

REFERENCES

- [1] ZHENG X, LIAN D, WONG A, et al. Novel small interfering RNA-containing solution protecting donor organs in heart transplantation [J]. *Circulation*, 2009, 120(12): 1099-1107.
- [2] YAMAGISHI S I, ESELSTEIN D, DU X L, et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells increasing fatty acid oxidation via protein kinase A [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(27): 25096-25100.
- [3] KANG J H, KIM B S, UHM T G, et al. Gamma-secretase inhibitor reduces allergic pulmonary inflammation by modulating Th1 and Th2 responses [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(10): 875-882.
- [4] FERNANDEZ L, RODRIGUEZ S, HUANG H, et al. Tumor necrosis factor- α and endothelial cells modulate Notch signaling in the bone marrow microenvironment during inflammation [J]. *Exp Hematol*, 2008, 36(5): 545-558.
- [5] NANTIE L B, HIMES A D, GETZ D R, et al. Notch signaling in postnatal pituitary expansion: proliferation, progenitors, and cell specification [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(5): 731-744.
- [6] WEI B, YOU M G, LING J J, et al. Regulation of antioxidant system, lipids and fatty acid β -oxidation contributes to the cardioprotective effect of sodium tanshinone IIA sulfonate in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(1): 148-156.
- [7] CHEN W, TANG F, XIE B, et al. Amelioration of atherosclerosis by tanshinone IIA in hyperlipidemic rabbits through attenuation of oxidative stress [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 674(2/3): 359-364.
- [8] ZHANG H H, HUANG S W, WANG L L, et al. Myocardium protection of tanshinone on ischemia reperfusion injury of rabbits with acute myocardial infarction [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2013, 30(10): 1062-1066.
- [9] BERGERON M, YU A Y, SOLWAY K E, et al. Induction of hypoxia-inducible factor-1(HIF1) and its target genes following focal ischemia in rat brain [J]. *Eur J Neurosci*, 1999, 11(12): 4159-4170.
- [10] WANG J, YANG L, REZAIE A R, et al. Activated protein C protects against myocardial ischemic/reperfusion injury through AMP-activated protein kinase signaling [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(7): 1308-1317.
- [11] EBENS C L, MAILLARD I. Notch signaling in hematopoietic cell transplantation and T cell alloimmunity [J]. *Blood Rev*. 2013, 27(6): 269-277.
- [12] ZHU H, BHAIJEE F, ISHAQ N, et al. Correlation of Notch1, pAKT and nuclear NF- κ B expression in triple negative breast cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2013, 3(2): 230-239.
- [13] XIAO W, CHEN X, HE M. Inhibition of the Jagged/Notch pathway inhibits retinoblastoma cell proliferation via suppressing the PI3K/Akt, Src, p38MAPK and Wnt/ β -catenin signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1): 453-458.
- [14] GUO W Q, CAO T T, XU W J, et al. Effect of tanshinone IIA on cytokine IL-6 and IL-10 [J]. *Biotechnology(生物技术)*, 2008, 18(6): 30-32.

收稿日期: 2014-05-04

多糖生物医用胶对创面修复作用的研究

刘小红¹, 付凌云¹, 肖可², 肖海¹, 沈祥春^{1*} (1. 贵阳医学院中药药理教研室, 天然药物优效利用重点实验室, 贵阳 550004; 2. 贵州金玖生物技术有限公司, 贵阳 550001)

摘要: 目的 观察多糖生物医用胶促进创面组织再生、创面修复的作用。方法 SD 大鼠, 雌雄各半, 分为聚维酮碘组、多糖生物医用胶组及生理盐水组。大鼠右侧背部利用电烙铁烫伤方式, 使皮肤造成直径为 2 cm 的圆形深 II 度烫伤创面。用透明膜标记法记录伤后 3, 7, 14, 28 d 创面面积, 7, 14, 28 d 取创面修复组织作病理学观测, 考察多糖生物医用胶对创面修复的影响。结果 与生理盐水组比较, 多糖生物医用胶组在伤后 7, 14, 28 d 创面面积显著减少 ($P < 0.05$)。病理组织学检查显示在创面修复过程中多糖生物医用胶组明显改善组织新生及促进组织修复。结论 多糖生物医用胶对创面修复具有一定的改善作用。

关键词: 多糖生物医用胶; 烫伤; 创面修复

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)12-1439-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.12.004

