

## • 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.07.002

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240404.2215.002\(2024-04-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240404.2215.002(2024-04-07))

## MEBT/MEBO 对糖尿病大鼠创面中 CaN/NFAT 信号通路表达的影响\*

葛星月,杨雅量,李文武,竺仕林,姚明哲,唐乾利<sup>△</sup>

(右江民族医学院研究生学院,广西百色 533000)

**[摘要]** **目的** 探讨皮肤再生医疗技术(MEBT/MEBO)对糖尿病大鼠创面中钙调神经磷酸酶(CaN)/活化 T 细胞核因子(NFAT)信号通路表达的影响。**方法** 分笼饲养无特定病原体(SPF)级 Wistar 雄性大鼠 48 只,根据随机数字表法分为对照组、模型组(糖尿病大鼠创面模型)、美宝组(糖尿病大鼠创面模型+MEBT/MEBO 治疗)、贝复新组(糖尿病大鼠创面模型+贝复新治疗),其中,治疗组于模型制作成功后立即给药。于 3、7、14 d 时各组随机抽取 4 只大鼠取材,拍照记录其创面愈合情况,进行创面愈合率计算、苏木精-伊红(HE)染色、实时荧光定量逆转录 PCR(RT-qPCR)、免疫荧光染色检测,采用单因素方差分析法、LSD 检验法做统计学分析。**结果** 3 d 时,对照组和模型组创面愈合率有明显差异( $P<0.05$ );7、14 d 时,与模型组相比,对照组、美宝组和贝复新组创面愈合率更高( $P<0.05$ )。3、7、14 d 时,对照组、美宝组和贝复新组中 NFAT、CaN 表达水平明显高于模型组,对照组、美宝组中 NFAT mRNA 表达水平明显高于模型组( $P<0.05$ );14 d 时,对照组 NFAT mRNA 表达水平明显高于模型组( $P<0.05$ )。3、7、14 d 时,模型组 IL-2 表达水平较对照组、美宝组、贝复新组更高。**结论** MEBT/MEBO 可能通过上调 CaN/NFAT 信号通路的表达促进糖尿病大鼠创面愈合。

**[关键词]** 活化 T 细胞核因子;皮肤再生医疗技术;创面愈合;糖尿病大鼠;钙调神经磷酸酶;白细胞介素 2

**[中图法分类号]** R34

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2024)07-0965-07

## Effects of MEBT/MEBO on expression of CaN/NFAT signaling pathway in wound surface of diabetic rats\*

GE Xingyue, YANG Yaliang, LI Wenwu, ZHU Shilin, YAO Mingzhe, TANG Qianli<sup>△</sup>

(Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of skin regeneration medical technology [moist exposed burn therapy/moist exposed burn ointment (MEBT/MEBO)] on the expression of calcineurin (CaN)/nuclear factor of activated T cells (NFAT) signaling pathway in the wound surface of diabetic rats. **Methods** A total of 48 SPF Wistar male rats were divided into the control group, model group (diabetic rat wound surface model), MEBO group (diabetic rat wound surface model + MEBT/MEBO treatment) and Beifuxin (rb-bFGF) group (diabetic rat wound model + rb-bFGF treatment) according to the random number table method. After the wound model of diabetic rats was successfully made, the rats were treated with medicine immediately. On 3, 7, 14 d, 4 rats were randomly selected from each group to take pictures and record the wound healing. The wound healing rate was calculated, HE staining was performed, the detected was conducted by quantitative real-time PCR (qPCR) and immunofluorescence. The one-way analysis of variance and LSD test were used for statistical analysis. **Results** On 3 d of treatment, there was a statistically significant difference in the wound surface healing rate between the control group and model group ( $P<0.05$ ). On 7, 14 d of treatment, compared with the model group, the wound surface healing rate of the control group, MEBO group and the rb-bFGF group was higher ( $P<0.05$ ). On 3, 7, 14 d of treatment, the NFAT and CaN expression levels in the control group, MEBO group and rb-bFGF group were significantly higher than those in the model group, and the NFAT mRNA expression level in the control group and MEBO group were significantly higher than that in the model group ( $P<0.05$ ). On 14 d of treatment, the NFAT mRNA expression level in the control group was significantly higher than that in the model group ( $P<0.05$ ). On 3, 7, 14 d, the IL-2 expression level in the model group was higher than that in the control group, MEBO group and rb-bFGF group. **Conclusion** MEBT/MEBO

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81774327);广西医学高层次骨干人才“139”计划培养人选项目[桂卫科教发(2018)22 号];2023 年度广西硕士研究生创新项目(YCSW2023496);2022 年右江民族医学院研究生创新计划项目(YXCXJH2022004)。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: htmngx@163.com。

could promote the healing of wound surface in diabetic rats by up-regulating the expression of CaN/NFAT signaling pathway.

