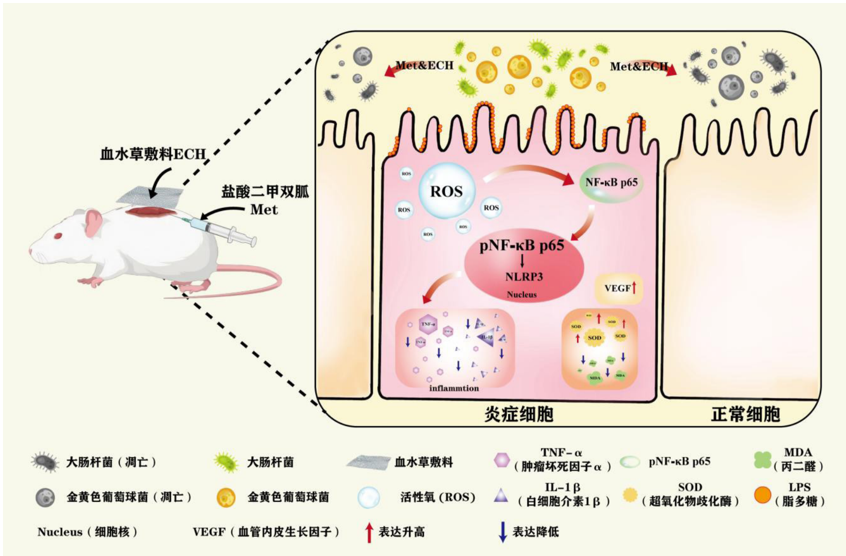
二甲双胍联合血水草敷料治疗深Ⅱ度烧伤创面的作用机制

董春阳[1]，周天恩[1]，莫孟学[2]，吕文权[3]，高 明[2]，朱瑞凯[3]，高志伟[2]

https://doi.org/10.12307/2026.071
投稿日期：2024-11-15
采用日期：2025-02-06
修回日期：2025-05-17
在线日期：2025-05-27
中图分类号：
R453.9；R318.08；R644
文章编号：
2095-4344(2026)08-02001-13
文献标识码：B

文章快速阅读： 二甲双胍联合血水草敷料治疗烧伤创面的潜在应用价值



文题释义：
血水草：主要活性成分包括生物碱、黄酮类和酚酸类化合物，具有清热解毒、活血化瘀等功效，主治跌打损伤和急慢性疮疡。
二甲双胍：是治疗Ⅱ型糖尿病的首选和全程药物，但不仅限于治疗糖尿病，在肿瘤、炎症和多种自身免疫性疾病中也发挥重要作用。

摘要
背景：二甲双胍和血水草均具有抗炎和血管保护作用，其中二甲双胍可通过改善氧化应激等多种方式促进组织修复。
目的：探讨二甲双胍联合血水草对深Ⅱ度烧伤创面的抑菌抗炎促修复作用。
方法：①体外实验：检测血水草、血水草+低剂量二甲双胍(10 mmol/L)、血水草+高剂量二甲双胍(100 mmol/L)对过氧化氢诱导RAW264.7细胞(或L929细胞)内活性氧水平的影响。检测血水草、血水草+低剂量二甲双胍(10 mmol/L)、血水草+高剂量二甲双胍(100 mmol/L)对L929细胞划痕愈合能力的影响。检测血水草、血水草+低剂量二甲双胍(10 mmol/L)、血水草+高剂量二甲双胍(100 mmol/L)对脂多糖诱导RAW264.7细胞内磷酸化核因子κB p65、核因子κB p65蛋白表达的影响。通过试管二倍稀释法联合琼脂稀释涂布平板法与细菌活死染色检测血水草、血水草+低剂量二甲双胍(10 mmol/L)、血水草+高剂量二甲双胍(100 mmol/L)对金黄色葡萄球菌的抑制作用。②动物体内实验：通过SD大鼠肝脏裂口模型、断尾模型观察血水草的止血性能。取16只SD大鼠，每只背部建立4个直径为2 cm的深Ⅱ度烧伤创面，造模4 h后将金黄色葡萄球菌悬液涂抹于创面。菌液涂抹24 h后分4组干预，每组4只：造模组皮下注射生理盐水，创面用浸润生理盐水的纱布湿敷；血水草组创面用浸润血水草的纱布湿敷；低剂量二甲双胍血水草组皮下注射10 mmol/L二甲双胍1 mL，创面用浸润血水草的纱布湿敷；高剂量二甲双胍血水草组皮下注射100 mmol/L二甲双胍1 mL，创面用浸润血水草的纱布湿敷，皮下给药时间为第1，2，4，6天，每天更换纱布。给药后7 d内，观察创面愈合、创面组织形态、创面氧化应激指标、炎症因子与血管新生相关蛋白表达。
结果与结论：①相较于单独的血水草，二甲双胍联合血水草具有更强的活性氧清除能力、抗菌能力、促细胞迁移能力以及抑制核因子κB炎症信号通路的作用，并且以血水草联合高剂量二甲双胍的作用更明显。②血水草具有良好的止血效果，可缩短止血时间、减少出血量。相较于单独的血水草，二甲双胍联合血水草可更好地促创面愈合、改善创面组织形态、抑制炎症反应与氧化应激反应，提高血管内皮生长因子蛋白表达，并且以血水草联合高剂量二甲双胍的作用更明显。③结果表明，二甲双胍联合血水草可通过抗菌、抗炎、抗氧化及促细胞迁移促进深Ⅱ度烧伤创面的修复。
关键词：二甲双胍；血水草；烧伤；创面愈合；氧化应激；深Ⅱ度烧伤；工程化皮肤材料

[1] 广东省佛山市第一人民医院，广东省佛山市 528000；[2] 广西医科大学生命科学研究院，广西壮族自治区南宁市 530000；[3] 中山大学附属第一医院广西医院，广西壮族自治区南宁市 530000
第一作者：董春阳，女，1985 年生，广东省佛山市人，汉族，硕士，主治医师，主要从事急危重症的临床研究分析。
共同第一作者：周天恩，男，1979 年生，福建省晋江市人，汉族，博士，主任医师，主要从事急诊医学研究。
通讯作者：高志伟，医师，广西医科大学生命科学研究院，广西壮族自治区南宁市 530000
共同通讯作者：朱瑞凯，医师，中山大学附属第一医院广西医院，广西壮族自治区南宁市 530000
https://orcid.org/0009-0004-9609-7229 (董春阳)
基金资助：中山大学第一附属医院广西医院青年科学基金项目 (YQ2024026)，项目负责人：吕文权
引用本文：董春阳，周天恩，莫孟学，吕文权，高明，朱瑞凯，高志伟. 二甲双胍联合血水草敷料治疗深Ⅱ度烧伤创面的作用机制 [J]. 中国组织工程研究，2026，30(8):2001-2013.

Action mechanism of metformin combined with Eomecon chionantha Hance dressing in treatment of deep second-degree burn wounds

Dong Chunyang[1], Zhou Tianen[1], Mo Mengxue[2], Lyu Wenquan[3], Gao Ming[2], Zhu Ruikai[3], Gao Zhiwei[2]

[1]First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong Province, China; [2]Life Sciences Research Institute, Guangxi Medical University, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; [3]Guangxi Hospital Division of The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Dong Chunyang, MS, Attending physician, First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Zhou Tianen, MD, Chief physician, First People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, Guangdong Province, China

Dong Chunyang and Zhou Tianen contributed equally to this article.

Corresponding author: Gao Zhiwei, Physician, Life Sciences Research Institute, Guangxi Medical University, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Co-corresponding author: Zhu Ruikai, Physician, Guangxi Hospital Division of The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Nanning 530000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Abstract

BACKGROUND: Metformin and Eomecon chionantha Hance both exhibit anti-inflammatory and vascular protective properties. Metformin has been proven to promote tissue repair through various mechanisms, such as reducing oxidative stress.

OBJECTIVE: To investigate the antibacterial, anti-inflammatory, and wound-healing effects of metformin combined with Eomecon chionantha Hance on deep second-degree burn wounds.

METHODS: (1) *In vitro* experiments: The effects of Eomecon chionantha Hance, Eomecon chionantha Hance + low-dose metformin (10 mmol/L), and Eomecon chionantha Hance + high-dose metformin (100 mmol/L) on the level of reactive oxygen species in RAW264.7 cells (or L929 cells) induced by hydrogen peroxide were detected. The effects of Eomecon chionantha Hance, Eomecon chionantha Hance + low-dose metformin (10 mmol/L), and Eomecon chionantha Hance + high-dose metformin (100 mmol/L) on the scratch healing ability of L929 cells were detected. The effects of Eomecon chionantha Hance, Eomecon chionantha Hance + low-dose metformin (10 mmol/L), and Eomecon chionantha Hance + high-dose metformin (100 mmol/L) on the expression of phosphorylated nuclear factor κB p65 and nuclear factor κB p65 protein in RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide were detected. The inhibitory effects of Eomecon chionantha Hance, Eomecon chionantha Hance + low dose metformin (10 mmol/L), and Eomecon chionantha Hance + high dose metformin (100 mmol/L) on Staphylococcus aureus were detected by test tube double dilution method combined with agar dilution plate method and bacterial live and dead staining. (2) *In vivo* animal experiment: The hemostatic properties of Eomecon chionantha Hance were observed by liver laceration model and tail amputation model of SD rats. 16 SD rats were selected, and 4 deep second-degree burn wounds with a diameter of 2 cm were established on the back of each rat. Staphylococcus aureus suspension was applied to the wound 4 hours after modeling. 24 hours after the bacterial liquid was applied, the rats were divided into four groups for intervention, with four rats in each group: the modeling group was injected with normal saline subcutaneously, and the wound was wetted with gauze soaked in normal saline. The Eomecon chionantha Hance group was wetted with gauze soaked in Eomecon chionantha Hance. The low-dose metformin Eomecon chionantha Hance group was injected with 10 mmol/L metformin 1 mL subcutaneously, and the wound was wetted with gauze soaked in Eomecon chionantha Hance. The high-dose metformin Eomecon chionantha Hance group was injected with 100 mmol/L metformin 1 mL subcutaneously, and the wound was wetted with gauze soaked in Eomecon chionantha Hance. The subcutaneous administration time was 1, 2, 4, and 6 days, and the gauze was changed every day. Within 7 days after administration, the wound healing, wound tissue morphology, wound oxidative stress indicators, inflammatory factors, and angiogenesis-related protein expressions were observed.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Compared with the Eomecon chionantha Hance alone, metformin combined with Eomecon chionantha Hance had stronger reactive oxygen scavenging ability, antibacterial ability, cell migration promotion ability and inhibition of nuclear factor κB inflammatory signaling pathway, and the effect of Eomecon chionantha Hance combined with high-dose metformin was more obvious. (2) Eomecon chionantha Hance had a good hemostatic effect, which could shorten the hemostatic time and reduce the amount of bleeding. Compared with Eomecon chionantha Hance alone, metformin combined with Eomecon chionantha Hance could better promote wound healing, improve wound tissue morphology, inhibit inflammatory response and oxidative stress response, and increase vascular endothelial growth factor protein expression, and the effect of Eomecon chionantha Hance combined with high-dose metformin was more obvious. (3) The results show that metformin combined with Eomecon chionantha Hance can promote the repair of deep second-degree burn wounds through antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, and cell migration promotion.

