

愈疡胶囊对铜绿假单胞菌烫伤感染的促修复研究

郑欢¹, 李欢欢¹, 邓弘仙¹, 赵焕璞¹, 罗伦才², 童妍^{1*}

¹西南交通大学, 生命科学与工程学院, 四川 成都

²凉山彝族自治州第二人民医院, 四川 西昌

Email: *tongyanmail@126.com

收稿日期: 2021年4月4日; 录用日期: 2021年5月18日; 发布日期: 2021年5月25日

摘要

目的: 探讨愈疡胶囊对铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)的抑菌作用及对大鼠烫伤感染的治疗。方法: 采用杯碟法研究愈疡胶囊对*P. aeruginosa*的体外抑菌效果, 扫描电镜观察细菌膜的受损情况。将50只SD大鼠随机划分为5组: 模型对照组, 愈疡胶囊高、中、低剂量组(157.5, 315, 630 mg/kg)和阿莫西林(125 mg/kg)阳性对照组, 每组各10只。将大鼠背部烫伤并涂抹菌液建立大鼠烫伤感染模型, 采用灌胃方式每天给药一次, 持续8天。记录大鼠一般体征如积脓、红肿、溃疡等并分级评分。取感染部位皮肤组织, 匀浆铺板统计菌落数、测量炎症因子含量, 并进行H&E染色观察组织恢复的病理学过程。结果: 杯碟法实验表明高剂量组抑菌圈直径(1.3992 ± 0.0080 cm)明显大于对照组(0.6 ± 0.0086 cm), 差异有显著性($P < 0.01$)。扫描电镜结果显示愈疡胶囊治疗后可导致*P. aeruginosa*细菌膜出现皱褶、凹陷和变形, 进而杀灭细菌。体内动物实验结果表明愈疡胶囊能够明显减少感染区域的细菌定植数量, 高剂量组菌落数(117 CFU)明显低于模型对照组(694 CFU) ($P < 0.01$); 通过调节炎症因子水平促进伤口愈合; H&E染色结果和伤口愈合速率证明愈疡胶囊能够促进大鼠伤口愈合, 减缓组织炎症, 促进粒状组织形成, 有利于表皮新生。结论: 愈疡胶囊对*P. aeruginosa*具有较好的抑菌作用, 可用于临床治疗*P. aeruginosa*引起的烫伤感染。

关键词

愈疡胶囊, 铜绿假单胞菌, 抑菌作用, 烫伤感染

Study of Yuyang Capsule on Antibacterial Effect to *Pseudomonas aeruginosa* and Promoting Repair of Scalded Infection in Rats

Huan Zheng¹, Huanhuan Li¹, Hongxian Deng¹, Huanying Zhao¹, Luncai Luo², Yan Tong^{1*}

¹School of Life Sciences and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu Sichuan

²Second People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang Sichuan

*通讯作者。

文章引用: 郑欢, 李欢欢, 邓弘仙, 赵焕璞, 罗伦才, 童妍. 愈疡胶囊对铜绿假单胞菌烫伤感染的促修复研究[J]. 中医学, 2021, 10(3): 376-385. DOI: 10.12677/tcm.2021.103053

Email: *tongyanmail@126.com

Received: Apr. 4th, 2021; accepted: May 18th, 2021; published: May 25th, 2021

Abstract

Objective: To study the antibacterial effect of Yuyang capsule on *P. aeruginosa* and promoting repair on scalded infection of rats. **Methods:** The cup and saucer method was used to study the antibacterial effect of Yuyang Capsule against *P. aeruginosa* *in vitro*, and the damage of the bacterial membrane was observed by scanning electron microscope. SD rats were randomly divided into 5 groups: model control group, Yuyang capsule high, medium and low dose groups (157.5, 315, 630 mg/kg) and amoxicillin 125 mg/kg group (positive control group), 10 in each group. The rats were scalded on the back and smeared with bacterial liquid to establish a scalded infection model. The rats were given intragastrically once a day, for 8 days. The rats' general physical signs such as empyema, redness and ulcers were recorded and scored. The number of colonies was counted by agarose plating. It promotes wound healing by regulating the levels of inflammatory cytokines and the skin tissue was stained with H&E to observe the pathological process of tissue recovery. **Results:** The cup and saucer method experiment showed that the diameter of the inhibition zone of the high-dose group (1.3992 ± 0.0080 cm) was significantly larger than that of the control group (0.6 ± 0.0086 cm, and the difference was significant ($P < 0.01$). Scanning Electron Microscope results showed that Yuyang capsule could induce the bacterial membrane of *P. aeruginosa* to be wrinkled, dented and deformed, and eventually killed the bacteria. The results of *in vivo* animal experiments showed that Yuyang capsule can significantly reduce the number of bacterial colonization in the infected area. The number of colonies in the high-dose group (117 CFU) is significantly lower than Model control group (694 CFU) ($P < 0.01$); H&E staining results proved that Yuyang Capsule can promote wound healing in rats, slow down tissue inflammation, promote granular tissue formation, and be beneficial to epidermal regeneration. **Conclusion:** Yuyang Capsule has an excellent antibacterial effect against *P. aeruginosa* and could be applied for treating the scald infection caused by *P. aeruginosa*.

