

联合应用 NGF 和胰岛素对糖尿病大鼠烫伤创面表皮干细胞的影响

常 飞 薛晓东[△] 谢沛霖 张冀北

(兰州大学第一临床医学院 甘肃省人民医院整形外科 甘肃 兰州 730000)

摘要 目的:通过局部联合应用神经生长因子和胰岛素对糖尿病大鼠深Ⅱ度烫伤创面表皮干细胞标记物 $\beta 1$ 整合素和角蛋白 19(K19)表达的影响,探讨神经生长因子和胰岛素联合应用于糖尿病烫伤创面治疗后对创面愈合的影响。方法 雄性 wistar 大鼠腹腔注射链脲佐菌素(STZ)建立糖尿病模型 60 只,1 月后在大鼠背部造成深Ⅱ度烫伤。将大鼠随机分为糖尿病对照组(B)、胰岛素治疗组(C)、神经生长因子治疗组(D)、神经生长因子联合胰岛素治疗组(E),每组 15 只。另取 15 只正常雄性 wistar 大鼠作为正常对照组(A)。观察伤后 3、7、11、15、21 d 各组创面愈合情况,检测创面 $\beta 1$ 整合素和角蛋白 19(K19)的表达并计算创面愈合率。结果 E 组创面愈合率自第 7 天起较 A、B、C、D 组增加,为 $[(25.33 \pm 2.32)\%, (P < 0.05)]$; A、C、D 组创面愈合率较 B 组增加分别为 $[(22.51 \pm 1.78)\%, (16.68 \pm 1.95)\%, (18.29 \pm 1.70)\%, (P < 0.05)]$ 。E 组整合素 $\beta 1$ 和角蛋白 19(K19)表达自伤后第 7 至 21 天各时相点显著增加, $(P < 0.05)$ 。结论 糖尿病大鼠深Ⅱ度烫伤创面局部联合应用神经生长因子和胰岛素可促进表皮干细胞的增殖与分化从而加速创面的愈合。

关键词 糖尿病 烫伤 神经生长因子 胰岛素 表皮干细胞

中图分类号 R587.1 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)07-1236-05

Effects of Nerve Growth Factor Combination with Insulin on Wound Healing with II Degree Burn and the Regeneration of Epidermis Cells in Diabetic Rats

CHANG Fei, XUE Xiao-dong[△], XIE Pei-lin, ZHANG Ji-bei

(Department of Plastics Gansu Provincial People's Hospital, The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, 730000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of local application of NGF combine with insulin on wound healing with II degree deep scald and the expression of skin stem cells markers $\beta 1$ integrin and keratin 19 (K19) in diabetic rats. **Methods:** 60 male Wistar rats were used in the study by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ). Deep partial thickness scalding was engendered on the back of the rats after one month. Then these rats were randomly divided into B (diabetes control, $n=15$), C (insulin treatment, $n=15$), D (NGF treatment, $n=15$) and E (NGF and insulin treatment, $n=15$) groups, and group A (normal control, $n=15$) was created by normal rat of partial thickness scalding. The wound area, wound healing rate, and express of skin stem cells markers $\beta 1$ integrin and keratin 19 (K19) immunohistochemistry staining were investigated after 3, 7, 15, and 21 day post scalding days (PSDs). **Results:** Compared to those in groups A、B、C and D, the wound healing rate in group E $(25.33 \pm 2.32)\%$ increased significantly since the 7th PSD ($P < 0.05$). The wound healing rate in group A C and D increased significantly compare with group B $[(22.51 \pm 1.78)\%, (16.68 \pm 1.95)\%, (18.29 \pm 1.70)\%, (P < 0.05)]$. The expression of $\beta 1$ integrin and keratin 19 (K19) in group E increased significantly compare with other groups from 7th day till 21st day ($P < 0.05$). **Conclusion:** Local application of NGF combine with Insulin could be beneficial to promote skin stem cell proliferation and differentiation in the burn wounds of the rats with diabetes and accelerate wound healing.

