

潰愈靈膏對愈合大鼠創傷性皮膚潰瘍的促進作用

王念武¹，高云²，石厚銀¹，馬川¹，黃家駿³

(1. 西南醫科大學附屬中醫醫院，四川 瀘州 646000；2. 西南醫科大學解剖教研室，四川 瀘州 646000；3. 成都體育學院附屬醫院，四川 成都 610041)

摘要：目的 研究潰愈靈膏對愈合大鼠創傷性皮膚潰瘍的促進作用。**方法** SD 雄性大鼠通過手術形成皮膚潰瘍模型後，隨機分為對照組、美寶濕潤燒傷膏組、潰愈靈膏組，每組 24 只。于敷藥第 3、7、14 天測量并計算潰瘍創面愈合率，HE 染色觀察創面肉芽組織及毛細血管生長情況，免疫組化法檢測創面 Ang-1、Ang-2、Tie-2 蛋白定位表達情況；Western blot 法檢測 Ang-1、Ang-2、Tie-2 蛋白表達水平；酶聯免疫吸附法檢測血清中 IL-1β 含有量。**結果** 第 7、14 天，美寶濕潤燒傷膏組、潰愈靈膏組愈合率顯著高于對照組 ($P<0.01$)。第 3、7、14 天，潰愈靈膏組 Ang-1 陽性細胞表達率顯著高于美寶濕潤燒傷膏組、對照組 ($P<0.01$)；美寶濕潤燒傷膏組、潰愈靈膏組 Ang-2 陽性細胞表達率均顯著低于對照組 ($P<0.05$ ， $P<0.01$)；各組 Tie-2 陽性細胞表達率依次為潰愈靈膏組 > 美寶濕潤燒傷膏組 > 對照組，3 組之間差異均有統計學意義 ($P<0.05$)。第 3、7 天，潰愈靈膏組、美寶濕潤燒傷膏組 IL-1β 含有量均顯著低于對照組 ($P<0.05$)，潰愈靈膏組更顯著；第 14 天，潰愈靈膏組仍顯著低于對照組 ($P<0.05$)。**結論** 潰愈靈膏可能通過促進 Ang-1、Tie-2 表達，降低 Ang-2 表達水平和血清 IL-1β 含有量來促進大鼠潰瘍創面新生毛細血管生成，從而促進皮膚潰瘍愈合。

关键词：潰愈靈膏；創傷性皮膚潰瘍；血管內皮細胞

中圖分類號：R285.5 文獻標誌碼：A 文章編號：1001-1528(2018)06-1259-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.06.006

Effects of Kuiyuling Ointment on improving traumatic skin ulcers in rats

WANG Nian-wu¹，GAO Yun²，SHI Hou-yin¹，MA Chuan¹，HUANG Jia-jun³

(1. The Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Anatomy Teaching and Research Office, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 3. The Hospital Affiliated to Chengdu Sport Institute, Chengdu 610041, China)

KEY WORDS: Kuiyuling Ointment; traumatic skin ulcers; vascular endothelial cells

慢性皮膚潰瘍為臨床常見病，屬於中醫“臙瘡”“褥瘡”“頑瘡”等范疇，西醫以抗炎-清創-VSD-取皮植皮/皮瓣移植/PRP 為主要治療方式，但具有創面反復感染、皮瓣壞死、多次手術、費用高昂等缺點；中醫以內服中藥湯劑或外用膏、散劑等為主，可有效避免手術所帶來的併發症，取得了良好的臨床療效^[1]。潰愈靈膏是西南醫科大學附屬中醫醫院臨床長期用于治療外傷性皮膚潰瘍、褥瘡等疾病的經驗方，臨床療效顯著^[2]，本實驗擬對其促進慢性皮膚潰瘍愈合的相關作用機制進行

探討。

1 材料

1.1 動物 72 只 SPF 級雄性 SD 大鼠，8 周齡，體質量 200 ~ 250 g，由西南醫科大學實驗動物中心提供，實驗動物生產許可證號 SCXK（川）2013-17，在標準環境下適應性分籠飼養 1 周。

1.2 藥物 潰愈靈膏由西南醫科大學附屬中醫醫院制劑室提供，制备方法為珍珠粉、硼砂、冰片、血竭、當歸、地龍、黃芩、黃連、甘草以 5：5：5：5：4：4：2：2：3 比例混合打粉後與凡士林調

收稿日期：2017-09-03
基金項目：瀘州市科技局項目支持（2013-458）
作者簡介：王念武（1991—），男，碩士生，醫師，研究方向為老年骨科。Tel：15202818570，E-mail：1938643743@qq.com
* 通信作者：黃家駿（1963—），男，碩士，主任醫師，博士生導師，研究方向為老年骨科。E-mail：cdtyhuang@qq.com
馬川（1970—），男，副主任醫師，研究方向為創傷骨科。E-mail：machuan_12345@sina.com

