

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.14.008

湿润烧伤膏联合全蝎软膏治疗糖尿病性皮肤溃疡的疗效观察 *

张海丽 回雪颖 孙凤娟 王 景 滕 林 郭伟光[△] 于 洋

(黑龙江中医药大学 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:评价湿润烧伤膏和全蝎软膏联用治疗糖尿病皮肤溃疡创面愈合的效果并探讨其作用机制。**方法:**选择 Wistar 大鼠建立糖尿病皮肤溃疡模型,采用随机数字表法将其分为对照组、模型组、全蝎软膏组、湿润烧伤膏组和联用组,以连续饲喂高脂饲料、腹腔注射链脲佐菌素(STZ)及皮肤损伤法制备糖尿病皮肤溃疡大鼠模型。造模后,分别在创伤处进行药物干预处理,空白组和模型组用 PBS 处理并计算创面愈合率;采用免疫组化、创面组织超微病理结构观察给药后 3 d、7 d、10 d 和 14 d 的创面肉芽组织,western-blot 检测 Smad4 蛋白的表达。**结果:**糖尿病皮肤溃疡模型组的大鼠体重、血糖与正常组相比有统计学差异,成模率为 95.45%;经 14 d 连续治疗后,各治疗组创面愈合率均高于模型组($P<0.05$),联用组创面愈合率与对照组水平接近。免疫组化染色结果显示与模型组相比,经药物干预后的创面组织内 AGEs 和 RAGE 的表达水平均明显下调($P<0.05$);电镜观察结果表明联用湿润烧伤膏和全蝎软膏能够促进胞内细胞器恢复正常水平,其改善效果较单独药物干预组效果更显著;Western-blot 检测结果表明各治疗组创面组织内 Smad 4 蛋白水平较模型组显著降低,但联用组中 Smad4 蛋白水平下调更显著($P<0.05$)。**结论:**联合应用湿润烧伤膏和全蝎软膏能够有效促进大鼠糖尿病性皮肤溃疡创面的愈合,可能与调控组织中糖基化终末产物 AGEs-RAGE 信号通路及下调 Smad4 蛋白表达水平,抑制炎症反应有关。

关键词:全蝎软膏;湿润烧伤膏;糖尿病皮肤溃疡;AGEs-RAGE 信号通路;Smad 4 蛋白

中图分类号:R-33;R587.2;R753.7;R244.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)14-2640-06

Therapeutic Effect of MEBO Combined with Scorpion Ointment on the Diabetic Cutaneous Ulcers*

ZHANG Hai-li, HUI Xue-ying, SUN Feng-juan, WANG Jing, TENG Lin, GUO Wei-guang[△], YU Yang

(Heilongjiang University of traditional Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy and mechanism of MEBO and scorpion ointment in the treatment of diabetic cutaneous ulcers (DCU). **Methods:** Wistar rats were selected to construct diabetic skin ulcer model. Firstly, the model group was divided into control group, model group, scorpion ointment group, MEBO group and combination group, respectively. Diabetic skin ulcer rat model was established by continuous feeding of high fat diet, intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) and skin injury. After the model was made, drug intervention was carried out at the wound site, and PBS was used in the blank group and the model group to calculate the wound healing rate. On the 3 d, 7 d, 10 d and 14 d after administration, the granulation tissue of the wound was observed by immunohistochemistry, ultrastructural observation and Western-blot detection of Smad4 protein. **Results:** The body weight and blood sugar of diabetic skin ulcer model group were significantly different from those of normal group, which model rate was 95.45%. After 14 days of continuous treatment, the wound healing rate of each treatment group was higher than that of the model group ($P<0.05$). The results of electron microscopy showed that combination group could promote the normal level of intracellular organelles, and the effect of MEBO was more significant than that of single drug intervention group. The western-blot showed that the level of Smad4 protein in the wound tissue of each treatment group was significantly lower than that of the model group ($P<0.05$), but the down-regulation of Smad4 protein in the combination group was more significant. **Conclusion:** The combination of MEBO and scorpion ointment can effectively promote the healing of diabetic skin ulcer in rats, which inhibits inflammation and improves vascular function by regulating ages-rage signal pathway and down regulating Smad4 protein expression that provides a new way for clinical treatment of diabetic skin ulcer.

