

张秀云,杨坤,李佩甲,等.小柴胡汤治疗大鼠慢性化脓性颌骨骨髓炎模型疗效的实验研究[J].中国比较医学杂志,2023,33(7):108-116.

Zhang XY, Yang K, Li PJ, et al. Experimental study of curative effect of xiaochaihu decoction in a rat model of chronic pyogenic osteomyelitis of the jaw [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(7): 108-116.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.07.014

小柴胡汤治疗大鼠慢性化脓性颌骨骨髓炎模型 疗效的实验研究

张秀云¹,杨坤²,李佩甲¹,唐顺¹,杨思禹¹,陈晖^{2*}

(1.华北理工大学,河北唐山063200;2.华北理工大学附属医院口腔科,河北唐山063000)

【摘要】 目的 通过建立大鼠慢性化脓性颌骨骨髓炎模型,探究小柴胡汤对慢性化脓性颌骨骨髓炎愈合的影响。**方法** 选用65只SPF级SD大鼠,通过骨钻制备出圆形骨缺损滴入金黄色葡萄球菌建立慢性化脓性颌骨骨髓炎模型。1个月后随机抽取5只检测造模结果。模型建立成功后,将剩余大鼠随机均分为4组:A组清创术+生理盐水;B组清创术+小柴胡汤;C组清创术+头孢;D组清创术+小柴胡汤+头孢。给药后2、4、8周每组分别处死5只大鼠,CBCT检测骨缺损范围、酶联免疫吸附法检测炎症因子IL-6、IL-1 β 水平和免疫组化检测BMP-2,用统计学分析所得的数据。**结果** CBCT:与A组比较,B组、C组、D组在给药后2、4、8周骨缺损范围均减小($P<0.05$),与C组相比,B组、D组骨缺损范围减小($P<0.05$),与B组比较,D组骨缺损范围减小($P<0.05$)。炎症因子IL-6、IL-1 β 水平:与A组比较,B组、C组、D组在给药后2、4、8周IL-6、IL-1 β 水平均降低($P<0.05$),B组、D组IL-1 β 水平均低于C组($P<0.05$),D组IL-6水平低于C组($P<0.05$),但B组与C组IL-6水平虽然有差异但无统计学意义($P>0.05$),与B组比较,D组IL-1 β 、IL-6水平均低($P<0.05$)。BMP-2免疫组化检测:A组、B组、C组、D组均出现阳性表达,与A组比较,B组、C组、D组在给药后2、4、8周平均光密度高($P<0.05$),B组、D组平均光密度高于C组($P<0.05$),与B组比较,D组较高($P<0.05$)。**结论** 1.用金黄色葡萄球菌在大鼠下颌骨上成功建立慢性化脓性颌骨骨髓炎模型;2.小柴胡汤对大鼠慢性化脓性颌骨骨髓炎有一定的治疗作用,当与头孢联合应用时治疗效果优于小柴胡汤或头孢单独治疗效果。

【关键词】 小柴胡汤;慢性化脓性颌骨骨髓炎;白细胞介素-6;白细胞介素-1 β ;骨形态发生蛋白2

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 07-0108-09

Experimental study of curative effect of xiaochaihu decoction in a rat model of chronic pyogenic osteomyelitis of the jaw

ZHANG Xiuyun¹, YANG Kun², LI Peijia¹, TANG Shun¹, YANG Siyu¹, CHEN Hui^{2*}

(1. North China University of Technology, Tangshan 063200, China.

2. Department of Stomatology, Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan 063000)

【Abstract】 Objective To explore the healing effect of xiaochaihu decoction in a rat model of chronic pyogenic osteomyelitis of the jaw. **Methods** Sixty-five specific-pathogen-free rats were used to establish a model of chronic pyogenic osteomyelitis of the jaw, by introducing *Staphylococcus aureus* into round bone defects prepared using a bone drill. After 1 month, five rats were randomly selected to test the modeling result, and the other rats were divided randomly into four groups: group A, debridement+saline; group B, debridement+xiaochaihu decoction; group C, debridement+cefuroxime;

