紫檀芪对糖尿病性皮肤溃疡模型大鼠创面愈合的影响及机制Δ

刘亚坤[1,2*]，李　刚[2]，颜　娟[3]，徐会志[4]，吴彦江[2]，尤　帅[2]，牛静亚[4]，李洪健[4]，张丙贵[1,4#]（1.河北中医药大学研究生学院，石家庄　050200；2.石家庄市中医院肛肠科，石家庄　050011；3.河北北方学院附属第一医院药学部，河北 张家口　075000；4.河北省第八人民医院普外肛肠科，石家庄　050024）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）16-1967-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.09

摘　要　目的　探究紫檀芪（PTE）对糖尿病性皮肤溃疡模型大鼠创面愈合的影响及机制。**方法**　取10只SD大鼠为对照组，其余大鼠以饲喂高脂高糖饲料+腹腔注射链脲佐菌素+剪去背部标记区域皮肤及皮下组织建立糖尿病性皮肤溃疡模型后，随机分为模型组、PTE低剂量组（40 mg/kg）、PTE高剂量组（80 mg/kg）和PTE高剂量+PP2组（80 mg/kg的PTE+2 mg/kg的SRC抑制剂PP2），每组10只。于建模后第2天，各药物组大鼠腹腔注射相应药液，对照组和模型组大鼠腹腔注射生理盐水，每天1次，连续14 d。测算各组大鼠给药第7、14天的创面愈合率，检测血清中白细胞介素1β（IL-1β）、IL-6、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、血管内皮生长因子（VEGF）含量，观察创面肉芽组织的病理变化并检测创面肉芽组织中SRC/促分裂原活化的蛋白激酶激酶（MEK）/胞外信号调节激酶（ERK）信号通路相关蛋白的表达。**结果**　与对照组比较，模型组大鼠的创面愈合率、血清中VEGF含量和创面肉芽组织中SRC、MEK1/2、ERK1/2的磷酸化水平均显著降低（$P<0.05$），血清中IL-1β、IL-6、TNF-α含量均显著升高（$P<0.05$），创面肉芽组织中有明显的炎症细胞浸润，新生血管减少；与模型组比较，PTE低、高剂量组大鼠上述指标均显著改善（$P<0.05$），创面肉芽组织的病理损伤均明显改善；PP2显著逆转了高剂量PTE对上述指标的改善作用（$P<0.05$）。**结论**　PTE能促进糖尿病性皮肤溃疡模型大鼠的创面愈合，其作用机制可能与激活SRC/MEK/ERK信号通路有关。

关键词　紫檀芪；糖尿病性皮肤溃疡；创面愈合；SRC/促分裂原活化的蛋白激酶激酶/胞外信号调节激酶信号通路

Effects and mechanism of pterostilbene on wound healing in diabetic skin ulcer model rats

LIU Yakun[1,2], LI Gang[2], YAN Juan[3], XU Huizhi[4], WU Yanjiang[2], YOU Shuai[2], NIU Jingya[4], LI Hongjian[4], ZHANG Binggui[1,4]（1. Clinical College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China; 2. Dept. of Anorectal, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China; 4. Dept. of General Anorectal, the Eighth People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050024, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the effects of pterostilbene (PTE) on wound healing in diabetic skin ulcer model rats and its mechanism. **METHODS** Ten SD rats were grouped into control group; after diabetic skin ulcer model of other rats was induced by giving high-fat and high-sugar diet+intraperitoneal injection of streptozotocin+cutting off the skin and subcutaneous tissue in the marked area of the back, model rats were randomly divided into model group, PTE low-dose group (40 mg/kg), PTE high-dose group (80 mg/kg), PTE high-dose+PP2 group (80 mg/kg PTE+2 mg/kg SRC inhibitor PP2), with 10 rats in each group. On the second day after modeling, the rats in each drug group were intraperitoneally injected with corresponding drug solutions, while the rats in control group and model group were intraperitoneally injected with normal saline, once a day, for 14 consecutive days. The wound healing rate of rats in each group was measured on the 7th and 14th day of administration; the contents of interleukin-1β (IL-1β), IL-6, tumor necrosis factor-α (TNF-α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the serum of rats were detected; the pathological changes of wound granulation tissue were observed, and the expressions of SRC/mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway-related proteins in wound granulation tissue were detected. **RESULTS** Compared with control group, the wound healing rate, serum content of VEGF, the phosphorylation levels of SRC, MEK1/2 and ERK1/2 were decreased significantly ($P<0.05$), while serum contents of IL-1β, IL-6 and TNF-α were increased significantly ($P<0.05$); there was obvious infiltration of inflammatory cells in the wound granulation tissue, and the number of new blood vessels decreased. Compared with model group, above indexes

