

细胞因子对创伤愈合的影响*

柏书博 王国栋 吴 洋[△]

(第二军医大学长征医院口腔科 上海 200003)

摘要 创伤愈合是一个复杂的生物学过程,涉及炎症细胞、修复细胞、细胞外基质以及细胞因子之间的相互作用。传统将这一过程分为炎症期、增殖期、组织重构三个相互重叠的时期。细胞因子是一类对细胞生长、分化有明显调控作用的小分子生物活性多肽,是细胞与细胞外基质间重要的信号传导物。多种生长因子被释放到伤口部位被认为是创伤愈合所必需的。本文就细胞因子对创伤愈合的促进作用、细胞因子相互之间的协同作用,以及应用前景作以概述。

关键词 创伤愈合 细胞因子

中图分类号 R641 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 17-3370-03

Effect of Cytokines on the Process of Wound Healing*

BAI Shu-bo, WANG Guo-dong, WU Yang[△]

(Department of Stomatology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200003, China)

ABSTRACT: Wound healing is a complex biological process that requires cellular interactions between a variety of inflammatory cells, wound repair cells, extracellular matrices (ECMs) and Cytokines. Wound healing is a process involving inflammation, new tissue formation, and finally tissue remodeling. Cytokines are a class of small molecule peptide which have significant regulatory functions in cell growth and differentiation. They are important signal transmitters between cell and the extracellular matrix. Several Cytokines that are released at the wound site are presumed to be necessary for wound healing. This review summarized Cytokines effect on the process of wound healing, the interactions between different Cytokines, and finally we discussed the perspective of them.

Key words: Wound healing; Cytokines

Chinese Library Classification(CLC): R641 **Document code:** A

Article ID 1673-6273 (2011) 17-3370-03

前言

创伤愈合是炎症细胞、修复细胞、细胞外基质以及细胞因子共同参与并相互调控的复杂过程。细胞因子是一类对细胞生长、分化有明显调控作用的小分子生物活性多肽,是细胞与细胞外基质间重要的信号传导物。细胞因子因具有多效性、高效性、网络性等特点,在细胞趋化、细胞增殖、血管新生、胶原合成、基质成熟等创面愈合过程中扮演了非常重要的角色。不同的细胞因子在创伤愈合中的变化原因及意义是不同的,具有明显的时空性,细胞因子相互之间也存在协同作用。研究细胞因子与创伤愈合的关系,不仅有助于阐明伤口愈合的机制,而且可为临床促进创伤修复提供新的方法和药物。

1 细胞因子在创伤愈合中的重要作用

创伤后组织修复一般经历炎症反应、细胞增殖修复和组织的成熟与重建这三个紧密联系的阶段,三个阶段相辅相成,每一阶段均受到机体的精细调节。创伤初期血小板的一系列活化作用,是创伤愈合的启动因素。伤口中聚集的血小板被激活不但起到促凝血的作用,而且以脱颗粒的方式释放大量具有细胞

趋化、诱导细胞增生活性的细胞因子,如血小板衍生生长因子(Platelet - derived Growth Factor, PDGF)、转化生长因子(Trans-forming Growth Factor, TGF)、胰岛素样生长因子(Insulin - like Growth Factor, IGF)等,从而趋化更多的炎症细胞向损伤区域迁移聚集,启动并促进整个炎症过程。中性粒细胞是最早进入损伤部位的主要炎症细胞,随着炎症的发展,经趋化吸引进入伤口的单核/巨噬细胞被激活,单核/巨噬细胞除具有吞噬功能外,还会生产多达上百种活性物质,其中包括 TGF、白介素(Inter Leukin, IL)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF- α)、血管内皮细胞因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、PDGF、IGF、表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic Fibro-blast Growth Factor, b-FGF)等多种细胞因子,细胞因子在伤口内的表达进一步扩大炎症反应清除坏死组织、并刺激角质细胞的增殖、刺激成纤维细胞产生胶原、促进血管的再生。

细胞增殖阶段的显著特征就是肉芽组织的形成及再上皮化,主要表现为角质细胞、内皮细胞、成纤维细胞的迁移增殖分化,是创伤愈合的关键阶段。PDGF、b-FGF、TGF- β 、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte/Macrophage Colony-stimulat-

* 基金项目:上海市自然科学基金(09ZR1410600)

