

## · 基础研究 ·

## 桃红四物汤对急性软组织损伤大鼠的保护作用及机制研究

王伟军<sup>1,2,3</sup> 杨傲飞<sup>2,3</sup> 汪 伟<sup>2,3</sup> 胡翔宇<sup>2,3</sup>

**摘要** 目的 研究桃红四物汤对急性软组织损伤大鼠的保护作用,并探讨其作用机制。方法 采用重物打击法建立急性软组织损伤大鼠模型,将 30 只雄性 SD 大鼠分为 5 组:正常组、模型组、桃红四物汤低、高剂量组和阳性药物组,每组 6 只。桃红四物汤低、高剂量组分别给予 4、12 g/kg 桃红四物汤灌胃,阳性药物组给予 45 mg/kg 布洛芬灌胃,正常组和模型组给予等量生理盐水灌胃,每天 1 次,持续 1 周。治疗结束后处死大鼠。HE 染色观察各组大鼠损伤组织病理变化。免疫组化观察各组大鼠损伤组织中转化生长因子- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1) 表达水平。生化检测各组大鼠损伤组织中超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 水平。Western Blot 检测各组大鼠损伤组织中 IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 及血管内皮生长因子 (VEGF) 蛋白表达水平。结果 与正常组比较,模型组大鼠损伤部位淤血、肿胀明显,活动情况较差,损伤组织中可见出血,TGF- $\beta$  1 阳性表达减少,MDA 浓度及 IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白表达水平显著升高 ( $P<0.05$ ),SOD 活性及 VEGF 蛋白表达水平显著降低 ( $P<0.05$ )。与模型组比较,桃红四物汤低、高剂量组大鼠损伤部位淤血、肿胀及活动情况好转,损伤组织中出血减少,TGF- $\beta$  1 阳性表达增多,MDA 浓度及 IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白表达水平显著降低 ( $P<0.05$ ),SOD 活性及 VEGF 蛋白表达水平显著升高 ( $P<0.05$ )。结论 桃红四物汤有助于急性软组织损伤大鼠的损伤修复,其作用机制与抑制炎症反应和氧化应激,促进 TGF- $\beta$  1、VEGF 蛋白表达有关。

**关键词** 急性软组织损伤;桃红四物汤;炎症反应;氧化应激;血管内皮生长因子

**Protective Effect and Mechanism of Taohong Siwu Decoction on Rats with Acute Soft Tissue Injury** WANG Wei-jun<sup>1,2,3</sup>, YANG Ao-fei<sup>2,3</sup>, WANG Wei<sup>2,3</sup>, and HU Xiang-yu<sup>2,3</sup> 1 First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan (430061); 2 Department of Orthopedics, Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan (430061); 3 Hubei Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan (430074)

**ABSTRACT Objective** To observe the protective effect of Taohong Siwu Decoction (THSWD) on acute soft tissue injury rats and to explore its mechanism. **Methods** The rat model of acute soft tissue injury was established by heavy blow method. Totally 30 male SD rats were divided into 5 groups: normal, model, low dose THSWD, high dose THSWD, positive drug group, 6 rats in each group. Rats in low and high dose THSWD groups were respectively administered with 4 and 12 g/kg THSWD by gastrogavage. Rats in positive drug group were administered with 45 mg/kg ibuprofen by gastrogavage. The same amount of normal saline was administered to rats in normal and model groups by gastrogavage. All administration was performed once a day for successive 1 week. The rats were sacrificed after treatment. HE staining was used to observe the pathological changes of injured tissues. Immunohistochemistry was used to observe the expression of transforming growth factor- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1) in injured tissues. The levels of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in injured tissues were detected by biochemical method. Western Blot was used to detect the protein expression levels of interleukin 6 (IL-6),

作者单位: 1. 湖北中医药大学第一临床学院 (武汉 430061); 2. 湖北省中医院骨科 (武汉 430061); 3. 湖北省中医药研究院 (武汉 430074)

