

• 实验研究 •

地榆膏对大鼠深 II 度烫伤的治疗作用*

桑龙燕¹, 李莉¹, 程孝平², 谷梅², 李响², 叶伊琳^{1△}

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012; 2. 安徽中医药大学第一附属医院伤口造口门诊, 安徽 合肥 230031)

摘要: 目的 观察地榆膏对深 II 度烫伤大鼠模型创面愈合的影响, 并探讨其作用机制。方法 选取 SD 大鼠, 随机分为正常组、模型组、美宝湿润烧伤膏组、莫匹罗星组、地榆膏组。除正常组外其余大鼠制备深 II 度烫伤模型, 造模成功后观察各组大鼠创面基本情况、创面愈合率、组织病理学变化、CD31 蛋白相对表达量以及血清中 IL-6 和 TNF- α 水平。结果 烫伤后 7、14、21 d, 地榆膏组大鼠创面基本情况和组织病理学变化情况良好, 美宝湿润烧伤膏组次之, 莫匹罗星组和模型组欠佳。与正常组比较, 模型组血清中 IL-6、TNF- α 及组织中 CD31 的表达明显升高 ($P < 0.05$); 而各药物处理组创面愈合率及 CD31 相对表达量明显高于模型组 ($P < 0.05$), 血清中 IL-6、TNF- α 水平明显低于模型组 ($P < 0.05$)。烫伤后 14、21 d, 地榆膏组创面愈合率和 CD31 表达量明显高于莫匹罗星组 ($P < 0.05$), 但与美宝湿润烧伤膏组比较差异无统计学意义。结论 地榆膏能抑制炎症因子 IL-6 和 TNF- α 释放、促进创面微血管生成, 进而起到促进烫伤创面愈合的作用。

关键词: 地榆膏; 深 II 度烫伤; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子; CD31

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)02-0001-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.02.001

Effect of Sanguisorba Plaster on Deep II Degree Burn in Rats

SANG Longyan¹, LI Li¹, CHENG Xiaoping², GU Mei², LI Xiang², YE Yilin¹

(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;

2. Outpatient Department of Wound Stomatology, the First Affiliated Hospital
of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the effect of Sanguisorba Plaster on wound healing in a rat model of deep II degree burn and explore its action mechanism. **Methods** SD Rats were randomly divided into normal group, model group, Mei-bao's scald-plaster group, Mupirocin Ointment group and Sanguisorba Plaster group. All rats except the normal group were made deep II degree scald model, and the wound healing rate, the change of histopathology, the relative expression of CD31 protein and the levels of IL-6 and TNF- α in serum were detected. **Results** On 7, 14, 21 d after burn, the wound surface and histopathology of rats in Sanguisorba Plaster group were good, followed by Mei-bao's scald-plaster group, Mupirocin Ointment group and model group. Compared with normal group, the levels of IL-6 and TNF- α in serum and CD31 in tissues were increased ($P < 0.05$). And the wound healing rate and relative expressions of CD31 in drug treatment groups were significantly higher than those in model group ($P < 0.05$), and the levels of IL-6 and TNF- α in serum were significantly lower than model group ($P < 0.05$). On 14 d and 21 d after burn, the wound healing rate and relative expression of CD31 were significantly higher in Sanguisorba Plaster group than in Mupirocin Ointment group ($P < 0.05$), while there was no difference when compared with Mei-bao's scald-plaster group. **Conclusion** Sanguisorba Plaster could inhibit the release of inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α , and enhance wound microangiogenesis, promote wound healing.

