

# 重组人表皮生长因子联合前列地尔作用于糖尿病溃疡创面

陈杰翔<sup>1</sup>, 安宏元<sup>2</sup>

## Recombinant human epidermal growth factor combined with alprostadil for treatment of diabetic ulcers

Chen Jie-xiang<sup>1</sup>, An Hong-yuan<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Previous studies demonstrated that the lack of endogenous recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) and the change of hemodynamic parameters will lead to nonunion.

**OBJECTIVE:** To observe the effect of rhEGF combined with alprostadil on diabetic ulcers.

**METHODS:** Forty Wistar rat models of diabetic ulcers were established and randomly divided into four groups: control (1% povidone iodine for debridement), rhEGF (rhEGF gel for spreading), alprostadil (intravenous administration of alprostadil) and rhEGF + alprostadil (rhEGF gel for spreading combined with intravenous administration of alprostadil).

**RESULTS AND CONCLUSION:** At 3, 7, 10 and 14 days after intervention, the area of diabetic ulcers was diminished, healing time was shortened, and dynamic healing rate of wound surface was increased in the alprostadil, rhEGF and alprostadil + rhEGF groups ( $P < 0.01$ ). The therapeutic effects were superior in the alprostadil + rhEGF group to those in the rhEGF group and alprostadil group ( $P < 0.01$ ). The therapeutic effects were similar between rhEGF group and alprostadil group. These findings suggest that rhEGF combined with alprostadil better promotes the healing of diabetic ulcers than simple use of rhEGF or alprostadil.

Chen JX, An HY. Recombinant human epidermal growth factor combined with alprostadil for treatment of diabetic ulcers. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(50): 9393-9396. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

### 摘要

**背景:** 人体内源性表皮生长因子的缺乏以及血流动力学的改变会导致创面不愈合的发生。

**目的:** 观察重组人表皮生长因子联合前列地尔作用于糖尿病溃疡动物模型创面的疗效。

**方法:** Wistar 大鼠 40 只建立糖尿病溃疡动物模型, 随机等分为模型组、重组人表皮生长因子组、前列地尔组和重组人表皮生长因子+前列地尔组, 分别予以 1%碘伏清创、重组人表皮生长因子凝胶外敷、前列地尔静脉滴注、重组人表皮生长因子凝胶外敷和前列地尔静脉滴注联合治疗。

**结果与结论:** 干预后 3, 7, 10, 14 d 观察发现, 相比于模型组, 重组人表皮生长因子和/或前列地尔治疗后, 糖尿病皮肤溃疡大鼠溃疡面积减小、愈合时间缩短、创面动态愈合率上升( $P < 0.01$ ), 且两者联合治疗的效果优于重组人表皮生长因子和前列地尔单独治疗( $P < 0.01$ ), 而重组人表皮生长因子或前列地尔单独治疗的效果接近, 提示重组人表皮生长因子与前列地尔联合使用比单纯使用前列地尔或单纯使用重组人表皮生长因子更能显著促进糖尿病溃疡创面的愈合。

**关键词:** 重组人表皮生长因子; 糖尿病; 皮肤溃疡; 模型; 前列地尔

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.50.021

陈杰翔, 安宏元. 重组人表皮生长因子联合前列地尔作用于糖尿病溃疡创面[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(50): 9393-9396. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

## 0 引言

糖尿病溃疡的修复需要有充足的血液供应和良好的创面愈合环境<sup>[1-3]</sup>。近年来, 随着对创面愈合过程中生长因子变化的深入研究, 发现创面局部生长因子缺乏和活性下降如生长因子糖基化等因素是造成创面愈合的重要原因<sup>[4]</sup>, 每位糖尿病患者在其生命周期中发生溃疡的比例为15%<sup>[5]</sup>。糖尿病溃疡一旦发生, 治疗非常困难, 容易形成慢性溃疡且复发率高<sup>[6]</sup>。本实验通过在糖尿病溃疡动物模型上联合使用重组人表皮生长因子(recombinant human epidermal growth factor, rhEGF)和前列地尔, 观察两者联合使用