Key words: Scorpion ointment; Moist exposed burn ointment; Diabetic cutaneous ulcers; AGEs-RAGE signal pathway; Smad 4 protein

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R587.2; R753.9; R244.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)14-2640-06

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(H2017067);黑龙江省中医药学会科研项目(ZHY19-052);黑龙江中医药大学校基金项目(201812);

黑龙江省第一批省级名中医承项目 黑龙江中医药大学附属第二医院孙申田青年人才基金(2019KY-03)

作者简介:张海丽(1983-),女,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:中西医结合治疗周围血管病,E-mail: 13936625649@163.com

[△] 通讯作者:郭伟光(1964-),男,博士研究生,主任医师,主要研究方向:中西医结合治疗周围血管病,

E-mail: 13936419977@163.com,电话:18646026199

(收稿日期:2020-01-08 接受日期:2020-02-04)

前言

随着我国居民生活方式和饮食习惯的不断改变,糖尿病(diabetes mellitus, DM)的发病率正呈逐年上升的趋势发展,已成为继肿瘤、心脑血管疾病之后的第三大严重威胁我国人群健康的慢性疾病^[1-3]。DM可引起心血管病、肾病、眼底病和周围神经系统病变等并发症,糖尿病性皮肤溃疡(diabetic cutaneous ulcers, DCU)在DM的诸多并发症中所占比例高(约15%~20%),且因病情复杂、易反复发作而致使顽固性难愈溃疡的形成,是导致DM患者致残、截肢的主要原因^[4,5]。一般研究认为是DM患者体内高糖刺激而导致神经血管病变、微循环不畅,皮肤表面缺血、缺氧和伤口感染加剧,从而致使久治不愈的DCU形成,给患者家庭带来沉重的经济负担^[6-8]。

目前,针对DCU尚缺乏合理、有效的治疗措施与手段,主要以保守药物(如血管内皮生长因子、地奥司明等)或外科手术治疗为主,但治疗效果差、副作用大且治疗费用昂贵^[9,10]。祖国医学认为皮肤溃疡虽为局部发病,但与机体整体机能关系密切,主张分期分型、辨证治疗,在运用养阴益气等法治疗消渴病的同时,在阴阳失衡、脏腑失调、营血瘀滞、溃破成脓等局部病变上发挥中医疗法的优势^[7,11]。近年来,中医外治法在治疗DCU疾病上取得了满意的效果。如车彩霞等运用胰岛素大黄治疗DCU可明显缩短痊愈时间并促使肉芽组织生长^[12];司云刚等运用活血生肌膏治疗DCU可使创面持续保持湿润状态,减轻创面黏连并加快新生肉芽组织生长^[13];王丽等应用湿润烧伤膏(MEBO)对大鼠DCU创面进行治疗,发现该膏剂可通过调控创面组织中糖基化终末产物受体信号通路的相关因子表达从而促进DCU创面愈合,并证明湿润烧伤膏在治疗慢性DCU疾病上具有良好的效果^[14]。

全蝎软膏因具有清热解毒、祛腐生肌之功效,可在溃疡早期促进创面组织内毛细血管增生而达到良好的治疗效果,并在褥疮、糖尿病足、下肢静脉溃疡疾病治疗等领域取得良好应用效果^[15-17],亦被证实能够用于临床上治疗皮肤增生性瘢痕的有效膏剂^[18]。本研究拟通过观察湿润烧伤膏联用全蝎软膏对DCU组织创面AGEs-RAGE信号转导通路相关因子的表达水平、超微结构的影响,以分析其与创面愈合的相关性。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要试剂和仪器 全蝎软膏为黑龙江中医药大学附属二院提供;湿润烧伤膏(MEBO)购自汕头市美宝制药有限公司(国药准字Z20000004);晚期糖基化终末产物(AGEs)免疫组

化试剂盒、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)免疫组化试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司;链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)购自上海Sigma贸易有限公司(生产批号:SLBH0076V);Smad4单克隆抗体、GAPDH单克隆抗体、HRP标记羊抗兔二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。透射电子显微镜(Krios G4 Cryo-TEM)购自赛默飞世尔有限公司;罗氏卓越纤巧型血糖仪及试纸购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。

1.1.2 实验动物 SPF级健康成年雄性Wistar大鼠30只,体重200 g~250 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司(许可证编号:SCXK京2019-0009)提供并于我院实验动物中心内正常饲养7~10天后进行实验,饲养环境条件为 $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度55%~60%、在此期间动物饮食及进水均自由。所有动物实验均在黑龙江中医药大学动物伦理委员会的批准与指导下进行。

1.2 方法

1.2.1 DM大鼠模型的制备 将上述30只Wistar大鼠平均分成5组(空白组、模型组、湿润烧伤膏组、全蝎软膏组和联合组),每组6只,除空白组外的其他组均以高脂饲料连续饲喂7天,随后,禁食12 h后腹腔注射以柠檬酸缓冲液(0.1 mol/L, pH 4.6)制成的1%的STZ(注射剂量:50 mg/kg)制备急性DM模型,72 h后大鼠尾静脉采血并用罗氏血糖仪进行测定,以空腹血糖值 $\geq 16.7\text{ mmol/L}$ 为DM模型诱导成功^[19],造模后对DM大鼠进行监测并做好记录。