Δ**基金项目**　河北省中医药管理局2019年度中医药类科研计划课题（No.2019175）

＊**第一作者**　主治医师，硕士研究生。研究方向：慢性难愈性创面。E-mail：1299041360@qq.com

\# **通信作者**　主任医师，博士。研究方向：慢性难愈性创面。E-mail：binggui7183@163.com

of PTE low-dose and high-dose groups were improved significantly ($P<0.05$), and the pathological injury of granulation tissue in wound was improved. PP2 significantly reversed the improvement effects of PTE on the above indexes ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** PTE can promote the wound healing of diabetic skin ulcer model rats, the mechanism of which may be related to activating SRC/MEK/ERK signaling pathway.

KEYWORDS pterostilbene; diabetic skin ulcer; wound healing; SRC/mitogen-activated protein kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase signaling pathway

糖尿病性皮肤溃疡多发于患者脚部，故又被称为糖尿病足溃疡。该症是一种严重的糖尿病并发症，其伤口难以愈合，是导致糖尿病患者截肢甚至死亡的主要原因之一。目前，糖尿病性皮肤溃疡的传统治疗方法包括药物治疗、物理治疗和手术治疗，但治疗效果均不太理想[1]。因此，开发有效的治疗方法具有重要的临床意义。

紫檀芪（pterostilbene，PTE）是白藜芦醇的甲氧基化衍生物，其所含的2个甲氧基提高了该成分的口服生物利用度；除抗氧化、抗炎和抗糖尿病活性外，PTE还具有较强的抗真菌活性（此活性为白藜芦醇的5倍）[2]。近期研究显示，PTE可通过抑制高血糖和炎症反应来加速糖尿病合并烧伤模型大鼠的创面愈合[3]。由此推测，该成分可能对糖尿病性皮肤溃疡具有一定的改善作用。

SRC是存在于细胞质中的专一性酪氨酸蛋白激酶，是Ras/Raf/胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B等信号通路的中枢，可影响细胞的增殖、侵袭、迁移和血管生成[4]。据报道，Ras/Raf/促分裂原活化的蛋白激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase，又称MEK）/ERK信号通路是促分裂原活化的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）通路中研究较为充分的级联反应通路，可调节细胞的生长、存活和分化等基本功能[5]；SRC和MEK/ERK信号通路可改善皮肤的屏障功能和水合作用[6]；激活的SRC/MEK/ERK信号通路可促进全层皮肤缺损创面模型大鼠的血管生成和伤口愈合[7]。由此可见，上述信号通路对伤口愈合具有重要影响。基于此，本研究拟初步探讨PTE对糖尿病性皮肤溃疡模型大鼠创面愈合的影响及潜在作用机制，旨在为糖尿病性皮肤溃疡的治疗提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器包括HS-S7220-B型电动石蜡切片机（沈阳恒松科技有限公司）、CKX53型倒置显微镜（日本Olympus公司）、SpectraMax iD5型多功能酶标仪（上海美谷分子仪器有限公司）、iBright CL1500型成像系统[赛默飞世尔科技（中国）有限公司]等。

1.2 主要药品与试剂

PTE对照品（货号SC07256，纯度≥98%）购自北京凯诗源生物科技有限公司；PP2对照品（SRC抑制剂，货号HY-13805，纯度99.35%）购自美国MedChemExpress公司；链脲佐菌素（streptozotocin，STZ；货号S8050）购自北京索莱宝科技有限公司；苏木精-伊红（hematoxylin and eosin，HE）染色液（货号R20570）购自上海源叶生物科技有限公司；白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）、IL-6、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）酶联免疫吸附测定（ELISA）试剂盒（货号分别为XY6155L、XY6156L、XY6157L、XY-SJH-3863）均购自上海烜雅生物科技有限公司；兔源SRC、磷酸化SRC（phosphorylated SRC，p-SRC）、MEK1/2、ERK1/2、p-ERK1/2单克隆抗体和兔源甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）、p-MEK1/2多克隆抗体（货号分别为ab109381、ab185617、ab178876、ab184699、ab201015、ab9485、ab194754）均购自英国Abcam公司；辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG二抗（货号33101ES60）购自翌圣生物科技（上海）股份有限公司；其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

