

论 著
(基础研究)

创伤生肌水凝胶对动物皮肤创伤的愈合作用

梁 卫,董国刚,刘 梅,顾 萌,季 敏,吴良良,梁 涛

【摘要】 目的 研究外用创伤生肌水凝胶对小鼠皮肤创伤性溃疡和大鼠皮肤机械性创伤模型的影响。**方法** 采用皮下注射稀盐酸造成小鼠创伤性溃疡模型和手术剪造成大鼠背部脊柱两侧圆形创面的大鼠机械性创伤模型,按随机区组原则分为 5 组:模型组、基质组、凝胶低剂量组、凝胶高剂量组、阳性组,每组各 10 只。模型组涂抹等渗盐水,基质组涂抹 0.5% 卡波姆凝胶基质,凝胶低剂量组涂抹 1 g/mL 创伤生肌水凝胶,凝胶高剂量组涂抹 3.5 g/mL 创伤生肌水凝胶,阳性组涂抹锦虹创面修复诱导凝胶,利用透明薄膜描记创面面积,计算小鼠和大鼠的创面愈合率;HE 染色观察各组大鼠皮肤病理变化;ELISA 法检测各组大鼠转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、白细胞介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量;Western blot 法检测各组大鼠核因子 κ B (NF- κ B)、Smad2 蛋白、Smad3 蛋白的表达。**结果** 凝胶高、低剂量组对小鼠创伤性溃疡模型的溃疡面积没有明显作用,但创伤生肌水凝胶可提高对大鼠机械性创伤的创面愈合率,给药第 6 天,凝胶低剂量组和高剂量组的创面愈合率分别为 (42.6±0.30)%、(45.8±0.08)%,较基质组 [(24.0±0.10)%] 均明显提高 ($P<0.01$);给药第 9 天,凝胶低剂量组和高剂量组的创面愈合率分别为 (64.7±0.62)%、(75.5±0.71)%,较基质组 [(53.6±0.15)%] 均明显提高 ($P<0.01$)。凝胶高、低剂量组皮肤组织病理学变化明显改善。凝胶高剂量组 TGF- β_1 含量 [(57.61±4.05) pg/mL] 较基质组 [(47.14±3.55) pg/mL] 显著升高 ($P<0.05$),组织蛋白 NF- κ B 表达显著降低。**结论** 创伤生肌水凝胶外用对大鼠机械性皮肤创伤愈合有较好的治疗作用,可能与细胞因子 TGF- β_1 和 NF- κ B 的蛋白水平改变有关。

【关键词】 皮肤;创伤生肌水凝胶;机械性创伤;核因子 κ B;转化生长因子 β_1

【中图分类号】 R285.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)02-0117-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.02.002

Study on the effect of traumatic myogenic hydrogel in promoting the healing of skin wound in rats

LIANG Wei¹, DONG Guo-gang², LIU Mei³, GU Meng⁴, JI Min⁴, WU Gen-gen⁴, LIANG Tao⁴

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Air Force Hospital, Eastern Theater of the Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Department of Radiology of the Second Outpatient, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 3. Department of Pharmacy, Air Force Hospital, Eastern Theater of the Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 4. School of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of traumatic myogenic hydrogel on traumatic skin ulcers in mice and mechanical skin trauma models in rats. **Methods** A mouse model of traumatic ulcer was caused by subcutaneous injection of dilute hydrochloric acid and a rat mechanical trauma model was caused by surgical scissors with circular wounds on both sides of the back spine of rats. The models were divided into five groups according to the principle of randomized block, including model group, matrix group, traumatic myogenic hydrogel low-dose group and traumatic myogenic hydrogel high-dose group. The model group was coated with isotonic saline. The matrix group was coated with 0.5% carbomer gel matrix. The trauma myogenic hydrogel low-dose group was coated with trauma 1 g/mL myogenic hydrogel. The trauma myogenic hydrogel high-dose group was coated with 3.5 g/mL myogenic hydrogel. The drug positive group was coated with Jinhong trauma

基金项目:南京军区医学科技创新重点课题(14ZD26)

作者单位:210002 南京,东部战区空军医院中医科(梁 卫),药剂科(刘 梅);210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)第二门诊部放射科(董国刚);210023 南京,南京中医药大学药学院(顾 萌、季 敏、吴良良、梁 涛)

