doi:10.11659/jjssx.06E018100

·基础研究·

小肠黏膜下层仿生双层敷料复合富血小板血浆促进难愈性皮肤溃疡的修复

颜青龙[1],王文平[1],黄书鹏[1],李 乐[1],葛良鹏[2],李世荣[1],曹 川[1](1.陆军军医大学第一附属医院整形美容外科,重庆 400038;2.重庆市畜牧科学研究院,重庆 400039)

[摘 要] **目的** 探讨小肠黏膜下层(SIS)仿生双层敷料复合富血小板血浆(PRP)对大鼠难愈性皮肤创面修复的影响。**方法** 40只SD大鼠随机分为对照组(Control组)、SIS修复组(SIS组)、PRP修复组(PRP组)、SIS复合PRP修复组(SIS+PRP组),对大鼠背部直径3 cm的区域进行25 Gy的辐照后,于辐照区制作1 cm×1 cm全层皮肤缺损,SIS+PRP组创面予以滴加了0.2 mL PRP的SIS仿生双层敷料覆盖后外贴手术贴巾,SIS组创面予以滴加了0.2 mL PBS的SIS仿生双层敷料覆盖后外贴手术贴巾,PRP组创面予以滴加0.2 mL PRP后外贴手术贴巾,对照组创面予以滴加0.2 mL PBS后外贴手术贴巾。观察各组大鼠术后第3,7,11,15天的创面愈合情况。采用酶联免疫吸附实验检测术后15 d时大鼠难愈性皮肤创面的MDA含量及SOD活性,采用蛋白质免疫印迹检测Nrf2信号通路相关蛋白的表达情况。**结果** SIS+PRP组在术后第3,7,11,15天的愈合率均优于其他组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。术后15 d,SIS+PRP组皮肤创面的MDA含量(5.58±0.86)μmol/g显著低于对照组(13.71±2.04)μmol/g、SIS组(11.26±1.79)μmol/g、PRP组(10.18±1.73)μmol/g,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$);SIS+PRP组皮肤创面的SOD含量(17.60±3.89)U/mL显著高于对照组(5.02±2.05)U/mL、SIS组(7.10±2.41)U/mL、PRP组(11.37±2.96)U/mL,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$)。与对照组、SIS组和PRP组相比较,SIS+PRP组皮肤创面Nrf2的表达量显著升高($P<0.01$),p-AKT及p-GSK-3β的表达量显著升高($P<0.01$),而Fyn的表达量则下降($P<0.05$)。**结论** 小肠黏膜下层复合富血小板血浆可以促进难愈性皮肤溃疡的修复,可能与Akt/GSK-3β/Fyn信号通路介导的Nrf2/ARE活化有关。

[关键词] 小肠黏膜;富血小板血浆;难愈性皮肤溃疡;氧化应激;核因子E2相关因子2

[中图分类号] R628;R318.08 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-06-13

Small intestine submucosa bilayer bionic wound dressing combined with platelet-rich plasma promotes the repair of refractory skin ulcer

YAN Qing-long[1],WANG Wen-ping[1],HUANG Shu-peng[1],LI Le[1],GE Liang-peng[2],LI Shi-rong[1],CAO Chuan[1] (1.Department of Plastic and Cosmetic Surgery,First Affiliated Hospital of AMU,Chongqing 400038,China;2.Animal Husbandry Research Institute of Chongqing,Chongqing 400039,China)

[基金项目] 国防科技创新特区(1716315xj00100309)

[通信作者] 李世荣,E-mail:zhengxing@vip.163.com;曹 川,E-mail:caochuan1010@163.com

2008,22(7):458-462.doi:10.1097/BOT.0b013e318178d97d.

[10] 王晓波,邱旭升,郑 欣,等.正常成人锁骨形态的CT影像学研究[J].中华解剖与临床杂志,2016,21(2):89-93.doi:10.3760/cma.j.issn.2095-7041.2016.02.001.

[11] 柏树令,应大君.系统解剖学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2014:28.

[12] 杜心如,徐永清.临床解剖学脊柱与四肢分册[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2014:17-18.

[13] 颜登鲁,李 健,高粱斌,等.微创内固定技术治疗锁骨骨折的基础研究[J].中国临床解剖学杂志,2006,24(4):402-404.doi:1001-165X(2006)04-0402-03.