1.2.2 大鼠DCU模型的建立 在DM大鼠造模成功后以常规饲料喂养一周,对每组大鼠腹腔注射3.5%水合氯醛(10 mL/Kg)进行麻醉,呈腹卧位固定,背部脱毛并用龙胆紫做面积约为 $4\text{ cm}\times 4\text{ cm}$ 大小的标记,于无菌条件下剪去造模区皮肤并深达筋膜的全层皮肤缺损开放性创面,以六层医用纱布覆盖创面后用医用纸胶带包扎固定作为大鼠DCU创面模型。

1.2.3 给药及取材 按照血糖和体重剔除造模未成功或死亡大鼠,使用Image-Pro® Plus 6.0图像分析软件测定创面面积并计算愈合率^[20]。按照表1方式和用量对各组进行处理,具体如下:正常组和模型组用PBS缓冲液连续处理14天,1次/d;湿润烧伤膏和/或全蝎软膏对创面皮肤连续外用14天,1次/d,并于治疗后的3、7、10和14 d观察创面愈合状态。同时,分别取各组治疗14 d后的创面肉芽组织,一部分组织进行固定处理用于免疫组化和电镜超微结构观察。另一部分组织样本用PBS(0.01 M, pH=7.4)冲洗后保存到液氮中用于后续Smad4蛋白的检测。创面愈合率(%)=(给药前创面面积-未愈合创面面积)/给药前创面面积 $\times 100\%$ 。

表1 大鼠糖尿病皮肤溃疡的治疗方案

Table 1 Therapeutic regimen for diabetic cutaneous ulcers in rats

Groups	Therapeutic modalities	Administered dose	Treatment time
Control	PBS	0.1 mL/cm ²	14 d
Model	PBS	0.1 mL/cm ²	14 d
MEBO	MEBO	100 mg/cm ²	14 d
Scorpion ointment	Scorpion ointment	100 mg/cm ²	14 d
Combined group	MEBO + Scorpion ointment	50 mg/cm ² +50 mg/cm ²	14 d

1.2.4 组织病理学检查 取部分固定于 10%的中性福尔马林溶液中的创面组织,分别经梯度浓度乙醇脱水,透明、浸蜡处理后切成约 4 μm 厚的组织切片,经胰酶修复液 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温孵育 8 min 后,分别按照免疫组织化学染色说明书所述滴加山羊免疫血清和相应单克隆抗体和二抗,最后滴加 DAB 显色液显色并于正置显微镜下观察各组织中 AGEs 和 RAGE 蛋白表达情况。

1.2.5 超微病理检测 创面组织先 2.5 %戊二醛液体固定处理 3 h,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 下用 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液(pH 值为 7.4)冲洗三次,用随后用 1.0 %锇酸进行固定 1 h,经过不同浓度乙醇脱水及环氧树脂浸透和包埋,制作成 50~60 nm 的超薄组织切片,分别用醋酸双氧铀及枸橼酸铅双重染色后,于电镜下扫描观察超微病理结构。

1.2.6 Western-blot 法检测 Smad4 蛋白表达 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)蛋白为内参,称取一定量的各组创面组织并加入适量的含有胰蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液对组织进行裂解,经总蛋白提取试剂盒提取蛋白后测其浓度,SDS-PAGE 凝胶电泳作用后转至 PVDF 膜上,分别经 Smad4 一抗体及 HRP 标记二抗孵育,TBST 漂洗后 ECL 发光显色,目的蛋白与内参的灰度比值即作为 Smad4 蛋白的相对表达水平。

1.3 统计学方法

数据均使用 SPSS 17.0 软件进行分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多样本均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-q 检验,以 $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 造模情况

用于造模的 Wistar 大鼠在造模前精神状态饱满、饮食及排尿情况均正常,在复制 DM 模型过程中,有 1 只鼠注射 STZ 后于第 3 天死亡,尾静脉采血测定血糖发现有 1 只大鼠血糖值未达到 DM 造模标准($\leq 16.7 \text{ mmol/L}$),造模率达 91.67 %。制造 DCU 模型时,由于麻醉剂量过大或 DM 急性并发症等原因导致 1 只大鼠死亡,造模成功率达 95.45 %,对 DCU 各组大鼠的体重和血糖监测显示,与对照组相比,DCU 各组大鼠体重呈下降趋势且从第三天开始差异性显著($P < 0.05$),而自第 7 天开始差异性更为显著($P < 0.01$);DCU 大鼠血糖明显高于对照组,但 DCU 组间血糖水平无差异性($P > 0.05$),表明可用于下一步实验分组。见表 2。