SPF级雄性SD大鼠50只，6周龄，体重（180±20）g，购自河北省实验动物中心，生产许可证号为SCXK（冀）2021-002。所有大鼠均饲养在温度24～26 ℃、相对湿度60%的动物房内。本研究方案经河北省第八人民医院医学伦理委员会审核批准，伦理审查编号为（2021）科伦审第（24）号。

2 方法

2.1 大鼠糖尿病性皮肤溃疡模型建立

所有大鼠适应性饲养1周后，随机选取10只大鼠作为对照组饲喂普通饲料；剩余40只大鼠饲喂高脂高糖饲料8周后，禁食不禁水12 h，然后一次性腹腔注射2%STZ 30 mg/kg（以0.1 mmol/L柠檬酸钠缓冲液为溶剂），在注射后第7天采集尾静脉血，测定其空腹血糖，若空腹血糖≥16.7 mmol/L则表明糖尿病模型建立成功[8]。对照组大鼠同法注射等体积0.1 mmol/L柠檬酸钠缓冲

液。糖尿病模型成功建立后，立即用1%戊巴比妥钠（40 mg/kg）麻醉对照组大鼠和糖尿病模型大鼠，剃除背毛并消毒，在腰椎正中偏上位置标记直径约2 cm的圆形区域，于无菌条件下剪去该标记区域的皮肤及皮下组织（深至筋膜层），伤口用无菌纱布包裹。若糖尿病模型大鼠伤口出现感染且溃疡最大直径达1.8 cm，表明糖尿病性皮肤溃疡大鼠模型建立成功[9]。

2.2 大鼠分组与给药

将建模成功的糖尿病性皮肤溃疡模型大鼠随机分为模型组、PTE低剂量组、PTE高剂量组、PTE高剂量+PP2组，每组10只。建模结束后的第2天，PTE低、高剂量组大鼠分别腹腔注射40、80 mg/kg的PTE[10]；PTE高剂量+PP2组大鼠先腹腔注射80 mg/kg的PTE后，再腹腔注射2 mg/kg的PP2[11]；对照组和模型组大鼠腹腔注射生理盐水，每天1次，连续14 d。

2.3 大鼠创面愈合率测算

分别在造模结束后第1天和给药第7、14天观察所有大鼠的创面愈合情况并拍照，使用Image J软件计算创面面积并按下式计算给药第7、14天的创面愈合率：创面愈合率＝（造模结束后第1天的创面面积－给药后的创面面积）/造模结束后第1天的创面面积×100%。

2.4 大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α、VEGF含量检测

给药第14天创面观察结束后，将所有大鼠用1%戊巴比妥钠麻醉，采集尾静脉血，于4 ℃下以2 000 r/min离心15 min，收集上清液，按照ELISA试剂盒说明书方法操作，以酶标仪检测各组大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α、VEGF含量。

2.5 大鼠创面肉芽组织病理变化观察

采血结束后，将所有大鼠处死，收集每组5只大鼠的创面肉芽组织，于4%多聚甲醛中固定24 h后，制备石蜡切片。切片经二甲苯和梯度乙醇脱蜡水化后，用HE染色，再经梯度乙醇脱水和二甲苯透明后，以中性树脂封片，使用显微镜观察各组大鼠创面肉芽组织中细胞和血管的变化。

2.6 大鼠创面肉芽组织中SRC/MEK/ERK信号通路相关蛋白表达检测

采用Western blot法进行检测。收集每组另5只大鼠的创面肉芽组织，于－80 ℃下保存。取上述冻存的创面肉芽组织，加入裂解液以提取总蛋白，用BCA法测定蛋白浓度后进行变性处理，然后电泳、转膜、封闭，加入SRC、p-SRC、MEK1/2、p-MEK1/2、ERK1/2、p-ERK1/2、GAPDH一抗（稀释比例分别为1∶10 000、1∶5 000、1∶20 000、1∶500、1∶10 000、1∶1 000、1∶2 500），4 ℃孵育过夜；加入相应二抗（稀释比例为1∶500），室温孵育2 h；ECL显色后，置于凝胶成像仪下成像。以GAPDH为内参，使用Image J软件分析目的蛋白的表达水平，再以磷酸化蛋白与非磷酸化蛋白的表达水平比值表示目的蛋白的磷酸化水平。

