

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.14.008

蝇蛆油促进大鼠皮肤机械损伤愈合作用及机制研究 *

韩跃东¹ 张 超² 张 松³ 张衍国^{1Δ}

(1 空军军医大学唐都医院皮肤科 陕西 西安 710038; 2 西安市第三医院消化内科 陕西 西安 710018;

3 空军医科大学唐都医院药剂科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:本文拟研究蝇蛆油对皮肤机械损伤的治疗作用及作用机制。**方法:**SD 大鼠随机分为正常组、模型组、蝇蛆油组和重组牛碱性成纤维细胞生长因子(rb-bFGF)凝胶组,制作大鼠皮肤机械性损伤模型,在不同时间点采集样本,检测创面愈合率、创面愈合时间、血管内皮生长因子(VEGF)含量、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平,并检测组织中胶原蛋白 I、胶原蛋白 III、血小板衍生因子(PDGF)和细胞角蛋白 19(CK19)表达情况。**结果:**模型组大鼠创面愈合时间为 29.5 ± 2.6 d,而蝇蛆油创面愈合时间为 22.4 ± 2.8 d,存在显著差异($P < 0.01$)。VEGF 含量在模型组和给药组均随着创面愈合时间增加,给药组在第 1 d 即显著高于模型组($P < 0.01$),并在第 21 d 达到最大值(2051.5 ± 148.2 ng/L)。模型组大鼠创面组织中 MDA 含量为 6.47 ± 0.92 nmol/mg, SOD 含量为 7.52 ± 3.21 U/mg,而蝇蛆油给药组大鼠创面组织中 MDA 含量为 3.42 ± 0.83 nmol/mg, SOD 含量为 21.32 ± 2.94 U/mg,存在显著差异($P < 0.01$)。进一步研究发现,与模型组比较,蝇蛆油给药组大鼠创面组织中胶原蛋白 I、胶原蛋白 III、PDGF 和 CK19 含量均显著升高($P < 0.01$)。**结论:**蝇蛆油能够促进机械性损伤皮肤创面愈合,其作用机制可能是通过促进血管生成,抗氧化损伤,促进胶原生成,诱导干细胞形成,从而促进创面愈合。

关键词:蝇蛆油;皮肤机械损伤;愈合

中图分类号:R-33;R64;R285.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)14-2641-06

Effects of Maggot Oil on the Healing of Rat Skin Mechanical Damage and Its Possible Mechanism*

HAN Yue-dong¹, ZHANG Chao², ZHANG Song³, ZHANG Yan-guo^{1Δ}

(1 Department of Dermatology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 Department of Gastroenterology, Xi'an Third Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710018, China;

3 Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: In this study, we tried to study the protective effects of Maggot Oil on skin mechanical damage and its possible mechanism in this study. **Methods:** SD rats were randomly divided into four groups: control group, model group, Maggot Oil treatment group and rb-bFGF gel treatment group. The model of skin mechanical damage was built. Samples were collected at different time points. Wound healing rates, wound healing time, VEGF contents, MDA and SOD levels were measured. The expression levels of collagen type I, collagen type III, PDGF and CK19 in tissues were measured. **Results:** The healing time of the wound was 29.5 ± 2.6 d in the model group, and the healing time of maggot oil treatment group was 22.4 ± 2.8 d, and there was significant difference between these groups ($P < 0.01$). The contents of VEGF were increased in model and maggot oil treatment group following the wound healing. In maggot oil treatment group, it was significantly higher than model group from the first day ($P < 0.01$), and reached the maximum (2051.5 ± 148.2 ng/L) on the 21st day. The tissue content of MDA was 6.47 ± 0.92 nmol/mg and the tissue content of SOD was 7.52 ± 3.21 U/mg in model group, however, the content of MDA was 3.42 ± 0.83 nmol/mg, and the content of SOD was 21.32 ± 2.94 U/mg in maggot oil treatment group, there was significant difference between these groups ($P < 0.01$). Further study showed that the levels of collagen I, collagen III, PDGF and CK19 were significantly increased in the maggot oil treatment group compared with the model group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Maggot Oil could protect tissue injury induced by skin mechanical damage, promote wound repair. The possible mechanism might through promoting angiogenesis, anti-oxidative damage, promoting collagen formation, inducing stem cell formation, thus promote wound healing.

