

小柴胡汤毒性成分分析

赵白云¹, 李悦悦², 朱臻宇³, 赵亮², 戈萌³, 张国庆², 柴逸峰³ (1. 杭州师范大学附属医院药学部, 浙江 杭州 310000; 2. 第二军医大学附属东方肝胆外科医院药材科, 上海 200438; 3. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 目的 明确小柴胡汤是否具有肝毒性及其毒性来源。方法 采用 HPLC-TOF/MS 法和 MTT 法对小柴胡汤化学成分和人肝癌细胞株(SMMC-7721)存活率进行测定,运用逐步法多元线性回归分析小柴胡汤影响人肝癌细胞株存活率的化学成分。结果 发现来自黄芩的可能毒性成分 X₃:白杨素-6-C- α -L-阿拉伯吡喃基-8-C- β -D-葡萄糖吡喃糖苷或其异构体。结论 该方法初步筛查出小柴胡汤潜在毒性成分,为小柴胡汤减毒配伍提供研究基础,从而优化处方,制定科学的制剂工艺,提高制剂质量。

[关键词] 小柴胡汤;高效液相-高分辨飞行时间质谱;噻唑蓝法;逐步法多元线性回归;毒性成分

[中图分类号] R994.39 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)06-0454-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.06.016

Analysis of toxic ingredients of Xiao Chai Hu Tang

ZHAO Bai-yun¹, LI Yue-yue², ZHU Zhen-yu³, ZHAO Liang², GE Meng³, ZHANG Guo-qing², CHAI Yi-feng³ (1. Department of Pharmacy, Hangzhou Normal University Affiliated Hospital, Hangzhou 310000, China; 2. Department of Pharmacy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438, China; 3. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To determine whether Xiao Chai Hu Tang have liver toxicity and the sources of toxicity. **Methods** HPLC-TOF/MS method and the MTT were used to assay the Xiao Chai Hu Tang chemical composition and the survival of SMMC-7721 cells, respectively. Then the stepwise multiple linear regression was used to analysis the chemical composition of Xiao Chai Hu Tang which affected SMMC-7721 cells survival. **Results** The possible toxic component were found from Scutellaria: X₃, chrysin-8-C- β -D-glucose the pyrano base-6-C- α in-L-Arab pyran-glucosidase or its isomers. **Conclusion** The method initially found potentially toxic constituents of Xiao Chai Hu Tang, which provided a research base for Attenuated compatibility, in order to optimize the prescription, develop the preparation process of science, and improve the quality of the preparations.

[Key words] Xiao Chai Hu Tang; HPLC-TOF/MS; MTT; stepwise multiple linear regression; toxic components

小柴胡汤是和解少阳的代表方剂,自中国汉代即用于治疗感冒样症状如发热、疲乏以及腹部不适、恶心等。近来用于慢性肝病尤其是丙肝的治疗,可增加肝脏白介素(IL)和细胞因子的产生,亦可降低肝癌的发生率^[1-3]。对病毒性肝炎患者,小柴胡汤可改善 IL-10 的产生;对肝细胞癌患者,该药可诱导 TNF-13 的产生。自 1996 年来,日本学者大量报道了小柴胡汤及其类似方(小柴胡合柴朴汤、小柴胡加桔梗石膏汤)提取制剂引起的肝功能损害,据推测,其中多例患者的肝损害可能与小柴胡汤中的黄芩有关^[4-7]。此外,黄芩根及甘草根提取物能强烈诱导外周血单核细胞产生 IL-10^[8]。另有报道,服用大柴胡汤后原有的自身免疫性肝炎(AIH)恶化,其作用机制可能为草药产品诱导产生细胞因子进而激发 AIH 活动^[4]。目前国内尚无有关小柴胡汤肝毒性的