[作者简介]张秀云(1994—),女,硕士研究生,研究方向:口腔颌面外科。E-mail:1538681075@qq.com

[通信作者]陈晖(1976—),男,硕士,主任医师,研究方向:口腔颌面外科。E-mail:15383056663@163.com

and group D, debridement+xiaochaihu decoction+cefuroxime. Five rats in each group were sacrificed at 2, 4, and 8 weeks after administration. The extent of the bone defect was detected by cone beam computed tomography (CBCT), levels of the inflammatory cytokines interleukin (*IL*)-6 and *IL*-1 β were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and bone morphogenetic protein-2 was detected by immunohistochemistry. **Results** CBCT showed that the bone defects in groups B, C, and D had decreased at 2, 4, and 8 weeks after administration, compared with group A ($P<0.05$). In addition, the bone defects were smaller in groups B and D compared with group C ($P<0.05$), and smaller in group D compared with group B ($P<0.05$). Levels of *IL*-6 and *IL*-1 β were lower in groups B, C, and D compared with group A at 2, 4, and 8 weeks after administration, *IL*-1 β levels were lower in groups B and D compared with group C, and levels of *IL*-6 were lower in group D compared with C ($P<0.05$); however, there was no significant difference in *IL*-6 levels between groups B and C ($P>0.05$). *IL*-1 β and *IL*-6 levels were both lower in group D compared with group B ($P<0.05$). BMP-2 expression was detected in groups A, B, C, and D, with higher mean optical densities in groups B, C, and D compared with group A, higher optical densities in groups B and D compared with group C, and in group D compared with group B at 2, 4, and 8 weeks after administration ($P<0.05$). **Conclusions** We successfully established a rat model of chronic pyogenic osteomyelitis of the mandible using *S. aureus*. Xiaochaihu decoction improved chronic pyogenic osteomyelitis, and the therapeutic effect of xiaochaihu decoction combined with cefuroxime was better than that of either drug alone.

[Keywords] xiaochaihu decoction; chronic pyogenic osteomyelitis of jaws; interleukin-6; interleukin-1 β ; bone morphogenetic protein-2

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

慢性化脓性颌骨骨髓炎 (chronic pyogenic osteomyelitis of jaws) 指病程时间超过 1 个月的颌骨的炎症性改变^[1], 相比较于其他细菌而言, 金黄色葡萄球菌常常在该病的渗出液中被检出, 其可通过牙源性、创伤性及血源性途径感染颌骨及周围软组织^[2], 造成骨质发生炎症性破坏。当炎症进入慢性发展阶段, 往往不会伴有发热等全身症状, 但局部会出现脓液、瘘管, 颌骨发生坏死形成死骨^[3], 目前临床上常用的治疗方式是抗炎与手术结合治疗。小柴胡汤可以发挥较好的抗炎作用^[4], 并且促进骨形成^[5]。有研究表明中西医结合对死骨有较好的治疗作用, 但报道较少^[6]。本研究通过建立大鼠慢性化脓性颌骨骨髓炎模型, 观察小柴胡汤对其治疗的作用。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物

65 只健康的 SPF 级雄性 SD 大鼠, 体重 (300 $\pm$ 20) g, 8~12 周龄, 动物来源于北京华阜康生物科技股份有限公司 [SCXK(京)2020-0004], 所有的实验操作均在华北理工大学实验动物中心屏障实验室 [SYXK(冀)2020-0007] 完成, 实验过程严格遵守 3R 原则。动物实验通过了华北理工大学实验动物伦理委员会审查 (2022-SY-002), 饲养在华北理工大学实验动物中心 SPF 级动物房内, 室温 (25 $\pm$ 5) $^{\circ}$ C,

相对湿度 50%~70%, 提供实验室标准大鼠饲料和自由饮水。

1.1.2 细菌

金黄色葡萄球菌菌株 CMCC(B)26003, 由华北理工大学生命科学学院提供, 将细菌菌株置无菌培养肉汤中培养并调制成浓度为 1.0×10^7 cfu/mL 悬液, 低温保存。

1.2 主要试剂与仪器

小柴胡汤: 柴胡 125.0 g、黄芩 46.9 g、人参 46.9 g、半夏 39.1 g、生姜 46.9 g、大枣 36.6 g、甘草 46.9 g (购于华北理工大学附属医院中药房), 用蒸馏水煎熬至所需提取浓度, 头孢呋辛酯干混悬剂 (0.125 g/包 山东鲁抗医药股份有限公司); 白细胞介素-6 (interleukin-6, *IL*-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , *IL*-1 β) 检测试剂盒, 货号分别为 CD30219、CD30216, 均为武汉纯度生物科技有限公司产品; 骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 抗体, 生产商 Affinity, 货号为 AF5163; Goat Anti-Rabbit IgG Secondary Antibody 抗体, 生产商 sino biological, 货号为 SSA004。

口腔颌面部锥形束 CT (Cone beam Computer Tomography, CBCT) 机 (德国卡瓦); 组织切片机 (德国 Leica SP1600); 离心机 (德国艾本德 5810R); 显微镜 (日本奥林巴斯 DP80); 烘片机 (中国航利达, HP-1); 低温冰箱 (日本普和希 MDF-U500VX); 恒温冰箱 (日本三洋 MDF382E)。

1.3 实验方法

1.3.1 模型建立及分组

65 只 SD 大鼠正常喂养 1 周,用 3%戊巴比妥钠按照 40 mg/kg 的剂量麻醉成功后剪毛消毒,于大鼠下颌骨后牙区颊侧骨板处开窗,利用球形钻头制成 4 mm×4 mm 的圆形骨缺损,用 0.9%生理盐水进行充分冲洗,压迫止血后滴入 0.1 mL 1.0×10^7 cfu/mL 细菌悬液,骨蜡封闭,生理盐水冲洗缝合(图 1),术后常规饲养 1 个月后随机抽取 5 只检测,参照文献^[7]纳入标准。造模成功后,将剩余大鼠分为 4 组:A 组 清创术+生理盐水、B 组 清创术+小柴胡汤(0.3 mg/kg 灌胃)、C 组 清创术+头孢(1.67 mg/kg 灌胃)、D 组 清创术+小柴胡汤+头孢,分别于 2、4、8 周随机抽取 5 只进行检测。