Wound Healing of Polysaccharide Medical Biological Glue on Back Wound Rat *in Vivo*

LIU Xiaohong¹, FU Lingyun¹, XIAO Ke², XIAO Hai¹, SHEN Xiangchun^{1*} (1. The Department of Pharmacology of Chinese Materia Medica, The Key Lab of Optimal Utilization of Natural Medicine Resources, Guiyang Medical University, Guiyang 550004, China; 2. Guizhou Jin Jiu Biotechnology Co., Ltd., Guiyang 550001, China)

基金项目: 贵州省科技厅国际科技合作计划项目(黔科合外 G 字[2012]7049 号)

作者简介: 刘小红, 女, 硕士生 Tel: 15285137779 E-mail: 573793952@qq.com *通信作者: 沈祥春, 男, 博士, 教授, 博导 Tel: (0851)6908508 E-mail: 369745641@qq.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the wound healing of biological medical glue ameliorating wound tissue regeneration and wound healing. **METHODS** The healthy SD rat were allowed into 3 group as follows: polysaccharide medical biological glue group, saline group, povidone iodine solution group. The model were record after injury 3, 7, 14 and 28 d wound area, and the wound repair tissue were carried out pathological check at 7, 14 and 28 d. **RESULTS** After injury 7, 14, 28 d, the wound area in polysaccharide biological medical glue group were significantly decreased($P<0.05$). HE staining showed that polysaccharide biological medical glue could promote the wound healing pathological process, fibroblasts in the polysaccharide biological medical glue group generally increased significantly. **CONCLUSION** Polysaccharide biological medical glue can promote the wound healing in rat.

KEY WORDS: polysaccharide medical biological glue; wound; wound healing

创面损伤影响患者后期的康复和生活质量, 伤口创面不愈合是外科临床最重要最基本的问题之一, 是临床感染的重要途径, 同时导致众多的并发症, 已引起各国医疗界的高度重视^[1-2]。如果大面积创面未及时封闭、修复, 将导致患者体液大量流失, 出现感染、休克、多器官功能障碍综合征等一系列病理变化^[3-4]。多糖生物医用胶由贵州金玖生物技术有限公司研制, 主要有效成分为可溶性氧化多糖, 用于各种手术创面和创伤后组织创面、黏膜及皮肤的冲洗, 能对组织创面、黏膜、皮肤起到润滑隔离及生物屏障作用, 对创面组织修复有辅助作用。本研究通过建立大鼠烫伤模型, 探索多糖生物医用胶对烫伤后的修复作用。

1 材料

1.1 试剂

多糖生物医用胶(贵州金玖生物技术有限公司, 批号: 121101), 为色泽均匀的无色或微黄色液体, 浓度为 $15\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, 主要成分是可溶性氧化多糖。聚维酮碘溶液(贵阳国家高新技术产业开发区东风医药工业园, 批号: 130507); 生理盐水(四川科伦药业股份有限公司, 批号: T12041217); 水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20090724)。

1.2 动物

健康清洁级 SD 大鼠 90 只, ♀♂各半, 体质量 $180\sim 220\text{ g}$, 由贵阳医学院实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(黔)2012-001。动物室光照充足, 通风和空调设备良好, 实验室环境温度 $18\sim 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $50\%\sim 70\%$, 实验室按常规定期消毒。

2 方法

2.1 分组与步骤

将 90 只 SD 大鼠, ♀♂各半, 分为 3 组, 分别为多糖生物医用胶组、聚维酮碘组及生理盐水组^[5]。大鼠腹腔内注射 10% 水合氯醛 $300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 麻醉, 右背部剃毛, 用电烙铁制成直径 2 cm 圆形深 II 度烫伤创面^[6]。

2.2 给药及观察项目

用 10 mL 药液将纱布浸湿, 外敷创面用无菌纱布包扎, 每日 2 次, 观察大鼠一般情况。分别于试验造模后第 7, 14, 28 天脱椎处死。每组 10 只动物做以下检查。①动物创面面积的检测: 透明膜标记法记录伤后 3, 7, 14, 28 d 创面面积。②创面组织学检测: 伤口 7, 14, 28 d 取创面组织, 用 10% 中性甲醛固定, 石蜡包埋切片后常规苏木精-伊红染色。重点观察创面肉芽组织生长与再上皮化生等变化, 以评价修复效果。③大体解剖学观察: 于大鼠造模 7, 14, 28 d 后进行大体解剖学肉眼观察, 记录创面图片。

