

本文引用:姜雄,李木清,毛滔,刘梨,程学荣,杨振武,杜攀攀.象皮生肌膏对慢性创面愈合及 PTEN、p-AKT、VEGF 蛋白表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2021,41(1):67-71.

象皮生肌膏对慢性创面愈合及 PTEN、p-AKT、VEGF 蛋白表达的影响

姜雄¹,李木清^{2*},毛滔²,刘梨³,程学荣²,杨振武²,杜攀攀¹

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.湖南中医药大学第二附属医院,湖南长沙 410005;

3.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007)

〔摘要〕目的 通过研究象皮生肌膏对大鼠慢性难愈性创面模型 PTEN、p-AKT、VEGF 蛋白表达的影响,探讨象皮生肌膏促进创面愈合的作用机制。方法 从 72 只 SD 雄性大鼠中随机选取 18 只为空白组,其余 54 只大鼠使用全层皮肤缺损法制备慢性难愈性创面模型,并随机分为实验组、对照组、模型组,每组 18 只。造模完成后实验组予象皮生肌膏外敷,对照组予重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶外敷,模型组和空白组予生理盐水外涂,于造模后的第 3、7、14 天观察创面愈合情况,计算创面愈合率,HE 染色观察皮肤组织形态,ELISA 检测各组皮肤组织 PTEN、p-AKT、VEGF 蛋白表达情况。结果 第 3、7、14 天实验组、对照组创面愈合率均高于模型组($P<0.05$),且第 7 天实验组优于对照组($P<0.05$)。HE 染色结果显示,空白组第 3、7、14 天皮肤组织完整,前后无明显形态学变化;模型组第 3、7 天创面组织大量炎性细胞浸润、表皮大量坏死脱落,第 14 天见少量毛细血管形成;实验组及对照组第 3 天炎性细胞浸润、表皮灶性坏死脱落,第 7、14 天炎性细胞浸润逐渐减少、较多成纤维细胞和毛细血管增生、肉芽组织基本形成。第 3、7、14 天空白组 PTEN、p-AKT、VEGF 蛋白表达水平均无明显差异($P>0.05$)。第 3、7、14 天模型组 PTEN 蛋白表达水平均低于空白组($P<0.05$),实验组及对照组均低于模型组($P<0.05$),且第 7 天达到最低水平($P<0.05$)。第 3、7、14 天模型组 p-AKT 蛋白表达水平均高于空白组($P<0.05$),实验组及对照组均高于模型组($P<0.05$),且第 7 天达到最高水平($P<0.05$)。第 3、7、14 天模型组 VEGF 蛋白表达水平均低于空白组($P<0.05$),实验组及对照组均高于模型组($P<0.05$),且第 7 天达到最高水平($P<0.05$)。结论 象皮生肌膏能降低大鼠创面中 PTEN 蛋白表达水平、提高 p-AKT、VEGF 蛋白表达水平,加快慢性创面愈合速度,调控 PTEN/AKT/VEGF 信号通路可能是象皮生肌膏促进慢性创面愈合的机制之一。

〔关键词〕 象皮生肌膏;慢性难愈性创面;PTEN;p-AKT;VEGF

〔中图分类号〕R275.9

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.01.012

Effect of Xiangpi Shengji Ointment on Chronic Wound Healing and Expression of PTEN, p-AKT and VEGF

JIANG Xiong¹, LI Muqing^{2*}, MAO Tao², LI Li³, CHENG Xuerong², YANG Zhenwu², DU Panpan¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China; 3. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 Objective To study the effect of Xiangpi Shengji Ointment on PTEN, p-AKT and VEGF protein expression in rat chronic wound model, and to explore the mechanism of Xiangpi Shengji Ointment in promoting wound healing.

Methods 18 SD male rats were randomly selected as the blank group, and the remaining 54 rats were made into chronic

