

文章编号 1006-8147(2018)05-0433-04

论 著

薰衣草油对烫伤创面愈合和瘢痕形成的作用研究

杨子微, 王俊霞, 车雅敏, 单士军

(天津医科大学总医院皮肤性病科, 天津 300052)

摘要 目的:探讨薰衣草油对烫伤小鼠创面和瘢痕的治疗作用。方法:将小鼠随机分为4组,通过蒸汽烫伤法建立瘢痕模型。模型组、多磺酸粘多糖组和精油组分别外涂生理盐水、多磺酸粘多糖乳膏和薰衣草油,每日2次。通过观察和病理检查检测创面及瘢痕情况;ELISA法检测血清TGF- β 1、IL-10及组织中I/III型前胶原表达变化。结果:精油组炎症轻微,愈合快,毛囊、表皮及瘢痕增生弱($P < 0.05$);血清TGF- β 1、IL-10及组织中I/III型前胶原比值显著升高,后降至正常水平($P < 0.05$)。结论:薰衣草油可以显著促进小鼠烫伤创面愈合及抑制瘢痕形成。

关键词 瘢痕;薰衣草油;转化生长因子 β 1;I/III型前胶原;白介素-10

中图分类号 R751

文献标志码 A

Effect of Lavender oil on burn wound healing and scar formation

YANG Zi-wei, WANG Jun-xia, CHE Ya-min, SHAN Shi-jun

(Department of Dermatology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To study the effect of lavender oil on the treatment of wound healing and scar formation in mice. **Methods:** Mice were randomly assigned into 4 groups. Scar models were established via steam burn. After the model was developed, the model group, control group and test group were treated with saline solution, hirudoid and lavender oil twice daily, respectively. At the end of treatment, the changes of scar appearance, skin and scar thickness in microscopic were observed and recorded. Histopathological examination was made to examine the scars, and ELISA was used to analyze the serum TGF- β 1, IL-10 and the ratio of type I/III pro-collagen. **Results:** The inflammation of the test group was slight, and the healing was fast, the hair follicle, epidermis and scar thickness were weak ($P < 0.05$). Serum TGF- β 1, IL-10, and the ratio of type I/III pro-collagen significantly increased first, then decreased to normal levels ($P < 0.05$). **Conclusion:** Lavender oil can promote wound repair and inhibit scar formation.

Key words scar; lavender oil; transforming growth factor- β 1; type I/III pro-collagen; interleukin 10

瘢痕是由各种创伤如烫烧伤、外科手术、严重外伤所致的皮肤组织形态和组织病理学改变后愈合的生理反应,它是机体创伤修复的必然形式。瘢痕组织早期过度愈合或后期过度萎缩均会对机体产生不良影响,如皮肤外观改变及功能障碍等。瘢痕的形成机制尚未明确,目前大多数学者认为与创伤修复中成纤维细胞,细胞外基质中胶原及一些细胞因子和信号通路有关。其中常见的有:转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1), I型前胶原和III型前胶原,白介素-10(interleukin-10, IL-10)等。薰衣草属唇形科亚灌木,在我国主要分布于伊犁地区。薰衣草因其药效广泛,在古罗马时期已开始广泛应用,也是中国维吾尔医药中的重要药材。有研究证明薰衣草油具有抑菌、提高免疫功能、降血压、松弛平滑肌、镇静催眠、抗凝血等作用^[1]。本研究旨在通过观察薰衣草油对深II度烫伤小鼠上背部创面和瘢痕的治疗作用

分析并探讨其机制。

1 材料与方法

1.1 药物与试剂 精油配置液(薰衣草油与橄榄油以1:4比例混合配置),多磺酸粘多糖乳膏(喜辽妥, MobilatProduktionsGmbH),8%硫化钠,1%水合氯醛溶液,白细胞介素-10酶联免疫检测试剂盒,一型前胶原蛋白酶联免疫检测试剂盒,三型前胶原蛋白酶联免疫检测试剂盒,转化生长因子 β 1酶联免疫检测试剂盒(上海宝曼生物技术有限公司),甲醛,70%乙醇。

1.2 实验动物 昆明小鼠32只,6~8周龄,雄雌各半,体质量22~25g,来源于天津医科大学实验动物中心。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组 小鼠在恒定的室温[(25 \pm 1) $^{\circ}$ C]和湿度(60%)条件下适应性喂养1周。随机分为4组,分别为空白组、模型组、多磺酸粘多糖组和精油组。空白组和模型组每组6只,其余两组各10只,雄雌各半。各组分笼饲养,保持自由饮水和标准饮食,定