**[Key words]** nuclear factor of activated T cells; skin regeneration medical technology; wound surface healing; diabetic rats; calcineurin; interleukin-2

随着糖尿病患者数量的不断增加,糖尿病溃疡的发病率也逐年上升,现已成为溃疡患者中仅次于手术后未愈合溃疡的主要原因<sup>[1]</sup>。由烧伤湿润暴露疗法(moist exposed burn therapy, MEBT)和湿润烧伤膏(moist exposed burn ointment, MEBO)组成的皮肤再生医疗技术(MEBT/MEBO),被首先应用于烧伤创面,后延伸应用于糖尿病溃疡创面,其在创面形成早期可无损伤性地保护治疗创面、液化排除坏死组织及促进皮肤再生修复,对临床糖尿病创面产生巨大的修复治疗作用<sup>[2-3]</sup>。目前发现 MEBT/MEBO 可能是通过干预磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)/Smad、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等信号通路的表达,影响内皮祖细胞、成纤维细胞、上皮细胞的增殖、迁移,促进血管及肉芽组织的新生,从而参与创面愈合的调控<sup>[3]</sup>。

活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)是钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)信号通路的下游效应因子<sup>[4]</sup>,可结合白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)启动子激活 T 细胞<sup>[5]</sup>。CaN/NFAT 通路在免疫系统、神经系统及心血管系统疾病治疗机制的研究较多<sup>[6-8]</sup>,而在创面愈合中的作用尚未明确。本研究通过构建糖尿病大鼠创面模型,运用苏木精-伊红(HE)染色、免疫荧光染色和实时荧光定量逆转录 PCR(RT-qPCR)技术,探讨 MEBT/MEBO 对 CaN/NFAT 信号通路的影响,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

48 只健康 8 周龄无特定病原体(SPF)级 Wistar 雄性大鼠,重量 220~250 g,购自长沙天勤公司[许可证号 SCXK(湘)2019-0013],分笼喂养于 SPF 级实验室,每笼 4 只,给予充足的高压灭菌食物和饮用水,每天 12 h 光照时间,适应性喂养 1 周后用于后续实验。

动物实验经右江民族医学院伦理委员会批准(2022052701),饲养条件符合 SPF 实验标准,实验过程及各项操作均符合动物实验伦理审查要求。

#### 1.1.2 主要仪器与试剂

湿润烧伤膏(美宝):汕头市美宝制药有限公司生产,批号 2101603A;重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶(贝复新):珠海亿胜生物制药有限公司生产,批号 042302A06;Cy3 标记驴抗兔二抗、RNA 提取液、SYBR Green、枸橼酸缓冲修复液:武汉赛维尔生物科技有限公司生产,货号 GB21403、G3013、G3326、G1201;链脲

佐菌素(Streptozotocin, STZ)、抗荧光淬灭封片剂(含 DAPI):北京索莱宝公司生产,货号 S8050、S2110;NFAT、CaN、IL-2 一抗:北京博奥森公司生产,货号 bs-4246R、bs-11246R、bs-1191R;逆转录试剂盒:美国 Thermo Fisher Scientific 公司生产,货号 M16315。

MDF-U72V 型超低温冰箱:日本 Sanyo 公司生产;低温高速离心机、移液器:德国 Eppendorf 公司生产;荧光正置显微镜:日本 Nikon 公司生产;超微量紫外分光光度计:瑞士 Mettler Toledo 公司生产;实时荧光定量 PCR 仪:美国 Roche 公司生产;离心机:湖南湘仪实验室仪器开发有限公司生产。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 分组与造模

使用随机数字表法,将 48 只大鼠分为对照组、模型组、美宝组、贝复新组 4 组,每组 12 只。各组大鼠均禁食 12 h,模型组、美宝组、贝复新组大鼠进行糖尿病大鼠造模,腹腔注射柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液稀释的 STZ(稀释浓度 1:100)<sup>[9]</sup>,称量体重后按 50 mg/kg 注射;注射 3 d 后,取大鼠尾静脉血检测其空腹血糖,血糖大于 11.1 mmol/L 认为造模成功<sup>[10]</sup>;如不成功,再禁食 12 h 后,腹腔再次注射 1% 的 STZ 溶液 10 mg/kg。对照组大鼠为控制变量等剂量注射缓冲液。

糖尿病造模成功后,使用剃毛刀及脱毛膏对大鼠进行备皮,后用 3% 异氟烷吸入麻醉,依据全层皮肤缺损法<sup>[11]</sup>和沈氏改良塑料环肉芽肿定量法<sup>[12]</sup>对大鼠进行创面造模,以无菌操作沿大鼠脊椎方向在脊背两侧制成两个对称且直径为 20 mm 的全层皮肤缺损创面。