2.3 统计方法

采用 SPSS 软件进行统计学处理, 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 大体解剖学观察

烫伤形成 7 d 后, 各组均出现结痂, 14 d 聚维酮碘组与多糖生物医用胶组烫伤新生组织形成明显, 28 d 聚维酮碘组与多糖生物医用胶组形成正常新生皮肤, 而生理盐水组烫伤部位修复相对迟缓, 结果见图 1。

3.2 不同药物对动物创面面积修复的影响

分别于模型复制后第 3, 7, 14, 28 d 测量创面面积修复情况, 实验结果显示, 3 d 后各组之间没有显著性差异。在 7, 14, 28 d 后创面整体呈现缩小趋势, 但与生理盐水组相比, 多糖生物医用胶组创面面积显著缩小($P<0.05$), 提示多糖生物医用胶对创面有一定的修复作用。结果见表 1。

3.3 病理组织学分析

大鼠造模 7 d 后, 通过创面组织病理检测, 观察成纤维细胞与肉芽组织生长情况, 可看出多糖生物医用胶组创面底部有大量肉芽组织覆盖, 成纤维细胞增生活跃; 14 d 可见大量成纤维组织, 且已有正常皮肤组织形成; 28 d 创面组织基本恢复正常。结果见图 2, 图中“→”指向成纤维组织。