[14] 陈丽萍,刘瑞昌,陈 旭,等.跟骨形态的观测及临床意义[J].解剖科学进展,2011,17(1):51-53.doi:10.16695/j.cnki.1006-2947.2011.01.017.

[15] 成本强,邓海棠,陈友明,等.不同内固定方法治疗锁骨骨折疗效分析[J].中华创伤骨科杂志,2005,7(4):383-384.doi:10.3760/cma.j.issn.1671-7600.2005.04.021.

[16] 童培建,沈进稳,瞿杭波.骨皮质形态在重建钢板三维固定治疗锁骨骨折中的作用[J].中华急诊医学杂志,2007,16(5):527-529.doi:10.3760/j.issn:1671-0282.2007.05.019.

[17] 罗 轶,彭永岳,杨永富,等.自制交锁髓内钉固定锁骨中段骨折的解剖学研究[J].中华创伤杂志,2010,26(2):118-121.doi:10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2010.02.006.

[18] 毛炳焱,刘平均,贺用礼,等.新型自制髓内钉置入髓内桥接固定锁骨中段骨折[J].中国组织工程研究,2010,14(43):8028-8031.doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.43.013.

[19] 徐群渊.格式解剖学[M].第39版.北京:北京大学医学出版社,2008:619-620.

[20] 袁华锋,曲 直.锁骨骨折内固定治疗的临床体会[J].航空航天医学杂志,2015(7):841-842.doi:10.3969/j.issn.2095-1434.2015.07.028.

(编辑:魏 源)

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of small intestine submucosa bilayer bionic wound dressing combined with platelet-rich plasma on promoting the refractory skin wound repair in rats. **Methods** Forty SD rats were randomly divided into control group, SIS repair group (SIS), PRP repair group (PRP) and SIS combined with PRP repair group (SIS + PRP). After 25 Gy irradiation in the area with a 3 cm diameter on the back of the rats, a 1 cm × 1 cm full-thickness skin defect was made in the irradiated area. The wounds in the SIS + PRP group were treated with 0.2 mL PRP drops on small intestine submucosa bilayer bionic wound dressing and then was covered with films. The SIS group wounds were treated with 0.2 mL PBS drops on small intestine submucosa bilayer bionic wound dressing and were attached with films. The wounds in the PRP group were treated with 0.2 mL PRP followed by films, and the wounds in the control group were treated with 0.2 mL PBS followed by films. The wound healing on the 3rd, 7th, 11th, and 15th day after operation were observed in each group of rats. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the content of MDA and SOD activity in the refractory skin wounds on the 15th day after operation. The protein expression of Nrf2 signaling pathway was detected by Western blotting. **Results** The healing rates of SIS + PRP group on the 3th, 7th, 11th and 15th day after operation were better than those of other groups, the differences were significant ($P<0.05$). On 15th day after surgery, MDA content in skin wounds of SIS + PRP group (5.58 ± 0.86) μmol/g was significantly lower than that of control group (13.71 ± 2.04) μmol/g, SIS group (11.26 ± 1.79) μmol/g, and PRP group (10.18 ± 1.73) μmol/g, the differences were significant ($P<0.01$); SOD content in skin wounds of SIS + PRP group (17.60 ± 3.89) U/mL was significantly higher than that of control group (5.02 ± 2.05) U/mL, SIS group (7.10 ± 2.41) U/mL and PRP group (11.37 ± 2.96) U/mL, the differences were statistically significant ($P<0.01$); Compared with control group, SIS group and PRP group, the expression level of Nrf2 in the skin wound of SIS + PRP group was significantly increased ($P<0.01$), and the expression levels of p-AKT and p-GSK-3β were significantly increased ($P<0.01$). However, the expression level of Fyn was decreased ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of small intestine submucosa bilayer bionic wound dressing with platelet-rich plasma can promote the repair of refractory skin ulcers, which may be related to Nrf2/ARE activation mediated by Akt/GSK-3β/Fyn signaling pathway.

