

引用:康希杰,严建.通过 SP/NK-1R 信号通路探讨参榆洗液对痔术后大鼠的止痛机制[J].湖南中医杂志,2023,39(7):149-154.

通过 SP/NK-1R 信号通路 探讨参榆洗液对痔术后大鼠的止痛机制

康希杰¹,严建²

(1. 湖南中医药大学,湖南长沙,410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙,410007)

[摘要] 目的:探究参榆洗液通过调节 SP/NK-1R 信号通路对痔术后大鼠疼痛的改善作用。方法:将 40 只 SD 大鼠随机分为参榆洗液组(实验组)、金玄痔科熏洗散组(对照组)、模型组、空白组,每组各 10 只,完成模拟外痔切除术后,各组予以相应药物治疗及换药刺激,连续 7 d,期间观察大鼠疼痛相关动物学行为。分别于第 4 天、第 7 天采集数据后麻醉处死各组半数大鼠,取肛周组织行 HE 染色观察以及检测肛周组织中 P 物质及 NK-1 受体的蛋白含量。结果:与空白组比较,模型组大鼠组织水肿与炎性浸润明显($P<0.05$);与模型组比较,实验组、对照组可减少痔术后大鼠疼痛导致的扭体反应次数,延长首次舔舐肛周创面的潜伏时间,缩短舔舐肛周总时间,减少肛周创面组织中 P 物质、NK-1 受体的阳性表达(均 $P<0.05$)。与对照组比较,实验组对以上各项指标的改善效果更优(均 $P<0.05$)。结论:参榆洗液可通过下调肛周组织 P 物质和 NK-1 受体表达抑制 SP/NK-1R 通路,阻碍疼痛信号的产生和传递,减轻组织水肿和炎性浸润,缓解大鼠的疼痛反应,故抑制 SP/NK-1R 通路是参榆洗液缓解痔术后疼痛的机制之一。

[关键词] 痔;术后;疼痛;参榆洗液;P 物质;NK-1 受体;动物实验

[中图分类号] R269.571⁺.8 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.07.037

Mechanism of Shenyu lotion relieving pain in rats after hemorrhoid surgery by regulating the SP/NK-1R signaling pathway

KANG Xijie¹, YAN Jian²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of Shenyu lotion in improving pain in rats after hemorrhoid surgery by regulating the SP/NK-1R signaling pathway. Methods: A total of 40 Sprague-Dawley rats were randomly divided into Shenyu lotion group (experimental group), Jinxuan Zhike fumigation-washing powder group (control group), model group, and blank group, with 10 rats in each group. After the simulation of external hemorrhoidectomy, each group was given corresponding pharmacotherapy and dressing change for 7 consecutive days, and pain-related behaviors were observed for each group. Half of the rats in each group were sacrificed on days 4 and 7 after data collection. Perianal tissue was collected for HE staining, and the protein content of substance P and NK-1 receptor in perianal tissue was measured. Results: Compared with the blank group, the model group had marked tissue edema and inflammatory infiltration ($P<0.05$), and compared with the model group, the experimental group and the control group had a significant reduction in the number of writhing response due to pain, a significantly longer laten-

基金项目: 湖南中医药大学 2021 年研究生校级创新课题项目(2021CX67)

第一作者: 康希杰,男,2020 级硕士研究生,研究方向:中医外科学

通信作者: 严建,男,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中医肛肠科学, E-mail: 1901259548@qq.com

cy time to first licking of perianal wound, a significantly shorter total time of licking of perianal region, and significant reductions in the positive expression of substance P and NK-1 receptor in perianal wound (all $P < 0.05$). Compared with the control group, the experimental group had significantly better improvements in the above indicators (all $P < 0.05$). Conclusion: Shenyu lotion can inhibit the SP/NK-1R pathway by downregulating the expression of substance P and NK-1 receptor in perianal tissue, block the generation and transmission of pain signal, alleviate tissue edema and inflammatory infiltration, and relieve pain response, and therefore, inhibition of the SP/NK-1R pathway might be one of the mechanisms for Shenyu lotion in relieving pain after hemorrhoid surgery.