Supported by Natural Science Foundation of Shanghai(09ZR1410600)

作者简介:柏书博(1978-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:微创复合伤, Tel: 021-81885944, E-mail: run_726@sina.com

[△]通讯作者(corresponding authors): 吴洋, E-mail: oralwuyang@gmail.com

(收稿日期: 2011-04-07 接受日期: 2011-04-30)

ing Factor, GM-CSF)、TNF- α 、IGF-1 对成纤维细胞的趋化、增殖、胶原合成、调节各型胶原比例具有重要作用。此外, TGF- β 、TNF- α 、PDGF 则具有促进和抑制双向调节成纤维细胞功能的作用, 作用的结果与细胞因子在创伤局部的浓度相关。PDGF、VEGF、血管形成因子-1(Angiopoietin-1, Ang-1)、b-FGF 是血管内皮细胞的强有力促有丝分裂原, 可直接或间接的促进新生血管形成和生长。影响创面再上皮化的细胞因子主要包括 EGF、TGF- α -FGF、PDGF、GM-CSF 和角化细胞生长因子 (Keratinocyte Growth Factor, KGF) 等, 可促进角质细胞增殖分化为表皮细胞, 并由伤口边缘向中心迁移。FGF 家族成员中的 KGF 对表皮细胞有独特的刺激作用, 与表皮再生密切相关。各种实验也证实 EGF 家族对创面再上皮化具有重要作用^[1]。

创伤愈合中组织的成熟和重塑期, 与细胞增殖阶段相互重叠。TGF- β 被认为是此阶段中最关键的效应因子, 其表达失衡会导致基质形成异常, TGF- β 3 可阻断或下调 TGF- β 1 和 TGF- β 2 的表达, 拮抗两者作用, 减轻瘢痕形成, 所以 TGF- β 3 被称为抗瘢痕因子。b-FGF 也可以对减轻瘢痕形成起到协同刺激作用^[2]。

2 创伤愈合中细胞因子之间的相互作用

细胞因子不是单独发挥功能, 即依赖于其所处的细胞环境中其它效应分子和受体的存在与功能情况, 细胞因子之间存在着复杂的协同关系。内源性的 VEGF 是创伤修复中重要的血管生长因子, 研究发现: VEGF 促血管生成作用可能需要其他细胞因子的协同, 如 PDGF、b-FGF、EGF、TNF、TGF 等都能使许多培养皮肤细胞中的 VEGF 表达高 3-20 倍^[3], 在伤口血管再生早期, b-FGF 可以上调 VEGF 的产生, 内皮细胞由 b-FGF 诱导, 后期毛细血管的生长和分化由 VEGF 调节^[4], 用两者共同刺激体外培养的毛细血管内皮细胞, 在同样的条件下, 其细胞数目要比单独用任何一种时多 2-8 倍^[5]。潘秀花等^[7]认为在放射性烧伤创伤愈合过程中, 在 VEGF 作用下创面形成原始血管, Ang-1 促进血管内皮细胞和周围支持细胞的聚集, 使新生血管结构完整, 不易渗漏。Cianfarani 等^[7]研究表明 GM-CSF 对慢性静脉曲张性溃疡的治疗作用与其能够促进创伤区新生血管化作用密切相关, 炎症细胞来源的 VEGF 可作为 GM-CSF 促慢性溃疡愈合作用中血管形成调节介质的作用。GM-CSF 还可通过刺激和编码其他炎症因子如单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1), 巨噬细胞炎症蛋白-1(MIP-1)及细胞因子(VEGF、FGF、PDGF 等)的基因表达和蛋白质合成, 通过这些因子作用于修复细胞, 从而达到促进创面愈合的效应^[8]。Mann 等^[9]通过转基因小鼠(表皮 GM-CSF 过度表达)的研究发现: 转入 GM-CSF 除加快了皮肤切除缺损创面的再上皮化之外, 还对创面其他细胞因子如 TGF- β 、 γ 干扰素 (Interferon-gamma, INF- γ)、IL-6 可短暂地上升。PDGF 和 IGF-1 在创伤愈合中具有协同作用可增加表皮和内皮的再生^[10]。Brown 等^[11]对糖尿病基因型 db 大鼠背部全层皮肤创面的研究表明 PDGF 和 TGF- α 单独使用能促进创面的愈合, 如果合用则协同促进创面愈合, 其加速率与非糖尿病鼠创面所见更接近。