通讯作者: 王伟军, Tel: 027-59370843, E-mail: hbzyygs@163.com

DOI: 10.7661/cjim.20220509.127

tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and vascular endothelial growth factor (VEGF). **Results** Compared with the normal group, congestion and swelling, poor activity, bleeding in injured tissue could be obviously seen in model group. The positive expression of TGF- $\beta$  1 decreased, the concentration of MDA and the protein expression levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  significantly increased ( $P<0.05$ ), SOD activity and VEGF protein expression level significantly decreased ( $P<0.05$ ). Compared with the model group, congestion and swelling, and activity of injured parts in low and high dose THSWD groups were improved, bleeding in injured tissues was reduced, the positive expression of TGF- $\beta$  1 increased, the concentration of MDA and the protein expression levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  significantly decreased ( $P<0.05$ ), SOD activity and VEGF protein expression level significantly increased ( $P<0.05$ ). **Conclusion** THSWD was helpful to the repair of acute soft tissue injured rats. Its mechanism might be related to inhibiting inflammatory reactions and oxidative stress, and promoting the expressions of TGF- $\beta$  1 and VEGF.

**KEYWORDS** acute soft tissue injury; Taohong Siwu Decoction; inflammatory reaction; oxidative stress; vascular endothelial growth factor

急性软组织损伤是骨科常见临床病症,包括扭伤、拉伤、挫伤以及肿胀等,不仅影响患者的健康及生活质量,其治疗成本以及给社会造成的生产力损失也是巨大的<sup>[1]</sup>。闭合性软组织损伤常伴有全身炎症和感染<sup>[2]</sup>,其炎症过程包括炎性细胞因子和激活的多形核细胞地释放,可导致随后受累的肢体延迟愈合和重要器官并发症<sup>[3]</sup>。在中医学领域,急性软组织损伤为“筋伤”范畴,病因复杂,中医药在治疗急性软组织损伤方面积累了丰富的临床经验,其治疗主要以活血化瘀、消肿止痛为主,具有疗效好且不良反应少的特点<sup>[4]</sup>。有临床研究显示外敷、口服或熏蒸桃红四物汤对软组织损伤均具有较好的治疗效果<sup>[5-7]</sup>。课题组前期通过网络药理学分析发现桃红四物汤活性成分具有抗炎、抗氧化应激作用,可多成分、多靶点、多通路发挥治疗软组织损伤的作用<sup>[8]</sup>。有研究显示,转化生长因子- $\beta$  1 (transforming growth factor- $\beta$  1, TGF- $\beta$  1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和胰岛素样生长因子-1 等生长因子对成纤维细胞增殖有促进作用,而成纤维细胞是创伤愈合的重要介质之一,故这些生长因子对软组织损伤部位修复具有积极作用<sup>[9]</sup>。桃红四物汤对大鼠骨折愈合及 VEGF 表达具有明显促进作用,且存在剂量依赖性<sup>[10]</sup>。因此,推测桃红四物汤可能通过影响这些生长因子的表达对软组织损伤进行修复,本研究从动物水平探讨桃红四物汤对急性软组织损伤大鼠的具体作用,以期桃红四物汤在急性软组织损伤治疗方面地应用推广提供更多的理论依据。

## 材料与方法

1 动物 30 只雄性 SPF 级 SD 大鼠,6~8 周龄,体重为 200~220 g,来源于辽宁长生生物有限公司,动物合格证号: No.110726211001029,实验动

物生产许可证号: SCXK (鄂) 2015-0001,实验动物使用许可证号: SYXK (鄂) 2018-0104,本研究经武汉华联科生物技术有限公司动物伦理委员会审核 (No.1107262011001029)。适应性饲养 7 天,实验前禁食 24 h,自由饮水。

