

金烫宝烧烫伤喷雾剂治疗烧烫伤创面愈合的研究

罗先钦*, 刘剑毅, 黄思行, 何沛霖, 梅小利, 张莉
(重庆市中药研究院药理毒理研究所, 重庆 400065)

[摘要] **目的:**观察金烫宝烧烫伤喷雾剂对大鼠浅Ⅱ度烫伤模型的治疗作用以及其抗炎镇痛作用。**方法:**采用SD大鼠浅Ⅱ度烫伤和KM小鼠足部烫伤创面模型评价其治疗烧烫伤作用;采用角叉菜胶致SD大鼠足肿胀和甲醛致KM小鼠疼痛模型来评价其抗炎镇痛作用。以上动物试验在造模同时分别皮肤涂抹不同质量浓度(0.59, 0.39, 0.20 g·mL⁻¹)的金烫宝烧烫伤喷雾剂和阳性药物,模型组动物皮肤涂抹等容量的赋形剂。**结果:**金烫宝烧烫伤喷雾剂1.76 g/只能明显促进浅Ⅱ度烫伤大鼠模型皮肤创面的愈合,病理组织检查结果显示能够促进浅Ⅱ度烫伤大鼠皮肤表皮损伤和真皮胶原纤维束排列紊乱的修复,促进真皮毛囊增生,减轻炎症细胞对烫伤皮肤的浸润,对烫伤皮肤具有明显的修复作用;金烫宝烧烫伤喷雾剂0.12 g/只和0.08 g/只能明显减少小鼠实验性烫伤足部组织含水量;金烫宝烧烫伤喷雾剂0.70 g/只对角叉菜胶所致大鼠足肿胀有明显的抑制作用;金烫宝烧烫伤喷雾剂0.12 g/只对甲醛引起的小鼠疼痛具有明显镇痛作用。**结论:**金烫宝烧烫伤喷雾剂具有促进烧烫伤创面愈合和抗炎镇痛作用。

[关键词] 金烫宝烧烫伤喷雾剂;浅Ⅱ度烫伤;抗炎作用;镇痛作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0186-04

Experiment Study on Wound Healing Mechanisms of Jintangbao Spray for Treating Burn Injury

LUO Xian-qin*, LIU Jian-yi, HUANG Si-xing, HE Pei-lin, MEI Xiao-li, ZHANG Li
(Institute of Pharmacology and Toxicology, Chongqing Academy of Chinese
Materia Medica, Chongqing 400065, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the wound healing effect of Jintangbao Spray for promoting superficial second degrees burn, as well as anti-inflammatory and analgesic actions. **Method:** The effect of wound healing was investigated through superficial second degrees burn model in rats and feet burn model in mice. Anti-inflammatory effect was investigated through carrageenan-induced swelling of rat toes. Analgesic effect was investigated through formaldehyde-induced pain in mice. **Result:** Compared with the model group, Jintangbao Spray could remarkably promote healing of cutis in the trauma with superficial second degrees burn in rats. The pathomorphological evidences of hepatic tissue showed that Jintangbao Spray could remarkably repair cutaneous epidermis injury and the disorganized collagen fiber-bundle of dermis, and promote dermal follicle proliferation, as well as lighten inflammatory cell intiltration. It could significantly reduce water content in the feet burn model in mice, inhibit the carrageenan-induced swelling of rat toes and lighten the pain caused by formaldehyde in mice. **Conclusion:** Jintangbao Spray can remarkably promote healing of cutis in the trauma and has anti-inflammatory and analgesic effects, and the evidences provide the basis for clinical application of the medicine.

[Key words] Jintangbao Spray; superficial second degrees burn; anti-inflammatory effect; analgesic effect

[收稿日期] 20101018(012)

[通讯作者] * 罗先钦, 助理研究员, 硕士学位, 主要从事中药药效学和中药毒理学研究, Tel: 023-89029152, E-mail: lxq_0203@163.com

烧烫伤是日常生活中一种常见的损伤,烧烫病人多为Ⅱ度烧烫伤,其中大部分是中小面积烧烫伤的患者。金烫宝烧烫伤喷雾剂主要由冰片、大黄、黄柏等组成的中药复方制剂,临床主要用于Ⅱ度烧烫伤。因此本研究主要通过抗炎镇痛和浅Ⅱ度烧烫伤动物试验,对金烫宝烧烫伤喷雾剂进行药效学研究,旨在对金烫宝烧烫伤喷雾剂抗炎镇痛、促进烧烫伤创面愈合的功效进行评价。