病理性瘢痕疙瘩组织中胶原表达增高是由于胶原转录水平增高引起的, 在正常皮肤和瘢痕疙瘩的成纤维细胞中 b-FGF

均能在转录水平抑制 I 型胶原基因的启动转录, 且能拮抗 TGF- β 1 对人 I 型胶原基因的启动激活作用^[12], 抑制胶原的合成。程颢等^[13]利用大鼠 30% 深 II 度烫伤模型研究发现外源性应用 b-FGF 能够通过提高 TGF- β 的分泌, 进而协同其他生长因子对肌成纤维细胞形成和凋亡发挥作用, 影响愈合的结局。

此外, 不同剂量的细胞因子对创伤愈合的作用也不尽相同, 被认为是一种剂量-效应关系。Masaki 等^[14]发现没有内源性 VEGF 表达, FGF-2 就不产生作用, 但过量表达 VEGF 又会导致血管生长停止。Ley 等^[15]报道当 FGF-2 与 VEGF 剂量在 3:1 比例时产生很强的协同效应。有研究认为^[16-18] GM-CSF 在浓度为 25-100 ng/ml 对人皮肤成纤维细胞有明显的促增殖作用, 以浓度为 50 ng/ml 最显著, 且能刺激成纤维细胞合成大量 I、III 型胶原, 浓度为 30 ng/ml 的 PDGF-BB 促进真皮成纤维细胞增殖和分泌 I 型胶原蛋白的作用更为显著, rhEGF 浓度在 30-100 μ g/L 之间对人皮肤成纤维细胞有明显的促增殖作用, 其中以 80 μ g/L 较显著, 这可能是其加速创面愈合的机制之一。

3 细胞因子与促进创面修复研究进展

多数情况下, 创伤修复不一定需要补给外源性生长因子, 只有在体内调控仍不能满足修复需要的情况下如某些深度烧伤创面、静脉性溃疡、糖尿病皮肤溃疡及肿瘤放化疗等所致难愈创面才需针对性地使用某些生长因子^[19]。研究发现: 难愈性创面除与原发疾病有关外, 与创伤本身修复内环境的改变, 如伤口的炎症期延迟、炎症细胞增殖、浸润减少, 体内某些细胞受到抑制而失去分泌细胞因子的功能, 使内源性细胞因子含量降低或因子受体活性下调有关^[20]。近年来, 已经先后有重组牛和重组人 b-FGF、重组人 EGF、重组人 PDGF 等上市并应用于临床, 大样本多中心的临床试验结果表明, 对浅 II 度、深 II 度、III 度以及糖尿病足、下肢静脉曲张性溃疡、放射性溃疡以及褥疮等创面单独或联合采用细胞因子的干预治疗, 可加速创面愈合, 并提高了愈合质量^[21-22]。Akita 等^[23]将重组 b-FGF (剂量 1 μ g/cm²) 喷涂剂用于治疗 II 度烧伤创面, 结果表明局部应用 b-FGF 在加快创面愈合的同时不会增加增生性瘢痕形成的概率。有研究报道: EGF 对浅 II 度烧伤创面, FGF 对深 II 度创面修复有更好的促进作用^[24]。多项临床试验共计超过 1000 例病例的观察已表明, 重组 PDGF 凝胶剂在皮肤切口、糖尿病皮肤溃疡等急性创面治疗中疗效确切^[25-26]。目前基因药物治疗在临床创面愈合中存在的主要问题为: 伤口蛋白激酶的影响产生降解作用、半衰期短, 细胞因子不能有效地传递到特异的靶细胞中起作用, 生物利用度较低等等。

转基因疗法为组织修复、创伤愈合开辟了崭新的治疗途径。转基因疗法是指将对组织愈合有益的治疗性基因导入靶细胞, 使其高效表达达到一定的水平且持续一定的时间, 在局部释放适量的特异性治疗性蛋白质进入伤口, 达到促进伤口愈合, 并提高愈合质量的目的。转基因治疗可以克服以往药物治疗半衰期较短这一不足, 按具体手段可以把基因转移分成病毒载体系统和非病毒载体系统两大类。病毒性载体系统有逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒等等, 优点是它具有高效性及相对良好的靶向性, 缺点表现在: 插入基因大小的限制、靶细胞的性质、