Key words: metformin; Eomecon chionantha Hance; burn; wound healing; oxidative stress; deep second-degree burn; engineered skin material

Funding: *Youth Science Fund of Guangxi Hospital Division of The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, No. YQ2024026 (to LWQ)*

How to cite this article: *DONG CY, ZHOU TE, MO MX, LYU WQ, GAO M, ZHU RK, GAO ZW. Action mechanism of metformin combined with Eomecon chionantha Hance dressing in treatment of deep second-degree burn wounds. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2026;30(8):2001-2013.*

0 引言 Introduction

Ⅱ度烧伤是临床最为常见的烧伤类型 [1]，累及真皮网状层的深Ⅱ度烧伤由于皮肤屏障的破坏和细菌感染等诸多问题，导致患者预后很难达到理想状态 [2]。病理生理学研究表明，炎性递质和活性氧等引起的内皮功能障碍会导致血管高渗透性 [3-4]，从而促进液体从损伤部位的小静脉大量流出进而加重感染风险。炎症级联反应导致的创面延迟愈合和感染会导致瘢痕形成 [5]。

二甲双胍治疗 2 型糖尿病具有很好的疗效和安全性，除了降低血糖作用外，二甲双胍在抗炎和促进组织修复等方面也有很多的功效，但二甲双胍对深Ⅱ度烧伤创面炎症反应的抑制作用和促进组织修复作用尚不明确。有研究报道，二甲双胍可以调节线粒体呼吸复合体活动、线粒体自噬等过程抑制线粒体活性氧和 DNA 释放 [6]。血水草的主要活性成分包括生物碱、黄酮类和酚酸类化合物，具有清热解毒、活血化瘀等功效。研究表明，血水草在抗炎、抗菌及组织损伤修复中展现了良好的应用潜力 [7]。烧伤创面管理主要聚焦在早期伤口闭合、预防感染、烧伤后并发症以及保护组织免受物理环境因素影响等方面 [8-10]，所以对烧伤患者早干预、多手段干预显得尤为重要 [11]。

此次研究将血水草敷料和二甲双胍皮下注射相

结合，在发挥抗菌作用的同时缓解局部炎症，探讨二者联合对深Ⅱ度烧伤创面的抑菌抗炎促修复作用，以期为提高烧伤创面的愈合质量提供新的思路。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 体外观察实验，随机分组动物实验，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 *t* 检验。

1.2 时间及地点 实验于 2024 年 2−10 月在广西医科大学生命科学研究院完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物 28 只健康 SD 大鼠，SPF 级，6 周龄，体质量 220−250 g，由广西医科大学实验动物中心提供，使用许可证号：SYXK 桂 2020-0004。大鼠饲养于 SPF 级别广西医科大学实验动物中心，温度 (25±2)℃，湿度 (45±2)%，12 h/12 h 交替光暗周期。实验方案经广西医科大学实验动物福利与伦理委员会批准，批准号为 20241009。动物实验均在麻醉下进行所有手术操作，最大限度地减少动物的疼痛、痛苦和死亡。

1.3.2 细胞、试剂与仪器 盐酸二甲双胍 (Sigma，美国)；血水草中药材 (广西正和中药有限公司，中国)；RAW264.7 细胞、L929 细胞、CCK-8 试剂盒 (赛维尔，中国)；过氧化氢 (广东恒健制药有限公司，中国)；超氧化物歧化酶测定试剂盒、丙二醛试剂盒、活性氧检测试剂盒、细菌活 / 死染色试剂盒及肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β ELISA 试剂盒 (索莱宝，中国)；核因子 κB(nuclear factor kappa B，NF-κB)p65、血管内皮生长因子 A(Abcam，美国)；DMEM 培养基、胎牛血清、胰蛋白酶 (Gibco，美国)；3M 透明敷料 (明尼苏达矿业制造有限公司)；N-1001 型旋转蒸发仪 (上海爱朗仪器有限公司)；LC-15C 型高效液相色谱仪 (日本岛津公司)；CO_2 培养箱 (海尔)；共聚焦显微镜 (蔡司 LSM900，德国)；真空冷冻干燥机 (上海铂温仪器有限公司，中国)；全自动酶标仪 (赛默飞世尔公司，美国)。

1.4 方法

1.4.1 血水草的制备 取 5 g 血水草中药材与 100 mL 乙醇溶液充分浸润后进行水浴提取，提取条件为：超声时间 60 s，提取时间 120 min[12-13]，乙醇体积分数为 70%，抽滤除渣，再通过旋转蒸发仪在较低温度下蒸发溶剂，从而浓缩得到血水草提取液。进一步将提取液纯化，选择硅胶固定相将提取液加载到层析柱上，洗脱后收集含有血水草的馏分，分离出血水草结晶，在 −40 ℃下真空干燥 24 h，去除残留溶剂后得到纯化的血水草细粉。

1.4.2 细胞培养 RAW264.7 细胞与 L929 细胞均使用含体积分数 10% 胎牛血清、4.5 g/L 葡萄糖的高糖 DMEM 培养基培养 (完全培养基)，置于 37 ℃、体积分数 5%CO_2 细胞培养箱内，隔天换液一次。后期选择第 2 代 RAW264.7 细胞与 L929 细胞进行实验。

1.4.3 筛选二甲双胍与血水草处理浓度 将 RAW264.7 细胞 (或 L929 细胞) 按 3 000 个 / 孔的细胞密度接种于 96 孔板内，观察细胞生长汇合度达到 80% 以上时分组处理，对照组更换为 100 μL 完全培养基，血水草实验组更换为 100 μL 含不同浓度 (0.1，0.5，1，5，10，50 mmol/L) 血水草的完全培养基，二甲双胍实验组分别更换为 100 μL 含不同浓度 (0.1，0.5，1，5，10，50 mmol/L) 二甲双胍的完全培养基，每组 6 复孔。处理 24 h 后，每孔加入 CCK-8 溶液继续孵育 1 h，使用全自动酶标仪在 450 nm 波长测定吸光度值，计算细胞存活率。细胞存活率 (%)= 实验组吸光度值 / 对照组吸光度值 ×100%。采用 GraphPad Prism 8 软件计算出二甲双胍和血水草的半抑制浓度 (IC_{50})。

1.4.4 体外细胞实验

血水草与二甲双胍清除活性氧的能力：细胞内的活性氧可以氧化无荧光的 2′，7′− 二氯二氢荧光素生成有荧光的二羧基荧光素，通过检测二羧基荧光素的荧光强度可以反映细胞内活性氧水平，即绿色的荧光强度和细胞内活性氧水平呈正比。将 RAW264.7 细胞按 $1×10^5$/ 皿的细胞密度接种于共聚焦皿中，观察细胞融合达 80% 时分 5 组处理：正常组更换为新的完全培养基，过氧化氢组更换为含 0.1 mol/L 过氧化氢的完全培养基构建活性氧细胞损伤模型 [14]，血水草组更换为含 0.1 mol/L 过氧化氢的完全培养基处理 12 h 后再加入 200 μmol/L 血水草处理 12 h，低剂量二甲双胍血水草组更换为含 0.1 mol/L 过氧化氢的完全培养基处理 12 h 后再加入 200 μmol/L 血水草、10 μmol/L 二甲双胍处理 12 h，高剂量二甲双胍血水草组更换为含 0.1 mol/L 过氧化氢的完全培养基处理 12 h 后再加入 200 μmol/L 血水草、100 μmol/L 二甲双胍处理 12 h，培养基体积 1 mL。处理结束后，采用活性氧检测试剂盒检测细胞内活性氧水平，共聚

焦显微镜下观察并拍照，采用 Image J 图像分析软件计分析荧光强度。

血水草与二甲双胍对细胞迁移能力的影响：将 L929 细胞按 1×10^5/ 孔的密度接种于 6 孔板内，过夜生长细胞融合至 90% 时，用无菌枪头沿着各个孔中间位置进行划痕，除去培养基后用 PBS 清洗 2 次，分 4 组处理：空白对照组加入无血清培养基，血水草组加入含 200 μmol/L 血水草的无血清培养基，低剂量二甲双胍血水草组加入含 200 μmol/L 血水草、10 μmol/L 二甲双胍的无血清培养基，高剂量二甲双胍血水草组加入含 200 μmol/L 血水草、100 μmol/L 二甲双胍的无血清培养基，培养基体积 1 mL。处理后 0，24 h 记录同一位置划痕区域宽度并在显微镜下拍照记录，采用 Image J 图像分析软件分析划痕距离。细胞迁移率 (%)=[(划痕距离 0 h− 划痕距离 24 h)/ 划痕距离 0 h]×100%。

血水草与二甲双胍对细胞内 pNF-κB p65、NF-κB p65 蛋白表达的影响：将 RAW264.7 细胞按 1×10^5/ 孔的细胞密度接种于 12 孔板内，观察细胞生长融合至 80% 以上时吸出旧培养基，分 5 组处理：正常组加入完全培养基，脂多糖组加入含 1 μg/mL 脂多糖的完全培养基处理 12 h[15]，血水草组加入含 1 μg/mL 脂多糖的完全培养基处理 12 h 后再加入 200 μmol/L 血水草处理 12 h，低剂量二甲双胍血水草组加入含 1 μg/mL 脂多糖的完全培养基处理 12 h 后再加入 200 μmol/L 血水草、10 μmol/L 二甲双胍处理 12 h，高剂量二甲双胍血水草组加入含 1 μg/mL 脂多糖的完全培养基处理 12 h 后再加入 200 μmol/L 血水草、100 μmol/L 二甲双胍处理 12 h，培养基体积 1 mL。处理结束后吸出培养基，加入 1 mL 40 g/L 多聚甲醛室温固定 20 min，用 PBS 润洗细胞 3 遍，使用 0.5%Triton X-100 通透细胞 15 min，加入山羊血清封闭液封闭 30 min；加入 NF-κB p65 一抗 (1 ∶ 100)300 μL 孵育过夜，弃去一抗用 PBS 润洗 3 次，每次 3 min；弃去 PBS，每孔加入 200 μL FITC 标记的荧光二抗 (1 ∶ 200) 避光孵育 60 min，弃去二抗用 PBS 润洗 3 次，每次 3 min；滴加 DAPI 染色液避光孵育 5 min，将细胞爬片贴在加有 5 μL 抗荧光淬灭封固液的载玻片上，共聚焦显微镜下观察对并拍照，采用 Image J 图像分析软件分析荧光强度。