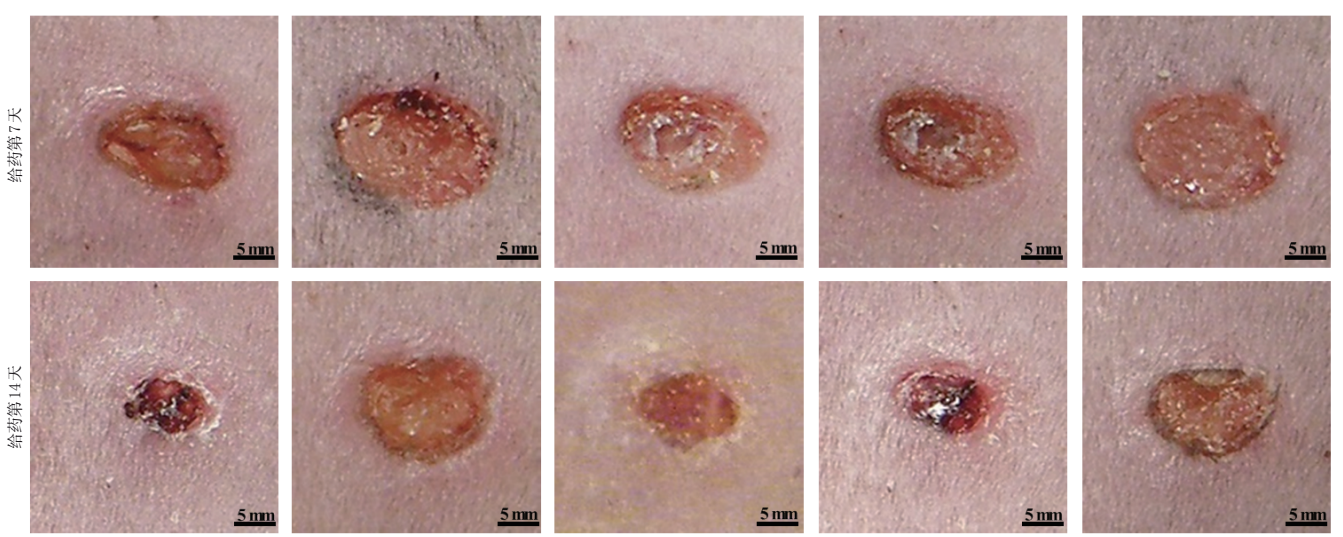
2.7 统计学方法

采用GraphPad Prism 8.0软件对数据进行统计分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用SNK-q检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 各组大鼠的创面愈合率比较

与对照组比较，模型组大鼠给药第7、14天的创面明显扩大，其愈合率均显著降低（$P<0.05$）；与模型组比较，PTE低、高剂量组大鼠给药第7、14天的创面均有所缩小，其愈合率均显著升高（$P<0.05$）；与PTE高剂量组比较，PTE高剂量+PP2组大鼠给药第7、14天的创面均有所扩大，其愈合率均显著降低（$P<0.05$）。结果见图1（造模结束后第1天的愈合情况图略）、表1。



A. 对照组　B. 模型组　C. PTE低剂量组　D. PTE高剂量组　E. PTE高剂量+PP2组

图1　各组大鼠皮肤创面的愈合情况

表1　各组大鼠的创面愈合率比较（$\bar{x}\pm s$，$n=10$，%）

组别	给药第7天	给药第14天
对照组	52.86±3.11	87.92±5.21
模型组	21.73±1.62[a]	42.35±3.46[a]
PTE低剂量组	38.29±2.10[b]	69.58±4.82[b]
PTE高剂量组	46.97±2.53[b]	80.63±4.94[b]
PTE高剂量+PP2组	26.48±1.52[c]	48.74±3.15[c]

a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与PTE高剂量组比较，$P<0.05$。

3.2　各组大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α、VEGF含量比较

与对照组比较，模型组大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α含量均显著升高，VEGF含量显著降低（$P<0.05$）；与模型组比较，PTE低、高剂量组大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α含量均显著降低，VEGF含量均显著升高（$P<0.05$）；与PTE高剂量组比较，PTE高剂量+PP2组大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α含量均显著升高，VEGF含量显著降低（$P<0.05$）。结果见表2。