匀,制成药膏备用。美宝湿润烧伤膏购自汕头市美宝制药有限公司,批号1600403B。

1.3 菌株 金黄色葡萄球菌(ATCC29213),由西南医科大学附属医院检验科提供。

1.4 试剂 Ang-1 抗体(批号 ab102015)、Ang-2 抗体(批号 ab180820)、Tie-2 抗体(批号 ab218051)(英国 Abcam 公司);IL-1 β ELISA 试剂盒(批号 EK0252)、Western blot 试剂盒(批号 EK0319)(武汉博士德生物工程有限公司)。

1.5 仪器 Thermo 991 -80℃超低温冰箱(美国热电公司);KDC-20 低速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);Eclipse 80i 正置荧光显微镜(日本 Nikon 公司);Mini-PROTEAN[®] Tetra 电泳槽、Model 680 酶标仪(美国 Bio-Rad 公司);ML204 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];Image lab 5.2 图像处理系统;EG1150 石蜡包埋机、RM2235 石蜡切片机(德国徕卡公司)。

2 方法

2.1 模型制备及分组 参照文献[3-4]方法并稍加改良。72 只大鼠适应性喂养 7 d 后,10%水合氯醛麻醉,将其脊柱中段正中备皮、碘伏消毒、游标卡尺测量、标示 2 cm×2 cm 正方形、手术切除正方形全层皮肤直达肌层后,向创面内注射 5×10¹²/L 金黄色葡萄球菌液 1 mL,1 层生理盐水纱布、2 层干纱布覆盖,胶布固定,分笼饲养(1 只/笼)。第 2 天,将大鼠随机分为 3 组,即对照组、美宝湿润烧伤膏组、溃愈灵膏组,每组 24 只。

2.2 给药 造模成功后,对照组予以 1 层生理盐水纱布覆盖创面,美宝湿润烧伤膏组予以相应药物外涂(厚度约 1~2 mm),溃愈灵膏组予以相应药物外涂(厚度约 2 mm)。各组大鼠敷药后,表面覆盖 2 层无菌纱布,胶布固定,每日换药 1 次,换药前清除创面坏死组织及分泌物,如有痂壳则以生理盐水浸泡后清除,并用生理盐水纱布擦去表面分泌物。

2.3 检测指标

2.3.1 创面面积 分别于敷药第 1、3、7、14 天对创面拍照,Image-ProPlus 图片软件计算创面面积,创面愈合率=[(原创面总面积-未愈合创面面积)/原创面总面积]×100%。

2.3.2 溃疡组织病理变化 于敷药第 3、7、14 天各组提取溃疡中心约 0.8 cm×0.8 cm,并分为 2 份,1 份液氮速冻,保存于-80℃冰箱中;另 1 份于 10%多聚甲醛溶液中固定、脱水、石蜡包埋、

切片、脱蜡至水,分别进行 HE 染色和免疫组织化学染色,显微镜下观察炎症反应、肉芽组织及毛细血管生长情况,以及相关因子定位表达。

2.3.3 血清中 IL-1 β 含量 采用 ELISA 法。在敷药第 1 天,尾静脉取血 2 mL;第 3、7、14 天,各组溃疡组织取材后心脏取血 2 mL,处死大鼠,将全血标本于室温下静置 20 min 后离心 10 min (3 000 r/min),吸取上层血清,置于-20℃冰箱中保存备用,按 IL-1 β 定量 ELISA 试剂盒说明书操作,酶标仪于 490 nm 波长下测定光密度,通过标准曲线计算 IL-1 β 含量。

2.3.4 Ang-1、Ang-2、Tie-2 蛋白水平表达 组织样本称重后加入 RIPA 裂解液提取总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,沸水浴 3 min 以使蛋白变性,冷却至室温,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳,湿法转膜至聚偏二氟乙烯膜(PVDF)上,5%牛血清白蛋白(BSA)室温下封闭 90 min,一抗 4℃孵育过夜,摇床上 TBST 缓冲液洗膜 5 min(共 3 次),加入稀释辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗,室温下孵育 1 h,摇床上 TBST 缓冲液洗膜 5 min(共 3 次),红灯下 ECL 显影、定影,以 GAPDH 为内参蛋白,凝胶图像处理系统分析目标条带光密度。

2.4 统计学方法 数据均通过 SPSS 19.0 软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数间比较采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 造模情况 造模第 3 天,所有大鼠创面均出现淡黄色或白色脓性分泌物,部分出现痂下积脓,创缘轻微红肿,轻触创缘皮肤时大鼠躲闪、尖叫,每组随机提取 2 只大鼠创面分泌物及浅表组织,均培养出金黄色葡萄球菌,表明造模成功。在实验中,对照组、溃愈灵膏组、美宝湿润烧伤膏组各死亡 1 只,其中前两组可能死于麻醉过量;美宝湿润烧伤膏组于敷药第 5 天出现腹部膨隆,次日死亡,解剖后发现为肠梗阻,死亡大鼠均于实验过程中及时补齐。