1.4.5 体外抗菌实验

药液与菌液配置：将二甲双胍用无菌双蒸水配成浓度为 10 mmol/L 和 100 mmol/L 的样品溶液，将血水草粉末用无菌双蒸水配成浓度为 200 μmol/L 的样品溶液，使用 0.22 μm 滤膜过滤除菌后备用。将 100 μL 金黄色葡萄球菌 (1×10^7 CFU/mL) 菌液 (上海保藏生物技术中心，编号 ATCC 43300) 稀释 10^5 倍备用。

实验分组：取 500 μL 稀释后的菌液，分 4 组处理：空白对照组加入 300 μL 灭菌生理盐水，血水草组加入 300 μL 血水草溶液，低剂量二甲双胍血水草组加入 300 μL 血水草溶液与 300 μL 二甲双胍溶液 (10 mmol/L)，高剂量二甲双胍血水草组加入 300 μL 血水草溶液与 300 μL 二甲双溶液 (100 mmol/L)，4 组加入 200 μL 灭菌 PBS 混匀后静置处理 10 min。

细菌菌落形成单位计数：取 100 μL 菌液均匀涂布在预先准备的琼脂固体培养基，置于 37 ℃烘箱中孵育 24 h，用数码相机拍照记录，采用 Image J 图像分析软件计数菌落。

细菌活死染色实验：5 000 r/min 离心 10 min 后弃上清，按活 / 死染色试剂盒对细菌染色，20 min 后 5 000 r/min 离心 10 min，弃上清，用生理盐水清洗 2 次，每次 5 min，洗去未结合的染料。用 30 μL 生理盐水重悬细菌，将细菌悬液滴在载玻片上，盖玻片封片固定后共聚焦显微镜下观察并拍照，采用 Image J 图像分析荧光强度。

1.4.6 深Ⅱ度烧伤创面修复实验

药液配置：将二甲双胍用无菌双蒸水配成浓度为 10 mmol/L 和 100 mmol/L 的样品溶液，将血水草粉末用无菌双蒸水配成浓度为 200 μmol/L 的样品溶液，使用 0.22 μm 的滤膜过滤除菌。

敷料的制备：血水草敷料用 3 cm×3 cm 正方形纱布充分浸润 200 μmol/L 血水草溶液。造模组敷料用 3 cm×3 cm 正方形纱布充分浸润生理盐水。

建立大鼠深Ⅱ度烧伤模型：适应性喂养 1 周后，取 16 只 SD 大鼠，腹腔注射 8% 戊巴比妥钠 4 mL/kg 麻醉后俯卧位固定，硫化钠溶液涂抹于整个背部直至毛发全部脱落干净，在每只大鼠背部设计 4 个直径为 2 cm 的圆形烧伤创面位置，保证每个创面边缘之间的距离大于 3 cm，脱毛后皮肤暴露于装有沸腾蒸馏水的瓶口 (直径约为 2 cm)，暴露时间恒定为 8 s。造模 4 h 后将 50 μL 金黄色葡萄球菌细悬液 (1×10^7 CFU/mL) 均匀涂抹于烧伤创面，用 3M 透明敷料贴覆盖烧伤创面。

实验分组干预：涂抹菌液 24 h 后除去透明敷料

并清理创面，随机分4组干预：造模组(*n*=4)皮下注射1 mL生理盐水，创面用浸润生理盐水的纱布湿敷；血水草组创面用浸润血水草的纱布湿敷；低剂量二甲双胍血水草组皮下注射10 mmol/L二甲双胍1 mL，创面用浸润血水草的纱布湿敷；高剂量二甲双胍血水草组皮下注射100 mmol/L二甲双胍1 mL，创面用浸润血水草的纱布湿敷，皮下给药时间为第1，2，4，6天，纱布每天更换一次。每次换药清除创面分泌物并用生理盐水冲洗创面。

创面愈合观察：给药当天及给药后第3，7天拍摄创面图片，采用Image J图像分析软件计算创面面积。创面面积(%)=各观察时间点创面面积/给药当天创面面积×100%。

创面与主要脏器组织病理学分析：给药后第7天，麻醉后处死大鼠，取创面组织与脏器(心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏)，40 g/L多聚甲醛固定后经过冲洗、脱水、透明、包埋等处理，石蜡切片机切片(片厚5 μm)，进行苏木精-伊红染色，光学显微镜下观察并拍照。

创面超氧化物歧化酶和丙二醛水平测定：给药第7天取创面组织，清洗组织表面血迹，用预冷的生理盐水漂洗数次，确保无血污和杂质残留；用滤纸吸干表面水分，将皮肤组织剪成小块(50-100 mg)，置于冷冻管中于-80 ℃冰箱中备用。取适量冰冻的皮肤组织，加入10倍体积的PBS(0.01 mol/L，pH=7.4)，使用匀浆器以10 000 r/min的速度在冰浴中匀浆2 min。匀浆后，将样品置于4 ℃下12 000 r/min离心10 min，取上清液，通过比色法(WST-1法)测定超氧化物歧化酶活性，硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛水平。

创面相关炎症因子表达检测：给药后第3，7天取创面组织，匀浆后置于4 ℃下12 000 r/min离心10 min，取上清液，根据ELISA测定试剂盒方法操作，测定肿瘤坏死因子α、白细胞介素1β水平。

创面血管新生相关蛋白表达检测：给药后第7天取创面组织，制备石蜡切片，经烤片熔蜡、二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水、抗原修复后，置于体积分数3%H_2O_2溶液中室温孵育3次，每次10 min；加入血管内皮生长因子A一抗(1∶100)于4 ℃孵育过夜；次日恢复室温后加入对应的二抗于37 ℃孵育2 h；DAPI染细胞核15 min后用PBS清洗3次，每次5 min；经抗荧光淬灭封固液封固后，共聚焦显微镜下观察并拍照，采用Image J图像软件分析荧光强度。

1.4.7 血水草的止血性能

肝脏裂口止血模型：适应性喂养1周后，取6只SD大鼠，腹腔注射8%戊巴比妥钠4 mL/kg麻醉后仰卧位固定，用剃毛刀去掉术区毛发并用碘伏消毒术区，在剑突位置逐层剪开暴露出肝脏，纱布清理腹腔多余血液，用手术刀划破肝脏造成肝脏裂口模型，长度一致为1 cm、深度约为2 mm，在伤口自然出血3 s后用已称质量的纱布吸去血液，随机分2组干预：空白对照组(*n*=3)不进行干预，血水草组(*n*=3)迅速用30 mg血水草粉末覆盖伤口，将预先称制质量的定量滤纸直接放置在大鼠肝脏下方收集渗出的血液，在第0，15，30，60秒观察伤口出血量。当观察不到血液渗出且保持30 s不出血时，认为出血停止，记录止血时间和出血量。

断尾止血模型：适应性喂养1周后，取6只SD大鼠，腹腔注射8%戊巴比妥钠4 mL/kg麻醉后固定，尾部碘伏擦拭消毒，用剪刀剪断尾部近段1/3处，随机分2组干预：空白对照组(*n*=3)不进行干预，血水草组(*n*=3)迅速用10 mg血水草粉末覆盖伤口，将预先称制质量的定量滤纸直接放置在大鼠尾巴下方收集渗出的血液，在第0，15，30，60秒观察伤口出血量。当观察不到血液渗出且保持30 s不出血时，认为出血停止，记录止血时间和出血量。

1.5 主要观察指标 血水草与二甲双胍对RAW264.7细胞(或L929细胞)内活性氧水平、L929细胞划痕愈合能力的影响，对金黄色葡萄球菌的抑制作用，对深Ⅱ度烧伤创面愈合的影响，以及血水草的止血性能。

1.6 统计学分析 采用SPSS 20.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用独立样本*t*检验，组内比较采用配对样本*t*检验，多组间比较采用单因素方差分析。$P < 0.05$表示差异有显著性意义。该文统计学方法已经由广西医科大学生物统计学专家陈星教授审核。

2 结果 Results

2.1 二甲双胍与血水草处理浓度筛选结果 不同浓度二甲双胍、血水草对L929细胞、RAW264.7细胞生长的影响，见图**1**。CCK-8检测结果显示，0.1，0.5，1，5，10，50 mmol/L二甲双胍对RAW264.7细胞生长均表

现出较明显的抑制作用，而对 L929 细胞的生长抑制作用较弱；0.1，0.5，1，5，10 mmol/L 血水草处理后 RAW264.7 细胞和 L929 细胞的存活率均在 70% 以上，血水草对 RAW264.7 细胞、L929 细胞增殖的抑制作用在浓度低于 5 mmol/L 时并不明显。二甲双胍对于 RAW264.7 细胞的 IC_{50} 为 (14.28±0.59) mmol/L，对于 L929 细胞的 IC_{50} 为 (54.15±1.20) mmol/L；血水草对于 RAW264.7 细胞的 IC_{50} 为 (164.22±1.56) mmol/L，对 L929 细胞 IC_{50} 为 (202.75±10.02) mmol/L。因此，此次研究选择二甲双胍低剂量的应用浓度为 10 mmol/L，高剂量的应用浓度为 100 mmol/L；血水草应用浓度为 200 μmol/L。

2.2 二甲双胍与血水草对氧化应激条件下细胞的保护作用 如**图 2** 所示，过氧化氢干预后两种细胞均表现出了明显的活性氧荧光增强，经过二甲双胍和血水草干预后细胞内部活性氧荧光强度明显降低，并且高剂量二甲双胍血水草组活性氧荧光强度降低更为明显，说明高浓度二甲双胍联合血水草呈现出了细胞内更强的活性氧清除能力。

2.3 二甲双胍与血水草对 NF-κB 信号通路关键蛋白表达的影响 免疫荧光染色结果显示，与正常组相比，脂多糖组 NF-κB p65 蛋白表达上调，未激活的 NF-κB p65 是以非活化形式存在于细胞质内，激活的 NF-κB p65 以 p-NF-κB p65 进入到细胞核内；与脂多糖组相比，血水草组、低剂量二甲双胍血水草组与高剂量二甲双胍血水草组 p-NF-κB p65 蛋白表达均降低，并且以高剂量二甲双胍血水草组降低最显著，见**图 3**。

2.4 二甲双胍与血水草对 L929 细胞划痕愈合能力的影响 与空白对照组相比，血水草组、低剂量二甲双胍血水草组、高剂量二甲双胍血水草组均增强了 L929 细胞迁移率，并且高剂量二甲双胍血水草组的作用更强，见**图 4**。结果表明二甲双胍和血水草对 L929 细胞迁移都具有促进作用，并且高剂量二甲双胍联合血水草的促进作用更为明显。

