

外用中药对兔创面表皮细胞生长因子的影响

董黎强¹, 章明², 王维佳²

(1. 浙江省新华医院骨科, 浙江 杭州 310005; 2. 浙江中医学院骨伤教研室)

摘要 目的: 探讨外用中药对白兔创面愈合不同时期肉芽组织中表皮细胞生长因子(EGF)的影响与创面愈合之间的关系。方法: 采用手术方法造成背部的深创面白兔 85 只。随机分成愈创膜组、生肌愈皮膏组和凡士林组。3 组创面分别应用相应药物治疗。分别于术后第 3、5、7、11、15 天, 以放射免疫法测定创面肉芽组织 EGF 含量。结果: 术后第 3、5、7 天, 2 个中药组创面肉芽组织中 EGF 含量均高于凡士林组($P < 0.01$)。且 2 个中药组第 5 天时 EGF 含量均达到整个愈合过程中的峰值, 在第 7 天时仍保持高浓度。而凡士林组第 7 天时才达到高峰。第 11、15 天时 3 组 EGF 含量逐渐减少, 各时间点 2 个中药组间比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。结论: 愈创膜及生肌愈皮膏均能增加早、中期白兔创面肉芽组织的 EGF 含量, 从而加快创面的愈合。

关键词 表皮生长因子; 中草药; 伤口愈合

Effect of the external use of Chinese traditional medicine on EGF of rabbit wound DONG Li-qiang, ZHANG Ming, WANG Wei-jia. Department of Orthopaedics, Xinhua Hospital of Zhejiang Province (Zhejiang Hangzhou, 310005, China)

Abstract Objective: To investigate the relation between the effect of the external use of Chinese medicine on EGF of granulation tissue in rabbit wound and wound healing. **Methods:** Under the same condition, the experimental deep wound models of 85 rabbits were created by surgical operation. The wounds were divided into three groups: Yuchuang film group (Group M), Shengji Yupi ointment group (Group G) and Vaseline group (Group F). In different healing phrase, the EGF protein content in the granulation tissue of rabbit's wound was measured by radioimmune method. **Results:** In the 3rd, 5th and 7th days, the EGF protein contents in the wounds of Group M and Group G were more than those in the wounds of Group F ($P < 0.01$). In the 5th day, the EGF contents in the wounds of Group M and Group G got to the top content during the whole healing, 2 days earlier than those in the wounds of Group F. In the 11th and 15th days, the EGF contents of the three groups were all decreased. In every observing day, there was not obvious difference between Group M and Group G ($P > 0.05$). **Conclusion:** Yuchuang film and Shengji Yupi ointment can both accelerate wound healing through increasing the EGF protein contents of rabbit wounds in the early and middle phrase of wound healing.

Key words Epidermal growth factor; Drugs, Chinese herbal; Wound healing

近年来有研究认为, 创面愈合的本质与核心是生长因子的调控及其结果^[1, 2]。为了进一步探讨外用中药促创面愈合的作用机制, 我们采用复方制剂愈创膜治疗白兔创面, 对其创面组织表皮细胞生长因子(EGF)的含量变化进行了观察。

1 材料与方法

1.1 实验药物 生肌愈皮膏: 山东济南金泰制药厂

制造。愈创膜及凡士林纱布: 浙江中医学院骨伤教研室制备。愈创膜由《医宗金鉴: 正骨心法要旨》止血定痛生肌散加减, 白芨胶作基质成膜。此膜剂每平方米含生药 0.5 g。

1.2 实验步骤 健康成年纯种大耳白兔 85 只, 体重(2.5±0.2) kg, 由浙江中医学院实验动物中心提供。以手术切割方法造模, 造模前 1 d 白兔背部以硫化钠脱毛备皮。术前腹腔注射 2% 戊巴比妥钠麻醉(30 mg/kg), 白兔俯卧位, 以手术刀片在白兔背中部