2 药物 桃红四物汤颗粒冲剂组成:熟地黄 (批号: 19030491) 15 g 当归 (批号: 19051781) 15 g 川芎 (批号: 19060102) 10 g 白芍 (批号: 19020211) 10 g 红花 (批号: 19020101) 10 g 桃仁 (批号: 19050051) 9 g,均购自江苏省江阴天江药业有限公司。布洛芬 50 mg 购自 Selleck 公司 (货号: S1638)。参考文献 [11, 12] 设置桃红四物汤低、高剂量 (4、12 g/kg,相当于临床用药的 1/2、2 倍剂量),大鼠称重后,按 1 kg/10 mL 灌胃剂量,称取不同重量桃红四物汤颗粒冲剂,加蒸馏水配制成本研究所设定的给药浓度,4℃冰箱保存,备用。

3 主要试剂及仪器 戊巴比妥钠 (25 g/瓶,购自 Sigma merck 公司,批号: P3761);动物脱毛膏 (购自济宁市鲁化生产力促进中心,批号: LOT080412);丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 测试盒 (货号: A003-1-1)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 测定试剂盒 (货号: A001-1-1) 均购自南京建成生物工程研究所;苏木精染液 (货号: G1140)、伊红染液 (货号: E8090)、中性树脂 (货号: G8590)、山羊血清 (货号: SL038)、DAB 显色试剂盒 (货号: DA1010) 购自 Solarbio 公司;无水乙醇 (货号: 10009218)、二甲苯 (货号: 10023418)、3%  $H_2O_2$  (货号: 10011218) 均购自国药集团化学试剂有限公司;TGF- $\beta$  1 抗体 (货号: PAB39276)、IL-6 抗体 (货号: PAB39056)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 抗体 (货号: PAB37416) 及 VEGF 抗体 (货号: MAB44007) 购

自 Bioswamp 公司; DM1000 正置显微镜购自徕卡显微系统有限公司; DNM-9602 酶标仪购自北京普朗新技术有限公司; mini protean 3 cell 电泳仪购自 Bio-Rad 公司; Tanon 5200 全自动化学发光分析仪购自上海天能科技有限公司。

#### 4 方法

**4.1 急性软组织损伤模型构建** 参照文献 [13] 方法造模, 采用 2 % 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 腹腔注射大鼠, 麻醉后采用剃毛器剃除大鼠右侧大腿部毛发, 再用动物脱毛膏脱去毛发。将大鼠仰卧置于自制挫伤台上, 右后肢下垫海绵垫, 防止骨折, 用 500 g 太平砝码自 20 cm 处高度垂直自由落下, 打击大鼠大腿骨直肌部位, 连续 6 次, 造成封闭式软组织损伤模型。可观察到大鼠受伤后肢肌肉肿胀, 2 h 肿胀率达到最高峰, 且此后一直保持此肿胀状态。

**4.2 分组与处理方法** 所有大鼠适应性饲养 7 天后, 将大鼠按照随机数字法分为 5 组: 正常组、模型组、桃红四物汤低、高剂量组、阳性药物组, 每组 6 只, 除正常组外, 其他组大鼠均进行急性软组织损伤模型构建。桃红四物汤低、高剂量组大鼠在模型构建成功后, 分别按照 4、12 g/kg 灌胃桃红四物汤, 每天 1 次, 持续 1 周<sup>[14]</sup>。阳性药物组大鼠在模型构建成功后, 按照 45 mg/kg 灌胃布洛芬 (取 13.5 mg 布洛芬溶于 3 mL 蒸馏水中)<sup>[15]</sup>, 每天 1 次, 持续 1 周。正常组和模型组大鼠灌胃等量生理盐水, 每天 1 次, 持续 1 周。每天记录大鼠损伤右后肢状况<sup>[16]</sup>。干预结束后, 采用 3 % 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 腹腔注射麻醉, 取右后肢损伤肌肉组织, 动物取材采用麻醉放血法处死, 若动物还未死亡, 则采用 100 mg/kg 戊巴比妥钠过量麻醉致死, 麻醉后动物无呼吸无心跳则判断动物死亡。