1 材料

1.1 动物 SD大鼠和KM小鼠,SPF级动物,合格证号SCXK(渝)20020004号,重庆市中药研究院动物室提供。试验时在重庆市中药研究院实验动物实验室[合格证号SYXK(渝)2007-0003号]饲养及观察。

1.2 药物 金烫宝烧烫伤喷雾剂所用药材为冰片、大黄、黄柏等,均购自重庆桐君阁股份有限公司,按处方中各药材比例加5倍量70%乙醇1000 mL浸泡5 d,每天搅拌1次,滤过,得提取液。浓度以生药量计为0.59,0.39,0.20 g·mL⁻¹,批号20080605。烧伤灵酊:石家庄乐仁堂制药有限责任公司提供,批号070803。磺胺嘧啶银乳膏:重庆科瑞制药有限公司生产,批号080301。复方醋酸地塞米松乳膏:汕头市五环制药有限公司生产,批号080603。

1.3 试剂 甲醛:重庆川东化工(集团)有限公司化学试剂厂生产,批号20080719。角叉菜胶:由Sigma公司提供,批号SL07101。

1.4 仪器 BS224电子天平:北京赛多利斯仪器系统公司。HH.SY21-Ni电热恒温水浴锅:北京市长风仪器仪表公司生产。XMTA-7000P电热鼓风干燥箱:重庆银河试验仪器有限公司。7140型足容积测定仪:PLETHYSMOMRETER,由UGO BASILE S. R. L.生产。

2 方法

2.1 对实验性浅Ⅱ度烫伤大鼠模型的影响^[1-3]

SD大鼠60只,雌雄各半,大鼠适应性观察后将用10%硫化钠脱毛其背部,面积约为9 cm×6 cm;次日ip 0.9%戊巴比妥钠45 mg·kg⁻¹,麻醉后仰卧位将其四肢用橡皮筋固定在木板(30 cm×12 cm×0.8 cm,中间挖一个长轴为8 cm,短轴为5 cm的椭圆形孔)上,使裸露的背部皮肤暴露在木板孔内,然后将木板放置在电热恒温水浴锅上,裸露的皮肤浸泡在(70±0.5)℃的水中持续15 s,使之造成浅Ⅱ度烫伤模

型,烫伤面积为(3.14 cm×4 cm×2.5 cm),即31.4 cm²;随后立即ip灭菌生理盐水5 mL/只;次日用硫酸纸描绘皮肤烫伤面积的图形,在电子天平上称取烫伤面积图纸的质量,以该质量表示烫伤皮肤面积,将因操作造成烫伤面积差异的大鼠调整并分为6组,即:模型对照组,金烫宝烧烫伤喷雾剂高、中、低剂量组,烧伤灵酊组,磺胺嘧啶银乳膏组,每组10只。每天给药次数为造模后前3 d,每次间隔2 h涂抹给药量约为3 mL,每天共5次;造模后第4天至给药结束,每次间隔4 h涂抹给药量约为3 mL,每天共3次,其中模型对照组给予赋形剂,给药剂量以每天给药3次计算,磺胺嘧啶银乳膏组涂抹给药0.4 g,每日2次。连续用药20 d;每5 d用透明硫酸纸描绘皮肤烫伤面积的图形1次,称取烫伤皮肤面积图纸的质量,以该质量变化表示皮肤烫伤面积的变化,并将用药前的图纸质量减去用药后的图纸质量比用药前的图纸质量,得到图纸减重百分率作为烫伤皮肤愈合百分率,并计算开始脱痂天数和愈合天数,以此评价受试药物的作用;末次用药后次日监测大鼠血像,然后脱颈处死,剪取烫伤部位皮肤,固定于10%甲醛溶液中,石蜡包埋切片,HE染色,显微镜下观察比较各组大鼠烫伤皮肤的表皮修复、真皮胶原纤维束修复、真皮毛囊增生、真皮及皮下组织炎症细胞浸润的愈合程度。

2.2 对小鼠足部烫伤创面组织含水量的影响^[4]

KM小鼠50只,雌雄各半,体重18~22 g。调节水浴箱中热水温度,使保持在(55±0.5)℃,将小鼠左后足浸入热水中20 s后取出,2 h后小鼠左足出现红肿疼痛,随机分为5组,即模型对照组,金烫宝烧烫伤喷雾剂高、中、低剂量组,烧伤灵酊组。给药方法为间隔3 h将左足浸泡给药1次,每次浸泡时间为30 s,每天共4次(约0.2 mL),连续2 d,其中模型对照组给予赋形剂。最后1次用药后1 h脱颈处死动物,用剪刀自膝关节平面剪下左后肢,立即称量左后足湿质量,然后放入烘温箱内,100℃连续烘干16 h,称量其干质量,计算组织含水量=(组织湿质量-组织干质量)。