2.5 二甲双胍与血水草对金黄色葡萄球菌的抑菌效果 各组细菌活 / 死染色结果见**图 5A**，**B** 所示。空白对照组能观察到亮绿色荧光，表明细菌具有完整的结构；血水草组、低剂量二甲双胍血水草组活菌数量减少，可见少量红色荧光；高剂量二甲双胍血水草组几乎没有绿色荧光，红色荧光更加明显，证明高剂量二甲双胍联合血水草的具有较强的抑菌作用。

各组细菌菌落形成结果见**图 5C**，**D** 所示。血水草组、低剂量二甲双胍血水草组、高剂量二甲双胍血水草组对金黄色葡萄球菌的抑制效果明显优于空白对照组；对比血水草组和低剂量二甲双胍血水草组，高剂量二甲双胍血水草组显示出更强的抑菌作用。

2.6 二甲双胍与血水草对大鼠烧伤创面愈合的影响

2.6.1 实验动物数量分析 16 只大鼠全部进入结果分析。

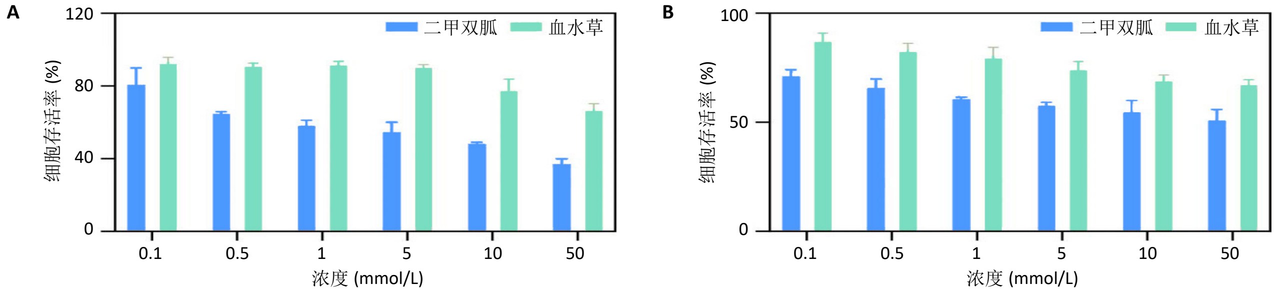
2.6.2 创面愈合情况 随着给药时间的延长，各组创面逐渐愈合，相较于造模组，血水草组、低剂量二甲双胍血水草组、高剂量二甲双胍血水草组创面面积减小，并且以高剂量二甲双胍血水草组的创面面积最小，见**图 6**。结果表明，血水草、低剂量二甲双胍联合血水草、高剂量二甲双胍联合血水草均具有促进烧伤创面愈合作用，其中高剂量二甲双胍联合血水草的促进作用最显著。

2.6.3 创面组织形态观察 各组大鼠创面组织苏木精－伊红染色结果，见**图 7**。苏木精－伊红染色结果显示，造模组、血水草组、低剂量二甲双胍血水草组创面仍有不同程度鳞状上皮坏死，炎症细胞以中性粒细胞为主，核分叶清晰，胶原纤维肿胀断裂、真皮层内皮肤附属器结构破坏，同时可见损伤皮肤组织内有不等数量的中性粒细胞和淋巴细胞浸润；高剂量二甲双胍血水草组上皮修复较好，可见完整新生鳞状上皮层，炎症细胞浸润明显减少，新生表皮厚度显著大于造模组

2.6.4 二甲双胍与血水草对大鼠烧伤创面相关因子表达的影响 免疫荧光染色结果显示，与造模组比较，高剂量二甲双胍血水草组、低剂量二甲双胍血水草组血管内皮生长因子 A 表达升高，并且高剂量二甲双胍血水草组血管内皮生长因子 A 表达高于低剂量二甲双胍血水草组，见**图 8A**。结果表明血水草与二甲双胍对促进血管生成的协同作用。

ELISA 检测结果显示，给药后第 3，7 天，相较于造模组，血水草组、低剂量二甲双胍血水草组、高剂量二甲双胍血水草组肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 水平均降低，并且以高剂量二甲双胍血水草组的作用更加明显，见**图 8B**，**C**。

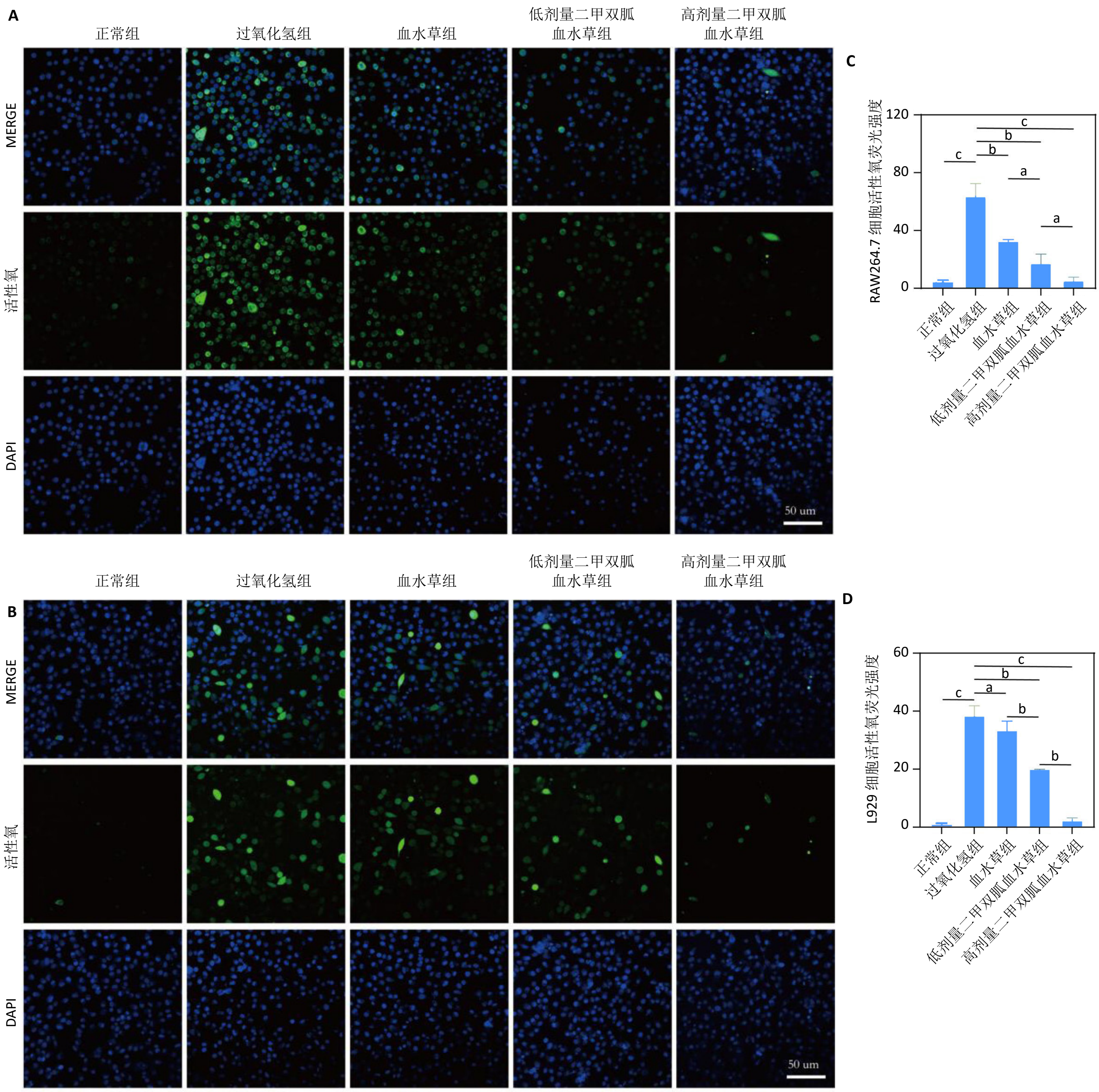
2.6.5 二甲双胍与血水草对大鼠烧伤创面组织氧化应激的影响 与造模组相比，血水草组、低剂量二甲双胍血水草组、高剂量二甲双胍血水草组超氧化物



图注：图 A 为 RAW264.7 细胞存活率；B 为 L929 细胞存活率。

图 1 | 不同浓度二甲双胍、血水草对 L929 细胞、RAW264.7 细胞生长的影响

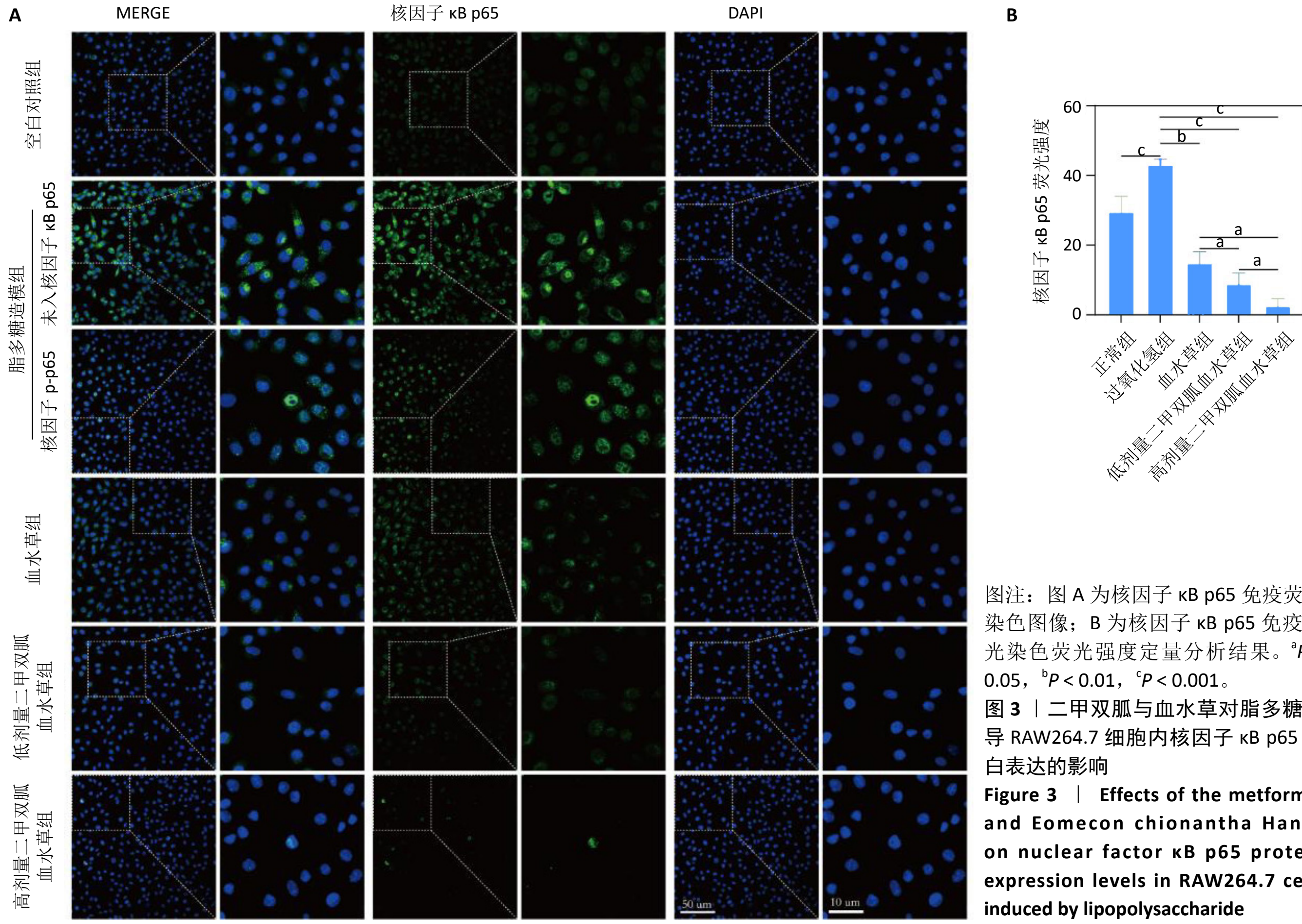
Figure 1 | **Effects of different concentrations of metformin and Eomecon chionantha Hance on the growth of L929 cells and RAW264.7 cells**



