

· 综 述 ·

# 中药外用治疗急性软组织损伤的作用机制 实验研究进展

孙欣<sup>1</sup>, 尹宏<sup>2</sup>, 钱卫庆<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023;

2. 南京中医药大学第三附属医院, 江苏 南京 210001)

**摘 要** 软组织损伤是骨科常见病、多发病,主要表现为局部肿胀疼痛、功能障碍,严重者可限制功能活动。中医药方法治疗软组织损伤具有较丰富历史,中药局部外用便是其中具有特色的疗法之一,临床疗效确切,但目前对这类中药作用机制的研究较少,这一现状严重制约了外用中药的发展,也不利于其在临床的推广应用。

**关键词** 软组织损伤 中药外治 作用机制 实验研究 综述

软组织损伤是骨科常见病、多发病,主要表现为局部肿胀疼痛、功能障碍,严重者可限制功能活动<sup>[1]</sup>。对其处理多以对症治疗为主。临床多处方非甾体类药物抗炎镇痛,但研究表明长期服用传统非甾体类抗炎药往往会产生多种不良反应<sup>[2-3]</sup>。中医药方法治疗软组织损伤具有较丰富历史,其神奇疗效早已经得到验证<sup>[4]</sup>。中药局部外用便是其中具有特色的疗法之一,临床疗效确切,但目前对这类中药作用机制的研究较少,这一现状严重制约了外用中药的发展,也不利于其在临床的推广应用<sup>[5]</sup>。为探讨中药外用对软组织损伤的修复机制,现对近 5 年来的中药外用干预软组织损伤的实验研究做简单综述如下。

## 1 中药外治对急性软组织损伤镇痛作用的实验研究

镇痛实验主要选择热刺激小鼠的镇痛实验或大鼠的热板实验、甩尾实验、化学刺激的镇痛扭体实验等。张桂荣等<sup>[6]</sup>通过观察小鼠扭体反应次数发现跌打正骨软膏高、中、低剂量组能有效减少因疼痛引起的小鼠扭体反应次数( $P < 0.05$ );还通过重锤法建立急性软组织损伤大鼠模型,采用电子压痛仪测定大鼠患肢痛阈值,发现跌打正骨软膏可提高急性软组织损伤模型大鼠机械性压迫所致的痛阈值。刘东平等<sup>[7]</sup>采用热板法,连续给予活血洗剂 7 d,测定小鼠的痛阈值,观察对热刺激引起小鼠疼痛的镇痛作用;以冰醋

酸造成小鼠疼痛,连续给予活血洗剂 7 d,测定小鼠 15 min 内因疼痛发生扭体的次数,观察对冰醋酸致小鼠疼痛的镇痛作用。结果发现活血洗剂高、中剂量组均可不同程度地对热刺激和化学刺激引起的疼痛具有一定的镇痛作用。

## 2 中药外治对急性软组织损伤抗炎消肿作用的实验研究

麦华超等<sup>[8]</sup>通过重物锤击法制备 SD 大鼠急性软组织损伤动物模型,分蛋清调配桅子粉高、中、低剂量组及模型组、空白组,分组贴敷给药,空白组不做处理,每日换药 1 次,给药 7 d,动态进行后肢肿胀度测量。结果与模型组比较,蛋清调配桅子粉中、高剂量组均可降低损伤局部组织肿胀情况,有显著性差异( $P < 0.05$ )。张桂荣等<sup>[6]</sup>采用造模小鼠背部去毛区按不同给药剂量涂抹,连续给药 5 d 后,小鼠左耳里、外两面二甲苯致炎,右耳不涂为正常对照。15 min 后小鼠处死,剪下双侧耳廓,用同内径打孔器分别在双侧耳片的同一部位冲下圆耳片,分析天平称重,并计算小鼠耳肿胀度(肿胀度 = 左耳耳重 - 右耳耳重),发现跌打正骨软膏高剂量组可降低二甲苯致小鼠耳肿胀的程度( $P < 0.05$ ),具有一定的抗炎作用。陈爱璞等<sup>[9]</sup>运用止血钳钳夹大鼠左足跖部 60 s,造成急性软组织损伤模型,以正红花油为阳性对照,通过测量用药前后足跖部周长变化计算肿胀率,发现伤筋搽剂 I 号可明显减轻急性软组织损伤伤区的肿胀度,肿胀吸收方面均与阳性组相当,与模型组有显著差异( $P < 0.05$ )。舒寿值等<sup>[10]</sup>也通过实验证明高、低剂量