2.3 对角叉菜胶所致大鼠足肿胀的影响^[5] 取大鼠60只,雌雄各半,随机分为6组,即模型对照组,金烫宝烧烫伤喷雾剂高、中、低剂量组,烧伤灵酊喷雾剂组,复方醋酸地塞米松组,每组10只。给药方法为每次间隔4 h将左足浸泡给药1次,每次浸泡

时间为 30 s, 每天共 3 次(约 1.2 mL), 连续 3 d, 其中模型对照组给予赋形剂, 给药剂量以每天给药 3 次计算, 醋酸地塞米松组涂抹给于 0.2 g, 每日 1 次。末次给药前测定大鼠正常足容积(2 次, 取均值), 末次给药后 30 min, 于大鼠左足部 sc 1% 的角叉菜胶 0.05 mL 致炎, 分别测定致炎后 1, 3, 6, 8 h 的大鼠足容积, 计算足肿胀率。

2.4 对甲醛所致小鼠足部疼痛的影响^[6] 昆明种小鼠 60 只, 体重 18 ~ 22 g, 雌雄各半, 随机分成 5 组, 即赋形剂对照组, 金烫宝烧烫伤喷雾剂高、中、低剂量组, 烧伤灵酞喷雾剂组, 每组 10 只。给药方法为每隔 30 min 将小鼠左足浸泡给药 1 次, 每次浸泡时间为 30 s, 共 4 次(约 0.2 mL)。末次给药后 30 min 于左前足背部 sc 2.5% 甲醛, 注射后按 4 级记分法记分: 0 分, 注射甲醛侧的前足与另侧未注射的前足均接触地面, 走动自如; 1 分, 注射甲醛侧的前足轻微接触地面, 身体重心移放于未注射侧足一边, 走动时明显跛行; 2 分, 注射甲醛侧的前足抬起, 不接触任何表面; 3 分, 小鼠舐、咬或抖动注射侧的前足。

表 1 金烫宝烧烫伤喷雾剂对大鼠烫伤模型烫伤面积的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g/只	用药前烫伤 面积纸重/mg	用药后不同时间烫伤愈合率/%				愈合时间 /d
			d 5	d 10	d 15	d 20	
模型对照	-	148.79 ± 21.21	23.45 ± 15.09	41.32 ± 13.46	64.36 ± 21.09	86.69 ± 8.66	18.90 ± 2.13
磺胺嘧啶	0.80	149.30 ± 21.94	38.80 ± 18.98 ¹⁾	55.76 ± 22.11	81.97 ± 13.66 ¹⁾	96.30 ± 5.72 ²⁾	16.40 ± 3.84
烧伤灵酞 ³⁾	9	147.00 ± 25.55	30.67 ± 16.08	45.92 ± 15.93	79.92 ± 18.28 ¹⁾	93.89 ± 6.52 ¹⁾	17.00 ± 3.53
金烫宝	5.27	149.71 ± 21.64	35.20 ± 15.67	59.98 ± 17.05 ¹⁾	85.18 ± 13.70 ²⁾	95.47 ± 7.30 ²⁾	16.30 ± 3.62
	3.51	148.98 ± 20.72	35.92 ± 16.26	59.96 ± 22.87 ¹⁾	88.68 ± 16.46 ²⁾	94.98 ± 6.93 ¹⁾	16.50 ± 3.57
	1.76	148.66 ± 24.10	37.78 ± 14.97 ¹⁾	57.80 ± 15.53 ¹⁾	87.38 ± 13.13 ²⁾	96.58 ± 6.26 ²⁾	15.60 ± 3.81 ¹⁾

注: 与模型对照组比较¹⁾ < 0.05, ²⁾ P < 0.01; ³⁾ 剂量为 mL/只(表 2~4 同)。

3.1.2 对大鼠烫伤模型烫伤皮肤病理学的影响 造模 20 d 皮肤病理组织切片检查结果显示, 模型对照组大鼠烫伤皮肤表皮坏死, 真皮胶原纤维束排列紊乱, 内有大量炎症细胞浸润, 未见毛囊增生或少量增生。用 Ridit 分析进行统计, 金烫宝烧烫伤喷雾剂 3 个剂量组能够促进烫伤皮肤表皮损伤和真皮胶原纤维束的修复, 促进真皮毛囊增生, 减轻炎症细胞对烫伤皮肤的浸润, 其中以金烫宝烧烫伤喷雾剂低剂量组(1.76 g/只)对皮肤损伤的修复作用最显著。提示金烫宝烧烫伤喷雾剂对浅 II 度大鼠烫伤皮肤损伤具有明显的修复作用。