Key words: Maggot Oil; Skin mechanical damage; Wound healing

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R64; R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)14-2641-06

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2017SF-136)

作者简介:韩跃东(1979-),主治医师,主要研究方向:治疗皮肤损伤的药物及应用,E-mail: hyd_1979@163.com

Δ 通讯作者:张衍国,副主任医师,副教授,E-mail: tdxbyzw@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2017-09-23 接受日期:2017-10-18)

前言

皮肤机械性损伤在生活和临床均较常见,但临床缺乏有效的治疗药物。蝇蛆,又称五谷虫,是丽蝇科丝光绿蝇或者大头金蝇等昆虫的幼虫,其体内含有多种脂肪酸、维生素、矿物质、氨基酸等,具有较高的药用和保健价值^[1-3]。在抗生素应用之前,蝇蛆疗法被临床用于清创手术,即利用蝇蛆幼虫在皮肤创面上清理坏死组织,并促进肉芽组织生成的生物清创术^[4]。国内外专家研究发现,蝇蛆体内存在一些抗菌物质可以抑制创面细菌感染,促进伤口愈合^[5,6]。其中一部分药用价值来自于蝇蛆油,但目前蝇蛆油的研究较少^[7]。有关蝇蛆的研究大部分集中在治疗烧烫伤、褥疮、糖尿病足等^[8],还未见其对皮肤机械性损伤的保护作用。因此,本文在大鼠背部制作皮肤机械损伤模型,研究蝇蛆油的促创面愈合作用及其可能的作用机制。

1 材料与方 法

1.1 实验材料

1.1.1 实验试剂 石油醚,分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司;氯胺酮,购自美国 Sigma 公司;MDA 和 SOD 测定试剂盒购自南京建成生物工程有限公司;胶原蛋白 I,胶原蛋白 III,血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生因子(PDGF),细胞角蛋白 19 (CK19) 和 β -actin 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司;重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶(rb-bFGF 凝胶,批号:20160929)购自珠海亿胜生物制药有限公司。

1.1.2 实验动物 SD 大鼠,清洁级,体重 180-220 g 之间,购自第四军医大学动物实验中心。动物饲养环境:室温($25 \pm 2^\circ\text{C}$),湿度(65-75 %),普通大鼠饲料喂养,由第四军医大学动物实验中心提供。

1.2 实验方法

1.2.1 蝇蛆油 取 4-5 日龄蝇蛆幼虫,精密称量 10 g,充分碾磨后,用 100 mL 石油醚浸泡蝇蛆,每次 6 h,重复 3 次,合并浸提液,用旋转蒸发仪在低温下(30°C)减压挥干石油醚,在真空干燥器中干燥至恒重^[7]。

1.2.2 大鼠皮肤创伤模型 SD 大鼠适应性喂养 1 周后,用氯胺酮(100 mg/kg)通过腹腔注射麻醉大鼠,用脱毛膏脱去背部皮肤上毛,生理盐水冲洗干净,暴露皮肤。在脊柱两侧对称位置,用特制打孔器压制成两个创面,直径 1.5 cm,深至皮下,形成大鼠皮肤机械性损伤模型^[9]。将大鼠随机分为 4 组,每组 10 只,即正常组(不造模)、模型组(造模,不给药)、蝇蛆油组(造模后给予蝇蛆油)、阳性对照组(造模后给予 rb-bFGF 凝胶组)。给药剂量为 0.3 mL/100 g,每天上下午各给药一次,连续 15 天。

1.2.3 创面愈合率 用透明薄膜描记创面面积,记录造模后的

原始创面面积,在给药后第 1、3、7、14、21 天记录创面面积,计算不同时间点创面愈合率。计算公式(%)=(原创面面积 - 相应时间点创面面积) / 原创面面积 $\times 100\%$ 。

1.2.4 组织内 MDA 和 SOD 水平检测 切取皮肤组织 200 mg,制成 10 % 匀浆,按照试剂盒说明书分别测定皮肤组织内 MDA 和 SOD 的含量。MDA 测定:按顺序加入各试剂后,混匀, 95°C 水浴 40 min,流水冷却,然后 4000 r/min 离心 10 min,取上清测定 MDA 含量。用蒸馏水调零仪器,532 nm 处,1 cm 光径,比色测定各管吸光度值,计算 MDA 含量。SOD 测定:匀浆液在 4°C 下,3000 r/min 离心 10 min,取上清测定 SOD 含量。加入反应试剂后,震荡混匀, 37°C 水浴锅孵育 40 min,取出加入显色剂,混匀并放置 10 min,在 560 nm 处测定吸光度值,计算 SOD 含量。

1.2.5 创面组织内胶原蛋白 I 和 III 含量测定 创面皮肤脱毛、脱脂处理后,生理盐水冲洗干净,滤纸吸干多余水分,剪碎,加入组织裂解液,用高速匀浆机匀浆。然后用柠檬酸盐缓冲液(15 mol/L, pH 3.5) 抽提可溶性胶原,最后用胃蛋白酶(溶于 0.01 mol/L 乙酸,4500 U/mg)处理 24 h,清除非胶原性蛋白,最后进行 SDS-PAGE 电泳。在染色、脱色处理后,计算、比较含量。