Keywords

Yuyang Capsule, *P. aeruginosa*, Antibacterial Effect, Scald Infection

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

愈疡胶囊中药复方制剂是四川省凉山彝族自治州第二人民医院院内制剂。由山药与蜂胶等药物组成。愈疡胶囊剂型工艺成熟，用于临床近三十年，从临床应用到实验研究都证实该胶囊是安全有效的。愈疡胶囊制剂具有泄壅滞、逐痰积、消肿毒、排脓腐和生肌健脾功能。主治乳癖(乳腺增生)、腹部包块(卵巢囊肿)、附骨疽(急、慢性骨髓炎)、痈疽(蜂窝组织炎)、癩瘡(结核)、窦道、瘻管、跌打肿痛和术后感染[1]。前期研究已经证实愈疡胶囊能够治疗乳腺增生和抗菌消炎等作用。但其最佳抑菌浓度以及对细菌损伤机制尚不清楚，此外，愈疡胶囊在体内的抗菌修复过程也有待进一步考证。本研究选择杯碟法实验确定药物最佳浓度，通过建立烫伤感染大鼠模型、细菌铺板、皮肤组织炎症因子含量、H&E染色和伤口愈合速率等综合评价愈疡胶囊对铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)的抑菌行为以及抗菌促修复效果，以期组方的优

化及其临床应用安全提供一定的理论支撑。

2. 材料与方法

2.1. 实验药物

愈疡胶囊(1 g 药粉等同于原生药 1.5 g),规格:0.45 g/粒;批号:130528,批准文号:川药制字 Z 20080094。由四川凉山彝族自治州第二人民医院提供。阿莫西林胶囊,中诺药业有限公司,国药准字:H 13021770。

2.2. 动物与细菌

检疫合格的 SPF 级雄性 SD 大鼠 50 只,180~220 g,由四川省医学科学院实验动物研究所提供,合格证号:SCXK(川)2019-24。动物实验通过西南交通大学伦理委员会批准,伦理批准号:SWJTU[K]字 2019-031。*P. aeruginosa* (ATCC 27853)购买于中国微生物菌种保藏管理中心。

2.3. 试剂

胰蛋白胨、酵母提取物、琼脂糖购自 Sigma-Aldrich 化学试剂有限公司(批号:T139519、Y110517、A118882);氯化钠、氢氧化钠购自成都市科龙化工试剂厂(批号:20100927、20101108);苏木精-伊红(H&E)购自北京百灵威科技有限公司(批号:LM10N13);TNF- α 、IL-6、IL-10 以及 TGF- β 测定(ELISA)试剂盒购自上海茁彩生物科技有限公司。

2.4. 仪器

扫描电子显微镜(SEM, Quanta 200, 美国赛默飞公司);光学显微镜(Olympus IX51-FL, 日本奥林巴斯仪器公司);压力蒸汽灭菌锅(YX-280, 合肥华泰医疗器械有限公司);电热恒温培养箱(SPX-250, 上海善志仪器设备有限公司);水浴恒温振荡器(HTZ-82A, 常州菲普实验仪器厂);去离子水纯化系统(Milli-Q biocle, 上海优普科学仪器有限公司);酶标仪(Elx-800, 美国 Bio-Tek 公司)。

3. 方法

3.1. 体外抑菌实验

通过杯碟法(抗生素效价评价的标准方法之一)考察不同浓度梯度愈疡胶囊对 *P. aeruginosa* 的抑菌效果,每组设 3 个平行样。通过单克隆菌落挑取 *P. aeruginosa* 并接种于新鲜无菌肉汤培养基中,在恒温孵箱(37°C, 190 rpm/min)中培养至对数生长期,通过测量 600 nm 波长下的吸光度值(OD₆₀₀)来监测细菌浓度,将菌悬液加入培养基中。以 0.05 g/mL 为梯度,设立 0.05 g/mL、0.10 g/mL、0.15 g/mL、0.20 g/mL 和 0.25 g/mL 共 5 个药物浓度组考察抑菌实验,分别加入放置于培养基上的牛津杯至满,37°C 恒温孵育 36 h 后测定抑菌圈直径大小,10%乙醇作为空白对照组,比较实验组与空白对照组抑菌圈直径,并根据其比值与药物浓度关系绘制曲线,从而得到最佳抑菌浓度。