3.2 创面愈合率 第 3 天,各组大鼠愈合率相当,差异无统计学意义($P>0.05$);第 7、14 天,美宝湿润烧伤膏组与溃愈灵膏组创面愈合情况明显好于对照组($P<0.01$),但两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

3.3 创面肉眼观察 各组大鼠于第 3 天均造模成功,创面渗出淡黄色液体,部分创面积脓。敷药第

表 1 各组溃疡愈合率 ($\bar{x} \pm s, n=8, \%$)

Tab. 1 Ulceration healing rates in various groups ($\bar{x} \pm s, n=8, \%$)

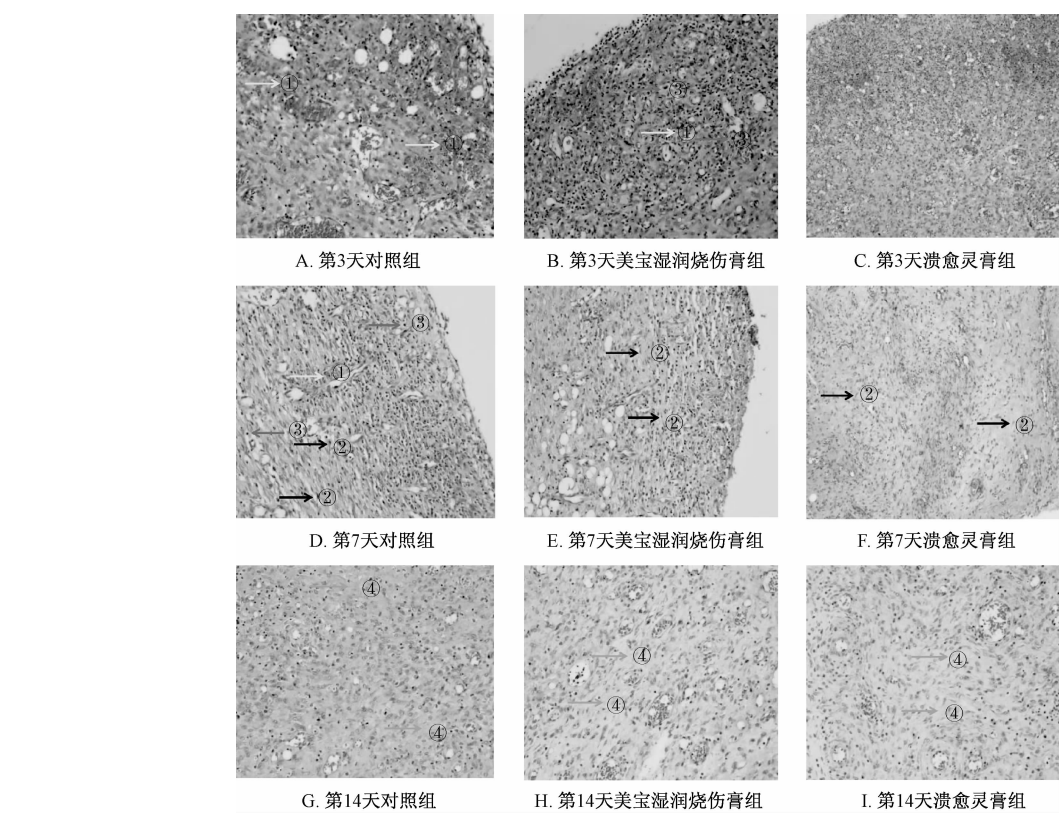
组别	3 d	7 d	14 d
对照组	9.42 ± 1.40	20.74 ± 4.85	61.68 ± 7.21
美宝湿润烧伤膏组	11.61 ± 2.61	29.24 ± 3.09 ^{##}	79.28 ± 3.17 ^{##}
溃愈灵膏组	11.40 ± 2.22	30.63 ± 1.84 ^{##}	82.28 ± 4.36 ^{##}

注:与对照组比较,^{##} $P < 0.01$

7 天,对照组出现少量渗液,创面淡红,创缘皮肤略显老化;美宝湿润烧伤膏组、溃愈灵膏组创面鲜红,可见少量新生肉芽组织和细丝状新生血管。第 14 天,对照组创面肉芽颗粒生长明显,创面内新生血管生长,轻触出血;美宝湿润烧伤膏组和溃愈灵膏组肉芽颗粒几乎填满整个创面,表面覆盖薄层