对糖尿病溃疡的疗效, 为临床应用提供实验依据。

rhEGF能促进表皮细胞的分化、增殖、分泌和移行, 从而可促进溃疡创面组织修复过程中细胞DNA、RNA和羟脯氨酸的合成, 显著增加成纤维细胞的数量、促进新生血管的形成、胶原积聚和上皮再生, 加速溃疡面肉芽组织的增生和表皮细胞的增殖, 从而缩短溃疡面的愈合时间, 对溃疡的愈合具有较好的作用<sup>[7]</sup>; 前列地尔为外源性前列腺素E1, 是以脂微球为药物载体的前列腺素E1制剂, 是一种血管扩张药及抑制血小板聚集药<sup>[8]</sup>。由于脂微球的包裹使其不易失活而具有持续性和高效性, 且具有易于分布到受损血管部位的靶向特性, 而正常部位

<sup>1</sup>Department of Urology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, People's Hospital of Liuhe County, Tonghua 135300, Jilin Province, China

Chen Jie-xiang, Attending physician, Department of Urology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China fgh66666@sina.com

Received: 2011-05-28  
Accepted: 2011-06-07

<sup>1</sup> 泸州医学院附属医院泌尿外科, 四川省泸州市 646000; <sup>2</sup> 吉林省柳河县人民医院内分泌科, 吉林省通化市 135300

陈杰翔, 男, 1976年生, 四川省泸州市人, 汉族, 2001年泸州医学院毕业, 主治医师, 主要从事泌尿外科方面的研究。fgh66666@sina.com

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225 (2011)50-09393-04

收稿日期: 2011-05-28  
修回日期: 2011-06-07  
(20110501004/YJ·S)

几乎不受药物的影响。前列地尔能通过抑制血小板聚集、改善红细胞变形性、降低血液黏度等机制, 发挥扩张血管、改善血液循环、抑制血小板聚集、减少血栓素A2合成的作用<sup>[9-10]</sup>; 同时它又能激活血小板膜内腺苷酸环化酶, 使血小板内cAMP含量升高<sup>[11]</sup>, 直接对抗血栓素A2释放所诱导的血管收缩与血栓形成, 从而显著促进新的侧支循环的建立、改善局部微循环、增加局部血流量、促进局部新陈代谢、减轻溃疡组织缺血缺氧及水肿情况, 满足了糖尿病溃疡修复对充足血液供应的需要。另外前列地尔还可抑制单核细胞和中性粒细胞的功能, 达到抗炎作用。这对于糖尿病溃疡的愈合具有很好的治疗作用<sup>[12]</sup>。目前, 单独应用rhEGF或前列地尔治疗糖尿病溃疡在临床和实验研究中已多见, 且具有一定的疗效, 但联合使用rhEGF和前列地尔治疗糖尿病溃疡尚无任何相关文献报道。为此, 实验以糖尿病大鼠溃疡创面为模型, 局部应用rhEGF和静脉滴注前列地尔干预创面愈合过程, 观察糖尿病溃疡创面在rhEGF联合前列地尔干预下的疗效, 为临床治疗糖尿病溃疡寻求新的方法。

## 1 材料和方法

**设计:** 随机对照动物实验。

**时间及地点:** 于2009-12/2010-10在牡丹江医学院动物实验中心完成。

**材料:**

**动物:** 健康成清洁级雄性纯系Wistar大鼠40只, 鼠龄10周, 体质量250~300 g, 由大连医科大学实验动物中心提供, 动物合格证号: SCXK(辽)2008-0003, 由专人分笼喂养, 房间温度保持在25℃左右, 湿度保持在50%左右, 明暗周期12 h, 自由饮水和进食, 适应性饲养1周。实验过程中对动物的处置符合2006年科技部颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》的规定<sup>[13]</sup>。

**主要试剂与仪器:**

试剂及仪器	来源
rhEGF 凝胶(国药准字 S20020113)	桂林华诺威基因药业 有限公司
前列地尔(批号 2249S)	北京泰德制药有限公司
链脲佐菌素	德国 calbiochem 公司
MA240 电子天平	上海第二天平仪器厂
罗氏 ACCUCHEK ACTIVE 血糖仪	瑞士 Roche 公司
圆片形磁铁(直径 12 mm, 厚 2 mm)	西安钢铁研究所
ASM-68K 自动图像分析仪	德国 Leite 公司