临床报道,动物体内实验报道大鼠灌胃小柴胡汤提取物 180 d 后未出现主要脏器病理改变和血液生化指标的异常^[9]。对小柴胡汤进行肝毒性的研究,建立新的质量标准是极为必要的。本实验采用 TOF/MS 法和酶标仪法对小柴胡汤、减方小柴胡汤和小柴胡汤各单味药材的化学成分和肝细胞存活率进行了测定,运用逐步法多元线性回归分析小柴胡汤影响肝细胞存活率的化学成分,以明确小柴胡汤是否具有肝毒性及其毒性来源。

1 仪器与试剂

美国 Agilent 1100 型高效液相色谱仪,包括在线脱气机,四元泵,DAD 检测器,全自动进样器;Agilent G1969A TOF/MS,包括 MassHunter 色谱工作站和 Analyst QS 分析软件;METTLER AE240 电子天平;BRANSON SB3200-T 型超声仪。饮片柴胡、黄芩、炙甘草、人参、制半夏和大枣由上海华宇药业有限公司提供,产地见表 1,均由上海长征医院陈万生

[作者简介] 赵白云(1979-),女。Tel:(0571)88358036, E-mail: allaby_yf@126.com.

教授鉴定;黄芩苷、汉黄芩素、甘草酸单铵盐、柴胡皂苷 a 和人参皂苷 Rg1 对照品购自中国药品生物制品检定所;甲醇和甲酸为色谱纯;乙醇为分析纯;水为重蒸水。

表 1 小柴胡汤中饮片信息表

编号	药材(批号)	产地
1	柴胡(PD060707)	内蒙古
2	黄芩(HY2006030204)	河北
3	炙甘草(XD060826)	新疆
4	人参(060804)	辽宁
5	制半夏(060914)	四川
6	大枣(HP2006070501)	山东
7	生姜	上海

2 方法与结果

2.1 色谱和质谱条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Zorbax XDB-C₁₈ (1.8 μm, 2.1 mm × 50 mm, Agilent); 采用甲醇(A)-水(B)流动相体系(A, B 相均含 0.025% 甲酸), 梯度洗脱程序: 0 ~ 45 min, 30% ~ 75% A; 45 ~ 55 min, 75% ~ 80% A; 55 ~ 65 min, 80% ~ 100% A, 分析时间 90 min。流速: 0.25 ml/min; 柱温: 25 °C; 进样量 0.25 μl。进样前以初始梯度条件平衡 15 min。

2.1.2 质谱条件 采用电喷雾正离子模式; 质量扫描范围为 50 ~ 3 200; 干燥气温度: 350 °C; 雾化气压力: 40 psi; 干燥气流速 10 L/min; 毛细管电压: 4 000 V, 碎片电压: 200 V。图 1 为小柴胡汤总离子流图谱, 笔者分别得到各减方小柴胡汤水煎液、单味药材水煎液及柴胡和黄芩合煎水煎液的总离子流图。

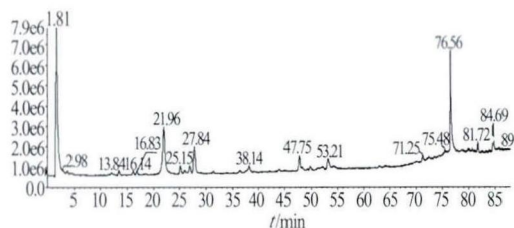


图 1 小柴胡汤 HPLC-TOF/MS ESI+ 总离子流图

2.2 溶液的制备

2.2.1 小柴胡汤水煎液 精密称取柴胡 4.286 g, 黄芩 3.214 g, 人参 2.143 g, 制半夏 3.214 g, 炙甘草 1.786 g, 生姜 3.214 g, 大枣 2.143 g, 加 10 倍量的水 200 ml, 浸润放置过夜^[12]; 加热沸腾后, 小火微沸煎煮 1 h, 收集第 1 次煎液, 4 层纱布过滤, 得第 1 次滤液; 剩余药渣加 8 倍量的水 160 ml, 同前述提取方法, 收集第 2 次煎液, 过滤得第 2 次滤液, 合并两次