**4.3 HE 染色观察损伤组织病理变化** 将大鼠损伤组织样本从固定液中取出, 脱水浸蜡并包埋, 切成厚度为 3  $\mu$ m 的切片, 展片、烤片。将组织切片进行常规脱蜡至水, 加入苏木精染液、伊红染液进行染色, 然后梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树脂封片, 200 倍光学显微镜下观察组织病理变化, 并拍照。

**4.4 免疫组化观察损伤组织中 TGF- $\beta$  1 表达水平** 取右后肢肿胀部位肌肉组织制作切片, 脱蜡至水。加入 0.01 mol/L 柠檬酸钠缓冲液高压 (125  $^{\circ}$ C, 103 kPa) 修复切片 23 min, 清洗后将切片置于 3 %  $H_2O_2$  湿盒孵育 10 min。清洗后, 将切片置于 10 % 山羊血清中封闭 30 min。清洗后, 加入 TGF- $\beta$  1 抗体, 4  $^{\circ}$ C 湿盒孵育过夜。清洗后, 加入羊抗鼠 IgG 孵

育 1 h。DAB 染色, 洗去染液后, 苏木精复染 3 min, 1 % 盐酸酒精分化, 洗去染液。乙醇脱水后, 二甲苯透明, 中性树脂封片, 显微镜观察切片染色情况, 并拍照。

**4.5 生化检测损伤组织中 SOD 活性、MDA 水平** 取各组大鼠损伤肌肉组织, 剪碎匀浆后离心 (10 000 r/min, 10 min), 取上清液。根据 SOD、MDA 测试盒说明书进行实验操作, 检测大鼠损伤肌肉组织中 SOD 活性和 MDA 浓度。

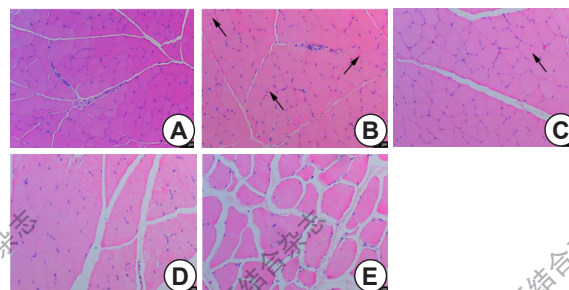
**4.6 Western Blot 检测损伤组织中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、VEGF 蛋白表达水平** 取 20 mg 组织, 剪碎后加入 200  $\mu$ L 裂解液进行裂解, 提取组织蛋白。蛋白质定量后进行电泳分离, 并将蛋白质从凝胶转移至 PVDF 膜上, 封闭 2 h。加入兔抗鼠一抗 (IL-6、VEGF、GAPDH 稀释比 1:1 000; TNF- $\alpha$  稀释比 1:1 500), 孵育 1 h。加入山羊抗兔 IgG, 孵育 1 h。加入化学发光试剂, 检测蛋白表达, 读取各条带灰度值。

**4.7 统计学方法** 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

**1 各组大鼠右后肢损伤情况** 随着时间的延长, 各组急性软组织损伤大鼠右后肢的淤血、肿胀及活动情况逐渐好转。模型组大鼠右后肢仍有少量点状淤血, 肌肉呈浅黯红色, 仍有明显肿胀, 明显跛行; 桃红四物汤低剂量组大鼠右后肢有少量点状淤血, 肌肉呈浅黯红色, 稍有肿胀和跛行; 桃红四物汤高剂量组和阳性药物组大鼠右后肢无淤血, 肌肉组织色泽正常, 大腿肌肉正常, 且无跛行。