**方法:**

**糖尿病大鼠皮肤溃疡模型的建立:** 造模前大鼠血糖为(6.27±1.03) mmol/L, 体质量250~300 g。以pH4.6; 0.1 mmol/L的枸橼酸钠缓冲液溶解链脲佐菌素, 配成1%

溶液, 以60 mg/kg连续3 d腹腔内注射诱导糖尿病, 注射3 d后尾静脉采血和收集尿液, 用血糖仪和试纸法分别检测随机血糖水平和尿糖水平, 注射后随机血糖水平>16.7 mmol/L, 视为大鼠糖尿病模型建立成功<sup>[14-15]</sup>。糖尿病大鼠实验期间自由进食、饮水, 每周监测体质量和血糖, 根据血糖水平皮下注射低精蛋白胰岛素1.0~2.0 U/d, 血糖维持在16.7~28 mmol/L。

糖尿病大鼠成模6周后, 用3%戊巴比妥钠溶液30 mg/kg腹腔注射麻醉, 背部剪毛, 体积分数75%乙醇消毒, 以边长为1.2 cm的消毒模板作为标志用手术刀在鼠背部正中距离颅骨后1 cm处形成1个1.2 cm×1.2 cm的正方形伤口, 切除范围深达筋膜, 钝性分离, 将磁片植入大鼠左前肢或右前肢的皮下, 第2个切口位于大鼠背部后端正中线, 磁片植入后肢的前端磁片的对侧位置, 缝合切口, 然后在植入磁片对应的皮肤外接添加外源磁片, 使外源磁片与体内移植磁片相互产生吸引, 从而对皮肤产生压力, 造成局部皮肤缺血, 每次缺血2 h后, 再将外源磁片拿下, 让局部血流恢复30 min, 如此进行一个循环。每只大鼠每日进行3个连续的循环, 连续进行4 d。以皮肤变黑, 变硬, 针刺不出血作为判断溃疡形成的标准。期间每只大鼠单笼饲养, 自由饮水与进食, 切口喷洒抗生素溶液预防感染<sup>[16]</sup>。

**分组及干预:** 将模型动物随机分为模型组、rhEGF组、前列地尔组和rhEGF+前列地尔组, 每组各10只。各组大鼠均单笼喂养, 换药时模型组用1%碘伏清创, 再以无菌生理盐水冲洗创面并拭干。rhEGF组单用rhEGF凝胶均匀涂抹创面(每100 cm<sup>2</sup>创面使用凝胶10 g); 前列地尔组予以单纯性前列地尔尾静脉滴注(生理盐水10 mL+前列地尔2.5 μg); rhEGF+前列地尔组予以人表皮生长因子凝胶外敷(每100 cm<sup>2</sup>创面使用凝胶10 g)及前列地尔(生理盐水10 mL+前列地尔2.5 μg/次) 尾静脉滴注, 各组均采用无菌纱布包扎固定。每天换药1次。观察溃疡面愈合情况。

**溃疡愈合时间的观察:** 每天观察溃疡面愈合情况。溃疡愈合标准以未愈合面积小于原溃疡面积的5%或溃疡愈合面积大于95%为完全愈合。

**溃疡愈合面积及愈合速率的观察:** 各组动物分别于伤后第3, 7, 10, 14天, 用透明塑料片覆盖溃疡面, 用笔划出溃疡边缘, 沿边缘剪下塑料片, 称质量, 并按1 cm<sup>2</sup>塑料片的质量, 将其质量换算成面积。用自动图像分析仪计算溃疡愈合速率(溃疡愈合速率=溃疡愈合面积/原溃疡面积×100%)。

**主要观察指标:** 不同干预条件下各组大鼠溃疡创面在面积变化、愈合时间及愈合率方面的表现。

**统计学分析:** 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以SPSS 11.5统计软件(美国SPSS公司)进行组间的单因素方差分析,  $P < 0.01$ 为差异有显著性意义。