滤液, 单层滤纸过滤, 加热浓缩至 20 ml, 分别经 0.45 μm 和 0.22 μm 的微孔滤膜滤过即得, 每毫升水煎液相当于原药材 1 g。取供试品溶液 1 ml 置 25 ml 量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 进样。

2.2.2 减方小柴胡汤水煎液 六味(无柴胡)、六味(无黄芩)、六味(无人参)、六味(无半夏)、六味(无甘草)、六味(无生姜)、六味(无大枣) 7 种水煎液, 每种水煎液的药材处方量及制法同“2.2.1”项所述。

2.2.3 小柴胡汤单味药材水煎液 按上述方法制柴胡、黄芩、人参、半夏、甘草、生姜、大枣 7 种水煎液。

2.2.4 柴胡和黄芩合煎水煎液 按上述方法制备。

2.3 肝细胞活性测定

2.3.1 细胞株 肝癌细胞株 SMMC-7721 购自中国科学院上海细胞资源中心。

2.3.2 药物溶液的配制 小柴胡汤水煎液、减方小柴胡汤水煎液、单味药材水煎液、柴胡和黄芩合煎液的使用浓度为 40 mg/ml (相当于小柴胡汤张仲景方 7 味原药材浓度); 阳性对照品为乙酰氨基酚, 使用浓度为 5 mmol/L; 阴性对照采用 PBS。

2.3.3 肝细胞活性检测 采用 1640 培养基(含 10% 小牛血清、100 U/ml 青霉素、100 μg/ml 链霉素), 将浓度为 5×10^4 /ml 的细胞接种于 96 孔板, 每孔 200 μl, 于 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中培养过夜。弃去板上各孔内原有液体, 分别加入含有相应浓度药物的细胞培养液, 每种药物每个浓度设 4 个平行孔, 于 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中培养。24 h 后, 每孔加入浓度为 5 mg/ml 的 MTT 溶液 20 μl, 于 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中继续温孵。4 h 后, 弃去各孔内原有液体, 每孔加入 DMSO 200 μl 以溶解甲臞(formazan)沉淀。室温放置 30 min 后, 用酶标仪在 570 nm 波长下测定各孔吸光值(OD)。按下式计算细胞活性: 细胞活性(%) = 实验组吸光值/对照组吸光值 × 100%。

2.4 结果 对小柴胡汤水煎液、减方小柴胡汤水煎液、单味药材水煎液、柴胡和黄芩合煎水煎液进行样本编号。①小柴胡汤水煎, ②六味(无柴胡)水煎, ③六味(无黄芩)水煎, ④六味(无半夏)水煎, ⑤六味(无人参)水煎, ⑥六味(无甘草)水煎, ⑦六味(无生姜)水煎, ⑧六味(无大枣)水煎, ⑨柴胡水煎, ⑩黄芩水煎, ⑪半夏水煎, ⑫人参水煎, ⑬甘草水煎, ⑭生姜水煎, ⑮大枣水煎, ⑯柴胡 + 黄芩水煎。由于柴胡黄芩合煎样品的细胞存活率最低, 确定其所有成分为筛选对象, 共 26 个成分, 作为 26 个自变量 X。每个成分的 TOF/MS 色谱峰面积作为变量值, 每个样品的细胞存活率作为因变量 Y, 见表 2、表 3。