通信作者:梁 涛, E-mail: liangtao@njucm.edu.cn

repair inducing gel. The trauma area was marked and traced using transparent film calculating the trauma healing rates of mice and rats. HE staining was used to observe the effect of skin pathological changes in each group. ELISA was used to detect the content of transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), interleukin-2 (IL-2) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in each group. Western blot was used to detect the expression of nuclear factor κ B (NF- κ B), Smad2 protein and Smad3 protein in each group. **Results** All doses of traumatogenic hydrogel had no significant effects on the ulcer area of mice in traumatic ulcer models, however, it could improve the wound healing rates of mechanical trauma in rats. For 6 days' administration, the healing rate of traumatogenic hydrogel low dose group and high dose group were $(42.6 \pm 0.30)\%$, $(45.8 \pm 0.08)\%$, respectively, were significantly improved ($P < 0.01$) compared with the matrix group $(24.0 \pm 0.10)\%$. For 9 days' administration, the healing rates of the low-dose and high-dose groups of traumatogenic hydrogel were $(64.7 \pm 0.62)\%$, $(75.5 \pm 0.71)\%$, significantly improved ($P < 0.01$) compared with the matrix group $(53.6 \pm 0.15)\%$, the histopathological changes were improved as well. The TGF- β_1 content $[(57.61 \pm 4.05) \text{ pg/mL}]$ was significantly increased ($P < 0.05$) compared with the matrix group $[(47.14 \pm 3.55) \text{ pg/mL}]$ and skin tissue protein NF- κ B expression was significantly reduced. **Conclusion** The better therapeutic effect of topical application of traumatogenic hydrogel on mechanical skin wound healing in rats may be related to the altered protein levels of cytokines TGF- β_1 and NF- κ B.

[Key words] skin; traumatic myogenic hydrogel; mechanical trauma; nuclear factor κ B; transforming growth factor β_1

0 引言

创面愈合是指由于致伤因子的作用造成组织缺失后,局部组织通过再生、修复、重建,进行修补的一系列病理生理过程。可以概括为 3 个阶段:①炎症反应,溶解、清除坏死组织和渗出物;②结缔组织细胞和血管内皮细胞游动、增殖,形成肉芽组织;③新生结缔组织基质沉积和新生组织改建^[1]。在新形势下创伤贴剂的研究为战时的后勤准备提供需要和支撑,提高野战医疗救护队处理战创伤出血的应急能力,最大限度地降低伤残率和死亡率^[2-3]。皮肤创伤常用药物有抗生素、固醇类、促成纤维细胞生长类等外用制剂,容易刺激皮肤和引起过敏等不良反应,且价格昂贵。创伤生肌水凝胶是新型自拟外用中药复方凝胶制剂,由灸黄芪、党参、当归、白芍、茯苓、白术、乳香、没药、黄连组成,具有益气养血、祛瘀生肌、清热化湿作用。中药多为天然成分,具有不良反应小,疤痕形成轻,便于取材、生产成本低等优势。本研究实验观察创伤生肌水凝胶外用对机械性皮肤创伤、创伤性溃疡的治疗效果及作用机制,为今后研发治疗皮肤创伤的外用制剂提供可能。

1 材料与方法

1.1 材料 SPF 级昆明小鼠 50 只,雌雄各半,体质量 $18 \sim 22 \text{ g}$;SPF 级 SD 大鼠 50 只,体质量 $180 \sim 220 \text{ g}$,雌雄各半,饲养于南京中医药大学中心动物房 (SPF 级),常规饲料喂养,自由饮食饮水,模拟自然