改良七厘膏组与模型组比较均能明显减轻家兔伤肢肿胀度,改善患肢活动障碍,药效优于红花油和扶他林。

### 3 中药外治对急性软组织损伤血液流变学变化及改善微循环的实验研究

挫伤后纤维蛋白原含量增高,血细胞电泳时间延长,使得血浆黏度和全血黏度增高。魏优秀等<sup>[11]</sup>采用大鼠软组织损伤模型观察治伤软膏对急性软组织损伤血流变的影响,结果显示治伤软膏组用药后各时相全血黏度(低、中切)、红细胞压积、全血还原粘度(低切)都明显低于空白对照组( $P < 0.01$ )。提示治伤软膏外用治疗急性血瘀证模型大鼠,对其血液流变性、血液粘度均有明显改善。吴君等<sup>[12]</sup>为研究万花油活络散瘀的作用,选取大鼠 60 只随机分为正常组、模型组、万花油低、中、高剂量组及麝香舒活精组,每组 10 只。通过局部注射肾上腺素及浸泡冰水,制备动物血瘀模型。对照组涂抹等量生理盐水,其余每日涂抹 2 次(间隔 4 h),每次用量 2 mL,连续 3 d,给药结束记录耳廓微循环灌注量。结果与模型组灌流量(PU)相比,万花油低、中、高剂量能明显促进“血瘀证”大鼠耳廓微循环。冷向阳等<sup>[13]</sup>采用捶击法制作大鼠软组织损伤模型,通过对血浆黏度检查,证实丹归消肿膏能明显降低大鼠血浆黏度,改善血液粘滞状态,加快受损局部软组织的修复。陈迎春等<sup>[14]</sup>分别用舒筋涂剂治疗和正红花油治疗大鼠急性软组织损伤模型,观察各组急性软组织损伤血液流变学指标。结果发现舒筋涂剂能降低血液流变学指标:全血黏度(高切、中切、低切)、血浆黏度的表达,为治疗急性软组织损伤的有效药物。

### 4 中药外治对急性软组织损伤的组织形态学变化的实验研究

急性软组织损伤不仅表现为局部的变质、渗出及增生,而且在局部组织细胞形态方面也会有比较明显的变化。通过光镜下观察,可直观反映软组织损伤局部的修复情况。

**4.1 创伤性无菌性炎症反应的病理变化** 黄金星<sup>[15]</sup>采用大鼠急性软组织损伤模型,观察郑氏伤科活络膏对损伤局部肌肉组织形态学的影响。观察发现:治疗后第 1 天伤科活络膏低剂量组与模型组病理变化差别不大,但其肌纤维水肿程度,红细胞淤积,及

微血管扩张方面程度较轻。扶他林组和伤科活络膏高、中剂量组,间质红细胞渗出较少,肌纤维水肿较轻,出现大量白细胞浸润;治疗第 3 天模型组出现广泛的充血水肿,部分肌纤维肌浆碎裂,横纹消失,肌核增生,出现较多的白细胞浸润。伤科活络膏中、高剂量治疗组肌肉中充血水肿均有消退,少数肌纤维淡染,偶见横纹肌消失或肌浆碎裂,少量白细胞浸润;治疗第 5 天可见模型组部分肌纤维呈玻璃样团块状的均染红色,部分肌纤维扭曲,排列紊乱,红细胞淤积,白细胞广泛浸润。而伤科活络膏中、高剂量组,扶他林组仅见少数肌纤维充血水肿,但白细胞浸润以及肌浆碎裂均不明显,其余形态基本正常。叶奇正等<sup>[16]</sup>通过黄虎喷雾剂治疗软组织损伤的实验研究发现黄虎喷雾剂高、中、低剂量给药组 7 d 后未见渗出及坏死,肉芽组织面积较模型组明显减小,肌细胞增生。14 d 可见打击处肌肉已基本修复,肌细胞排列较整齐,局部见束状的胶原纤维,肌细胞间见少量炎细胞浸润。证实黄虎喷雾剂对动物软组织损伤模型具有减轻创伤早期出血和炎症性渗出,促进瘀血及坏死组织吸收的功能。