膜状结构,部分创面趋于瘢痕愈合。

3.4 HE 染色 第 3 天,对照组、美宝湿润烧伤膏组有大量红细胞渗出,炎性反应较重;溃愈灵膏组红细胞渗出较少,大量炎症细胞浸润,以中性粒细胞为主;美宝湿润烧伤膏组、溃愈灵膏组可见新生细小血管。第 7 天,对照组炎性细胞浸润明显,以中性粒细胞为主,少量成纤维细胞增生,细小血管生长,多垂直于创面,仍有红细胞渗出表现;美宝湿润烧伤膏组、溃愈灵膏组细小血管生长明显,成纤维细胞增长旺盛,淋巴细胞分布较散,后一组肉芽组织生长更旺盛。第 14 天,对照组、美宝湿润烧伤膏组、溃愈灵膏组肉芽组织均较丰富,其中后两组排列更紧密有序,新生血管官腔较大,逐渐转化为小动/静脉。具体见图 1。



注:箭头①表示大量红细胞渗出,箭头②表示成纤维细胞,箭头③表示淋巴细胞,箭头④表示肉芽组织生长

图 1 各组 HE 染色结果 ($\times 200$)

Fig. 1 HE staining results in various groups ($\times 200$)

3.5 Ang-1、Ang-2、Tie-2 蛋白表达及阳性细胞表达率 敷药第 7 天,Ang-1 定位表达于血管周围,呈棕黄色至褐色;Ang-2 阳性表达于组织间隙当中,颜色呈棕褐色;Tie-2 表达于血管内皮细胞中呈棕色或棕黄色。然后,随机选取 5 个视野拍照,采用 IPP6.0 图像分析软件统计三者阳性细胞表达

率,并对其进行方差分析,结果见图 2、表 2~4。

3.6 Ang-1、Ang-2、Tie-2 蛋白表达水平及电泳

3.6.1 Ang-1 第 3、7、14 天,3 组 Ang-1 蛋白表达水平均呈逐渐上升趋势,同一时间点依次为溃愈灵膏组 > 美宝湿润烧伤膏组 > 对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 3~4。

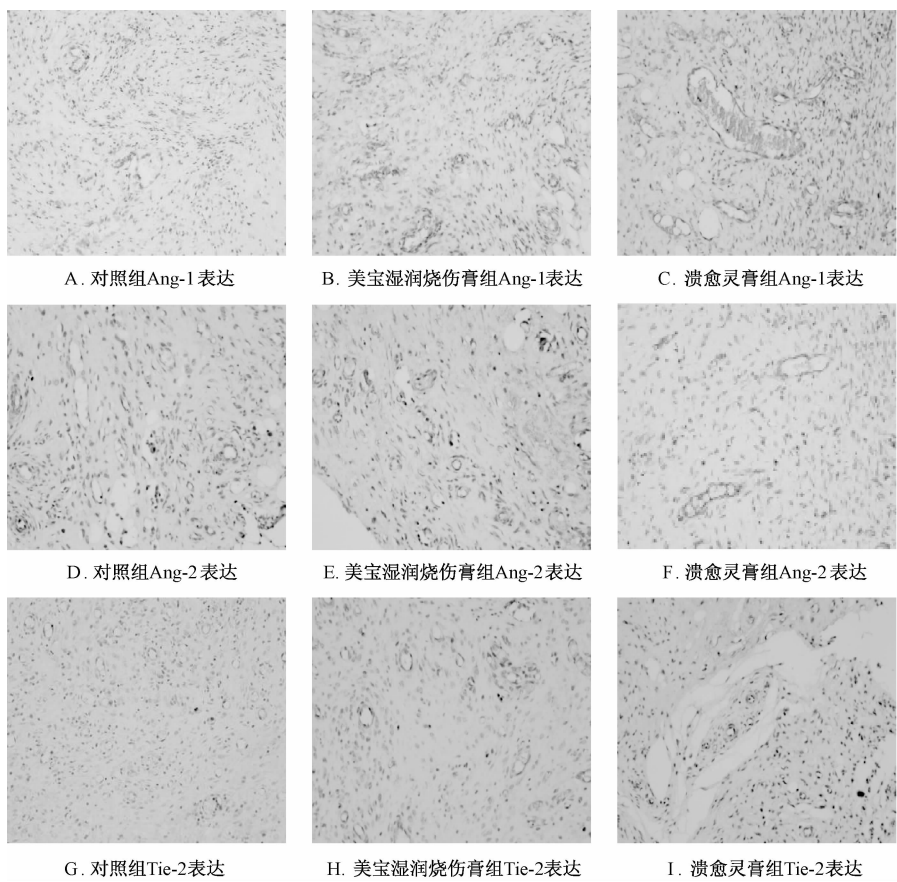


图 2 各组 Ang-1、Ang-2、Tie-2 蛋白表达 (×200)

Fig. 2 Ang-1, Ang-2, Tie-2 protein expressions in various groups (×200)