长期表达的潜能、免疫反应及基因组的整合能力等方面受严格的限制,而且理论上存在复制型病毒的产生及免疫毒性等安全性问题。非病毒性载体系统有裸 DNA、基因枪技术、阳离子脂质体技术等等,优点表现在:对基因大小不限制、免疫源性低,毒性小、制备容易,省时省力、能在非分裂性靶细胞中表达,但其存在靶向性差、制备不稳定、操作较复杂等缺点。目前基因治疗的研究绝大多数尚局限于基础研究和动物模型阶段,其主要原因是基因转移效率低、不稳定和基因转移后无法进行人为调控等原因,而伤口的愈合是一个暂时性的过程,基因高水平的表达必须限定在一个时期之内,因此,基因治疗在安全性方面还需要时间的检验和大规模、多中心的临床验证。

4 展望

细胞因子种类繁多,不同的细胞因子及其受体的表达具有时相性,可能作用于不同的细胞生长周期,细胞因子在创伤愈合中表达变化的规律、变化的原因及发挥的功能尚不完全明确,而且细胞因子之间具有复杂的协同作用,进一步研究不仅要着眼于单一细胞因子在创伤后的变化,更应集中在细胞因子之间及细胞因子与不同细胞之间的网络调控关系及信号转导通路变化,这对阐明创伤愈合机理及制定治疗措施具有更深刻的意义。

基因治疗促进创面愈合未来的发展方向可能会在以下几个方面有所突破:筛选出创面愈合中真正的"治疗性基因",联合应用多种细胞生长因子及其受体的综合基因治疗;人为地调控各种生长因子在伤口中的表达水平和时相,最大限度地发挥其生物作用并降低其由于过度表达而产生的副反应,即基因治疗的量可以被精确地调节;功能更优越的转移载体的发现,使人类能在真正意义上控制伤口愈合进程。

参考文献 (References)

- [1] Cribbs RK, Harding PA. Endogenous production of heparin-like EGF-like growth factor during murine partial-thickness burn wound healing[J]. Burn Care Rehabil, 2002, 23:116-120
- [2] Campbell BH, Agarwal C, Wang JH, et al. TGF-beta1, TGF-beta 3, and PGE (2) regulate contraction of human patellar tendon Fibroblasts[J]. Biomech Model Mechanobiol, 2004, 2(4):239-245
- [3] Raja, Sivamani K, Garcia MS, et al. Wound reepithelialization: modulating keratinocyte migration in wound healing[J]. Front Biosci, 2007, 12(3):2849-2868
- [4] Takamiya M, Saigusa K, Aoke Y. Immunohistochemical study of basic fibroblast growth factor and vascular endo-Thelial growth factor expression for age determination of cutaneous wounds [J]. Am J Forensic Med Pathol, 2002, 23(3):264-267
- [5] Saadeh PB, Mehrara BJ, Steinbrech DS, et al. Mechanisms of fibroblast growth factor-2 modulation of vascular endothelial growth factor expression by osteoblastic cell [J]. Endocrinology, 2000, 14: 2075-2083
- [6] 潘秀花,杨占山,杨晶,等. VEGF 和 Ang-1 在皮肤创伤和放射性烧伤愈合过程中的表达 [J]. 中华放射医学与防护杂志. 2007, 27(3): 219-222

Pan xiu hua, Yang zhan san, Yang jing, et al. Study on the expression of vascular endothelial cell growth factor (VEGF) and angiopoietin-1

(Ang-1) during wound healing of the wound and the radiation skin burn [J]. Chinese Journal Of Radiolical Medicine And Potection. 2007, 27(3):219-222

- [7] Cianfarani F, Tommasi R, Failla CM, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor treatment of human chronic ulcers promotes angiogenesis associated with de novo vascular endothelial growth factor transcription in the ulcer bed [J]. Br J Dermatol. 2006, 154(1): 34-41
- [8] Fang Y, Shen J, Yao M, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances wound healing in diabetes via upregulation of proinflammatory cytokines[J]. Br J Dermatol, 2010, 162(3):478-486
- [9] Mann A, Niekiseh K, gchirmacher P, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is essential for normal wound healing [J]. J Investig Dermatol Symp Proc, 2006, 11(1):87-92
- [10] 邓辰亮,杨光辉,曹谊林. 生长因子促进皮肤创面愈合的研究进展 [J]. 组织工程与重建外科杂志, 2006, 2(3):174