图注：图 A，C 为 RAW264.7 细胞内活性氧生成的荧光探针图像与荧光强度定量分析结果，比例尺为 50 μm；B，D 为 L929 细胞内活性氧生成的荧光探针图像与荧光强度定量分析结果，比例尺为 50 μm。[a]$P < 0.05$，[b]$P < 0.001$，[c]$P < 0.000\ 1$。

图 2 | 二甲双胍与血水草对氧化应激条件下细胞的保护作用

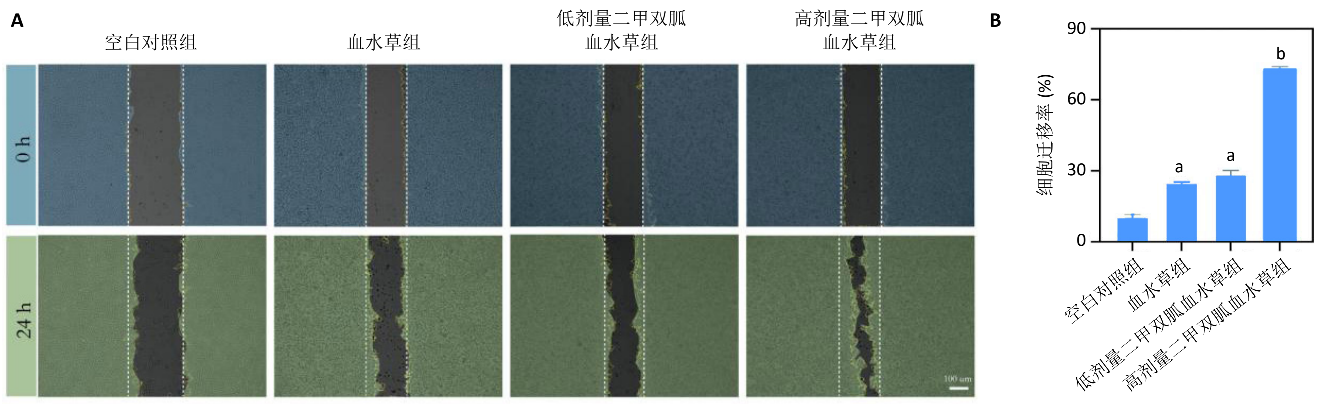
Figure 2 | **Protective effects of the metformin and Eomecon chionantha Hance on cells under oxidative stress conditions**



图注：图 A 为核因子 κB p65 免疫荧光染色图像；B 为核因子 κB p65 免疫荧光染色荧光强度定量分析结果。$^aP < 0.05$，$^bP < 0.01$，$^cP < 0.001$。

图 3 | 二甲双胍与血水草对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞内核因子 κB p65 蛋白表达的影响

Figure 3 | Effects of the metformin and Eomecon chionantha Hance on nuclear factor κB p65 protein expression levels in RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide



图注：图 A 为细胞划痕图像，比例尺为 100 μm；B 为细胞迁移愈合率统计分析。与空白对照组相比，$^aP < 0.05$，$^bP < 0.01$。

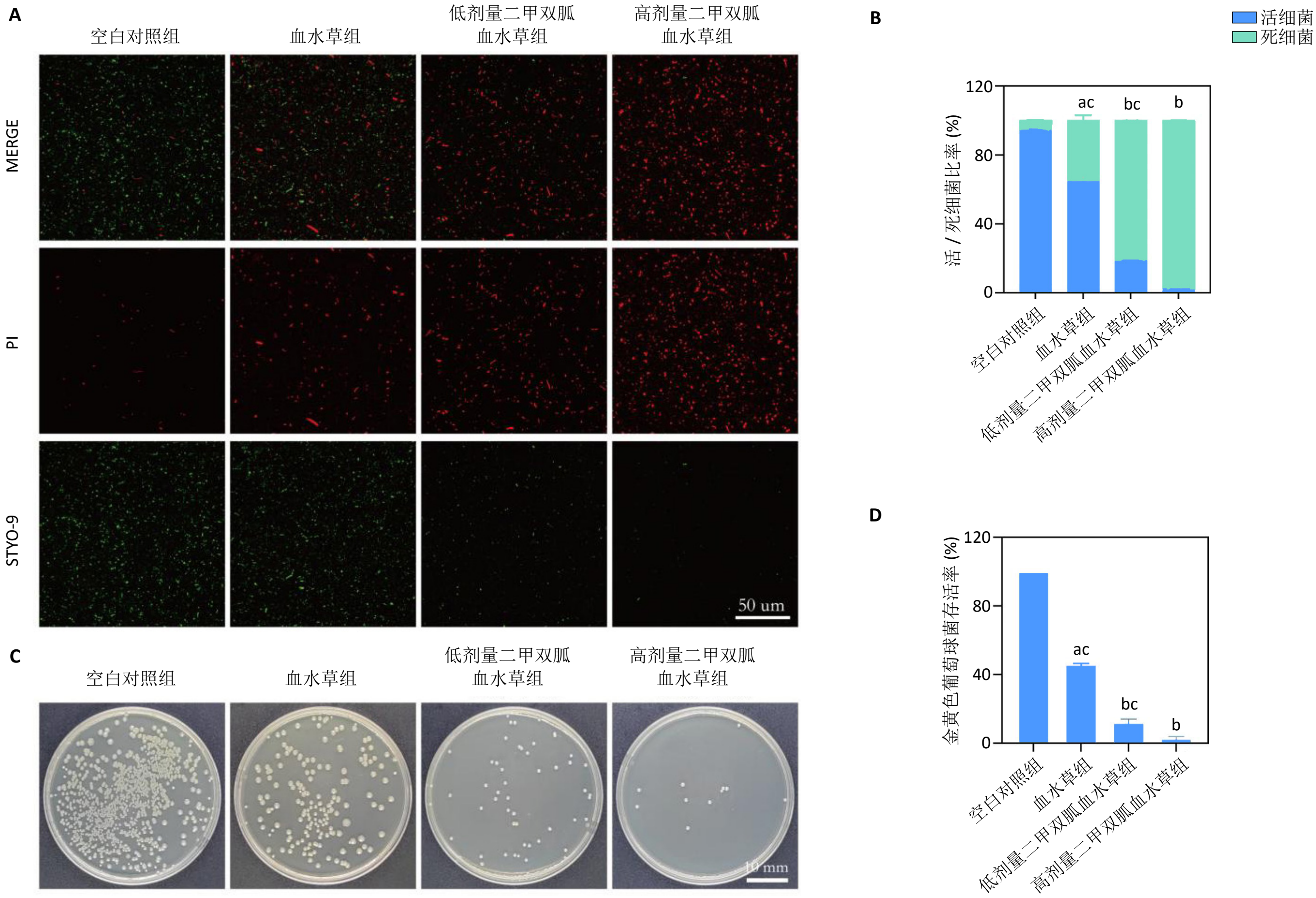
图 4 | 二甲双胍与血水草对 L929 细胞划痕愈合迁移的影响

Figure 4 | Effects of metformin and Eomecon chionantha Hance on scratch healing and migration of L929 cells

歧化酶活性明显升高，丙二醛水平下降 ($P < 0.05$)，并且以高剂量二甲双胍血水草组超氧化物歧化酶活性最高、丙二醛水平最低，见**图 9**。证明二甲双胍联合血水草治疗烧伤创面可以显著降低组织中丙二醛水平、提高超氧化物歧化酶活性。

2.6.6 二甲双胍与血水草的体内安全性评价 苏木精–伊红染色结果显示，各组大鼠的心、肝、脾、肺、肾均无明显炎症反应与明显器质性变化，见**图 10**，说明二甲双胍与血水草具有良好的生物安全性。

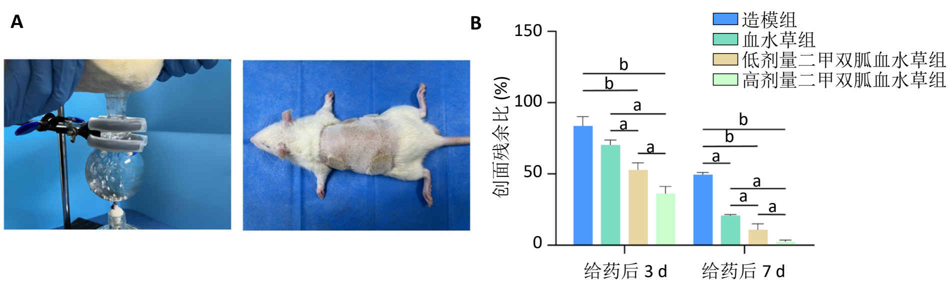
2.7 血水草的止血性能评估 空白对照组与血水草组大鼠断尾模型和肝脏裂口模型第 15，30，60 秒的失血量，见**图 11**。空白对照组和血水草组尾部失血量分别为 (50.3±6.1) mg 和 (9.8±4.4) mg，肝脏失血量分别为 (83.7±8.9) mg 和 (12.3±4.1) mg，两组间尾部失血量与肝脏失血量比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。