Key words: Diabetes; Burn; Nerve growth factor; Insulin; Skin stem cells

Chinese Library Classification: R587.1 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)07-1236-05

前言

随着人口老龄化的进程的加快,糖尿病患者数量逐年增加,而在糖尿病患者中慢性难愈创面成为医患共同关注的问题^[1]。国内外大量研究表明,一些生长因子如 EGF, FGF, VEGF,

IGFC, NGF 等可促进创面愈合,而糖尿病患者皮肤中各类生长因子的表达水平较正常人群低^[2]。表皮干细胞(Epidermal stem cells, ESCs)作为皮肤组织的特异性干细胞,是皮肤组织发生、创面修复及改建的关键,能主动参与创面修复,促进创面再上皮化^[3,4]。但是 NGF 联合胰岛素对糖尿病创面中 ESCs 的表达及创面愈合的影响尚未有报导。现就以糖尿病大鼠深Ⅱ度烫伤创面为研究对象,局部联合应用 NGF 和胰岛素进行治疗,观察创面愈合中表皮干细胞表达水平的变化,探讨两者联合应用对糖尿病患者慢性难愈创面愈合的可能机制。

作者简介 常飞,男,硕士研究生,研究方向:创面愈合。

△通讯作者: 薛晓东, 电话 13519658185, E-mail: xiaodongxue@hotmail.com

(收稿日期 2011-09-15 接受日期 2011-10-11)

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要试剂、仪器

清洁级雄性 Wistar 大鼠 75 只,体重 200 ~ 220 g,由甘肃中医药大学实验动物中心提供。链脲佐菌素 (streptozotocin STZ, Sigma 公司,美国) ;胰岛素诺和灵 30R (40 U/mL,诺和诺德公司,丹麦) ;鼠抗 $\beta 1$ 整合素和 K19 抗体 (Bioworld 公司,美国) ;SP 试剂盒 (武汉博士德生物工程有限公司) 。快速血糖检测仪 (北京怡成生物电子技术有限公司) ;Image ProPlus 6.0 病理图像分析软件 (Media Cybernetics 公司,美国) ;Leica Qwin 图像分析系统 (Leica 公司,德国) 。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组 将 75 只大鼠随机分为正常对照组(A)、糖尿病对照组(B)、胰岛素治疗组(C)、NGF 治疗组(D)、NGF 联合胰岛素治疗组(E),每组 15 只。

1.2.2 糖尿病模型制备 将 B、C、D、E 组大鼠适应性喂养 1 周后。给予用柠檬酸缓冲液稀释的 STZ 采用两步给药法腹腔注射,剂量为第 1 天 10 mg/kg,第 3 天 50 mg/kg。A 组给予相同剂量柠檬酸缓冲液腹腔注射,1 周后用快速血糖仪检测血糖,随

机血糖 ≥ 16.7 mmol/L 视为糖尿病造模成功。对不达标者 3 天后以 10 ~ 15 mg/kg 补充腹腔注射 STZ,均成功制备糖尿病大鼠模型^[5,6]。

1.2.3 烫伤模型制备 糖尿病大鼠建模成功后 1 个月,体重不增甚至个别有明显消瘦。10%水和氯醛液,腹腔内注射麻醉(30 mg/kg),背部脱毛,次日同法麻醉后,用 96 $^{\circ}$ C 恒温水蒸气在大鼠背部造成两个直径约 3.5 cm 圆形深 II 度烫伤,1 小时后腹腔注射乳酸 - 林格氏液进行复苏^[7]。伤后 1 d 病理证实为深 II 度烫伤。

