

血竭对组织工程皮肤移植模型大鼠创伤修复的影响

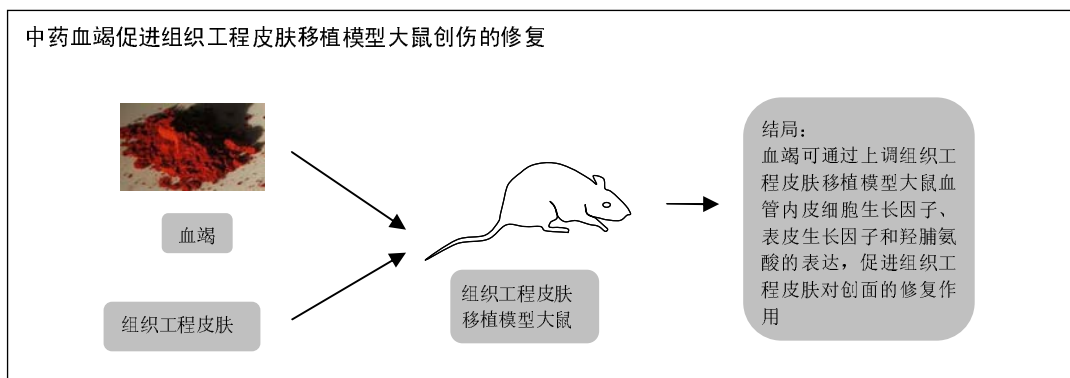
俞琦, 王文佳, 王平(贵阳中医学院基础医学院, 贵州省贵阳市 550025)

引用本文: 俞琦, 王文佳, 王平. 血竭对组织工程皮肤移植模型大鼠创伤修复的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(37):5524-5529.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.37.008

ORCID: 0000-0002-4723-3288(俞琦)

文章快速阅读:



俞琦, 女, 1978年生, 贵州省贵阳市人, 汉族, 2001年河北医科大学毕业, 硕士, 副教授, 主要从事中西医结合方面的研究。

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2016)37-05524-06

稿件接受: 2016-07-16

文题释义:

血竭: 又名麒麟竭, 为棕榈科植物麒麟竭果实渗出的树脂经加工制成。具有活血定痛, 止血, 生肌敛疮的功效。主治跌打损伤、瘀血肿痛、金疮出血、溃疡不敛等。其药理活性表现为抗炎、止痛, 以及活血与止血的双向调节作用等方面。

组织工程皮肤: 是一种较为完善的组织工程化组织, 是通过在体外大量培养和扩增功能细胞, 将其与细胞外基质及支架材料互相作用, 制成的具有生物活性的人工皮肤替代物。组织工程皮肤为皮肤创伤的修复、皮肤功能的重塑提供了新的策略。

摘要

背景: 研究显示, 血竭治疗皮肤压疮、烧烫伤、溃疡等具有显著疗效。

目的: 观察血竭对组织工程皮肤移植大鼠血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子、神经肽 P 物质和羟脯氨酸的影响, 验证血竭促进组织工程皮肤修复创面的作用。

方法: 制备组织工程皮肤移植大鼠模型, 将大鼠随机分为模型对照组、血竭外用组、血竭内服组、血竭外用加内服组, 治疗组分别采用药物外敷、单纯口服[0.1 g/(kg·d)]、外敷加口服治疗, 7 d 后检测皮肤组织中血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子、P 物质和羟脯氨酸的表达。

结果与结论: ①与模型对照组比较, 血竭治疗组皮肤组织中血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子和羟脯氨酸表达水平显著提高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), P 物质含量无改变($P > 0.05$)。②结果说明, 血竭可通过上调组织工程皮肤移植模型大鼠血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子和羟脯氨酸的表达, 促进组织工程皮肤对创面的修复作用。

关键词:

组织构建; 组织工程; 血竭; 皮肤创伤; 创伤修复作用; 血管内皮细胞生长因子; 表皮生长因子; P 物质; 羟脯氨酸

主题词:

中草药; 皮肤; 移植

基金资助:

贵州省科技厅-贵阳中医学院联合基金项目(黔科合中药字[2012]LKZ7029 号)

Yu Qi, Master, Associate professor, School of Basic Medicine, Guiyang University of Chinese Medicine, Guiyang 550025, Guizhou Province, China

Effects of *Sanguis draxonis* on wound healing in rat models of tissue-engineered skin transplantation

Yu Qi, Wang Wen-jia, Wang Ping (School of Basic Medicine, Guiyang University of Chinese Medicine, Guiyang 550025, Guizhou Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Increasing evidence suggests that *Sanguis draxonis* is of great significance for treating pressure sores, burns and ulcers.

OBJECTIVE: To observe the influences of *Sanguis draxonis* on vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor, substance P and hydroxyproline in rats undergoing tissue-engineered skin transplantation and to verify its promotion of wound repair.

METHODS: The tissue-engineered skin transplantation model of rats were established. Rats in treatment groups were given external application, single oral use of 0.1 g/(kg·d) *Sanguis draxonis* and combined use, respectively. No treatment was given in control group. After continuous treatment for 7 days, the expression levels of vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor, substance P and hydroxyproline in skin tissue were determined.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the control group, the levels of vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor, and hydroxyproline were significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while substance P had no change in the treatment groups ($P > 0.05$). These results demonstrate that *Sanguis draxonis* can promote tissue-engineered skin to repair skin wound by upregulating the expression levels of vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor, and hydroxyproline.

Subject headings: Drugs, Chinese Herbal; Skin; Transplantation

Funding: the Project of Science and Technology Department of Guizhou Province-Guiyang University of Chinese Medicine, No. [2012]LKZ7029

Cite this article: Yu Q, Wang WJ, Wang P. Effects of *Sanguis draxonis* on wound healing in rat models of tissue-engineered skin transplantation. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(37):5524-5529.

0 引言 Introduction

血竭(*Sanguis Draxonis*.)始载于《唐本草》,为棕榈科植物麒麟竭的果实和树干中的树脂。《本草纲目》记载:血竭味甘、咸、平、归心、肝经,有敛疮生肌、行瘀止痛之功效,主治跌打损伤、瘀血肿痛、金疮出血、溃疡不敛等症。血竭是中药治疗皮肤创伤常用的生肌药物,被誉为“活血圣药”。现代研究表明,血竭含有诸多活性成分,具有活血化瘀、抗炎镇痛、促进表皮修复等多种药理作用^[1-4]。大量的文献研究显示,血竭治疗皮肤压疮、烧烫伤、溃疡等具有显著的疗效^[5-9],且无不良反应,是很好的治疗皮肤黏膜创伤的药物,值得推广应用。

组织工程皮肤是利用组织工程方法将细胞或细胞外基质制成具有一定功能的人工皮肤替代物,用以修复创面、维持和改善损伤皮肤组织的功能,具有较好的发展前景^[10]。然而,目前国内外使用的多种组织工程皮肤产品,因缺乏附属器、难以血管化、易发生移植感染等问题使得移植创面难以修复,限制了组织工程皮肤的推广运用^[11]。

研究拟通过建立组织工程皮肤移植模型,观察血竭对移植创面血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子、神

经肽P物质和羟脯氨酸的影响,探讨血竭促进组织工程皮肤创面修复的作用,为将血竭广泛应用于皮肤移植修复提供科学依据。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验。

1.2 时间及地点 实验于2014年9月至2015年4月在贵阳中医学院形态实验室完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物 新生SD乳鼠2只, SPF级雄性成年SD大鼠24只, 体质量(200±20) g, 由华中科技大学实验动物中心提供, 许可证号: SCXK(鄂)2010-0009。