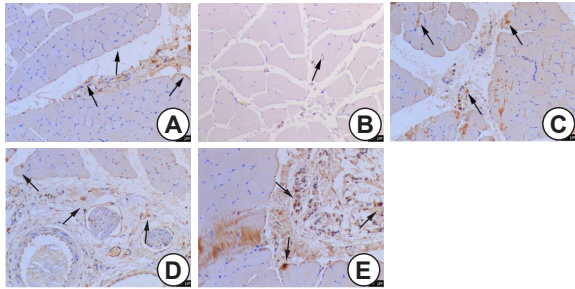
**2 各组大鼠右后肢损伤组织的病理观察比较 (图 1)** 模型组大鼠右后肢损伤组织切片中可见局部出血, 桃红四物汤低剂量组中也有少量出血, 桃红四物汤高剂量组和阳性药物组组织样本中未见到出血。



注: A 为正常组; B 为模型组; C 为桃红四物汤低剂量组; D 为桃红四物汤高剂量组; E 为阳性药物组; 箭头所指处为出血位置

图 1 各组大鼠右后肢损伤组织病理变化 (HE,  $\times 200$ )

3 各组大鼠右后肢损伤组织中 TGF- $\beta$  1 表达水平比较 (图 2) 免疫组化结果可见: 黄褐色为 TGF- $\beta$  1 阳性表达, 与正常组比较, 模型组大鼠损伤组织中 TGF- $\beta$  1 阳性表达减少; 与模型组比较, 桃红四物汤低、高剂量组和阳性药物组大鼠损伤组织中 TGF- $\beta$  1 阳性表达增多。



注: A 为正常组; B 为模型组; C 为桃红四物汤低剂量组; D 为桃红四物汤高剂量组; E 为阳性药物组; 箭头所指处为 TGF- $\beta$  1 阳性表达  
图 2 各组大鼠右后肢损伤组织中 TGF- $\beta$  1 的表达水平 (免疫组化,  $\times 200$ )

4 各组大鼠右后肢损伤组织中 MDA、SOD 水平比较 (表 1) 与正常组比较, 模型组大鼠损伤组织中 MDA 浓度显著升高 ( $P<0.05$ ), SOD 活性显著降低 ( $P<0.05$ ); 与模型组比较, 桃红四物汤低、高剂量组和阳性药物组大鼠损伤组织中 MDA 浓度显著降低 ( $P<0.05$ ), SOD 活性显著升高 ( $P<0.05$ )。

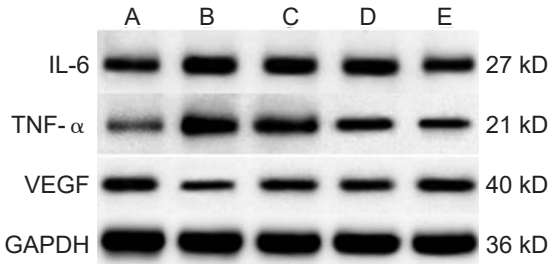
表 1 各组大鼠右后肢损伤组织中 MDA 浓度和 SOD 活性水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | n | MDA (nmol/mg)          | SOD (U/mg)             |
|----------|---|------------------------|------------------------|
| 正常       | 6 | $3.50 \pm 0.18$        | $4.91 \pm 0.12$        |
| 模型       | 6 | $7.63 \pm 0.15^*$      | $1.69 \pm 0.25^*$      |
| 桃红四物汤低剂量 | 6 | $6.06 \pm 0.25^\Delta$ | $2.47 \pm 0.12^\Delta$ |
| 桃红四物汤高剂量 | 6 | $5.15 \pm 0.09^\Delta$ | $3.18 \pm 0.23^\Delta$ |
| 阳性药物     | 6 | $4.61 \pm 0.30^\Delta$ | $3.57 \pm 0.24^\Delta$ |

注: 与正常组比较,  $*P<0.05$ ; 与模型组比较,  $^\Delta P<0.05$

5 各组大鼠右后肢损伤组织中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、VEGF 蛋白表达水平比较 (图 3, 表 2) 与正常组比较, 模型组大鼠损伤组织中 IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白相