表 2 大鼠 DCU 造模后不同时间点血糖值和体重变化($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Level of blood glucose and body weight in DCU rats at different time($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Blood glucose (mmol/L)				Body weight (g)			
		3 d	7 d	10 d	14 d	3 d	7 d	10 d	14 d
Control	6	5.3 $\pm$ 1.1	4.6 $\pm$ 0.9	4.9 $\pm$ 0.8	6.2 $\pm$ 1.1	276 $\pm$ 12	289 $\pm$ 7	311 $\pm$ 12	328 $\pm$ 11
Model [△]	5	26.7 $\pm$ 0.8	23.1 $\pm$ 0.6	26.7 $\pm$ 0.9	29.6 $\pm$ 0.8	229 $\pm$ 13	242 $\pm$ 16	252 $\pm$ 9	262 $\pm$ 12
MEBO [△]	6	24.3 $\pm$ 1.2	28.1 $\pm$ 0.8	27.2 $\pm$ 1.1	26.5 $\pm$ 0.6	226 $\pm$ 12	248 $\pm$ 8	261 $\pm$ 15	273 $\pm$ 14
Scorpion ointment [△]	5	22.5 $\pm$ 1.3	26.1 $\pm$ 0.8	25.7 $\pm$ 0.7	27.5 $\pm$ 0.9	219 $\pm$ 11	238 $\pm$ 8	258 $\pm$ 9	276 $\pm$ 15
Combined group [△]	5	24.9 $\pm$ 0.6	26.8 $\pm$ 0.9	25.8 $\pm$ 1.2	27.2 $\pm$ 0.7	235 $\pm$ 9	254 $\pm$ 15	268 $\pm$ 12	292 $\pm$ 8

Note: [△] $P < 0.01$, vs control group.

2.2 创面愈合情况

创伤后 3 d、7 d、10 d 和 14 d,各糖尿病组愈合率均低于对照组($P < 0.01$),联合用药组创面肉芽组织随治疗时间推移创面恢复速度最快,在治疗后的 14 d 愈合率为 87.36 %;模型组创面肉芽组织呈鲜红色且伴有少量稠液出现,在五组中愈合率最低,为 39.57 %。给药 3 d 时,各治疗组与模型组相比无统计

学意义($P > 0.05$),于给药第 7 d 开始各治疗组创面愈合率高于模型组,且差异性显著($P < 0.05$),此时创面呈向心生长趋势,愈合速度较快;创伤后第 10 d 开始,联合用药组愈合率明显高于全蝎软膏组和湿润烧伤膏组,且具有统计学意义($P < 0.05$),至第 14 d 时联合用药组创面大小逐渐缩至并接近对照组水平。结果见表 3。

表 3 各组创面愈合率比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of wound healing rate in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Wound healing rates (%)			
		3 d	7 d	10 d	14 d
Control	6	35.65 $\pm$ 2.52	48.84 $\pm$ 3.26	69.15 $\pm$ 2.24	87.36 $\pm$ 1.55
Model	5	8.75 $\pm$ 1.58 [△]	14.21 $\pm$ 2.75 [△]	22.47 $\pm$ 2.36 [△]	39.57 $\pm$ 1.58 [△]
MEBO	6	9.25 $\pm$ 0.95 [△]	18.44 $\pm$ 1.85 [△]	45.22 $\pm$ 2.52 [△]	68.13 $\pm$ 1.58 [△]
Scorpion ointment	5	8.35 $\pm$ 1.72 [△]	26.58 $\pm$ 1.53 [△]	52.78 $\pm$ 1.56 [△]	75.33 $\pm$ 1.78 [△]
Combined group	5	8.56 $\pm$ 2.69 [△]	32.85 $\pm$ 2.54 [△]	62.33 $\pm$ 1.32 [△]	82.63 $\pm$ 1.89 [△]

Note: [△] $P < 0.01$, vs control group; [△] $P < 0.05$, vs model group; ^{△△} $P < 0.01$, vs model group.