1.2.4 给药方法 将每只大鼠单笼喂养,伤后创面换药 2 次 / 日。A、B 组用浸润有 5ml 生理盐水的纱布外敷 ;C 组用浸润有 5 ml Novolin 30 R 溶液(1 U/ml)的纱布外敷,并于每日下午 5 ~ 6 点钟腹部皮下注射 Novolin 30 R 4~6 U / (kg·d) ;D 组用浸润有 5 mlNGF 溶液 (25 U/ml) 的纱布外敷,并每日下午 5~6 点钟腹部皮下注射 Novolin 30 R 4~6 U / (kg·d) ;E 组用浸润有 5 mlNGF (25 U/ml) 和 5 U Novolin 30 R 的纱布外敷,并于每日下午 5~6 点钟腹部皮下注射 Novolin 30 R 4~6 U / (kg·d)。根据上午 8 时血糖,每 3 d 调整胰岛素用量,使血糖控制在正常范围内^[8]。各组大鼠各时相点血糖值见表 1。

表 1 各组大鼠各时相点血糖值

Table 1 Blood glucose value in normal rats among the groups at all postburn time points (mmol /L)

Group	After injury time (d)				
	Blood glucose value(mmol /L)				
	3	7	11	15	21
A	5.62 $\pm$ 1.21	4.95 $\pm$ 0.88	3.83 $\pm$ 0.64	5.53 $\pm$ 1.42	4.82 $\pm$ 0.92
B	22.42 $\pm$ 3.44	26.72 $\pm$ 5.02	25.50 $\pm$ 3.98	23.11 $\pm$ 5.23	21.27 $\pm$ 2.32
C	4.07 $\pm$ 1.56	3.65 $\pm$ 0.75	3.79 $\pm$ 0.53	3.90 $\pm$ 0.31	4.43 $\pm$ 0.32
D	5.02 $\pm$ 6.01	4.21 $\pm$ 2.23	3.45 $\pm$ 3.80	4.19 $\pm$ 4.76	4.38 $\pm$ 5.21
E	4.47 $\pm$ 0.62	4.36 $\pm$ 0.78	3.83 $\pm$ 0.70	3.85 $\pm$ 0.63	3.97 $\pm$ 0.29

1.3 观察指标

①创面愈合率:于伤后 7、11、15、21 d 将大体观察摄取的创面照片输入计算机,经用 Leica Owin 图像分析系统进行分析,按以下公式计算创面愈合率:创面愈合率 = [(原始创面面积 - 未愈合创面面积) / 原始创面面积] $\times$ 100%。②病理组织学检查:于伤后 3、7、11、15、21 d 取大鼠背部创面组织。标本常规石蜡包埋切片,HE 染色,行组织学观察。③ $\beta 1$ 整合素和角蛋白 19(K19)的表达:于伤后 3、7、11、15、21 d 取大鼠背部创面组织,采用免疫组化 SP 法染色,胞膜呈棕黄色者为 $\beta 1$ 阳性细胞,胞浆呈棕黄色者为 K19 阳性细胞。每个标本阳性细胞数的计数方法为:任选 20 个 400 倍视野拍照,每个视野观察 100 个细胞,记录阳性细胞数并计算阳性细胞率^[9]。

1.4 数据以均数 $\pm$ 标准差表示。

采用 SPSS 13.0 软件分析,组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时间点各组大鼠创面愈合率 见表 2

E 组创面愈合率在伤后 7 d 较其余各组大鼠开始增加,为[

(25.33 $\pm$ 2.32)%, ($P < 0.05$)] ;C、D 组创面愈合率较 B 组增加分别为[(16.68 $\pm$ 1.95)%, (18.29 $\pm$ 1.70) %], ($P < 0.05$)] ;A、C、D 组间无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2 各组大鼠创面组织学观察结果