KEY WORDS: Sanguisorba Plaster; deep II degree burn; Interleukin-6; tumor necrosis factor- α ; CD31

收稿日期: 2020-02-10

* 基金项目: 安徽中医药大学校级科研项目(RD17200079)

第一作者简介: 桑龙燕(1994-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 医学美容。

△通信作者: 叶伊琳, E-mail: 1057642718@qq.com

烧烫伤主要发生在皮肤或黏膜,严重的烧伤会导致皮下或黏膜下的组织,如肌肉、骨、关节甚至内脏等受累,愈合过程中也易形成感染与瘢痕,给患者造成极大的痛苦和诸多不便。目前治疗烧烫伤的化学药物较多,主要为抗生素、银盐等,作用机制较为单一,并且近些年抗生素滥用、细菌耐药等现象不断增多^[1],因此研究开发不良反应小,多靶点的中药已成为烧烫伤治疗药物的研究热点^[2-3]。地榆膏为安徽中医药大学第一附属医院特色院内制剂,具有清热解毒、活血生肌、祛瘀通络的作用,经数十年的临床应用,显示出良好的促创面愈合的功效^[4],为进一步了解其作用机制,本实验采用高温烫伤法建立大鼠深 II 度烫伤模型^[5],以美宝湿润烧伤膏和莫匹罗星作为阳性对照组,观察地榆膏对大鼠烫伤创面愈合的疗效及作用机制,为地榆膏在临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雌性 SD 大鼠 90 只,体质量 200~230 g,购自安徽医科大学实验动物中心,生产许可证 SCXK(皖)2017-001。大鼠在室温(25±5)℃和湿度(50±15)%条件下喂养。

1.2 药物与试剂 地榆膏:药物来源于安徽中医药大学第一附属医院中医特色护理门诊,由地榆、没药、当归、白芷、大黄、红花等多种中药粉碎成细粉,以凡士林等为基质混匀加热制成;美宝湿润烧伤膏(汕头市美宝制药有限公司,批号:1901303B);莫匹罗星(中美天津史克制药有限公司,批号:19070206);CD31 抗体(赛维尔生物科技有限公司,批号:LS193523);IL-6、TNF-α ELISA 试剂盒(睿信生物科技有限公司,批号:07/2019)。

1.3 实验仪器 YD-6L 生物组织冷冻包埋机(金华市益迪医疗设备有限公司);HM 325 石蜡切片机(Thermo scientific 公司);DYY-6C 型电泳仪(北京六一生物科技有限公司);Flour Chem M 型凝胶成像分析仪(美国 Protein Simple 公司);MK3 型酶标仪(美国 Thermo 公司);H3-18KR 台式高速冷冻离心机(湖南可成仪器设备有限公司)。

1.4 实验方法

1.4.1 分组 大鼠适应性喂养 1 周。随机分为 5 组,分别为正常组、模型组、美宝湿润烧伤膏组、莫匹罗星组、地榆膏组,每组 18 只。各组分笼饲养,保持自由饮

水和标准饮食,定时清洁消毒。

1.4.2 造模 除正常组外,其余各组大鼠用水合氯醛(300 mg/kg)腹腔注射麻醉后将大鼠俯卧固定于木板上,用推毛机推去背毛 4 cm×4 cm 大小,再用薇婷脱毛膏将该区域脱净,消毒。取铁棒放于沸水中煮 30 min 后迅速置大鼠脱毛区 15 s,造成面积为 10 cm² 的深 II 度烫伤创面^[5],正常组仅麻醉、脱毛。

1.4.3 给药及取材 造模后立即给药,各用药组在每次给药前,用生理盐水清洗创面以除去残留受试物,再将对应药膏分别涂抹于创面,厚度约 1.5 mm,用药后各组创面保持开放。每日给药 2 次,间隔 12 h,连续 21 d。正常组和模型组仅用生理盐水外擦脱毛区,每日 2 次,正常组定期脱毛,连续 21 d。各组分别在烫伤后 7、14、21 d 随机选取 6 只大鼠,拍摄创面,并麻醉,腹主动脉取血,3 500 r/min 离心 15 min,血清放入-80℃冰箱冷藏备用,用于 ELISA 检测;取创面中心至创缘正常皮肤间的新生肉芽组织,置 4%的多聚甲醛中固定,用石蜡包埋标本,切片厚度 5 μm,备用。