## 2 结果

**2.1 实验动物数量分析** 所有大鼠均进入结果分析, 无脱失。

**2.2 大体情况** 所有40只大鼠均于麻醉后1.0~2.0 h苏醒, 开始活动, 自由进食饮水。实验期间动物活动好, 食欲可, 体质量较稳定。

**2.3 各组大鼠溃疡面积变化、愈合时间及愈合率结果** 相比于模型组, rhEGF和/或前列地尔治疗后, 糖尿病皮肤溃疡大鼠溃疡面积减小、愈合时间缩短、创面动态愈合率上升( $P < 0.01$ ), 且rhEGF与前列地尔联合治疗的效果优于rhEGF和前列地尔单独治疗( $P < 0.01$ ), 而rhEGF或前列地尔单独治疗的效果接近, 见表1~3。

表1 各组大鼠糖尿病溃疡面积的动态变化  
Table 1 Dynamic change of diabetic ulcer area of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ ,  $\text{cm}^2$ )

Group	After treatment (d)			
	3	7	10	14
Model	0.82±0.16	0.79±0.15	0.74±0.14	0.68±0.10
Alprostadiil	0.69±0.18 <sup>a</sup>	0.62±0.14 <sup>a</sup>	0.56±0.12 <sup>a</sup>	0.25±0.08 <sup>a</sup>
rhEGF	0.63±0.15 <sup>a</sup>	0.48±0.12 <sup>a</sup>	0.37±0.08 <sup>a</sup>	0.18±0.06 <sup>a</sup>
rhEGF+alprostadiil	0.57±0.20 <sup>abc</sup>	0.34±0.11 <sup>abc</sup>	0.17±0.04 <sup>abc</sup>	0.10±0.04 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.01$ , vs. model group; <sup>b</sup> $P < 0.01$ , vs. alprostadiil group; <sup>c</sup> $P < 0.01$ , vs. rhEGF group. rhEGF: recombinant human epidermal growth factor

表2 各组大鼠糖尿病溃疡创面的愈合时间  
Table 2 Healing time of diabetic ulcer area of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ , d)

Group	Healing time
Model	30.79±3.18
Alprostadiil	18.52±2.08 <sup>a</sup>
rhEGF	15.42±1.58 <sup>a</sup>
rhEGF+alprostadiil	9.39±1.24 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.01$ , vs. model group; <sup>b</sup> $P < 0.01$ , vs. alprostadiil group; <sup>c</sup> $P < 0.01$ , vs. rhEGF group. rhEGF: recombinant human epidermal growth factor

表3 各组大鼠糖尿病溃疡创面动态愈合率  
Table 3 Healing rate of diabetic ulcer area of rats in each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ , %)

Group	After treatment (d)			
	3	7	10	14
Model	30.36±0.03	36.43±0.03	41.35±0.02	49.58±0.03
Alprostadiil	36.34±0.03 <sup>a</sup>	57.66±0.02 <sup>a</sup>	78.97±0.02 <sup>a</sup>	90.26±0.02 <sup>a</sup>
rhEGF	39.57±0.04 <sup>a</sup>	61.47±0.03 <sup>a</sup>	83.37±0.03 <sup>a</sup>	94.36±0.02 <sup>a</sup>
rhEGF+alprostadiil	53.83±0.03 <sup>abc</sup>	78.86±0.02 <sup>abc</sup>	95.88±0.02 <sup>abc</sup>	99.80±0.01 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.01$ , vs. model group; <sup>b</sup> $P < 0.01$ , vs. alprostadiil group; <sup>c</sup> $P < 0.01$ , vs. rhEGF group. rhEGF: recombinant human epidermal growth factor