对表达量显著升高 ( $P<0.05$ ), VEGF 蛋白相对表达量显著降低 ( $P<0.05$ ); 与模型组比较, 桃红四物汤低、高剂量组和阳性药物组大鼠损伤组织中 IL-6、TNF- $\alpha$  蛋白相对表达量显著降低 ( $P<0.05$ ), VEGF 蛋白相对表达量显著升高 ( $P<0.05$ )。



注: A 为正常组; B 为模型组; C 为桃红四物汤低剂量组; D 为桃红四物汤高剂量组; E 为阳性药物组  
图 3 各组大鼠右后肢损伤组织中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、VEGF 蛋白表达电泳图

讨 论

急性软组织损伤的病理机制为毛细血管破裂、出血, 引发炎症反应, 炎性细胞因子促使微血管收缩后扩张充血, 通透性增加, 进而使血管内物质渗透到组织间隙中, 表现出疼痛、肿胀、活动障碍等临床症状<sup>[17]</sup>。中医学认为急性软组织损伤属“伤筋”范畴, 认为其病机多为气血淤滞、经络郁结, 治疗原则是活血化瘀、疏通经络、消肿止痛<sup>[18-20]</sup>。本研究使用的桃红四物汤是活血祛瘀的经典名方, 为四物汤的基础上, 加入桃仁、红花两味药材配伍而成, 具有活血通经、养血补血之效, 在促进骨折愈合、抗炎等方面的研究已取得一定进展<sup>[21-23]</sup>。熟地黄滋阴补血, 益精填髓<sup>[24, 25]</sup>。当归补血活血、调经止痛, 也具有抗炎及免疫调节的作用<sup>[26]</sup>。川芎具有活血化瘀、消肿止痛之功效<sup>[27]</sup>。红花活血通经, 散瘀止痛, 具有调节血液状态、抗炎、抗氧化等作用, 广泛应用于妇科、骨科等领域<sup>[28]</sup>。桃仁是常用的活血化瘀类中药, 具有祛瘀通络之功效<sup>[29]</sup>。在本研究中, 急性软组织损伤模型大鼠损伤右后肢出现淤血、肿胀以及跛行等症

表 2 各组大鼠右后肢损伤组织中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、VEGF 蛋白表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | n | IL-6/GAPDH             | TNF- $\alpha$ /GAPDH   | VEGAF/GAPDH            |
|----------|---|------------------------|------------------------|------------------------|
| 正常       | 6 | $0.37 \pm 0.07$        | $0.16 \pm 0.01$        | $0.54 \pm 0.03$        |
| 模型       | 6 | $0.80 \pm 0.03^*$      | $0.76 \pm 0.02^*$      | $0.33 \pm 0.01^*$      |
| 桃红四物汤低剂量 | 6 | $0.72 \pm 0.00^\Delta$ | $0.57 \pm 0.00^\Delta$ | $0.40 \pm 0.01^\Delta$ |
| 桃红四物汤高剂量 | 6 | $0.66 \pm 0.02^\Delta$ | $0.39 \pm 0.01^\Delta$ | $0.45 \pm 0.02^\Delta$ |
| 阳性药物     | 6 | $0.48 \pm 0.01^\Delta$ | $0.30 \pm 0.01^\Delta$ | $0.51 \pm 0.01^\Delta$ |

注: 与正常组比较,  $*P<0.05$ ; 与模型组比较,  $^\Delta P<0.05$

状,病理切片中体现出局部出血的情况,经过桃红四物汤或非甾体抗炎药——布洛芬治疗后,大鼠损伤右后肢无淤血、肿胀及跛行,组织切片中无出血情况,说明桃红四物汤和布洛芬均能改善急性软组织损伤大鼠的病理症状。