光照,光照时间 (7:00–19:00),温度 $20 \sim 25 \text{ }^\circ\text{C}$,相对湿度 $50\% \sim 70\%$ 。购自上海杰思捷实验动物有限公司[实验动物许可证号:SCXK(沪)2013-0006]。创伤生肌水凝胶水提液配制:处方为灸黄芩 30 g,党参 30 g,当归 20 g,炒白芍 30 g,炒白术 30 g,茯苓 30 g,制乳香 15 g,制没药 15 g,等。将药浸没于水中 30 min 后加入药物 2 倍量水煎制 1 h,滤过,药渣再煎制 30 min,2 次药液混合加热浓缩到所需浓度。创伤生肌水凝胶凝胶配制:卡波姆:水提液质量比为 1:13,先卡波姆加入纯水中溶解,按比例加入上述熬制好的创伤生肌水凝胶水提液,然后加入适量三乙醇胺调 pH=7 使之成凝胶状,最后加入辅料 0.2 mL 丙三醇、0.1 g 尼泊金乙酯、0.2 mL 甘油得到 1 g/mL 的创伤生肌水凝胶凝胶剂。锦虹创面修复诱导凝胶购自山西康颐健科技有限公司,卡波姆 940 购自北京索尔比奥科技有限公司,大鼠转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、白细胞介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 酶联免疫分析试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司,核因子 κ B (NF- κ B)、Smad2、Smad3 一抗购自 Abcam 公司;低温高速离心机(德国 Eppendorf),酶标仪(上海科华实验系统有限公司),电泳仪、凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 小鼠化学性创伤性溃疡模型制备与给药

取小鼠 50 只,腹腔注射 1%戊巴比妥钠麻醉,用电推子背部脱毛,脱毛的面积 $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$,小鼠背部皮下注射稀盐酸 (0.05 mol/mL) 0.4 mL/只 ,单点注射,3 d 后小鼠背部皮肤溃疡形成^[4]。将造模小鼠随机

分为 5 组,随机分组方法见文献[5],每组 10 只。模型组:给予等量的体积(同其他给药组)等渗盐水;基质组:给予卡波姆凝胶基质 0.5%;凝胶低剂量组:1 g/mL;凝胶高剂量组:3.5 g/mL;阳性组:锦虹创面修复诱导凝胶,3 g/支。自造模成功次日分别给各组小鼠局部外敷,在溃疡局部均匀敷 2~3 mm 厚,约 0.5 mL/cm²,每天保持溃疡局部与相应药物接触时间 6 h,每只小鼠单笼饲养,以免相互添蹭,6 h 后以温等渗盐水清洗用药局部;每天敷药 1 次,连续敷药 10 d。

1.2.2 大鼠机械性创伤模型制备与给药 SD 大鼠 50 只,用 1%戊巴比妥钠麻醉大鼠,剔除其背部毛发,以无菌手术剪在背部脊柱左右对称地剪开,每只大鼠背部开 5 个直径为 0.7 cm 的圆形全层皮肤缺损创面,深至皮下^[6]。每个圆形创面设置一个剂量组,分为 5 组,分组同 1.2.1。大鼠造模后,以外敷形式将药物涂布在伤口表面约 2~3 mm 厚,约 0.5 mL/cm²。

1.2.3 观察给药后小鼠化学性损伤皮肤溃疡创面愈合率 给药第 5 天处死小鼠,剪下小鼠溃疡创面皮肤,用透明薄膜描记创面面积,与原创面面积比较,计算各组小鼠创面愈合率。

$$\text{创面愈合率}(\%) = (\text{原创面面积} - \text{现创面面积}) / \text{原创面面积} \times 100\%$$

1.2.4 观察给药后大鼠各组皮肤创面愈合率 在给药后第 1 天、第 3 天、第 6 天、第 9 天分别处死大鼠,用透明薄膜描记创面面积,与原创面面积比较,计算各组大鼠创面愈合率。

1.2.5 大鼠皮肤常规病理组织学切片染色 在给药后第 9 天处死各组大鼠,取皮肤创缘及周围 0.5 cm 左右宽的组织,深达皮下组织,将组织块甲醛固定,常规石蜡包埋后。常规脱水,包埋,切片后作 HE 染色,光镜观察皮肤及肉芽组织结构改变。

1.2.6 ELISA 法检测大鼠皮肤组织细胞因子表达 给药第 9 天,取大鼠伤口部位皮肤组织,用匀浆机制成 10% 匀浆。ELISA 法检测 TGF- β_1 、IL-2、TNF- α 的变化。

1.2.7 Western blot 法检测 NF- κ B、Smad2、Smad3 蛋白表达 给药第 9 天,取大鼠皮肤组织,匀浆制备,采用 Western 印迹的方法,进行聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶电泳。丽春红染色显示凝胶中的蛋白条带后,转移至聚偏氟乙烯