表 2 1~8 号水煎液 TOF/MS 色谱峰面积及细胞成活率

	1	2	3	4	5	6	7	8
X1	4 384 500	4 826 700	4 221 400	0	0	0	2 712 100	6 317 500
X2	12 014 000	7 659 200	0	9 163 900	9 742 600	11 485 000	7 799 200	1 339 800
X3	10 699 000	7 768 000	0	9 817 800	10 671 000	10 187 000	8 312 100	13 259 000
X4	2 072 200	0	0	14 122 000	1 565 700	3 019 900	0	0
X5	3 947 500	0	0	2 978 400	0	0	0	6 753 100
X6	179 630 000	147 770 000	0	180 710 000	204 070 000	172 930 000	118 030 000	17 8650 000
X7	14 143 000	8 751 400	0	12 170 000	13 304 000	12 334 000	7 694 800	10 592 000
X8	10 046 000	6 110 000	0	9 880 700	9 053 800	10 433 000	5 456 000	7 950 300
X9	0	20 418 000	0	0	0	0	0	0
X10	23 222 000	52 608 000	0	24 664 000	28 724 000	19 896 000	15 619 000	21 222 000
X11	89650000	0	0	71 536 000	84014 000	73 977 000	44 798 000	55 987 000
X12	0	0	0	0	0	0	0	0
X13	2 016 400	1 438 300	0	0	5 390 900	0	0	3 675 200
X14	9 899 600	0	0	0	18 080 000	6 538 600	0	11 517 000
X15	3 207 100	0	0	0	3 501 200	0	0	2 979 900
X16	11 435 000	0	0	5 821 200	24 451 000	6 511 500	0	1 923 500
X17	59 524 000	0	48 882 000	37 206 000	42 672 000	0	16 638 000	81 970 000
X18	7 021 500	6 354 300	5 607 200	1 995 500	2 261 400	0	2 244 100	8 221 800
X19	8 424 300	3 754 000	5 937 700	3 464 800	5 933 500	0	9 878 300	15 757 000
X20	0	0	00	0	0	0	0	0
X21	0	0	0	0	0	0	0	0
X22	0	0	0	0	0	0	0	0
X23	44 403 00	0	2 736 900	0	4 382 000	1 967 100	0	2 596 200
X24	9 748 500	4 621 800	9 600 700	10 021 000	9 566 600	10 093 000	0	9 405 500
X25	13 613 000	0	11 845 000	7 667 900	7 251 900	14 885 000	0	16 282 000
X26	2 319 200	0	5 799 800	2 026 300	0	3 287 100	0	8 312 100
细胞成活率(Y)	66.3	76.4	117.6	34.3	41.6	29.3	48.9	25.4

表 3 9~16 号水煎液 TOF/MS 色谱峰面积及细胞成活率

	9	10	11	12	13	14	15	16
X1	0	0	0	0	13 547 000	0	0	1 618 100
X2	0	21 701 000	0	0	0	0	0	15 619 000
X3	0	19 668 000	0	0	0	0	0	13 865 000
X4	0	5 042 200	0	0	0	0	0	2 314 500
X5	0	6 027 600	0	0	0	0	0	4 397 200
X6	0	348 740 000	0	0	25 75 700	0	0	281 510 000
X7	0	25 930 000	0	0	0	0	0	20 101 000
X8	0	21 145 000	0	0	0	0	0	13 911 000
X9	0	0	0	0	0	0	0	6 873 600
X10	0	48 138 000	0	0	0	0	0	34 816 000
X11	0	173 830 000	0	0	0	0	0	115 780 000
X12	0	0	0	0	0	0	0	2 565 100
X13	0	6 753 600	12 919 000	0	0	0	0	4 481 700
X14	0	65 154 000	0	0	0	0	0	37 597 000
X15	0	12 702 000	0	0	0	0	0	5 077 000
X16	0	20 625 000	0	0	0	0	0	17 922 000
X17	0	0	0	0	112 700 000	0	0	0
X18	0	0	0	0	24 778 000	0	0	0
X19	0	0	0	0	4 350 400	0	0	0
X20	0	0	0	0	0	0	0	3 963 500
X21	0	0	0	0	0	0	0	4 190 800
X22	0	0	0	0	0	0	0	17 633 000
X23	3 817 300	0	0	0	0	0	0	3 461 900
X24	17 999 000	0	9 190 100	5 873 500	5 327 900	5 315 200	0	9 575 500
X25	0	0	0	0	0	0	0	8 346 900
X26	0	0	0	0	0	0	0	0
细胞成活率(Y)	108.3	27.8	123.8	93.8	134.5	78.9	100.1	17.8