烫伤后第 3 天见各组创面胶原纤维肿胀玻璃样变性融合坏死,部分毛囊及皮脂腺崩解。B 组真皮下组织内见少数炎性细胞,A、C、D 组真皮下有较多的炎性细胞浸润,E 组真皮下见大量的炎性细胞并于真皮层底部见少量的炎性细胞浸润。伤后第 7 天各组炎性细胞均较前明显增加,A、C、D 组见创面真深层可见少量新生肉芽组织,E 组可见较多的肉芽组织及少数毛囊部位皮岛形成。伤后 11 到 15 天,除 B 组真皮层炎性细胞大量增加外其余各组均有不同程度的减少,并且皮岛逐渐增多,表皮开始增厚。以 E 组尤为明显 ;A 组毛细血管较 7 天前增加并出现大量成纤维细胞和少许胶原纤维 ;B 组毛细血管仍较多,出现较多的胶原纤维和中等量的皮岛 ;C、D 组见较多的纤维细胞和皮岛 ;E 组成纤维细胞和胶原纤维多于其他组,排列有序,皮岛大量出现。伤后第 21 天 A 组上皮组织大部分形成,表皮细胞层数少且排列较紊乱,新生胶原排列较紊乱,真皮全层仍可见较多的炎性细胞 ;B 组有多量的皮岛出现,上皮组织

部分形成,细胞多为单层,真皮全层仍可见大量炎性细胞和肉芽组织。C、D 组大部分创面见复层上皮,上皮见较少炎性细胞,新生胶原较多。E 组创面基本上皮化,表皮细胞多为复层分化良好,新生胶原排列整齐。

表 2 各组大鼠创面愈合率比较
Table 2 Comparison of the of the wounds among the groups

Group (Percentage of healing area, %)	After injury time(d)			
	7	11	15	21
A	22.51± 1.78	34.29± 2.69	50.40± 3.01	75.65± 4.52
B	12.35± 1.60*	23.60± 2.27*	38.78± 3.69*	56.26± 4.28*
C	16.68± 1.95 * #	30.24± 2.24 * #	46.07± 3.90 #	71.97± 4.19 * #
D	16.29± 1.70 * #	31.72± 2.37 #	48.74± 3.60 * #	73.03± 4.49 * #
E	25.33± 2.32 * # ▲	39.74± 3.22 * # ▲	58.89± 4.29 * # ▲	83.62± 5.56 * # ▲

注 与 A 组比较,* P<0.05 与 B 组比较,# P<0.05 与 C、D 组比较,▲ P<0.05。
Note: And A group of comparison, * P < 0.05; Compared with the group B, # P < 0.05; Group compared with C, D, ▲ P < 0.05.

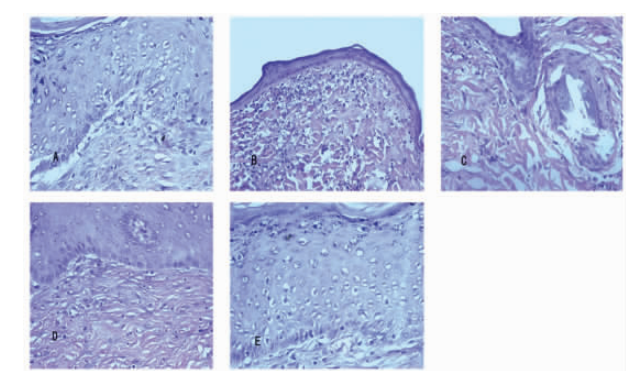


图 1 各组大鼠伤后 15d 创面修复情况 (H-E× 400)
Fig.1 Comparison of repair in the wounds of the rats among the groups (H-E × 400)

2.3 各组大鼠创面β1 整合素表达的比较 见表 3。
E 组创面表皮干细胞 β1 整合素表达伤后 7 d 开始增加,

与其余组大鼠比较差异有意义 (P<0.05) ;其余各组间无差异性。

2.4 各组大鼠创面 K19 表达的比较 见表 4
E 组创面表皮干细胞 K19 表达伤后 7 d 开始增加,与其余组大鼠比较差异有意义 (P<0.05) 其余各组间无差异性。