〔收稿日期〕2020-10-01

〔基金项目〕湖南省科技厅临床医疗技术创新引导项目(2018SK51101)。

〔作者简介〕姜雄,男,在读硕士研究生,研究方向:中医骨伤科学。

〔通讯作者〕*李木清,男,教授,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:2801176193@qq.com。

refractory wound model by full-thickness skin defect method, and were randomly divided into the experimental group, the control group and the model group, with 18 rats in each group. After modeling, the experimental group was externally applied with Xiangpi Shengji Ointment, the control group was externally applied with recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel, and the model group and the blank group were externally coated with normal saline. The wound healing was observed on the 3rd, 7th and 14th day after modeling, the wound healing rate was calculated, the tissue morphology was observed by HE staining, and the expressions of PTEN, p-AKT and VEGF protein in skin tissue in each group were detected by ELISA. **Results** On the 3rd, 7th and 14th day, the wound healing rate of the experimental group and the control group was higher than the model group ($P<0.05$), the experimental group was better than the control group on the 7th day ($P<0.05$). The results of HE staining showed that on the 3rd, 7th and 14th day, the skin tissue in the blank group was intact, and there was no obvious morphological change before and after. In the model group, a large number of inflammatory cells infiltrated into the wound tissue on the 3rd and 7th day, a large number of epidermal necrosis and exfoliation, and a few capillaries formed on the 14th day; in the experimental group and the control group, inflammatory cells infiltrated, epidermal focal necrosis and exfoliation on the 3rd day, and inflammatory cells infiltration gradually decreased, with more fibroblasts and capillaries proliferating, and granulation tissue basically formed on the 7th and 14th day. The expression levels of PTEN, p-AKT and VEGF protein showed that there were no significant difference in the blank group on the 3rd, 7th and 14th day ($P>0.05$). On the 3rd, 7th and 14th day, the level of PTEN protein in the model group was lower than the blank group ($P<0.05$), the experimental group and the control group were lower than the model group ($P<0.05$), and reached the lowest level on the 7th day ($P<0.05$). On the 3rd, 7th and 14th day, the level of p-AKT protein in the model group was higher than the blank group ($P<0.05$), the experimental group and the control group were higher than the model group ($P<0.05$), and reached the highest level on the 7th day ($P<0.05$). On the 3rd, 7th and 14th day, the expression of VEGF protein in the model group was lower than the blank group ($P<0.05$), the experimental group and the control group was higher than the model group ($P<0.05$), and reached the highest level on the 7th day ($P<0.05$). **Conclusion** Xiangpi Shengji Ointment can reduce the expression level of PTEN protein, increase the expression levels of p-AKT and VEGF protein, and accelerate the speed of chronic wound healing. Regulating PTEN/AKT/VEGF signal pathway may be one of the mechanisms of Xiangpi Shengji Ointment in promoting chronic wound healing.

[**Keywords**] Xiangpi Shengji Ointment; chronic refractory wound; PTEN; p-AKT; VEGF

正常伤口愈合是止血、炎症、增殖、重塑几个连续且重叠的过程^[1],良好的循环在创面愈合过程中能保障新生组织充足养分,故血管新生是创面修复的重要条件^[2]。近年来,PTEN/AKT/VEGF信号通路被证实参与创面的修复过程^[3],该通路的正向调节效能促进新生血管的生成,通过改善局部循环促进创面愈合。象皮生肌膏治疗慢性难愈性创面历史悠久,临床疗效可靠^[4],但象皮生肌膏促进慢性创面愈合的机制仍有待进一步研究。本实验通过建立慢性难愈性创面大鼠模型,研究象皮生肌膏作用下创面PTEN、p-AKT、VEGF蛋白表达情况,进一步探讨其促进慢性难愈性创面的作用机制,为临床应用象皮生肌膏治疗慢性难愈性创面提供可靠实验依据。

1 材料与方 法

1.1 动物

SPF级SD大鼠72只,雄性,12周龄,220~250g,由湖南中医药大学动物实验中心[(动物使用许可证

号:SYXK(湘)2019-0009)]代购于湖南长沙斯莱克景达实验动物有限公司[(动物生产许可证号:SCXK(湘)2019-0004)],所有实验操作均遵循伦理标准,动物饲养于湖南中医药大学动物实验中心,各组分笼饲养,自由饮水摄食,日温差 $\leq 3\text{ }^{\circ}\text{C}$,相对湿度40%~70%。

1.2 药物

象皮生肌膏(20200121,湖南中医药大学第一附属医院制剂室制备,湘药制字Z20070276)。重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶(04481212,珠海亿盛生物制药有限公司)。醋酸氢化可的松(S47632,上海源叶生物科技有限公司)。

1.3 主要试剂与仪器

酶标仪(RT-6100,深圳雷杜生命科学股份有限公司);988洗板机(Tianshi,北京拓普分析仪器有限公司);PTEN(FY40152-A)、p-AKT(FY40155-A)、VEGF(FY3055-A)、酶联免疫法检测试剂盒(200717R39、200717R53、200718R55),均由江苏菲