获得所有样品的 HPLC-TOF/MS 指纹图谱后,对获得的峰面积数据进行标准化处理^[10]: $x'_{ij} = \frac{x_{ij} - \bar{x}_i}{s_i}$, x'_{ij} 为标准化数据, x_{ij} 为原始数据, S_i 和 \bar{x}_i 为数据矩阵 X 的第 i 行变量的标准偏差和平均值。

将应变量 Y (细胞存活率) 和各自变量 $X_1, X_2, \dots, X_{25}, X_{26}$ (经标准化处理后的各化合物质谱响应

峰面积) 作多元线性逐步回归, 回归参数及回归系数结果见表 4 和表 5。t 检验结果示 $P < 0.01$, 逐步法选择 X_3, X_{13}, X_{15} 和 X_{26} 4 个自变量。最终所求多元线性方程为:

$$Y = 99.36 - 52.27X_3 + 5.35X_{13} + 16.27X_{15} + 4.67X_{26},$$

$F = 41.96, P < 0.01$, 模型有意义。校正决定系数为 0.92, 模型中 X_3 为负相关, X_{13}, X_{15}, X_{26} 为正相关。

表 4 多元线性逐步回归参数

变异来源	自由度	平方和	均方	F 值	P 值
回归	4	27 198	6 799.434 39	41.96	<0.001
残差	11	1 782.430 72	162.039 16		
总变异	15	28 980			

表 5 多元线性逐步回归系数

变量	自由度	回归系数	标准差	t 值	P 值	标准化回归系数
常数项	1	99.657 38	5.217 79	19.10	<.000 1	0
x_3	1	-52.267 79	4.805 30	-10.88	<.000 1	-1.355 94
x_{13}	1	5.348 15	2.780 13	1.92	0.080 6	0.162 18
x_{15}	1	16.267 61	4.004 74	4.06	0.001 9	0.529 82
x_{26}	1	4.668 47	2.632 64	1.77	0.103 8	0.141 86

小柴胡汤各成分的检测为毒性成分筛选提供可能。细胞存活率, 一般会与某药物浓度成线性关系, 为多元线性回归提供可能。根据前期文献调研和药理实验可初步推断黄芩有毒性作用, 本实验通过逐步法多元线性回归, 将样品中所有化合物峰面积 (经前处理) 与细胞存活率建立多元线性回归方程, 剔除影响“不显著”的化合物成分, 最后筛出 X_3, X_{13}, X_{15} 和 X_{26} , 相关系数 $r = 0.93$, 表明 X_3, X_{13}, X_{15} 和 X_{26} 对细胞存活率总贡献达 93%。其中 X_3 为负相关即为毒性成分, X_{13}, X_{15} 和 X_{26} 为正相关, 即为营养成分。经 TOF/MS 初步确定^[11], X_3 为白杨素-8-C-β-D-葡萄糖吡喃基-6-C-α-L-阿拉伯吡喃糖苷或其异构体, X_{13} 为黄芩黄酮 II, X_{15} 为乌拉尔甘草皂苷乙, X_{26} 为柴胡皂苷 b_1 或其异构体。推测 X^3 为毒性成分, 来自黄芩。黄芩中含量较高的黄芩苷和汉黄芩素 (单体对照品) 均无药理毒性^[12]。

3 讨论

据本实验推测, 小柴胡汤中起主要毒性成分为黄芩中的白杨素-6-C-α-L-阿拉伯吡喃基-8-C-β-D-葡萄糖吡喃糖苷或其异构体, 与其他学者的报道^[13,14] 白杨素抗肿瘤作用相吻合。一般而言, 优良的抗肿瘤药物, 对肿瘤细胞有明显毒性作用, 同时具有一定肝毒性^[15]。白杨素对肿瘤细胞具有一定的选择性毒性作用, 同时对肝毒性较小; 白杨素体内代谢过程的研究发现, 白杨素主要分布在肝脏, 是