1.3.2 模型检测指标及方法

(1)大体观察

观察术区是否肿胀,体重是否减轻,是否有脓性分泌物,是否有瘘管形成。

(2)CBCT 检测

取下颌骨拍摄 CBCT,观察骨缺损的范围是否变大。

(3)细菌学检测

取少量脓性分泌物在血平板培养基上进行细菌培养,长出菌落后进行革兰氏染色,染色后进行乳胶凝集实验,证明是否是金黄色葡萄球菌。

(4)组织病理学检测

取下颌骨组织,骨组织脱钙后进行 HE 染色,观察是否有炎症细胞,是否有死骨。

1.3.3 实验检测指标及方法

(1)CBCT 影像学检测

于 2、4、8 周分别从各组中随机抽取 5 只,取下颌骨拍摄 CBCT,对比各组不同时间骨缺损范围。

(2)炎症因子表达水平

于 2、4、8 周分别对各组大鼠每只各采 4 mL 的腹主动脉血,离心后收集的上清液通过酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测血清中 *IL-6*、*IL-1 β* 的水平。

(3)免疫组化观察

取下颌骨,剥离掉软组织,脱钙后免疫组化常规处理,当胞质棕黄颗粒出现为免疫组化阳性结果。用图像处理软件进行阳性细胞表达光密度定量分析,用平均光密度表示结果,平均光密度越高,阳性越强。

1.4 统计学方法

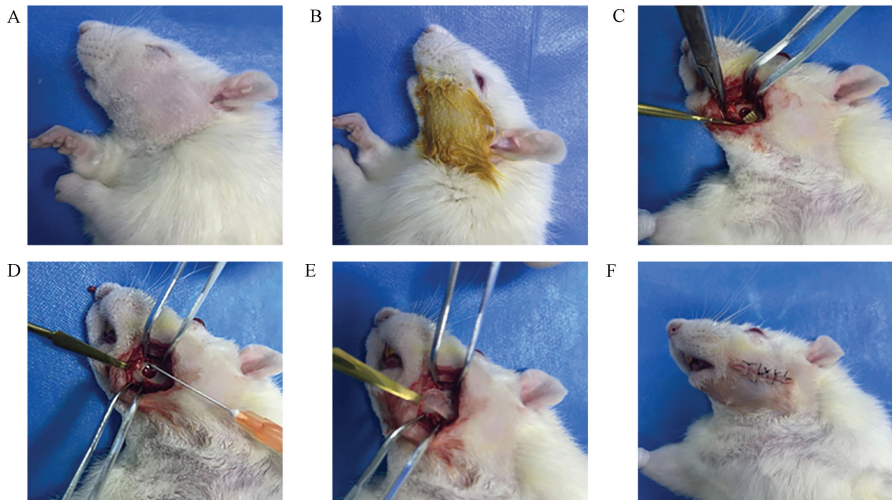
采用 SPSS 22.0 统计分析,用平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述定量资料,配对样本 *t* 检验分析两组间数据,多因素方差分析多组数据和 LSD 法比较组间差异,以 $P<0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 造模结果

2.1.1 肉眼观察结果

所有大鼠精神状况较差,术区软组织肿胀明显,1 周后肿胀好转,术区有脓液溢出,瘘管形成(图 2)。对大鼠术前及术后 1 周体重比较(表 1)发现与术前比较,术后体重较轻($P<0.05$),统计学有显著性差异。



注:A:剃毛;B:消毒;C:4 mm×4 mm 圆形骨缺损;D:滴入细菌;E:置入骨蜡;F:缝合。

图 1 慢性化脓性颌骨骨髓炎模型建立手术过程

Note. A, Shaving. B, Disinfection. C, 4 mm×4 mm round bone defect. D, Drip into the bacteria. E, Place the bone wax. F, Stitching.

Figure 1 Establishment of surgical procedure for chronic pyogenic osteomyelitis of jaws

表 1 术前术后大鼠体重比较($g, \bar{x} \pm s, n=65$)
Table 1 Weight comparison of rats before and after operation

术前/术后 Preoperative/Postoperative	体重 Weight
术前 Preoperative	315.36±0.33
术后 Postoperative	314.92±0.29*

注:与术前相比, * $P<0.05, t=3.061$ 。
Note. Compared with the preoperative results, * $P<0.05, t=3.061$.

2.1.2 CBCT

术后 1 个月随机抽取 5 只大鼠拍摄 CBCT 均可发现术区骨缺损范围变大(图 3)。

2.1.3 细菌学检测

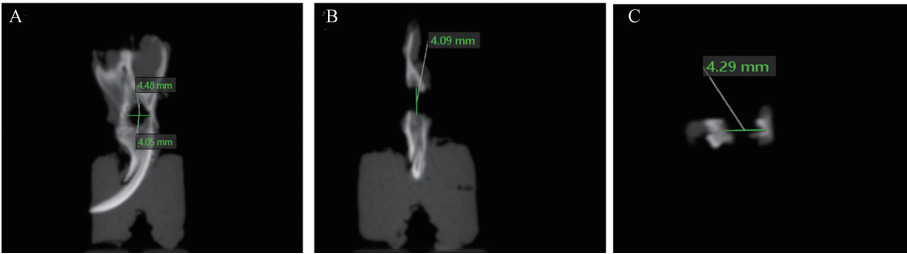
术后 1 个月取脓性分泌物在血平板上培养出现黄色圆形不透明菌落,出现溶血现象,进行革兰氏染色结果为阳性,用乳胶凝集法检测发生凝集反应(图 4)。



注:A:术区肿胀;B:术区有瘘管形成;C:术区有脓性分泌物。
图 2 术后肉眼观察造模情况

Note. A, Swelling of the operating area. B, Fistula was formed in the operative area. C, There was purulent discharge in the operative area.

