

四效散对糖尿病足溃疡大鼠创面愈合的影响

郑琪¹, 李友山^{2*}

(1. 北京市回民医院, 北京 100053; 2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

[摘要] **目的:**观察四效散在糖尿病足溃疡大鼠创面组织愈合过程中所起到的作用,探究四效散对糖尿病溃疡大鼠创面愈合过程中的影响及作用机制。**方法:**将 SPF 级 SD 大鼠随机分成 4 组,分别为空白组(普通大鼠),模型组,甲硝唑($5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)组,四效散($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)组。甲硝唑组予甲硝唑注射液外敷,四效散组予四效散外敷,治疗 14 d 后,检测大鼠血清中表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)及碱性成纤维细胞生长因(basic fibroblast growth factor,bFGF)含量;免疫组化检测创面肉芽组织中成纤维细胞数及新生毛细血管数;苏木素-伊红(HE)染色观察组织形态学变化。**结果:**与模型组比较,甲硝唑组、四效散组大鼠血清中 bFGF,EGF 含量显著升高($P < 0.01$),其中四效散组大鼠血清 bFGF,EGF 的升高优于甲硝唑组($P < 0.01$)。与模型组比较,甲硝唑组、四效散组的新生毛细血管数密度及成纤维细胞数显著升高($P < 0.05$),四效散组新生毛细血管数密度及成纤维细胞数的增多高于甲硝唑组($P < 0.05$)。**结论:**四效散能够提高大鼠血清中 bFGF,EGF 蛋白水平,有利于成纤维细胞、新生毛细血管的增殖,有利于创面肉芽组织的生长,从而促进糖尿病足溃疡的愈合。

[关键词] 香药疗法; 四效散; 创面愈合; 生长因子; 新生毛细血管; 成纤维细胞

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)22-0114-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017220114

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170906.1359.048.html>

[网络出版时间] 2017-09-06 13:59

Effect of Sixiaosan on Wound Healing of Diabetes Ulcer Rats

ZHENG Qi¹, LI You-shan^{2*}

(1. Beijing Hui Nationality Hospital, Beijing 100053, China; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect and mechanism of Sixiaosan on wound tissue healing of diabetic foot ulcer in rats. **Method:** SPF SD rats were randomly divided into 4 groups: blank group (normal rats), model control group, metronidazole group ($5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) and Sixiaosan group ($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). Metronidazole injection was applied in metronidazole group for external use, Sixiaosan was provided to Sixiaosan group for external use. At 14 d after treatment, serum epidermal growth factor (EGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) were detected. Immunohistochemistry was used to detect the numbers of fiber cells and newborn blood capillaries in wound granulation tissues; hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe histomorphological changes. **Result:** In metronidazole and Sixiaosan groups, bFGF and EGF in serum of rats were significantly increased ($P < 0.01$). Specifically, bFGF and EGF in Sixiaosan group increased higher than those of metronidazole groups ($P < 0.01$). In metronidazole and Sixiaosan groups, the number and density of newborn blood capillaries and the number of fibroblasts were significantly increased ($P < 0.05$). In Sixiaosan group, the number and density of newborn blood capillaries and the number of fibroblasts increased higher than those of metronidazole groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Sixiaosan is able to improve the levels of bFGF and EGF in serum

[收稿日期] 20170505(012)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81302980)

[第一作者] 郑琪, 硕士, 主治医师, 从事民族医药-回族医药研究, Tel:15210723016, E-mail: zhengqi1113@126.com

[通讯作者] *李友山, 博士, 副主任医师, 从事中医外科-周围血管研究, Tel:13910952580, E-mail: lys4626@sina.com

of rats, and conducive to the proliferation of fibroblasts and newborn blood capillaries, and the growth of wound granulation tissues, so as to promote the healing of diabetic foot ulcer.