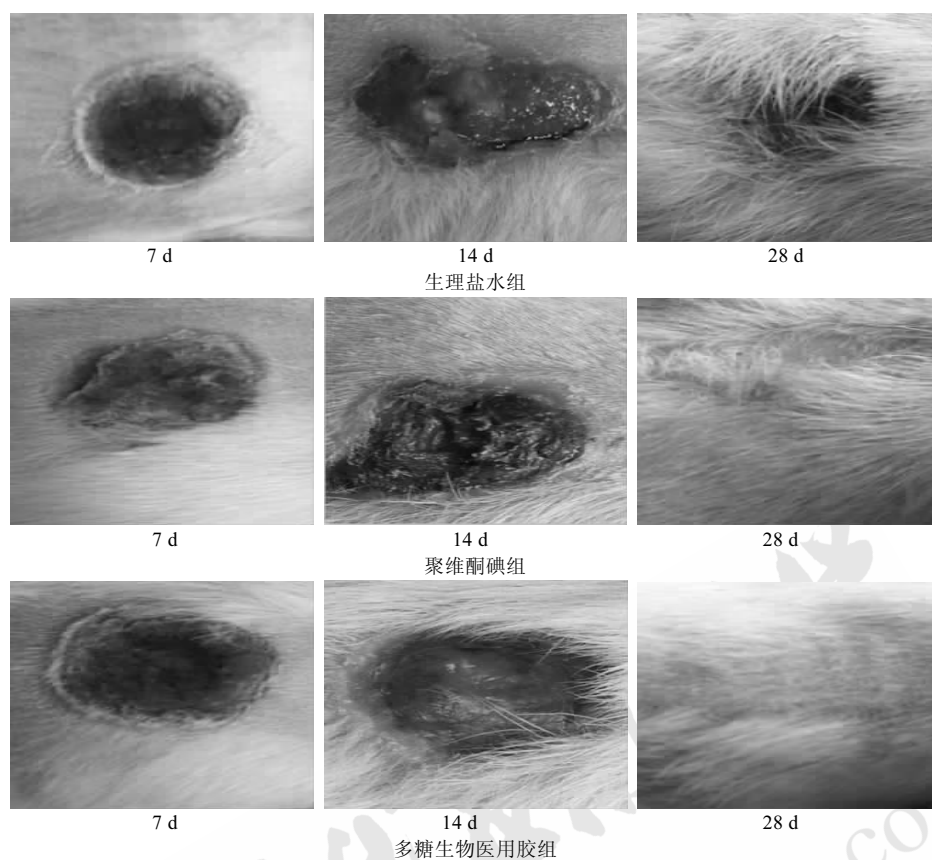


图 1 各组大鼠烫伤皮肤大体解剖学观察
Fig. 1 gross anatomy observation of the rats burn skin

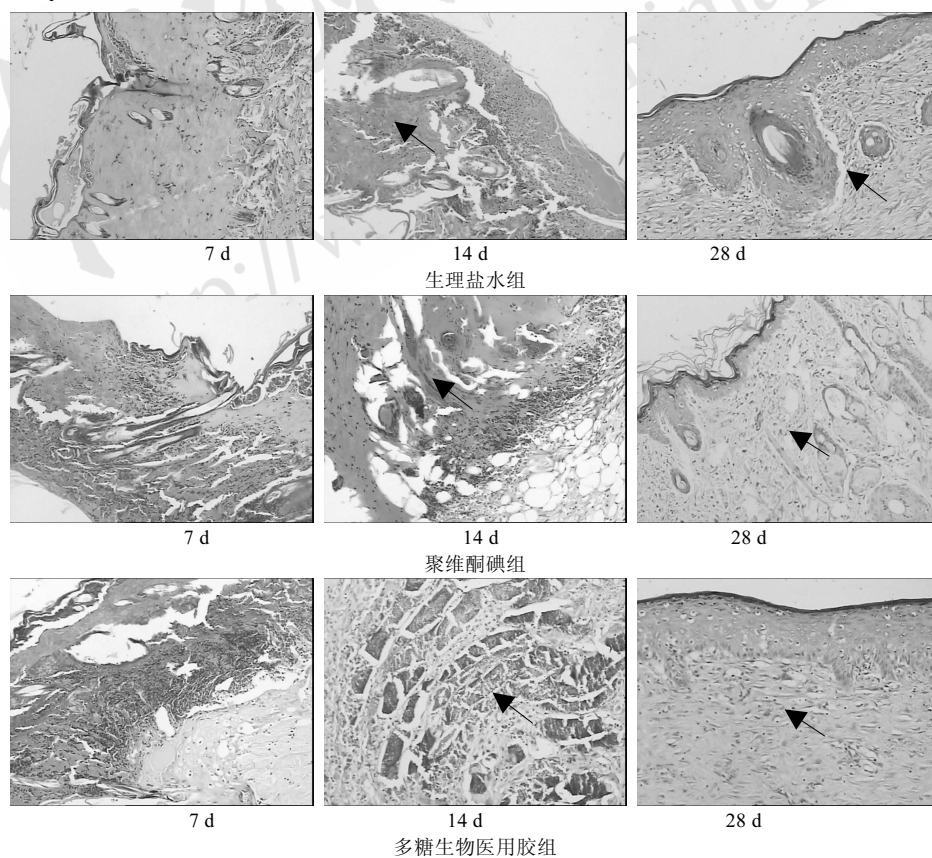


图 2 各组烫伤皮肤病理组织学检查(100×)
Fig. 2 Pathology histology of burn skin(100×)

表 1 多糖生物医用胶对创面面积修复作用的研究($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 The research of biological medical glue on the repair of the wound area ($\bar{x} \pm s$)

组别	面积/cm ²			
	3 d(n=30)	7 d(n=30)	14 d(n=20)	28 d(n=10)
生理盐水组	2.985±0.381	2.778±0.429	1.768±0.866	0.296±0.333
聚维酮碘组	2.933±0.356	2.514±0.368 ¹⁾	1.292±0.483 ¹⁾	0.091±0.153 ¹⁾
多糖生物 医用胶组	3.019±0.355	2.548±0.359 ¹⁾	1.224±0.379 ¹⁾	0.050±0.158 ¹⁾

注：与生理盐水组相比，¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: compared with saline group, ¹⁾ $P<0.05$.

4 讨论

创面损伤愈合是一个非常复杂的过程，包括血液凝固、炎症反应、血管发生、纤维组织形成、上皮化、创面收缩、塑形^[7]。多糖生物医用胶的主要有效成分为可溶性氧化多糖，是由天然植物纤维经过生物技术和可控氧化处理后与纯化水等按一定比例精制而成的新型高科技医疗产品。用于各种手术创面、创伤后组织创面、黏膜及皮肤的冲洗，能保护纤溶酶原激活因子的活性^[8]，从而促进创面修复，同时缓和刺激，对组织创面、黏膜、皮肤起到润滑隔离及生物屏障作用，为创面愈合提供了一个良好的环境，同时对创面组织修复有辅助作用。

多糖具有广泛的药理作用，而且毒性相对较低，因此受到越来越多的研究人员重视^[9-11]。在创面修复过程中，可溶性氧化多糖不仅可以起到一定的抗炎作用，对组织修复过程也有很大的促进作用。与传统的油纱敷料相比，这种“封闭组织创面”材料有无可比拟的优越性，它能保持湿润环境，减少创面各种渗出及炎症反应，减少敷料与创面粘连，从而缩短了创面愈合的时间、降低感染率^[12]。