1.3.2 药物 血竭粉购自北京同仁堂(亳州)饮片有限公司(批号: 000203164)。

1.3.3 试剂与仪器 角质细胞无血清培养基、DMEM(美国Gibco公司), 中性蛋白酶II(Disease II)、胰酶、EDTA, 均购自美国R&D公司, 硫酸链霉素、氨苄青霉素(华北制药股份有限公司), 胶原蛋白海绵(广州创尔生物技术有限公司), 戊巴比妥钠(德国Merck公司), 大鼠血管内皮细胞生长因子抗体、表皮生长因子抗体(英国Abcam公司), 免疫组织化学试剂盒、DAB显色试剂

盒(武汉博士德生物工程有限公司), P物质ELISA试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)、羟脯氨酸检测试剂盒(南京凯基科技发展有限公司); 高速低温离心机5804D(德国Eppendorf公司), 细胞培养箱(新加坡ESCO公司), ELX800全自动酶标仪(美国BioTek公司)。

1.4 实验方法

1.4.1 角质形成细胞培养 无菌取乳鼠背部皮肤, 参照文献[12], 制成0.5 cm×0.5 cm大小皮片, 放入0.25%中性蛋白酶II中18-20 h后, 剥取表皮层移入含有0.25%胰酶和0.02% EDTA的消化液中, 室温孵育15 min, 加胰酶抑制剂终止消化。过滤、离心, 收集细胞, 加入角质细胞无血清培养基, 调整细胞浓度为 $2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 置37 °C细胞培养箱培养。

1.4.2 成纤维细胞培养 参照文献[13]将皮片放入消化液, 37 °C水浴震荡2 h, 轻轻剥除表皮, 将真皮片铺于培养皿底壁, 加培养液进行培养, 待细胞覆盖培养皿底壁约70%时, 取出真皮片, 加入混合消化液消化后, 离心细胞悬液, 调整细胞浓度为 $2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 。

1.4.3 组织工程皮肤的构建 参照文献[14]方法, 将胶原海绵依次放入紫外线交联仪和0.25%戊二醛中交联, 将成纤维细胞以 $2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 细胞浓度接种于胶原海绵上, 培养7 d后翻转, 同样以 $2 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 细胞浓度接种角质形成细胞, 继续培养3-5 d后移至气液界面, 7 d后获得组织工程皮肤。

1.4.4 动物造模与分组 SD大鼠24只, 造模前以2%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉, 剂量35-50 mg/kg。俯卧位固定四肢, 备皮, 常规消毒, 沿背部正中左右距脊柱0.5 cm处各开直径1.5 cm的圆形创面, 深达肌筋膜, 将组织工程皮肤轻轻覆盖到全层皮肤缺损面, 缝合创面, 无菌敷料加压包扎固定, 单笼饲养。术后2 d拆除敷料, 将动物随机分为4组, 每组6只, 分别为模型对照组、血竭外用组、血竭内服组、血竭外用加内服组。治疗7 d后取材。

1.4.5 给药方法 血竭外用组以血竭粉外敷, 隔天换药; 血竭内服组按0.1 g/(kg·d)灌胃; 血竭外用加内服组按以上方法外敷加内服; 模型对照组不用药。

1.4.6 皮肤创面组织的病理学检查 大体观察各组动物移植皮肤的愈合情况, 治疗结束后24 h, 处死大鼠, 剪下移植处皮肤, 取材范围包含创缘周围肉芽组织及少许正常皮肤。脊柱左侧标本按常规用40 g/L多聚甲醛固定, 脱水, 石蜡包埋, 切片进行苏木精-伊红染色, 镜下观察创面情况。

1.4.7 皮肤组织血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子的表达 石蜡切片免疫组织化学染色按SABC法进行, 参照试剂盒说明书操作, 血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子抗体以1:200稀释, 用PBS替代一抗作为阴性对照, 封固后镜下观察。以胞浆(膜)出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性。随机选取10个高倍视野, 观察每个视野下的阳性细胞数, 计算阳性表达率。