[**Key words**] aromatic drug therapy; Sixiaosan; wound healing; growth factor; new capillary; fibroblast cell

近年来,糖尿病流行病学调查结果显示,我国糖尿病患病率高达 11.6%,全国约有 1.39 亿的糖尿病患者^[1]。糖尿病患者下肢截肢最重要的原因就是糖尿病足,糖尿病足多见于下肢,主要表现为肢端疼痛、感染、溃疡、坏疽^[2]。糖尿病足的发病是一个多方面的、复杂的疾病,截肢率高达 33%,而因此致死率为 29%^[3],因此糖尿病足溃疡的治疗尤为重要。

四效散记载于《回回药方》卷三十四中的《金疮门》,由芦荟、没药、乳香、黄芪、血竭组成。原文记载:“芦荟、没药、乳香、安咱鲁的、血竭各等分,上一同为细末,贴金疮疮疔,止血去脓最妙。”在治疗糖尿病足溃疡方面,以祛瘀与生新并重为原则,诸药合用共奏活血化瘀,托毒生肌之功。目前四效散对于糖尿病足溃疡的研究并不多,仅应用于临床多年,在临床中观察其在促进疮疡愈合方面有显著疗效。本课题组长期研究外治法,在糖尿病溃疡愈合方面有独特的见解,了解本领域最新动态。

本研究以回族医学“四性学说”及“真一七行论”为理论基础,以“香药”应用为特色,运用四效散干预糖尿病足溃疡后,观察创面组织愈合过程中表皮生长因子(EGF)及碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的变化,探讨四效散在治疗糖尿病足溃疡愈合过程中的相关机制。

1 材料

1.1 动物 雄性 SPF 级 SD 大鼠,体重 80~100 g,40 只,购自北京中医药大学动物所,合格证号 SCXK(京)2014-0001,本实验获得北京中医药大学实验动物伦理委员会批准,实验均符合中国伦理委员会有关动物研究指导原则。

1.2 试剂与药品 链脲佐菌素(STZ,美国 Sigma-aldrich 公司,批号 20120728),bFGF,EGF 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海联硕生物科技有限公司,批号分别为 23064D433,23064D321);免疫组化增殖细胞核抗原(PCNA),CD34 检测试剂盒(北京中杉金桥生物制品有限公司,批号分别为 13132A10,12201110);山羊抗小鼠免疫球蛋白(Ig)G,S-V/HRP(北京博奥龙免疫技术有限公司,批号分别为 BF04031,BF03001)。

1.3 仪器 COOLPIX P900s 型数码相机(日本尼康公司),PT722/15 型电动剃须刀(中国珠海经济特区飞利浦电器有限公司),MSE Mistral 4L 型离心机(中国湖南凯达科学仪器有限公司),AO-820 手动石蜡切片机(中国上海徕卡仪器有限公司),BM-21AY 型多功能荧光显微镜(日本 OLYMPUS 公司),SPOT-II 数码成像系统(美国 Diagnostic Instruments 公司),MetaMorph-LCI 型图像分析系统(美国 Universal Imaging 公司);RT-2100C 型自动酶标仪(美国赛默飞世尔科技公司)。

1.4 药物制备 四效散委托北京康仁堂药业有限公司按课题要求工艺提取,批号 S11020150918,其中乳香、没药、血竭、芦荟、黄芪各 20 g,粉碎成细粉(过 6 号筛),研磨,研匀,即得。按临床经验及预实验结果给药^[4]。对照药选用甲硝唑葡萄糖注射液(北京双鹤药业股份有限公司,国药准字 60H121160)。

2 方法

2.1 糖尿病足溃疡大鼠模型制备 SD 大鼠适应性喂养 1 周,高脂高糖饲料喂养 1 个月,腹腔注射 STZ 40 mg·kg⁻¹,3 d 后测大鼠空腹血糖,血糖 > 16.7 mmol·L⁻¹,标志为糖尿病模型大鼠建立成功,成模后将大鼠背部脱毛,腹腔注射 3.5% 水合氯醛麻醉,用电动剃须刀除去大鼠背部长毛,面积约 4 cm×4 cm,用龙胆紫在脱毛区标记造模面积,并将造模区剪皮深达筋膜。医用纱布覆盖创面,胶带包扎固定^[5-7]。标志糖尿病足溃疡大鼠造模成功。

2.2 给药方法 将 SD 大鼠随机分成 4 组,其中糖尿病足溃疡模型大鼠分为模型组、甲硝唑组、四效散组,每组各 10 只,正常 SD 大鼠 10 只为空白组。空白组、模型组大鼠创面不予处理,甲硝唑组创面外敷甲硝唑葡萄糖注射液,5 mL·kg⁻¹·d⁻¹;四效散组创面外敷四效散,100 mg·kg⁻¹·d⁻¹,医用小纱布覆盖创面,医用纸胶带包扎固定,1 次/d。观察 14 d。