[Keywords] hemorrhoid; postoperative; pain; Shenyu lotion; substance P; NK-1 receptor; animal experiment

痔是指病理性肥大的肛垫移位后与肛周皮下迂曲的静脉丛共同组成的团块,据流行病学资料显示,我国居民肛肠疾病总发病率约为59%,其中痔约占87%^[1]。对于痔病分期III期以上的患者,手术治疗常成为治疗痔疮的最终选择^[2]。由于肛周神经丰富,术后粪便的污染和刺激常引起术后疼痛等并发症^[3]。参榆洗液(原名参黄洗液)是湖南中医药大学第一附属医院肛肠科王爱华主任在《外科正宗》中的起痔汤基础上研制而来。前期研究表明,参榆洗液熏洗能显著减少患者的痔术后创面疼痛评分,且不良反应少,安全可靠^[4-6],但缺乏分子生物学层面上止痛机制的系统阐释。现有研究表明,P物质与神经激肽-1受体(NK-1R)结合后激活的“SP/NK-1R信号通路”能产生疼痛效应^[7]。本实验通过建立痔术后大鼠模型,观察参榆洗液熏洗对大鼠疼痛敏感行为的影响,研究参榆洗液对痔术后模型大鼠的疼痛缓解作用,通过P物质及神经激肽-1受体蛋白的表达探讨参榆洗液的止痛机制,为参榆洗液缓解痔术后疼痛提供理论依据。

1 实验材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠50只,雌雄各半,12周龄,体质量(160±20)g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司[实验动物许可证号SCXK(湘)2019-0004],并分笼饲养于湖南中医药大学医学创新实验中心动物房内,通风良好,温度22~24℃,相对湿度50%~55%,照明12h/12h明暗交替,用标准颗粒饲料自由喂养,饲料购买于湖南嘉泰实验动物有限公司[实验动物专用饲料许可证号SCXK(湘)2020-0006]。本实验经湖南中医药大学第一附属医院实验动物伦理管理委员会批准(伦理委员会审查编号ZYFY20220601-07),实验过程中全程遵守美国国立卫生院倡导的实验动物关怀和使用指导原则以及动物实验“3R(减少、替代和优化)”原则。

1.2 药物及试剂 1) 药物。参榆洗液为湖南中医

药大学第一附属医院自制外用洗剂(批准文号:湘药制备用字Z20180044000,规格:250 ml/瓶),由湖南中医药大学第一附属医院药剂科配制装瓶(生产批号:20220606),药物组成为:苦参30g,黄柏20g,黄芩20g,地榆20g,山栀子15g,白芍15g,远志10g,大黄10g,薄荷10g,槟榔10g,甘草8g;金玄痔科熏洗散(马应龙药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字Z20080020,规格:55g/袋);戊巴比妥钠粉末剂(美国西格玛公司,生产批号:P3761,规格:5g/瓶);灭菌注射用水(中国大冢制药有限公司,生产批号:2B74B1,规格:10 ml/支);75%冰醋酸溶液(河南聚诚康洁用品有限公司,生产批号:20210515)。2) 试剂。4%多聚甲醛组织固定液(北京兰杰柯科技有限公司,生产批号:20211115);HE染色试剂盒(北京雷根生物技术有限公司,生产批号:L220126);P物质ELISA试剂盒(厦门仑昌硕生物科技有限公司,生产批号:20220712);NK-1受体ELISA试剂盒(厦门仑昌硕生物科技有限公司,生产批号:20220712)。