1.2.6 Western blotting 法检测蛋白表达,具体步骤如下 取皮肤组织,与组织蛋白提取液一起匀浆,10000 $\times$ g 离心 10 min 后,收集上清液,并用 BCA 测定试剂盒进行蛋白定量,置于 -70°C 保存备用。蛋白变性后,取等量蛋白(30 μg) 上样,用 SDS-PAGE 分离后,半干转至 PVDF 膜上,脱脂奶粉封闭后,用一抗孵育过夜, TBST 液漂洗 3 遍后,羊抗兔二抗孵育 1 h。漂洗后,采用 ECL 试剂盒显影、拍照。以 β -actin 为内参。

1.3 数据处理

实验所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 18.0 统计软件分析所得数据。用单因素方差分析比较多组间差异,用 LSD-t 检验比较两组间差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 蝇蛆油对创面愈合率和愈合时间的影响

观察发现,与正常组大鼠比较,模型组大鼠创面愈合率显著降低,大鼠创面也存在自愈现象,但创面形成疤痕,皮肤不平整;与模型组比较,蝇蛆油给药组创面愈合率显著增加,而且随着时间增加,愈合率也增加,创面平整光滑,疤痕面积较小,整洁度较好。结果如表 1 所示,模型组大鼠创面愈合时间为 29.5 ± 2.6 d,而蝇蛆油和 rb-bFGF 给药组创面愈合时间为 22.4 ± 2.8 d 和 23.1 ± 3.1 d,显著缩短创面的愈合时间,促进创面愈合。

表 1 蝇蛆油对创面愈合率的影响(% , n=10, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of Maggot Oil on wound healing rates(% , n=10, $\bar{x} \pm s$)

	7 d	14 d	21 h
Control	100	100	100
Model	$38.7 \pm 2.1^{###}$	$45.3 \pm 3.5^{###}$	$72.1 \pm 3.6^{###}$
MO	$68.4 \pm 3.4^{**}$	$79.8 \pm 3.2^{**}$	$98.3 \pm 3.8^{**}$
rb-bFGF	$67.9 \pm 3.7^{**}$	$80.1 \pm 3.3^{**}$	$97.1 \pm 4.4^{**}$

Note: $^{###}P < 0.01$ vs control group, $^{**}P < 0.01$ vs model group.

2.2 蝇蛆油对创面血管内皮生长因子(VEGF)的影响

如表 2 所示,与正常组比较,模型组大鼠创面 VEGF 含量有一定程度的增加;而与对应时间点的模型组比较,蝇蛆油给药组第 1、3、7、14 d 大鼠创面 VEGF 含量分别为 $1013.7 \pm$

141.7 、 1529.1 ± 147.1 、 1783.8 ± 127.2 、 1918.4 ± 145.1 ng/L, VEGF 含量显著增加($P < 0.01$)。在烫伤给药后第 21 d,创面 VEGF 含量进一步增加,达到最大值(2051.5 ± 148.2 ng/L)。

表 2 蝇蛆油对创面 VEGF 含量的影响 (ng/L, $n=10$, $\bar{x} \pm s$)
Table 2 Effects of Maggot Oil on VEGF contents (ng/L, $n=10$, $\bar{x} \pm s$)

	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
Control	914.1 $\pm$ 125.2	901.3 $\pm$ 115.8	911.7 $\pm$ 118.9	904.5 $\pm$ 121.4	911.3 $\pm$ 113.4
Model	923.7 $\pm$ 131.5	951.3 $\pm$ 113.5 [#]	981.7 $\pm$ 121.9 ^{##}	994.5 $\pm$ 131.6 ^{##}	1014.4 $\pm$ 119.8 ^{##}
MO	1013.7 $\pm$ 141.7**	1529.1 $\pm$ 147.1**	1783.8 $\pm$ 127.2**	1918.4 $\pm$ 145.1**	2051.5 $\pm$ 148.2**
rb-bFGF	982.4 $\pm$ 138.9**	1418.2 $\pm$ 144.2**	1629.3 $\pm$ 135.2**	1914.3 $\pm$ 115.8**	1979.3 $\pm$ 136.3**

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

2.3 蝇蛆油对创面组织 MDA 和 SOD 含量的影响

如图 1A 所示,与正常组大鼠比较,模型组创面 MDA 含量显著增加($P < 0.01$, 6.47 ± 0.92 vs 2.15 ± 0.73 nmol/mg);而给予蝇蛆油后,创面 MDA 含量显著降低 ($P < 0.01$, 3.42 ± 0.83

nmol/mg)。同时,测定了创面 SOD 含量。如图 1B 所示,与正常组大鼠比较,模型组创面 SOD 含量显著降低 ($P < 0.01$, 7.52 ± 3.21 vs 25.5 ± 2.49 U/mg);与模型组比较,蝇蛆油使创面 SOD 含量显著增加($P < 0.01$, 21.32 ± 2.94 U/mg)。

