华西药学杂志
W C J·P S 2017,32(4):442~446

综　述

朱砂外用制剂促进创面愈合的研究进展

谭巧珠[1,2,3],刘志滔[1,2,3],李　岑[1,2],杜玉枝[1,2],魏立新[1,2*]
(1. 中国科学院西北高原生物研究所 青海省藏药药理学和安全性评价研究重点实验室,青海 西宁 810008;2. 中国科学院西北高原生物研究所 藏药研究重点实验室,青海 西宁 810008;3. 中国科学院大学,北京 100049)

提要: 朱砂外用制剂是用于治疗创面和促进创面愈合的复方制剂,临床上用于治疗肛瘘术后创面、糖尿病足、慢性皮肤溃疡等难愈性皮肤创面,也用于治疗瘘管、窦道等难治性疾病。现结合朱砂外用制剂促进创面愈合的研究文献,从朱砂外用制剂的临床应用、药理、毒理等方面进行了综述,旨在为朱砂外用制剂药理毒理机制的揭示及临床安全用药提供参考。

关键词: 朱砂;外用制剂;创面愈合;难愈性皮肤创面;生肌;研究进展;临床应用
中图分类号: R96　　文献标志码: B　　文章编号: 1006-0103(2017)04-0442-05
DOI: 10.13375/j.cnki.wcjps.2017.04.033

朱砂(Cinnabar)是一种传统的天然矿物药,可内服亦可外用。朱砂外用具有敛疮、生肌等作用,主要用于治疗疮疡和肿毒[1],多与药物配伍使用。其外用制剂在临床上应用广泛、历史悠久,主要用于治疗一些难愈性的皮肤创面,如白降丹、一效膏、九华膏和朱红膏等,在治疗窦道、瘘管和促进肛瘘术后、糖尿病足、慢性皮肤溃疡等难愈性创面方面具良好的疗效[2-4]。常用的朱砂外用制剂及组方见表1。

表1　常用的治疗难愈性创面的朱砂外用制剂

制剂名称	组方
朱红膏	朱砂、红粉、凡士林
一效膏	朱砂、冰片、炉甘石、滑石粉
大青散	朱砂、生石膏、硼砂、冰片
九华膏	朱砂、滑石、冰片、川贝母
皮粘散	朱砂、炉甘石、琥珀、黄连等
白降丹	朱砂、雄黄、水银、硼砂等
紫朱软膏	朱砂、紫草、龙血竭等
七星丹	朱砂、硼砂、轻粉等
嘎木朱尔	朱砂、寒水石、冰片等
赛霉胺散	朱砂、冰片、石膏
生肌1号散	朱砂、炉甘石、冰片等
王氏生肌丹	朱砂、炉甘石、滑石等
复方朱砂散Ⅲ号	朱砂、冰片、樟脑等

1　临床研究进展

1.1　治疗肛瘘术后创面

肛门周围间隙感染、损伤、异物等病理因素形成的与肛门周围皮肤相同的一种异常通道,称为肛管直肠瘘,简称为肛瘘[5]。手术是治愈该病的有效方法,但术后创面难以愈合,给患者带来极大的痛苦。朱砂外用制剂如九华膏、生肌1号散、皮粘散和蒙药嘎木朱尔均能促进肛瘘术后的创面愈合,缩短创面的愈合时间,减轻患者的疼痛。采用九华膏对43例肛瘘术后患者进行伤口换药,并与38例采用凡士林纱条外敷换药的患者进行对照,观察创面的面积,发现九华膏组在术后第7天、第14天的创面面积减小,与凡士林组比较有显著性差异[2]。将120例肛瘘患者分为两组,治疗组用九华膏外敷肛瘘术后创面,对照组用凡士林外敷换药[6]。治疗组显效45例、有效12例、无效3例、有效率为95%,对照组显效42例、有效10例、无效8例、有效率为86.7%,表明九华膏能有效促进创面愈合。用凡士林纱条蘸生肌1号散填塞25例肛瘘术后患者的创口,对照组用凡士林纱条填塞创口,连续换药35 d。治疗组在减轻创面疼痛、缩短创面愈合时间、抑制创面细菌生长,提高红活创面比例、创面中巨噬细胞比例、成纤维细胞数和新生毛细血管数等方面显著优于对照组,具统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$),说明生肌1号散能促进肛瘘术后创面愈合[7]。将符合观察条件的患者分成治疗组和对照组,肛瘘术后6周,治疗组35例患者采用将0.1 g皮粘散均匀铺于生理盐水纱条上填塞入切口内的换药方法,对照组31例患者采用单纯生理盐水纱条换药。结果发现:治疗组的伤口愈合有效率为94.29%,对照组的为70.97%,说明皮粘散能促进肛瘘术后的创面愈合[8]。蒙药嘎木朱尔与0.1%利凡诺尔液纱条的治疗效果相比,前者能显著促进肛门术后患者创面的肉芽生长、减轻水肿渗液,促进创面的愈合和缩短愈合的时间[9]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(批准号:81374063);青海省重点实验室专项(编号:2017-ZJ-Y08)
作者简介:谭巧珠(1994—),女,湖南常德,正攻读中药学专业的硕士学位。Email:tanqiaozhu228@163.com
* 通信作者,Email:lxwei@nwipb.cas.cn