1.3 主要仪器 高速组织研磨仪(武汉塞维尔生物科技有限公司,KZ-II);涡旋混合器(武汉塞维尔生物科技有限公司,MX-F);实验室超纯水机(美国艾肯公司,AK-RO-C2);电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司,ME203E/02);全自动洗板机(雷杜生命科技有限公司,RT-3100C);酶标检测仪(美国宝特伯腾公司,Epoch);台式高速冷冻离心机(大龙兴创实验仪器有限公司,D3024R);正置光学显微镜(日本尼康公司,Nikon Eclipse E100)。

2 实验方法

2.1 模型制备 50只大鼠经适应性饲养1周后,进行肛周备皮、染色编号,运用随机数字表法,随机选取10只大鼠设立为空白组,雌雄各半,分笼饲养。余40只参照《中药痔疮动物模型制备规范(草

案)》^[8]以及宾东华等^[9]的造模方法进行造模:造模时大鼠体质量为 (180 ± 20) g/只,将戊巴比妥钠粉末剂溶于灭菌注射用水中配伍成3%戊巴比妥钠溶液,经预试验确定为2 ml/kg剂量,经腹腔注射进行麻醉,麻醉后用0.1%新洁尔灭酊液由外周向内消毒肛周3次,使用注射器将75%冰醋酸0.05 ml呈扇形注射于每只大鼠肛缘截石位3、7、11点皮下,肛周局部按摩,使药液充分弥散,经无菌棉球压迫止血后,予以肛周再消毒、包扎处理。24h后拆开敷料,观察大鼠肛缘皮肤,可见白色溃疡面并伴有肿胀、渗出。采用局部症状4级评分法对创面进行评估,将大鼠肛缘皮肤局部肿胀隆起 ≥ 1 mm、溃疡面积 >0.3 cm²且肿胀部位底宽 <0.5 cm、高 <1 cm,伴渗出较多者视为造模成功,将不符合上述条件的大鼠视为造模失败,予以剔除。其中36只造模成功,造模成功率90.0%(36/40)。

2.2 动物分组 将造模成功的36只大鼠运用随机数字表法将其随机纳入参榆洗液组(实验组)、金玄痔科熏洗散组(对照组)、模型组,控制每组大鼠数量为10只,每组雌雄各半并分笼饲养。再次麻醉大鼠,用手术刀将溃疡面、肿胀部位剔除至肌层,创面修剪为三角形缺损(底宽0.5 cm,高1 cm),模拟外痔切除术后,形成“开放、急性、渗血”的损伤创面。

2.3 给药方法 各组给药浓度参照宾东华等^[9]方法按体表面积相当于60 kg成人用量进行计算。使用鼠板及7号丝线固定大鼠,碘酊棉球消毒大鼠肛周创面,常温0.9%氯化钠注射液冲洗脱碘。实验组予以无菌棉球蘸取10 ml 45℃参榆洗液(0.4 g生药/ml),在距离创面正后方0.5 cm熏蒸,持续5 min,将肛周创面浸泡于40℃参榆洗液(0.4 g生药/ml),持续5 min,常温0.9%氯化钠注射液冲洗残留药液,随后擦干肛缘水分;对照组予以金玄痔科熏洗散溶液(0.15 g/ml)同法处理;模型组予以高压灭菌水同法处理。上述干预结束5 min后施行换药刺激,参照郁悦等^[10]的换药刺激方法,1次/d,以医用无菌棉签(棉头大小约10 mm×5 mm×5 mm)蘸取碘酊溶液,连续轻柔擦拭肛缘5次,使创面清洁、无粪便沾染,模拟痔术后的换药刺激。以上操作每隔24h施行1次,连续7 d。空白组自然喂养,仅予以换药刺激,模拟健康状态,与其余组进行对比。

2.4 观察指标 经换药刺激并采集观察数据后,

分别于干预第4天随机麻醉处死各组半数大鼠,干预第7天麻醉处死剩余大鼠,剪取大鼠肛周组织500 mg,于-80℃冰箱中冷冻保存,通过ELISA法检测肛周组织中P物质、NK-1受体蛋白表达量;另取肛周组织500 mg,经4%多聚甲醛固定后常温保存,切片、HE染色后于显微镜下观察肛周组织水肿、炎症情况。