表2　各组大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α、VEGF含量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=10$，pg/mL）

组别	IL-1β	IL-6	TNF-α	VEGF
对照组	13.86±1.36	42.28±2.89	62.89±3.58	216.93±10.87
模型组	45.14±3.42[a]	87.56±5.24[a]	114.78±6.72[a]	146.74±5.96[a]
PTE低剂量组	32.95±2.83[b]	65.85±3.62[b]	93.67±4.83[b]	182.46±7.15[b]
PTE高剂量组	21.63±1.46[b]	48.63±2.91[b]	71.84±3.61[b]	208.79±10.36[b]
PTE高剂量+PP2组	41.58±3.12[c]	79.34±4.37[c]	106.57±6.24[c]	157.68±6.37[c]

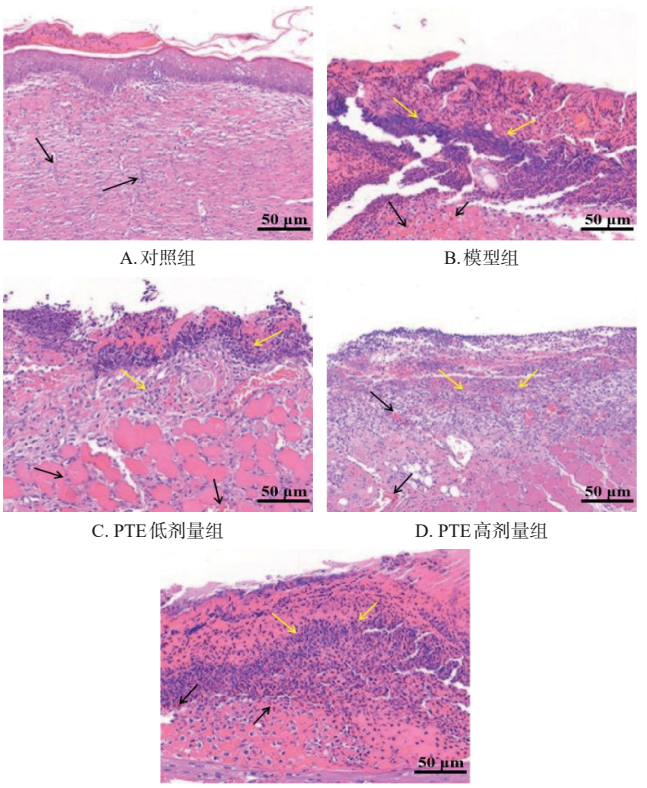
a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与PTE高剂量组比较，$P<0.05$。

3.3　各组大鼠创面肉芽组织病理变化比较

对照组大鼠创面肉芽组织中有大量的新生血管，无明显的炎症细胞浸润；与对照组比较，模型组大鼠创面肉芽组织中有明显的炎症细胞浸润，新生血管数量减少；与模型组比较，PTE低、高剂量组大鼠创面肉芽组织中炎症细胞浸润减少，新生血管逐渐增多；与PTE高剂量组比较，PTE高剂量+PP2组大鼠创面肉芽组织中炎症细胞增多，新生血管数量减少。结果见图2。