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

1.2　治疗糖尿病足

糖尿病足是由于糖尿病患者合并神经病变及各种不同程度末梢血管病变而导致的下肢感染、溃疡形成或深部组织的破坏。糖尿病足是糖尿病患者的慢性并发症之一，严重者可导致患者致残、致死，且一直是难治愈的疾病。用一效膏观察治疗 100 例糖尿病足患者，取得了较好的疗效[3]。文献采用一效膏治疗 60 例糖尿病足患者，治愈 39 例，总有效率 93%，治愈率 65%[10]。将 80 例糖尿病肢端坏疽患者分成一效膏外用组和无菌换药组，连续用药 8 周，发现一效膏外用组的治愈率 35%，总有效率 92.5%[11]，无菌换药组的治愈率 10%，总有效率 62.5%，两组的差异具有统计学意义（$P<0.05$），表明一效膏能有效促进创面愈合。

1.3　治疗皮肤溃疡

用大青散外敷治疗 136 例小面积皮肤溃疡患者，取得了良好的效果，总有效率达 100%[12]。用大青散包扎治疗 89 例臁疮患者，同时设立 18 例对照组臁疮患者（外敷凡士林），治疗 3 周后，大青散组患者的痊愈及显效率显著高于对照组[13]。用七星丹治疗 40 例皮肤慢性溃疡患者，对照组 40 例患者采用经清创和外喷金因肽治疗[14]，治疗组治愈 3 例、有效 33 例、无效 4 例，有效率为 90%，对照组治愈 1 例、有效 26 例、无效 13 例，有效率为 67.5%，两组的差异具有统计学意义（$P<0.05$）。采用赛霉胺散粉剂换药治疗 64 例体表皮肤溃疡患者，对照组 56 例用庆大霉素注射液按常规伤口换药[15]，对照组的总有效率为 75%、治愈率为 50%，赛霉胺散粉剂组的总有效率为 100%、治愈率为 75%，显著高于对照组（$P<0.05$）。将 43 例慢性溃疡患者随机分为治疗组、对照组和同种基质空白对照组[16]，治疗组 19 例患者外用朱红膏于创面换药；对照组 15 例外用龙珠膏换药，空白对照组 9 例外用白凡士林纱条换药。治疗组的有效率为 84.2%，对照组的有效率为 73.3%，空白对照组的为 22.2%，治疗组与空白对照组比较有显著性差异（$P<0.01$）；且研究发现：朱红膏可能通过改善创面微循环、促进角朊细胞和内皮细胞迁移及抑菌来发挥促进愈合的作用。采用九华膏治疗皮肤大面积坏死且化脓感染的病例，治疗后创面愈合良好，无疤痕挛缩[17]。皮粘散、王氏生肌丹、紫朱软膏对治疗慢性皮肤溃疡也有较好的疗效[18-20]。

1.4　治疗瘘管、窦道

瘘管是连接空腔脏器与体表，或空腔脏器之间的病理性管道，通常有 2 个以上开口，瘘管较难治愈[21]。文献中用酒精消毒耳瘘管开口及其周围皮肤后，将白芨条插入瘘管内，再外敷一效膏，治疗 21 例先天性耳瘘管患者，取得了良好的疗效[2]。用一效膏和刮法结合治疗 106 例耳前瘘管感染患者，治愈率为 39.62%，总有效率为 95.28%[22]。窦道是指由组织坏死后形成的只开口于皮肤黏膜表面的深在性盲管。传统的窦道治疗方法采用窦道搔刮、换药、切除、带蒂肌皮瓣转移术等治疗，其治疗周期长，效果不佳，且给患者带来极大的痛苦[23]。文献中采用白降丹药条治疗 28 例窦道患者，全部治愈，对其中 19 例患者追踪观察两年，有 2 例复发，再用此法治疗后痊愈，减轻了患者的痛苦[5]。使用复方朱砂散Ⅲ号治疗慢性结核性窦道、肛瘘、慢性炎性窦道均取得了一定的治疗效果[24]。