大量研究证实，多糖生物医用胶具有清除氧自由基的作用^[13-14]。伤口在环境污染和理化作用下都会产生大量的氧自由基，氧自由基使毛细血管壁通透性增加，血管内皮细胞损伤，加重受伤区邻近组织的缺血、水肿、缺氧，造成更广泛的细胞死亡和组织溶解等一系列继发损伤^[15]。

造模后 7 d 生理盐水组表皮没有增生现象，而聚维酮碘及多糖生物医用胶组表皮增生明显。由于适应生理需要而发生的增生或损伤后的代偿性增生，能够增强或补偿局部代谢、具有限制炎症扩散和促进组织修复的作用。造模 3 d 后，创面面

积检测结果显示各组间没有差异，在这段时间内，皮肤创面会出现明显的血管扩张、血管通透性增加及血浆成分外渗，此时创面呈现的是一个从干燥创面到渐渐被炎性细胞浸润，坏死组织蔓延的过程，所以 3 d 后各组没有太大差异。

成纤维细胞是创伤修复过程中的基础与关键^[16-17]，病理组织检查提示，多糖生物医用胶能显著促进成纤维细胞增生及肉芽组织的形成，在创面烫伤过程中具有促进组织修复，恢复正常的皮肤组织作用。本实验为多糖生物医用胶的临床应用提供了病理学依据。

REFERENCES

[1] MA Y, YAO H P, LEI H, et al. The therapeutic effect of Zibing cream on scald and skin wound healing in mice [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(21): 1713-1715.

[2] LI M C, XU S, MA S D, et al. Study on the therapeutical effect of nano silver cream to scald rats [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2012, 32(15): 1183-1186.

[3] HOU Y S, DUAN H J, LIU L Y, et al. Research progress of mesenchymal stem cells in burn wound repair [J]. Chin J Repar Reconstr Surg(中国修复重建外科杂志), 2013, 5(27): 571-574.

[4] FANG Y. Research development on mechanism of wound repair and correlative technique [J]. J Shanghai Jiaotong Univ(Med Sci)(上海交通大学学报: 医学版), 2009, 29(12): 1403-1406.

[5] WU Z H, CHEN Q H, WU X G, et al. Investigation of skin wound concrescence of big rats using electrolyzed oxidizing water [J]. J Trop Med(热带医学杂志), 2008, 8(1): 4-5.

[6] PEI Q, ZHAO L X, JIANG J, et al. Curative effect of recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor hydro-gel for topical application on animal model of burn [J]. Chin J Biol(中国生物制品学杂志), 2008, 67(5): 414-416.

[7] XU Y, LIU H W. Wound healing “TIME” principles and its clinical significance in wound repair [J]. Chin J Tiss Eng Res(中国组织工程研究), 2012, 16(11): 2059-2062.

[8] LI W Y, CHONG S S, HUANG E Y, et al. Plasminogen activator/plasmin system: a major player in wound healing [J]. Wound Repair Regen, 2003, 11(4): 239-247.

[9] LI B C. Progress in the structure and biological activity of polysaccharides [J]. Sci Tech West China(中国西部科技), 2008, 7(22): 31-32.

[10] WANG J, GONG X G. Advances in the studies on the antitumor activity and immunomodulating action of polysaccharides [J]. Chin J Biochem Pharm(中国生化药物杂志), 2001, 22(1): 52-54.

[11] YE Z W, HUANG X L, SHI J N, et al. The development of biological activity and study on extraction and purification for taxus polysaccharides [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(5): 549-552.

[12] LI Y J, CAI W Z, WANG X F. Research and prospect of airtight dressings [J]. Nurs Foreign Med Sci(国外医学: 护理学