3.2. 愈疡胶囊对铜绿假单胞菌损伤机制研究

取 50 μ L 细菌悬液(5×10^7 CFU/mL)加入 96 孔板内,再加入 150 μ L 愈疡胶囊溶液(终浓度 0.25 g/mL),将孔板置于恒温摇床孵育 12 h。每个浓度梯度设定五个平行样。收集菌液,离心(3500 rpm/min, 5 min),用 PBS 洗涤细菌沉淀三次,随后加入戊二醛(2.5% w/w)固定 4 h。离心去掉上清液,洗涤,用 20%~100% (v/v)乙醇水溶液梯度脱水(每次 15 min),取 10 μ L 菌液滴于洁净硅片上,自然干燥后喷金。以 PBS 组作为阴性对照组,采用 SEM 观察细菌表面形貌。

3.3. 大鼠烫伤感染模型

大鼠被随机分为 5 组：生理盐水模型对照组、阿莫西林阳性对照组以及愈疡胶囊高、中、低剂量治疗组(10 只/组)。腹腔注射 10%水合氯醛 600 μL ，待大鼠麻醉后，脱除毛发，用 100 $^{\circ}\text{C}$ 的砝码烫伤大鼠背部 15 s，随后滴加 20 μL 的 *P. aeruginosa* 菌液(1×10^7 CFU/mL)并涂抹均匀。感染一天后，大鼠背部出现糜烂，脓肿即为建模成功。

3.4. 给药方式

采取灌胃方式给予高、中、低剂量愈疡胶囊(630 mg/kg、315 mg/kg 和 157.5 mg/kg)，阿莫西林(125 mg/kg)和生理盐水(10 mL/kg)。每天给药一次，持续 8 天。

3.5. 愈疡胶囊体内清除细菌效果

在给药 3 天后，每组随机选择 3 只大鼠处死，取感染皮肤组织，称重后匀浆，取匀浆上清液，用无菌 PBS 稀释 100 倍，取 20 μL 涂布于 LB 琼脂培养板上，16 h 后统计培养板上细菌菌落数。依据下列公式计算大鼠烫伤组织中的细菌数：

$$\text{细菌数(个/g)} = \frac{\text{平板菌落数} \times \text{稀释倍数} \times 50}{\text{组织重量(g)}}$$

3.6. 愈疡胶囊体内清除细菌效果

取大鼠烫伤皮肤组织匀浆离心，使用 ELISA 试剂盒测量炎症因子含量，通过酶标仪在 450 nm 处测大鼠烫伤皮肤组织中 TNF- α 、IL-6、IL-10 以及 TGF- β 含量。

3.7. 愈疡胶囊体内清除细菌效果

从给药第 2 天开始，观察记录动物一般体征、积脓、红肿和溃疡等表现，并分级评分。停止给药后处死动物，取皮肤组织，标本按病理检验 SOP 程序进行脱水、修剪、包埋、切片、H&E 染色和封片等处理后镜检。于显微镜下观察溃疡、炎症细胞浸润和成纤维细胞增生等病理学表现。皮肤组织病变分级标准见表 1。同时隔天测量伤口面积，计算大小并统计。

Table 1. Judgment criteria for skin tissue prediction

表 1. 皮肤组织病变判断标准

光镜下病变描述	分级	评分值
正常皮肤；	—	0
表皮层鳞状上皮层次仅局部超过 2~3 层，略有增厚；真皮层浅层有少量炎细胞浸润；可见少量坏死区域及肉芽组织。符合其中一项者视为+	+	1
表皮层鳞状上皮层次明显增厚；真皮层下均有中等量炎细胞浸润；真皮层可见局灶坏死区域及肉芽组织。符合其中一项者视为++	++	2
表皮层鳞状广泛增厚并使粘膜凹凸不平；真皮层大量广泛的炎细胞浸润；真皮层可见大量坏死区域及肉芽组织。符合其中一项者视为+++	+++	3

3.8. 统计学分析方法

采用 SPSS 17.0 对数据进行标准化统计分析，结果以均数 \pm 标准差表示，两组间数据采用独立样本 T 检验， $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