2　药理研究进展

2.1　抑制细菌生长

采用杯碟法检测朱砂和石膏对不同菌种的抑制效果，倍比稀释法测定样品对各菌的最小抑菌浓度（MIC），发现朱砂对体外伤口感染常见的菌种有抑制作用，尤其对肺炎克雷伯氏菌和铜绿假单胞菌，而石膏对多数受试菌种无抑制作用[25]。文献中采用纸片扩散法研究蒙药嘎木朱尔的体外抑菌作用，发现嘎木朱尔对金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、绿脓杆菌、炭疽杆菌、变性杆菌、甲型链球菌、乙型链球菌等有明显的抑制作用[26]。

2.2　减轻炎症反应

伤口愈合修复过程分为炎症反应、增生和重塑 3 个阶段，其中，炎症反应阶段是伤口愈合的一个至关重要的时期。但是过度的炎症反应能延迟伤口愈合且促进疤痕增生。炎症反应是由嗜中性粒细胞启动的，这些细胞可释放多种细胞因子和趋化因子，如诱导或感染部位早期炎症反应的主要促炎症细胞因子白细胞介素 -1β（IL-1β）[27]。文献中建立了 Wistar 大鼠创伤缺损模型，应用酶联免疫吸附法检测大鼠伤口的 IL-1β，发现嘎木朱尔在创伤炎症期能明显抑制创伤组织中炎症因子 IL-1β，且低于云南白药组[28]。朱红膏能通过降低脂多糖诱导的人单核细胞系表达 IL-1β、白细胞介素 -8（IL-8）和人单核细胞趋化蛋白 -1（MCP-1），抑制过度的炎性反应，从而促进慢性创面的愈合[29]。

2.3　促进生长因子分泌

生长因子是具有刺激细胞生长的细胞因子，各类生长因子在促进皮肤创面愈合中扮演了重要的角色。生长因子可通过细胞间信号传递机制而影响细胞活动，并控制着细胞分化增殖和相关生理功能。生长因子主要有血管内皮生长因子（VEGF）、碱性

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

成纤维细胞生长因子(bFGF)、表皮生长因子(EGF),均与创面愈合有关[30]。皮粘散可明显减少慢性皮肤溃疡大鼠的溃疡面积,同时上调创面组织中EGF和bFGF的表达;组织病理学结果表明:皮粘散可促进肉芽组织、纤维胶原及新生血管的生长,加速溃疡创面的愈合[31]。文献中采用Western蛋白质印迹法检测了创面愈合过程中表皮生长因子受体(EGFR)的基因表达情况,发现一效膏外用组患者创面中EGFR蛋白的表达水平明显高于用药前及无菌换药组($P<0.05$)[11]。利用免疫组化法检测小鼠的血小板-内细胞黏附分子(CD31)、VEGF和缺氧诱导因子(HIF-1)来研究一效膏促进糖尿病皮肤溃疡愈合的机制,一效膏组小鼠CD31、VEGF和HIF-1的表达量显著高于对照组[32]。一效膏能促进小鼠皮肤创面的愈合,可能与提高创面中EGFR、VEGF和高度糖基化的i型跨膜糖蛋白(CD_{34})的表达水平有关[33]。

2.4 提高I型胶原基因和纤维结合蛋白的表达

I型胶原蛋白和纤维结合蛋白均是参与创面愈合的重要蛋白,两者含量的提高有利于促进伤口愈合。文献中采用腹部一次性快速注射链脲佐菌素联合外科手术法建立糖尿病皮肤溃疡创面模型,设置一效膏组、康复新液组、糖尿病皮肤溃疡模型组和正常创面组,观察各组的创面愈合情况[34]。造模后,前4周一效膏组和康复新液组的创面愈合情况较模型组好。HE染色与免疫组化法检测发现:一效膏组和康复新液组的I型胶原基因表达与纤维结合蛋白的变化无显著性差异,但一效膏组与模型组、正常创面组之间有显著性差异($P<0.01$),表明一效膏能促进糖尿病皮肤溃疡创面的修复,缩短愈合时间。一效膏可能是通过上调组织内I型胶原基因的表达水平和提高组织内纤维结合蛋白的含量,来促进创面愈合的。