脊柱正中旁开 3 cm 处作一深及皮肤全层及至肌肉层 0.5 cm 深度的深创面(面积约 3 cm × 3 cm)^[3]。术后随机分成 3 组:愈创膜组(简称 M 组) 35 只;生肌愈皮膏组(简称 G 组)、凡士林组(简称 F 组)各 25 只。M 组:以生理盐水湿润愈创膜,并完全覆盖该组创面;G 组:将生肌愈皮膏敷于该组创面;F 组:将凡士林纱布覆盖在该组创面。各组均外敷纱布包扎,每组每只动物每隔 2 d 换药 1 次。在造模后第 3、5、7、11、15 天各取每组 3 只创面的肉芽组织进行如下检测。

1.3 放射免疫法测定 EGF 含量 ①取材:取创面新生肉芽组织,储于 -70 ℃ 备用。②方法:先组织称重,再冰浴中匀浆,经 4 ℃,每分钟 3 000 转离心 15 min 后取出上清液,按放射免疫法测定 EGF 含量,考马氏量蓝法测定蛋白,最终结果以 ng/g 蛋白表示^[4]。

2 结果

放射免疫法测定白兔创面愈合过程中各时间点 EGF 含量结果显示:第 3 天时, M 组与 G 组 EGF 含量均高于 F 组, 组间差异有显著性意义, $P < 0.01$; M 组高于 G 组, 但组间差异无显著性意义, $P > 0.05$ 。第 5 天时, 3 组创面 EGF 含量均比第 3 天时明显增

高, 各组前后对照均为 $P < 0.05$, 且 M 组与 G 组 EGF 含量在整个愈合过程中达到峰值, M 组与 G 组 EGF 含量均高于 F 组, 组间比较差异有显著性意义, $P < 0.01$; M 组高于 G 组, 但组间差异无显著性意义, $P > 0.05$ 。第 7 天时, F 组 EGF 含量在整个愈合过程中达到峰值, 比第 5 天时明显增高, 前后对照, $P < 0.05$; M 组与 G 组 EGF 含量仍均高于 F 组, 组间差异有显著性意义, $P < 0.05$, M 组略高于 G 组, 但组间差异无显著性意义, $P > 0.05$; M 组与 G 组 EGF 含量比第 5 天时稍低, 但前后对照无明显差异, $P > 0.05$ 。第 11 天时, M 组及 G 组 EGF 含量均比第 7 天时明显下降, 各组前后对照均有显著性意义, $P < 0.01$, F 组也明显下降, $P < 0.05$; M、G 组与 F 组 EGF 含量相当, 3 组间两两比较差异无显著性意义, $P > 0.05$ 。第 15 天时, M 组及 G 组 EGF 含量均比第 11 天时明显下降, 两组前后对照显示差异有显著性意义, $P < 0.05$; F 组 EGF 含量较第 11 天时稍低, 但前后对照无显著性差异, $P > 0.05$; M、G 组较 F 组 EGF 含量低, 组间差异有显著性意义, $P < 0.01$; M 组与 G 组比较差异无显著性意义, $P > 0.05$ 。(见表 1、图 1)

表 1 伤后不同时间内白兔创面肉芽组织 EGF 含量变化(ng/g 蛋白, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The level of EGF protein of granulation tissue in wound region of rabbits at different times after injury($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	3 d	5 d	7 d	11 d	15 d
M 组	3	8.93 ± 0.64 ^{* *}	15.61 ± 1.26 ^{* * #}	14.05 ± 0.43 ^{* * #}	5.15 ± 1.21 ^{△ #}	1.17 ± 0.18 ^{* #}
G 组	3	6.98 ± 1.08 [*]	14.33 ± 0.95 ^{* * #}	13.18 ± 1.24 ^{* #}	6.04 ± 0.56 ^{△ #}	0.98 ± 0.22 ^{* #}
F 组	3	1.97 ± 0.58	6.08 ± 0.77 [#]	9.78 ± 0.66 [#]	5.29 ± 1.46 [#]	3.51 ± 0.85 [#]