Figure 2 The model was observed by eyes after operation

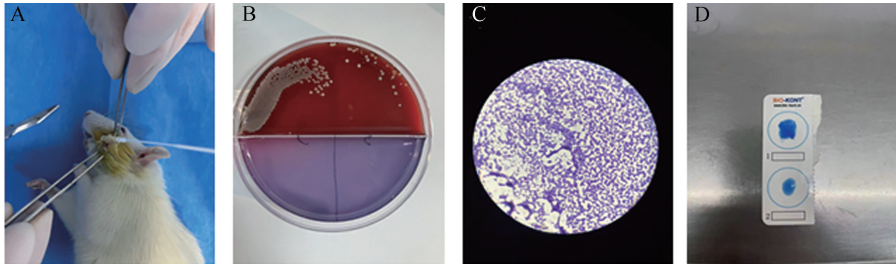


注:A:冠状面观察缺损范围变大;B:矢状面观察缺损范围变大;C:水平面观察缺损范围变大。

图 3 CBCT 表现

Note. A, Extent of the defect became larger in the coronal view. B, Extent of the defect became larger in the sagittal view. C, Extent of the defect became larger in the horizontal plane view.

Figure 3 CBCT findings



注:A:取脓性分泌物;B:血平板上细菌菌落;C:油镜下观察革兰氏染色呈蓝紫色;D:乳胶凝集反应。

图 4 细菌学检测结果

Note. A, Take purulent secretions. B, Bacterial colonies on the plate of blood. C, Gram stain was bluish-purple under oil microscope. D, Latex agglutination reaction.

Figure 4 Bacteriological test results

2.1.4 组织病理学检测

制成的病理切片在显微镜下观察可发现炎性细胞,有死骨形成(图5)。

2.2 实验结果

2.2.1 CBCT 结果

分别 2、4、8 周从各组中取下颌骨拍摄 CBCT(图6),CBCT 结果显示给药 2、4、8 周后,与 A 组生理盐水组比较,其他三组术区骨缺损范围均减小($P<0.05$),统计学有显著性差异,B 组小柴胡汤组、D 组小柴胡汤+头孢组骨缺损范围与 C 组头孢组相比减小($P<0.05$),统计学有显著性差异,D 组小柴胡汤+头孢组骨缺损范围较其他三组减小($P<0.05$),统计学有显著性差异,结果见表 2。

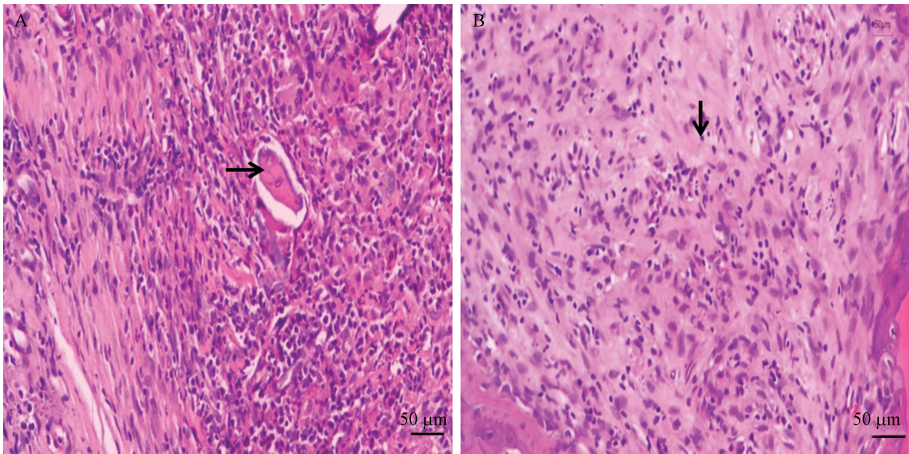
2.2.2 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 炎症因子水平比较

给药后 2、4、8 周,A 组生理盐水组 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 水平较其他三组均偏高($P<0.05$),统计学有显著性

差异,与 C 组头孢组比较,B 组小柴胡汤组 $IL-1\beta$ 水平降低($P<0.05$),统计学有显著性差异,但是 B 组小柴胡汤组 $IL-6$ 水平与 C 组头孢组比较在统计学上没有显著性差异($P>0.05$),D 组小柴胡汤+头孢组 $IL-6$ 、 $IL-1\beta$ 水平较其他三组均降低($P<0.05$),统计学有显著性差异,结果见表 3。

2.2.3 免疫组化结果

给药后 2、4、8 周,四组均出现阳性表达(图7),A 组生理盐水组较其他三组比,平均光密度低,BMP-2 阳性表达弱($P<0.05$),统计学有显著性差异,与 C 组头孢组比较,B 组小柴胡汤组平均光密度较高,BMP-2 阳性表达强($P<0.05$),统计学有显著性差异,D 组小柴胡汤+头孢组平均光密度较其他三组均偏高,BMP-2 阳性表达强于其他三组($P<0.05$),统计学有显著性差异,结果见表 4。



注:A;箭头为死骨;B;箭头为炎性细胞。

图 5 组织病理结果(HE)

Note. A, Arrow shows the dead bone. B, Arrow shows the inflammatory cell.