(PVDF)膜上进行 NF- κ B65、Smad2、Smad3 蛋白的检测。一抗(1:200)和 β -actin(1:1500),二抗(1:5000)稀释。采用赛默飞化学发光底物(ECL)化学发光试剂盒,显影定影水洗晾干后,对胶片感光条带进行灰度扫描。应用 BIO-RAD 图像分析软件对 Western 印迹杂交条带进行密度扫描,检测 NF- κ B、Smad2、Smad3 的蛋白表达。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。所有计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验或重复测量资料的方差分析,计数资料用 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 创伤生肌水凝胶对于小鼠化学性创伤性溃疡愈合率的影响 给药第 5 天后,与基质组[(1.50 \pm 0.25)%]比较,凝胶高剂量组和低剂量组愈合率[(1.22 \pm 0.18)%、(1.30 \pm 0.12)%]差异无统计学意义($P > 0.05$);阳性组愈合率[(23.5 \pm 0.48)%]显著提高($P < 0.05$),表明阳性组用药可促进化学性溃疡伤口愈合。而创伤生肌水凝胶对化学性损伤溃疡无明显治疗作用。

2.2 创伤生肌水凝胶对于大鼠机械性创面愈合率的影响 给药第 1、3、6、9 天,与模型组比较,基质组的愈合率差异无统计学意义($P > 0.05$);给药第 6 天后,与基质组比较,凝胶低剂量组、高剂量组、阳性组创面愈合率均明显提高($P < 0.01$);给药第 9 天后,凝胶低剂量组、高剂量组、阳性组创面愈合率显著提高($P < 0.01$);见表 1。给药第 6 和 9 天,创伤生肌水凝胶各组 and 阳性组较基质组皮肤创伤修复明显,表明创伤生肌水凝胶能够促进皮肤创伤愈合。

表 1 各组大鼠不同时间机械性创面愈合率比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$, %)

组别	创面愈合率			
	第 1 天	第 3 天	第 6 天	第 9 天
模型组	3.82 \pm 0.10	15.21 \pm 1.14	22.84 \pm 0.10	56.82 \pm 0.09
基质组	3.86 \pm 0.13	15.83 \pm 0.24	24.01 \pm 0.10	53.61 \pm 0.15
凝胶低剂量组	3.91 \pm 0.19	16.21 \pm 1.34	42.62 \pm 0.30*	64.70 \pm 0.62*
凝胶高剂量组	3.94 \pm 0.12	15.50 \pm 0.14	45.85 \pm 0.08*	75.52 \pm 0.71*
阳性组	3.92 \pm 0.17	16.21 \pm 0.16	47.10 \pm 0.15*	71.41 \pm 0.63*

与基质组同时间点比较, * $P < 0.01$

2.3 创伤生肌水凝胶对大鼠机械性创面皮肤病理组织学影响 给药第 9 天,模型组皮肤各层组织表皮层增厚,但未完全愈合并伴有组织轻度坏死;基质组表皮结构消失,可见渗出,真皮内见增生性反应,局部有充血;凝胶低剂量组皮肤各层组织结构清晰,结缔组织明显,可见肉芽组织;高剂量组真皮层结构尚清晰,可见肉芽组织形成;阳性组皮肤各层组织结构完整清晰,伤口基本愈合接近正常皮肤。见图 1。

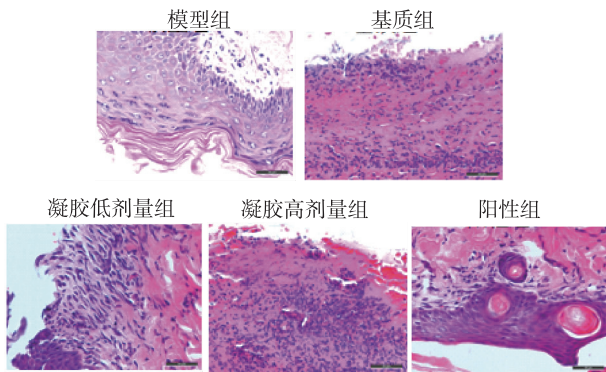


图 1 各组大鼠机械性创面皮肤病理结果 (HE ×400)