其他组织的 10 倍左右^[14], 为形成肝毒性提供有效浓度。由于正常人肝细胞来源困难, 本研究选用人肝癌细胞株进行影响肝细胞活性的药物初筛, 考察白杨素在体外对正常细胞的毒性作用有待进一步证实; 同时本实验仅为体外细胞学实验结果, 不能推断出体内实验的情况, 体内实验有待进一步开展。

近年来, 多种体外细胞培养体系已成为研究药物肝毒性的有力工具, 用培养细胞进行体外毒性分析已发展为早期毒性评价的重要替代方法。有学者报道^[14], 毒性药物抑制细胞生长, 随药物浓度的增加而增高, 即细胞存活率与毒性药物浓度呈负相关性。本研究中, 小柴胡汤潜在毒性成分的浓度随配伍组方不同而发生变化, 从而引起相应肝细胞存活率的变化。小柴胡汤为一含有多种成分的复杂化学体系, 对细胞存活率的影响是多组分综合作用的结果。其中, 毒性成分抑制细胞生长, 营养成分促进细胞生长, 各种组分影响的程度也各不相同, 即细胞存活率与各组分的浓度存在不同权重的正负相关。肝细胞存活率 (因变量) 与小柴胡汤中各组分浓度 (自变量) 符合多元线性回归模型。由于测定小柴胡汤中各种组分实际浓度的工作量浩大繁琐, 本研究选用 TOF/MS 法对多种组分进行相对定量。采用色谱峰的面积作为组分的相对浓度, 同时为消除各组分所响应色谱峰的差异, 本研究对各组分的峰面积 (自变量) 进行数据标准化^[10]。

本研究初步筛查出小柴胡汤中肝毒性成分, 为

小柴胡汤减毒配伍提供物质基础;同时建立了多组分体系整体研究的分析方法,为中药及其复方的肝毒性研究提供可靠模型。该方法可以推广到单方和复方中毒性成分的筛选,同时还可以进行药效成分筛选。从而,规范中药肝毒性的物质基础和作用机制的研究,并在此基础上进行减毒配伍,充分发挥药效,提高中药在国际市场中的地位。

【参考文献】

- [1] 陆婷婷,赵国平.小柴胡汤防治肝病机制研究进展[J].世界华人消化杂志,2008,16(9):971.
- [2] 尹丽荣,陈泽雄.小柴胡汤治疗肝癌研究进展[J].中成药,2008,30(4):583.
- [3] 杜鑫森,黄秀深.小柴胡汤及组分抗肿瘤作用研究与分析[J].河北中医,2009,31(6):948.
- [4] 金航.日本汉方药制剂副作用分析[J].国外医学中医中药分册,1997,19(3):62.
- [5] 陈静.浅论中药药物性肝病[J].湖北中医杂志,1999,21(5):202.
- [6] Melchart D, Linde K, Weidenhammer W, et al. Liver enzyme elevation in patients treated with traditional Chinese medicine[J].

JAMA,1999,282:28.

- [7] Chitturi S, Farrell G.C. Herbal hepatotoxicity: An expanding but poorly defined problem[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 15: 1093.
- [8] Thomas D. Schiano, MD. Liver injury from herbs and other botanicals[J]. Clin Liv Dis, 1998, 2(3):607.
- [9] 彭龙玲,杨亚斯,曹毓,等.小柴胡汤提取物灌胃给药的长期毒性实验研究[J].时珍国医国药,2003,14(9):517.
- [10] 孙振球.医学统计学[M].北京:人民卫生出版社,2010:245.
- [11] 刘晓帆,姜子洋,朱臻宇,等.采用 HPLC-TOF/MS 对中药复方小柴胡汤中化学成分的快速分析鉴别[J].第二军医大学学报,2009, 8:941.
- [12] 戈萌,柴逸峰,季红光,等.不同配伍组方小柴胡汤的人肝细胞毒性体外检测[J].第二军医大学学报,2007,11:1266.
- [13] 赵翔,陈希,李常虹,等.白杨素对人肝癌 BEL-7402 细胞表面超微结构和蛋白质磷酸化及相关通路的影响[J].中国组织工程研究与临床康复,2011, 15(6):1050.
- [14] 姜金生,韦英杰,贾晓斌,等.白杨素及其衍生物的药理作用和构效关系研究进展[J].中草药,2011,42(11):2345.
- [15] 韦敏,刘华钢,刘丽敏,等.白花丹素的体外肝毒性研究[J].时珍国医国药,2011,42(11):1312.