2.4.1 大鼠疼痛相关动物学行为 在第4、7天行换药刺激后,将大鼠单独放回笼中,记录3 min内首次舔舐肛周创面潜伏时间、扭体反应次数以及舔舐肛周创面总时间。

2.4.2 大鼠肛周组织病理形态改变 肛周组织经4%多聚甲醛中固定后做石蜡切片处理。切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,由HE染色6 min,随后置入1%盐酸乙醇中分化15s、蒸馏水中漂洗3 min、梯度乙醇中脱水3 min,最后经二甲苯透明处理后,用中性光学树脂封片,置于显微光镜下观察,任意采集5个视野图片。

2.4.3 大鼠肛周组织P物质和NK-1受体蛋白检测 采用ELISA法检测大鼠肛周组织P物质和NK-1受体蛋白表达量,检测试剂出自试剂盒,检测方法按说明书操作:肛周组织于液氮下充分研磨,匀浆放入5000rpm转速离心机离心10 min,收集上清液作待测样品。在酶标包被板上设立空白孔、标准品孔与样品孔,在标准孔中加入不同浓度的标准品50 μ l,样品孔中加入样品稀释液40 μ l+样品10 μ l。随后除空白孔外每孔内加入辣根过氧化物酶(HRP)标记抗体100 μ l。封板,置于37℃水浴锅中温育1h。完成温育后,倒掉孔中液体,拍干,每孔加满洗涤液,静置20s后倒去,重复该操作5次。将底物A、B各50 μ l加入各孔内,再次置于37℃水浴锅中避光温育15 min,最后每孔加入终止液50 μ l终止反应,在450nm波长处测定各孔的吸光度(OD值)。根据标本品的浓度和OD值做标准曲线,使用标准曲线方程计算出P物质和NK-1受体蛋白浓度。

2.5 统计学方法 数据采用SPSS 26.0统计软件进行处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表述,进行正态性检验;若符合正态分布者,采用两因素方差分析,若不符合正态分布者,则采用Friedman M检验,组内治疗前后比较采用配对样本t检验;以 $P>0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组疼痛相关动物学行为比较 干预第 1 天与空白组比较,各组首次舔舐肛周创面潜伏时间显著低于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$);扭体反应次数、舔舐肛周创面的总时间明显高于空白组,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。干预第 4 天,实验组、对照组首次舔舐肛周创面的潜伏时间显著高于模型组,扭体反应次数、舔舐肛周创面总时间显著低

于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,实验组首次舔舐肛周创面的潜伏时间明显高于对照组,扭体反应次数、舔舐肛周创面总时间显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。干预第 7 天,实验组首次舔舐肛周创面的潜伏时间明显高于对照组、模型组,扭体反应次数、舔舐肛周创面总时间显著低于对照组、模型组,差异有统计学意义($P<0.05$);实验组与空白组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表 1)

表 1 各组疼痛相关动物学行为比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	首次舔舐肛周创面的潜伏时间/s			扭体反应次数/次			舔舐肛周创面总时间/s		
		1 d	4 d	7 d	1 d	4 d	7 d	1 d	4 d	7 d
实验组	10	1.79±0.32 ^a	16.05±1.75 ^{abc}	24.92±1.50 ^{bc}	7.10±1.10 ^a	4.20±0.79 ^{abc}	1.60±0.55 ^{bc}	64.70±6.08 ^a	29.80±4.89 ^{abc}	7.20±1.48 ^{bc}
对照组	10	1.92±0.38 ^a	11.03±1.83 ^{ab}	20.52±1.55 ^{ab}	6.70±0.82 ^a	5.00±0.82 ^{ab}	2.60±0.55 ^{ab}	63.60±5.38 ^a	36.50±2.87 ^{ab}	16.20±1.92 ^{ab}
模型组	10	1.66±0.28 ^a	6.54±0.99 ^a	14.30±1.53 ^a	7.30±0.95 ^a	6.00±0.82 ^a	5.00±0.71 ^a	65.40±5.21 ^a	44.90±5.53 ^a	29.40±4.67 ^a
空白组	10	25.42±3.01	26.13±2.62	26.88±5.20	1.60±0.52	1.70±0.67	1.40±0.55	4.50±1.58	3.80±1.48	3.60±1.52