作者简介 杨子微(1991-),女,硕士在读,研究方向:皮肤美容;通信作者:单士军, E-mail: 15822183620@163.com。

期清洁消毒。

1.3.2 造模 小鼠腹腔注射 10%水合氯醛(400 mg/kg)麻醉,8%硫化钠溶液进行上背部的脱毛 2 cm×4 cm。24 h 后,小鼠局部外用 70%乙醇消毒脱毛区,将恒温水浴箱水温升至 95℃恒温,将小鼠脱毛区置于蒸汽口上端 10 cm 处 10 s 后移开,烫伤面积等于脱毛面积。建立小鼠深Ⅱ度的烫伤模型(病理切片观察后证实)。造模后腹腔注射生理盐水 2 mL 以抗休克。

1.3.3 治疗方案 治疗期间各组小鼠分笼饲养,自由饮水和标准饮食。模型组 50 μL 生理盐水棉签按摩。多磺酸粘多糖组 2 g 喜辽妥棉签按摩。精油组 50 μL 薰衣草油棉签按摩。每日两次,间隔 12 h,连续给药 28 d。

1.3.4 观察及指标 观察小鼠烫伤处面积变化,炎症感染情况,结痂及其脱落情况,瘢痕形成后颜色、面积、硬度的变化。第 7 天鼠尾取血和第 28 天眼球取血,第 7 天和第 28 天剪下部分瘢痕组织,转速 3 400 r/min 离心 15 min,分离上清液,血标本和组织液标本均-80℃冰箱保存备用。ELISA 试剂盒检测 TGF-β1、I/Ⅲ型前胶原、IL-10 的含量变化,按试剂盒说明书操作测量。

1.3.5 病理学检查 剪取治疗 28 d 的小鼠瘢痕,10% 甲醛固定,纵向和横向切取宽约 3~4 mm 皮肤组织标本,进行石蜡包埋,切片厚度为 4 μm,苏木精-伊红(HE)和染色,显微镜观察病理学变化并测量表皮厚度、瘢痕厚度和毛囊情况。

1.3.6 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计软件,计算数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验和单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义[对于表皮厚度、瘢痕厚度两指标组间比较,组间比较采用 LSD 方法;毛囊指标描述采用 $M(P_{25}-P_{75})$ 描述,组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验]

2 结果

2.1 皮损变化及瘢痕的观察 记录治疗后第 3 天,模型组伤口有脓性分泌物。多磺酸粘多糖组伤口处

有少许分泌物,精油组炎症反应轻。造模治疗后第 7 天,模型组皮损大部分坏死,有渗出,痂皮厚硬,创缘红肿明显。多磺酸粘多糖组大部分痂皮覆盖,可见少量肉芽组织,无渗出。精油组皮损处可见中量肉芽组织,无渗出。第 28 天,精油组皮损处干净无痂皮,已全愈合,并有毛发生长。多磺酸粘多糖组皮损痂皮部分脱落,少许创面未愈合。模型组皮损大部分痂皮覆盖,痂皮硬厚且韧性,部分创面愈合(图 1)。

2.2 血清 TGF-β1, IL-10 浓度及变化 见表 1。治疗第 7 天,模型组大鼠血清中 TGF-β1, IL-10 含量较多磺酸粘多糖组升高($P < 0.01$)。与模型组比较,



图1 每组瘢痕形态学观察

Fig 1 The morphological observation of scar in each group

表1 薰衣草精油对深Ⅱ度烫伤小鼠血清 TGF-β1, IL-10 含量影响($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Tab 1 The effect of Lavender oil on the content of TGF-β1, IL-10 in mice with Ⅱ-degree deep burn($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	造模前		造模后 7 d		造模后 28 d	
		TGF-β1	IL-10	TGF-β1	IL-10	TGF-β1	IL-10
空白组	6	64.3±9.25	48.48±3.70				
模型组	6			129.19±10.29*	58.54±4.17*	249.80±7.35*	67.25±2.83*
多磺酸粘多糖组	10			265.58±9.95**	73.64±8.10**	116.40±19.78**	59.70±3.59**
精油组	10			303.57±8.03**	88.08±3.90**	69.45±11.31**	50.06±6.16**