3.2 对小鼠足部烫伤创面组织含水量的影响 金烫宝烧烫伤喷雾剂高、中剂量组(0.12, 0.08 g/只)能明显减少小鼠实验性烫伤组织含水量, 与模型对照组比较有显著性差异。提示金烫宝烧烫伤喷雾剂对小鼠

分别在注射甲醛后 1, 15, 30, 60, 90 min 记录小鼠的疼痛反应记分。

2.5 统计学处理 实验各组所得数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料进行单因素方差分析, 计数资料的比较采用 Ridit 分析, 上述检验方法均采用 SPSS13.0 统计软件计算。P < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠烫伤模型烫伤的影响

3.1.1 对大鼠烫伤模型烫伤面积和愈合时间的影响 金烫宝烧烫伤喷雾剂各剂量组(5.27, 3.51, 1.76 g/只)的烫伤面积愈合百分率在用药物后不同时段均明显高于模型对照组, 具有明显统计学差异(P < 0.05 或 P < 0.01); 与模型对照组比较, 各剂量组烫伤皮肤的愈合时间明显缩短, 其中低剂量组(1.76 g/只)的愈合时间有明显统计学意义(P < 0.05)。提示金烫宝烧烫伤喷雾剂可促进浅 II 度大鼠烫伤皮肤的愈合, 并对烫伤部位的炎症有一定的抑制作用。见表 1。

实验性烫伤组织有抗渗出作用。结果见表 2。

表 2 对小鼠实验性烫伤创面组织含水量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g/只	创面组织含水量 /g
模型对照	-	0.243 ± 0.020
烧伤灵酞 ³⁾	0.20	0.226 ± 0.013 ¹⁾
金烫宝	0.12	0.222 ± 0.015 ²⁾
	0.08	0.227 ± 0.017 ¹⁾
	0.04	0.231 ± 0.013

3.3 对角叉菜胶所致大鼠足肿胀的影响 金烫宝烧烫伤喷雾剂高剂量组(0.70 g/只)对注射角叉菜胶后 6, 8 h 的大鼠足肿胀率有明显的抑制作用, 与模型对照组比较有显著性差异。结果见表 3。

3.4 对甲醛所致小鼠足部疼痛的影响 金烫宝烧烫伤喷雾剂高剂量组(0.12 g/只)对甲醛所致小鼠足部疼痛在 60, 90 min 有明显的抑制作用, 能明显

表3 金烫宝烧烫伤喷雾剂对角叉菜胶所致大鼠足肿胀的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 /g/只	给角叉菜胶后肿胀率/%			
		1 h	3 h	6 h	8 h
模型对照	-	24.13 ± 6.91	37.14 ± 14.69	51.29 ± 16.28	46.67 ± 12.53
醋酸地塞米松	0.20	9.72 ± 3.87 ²⁾	17.64 ± 6.31 ²⁾	23.42 ± 7.19 ²⁾	22.96 ± 5.36 ²⁾
烧伤灵酊 ³⁾	1.20	16.29 ± 6.36 ¹⁾	26.04 ± 8.33 ¹⁾	38.41 ± 8.46 ¹⁾	34.17 ± 10.02 ²⁾
金烫宝	0.70	18.65 ± 7.24	30.78 ± 6.17	37.19 ± 10.31 ¹⁾	34.57 ± 7.79 ²⁾
	0.47	22.87 ± 10.40	32.66 ± 9.75	44.47 ± 12.38	44.30 ± 8.61
	0.23	22.09 ± 9.68	36.76 ± 10.85	50.07 ± 15.25	45.26 ± 12.12

表4 金烫宝烧烫伤喷雾剂对甲醛致小鼠足部疼痛分数的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 /g/只	疼痛分数				
		1 min	15 min	30 min	60 min	90 min
赋形剂对照	-	3.00 ± 0.00	2.60 ± 0.52	2.20 ± 0.63	2.00 ± 0.47	1.50 ± 0.53
烧伤灵酊 ³⁾	0.20	3.00 ± 0.00	2.30 ± 0.67	1.80 ± 0.42	1.20 ± 0.79 ¹⁾	0.60 ± 0.70 ²⁾
金烫宝	0.12	3.00 ± 0.00	2.30 ± 0.67	1.90 ± 0.32	1.30 ± 0.67 ¹⁾	0.90 ± 0.57 ¹⁾
	0.08	3.00 ± 0.00	2.60 ± 0.52	2.10 ± 0.32	1.80 ± 0.42	1.00 ± 0.82
	0.04	3.00 ± 0.00	2.50 ± 0.53	2.10 ± 0.57	1.90 ± 0.88	1.10 ± 0.88

