

姜雯雯,刘欢,陈晓燕,等. 京尼平苷通过 PI3K/Akt 通路促进糖尿病大鼠皮肤溃疡创面愈合 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33 (12): 14-20.

Jiang WW, Liu H, Chen XY, et al. Geniposide promotes skin ulcer wound healing in diabetic rats through the PI3K/Akt pathway [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(12): 14-20.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.12.003

# 京尼平苷通过 PI3K/Akt 通路促进糖尿病大鼠 皮肤溃疡创面愈合

姜雯雯,刘欢,陈晓燕\*,荣小娟,刘燕玲,曾威

(江西科技学院医学院,南昌 330098)

**【摘要】** 目的 探讨京尼平苷对糖尿病性皮肤溃疡大鼠的保护作用及其机制。方法 将大鼠分为正常组、模型组、京尼平苷治疗组(Gen(L):200 mg/kg;Gen(H):500 mg/kg)。在糖尿病大鼠皮肤溃疡造模后,各组大鼠均灌胃生理盐水或京尼平苷( $n=6$ )。每天给药1次,每天记录各组伤口愈合情况及炎症情况。在糖尿病性皮肤溃疡治疗7d后,分别通过测量皮肤溃疡创口面积、组化切片与TUNEL染色及Western blot蛋白免疫印迹法量化分析创面愈合、细胞凋亡及其相关调节蛋白表达的变化情况。结果 与模型组相比,京尼平苷(200 mg/kg和500 mg/kg)口服能显著促进糖尿病大鼠创面愈合,增加损伤处的收缩。在糖尿病大鼠皮肤创面凋亡研究中,京尼平苷治疗大鼠TUNEL染色阳性细胞明显减少( $P<0.05$ )。京尼平苷能显著抑制皮肤炎症,促进创面修复可能与促进PI3K和Akt蛋白磷酸化有关。结论 京尼平苷通过抑制炎症反应和细胞凋亡促进糖尿病大鼠皮肤创面修复。

**【关键词】** 京尼平苷;糖尿病性皮肤溃疡;PI3K;Akt;细胞凋亡

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 12-0014-07

## Geniposide promotes skin ulcer wound healing in diabetic rats through the PI3K/Akt pathway

JIANG Wenwen, LIU Huan, CHEN Xiaoyan\*, RONG Xiaojuan, LIU Yanling, ZENG Wei  
(School of Medicine, Jiangxi University of Science and Technology, Nanchang 330098, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the protective effect of geniposide against diabetic rats with skin ulcer and the mechanism. **Methods** Rats were divided into a normal group, model group, and geniposide subgroups (Gen(L): 200 mg/kg; Gen(H): 500 mg/kg). Diabetic rats were treated with normal saline or geniposide by intragastric administration ( $n=6$ ). Treatments were administered once a day, and the wound healing and inflammation of each group were recorded every day. After 7 days of treatment for diabetic skin ulcers, the wound area, tissue sections, TUNEL staining and Western blot were used to quantitatively analyze changes in wound healing, apoptosis, and related regulatory protein expression. **Results** Compared with the model group, the group receiving orally administered geniposide (200 and 500 mg/kg) showed significantly improved wound healing and increased contraction of the injured area. In terms of skin wound apoptosis in diabetic rats, TUNEL-positive cells were significantly reduced in geniposide subgroups ( $P<0.05$ ).

**【基金项目】** 江西省中医药管理局科技计划项目(2023A0367);江西省卫生健康委科技计划项目(202311153);江西科技学院校级自然科学项目(23ZRZD05);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ202016)。

**【作者简介】** 姜雯雯(1990—),女,讲师,研究方向:生物活性。E-mail:jwwd@163.com

**【通信作者】** 陈晓燕(1984—),女,副教授,研究方向:中药学。E-mail:chenxian5@126.com

Geniposide significantly inhibited skin inflammation and promoted wound repair, which may be related to promotion of PI3K and Akt phosphorylation. **Conclusions** Geniposide promoted skin wound repair in diabetic rats by inhibiting inflammatory responses and apoptosis.