亚生物有限公司提供。

1.4 动物分组及模型制备

所有大鼠适应性喂养1周后随机选取18只为空白组,空白组仅背部备皮处理。其余54只大鼠统一采用全层皮肤缺损法制备慢性难愈性创面^[5],先按照3 mL/kg标准腹腔注射10%水合氯醛将大鼠麻醉,确认麻醉充分后背部备皮,备皮面积约4 cm×4 cm,备皮完成后使用直径为2 cm大小圆形印章在备皮区域进行标记,在严格无菌操作下延标记将大鼠全层表皮去除,深达筋膜层,按照80 mg/kg标准连续3 d每天注射1次醋酸氢化可的松,建成慢性创面模型,造模完成后将54只大鼠随机分为实验组、对照组、模型组,每组18只。

1.5 动物用药

实验组和对照组用5%碘伏进行创面消毒,生理盐水棉球擦净后分别在创面涂抹约1 mm厚的象皮生肌膏或重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶,使用无菌敷贴覆盖创面;模型组创面消毒后外涂生理盐水,使用无菌敷贴覆盖创面;空白组仅在备皮处以生理盐水外涂。造模结束后,各组每天早晚各换药一次至实验结束。

1.6 标本取材与检测

各组分别于第3、7、14天随机选取6只大鼠,实验组、对照组及模型组在创面去痂后从创面边缘分离创面组织,取创面中肉芽组织,空白组取备皮处相同部位的正常皮肤组织。部分创面组织经液氮冷却后放入-80℃冰箱冻存,部分创面组织固定于多聚甲醛中。

1.7 创面愈合情况

于第3、7、14天观察并记录各组创面愈合情况,用透明膜描记创面大小,将描记的透明膜放置小方格纸上计算创面面积,并计算每个时间点的创面愈合率^[6]。

创面愈合率=(治疗前面积-治疗后面积)/治疗前面积×100%

创面组织标本病理切片后进行HE染色,在显微镜下观察各组大鼠创面组织的形态学变化。

1.8 ELISA检测皮肤组织PTEN、p-AKT、VEGF蛋白表达水平

实验结束后取组织进行匀浆后收集上清液,应用双抗体夹心法测定标本中蛋白表达水平,具体步骤参考ELISA试剂盒说明。

1.9 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析,计量

资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,满足方差齐性检验者,采用单因素方差分析,再进行LSD组间两两比较,方差不齐时采用非参数秩和检验,再用Mann-Whitney U进行组间两两比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组愈合率比较

第3、7、14天实验组、对照组创面愈合率均高于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$),第7天实验组愈合率优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),第3、14天实验组和对照组创面愈合率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),各组组内第3、7、14天创面愈合率整体均呈上升趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图1、表1。

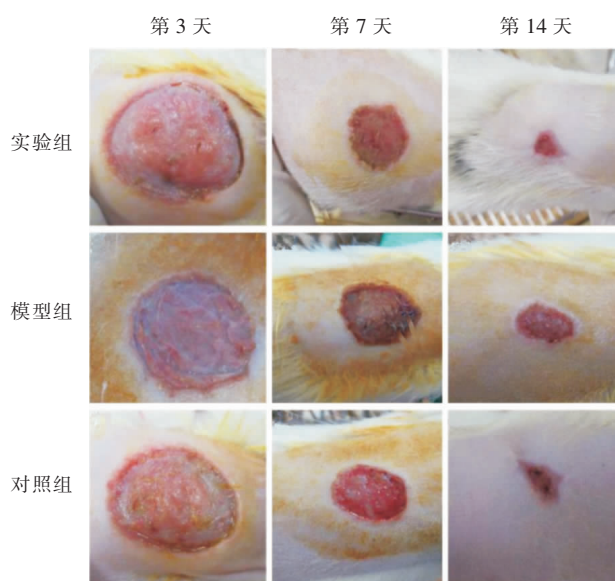


图1 各组创面组织愈合情况

表1 创面愈合率($\bar{x}\pm s$,%, $n=6$)

组别	第3天	第7天	第14天	F值	P值
模型组	1.28±0.01	14.92±0.03*	59.03±0.02*#	1 197.37	0.00
实验组	6.15±0.01■	35.40±0.02◆**	82.23±0.01■*#	5 237.96	0.00
对照组	6.83±0.01■	29.10±0.04■*	81.48±0.03■*#	1 253.89	0.00
F值	86.26	73.01	289.80		
P值	0.00	0.00	0.00		