2.5 双相调节基质金属蛋白酶(MMP)

MMP是一类在创面愈合的过程中发挥重要作用的中性蛋白酶。文献中收集了阳证疮疡创面的渗液,探讨朱红膏对MMP的活性及成纤维细胞分泌的影响[35]。朱红膏在高浓度条件下对创面渗液的MMP-2、MMP-9有抑制效应,且抑制效应与朱红膏的含量呈依赖性增加,并直接抑制体外激活的MMP-1、MMP-2活性;但在低浓度条件下却促进正常成纤维细胞MMP-1、MMP-2蛋白的表达及体外酶的活性,且抑制MMP-9的表达,说明朱红膏对MMP有双相性调节。在临床应用中,朱红膏中的汞达到了饱和浓度且与皮肤直接接触,因此,对创面的MMP-1、MMP-2、MMP-9有抑制效应。

3 毒理研究进展

3.1 急性毒性、长期毒性及皮肤刺激性试验

蒙药嘎木朱尔涂膜剂对家兔无急性毒性作用,在长期毒性实验中发现:0.172 $g\cdot mL^{-1}$嘎木朱尔涂膜剂组的家兔在试验3 d后的食量减少,0.086 $g\cdot mL^{-1}$剂量组的个别家兔在试验15 d后出现皮肤皱缩的现象,但此现象在试验第22天时自行消失;给药4周后,各给药组家兔的体重、脏器系数、血象及血液生化指标与空白对照组比较无显著性差异($P>0.05$)[36]。文献中对嘎木朱尔涂膜剂进行了动物、人刺激性实验,给药部位未见红肿、红斑等异常的反应,且与空白对照组比较无显著性差异($P>0.05$)[37]。用朱红膏进行大鼠急性毒性实验和豚鼠皮肤刺激性实验,急性毒性试验中未见大鼠出现急性毒性反应,且给药组的体质量与对照组比较无显著性差异[38]。采用同体左右侧自身对照法进行单次和多次给药的皮肤刺激性实验,未出现豚鼠给药处皮肤出现红斑、水肿等情况。将2 $g\cdot kg^{-1}$朱红膏一次性涂抹于家兔皮肤上,观察14 d,在观察期间未出现家兔死亡,也未见任何全身及局部的不良反应,其饮食、行为活动、大小便、体重均无明显变化,提示家兔对一次性涂抹朱红膏的最大耐受量大于2 $g\cdot kg^{-1}$[39]。对朱红膏的长期毒性试验发现:完整及破损皮肤高、中剂量组(30.8、15.4 $mg\cdot kg^{-1}$)的家兔均发生嗜酸性皮炎且肾脏发生近曲小管浊肿,高剂量的组血及各脏器中汞的含量与其他对照组的相比显著升高。恢复期结束后,各组家兔的脏器中汞的含量显著下降,其他各组的皮炎均恢复较好,但高剂量组(30.8 $mg\cdot kg^{-1}$)家兔仍能见近曲小管上皮浊肿;低剂量组(3.0 $mg\cdot kg^{-1}$)未见明显的全身及局部不良反应,生化指标及病理学检查也无异常,说明3.0 $mg\cdot kg^{-1}$(10倍人临床拟用剂量)是安全剂量[39]。文献中报道皮粘散给药组大鼠的体重在给药前、给药后第7、14天内与空白对照组相比无显著性差异($P>0.05$),未表现出急性毒性反应;经单次和多次给药后,无1例受试大鼠出现刺激性反应,且皮粘散未造成豚鼠脱毛区域的皮肤产生致敏反应,未见红斑和水肿等过敏反应[40]。朱砂外用制剂对动物皮肤无刺激性,且在试验浓度内,无明显急性毒性。虽然在朱红膏的长期毒性试验中,恢复期结束后高剂量组的家兔仍能见近曲小管浊肿,但在较低剂量条件下停药30 d后肾脏的病理改变能得到恢复,说明一定时间内低剂量使用朱砂外用制剂是安全的。