表 2 各组 Ang-1 阳性细胞表达率 ($\bar{x} \pm s, n=8, \%$)

Tab. 2 Ang-1 positive cell expression rates in various groups ($\bar{x} \pm s, n=8, \%$)

组别	3 d	7 d	14 d
对照组	5.77 ± 1.12	10.12 ± 2.12	17.17 ± 2.83
美宝湿润烧伤膏组	12.40 ± 2.14 **	19.00 ± 1.89 **	24.33 ± 1.52 **
溃愈灵膏组	15.96 ± 1.77 ***	21.87 ± 1.81 ***	30.62 ± 2.90 ***

注:与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与美宝湿润烧伤膏组比较, *** $P < 0.01$

表 3 各组 Ang-2 阳性细胞表达率 ($\bar{x} \pm s, n=8, \%$)

Fig. 3 Ang-2 positive cell expression rates in various groups ($\bar{x} \pm s, n=8, \%$)

组别	3 d	7 d	14 d
对照组	19.29 ± 2.53	18.45 ± 1.48	11.68 ± 1.37
美宝湿润烧伤膏组	16.60 ± 1.87 *	10.37 ± 1.43 *	8.70 ± 1.66 *
溃愈灵膏组	11.25 ± 1.71 ***	11.06 ± 2.24 *	7.40 ± 1.47 *

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与美宝湿润烧伤膏组比较, *** $P < 0.01$

3.6.2 Ang-2 敷药第 3 天开始, 各组大鼠溃疡创面 Ang-2 蛋白表达水平呈明显下降趋势。第 7 天, 溃愈灵膏组降幅最大, 明显高于对照组、美宝湿润烧伤膏组。第 3、7、14 天, 美宝湿润烧伤膏组、溃愈灵膏组显著低于对照组 ($P < 0.01$), 其中溃

表 4 各组 Tie-2 阳性细胞表达率 ($\bar{x} \pm s, n=8, \%$)

Fig. 4 Tie-2 positive cell expression rates in various groups ($\bar{x} \pm s, n=8, \%$)

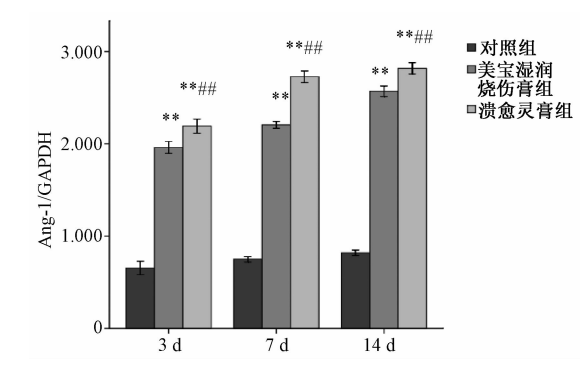
组别	3 d	7 d	14 d
对照组	4.43 ± 0.96	6.74 ± 0.95	5.77 ± 0.79
美宝湿润烧伤膏组	5.91 ± 1.17 *	7.36 ± 2.00	7.33 ± 1.22 *
溃愈灵膏组	7.27 ± 0.77 *#	9.53 ± 1.83 *#	10.22 ± 1.77 *#

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与美宝湿润烧伤膏组比较, # $P < 0.05$

愈灵膏组在第 3 天显著高于美宝湿润烧伤膏组 ($P < 0.01$), 但第 7 天显著低于后一组 ($P < 0.01$), 第 14 天两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 5 ~ 6。

3.6.3 Tie-2 敷药第 3、7、14 天, Tie-2 蛋白表达水平均依次为溃愈灵膏组 > 美宝湿润烧伤膏组 > 对照组, 3 组之间均有显著性差异 ($P < 0.01$), 见图 7 ~ 8。

3.7 IL-1 β 敷药第 1 天, 各组 IL-1 β 含有量均较高, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。第 3 天, 溃愈灵膏组开始降低, 随时间延长更明显; 美宝湿润烧伤膏组无下降趋势, 甚至有所提高。第 3、7、