* $P < 0.05$ 与空白组比较, ** $P < 0.05$ 与模型组比较, ** $P < 0.05$ 与多磺酸粘多糖组比较

喜辽妥外用可以提高血清中 TGF- β 1, IL-10 含量水平 ($P < 0.05$)。薰衣草油外用可以显著提高血清 TGF- β 1, IL-10 含量, 较多磺酸粘多糖组和空白组均有显著差异 ($P < 0.05$)。治疗第 28 天, 精油组 TGF- β 1 和 IL-10 基本降至正常水平, 多磺酸粘多糖组稍高于正常水平, 而模型组呈持续升高趋势 ($P < 0.05$)。

2.3 组织中 I, III 型前胶原比值的变化 见表 2。

表 2 薰衣草精油对深 II 度烫伤小鼠组织液中 I, III 型前胶原比值的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The effect of Lavender oil on the content of PC I/III in mice with II-degree deep burn ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	造模前	造模后 7 d	造模后 28 d
空白组	6	1.35 \pm 0.04		
模型组	6		4.02 \pm 0.24*	7.31 \pm 0.47*
多磺酸粘多糖组	10		3.64 \pm 0.33*	2.29 \pm 0.29*
精油组	10		3.20 \pm 0.27**	1.79 \pm 0.51**

* $P < 0.05$ 与空白组比较, ** $P < 0.05$ 与模型组比较, ** $P < 0.05$ 与多磺酸粘多糖组比较

治疗第 1 天至第 28 天, 模型组小鼠组织中 I / III 型前胶原比值逐渐升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 喜辽妥外用可降低组织中 I / III 型前胶原比值 ($P < 0.05$)。薰衣草油外用可显著降低组织中 I / III 型前胶原比值, 与空白组和喜辽妥组比较均具有显著性差异 ($P < 0.05$)。治疗第 28 天, 薰衣草油组中 I / III 型前胶原比值降至正常水平。多磺酸粘多糖组仍稍高于正常水平, 而模型组持续升高。

2.4 病理学检测 见图 2。图 2A 示正常小鼠皮肤, 表皮薄, 毛囊稀疏, 真皮胶原稀疏。图 2B 示第 28 天模型组小鼠皮肤表皮与毛囊增生, 真皮胶原纤维增生, 瘢痕增生剧烈。真皮胶原纤维化且大量成纤维细胞增殖, 胶原纤维分布紊乱。图 2C 示多磺酸粘多糖组 28 d 小鼠真皮胶原纤维增生, 瘢痕增生剧烈, 毛囊增生, 但较模型组有所改善。图 2D 示薰衣草油治疗 28 d 小鼠创面表皮轻度增生, 真皮胶原纤维增生显著弱于多磺酸粘多糖组和模型组, 瘢痕增生不显著。毛囊增生, 但较模型组有显著改善。

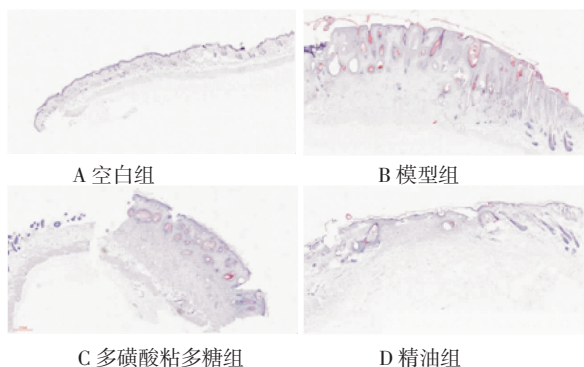


图 2 各组小鼠皮肤病理改变 (HE \times 40)

Fig 2 Pathological changes of mice skin lesions in each group (HE \times 40)

2.5 显微镜下观察表皮厚度、瘢痕厚度和毛囊情况 结果显示薰衣草油外用可以显著抑制创面表皮及毛囊的增生, 可以显著抑制瘢痕的形成, 见表 3~5。

表 3 各组表皮厚度比较

Tab 3 Comparison of epidermis thickness among four groups

组别	n	$\bar{x} \pm s$	F	P
空白组	6	26.3 \pm 10.9**	8.2	<0.001
模型组	6	78.3 \pm 36.0**		
多磺酸粘多糖组	9	74.4 \pm 20.6**		
精油组	10	54.3 \pm 13.3**		

与空白组比, 其它 3 组差别均有统计学意义, * $P < 0.05$; 与模型组比, 差别有统计学意义, * $P < 0.05$; 与多磺酸粘多糖组差别有统计学意义, * $P < 0.05$; 精油组与其它 3 组比较, 差别均有统计学意义, * $P < 0.05$