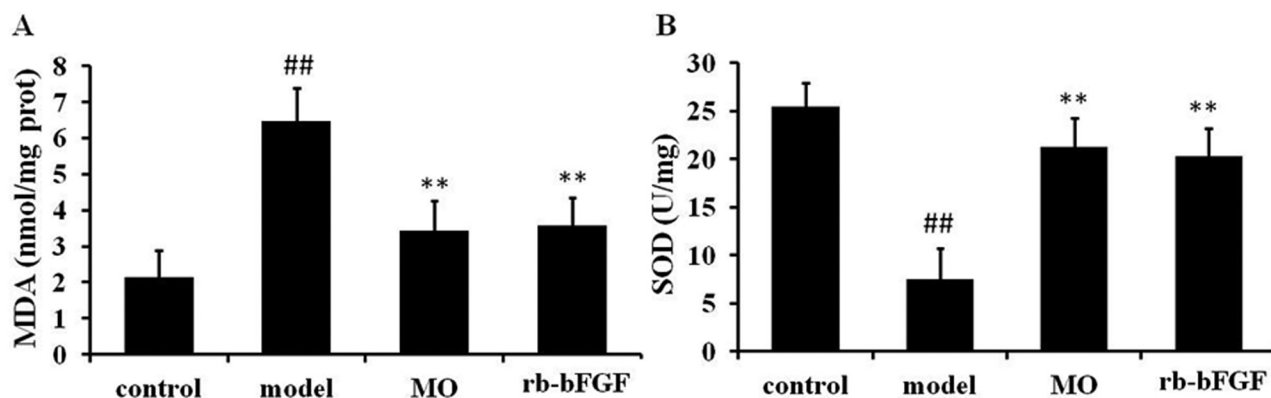


图 1 蝇蛆油对创面 MDA 和 SOD 含量的影响 ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

A 蝇蛆油对创面 MDA 含量的影响; B 蝇蛆油对创面 SOD 含量的影响。 ($n=10$, $\bar{x} \pm s$), ^{##} $P < 0.01$ vs control group, ** $P < 0.01$ vs model group. 蝇蛆油: MO。

Fig.1 Effects of Maggot Oil on MDA and SOD contents in tissues

A Effects of Maggot Oil on MDA content; B Effects of Maggot Oil on SOD content. ($n=10$, $\bar{x} \pm s$) ^{##} $P < 0.01$ vs control group, ** $P < 0.01$ vs model group. Maggot Oil: MO.

2.4 蝇蛆油对创面组织 I 型和 III 型胶原蛋白表达水平的影响

为了评价蝇蛆油是否对胶原蛋白合成有影响,检测了胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 的表达。如表 3 和表 4 所示,模型组大鼠创面胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 均有一定程度的增加,而与模

型组比较,蝇蛆油给药组创面胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 有显著增加。蝇蛆油给药组创面胶原蛋白 I 含量在第 14 d 时达到最大值,胶原蛋白 III 含量在 21 d 时达到最大值 (0.58 ± 0.08 μ g/mg)。

表 3 蝇蛆油对创面胶原蛋白 I 含量的影响 (μ g/mg, $n=10$, $\bar{x} \pm s$)
Table 3 Effects of Maggot Oil on Collagen Type I contents (μ g/mg, $n=10$, $\bar{x} \pm s$)

	7 d	14 d	21 d
Control	0.26 $\pm$ 0.03	0.25 $\pm$ 0.07	0.27 $\pm$ 0.05
Model	0.31 $\pm$ 0.09 [#]	0.33 $\pm$ 0.06 [#]	0.35 $\pm$ 0.03 ^{##}
MO	0.39 $\pm$ 0.07*	0.47 $\pm$ 0.08**	0.46 $\pm$ 0.04**
rb-bFGF	0.33 $\pm$ 0.06	0.38 $\pm$ 0.05*	0.41 $\pm$ 0.05**

2.5 蝇蛆油对创面组织 PDGF、CK19 表达水平的影响

为了进一步研究蝇蛆油促进伤口愈合的机制,我们检测了

PDGF、CK19 表达情况。如图 2 所示,与对照组比较,模型组创面组织内 PDGF、CK19 表达量随时间增加而增加,在第 21 d 时

最大。蝇蛆油给药组创面组织内 PDGF、CK19 在第 7 天和 14 天于 rb-bFGF 给药组。天时显著高于模型组,而第 21 天时则显著低于模型组,效果优

表 4 蝇蛆油对创面胶原蛋白 III 含量的影响 ($\mu\text{g}/\text{mg}$, $n=10$, $\bar{x} \pm s$)
Table 4 Effects of Maggot Oil on Collagen Type III contents ($\mu\text{g}/\text{mg}$, $n=10$, $\bar{x} \pm s$)