**[Keywords]** geniposide; diabetic skin ulcer; PI3K; Akt; cell apoptosis

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

糖尿病长期高糖暴露可对组织器官造成持续损害,最终导致糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病和糖尿病皮肤溃疡(diabetic skin ulcers, DSU),是糖尿病的主要并发症<sup>[1-2]</sup>。糖尿病足是 DSU 的代表性表现,因高糖所致的神经病变、感染风险、血管病变等综合因素,其创面处理后往往预后不佳、难以正常自然痊愈,容易并发感染甚至可导致截肢<sup>[3-5]</sup>。针对传统创面愈合治疗不佳的问题,目前已有多种新型促进糖尿病患者创面愈合的方法,如局部应用重组人Ⅲ型胶原蛋白水凝胶、封闭负压引流术、富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)及中药外洗联合高压氧等,但均因成本高或效果不理想等因素而受到限制<sup>[6-8]</sup>。

京尼平苷是梔子中主要的环烯醚萜苷之一。大量文献报道,京尼平苷的药理活性可能通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)-蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt/PKB)信号通路被介绍为抗氧化、抗炎症、抗血栓形成和抗缺血性脑卒中<sup>[9-10]</sup>。此外,已有大量研究表明,梔子水提物和京尼平苷具有显著的抗血栓活性,通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)功能增加自噬和抑制细胞凋亡<sup>[11-12]</sup>。然而,京尼平苷在治疗糖尿病皮肤溃疡方面的效果尚不清楚,因此本研究将基于 PI3K/Akt 通路探究京尼平苷对糖尿病大鼠皮肤溃疡创面的保护作用及其机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

SPF 级 Wistar 大鼠共计 48 只,雄性,8 周龄,体重(250±20)g,购自江西中医药大学实验动物中心[SCXK(赣)2019-0001];饲养间保持温度(22±5)℃,湿度(55%±5%),光照时间为 7:00~19:00,之后光照自动关闭。所有大鼠在实验前均在江西中医药大学实验动物中心动物房[SYXK(赣)2018-0007]适应性饲养 5~7 d。无菌手术在江西中医药

大学药理学动物实验中心开展,相关动物实验获江西中医药大学实验动物伦理委员会批准(JZLLSC20210071),手术操作按实验动物 3R 原则给予人道的关怀,尽量减少痛苦和使用数量。

### 1.2 主要试剂与仪器

京尼平苷(HPLC>95%,成都双子叶中药资源有限公司,批号 20191210);链脲霉素(上海源叶生物科技有限公司,批号 S17049);血糖试纸配合欧姆龙血糖仪;p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt 抗体(美国 CST 公司, p-PI3K: #4228; PI3K: #4255; p-Akt: #4060; Akt: #4685);无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司,批号 10009218);TBS 缓冲液(10×)(上海百赛生物技术公司,批号 P25033);山羊血清(北京索莱宝生物技术公司,批号 SL038);吐温-20(Tween 20,上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号 T104863)。组织自动脱水仪(湖北孝感阔海医疗科技有限公司, KH-S101 型);生物组织自动包埋机(湖北孝感阔海医疗科技有限公司, KH-BL 型);石蜡切片机(沈阳誉德电子仪器有限公司, SYD-S2020);超纯水仪(德国 Millipore 公司);垂直电泳仪(北京六一生物科技有限公司, DYCZ-MINI 4);垂直转膜仪(北京六一生物科技有限公司, DYCZ-TRANS 2);凝胶成像系统(上海勤翔科学仪器有限公司, GenoSens 1860);Odyssey 双色红外荧光扫描成像系统(美国 Li-Cor Biosciences 公司)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 糖尿病皮肤溃疡模型

所有大鼠适应正常饲养环境并喂养和自由饮水 5~7 d,随后改用高脂饲料连续饲喂 10 周。大鼠禁食一晚后腹腔注射链脲佐菌素(55 mg/kg, 0.1 mol/L 缓冲盐水, pH=4.5)。48 h 后测定空腹尾静脉血糖水平。空腹血糖(≥16.7 mmol/L)大鼠作为糖尿病大鼠<sup>[13-14]</sup>。如未达标可再次注射并重复检测血糖水平。

糖尿病大鼠皮肤溃疡的造模<sup>[15]</sup>:糖尿病大鼠腹腔注射 1%戊巴比妥钠注射液(40 mg/kg)麻醉。在用脱毛膏去除右侧背部残留的毛发后,用打孔机在筋膜下层形成一个直径 2 cm 的伤口。为了防止手

术后纱布被老鼠撕破,用细线将纱布包裹起来,将每只大鼠放入笼中单独饲养。创面周围皮肤于术后第 3 天肿胀,呈暗红色,伤发后第 5~7 天广泛诱发皮肤溃疡。

### 1.3.2 实验分组与药物干预

将入选的糖尿病性皮肤溃疡大鼠分为非糖尿病对照(control)组、糖尿病模型(model)组、京尼平苷低剂量(Gen(L):200 mg/kg)组和京尼平苷高剂量(Gen(H):500 mg/kg)组。除 control 组选择正常大鼠外,其余每组随机选取 6 只造模成功大鼠,分别口服灌胃生理盐水溶液、京尼平苷低浓度剂量(200 mg/kg)和京尼平苷高浓度剂量(500 mg/kg)。每天给药 1 次,每天记录各组创面伤口的愈合情况和炎症表现,并于第-14、-7、0、7 天测定大鼠空腹(前 1 d 晚上禁食)血糖。具体动物造模和药物干预的流程可见图 1。