4. 结果

4.1. 体外抑菌实验结果

10%乙醇溶剂具有一定的抑菌效果，但仅限于乙醇接触区域，且透明圈(抑菌圈)一致为牛津杯内径 0.6 cm，对各组抑菌圈直径大小进行计数统计。空白组与各药物浓度组抑菌圈直径大小统计结果见表 2，愈疡胶囊浓度增加至 0.15 g/mL 时，抑菌圈平均直径达到 1.3108 cm，表现出优秀的抑菌效果，当药物浓度增加至 0.2 g/mL 和 0.25 g/mL，抑菌圈直径变化不显著，抗菌效果不再发生明显变化。

Table 2. Statistics of antibacterial effects of Yuyang Capsules at various concentrations ($n = 3$)

表 2. 各浓度下愈疡胶囊抑菌效果统计($n = 3$)

药物浓度(g/mL)	重复试验			抑菌圈平均直径 $\bar{x} \pm SD$ (cm)	RSD (%)	抑菌圈 比值
	1	2	3			
空白组		0.6		0.6	-	-
0.05	0.7100	0.7125	0.7050	0.7092 ± 0.0038	0.54	1.1819
0.10	0.9225	0.9175	0.9150	0.9183 ± 0.0038	0.42	1.5306
0.15	1.3175	1.3125	1.3025	1.3108 ± 0.0076	0.58	2.1847
0.20	1.3725	1.3825	1.3800	1.3783 ± 0.0052	0.38	2.2972
0.25	1.4025	1.3900	1.4050	1.3992 ± 0.0080	0.57	2.3319

4.2. 愈疡胶囊最佳抑菌浓度

根据各组抑菌圈直径同空白对照组抑菌圈直径的比值与药物浓度的关系，绘制药物浓度与抑菌效果曲线图，结果如图 1，愈疡胶囊在 0.05~0.15 g/mL 之间对 *P. aeruginosa* 的抑菌效果呈剂量依赖性，在超过 0.15 g/mL 时抑菌效果逐渐趋于平稳，且实验效果在三组平行实验中均呈现上述趋势。三组平行实验 RSD 在 0.37%~0.56% 之间，远低于 3%，表明该实验结果具有较好的稳定性和较高的可信度。通过药物浓度与抑菌圈比值所作的曲线图，得到愈疡胶囊最佳抑菌药效浓度为 0.175 g/mL。

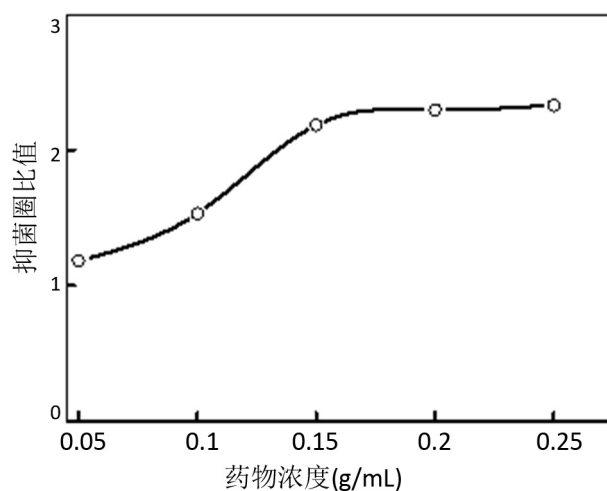


Figure 1. The relationship between drug concentration and the ratio of inhibition zone

图 1. 药物浓度与抑菌圈比值变化关系

4.3. 愈疡胶囊对 *P. aeruginosa* 膜的损伤

为进一步探讨愈疡胶囊的抗菌机制,利用 SEM 观察 *P. aeruginosa* 形态变化。如图 2 所示,未经治疗的细菌展现出光滑的表面,完整无缺的菌膜结构。而愈疡胶囊治疗会导致 *P. aeruginosa* 表面粗糙,出现皱褶、凹陷、扭曲以及一定程度上的膜损伤。该实验结果表明愈疡胶囊对膜的破坏可能是抑制 *P. aeruginosa* 的机理之一。