注：同一时间点与对照组比较，** $P < 0.01$ ；与美宝湿润烧伤膏组比较，*** $P < 0.01$

图3 各组 Ang-1 表达水平

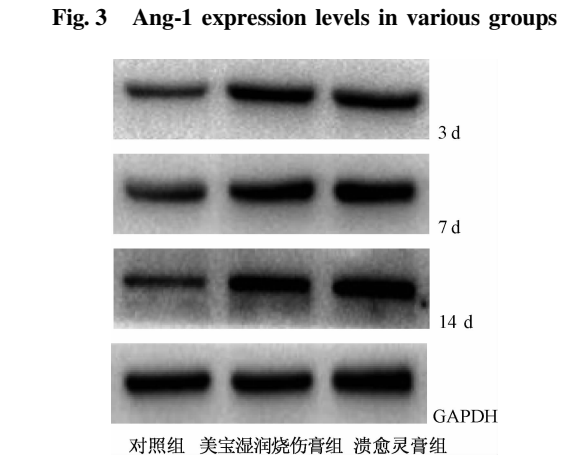
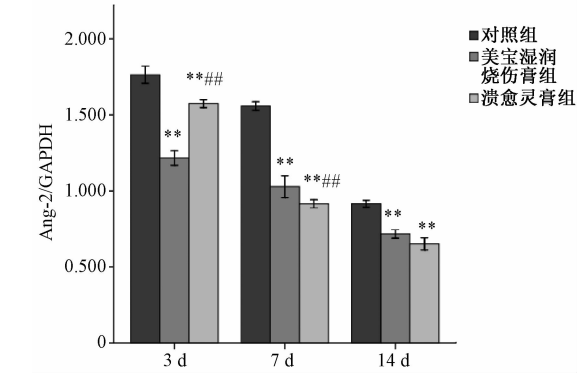


图4 各组 Ang-1 电泳结果



注：同一时间点与对照组比较，** $P < 0.01$ ；与美宝湿润烧伤膏组比较，*** $P < 0.01$

图5 各组 Ang-2 表达水平

14 天，溃愈灵膏组、美宝湿润烧伤膏组明显低于对照组 ($P < 0.08$)，其中第 3、7 天差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在各时间点，溃愈灵膏组虽然始终低于美宝湿润烧伤膏组，但两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 5。

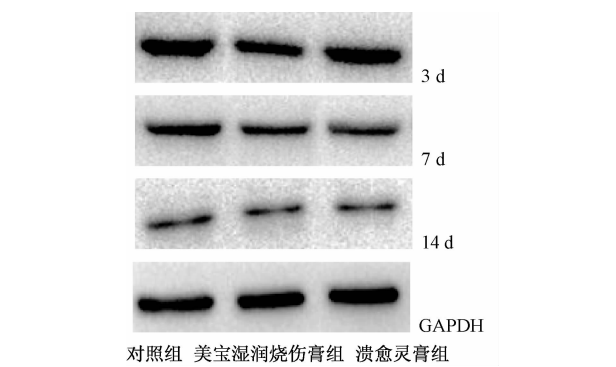
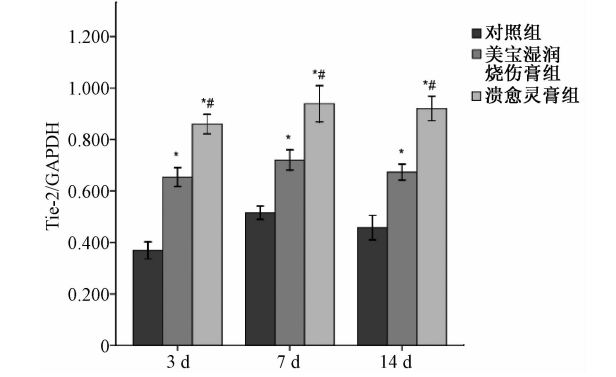


图6 各组 Ang-2 电泳结果



注：同一时间点与对照组比较，* $P < 0.01$ ；与美宝湿润烧伤膏组比较，# $P < 0.01$

图7 各组 Tie-2 表达水平

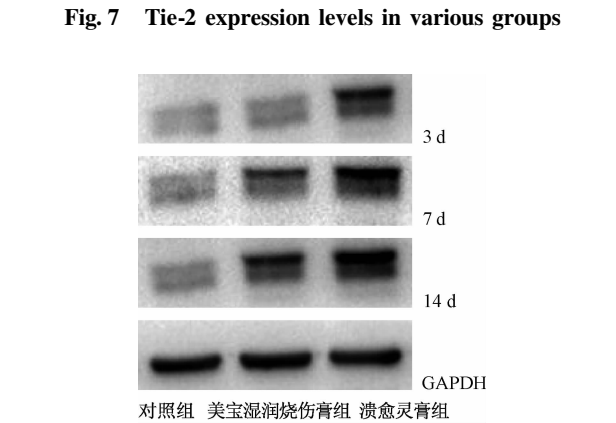


图8 各组 Tie-2 电泳结果

表 5 各组血清 IL-1β 含量 (x̄ ± s, n = 8, %)				
Tab. 5 Serum IL-1β contents in various groups (x̄ ± s, n = 8, %)				
组别	1 d	3 d	7 d	14 d
对照组	30.78 ± 3.67	32.28 ± 2.76	29.38 ± 4.06	23.47 ± 2.35
美宝湿润烧伤膏组	28.54 ± 1.13	28.87 ± 2.42 *	24.80 ± 1.43 *	21.82 ± 2.84
溃愈灵膏组	30.36 ± 1.91	27.21 ± 1.31 *	22.48 ± 2.58 *	20.67 ± 1.19 *