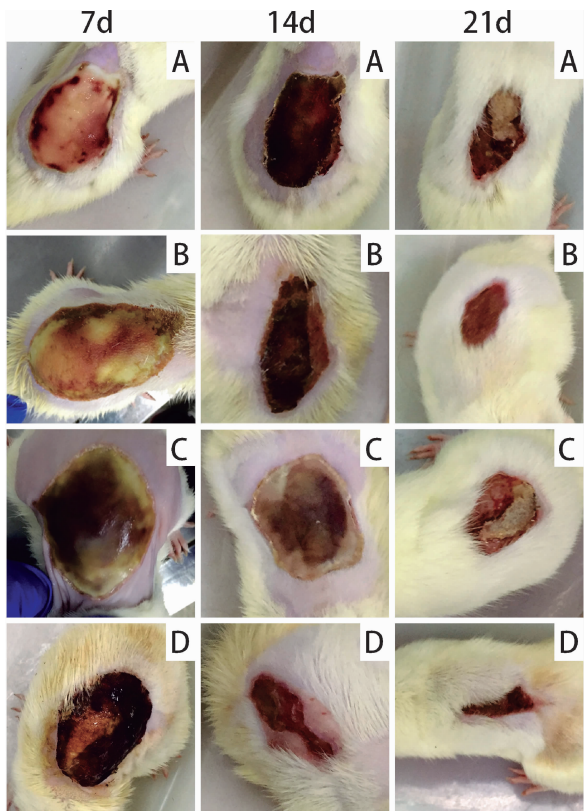
1.4.4 检测指标 ①创面大体观察:各组大鼠给药后每日观察烫伤部位的肿胀、颜色、创面结痂以及脱痂等情况。②创面愈合率:将在烫伤后 7、14、21 d 所拍摄各组大鼠创面照片,结合 Image J 软件计算创面面积,计算创面愈合率,创面愈合率=(原始创面面积-未愈合创面面积)/原始创面面积×100%。③ELISA 法检测血清中 IL-6 和 TNF-α 的含量:取烫伤后第 7、14、21 d 各组大鼠血清,ELISA 试剂盒检测血清中 IL-6 和 TNF-α 的含量,按试剂盒说明书操作。④病理组织学观察:取烫伤后 7、14、21 d 各组大鼠皮肤切片,采用 HE 染色后,将切片置于显微镜×100 的视野下观察。⑤免疫组化法检测创面组织 CD31 的表达:取烫伤后 7、14、21 d 各组大鼠皮肤切片,浸入 EDTA 修复液中,微波抗原修复,滴加 CD31(1:600)一抗,4℃冰箱过夜,按二抗试剂盒说明添加二抗,DAB 显色,苏木素复染,中性树胶封片,采用光镜(×400)观察细胞内 CD31 的表达情况(细胞内含有棕黄色颗粒即为 CD31 阳性表达的细胞)。每张切片随机取 3 个视野,分别计数视野中 CD31 阳性表达的细胞数。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 21.0 进行统计分析。实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数比较,采

用2个独立样本 t 检验;除正常组外的其余4组均数比较,采用单因素方差分析。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 地榆膏对深Ⅱ度烫伤大鼠创面的整体观察 各组大鼠烫伤后当日皮肤灰白色,皮肤弹性降低;烫伤后1~2 d各组大鼠创面出现不同程度肿胀,后逐渐形成界限清楚的痂皮,其中烫伤后5 d,地榆膏组大鼠最早出现痂皮。烫伤后7 d,地榆膏组大部分大鼠创面无肿胀,已形成痂皮;美宝湿润烧伤膏组少数大鼠形成痂皮;莫匹罗星组大鼠创面呈轻度肿胀,未形成痂皮;模型组大鼠创面肿胀明显、创缘黑紫,均未结痂。烫伤后14 d,地榆膏组痂皮全部脱落,创面边缘皮肤愈合显著;美宝湿润烧伤膏组部分痂皮开始脱落;莫匹罗星组和模型组大鼠创面边缘均见痂皮。烫伤后21 d,地榆膏组大鼠创面明显愈合,且无明显瘢痕形成;美宝湿润烧伤膏组全部脱落,创面面积均明显缩小;莫匹罗星组和模型组大鼠创面痂皮部分脱落;正常组无阳性症状,见图1。