图注：图 A，B 为细菌活死染色与定量分析结果，红色荧光表示死细菌，绿色荧光表示活细菌；C，D 为菌液琼脂平板培养图片与细菌存活率定量分析结果。与空白对照组相比，[a]$P < 0.05$，[b]$P < 0.01$；与高剂量二甲双胍血水草组相比，[c]$P < 0.05$。

图 5 | **二甲双胍与血水草对金黄色葡萄球菌的抑制作用**

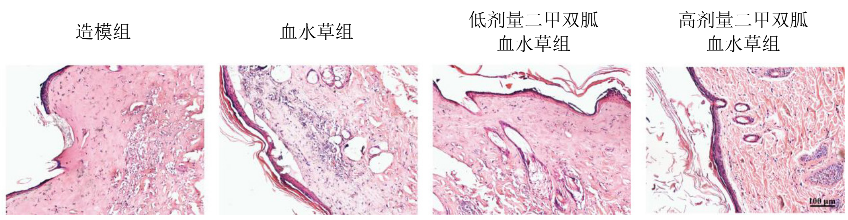
Figure 5 | **Inhibitory effects of metformin and Eomecon chionantha Hance on Staphylococcus aureus**



图注：图 A 为水蒸气烫伤法建立大鼠烧伤模型图；B 为给药治疗后不同时间点各组大鼠创面残余比。[a]$P < 0.05$，[b]$P < 0.01$。

图 6 | **二甲双胍与血水草对大鼠深Ⅱ度烧伤创面愈合的影响**

Figure 6 | **Effects of metformin and Eomecon chionantha Hance on wound healing of deep second-degree burns in rats**

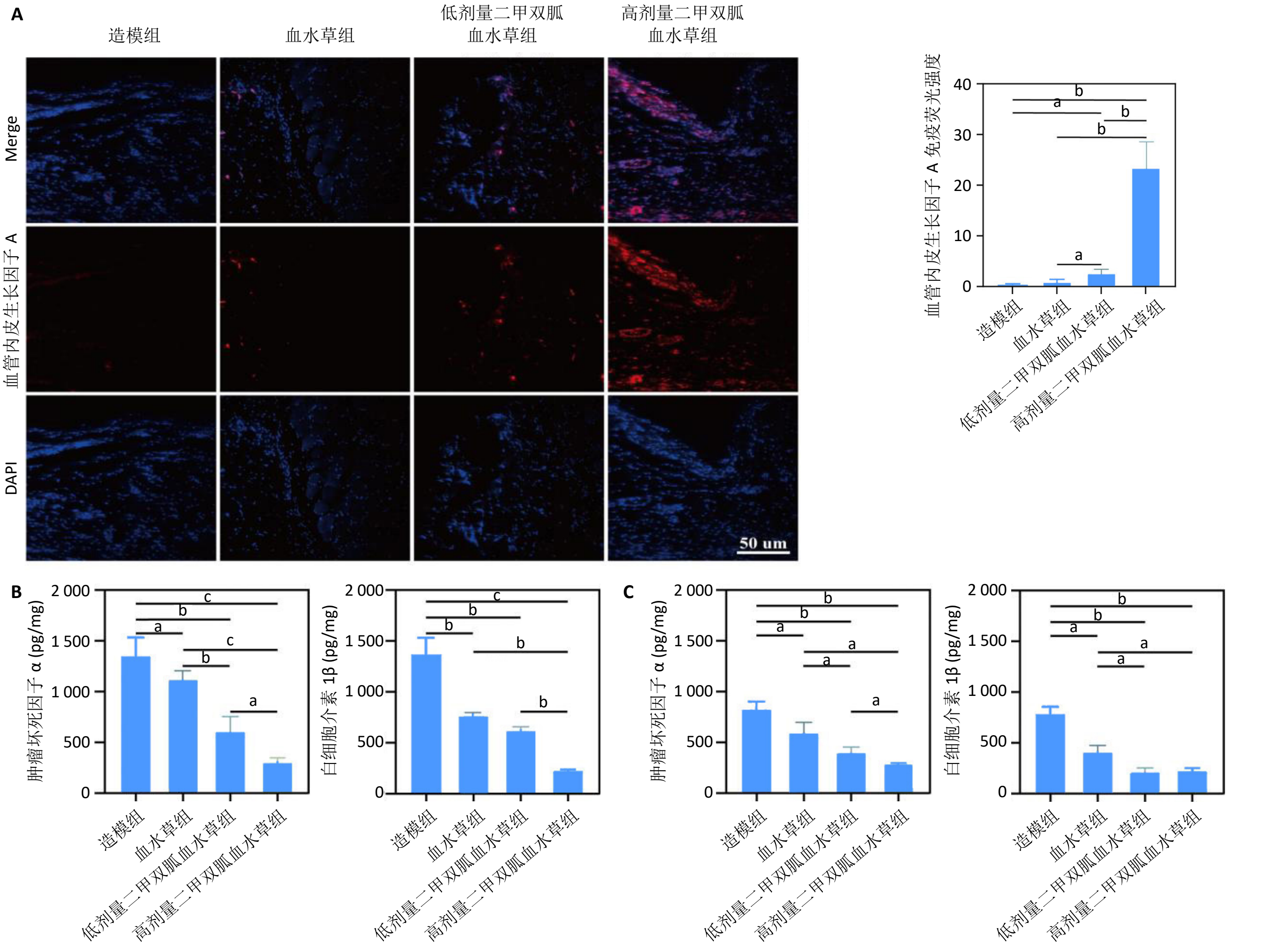


图注：造模组、血水草组、低剂量二甲双胍血水草组创面仍有不同程度鳞状上皮坏死，炎症细胞以中性粒细胞为主；高剂量二甲双胍血水草组上皮修复较好，可见完整新生鳞状上皮层，炎症细胞浸润明显减少。

图 7 | **二甲双胍与血水草对大鼠深Ⅱ度烧伤创面愈合质量的影响 (苏木精 – 伊红染色)**

Figure 7 | **Effects of metformin and Eomecon chionantha Hance on the healing quality of deep second-degree burn wounds in rats (hematoxylin-eosin staining)**

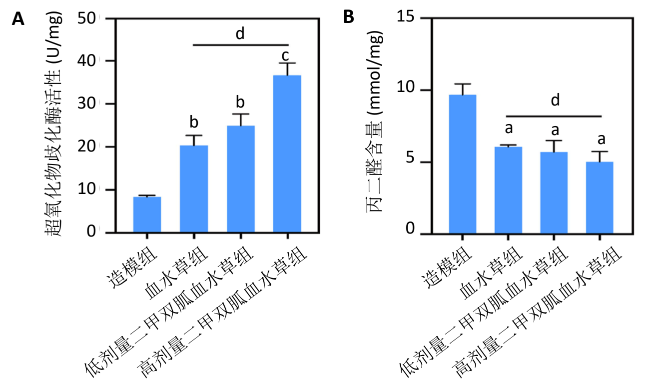
空白对照组和血水草组大鼠断尾模型的止血时间分别为 (141.7±12.3) s 和 (54.7±8.1) s，肝脏裂口模型止血时间分别为 (303.8±7.9) s 和 (84.2±10.4) s，两组间断模型止血时间与肝脏裂口模型止血时间比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$)，说明血水草可以实现出血伤口的快速止血。



图注：图 A 为给药后第 7 天创面中血管内皮生长因子 A 免疫荧光染色图像与免疫荧光强度定量分析结果；B 为给药后第 3 天创面中肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1 水平；C 为给药后第 7 天创面中肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 水平。[a]$P < 0.05$，[b]$P < 0.01$，[c]$P < 0.001$。

图 8｜二甲双胍与血水草对各组大鼠深 II 度烧伤创面血管内皮生长因子 A、肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 表达的影响

Figure 8｜ Effects of metformin and Eomecon chionantha Hance on the expression of vascular endothelial growth factor A, tumor necrosis factor α, and interleukin-1β in deep II degree burn wounds of rats in each group



图注：图 A 为给药后第 7 天创面中超氧化物歧化酶的活性；B 为给药第 7 天创面中丙二醛水平。与造模组相比，[a]$P < 0.05$，[b]$P < 0.01$，[c]$P < 0.000\ 1$；[d]$P < 0.05$。

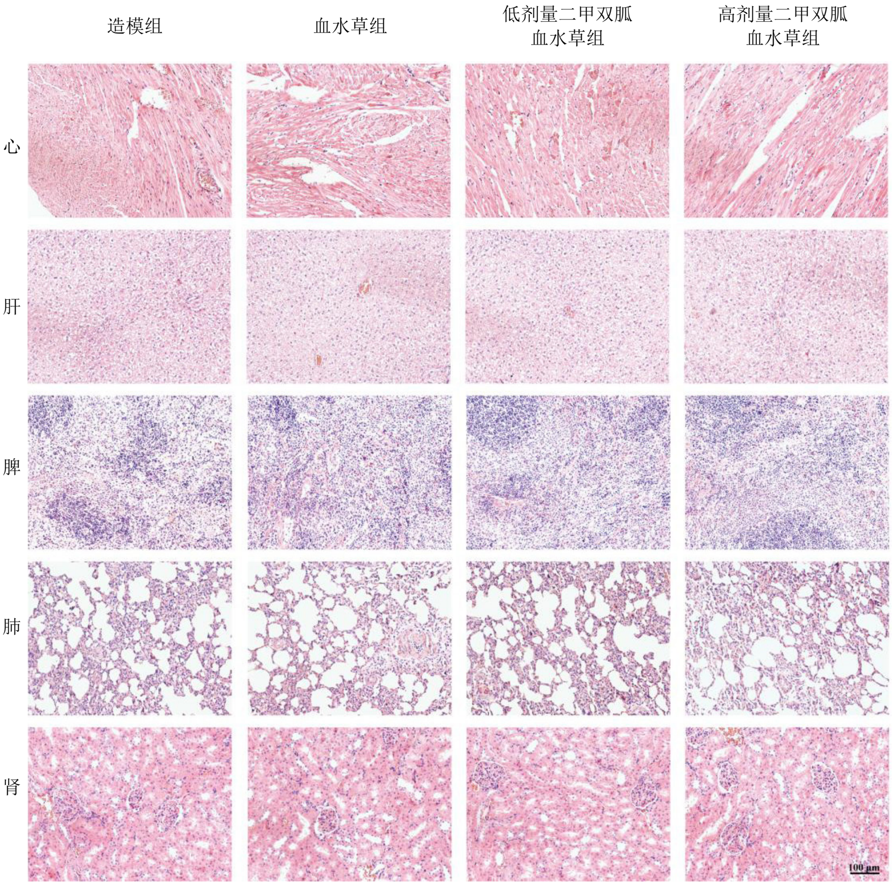
图 9｜二甲双胍与血水草对大鼠深 II 度烧伤创面氧化应激水平的影响

Figure 9 ｜ Effects of metformin and Eomecon chionantha Hance on oxidative stress levels in deep second-degree burn wound tissue of rats