2.3 创面肉芽组织病理学观察

分别对各治疗组 14 d 后的创面肉芽组织进行免疫组化染色(如图 1 所示),镜下可见 AGEs 和 RAGE 阳性物质均呈棕黄色且分布于血管内皮细胞胞膜内。与模型组相比,对照组及各

治疗组血管较丰富,管腔均为不同程度的增大,联合治疗组中 AGEs 和 RAGE 表达水平与对照组水平相当且治疗效果最好,全蝎软膏组次之,而湿润烧伤膏组表达量较高,治疗效果较差。

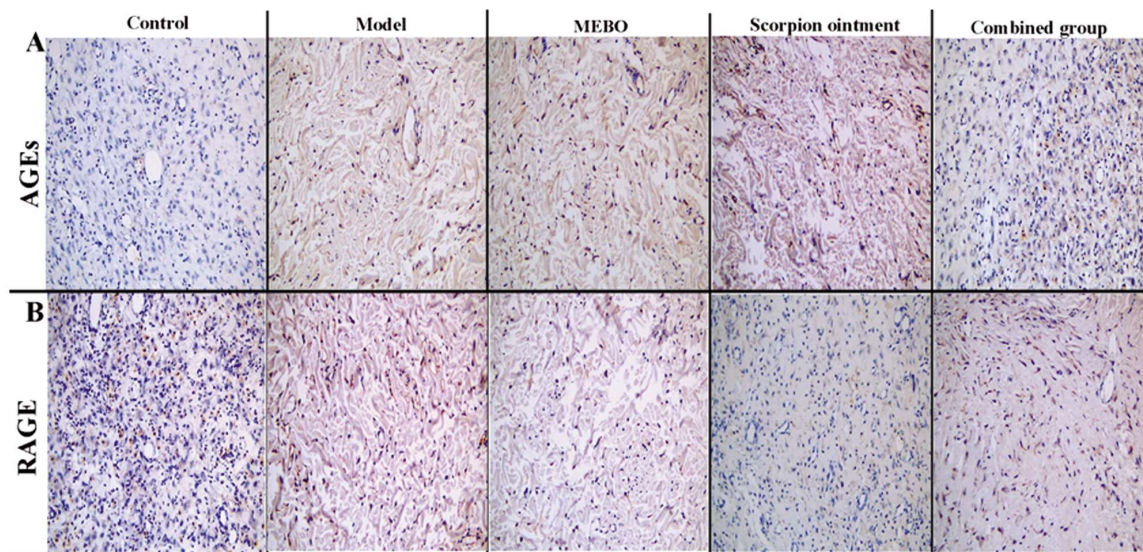


图 1 免疫组化染色结果(200×)

Fig.1 The result of immunohistochemistry staining. (200 ×)

2.4 创面组织超微结构病理观察

透射电镜观察结果如图 2 所示,未经干预治疗的模型组与对照组相比,内皮细胞细胞核肿胀,线粒体有空泡,胶原纤维合成减少,血管腔变窄(图 2A);而各治疗组经用药处理后内皮细胞细胞内容物逐渐丰富,线粒体空泡得到改善,胶原合成数量逐渐增多,粗面内质网未见明显扩张。其中,联合治疗组中成纤

维细胞内容物多,内质网未扩张且胶原纤维生成较多;全蝎软膏组成纤维细胞内质网扩张不明显,数量较丰富且胶原纤维生成较多;湿润烧伤膏组内皮细胞的细胞核稍有肿胀,线粒体空泡化较多,粗面内质网扩张较明显(图 2B-D)。结果表明联合治疗组能够有效提高细胞器的恢复进程,从而促使 DCU 组织创面的愈合。

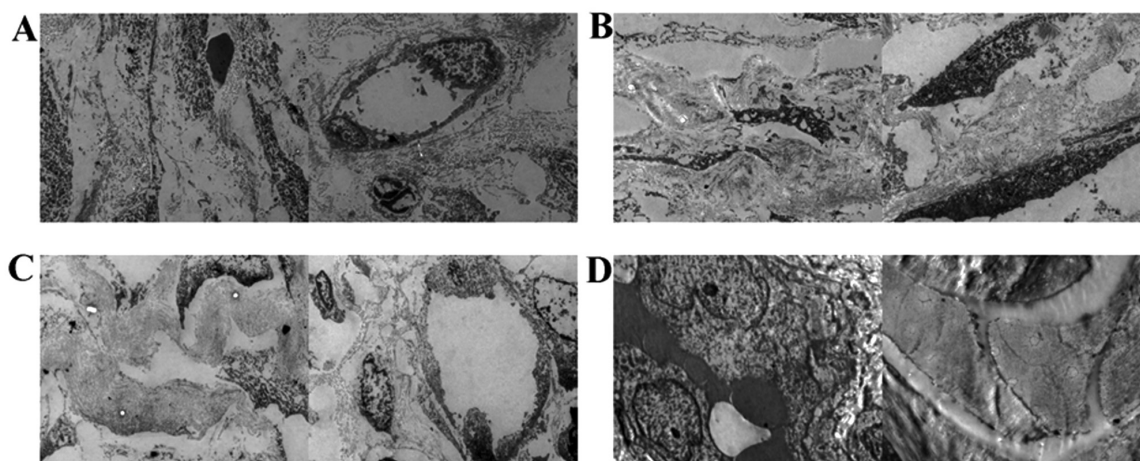


图 2 创面组织的超微结构(15 000 ×)