注:A.模型组;B.美宝湿润烧伤膏组;
C.莫匹罗星组;D.地榆膏组。

图1 伤后不同时相点各组创面变化

2.2 地榆膏对深Ⅱ度烫伤大鼠的创面愈合率影响 烫伤后7 d,地榆膏组、美宝湿润烧伤膏组大鼠创面愈合率明显高于模型组($P<0.05$);烫伤后14、21 d,3组给药组大鼠创面愈合率明显高于模型组($P<0.05$),且地榆膏组创面愈合率明显高于莫匹罗星组($P<0.05$),见表1。

表1 烫伤后不同时相点各组创面愈合率($\bar{x} \pm s, n=6, \%$)

组别	7 d	14 d	21 d
正常组	0	0	0
模型组	23.43±10.45	34.10±8.09	58.59±7.81
美宝湿润烧伤膏组	36.73±7.62*	55.71±10.8*	77.92±7.14*
莫匹罗星组	31.87±7.02	48.14±7.20*	68.95±6.87*
地榆膏组	40.72±8.39*	63.23±13.12* [△]	82.85±7.34* [△]

注:与模型组比较,* $P<0.05$;与莫匹罗星组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.3 地榆膏对深Ⅱ度烫伤大鼠血清中IL-6和TNF- α 水平的影响 烫伤后7、14、21 d,模型组血清中炎性因子IL-6和TNF- α 水平明显高于正常组($P<0.05$);随时间进程,炎性因子水平逐渐降低;地榆膏组和美宝湿润烧伤膏组、莫匹罗星组IL-6和TNF- α 水平明显低于模型组($P<0.05$),且变化趋势与模型组相同,见表2、表3。

表2 烫伤后不同时相点各组IL-6含量($\bar{x} \pm s, n=6, \text{pg/mL}$)

组别	7 d	14 d	21 d
正常组	127.73±29.13	125.92±17.72	116.41±9.19
模型组	335.16.15±31.67 [#]	222.48±26.06 [#]	174.61±15.24 [#]
美宝湿润烧伤膏组	291.05±27.42*	151.85±16.85*	130.91±16.68*
莫匹罗星组	282.01±26.40*	160.80±21.05*	138.56±15.86*
地榆膏组	253.24±26.59*	140.13±15.24*	128.44±23.56*

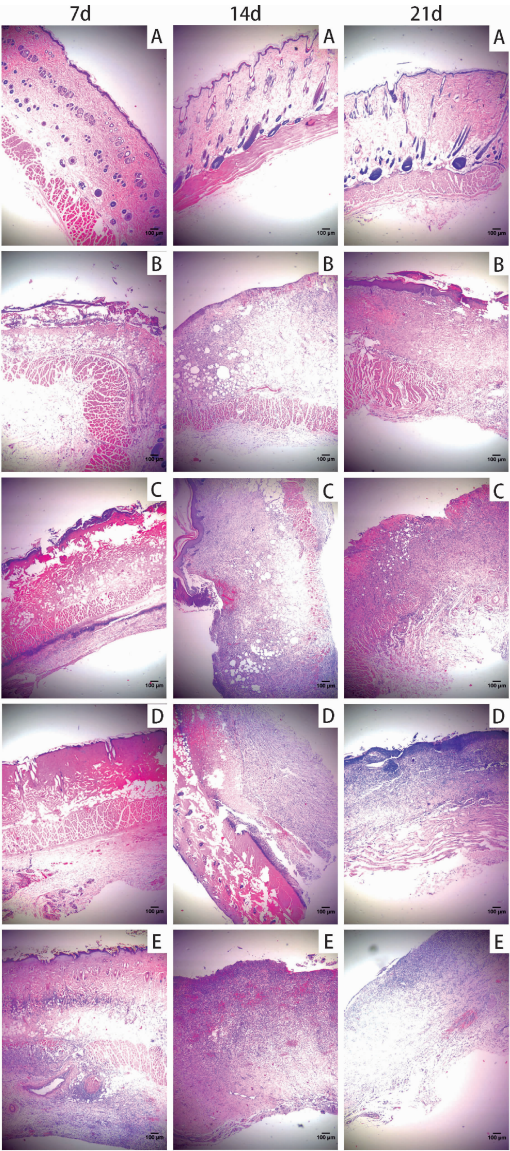
注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$ 。