#### 1.2.2 给药

各组创面制备完成后,先用呋喃西林液(稀释浓度 1:5 000)清洁创面<sup>[13]</sup>,对照组和模型组创面外敷两层生理盐水纱布,美宝组创面外敷两层美宝纱布(0.2 g/cm<sup>2</sup>),贝复新组创面外敷两层贝复新纱布(60 U/cm<sup>2</sup>),随后所有组别大鼠均加盖两层消毒干纱布,以胶布固定,每日上午和晚上进行换垫料、换药操作<sup>[14-15]</sup>。

#### 1.2.3 取材

各组按上述方法制备完成后,分别于 3、7、14 d 共 3 个时间点随机取 4 只大鼠拍照记录其创面愈合情况,断颈处死,从深筋膜下层切取距离创缘 0.5 cm 的整个创面及周围组织<sup>[12]</sup>,一半用称量纸包裹以防止组织收缩,置于包埋盒,并放入 10% 甲醛中性缓冲液中,24 h 后再放入 70% 乙醇中,存储于 4℃ 冰箱,固定好的组织经脱水、包埋后形成蜡块再保存于 4℃ 冰箱,用于 HE 染色组织学观察和免疫荧光染色。另外一半置于冻存管中,放入液氮罐中备用,再移入 -80℃

冰箱内保存。

1.3 检测方法

1.3.1 创面愈合率

使用 Image J 测定大鼠的创面面积,分别计算 3、7、14 d 时各组的创面愈合率以评估大鼠创面愈合情况。创面愈合率=(造模时创面面积-该时间点创面面积)/造模时创面面积<sup>[16]</sup>。

1.3.2 HE 染色

实验时从 4℃ 冰箱取出组织蜡块,用石蜡切片机切片、烤片,37℃ 烘干过夜、65℃ 烤片 1.5 h,在通风橱中用二甲苯脱蜡 20 min,依次过 100%、90%、80%、70% 无水乙醇各 5 min 后用超纯水过滤,以苏木精、伊红染料染色,再经无水乙醇 5 min 脱水共 2 次、二甲苯 3 min 浸润共 2 次,于通风橱风干 0.5 h 后封片,荧光正置显微镜下以明场观察创面肉芽组织形态。

1.3.3 免疫荧光染色

从 4℃ 冰箱取石蜡切片重复上述步骤烤片、脱蜡、依次过 100%、90%、80%、70%、50% 无水乙醇各 5 min 后用超纯水过滤,用枸橼酸盐溶液在高压锅内水浴加热修复抗原,冷却后甩干玻片。用免疫组织化学笔沿组织边缘描圈,圈内点上以 1% 牛血清白蛋白(BSA)稀释的驴血清(稀释浓度 1:10),在 37℃ 烘箱内封闭 0.5 h,甩干玻片,再加入 1% BSA 稀释的一抗(稀释浓度 1:500),4℃ 冰箱内过夜孵育一抗。第 2 天室温复温后用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 3 次,每次 10 min,此后所有操作均避光进行。室温孵育 Cy3 标记驴抗兔二抗 1 h,再用 PBS 洗涤 3 次,每次 10 min。

洗涤完成后甩干玻片,用擦镜纸擦干圈外多余水滴,加入含 DAPI 的抗荧光淬灭剂封片,盖上盖玻片后用指甲油在玻片两端封层以固定盖玻片。玻片避光保存于 4℃ 冰箱内,待 DAPI 孵育完成后用正置荧光显微镜观察各组大鼠 CaN、NFAT、IL-2 的表达情况。

1.3.4 RT-qPCR

从-80℃ 冰箱内取出冻存的创面组织,以 Trizol 法<sup>[17]</sup>提取组织 RNA,再用超微量紫外分光光度计测量其浓度和纯度后,按说明书步骤添加逆转录盒内试剂并设置相应程序行逆转录,再以无酶水将所得样品进行稀释,按照 SYBR Green 说明书在 100 μL 八联管中依次加样后,于实时荧光定量 PCR 仪中设定相应反应程序进行实验,测得相应 Ct 值,再用 2<sup>-ΔΔCt</sup>法<sup>[18]</sup>对得到的数据进行处理、分析,以此检测 NFAT 的 mRNA 基因转录水平。NFAT 引物由南宁捷尼斯生物公司生产合成,其具体序列为正向:5'-CAG GTG TTT GTG GGC AAT GAC-3'、R: 5'-GCA CGG AGT TGT GTT TCG C-3'。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 26.0 对实验所得数据进行处理,首先检验数据的正态性,正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组比较使用单因素方差分析法,两两比较使用 LSD 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠创面愈合率对比