Keywords: small intestine submucosa; platelet-rich plasma; refractory skin ulcer; oxidative stress; nuclear factor E2-related factor 2

放射性皮肤损伤是临床上较为常见的一种难愈性创面,主要出现在放疗和核事故患者中,具有难治性、易复发等特点[1]。针对放射性损伤难愈合的机制现有很多研究观点。曹卫红等[2]认为放射导致皮肤难愈合的原因是照射后局部血管内皮细胞、成纤维细胞等凋亡增加;Goessler 等[3]认为相对于普通创面,放射性损伤会降低患处多种细胞因子的表达,抑制放射性创面的正常愈合。因此,针对上述致伤机制,很多治疗方案也应运而生,Kinoda 等[4]使用含成纤维细胞生长因子-2 的低分子肝素/鱼精蛋白纳米颗粒,有效促进了大鼠辐照后皮肤创面的愈合;Yu 等[5]提出壳聚糖纳米颗粒加载血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以促进局部血管内皮活化,促进新血管重建,恢复患处血供以促进放射性创面的愈合;黄红梅等[6]则在临床上应用富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)治疗难愈性皮肤溃疡,并取得了一定的疗效。虽然上述治疗方案取得了一定的成果,但是仍存在许多问题,如创面愈合是一个复杂的过程,需要多种生长因子协同作用,单一使用某种生长因子并不能达到最好的促愈合效果; PRP 内虽然含有多种生长因子,但单独使用时,仍存在易流失,不能提供良好的微环境供细胞生长等问题。因此如何保证 PRP 在修复过程中保持最大的利用率,维持相对稳定的微环境,更加有效地促进组织的修复,仍是需要研究的课题。

我们课题组前期成功研发出了小肠黏膜下层(small intestine submucosa, SIS)仿生双层敷料,并且证实 SIS 仿生双层敷料可以显著缩短普通伤口愈合时间[7]。SIS 仿生双层敷料上层是致密的 SIS 膜,可以有效抵御细菌入侵,下层疏松多孔的三维立体结构,不仅可以为细胞生长、迁移提供良好的微环境,还可以吸附 PRP,大大减少不必要的损耗,达到最大的利用价值[7]。因此,本研究使用 SIS 仿生双层敷料作为 PRP 的载体,观察 SIS 仿生双层敷料复合 PRP 对大鼠难愈性皮肤创面愈合的影响。

1 材料与方法

1.1 SIS 的制备

根据 Wang 等[7]报道的方法制备猪 SIS 及 SIS 冷冻凝胶复合 SIS 膜双层敷料,具体方法为:取新鲜猪小肠,去除浆膜层和肌层,通过脱脂、胰酶消化、去垢剂清洗等序贯步骤制备 SIS 单纯膜。将 SIS 膜在低温下打碎后,经过胃蛋白酶酶解、盐析离心、醋酸溶解、透析、冻干等步骤制备出 SIS 粉末。取 SIS 粉末溶于 2-(N-吗啡基)乙磺酸(Sigma)缓冲液中,4 ℃搅拌过夜。SIS 溶解液、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(Sigma)、N-羟基琥珀酰亚胺(Sigma)按照 8∶1∶1 混合后,转移至底部铺有 SIS 膜的培养皿中, -80 ℃冷冻交联 24 h。漂洗后使用冻干机于 -80 ℃真空干燥,制

备出 SIS 仿生双层敷料,4 ℃冰箱保存。

1.2 PRP 的制备

采用 Landesberg 二次离心法制备 PRP[8]。将制得的 PRP 置于 -80 ℃冰箱保存。使用前使用 10% $CaCl_2$ 激活。

1.3 实验分组与处理

将 40 只大鼠随机分为 4 组,每组 10 只,即对照组(Control 组)、SIS 修复组(SIS 组)、PRP 修复组(PRP 组)、SIS 复合 PRP 修复组(SIS + PRP 组)。使用 4 mL/kg 10% 的水合氯醛行腹腔注射麻醉,剔除大鼠背毛,使用 X 射线照射仪对大鼠背部直径 3 cm 的区域进行总剂量25 Gy的辐照,大鼠的其他部位使用铅板遮挡,于辐照区域用直尺和记号笔标记 1 cm × 1 cm 的拟去除范围,碘伏棉球消毒 3 次后,75% 酒精棉球脱碘,用眼科剪沿标记范围剪除皮肤及皮下全层,制成全层皮肤缺损的 1 cm × 1 cm 创面。动物模型制备完成后,各组分别进行以下处理:SIS + PRP 组创面予以滴加了 0.2 mL PRP 的 SIS 仿生双层敷料覆盖后外贴手术贴巾;SIS 组创面予以滴加了 0.2 mL PBS 的 SIS 仿生双层敷料覆盖后外贴手术贴巾;PRP 组创面予以滴加 0.2 mL PRP 后外贴手术贴巾;空白对照组创面予以滴加 0.2 mL PBS 后外贴手术贴巾。观察各组大鼠术后第 3、7、11、15 天创面愈合情况,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 × 100%。取术后 15 d 大鼠创面及周围组织,进行丙二醛(malondialdehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide Dismutase,SOD)、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)信号通路相关蛋白的检测。