**4.2 光镜下组织学观察** 翟献斌<sup>[17]</sup>通过光镜观察大鼠软组织损伤模型在泰山散瘀膏干预下,其局部肌组织在显微镜下的形态变化。模型组损伤 5 d 时,镜下可见肌纤维明显充血肿胀,部分肌细胞断裂,肌细胞内肌丝松散。泰山散瘀膏治疗 5 d 时,镜下可见肌细胞修复明显,毛细血管扩张,细胞内肌丝充填饱满,细胞核脱失较模型组明显改善;模型组损伤后 15 d,镜下可见肌丝松散,细胞核进一步脱失,局部出现肌细胞膜消失。泰山散瘀膏治疗 15 d,其肌组织的结构明显优于模型组,肌细胞间毛细血管扩张显著,可见明显的血细胞存在。肌细胞饱满,核脱失较轻。

在很多软组织损伤的动物实验中,研究者常常通过对创伤局部的肥大细胞(mast cell, MC)进行分类计数及脱颗粒率评定来反映创伤局部炎症反应的程度。周导等<sup>[18]</sup>发现 MC 胞质中充满圆形嗜碱性颗粒,这些颗粒中贮存着前列腺素、组胺等生物活性介质,这些介质因机械损伤等原因造成肥大细胞脱颗粒而释放于周围局部组织中,引发并加重局部软组织炎性改变。因此,在实验中计算 MC 脱颗粒率(染色后脱颗粒 MC 数占 MC 总数的百分比)能反映创伤局部组织

炎症反映的程度。翟献斌<sup>[17]</sup>观察泰山散瘀膏治疗软组织损伤后肥大细胞的变化发现泰山散瘀膏有促进损伤局部 MC 堆积的作用,对损伤局部炎症反应具有一定的抑制作用。

## 5 中药外治对急性软组织损伤中蛋白表达与免疫调节的实验研究

史文宇等<sup>[19]</sup>通过观察中药玉红膏对家兔的软组织损伤模型中创面肉芽组织成纤维细胞生长因子(b-FGF)及转化生长因子(TGF- $\beta$ 1)表达的影响,将30只家兔采用经典的全层皮肤切割伤造模,并随机分为3组。治疗组外敷玉红膏并包扎,清洁换药组常规清洁换药,空白组仅换敷料。收集不同时期的肉芽组织,高倍镜下进行病理切片观察,用SABC法检测创面中b-FGF及TGF- $\beta$ 1蛋白表达,结果:在同一取材的条件下,3组b-FGF蛋白表达在创伤后6d存在差异( $P < 0.05$ )。TGF- $\beta$ 1蛋白表达在创伤后10、14d存在差异( $P < 0.05$ )。证明中药玉红膏能够通过刺激创面内细胞产生内源性生长因子,进而促进创面的修复。

李敏等<sup>[20]</sup>采用撞击法制备了大鼠软组织损伤模型,观察了奇正消痛贴治疗急性软组织损伤的作用,并以活化的巨噬细胞系(THP-1)细胞为观察模型,检测消痛贴提取物对THP-1细胞中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )mRNA表达的影响,以期探讨其治疗软组织损伤的分子机制。结果显示:奇正消痛贴对急性软组织损伤动物模型有良好的恢复作用,该作用可能与其降低炎症介质IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 释放及mRNA表达有关。

## 6 中药外治对急性软组织损伤中有关炎症介质的实验研究

基础研究发现大量的炎性介质及细胞因子参与在软组织损伤的过程中,对损伤局部炎症反应和组织修复有着重要的作用。实验中大多急性软组织损伤模型均由机械物理打击所得,主要表现为局部组织炎症反应(变性、渗出及增生),在这个过程中有大量的活性物质如血管活性胺,包括组胺和5-HT参加,主要通过H1受体起作用,可使细动脉扩张和细静脉通透性增加,加速炎症反应<sup>[5]</sup>。黄金星<sup>[15]</sup>通过郑氏伤科活络膏对SD大鼠急性损伤软组织5-HT和b-FGF影响的实验研究,得出结果:郑氏伤科活络膏对