	7 d	14 d	21 d
Control	0.31 $\pm$ 0.04	0.35 $\pm$ 0.02	0.34 $\pm$ 0.03
Model	0.38 $\pm$ 0.09	0.41 $\pm$ 0.04 [#]	0.42 $\pm$ 0.07 ^{##}
MO	0.49 $\pm$ 0.07*	0.51 $\pm$ 0.06**	0.58 $\pm$ 0.08**
rb-bFGF	0.41 $\pm$ 0.04	0.48 $\pm$ 0.07	0.51 $\pm$ 0.09*

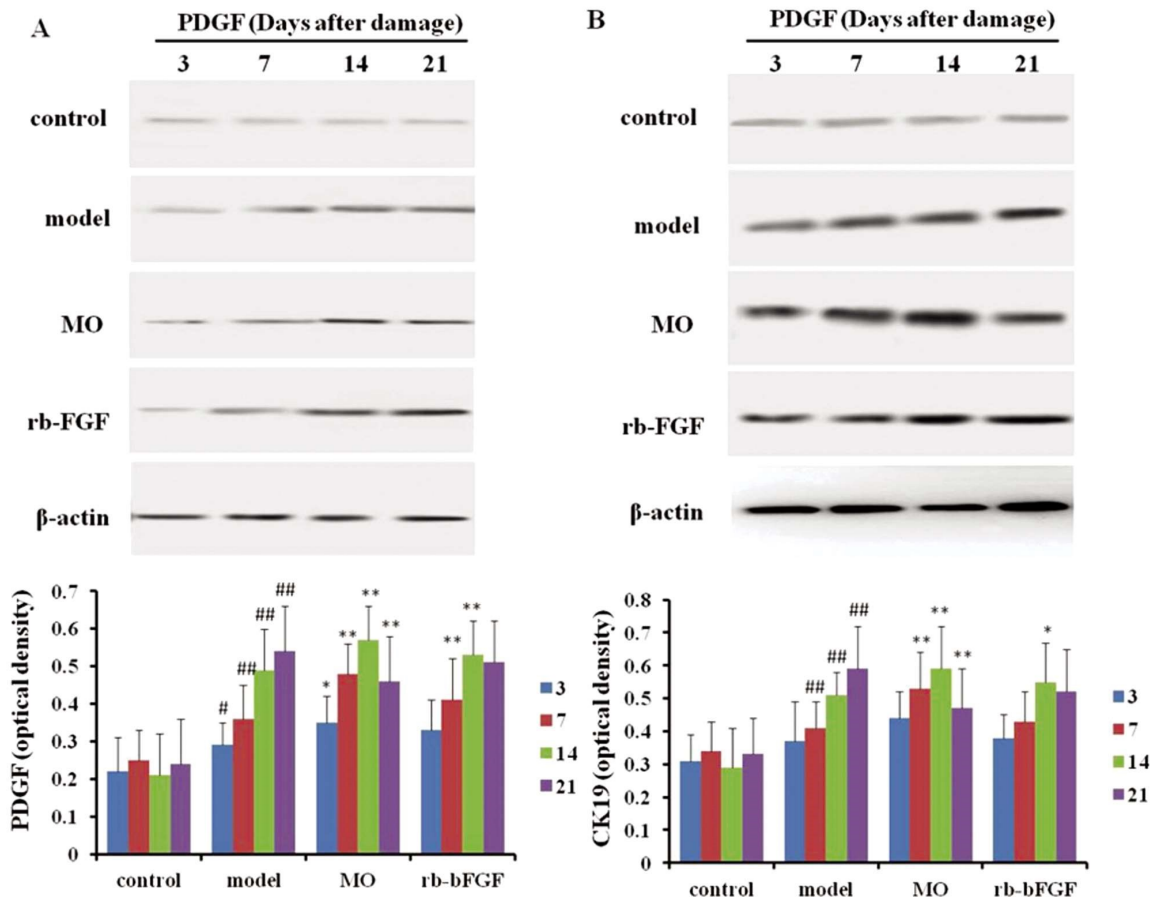


图 2 蝇蛆油对创面 PDGF 和 CK19 含量的影响

A 蝇蛆油对创面 PDGF 含量的影响(光密度值);B 蝇蛆油对创面 CK19 含量的影响(光密度值)。n=10。蝇蛆油:MO。

Fig.2 Effects of Maggot Oil on PDGF and CK19 contents

A Effects of Maggot Oil on PDGF content; B Effects of Maggot Oil on CK19 content. n=10. [#]P<0.01 vs control group, ^{**}P<0.01 vs model group. Maggot Oil: MO.