表3 烫伤后不同时相点各组TNF- α 含量($\bar{x} \pm s, n=6, \text{pg/mL}$)

组别	7 d	14 d	21 d
正常组	74.32±6.03	67.81±5.08	65.71±6.04
模型组	205.71±15.63 [#]	141.70±15.55 [#]	100.74±9.09 [#]
美宝湿润烧伤膏组	168.26±13.64*	101.03±12.44*	79.07±10.03*
莫匹罗星组	145.93±14.19*	92.00±12.03*	85.22±13.86*
地榆膏组	156.61±15.43*	85.98±7.18*	70.09±7.80*

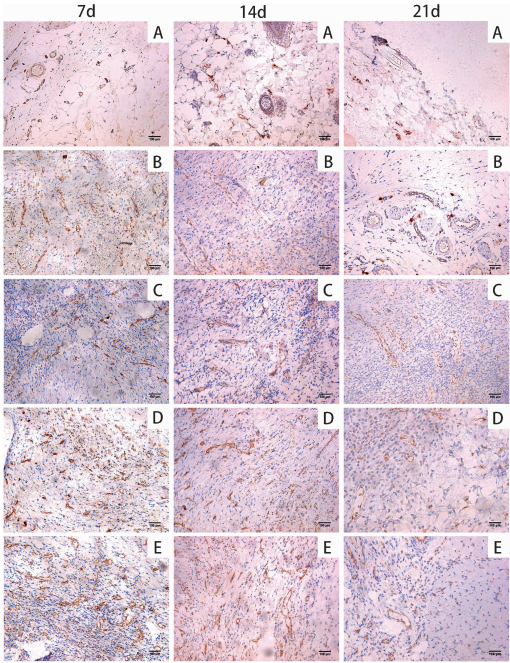
注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 地榆膏对深Ⅱ度烫伤大鼠创面病理组织学的影响 正常组各层结构完整,表皮层扁平整齐,毛囊和皮脂腺分布均匀,真皮层组织和附属结构清晰。烫伤后 7 d,地榆膏组、美宝湿润烧伤膏组、莫匹罗星组和模型组各组大鼠创面组织中可见成纤维细胞、新生毛细血管等增加,且尤以地榆膏组大鼠增加最为明显。烫伤后 14 d,地榆膏组大鼠创面组织中炎症细胞浸润明显减少,表皮增厚,胶原纤维排列趋于整齐,美宝湿润烧伤膏组次之,美宝湿润烧伤膏组和模型组较差。烫伤后 21 d,地榆膏组大鼠创面组织中的表皮细胞已基本覆盖创面,胶原纤维排列整齐;美宝湿润烧伤膏组表皮局灶性上皮岛增生;莫匹罗星组和模型组胶原纤维排列仍较紊乱,见图 2。