1.4 酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, Elisa)

将小鼠皮肤组织样本去除皮下脂肪,放入预冷的研钵内边研磨边加液氮,至组织完全研磨成粉末,加入 PBS 制成匀浆,将组织匀浆以 12 000 rpm 离心 10 min,取上清。按照 Elisa 试剂盒说明书(abcam),使用化学比色法分别测定 MDA 含量及 SOD 活性。

1.5 蛋白质免疫印迹(western blot,WB)

每 20 mg 皮肤组织加入 200 μL 含 1 mmol/L PMSF 的 RIPA 裂解液(abcam),匀浆至充分裂解。12 000 rpm离心 5 min,取上清液,用 BCA 法(abcam)测定各组上清液蛋白浓度。于凝胶成像仪(bio-rad)中曝光获取图像,使用 Image Pro Plus 6.0 软件测量各条带的灰度值,将对照组中目的条带与 GAPDH 条带的灰度值之比设置为 1。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,所有计量数据均符合正态分布,表示为均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$),两组间计量数据的比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;$P < 0.01$ 为差异有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠皮肤创面愈合率比较

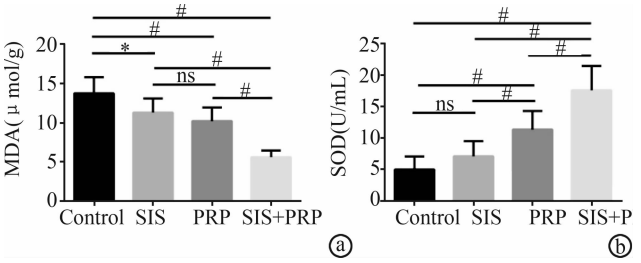
通过观察可见,随着时间的推移,各组大鼠背部皮肤创面均逐渐缩小,以 SIS + PRP 组愈合效果最为显著,在术后第 3,7,11 天愈合率均高于其他组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),术后 15 d,创面已愈合(97.6 ± 4.6)%,创面愈合顺利,未出现红肿、破溃情况。而 SIS 组与 PRP 组术后 15 d 创面愈合约 90%,2 组各个时间段愈合率未见明显不同,差异无统计学意义($P > 0.05$),但是各个时间点愈合率均优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠皮肤创面愈合率比较(%)

组别	3 d	7 d	11 d	15 d
SIS + PRP 组	35.9 ± 3.2	74.1 ± 4.6	93.8 ± 3.8	97.6 ± 4.6
SIS 组	27.6 ± 4.3	61.6 ± 3.7	85.5 ± 4.5	92.2 ± 2.8
PRP 组	24.3 ± 2.5	57.1 ± 3.5	82.3 ± 2.2	89.9 ± 3.9
Control 组	12.4 ± 3.6	32.2 ± 2.7	65.5 ± 2.1	83.0 ± 1.8

2.2 各组大鼠皮肤氧化应激水平比较

术后 15 d,SIS + PRP 组大鼠难愈性皮肤创面的 MDA 含量(5.58 ± 0.86)μmol/g 显著低于对照组(13.71 ± 2.04)μmol/g、SIS 组(11.26 ± 1.79)μmol/g、PRP 组(10.18 ± 1.73)μmol/g,差异有极显著性统计学意义($P < 0.01$),见图 1a。术后 15 d,SIS + PRP 组大鼠难愈性皮肤创面的 SOD 含量(17.60 ± 3.89)U/mL 显著高于对照组(5.02 ± 2.05)U/mL、SIS 组(7.10 ± 2.41)U/mL、PRP 组(11.37 ± 2.96)U/mL,差异有极显著性统计学意义($P < 0.01$),见图 1b。



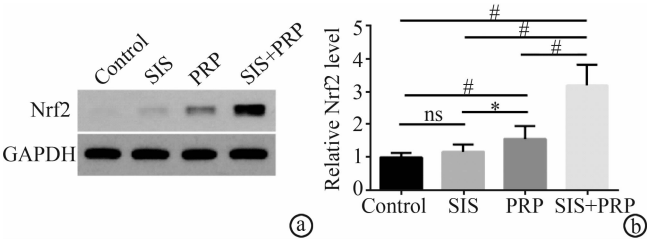
a:MDA;b:SOD ns:$P > 0.05$;*:$P < 0.05$;#:$P < 0.01$