3 讨论

皮肤作为人体最大的、重要的附属器官,调节着人体的体温,维持体液平衡,同时保护机体免受各种物理、化学、生物以及外界环境的伤害^[10]。而当皮肤被破坏时,机体功能将会发生一系列变化,严重时还会危及人的生命。国内外研究发现,皮肤损伤有三个主要特点:创面难以愈合,引起反复发作的坏死性皮肤溃疡;剧烈疼痛,引起身体和情绪变化;易罹患癌症^[11]。因此,不管是急性疾病还是慢性疾病引起的皮肤损伤,都应及时处理,促进其功能修复。创伤修复是一个及其复杂的过程,受体内很多因素的影响和制约,在创伤修复结果中,真正的创面

愈合必须有新生的上皮组织覆盖,肉芽组织旺盛生长^[12]。因此,寻找促进肉芽组织生长,加速创面愈合的治疗药物尤为重要。蝇蛆油包含多种影响成分,能够保护盐酸和烫伤造成的皮肤损伤,但其对皮肤机械性损伤的保护作用还未见报道^[7]。本文通过构建大鼠皮肤机械性损伤模型,研究了蝇蛆油对机械性损伤的保护作用并初步探讨其作用机制。

在试验中,我们观察到蝇蛆油可以促进伤口愈合,缩短皮肤损伤的愈合时间,并且观察到给药组大鼠较模型组大鼠情绪稳定,疼痛感降低,表明其在促进伤口愈合的同时还有一定的镇痛作用。并且还发现,创面愈合后,给药组疤痕较模型组光滑,面积也较小,整洁度较好。

VEGF 是受损血管再生的重要调节因子之一,其可以促进血管内皮细胞增殖和迁移,可以维护血管的完整性以及血管生理功能^[13]。VEGF 在加速新生血管形成,修复创伤组织中重要的,也是特异性的调节因子^[14]。在本实验中,我们测定了创面组织内 VEGF 的含量。结果显示,蝇蛆油可以显著促进创面内 VEGF 的生成,并随着时间的延长,效果越明显,表明蝇蛆油可以通过调节 VEGF 生成,促进创面愈合。

机械性损伤后,皮肤易感染细菌,从而诱发组织过氧化,产生过量氧自由基,导致氧化应激增加。此外,创面组织中过量氧自由基还会破坏新生的血管内皮和上皮细胞,影响创面愈合。MDA 是脂质过氧化产物,其含量可以反映氧自由基水平^[15]。SOD 是组织中抗氧化酶之一,其可以清除过量的氧自由基,维持动态平衡,其水平可以反映机体内氧化酶情况^[16]。为评价蝇蛆油对氧化水平的影响,我们测定了创面组织内 MDA 和 SOD 含量。结果发现,烫伤后 MDA 含量增加,而 SOD 含量减少,表明烫伤可以诱导氧化应激;而蝇蛆油可以显著抑制 MDA 含量,增加 SOD 含量,表明蝇蛆油具有抗氧化应激能力。

创面修复过程中依赖胶原蛋白的形成,其形成结缔组织,为创面形成上皮提供支架^[17]。人体内具有不同类型的胶原蛋白,而皮肤上多见 I、III 型和少见的 V 型等几种胶原蛋白,在动物和人体皮肤上, I 型胶原蛋白占 70% 左右, III 型胶原蛋白仅在胎儿时期或者创面受损、愈合过程中才会合成^[18]。在本试验中,我们同样观察到模型组大鼠创面组织中 I、III 型胶原蛋白有一定程度的增加,而给予蝇蛆油后,创面 I、III 型胶原蛋白显著增加,并且 III 型胶原蛋白持续增加至第 21 d,表明蝇蛆油能够促进胶原蛋白合成。

皮肤创伤修复需要细胞因子,血小板衍生因子(PDGF)即是一种细胞因子。PDGF 能够促进有丝分裂,刺激特定细胞群分裂增殖。当组织受损时,PDGF 可以刺激肌纤维样母细胞生成,其合成的细胞外基质沉积在细胞间质,促进纤维化发生^[19,20]。同时,PDGF 还可以促进肌纤维样母细胞生成胶原蛋白,尤其是 I 型和 III 型胶原蛋白,从而促进创面修复,研究还发现 PDGF 可以促使 VEGF 转录和分泌从而促进新血管生成^[21]。本试验中,我们观察到蝇蛆油在第 7 天和 14 天时显著促进 PDGF 生成,而到第 21 天时有一定程度的减少,可能与其抑制过量纤维组织形成,抑制瘢痕生成有关。

研究表明,在某些特定环境下,一些人或者其他哺乳动物的终末分化细胞能够去分化成干细胞样细胞,从而定向分化为受损创面的细胞类型,修复创面^[22]。最近研究结果表明,在一些细胞因子的协同作用下,创面组织上的表皮细胞能够去分化成表皮干细胞,而这些干细胞在机体内环境的作用下可再分化成表皮细胞、毛囊、汗腺等附属器细胞,从而促进创面愈合和皮肤功能修复^[23-25]。因此,寻找促进表皮细胞去分化成为表皮干细胞的治疗药物,将对皮肤损伤修复具有很重要的意义。在本研究中,我们观察到蝇蛆油可以促进创面中 CK19 的表达,而 CK19 是表皮干细胞的标志物之一,说明蝇蛆油可以促进创面表皮干细胞的生成,从而促进伤口愈合。