1.4.8 羟脯氨酸的测定 取少量脊柱右侧皮肤标本, 精确称取40 mg放入试管中, 用碱水解法测羟脯氨酸含量, 依据羟脯氨酸试剂盒说明书进行。

1.4.9 P物质的检测 将脊柱右侧剩余皮肤在冰生理盐水中漂洗, 滤纸擦干、称质量, 用眼科剪剪碎组织块, 放入玻璃匀浆管, 加生理盐水研磨, 制成10%的皮肤组织匀浆。以4 °C 3 000 r/min离心10 min, 按试剂盒说明书操作, 检测P物质含量。

1.5 主要观察指标 各组大鼠移植创面组织病理学改变, 血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子的表达, 羟脯氨酸和P物质的含量。

1.6 统计学分析 应用SPSS17.0软件进行数据分析, 计算结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 造模成功动物数量 实验共使用SD大鼠24只, 分为4组, 实验过程动物无死亡, 移植皮肤无脱落, 实验例数全部纳入结果分析。

2.2 皮肤组织形态学观察结果 移植后各组大鼠未出现死亡、感染现象, 全身反应轻。大体观察见组织工程皮肤创面基本愈合, 质地柔软有弹性。相较模型对照组, 各治疗组组织工程皮肤与创面贴合更紧密, 皮片收缩明显, 血竭外用加内服组最显著。镜下见模型对照组表皮层与真皮层连接欠佳, 治疗组表皮与真皮连接紧密, 表皮层增厚, 细胞排列整齐, 真皮层毛细血管增多。见图1。

2.3 血竭对皮肤组织血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子表达的影响 与模型对照组比较, 各治疗组大鼠皮肤组织血管内皮细胞生长因子阳性细胞明显增多($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 血竭外用组、血竭外用加内服组表皮生长因子表达水平明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子表达强度依次为: 血竭外用加内服组>血竭外用组>血竭内服组。见表1, 图2、3。

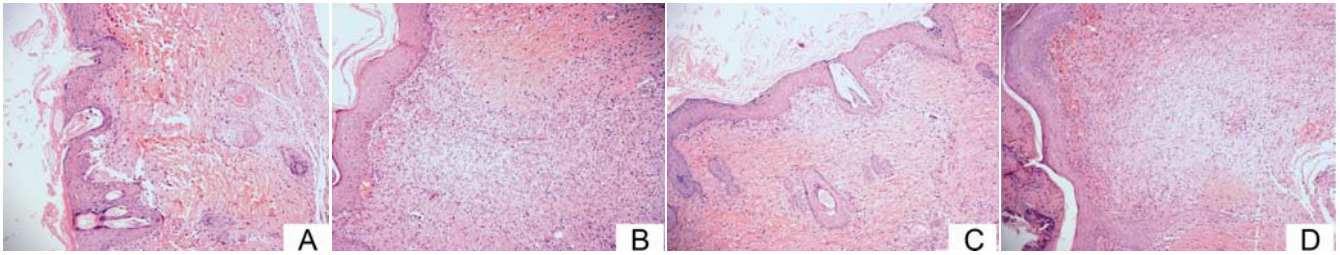


图1 移植皮肤创面组织结构(苏木精-伊红染色, ×100)

Figure 1 Morphology of skin wound after transplantation (hematoxylin-eosin staining, x100)

图注: A 为模型对照组; B 为血竭外用组; C 为血竭内服组; D 为血竭外用加内服组。模型对照组表皮层与真皮层连接欠佳; 血竭各用药组表皮与真皮连接紧密, 表皮层增厚, 细胞排列整齐, 真皮层毛细血管增多。