3 讨论

创面愈合是一个复杂有序的动态变化过程,创面愈合的基本病理生理过程大致分为创伤后早期炎症反应、肉芽组织增生和瘢痕形成三个阶段。
神经生长因子(Nerve growth factor,NGF)是生长因子家族最早发现的成员之一,由 Rita Levi-Montalcini 在 1953 年首先发现,是一类具有维护交感神经及感觉神经的生长、发育、功能以及促进创伤修复等作用的多功能细胞因子。特别是 NGF 可以起到加速创区愈合的效果,促进再上皮化进程^[10]。然而在临床

表 3 各组大鼠创面 β1 整合素表达的比较
Table 3 Comparison of β1 integrin in the wounds of the rats among the groups

Group β1 integrin(%)	After injury time (d)				
	3	7	11	15	21
A	12.71± 1.86	36.29± 2.58	51.67± 2.17	72.92± 1.52	70.67± 1.62
B	13.34± 1.33 *	24.44± 2.07 *	36.22± 2.74 *	45.88± 2.31 *	67.76± 1.89 *
C	13.17± 1.28 *	28.80± 3.31 *	45.30± 2.63 * #	55.15± 2.10 #	68.81± 1.47 #
D	12.61± 1.77 *	27.57± 2.51 #	44.34± 2.21 * #	55.84± 1.62 * #	67.20± 0.93 * #
E	14.63± 2.18 # ▲	41.32± 1.95 * # ▲	53.38± 1.71 * # ▲	74.02± 1.15 * # ▲	69.88± 0.79 * # ▲

注 与 A 组比较,* P<0.05 与 B 组比较,# P<0.05 与 C、D 组比较,▲ P<0.05。
Note: And A group of comparison, * P < 0.05; Compared with the group B, # P < 0.05; Group compared with C, D, ▲ P < 0.05.

及一些动物实验表明 ^[11]NGF 参与了糖尿病神经病变的发病过程,在糖尿病患者皮肤的表达水平较正常人群低,并初步显示了糖尿病神经病变的预防和治疗作用。同时研究^[12]也发现NGF 在烫伤创面中具有刺激细胞的有丝分裂而有利于细胞的增殖,起到加速创面愈合的作用。但是其作用机制目前尚不十分清楚。
胰岛素 (insulin) 是由胰岛细胞分泌的酸性蛋白激素,由 A、B 两条链组成通过二硫键将两链共价相连, 分子量为 5 808

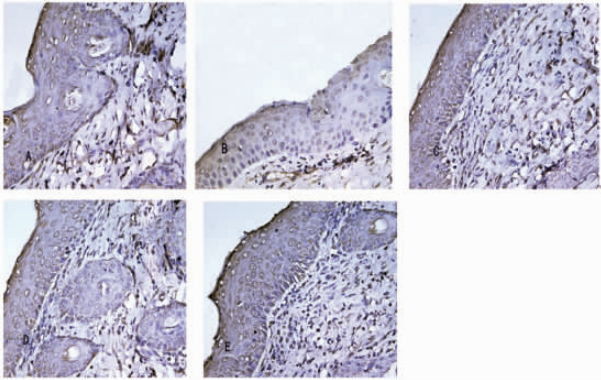


图 2 各组大鼠 15 d 创面 $\beta 1$ 的表达 (S-P 染色, $\times 400$)

Fig.2 Comparison of $\beta 1$ integrin in the wounds of the rats among the groups (S-P, $\times 400$)

000。作为一种多功能的蛋白质,激素除调节物质代谢作用外,还具有一定的抗炎作用及促进细胞修复增殖分化等作用^[13]。近年来胰岛素的促生长作用已引起越来越多的重视,局部使用胰岛素已被证实能够促进创面愈合^[14]。而在糖尿病创面的治疗中,不仅要控制血糖,促进创面上皮化对创面的愈合尤为重