表 4 各组瘢痕厚度比较

Tab 4 Comparison of scar thickness among four groups

组别	n	$\bar{x} \pm s$	F	P
空白组	6	201.7 \pm 34.9**	17.2	<0.001
模型组	6	1129.2 \pm 495.1**		
多磺酸粘多糖组	9	970.6 \pm 301.7**		
精油组	10	424.5 \pm 119.5**		

*: 与正常皮肤组比较, 差别有统计学意义; #: 与模型组比, 差别有统计学意义; *: 与多磺酸粘多糖组比差别有统计学意义; *: 与精油组比, 差别有统计学意义

表 5 各组毛囊比较

Tab 5 Comparison of hair follicle among four groups

组别	n	M	P25	P75	F	P
空白组	6	1	1	1	21.146	<0.001
模型组	6	3.5	3	4		
多磺酸粘多糖组	9	3	2	3		
精油组	10	1	0	2		

精油组和空白组比较差别无统计学意义; 模型组与多磺酸粘多糖组比较差别无统计学意义; 其它组之间差别均有统计学意义

3 讨论

对于达到真皮及以下组织的损伤, 机制通过瘢痕来修复。因此瘢痕是创伤愈合结果的一种形式^[2]。深 II 度烫伤是涉及皮肤表层和真皮乳头层以下的损伤, 其愈合过程分为 3 个时期: 炎症反应期、肉芽组织形成期、组织重塑期。这 3 个时期是否能够准确精细的调节, 直接影响皮肤有无瘢痕愈合方式的发生^[3]。创伤愈合是由许多细胞因子和生长因子高度影响的一系列过程。生长因子 TGF- β 1 在伤口愈合的过程中对组织重构和再上皮化有重要作用^[4]。TGF- β 1 调节成纤维细胞的增殖及成纤维细胞合成胶原等细胞外基质^[5-6]。血清 TGF- β 1 在瘢痕早期增高, 后逐渐降低至恢复正常水平。实验证明, 薰衣草油外用治疗可以显著降低烫伤小鼠血清 TGF- β 1 水

平,肉眼观察创面愈合完善,且无显著瘢痕遗留,病理观察显示了显著的瘢痕抑制作用。这一结果说明精油组较早进入愈合后期,且愈合速度高于喜辽妥组,提示薰衣草油具有缩短创伤愈合病程的作用。

胶原是哺乳动物中细胞间质的主要成分,是皮肤的支架结构。其各类型前胶原含量及比值的变化是瘢痕组织形成的基础,其中尤以 I/Ⅲ 型前胶原比值作用重要^[7]。创面愈合过程中,胶原的合成和降解平衡被各种原因破坏即可形成瘢痕^[8]。人体正常组织和瘢痕组织中, I/Ⅲ 型前胶原比值存在显著的变化^[9]。以胶原为主的细胞外基质,其成分变化是瘢痕厚度和柔韧度的决定因素^[10]。瘢痕组织中 I 型前胶原过度分泌,皮肤胶原纤维排列紊乱,最终导致瘢痕形成。因此在皮肤创面愈合阶段, I/Ⅲ 型前胶原比值可作为衡量创面愈合情况的最佳指标^[11]。该研究中,精油组早期 I/Ⅲ 型前胶原比值略低于模型组,后期恢复于正常皮肤水平,说明薰衣草油可改变组织中 I/Ⅲ 型前胶原的比值,达到抑制瘢痕的作用。

喜疗妥广泛应用于临床,主要成分为类肝素多磺酸粘多糖,具有抗凝、抗炎和抑制瘢痕的作用。局部外用可抑制创面渗出,促进血液循环和结缔组织再生,及抑制透明质酸酶活性^[12-13]。肝素可对创面愈合过程中涉及各类生长因子的活性及与其受体结合的能力产生影响^[14]。类肝素药物治疗深Ⅱ度烫伤创面,可有效改善血液循环,促进胶原和肉芽组织形成,最终使创面愈合以及抑制损伤平面加深^[15]。

薰衣草油的主要成分包括芳樟醇(34.1%)、乙酸芳樟酯(33.3%)以及乙酸薰衣草酯和薰衣草醇类(3.2%)^[16]。Lis-Balchin 等^[17]发现薰衣草油具有很好的抑菌作用。炎症反应是创面愈合必须经历的阶段^[18], IL-10 是白介素家族中重要的抗炎细胞因子,可通过下调炎症介质控制机体炎症反应^[19-20]。目前,重组人 IL-10 已应用于临床Ⅱ期试验,研究其对外科手术所致创伤的治疗作用^[21]。本研究显示小鼠外用薰衣草油治疗后,早期血清中 IL-10 升高,后期降低至正常水平,提示其促进抗炎因子 IL-10 的分泌,达到抗炎作用。