Fig.2 The ultrastructure results of wound tissue. A: Model group; B: MEBO group; C: Scorpion group; D: Combined group. (15 000 ×)

2.5 创面组织 Smad 4 的表达

Smad 4 蛋白的 Western blot 检测结果如图 3 所示,与空白对照组相比,在 DCU 造模后各组创面组织内的 Smad 4 蛋白水平均显著升高,而经过药物干预后,各治疗组创面组织中 Smad 4 蛋白表达量呈逐渐降低趋势($P<0.05$)。其中,与模型组相比,联合治疗组中 Smad 4 蛋白表达水平于治疗后的第 7 d 即出现显著性差异($P<0.05$),而单独使用全蝎软膏和湿润烧伤膏治疗

时,于治疗后的第 10 d 差异性显著($P<0.05$),结果表明联合使用全蝎软膏和湿润烧伤膏的治疗效果最好,可显著下调肉芽组织内 Smad 4 蛋白表达量以促进创面快速愈合。

3 讨论

糖尿病性皮肤溃疡患者因自身胰岛素抵抗等因素致使神经血管病变、胶原合成减少及炎症阶段延长,阻碍了新生肉芽

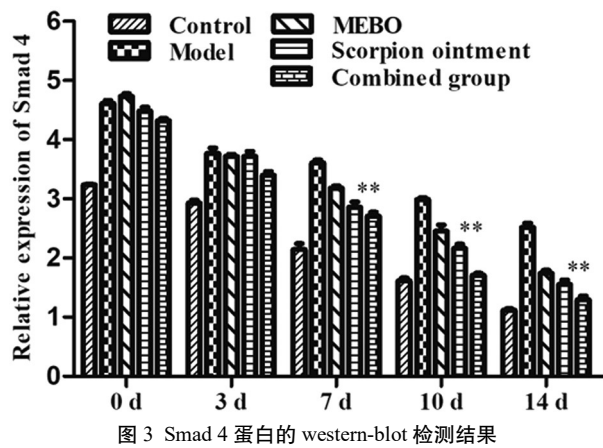


图3 Smad 4蛋白的 western-blot 检测结果

Fig.3 The detection result of western-blot for Smad 4 protein

组织的合成^[21]。近年来,中西医对 DCU 的治疗研究已取得重大突破,越来越多的中药制剂在临床实践中取得了良好的应用效果,不仅提高皮肤创面的愈合效果并缩短治疗周期,且兼备副作用小和费用低等优点^[22]。本研究以前期研究为基础,选取全蝎软膏联合湿润烧伤膏对 DCU 大鼠进行治疗。全蝎软膏因具有清热解毒、活血化瘀、祛腐生肌、抑菌消炎等功效,配合湿润烧伤膏扶正祛邪、清热解毒等功效可达到快速修复创面的目的。对于 DCU 模型的复制多采用 STZ 诱导的皮肤缺损法和磁片循环压迫法等,但后者造模成本较高、过程复杂且对实验技术要求较严格^[23],故本研究选择连续喂养高脂饲料结合 STZ 诱导皮肤缺损法构建 DCU 大鼠模型,结果显示大鼠 DCU 模型的成模率高达 95.45%,死亡率仅为 4.55%(1/22),死亡原因可能是在模型复制过程中,DM 大鼠体型消瘦、耐受力差或注射 STZ 时操作不当而引起。DCU 大鼠模型复制成功后,除对照组外,各模型组均出现多饮、多食、多尿和体重减轻的“三多一少”典型糖尿病症状,表明本研究所选的造模法能够用于 DCU 大鼠模型的复制。经湿润烧伤膏和/或全蝎软膏干预治疗后,各治疗组愈合率明显高于模型组,但联合组的治疗效果最佳,能够有效改善 DCU 大鼠微循环并促使皮肤肉芽组织快速生成。