3、7、14 d 3 个时间点,与模型组相比,对照组、美宝组和贝复新组大鼠创面愈合情况更好,见图 1。

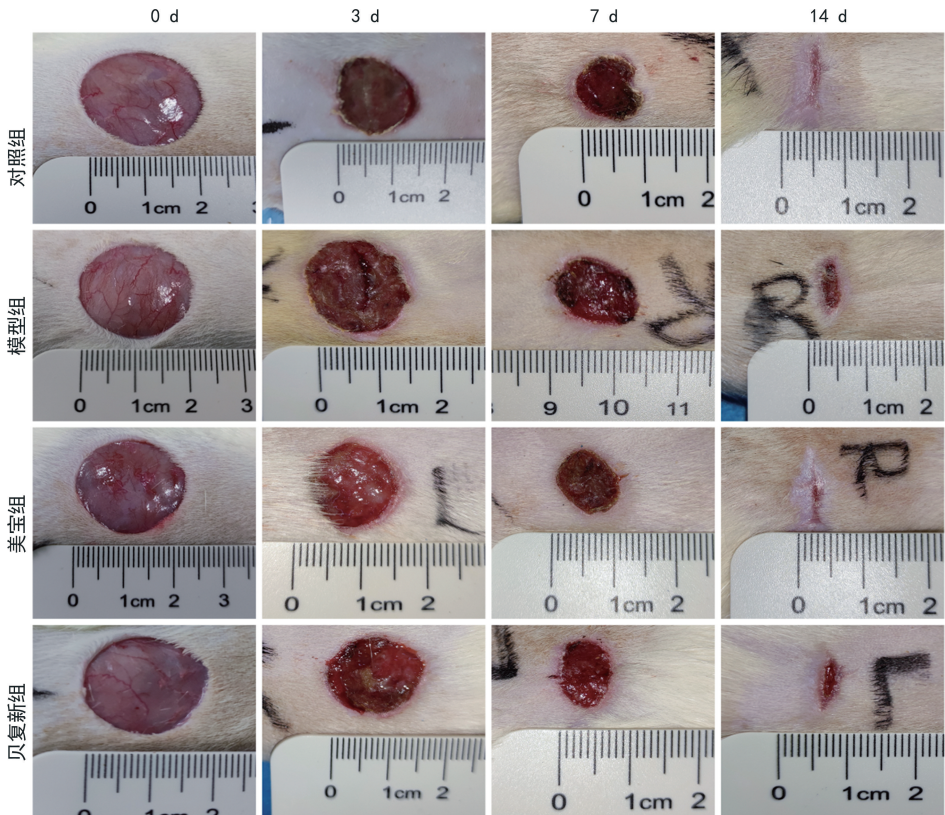


图 1 各组大鼠不同时间点创面愈合情况

3 d 时,对照组大鼠创面愈合率( $0.51 \pm 0.02$ )优于模型组( $0.48 \pm 0.02$ ),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余各组组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );7、14 d 时,与模型组相比,对照组、美宝组和贝复新组大鼠的创面愈合率更高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 HE 染色结果

3、7 d 时,对照组、美宝组和贝复新组大鼠创面组

织有少量出血、部分坏死细胞、散在炎性细胞浸润,而模型组有大量出血、整个视野炎性细胞浸润甚至有坏死带的出现;14 d 时,对照组、美宝组、贝复新组大鼠创面组织有大量新生毛细血管生成,也观察到皮脂腺等皮肤附件的形成,而模型组仍有大量炎性细胞及细胞坏死带。且在 3、7、14 d 时,可观察到对照组、美宝组和贝复新组大鼠创面组织中炎性细胞浸润和坏死细胞呈逐渐减少趋势,模型组则无明显减少,见图 2。