3.2 朱砂外用制剂对肾脏的影响

急慢性汞中毒主要损害神经系统,并累及心脏、

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

肝脏、肾脏。而肾脏是最容易受到汞影响的器官[41]。用 0.8 mg 白降丹组的小鼠，在光镜和电子显微镜下观察其肾脏切片，可看到肾小管有汞沉积和明显的病理损害，且小鼠肾脏中丙二醛（MDA）的含量明显增加[42]。0.2、0.4 mg 白降丹组小鼠的肾脏病理损害不明显，未见肾小管有汞沉积现象及丙二醛含量的增加，提示白降丹对小鼠肾脏的毒性可能与引起肾脏脂质过氧化作用增加有关。研究发现：家兔在连续使用嘎木朱尔涂膜剂两周时，各组的血象、肝功、肾功与对照组比较均无显著性差异，使用 4 周后高剂量组（1.8 $g \cdot kg^{-1}$）的丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶和血红氮素升高，且总蛋白减少，这些指标的改变说明肝实质可能出现脂肪变性，同时肾功能的指标——尿素氮和肌酐也升高，说明肾受到了实质性损害[43]。研究发现：朱红膏的毒性靶器官是肾脏，主要损伤肾小管；对破损皮肤模型大鼠长期使用大剂量朱红膏会造成汞蓄积，可使肾脏损伤，且存在量毒关系[44-45]。文献中测定了皮肤溃疡模型大鼠肾组织中 MDA、钠钾泵（$Na^+ - K^+ - ATP$）酶的活力，并采用酶联免疫分析法测定了金属硫蛋白（MT）的含量[46]。结果发现：与溃疡模型组比较，1.2186 $g \cdot kg^{-1}$ 朱红膏组大鼠的肾组织中 MDA 的含量显著升高（$P < 0.05$），且 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶的活性明显下降，而基质组与 304.64、152.32、76.16 $mg \cdot kg^{-1}$ 朱红膏组大鼠的肾组织中 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶的活力均呈不同程度的升高。朱红膏各剂量组 MT 的含量较模型组均显著升高（$P < 0.01$），其余各组间比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），提示汞经皮肤吸收进入机体后作用于肾脏，可引起脂质过氧化，从而影响能量代谢，诱导 MT 产生。进一步研究还发现：安全剂量的朱红膏（0.076 $g \cdot kg^{-1}$）作用于溃疡大鼠，并未对其整体抗氧化能力造成较大影响，仅提高部分抗氧化物质的水平；但随给药剂量的增加，可引起数种抗氧化物质增加，氧化代谢产物逐渐增多，从而影响肾小管。当朱红膏的剂量增加到一定程度时，对某些抗氧化物质的活性出现明显的抑制作用，提示一定剂量的无机汞可调动机体的防御系统，提高抗氧化能力，增加机体对汞的清除能力[47]。给予不同剂量朱红膏后，测定大鼠尿液中视黄醇结合蛋白（RBP）的含量，结果表明：给药 14 d（朱红膏剂量大于 152.32 $mg \cdot kg^{-1}$）时，受试大鼠出现早期的肾小管功能异常，且反复过量使用朱红膏有抑制大鼠体质量增长的趋势[48]。说明过量使用朱红膏引起的肾损害不仅是氧化损伤造成的，可能还与其他因素有关。在监测朱红膏导致的肾脏损伤时，发现 RBP 比尿 - *N* - 乙酰 - β - 氨基葡萄糖苷酶敏感。提示可将 RBP 作为朱红膏毒性靶器官肾脏的早期敏感指标，用于监测用药的安全性。朱砂的主要成分是 HgS，外用时汞能透皮吸收，毒性靶器官是肾脏，主要作用于肾小管。但研究发现：在安全剂量下使用朱红膏，能调动机体的防御系统，提高机体的抗氧化能力，诱导 MT 产生，增加机体对汞的清除能力，且能通过监测肾脏早期敏感指标来降低外用制剂对肾脏的毒性作用。说明在一定时间内低剂量应用朱砂外用制剂促进创面愈合是安全有效的。

