

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.22.014

紫榆膏调控 SDF-1/CXCR4 信号通路对术后切口疼痛及炎症反应的影响

何涛¹, 王丹丹¹, 许建成¹, 胡婧楠^{1,2}✉

1. 河北省中医院, 河北省石家庄市中山路 389 号, 050011; 2. 河北省中药制剂产业技术研究院

[摘要] **目的** 探究紫榆膏调控基质细胞衍生因子 1 (SDF-1)/趋化因子 CXC 亚家族受体 4 (CXCR4) 信号通路对术后切口疼痛及炎症反应的影响及作用机制。**方法** 将 80 只 SD 大鼠随机分为对照组、模型组和紫榆膏低、中、高剂量组, 每组 16 只。除对照组外其余各组采用 Brennan 法构建术后切口疼痛模型。大鼠造模成功后紫榆膏低、中、高剂量组分别使用不同剂量紫榆膏 (10 mg/kg、20 mg/kg、50 mg/kg) 涂抹伤口, 对照组、模型组使用适量无菌生理盐水涂抹伤口, 均每天 1 次、持续 2 周。干预结束后检测各组大鼠不同时间疼痛行为学变化 (包括机械缩足反应阈值、热缩足潜伏期、累计疼痛评分), HE 染色观察大鼠皮肤组织病理学变化, TUNEL 法检测大鼠皮肤组织细胞凋亡率, ELISA 法检测大鼠血清中炎症因子 [白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)] 水平, Western Blot 法检测皮肤组织中 SDF-1、CXCR4 蛋白水平。**结果** HE 染色显示模型组大鼠皮肤组织出现炎性细胞浸润, 结构欠完整, 新生毛细血管少见; 紫榆膏低、中、高剂量组大鼠较模型组皮肤组织中损伤的新生毛细血管增加, 炎性细胞浸润减少。与对照组比较, 模型组大鼠皮肤组织细胞凋亡率及 SDF-1、CXCR4 蛋白水平升高, 血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平亦升高 ($P<0.05$)。与模型组比较, 紫榆膏各剂量组大鼠皮肤组织细胞凋亡率及 SDF-1、CXCR4 蛋白水平降低, 血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平亦降低 ($P<0.05$)。与对照组同时间比较, 模型组大鼠术后 3、5、7、15 天机械缩足反应阈值及热缩足潜伏期降低, 累计疼痛评分升高 ($P<0.05$)。与模型组同时间比较, 紫榆膏各剂量组大鼠术后 3、5、7、15 天机械缩足反应阈值及热缩足潜伏期升高, 累计疼痛评分降低 ($P<0.05$)。紫榆膏高剂量组大鼠上述各指标的改善情况优于紫榆膏中、低剂量组 ($P<0.05$)。**结论** 紫榆膏能够减轻大鼠术后切口疼痛, 抑制炎症因子分泌, 其作用机制可能与调控 SDF-1/CXCR4 信号通路相关。

[关键词] 术后切口疼痛; 紫榆膏; 基质细胞衍生因子 1; 趋化因子 CXC 亚家族受体 4; 炎症反应

术后切口疼痛 (postoperative incision pain, PIP) 是术后的早期症状之一, 患者常因痛苦而影响休息, 甚至影响身体器官的生理功能。每年全球有超过 2.3 亿人接受手术, 并且还处于持续增加的趋势^[1]。手术导致的术后切口疼痛属于伤害性疼痛, 是急性疼痛中的一种, 持续时间通常为 3~7 天, 部分患者可能持续数周^[2]。有效控制术后切口疼痛不仅可以减轻患者痛苦, 也有利于切口愈合过程、减少并发症和促进患者康复^[3-4]。研究^[3]发现, 基质细胞衍生因子 1 (SDF-1)/趋化因子 CXC

亚家族受体 4 (CXCR4) 信号通路在术后切口疼痛过程中发挥重要作用, 通过抑制 SDF-1/CXCR4 信号通路能够降低术后切口的炎症因子水平, 减轻痛觉, 促进伤口愈合。

阿片类药物、非甾体类抗炎药物是当下针对术后切口疼痛的常用药品, 其中阿片类药物对疼痛控制效果较好, 但药物具有依赖性, 且属于受管控药物, 患者可获得性较低^[5]; 非甾体抗炎药则存在明显“封顶效应”, 且会导致一系列不良反应^[6]。紫榆膏为河北省中医院院内制剂, 具有清热凉血、消肿止痛功效, 临床用于伤口愈合疗效显著^[7-8], 但其对术后切口疼痛的影响和机制尚未明确。因此,

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2024020)

✉ 通讯作者: hujingnan2011@163.com

本研究拟从 SDF-1/CXCR4 信号通路角度探讨紫榆膏对术后切口疼痛的影响及相关机制, 以期为术后切口疼痛的治疗提供依据。本研究已通过河北省中医院伦理委员会审批 (批件号: HBZY2023-YS-225-01)。

1 资料与方法

1.1 动物

雄性 SPF 级 SD 大鼠 80 只, 8~10 周龄, 体质量 200~220 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 实验动物生产许可证号: SCXK(京)2021-0011。所有大鼠的饲养环境温度为 21~25 °C, 相对湿度 (60±10) %, 12 h 光照/黑暗交替。

1.2 药物

紫榆膏药物组成: 紫草 10 g, 地榆 15 g, 忍冬藤 10 g, 白芷 20 g, 当归 30 g, 冰片 10 g。由河北省中医院药学部提供, 批准文号: 冀药制字 Z20051134, 批号: 20240116, 规格: 20 g/盒。