3.4　各组大鼠创面肉芽组织中SRC/MEK/ERK通路相关蛋白表达比较

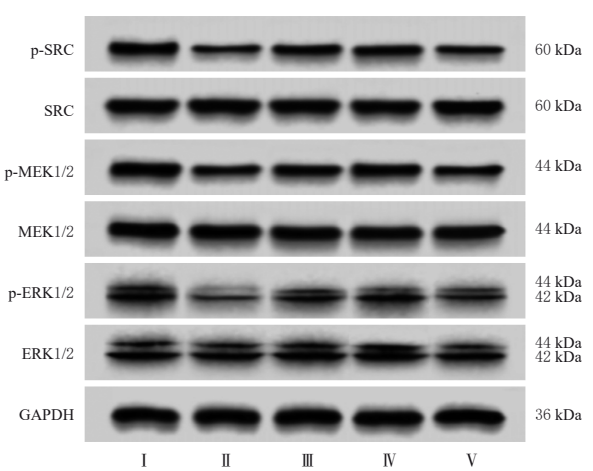
与对照组比较，模型组大鼠创面肉芽组织中SRC、MEK1/2、ERK1/2的磷酸化水平均显著降低（$P<0.05$）；与模型组比较，PTE低、高剂量组大鼠创面肉芽组织中SRC、MEK1/2、ERK1/2的磷酸化水平均显著升高（$P<0.05$）；与PTE高剂量组比较，PTE高剂量+PP2组大鼠创面肉芽组织中SRC、MEK1/2、ERK1/2的磷酸化水平均显著降低（$P<0.05$）。结果见图3、表3。



A. 对照组　B. 模型组　C. PTE低剂量组　D. PTE高剂量组　E. PTE高剂量+PP2组

黑色箭头：新生血管；黄色箭头：炎症细胞浸润。

图2　各组大鼠创面肉芽组织病理变化的显微图（HE染色）



Ⅰ：对照组；Ⅱ：模型组；Ⅲ：PTE低剂量组；Ⅳ：PTE高剂量组；Ⅴ：PTE高剂量+PP2组。

图3　各组大鼠创面肉芽组织中SRC/MEK/ERK信号通路相关蛋白表达的电泳图

表3　各组大鼠创面肉芽组织中SRC/MEK/ERK信号通路相关蛋白磷酸化水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=5$）

组别	SRC	MEK1/2	ERK1/2
对照组	0.87±0.06	0.94±0.06	0.91±0.06
模型组	0.36±0.02[a]	0.41±0.02[a]	0.39±0.02[a]
PTE低剂量组	0.64±0.03[b]	0.69±0.03[b]	0.60±0.03[b]
PTE高剂量组	0.73±0.04[b]	0.82±0.05[b]	0.82±0.05[b]
PTE高剂量+PP2组	0.47±0.02[c]	0.53±0.03[c]	0.48±0.02[c]

a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与PTE高剂量组比较，$P<0.05$。

4 讨论

糖尿病性皮肤溃疡的发病机制极其复杂，其发生可能与机体高血糖、氧化应激和炎症反应有关，其中IL-1β、IL-6、TNF-α等炎症因子均参与了糖尿病性皮肤溃疡的发展，且与患者预后密切相关[12]。已知高血糖症与内皮功能障碍和血管生长减少有关，VEGF是一种作用于血管内皮细胞的细胞因子，其可通过与VEGF受体2结合来促进血管生成[8,13]。本研究先通过饲喂高糖高脂饲料并注射STZ建立糖尿病大鼠模型，随后再剪去大鼠腰椎区域的皮肤组织建立糖尿病性皮肤溃疡大鼠模型。创面观察和血清相关指标检测结果显示，模型组大鼠创面肉芽组织中有大量的炎症细胞浸润，新生血管明显减少，创面愈合率和血清中VEGF含量均较对照组显著降低，血清中IL-1β、IL-6、TNF-α含量均较对照组显著升高；与模型组比较，PTE低、高剂量组大鼠创面肉芽组织中炎症细胞浸润减少，新生血管增多，其创面愈合率和血清中VEGF含量均显著升高，血清中IL-1β、IL-6、TNF-α含量均显著降低，提示PTE能通过抑制炎症反应和促进新生血管生成来加速糖尿病性皮肤溃疡模型大鼠的创面愈合。

ERK1/2是MEK1/2的效应蛋白[14]。Raf是SRC的下游激酶，当Ras被SRC激活后，Raf可被募集到质膜上进行激活，同时磷酸化下游的MEK；活化的MEK可双重磷酸化ERK，促使ERK转移到细胞核内，进一步激活多种转录因子[15]。本研究结果显示，与对照组比较，模型组大鼠创面肉芽组织中SRC、MEK1/2、ERK1/2的磷酸化水平均显著降低；与模型组比较，PTE低、高剂量组大鼠创面肉芽组织中上述蛋白的磷酸化水平均显著升高，提示PTE能够激活SRC/MEK/ERK信号通路相关蛋白的表达。加入SRC抑制剂PP2的进一步研究发现，PP2可逆转PTE对大鼠创面愈合和新生血管生成的促进作用，对炎症因子分泌的抑制作用，以及对SRC/MEK/ERK信号通路相关蛋白表达的激活作用，揭示了该成分对糖尿病性皮肤溃疡模型大鼠创面愈合的促进作用可能与SRC/MEK/ERK信号通路被激活有关。