2.3 检测项目

2.3.1 血清采集和检测 实验前,大鼠禁食 12 h,称重,用 3.5% 水合氯醛麻醉,用 75% 乙醇消毒大鼠腹部皮肤,充分暴露腹腔,用无菌纱布擦拭大鼠腹主动脉的表面肌肉及筋膜,腹主动脉取血,静置 20 min

左右, $3\ 000\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 置 $-20\ ^\circ\text{C}$ 保存。选用 ELISA 检测大鼠血清中 bFGF, EGF 含量。

2.3.2 肉芽组织苏木素-伊红(HE)染色 将石蜡切片用二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 去离子水清洗, 苏木素染色, 盐酸乙醇分色, 入水清洗, 伊红染色, 乙醇脱水, 二甲苯透明, 树脂封片。

2.3.3 肉芽组织成纤维细胞数、新生毛细血管数的表达免疫组化检测 大鼠创面肉芽组织石蜡切片脱蜡, 内源性酶灭活, 热修复抗原, 滴加 5% BSA 封闭液, 滴加 PCNA, CD34 单克隆抗体(1:200), PBS 洗涤。滴加山羊抗小鼠 IgG, $37\ ^\circ\text{C}$ 反应 30 min, PBS 洗涤, 滴加 S-V/HRP, $37\ ^\circ\text{C}$ 反应 30 min, PBS 洗涤。DAB 显色。苏木素复染, 脱水, 透明, 封片, 镜下观察。运用 SPOT-II 数码成像系统及 MetaMorph-LCI 型图像分析系统, 进行图像及数字分析。

2.4 统计学方法 统计软件采用 SPSS 20.0 采进行统计, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 ANOVA 分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对糖尿病足溃疡大鼠血清 bFGF, EGF 的影响 造模 14 d 后, 与空白组比较, 模型组大鼠血清中 bFGF, EGF 显著下降 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 治疗后甲硝唑组和四效散组大鼠血清中 bFGF, EGF 显著升高 ($P < 0.01$)。与甲硝唑组比较, 四效散组大鼠血清中 bFGF, EGF 显著升高 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 四效散对糖尿病足溃疡大鼠血清 bFGF, EGF 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Effect of Sixiaosan of serum bFGF, EGF of diabetic foot ulcer rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量	bFGF	EGF
空白	-	30.45 ± 0.14	50.42 ± 5.17
模型	-	$26.12 \pm 0.21^{1)}$	$35.36 \pm 3.08^{1)}$
甲硝唑	$5\ \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$	$30.67 \pm 0.36^{2)}$	$54.56 \pm 2.87^{2)}$
四效散	$100\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$33.32 \pm 0.51^{2,3)}$	$62.23 \pm 0.31^{2,3)}$

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.01$; 与甲硝唑组比较³⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 对糖尿病足溃疡大鼠新生毛细血管数密度的影响 CD34 抗原是新生小血管相关蛋白, 在血管内皮细胞中呈强阳性表达, 具有高度特异性和稳定性, 优于其他血管内皮标志物^[7-8], 可用于评估本实验中创面新生血管的情况。通过 CD34 蛋白免疫组化结果分析, 造模 14 d 后, 与空白组比较, 模型组大鼠新生毛细血管数密度明显降低 ($P < 0.05$)。与

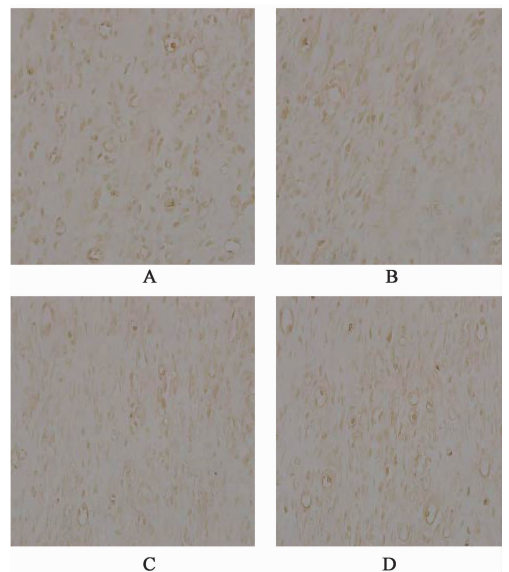
模型组比较, 治疗后甲硝唑组和四效散组大鼠血清中的新生毛细血管数密度明显升高 ($P < 0.05$)。与甲硝唑组比较, 四效散组大鼠血清中的新生毛细血管数密度明显升高 ($P < 0.05$)。见表 2, 图 1。