要^[15]。
表皮干细胞 (ep idermal stem cells, ESCs) 作为皮肤组织的特异性干细胞,是皮肤组织发生、创面修复及改建的关键。ESCs 不仅是维持着皮肤新陈代谢的功能,而且与创面修复紧密相关。皮肤受创伤时,ESCs 数量及分布发生变化,能主动地参与创面的修复,促进创面再上皮化^[16]。目前常用 B1 整合素和角蛋白 19 (kerat in19, K19) 同时染色阳性来鉴别 ESCs^[16,17]。研究表明^[9,18]糖尿病大鼠皮肤组织中 ESCs 的数量少和活性低是导致 DM 创面愈合延迟的重要原因之一。创面中 ESCs 数量的增加对促进创面上皮化有极其重要的作用^[19]。

在本实验中观察到,在糖尿病大鼠深 II 度烫伤创面局部单用胰岛素或神经生长因子,从第 7 天开始均可使表皮中的 ESCs 表达增加,从而导致创面愈合率较未用药组升高。而两者联合使用后表皮中的 ESCs 显著高表达,创面中皮岛出现的早而且数量多,创面愈合率亦明显升高。其可能的机制是:局部应用胰岛素可以促进 NGF 的分泌^[20],而且创面局部外源性补充 NGF 后弥补了糖尿病大鼠皮肤中内源性 NGF 不足的缺陷,从而趋化各类免疫细胞,使受伤组织中免疫细胞明显增多,而且能够对被趋化的各类免疫细胞致敏。通过细胞因子、生长因子

表 4 各组大鼠创面 K19 表达的比较

Table 4 Comparison of K19 in the wounds of the rats among the groups

Group K19 (% ,)		After injury time (d)			
	3	7	11	15	21
A	14.71± 1.86	28.29± 2.58	43.67± 2.17	60.92± 1.52	73.67± 1.62
B	12.34± 1.33 *	24.44± 2.07 *	34.22± 2.74 *	43.88± 2.31 *	64.76± 1.89 *
C	13.17± 1.28 *	26.80± 3.31 *	45.30± 2.63 * #	49.15± 2.10 #	68.81± 1.47 #
D	12.61± 1.77 *	25.57± 2.51 #	44.34± 2.21 * #	48.84± 1.62 * #	68.20± 0.93 * #
E	13.63± 2.18 # ▲	41.32± 1.95 * # ▲	61.38± 1.71 * # ▲	79.02± 1.15 * # ▲	75.88± 0.79 * # ▲

注:与 A 组比较,* P<0.05;与 B 组比较,# P<0.05;与 C、D 组比较,▲ P<0.05。
Note: And A group of comparison, * P < 0.05; Compared with the group B, # P < 0.05; Group compared with C, D, ▲ P < 0.05.

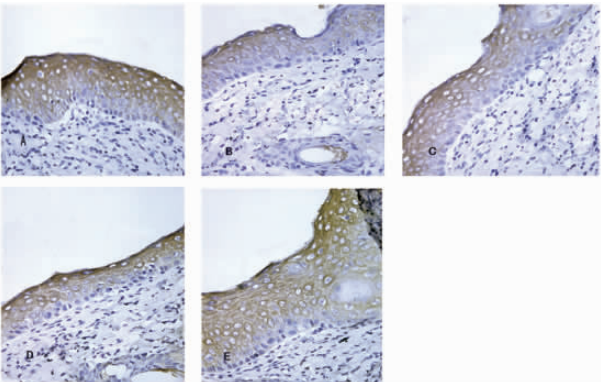


图 3 各组大鼠 15 d 创面 K19 的表达 (S-P 染色, $\times 400$)

Fig.3 Comparison of K19 in the wounds of the rats among the groups (S-P, $\times 400$)

的自分泌和旁分泌机制,使被致敏的各类免疫细胞合成、分泌、释放各类生长因子,起到正性调节作用,使创面组织中 NGF、EGF、N GF 受体、EGF 受体等水平升高^[21],而 EGF 及 FGF 等生