3 讨论 Discussion

《中华本草》中记载血水草是罂粟科植物血水草的全草 [16]，具有止血止痛、清热解毒等功效，主目赤肿痛、疔疮肿毒、跌打损伤等症，提示血水草敷料可能在皮肤创面修复中发挥作用 [17]。盐酸二甲双胍已经广泛应用于治疗 2 型糖尿病 [18]。最近的研究表明，二甲双胍可以通过增强线粒体稳态减少氧化应激和炎症反应 [19-20]。皮下注射通过精准控制药物在烧伤区域的释放提高药物在局部的有效浓度，避免药物系统性代谢，为烧伤治疗提供了新的方向。此次研究通过一系列体内和体外实验验证了二甲双胍联合血水草在烧伤创面治疗中的显著作用，尤其是在抑菌、抗炎、抗氧化及组织修复等方面的综合效果，为烧伤感染性创面的治疗提供了新的思路，也进一步深化了对烧伤创面修复分子机制的认识。

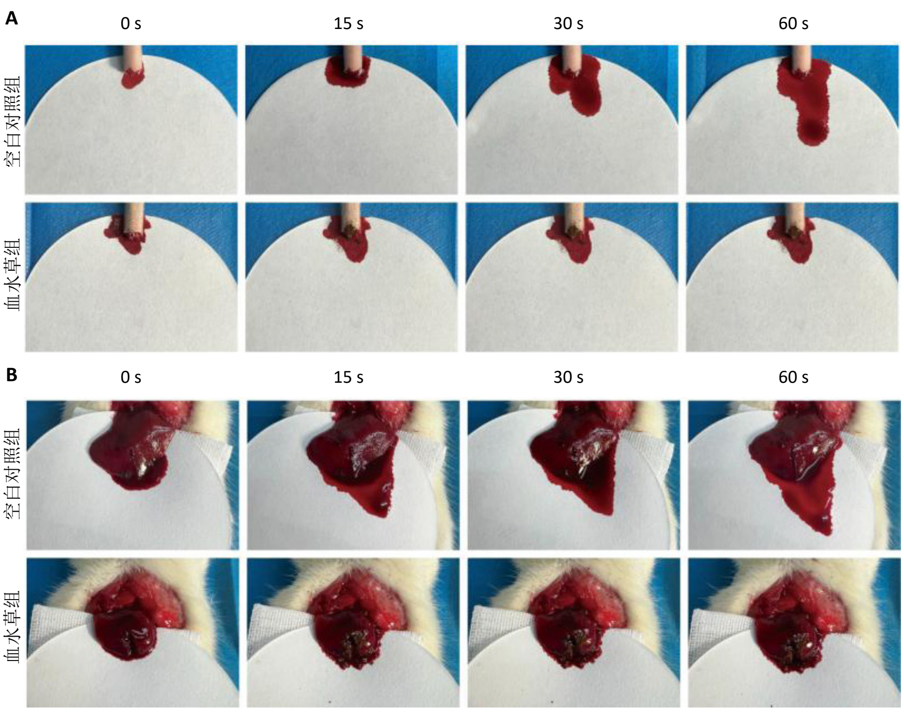
生物碱是血水草活性成分之一，生物碱能够通过抑制炎性递质 (如肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 6、白细胞介素 1β) 及相关信号通路 (如 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶)，从而减轻炎症反应 [21]。生物碱对



图注：各组大鼠的心、肝、脾、肺、肾均无明显炎症反应与明显器质性变化。

图 10 | **给药后第 7 天各组大鼠心、肝、脾、肺、肾组织切片苏木精 – 伊红染色**

Figure 10 | **Hematoxylin-eosin staining of heart, liver, spleen, lung and kidney tissue sections of rats in each group on day 7 after administration**



图注：图 A 为大鼠断尾止血模型的出血情况；B 为大鼠肝脏裂口止血模型的出血情况。

图 11 | **血水草的止血性能评价**

Figure 11 | **Evaluation of the hemostatic performance of Eomecon chionantha Hance**

多种致病菌具有广谱抗菌活性，作用机制可能与破坏细菌细胞膜及干扰其代谢有关[22]。三萜类化合物是血水草另一个重要的活性成分，它可减少前列腺素 E2 及白三烯等炎性递质的产生，同时抑制炎症相关酶如环氧合酶和脂氧合酶的活性，从而发挥抗炎效果[23]。内酯类物质是血水草提取物中的另一类重要活性成分，他可通过调节炎症信号通路降低氧化应激水平，从而减少炎性因子的释放[24]。

金黄色葡萄球菌是深 II 度烧伤创面常见的致病菌，其产生的毒素和炎症因子会显著延缓创面愈合进程。已有研究表明，二甲双胍不仅是一种经典的糖尿病药物，同时还具有抗菌特性，可以通过干扰菌体代谢以及改变细菌膜的稳定性来抑制细菌生长[25]。血水草富含多种黄酮类、酚酸类等活性物质，能够直接抑制细菌增殖，同时起到一定的抗炎和抗氧化作用[26-27]。血水草的这些这些成分通过诱导细菌内部的氧化应激反应导致细菌的代谢失衡，从而抑制其生长，也会对细菌的毒力因子 (如外毒素或胞外酶) 产生抑制作用，从而削弱细菌对宿主组织的侵袭能力，减少伤口感染风险[28]。实验结果显示，二甲双胍联合血水草对金黄色葡萄球菌的抑制作用显著，表明两者在抗菌方面具有协同效应，进一步证明了二者联合使用在应对烧伤创面感染方面的潜在应用价值。

深 II 度烧伤后皮下组织会因炎症级联反应产生大量炎症渗出[29-30]，其中肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 是触发

炎症级联反应的主要递质[31-32]，炎症渗出和过度聚集会引发组织水肿，缺血缺氧会造成更严重的损伤[33]。在缺氧状态下，组织能量代谢过程会发生障碍，细胞氧化应激产生大量的氧自由基，会引起内皮细胞脂质过氧化反应[34-35]。二甲双胍可以调节线粒体呼吸复合体活动、吞噬等过程，抑制细胞和线粒体活性氧的生成和线粒体 DNA 的释放，从而降低促炎症因子产生，起到抗炎的作用[36-38]。此次研究结果表明，二甲双胍的抗炎作用可能与 NF-κB 信号通路的调控有关。NF-κB 是炎症反应的重要调节因子，其过度激活会导致细胞因子的异常分泌，进一步加剧炎症反应[39]。二甲双胍已被证实能够通过抑制 NF-κB 信号通路降低炎症因子的表达[40]，而血水草中的多酚类化合物同样可以抑制 NF-κB 的活性[41]。此次研究通过细胞免疫荧光技术检测和定位了 NF-κB 蛋白表达情况，发现二甲双胍联合血水草处理后 pNF-κB p65 蛋白表达水平明显降低，证明了二甲双胍联合血水草可能是通过抑制 NF-κB 信号通路促进了烧伤创面愈合，为治疗烧伤创面提供了分子机制支持。

氧化应激是烧伤创面损伤的重要原因之一，过量活性氧的积累会进一步损害细胞和组织结构[42]。通过活性氧荧光探针结果及超氧化物歧化酶活性和丙二醛含量测定，此次研究发现二甲双胍与血水草联合应用能减轻氧化应激对细胞的损伤，这一作用可能归因于二甲双胍的线粒体保护作用以及血水草中抗氧化活性成分 (如黄酮类化合物) 清除自由基的作用[43]。这些结果与先前的研究结果一致，例如，有研究报道二甲双胍通过调控 AMP 依赖的蛋白激酶信号通路减少活性氧的生成，而血水草的多酚成分在多种模型中表现出显著的抗氧化活性[44]。

有研究表明，皮下注射二甲双胍会导致残留效应或分布效应[45]，所以使用体质量更大、背侧皮肤面积更大的大鼠建立深Ⅱ度烧伤模型，并且在每个创面皮下注射 1 mL 生理盐水或 1 mL 不同浓度 (10，100 mmol/L) 的二甲双胍溶液，同时保证每只大鼠烧伤创面边缘间隔 3 cm 以上来避免残留效应或分布效应。此次研究希望通过增加皮下二甲双胍浓度以证明其抗炎抑菌促修复作用，CCK-8 实验结果和相关文献也证实二甲双胍确有抑制成纤维细胞作用，同时也不希望皮下二甲双胍过度聚集而影响大鼠血糖水平，因此以 100 mmol/L 二甲双胍作为治疗剂量。

巨噬细胞在炎症和多种免疫性疾病过程有极其重要的作用[46]，巨噬细胞的数量和表型改变在创面愈合过程会直接影响瘢痕的形成程度。此次研究通过脂多糖诱发炎症因子释放和增强炎症细胞活性，引起 NF-κB 激活正反馈机制引发炎症，发现二甲双胍和血水草可以抑制 RAW264.7 细胞增殖，并且可能通过 NF-κB 途径抑制脂多糖诱导炎症因子肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 表达。

烧伤感染性创面容易出血，止血性能对于创面保护尤为重要。此次研究结果显示，血水草敷料在止血方面具有较好的效果，它可能通过其活性成分刺激血管平滑肌收缩从而快速减少局部出血。血水草提取物中生物碱类可通过作用于 α− 肾上腺素能受体产生血管收缩作用，提取物中的多酚类化合物可以增强血小板的活性，促进血小板聚集并形成血小板栓，进而加快止血过程[47]。二甲双胍皮下注射可以增强创面抗炎和抗氧化保护作用，与血水草敷料形成了良好的协同效应，从而进一步提高了创面修复效率。

此次研究初步证实了二甲双胍联合血水草在烧伤创面治疗中的多重作用机制，包括抗菌、抗炎、抗氧化及促进组织修复，为烧伤感染性创面的治疗提供了新的组合疗法。与传统的抗生素治疗相比，二甲双胍联合血水草不仅能有效抑菌，还具有显著的抗炎和组织保护作用，降低了抗生素滥用带来的耐药性风险。该研究仍存在一定的局限性，二甲双胍的局部浓度调控机制及血水草的最优配比需要进一步探索，不同烧伤深度和感染程度对治疗效果的影响也值得进一步研究。在未来的研究中，可以结合多组学技术进一步解析该疗法的分子机制，优化临床应用策略。

作者贡献：高志伟、董春阳负责实验设计，董春阳、高志伟负责实验实施，周天恩、朱瑞凯负责实验评估，吕文权、莫孟学负责资料收集，董春阳、高志伟负责成文，高明、高志伟负责审校。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