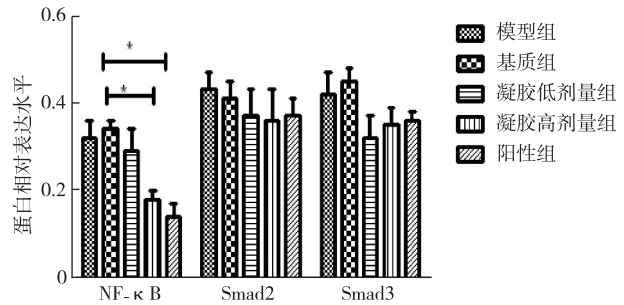
2.4 ELISA 法检测大鼠皮肤组织细胞因子 TGF- β_1 、IL-2、TNF- α 表达 与模型组比较,基质组 TGF- β_1 、IL-2、TNF- α 含量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与基质组比较,凝胶高剂量组、阳性组 TGF- β_1 含量有显著升高 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 创伤生肌水凝胶对大鼠 TGF- β_1 、IL-2、TNF- α 含量的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10, \text{pg/mL}$)

组别	TGF- β_1	IL-2	TNF- α
模型组	47.14 \pm 3.55	818.75 \pm 41.76	167.75 \pm 24.50
基质组	45.69 \pm 5.62	804.30 \pm 51.58	163.45 \pm 16.34
凝胶低剂量组	52.18 \pm 6.84	764.85 \pm 52.83	157.46 \pm 20.70
凝胶高剂量组	57.61 \pm 4.05*	796.16 \pm 41.45	158.72 \pm 23.72
阳性组	61.06 \pm 5.12*	759.43 \pm 61.62	166.47 \pm 27.96

与基质组比较, * $P<0.05$

2.5 免疫印迹法检测 NF- κ B、Smad2、Smad3 蛋白表达 给药第 9 天,与基质组比较,凝胶高剂量组、阳性组的 NF- κ B 的表达明显下降 ($P<0.05$),而 Smad2、Smad3 的蛋白表达差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 2。



1:模型组;2:基质组;3:凝胶低剂量组;4:凝胶高剂量组;5:阳性组

与基质组比较, * $P<0.05$

图 2 创伤生肌水凝胶对大鼠 NF- κ B、Smad2、Smad3 蛋白表达的影响

3 讨 论

创伤修复一直是医学领域的研究热点,而皮肤作为人体最大最外部的器官极易遭受创伤,皮肤创面愈合是一系列复杂的连续的生物化学和细胞活动过程。TGF- β 在此过程中是调节成纤维细胞功能的主要细胞因子,TGF- β 不仅通过促进成纤维细胞趋化,产生胶原纤维和细胞外基质,还可减少胶原酶的合成,增加金属蛋白酶抑制剂的产生,从而减少伤口中的酶解作用,促进伤口愈合^[7-8]。NF- κ B 是炎症相关转录因子,多种炎症因子如 IL-6 等的启动子区均含有 NF- κ B 的结合位点,创伤生肌水凝胶可能是通过抑制 NF- κ B 信号传导通路,抑制伤口愈合后期炎症生成和组织纤维化,防止瘢痕和疤痕的形成。Smads 蛋白可以调节创面愈合,对皮肤组织修复中有作用,目前认为是“修复相关基因”^[9-12]。

创伤生肌水凝胶是由炙黄芩、党参、当归、白芍、茯苓、白术、乳香、没药、黄连组成的中药复方凝胶制剂。方中炙黄芩具有清热解毒生肌作用。党参具有补气固表、益气生肌作用,当归、白芍具有补血活血生肌之功效,茯苓、白术具有健脾益气化湿作用,乳香、没药具有活血祛瘀生肌之功效,黄连具有清热解毒生肌作用。诸药合用,全方具有益气养血、活血祛瘀、清热化湿生肌作用。有研究报道,黄芩多糖可促进成纤维细胞的增殖,并且其增殖作用随着时间的延长而增强^[13]。单用当归可使瘢痕软化缩小,明显减少瘢痕组织中的成纤维细胞数量和

胶原含量,减轻瘢痕纤维化程度。当归中的多糖通过对角质形成细胞 TGF- β 的表达具有显著的调节作用,从而促进成纤维细胞增殖^[14]。乳香和没药具有镇痛作用^[15]。