注: * 与 F 组比较: $P < 0.01$; ** 与 F 组比较: $P < 0.001$; △ 与 F 组比较: $P > 0.05$; # 与前一时间点比较: $P > 0.05$; ## 与前一时间点比较: $P < 0.01$ 。各时间点 M 组与 G 组比较: $P > 0.05$ 。

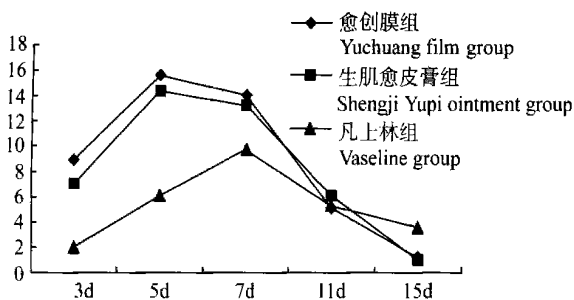


图 1 不同时间内白兔创面肉芽组织 EGF 蛋白含量变化曲线图

Fig. 1 The changes of EGF protein of granulation tissue in wound region of rabbits at different times after injury

3 讨论

创面愈合是一个复杂的生物学过程, 其本质与核心是生长因子的调控及其结果^[1,2]。在诸多生长因子当中, EGF 对上皮细胞生长起主导作用, 对创面

愈合中后期的再上皮化有着特殊效果, 同时还可促进成纤维细胞的非胶原性蛋白合成, 选择性抑制 I 型胶原产生, 促进伤口愈合可能性更大^[5,6]。

本实验结果表明: 内源性 EGF 参与了创面修复细胞的增殖与分化。如果我们采取有效措施, 使创面组织细胞的内源性 EGF 增多, 则很可能会促进创面愈合的进程。

从 3 组第 3、5、7 天各个时间点肉芽组织中的 EGF 含量比较来看, 在创面的自然愈合过程中, 损伤初期机体对创伤刺激虽有所反应, 但尚不强烈, EGF 合成较少, 因此, 第 3 天时 F 组 EGF 含量较低。到第 5、7 天时创伤刺激反应明显增高, EGF 合成明显增多。而外用中药于创面后, 在创伤初期即可使创面肉芽组织中的 EGF 含量明显增高, 第 5 天时 2 个中

药组 EGF 含量均达到整个愈合过程中的峰值,第 7 天时仍保持高浓度。而凡士林组 7 天时才达到高峰,且在第 3、5、7 天各个时间点 EGF 含量均低于 2 个中药组。2 个中药组创面肉芽组织中有更多的 EGF 参与创面炎症细胞趋化,刺激成纤维细胞、表皮细胞、血管内皮细胞向创伤部位移动,并开始分裂增殖。之后,增殖的成纤维细胞、表皮细胞、血管内皮细胞可继续分泌各种生长因子,持续地刺激细胞的增殖^[5]。这种良性循环在创面外用中药后能够得以加强并保持得更久。

从 3 组第 11、15 天 2 个时间点肉芽组织中的 EGF 含量比较来看,在创面愈合的中后期,各组创面明显缩小,接近愈合,机体组织细胞自然调节,对损伤刺激的反应性明显降低,减少了 EGF 的合成与释放。因此,各组创面 EGF 含量从第 11 天开始逐渐减少,2 个中药组第 15 天的含量达到整个愈合过程的最低值,且明显低于同一时间点的 F 组,而与正常组织的含量相近。而这种较低的 EGF 浓度足以刺激中后期组织修复细胞生长的需要。机体组织细胞的这种生理调节越明显,创面的 EGF 含量就越接近正常组织。因此,这种变化也能从侧面反映创面组织更加接近愈合的状态,也更有助于避免组织的过度增殖引起的疤痕形成^[6]。

综合上述分析,可以认为:在治疗兔创面上,愈创膜及生肌愈皮膏均能在创面愈合早、中期促进创面 EGF 总量增多,从而加快创面的愈合。愈创膜及生肌愈皮膏对创面愈合不同时期 EGF 含量的调节,在一定程度上反映了外用中药在分子水平上的促创面愈合机制,这种作用很可能是外用中药促进创面愈合的重要途径之一。不可否认的是,创面愈合的过程是多种生长因子共同作用的结果。因此,本实验的结论并不能完全解释外用中药促创面愈合的复杂过程,但本实验对于从影响创面生长因子方面着手研究外用中药的愈创机制提供了一条新的思路。