## 3 讨论

皮肤溃疡愈合是一个复杂的生物学过程, 是多因素、多环节共同作用的结果<sup>[17-18]</sup>; 是炎症细胞、修复细胞、细胞外基质及细胞因子等多因素共同参与并以高度协调、相互调控方式进行的复杂机制<sup>[19]</sup>; 是机体通过自身的再生能力, 为恢复其表面的连续性、完整性, 维持内环境稳定所进行的系列修复活动<sup>[20]</sup>, 通常是由成纤维细胞增殖分化、新生血管的形成、细胞外基质纤维化和表皮细胞增生覆盖溃疡面等综合作用的结果。糖尿病皮肤溃疡由于糖代谢紊乱、神经病变、供血不足, 局部组织降解过度, 衰老细胞增多, 对细胞信号的反应性下降及其代谢产物所致的组织修复细胞、细胞外基质、生长因子等生物学行为的改变, 导致其对一般治疗的低应答性<sup>[21]</sup>。在外源性因素(如外伤、感染等)的侵袭下, 创面常常难以愈合而形成慢性难治性溃疡<sup>[22]</sup>。研究表明, 生长因子水平下降是糖尿病创面愈合延迟的重要原因, 因而需要补充一定量的外源性生长因子<sup>[23-24]</sup>。生长因子可通过增强细胞移动、迁移; 促进新生血管形成; 合成细胞外基质产物; 促进成纤维细胞增殖<sup>[25]</sup>; 加速上皮形成; 调节蛋白酶类产物以及参与创面重塑等促进伤口愈合。局部应用外源性生长因子可加速糖尿病溃疡愈合。

生长因子是一类能调节细胞生长和分化、促进组织愈合的多肽或蛋白质, 由非腺体细胞以旁分泌或自分泌的方式产生, 在体内浓度极低, 但有着广泛和高度的生物学活性。生长因子生物活性是通过与表皮生长因子特异性受体结合而实现的。生长因子通过与细胞膜上的特异性受体相结合, 引起膜受体胞内酪氨酸蛋白激酶磷酸化, 导致蛋白G和磷脂酶C激活等一系列生化反应而发挥生物学作用。造成细胞内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 增多, 促进糖酵解及DNA和RNA、蛋白质的合成, 从而促使与组织修复相关的成纤维细胞和内皮细胞等的分裂、增殖以及细胞外基质的合成与分泌, 加速溃疡面得以愈合。生长因子在创伤修复和组织再生方面的作用已得到证实<sup>[26-27]</sup>。

rhEGF是一种由53个氨基酸组成的单链多肽, 其结构和生物学活性与人体内源性表皮生长因子高度一致。研究表明, rhEGF对外胚层和内胚层来源的细胞具有很强的促分裂作用, 是表皮细胞的化学趋化因子和特异性促有丝分裂原, 它对多种靶细胞有着增强作用, 加速溃疡面肉芽组织的生成和表皮细胞的增殖, 从而缩短溃疡面的愈合时间。生长因子通过与细胞膜上的生长因子受体结合, 激活多种生物酶, 引发一系列生化反应, 刺激细胞的趋化作用、促进细胞有丝分裂, 调节细胞蛋白质合成、转换及细胞新城代谢, 完成胶原组织构建, 加速溃疡面上皮组织的形成, 加快溃疡面愈合速度、提高溃疡面愈合质量<sup>[28]</sup>。rhEGF能促进上皮细胞、中性粒细



胞、成纤维细胞等多种细胞分化向溃疡面迁移, 从而对其愈合发挥重要作用<sup>[29]</sup>。值得一提的是, rhEGF对细胞外基质也有一定的作用, 能减少急性期基质的收缩以及随后的钙蛋白酶所调节的基质松弛<sup>[30]</sup>。此外, rhEGF还能够激活透明质酸合成酶 II, 从而增加细胞内外透明质酸的含量。rhEGF不仅能促进皮肤小血管的形成, 还可以通过受体酪氨酸激酶激活磷脂酶C启动肌醇磷脂信使系统, 生成前列腺素E, 达到扩张血管, 增加皮肤血流量, 改善皮肤微循环的作用<sup>[31-32]</sup>。rhEGF凝胶为水溶性无色透明、质地均匀的凝胶制剂, 无细菌污染, 铺展性和可洗除性良好, 更适合于临床使用。

通过本次实验研究结果表明, rhEGF联合前列地尔使用可促进糖尿病溃疡面肉芽组织的形成和再上皮化, 明显缩短溃疡愈合时间, 加快溃疡面积缩小速度, 显著促进溃疡愈合, 从而为今后临床应用治疗糖尿病溃疡提供了实验依据。

#### 4 参考文献

[1] Quinn L. Type 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Nurs Clin North Am*. 2001;36(2):175-192.