图 1 各组大鼠皮肤氧化应激水平比较

2.3 各组大鼠皮肤 Nrf2 表达的比较

术后 15 d,SIS + PRP 组大鼠难愈性皮肤创面的

Nrf2 mRNA 的相对表达量(3.18 ± 0.64)显著高于对照组(1.00 ± 0.00)、SIS 组(1.17 ± 0.22)、PRP 组(1.56 ± 0.39),差异有极显著性统计学意义(P < 0.01),见图 2。

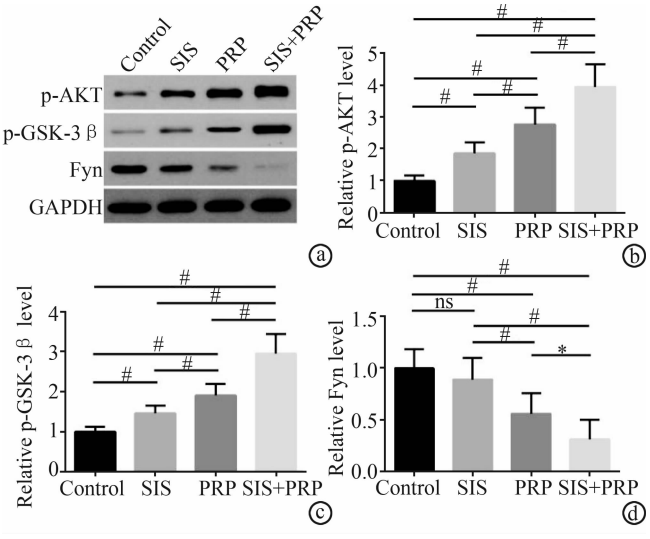


a:WB 图片;b:蛋白定量分析 ns:P > 0.05;*:P < 0.05;#:P < 0.01

图 2 各组大鼠皮肤 Nrf2 表达的比较

2.4 SIS 复合 PRP 促进 Akt/GSK-3β/Fyn 信号通路的活化

术后 15 d,SIS + PRP 组大鼠难愈性皮肤创面p-AKT 及 p-GSK-3β 的相对表达量(3.94 ± 0.71、2.95 ± 0.50)显著高于对照组(1.00 ± 0.00、1.00 ± 0.00)、SIS 组(1.86 ± 0.35、1.46 ± 0.19)、PRP 组(2.77 ± 0.52、1.91 ± 0.29),差异有极显著性统计学意义(P < 0.01),见图 3a ~ c。而 SIS + PRP 组 Fyn 的相对表达量(0.31 ± 0.19)显著低于对照组(1.00 ± 0.00)、SIS 组(0.89 ± 0.21)、PRP 组(0.56 ± 0.20),差异具有统计学意义(P < 0.05 或 P < 0.01),见图 3a、d。



a:WB 图片;b:P-AKT 蛋白定量分析;c:p-GSK 蛋白定量分析;d:Fyn 蛋白定量分析 ns:P > 0.05;*:P < 0.05;#:P < 0.01

图 3 SIS 复合 PRP 促进 Akt/GSK-3β/Fyn 信号通路的活化

3 讨论

放射治疗作为一种标准的局部治疗方式,是很多恶性肿瘤的辅助治疗手段,但随着应用增加,照射部位的放射性皮肤损伤也越来越多,当发生严重放射性损伤时,会使基底细胞、成纤维细胞及血管内皮细胞等遭到严重破坏,引起局部血运障碍,并影响炎症细胞粘附及迁出血管,使局部生长因子浓度低于普通创面。生长因子具有调节细胞生长与功能等多种作用,因此补充外源性生长因子,有利于难愈性创面的修复[1]。PRP 是通过将自体新鲜全血进行离心后取得富含血小板和血浆的浓缩物,因其激活后可以释放血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor,PDGF)、VEGF、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors,FGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor,IGF)等多种生长因子,所以被广泛应用于难愈性创面、骨骼肌肉、神经等组织的修复[9-11]。但是,单纯使用 PRP 存在易流失、浪费成分、不能提供很好的三维立体空间供细胞生长等问题。