Deng chen-liang, Yang guang-hui, Cao yi-lin. A Study on the promoting of growth factor on skin wound healing [J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2006, 2(3):174

- [11] Brown RL, Breeden MP, Greenhalgh DG. PDGF and TGF-alpha ac-synergistically to improve wound healing in the genetically diabetic mouse[J]. J Surg Res, 1994, 56:562-570
- [12] Tan EM, Rouda S, et al. Aedic and basic fibroblast growth factors down-regulate collagen gene expression in keloid fibroblasts[J]. Am J Pathol, 1993, 142(2):463
- [13] 程稳,付小兵,盛志勇,等. 碱性成纤维细胞生长因子对肌成纤维细胞生长的作用及其对创面愈合的影响[J]. 中华医学杂志, 2002, 82 (17):1187-1191

Cheng Biao, Fu Xiao-bing, Sheng Zhi-yong, et al. The effect of basic fibroblast growth factor on myofibroblasts and its significance on wound healing [J]. National Medical Journal of China, 2002, 82(17): 1187-1191

- [14] Masaki I, Yonemitsu Y, Yamashita A, et al. Angiogenic gene therapy for experimental critical limb ischemia: acceleration of limb loss by over expression of vascular endothelial growth factor 165 but not of fibroblast growth factor-2[J]. Circ Res, 2002, 90:966-973
- [15] Ley CD, Olsen MW, Lund EL, et al. Angiogenic synergy of b-FGF and VEGF is antagonized by Angiopoietin 22 in a modified in vivo matrigel assay[J]. Microvasc Res, 2004, 68:161-168
- [16] 李晓光,方勇,姚敏,等. 单核巨噬细胞集落刺激因子对人皮肤成纤维细胞增殖及胶原合成的影响 [J]. 中国美容医学, 2010, 19(8): 1149-1152

Li Xiao-guang, Fang Yong, Yao Min, et al. Effect of Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor(GM-CSF) on cell proliferation and synthesis of collage in human derma fibroblast [J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2010, 19(8):1149-1152

- [17] 章明星,侯致典,周星星,等. PDGF-BB, IL-3 和 TGF-beta 1 诱导真皮成纤维细胞分泌 I 型胶原蛋白的比较[J]. 解剖学研究, 2009, 31(5): 330-333

Zhang Ming-xing, Hou Zhi-dian, Zhou Xing-xing, et al. Comparison of PDGF-BB, IL-13 and TGF-beta 1 induce the dermal fibroblasts to secrete type I collagen[J]. Anatomy Research, 2009, 31(5):330-333

(下转第 3351 页)

参 考 文 献(References)