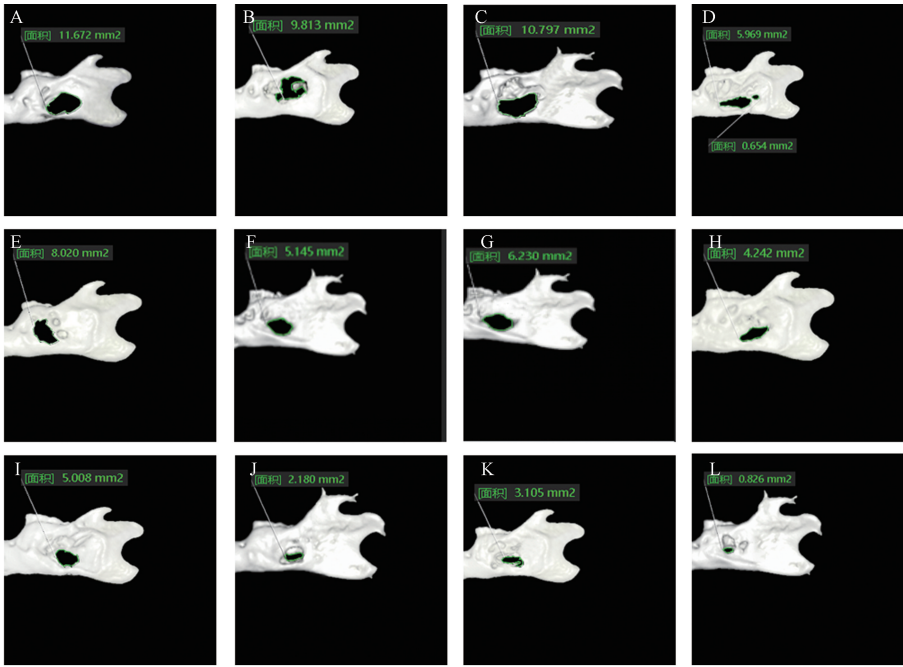
Figure 5 Histopathological findings(HE)

表 2 各时间段四组骨缺损范围比较($\text{mm}^2, \bar{x}\pm s, n=5$)

Table 2 Comparison of bone defect extent in four groups at each time period		
组别 Group	时间(周) Time (week)	骨缺损范围 Extent of bone defect
A 组清创术+生理盐水 Group A debridement+saline	2	11.60±0.37
	4	8.29±0.31
	8	5.26±0.19
B 组清创术+小柴胡汤 Group B debridement+xiaochaihu decoction	2	9.55±0.24 ^{*&}
	4	5.50±0.29 ^{*&}
	8	2.26±0.20 ^{*&}
C 组清创术+头孢 Group C debridement+cefuroxime	2	10.39±0.30 [*]
	4	6.23±0.30 [*]
	8	3.22±0.15 [*]
D 组清创术+小柴胡汤+头孢 Group D debridement+xiaochaihu decoction+cefuroxime	2	6.50±0.26 ^{*&!}
	4	3.13±0.10 ^{*&!}
	8	0.80±0.13 ^{*&!}

注:与 A 组相比, ^{*} $P<0.05$;与 C 组相比, [&] $P<0.05$;与 B 组相比, [!] $P<0.05$ 。

Note. Compared with group A, ^{*} $P<0.05$. Compared with group C, [&] $P<0.05$. Compared with group B, [!] $P<0.05$.