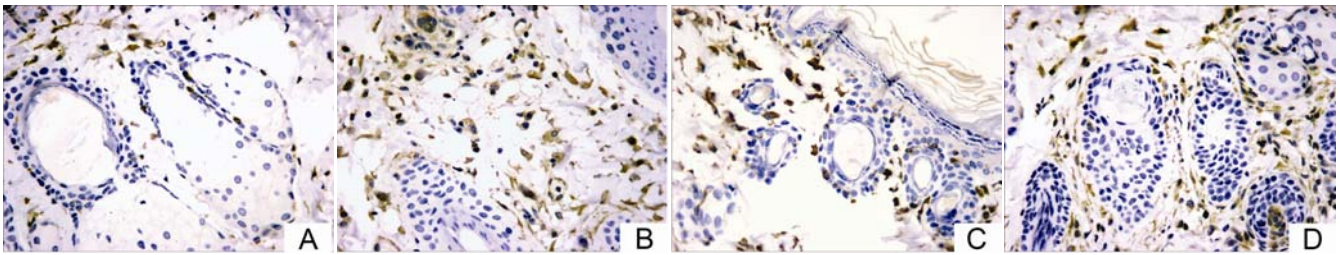


图2 皮肤组织血管内皮细胞生长因子的表达(免疫组织化学染色, ×400)

Figure 2 Expression of vascular endothelial growth factor in the skin tissue (immunohistochemistry, x400)

图注: A 为模型对照组; B 为血竭外用组; C 为血竭内服组; D 为血竭外用加内服组。血管内皮细胞生长因子阳性细胞为细胞膜和细胞浆呈棕黄色, 在模型对照组有少量阳性表达, 用药组阳性表达量明显增加, 血竭外用加内服组阳性表达尤为明显。

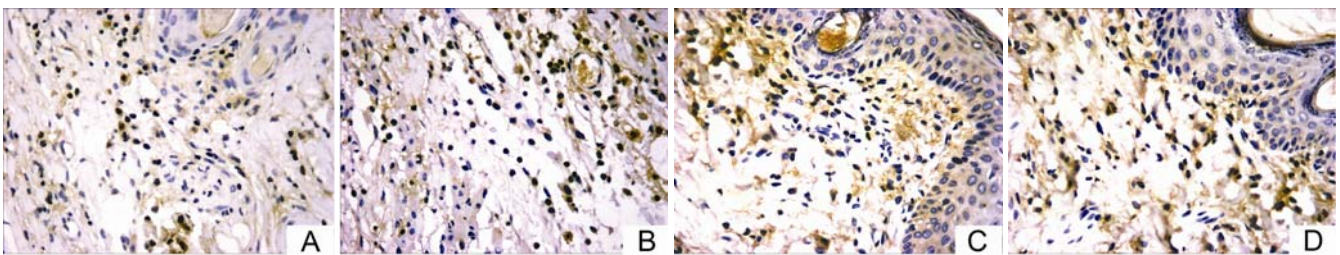


图3 皮肤组织表皮生长因子的表达(免疫组织化学染色, ×400)

Figure 3 Expression of endothelial growth factor in the skin tissue (immunohistochemistry, x400)

图注: A 为模型对照组; B 为血竭外用组; C 为血竭内服组; D 为血竭外用加内服组。表皮生长因子阳性细胞为细胞膜和细胞浆呈棕黄色, 血竭外用组、血竭外用加内服组阳性表达量较模型对照组明显增加。

表1 血竭对皮肤组织血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子表达的影响 (x±s, n=6, %)

Table 1 Effect of *Sanguis draxonis* on expression levels of vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor in the skin tissue

组别	血管内皮细胞生长因子阳性表达率	表皮生长因子阳性表达率
模型对照组	21.68±3.09	29.02±2.94
血竭外用组	27.92±3.26 ^b	33.50±3.16 ^a
血竭内服组	25.60±2.62 ^a	31.80±3.93
血竭外用加内服组	28.93±2.29 ^b	37.83±3.49 ^b