动物损伤模型有较好的抗炎消肿、促进损伤软组织修复作用。其作用机制可能与抑制损伤局部5-HT和b-FGF的产生有关。

有研究证实:IL-6由淋巴细胞或非淋巴细胞产生,是一种多功能细胞因子,在机体免疫应答、急相反应中起重要作用<sup>[21]</sup>。牛淑亮等<sup>[22]</sup>将大鼠急性软组织损伤模型造模成功后分为空白组、模型组、正红花油组和消肿喷剂组,分别测定血清PGE2,IL-6含量,结果发现消肿喷剂能够抑制大鼠血清PGE2和IL-6的表达,且在各时间节点与模型组比较均具有统计学意义。

IL-1是一种重要的炎性介质,分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 两类,来源于巨噬细胞。其中IL-1 $\beta$ 是IL-1的主要分泌形式<sup>[23]</sup>,是炎症反应的内生介质。一旦IL-1持续异常增高,通常会出现机体组织的破坏和功能障碍。章建华<sup>[24]</sup>发现三黄软膏对动物急性软组织损伤有良好的治疗和修复作用,能缩短治疗疗程,改善微循环,具有抗炎、止痛的作用,其作用机制可能与影响损伤局部组织中IL-1 $\beta$ 的表达有关。牛淑亮等<sup>[25]</sup>也通过动物实验测定损伤局部IL-1 $\beta$ 的含量,发现消肿喷剂能够降低损伤局部组织中IL-1 $\beta$ ,且在治疗3d、5d后与模型组比较具有统计学意义,证实其对损伤局部炎症反应具有抑制作用。

PGE2同样是重要的炎症介质,能够降低痛阈,激活外周感觉神经末梢EP受体,敏化外周痛觉感受器<sup>[26]</sup>,在创伤中起着重要作用。卢华琳等<sup>[27]</sup>运用清热化瘀中药浸渍及对对照药正骨水外敷家兔软组织损伤患处,损伤局部取材并匀浆,放免法测量匀浆液中前列腺素E2(PGE2)含量。结果显示,清热化瘀中药浸渍能明显降低受伤局部PGE2含量的升高( $P < 0.01$ )。其治疗机理可能与抑制受伤局部PGE2含量升高,从而发挥抗炎作用有关。

## 7 小 结

从目前的实验研究现状来看,中药外治作用于软组织损伤的机制主要表现在以下方面:①提高痛阈起到镇痛作用;②通过增加局部微循环、改善血流变来发挥其治疗作用;③促进机体代谢,加快增生病变的转化吸收,修复损伤的结缔组织,发挥其创伤修复的作用;④通过抑制炎性介质的表达以达到抗炎作用;⑤通过提高机体的特异性免疫,增强巨噬细胞的吞噬能力,起到抑菌作用。

目前在软组织损伤运用中药外用治疗这一领域的研究主要还集中在药物动力学、病理学及组织学的观察,而现代细胞生物学的分子生物学和不断发展,让我们可以从微观细胞和分子水平解释、分析软组织损伤修复过程,对中药如何影响肽类生长因子的信息传递进而参与调控局部炎症反应、细胞增殖分化和组织修复重建等过程的课题是今后的研究方向。同时,对众多散落民间、临床疗效满意的名医名方如何从科学实验的角度提供理论、数据支持,也是日后一段时间内的工作重点。