因此,笔者推测薰衣草油通过上调血清中 TGF-β1,提高成纤维细胞活性,促进胶原等细胞间质合成,加速肉芽组织形成促进创面愈合。同时通过上调血清中 IL-10,控制组织炎症反应,最终达到促进创面损伤修复和抑制瘢痕的作用。相比较喜辽妥,显示了显著的治疗效果。笔者选择小鼠上背部瘢痕建立模型,是因为该处较其他位置更易形成瘢痕,且避免小鼠自身搔抓撕咬及舔舐影响实验观察研究。在创面愈合的早期阶段,肉芽组织的形成至

关重要。外用薰衣草油治疗,使瘢痕部位形成湿润环境,较普通环境更利于瘢痕组织细胞修复和新生肉芽组织的生长,可延长药物作用时间。同时薰衣草油的抗菌作用也为创伤组织愈合提供了良好的环境,其作为天然植物提取物无毒副作用,适合长期使用。本研究证明薰衣草油对瘢痕有明确的治疗作用,为其进一步临床应用提供了思路和理论依据。本研究尚存不足,若能够严格控制实验材料和改良造模设备,恰当延长治疗时间,则能够更全面深入地了解薰衣草油在创面愈合和瘢痕形成中的作用。此外,为什么薰衣草油可在 28 天内显著改变血清中 TGF-β1、IL-10 和组织中 I/Ⅲ 型前胶原比值?薰衣草油为何对 I 型和Ⅲ型前胶原的表达影响存在差异?针对成纤维细胞,薰衣草油是否能产生影响?这些问题均可作为未来深入研究探讨的方向,从而全面而深刻地认识创面愈合和瘢痕形成过程。

参考文献:

- [1] Mori H M, Kawanami H, Kawahata H, et al. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF-β in a rat model[J]. BMC Complement Altern Med, 2016,16(1):144
- [2] 李子安,宋姣,朱丽平,等.瘢痕的形成机制及天然产物对其治疗的研究进展[J].中国美容医学,2016,25(7):105
- [3] Finnerty C C, Jeschke M G, Branski L K, et al. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury[J]. Lancet, 2016, 388(102):1427
- [4] Hahn J M, McFarland K L, Combs K A, et al. Partial epithelial-mesenchymal transition in keloid scars: regulation of keloid keratinocyte gene expression by transforming growth factor-β1[J]. Burns & Trauma, 2016, 4(1):30
- [5] Noh S M, Abdul Kadir S H, Crowston J G, et al. Effects of ranibizumab on TGF-β1 and TGF-β2 production by human Tenon's fibroblasts: An in vitro study[J]. Mol Vis, 2015, 21:1191
- [6] Fan C, Dong Y, Xie Y, et al. Shikonin reduces TGF-β1-induced collagen production and contraction in hypertrophic scar-derived human skin fibroblasts[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(4):985
- [7] Janis J E, Kwon R K, Lalonde D H. A practical guide to wound healing[J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 125(6):230
- [8] 夏照帆,吕开阳.中国临床瘢痕防治专家共识[J].中华损伤与修复杂志:电子版, 2017, 12(6):401
- [9] Sidgwick G P, Bayat A. Extracellular matrix molecules implicated in hypertrophic and keloid scarring [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26(2):141
- [10] Oliveira G V, Hawkins H K, Chinkes D, et al. Hypertrophic versus non hypertrophic scars compared by immunohistochemistry and laser confocal microscopy: type I and III collagens[J]. Int Wound J, 2009, 6(6):445
- [11] Larson B J, Longaker M T, Lorenz H P. Scarless fetal wound healing: a basic science review[J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 126(4):1172

(下转第 441 页)