[2] Wu W. *Zhongguo Jiceng Yiyao*. 2009;8(2):119. 武文. 2型糖尿病患者血管并发症相关因素分析[J]. 中国基层医药, 2009,8(2):119.

[3] Lin SD, Lin CJ, Wang AH, et al. *Zhonghua Yixue Zazhi*. 2007; 87(18):1241-1244. 林少达, 林楚佳, 王爱红, 等. 中国部分省市糖尿病足调查及神经病学分析[J]. 中华医学杂志, 2007,87(18):1241-1244.

[4] Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(6865):782-787.

[5] Zeng XL, Jian XF, Huang J. *Huazhong Yixue Zazhi*. 2009;33(5): 267-268. 曾宪林, 简小飞, 黄杰. 新型敷料Glyocell促进糖尿病溃疡面愈合的临床研究[J]. 华中医学杂志, 2009,33(5):267-268.

[6] Xiao HA, Jin Y, Wu ZH, et al. *Zhonghua Sunshang yu Xiufu Zazhi*. 2008;3(2):9-11. 肖厚安, 金岩, 吴周虎, 等. 组织工程全层皮肤修复糖尿病性皮肤溃疡创面的临床研究[J]. 中华损伤与修复杂志, 2008,3(2):9-11.

[7] Zhu ZF. *Zhongguo Yiyao Daobao*. 2006;11(32):43-44. 朱兆芳. 重组人表皮生长因子和碘伏合用治疗 II° 烧伤创面[J]. 中国医药导报, 2006,11(32):43-44.

[8] Gao FJ, Mei ZM, Min JL. *Linchuang Yixue Zazhi*. 2010;30(10): 27-28. 高峰杰, 梅志敏, 闰建丽. 前列地尔脂微球制剂治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 临床医学杂志, 2010,30(10):27-28.

[9] de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 investigators. *Am J Cardiol*. 2000;85(3):299-304.

[10] Praticò D, Cyrus T, Li H, et al. Endogenous biosynthesis of thromboxane and prostacyclin in 2 distinct murine models of atherosclerosis. *Blood*. 2000;96(12):3823-3826.

[11] Dong ZH, Ding SH. *Changchun Zhongyiyao Daxue Xuebao*. 2010; 26(2):300-301. 董作红, 丁淑华. 缺血性视神经病变治疗近况[J]. 长春中医药大学学报, 2010,26(2):300-301.

[12] Schrör K, Hohlfeld T. Mechanisms of anti-ischemic action of prostaglandin E1 in peripheral arterial occlusive disease. *Vasa*. 2004;33(3):119-124.

[13] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30. 中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见. 2006-09-30.

[14] Wang XM, Yang HY, Xiao L, et al. *Guoji Jianyan Yixue Zazhi*. 2008; 29(12):1115-1116. 王娴默, 杨红英, 肖林, 等. 糖尿病鼠模型及其与醛糖还原酶相关研究[J]. 国际检验医学杂志, 2008,29(12):1115-1116.

[15] Zhang Dm, Wei SW, Duan HG, et al. *Lanzhou Daxue Xuebao: Yixue Ban*. 2008;34(3):17-19. 张冬梅, 魏素文, 段好钢, 等. 链脲佐菌素诱导制备糖尿病大鼠模型方法学考察[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2008,34(3):17-19.

[16] Ge LP, Wei H. *Zhongguo Shiyao Dongwu Xuebao*. 2008;34(3): 17-19. 葛良鹏, 魏泓. 大鼠糖尿病溃疡动物模型的初步研究[J]. 中国实验动物学报, 2005,13(2):88-90.

[17] Yahata Y, Shirakata Y, Tokumaru S, et al. A novel function of angiotensin II in skin wound healing. Induction of fibroblast and keratinocyte migration by angiotensin II via heparin-binding epidermal growth factor (EGF)-like growth factor-mediated EGF receptor transactivation. *J Biol Chem*. 2006;281(19):13209-13216.