1.3 主要试剂与仪器

白细胞介素 1 β (IL-1 β , 货号: FXs00283)、白细胞介素 6 (IL-6, 货号: FXs00271)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α , 货号: FXs01560) ELISA 检测试剂盒, 上海分细生物科技有限公司; SDF-1 单克隆抗体 (货号: RMAB54406)、CXCR4 单克隆抗体 (货号: RMAB54113)、 β -肌动蛋白 (β -actin) 单克隆抗体 (货号: MAB48206), 武汉贝茵莱生物科技有限公司; TUNEL 染色试剂盒 (货号: CA1040), 北京索莱宝科技有限公司; HE 染色试剂盒 (货号: BP-DL001), 南京森贝伽生物科技有限公司; 动物组织蛋白裂解液 (货号: G2033), 武汉赛维尔生物科技有限公司; 戊巴比妥钠 (货号: P3761), 美国 Sigma 公司。

Azure Biosystems C150 型凝胶成像系统, 美国 Azure 公司; LabCope 220V K3 COPE 型酶标仪 LC002, 上海臻诺生物科技有限公司; 尼康 80i 正置三色荧光显微镜, 日本尼康公司; S712 型轮转式切片机, 深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司。

1.4 动物造模与分组

参考既往文献^[3], 采用 Brennan 法构建术后切口疼痛模型: 使用随机数字表法选择 64 只大鼠, 予腹腔注射 3% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉大鼠, 固定于手术台上, 解剖工具消毒后, 切割大鼠左后足。从足跟近端 0.5 cm 处向趾部作一纵行切口, 长度约 1 cm, 切开左后足的皮肤及筋膜, 用无菌

眼科镊缓慢挑起足底肌肉并作纵向切割, 止血后缝合切口。随后将大鼠转移至动物房, 大鼠麻醉药效结束后左后足无明显运动障碍, 术后 0.5 h 出现左后足不着地, 同时有不断舔咬左后足的切口现象, 提示造模成功^[4]。

将未造模的 16 只大鼠作为对照组, 将造模成功后的 64 只大鼠采用随机数字表法分为模型组和紫榆膏低、中、高剂量组, 每组 16 只。紫榆膏低、中、高剂量组大鼠分别使用不同剂量紫榆膏 10 mg/kg、20 mg/kg、50 mg/kg 涂抹伤口, 对照组、模型组大鼠使用适量无菌生理盐水涂抹伤口, 均每天干预 1 次, 持续 2 周。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 大鼠疼痛行为学检测 根据文献方法^[3], 各组大鼠于术前 1 天、术后 3 天、术后 5 天、术后 7 天、术后 15 天分别评估机械缩足反应阈值、热缩足潜伏期, 于术后 1 h、术后 3 天、术后 5 天、术后 7 天、术后 15 天评估累计疼痛评分。检测方法: 选用 8 根强度呈对数递增的 Von Frey hair 纤维丝 (分别为 0.41、0.70、1.20、2.04、3.63、5.50、8.51、15.14 g) 刺激大鼠足底的切口近端内侧位置以及对侧足底的同样位置, 按 up-down 法调整强度, 记录缩足时的力值即机械缩足反应阈值。热缩足潜伏期利用热板装置 (55 °C) 测量, 记录大鼠足底接触热板至缩足的潜伏时间, 设 15 s 为上限以防组织损伤。将 1 h 内大鼠舔足、甩足、抬足行为分别计为 0、1、2 分, 每隔 5 min 记录 1 次, 12 次记录的结果相加得到最终评分即累计疼痛评分, 用以评估疼痛程度。

1.5.2 ELISA 法检测大鼠血清炎症因子水平 各组大鼠完成疼痛行为学检测后, 通过腹腔注射 3% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 进行麻醉, 腹主动脉取血, 加入抗凝剂肝素钠, 在 4 °C、1000 r/min 条件下离心 (离心半径 10 cm) 15 min 后收集上清液。ELISA 法检测各组样品中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平, 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.5.3 HE 染色法观察大鼠皮肤组织病理学变化

各组大鼠取血后, 采用随机数字表法取 8 只颈椎脱臼处死, 收集皮肤组织 (沿切口周围取大约 1 cm×2 cm 的皮肤组织) 脱水后进行石蜡包埋, 制成 5 μ m 厚的组织切片, 在 60 °C 条件下脱蜡, 经梯度酒精复水, 根据 HE 染色试剂盒说明书进行染色, 最后经中性树脂封片后在显微镜下观察皮肤组织病理学变化。

1.5.4 TUNEL法检测大鼠皮肤组织细胞凋亡率^[9]

将制成的皮肤组织石蜡切片进行脱蜡及复水，除去组织切片多余的液体，使用蛋白酶处理皮肤组织切片 0.5 h，缓冲液洗涤后加入 TUNEL 反应溶液。0.5 h 后漂洗组织切片，使用二氨基苯基吡啶染色 15 min，再次漂洗组织切片，中性树脂封片后在显微镜下观察，并使用 ImageJ 1.8.0 软件统计细胞凋亡率。细胞凋亡率=TUNEL 阳性细胞数/总细胞数×100%。