表 2 四效散对糖尿病足溃疡大鼠新生毛细血管数密度的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 2 Effect of Sixiaosan on number and density of newborn blood capillaries of diabetic foot ulcer rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量	新生毛细血管数密度 $\times 10^{-5} / \mu\text{m}^2$
空白	-	20.31 ± 0.28
模型	-	$16.45 \pm 0.61^{1)}$
甲硝唑	$5\ \text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$	$18.67 \pm 0.27^{2)}$
四效散	$100\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	$20.08 \pm 0.16^{2,3)}$

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$; 与甲硝唑组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。



A. 空白组; B. 模型组; C. 甲硝唑组; D. 四效散组 (图 2, 3 同)

图 1 四效散对大鼠肉芽组织新生毛细血管 CD34 蛋白表达的影响 (免疫组化, $\times 400$)

Fig. 1 Effect of Sixiaosan on CD34 protein expression of newborn blood capillaries in granulation tissues of rats (IHC, $\times 400$)

3.3 对糖尿病足溃疡大鼠成纤维细胞数的影响 PCNA 是增殖细胞核抗原, 反映细胞增殖状态的一个重要指标, 可表达于皮肤部分成纤维细胞中, 在皮肤修复过程中表达增多, 可用于本实验创面细胞增殖情况^[9]。通过 PCNA 蛋白免疫组化结果分析, 造模 14 d 后, 与空白组比较, 模型组大鼠成纤维细胞数明显降低 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 治疗后甲硝唑组和四效散组大鼠血清中的成纤维细胞数明显升高 ($P < 0.05$)。与甲硝唑组比较, 其中四效散组

大鼠血清中的成纤维细胞数明显升高 ($P < 0.05$)。见表 3, 图 2。

表 3 四效散对糖尿病足溃疡大鼠成纤维细胞的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 3 Effect of Sixiaosan on fibroblast of diabetic foot ulcer rat fibroblasts ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	成纤维细胞数量/HP
空白	-	267.54 ± 4.32
模型	-	123.51 ± 3.66 ¹⁾
甲硝唑	5 mL·kg ⁻¹	143.27 ± 4.27 ²⁾
四效散	100 mg·kg ⁻¹	160.72 ± 3.35 ²⁾³⁾

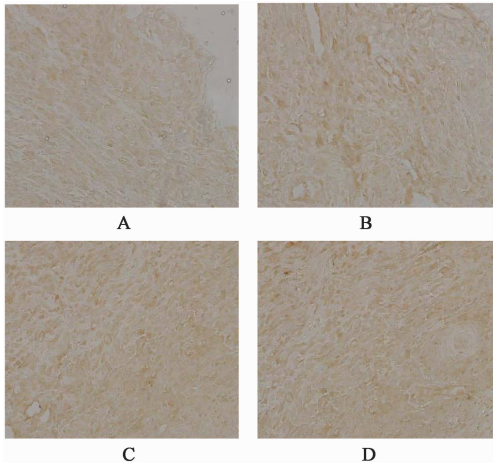


图 2 四效散对大鼠肉芽组织成纤维细胞 PCNA 蛋白表达的影响 (免疫组化, ×400)

Fig. 2 Effect of Sixiaosan on PCNA protein expression of fibroblasts in rat granulation tissues (IHC, ×400)

3.4 对糖尿病足溃疡大鼠肉芽组织形态的影响

空白组可见大量成纤维细胞, 细胞变大, 胞浆增多, 核仁有明显着色, 较少的炎性细胞。模型组可见少量成纤维细胞及新生毛细血管, 大量中性粒细胞及淋巴细胞。四效散组可见大量成纤维细胞, 细胞大, 胞浆多, 核仁有明显着色, 炎性细胞较少。甲硝唑组可见大量成纤维细胞, 较四效散组少, 细胞胞体外形较小, 胞浆突起不明显, 炎性细胞较少。见图 3。