皮肤修复愈合作为一个复杂而有序的动态过程,长久以来都是医学界研究的热点话题,一般认为,肉芽组织中新生血管的修复和抑制炎症反应对创伤的愈合至关重要。研究表明在 DCU 患者体内存在大量的具有蛋白质交联特性的异源大分子物质 AGEs,其与 RAGE 在内皮细胞表面相互结合后能够引起内皮细胞发生一系列功能的改变并影响创面的愈合进程;此外,AGEs-RAGE 信号通路还能够通过程序激活核转录因子 NF- κ B 通路,促进白细胞介素-1 β (IL-1 β)、细胞白介素 6 (IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子分泌增多,引起持续的细胞损伤和功能紊乱,最终阻碍皮肤组织的正常愈合^[24,25]。免疫组化试验结果显示药物干预组中 AGEs 和 RAGE 的表达明显低于模型组,且差异性显著($P < 0.05$),证实湿润烧伤膏和全蝎软膏联用能够降低 AGEs 及 RAGE 水平,进而抑制氧化应激反应进程,达到促进新生毛细血管生成和促使成纤维细胞增殖的目的,但参与调控 AGEs-RAGE 通路具体的细胞因子仍需进一步试验确定。超微结构观察显示与模型组相比,联用组的内皮细胞和成纤维细胞含量较多且内质网未见明显扩张,细胞核和线粒体结构恢复水平与对照组相当,表明联合湿润烧伤膏

和全蝎软膏能够通过改善创面组织细胞的超微结构,修复细胞内的细胞器以促进 DCU 创面的快速愈合。

TGF- β 被认为是参与组织愈合过程中必不可少的细胞因子,主要经 TGF- β /Smad 通路完成对细胞核内靶基因的调控。其中,Smad 4 蛋白作为 TGF- β 受体下游重要的信号蛋白。当皮肤组织受到创伤时,组织内 Smad 4 蛋白的过量表达会阻碍 TGF- β 信号向胞内的信号传递,从而影响皮肤愈合进程^[26,27]。western-blot 结果显示经药物干预后的各组创面组织中 Smad 4 蛋白的表达量呈显著降低趋势,但联用组中 Smad 4 蛋白表达量最低。

综上所述,联用湿润烧伤膏和全蝎软膏在治疗 DCU 可通过修复包内细胞器、抑制 Smad 4 蛋白表达及抑制炎症反应等途径来促使新生肉芽组织的快速合成,但对于 DCU 创伤愈合具体的分子机制仍需进一步试验探究。

参考文献(References)

- [1] Zhang F L, Xing Y Q, Guo Z N, et al. Prevalence and risk factors for diabetes and impaired fasting glucose in Northeast China: Results from the 2016 China National Stroke Screening Survey [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 144(12): 302-313
- [2] Wu M, Pan H, Leng W, et al. Distribution of Microbes and Drug Susceptibility in Patients with Diabetic Foot Infections in Southwest China[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018(4): 308-316
- [3] Song P, Yu J, Chan K Y, et al. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Glob Health*, 2018, 8(1): 10803-10811
- [4] Pupim A, Campois T G, Araujo E, et al. Infection and tissue repair of experimental cutaneous candidiasis in diabetic mice[J]. *J Med Microbiol*, 2017, 66(6): 808-815
- [5] Zhang Z, Cao G, Sha L, et al. The efficacy of sodium aescinate on cutaneous wound healing in diabetic rats[J]. *Inflammation*, 2015, 38(5): 1942-1948
- [6] Margolis D J, Jeffcoate W. Epidemiology of foot ulceration and amputation: can global variation be explained [J]. *Med Clin North Am*, 2013, 97(5): 791-805
- [7] Yang Hai-na, Li Da-yong. Research progress of traditional Chinese medicine external therapy in treating diabetes ulcers[J]. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 29(05): 613-616
- [8] Alseady A, Baharoon S. Acute cutaneous zygomycosis of the scalp: A case report and literature review[J]. *J Infect Public Health*, 2015, 8(4): 377-381
- [9] Liu Jun-rui, Zhao Zhi-wen, Zhang Lu, et al. Role and theory of epithelial growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers [J]. *Journal of Dalian Medical University*, 2014, 36(4): 322-327
- [10] Bowling F L, Rashid S T, Boulton A J. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10): 606-616
- [11] Li Yu-zhu, Zhang Xia-na, Wang Ying, et al. Effects of Tuoli Xiaodu Powder on healing of wound in diabetic rats with skin ulcer and its mechanism [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2016, 47(9): 1560-1566
- [12] Che Cai-xia. Nursing experience of diabetic foot ulcer treated with local wet compress of insulin plus yellow extract[J]. *Ningxia Medical*