炎性细胞因子分泌与释放在急性软组织损伤中起着关键性作用,在急性软组织损伤大鼠损伤肌肉组织中 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎性细胞因子水平升高,降低促炎细胞因子水平,抑制炎症反应可减轻急性软组织损伤<sup>[30]</sup>。TNF- $\alpha$  不仅可诱导引发炎症,还可诱导形成炎性细胞因子(包括 IL-6),进一步诱发和扩大炎症反应,并生成超氧化物,释放出溶酶体,从而损伤组织细胞<sup>[31]</sup>。本研究结果显示,急性软组织损伤模型大鼠损伤右后肢组织中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平升高,桃红四物汤可显著降低损伤组织中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平,提示桃红四物汤具有抑制急性软组织损伤大鼠炎症反应的效果。软组织损伤时,自由基生成增多,与自由基清除之间的动态平衡被破坏,引发自由基连锁反应,造成组织损伤加剧<sup>[32]</sup>。MDA 可反应机体内自由基生成水平及组织损伤程度,SOD 是清除氧自由基的关键酶<sup>[32]</sup>。本研究采用桃红四物汤治疗急性软组织损伤大鼠,大鼠损伤组织中 MDA 浓度降低,而 SOD 活性升高,提示桃红四物汤可减轻急性软组织损伤大鼠氧化应激。

TGF- $\beta$  1 对免疫细胞发育和成熟至关重要,维持免疫耐受和内环境稳态,并调节免疫反应的各个方面,也是急性组织损伤后愈合过程中的主要调节因子<sup>[33]</sup>。VEGF 与血管生成有关,研究发现 VEGF 可促进急性创伤后肌肉组织的再生和肌力恢复,进而改善骨骼肌的修复<sup>[34]</sup>。本研究结果显示,经过桃红四物汤治疗后,急性软组织损伤大鼠损伤组织中 TGF- $\beta$  1 和 VEGF 表达水平平均升高,提示桃红四物汤可能通过调控 TGF- $\beta$  1 和 VEGF 表达而促进损伤软组织修复。

综上所述,桃红四物汤有助于急性软组织损伤大鼠的损伤修复,其作用机制与抑制炎症反应和氧化应激,促进 TGF- $\beta$  1 和 VEGF 表达有关。

**利益冲突:** 本研究不存在利益冲突。

#### 参 考 文 献

- [1] Jones P, Lamdin R, Dalziel SR. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8(8): CD007789.
- [2] Gierer P, Laue F, Hoffmann JN, et al. Antithrombin reduces inflammation and microcirculatory perfusion failure in closed soft-tissue injury and endotoxemia[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(3): 867-873.
- [3] Yeh KT, Wu WT, Subeq YM, et al. Effects of fresh water clam extract on fracture induced inflammation at early stage[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 5039-5044.
- [4] 皮凤娟,张庆莲,唐中尧. 中医药治疗软组织损伤研究进展[J]. *中医研究*, 2020, 33(9): 70-72.
- [5] 邓代金. 桃红四物汤外敷治疗急性四肢软组织挫伤的效果与护理观察[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2015, 13(21): 121-122.
- [6] 张娟,唐涛. 桃红四物汤合五苓散治疗急性软组织损伤的临床研究[J]. *中医药导报*, 2015, 21(12): 39-41.
- [7] 吴伟丽,蒋俊燕,余龙龙. 桃红四物汤熏蒸疗法治疗软组织挫伤临床观察[J]. *新中医*, 2017, 49(4): 47-49.
- [8] 王伟军,段雪云,汪伟. UPLC-Q-TOF-MS 联合网络药理学和实验验证分析桃红四物汤治疗软组织损伤的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(12): 3043-3051.
- [9] Noh KC, Liu XN, Zhuan Z, et al. Leukocyte-poor platelet-rich plasma-derived growth factors enhance human fibroblast proliferation *in vitro*[J]. *Clin Orthop Surg*, 2018, 10(2): 240-247.
- [10] 周钰健. 桃红四物汤干预骨折愈合及 VEGF 表达的量效关系研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2019.
- [11] Wang M, Guo D, Han L, et al. Regulative effect of Taohong Siwu Decoction on extracellular matrix of endometrium in drug-induced abortion[J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(1): 98-106.
- [12] 王飞龙,韩岚,樊玲,等. 桃红四物汤对实验性脑缺血大鼠血清中 ET-1, Ang-1, VEGF 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(1): 101-106.
- [13] Wang S, Tao L, Wei Q, et al. The effects of Xiangqing Anodyne Spray on treating acute soft-tissue injury mainly depend on suppressing activations of AKT and p38 pathways[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016: 9213489.
- [14] 蓝肇熙,李红果,张进陶,等. 桃红四物汤对大鼠损伤