减少甲醛刺激引起的小鼠足部疼痛分数,与赋形剂对照组比较有显著性差异。结果见表4。

4 讨论

金烫宝烧烫伤喷雾剂系临床验方制剂,能收湿敛疮,清热解毒,主要用于各种原因引起的烧烫伤:Ⅰ度伤1~3 d可治愈,浅Ⅱ度伤7~10 d,深Ⅱ度伤10~27 d可治愈。用药后创面很快形成保护膜、保护创面润而干燥,有清凉感,有效控制创面液体外渗,避免和减少津液流失,保证有效循环量和体内酸碱平衡,改善局部微循环,抑菌,防止病原微生物与对创面的侵入,避免包扎对创面新生皮肤损害,促使上皮细胞生长,新皮肤形成后药膜自然分离,破损坏死的组织痂逐渐脱离,恢复健康皮肤,疗效独特。

实验性烧烫伤的损害程度取决于致伤温度的高低、致伤时间的长短、烧烫伤组织的伤前情况以及实验动物的机体反应性。为保持致伤条件恒定一致,复制出损害程度一致的模型,以便于进行重复和对比,应针对致伤时间、致伤温度和致伤后各种可能的影响因素,采取相应的措施,最大限度地减少各种因素的影响^[7],所以采用恒温水浴锅热水浸泡复制大鼠浅Ⅱ度烫伤模型。烧烫伤后创面愈合时间、创面愈合面积百分比和病理组织学检查是评价创面愈合的一个综合性指标,烧伤创面愈合过程包括炎症反应、细胞增殖、结缔组织形成、创面收缩和创面重新塑造,且这些过程相互交叉,不可分割,共同参与创面愈合,其中细胞增殖起着最重要的作用^[8]。

在本实验中金烫宝烧烫伤喷雾剂各剂量组能明显使大鼠浅Ⅱ度烫伤模型创面面积缩小,增加烫伤面积愈合百分率,明显缩短愈合时间,同时病理组织切

片检查结果显示各剂量组对浅Ⅱ度烫伤大鼠皮肤表皮损伤和真皮胶原纤维束排列紊乱的修复,促进真皮毛囊增生,减轻炎症细胞对烫伤皮肤的浸润,对烫伤皮肤具有明显的修复作用,个别指标优于公认的烧烫伤治疗药磺胺嘧啶银乳膏和烧伤灵酊喷雾剂,为临床应用提供了科学依据;对小鼠实验性烫伤组织有抗渗出作用;对注射角叉菜胶后6,8 h的大鼠足肿胀率有明显的抑制作用;对甲醛所致小鼠足部疼痛在60,90 min有明显的抑制作用,能明显减少甲醛刺激引起的小鼠足部疼痛分数。

通过以上烧烫伤药效学试验,结果表明金烫宝烧烫伤喷雾剂具有促进烧烫伤创面愈合和抗炎镇痛等药理作用。

[参考文献]

- [1] 冯世杰,花兰女,金曜雯,等.大鼠烫伤模型的制作[J].上海第二医科大学学报,1995,15(2):195.
- [2] 朱清如,郭寿延,王宝美,等.大鼠浅Ⅱ度烫伤实验模型的病理研究[J].上海第二医科大学学报,1998,17(1):54.
- [3] 吴继禹,王志强,黄学荪.紫草喷雾剂的研制及药理学观察[J].福建中医药,2004,35(5):43.
- [4] 叶建勋,叶伟洪,蔡立民,等.创面灵治疗烧烫伤的药效学研究[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(1):38.
- [5] 陈晓红,张信岳.芪黄愈肤霜治疗烧烫伤的实验研究[J].浙江中西医结合杂志,2006,16(2):90.
- [6] 刘雪君,朱晓东,唐希灿.一种简便筛选镇痛药的方法—甲醛试验[J].药学通报,1985,20(12):715.
- [7] 刘毅,陈壁,贾赤宇,等.一种新的建立烫伤模型的简易方法[J].西北国防医学杂志,1999,20(1):30.
- [8] 王东风,李宁,张波.双黄烧烫伤喷雾剂对大鼠烫伤治疗作用的研究[J].中国医药导报,2009,6(2):69.

[责任编辑 聂淑琴]