- [10] Gangi A, Mirocha J, Leong T, et al. Triple-negative breast cancer is not associated with increased likelihood of nodal metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(13):4098
- [11] Holm-Rasmussen E V, Jensen M, Balslev E, et al. Reduced risk of axillary lymphatic spread in triple negative breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2):S189
- [12] Ashikaga T, Krag D N, Land S R, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(2):111
- [13] Lucci A, McCall L M, Beitsch P D, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(24):3657
- [14] Fisher B, Montague E, Redmond C, et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial [J]. *Cancer*, 1977, 39(6 Suppl):2827
- [15] Donker M, Straver M E, Van Tienhoven G, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: identification rate and nodal outcome[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(9):2093
- [16] Van Zee K J, Manasseh D M, Bevilacqua J L, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(10):1140
- [17] Boler D E, Uras C, Ince U, et al. Factors predicting the non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with sentinel lymph node metastases[J]. *Breast*, 2012, 21(4):518
- [18] Kuru B, Sullu Y, Yuruker S, et al. Factors predicting non-sentinel lymph node metastasis in T1-2 invasive breast cancer with 1-2 axillary sentinel lymph node metastases: Presentation of Ondokuz-Mayis scoring system[J]. *J BUON*, 2016, 21(5):1129
- [19] Chen J Y, Chen J J, Xue J Y, et al. Predicting non-sentinel lymph node metastasis in a Chinese breast cancer population with 1-2 positive sentinel nodes: development and assessment of a new predictive nomogram[J]. *World J Surg*, 2015, 39(12):2919
- [20] Postaci H, Zengel B, Yazarbas U, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: predictors of axillary and Non-Sentinel lymph node involvement[J]. *Balkan Med J*, 2013, 30(4):415
- [21] Gurleyik G, Aker F, Aktekin A, et al. Tumor characteristics influencing non-sentinel lymph node involvement in clinically node negative patients with breast cancer[J]. *J Breast Cancer*, 2011, 14(2):124
- [22] Crabb S J, Cheang M C, Leung S, et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2008, 8(3):249
- [23] Yang Z J, Yu Y E, Hou X W, et al. The prognostic value of node status in different breast cancer subtypes[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):4563
- [24] Lee J H, Kim S H, Suh Y J, et al. Predictors of axillary lymph node metastases (ALNM) in a Korean population with T1-2 breast carcinoma: triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size[J]. *Cancer Res Treat*, 2010, 42(1):30
- [25] Reyat F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5):e20297
- [26] Zhou W, He Z, Xue J, et al. Molecular subtype classification is a determinant of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e35881
- [27] Reyat F, Belichard C, Rouzier R, et al. Non-sentinel lymph node metastasis prediction in breast cancer with metastatic sentinel lymph node: impact of molecular subtypes classification [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47390
- [28] Gulben K, Berberoglu U, Aydogan O, et al. Subtype is a predictive factor of nonsentinel lymph node involvement in sentinel Node-Positive breast cancer patients[J]. *J Breast Cancer*, 2014, 17(4):370

(2018-02-27 收稿)

(上接第 436 页)

- [12] Cesarone M R, Belcaro G, Agus G, et al. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document[J]. *Angiology*, 2007, 58(Suppl 1):7
- [13] Sindet-Pedersen S, Lund E, Simonsen E K, et al. The anti-inflammatory effect of organo-heparinoid cream after bilateral mandibular osteotomies[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1989, 18(1):35
- [14] 张远贵, 许伟石, 史济湘. 类肝素对大鼠深 II 度烫伤创面愈合的影响[J]. *中华整形外科杂志*, 1998, 14(2):100
- [15] 李利根. 防治深 II 度烧伤创面早期加深研究进展[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(18):7
- [16] Sienkiewicz M, Głowacka A, Kowalczyk E, et al. The biological activities of cinnamon, geranium and lavender essential oils[J]. *Molecules*, 2014, 19(12):20929
- [17] Lis-Balchin M, Hart S. Studies on the mode of action of the essential oil of lavender[J]. *Phytother Res*, 1999, 13(6):540
- [18] Gourevitch D, Kossenkova A V, Zhang Y, et al. Inflammation and its correlates in regenerative wound healing: an alternate perspective[J]. *Advances wound care*, 2014, 3(9):592
- [19] Stamatas G N, Morello I A, Mays D A. Early inflammatory processes in the skin[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(8):1250
- [20] Accardo Palumbo A, Forte G I, Pileri D, et al. Analysis of IL-6, IL-10 and IL-17 genetic polymorphisms as risk factors for sepsis development in burned patients[J]. *Burns*, 2012, 38(2):208
- [21] Kieran I, Knock A, Bush J, et al. Interleukin-10 reduces scar formation in both animal and human cutaneous wounds: results of two preclinical and phase II randomized control studies[J]. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(3):428

(2018-01-11 收稿)