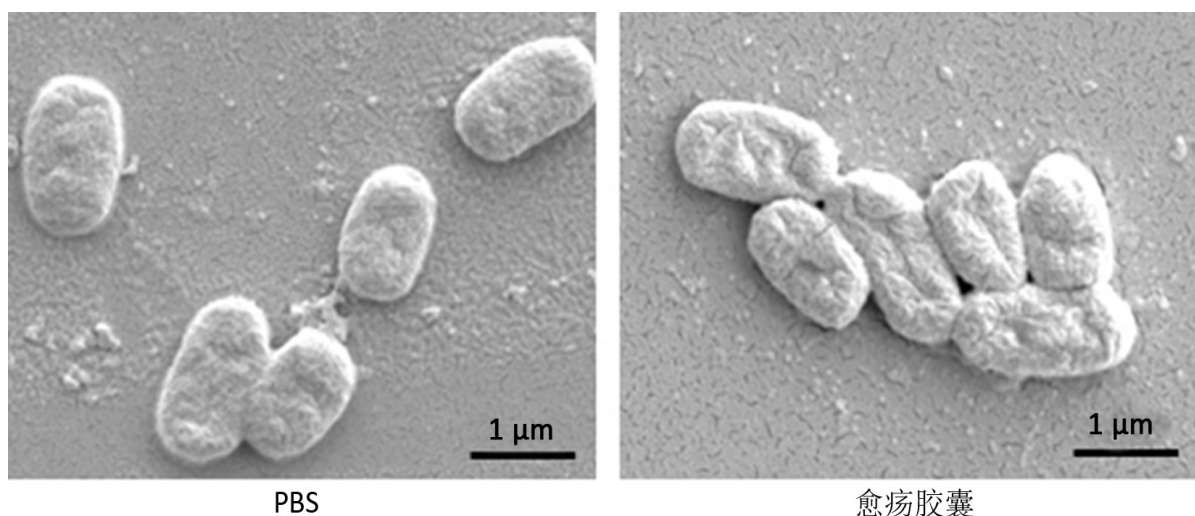


Figure 2. Morphology of *Pseudomonas aeruginosa* treated with PBS and Yuyang capsule

图 2. PBS 和愈疡胶囊处理后的铜绿假单胞菌的形貌图

4.4. 感染组织菌落计数结果

通过涂布平板法观察给药 3 天后愈疡胶囊对大鼠皮肤组织中细菌清除效果。不同治疗组处理后皮肤组织中的细菌铺板结果如图 3 所示。阳性对照组和高剂量愈疡胶囊组的琼脂板上菌落数明显减少。

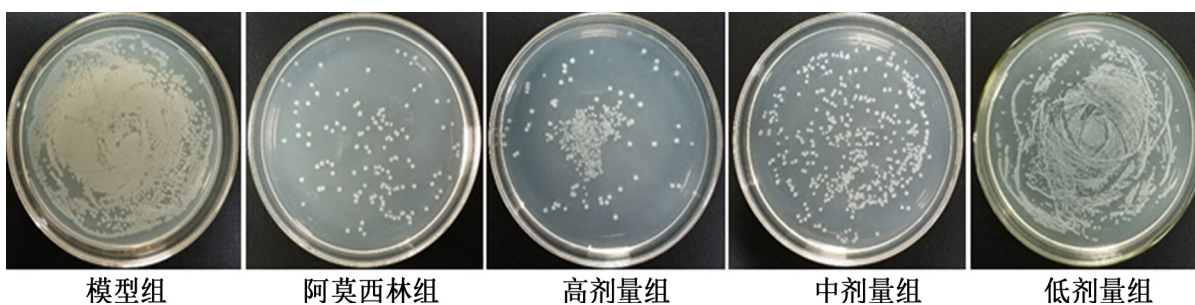


Figure 3. Photograph of bacterial plate colonies in infected tissues

图 3. 感染组织细菌平板菌落数图

组织中细菌残余数量计算结果如表 3 所示。经 PBS 治疗后小鼠皮肤内细菌数约为 3.505×10^6 CFU, 而高、中、低剂量愈疡胶囊治疗后皮肤内细菌数会减少, 分别约为 3.389×10^5 、 1.392×10^6 和 3.137×10^6 CFU。与 PBS 组相比, 愈疡胶囊治疗后皮肤组织中活菌数量呈现出数量级降低。与阿莫西林组相比, 高剂量愈疡胶囊表现出更优秀的抗菌效果, 这些结果表明愈疡胶囊能够有效抑制 *P. aeruginosa*, 菌落数随给药浓度增大逐渐减少, 可以作为抗生素的潜在替代者。

Table 3. Count of bacterial of infected tissue
表 3. 感染组织细菌计数

编号	组织重量	稀释倍数	菌落数	组织中细菌数/g
A1	0.99	100	694	3.505*10 ⁶
B1	1.06	100	124	5.849*10 ⁵
C1	1.05	100	117	3.389*10 ⁵
D1	0.97	100	270	1.392*10 ⁶
E1	1.02	100	640	3.137*10 ⁶