- Journal, 2012, 34(09): 948
- [13] Si Yun-gang, Chen Xing-ju. Clinical nursing study on 26 cases of diabetic skin ulcer treated with self-made Huoxue Shengji ointment[J]. Medical Innovation of China, 2009, 6(4): 61-62
- [14] Wang Li, Li Jie-hui, Zhang Chun-xia, et al. Effect of MEBO on ICAM-1 mRNA and VCAM-1 mRNA expression levels and ultrastructure in wound tissue of rats with diabetic ulcer [J]. Chinese General Practice, 2018, 21(11): 1315-1320
- [15] Xia Kun-peng, Pang Jing, Zhang Miao, et al. Clinical Observation on Pressure Ulcer Treated by Bangci Electro-acupuncture with Quanxie Ruangao [J]. World Latest Medicine Information, 2018, 18 (55): 163-164
- [16] Ma Li, Lai Guang-bi, Wang Jing-yi, et al. Clinical Observation of Self-made Chinese Medicine Decoction Combined with Scorpion Ointment in the Treatment of Dry Rhinitis[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2017, 13(3): 147-148
- [17] Wang-Jing, Guo Wei-guang, Teng Lin, et al. The 32 cases of diabetic foot treated with scorpion ointment and MEBO[J]. Chinese Traditional Medicine, 2014, 12(17): 33-34
- [18] Wang Jing, Zhang Hai-li, Yu Yang, et al. Evaluation of the effect of scorpion ointment combined with asiaticoside ointment in the treatment of hypertrophic scar[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2019, 19(22): 4232-4237
- [19] Zhao Guang-ming, Dong Jian-xun, Li Yuan, et al. Influence of Huiyang Shengji Formula on Wound Healing in Rats with Diabetic Skin Ulcer [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2014, 37(7): 495-499
- [20] Martin Anlauf, Daniel Wieben, Aurel Perren, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: Diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes [J]. American Journal of Surgical Pathology, 2005, 29 (4): 524-533
- [21] Game F. Treatment strategies for neuroischaemic diabetic foot ulcers [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(3): 159-160
- [22] Gomes A, Teixeira C, Ferraz R, et al. Wound-Healing Peptides for Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers and Other Infected Skin Injuries[J]. Molecules, 2017, 22 (10): 1743-1749
- [23] Zhang Dan-dan, Zhang Han, Zhao Jiu-feng, et al. Treatment of Chronic Ulcer in Diabetic Rats with Asiaticosides [J]. Chin Pharm J, 2017, 52(08): 643-648
- [24] Wang Li, Li Jie-hui. AGEs-RAGE signaling pathway and diabetic refractory wound [J]. The Chinese Journal of Burns Wounds And Surface Ulcers, 2015, 27(06): 406-409
- [25] Xing Y, Ji Q, Li X, et al. Asiaticoside protects cochlear hair cells from high glucose-induced oxidative stress via suppressing AGEs/RAGE/NF-kappaB pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 86(11): 531-536
- [26] Jiang Yu-feng, Wu Chao, Wu Jia-jun, et al. Effects of asiaticoside ointment on Smad4 protein expression in rabbits hypertrophic scars [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2015, 19(5): 834-837
- [27] Wu C, Jiang J M, Yang Y, et al. Compound astragalus and salvia miltiorrhiza extract suppresses rabbits' hypertrophic scar by modulating the TGF-B/Smad signal[J]. Dermatology, 2014, 229(4): 363-368

(上接第 2697 页)

- [22] Barrett AA, Ezzibdeh RM, Horst PK, et al. Direct Superior Approach to the Hip for Total Hip Arthroplasty [J]. JBJS Essent Surg Tech, 2019, 9(2): e17
- [23] 张忠良, 林俊宏, 夏冰. 微创 SuperPath 入路全髋关节置换术后的关节功能及生命质量 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(5): 709-714
- [24] Chow J. SuperPath: The Direct Superior Portal-Assisted Total Hip Approach[J]. JBJS Essent Surg Tech, 2017, 7(3): e23
- [25] Quitmann H. Supercapsular percutaneously assisted (SuperPath) approach in total hip arthroplasty: Surgical technique and preliminary results[J]. Oper Orthop Traumatol, 2019, 31(6): 536-546
- [26] Bodrogi AW, Sciortino R, Fitch DA, et al. Use of the supercapsular percutaneously assisted total hip approach for femoral neck fractures: surgical technique and case series[J]. J Orthop Surg Res, 2016, 11(1): 113
- [27] Xu K, Anwaier D, He R, Zhang X, et al. Hidden blood loss after hip hemiarthroplasty using the superPATH approach: A retrospective study[J]. Injury, 2019, 50(12): 2282-2286
- [28] 施俊峰, 王晓东, 万宏来, 等. SuperPATH 与直接前方入路微创全髋关节置换学习阶段的结果比较[J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(5): 435-438, 454
- [29] Rosenlund S, Broeng L, Holsgaard-Larsen A, et al. Patient-reported outcome after total hip arthroplasty: comparison between lateral and posterior approach[J]. Acta Orthop, 2017, 88(3): 239-247
- [30] 袁宏谋, 朱佳俊, 孙振国, 等. SuperPATH 入路与后外侧入路行人工全髋关节置换术的疗效比较 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(1): 14-19