注:与对照组比较,◆ $P<0.05$;与模型组比较,■ $P<0.05$;与第3天比较,* $P<0.05$;与第7天比较,# $P<0.05$

2.2 各组病理学变化情况比较

镜下观察可见,第3、7、14天空白组皮肤组织完整,前后无明显形态学变化。第3天,模型组见创面组织大量炎性细胞浸润,表皮大量坏死脱落,实验组及对照组炎性细胞浸润,表皮灶性坏死脱落。第7天模型组仍有大量炎性细胞浸润,表皮坏死脱落,实验组及对照组炎细胞浸润减少,较多成纤维细胞和毛

细血管增生。第14天仍有表皮坏死伴炎细胞浸润,少量毛细血管形成,实验组及对照组炎性细胞明显减少,肉芽组织基本形成。见图2。

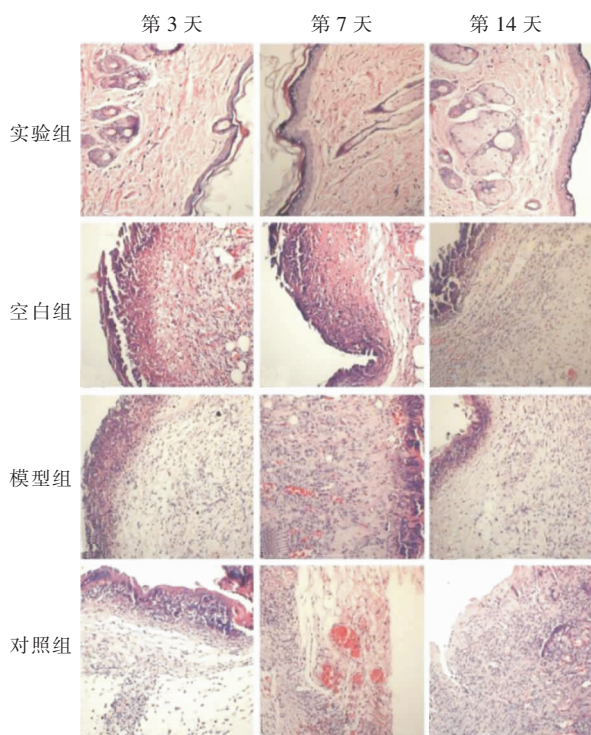


图2 各组皮肤组织 HE 染色结果($\times 200$)

2.3 各组 PTEN 蛋白表达水平比较

第3、7、14天空白组 PTEN 蛋白表达水平前后比较无明显差异($P>0.05$),且均高于其他3组,差异有统计学意义($P<0.05$)。第14天模型组 PTEN 蛋白表达水平低于第3、7天,差异有统计学意义($P<0.05$)。第3、7、14天实验组、对照组 PTEN 蛋白表达水平均低于模型组,且第7天表达为最低水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。第3、7、14天实验组、对照组 PTEN 蛋白表达水平组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 PTEN 创面表达水平($\bar{x}\pm s, \text{ng/mL}, n=6$)

组别	第3天	第7天	第14天	F值	P值
空白组	8.93±0.46	8.80±0.50	8.80±0.38	0.47	0.63
模型组	7.84±0.39 [●]	6.64±0.45 [●]	6.01±0.17 ^{●*#}	18.33	0.00
实验组	6.01±0.31 [■]	4.38±0.40 ^{■**}	5.60±0.27 ^{■**}	24.63	0.00
对照组	6.36±0.38 [■]	4.67±0.57 ^{■**}	5.52±0.30 ^{■**}	9.33	0.00
F值	73.03	107.65	174.42		
P值	0.00	0.00	0.00		

注:与空白组比较,[●] $P<0.05$;与模型组比较,[■] $P<0.05$;与第3天比较,^{*} $P<0.05$;与第7天比较,[#] $P<0.05$

2.4 各组 p-AKT 蛋白表达水平比较

第3、7、14天空白组 p-AKT 蛋白表达水平前后

无明显差异($P>0.05$),且均低于其他3组,差异有统计学意义($P<0.05$)。第3、7、14天模型组 p-AKT 蛋白表达水平呈上升趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。第3、7、14天实验组、对照组 p-AKT 表达水平均高于模型组,且第7天达到最高水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。第3、7、14天实验组、对照组 p-AKT 蛋白表达水平组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 p-AKT 创面表达水平($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}, n=6$)