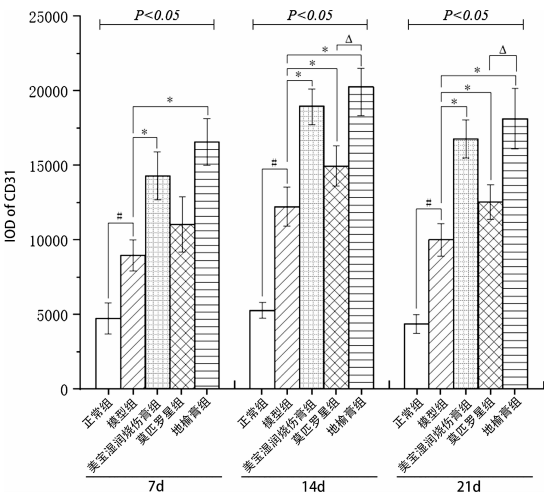
注:A.正常组;B.模型组;C.美宝湿润烧伤膏组;D.莫匹罗星组;E.地榆膏组。
图 2 烫伤后不同时相点组织病理学变化(×100)

2.5 地榆膏对深Ⅱ度烫伤大鼠创面组织 CD31 表达的影响 正常组和各烫伤组大鼠在烫伤后各时间点 CD31 均有表达,且在 14 d 时达到峰值。烫伤后 7、14、21 d,模型组创面 CD31 相对表达量明显高于正常组($P<0.05$);烫伤后 7 d,地榆膏组、美宝湿润烧伤膏组创面 CD31 相对表达量明显高于模型组($P<0.05$);烫伤后 14、21 d,地榆膏组、美宝湿润烧伤膏组、莫匹罗星组创面 CD31 相对表达量均明显高于模型组($P<0.05$),且地榆膏组创面 CD31 相对表达量明显高于莫匹罗星组($P<0.05$),见图 3、图 4。



注:A.正常组;B.模型组;C.美宝湿润烧伤膏组;D.莫匹罗星组;E.地榆膏组。

图 3 烫伤后不同时相点各组 CD31 蛋白表达(×400)



注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,* $P<0.05$;与莫匹罗星组比较, $\Delta P<0.05$ 。
图 4 烫伤后不同时相点各组 CD31 相对表达量

3 讨论

地榆膏为安徽中医药大学第一附属医院特色制剂,主要由地榆、没药、当归、白芷、大黄、红花、冰片等多种中药制成。具有清热解毒、活血生肌、祛瘀通络之功效,是医院长期用于治疗各种烧烫伤等疾病的经验方,可缩短创面愈合时间,临床疗效显著^[4]。本次实验采用高温烫伤法制备大鼠深Ⅱ度烫伤模型,结果发现地榆膏可明显减轻创面炎症、肿胀和坏死等病理改变,促进痂壳脱落、成纤维细胞与毛细血管生成以及上皮岛增生,提高烫伤后不同时间点的创面愈合率,表明地榆膏治疗大鼠深Ⅱ度烫伤具有良好疗效。

深Ⅱ度烫伤创面修复是一个涉及多个生物学的比较复杂的过程,主要包括炎症反应期、肉芽组织形成期、组织重塑期^[6-8]。在中医理论体系中,地榆膏促进创面愈合旨在解毒、活血、通络、生肌。创面修复过程中释放的炎性因子是影响创面修复的重要因素之一^[9-10],深Ⅱ度烫伤创面在愈合过程中,正气不足,抗邪无力,邪毒乘虚而入,易引起感染和炎症,适当的炎症反应可以促进创面愈合,过度炎症反应则会延缓创面愈合。炎性因子 IL-6 和 TNF- α 是一类具有多重免疫调节功能的细胞因子,是刺激创面愈合过程所必需的物质之一,参与了创面愈合的各个阶段,低水平的 IL-6 和 TNF- α 可以直接或间接的刺激巨噬细胞,促进成纤维细胞、生长因子以及胶原合成,从而增强创面愈合^[11-12],但浓度过高时会导致成纤维细胞凋亡,减少生长因子和胶原的表达从而导致创面延迟愈合。因此,控制炎性因子的水平对创面愈合具有重要作用^[13-16]。本实验中,与模型组相比,地榆膏组可明显抑制炎性因子 IL-6 和 TNF- α 的释放,与美宝湿润烧伤膏组和莫匹罗星组相比无明显差异,也暗示地榆膏解毒之功效可通过抑制过度的炎症反应^[17-18]来解释。