1.5.5 Western Blot 法检测大鼠皮肤组织 SDF-1、CXCR4 蛋白水平 颈椎脱臼处死各组剩余 8 只大鼠，收集皮肤组织（沿切口周围取大约 1 cm×2 cm 的皮肤组织），研磨后通过动物组织蛋白裂解液分离皮肤组织中总蛋白。采用考马斯亮蓝试剂对总蛋白进行定量分析。蛋白质被装载到 12% 的聚丙烯酰胺凝胶上，并在 150 V 电压下运行，直到染料前端到达凝胶的底部。使用 PVDF 膜蛋白的转移，然后使用 5% 脱脂牛奶在室温下阻断 30 min。漂洗后在 4 ℃ 环境下与一抗 SDF-1、CXCR4（稀释比例均为 1：1000）反应过夜，次日与二抗（稀释比例为 1：10 000）孵育 90 min。化学发光试剂孵育 5 min，在凝胶系统中成像。以 β-actin 为内参蛋白，通过 Image Lab V6.0 软件分析目的蛋白水平。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。所有计量资料数据均符合正态分布且方差齐，以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。疼痛行为学实验数据（机械缩足反应阈值、热缩足潜伏期、累计疼痛评分）采用重复测量的方差分析，其余数据多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 Tukey 检验。以 $P <$

0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠皮肤组织细胞凋亡率比较

表 1 示，与对照组比较，模型组大鼠皮肤组织细胞凋亡率升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较，紫榆膏低、中、高剂量组大鼠皮肤组织细胞凋亡率降低 ($P < 0.05$)。与紫榆膏低剂量组比较，紫榆膏中、高剂量组大鼠皮肤组织细胞凋亡率降低 ($P < 0.05$)。与紫榆膏中剂量组比较，紫榆膏高剂量组大鼠皮肤组织细胞凋亡率降低 ($P < 0.05$)。各组大鼠皮肤组织细胞凋亡情况见图 1。

表 1 各组大鼠皮肤组织细胞凋亡率比较

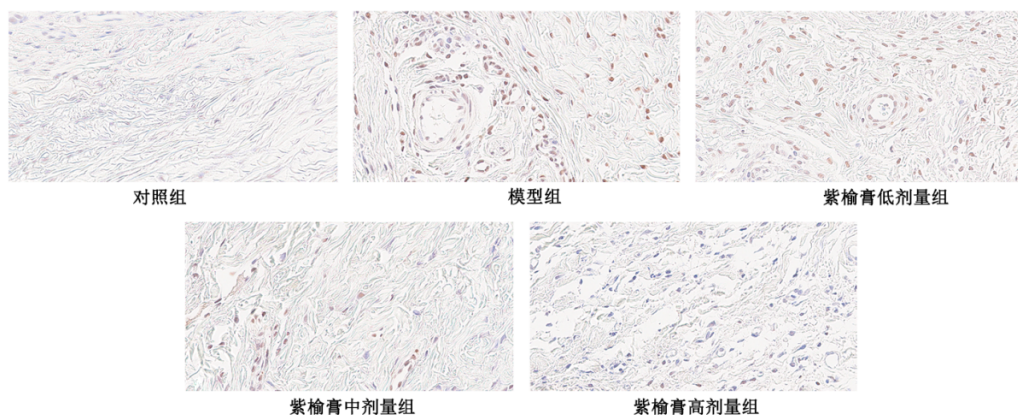
Table 1 Comparison of skin tissue apoptosis rates of rats in each group (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	凋亡率
对照组	8	3.82±0.36
模型组	8	37.53±2.89 ^{a)}
紫榆膏低剂量组	8	26.17±3.56 ^{a) b)}
紫榆膏中剂量组	8	19.73±2.78 ^{a) b) c)}
紫榆膏高剂量组	8	12.27±1.39 ^{a) b) c) d)}

注：a) 与对照组比较， $P < 0.05$ ；b) 与模型组比较， $P < 0.05$ ；c) 与紫榆膏低剂量组比较， $P < 0.05$ ；d) 与紫榆膏中剂量组比较， $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠皮肤组织病理学变化比较

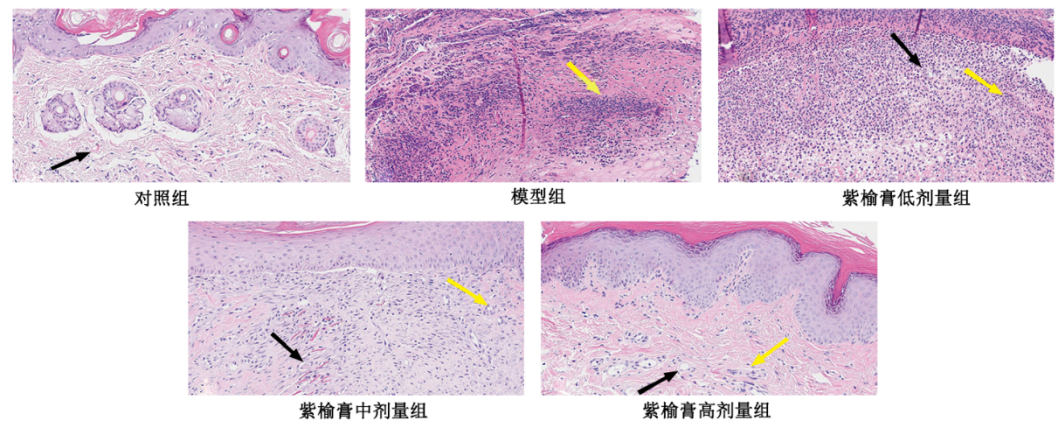
图 2 示，对照组大鼠皮肤组织未见明显损伤。模型组大鼠皮肤组织出现炎性细胞浸润，结构欠完整，新生毛细血管少见。与模型组比较，紫榆膏低、中、高剂量组大鼠皮肤组织中损伤的新生毛细血管增加，炎性细胞浸润减少，其中紫榆膏高剂量组大鼠皮肤组织的改善程度最明显。