组别	第3天	第7天	第14天	F值	P值
空白组	5.11±0.39	5.13±0.52	5.16±0.66	0.02	0.98
模型组	6.80±0.55 [●]	8.83±0.85 ^{●*}	10.19±0.76 ^{●**}	32.57	0.00
实验组	9.58±0.57 [■]	14.15±1.16 ^{■**}	11.45±1.15 ^{■**#}	20.18	0.00
对照组	9.04±0.78 [■]	14.23±1.21 ^{■**}	12.31±0.96 ^{■**#}	41.49	0.00
F值	74.45	124.10	75.16		
P值	0.00	0.00	0.00		

注:与空白组比较,[●] $P<0.05$;与模型组比较,[■] $P<0.05$;与第3天比较,^{*} $P<0.05$;与第7天比较,[#] $P<0.05$

2.5 各组 VEGF 蛋白表达水平比较

第3、7、14天空白组 VEGF 蛋白表达水平前后无明显差异($P>0.05$),且均高于其他3组,除外对照组第7天,余差异均有统计学意义($P<0.05$)。第7、14天模型组 VEGF 蛋白表达水平高于第3天,差异有统计学意义($P<0.05$)。第3、7、14天实验组、对照组 VEGF 蛋白表达水平均高于模型组,且第7天达到最高水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。第7天实验组 VEGF 蛋白表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。第3、14天实验组、对照组 VEGF 蛋白表达水平组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 VEGF 创面表达水平($\bar{x}\pm s, \text{pg/mL}, n=6$)

组别	第3天	第7天	第14天	F值	P值
空白组	208.50±12.77	210.79±7.786	213.04±9.58	0.29	0.75
模型组	92.28±10.78 [●]	155.39±13.04 ^{●*}	168.12±5.99 ^{●*}	39.40	0.00
实验组	134.63±16.27 [■]	236.46±13.34 ^{■**}	186.32±15.57 ^{■**#}	23.50	0.00
对照组	150.00±15.34 [■]	203.07±8.53 ^{■**}	182.56±9.84 ^{■**#}	20.23	0.00
F值	71.18	58.00	18.06		
P值	0.00	0.00	0.00		

注:与空白组比较,[●] $P<0.05$;与模型组比较,[■] $P<0.05$;与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与第3天比较,^{*} $P<0.05$;与第7天比较,[#] $P<0.05$

3 讨论

慢性创面指在各种病因下通过1月以上治疗仍未愈合,同时也无明显愈合倾向,不能通过正常、有序、及时的修复达到解剖和功能完整的创面。本病

中医学属于“溃疡”“顽疮”范畴^[7]。象皮生肌膏出自《疡科纲要》，作为祛腐生肌的代表药物，治疗创面愈合由来已久。象皮生肌膏药以象皮止血、敛疮为君药，现代研究表明象皮具有保护创面、止血、抗炎的作用，能加速溃疡肉芽组织生长，促进创面愈合^[8]；当归补血活血、消肿止痛、排脓生肌为臣药；《本草纲目》记载生地黄可填骨髓、长肌肉、生精血、通血脉；血余炭消瘀止血，石膏及炉甘石解毒、收湿、止痒、敛疮、防腐生肌，佐以麻油滋润溃面、解毒生肌。全方诸药合用具有清热活血、收湿敛疮、祛腐生肌之效。近年来，大量研究^[8-10]证明象皮生肌膏治疗慢性创面疗效可靠，具有较好的祛腐生肌、促进创面愈合的作用。

近年来，相关研究^[9]表明 PTEN/AKT/VEGF 信号通路能够有效参与创面修复的调控。PTEN 在 PTEN/AKT/VEGF 信号通路中是负调控因子^[11-12]，当上游的 PTEN 的含量降低时激活 PI3K/Akt 信号通路，PI3K 表达随之升高^[13]，AKT 表达水平增加^[14]，AKT 磷酸化后最终促进 VEGF 表达上调，诱导血管内皮细胞迁移、增殖和血管新生等^[15-17]，加速创面愈合。大量研究^[9,18]表明，象皮生肌膏可以提高创面组织中 VEGF 的含量，加速创面愈合，但作用机制仍有待进一步探讨。

本研究结果显示，实验组及对照组在各个时间点创面愈合率均高于模型组，表明象皮生肌膏能有效促进慢性创面愈合；第 3、7、14 天，实验组 PTEN 蛋白表达水平均较模型组降低 ($P < 0.05$)，p-AKT、VEGF 蛋白表达水平均较模型组升高 ($P < 0.05$)，表明象皮生肌膏能降低 PTEN 蛋白表达水平，同时升高 p-AKT、VEGF 蛋白表达水平。在创面组织病理学变化的过程中，与同期模型组比较，实验组及对照组组织病理学形态观察，局部炎症、肉芽组织情况明显优于模型组。