综上所述，PTE能促进糖尿病性皮肤溃疡模型大鼠的创面愈合，其作用机制可能与激活SRC/MEK/ERK信号通路有关。但SRC与MAPK通路的级联反应机制比较复杂，因此SRC/MEK/ERK信号通路在糖尿病性皮肤溃疡治疗中的作用机制还有待更深入的研究与探索。

参考文献

[1] JIAO Y R, CHEN X L, NIU Y X, et al. Wharton's jelly mesenchymal stem cells embedded in PF-127 hydrogel plus sodium ascorbyl phosphate combination promote diabetic wound healing in type 2 diabetic rat[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 559.

[2] GÓMEZ-ZORITA S, GONZÁLEZ-ARCEO M, TREPIANA J, et al. Comparative effects of pterostilbene and its parent compound resveratrol on oxidative stress and inflammation in steatohepatitis induced by high-fat high-fructose feeding[J]. Antioxidants(Basel), 2020, 9(11): 1042.

[3] HU W, YU H, ZHOU X, et al. Topical administration of pterostilbene accelerates burn wound healing in diabetes through activation of the HIF1α signaling pathway[J]. Burns, 2022, 48(6): 1452-1461.

[4] ZHANG X, XU H, BI X Y, et al. Src acts as the target of matrine to inhibit the proliferation of cancer cells by regulating phosphorylation signaling pathways[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10): 931.

[5] DEGIRMENCI U, WANG M, HU J C. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy[J]. Cells, 2020, 9(1): 198.

[6] LEE J O, HWANG S H, SHEN T, et al. Enhancement of skin barrier and hydration-related molecules by protopanaxatriol in human keratinocytes[J]. J Ginseng Res, 2021, 45(2): 354-360.

[7] SHI X Q, CHEN G, TAN J Q, et al. Total alkaloid fraction of *Leonurus japonicus* Houtt. promotes angiogenesis and wound healing through SRC/MEK/ERK signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 295: 115396.

[8] 张宏，张宇，曹钰羚，等. 复方足疡平促进糖尿病大鼠皮肤溃疡创面愈合及对RAGE/NF-κB p65/VEGF表达的影响[J]. 中国医院药学杂志，2021，41(14)：1405-1409.

[9] 郝治，龚海峰，刘丽梅，等. 中药油剂愈溃油对大鼠糖尿病皮肤溃疡模型创面愈合及Wnt、notch通路的影响[J]. 四川中医，2022，40(8)：51-56.

[10] ZHANG Y J, SUN H L, WANG T, et al. Pterostilbene ameliorates glycemic control, dyslipidemia and liver injury in type 2 diabetes rats[J]. Biomed Environ Sci, 2020, 33(5): 365-368.

[11] ZHENG T, WANG H Y, CHEN Y, et al. Src activation aggravates podocyte injury in diabetic nephropathy via suppression of FUNDC1-mediated mitophagy[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 897046.

[12] HUANG C, LUO W, WANG Q, et al. Human mesenchymal stem cells promote ischemic repairment and angiogenesis of diabetic foot through exosome miRNA-21-5p[J]. Stem Cell Res, 2021, 52: 102235.

[13] MATOZAKI T, KOTANI T, MURATA Y, et al. Roles of Src family kinase, Ras, and mTOR signaling in intestinal epithelial homeostasis and tumorigenesis[J]. Cancer Sci, 2021, 112(1): 16-21.

[14] AVERY T Y, KÖHLER N, ZEISER R, et al. Onco-immunomodulatory properties of pharmacological interference with RAS-RAF-MEK-ERK pathway hyperactivation[J]. Front Oncol, 2022, 12: 931774.

[15] BARBOSA R, ACEVEDO L A, MARMORSTEIN R. The MEK/ERK network as a therapeutic target in human cancer[J]. Mol Cancer Res, 2021, 19(3): 361-374.

（收稿日期：2023-04-11　修回日期：2023-07-27）

（编辑：邹丽娟）