- [1] 尚小颖,岳海清.喉部分切除术后喉功能重建[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2005,12(6) 341-343
Shang Xiaoling, Yue Haiqing. Laryngeal function after partial laryngectomy reconstruction [J]. Head and Neck Surgery, 2005,12 (6): 341-343
- [2] 席淑新. 眼耳鼻咽喉口腔护理学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2006 202
Xi Shuxin. Dental Nursing Otorhinolaryngology Eye [M]. Beijing: People's Health Press, 2006:202
- [3] 韩德民.耳鼻咽喉头颈科学[M].北京:高等教育出版社,2005 349
Han Demin. Otorhinolaryngology Head and Neck science [M]. Beijing: Higher Education Press, 2005:349
- [4] 蔡洁,陈佩燕.部分喉切除术后患者的护理[J].中国临床康复,2006,10 (5) 447
Caijie, Chen Peiyan. Partial laryngectomy patient care [J]. Clinical Rehabilitation, 2006,10 (5): 447
- [5] 鲍凤香,张海林,田元巧.临床路径在喉癌手术病人健康教育中的应用[J].护理研究,2009,23(7A) :1740-1742
Bao Feng-xiang, Zhang Hai-lin, Tian Yuan-qiao. Laryngeal cancer surgery patients in the clinical path in the application of health education [J]. Nursing Research, 2009,23 (7A) :1740-1742
- [6] 骆敏.喉癌术后非语言交流的应用体会[J].齐鲁护理杂志,2005,11 (18) :1 340
Luo Min. Laryngeal cancer after application of non-verbal communication experience [J]. Critical Care Medicine, 2005,11 (18): 1 340
- [7] 刘先娟,张述华,刘雪莲.喉癌 60 例围术期护理体会[J].齐鲁护理杂志, 2007, 13 (6) : 108-109
Liu Xianjuan, Zhang Shuhua, Liu Xuelian. Laryngeal cancer of 60 cases of perioperative nursing experience [J]. Qilu Nursing, 2007, 13 (6): 108-109
- [8] 曹心芳,王松耀,张剑.健康教育在社区老年人护理中的应用[J].中国医药导报,2007,4(19) 61-63
Cao Xinfang, Wangsong yao, Zhang Jian. Health care for the elderly in the community of [J]. Chinese Medicine, 2007,4 (19) :61-63
- [9] 张立强,栾信庸,潘新良,等.喉切除术后患者生活质量的调查研究[J].中华护理杂志,2003,38(11) 839-842
Zhang Liqiang, Luan Xinliang, PAN Xin-liang, et al. Laryngectomy patients quality of life research [J]. Journal of Nursing, 2003,38 (11): 839-842
- [10] 黄剑平.全喉切除术后患者的院外护理指导[J].医学文选,2003,22 (5) 770-771
Huang Jianping. Patients after total laryngectomy hospital care guide [J]. Medical anthology, 2003,22 (5) :770-771
- [11] 闵双凤.全喉切除术后患者自我护理适应训练[J].中国临床康复, 2004,8(14) 2733
Min Shuangfeng. Patients after total laryngectomy to adapt to self-care training [J]. Clinical Rehabilitation, 2004,8 (14): 2733
- [12] 李春宁,卢苇,林艳,等.全喉切除术后患者的出院指导[J].中华临床新医学,2003,3(6) 569
Li Chunning, Lu Wei, Lin Yan, et al. Total laryngectomy patients on discharge [J]. New Journal of Clinical Medicine, 2003,3 (6): 569
- [18] 张晓玲,张宝林.rhEGF 对人皮肤成纤维细胞的促增殖作用[J].山西医科大学报,2008, 39(7):624-626
Zhang Xiao-ling, Zhang Bao-lin. Proliferative effect of recombinant human epidermal growth factor on human skin fibroblast [J]. Journal of Shanxi Medical University, 2008, 39(7):624-626
- [19] Bennett NT. Schultz GS1 Growth factors and wound healing (part II): role in normal and chronic wound healing [J]. Ann J Surg, 1993, 166 :74-78
- [20] 方勇,程瑞杰,王莹,等.糖尿病小鼠创面愈合过程中炎症细胞和 GM-CSF 表达[J].上海交通大学学报(医学版) 2007, 27(2):174-177
Fang Yong, Cheng Rui-jie, Wang Ying, et al. Expression of inflammatory cells and GM-CSF during wound healing in diabetic mice[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science), 2007, 27 (2):174-177
- [21] Fernandez-Montequin, Betancourt BY, Leyva-Gonzalez G, et al. Intraleisional administration of epidermal growth factor-based formulation(Heberprot-P)in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure[J]. Int Wound J, 2009, 6(1):67-72
- [22] Eming Sa, Smola H, Krieg T. Treatment of chronic wounds: state of the art and future concepts [J].Cell tissues organs, 2002, 172 (2): 105-117
- [23] Akita S, Akino K, Imaizumi T, et al. Basic fibroblast growth factor accelerates and improves second degree burn wound healing [J]. Wound Repair Regen, 2008, 16(5):635-641
- [24] 王配合,齐顺贞,彭教志.表皮细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子促进烧伤创面愈合的疗效比较[J].临床军医杂志, 2004, 32(2): 35-37.
Wang Pei-he, Qi Shun-zen, Peng Jiao-zhi. Comparision of the Wound Healing Acceleration of Recombinant Human Epidermal Growth Factor and Recombinant Human Fibroblast Growth Factor in the Treatment of Burn Wounds[J].Clinical Journal of Medical Officers, 2004, 32(2): 35-37
- [25] Cohen MA. Eaglstein W H. Recombinant human platelet-derived growth factor gel speeds healing of acute full-thickness punch biopsy wounds[J]. Am Acad Dermatol, 2001, 45(6):857-862
- [26] Embil JM, Papp K, Sibbald G, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) for healing chronic lower extremity diabetic ulcers: an open-label clinical evaluation of efficacy[J]. Wound Repair Regen, 2000, 8(3):162-168