注：棕色颗粒表示凋亡细胞。

图 1 各组大鼠皮肤组织细胞凋亡情况图 (TUNEL 染色，×400)

Figure 1 Images of skin tissue apoptosis patterns of rats in each group (Tunel staining, ×400)



注：黄色箭头为炎性细胞；黑色箭头为新生毛细血管。

图2 各组大鼠皮肤组织病理学变化图（HE染色，×200）

Figure 2 Histopathological images of skin of rats in each group (HE staining, ×200)

2.3 各组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平比较

表2示，与对照组比较，模型组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平升高（ $P<0.05$ ）。与模型组比较，紫榆膏低、中、高剂量组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平降低（ $P<0.05$ ）。与紫榆膏低剂量组比较，紫榆膏中、高剂量组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平降低（ $P<0.05$ ）。与紫榆膏中剂量组比较，紫榆膏高剂量组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平降低（ $P<0.05$ ）。

2.4 各组大鼠不同时间机械缩足反应阈值比较

各组大鼠机械缩足反应阈值的组间效应、时间效应、时间×组间的交互效应差异均有统计学意义（ $F_{\text{组间}}=519.630$ ， $F_{\text{时间}}=159.202$ ， $F_{\text{时间} \times \text{组间}}=20.976$ ，均 $P<0.01$ ）。表3示，与对照组同时间比较，模型组大鼠术后3、5、7、15天时机械缩足反应阈值降低（ $P<0.05$ ）。与模型组同时间比较，紫榆膏低、中、高剂量组大鼠术后3、5、7、15天时机械缩足反应阈值升高（ $P<0.05$ ）。与紫榆膏低剂量组同

表2 各组大鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α水平比较

Table 2 Comparison of serum IL-1β, IL-6, and TNF-α levels of rats in each group (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1β	IL-6	TNF-α
对照组	16	2.67±0.52	5.11±0.87	3.68±0.75
模型组	16	9.78±1.33 ^{a)}	12.89±1.62 ^{a)}	11.65±1.89 ^{a)}
紫榆膏低剂量组	16	6.89±1.16 ^{a) b)}	9.53±1.83 ^{a) b)}	9.56±1.32 ^{a) b)}
紫榆膏中剂量组	16	5.09±0.18 ^{a) b) c)}	7.72±0.89 ^{a) b) c)}	7.17±0.89 ^{a) b) c)}
紫榆膏高剂量组	16	3.92±0.55 ^{a) b) c) d)}	6.53±0.78 ^{a) b) c) d)}	5.36±0.29 ^{a) b) c) d)}

注：IL-1β，白细胞介素1β；IL-6，白细胞介素6；TNF-α，肿瘤坏死因子α。

a) 与对照组比较， $P<0.05$ ；b) 与模型组比较， $P<0.05$ ；c) 与紫榆膏低剂量组比较， $P<0.05$ ；d) 与紫榆膏中剂量组比较， $P<0.05$ 。

表3 各组大鼠不同时间机械缩足反应阈值比较

Table 3 Comparison of mechanical foot withdrawal threshold at different time points of rats in each group (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前1天	术后3天	术后5天	术后7天	术后15天
对照组	16	25.16±1.82	24.56±2.23	25.11±1.31	24.56±3.29	24.18±1.19
模型组	16	24.98±2.95	4.62±0.77 ^{a)e)}	6.17±0.56 ^{a)e)f)}	9.62±1.56 ^{a)e)f)g)}	13.82±1.52 ^{a)e)f)g)h)}
紫榆膏低剂量组	16	25.81±1.22	6.16±0.22 ^{a)b)e)}	8.11±1.36 ^{a)b)e)f)}	11.16±1.25 ^{a)b)e)f)g)}	16.18±1.87 ^{a)b)e)f)g)h)}
紫榆膏中剂量组	16	24.91±2.03	8.01±0.13 ^{a)b)c)e)}	10.01±2.37 ^{a)b)c)e)f)}	13.12±1.65 ^{a)b)c)e)f)g)}	19.26±2.39 ^{a)b)c)e)f)g)h)}
紫榆膏高剂量组	16	25.56±3.08	10.52±0.56 ^{a)b)c)d)e)f)}	12.12±2.38 ^{a)b)c)d)e)f)}	16.35±0.96 ^{a)b)c)d)e)f)g)}	21.22±2.93 ^{a)b)c)d)e)f)g)h)}

注：a) 与对照组同时间比较， $P<0.05$ ；b) 与模型组同时间比较， $P<0.05$ ；c) 与紫榆膏低剂量组同时间比较， $P<0.05$ ；d) 与紫榆膏中剂量组同时间比较， $P<0.05$ ；e) 与术前1天比较， $P<0.05$ ；f) 与术后3天比较， $P<0.05$ ；g) 与术后5天比较， $P<0.05$ ；h) 与术后7天比较， $P<0.05$ 。

时间比较,紫榆膏中、高剂量组大鼠术后 3、5、7、15 天时机械缩足反应阈值升高 ($P<0.05$)。与紫榆膏中剂量组同时间比较,紫榆膏高剂量组大鼠术后 3、5、7、15 天时机械缩足反应阈值升高 ($P<0.05$)。

除对照组外,其他各组大鼠在术后 3、5、7、15 天时机械缩足反应阈值逐渐升高 ($P<0.05$)。各组在不同时间点机械缩足反应阈值变化趋势存在差异 ($P<0.05$)。