表注: 与模型对照组比较, ^aP < 0.05, ^bP < 0.01。

表2 血竭对皮肤组织羟脯氨酸、P物质的影响 (x±s, n=6)

Table 2 Effects of *Sanguis draxonis* on expression levels of hydroxyproline and substance P in the skin tissue

组别	羟脯氨酸(mg/g)	P物质(ng/L)
模型对照组	2.45±0.28	101.75±4.89
血竭外用组	4.13±0.33 ^a	96.48±5.57
血竭内服组	3.96±0.35 ^a	98.63±6.88
血竭外用加内服组	4.16±0.40 ^a	102.99±7.42

表注: 与模型对照组比较, ^aP < 0.01。

2.4 血竭对皮肤羟脯氨酸和P物质的影响 在血竭的干预下, 组织工程皮肤移植大鼠皮肤组织内的羟脯氨酸含量显著提高($P < 0.01$), 以血竭外用加内服组提升最明显; 皮肤P物质含量无明显变化($P > 0.05$)。见表2。

3 讨论 Discussion

组织工程皮肤在修复创面、减少瘢痕挛缩和增生, 重建外观和提高皮肤生理功能等方面具有重要意义^[15], 为烧伤、创伤、溃疡引起的大面积皮肤缺损提供了新的治疗方向, 是较理想的皮肤替代物^[16-18]。然而, 由于组织工程皮肤存在组成、结构和功能方面与正常皮肤差距较大, 创面愈合后组织较薄易破溃等问题, 容易导致移植创面修复缓慢, 甚至难以存活^[19-20]。血竭作为祖国医学生肌类中药的典型代表, 具有活血化瘀、敛创生肌等功效, 能促进皮肤愈合, 临床治疗皮肤疮疡、烧烫伤、溃破等疗效确切, 但尚未应用于组织工程皮肤移植的创伤修复。

皮肤创伤修复是一个复杂而又高度协调的过程, 主要包括组织再生、肉芽组织增生和瘢痕形成等3个阶段, 各阶段均通过多种化学物质和生长因子的产生和调控而促进伤口的清洁和愈合, 多种生长因子除刺激细胞的增殖外, 还参与了创面组织的重建^[21]。其中, 血管内皮细胞生长因子是血管内皮细胞特异性的生长因子, 是一种有效的血管形成诱导剂, 有很强的趋化作用和促分化作用, 能够促进血管内皮细胞的增殖和迁移, 从而刺激新生血管形成^[22-24]。在创伤修复过程中, 炎症刺激、低氧或多种细胞因子的调节均可使皮肤角质形成细胞、成纤维细胞等分泌大量血管内皮细胞生长因子, 促进伤口愈合^[25]。

表皮生长因子是从颌下腺分离出的一种多肽, 对上皮细胞、成纤维细胞、间质细胞及内皮细胞都有促进增殖的作用。表皮生长因子的高表达可诱导创缘结缔组织的收缩, 促进表皮生长从而加速组织的新生^[26-28]。

神经肽 P 物质是介导机体创伤修复中神经调控的重要物质, 其在皮肤中主要分布于感觉神经末梢, 在神经系统和创伤组织之间起着重要的桥梁作用, 通过神经-免疫通路调节伤口愈合过程, 发挥扩张血管、诱导免疫应答、促进真皮成纤维细胞和角质细胞生长的作用^[29-31]。

羟脯氨酸是一种非必需氨基酸, 是胶原纤维和胶原蛋白中的一种主要而又相对恒定的氨基酸, 约占胶原氨基酸总量的 13.4%。在创伤愈合过程中, 胶原的合成和

分泌是伤口愈合的决定性因素, 为创面修复和结缔组织增生提供了所需的基质材料^[32-33]。当胶原蛋白代谢改变时, 羟脯氨酸含量会随之发生变化^[34]。因此, 皮肤组织中羟脯氨酸的含量可间接反映创伤愈合的情况。