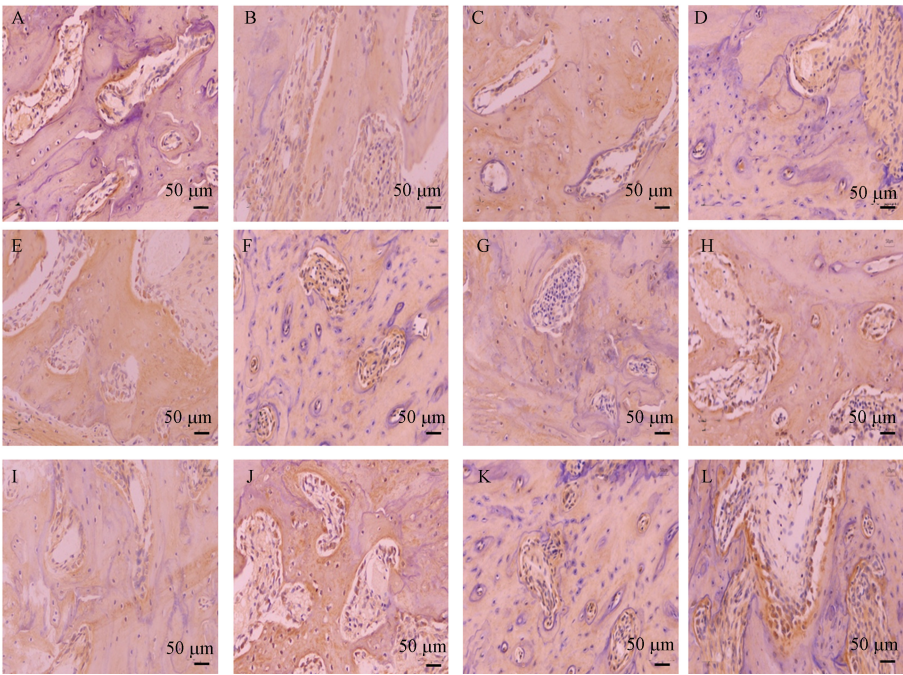


注:A~D:2 周时 A 组、B 组、C 组、D 组骨缺损范围大小;E~H:4 周时 A 组、B 组、C 组、D 组骨缺损范围大小;I~L:8 周时 A 组、B 组、C 组、D 组骨缺损范围大小。

图 6 四组不同时期骨缺损范围

Note. A~D, Size of bone defect at 2 weeks in groups A, B, C and D. E~H, Size of bone defect at 4 weeks in groups A, B, C and D. I~L, Size of bone defect at 8 weeks in groups A, B, C and D.

Figure 6 The bone defect extent in four groups at each time period



注:A~D:2 周时 A 组、B 组、C 组、D 组 BMP-2 阳性表达情况;E~H:4 周时 A 组、B 组、C 组、D 组 BMP-2 阳性表达情况;I~L:8 周时 A 组、B 组、C 组、D 组 BMP-2 阳性表达情况。

图 7 四组不同时间 BMP-2 阳性表达情况

Note. A~D, Positive expression of BMP-2 at 2 weeks in groups A, B, C and D. E~H, Positive expression of BMP-2 at 4 weeks in groups A, B, C and D. I~L, Positive expression of BMP-2 at 4 weeks in groups A, B, C and D.

Figure 7 Four groups of BMP-2 positive expression in different time

表 3 各时间段四组 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 水平比较 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$, $n=5$)
Table 3 The levels of $IL-1\beta$ and $IL-6$ were compared among the four groups at each time period

组别 Group	时间(周) Time(week)	$IL-1\beta$	$IL-6$
A 组清创术+生理盐水 Group A debridement+saline	2 周	45. 11±2. 23	172. 03±6. 70
	4	31. 09±0. 54	122. 92±26. 63
	8	28. 44±0. 95	77. 27±7. 46
B 组清创术+小柴胡汤 Group B debridement+xiaochaihu decoction	2	32. 55±1. 49 ^{*&}	134. 46±20. 49 [*]
	4	27. 93±0. 21 ^{*&}	80. 72±9. 93 [*]
	8	20. 76±2. 31 ^{*&}	58. 87±1. 95 [*]
C 组清创术+头孢 Group C debridement+cefuroxime	2	39. 29±4. 63 [*]	143. 74±18. 14 [*]
	4	29. 54±0. 46 [*]	85. 51±14. 20 [*]
	8	22. 83±2. 37 [*]	60. 53±5. 40 [*]
D 组清创术+小柴胡汤+头孢 Group D debridement+xiaochaihu decoction+cefuroxime	2	30. 84±0. 87 ^{*&@}	108. 38±7. 95 ^{*&!}
	4	25. 09±3. 30 ^{*&@}	68. 33±1. 37 ^{*&!}
	8	18. 29±1. 09 ^{*&@}	50. 48±1. 70 ^{*&!}

注:与 A 组相比, ^{*} $P<0.05$;与 C 组相比, [&] $P<0.05$;与 B 组相比, [!] $P<0.05$, [@] $P<0.01$ 。
Note. Compared with group A, ^{*} $P<0.05$. Compared with group C, [&] $P<0.05$. Compared with group B, [!] $P<0.05$, [@] $P<0.01$.

表 4 各时间段四组 BMP-2 图像分析结果比较($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of the analysis results of four groups of BMP-2 images in each time period

组别 Group	时间(周) Time(week)	平均光密度 Mean optical density
A 组清创术+生理盐水 Group A debridement+saline	2	9. 91±0. 55
	4	17. 12±0. 23
	8	20. 28±0. 44
B 组清创术+小柴胡汤 Group B debridement+xiaochaihu decoction	2	16. 96±0. 13 ^{*&}
	4	25. 95±0. 26 ^{*&}
	8	36. 77±0. 23 ^{*&}
C 组清创术+头孢 Group C debridement+cefuroxime	2	16. 04±0. 20 [*]
	4	23. 13±0. 20 [*]
	8	33. 05±0. 13 [*]
D 组清创术+小柴胡汤+头孢 Group D debridement+xiaochaihu decoction+cefuroxime	2	23. 76±0. 43 ^{*&!}
	4	34. 79±0. 15 ^{*&!}
	8	52. 83±0. 49 ^{*&!}

注:与 A 组相比, ^{*} $P<0.05$;与 C 组相比, [&] $P<0.05$;与 B 组相比, [!] $P<0.05$ 。
Note. Compared with group A, ^{*} $P<0.05$. Compared with group C, [&] $P<0.05$. Compared with group B, [!] $P<0.05$.