2.5 各组大鼠不同时间热缩足潜伏期比较

各组大鼠热缩足潜伏期的组间效应、时间效应、时间 $\times$ 组间的交互效应差异均有统计学意义 ($F_{\text{组间}}=827.425$, $F_{\text{时间}}=861.004$, $F_{\text{时间}\times\text{组间}}=71.907$, 均 $P<0.01$)。表 4 示,与对照组同时间比较,模型组大鼠术后 3、5、7、15 天时热缩足潜伏期降低 ($P<0.05$)。与模型组同时间比较,紫榆膏低、中、高剂量组大鼠术后 3、5、7、15 天时热缩足潜伏期升高 ($P<0.05$)。与紫榆膏低剂量组同时间比较,紫榆膏中、高剂量组大鼠术后 3、5、7、15 天时热缩足潜伏期升高 ($P<0.05$)。与紫榆膏中剂量组同时间比较,紫榆膏高剂量组大鼠术后 3、5、7、15 天时热缩足潜伏期升高 ($P<0.05$)。

除对照组外,其他各组大鼠在术后 3、5、7、15 天时热缩足潜伏期逐渐升高 ($P<0.05$); 各组

在不同时间点热缩足潜伏期变化趋势存在差异 ($P<0.05$)。

2.6 各组大鼠不同时间累计疼痛评分比较

各组大鼠累计疼痛评分的组间效应、时间效应、时间 $\times$ 组间的交互效应差异均有统计学意义 ($F_{\text{组间}}=1124.481$, $F_{\text{时间}}=2373.285$, $F_{\text{时间}\times\text{组间}}=183.558$, 均 $P<0.01$)。表 5 示,与对照组同时间比较,模型组大鼠术后 3、5、7、15 天时累计疼痛评分升高 ($P<0.05$); 与模型组同时间比较,紫榆膏低、中、高剂量组大鼠术后 3、5、7、15 天时累计疼痛评分降低 ($P<0.05$)。与紫榆膏低剂量组同时间比较,紫榆膏中、高剂量组大鼠术后 3、5、7、15 天时累计疼痛评分降低 ($P<0.05$)。与紫榆膏中剂量组同时间比较,紫榆膏高剂量组大鼠术后 3、5、7、15 天时累计疼痛评分降低 ($P<0.05$)。

除对照组外,其他各组大鼠在术后 3、5、7、15 天时累计疼痛评分逐渐降低 ($P<0.05$); 各组在不同时间点累计疼痛评分变化趋势存在差异 ($P<0.05$)。

2.7 各组大鼠皮肤组织 SDF-1、CXCR4 蛋白水平比较

表 6 示,与对照组比较,模型组大鼠皮肤组织 SDF-1、CXCR4 蛋白水平升高 ($P<0.05$)。与模型组比较,紫榆膏低、中、高剂量组大鼠皮肤组织

表 4 各组大鼠不同时间热缩足潜伏期比较

Table 4 Comparison of thermal paw withdrawal latency across different time points of rats in each group (s, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术前 1 天	术后 3 天	术后 5 天	术后 7 天	术后 15 天
对照组	16	17.06 $\pm$ 0.58	16.36 $\pm$ 1.23	17.03 $\pm$ 2.07	16.86 $\pm$ 1.03	16.73 $\pm$ 2.01
模型组	16	17.78 $\pm$ 0.55	3.95 $\pm$ 0.78 ^{a)e)}	5.27 $\pm$ 0.25 ^{a)e)f)}	6.72 $\pm$ 0.97 ^{a)b)e)f)g)}	9.17 $\pm$ 1.35 ^{a)b)e)f)g)h)}
紫榆膏低剂量组	16	17.26 $\pm$ 0.12	6.78 $\pm$ 0.12 ^{a)b)e)}	8.13 $\pm$ 0.53 ^{a)b)e)f)}	9.56 $\pm$ 1.12 ^{a)b)e)f)g)}	11.68 $\pm$ 1.36 ^{a)b)e)f)g)h)}
紫榆膏中剂量组	16	18.01 $\pm$ 0.15	8.61 $\pm$ 0.19 ^{a)b)e)c)}	9.71 $\pm$ 0.13 ^{a)b)e)c)f)}	11.51 $\pm$ 0.63 ^{a)b)e)c)f)g)}	13.21 $\pm$ 0.83 ^{a)b)e)c)f)g)h)}
紫榆膏高剂量组	16	16.96 $\pm$ 0.12	10.72 $\pm$ 0.16 ^{a)b)e)d)e)}	11.39 $\pm$ 0.21 ^{a)b)e)d)e)f)}	13.62 $\pm$ 1.76 ^{a)b)e)d)e)f)g)}	15.02 $\pm$ 0.81 ^{a)b)e)d)e)f)g)h)}

注: a) 与对照组同时间比较, $P<0.05$; b) 与模型组同时间比较, $P<0.05$; c) 与紫榆膏低剂量组同时间比较, $P<0.05$; d) 与紫榆膏中剂量组同时间比较, $P<0.05$; e) 与术前 1 天比较, $P<0.05$; f) 与术后 3 天比较, $P<0.05$; g) 与术后 5 天比较, $P<0.05$; h) 与术后 7 天比较, $P<0.05$ 。