注:第 7 天动物数为 5 只;与空白组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与对照组比较,^c $P<0.05$ 。

3.2 各组肛周创面组织 HE 染色比较 空白组组织中,各类细胞排列有序、轮廓清晰、结构完整,无水肿、炎性浸润。干预第 4 天与空白组比较,模型组组织间隙水肿明显,大量鳞状上皮细胞坏死、脱落,黏膜下层部分纤维断裂,大量中性粒细胞浸润,少量毛细血管增生;与模型组比较,实验组、对照组组织间隙水肿较模型组减轻,较少上皮细胞坏死以及炎性细胞浸润,毛细血管生长旺盛。干预第 7 天与模型组比较,实验组、对照组组织已无明显水肿,鳞状上皮生长旺盛,伴少量中性粒细胞浸润;与对照组比较,实验组新生毛细血管减少,部分融合成小血管,伴更少量中性粒细胞浸润。(见图 1~2)

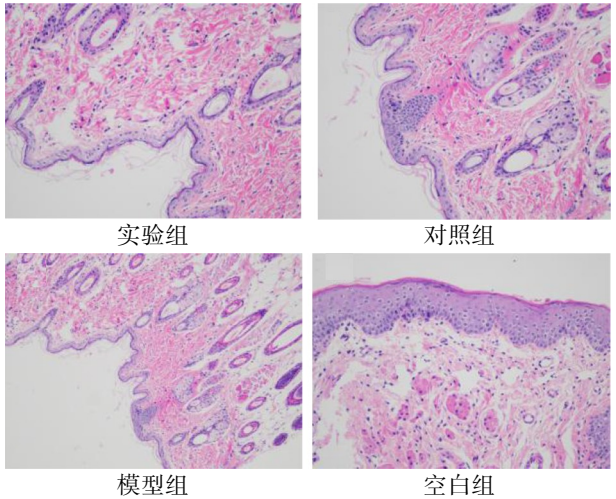


图 2 各组第 7 天肛周创面组织 HE 染色比较 (HE 染色,×100 倍)

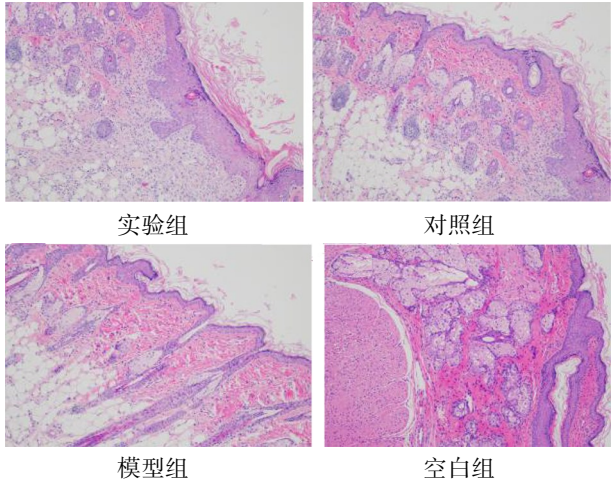


图 1 各组第 4 天肛周创面组织 HE 染色比较 (HE 染色,×100 倍)

3.3 各组肛周组织 P 物质和 NK-1 受体蛋白表达水平比较 干预第 4 天与模型组比较,实验组、对照组 P 物质和 NK-1 受体蛋白表达水平显著低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,实验组 P 物质和 NK-1 受体蛋白表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。干预第 7 天与模型组比较,实验组、对照组、P 物质和 NK-1 受体蛋白表达水平显著低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,实验组 P 物质显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但 NK-1 受体蛋白表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表 2)