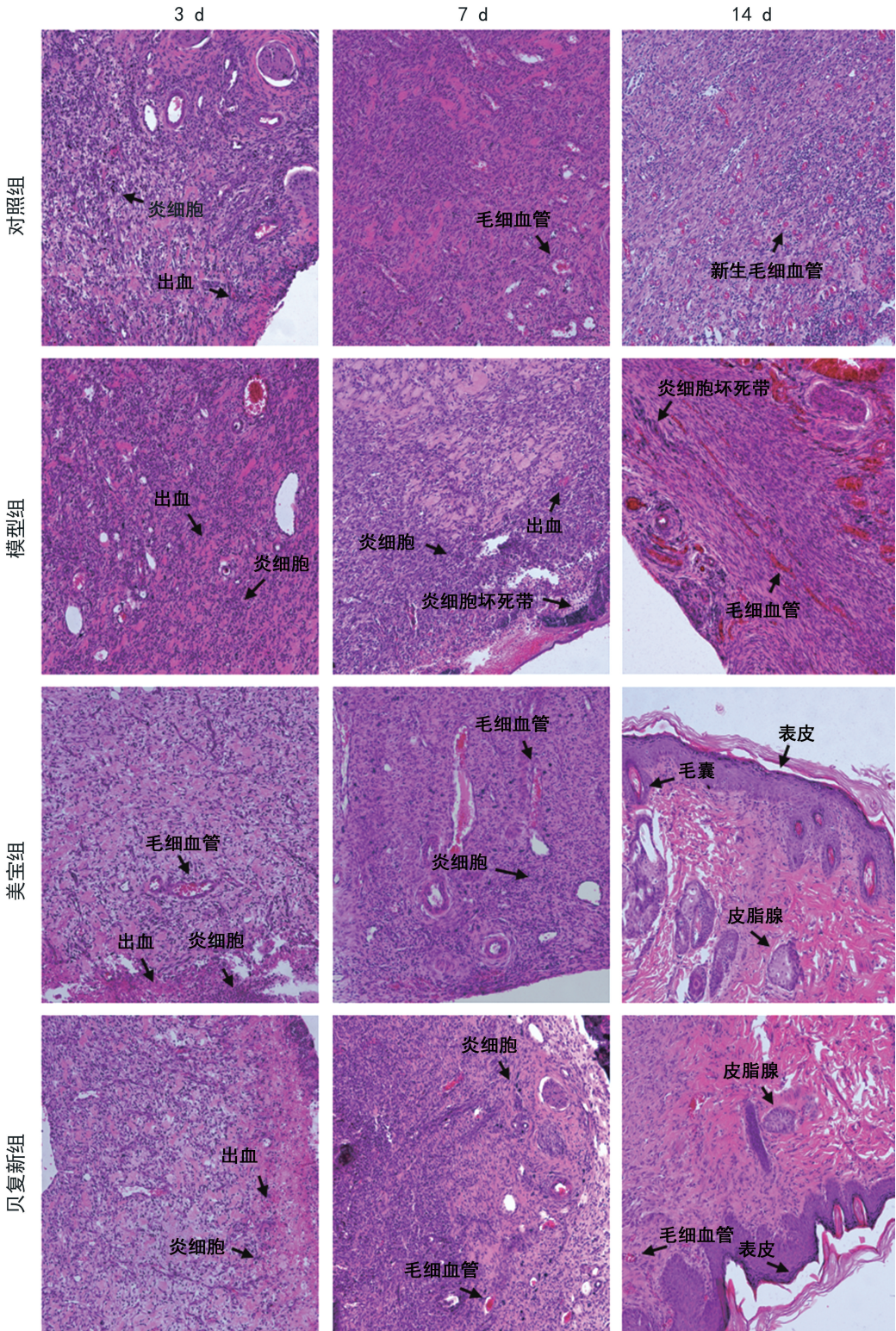


图 2 各组大鼠创面组织病理学结果(HE 染色,200×)

2.3 NFAT、CaN、IL-2 表达情况

3、7、14 d 时,对照组、美宝组和贝复新组创面组织中 NFAT、CaN 表达水平明显高于模型组;3、7、14 d 时,模型组 IL-2 表达水平高于对照组、美宝组、贝复新组( $P<0.05$ ),见图 3。

2.4 各组大鼠创面组织中 NFAT mRNA 表达水平

3 d 时,对照组、美宝组和贝复新组创面组织中 NFAT mRNA 表达水平高于模型组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );7 d 时,对照组、美宝组创面组织中 NFAT mRNA 表达水平高于模型组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),但贝复新组和模型组组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );14 d 时,对照组创面组织

中 NFAT mRNA 表达水平仍高于模型组,但美宝组和贝复新组表达水平低于模型组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 4。

表 1 各组大鼠创面愈合率( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别   | n | 3 d                    | 7 d                    | 14 d                    |
|------|---|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 对照组  | 4 | 0.51±0.02              | 0.77±0.01              | 0.97±0.01               |
| 模型组  | 4 | 0.48±0.02 <sup>a</sup> | 0.66±0.05 <sup>a</sup> | 0.87±0.01 <sup>a</sup>  |
| 美宝组  | 4 | 0.50±0.01              | 0.76±0.01 <sup>b</sup> | 0.91±0.02 <sup>ab</sup> |
| 贝复新组 | 4 | 0.49±0.01              | 0.77±0.01 <sup>b</sup> | 0.96±0.01 <sup>b</sup>  |

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与相同时间点对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与相同时间点模型组比较。