综上所述，本次研究结果提示象皮生肌膏能降低 PTEN 蛋白的表达，提高 p-AKT、VEGF 蛋白的表达，可能通过促进血管的生成而加快创面愈合，调控 PTEN/AKT/VEGF 信号通路可能是象皮生肌膏促进慢性创面大鼠模型加速愈合的作用机制之一。然而象皮生肌膏的作用机制复杂，在下一步工作中应进一步深入基因层面进行拓展研究。

参考文献

- [1] WANG P H, HUANG B S, HORNG H C, et al. Wound healing [J]. Journal of the Chinese Medical Association, 2018, 81(2):94-101.
- [2] AN Y, LIU W J, XUE P, et al. Autophagy promotes MSC-mediated vascularization in cutaneous wound healing via regulation of VEGF secretion[J]. Cell Death Discovery, 2018,9(2):58-72.
- [3] HAN Z F, CHEN Y, ZHANG Y L, et al. MiR-21/PTEN axis promotes skin wound healing by dendritic cells enhancement[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2017, 118(10): 3511-3519.
- [4] 谢先敏,王林华,谢心军,等.胫骨横向骨搬运技术联合外用象皮生肌膏对糖尿病足溃疡愈合影响的实验观察[J].湖南中医药大学学报,2020,40(1):18-21.
- [5] 赵京禹,付小兵,雷永红,等.大鼠小面积全层皮肤缺损创面模型的制备[J].感染.炎症.修复,2008,9(1):64.
- [6] 唐甜,杨静.大黄素对家兔实验性皮肤创伤的促愈合作用及其机制[J].中国药理学与毒理学杂志,2006,20(2):112-119.
- [7] 刘东,伍光辉,罗琳,等.拔毒生肌散治疗慢性创面的研究进展[J].世界中医药,2020,15(6):949-952.
- [8] 杨媚月,王小亮,刘清源,等.外用象皮生肌膏治疗不可分期压疮的效果观察[J].中医药导报,2016,22(3):66-68.
- [9] 羊羨,陈其华.托里消毒饮联合象皮生肌膏治疗慢性皮肤溃疡的疗效及对创面组织 TNF- α 、IL-6、VEGF 表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2019,39(4):537-540.
- [10] 谢佳楠,邹晓玲.象皮生肌膏治疗糖尿病足溃疡 41 例临床观察[J].湖南中医杂志,2018,34(6):60-62.
- [11] LU J M, ZHANG Z Z, MA X, et al. Repression of microRNA-21 inhibits retinal vascular endothelial cell growth and angiogenesis via PTEN dependent-PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in diabetic retinopathy [J]. Experimental Eye Research, 2020, 190: 107886.
- [12] ZHOU M, LI G B, ZHU L C, et al. Arctiin attenuates high glucose-induced human retinal capillary endothelial cell proliferation by regulating ROCK1/PTEN/PI3K/Akt/VEGF pathway in vitro [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24 (10): 5695-5706.
- [13] LI Z Q, XIE J T, FEI Y C, et al. GDNF family receptor alpha 2 promotes neuroblastoma cell proliferation by interacting with PTEN[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2019, 510(3): 339-344.
- [14] OKUMURA N, YOSHIDA H, KITAGISHI Y, et al. PI3K/AKT/PTEN signaling as a molecular target in leukemia angiogenesis [J]. Advances in Hematology, 2012, 2012(5): 1-6.
- [15] TANAKA H, FUJITA N, TSURUO T. 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1-mediated I κ B kinase β (IKKB) phosphorylation activates NF- κ B signaling[J]. Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(49): 40965-40973.
- [16] GORDAN J D, SIMON M C. Hypoxia-inducible factors: Central regulators of the tumor phenotype [J]. Current Opinion in Genetics & Development, 2007, 17(1): 71-77.
- [17] HAN Z F, CHEN Y, ZHANG Y L, et al. MiR-21/PTEN axis promotes skin wound healing by dendritic cells enhancement[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2017, 118(10): 3511-3519.
- [18] 马乐,席建元,刘涛,等.象皮生肌膏治疗慢性难愈性皮肤溃疡[J].国际中医中药杂志,2019,41(2):150-153.