本研究采用皮下注射稀盐酸建立小鼠皮肤溃疡模型,创伤生肌水凝胶各剂量组对化学性溃疡愈合率未见改善作用,说明创伤生肌水凝胶对化学性溃疡造成的溃疡效果不好。采用大鼠皮肤机械性损伤模型,实验结果显示:与基质组比较,凝胶低剂量组、高剂量组于给药第 6、9 天时皮肤创面愈合率较高,同时病理切片报告显示:给药第 9 天后,凝胶高、低剂量组皮肤各层组织结构清晰,结缔组织明显,可见肉芽组织。ELISA 检测细胞因子结果显示:凝胶高剂量组细胞因子 TGF- β_1 含量有显著升高;Western 蛋白实验结果显示:创伤生肌水凝胶抑制 NF- κ B 蛋白的表达,对 Smads 蛋白表达无影响,提示该药对 TGF- β_1 的作用可能不是通过 Smads 蛋白通路实现的。

综上所述,创伤生肌水凝胶对化学性创伤溃疡无作用,但能够促进机械性创伤愈合。创伤愈合还与调节免疫、神经肽 P 物质(SP)、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)及血小板生长因子(FGF)等细胞因子有关^[16-17]。本实验还有待深化,其创伤修复机制有待于进一步研究,以阐明创伤生肌水凝胶与创伤愈合之间的内在机制。

【参考文献】

- [1] 薛盛中,刘保健,董万涛,等.皮肤创伤愈合的分子机制研究进展[J]. 中医临床研究,2014,6(23):139-104.
- [2] 赵红信,周燕平,张秀梅,等.野战医疗队训练现状对策[J]. 东南国防医药,2018,20(1):107-109.
- [3] 杜颖,顾洪,刘源,等.数据化医疗救护分队训练信息系统研制[J]. 东南国防医药,2018,20(4):347-349.
- [4] 梁雪,白明,闫欣,等.丹参水煎液外用对皮肤创伤的影响[J]. 中国现代应用药学,2013,30(5):486-490.
- [5] 黎强,韦明. 统计分析软件随机抽样与随机分组的方法[J]. 广西中医学院学报,2003(6):108-110.
- [6] 陈媛媛,潘慧婕,曾臣红,等.三七花总皂苷水凝胶促进大鼠急性皮肤创伤愈合作用研究[J]. 上海中医药杂志,2016,50(9):72-76.
- [7] 李龙剑,张艳,彭丽华,等.外用中药治疗皮肤创伤的研究进展[J]. 中国现代应用药学,2015,32(10):1285-1288.
- [8] Györfi AH, Matei AE, Distler JHW. Targeting TGF- β signaling for the treatment of fibrosis[J]. Matrix Biol, 2018,68-69:8-27.
- [9] Pan X, Li J, Tu X, et al. Lysine-specific demethylase-1 regulates fibroblast activation in pulmonary fibrosis via TGF- β_1 /Smad3 pathway[J]. Pharmacol Res, 2020, 152: 104592. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104592.
- [10] Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: molecular signals, cellular mechanisms and translational implications[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 2-15.
- [11] 张胜艳,嵇冰. 皮肤病理性瘢痕及 Smad 蛋白和基因的表达情况[J]. 中国现代医生,2015,53(19):8-11.
- [12] Hu HH, Chen DQ, Wang YN, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis[J]. Chem Biol Interact, 2018, 292:76-83.
- [13] 李光善,李萍,盛巡,等.黄芪多糖、桂皮醛、川芎嗪对实验性糖尿病大鼠创面成纤维细胞增殖作用的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2004,10(4):20-22.
- [14] 王刚,杜士明,杨光义. 当归多糖对表皮细胞促创面愈合的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(16):150-153.
- [15] 杨晓媛,薛利华,王维英,等.乳没镇痛胶囊镇痛作用的实验研究[J]. 陕西中医,2014,35(10):1426-1428.
- [16] 林雁鸿,周清清,李春霖,等.创伤修复机制和治疗进展[J]. 中国现代药物应用, 2019,13(23):230-232.
- [17] 王高峰,王雪连,刘芳,等.皮肤屏障相关免疫细胞的研究进展[J]. 医学研究生学报,2012,25(2):195-199.

(收稿日期:2020-11-20; 修回日期:2020-12-14)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)