- 分册), 2002, 21(3): 105-108.
- [13] SHUN Y M, LI X F. Study on the effect of anti-aging action of Radix Adrenophorae Potaninii Korsh polysaccharides on mice and scavenging free oxygen radical [J]. Chin Pharm(中国药师), 2005, 9(8): 713-716.
- [14] ZHAO J, SHUN S Z, GUAN S T, et al. Effects of *Pyracantha fortuneana* polysaccharide on scavenging oxygen free radical and anti-lipid peroxidation [J]. J Hubei Univ Med(湖北医药学院学报), 2012(6): 464-467.
- [15] WANG X F, LIANG N, ZHANG X. The clinical development of vitamin C in wound healing [J]. J Mil Surg South China(西南军医), 2007, 5(2): 57-58.
- [16] MALEKZASEH S, MCGUIRE J F. The new histologic classification of chronic rhinosinusitis [J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2003(3): 221-226.
- [17] IDRUS R B, RAMELI M A, LOW K C, et al. Full-thickness skin wound healing using autologous keratinocytes and dermal fibroblasts with fibrin: bilayered versus single-layered substitute [J]. Adv Skin Wound Care, 2014, 27(4): 171-180.
- 收稿日期: 2014-02-17

柔性纳米脂质体介导脑源性神经营养因子经鼻给药治疗帕金森病的研究

徐艳艳¹, 姚锐³, 毛倩¹, 何伟珍¹, 杨君燕¹, 赵应征², 田伟强^{1*} (1.丽水市中心医院药学部, 浙江 丽水 323000; 2.温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035; 3.北京老年医院医保办, 北京 100095)

摘要: 目的 研究柔性纳米脂质体介导脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)经鼻给药治疗帕金森病的有效性及其安全性。方法 采用注入法制备 BDNF 柔性纳米脂质体(BDNF-FNL), 建立大鼠帕金森模型, 将建模成功的大鼠随机分为模型组、BDNF 溶液组及 BDNF-FNL 组, 并以正常大鼠作空白对照, 分别经鼻给药后于 0.5, 1, 1.5, 2 h 测定 BDNF 在脑组织中的含量变化, 以鼻黏膜组织病理改变初步判断该途径给药的鼻腔安全性, 通过实验组大鼠的行为学变化、黑质酪氨酸羟化酶免疫阳性神经元的变化以及脑内纹状体 3 种单胺类神经递质(多巴胺、多巴胺和高香草酸)的含量变化评价其对帕金森病模型大鼠多巴胺神经元的修复作用。结果 BDNF-FNL 组 BDNF 的脑组织浓度约是 BDNF 溶液组的 3 倍; 柔性脂质体经鼻给药后安全性较高, 对鼻黏膜无明显损伤; BDNF-FNL 组的大鼠行为学改善效果优于 BDNF 溶液组; TH 免疫组化结果表明, 柔性纳米脂质体能更好的介导 BDNF 进入脑部发挥对多巴胺神经元保护作用; 且 BDNF-FNL 组大鼠纹状体中 3 种单胺类神经递质的含量明显地高于 BDNF 溶液组及模型组。结论 柔性纳米脂质体能更好地介导 BDNF 经鼻入脑发挥对帕金森病模型大鼠多巴胺神经元的修复作用, 且对鼻黏膜的安全性较好。

关键词: 柔性纳米脂质体; 脑源性神经营养因子; 帕金森病

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)12-1443-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.12.005

Experimental Study on Flexible Nano Liposome Mediated Brain-derived Neurotrophic Factor Treatment of Parkinson Disease by Nasal Administration

XU Yanyan¹, YAO Rui³, MAO Qian¹, HE Weizhen¹, YANG Junyan¹, ZHAO Yingzheng², TIAN Weiqiang^{1*} (1.Department of Pharmacy, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, China; 2.School of Pharmacy, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; 3.Medical Insurance Office, Beijing Geriatric Hospital, Peking 100095, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study on the effectiveness and safety of flexible nano liposome mediated brain derived neurotrophic factor (BDNF) for the treatment of Parkinson disease by nasal administration. **METHODS** Flexible nano liposome of BDNF(BDNF-FNL) was prepared by injection. The Parkinson disease model rats were established and the successful model rats were randomly divided into three groups: model group, BDNF solution group, BDNF flexible nano liposome group, and using normal rats as control group. After drug was intranasal administrated, the content of BDNF in brain was measured in 0.5, 1, 1.5, 2 h, respectively. The pathological change of nasal mucosa was used to preliminary judgment of the safety of intranasal administration. The dopamine neuroreparable effects of Parkinson disease model rats was evaluated by the behavioral changes of experimental group rats, the immune positive neurons changes of substantia nigra TH, and the content

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(LQ12H30001)

作者简介: 徐艳艳, 女, 硕士生, 药师 Tel: (0578)2681490
E-mail: ltianwq@126.com

E-mail: xyy0412099@126.com

*通信作者: 田伟强, 男, 主任药师 Tel: