Back skin tissue pathological images of 5 d after burn in different of mouse(HE, $\times 40$)

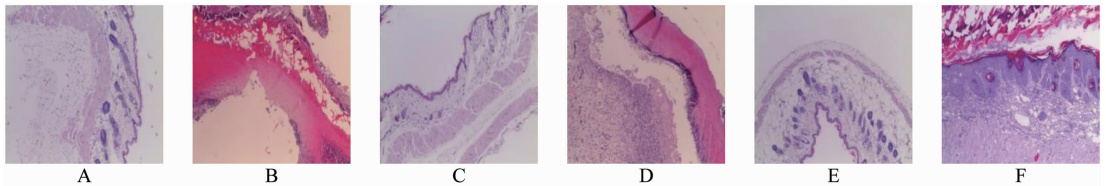


图 2 烫伤后 10 d 各组小鼠背部皮肤组织病理组织变化(HE, $\times 40$)

Fig. 2 Back skin tissue pathological images of 10 d after burn in different of mouse(HE, $\times 40$)

圆柱形工具置于水中一定时间后,将其置于动物裸露部位进行烫伤模型制备,并根据热水的温度与放于裸露部位时间,造成不同程度的烫伤模型。本实验采用 20 g 砝码置于 $(82 \pm 2)^\circ\text{C}$ 热水中 10 min,将砝码放在小鼠背部脱毛区域烫伤 7 s 进行造模,造模当天小鼠背部烫伤轮廓清晰可见,烫伤部位色泽起初稍白,后逐渐变红,至第 2 天则可见明显红肿现象,并有渗出液表现,符合烫伤创面表现。以此模型为载体,发现美洲大蠊水提取物外用给药,能明显提高小鼠烫伤创面愈合率,减少渗出,促进创面结痂脱落,表现出抗烫伤作用。

创面愈合早期, $\text{TGF-}\beta_1$ 能引发伤口愈合阶段的炎症反应,促进血管生成,表皮及结缔组织再生,控制细胞生长和分化,并与其他生长因子结合促进伤口愈合;在肉芽组织形成期(后期), $\text{TGF-}\beta_1$ 通过激活成纤维细胞参与胶原的合成及配置,上调血管生长因子如血管内皮生长因子(VEGF)等;同时能通过调节蛋白酶的表达抑制基质降解,刺激成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,促进创口收缩^[22-24];

$\text{TGF-}\beta_1$ 是影响瘢痕形成的一个重要因素,抑制 $\text{TGF-}\beta_1$ 的活性可防止瘢痕形成和纤维化。本研究发现,小鼠烫伤后第 5 天其血清 $\text{TGF-}\beta_1$ 水平出现降低,而在第 10 天呈现增加,美洲大蠊水提取物外用给药 5 d 可升高模型小鼠血清 $\text{TGF-}\beta_1$ 水平,用药 10 d 则降低 $\text{TGF-}\beta_1$ 水平,提示其抗烧烫伤作用与调控 $\text{TGF-}\beta_1$ 生成、释放有关,可促进早期伤口愈合,抑制后期瘢痕形成和皮肤纤维化。

炎症反应是烧烫伤损伤修复的始动环节,适度的炎症反应是创伤修复所必需的,但过度炎症反应是烧烫伤创面早期继续加深和坏死的重要原因之一。IL-6 由淋巴细胞、单核细胞等产生,在创面修复的前期 $\text{TGF-}\beta$ 对单核细胞、中性粒细胞具有很强的趋化作用,能引起炎症细胞的局部聚集,分泌 IL-6 等细胞因子等促进创面愈合;但在创面愈合的中晚期,IL-6 的过度增加,会引起细胞因子的级联反应,与机体多种有害因子一起对内皮细胞造成伤害,同时导致修复细胞过度增殖,胶原大量沉积,瘢痕增生过度,组织修复不良^[25-26]。因此,IL-6 的含量变化

常作为评价烧伤疗效的指标之一。本研究发现,小鼠烫伤后第 5 天其血清 IL-6 水平升高不明显,但在第 10 天显著增加,美洲大蠊水提取物外用给药 10 d 显著抑制模型小鼠血清 IL-6 水平的升高,提示其抗烧烫伤作用与抑制 IL-6 释放,抑制过度炎症反应有关。

综上所述,本研究结果表明美洲大蠊水提取物外用对烫伤模型小鼠创面愈合有明显促进作用,作用机制可能与早期促进 TGF- β_1 释放,后期抑制 TGF- β_1 释放有关,既发挥促进修复作用但又抑制瘢痕形成,此外抑制炎症因子 IL-6 释放发挥抗炎作用也是机制之一。本研究初次报道了美洲大蠊水提取物对小鼠烫伤模型的良好修复作用,不仅为该药材的进一步研发奠定了一定基础,同时也为目前其醇提物制剂康复新液的临床用于部分烧伤患者的应用提供了一定药理学依据,但究其有效性、作用机制的深入研究,尚需进一步的实验工作,如可采用更多动物模型或细胞模型进行有效性验证,并从 TGF- β /Smads, EGF, FGF, VEGF 等信号通路角度进行机制探讨。

[参考文献]

[1] 罗琼. 美洲大蠊 (*Periplaneta americana* L.) 资源开发利用的研究[D]. 福州: 福建农林大学, 2008.