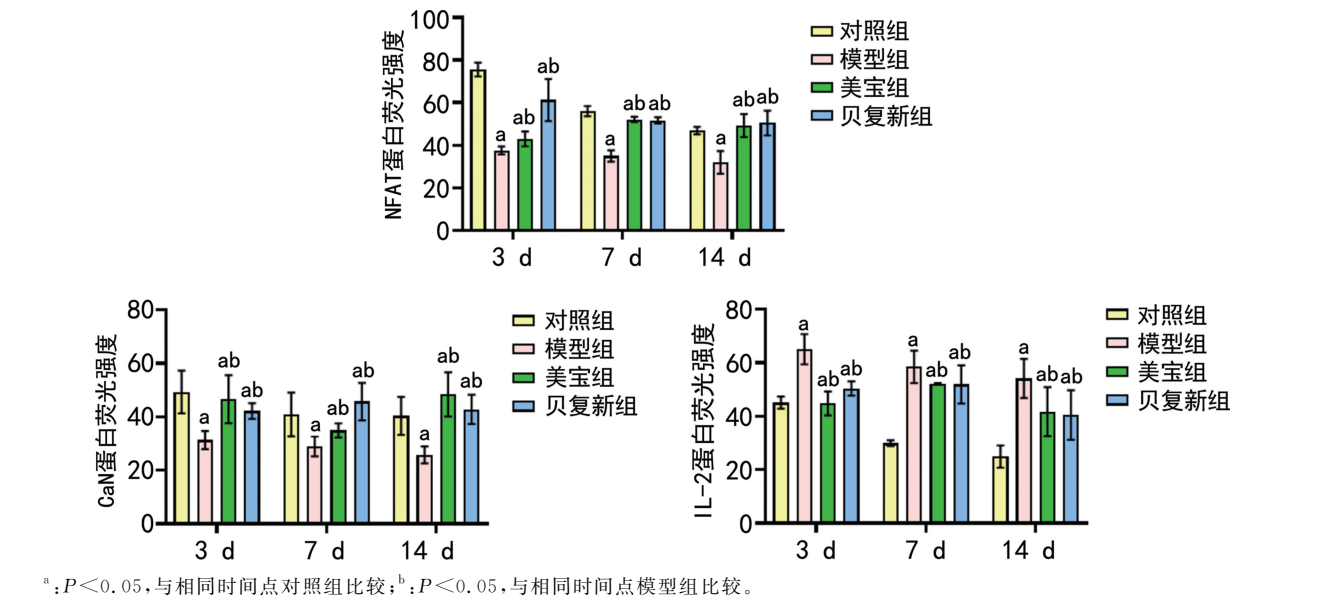


图 3 各组大鼠创面组织中 NFAT、CaN、IL-2 蛋白免疫荧光强度统计图

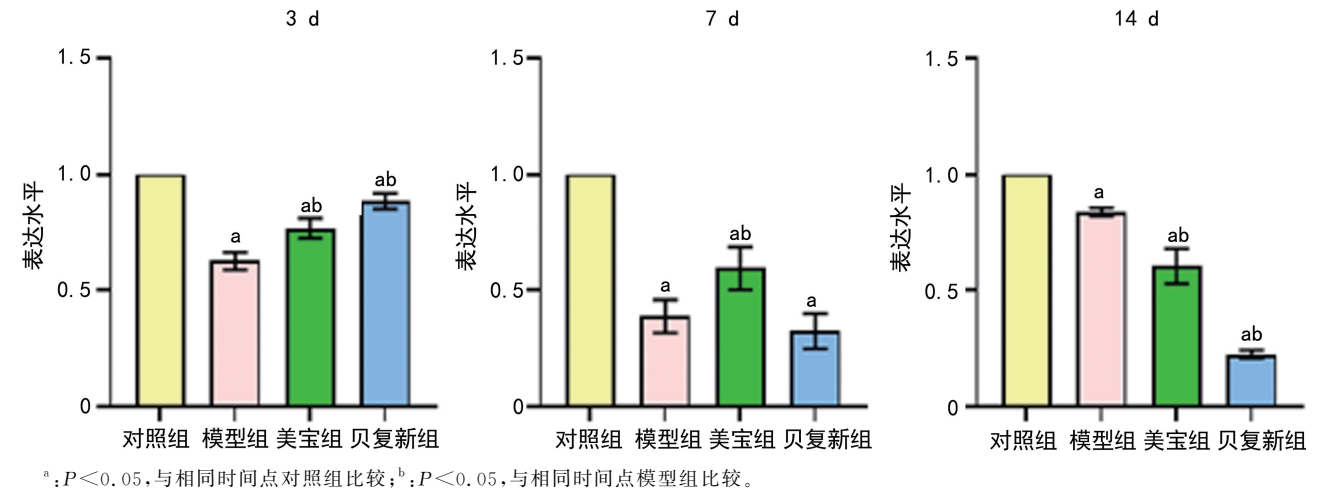


图 4 创面组织中 NFAT mRNA 表达水平统计图

3 讨 论

MEBT/MEBO 应用于治疗糖尿病慢性难愈合创面,成本低廉、预后较好,受到广泛关注,但其具体作

用机制仍不明确。创面的愈合往往与新生血管关系密切,已有研究表明,MEBT/MEBO 可能通过增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,