表 5 各组大鼠不同时间累计疼痛评分比较

Table 5 Comparison of cumulative pain scores at different time points of rats in each group (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术后 1 h	术后 3 天	术后 5 天	术后 7 天	术后 15 天
对照组	16	1.06 $\pm$ 0.25	1.13 $\pm$ 0.34	1.25 $\pm$ 0.45	1.19 $\pm$ 0.40	1.06 $\pm$ 0.25
模型组	16	1.13 $\pm$ 0.34	13.88 $\pm$ 1.02 ^{a)e)}	10.19 $\pm$ 1.28 ^{a)e)f)}	7.69 $\pm$ 0.70 ^{a)e)f)g)}	3.06 $\pm$ 0.25 ^{a)e)f)g)h)}
紫榆膏低剂量组	16	1.19 $\pm$ 0.40	11.25 $\pm$ 0.58 ^{a)b)e)}	9.19 $\pm$ 0.40 ^{a)b)e)f)}	5.19 $\pm$ 0.98 ^{a)b)e)f)g)}	1.81 $\pm$ 0.40 ^{a)b)e)f)g)h)}
紫榆膏中剂量组	16	1.13 $\pm$ 0.34	10.06 $\pm$ 1.00 ^{a)b)e)c)}	8.00 $\pm$ 0.89 ^{a)b)e)c)f)}	3.00 $\pm$ 0.63 ^{a)b)e)c)f)g)}	1.31 $\pm$ 0.48 ^{a)b)e)c)f)g)h)}
紫榆膏高剂量组	16	1.19 $\pm$ 0.40	8.13 $\pm$ 0.72 ^{a)b)e)d)e)}	5.94 $\pm$ 0.25 ^{a)b)e)d)e)f)}	2.13 $\pm$ 0.50 ^{a)b)e)d)e)f)g)}	1.12 $\pm$ 0.34 ^{a)b)e)d)e)f)g)h)}

注: a) 与对照组同时间比较, $P<0.05$; b) 与模型组同时间比较, $P<0.05$; c) 与紫榆膏低剂量组同时间比较, $P<0.05$; d) 与紫榆膏中剂量组同时间比较, $P<0.05$; e) 与术后 1 h 比较, $P<0.05$; f) 与术后 3 天比较, $P<0.05$; g) 与术后 5 天比较, $P<0.05$; h) 与术后 7 天比较, $P<0.05$ 。

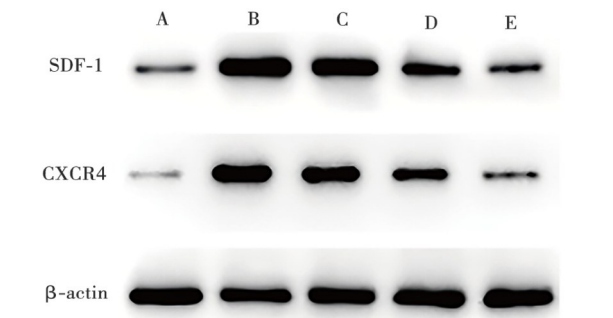
SDF-1、CXCR4 蛋白水平降低 ($P<0.05$)。与紫榆膏低剂量组比较,紫榆膏中、高剂量组大鼠皮肤组织 SDF-1、CXCR4 蛋白水平降低 ($P<0.05$)。与紫榆膏中剂量组比较,紫榆膏高剂量组大鼠皮肤组织 SDF-1、CXCR4 蛋白水平降低 ($P<0.05$)。各组大鼠皮肤组织 SDF-1 及 CXCR4 蛋白电泳图见图 3。

表 6 各组大鼠皮肤组织 SDF-1、CXCR4 蛋白水平比较
Table 6 Comparison of protein expression levels of SDF-1, CXCR4 in skin tissue of rats in each group ($/\beta$ -actin, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SDF-1	CXCR4
对照组	8	0.22±0.07	0.11±0.05
模型组	8	0.91±0.05 ^{a)}	0.93±0.03 ^{a)}
紫榆膏低剂量组	8	0.58±0.05 ^{a) b)}	0.69±0.08 ^{a) b)}
紫榆膏中剂量组	8	0.38±0.07 ^{a) b) c)}	0.33±0.06 ^{a) b) c)}
紫榆膏高剂量组	8	0.25±0.03 ^{a) b) c) d)}	0.20±0.07 ^{a) b) c) d)}

注: SDF-1, 基质细胞衍生因子 1; CXCR4, 趋化因子 CXC 亚家族受体 4。

a) 与对照组比较, $P<0.05$; b) 与模型组比较, $P<0.05$; c) 与紫榆膏低剂量组比较, $P<0.05$; d) 与紫榆膏中剂量组比较, $P<0.05$ 。



注: A, 对照组; B, 模型组; C, 紫榆膏低剂量组; D, 紫榆膏中剂量组; E, 紫榆膏高剂量组; SDF-1, 基质细胞衍生因子 1; CXCR4, 趋化因子 CXC 亚家族受体 4。

图 3 各组大鼠皮肤组织 SDF-1 及 CXCR4 蛋白电泳图
Figure 3 Electrophoretic patterns of SDF-1 and CXCR4 proteins in skin tissue of rats in each group

3 讨论

术后切口疼痛是术后的早期症状之一,有研究发现 75% 手术患者有比较明显的术后疼痛^[3]。若疼痛起初发生阶段未能得到良好控制,切口痛可能引起外周和中枢神经系统疼痛传导通路敏化^[1]。紫榆膏由紫草、地榆、忍冬藤、白芷、当归、冰片组成,具有清热凉血、化腐生肌、消肿止痛功效^[7],在治疗术后切口疼痛方面疗效较好^[8]。本研究结果显示,经紫榆膏干预后,术后切口疼痛模型大鼠的皮肤组织结构损伤得到改善,炎性细胞浸润减少,新生毛细血管增加,皮肤组织细胞凋亡率与血清炎