4　总结

综上，临床实践证明了朱砂外用制剂治疗难愈性皮肤创面的有效性。朱砂外用制剂通过抑制创面细菌生长、减轻创面炎症反应、促进生长因子分泌等作用，从而促进皮肤创面愈合、缩短愈合时间和减缓患者痛苦。动物试验中发现：朱砂外用制剂无明显的急性毒性反应，且对皮肤无刺激性，但长期或高剂量外敷朱砂制剂能造成肾脏的病理性损伤。因此，在临床使用中应注意控制剂量和治疗时间。近年的研究工作虽然在朱砂外用制剂的药理、毒理、早期毒性监测等方面取得了一定进展，但大多数研究仅针对朱砂外用制剂的整体药效和毒性，有关皮肤创面愈合涉及的细胞和分子较多，仅仅监测某种细胞或分子不能科学合理地解释其作用机制。因此，需要对朱砂和朱砂外用制剂的药理和毒理分子机制进行深入的研究。文中用现代科学数据解释朱砂和朱砂外用制剂的药理、毒理作用机制，可为其在临床上合理安全使用提供科学依据。

参考文献：

[1] 郭琳. 朱砂外用治疗糖尿病足安全性分析[J]. 辽宁中医药大学学报，2010，12(6)：250－251.

[2] 叶笑妮，李玉英，胡丰良，等. 九华膏促进肛瘘术后创面愈合的疗效观察[J]. 河北中医，2010，32(6)：839－840.

[3] 吴春芳. 一效膏(散)治疗糖尿病足 100 例分析[J]. 中医药学刊，2004，22(2)：364.

[4] 田素琴，徐平芝，于清涛. 白芨条、一效膏治疗先天性耳瘘管感染[J]. 辽宁中医杂志，1984，5：36.

[5] 何永恒，凌光烈. 中医肛肠科学[M]. 北京：清华大学出版社，2012：157.

[6] 姚国军，王友冬. 九华膏促进肛瘘术后创面愈合的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗，2013，24(5)：1007－1008.

[7] 王建民，李明，唐昆，等. 生肌散 1 号促进肛瘘术后创面愈合的临床研究[J]. 安徽中医药大学学报，2014，33(3)：46－48.

[8] 王洁，杨顺，何涛宏，等. 皮粘散治疗肛瘘术后切口缓慢愈合的临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药，2015，1：21－22.

[9] 尹剑，海燕，尔德尼，等. 蒙药嘎木朱尔促进肛门术后创面愈合的临床观察[J]. 中国民族医药杂志，2009，5：3－4.