我们课题组前期研发出了 SIS 仿生双层敷料,该敷料不仅可以防止细菌入侵,还可以为伤口创造湿润环境,为细胞生长、迁移提供必要的空间结构,并且在其缓慢降解过程中释放多种生长因子,经研究证实该敷料可以有效促进大鼠皮肤创面的愈合[7]。而另一项试验结果显示[12],虽然 SIS 在降解过程中可以释放生长因子,但含量并不高,VEGF 含量约为(93.8 ± 3.033) × 10^{-3} ng/mL,bFGF 含量约为(121.8 ± 2.683) × 10^{-3} ng/mL,仅仅依靠 SIS 仿生双层敷料自身释放的生长因子浓度远远达不到放射性损伤创面愈合生长因子浓度需求。

因此,本文将 SIS 仿生双层敷料作为吸附 PRP 的载体,制备出 SIS + PRP 敷料,用来观察其对放射性损伤创面愈合的影响,以期解决单用 PRP 易流失,单用 SIS 仿生双层辅料生长因子含量不足的问题。我们在研究中发现,使用 SIS + PRP 治疗方案在治疗不同阶段的皮肤创面愈合率均显著优于单用 SIS 或 PRP 的大鼠,这表明 SIS + PRP 治疗方案确实可以有效促进因放射所致的难愈性创面愈合。

为了探究 SIS + PRP 治疗方案促进放射性皮肤损伤创面愈合的机制,我们继续研究了 SIS + PRP 治疗方案对于大鼠皮肤氧化应激水平、Nrf2 蛋白表达情况和 Akt/GSK-3β/Fyn 信号通路活化情况的影响。我们通过研究发现,SIS + PRP 治疗方案能有效降低细胞 MDA 含量,提高 SOD 含量,这表明 SIS + PRP 治疗方案可以降低创面氧化应激水平。Rong 等[13]已经证明 Nrf2 蛋白对细胞氧化应激具有抑制和保护作用,为了探究 SIS + PRP 治疗方案降低创面氧化应激水平与 Nrf2 蛋白的关系,我们检测了不同治疗方案处理后创面细胞 Nrf2 蛋白表达情况。我们发现,经过 SIS + PRP

治疗方案处理后的创面其细胞 Nrf2 蛋白表达量显著高于单用 SIS 或 PRP 以及对照组的创面。这表明 SIS + PRP 治疗方案可以通过提高 Nrf2 蛋白表达量,降低创面细胞氧化应激水平。我们知道细胞 Nrf2 表达主要是通过 Akt/GSK-3β/Fyn 信号通路调控,研究证明,通过磷酸化 Akt 可以进一步磷酸化 p-GSK-3β,使其失去活性,从而降低 Fyn 的表达,减少 Nrf2 的出核和泛素化[14-15]。为了研究 SIS + PRP 治疗方案对于 Akt/GSK-3β/Fyn 信号通路的影响,我们检测了术后 15 d 大鼠皮肤创面 p-AKT 及 p-GSK-3β 的相对表达量及 Fyn 的表达量,发现 SIS + PRP 治疗方案可以有效提高 p-AKT 及 p-GSK-3β 的相对表达,降低 Fyn 表达。这说明 SIS + PRP 治疗方案可能是通过影响 Akt/GSK-3β/Fyn 信号通路活化,增加 Nrf2 蛋白量,来降低细胞氧化应激水平,从而促进创面的愈合。

综合以上研究,我们认为 SIS 仿生双层敷料构建了类似于人体表皮和真皮的双层结构,减少了外部环境对创面的干扰,为创面愈合提供了适宜的湿润环境,也提供了适宜细胞生长、迁移的三维空间,另外 PRP 释放大量的生长因子补充了放射性创面对生长因子的需求,因此使创面愈合显著优于其他组,而促进愈合的机制可能是通过活化 Akt/GSK-3β/Fyn 信号通路,降低细胞氧化应激水平达到的。

虽然实验结果显示,SIS + PRP 组可以促进放射性损伤创面的愈合,但仍有许多科学问题尚未解决:①本研究仅从氧化应激及其信号通路的角度探讨了 SIS + PRP 的治疗效果,是否有细胞凋亡保护等其他机制参与;②不同方式制备出的 PRP 浓度和生长因子的含量并不相同,不同浓度的 PRP 在促进放射性损伤创面愈合的效果是否一样,放射性损伤创面所需各种生长因子的最佳浓度是多少;③在大鼠模型上证实 SIS + PRP 治疗方案对于放射性皮肤损伤导致的难愈性创面具有较好的疗效,但是其对于患者的治疗作用如何尚不清楚。