症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均降低,机械缩足反应阈值及热缩足潜伏期升高,累计疼痛评分降低,且高剂量紫榆膏改善效果优于低、中剂量。上述结果提示,紫榆膏能够促进术后切口组织愈合,缓解切口疼痛,并减少炎症因子分泌。

研究^[10-11]发现, SDF-1/CXCR4 信号通路中关键因子 SDF-1 是一种 8 kDa 的趋化因子,通过与 CXCR4 结合发挥作用。SDF-1 在包括皮肤和骨髓在内的多种组织中表达, SDF-1/CXCR4 信号通路参与一系列生理过程,如胚胎发育和干细胞运动^[12]。既往研究表明, SDF-1/CXCR4 信号通路在皮肤相关疾病中发挥重要作用,如抑制 SDF-1/CXCR4 信号通路能够缓解银屑病患者病情进展^[13-14];在包含银屑病、特应性皮炎、皮肤肿瘤等多种皮肤病中, SDF-1/CXCR4 信号通路的异常激活能直接靶向作用炎症细胞进而促进炎症因子的释放^[15-16]。炎症反应的强度与疼痛的程度量级有直接关系,炎症越严重,产生的疼痛往往越强烈^[17]。抑制 SDF-1/CXCR4 信号通路能有效抑制炎症因子释放,显著缓解疼痛,同时加速切口愈合进程^[3]。因此,抑制 SDF-1/CXCR4 信号通路是缓解术后切口疼痛及促进伤口愈合的潜在靶点。本研究结果显示,紫榆膏可降低术后切口模型大鼠皮肤组织中 SDF-1、CXCR4 蛋白水平和炎症因子水平,且以高剂量改善效果为佳,提示紫榆膏对术后切口疼痛的缓解作用与抑制 SDF-1/CXCR4 信号通路相关。

综上,紫榆膏能够改善术后切口疼痛,减轻炎症因子水平,促进切口愈合,其作用机制可能与抑制 SDF-1/CXCR4 信号通路有关。本研究虽然发现 SDF-1、CXCR4 蛋白在术后切口疼痛、炎症反应等过程中发挥关键作用,但 SDF-1、CXCR4 具体通过调节哪些信号因子进而影响术后切口痊愈尚未明确,今后研究可继续探索紫榆膏通过调节 SDF-1/CXCR4 信号通路影响术后切口愈合的具体作用机制。

参考文献

[1]杨宇.微波伤口康复仪护理对剖宫产产妇术后切口疼痛的影响[J]. 医疗装备,2022,35(6):169-171.
[2]金玉燕,邵逸,童贻捷,等.地塞米松复合罗哌卡因切口浸润对复杂性肛瘘术后疼痛及切口愈合的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2023,48(7):936-940.
[3]孔存龙.趋化因子 SDF-1/CXCR4 信号通路参与大鼠切口痛[D]. 郑州:郑州大学,2014.
[4]江磊,贾子普,罗芳.预先切口浸润氟比洛芬酯对切口

- 痛大鼠术后疼痛及炎症细胞因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(14): 3566-3570.
- [5] 张广朝, 许敏, 杨静, 等. Nuss 手术后镇痛的研究进展[J]. 中国微创外科杂志(中英文), 2024, 24(7): 504-510.
- [6] 朱雁铃, 麦勇健, 叶慧菁, 等. 非甾体类抗炎药联合泪阜入路球周阻滞用于甲状腺相关性眼病眼眶减压术后镇痛效果和安全性评价[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(21): 1579-1583.
- [7] 刘晓仪, 陈爱霞, 陈善虎, 等. 紫榆膏联合锡类散直肠给药治疗热毒炽盛证溃疡性直肠炎的临床疗效观察[J]. 天津中医药, 2023, 40(6): 703-708.
- [8] 唐翠, 王霞, 刘志青, 等. 紫榆膏外敷联合中药汤剂会阴冲洗对会阴侧切术后产妇切口疼痛、感染及愈合效果的影响[J]. 中国药业, 2023, 32(9): 94-97.
- [9] 姜雯雯, 刘欢, 陈晓燕, 等. 京尼平苷通过 PI3K/Akt 通路促进糖尿病大鼠皮肤溃疡创面愈合[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(12): 14-20.
- [10] 徐琼芳, 钟斐, 李子帅. 淫羊藿苷调节 SDF-1/CXCR4 信号通路对多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞凋亡的影响[J]. 天津医药, 2024, 52(7): 727-732.
- [11] 韩惠晶, 乔娟. 舒芬太尼调节 SDF-1/CXCR4 信号通路对急性脑梗死大鼠的神经保护作用研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2024, 32(5): 307-312.
- [12] 陈萌萌, 邢春花. 白藜芦醇调控 SDF-1/CXCR4 通路对颞下颌关节骨关节炎模型大鼠软骨细胞凋亡的影响[J]. 天津中医药, 2023, 40(12): 1615-1620.
- [13] OU S, WU X, YANG Y, et al. Tibial cortex transverse transport potentiates diabetic wound healing via activation of SDF-1/CXCR4 signaling [J]. PeerJ, 2023, 11: e15894. doi: 10.7717/peerj.15894.
- [14] ZGRAGGEN S, HUGGENBERGER R, KERL K, et al. An important role of the SDF-1/CXCR4 axis in chronic skin inflammation [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93665.
- [15] LIU H, LIU H, DENG X, et al. CXCR4 antagonist delivery on decellularized skin scaffold facilitates impaired wound healing in diabetic mice by increasing expression of SDF-1 and enhancing migration of CXCR4-positive cells [J]. Wound Repair Regen, 2017, 25(4): 652-664.
- [16] 蔡夏叶, 徐恩国, 唐梦丹, 等. 复方甘草酸苷调控 SDF-1/CXCR-4 轴治疗特应性皮炎小鼠的作用机制[J]. 中国药师, 2020, 23(4): 638-642.
- [17] CHEN H, LI G, LIU Y, et al. Pleiotropic roles of CXCR4 in wound repair and regeneration [J]. Front Immunol, 2021, 12: 668758. doi: 10.3389/fimmu.2021.668758.