3 讨论

慢性化脓性颌骨骨髓炎是一种好发生在下颌骨的较为常见的口腔颌面部疾病,其特征是炎症形成,脓液外流,死骨形成,新生骨附着及瘻管形成但全身反应不明显^[8],该病通常由金黄色葡萄球菌感染所致,中医角度认为邪毒入骨,困于筋骨,久聚未散,机体正气不足导致该病发生。该病治疗复杂,传统的治疗方法疗效不佳。因此本实验构建了慢性化脓性颌骨骨髓炎大鼠模型,模型建立后出现了上述特征,并给予小柴胡汤和抗生素观察其治疗效果的差异。

小柴胡汤在中医学上被认为是和解少阳的经典药方,因其组成独具特色,使其拥有寒温并用,苦寒为主,甘温为辅的特点,苦寒疏散气郁,祛除火

邪,甘温有益脾胃,可以扶正。其组成中的柴胡、黄芩性寒,二者配伍,可以解热;半夏、生姜属温,可以调节脾胃,防止呕吐;人参、大枣、炙甘草性温,可以益气补脾,扶正祛邪^[9],因此临床上常用来治疗发热类疾病与消化系统疾病。现代药理学研究发现小柴胡汤具有抗炎作用,有研究发现小柴胡汤可以改善大鼠关节炎炎性细胞及炎症因子的浸润^[10],降低急性上颌窦炎患者白细胞的数量,减轻炎症反应,促进愈合^[11]。中医角度认为骨生成过程是阴阳相互作用的过程,作为和解少阳经典药方的小柴胡汤能调节阴阳,达到“和”的作用。有相关研究表明小柴胡汤可以促进骨质疏松的大鼠成骨细胞及软骨的形成,改善骨密度、促使骨生成^[12-13]。无论是中医祛邪扶正角度还是抗炎、成骨作用均提示小柴胡汤可成为治疗慢性化脓性颌骨骨髓炎的药物。

临床上治疗该病基本原则是彻底清除病灶后全身应用抗生素,而 β -内酰胺类抗生素则是治疗金黄色葡萄球菌导致感染的首选药物^[14],临床治疗该病通常选用头孢类抗生素,其主要通过破坏金黄色葡萄球菌的细胞壁,抑制其繁殖而达到抗菌消炎作用^[15],因此选用头孢类药物为该实验阳性对照药物。

白细胞介素-6(interleukin-6, *IL-6*)是一种属于趋化因子家族的促炎性细胞因子,在炎症反应中起着关键作用^[16]。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , *IL-1 β*)是免疫系统的一种重要介质可以调节炎症反应。慢性化脓性颌骨骨髓炎的发生与 *IL-6*、*IL-1 β* 增加有明显关系^[17-18]。小柴胡汤可以很好地发挥抗炎作用^[19],能够较好地下调 *IL-1 β* 、*IL-6* 的水平^[20],减轻由金黄色葡萄球菌引起的炎症反应。有实验研究证实,小柴胡汤可以抑制 *IL-1 β* 、*IL-6* 等炎症因子的释放从而较好的改善小鼠肺部炎症^[21]。本实验研究采用金黄色葡萄球菌制备慢性化脓性颌骨骨髓炎模型,采取血清进行检测后发现小柴胡汤对 *IL-1 β* 的下调作用略优于头孢($P<0.05$),而对 *IL-6* 下调作用,二者没有明显区别($P>0.05$),当二者联合作用时,*IL-1 β* 、*IL-6* 的水平被下调作用更明显($P<0.05$),说明小柴胡汤联合头孢治疗该病时可以更大程度地降低炎症水平,而单独使用小柴胡汤或头孢降低炎症时,二者效果相差不大。

小柴胡汤中含有槲皮素,可以刺激成骨细胞生成^[22],黄酮类成分可以通过而骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)途径刺激成骨细胞增殖,促进成骨^[23-24]。新骨用肉眼难以察觉,需要借助 CBCT 来观察,CBCT 可以清楚地反映骨缺损的范围。BMP-2 被公认为一种可以有效诱导骨和软骨形成的诱导因子^[25],可以从微观上反映新骨形成,骨形成作用越好,免疫组化检测 BMP-2 阳性表达越高。本研究观察 CBCT 发现小柴胡汤对骨缺损的修复作用优于头孢($P<0.05$),并且免疫组化检测 BMP-2 阳性表达也比头孢强,成骨作用好,而当二者联合使用来促进成骨时,成骨可以达到更活跃的状态,因此骨缺损范围较二者单独使用时小($P<0.05$),BMP-2 阳性表达较二者单独使用时强($P<0.05$),说明小柴胡汤和头孢均可以促进骨的形成,但小柴胡汤较头孢作用明显,二者联合成骨作用更好。