表 2 各组肛周组织 P 物质、NK-1 受体含量比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	只数	P 物质		NK-1 受体	
		4 d	7 d	4 d	7 d
实验组	5	3.43±0.22 ^{abc}	2.97±0.15 ^{abc}	12.26±0.49 ^{abc}	10.36±0.54 ^{ab}
对照组	5	4.46±0.25 ^{ab}	3.41±0.25 ^{ab}	13.76±0.52 ^{ab}	11.45±0.97 ^{ab}
模型组	5	5.13±0.19 ^a	4.10±0.19 ^a	16.82±0.38 ^a	13.58±1.05 ^a
空白组	5	2.31±0.47	2.21±0.50	7.11±1.05	8.83±0.76

注:第 7 天动物数为 5;与空白组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与对照组比较,^c $P<0.05$ 。

4 讨 论

痔发病与生活习惯、饮食、年龄等因素密切相关^[11]。临床上痔保守治疗效果不理想,易反复发作,伴随疼痛、便血等症状,可严重影响生活,手术治疗常为最后的选择。由于肛周皮肤神经丰富,术后创伤、排便机械刺激可刺激肛周痛觉感受器,引发肛门括约肌不自主持续痉挛,引起创面血管渗透压增加、局部循环障碍,诱发肛周创面疼痛、水肿等并发症^[12-14]。因此,如何有效缓解痔术后创面疼痛值得临床深入研究。

中医学认为,风、湿、热等外邪及瘀血等均可作为痔病的病因^[15]。痔术后经络受损,湿热未除,阻滞气机,致气滞血瘀,局部经络阻塞不通,不通则痛^[16]。因此,治疗痔术后疼痛当以湿、热、瘀为要点,治法以清热祛湿、行气化瘀为主。参榆洗液由《外科正宗》中起痔汤^[17]改方而来,方中苦参、黄柏、黄芩、栀子性味苦寒,燥湿清热;地榆清热凉血,止血散瘀;大黄清泄湿热,活血祛瘀;槟榔、远志性味芳香,行气散瘀;薄荷发散风热;白芍养血柔筋,缓急止痛;甘草清热解暑,调和诸药。诸药合用,共奏清热利湿、行气化瘀止痛之功^[18]。

中药药理学研究表明,苦参、黄柏有较好的抗炎、抗菌作用,对多种致炎剂所引起的炎症反应、病原微生物有明显的抑制作用,可有效改善局部炎症反应;黄芩中提取的黄芩苷能有效抑制革兰氏阳性菌;地榆含大量鞣质和三萜皂苷等,可明显收缩血管,减少创面渗出物,能有效杀菌抗炎;大黄、栀子对于多种革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均有不同程度的抑制作用;同时中药熏洗治疗还能借助药物与热效应作用,改善术后创面血液供应,缓解组织缺氧及 H⁺蓄积,降低痛觉感受器兴奋,减轻肛周组织水肿,起到消肿止痛的作用^[19-21]。