4 讨论

糖尿病足溃疡当属中医“脱疽”、“消渴”的范畴, 回族医学亦认为糖尿病足溃疡当属“脱疽”、“消渴”的范畴, 基于回族医“体质理论”, 以回族医“四性学说”为指导, 该病的主要病机为毒瘀阻络, 所以回族医外治重在清热解毒, 活血化瘀, 祛腐生肌。芳香药是回族药中最具特色的一个方面, 其中含有大量的挥发油, 通过皮肤及呼吸系统进入人体, 通过理气调性、芳香开窍等作用, 激发人体自身的调理与再

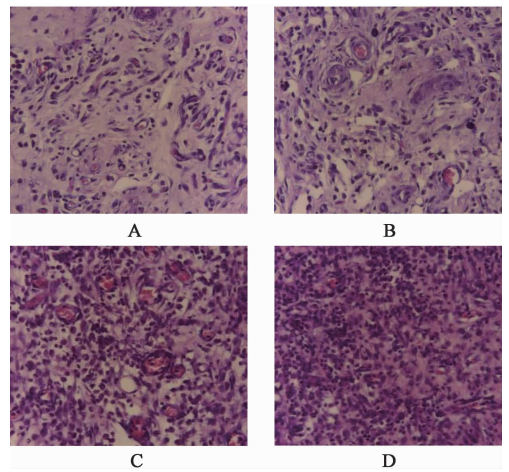


图 3 四效散对大鼠肉芽组织病理变化的影响 (HE, ×400)

Fig. 3 Effect of Sixiaosan on histopathological changes in rat granulation tissues (HE, ×400)

生潜能^[10-11]。四效散由芦荟、乳香、没药、血竭及黄芪组成, 以清热解毒, 活血化瘀为法, 祛腐与生肌并重的治疗原则, 以达到促进创面愈合的目的。

四效散在治疗糖尿病足溃疡方面, 以祛瘀与生新并重为原则, 方中芦荟, 别名沙胡他里, 记载于《回回药方三十六卷》, 具有活血化瘀, 清热解毒之功。现代药理研究提出其具有促进创口愈合, 抗炎, 抗菌的作用^[12]。没药 (木尔买克), 别名木里, 记载于《回回药方三十六卷》, 具有散瘀定痛, 消肿生肌之功, 现代药理研究提出其具有收敛、抗炎、镇痛、抗菌的作用^[13]。乳香 (困都尔), 别名鲁不纳, 记录在《回回药方三十六卷》, 具有活血行气止痛, 消肿生肌之功, 治疗各种疮疡肿痛。《本草纲目》中记载: “消痈疽诸毒……治妇人难产, 折伤”。现代药理指出其具有抗炎作用^[14]。《注医典》中记载: “除腐生肌, 愈合创口。”《白色宫殿》中示: “能清除关节中的浓性体液”^[15]。血竭, 檐木阿黑云, 记载于《回回药方三十六卷》, 为植物麒麟竭果实渗出的树脂加工而成, 具有散瘀定痛、生血生肌之功。多用于疮疡不敛^[10]。多药共同作用, 起到活血化瘀, 托毒生肌之效。

创面愈合早期炎症反应, 激活巨噬细胞, 进而释放 bFGF, EGF 等多种生长因子, 国内外临床研究表明, bFGF 可促进肉芽组织形成, 并可促进皮肤烧烫伤、组织创伤、神经损伤等多种损伤的愈合^[16-17]。EGF 主要由巨噬细胞、单核细胞所分泌, 其可以促进创面组织肉芽生成, 加速创面愈合, 改善创面的微循环。增厚角质层、刺激周围神经再生^[18-19]。同时, bFGF, EGF 能促进创面成纤维细胞的增殖及促

进新生毛细血管的生长,加速创面愈合^[4,20]。在创面愈合过程中,肉芽组织的形成至关重要,其可直接影响创面愈合的过程及其预后。肉芽组织的本质是丰富的成纤维细胞和大量的新生毛细血管。丰富的新生毛细血管,使肉芽组织得到充实,创面微循环得到改善,为组织的修复提供丰富的营养物质和必须的氧^[21]。大量的新生毛细血管提高了毛细血管的抵抗力,加速了创面的新陈代谢,改善组织的供氧,促进了创面的愈合^[22]。成纤维细胞在皮肤损伤后,创面真皮成纤维细胞被激活发生转化,细胞质出现具有收缩能力的张力纤维,促进创面愈合。