综上所述,小肠黏膜下层复合富血小板血浆可以促进难愈性皮肤溃疡的修复,可能与 Akt/GSK-3β/Fyn 信号通路介导的 Nrf2/ARE 活化有关。

[参考文献]

[1] Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, et al. Acute and chronic cutaneous reactions to ionizing radiation therapy[J]. Dermatol Ther, 2016, 6(2): 185 - 206. doi: 10.1007/s13555 - 016 - 0120 - y.

[2] 曹卫红,杨志祥,谷庆阳,等. 急性放射性皮肤溃疡中凋亡细胞及其相关基因变化的意义[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2003, 23(3): 184 - 186. doi: 10.3760/cma. j. issn. 0254 - 5098. 2003. 03. 017.

[3] Goessler UR, Bugert P, Kassner S, et al. In vitro analysis of radiation-induced dermal wounds[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 142(6): 845 - 850. doi: org/10. 1016/j. otohns. 2010. 01. 033.

[4] Kinoda J, Ishihara M, Nakamura S, et al. Protective effect of FGF-2 and low-molecular-weight heparin/protamine nanoparticles on radiation-induced healing-impaired wound repair in rats[J]. J Radiat Res, 2018, 59(1): 27 - 34. doi: 10.1093/jrr/rrx044.

[5] Yu D, Shan L, Shuai W, et al. Development and characterization of VEGF165-chitosan nanoparticles for the treatment of radiation-induced skin injury in rats[J]. Marine Drugs, 2016, 14(10): 182. doi: 10.3390/md14100182.

[6] 黄红梅,梁自文,施宗平,等. 同种异体富血小板凝胶在难愈性皮肤溃疡中的临床疗效研究[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(19): 1944 - 1948. doi: 10.16016/j. 1000 - 5404. 201703047.

[7] Wang L, Wang W, Liao J, et al. Novel bilayer wound dressing composed of SIS membrane with SIS cryogel enhanced wound healing process[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018, 85: 162 - 169. doi: 10.1016/j. msec. 2017. 11. 024.

[8] Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2000, 58(3): 297 - 300. doi: org/10. 1016/S0278 - 2391(00)90058 - 2.

[9] Mauro C, Marcella B, Marco S, et al. Treatment of a refractory skin ulcer using punch graft and autologous platelet-rich plasma[J]. Case Rep Dermatol Med, 2016, 2016: 7685939. doi: 10.1155/2016/7685939.

[10] 潘红娟,汪 丽,刘铁梅. 富血小板血浆成分及其作用的研究新进展[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(12): 1408 - 1412. doi: 10.13303/j. cjbt. issn. 1004 - 549x. 2016. 12. 030.

[11] Huang Y, Bornstein MM, Lambrichts I, et al. Platelet-rich plasma for regeneration of neural feedback pathways around dental implants: a concise review and outlook on future possibilities[J]. Int J Oral Sci, 2017, 9(1): 1 - 9. doi: 10.1038/ijos. 2017. 1.

[12] 林茂虎,郁华亮,苗 芮,等. 小肠粘膜下层在膀胱组织修复中生长因子释放的研究[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(7): 578 - 580.

[13] Rong H, Liang Y, Niu Y. Rosmarinic acid attenuates beta-amyloid-induced oxidative stress via Akt/GSK-3beta/Fyn-mediated Nrf2 activation in PC12 cells[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 120: 114 - 123. doi: 10.1016/j. freeradbiomed. 2018. 03. 028.

[14] Xin Y, Bai Y, Jiang X, et al. Sulforaphane prevents angiotensin II-induced cardiomyopathy by activation of Nrf2 via stimulating the Akt/GSK-3β/Fyn pathway[J]. Redox Biol, 2018, 15: 405. doi: 10.1016/j. redox. 2017. 12. 016.

[15] AK J. GSK-3beta acts upstream of Fyn kinase in regulation of nuclear export and degradation of NF-E2 related factor 2[J]. J Bio Chem, 2007, 282(22): 16502 - 16510. doi: 10.1074/jbc. M611336200.

(编辑:左艳芳)