VEGF)表达来促进创面成纤维细胞的分裂增殖及新生毛细血管的增殖,促进肉芽组织形成加速创面愈合<sup>[19]</sup>。而有实验证明 VEGF 诱导血管生成需要激活 NFAT,这种转录因子作为刺激信号和抑制信号在血管生成调节中的收敛点起着关键作用<sup>[20]</sup>,NFAT 信号通路的核因子在 VEGF 启动后参与血管生成,许多血管生成基因与 NFAT 通路相关<sup>[21]</sup>。同时也有研究表明,钙依赖的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 CaN 可使 NFAT 去磷酸化,从而使核转位和靶基因转录<sup>[22]</sup>,且 CaN/NFAT 信号通路在促进 IL-2 等细胞因子的表达中起着至关重要的作用<sup>[23]</sup>。这提示 MEBT/MEBO 影响 VEGF 表达加快创面愈合的机制可能与 CaN/NFAT 通路相关。故本研究探讨 MEBT/MEBO 在治疗糖尿病创面时的部分作用机制,观察了 MEBT/MEBO 对大鼠糖尿病创面组织 CaN、NFAT、IL-2 表达水平的影响。

前期有实验研究<sup>[24]</sup>表明,NFAT 在大鼠全层创缘组织中第 1 天时高表达,第 3 天表达水平有所下降,第 5~7 天低表达,在第 7 天之后几乎不表达。血管的新生为愈合中的组织提供了氧、生长因子和免疫支持,而血管在大量生成及成熟之后则会发生受控性消退,因此在治疗第 14 天创面组织 CaN/NFAT 表达降低,可能与创面基本完成愈合有关。根据免疫荧光结果,在治疗第 14 天时,美宝组及贝复新组的 NFAT、CaN、IL-2 表达水平都明显下降,与文献报道<sup>[24]</sup>相似,这提示 CaN/NFAT 信号通路可能仅在治疗前期发挥作用。

本研究结果显示,在治疗 3、7 d 时,与对照组相比,模型组糖尿病创面组织中 NFAT、CaN 表达水平降低,同时从表型观察结果比较,模型组创面愈合明显慢于对照组,且病理染色切片显示新生血管较少,愈合中后期仍存在大量炎性细胞及坏死细胞。而模型组与对照组的治疗方法完全一致,区别仅在于模型组大鼠为糖尿病模型,这提示 CaN/NFAT 通路在糖尿病大鼠创面中的表达可能受到抑制。根据免疫荧光和 RT-qPCR 结果,3、7 d 时与模型组比较,MEBT/MEBO 治疗的美宝组创面组织中 NFAT、CaN 表达水平都较高,而 IL-2 表达水平较低,且 NFAT mRNA 表达水平也明显高于模型组,提示 MEBT/MEBO 激活并上调了糖尿病创面中受抑制的 CaN/NFAT 通路。

综上所述,MEBT/MEBO 治疗前期可能通过上调 CaN/NFAT 信号通路的表达,促进新生血管形成,加速糖尿病大鼠慢性难愈合创面愈合。但本研究仅

从治疗结果观察 CaN、NFAT、IL-2 表达水平而得出结论,未探究生物体内普遍存在的负反馈调节对以上因子表达可能造成的影响,有待增加相应免疫抑制组进一步展开研究。

参考文献

[1] 陈彩虹,姚泽欣,陈葵,等. 801 例住院慢性创面患者的临床特点流行病学调查[J]. 中华烧伤杂志,2020,36(5):388-394.

[2] 张云飞,侯静文,马晓君. MEBT/MEBO 与 PRP 治疗糖尿病慢性溃疡的疗效对比分析[J]. 中国烧伤创疡杂志,2023,35(4):258-261.

[3] 魏德华,陈世玖,王成. MEBT/MEBO 治疗糖尿病性溃疡作用机制及其相关信号通路研究进展[J]. 中国烧伤创疡杂志,2021,33(3):153-157.

[4] REN R, GUO J, CHEN Y, et al. The role of Ca<sup>2+</sup>/calcineurin/NFAT signalling pathway in osteoblastogenesis[J]. Cell Prolif, 2021, 54(11):e13122.

[5] 孙明珠,赵龙昊,徐扬. 蛋白激酶 C-θ 在免疫中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(15): 1907-1912.

[6] 王立娟,苏艳宾,叶珊珊,等. T11TS 通过调节 T 淋巴细胞中 CaN-NFAT 增强新生隐球菌感染大鼠免疫功能实验研究[J/OL]. 中国免疫学杂志 (2023-08-21) [2023-12-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.r.20230817.1555.012.html>.