长因子具有显著的促创面愈合的作用,同时他们可能具有诱导 ESCs 的发生频率与数量增加。在创面残存的皮脂腺和毛囊中 ESCs 接到了创伤修复的指令,启动毛囊隆突内的毛囊干细胞-表皮通路,参与修复^[22]。在本实验中联合用药组创面迅速缩小并有大量的皮岛出现,其机制可能就是创面残存的皮脂腺和毛囊中 ESCs 迅速增值分化并从基层、干细胞岛周围多平面、多角度同时展开修复,最终创面上皮化速率加快。

从本实验的研究我们可以推断:糖尿病大鼠深 II 度烫伤创面局部联合应用 NGF 和胰岛素进行治疗,可促进创面的愈合。其可能的机制为:NGF 联合胰岛素应用于糖尿病烫伤创面可通过协同作用提高局部 NGF、EGF 等生长因子的水平,而这些高水平的生长因子可以促使创面残存的皮脂腺和毛囊中 ESCs 迅速增值分化,最终促进创面的上皮化而加速愈合。因此,本实验为 NGF 联合胰岛素治疗糖尿病难愈创面提供了实验依据。但是 NGF 的外用剂型及 NGF 与胰岛素的最佳剂量比例还有待进一步的研究。

参 考 文 献(References)