### 1.3.3 创面愈合情况评估

各组糖尿病性皮肤溃疡大鼠在造模后第 1、3、7 天用透明膜描迹法将伤口边缘描下,用面积纸计算伤口面积<sup>[16]</sup>。创面愈合率计算公式为:创面愈合率(%)=(用药前创口面积-用药后创口面积)/用药前创口面积×100%。对伤口完全愈合的大鼠,计算瘢痕面积(%)=瘢痕面积/用药前创口面积×100%。

### 1.3.4 原位末端标记(TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling, TUNEL)染色评价凋亡细胞

分离皮肤组织,在 4℃ 梯度乙醇溶液(75%~95%)中脱水 3~5 d。皮肤组织在 55~65℃ 石蜡中固定,石蜡切片切成 10 μm 切片。制备皮肤切片,用自由漂浮切片法贴于玻片上。对冠状切面进行二甲苯脱蜡,用梯度乙醇溶液(95%~75%)再水化,然后在 37℃ 的 TUNEL 反应分辨率中荧光染色 30 min。0.01 mol/L 磷酸缓冲盐(pH=7.4)洗涤 3 次后,在室温下加入 4',6-二脒基-2-苯基吲哚

(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染细胞核 5 min。切片在×100 倍放大的荧光显微镜下观察。每片进行细胞凋亡计数,取 3 个样本的平均值作为代表性数据。

### 1.3.5 蛋白印迹实验

使用 RIPA 裂解液提取创伤组织蛋白后,与上样缓冲液进行预混,高温加热后用丙烯酰胺凝胶完成电泳、转膜过程,将聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜在 5% 脱脂奶粉中室温孵育封闭 2 h 后,加入相应的 p-PI3K、PI3K(1:1000)、p-Akt、Akt(1:1000)一抗,4℃ 过夜后回收一抗,经 Tris-HCl 缓冲盐+Tween 20(Tris-HCl buffer saline with Tween 20, TBST)洗涤 3 次后加入相应的二抗溶液在室温中孵育 1 h。TBST 洗涤二抗后,加入化学发光试剂,凝胶成像系统成像后,用 Image J 软件量化分析相应蛋白条带的灰度值。

## 1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件统计分析,数据以平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较进行非参数 *t* 检验,统计结果以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组血糖值变化比较

在第-14、-7、0 天对大鼠空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)进行测定,所有大鼠血糖水平均无明显差异。糖尿病性皮肤溃疡大鼠造模成功后,各组血糖值均存在显著升高。给予京尼平苷灌胃给药后,低剂量组和高剂量组的大鼠血糖值逐渐下降,连续给药的第 7 天血糖值明显下降( $P < 0.05$ ),但未降低至正常水平(图 2)。

### 2.2 创面愈合情况评估

通过对第 1、3、7 天创面愈合情况进行观察,灌

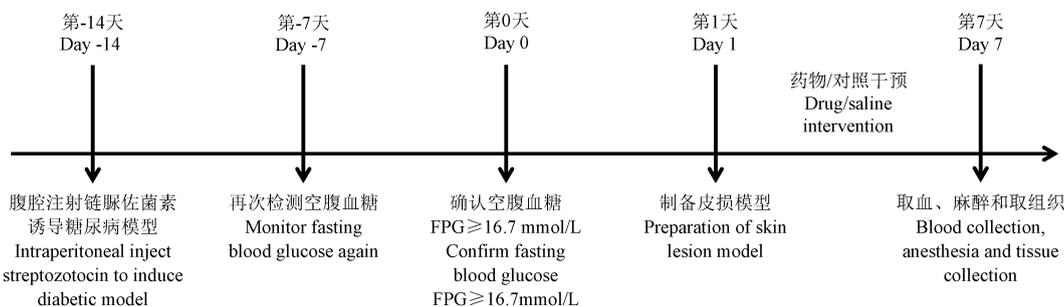
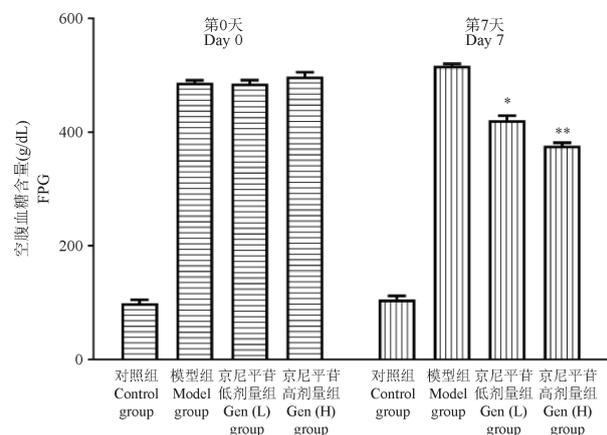