4.5. 大鼠皮肤组织中炎症因子含量测定

通过 ELISA 试剂盒测量大鼠烫伤皮肤组织中炎症因子含量如表 4 所示。模型组中, 细菌感染导致伤口组织中表达大量促炎因子 TNF- α 和 IL-6, 表明模型组中感染组织发生明显炎症症状。经愈疡胶囊和阿莫西林治疗后, 促炎因子 TNF- α 和 IL-6 表达下降, 炎症细胞因子分泌减少会在一定程度上减轻炎症。而同阿莫西林组一样, 典型的抗炎因子 IL-10 和 TGF- β 因为愈疡胶囊的治疗显示出高表达, 高于模型组, 且随着药物剂量增加而升高, 抗炎因子的较高表达表明了愈疡胶囊在体内具有潜在的抗炎作用。这些炎症相关因子的表达证实了愈疡胶囊可能是通过 NF- κ B 通路调控组织修复的。因此, 愈疡胶囊能够缓解烫伤感染伤口的炎症反应加速创伤愈合。

Table 4. Inflammatory factor content of infected tissue($x \pm s$, $n = 3$, pg/mL)
表 4. 感染组织炎症因子含量($x \pm s$, $n = 3$, pg/mL)

分组	剂量 mg/kg	IL-1 β	IL-6	IL-10	TNF- α
模型组		6.67 \pm 0.17	23.45 \pm 0.79	11.03 \pm 0.11	54.79 \pm 3.56
阳性对照组	120	5.87 \pm 0.17	20.01 \pm 0.84	9.79 \pm 0.16	48.21 \pm 2.94
愈疡胶囊高剂量组	600	5.99 \pm 0.24	20.32 \pm 1.04	9.92 \pm 0.21	47.56 \pm 2.91
愈疡胶囊中剂量组	300	6.11 \pm 0.31	21.06 \pm 1.47	10.01 \pm 0.27	50.84 \pm 3.13
愈疡胶囊低剂量组	150	6.41 \pm 0.28	22.16 \pm 1.93	10.35 \pm 0.24	51.93 \pm 3.11

4.6. 大鼠皮肤组织中炎症因子含量测定

H&E 染色结果如图 4 所示, PBS 模型组: 表皮缺失, 皮下组织坏死、红肿, 组织结构不清, 皮下血管显著充血、水肿并伴有炎症相关细胞(巨噬, 中性粒)浸润, 皮下组织疏松、水肿、增宽, 结缔组织溶解, 残留组织形成网状结构, 多量嗜中性、嗜酸性粒细胞浸润, 坏死区域较大; 阿莫西林组: 较 PBS 模型组症状略轻, 肉芽组织形成区域较大, 大部分动物皮肤组织感染较轻, 皮下在清除一些坏死脱离的物质及炎性残物; 愈疡胶囊高剂量组: 新生肉芽组织向表面生长, 吞噬、溶解、消化、替代、清除坏死组织, 向表面推进, 大量创伤被结缔组织填充, 切割伤口坏死边缘填平, 残存有未完全修复创面, 感染得到控制; 愈疡胶囊中剂量组: 病变程度基本同阿莫西林组; 愈疡胶囊低剂量组: 病变较重, 基本同 PBS 模型组; 病理学检验结果: 动物病理组织观察, 愈疡胶囊高剂量组治疗效果较好, 对 *P. aeruginosa* 有抑制作用。评分统计结果如表 5 所示。结合评分根据统计学分析, 愈疡胶囊组结果和其他组药效结果有显著性差异。