本实验结果表明,糖尿病创面 CD34 和 PCNA 蛋白表达减少,四效散中 CD34,PCNA 表达增加,说明四效散干预后大鼠创面新生血管和细胞增殖增多,皮肤修复能力增强。四效散可以显著提高大鼠血清中 bFGF,EGF 水平,有利于成纤维细胞、新生毛细血管的增殖,有利于肉芽组织的生长,从而促进糖尿病足溃疡的愈合。本研究对于治疗糖尿病足溃疡愈合方面提供了一种新的思路。但是四效散促进糖尿病足溃疡愈合的作用机制及物质基础,还需要进一步实验探究。

[参考文献]

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498.

[2] 李辉,金萌. 糖尿病足溃疡的中医外治研究进展[J]. 中国烧伤疮疡杂志,2015,27(2):108-111.

[3] Margolis D J, Hoffstad O, Nafash J, et al. Location; geographic clustering of lower-extremity amputation among medicare beneficiaries with diabetes [J]. Diabetes Care,2011,34(11):2363-2367.

[4] 李友山,杨博华.“蚓黄散”干预糖尿病足溃疡愈合过程中 AGEs 与促愈合因子相关性研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2015,17(2):350-354.

[5] 李友山,郑琪,冀凌云,等. 改良 STZ 法制备糖尿病足溃疡大鼠模型[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(1):158-160.

[6] 周珺,张汝学,贾正平,等. 不同糖尿病动物模型的特点比较[J]. 国际内分泌代谢杂志,2010,30(4):273-276.

[7] 朱惠斌,陈懿,谭琥,等. 脑泰方提取物对局灶性脑缺

血大鼠 CD34 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(2):141-144.

[8] 吴秉铨,刘彦仿. 免疫组织化学病理诊断[M]. 北京:北京科学技术出版社,2007:274.

[9] 高畅,贾军宏,楚勤英,等. 蜂胶对糖尿病大鼠创面新生血管和细胞增殖的影响[J]. 中国医院用药评价与分析,2009,9(3):200-203.

[10] 金勇,朱勇,吴南翔,等. 实验性链脲佐菌素诱导的大、小鼠糖尿病动物模型研究进展[J]. 中国比较医学杂志,2009,19(3):80-82.

[11] 徐保宁,王文萃,隋宏. 回医香药外用剂型简述[J]. 宁夏医科大学学报,2013,35(11):1193-1194.

[12] 张占武,刘敬霞. 回医香药理论简述及临床应用[J]. 宁夏医科大学学报,2014,36(1):3-5.

[13] 张庚扬,李晓军. 疮疡疾病相关的外用中药研究概述[J]. 环球中医药,2010,3(2):1-106.

[14] 徐静,杨丽娟.《回回药方》中具有生肌功效的方药浅析[J]. 时珍国医国药,2013,24(3):3-4.

[15] 国家中医药管理局. 中华本草·维吾尔卷[M]. 上海:上海科学技术出版社,2005:12.

[16] 陈佳,罗成群. 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)与创伤愈合[J]. 中国烧伤创疡杂志,2005,17(1):74-77.

[17] 曾环想,张宏波. 碱性成纤维细胞生长因子的药学研究进展[J]. 中国新药杂志,2010,19(11):949-952.

[18] 刘如俊,赵文志. 表皮生长因子在糖尿病足溃疡创面愈合过程中的作用观察及其机制探讨[J]. 大连医科大学学报,2014,36(4):322-327.

[19] Hoa L T, Tram T N Q, Hien V H M, et al. The efficacy and safety of epidermal growth factor in treatment of diabetic foot ulcers: the preliminary results [J]. Int Wound J,2009,6(2):159-166.

[20] 李杰辉,王丽. 湿润烧伤膏对糖尿病性溃疡大鼠创面组织晚期糖基化终末产物及其受体表达的影响研究[J]. 中国全科医学,2016,19(26):3153-3158.

[21] 阙华发,唐汉钧,王林钧,等. 益气化痰法促进慢性难愈性创面修复愈合的机制研究[J]. 中西医结合学报,2005,3(3):243-246.

[22] 廖小波,朱涛,林嘉鑫. 外用中药促进感染创面愈合的机理研究概况[J]. 中医学报,2010,25(5):861-862.

[责任编辑 张丰丰]