SP 是一种十一氨基酸多肽,又称为速激肽,广泛分布于神经纤维的轴突内,经外周端神经末梢释放后,可直接诱发组织炎症、水肿^[22],并诱导肥大细胞释放组胺、血小板释放 5-HT 等炎症因子引起痛觉过敏^[23];同时 P 物质可以通过激活 G 调节蛋白偶联的 NK 受体调节相关功能,其中 NK-1 受体与 SP 结合能力最强^[24]。NK-1 受体主要分布于脊髓背角浅层,介导伤害性信息向中枢传递,同时也分布于外周组织、免疫细胞等部位,通过与 P 物质结合,激活“SP/NK-1R 信号通路”。该信号通路包含两种信号转导途径:1) Ca²⁺-磷脂依赖性蛋白激酶途径。SP 与 NK-1R 结合后,激活细胞膜上的磷脂酶 C β 使细胞内的 Ca²⁺ 升高^[25],Ca²⁺ 激活其靶分子蛋白激酶 C 后,通过对多种蛋白质底物的丝氨酸或苏氨酸残基进行磷酸化,改变其活性状态,从而发挥生物学效应。2) 环腺苷酸-蛋白激酶途径。SP 与 NK-1R 结合后,激活胞内腺苷酸环化酶诱导环腺苷酸在细胞内的积累^[26],环腺苷酸激活蛋白激酶 A 后,可使多种蛋白质底物的丝氨酸或苏氨酸残基发生磷酸化,改变其活性状态,发挥生物学效应。SP 或 NK-1R 的表达增加,均能通过两种信号转导途径上调“SP/NK-1R 信号通路”,最终可产生神经细胞间的疼痛信号传递、肥大细胞脱颗粒等效应^[27]。因此,本研究拟从创面组织中 P 物质和 NK-1 受体水平变化探讨参榆洗液对大鼠痔术后创面缓解疼痛的作用机制。

本研究结果显示,动物行为可以客观地评价大鼠干预后创面疼痛程度。在本次实验中痔术后大鼠经参榆洗液熏洗治疗 7 d 后,首次舔舐肛门的潜伏时间延迟、扭体反应次数减少、舔舐肛周总时间减少,与对照组、模型组比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),证明参榆洗液可有效缓解痔术后大鼠的疼痛;实验组组织水肿程度、炎症浸润程度明显低于对照组、模型组 ($P<0.05$)。在第 4 天,实验组肛周组织内 P 物质、NK-1 受体表达量下降,与对照组、模型组比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),推测痔术后创面愈合早期,参榆洗液可同时减少 P 物质、NK-1 受体表达量,从而下调 SP/NK-1R 信号通路,减少疼痛信号产生以及脊髓背角神经元对伤害性刺激反应的传入,使疼痛信号受到抑制;在第 7 天,实验组肛周组织内 P 物质表达量与对照组比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),而 NK-1 受体表

达量与对照组比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),结合 HE 染色观察结果,推测痔术后创面愈合后期,参榆洗液可能通过促进组织内神经细胞修复,减少 P 物质从破损神经末梢中释放,从而减轻组织炎症反应并减少疼痛信号产生。

综上所述,参榆洗液可缓解大鼠痔术后创面疼痛,减轻组织炎症、水肿反应,改善肛周组织病理结构,其机制可能与促进创面组织内神经细胞修复,从而降低 P 物质和 NK-1 受体蛋白表达、下调 SP/NK-1R 信号通路有关。