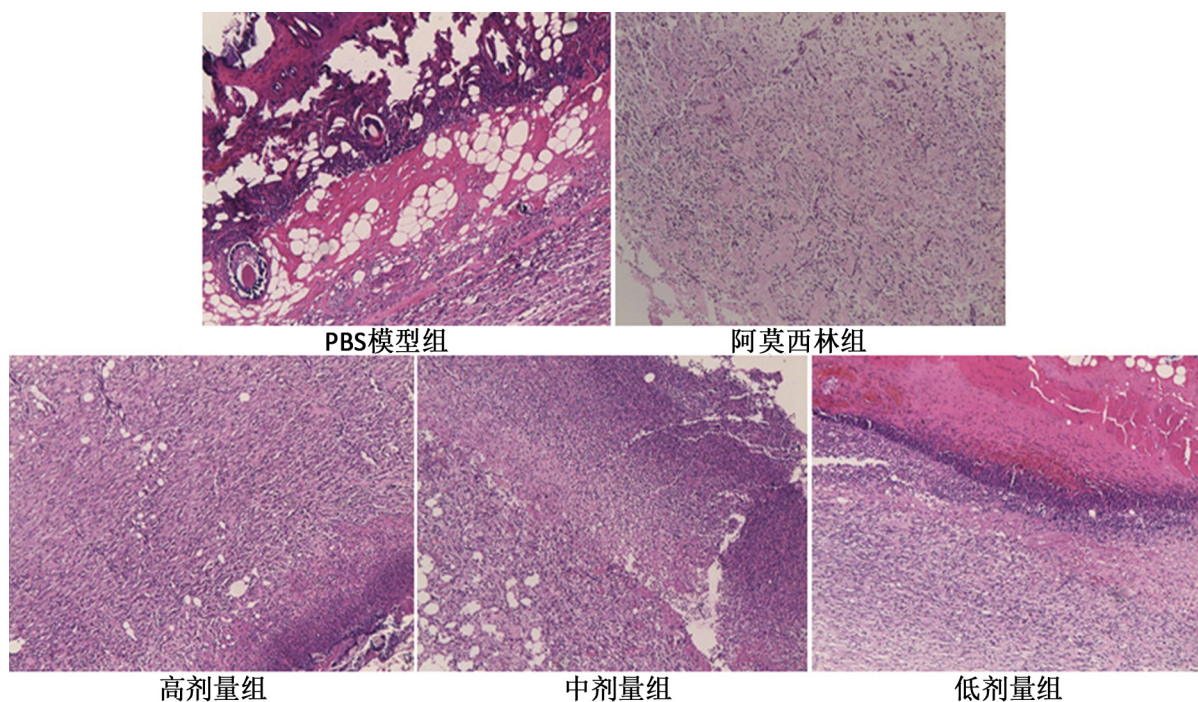


Figure 4. The results of microscopic examination of H&E staining

图 4. H&E 染色镜检结果

Table 5. Light microscope score statistics table

表 5. 光镜评分统计表

光镜评分	A1 (个)	B1 (个)	C1 (个)	D1 (个)	E1 (个)
1	-	6	6	3	-
2	2	2	1	4	3
3	8	2	3	3	7

计算大鼠烫伤感染伤口面积大小评价大鼠伤口愈合情况，如表 6 所示。治疗 2 天后，高剂量愈疡胶囊和阿莫西林治疗组的大鼠伤口面积明显减小，随治疗时间延长，高剂量愈疡胶囊治疗组伤口愈合面积愈合加快，在治疗的最后一天减小到 15 mm^2 左右，效果优于阳性对照组。这与皮肤组织中炎症因子测量结果一致，表面愈疡胶囊能够有效清除细菌，调节组织炎症反应，促进伤口愈合。

Table 6. The result of skin healing of bacterial infection and scald model ($x \pm s, n = 3, \text{mm}^2$)

表 6. 细菌感染烫伤模型皮肤愈合情况($x \pm s, n = 3, \text{mm}^2$)

分组	2 (天)	4 (天)	6 (天)	8 (天)
模型组	75.35 ± 6.91	66.22 ± 6.58	59.04 ± 5.47	57.43 ± 5.21
阿莫西林组	65.09 ± 6.58	55.84 ± 5.65	44.01 ± 4.87	26.13 ± 3.62
愈疡胶囊高剂量组	64.38 ± 6.72	53.97 ± 5.62	37.93 ± 4.01	15.09 ± 3.73
愈疡胶囊中剂量组	67.61 ± 6.87	61.67 ± 6.15	47.21 ± 5.23	27.81 ± 4.01
愈疡胶囊低剂量组	71.45 ± 6.99	65.31 ± 6.72	57.21 ± 5.62	50.24 ± 5.12

5. 讨论

P. aeruginosa 是革兰氏阴性杆菌中的一种, 其自身携带多种毒性因子[2], 分布范围广、感染率高[3], 是临床感染重要机会性致病菌之一, 可引发肺炎、皮肤软组织感染、败血症和烫伤感染等多种严重感染性疾病[4]。抗生素是临床上治疗细菌感染的有效方式, 极大降低了细菌感染发病率和死亡率[5]。但是抗生素的过度使用容易诱导细菌产生耐药性甚至引起超级菌出现[6]。经统计, 医院内感染患者中, 耐药菌引起的占 40%~60%, 且治疗耐药菌病人的花费高达 350 亿美元[7]。此外, 抗生素还存在生物利用度低和一定毒副作用等问题。