注：与对照组比较，* $P < 0.05$

4 讨论

近年研究发现^[5], Ang/Tie-2 是除血管内皮生长因子 (VEGF) 以外的又一个促血管生成信号传导通路, 包括 Ang-1、Ang-2、Ang-3、Ang-4, 其中 Ang-1 可通过与酪氨酸激酶受体 (Tie-2) 特异性结合, 从而促进和维持新生血管的稳定; Ang-2 可竞争性地与 Tie-2 结合, 占据 Ang-1 与 Tie-2 的结合点位, 但不引起后者受体磷酸化, 间接抑制 Ang-1 表达, 被认为是 Ang-1 的天然拮抗剂, 也可通过破坏血管内皮细胞稳定性, 导致血管内皮细胞重新排列, 发挥促进血管新生的作用, 只是两者作用时相不同, 同时还能增加血管的渗透性, 引起蛋白酶、细胞因子、炎症因子等渗透到局部组织, 参与炎症反应^[6]。本实验发现, 从敷药第 3、7、14 天开始, 溃愈灵膏组和美宝湿润烧伤膏组 Ang-1 相比于对照组始终处于高表达水平 ($P < 0.01$), 这对早期溃疡创面血管新生有显著促进意义; 各组 Ang-2 表达水平呈逐渐降低趋势, 其中溃愈灵膏组和美宝湿润烧伤膏组显著低于对照组 ($P < 0.01$), 其中溃愈灵膏组在第 7 天下降幅度最大, 表明药物干预对提升 Ang-1 表达水平、降低 Ang-2 表达水平作用明显, 后者降低可对前者竞争性抑制减弱, 间接起到促进创面血管及肉芽组织新生的作用; 各时间点溃愈灵膏组 Ang-2 蛋白表达始终低于美宝湿润烧伤膏组, 在第 3、7 天差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组创面愈合率无明显差异, 可能与美宝湿润烧伤膏对 Ang-1、Ang-2 有类似作用有关; 第 7 天对照组 Ang-2 蛋白表达水平与第 3 天溃愈灵膏组相当 ($P > 0.05$), 而第 7 天对照组 Ang-1 和 Tie-2 表达水平最低, 显著低于溃愈灵膏组 ($P < 0.01$), 表明此时对照组中高表达的 Ang-2 可能竞争性低水平表达 Tie-2 结合, 从而抑制 Ang-1 表达, 阻碍毛细血管发生, 影响创面愈合速度。

溃愈灵膏由珍珠粉、硼砂、冰片、血竭、当归、地龙、黄芩、黄连、甘草等药材组成, 具有清热解毒、透脓活血、祛腐生肌等功效。近年来研究发现, 珍珠含有丰富的化学成分, 能减轻毛细血管壁的通透性, 减少渗出物形成, 有利于新鲜肉芽生长, 加速组织修复等作用^[7]; 当归中有效成分阿魏酸钠可减少 TNF- α 导致的内皮细胞损伤, 从而减少血管内皮细胞凋亡, 维持新生血管稳定^[8]; 龙血竭能促进组织工程皮肤移植后表皮发育及真皮层中毛细血管增生, 增强 Ln、I 型胶原蛋白分泌, 促进创口愈合^[9]; 硼砂、地龙有一定抗菌作

用^[10-11]; 黄芩、黄连对铜绿假单胞菌、葡萄球菌等有抑制作用, 甚至可显著抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, 从而减轻炎症反应^[12]。

IL-1 β 是一种主要由单核巨噬细胞产生的重要细胞因子和多肽调节因子, 具有广泛的免疫调节、致热、介导炎症作用, 但其释放过多会加重炎症反应, 对组织产生一定伤害^[13]。在第 3、7、14 天, 溃愈灵膏组和美宝湿润烧伤膏组血清 IL-1 β 含有量明显低于对照组 ($P < 0.01$), 在第 3、7 天前一组显著低于后一组 ($P < 0.05$), 提示溃愈灵膏和美宝湿润烧伤膏可能通过降低 IL-1 β 含有量, 从而起到抑制炎症反应的作用。

美宝湿润烧伤膏是我国烧伤学科带头人徐荣祥教授在中医药理论上研制而成的一种外用中药软膏, 广泛应用于各类烧伤, 疗效理想^[14]。众多研究^[15-16]表明, 美宝湿润烧伤膏具有无损伤地液化排出创面坏死组织的特点, 能使创面局部毛细血管扩张, 炎性浸润减轻, 促进创面血管形成, 加速肉芽组织生长作用; 张莉等^[17]发现, 它可通过调节血清 TNF- α 、IL-6 表达水平来抑制炎症反应, 可能与该制剂中也含有黄芩、黄连、地龙等药材有一定关系。