[2] 罗廷顺, 高孟婷, 马芳芳, 等. 美洲大蠊药理作用及临床应用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(10): 5933-5935, 5942.

[3] 姚秋生, 冯凡, 张霞. 康复新液结合三联疗法治疗消化性溃疡疗效评价[J]. 华西医学, 2010, 25(3): 581-582.

[4] 黄泽辉, 周文博, 林震群, 等. 康复新液联合雷贝拉唑治疗幽门螺杆菌阴性胃溃疡的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(8): 858-860.

[5] 樊秀琴. 康复新液联合 PPI 治疗胃溃疡的疗效观察[J]. 中药材, 2015, 38(4): 869-871.

[6] 曾捷. 康复新液联合奥美拉唑、克拉霉素、甲硝唑治疗胃十二指肠溃疡疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(7): 1593.

[7] 阚存玲, 陈敬华. 康复新液联合庆大霉素治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(2): 217-219.

[8] 何飞龙, 金玉弟, 袁金仁, 等. 康复新液、云南白药联合柳氮磺吡啶保留灌肠治疗溃疡性结肠炎[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(1): 114-116.

[9] 明荷, 谢寒, 何可. 康复新液联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎症因子和氧化应激水平的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(4): 684-688.

[10] 孙静. 康复新液联合三七粉直肠滴注治疗溃疡性结

肠炎 60 例疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(9): 167-168.

[11] 刘辽, 贾萍, 陈芳, 杨玉, 等. 康复新液治疗手足口病疗效的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 13-19.

[12] 梁洁. 好医生康复新液内服外用辅助治疗小儿烧烫伤的临床观察[J]. 医药产业资讯, 2015, 2(21): 63.

[13] 房国荣. 康复新液治疗烧伤疗效观察 50 例[J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 306-307.

[14] 陈筱云. 康复新液治疗褥疮 60 例的临床观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(7): 158-159.

[15] 刘碧霞, 李玉云, 陶佳康. 康复新液不同用药时间在儿童耳前瘻管换药中的疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(1): 94-96.

[16] 李珊瑚, 李勇敏, 彭淑珍. 康复新液对家兔创伤愈合的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(6): 730-731.

[17] 王峥屹, 黄秀华, 谢壹科, 等. 康复新液对动物实验性烧烫伤创面愈合的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(15): 1316-1318, 1338.

[18] 王宫, 程佑民, 吴华嵩. 不同深度皮肤烫伤的动物模型建立[J]. 福建中医药大学学报, 2013, 23(5): 21-22.

[19] 王雪妮, 张德芹, 黄云英. 大鼠烫伤模型制备的实验研究[J]. 天津中医药大学学报, 2011, 30(4): 218-219.

[20] 欧阳山丹, 牛春阳. 羟基积雪草酸对烧烫伤创面愈合以及内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中药材, 2014, 37(4): 652-655.

[21] 刘颖, 陈镇, 夏泉, 等. 烧伤膏对烫伤小鼠创面病理修复作用的影响[J]. 中国中医急症, 2011, 20(5): 746-748.

[22] 肖秀丽, 王振宜, 唐汉钧. TGF- β /Smads 信号转导通路创面愈合研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2008, 7(3): 196-199.

[23] 韩兴海, 夏照帆. TGF- β /SMADs 信号通路在创伤愈合中的作用[J]. 航空航天医药, 2009, 20(12): 131-133.

[24] Muthukumar T, Anbarasu K, Prakash D, et al. Effect of growth factors and pro-inflammatory cytokines by the collagen biocomposite dressing material containing *Macrotyloma uniflorum* plant extract-*In vivo* wound healing[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2014, 121(9): 178-188.

[25] 朱磊. 复方中药油膏治疗猪深 II° 烫伤创面的实验研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2013.

[26] 苏宇, 朱文靖, 方明, 等. 复方烫伤膏对大鼠深 II 度烫伤模型的保护作用及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(14): 2143-2146.

[责任编辑 周冰冰]