综上所述,蝇蛆油能够促进机械性损伤皮肤创面愈合,其作用机制可能是通过促进血管生成,抗氧化损伤,促进胶原生成,诱导干细胞形成,从而促进创面愈合。

参考文献(References)

- [1] Sherman R A, Pechter E A. Maggot therapy: a review of the therapeutic applications of fly larvae in human medicine, especially for treating osteomyelitis [J]. Medical & Veterinary Entomology, 1988, 2(3): 225-230
- [2] Nigam Y, Bexfield A, Thomas S, et al. Maggot Therapy: The Science and Implication for CAM Part I-History and Bacterial Resistance[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2006, 3 (2): 223-227
- [3] Jiang K C, Sun X J, Wei W, et al. Excretions/secretions from bacteria-pretreated maggot are more effective against pseudomonas aeruginosa biofilms[J]. Plos One, 2012, 7(11): 154-159
- [4] Sherman R A. Maggot Therapy for Treating Diabetic Foot Ulcers Unresponsive to Conventional Therapy [J]. Diabetes Care, 2003, 26(2): 446-451
- [5] 王芙蓉, 艾辉, 雷朝亮, 等. 家蝇幼虫组织匀浆液的抗病毒活性[J]. 应用昆虫学报, 2006, 43(1): 82-85
Wang Fu-rong, Ai Hui, Lei Zhao-liang, et al. Antiviral activity of the homogenate of Musca domestic larvae [J]. Chinese Bulletin of Entomology, 2006, 43(1): 82-85
- [6] Bexfield A, Nigam Y, Thomas S, et al. Detection and partial characterisation of two antibacterial factors from the excretions/secretions of the medicinal maggot *Lucilia sericata* and their activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[J]. Microbes & Infection, 2004, 6(14): 1297-1304
- [7] 顾亚凤. 蝇蛆油对实验动物皮肤的刺激性、过敏性及烫伤治疗药效研究[J]. 中国兽药杂志, 2004, 38(10): 16-17
Gu Ya-feng. Study on the efficacy of anti-irritation, anaphylaxis and scald of skin in experimental animals [J]. Chinese Journal of Veterinary Drugs, 2004, 38(10): 16-17
- [8] 张振. 五谷虫促进创面愈合作用及其机制的实验研究[D]. 大连医科大学, 2011
Zhang Zhen. An experimental study on the effect of Wuguchong on wound healing and its mechanism [D]. Dalian Medical University, 2011
- [9] 陈媛媛, 潘慧婕, 曾臣红, 等. 三七花总皂苷水凝胶促进大鼠急性皮肤创伤愈合作用研究[J]. 上海中医药杂志, 2016, (9): 72-76
Chen Yuan-yuan, Pan Hui-jie, Zeng Chen-hong, et al. Study on the effect of Panax notoginseng flower saponins hydrogel in promoting the healing of acute skin wound in rats [J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2016, (9): 72-76
- [10] 陈建国. IGF-1、bFGF 及 TGF α 对人表皮干细胞增殖的影响 [D]. 南京大学, 2012
Chen Jian-guo. Effects of IGF-1, bFGF and TGF α on the proliferation of human epidermal stem cells [D]. Nanjing University, 2012
- [11] 程红缨, 郝娜. 几种难愈创面的发生原因与发病机制[J]. 创伤外科杂志, 2011, 13(4): 368-370
Cheng Hong-ying, Hao Na. Causes and pathogenesis of several difficult wounds[J]. Journal of Traumatic Surgery, 2011, 13(4): 368-370
- [12] Mondain M, Ryan A. Histological study of the healing of traumatic tympanic membrane perforation after basic fibroblast growth factor application[J]. Laryngoscope, 1993, 103(3): 312
- [13] Sahara M, Hansson E M, Wernet O, et al. Manipulation of a