微血管是血液和组织细胞进行物质交换的场所,微血管的结构功能正常与否直接关系到创面组织的血氧供给、细胞新生,从而对促进创面愈合起到重要作用^[19]。《灵枢·经脉》云:“经脉十二者,伏行于分肉之间。深而不见……诸脉之浮而常见者,皆络脉也。”《临证指南医案》云:“经主气,络主血”“初为气结在经,久则血伤入络。”说明络脉是气血会聚之处^[20],在中医理论中,微血管相当于中医的络脉,治疗上应补益气血,通畅络脉。血小板-内皮细胞黏附分子 1(PECAM-1)

又称 CD31,主要存在于血管内皮组织,参与维持血管壁屏障的完整性,且是血管内皮分化的标志,CD31 在创面修复过程中能客观、直接地反映创面血管生成及愈合程度^[21-24]。本实验中,地榆膏组在烫伤后 7、14、21 d 创面组织中 CD31 相对表达量均明显高于模型组,显示其良好的促血管生成作用,与其功效中的“活血、通络、生肌”不谋而合。

同时,在实验中发现烫伤后 14、21 d,地榆膏组不仅在创面愈合率方面优于莫匹罗星组,且在促血管生成方面也优于该组,但在抑制炎症因子方面与该组无明显差异,提示了地榆膏多途径和多靶点的作用带来的疗效要优于作用单一的莫匹罗星,进一步显示了中药复方地榆膏治疗疾病的优势。地榆膏方药组成中地榆、大黄等具有清热解毒功效,可抑制炎症反应,改善血液循环^[25];红花、当归、没药等诸药共奏活血、通络生肌功效,从而使地榆膏在创面修复中发挥中药复方独特的治疗优势^[26-29]。

参考文献:

- [1] SHANMUGASUNDARAM N,UMA T S,RAMYAA LAKSHMI T S,et al. Efficiency of controlled topical delivery of silver sulfadiazine in infected burn wounds[J]. J Biomed Mater Res A,2009,89(2):472-482.
- [2] 黄梦玲,王雄,吴金虎. 中药治疗烧烫伤的作用机制研究进展[J]. 医学综述,2017,23(11):2240-2244.
- [3] 赵曦,曾鸿孟,唐乾利. 中医外治法在烧伤治疗中的临床应用进展[J]. 中国烧伤创疡杂志,2016,28(4):250-253.
- [4] 桑龙燕,叶伊琳,谷梅. 地榆膏油纱治疗烧烫伤 114 例[J]. 中医药临床志,2019,31(5):965-967.
- [5] 曹阳,王坤,戴太强,等. 应用便携式数字化温控烫伤仪建立标准化大鼠皮肤烫伤模型 [J]. 现代生物医学进展,2018,18(12):2261-2267.
- [6] 杨成,吴直惠,黄建琼,等. 深Ⅱ°烧烫伤患者创面愈合影响因素分析 [J]. 实用医院临床杂志,2019,16(6):190-193.
- [7] 陈玉林,黄康. 创面愈合的评价指标 [J]. 中国临床康复,2002,6(8):1080-1081.
- [8] SALEM A,ASSEAF M,HELMY A,et al. Role of vascular endothelial growth factor in keloids:A clinicopathologic study[J]. Int J Dermatol,2009,48:1071-1077.
- [9] GUO S,DIPIETRO L A. Factors affecting wound healing [J]. J Dent Res,2010,89(3):219-229.