[7] SUN Y, TAO Y, GENG Z, et al. The activation of CaN/NFAT signaling pathway in macrophages aggravated Lactobacillus casei cell wall extract-induced Kawasaki disease vasculitis[J]. Cytokine, 2023, 169:156304.

[8] JIE J, LI W, WANG G, et al. FK506 ameliorates osteoporosis caused by osteoblast apoptosis via suppressing the activated CaN/NFAT pathway during oxidative stress[J]. Inflamm Res, 2021, 70(7):789-797.

[9] PRABHU S, VINODHINI S, ELANCHEZH-IYAN C, et al. Evaluation of antidiabetic activity of biologically synthesized silver nanoparticles using Pouteria sapota in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Diabetes, 2018, 10(1):28-42.

[10] 牛尚梅,王丽萍,杨英焘,等. 基于 p-Akt/p-GSK3β/

GSK3 $\beta$  通路灵芝多糖对糖尿病大鼠心肌重构及保护作用研究[J]. 安徽医药, 2023, 27(12): 2361-2366.

[11] 朱萌, 陈禹州, 区锦钊, 等. 水溶性壳聚糖水凝胶对糖尿病小鼠感染全层皮肤缺损创面的作用及其机制[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(10): 923-931.

[12] 陈端凯, 冯时, 唐乾利, 等. 湿润暴露疗法/湿润烧伤膏对慢性创面组织中 MMP-2 和 MMP-9 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(2): 288-294.

[13] 张臻, 阙华发. 糖尿病大鼠与正常大鼠在创面愈合不同阶段炎症因子动态变化的差异性研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(5): 693-698.

[14] 黄金梅, 唐婷, 韦柳叶, 等. MEBT/MEBO 对糖尿病大鼠难愈合创面中 ZEB1/LAMA3/ITGA3 信号通路表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(10): 1322-1329.

[15] 岑丽君, 贺佐分, 田馨如, 等. MEBT/MEBO 对慢性难愈合创面组织内 Nrf2/HO-1/NQO1 信号通路的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2023, 35(3): 169-177.

[16] 王爱, 马文国, 王成德, 等. 自体富血小板血浆凝胶联合负压封闭引流技术治疗难愈性创面的临床效果[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(1): 42-48.

[17] 岳轶云, 丁小函, 李艳, 等. Toll 样受体 4 在慢性牙周炎诱发大鼠肝脏炎症中的作用[J]. 口腔医学研究, 2020, 36(2): 139-142.

[18] 陈云英, 王冰洁, 潘星羽, 等. 细粒棘球绦虫体外不同发育时期 Eg M9 基因差异表达研究[J]. 中国人兽共患病学报, 2022, 38(9): 784-789.

[19] 曾鸿孟. MEBT/MEBO 对大鼠难愈合创面中 PTEN/AKT/VEGF 信号系统表达的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.

[20] WANG J, ZHAO Q, FU L, et al. CD301b<sup>+</sup> macrophages mediate angiogenesis of calcium phosphate bioceramics by CaN/NFATc 1/VEGF axis[J]. Bioact Mater, 2022, 15: 446-455.

[21] 李倩, 刘纯华, 王晨怡, 等. 炎症因子调控 1 型糖尿病血管内皮细胞功能的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2021, 41(10): 1497-1501.

[22] 郝铁琳, 王玉忠. 机械敏感性离子通道与神经调控[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8678-8685.

[23] LUO D, LUO H, YAN X, et al. Mycoplasma genitalium protein of adhesion suppresses T cell activation via CypA-CaN-NFAT pathway[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(3): e450322.

[24] 沈潇潇. 光调靶向激活 Ca<sup>2+</sup>/NFAT 对 ESCs 增殖分化及在创面愈合中作用及机制的研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2021.

(收稿日期: 2023-08-18 修回日期: 2023-12-28)

(编辑: 成 卓)

(上接第 964 页)

munogenomic analyses reveal genotype-immunophenotype relationships and predictors of response to checkpoint blockade[J]. Cell Rep, 2017, 18(1): 248-262.

[25] KURESHI N, ABIDI S S, BLOUIN C. A Predictive model for personalized therapeutic interventions in non-small cell lung cancer[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2016, 20(1): 424-431.

[26] CHEN-YOSHIKAWA T F, FUKUI T, NAKAMURA S, et al. Current trends in thoracic surgery[J]. Nagoya J Med Sci, 2020, 82(2): 161-174.

[27] NG F Y C, THIRUNAVUKARASU A J, CHENG H, et al. Artificial intelligence education: an evidence-based medicine approach for consumers, translators, and developers [J]. Cell Rep Med, 2023, 4(10): 101230.

(收稿日期: 2023-10-18 修回日期: 2024-01-22)

(编辑: 姚 雪)