【收稿日期】2012-09-08

【修回日期】2012-12-08

(上接第441页)

细胞的增殖与蛋白质的合成。肉芽组织生长愈快,胶原蛋白的含量也就愈高。胶原蛋白是构成皮肤结缔组织细胞间质胶原纤维的主要成分,而羟脯氨酸是胶原蛋白中一种主要并且相对恒定的氨基酸,在弹性蛋白中占极少量,其他蛋白中均不存在。因此,通过测定创面羟脯氨酸的含量来反映创面胶原蛋白的含量,从而评价创面愈合的能力^[10]。实验结果表明,血余炭纳米纤维膜显著升高创面组织中羟脯氨酸的水平,促进创面组织胶原蛋白的合成、加速细胞外基质的重建,从而加速创面愈合。

综上所述,血余炭纳米纤维膜促创面愈合的作用机制,主要是通过快速有效的止血,显著缩短创面愈合时间,提高愈合率;促进成纤维细胞的增生、新生血管的形成、肉芽组织的形成;促进创面中羟脯氨酸合成的增加,提高愈合质量等多途径实现的,从而达到创面快速愈合的效果。血余炭纳米纤维膜具有一定柔韧性和强度,透气、生物相容性好,具有良好的止血、抗菌作用;可以有效地保护创面,防止感染,加快创面愈合时间,提高创面修复质量,进而减少创面愈合后瘢痕增生。血余炭纳米纤维膜作为一种新型功能多样化的止血材料,具有止血效果确切、抗菌性能优良、促进创面愈合作用显著、使用方便、易携带、安全无毒且成

本低廉等诸多优点,在临床急救、创伤治疗等领域将有巨大的开发应用价值。

【参考文献】

- [1] 朱元元,邱彦,鲁毅,等.血余炭止血包止血效果的实验研究[J].药理学实践杂志,2011,29(6):431.
- [2] 章杰兵,于雷,刘梅,等.血余炭纳米纤维膜抗菌活性的实验研究[J].中国药物应用与监测,2012,9(5):264.
- [3] 赵杰,毛晓健.肤敏外用促进家兔创面愈合的实验研究[J].时珍国医国药,2009,20(9):2199.
- [4] 赵雄,曹晓涵,马玉媛,等.纤维蛋白止血敷料的止血效果[J].中国输血杂志,2010,23(4):250.
- [5] 关月,田云,杨志福,等.壳聚糖-羧质复合膜的止血促愈合作用[J].解放军药理学学报,2011,27(2):110.
- [6] 缪雪华,周勇,任伟业,等.胶原海绵促进肉芽生长与创面愈合实验研究[J].中国当代医药,2012,19(10):26.
- [7] 冯志凯,刘华.伤口愈合机制的研究进展[J].中华外科杂志,2012,50(4):368.
- [8] 陈敏,黄德铨,杜勇军,等.熊珍膏干预大鼠皮肤创面新生肉芽组织成纤维细胞及新生毛细血管影响的实验研究[J].时珍国医国药,2012,23(6):1461.
- [9] 李晓光,方勇.创面愈合过程中血管新生的机制和过程[J].中华整形外科杂志,2010,26(6):477.
- [10] 黄康,陈玉林.创面愈合评价指标进展[J].中国修复重建外科杂志,2001,15(2):126.

【收稿日期】2013-01-14

【修回日期】2013-05-24