出版规范：文章撰写遵守了《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] JI S, XIAO S, XIA Z. Chinese Burn Association Tissue Repair of Burns and Trauma Committee, Cross-Straits Medicine Exchange Association of China. Consensus on the treatment of second-degree burn wounds (2024 edition). Burns Trauma. 2024;12:tkad061.
[2] 钟淑贤，石雨晴，杨亚兰，等．软聚硅酮银离子敷料应用于烧伤创面的效果评价 [J]. 中国组织工程研究 ,2020,24(22):3602-3608.
[3] NGUYEN SMT, RUPPRECHT CP, HAQUE A, et al. Mechanisms Governing Anaphylaxis: Inflammatory Cells, Mediators, Endothelial Gap Junctions and Beyond. Int J Mol Sci. 2021;22(15):7785.
[4] NIE HZ, ZHOU YW, YU XH, et al. Intestinal epithelial Krüppel-like factor 4 alleviates endotoxemia and atherosclerosis through improving NF-κB/miR-34a-mediated intestinal permeability. Acta Pharmacol Sin. 2024;45(6):1189-1200.
[5] KIM SH, OH J, ROH WS, et al. Pellino-1 promotes intrinsic activation of skin-resident IL-17A-producing T cells in psoriasis. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(5):1317-1328.
[6] 田勇，周颖，古雍翔，等．二甲双胍对脓毒症心肌损伤保护机制的研究进展 [J]. 东南大学学报 ,2024,43(4):623-628.
[7] 刘铭，刘铭，田大伦，等．血水草生态解剖学特征及其药理功能研究进展 [J]. 生态学报 ,2009,29(3):1525-1534.
[8] MARKIEWICZ-GOSPODAREK A, KOZIOL M, TOBIASZ M, et al. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(3):1338.
[9] ZHANG Y, LI M, WANG Y, et al. Exosome/metformin-loaded self-healing conductive hydrogel rescues microvascular dysfunction and promotes chronic diabetic wound healing by inhibiting mitochondrial fission. Bioact Mater. 2023;26:323-336.
[10] LIANG Y, LI M, YANG Y, et al. pH/Glucose Dual Responsive Metformin Release Hydrogel Dressings with Adhesion and Self-Healing via Dual-Dynamic Bonding for Athletic Diabetic Foot Wound Healing. ACS Nano. 2022;16(2):3194-3207.
[11] 李亚萍，万小丽，张丹．早期护理对深Ⅱ度烧伤创面愈合效果的影响 [J]. 生命科学仪器 ,2024,22(5):203-205.
[12] 朱佩红，李艳艳，龚焕，等．血水草化学成分的研究 [J]. 中成药 ,2017, 39(5):980-983.
[13] 樊轻亚，汪学猛．微波辅助 - 分散固相萃取 / 超高效液相色谱 - 串联质谱法测定血水草中 8 种生物碱 [J]. 分析科学学报 ,2023,39(4):431-438.
[14] 魏科东，吴婉婉，任涵，等．基于 PI3K/Akt 信号通路探讨肉桂酸保护 H2O2 诱导 H9c2 细胞损伤的作用机制 [J]. 海南医学院学报 ,2024,30(14): 1048-1058.
[15] SOMENSI N, RABELO TK, GUIMARAES AG, et al. Carvacrol suppresses LPS-induced pro-inflammatory activation in RAW 264.7 macrophages through ERK1/2 and NF-kB pathway. Int Immunopharmacol. 2019;75:105743.
[16] 张郑洁，李漓，欧阳琳，等．血水草化学成分及其抗炎活性 [J]. 中成药 , 2023,45(8):2572-2578.
[17] ZHANG Z, ZHANG G, ZHANG X, et al. The complete chloroplast genome sequence and phylogenetic relationship analysis of Eomecon chionantha, one species unique to China. J Plant Res. 2024;137(4):575-587.
[18] SUN Y, BAI YP, WANG DG, et al. Protective effects of metformin on pancreatic β-cell ferroptosis in type 2 diabetes in vivo. Biomed Pharmacother. 2023;168:115835.
[19] BHARATH LP, AGRAWAL M, MCCAMBRIDGE G, et al. Metformin Enhances Autophagy and Normalizes Mitochondrial Function to Alleviate Aging-Associated Inflammation. Cell Metab. 2020;32(1):44-55.
[20] XIAN H, LIU Y, RUNDBERG NILSSON A, et al. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation. Immunity. 2021;54(7):1463-1477.
[21] 高文分，马金蓉，刘继华，等．蒙自藜芦中的甾体生物碱及抗炎活性研究 [J]. 中南药学 ,2024,22(7):1685-1691.
[22] 陈旭，伊蓝坤，白玉彬，等．植物提取物协同抗生素抗菌作用的研究进展 [J]. 中国兽医科学 ,2025,55(1):94-100.
[23] GU C, WANG YQ, SU BJ, et al. Triterpenoids and triterpenoid saponins from Vitex negundo and their anti-inflammatory activities. Phytochemistry. 2024;222:114068.
[24] DUAN X, LIU N, LV K, et al. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Ferulic Acid-Sesquiterpene Lactone Hybrids. Molecules. 2024;29(5):936.
[25] FANG Y, XIU L, XIAO D, et al. Sandwich-Structured Nanofiber Dressings Containing MgB2 and Metformin Hydrochloride With ROS Scavenging and Antibacterial Properties for Wound Healing in Diabetic Infections. Adv Healthc Mater. 2024;13(31):e2402452.
[26] OWOR RO, BEDANE KG, OPENDA YI, et al. Synergistic anti-inflammatory activities of a new flavone and other flavonoids from Tephrosia hildebrandtii vatke. Nat Prod Res. 2021;35(22):4486-4493.
[27] SUN Y, JI X, CUI J, et al. Synthesis, Characterization, and the Antioxidant Activity of Phenolic Acid Chitooligosaccharide Derivatives. Mar Drugs. 2022; 20(8):489.
[28] SUN Y, CUI J, TIAN L, et al. Phenolic Acid Functional Quaternized Chitooligosaccharide Derivatives: Preparation, Characterization, Antioxidant, Antibacterial, and Antifungal Activity. Mar Drugs. 2023;21(10):535.
[29] LI Q, SONG H, LI S, et al. Macrophage metabolism reprogramming EGCG-Cu coordination capsules delivered in polyzwitterionic hydrogel for burn wound healing and regeneration. Bioact Mater. 2023;29:251-264.
[30] HASANNASAB M, NOURMOHAMMADI J, DEHGHAN MM, et al. Immobilization of bromelain and ZnO nanoparticles on silk fibroin nanofibers as an antibacterial and anti-inflammatory burn dressing. Int J Pharm. 2021;610:121227.
[31] LIAO CR, WANG SN, ZHU SY, et al. Advanced oxidation protein products increase TNF-α and IL-1β expression in chondrocytes via NADPH oxidase 4 and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression. Redox Biol. 2020;28:101306.
[32] 李茂清，贾鸿飞，高学坡．烧伤患者血清 ICAM-1、IL-10、TNF-α 水平变化及与创面愈合程度的关系分析 [J]. 中国美容整形外科杂志 ,2024, 35(3):145-149.
[33] TIAN S, GUO L, SONG Y. Radix Salvia miltiorrhiza Ameliorates Burn Injuries by Reducing Inflammation and Promoting Wound Healing. J Inflamm Res. 2023;16:4251-4263.
[34] 苏小明，郑炎，田美媛，等．缺氧对不同组织线粒体功能影响的研究进展 [J]. 安徽医药 ,2022,26(7):1273-1276.
[35] HAO T, YU J, WU Z, et al. Hypoxia-reprogramed megamitochondrion contacts and engulfs lysosome to mediate mitochondrial self-digestion. Nat Commun. 2023;14(1):4105.
[36] 田勇，周颖，古雍翔，等．二甲双胍诱导心肌细胞自噬对脓毒症小鼠心肌损伤的保护机制 [J]. 安徽医科大学学报 ,2024,59(1):92-98.
[37] 伍义兰，赵勇，刘洪艳，等．二甲双胍对大鼠肺纤维化模型肺组织的影响 [J]. 中国临床药理学杂志 ,2020,36(18):2788-2790.
[38] SINGH N, NAVEENJUMAR SK, GEETHIKA M, et al. A Cerium Vanadate Nanozyme with Specific Superoxide Dismutase Activity Regulates Mitochondrial Function and ATP Synthesis in Neuronal Cells. Angew Chem Int Ed Engl. 2021;60(6):3121-3130.
[39] VRINGER E, HEILIG R, RILEY JS, et al. Mitochondrial outer membrane integrity regulates a ubiquitin-dependent and NF-κB-mediated inflammatory response. EMBO J. 2024;43(6):904-930.
[40] XIAN H, LIU Y, RUNDBERG NILSSON A, et al. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation. Immunity. 2021;54(7):1463-1477.e11.
[41] CHEN P, GUO Z, LEI J, et al. Pomegranate polyphenol punicalin ameliorates lipopolysaccharide-induced memory impairment, behavioral disorders, oxidative stress, and neuroinflammation via inhibition of TLR4-NF-κB pathway. Phytother Res. 2024;38(7):3489-3508.
[42] 杨树楷，瓦庆彪，袁晓燕．湿润烧伤膏干预烧伤模型大鼠创面愈合及 α-平滑肌肌动蛋白的表达 [J]. 中国组织工程研究 ,2022,26(23):3762-3767.
[43] ZHANG K, WANG T, SUN GF, et al. Metformin protects against retinal ischemia/reperfusion injury through AMPK-mediated mitochondrial fusion. Free Radic Biol Med. 2023;205:47-61.
[44] CHEN X, LI X, ZHANG W, et al. Activation of AMPK inhibits inflammatory response during hypoxia and reoxygenation through modulating JNK-mediated NF-κB pathway. Metabolism. 2018;83:256-270.
[45] SUNDELIN E, JENSEN JB, JAKOBSEN S, et al. Metformin Biodistribution: A Key to Mechanisms of Action? J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(11): dgaa332.
[46] LEI DD, LIAO L, QIN T, et al. Reprogramming Lung Redox Homeostasis by NIR Driven Ultra-Small Pd Loaded Covalent Organic Framework Inhibits NF-κB Pathway for Acute Lung Injury Immunotherapy. Adv Sci. 2025;18:e2413697.
[47] CAO X, DENG Y, XU Z, et al. A versatile natural gelatin-based hydrogel for emergency wound treatment through hemostasis, antibacterial, and anti-inflammation. Biofabrication. 2024;17(1). doi: 10.1088/1758-5090/ad89ff.

（责任编辑：关伟，邱杨，张楠）