植物中蕴含许多生物活性化合物, 它们有超过 40 万种次生代谢产物[8], 这类抗菌剂通常具有低毒、无污染、高效且不易产生耐药性等优点[9]。愈疮胶囊在治疗骨髓炎、蜂窝组织炎、化脓性中耳炎、鼻窦炎、术后感染、窦道、瘘管和肛周脓肿等具有良好效果。之前研究表明, 愈疮胶囊具有调控大鼠体内激素分泌水平[10], 增强正常大鼠细胞免疫功能[11]等作用, 与作用单一的西药抗感染剂不同, 其对感染的疗效是强化生理效应、抑制细菌等综合作用的结果, 显示出了良好的临床疗效[12]。本论文探究了愈疮胶囊对 *P. aeruginosa* 的最佳抑菌药物浓度、膜损伤机制、烫伤感染动物模型皮肤组织菌落数、皮肤组织病理形态等体内外药效学。结果表明, 愈疮胶囊对 *P. aeruginosa* 有显著抑制作用且通过破坏细菌膜的方式杀菌。愈疮胶囊在大鼠烫伤感染模型中能够清除体内细菌、诱导感染组织的炎症相关因子下调、减缓组织炎症、促进粒状组织形成来促进大鼠伤口愈合。为临床合理应用、组方优化和后续分子水平的杀菌机理研究提供了科学数据。

基金项目

感谢四川省科技厅项目: 凉山彝族特色医药资源收集整理研究及医疗机构制研发创新平台建设(2017SZYZF0012)提供资助。

参考文献

- [1] 罗伦才, 童妍, 张兴国, 陈礴, 钟振东. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路研究愈疮胶囊抗中耳炎的作用[J]. 西北药学杂志, 2021, 36: 66-67.
- [2] Al Dawodeyah, H.Y., Obeidat, N., Abu-Qatouseh, L.F. and Shehabi, A.A. (2018) Antimicrobial Resistance and Putative Virulence Genes of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Patients with Respiratory Tract Infection. *Germs*, **8**, 31-40. <https://doi.org/10.18683/germs.2018.1130>
- [3] Ebrahimpour, M., Nikokar, I., Ghasemi, Y., Ebrahim, H.S., Araghian, A., Farahbakhsh, M. and Ghassabi, F. (2018) Antibiotic Resistance and Frequency of Class 1 Integrons among *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Obtained from Wastewaters of a Burn Center in Northern Iran. *Ann Ig*, **30**, 112-119.
- [4] Appaneal, H.J., Caffrey, A.R., Jiang, L., Dosa, D., Mermel, L.A. and LaPlante, K.L. (2018) Antibiotic Resistance Rates for *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Respiratory and Blood-Stream Isolates among the Veterans Affairs Healthcare System from 2009 to 2013. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, **90**, 311-315. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.11.022>
- [5] Rossiter, S.E., Fletcher, M.H. and Wuest, W.M. (2017) Natural Products as Platforms to Overcome Antibiotic Resistance. *Chemical Reviews*, **117**, 12415-12474. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00283>
- [6] Rather, I.A., Kim, B.C., Bajpai, V.K. and Park, Y.H. (2017) Self-Medication and Antibiotic Resistance: Crisis, Current Challenges, and Prevention. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **24**, 808-812. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.01.004>
- [7] Xiong, M.H., Bao, Y., Yang, X.Z., Zhu, Y.H. and Wang, J. (2014) Delivery of Antibiotics with Polymeric Particles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **78**, 63-76. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.02.002>
- [8] Swain T. (1977) Secondary Compounds as Protective Agents. *Annual Review Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, **28**, 479-501. <https://doi.org/10.1146/annurev.pp.28.060177.002403>
- [9] 苏学友, 李疆, 师光禄, 吴静, 温哲屹, 王有年. 核桃青皮提取物对 6 种植物病原真菌的抑菌活性研究[J]. 北京

农学院学报, 2008, 23(1): 42-44.

- [10] 罗伦才, 黄兰雅, 季小平, 李列平, 邢晋苓, 刘志康. 愈疡胶囊对乳腺增生大鼠雌激素影响的实验研究[J]. 中国药业, 2011, 20(13): 5-6.
- [11] 罗伦才, 季小平, 张仲林, 李列平, 谢锐. 愈疡胶囊对正常小鼠外周血和脾 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国药师, 2010, 13(6): 790-792.
- [12] 张正和, 朱蓓. 抗感染治疗的新思考[J]. 中国新药杂志, 1999, 8(4): 6-7.