参考文献

- 程天民. 创伤战伤病理学. 北京: 解放军医学出版社, 1992. 111-113.
- Galli SJ. New concepts about the mast cell. *New Engl J Ued*, 1993, 328: 257.
- 王正国. 创伤后组织修复研究的现状与展望. *中华创伤杂志*, 1995, 11(3): 479.
- 傅小兵, 王亚平, 常国友, 等. 创面肉芽组织中内源性表皮细胞生长因子含量的动态变化及与组织修复的关系. *解放军医学情报*, 1995, 9(2): 81-82.
- 孙晓毅, 李白莉. 伤口愈合研究的进展. *普外临床*, 1995, 10(1): 26.
- 谷廷敏, 牛星焘, 陈东明. 创面愈合过程中 EGF 基因表达变化的研究. *中国修复重建外科杂志*, 1996, 10(3): 133.

(收稿日期: 2003-09-02 本文编辑: 连智华)

北京市京华行科贸有限责任公司

生产研制产品报价单

京药管械经营许 20000737 号 京医械广备(字)第 200312099 号

一、牵引康复设备 (D)代表全电脑控制

1. JKF 系列多功能脊柱牵引康复床: 电脑程控, 腰椎、颈椎、全身静止、间歇牵引, 侧扳, 腰部热疗按摩。

III型 19800 元/台 IIIA 型: 26500 元/台 IIIA(D)型: 38000 元/台

IB 型: 8800 元/台 IB(D)型: 19800 元/台 IC 型: 13000 元/台 IC(D)型: 23900 元/台

2. FYC 系列仰卧式多功能腰椎治疗床: 屈膝俯卧位牵引、捶击、热疗一体化, 颈牵、下肢摇摆。

III型: 9850 元/台 IIIA 电动型: 13900 元/台 IIIA(D)型: 29000 元/台

3. JQY 系列多功能颈椎牵引治疗仪: 颈牵、电针、热疗一体化。

I 型: 5800 元/台 I(B)型: 12600 元/台 I(A)型: 8800 元/台 I C 家用型: 520 元/台

二、RLY-A 系列 BH 型中频热场针灸按摩仪

该系列产品均为电脑程控, I 型产品具有人工针灸的各种针法及按摩手法, 手法逼真、柔和、深沉, 力度等同人工。中频波渗透性强, 可调至较深层次的穴位及病灶处。III型和 VI 型增设远红外线热疗、药物离子导入, 配有与人体各部位相吻合的药物模具。主治: 风湿病、腰椎间盘突出症、颈椎病、骨质增生、关节炎、急慢性扭拉伤、偏瘫肢体恢复等。

I 型: 6000 元/台 III型: 9000 元/台(双功能型) VI型: 12000 元/台(双功能智能型)

三、其它设备

1. XN 心脑检查治疗仪 IIIA 型 2960 元/台 2. GZ 骨质增生药物电泳治疗仪 IIIA 型 3260 元/台

3. FD 风湿治疗仪 IIIA 型 2880 元/台 4. DJS 胆结石治疗仪 IIIA 型 3380 元/台

邮购办法: (1) 邮局, 银行汇款均可, 款到后立即发货。(2) 厂家销售, 所售产品保修壹年, 长期维修。运费保险费由我方负责。(3) 面向全国常年办理邮购, 欢迎来函来电索取资料。公司地址: 北京广安门外大街 305 号八区荣丰嘉园 8 号楼 2722 号 邮编: 100055 联系人: 徐照 电话: 010-63275185, 63275186 值班电话: 010-66031777 手机: 13901040602, 13910097637 银行汇款户名: 北京市京华行科贸有限责任公司 开户行: 北京建行玉泉路支行 帐号: 6510006032630017010