Effect of *Ziyu Ointment* (紫榆膏) on Postoperative Incisional Pain and Inflammatory Response by Regulating SDF-1/CXCR4 Pathway

HE Tao¹, WANG Dandan¹, XU Jiancheng¹, HU Jingnan^{1,2}

1. Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, 050011; 2. Hebei Industrial Technology Institute for Traditional Chinese Medicine Preparation

ABSTRACT Objective To investigate the effect and mechanism of *Ziyu Ointment* (紫榆膏) on postoperative incisional pain and inflammatory response by regulating stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)/C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) pathway. **Methods** Eighty Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into control group, model group, and low-, medium-, and high-dose *Ziyu Ointment* groups, with 16 rats in each group. Except for the control group, the postoperative incisional pain model was established using the Brennan method. After successful modeling, the low-, medium-, and high-dose *Ziyu Ointment* groups were treated with *Ziyu Ointment* at different doses (10 mg/kg, 20 mg/kg, and 50 mg/kg) applied to the wound, while the control group and model group were treated with an appropriate amount of sterile normal saline applied to the wound, once a day for 2 consecutive weeks. After the intervention, changes in pain behavior of rats in each group at different time points were measured, including the mechanical paw withdrawal threshold (MPWT), thermal paw withdrawal latency (TPWL), and cumulative pain score. Hematoxylin-Eosin (HE) staining was used to observe the histopathological changes of rat skin tissue. TUNEL assay was employed to detect the apoptotic rate of skin tissue cells. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) was used to determine the levels of inflammatory factors including interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in rat serum. The expression of SDF-1/CXCR4 signaling pathway proteins was analyzed by Western Blot and immunohistochemical staining. **Results** HE staining showed that the skin tissue of rats in the model group had inflammatory cell infiltration, incomplete structure, and rare newly formed capillaries. Compared with the model group, the low-, medium-, and high-dose *Ziyu Ointment* groups had increased damaged newly formed

capillaries and reduced inflammatory cell infiltration in the skin tissue. Compared with the control group, the apoptotic rate of skin tissue cells, the protein levels of SDF-1 and CXCR4, and the serum levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the model group significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the apoptotic rate of skin tissue cells, the protein levels of SDF-1 and CXCR4, and the serum levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in all *Ziyu Ointment* groups significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group at the same time points, the MPWT and TPWL of the model group significantly decreased, and the cumulative pain score significantly increased on the 3rd, 5th, 7th, and 15th day after operation ($P < 0.05$). Compared with the model group at the same time points, the MPWT and TPWL of all *Ziyu Ointment* groups significantly increased, and the cumulative pain score significantly decreased on the 3rd, 5th, 7th, and 15th day after operation ($P < 0.05$). The improvement of the above indicators in the high-dose *Ziyu Ointment* group was superer to that in the medium- and low-dose *Ziyu Ointment* groups ($P < 0.05$).

Conclusion *Ziyu Ointment* can reduce postoperative incisional pain and inhibit the secretion of inflammatory factors in rats. This effect may closely relate to the regulation of SDF-1/CXCR4 signaling pathway.

Keywords postoperative incision pain; *Ziyu Ointment* (紫榆膏); stromal cell-derived factor-1; C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4); inflammatory response

(收稿日期: 2025-07-04; 修回日期: 2025-09-29)

[编辑: 柴倩云]

读者·作者·编者

《中医杂志》论文中关于伦理审查与利益冲突的规定

1 伦理审查

依据中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 2023 年公布的《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》，报告涉及人的生物医学研究时，需说明所采用的试验程序是否经过国家的或所在机构设立的伦理审查委员会的评估与批准，并注明批准文号。涉及人的生物医学研究包括以下活动：1) 采用现代物理学、化学、生物学、中医药学和心理学等方法对人的生理、心理行为、病理现象、疾病病因和发病机制，以及疾病的预防、诊断、治疗和康复进行研究的活动；2) 医学新技术或者医疗新产品在人体上进行试验研究的活动；3) 采用流行病学、社会学、心理学等方法收集、记录、使用、报告或者储存有关人的样本、医疗记录、行为等科学研究资料的活动。

如果所在机构没有正式的伦理委员会，作者需说明研究是否符合世界卫生组织《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》和世界医学协会最新修订的《赫尔辛基宣言》的相关规定。临床研究报告应说明受试者保护情况。在没有获得知情同意的情况下，可辨认身份的信息，包括患者姓名和其首字母缩写，或住院号，都不应在书面描述、照片或遗传谱系中公开，以保护患者的隐私权。研究对象为实验动物时，应说明是否经过相关伦理委员会审查，并注明批准文号，或说明是否遵循了国家或机构的有关实验动物管理和使用的规定。

2 利益冲突

作者投稿时需告知与该研究有关的潜在利益冲突，说明可能导致其研究结果和论文撰写产生偏倚的经济关系和私人关系，并对所提供的利益冲突公开声明的真实性负责。同行审稿专家应向编辑部公开任何可能使其对稿件评价产生偏倚的利益冲突，必要时应主动回避对稿件的审阅。

(本刊编辑部)