研究结果显示, 经血竭治疗 1 周后的组织工程皮肤移植大鼠模型, 其移植皮肤与正常皮肤创面贴合紧密, 伤口愈合良好。与模型对照组比较, 血竭治疗组皮肤组织血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子表达水平显著提高, 提示血竭可通过上调组织中的血管内皮细胞生长因子和表皮生长因子水平, 从而促进新生血管的生成, 加速表皮生长, 增加结缔组织的收缩, 使创面快速愈合。在血竭的干预下, 组织工程皮肤移植大鼠皮肤组织内的羟脯氨酸含量明显增加, 提示血竭可促进皮肤中羟脯氨酸的产生和分泌, 从而增加胶原蛋白的合成与沉淀, 有利于组织再生和复原。血竭治疗组与模型组皮肤组织 P 物质含量无差异, 表明血竭对创伤的修复作用与 P 物质的表达无关。另外, 研究结果也提示了血竭治疗效果最好的给药方式是外用加内服。

综上所述, 血竭可通过上调组织工程皮肤移植大鼠模型血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子和羟脯氨酸的表达水平, 进而促进组织工程皮肤对皮肤创伤的修复, 这也与血竭活血化瘀、敛创生肌的功效相吻合。研究提出了利用血竭改善组织工程皮肤移植过程中血管化进程慢、存活率低等问题的可能性, 其在临床上的实际应用还有待于进一步研究。

作者贡献: 实验设计、评估为第一作者, 实验实施为全体作者。

利益冲突: 所有作者共同认可文章内容不涉及相关利益冲突。

伦理问题: 实验动物在戊巴妥钠麻醉下进行所有的手术, 并尽一切努力最大限度地减少其疼痛、痛苦和死亡。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