参考文献

- [1] 程议乐,武永连,李万里,等. 国内肛肠疾病流行病学调查研究进展[J]. 中国肛肠病杂志,2022,42(6):74-76.
- [2] MOTT T, LATIMER K, EDWARDS C. Hemorrhoids: Diagnosis and treatment options[J]. Am Fam Physician,2018,97(3):172-179.
- [3] 张俊君,黄源锐. 两面针活血定痛消肿散坐浴联合吡哌美辛栓塞肛对混合痔患者术后恢复的影响[J]. 四川中医,2020,38(9):171-174.
- [4] 匡碧艳. 参黄洗液治疗痔术后创缘水肿的临床疗效观察[D]. 长沙:湖南中医药大学,2018.
- [5] 张佳敏. 参榆洗液对混合痔患者术后疼痛疗效的临床研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2022.
- [6] 傅跃权,林俊嵩,黄育聪,等. 参黄洗液辅助吻合器痔环切手术治疗混合痔效果及其预后不良早期预警[J]. 内蒙古中医药,2020,39(1):3-5.
- [7] ZIEGLG NSBERGER W. Substance P and pain chronicity[J]. Cell Tissue Res,2019,375(1):227-241.
- [8] 中华中医药学会中药实验药理专业委员会. 中药痔疮动物模型制备规范(草案)[J]. 中药药理与临床,2017,33(5):211-212.
- [9] 宾东华,詹敏,王爱华,等. 参黄洗液对大鼠痔术后创面修复过程中血清 IL-8 及 TNF- α 的干预作用[J]. 世界中西医结合杂志,2017,12(5):638-640,645.
- [10] 郁悦,刁翰林,丁楠,等. 基于 SP/NK1R 交互通路探讨中医综合外治法对肛瘘术后模型大鼠的止痛机制[J]. 时珍国医国药,2019,30(10):2555-2558.
- [11] 刘蔚,王继宁,张小元,等. 我国西北地区成人常见肛肠疾病流行病学调查及相关因素分析[J]. 实用预防医学,2017,24(3):333-337.
- [12] 龙庆,李艳,李俊,等. 不同频率电针预处理对混合痔外剥内扎术后肛门疼痛的影响[J]. 中国针灸,2019,39(5):477-481.
- [13] 吴毅,张春玲,郑芳,等. 用复方亚甲蓝肛周封闭法联合中药熏洗法对接受外剥内扎术后的混合痔患者进行镇痛的效果[J]. 当代医药论丛,2020,18(7):61-62.
- [14] 颜景颖,汪慧敏,陈烁. 痔消散坐浴对混合痔术后肛门疼痛时间纵向分布的影响[J]. 中医药导报,2019,25(13):74-77.
- [15] 颜景颖,曾祥云,汪慧敏,等. 痔古方外用方剂的用药规律研究[J]. 中医药导报,2020,26(7):65-68.
- [16] 宾东华,翦闽涛,严建,等. 熊胆消痔灵治疗混合痔的疗效观察及安全性分析[J]. 中医药导报,2017,23(7):106-108.
- [17] 陈实功. 中医临床实用经典丛书·外科正宗[M]. 北京:中国医药科技出版社,2018:183-184.
- [18] 滕佳林. 中药学[M]. 济南:山东科学技术出版社,2020.
- [19] 吴龙龙,徐吴阳,张刘强,等. 地榆化学成分及药理作用研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2022,24(1):360-378.
- [20] 薛士梅. 中药栀子有效成分及药理作用研究进展[J]. 中国城乡企业卫生,2022,37(5):59-61.
- [21] 王津燕. 中药黄芩药理作用的研究进展[J]. 内蒙古中医药,2020,39(2):167-168.
- [22] PENG L, AGOGO GO, GUO J, et al. Substance P and fibrotic diseases[J]. Neuropeptides,2019,76:101941.
- [23] VELASCO-ORTEGA E, MONSALVE- GUIL L, JIMÉNEZ-GUERRA A, et al. Involvement of the substance P/neurokinin-1 receptor system in oral pain and inflammation[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020,34(1):215-219.
- [24] MIGUEL MUÑOZ, RAFAEL COVEÑAS. Neurokinin-1 receptor antagonists as anticancer drugs[J]. Letters in Drug Design & Discovery,2019,16(10):1110-1129.
- [25] GARCIA M, SAKAMOTO K, SHIGEKAWA M, et al. Multiple mechanisms of arachidonic acid release in Chinese hamster ovary cells transfected with cDNA of substance P receptor[J]. Biochem Pharmacol,1994,48(9):1735-1741.
- [26] TAKEDA Y, BLOUNT P, SACHAIS BS, et al. Ligand binding kinetics of substance P and neurokinin A receptors stably expressed in Chinese hamster ovary cells and evidence for differential stimulation of inositol 1,4,5-trisphosphate and cyclic AMP second messenger responses[J]. J Neurochem,1992,59(2):740-745.
- [27] GRAEFE SB, MOHIUDDIN SS. Biochemistry, substance P[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing,2022.

(收稿日期:2023-01-08)

[编辑:韩吟]