溃愈灵膏中以珍珠、硼砂、冰片为君药, 共奏清热解毒、化腐生肌之效, 使局部腐肉尽祛, 邪毒不存, 防止闭门留寇; 血竭、当归为臣药, 功效活血化瘀、疗伤止痛、敛疮生肌, 与君药相辅相成, 共达活血、敛疮、生肌之效, 使局部气血流畅, 促进肉芽组织生长; 黄芩、黄连为佐药, 清热解毒, 药性峻猛, 助君药发挥药性; 地龙、甘草为使药, 通经活络, 调和诸药, 经气运行, 经脉调和, 达到肌平疮愈之效。另外, 溃愈灵膏本身为油膏状, 可保持创面湿润, 这与现代医学研究中潮湿环境能促进肉芽生长、加快伤口愈合的理论不谋而合^[18]。

实验结果显示, 溃愈灵膏可能通过降低 Ang-2 表达, 提高 Ang-1、Tie-2 表达来诱导新生毛细血管发生, 维持内皮细胞稳定, 促进肉芽组织生长, 从而达到加速溃疡愈合的作用, 并可降低血清中 IL-1 β 含有量, 这可能是其抑制创面局部炎症反应、改善创面微环境途径之一。同时, 溃愈灵膏中多味药材具有一定抗菌消炎作用, 但对相应病原菌的药理作用及抑制炎症反应时是否存在其他途径尚不明确, 需要进一步研究。另外, 本实验为动物实验, 不能完全模仿临床创伤性皮肤溃疡模型, 并且 Ang-1、Ang-2 均可与 Tie-2 结合, 三者相互之间比

例关系及表达水平对溃疡创面愈合的影响也有待深入探索。

参考文献：

[1] 杜娟娇, 张 力, 李杰辉, 等. 慢性难愈创面的中医外治法研究进展[J]. 广西中医药, 2014, 37(2): 1-4.

[2] 王玉红, 杨家福, 彭学琴. 溃愈灵治疗压疮病人的临床观察[J]. 临床护理杂志, 2006, 5(1): 64-65.

[3] 王 钰, 刘学政. 不同浓度的胰岛素样生长因子-1 对糖尿病大鼠皮肤溃疡愈合的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(14): 3374-3377.

[4] 李 媛, 赵光明, 董建勋, 等. 中医病证相符的糖尿病慢性皮肤溃疡大鼠造模方法初探[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(1): 12, 63-66.

[5] Koh G Y. Orchestral actions of angiopoietin-1 in vascular regeneration[J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(1): 31-39.

[6] 李玉珠, 张晓娜, 王 颖, 等. 托里消毒散精简方对糖尿病病皮肤溃疡大鼠创面愈合的影响及其机制[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1560-1566.

[7] 张 恩, 邢 铭, 彭明生. 珍珠的成分特点研究[J]. 岩石矿物学杂志, 2007, 26(4): 381-386.

[8] 王光浩, 张敬芳. 阿魏酸钠对血管内皮细胞的作用及其机制研究[J]. 微循环学杂志, 2015, 25(1): 71-72.

[9] 刘爱军, 朱永红, 赵钟祥, 等. 龙血竭对组织工程皮肤修复皮肤缺损的作用[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 6(3): 260-262, 316.

[10] Balakrishnan B, Mohanty M, Umashankar P R, *et al.* Evaluation of an *in situ* forming hydrogel wound dressing based on oxidizedalginate and gelatin[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(32): 6335-6342.

[11] 胡海聪, 李翠芬, 张硕峰, 等. 断体地龙再生期提取液对成纤维细胞增生作用的研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5): 1126-1128.

[12] 施高翔, 邵 菁, 汪天明, 等. 黄芩及其有效成分抗菌作用新进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(19): 3717-3718.

[13] 张朝晖, 马 静, 朱朝军, 等. 护场理论指导下的箍围法对皮肤脓肿大鼠血浆 IL-10、IL-1 β 的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(1): 38-42.

[14] 李云飞, 李永忠. 美宝湿润烧伤膏治疗大面积烧伤 42 例[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2008, 20(4): 286-289.

[15] 张兆新, 吕 磊, 刘小龙, 等. 湿性疗法对糖尿病足溃疡创面血管化影响的相关研究[J]. 西南国防医药, 2012, 22(1): 8-11.

[16] 李杰辉, 唐乾利, 张 力, 等. 美宝湿润烧伤膏 (MEBO) 对皮肤溃疡修复作用的实验研究[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2007, 19(4): 293-299.

[17] 张 莉, 高志军, 赵 静. 美宝湿润烧伤膏对大鼠深 II 度烫伤创面的保护作用研究[J]. 中国药房, 2011, 22(35): 3283-3286.

[18] 龚旭初, 吴妮星, 李 虹, 等. “去腐生新膏”治疗慢性皮肤溃疡临床与实验研究[J]. 江苏中医药, 2006, 27(1): 23-26.