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[10] 宋歌今. 一效膏外用治疗糖尿病足60例[J]. 实用中医内科杂志,2003,17(3):209.
[11] 李大勇,吕延伟,谭鸿雁. 一效膏对糖尿病肢端坏疽创面愈合的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,2005,11(5):379-381.
[12] 赵东瑞,林蓉. 大青散治疗小面积皮肤溃疡136例[J]. 实用中医药杂志,2003,18(8):433.
[13] 赵东瑞. 大青散治疗臁疮89例疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报,2007,31(5):575-576.
[14] 郝平生,严晓萍,史兰辉,等. 七星丹外掺治疗皮肤慢性溃疡40例[J]. 四川中医,2010,28(2):102-103.
[15] 侯海清. 赛霉胺散外用治疗皮肤溃疡的疗效观察和护理[J]. 中国当代医药,2012,19(18):119-120.
[16] 吕培文,张苍,宋孝瑜,等. 朱红膏治疗慢性溃疡的临床研究[J]. 中国中西医结合外科杂志,2003,9(5):17-19.
[17] 周波,张禄初. 九华膏治疗肌肤大面积坏死化脓感染[J]. 湖南中医杂志,1988,4:43-44.
[18] 陈明岭,谢德娟,周继福. 皮粘散治疗慢性皮肤溃疡73例临床观察[J]. 时珍国医国药,2009,20(3):728-729.
[19] 王兴烈,宋立新. 王氏生肌丹治疗慢性皮肤溃疡[J]. 陕西中医,1995,16(10):461.
[20] 陆姿赢,王丽翔,焦晶,等. 紫朱软膏外用治疗下肢慢性皮肤溃疡72例临床疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报,2015,39(4):289-291.
[21] 李玉林. 病理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:21.
[22] 金恒锐,田素琴. 一效膏与刮法结合治耳前瘘管感染106例[J]. 辽宁中医杂志,1994,21(1):37.
[23] 李巧玲,孟玲,徐海燕,等. 小剂量紫外线照射联合优拓和藻酸盐填塞治疗窦道[J]. 护理学杂志,2011,26(19):10-11.
[24] 张兴武. 复方朱砂散Ⅲ号治疗慢性窦道及瘘管6例疗效观察[J]. 中国基层医学,1995,2:308-309
[25] 徐韬,徐先祥,林小凤,等. 朱砂与石膏体外抑菌作用研究[J]. 中国民族民间医药,2011,20(23):57-58.
[26] 吴柒柱,苏雅拉图. 蒙药嘎木朱尔的体外抑菌作用初步观察[J]. 中国民族医药杂志,2006,2:30-31.
[27] Werner S,GroseR. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines[J]. Physiol Rev,2003,83(3):835-870.
[28] 韩玉宝,白彦满都拉,乌恩毕力格,等. 嘎木朱尔在大鼠伤口愈合过程中对白细胞介素-1β影响的实验研究[J]. 内蒙古民族大学学报:自然科学版,2014,29(1):62-64.
[29] 何秀娟,林燕,吕喆,等. 朱红膏对脂多糖刺激人单核细胞系THP-1细胞分泌细胞因子和黏附分子的影响[J]. 首都医科大学学报,2013,34(4):572-575.
[30] Livshits G,Kobielak A,Fuchs E. Governingepidermal homeostasis by coupling cell-cell adhesion to integrin and growth factor signaling,proliferation,and apoptosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2012,109(13):4886.
[31] 李宇轩,陈明岭,王宇. 皮粘散对慢性皮肤溃疡大鼠模型EGF、bFGF影响的研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(1):49-50.
[32] 李雪晶,李大勇. 一效膏治疗糖尿病小鼠皮肤溃疡及其机制的研究[J]. 光明中医,2014,29(1):46-48.
[33] 宋珊珊,李大勇,吕延伟. 一效膏促进小鼠皮肤溃疡愈合的实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(9):40-42.
[34] 柴政. 一效膏促进糖尿病皮肤溃疡创面修复的实验研究[D]. 辽宁中医药大学硕士学位论文,2013.
[35] 林燕,戴淼可,何秀娟,等. 朱红膏对基质金属蛋白酶活性及成纤维细胞分泌的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(11):1795-1799.
[36] 贾海鹰,许丽萍,爱民,等. 嘎木朱尔涂膜剂的毒性试验研究[J]. 内蒙古医学院学报,2001,23(3):176-179.
[37] 爱民,贾海波,贾海鹰,等. 嘎木朱尔涂膜剂的刺激性考察[J]. 中国民族医药杂志,1999,5(2):43.
[38] 张旭辉,林含,董建勋,等. 朱红膏对动物急性毒性和皮肤刺激性的实验研究[J]. 中国中医药信息杂志,2012,19(9):50-51.
[39] 郭巧珍,廖明阳,王和枚,等. 朱红膏对家兔的安全性评价[J]. 毒理学杂志,2010,24(1):87-88.
[40] 李宇轩. 皮粘散促进大鼠慢性皮肤溃疡愈合机制及初步安全性研究[D]. 成都中医药大学硕士学位论文,2014.
[41] Mark K,Wocka-MarckT. Beta-n-acetylglucosaminidasein urine as a sige of kidney damage in works exposed to metallic mercury[J]. Med Pr,1994,45(2):101.
[42] 陈荣明,许芝银. 白降丹对小鼠肾脏的毒性和机理探讨[J]. 江苏中医,1996,17(6):41-43.
[43] 许丽萍,李培锋,伊乐,等. 嘎木珠尔涂膜剂的长期毒性实验研究[J]. 内蒙古农业大学学报:自然科学版,2009,30(4):25-28.
[44] 董建勋,王乐平,李建荣,等. 朱红膏毒性靶器官及安全用药范围研究[J]. 中华中医药杂志,2011,26(6):1293-1295,1449.
[45] 林含,张旭辉,董建勋,等. 朱红膏对皮肤破损模型大鼠量毒关系研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(5):1474-1479.
[46] 王乐平,罗玲,董建勋,等. 中药外用制剂朱红膏对皮肤溃疡模型大鼠肾脏过氧化及金属硫蛋白的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(12):47-49.
[47] 王乐平,李建荣,董建勋,等. 含汞中药外用制剂朱红膏对皮肤溃疡模型大鼠肾脏抗氧化能力的影响[J]. 中国中药杂志,2012,37(6):735-738.
[48] 王乐平,董建勋,罗玲,等. 外用制剂朱红膏肾脏早期毒性敏感指标NAG、RBP的监测[J]. 中华中医药杂志,2011,26(10):2261-2264.

收稿日期:2016-04-22

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net