综上所述,通过给大鼠下颌骨开窗注射金黄色

葡萄球菌可以成功构建慢性化脓性颌骨骨髓炎模型。小柴胡汤可以抑制 *IL-1 β* 、*IL-6* 水平升高,提高 BMP-2 阳性表达而达到抗炎,促进成骨的作用,降低骨缺损,促进骨愈合,从而治疗慢性化脓性颌骨骨髓炎,而当与头孢中西医结合治疗时,效果更佳。

参考文献:

- [1] Haefls TH, Scott CA, Campbell TH, et al. Acute and chronic suppurative osteomyelitis of the jaws: a 10-year review and assessment of treatment outcome [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2018, 76(12): 2551-2558.
- [2] 韩龙,马坚.颌骨骨髓炎研究进展[J].甘肃医药,2021,40(3):198-201.
- [3] 张志愿.口腔颌面外科学[M].7版.北京:人民卫生出版社;2012.
- [4] 张志雄,刘春芳,刘明洋,等.小柴胡汤的药理作用及临床应用研究进展[J].中医药临床杂志,2021,33(3):580-584.
- [5] 胡利友.小柴胡汤化裁治疗老年旋后外旋IV°踝关节骨折术后疗效分析[D].山东:山东中医药大学,2022.
- [6] 王涛,张鹏,李建虎,等.中西医结合治疗放射性颌骨骨髓炎的效果[J].临床医学研究与实践,2018,3(18):115-116.
- [7] 张小磊,沈菊香,谢志坚.兔下颌骨慢性化脓性骨髓炎动物模型的建立[J].中国实验动物学报,2012,20(3):74-77,93.
- [8] Yadav S, Malik S, Mittal HC, et al. Chronic suppurative osteomyelitis of posterior maxilla: a rare presentation [J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2014, 18(3): 481.
- [9] 奚然然,付书璠,赵永璐,等.从性味配伍探析小柴胡汤组方特点及临床运用[J].江西中医药,2022,53(10):15-17.
- [10] 张莹,周小莉,邵勤,等.小柴胡汤对胶原诱导性关节炎大鼠的抗炎作用及机制探讨[J].免疫学杂志,2015,31(9):781-785.
- [11] 朱小勇.小柴胡汤加减治疗急性上颌窦炎30例疗效分析[J].中国中医急症,2010,19(5):768,770.
- [12] 王科闯.王鸿度教授关于“少阳主骨”学术思想和临床经验总结(附“和解少阳”法对膝骨性关节炎合并骨质疏松的临床研究)[D].成都:成都中医药大学,2016.
- [13] 张芳.“和解少阳”:小柴胡汤与电针足少阳对骨质疏松大鼠骨密度、骨形态学指标的影响[D].泸州:泸州医学院,2013.
- [14] 邱佳琛.应用不同疗程抗生素治疗免疫慢性骨髓炎的疗效比较[D].兰州:甘肃中医药大学,2022.
- [15] Pigrau C, Almirante B, Rodriguez D, et al. Osteomyelitis of the jaw: resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009, 28(4): 317-323.
- [16] 刘凯,杨晓江,孙绍卫.补肾活血方对去势大鼠 *IL-6* 以及骨

密度的影响 [J]. 山西中医, 2022, 38(5): 57-59, 63.

[17]

Scianaro R, Insalaco A, Bracci Laudiero L, et al. Deregulation of the IL-1β axis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2014, 12: 30.

[18]

Evans CA, Jellis J, Hughes SP, et al. Tumor necrosis factor-α, interleukin-6, and interleukin-8 secretion and the acute-phase response in patients with bacterial and tuberculous osteomyelitis [J]. *J Infect Dis*, 1998, 177(6): 1582-1587.

[19]

汤鑫森, 崔悦, 朱鹤云, 等. 小柴胡汤化学成分与药理作用的研究进展 [J]. *吉林医药学院学报*, 2022, 43(3): 213-215.

[20]

曹秋梅, 许周洁, 聂源, 等. 浅析小柴胡汤近十年药理研究与临床应用 [J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(2): 76-77.

[21]

陈平安, 黄家望, 廖灿, 等. 小柴胡汤对 NTHi 诱导的肺部炎症的影响 [J]. *中医学学报*, 2019, 47(4): 28-32.

[22]

杨亚军, 杨中林, 王冬春, 等. 芦丁与槲皮素对成骨细胞代谢影响的比较研究 [J]. *中药材*, 2006, 29(5): 467-470.

[23]

谢艳芳, 游丽娟, 张菊林, 等. 金雀异黄酮对去势大鼠分离培养的成骨细胞增殖及分化的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(24): 2671-2676.

[24]

柯可, 谢志坚, 杨晓峰. 黄酮类化合物对成骨细胞作用机制的研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2015, 34(2): 81-86.

[25]

成亚琳. FSHβ 增强 BMP9 诱导间充质干细胞成骨分化的作用与机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.

[收稿日期] 2022-11-04

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与比较医学相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究进展、继续教育、设施设备、3R 等。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zgswdw.cnjournals.com>
期待您的来稿!