- [10] PAKYARI M, FARROKHI A, MAHARLOOEI M K, et al. Critical role of transforming growth factor beta in different phases of wound healing [J]. *Adv Wound Care*, 2013, 2: 215–224.
- [11] SHAH J M, OMAR E, PAI D R, et al. Cellular events and biomarkers of wound healing[J]. *Indian J Plast Surg*, 2012, 45(2): 220–228.
- [12] YAMAUCHI M, HIROHASHI Y, TORIGOE T, et al. Wound healing delays in a-Klotho-deficient mice that have skin appearance similar to that in aged humans—Study of delayed wound healing mechanism [J]. *Biochem Biophys Res commun*, 2016, 473(4): 845–852.
- [13] ROSIQUE R G, ROSIQUE M J, FARINA JUNIOR J A. Curbing Inflammation in Skin Wound Healing: A Review [J]. *International Journal of inflammation*, 2015 (3): 16235.
- [14] AYUK S M, ABRAHAMSE H, HOURELD N N. The Role of Matrix Metalloproteinases in Diabetic Wound Healing in relation to photobiomodulation[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2016: 1–9.
- [15] O'REILLY S, CIECHOMSKA M, CANT R, et al. Interleukin-6, its role in fibrosing conditions [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2012, 23(3): 99–107.
- [16] RINCON M. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33(11): 571–577.
- [17] 李绪松, 郑臣校, 罗维维, 等. 复方四黄液联合负压封闭引流技术对骨科感染缺损性创面修复的效果及对创面渗出液中白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 水平的影响[J]. *中国医药*, 2015, 10(12): 1811–1813.
- [18] KURU B, SULLU Y, YURUKER S, et al. Factors predicting non-sentinel lymph node metastasis in T1–2 invasive breast cancer with 1–2 axillary sentinel lymph node metastases; Presentation of Ondokuz-Mayis scoring system[J]. *J BUON*, 2016, 21(5): 1129.
- [19] 吴起, 王甲汉, 李志清, 等. 血管内皮生长因子在大鼠深度 II 度烫伤创面愈合过程中的动态表达 [J]. *广东医学*, 2015, 36(5): 688–689.
- [20] 王子健, 郑为超. 基于络病和病络理论指导的血管生成的中医学认识[J]. *甘肃中医学院学报*, 2012, 29(2): 11–13.
- [21] REN Q, REN L, REN C, et al. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM1) plays a critical role in the maintenance of human vascular endothelial barrier function[J]. *Cell Biochem Funct*, 2015, 33(8): 560–565.
- [22] MAJCHRZAK K, KASPERA W, SZYMAS J, et al. Markers of angiogenesis (CD31, CD34, rCBV) and their prognostic value in low-grade gliomas [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2013, 47(4): 325–331.
- [23] 李静平, 顾雯, 倪艺榕, 等. 人参皂苷 Rg3 对糖尿病大鼠难愈创面表皮细胞及血管新生的影响[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(4): 551–556.
- [24] PUSZTASZERI M P, SEELENTAG W, BOSMAN F T. Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues [J]. *J Histochem Cytochem*, 2006, 54(4): 385–395.
- [25] 代良敏, 熊永爱, 范奎, 等. 地榆化学成分与药理作用研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22 (20): 189–195.
- [26] 刘凯, 张选奋, 张瑾, 等. 当归挥发油对增生性瘢痕成纤维细胞增殖、凋亡及胶原合成的影响[J]. *中国美容医学*, 2012, 21(9): 1536–1538.
- [27] 刘军, 李晖, 郭龙, 等. 椎板切除术后应用红花注射液预防硬膜外粘连及瘢痕形成的实验研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(2): 102–103.
- [28] 韩璐, 孙甲友, 周丽, 等. 没药化学成分和药理作用研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(3): 38–42.
- [29] 朱艺欣, 李宝莉, 马宏胜, 等. 白芷的有效成分提取、药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2014, 11(31): 159–166.