[18] Yousif MH, Benter IF, Akhtar S. The role of tyrosine kinase-mediated pathways in diabetes-induced alterations in responsiveness of rat carotid artery. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2005;25(2):69-78.

[19] Lu SL. Beijing: People's Military Medical Press. 2003:46. 陆树良. 烧伤创面愈合机制与新技术[M]. 北京: 人民军医出版社. 2003: 46.

[20] Li JL, Liu XS, Tang H, et al. *Zhonghua Shaoshang Zazhi*. 2006;22 (1):33-37. 李金玺, 刘旭盛, 唐辉, 等. 部分创面外用抗菌药物与成纤维细胞生长因子2、表皮生长因子、重组人生长激素对成纤维细胞生物学特性影响的实验研究[J]. 中华烧伤杂志, 2006,22(1):33-37.

[21] Robson MC, Payne WG, Garner WL, et al. Integrating the results of phase IV (postmarketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that regranex (becaplermin) gel 0.01% is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulcers. *J Appl Res*. 2005;5(1):35-45.

[22] Jiang XF, Yan XW. *Huaxi Yixue*. 2006;22(1):33-37. 姜小飞, 冉兴无. 糖尿病足溃疡面积及体积计算的方法学介绍[J]. 华西医学, 2008,23(1):114-115.

[23] Gohel MS, Windhaber RA, Tarlton JF, et al. The relationship between cytokine concentrations and wound healing in chronic venous ulceration. *J Vasc Surg*. 2008;48(5):1272-1277.

[24] Dini V, Bertone M, Romanelli M. Prevention and management of pressure ulcers. *Dermatol Ther*. 2006;19(6):356-364.

[25] Xiao ZH, Zhang ZJ, Zhou Q, et al. *Zhongguo Manxingbing Yufang yu Kongzhi*. 2008;16(6):581-583. 肖正华, 张正军, 周倩, 等. 糖尿病足部溃疡患者白介素-1β对成纤维细胞增殖及基质金属蛋白酶-2和基质金属蛋白酶-9的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2008,16(6):581-583.

[26] Bitto A, Minutoli L, Altavilla D, et al. Simvastatin enhances VEGF production and ameliorates impaired wound healing in experimental diabetes. *Pharmacol Res*. 2008;57(2):159-169.

[27] Huang P, Li S, Han M, et al. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2155-2160.

[28] Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):12S-34S.

[29] Singh V, Devgan L, Bhat S, et al. The pathogenesis of burn wound conversion. *Ann Plast Surg*. 2007;59(1):109-115.

[30] Wang SL, Ma JL, Cai JK, et al. *Zhongguo Xiuguo Chongjian Waoke Zazhi*. 2002;16(3):173-176. 王世岭, 马建丽, 柴家科, 等. 重组人表皮生长因子软膏对烧伤创面修复的促进作用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2002,16(3):173-176.

[31] Lu SL. *Zhonghua Shaoshang Zazhi*. 2008;24(5):359-360. 陆树良. 烧伤创面愈合的理论探索与临床实践[J]. 中华烧伤杂志, 2008,24(5):359-360.

[32] Luo XD. *Zhonghua Shaoshang Zazhi*. 2008;24(5):367-368. 罗向东. 烧伤创面愈合的信号转导机制[J]. 中华烧伤杂志, 2008,24(5): 367-368.

#### 来自本文课题的更多信息——

**作者贡献:** 实验设计为第一作者, 实施为全部作者, 评估为第一作者。

**伦理批准:** 实验过程中对动物处置符合动物伦理学标准。

**本文创新性:** 目前临床上单独应用 rhEGF 或前列地尔治疗糖尿病溃疡在临床和实验研究中已多见, 且具有一定的疗效, 但联合使用 rhEGF 和前列地尔治疗糖尿病溃疡尚无任何相关文献报道。本文旨在通过构建糖尿病溃疡动物模型, 联合使用 rhEGF 和前列地尔, 观察联合使用 rhEGF 和前列地尔对糖尿病溃疡的疗效, 为临床治疗糖尿病溃疡寻求一种全新的思路和研究方向。