- 血瘀证的影响[J]. 华西药理学杂志, 2008, (3): 286-287.
- [15] Driban JB, Barr AE, Amin M, et al. Joint inflammation and early degeneration induced by high-force reaching are attenuated by ibuprofen in an animal model of work-related musculoskeletal disorder[J]. J Biomed Biotechnol, 2011: 691412.
- [16] 江炜, 梁嘉欣, 陈艳芬. 软组织损伤动物模型及其评价方法研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2019, 155(6): 844-848.
- [17] 黄景慧, 袁海龙, 王梦真. 不同中西药物对急性软组织损伤的治疗作用研究[J]. 药品评价, 2020, 17(2): 3-4, 42.
- [18] 王肖辉, 周霖, 许静, 等. 基于网络药理学探讨复方伤痛胶囊治疗急性软组织损伤的有效活性成分及作用机制[J]. 中国医药, 2021, 16(10): 1571-1575.
- [19] 甘曙光, 王雨来, 熊永坚, 等. 神农镇痛膏治疗急性软组织损伤多中心临床研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(10): 2429-2432.
- [20] 曹辉, 冉培, 蔡国强, 等. 牡丹皮散治疗急性软组织损伤临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(3): 350-352.
- [21] 聂欣, 成颜芬, 王琳, 等. 桃红四物汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 226-234.
- [22] 何艳新, 潘志, 方放. 损伤血瘀证的研究概述[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(7): 203-205.
- [23] 杨利中, 冯欢欢. 近五年桃红四物汤在骨科应用的文献计量学研究[J]. 中医临床研究, 2018, 10(20): 91-92.
- [24] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [25] 严斐霞, 谢永艳, 陈畅, 等. 熟地黄炮制过程中的化学成分变化和药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2493-2495.
- [26] 吕成龙, 李会会, 史永洁, 等. 中药当归现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J/OL]. 中国中药杂志: 1-22[2022-05-09].
- [27] 任伟光, 郭丽丽, 张翠英. 川芎的研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3307-3314.
- [28] 王佐梅, 肖洪彬, 李雪莹, 等. 中药红花的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6608-6611.
- [29] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 234-241.
- [30] Jiang SW, Chen Z, Lai WQ, et al. Decoction of heat-clearing, detoxifying and blood stasis removing relieves acute soft tissue injury via modulating miR-26b-5p/COX2 axis to inhibit inflammation[J]. Biosci Rep, 2020, 40(12): BSR20201981.
- [31] 王爱国, 谷福顺, 郑昆仑, 等. 神效散外用对急性软组织损伤后肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ 的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(2): 198-201.
- [32] 覃博, 韦葛谨, 潘小清. 接活跌打膏对急性软组织损伤大鼠的影响及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 140-143.
- [33] Lodyga M, Hinz B. TGF- $\beta$  1-a truly transforming growth factor in fibrosis and immunity[J]. Semin Cell Dev Biol, 2019, 101: 123-139.
- [34] Frey SP, Jansen H, Raschke MJ, et al. VEGF improves skeletal muscle regeneration after acute trauma and reconstruction of the limb in a rabbit model[J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 470(12): 3607-3614.
- (收稿: 2021-12-02 在线: 2022-06-06)
- 责任编辑: 段碧芳  
英文责编: 张晶晶