- VEGF-Notch signaling circuit drives formation of functional vascular endothelial progenitors from human pluripotent stem cells [J]. Cell Research, 2014, 24(7): 820-841
- [14] Ajioka I, Akaike T, Yoshifumi W P D. Expression of vascular endothelial growth factor promotes colonization, vascularization, and growth of transplanted hepatic tissues in the mouse [J]. Hepatology, 1999, 29(2): 396-402
- [15] Astiz M E, Rackow E C, Still J G, et al. Pretreatment of normal humans with monophosphoryl lipid A induces tolerance to endotoxin: a prospective, double-blind, randomized, controlled trial [J]. Critical Care Medicine, 1995, 23(1): 9-17
- [16] Paoletti F, Aldinucci D, Mocali A, et al. A sensitive spectrophotometric method for the determination of superoxide dismutase activity in tissue extracts[J]. Analytical Biochemistry, 1986, 154(2): 536
- [17] Takada K, Ito Y, Sato T, et al. Study on the effect of basic fibroblast growth factor (bfgf) loaded microneedle array chip on reducing scar formation[J]. Wound Repair & Regeneration, 2014, 22(1): A2-A2
- [18] 崔琳,张贵锋,刘涛,等.液相色谱 / 质谱联用法分析不同年龄鼠皮肤中 I 型、III 型胶原蛋白相对含量[J]. 中国生物工程杂志, 2007, 27(4): 71-76
- Cui Lin, Zhang Gui-feng, Liu Tao, et al. High Performance Chromatography/Mass Spectrometric Analysis of the Collagen I /III Ratio in Rat Skin at Different Stages of Growth [J]. China Biotechnology, 2007, 27(4): 71-76
- [19] 黄群华. 血小板源生长因子及其受体在低氧性肺血管平滑肌细胞增殖中的调节作用及其分子机制探讨 [D]. 中国协和医科大学, 1999
- Huang Qun-hua. Regulatory effect of platelet-derived growth factor and its receptor on proliferation of hypoxic pulmonary vascular smooth muscle cells and its molecular mechanism [D]. China Union Medical College, 1999
- [20] Zohny S, Wood E J. Investigation of cell proliferation and cell signalling pathways in response to PDGF-AB in human fibroblasts cultured in a dermal equivalent [J]. Journal of Dermatological Science, 1998, 16(4): 625-625
- [21] Zhang L, Yang F, Li Q, et al. AcSDKP inhibits the proliferation and collagen expression of cardiac fibroblasts induced by PDGF through blocking the ERK1/2 and JNK pathway activation [C]. International Conference on Human Health and Biomedical Engineering [J]. IEEE, 2011: 916-919
- [22] Paspala S A, Balaji A B, Nyamath P, et al. Neural stem cells & supporting cells--the new therapeutic tools for the treatment of spinal cord injury [J]. Indian Journal of Medical Research, 2009, 130(4): 379-381
- [23] 李丹. 创面愈合中 SDF-1 的表达对表皮干细胞迁移作用的机制研究[D]. 第三军医大学, 2007
- Li Dan. Study on the mechanism of SDF - 1 expression on epidermal stem cell migration in wound healing [D]. The Third Military Medical University, 2007
- [24] Zhao X K, Liang Z Q, Zhang X F. Mature epidermal cells dedifferentiate towards epidermal stem cells [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2011, 15(49): 9295-9298
- [25] Sun T J, Tao R, Han Y Q, et al. Wnt3a promotes human umbilical cord mesenchymal stem cells to differentiate into epidermal-like cells [J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2015, 19(1): 86-87
- (上接第 2651 页)
- [25] Anand BK, Brobeck JR. Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1951, 77: 323-324
- [26] Jiang Z, Rajamanickam S, Justice NJ. Local Corticotropin-Releasing Factor Signaling in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus [J]. J Neurosci, 2018, 38(8): 1874-1890
- [27] Guan XM, Yu H, Palyha OC, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1997, 48: 23-29
- [28] Mitchell V, Bouret S, Beauvillain JC, et al. Comparative distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue-receptor (GHS-R) in Microcebus murinus (Primate, lemurian) and rat fore-brain and pituitary[J]. J Comp Neurol, 2001, 429: 469-489
- [29] Yoshimura M, Uezono Y, Ueta Y. Anorexia in human and experimental animal models: physiological aspects related to neuropeptides [J]. J Physiol Sci, 2015, 65: 385-395
- [30] Yoshimura M, Hagimoto M, Matsuura T, et al. Effects of food deprivation on the hypothalamic feeding-regulating peptides gene expressions in serotonin depleted rats[J]. J Physiol, 2014, 64(2): 97-104
- [31] Bonnavion P, Mickelsen LE, Fujita A, et al. Hubs and spokes of the lateral hypothalamus: cell types, circuits and behavior [J]. J Physiol, 2016, 594(22): 6443-6462
- [32] Waterson MJ, Horvath TL. Neuronal regulation of energy homeostasis: beyond the hypothalamus and feeding [J]. Cell Metab, 2015, 22: 962-970
- [33] Yamada C, Saegusa Y, Nahata M, et al. Influence of aging and gender differences on feeding behavior and ghrelin-related factors during social isolation in mice[J]. PLoS One, 2015, 10: e0140094
- [34] Iwasa T, Matsuzaki T, Munkhzaya M, et al. Developmental changes in the hypothalamic mRNA levels of prepro-orexin and orexin receptors and their sensitivity to fasting in male and female rats [J]. Int J Dev Neurosci, 2015, 46: 51-54
- [35] Burdya G, Lal S, Spiller D, et al. Localization of orexin-1 receptors to vagal afferent neurons in the rat and humans [J]. Gastroenterology, 2013, 124: 129-139