## 8 参考文献

- [1] 刘九环. 消肿定痛酊治疗软组织损伤 80 例[J]. 河南中医, 2012, 32(4): 469.
- [2] Mcgettigan P, Henry D. Current problems with non-specific COX inhibitors[J]. Curr Pharm Des. 2000, 6(17): 1693 - 1724.
- [3] Sharma S, Prasad A, Anand KS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of pain and inflammation: a basis for drug selection[J]. Am J Ther, 1999, 6(1): 3 - 11.
- [4] 周承贵, 董传明, 龚从清, 等. 张氏消肿止痛方对 Pilon 骨折软组织的保护作用[J]. 河南中医, 2013, 33(9): 1483 - 1484.
- [5] 叶盛英, 杨本明, 高骥, 等. 中药外用治疗软组织损伤的实验研究进展[J]. 华北国防医药, 2009, 21(2): 29 - 31.
- [6] 张桂荣, 李蜀平, 刘冬平, 等. 跌打正骨软膏治疗急性软组织损伤的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(7): 679 - 682.
- [7] 刘冬平, 李蜀平, 刘伟毅. 活血洗剂疼痛药效学研究[J]. 中华中医药杂志, 2009(S1): 155 - 156.
- [8] 麦华超, 谢春莲, 郑永周, 等. 蛋清调配栀子粉对急性软组织损伤模型大鼠疗效的实验研究[J]. 实验动物科学, 2012, 29(5): 24 - 26.
- [9] 陈爱瑛, 张锦卫, 叶小弟, 等. 伤筋搽剂 I 号治疗大鼠软组织损伤的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(1): 30 - 31.
- [10] 舒寿值, 彭璐媛, 张杨, 等. 改良七厘膏外用治疗家兔软组织损伤的实验研究[J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2012, 21(1): 33 - 35.
- [11] 魏优秀, 李贺伟, 周伟, 等. 治伤软膏外敷治疗大鼠急性软组织损伤的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2009, 17(8): 8 - 9.
- [12] 吴君, 陈雪花, 吴清和, 等. 万花油活络散瘀作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 226 - 228.
- [13] 冷向阳, 王旭凯, 李振华. 丹归消肿膏治疗急性闭合性软组织损伤的实验研究[J]. 中国医药指南, 2011, 9(36): 70 - 71.
- [14] 陈迎春, 高绍芳, 邸淑珍. 舒筋涂剂治疗急性软组织损伤的实验研究[J]. 陕西中医, 2009, 30(4): 490 - 491.
- [15] 黄金星. 郑氏伤科活络膏对 SD 大鼠急性损伤软组织 5-HT 和 bFGF 影响的实验研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(9): 26 - 30.
- [16] 叶其正, 沈明勤, 石磊, 等. 黄虎喷雾剂治疗软组织损伤的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 697 - 698.
- [17] 翟献斌. 泰山散瘀膏促进损伤软组织修复的实验研究[J]. 中医正骨, 2012, 24(8): 8 - 11.
- [18] 周导, 江潜. 肥大细胞染色在软组织损伤实验中的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2005, 21(6): 736 - 737.
- [19] 史文宇, 赵道洲, 安福. 玉红膏促进软组织损伤修复过程中相关因子表达的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(7): 8 - 10.
- [20] 李敏, 何朝勇, 陈丽华, 等. 奇正消痛贴膏治疗急性软组织损伤实验研究及其机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(9): 1241 - 1243.
- [21] 任蕴芳. 白细胞介素 6 研究进展[J]. 解放军医学情报, 1992, 6(4): 195 - 197.
- [22] 牛淑亮, 刘凤霞, 王水泉, 等. 消肿喷剂对急性软组织损伤大鼠血清 PGE<sub>2</sub>、IL-6 影响的实验研究[J]. 陕西中医, 2013, 34(1): 114 - 115.
- [23] Leon LR. Molecular biology of thermoregulation-Invited review: Cytokine regulation of fever: studies using gene knock-out mice[J]. J Appl Physiol, 2002, 92(6): 2648 - 2655.
- [24] 章建华, 丁伟国. 三黄软膏外敷治疗大鼠急性软组织损伤的实验研究[J]. 中医正骨, 2010, 22(3): 6 - 9.
- [25] 牛淑亮, 刘凤霞, 王海龙, 等. 消肿喷剂促进急性软组织损伤大鼠损伤修复的实验研究[J]. 陕西中医, 2011, 32(7): 918 - 920.
- [26] Omote K, Kawamata T, Nakayama Y, et al. Effects of a novel selective agonist for prostaglandin receptor subtype EP4 on hyperalgesia and inflammation in monoarthritic model[J]. Anesthesiology, 2002, 97(1): 170 - 176.
- [27] 卢华琳, 蒋顺琬, 苗峻, 等. 清热化瘀中药浸渍对急性软组织损伤 PGE<sub>2</sub> 影响的实验研究[J]. 按摩与康复医学: 下旬刊, 2011, 2(5): 3 - 4.