- [1] Takahashi PY, Kiemle LJ, Chandra A, et al. A retrospective cohorts-tudy of factors that affect healing in long-term care residents with chronic wounds[J]. OstomyWound Manage, 2009, 55(1): 32-37
- [2] 巫国辉, 李小林. 重组人表皮细胞生长因子与碱性成纤维细胞生长因子联合应用促进创面愈合 [J]. 整形再造外科杂志, 2005, 2(4): 233-235
Wu Guo-hui, Li Xiao-lin. Recombinant human skin cell growth factors and alkaline fibroblast growth factor combined application promote wound healing [J]. Journal of plastic and reconstructive surgery, 2005, 2(4) : 233-235
- [3] 钟清玲, 刘德伍, 刘繁荣. 等. 糖尿病大鼠表皮干细胞及其增殖分化相关蛋白的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2010, 24(2): 133-137
Zhong Qing-ling, Liu De-wu, Liu Fan-rong, et al. Diabetic rats skin stem cell proliferation and differentiation and its related proteins[J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2010, 24(2): 133-137
- [4] 谢一帆, 吴岩. 表皮干细胞的研究进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 14(19): 3578-3580
Xie Yi-fan Wu Yan. The research progress of skin stem cells [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2011, (19) : 3578-3580
- [5] 方厚华. 医学实验模型动物[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2002: 57-58.
Fang Hou-hua. Medical experimental animal model [M]. Beijing: military medical science press, 2002: 57-58
- [6] 黄昕, 崔磊, 曹谊林. STZ 诱导裸鼠糖尿病模型的建立及观察[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2007, 3(4): 186-188
Huang Xin, Cui Lei, Cao Yi-lin. STZ induction LuoShu diabetes model and observation [J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2007, 3 (4) : 186-188
- [7] 刘坡, 祁少海, 舒斌. 等. 不同深度糖尿病大鼠烫伤模型的制备[J]. 中华实验外科杂志, 2009, 24(10): 1257-1259
Liu Po, Qi Shao-Hai, Shu Bin, et al.. Different depth diabetic rats scald the preparation of model [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2009, 24 (10) : 1257-1259
- [8] 王竹, 杨月欣, 向雪松. 等. 实验大鼠血糖正常范围的估算 [J]. 卫生研究, 2010, 39(2): 133-137, 142
Wang Zhu, Yang Yue-xin, Xiang Xue-song, et al. Experimental rats blood sugar estimate of the normal range [J]. Journal of Hygiene Research, 2010, 39(2): 133-137, 142
- [9] 李永涛, 王喜梅, 乔晓俊. 等. 糖尿病创面表皮干细胞增殖分化相关蛋白的研究[J]. 中国美容医学, 2010, 8: 1171-1172
Li Yong-tao, Wang Xi-mei, Qiao Xiao-jun, et al. Diabetes wound skin stem cell proliferation and differentiation of related protein [J]. Chinese medical hairdressing, 2010 : 1171-1172
- [10] Lai KO, Fu WY, Ip FC, et al. Cloning and expression of a novel neurotrophin, NT- 7, from carp [J] . Mol Cell Neurosci, 1998, 11(1- 2): 64-76
- [11] 曾学文, 赵亚南, 王继华. NGF 在糖尿病慢性难愈合创面中的表达情况及其在愈合中的作用[D]. 昆明医学院硕士学位论文, 2007, 5
Zeng Xue-wen, Zhao Ya-nan, Wang Ji-hua. NGF in diabetes chronic difficult and wound healing the expression in the role of the healing [D]. Kunming medical school master's degree thesis, 2007, 5
- [12] 田晓红, 柏树令, 田伟, 等. 表皮干细胞在糖尿病创面愈合过程中的动态变化[J]. 中国修复重建外科杂志, 2007, 21(7): 693-697
Tian Xiao-hong, Bo Shu-ling, Tian Wei, et al. Skin stem cells in diabetes wound healing process the dynamic change [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2007, 21 (7) : 693-697
- [13] Jeschke M G, Klein D, Hemdon D N. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma J. Ann Surg, 2004 (2394): 553-560
- [14] 刘琰, 章雄, 张志, 等. 局部应用胰岛素对烫伤大鼠创面愈合的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2004, 20(2): 98-101
Liu Yan, Zhang Xiong, Zhang Zhi, et al. Local application of insulin to burn wound healing effect of rats [J]. Chinese Journal of Burns, 2004, 20(2): 98-101
- [15] Bitto A, Minutoli L, Altavilla D, et al. Simvastatin enhances VEGF production and ameliorates impaired wound healing in experimental diabetes[J]. Pharmacol Res, 2008, 57(2): 159-169
- [16] Janes SM, Lowell S, Hutter C. Epidermal stem cells [J]. Pathology, 2002, 197(4): 479-481
- [17] 蓝蔚, 刘德伍, 毛远桂. 表皮干细胞生物学特性研究现状[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12 (25): 4936-4940
Lan Wei, Liu De-wu, Mao Yuan-gui. Skin stem cell biology characteristic research situation [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2008, 12 (25) : 4936-4940
- [18] 汤苏阳, 陈绍宗, 曹大勇, 等. 神经生长因子对血管内皮细胞增殖作用的研究[J]. 中国美容医学, 2003, 12(4): 353-354
Tang Su-yang, Chen Shao-zong, Cao Da-yong, et al.. Nerve growth factor on endothelial cell proliferation of role [J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2003, 12 (4): 353-354
- [19] Oberleya C, Gourronca F, Hakimia S, et al. Murine epidermal side population possesses unique angiogenic properties[J]. Exp Cell Res, 2008, 314(4): 720-728
- [20] 谢晓繁, 贾赤宇. 胰岛素在烧伤创面愈合中的作用[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22(6): 475-477
Xie Xiao-fan, Jia Chi-yu. Insulin in the role of the burn wound healing [J]. Chinese Journal of Trauma , 2006, 22 (6): 475-477
- [21] 吕国忠, 陈玉林, 杨敏杰, 等. 神经生长因子调控烧伤创面的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2000, 14(5) 268-270
Lv Guo-zhong, Chen Yu-lin, Yang Min-jie, et al. Nerve growth factor control burn wounds experimental study [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2000, 14 (5): 268-270
- [22] Redvers RP, Li A, Kaur P. Side population in adult murine epidermis exhibits phenotypic and functional characteristic of keratinocyte stem cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(35): 13168-13173