4 参考文献 References

- [1] 何兰,王竹红,屠鹏飞,等.龙血树属植物化学成分及药理活性研究进展[J].中草药,2004,2(2):221-228.
- [2] 黄树莲,陈学芬,陈晓军.广西血竭的活血化瘀研究[J].中药材,1994,17(9):37-39.
- [3] 向金莲,张路哈,程睿,等.血竭消炎止痛作用研究[J].时珍国医国药,2001,12(2):110-111.
- [4] 陈德利,高青云,施伟民,等.中药中活血化瘀药对皮肤创伤愈合的影响[J].上海医学,2000,23(3):145-147.
- [5] 张平.龙血竭胶囊治疗褥疮临床观察[J].实用中医药杂志,2014,30(6):554.
- [6] 厉建胜.中药血竭在体表创伤、烧伤中的应用体会[J].哈尔滨医药,2001,21(2):70-71.
- [7] 楼朝飞.龙血竭外敷治疗下肢慢性溃疡36例疗效观察[J].中国医药导报,2008,5(27):60-63.
- [8] 谢龙炜,顾在秋,蔡良良.柏竭珍珠膏治疗烧伤残余创面[J].长春中医药大学学报,2014,30(5):925-927.
- [9] 余海珠,吴剑,罗金丹.龙血竭联合湿润烧伤膏治疗Ⅱ~Ⅲ期压疮的效果观察[J].护理与康复,2013,12(12):1155-1156.
- [10] Sangamesh G,Kumbar,Syam P,et al. Electrospun poly (lactic acid-co-glycolic acid) scaffolds for skin tissue engineering.Biomaterials.2008; 29(30):4100-4107.
- [11] 马列,高长有,李明忠,等.皮肤诱导再生材料的研究进展与挑战[J].中国材料进展,2010,29(9):34-43.
- [12] 方圣,陈爱军,单葵,等.人角质形成细胞体外分离与无血清培养的实验研究[J].中国现代医学杂志,2012,22(7):26-29.
- [13] 章静波.组织和细胞培养技术[M].北京:人民卫生出版社,2002:84.
- [14] 韩跃东,刘玲,何黎,等.SD大鼠组织工程皮肤构建及移植的实验研究[J].中国麻风皮肤病杂志,2008,24(4):267-270.
- [15] 杨维,崔占峰.组织工程皮肤发展现状[J].中国科学:生命科学,2015,45(5):460-470.
- [16] 李啸,邱学文,王甲汉.胶原基人工真皮的临床应用进展[J].重庆医学,2015,44(33):4721-4723.
- [17] 马东东,周玉杰,路婷婷,等.组织工程皮肤研究现状[J].现代生物医学进展,2014,14(6):1183-1187.
- [18] 李秉航,邓立欢,向萌娟,等.利用载有角质细胞生长因子微囊的组织工程皮肤修复裸鼠皮肤缺损[J].中国组织工程研究,2015,19(42):6746-6752.
- [19] 王楠,孙佩杰,苏秋香,等.骨髓间充质干细胞藻酸钙移植与复合降解膜修复皮肤缺损[J].中国组织工程研究,2015,19(32):5204-5209.
- [20] 陆新.组织工程皮肤的缺陷与对策[J].医学研究生学报,2005,18(1):74-76.
- [21] 吴贞天.创伤愈合与组织修复的研究进展[J].中国现代医生,2011,49(8):21-22.
- [22] Kilic U,Kilic E,Järve A,et al.Human vascular endothelial growth factor protects axotomized retinal ganglion cells in vivo by activating ERK-1/2 and Akt pathways. J Neurosci.2006;26(48):12439-12446.
- [23] 靳俊峰,刘爱军,杜标炎.生肌中药对组织工程皮肤移植后VEGF表达的影响[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(5):429-432.
- [24] 周凌,伍津津,朱堂友,等.组织工程皮肤分泌血管内皮细胞生长因子的初步研究[J].临床皮肤科杂志,2006,35(3):144-146.
- [25] 刘玉芳,林茂,侯彬彬,等.瘢痕疙瘩及正常皮肤中骨形态发生蛋白7、Gremlin、血管内皮生长因子、高迁移率族蛋白B1的表达[J].中国组织工程研究,2014,18(29):4618-4624.
- [26] 李晶哲,夏芸,刘柏东,等.芦荟大黄素促进皮肤创伤修复作用机理研究[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(11):1260-1263.
- [27] Koob TJ, Rennert R, Zabek N, et al. Biological properties of dehydrated human amnion/chorion composite graft: implications for chronic wound healing. Int Wound J.2013;10(5):493-500.
- [28] 潘建西,王临青,张思胜,等.生肤灵对大鼠表皮生长因子及纤维连接蛋白影响的实验研究[J].中国中医骨伤科杂志,2012,20(2):6-11.
- [29] 吴胜,吴仲敏,傅磊冕.皮肤中的P物质及其作用[J].解剖学杂志,2009,31(3):220-222.
- [30] Shu B, Xie JL, Xu YB, et al. Effects of skin-derived precursors on wound healing of denervated skin in a nude mouse model. Int J Clin Exp Pathol.2015; 8(3):2660-2669.
- [31] 彭希亮,张玉红,倪文琼. P 物质对表皮细胞聚集、分化控制及在皮肤创伤修复中的应用[J].中国组织工程研究,2016,20(11):1538-1543.
- [32] 张大维,周成霞,段嘉川,等.芦荟凝胶对美容激光致皮肤创伤修复作用研究[J].中成药,2009,31(8):1293-1295.
- [33] 肖秀丽,王振宜,唐汉钧,等.复黄生肌愈创油膏对大鼠创面肉芽组织中I型和III型胶原表达的影响[J].中西医结合学报,2009,7(4):366-371.
- [34] Upadhyay A, Chattopadhyay P, Goyary D, et al. Ixora coccinea Enhances Cutaneous Wound Healing by Upregulating the Expression of Collagen and Basic Fibroblast Growth Factor. ISRN Pharmacol.2014:751824.