图 1 链脲佐菌素诱导的高血糖大鼠进行皮肤溃疡造模及药物干预实验流程

Figure 1 Procedure of skin ulcer modeling and drug intervention in hyperglycemia rats induced by streptozotocin

胃京尼平苷溶液可明显减少伤口大小,相对于模型对照组,病灶回缩的百分比显著增加(图3)。口服京尼平苷溶液从第3天起可促进病灶创面回缩百分比显著升高,且这种愈合差异一直持续。通过肉眼观察,糖尿病性皮肤溃疡大鼠创面肉芽组织存在生长不良、愈合较差的情况,甚至有脓性感染,越往后模型大鼠伤口愈合速度显著下降。第7天时京尼平苷治疗大鼠(Gen(L)和Gen(H))肉芽组织情况良好,且创面周围可见大量新生的毛发,提示愈合效果较好。

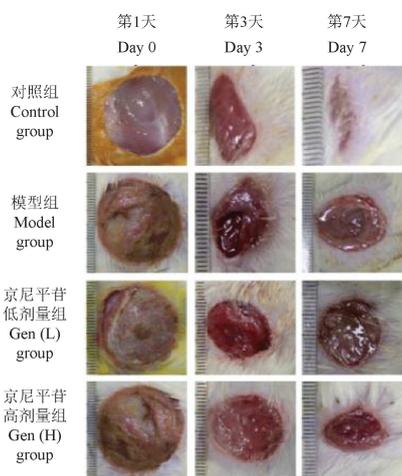


注:与模型组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

图2 糖尿病性皮肤溃疡大鼠不同时间的空腹血糖

Note. Compared with model group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

Figure 2 Fasting blood glucose at different time in diabetic rats with skin ulcer



注:与对照组相比, # $P < 0.05$ ;与模型组相比, \* $P < 0.05$ 。

图3 各组大鼠不同时间点的创面愈合率情况

Note. Compared with control group, # $P < 0.05$ . Compared with model group, \* $P < 0.05$ .

Figure 3 Wound healing rate of rats in each group at different time points

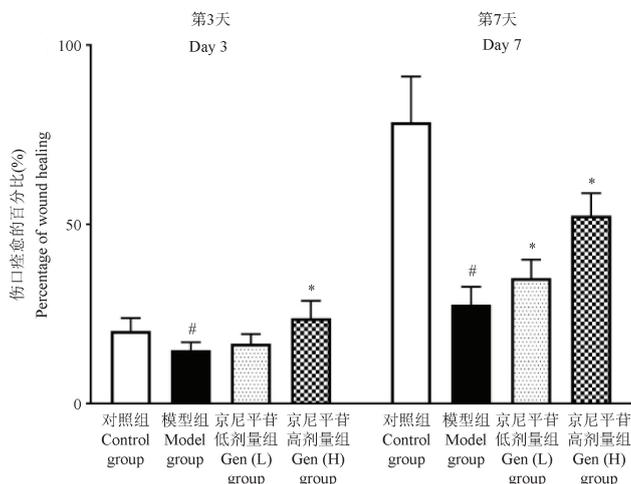
### 2.3 TUNEL 染色法评价京尼平苷抑制皮肤细胞凋亡的效果

皮肤溃疡作为一种慢性皮肤病,其生物医学变化一般较为稳定,恢复速度较慢,因此我们习惯于根据经验在一个时间点评估疗效。在糖尿病致皮肤溃疡模型中,分别于损伤发生后第7天进行细胞凋亡和生化指标的后续检测。

对照组大鼠皮肤表皮和真皮层荧光信号较弱, TUNEL 阳性凋亡细胞较少。真皮内凋亡细胞主要集中在毛囊周围。由于样本量小,无法进行 Shapiro-Wilk 正态性检验,最后进行非参数  $t$  检验。京尼平苷治疗糖尿病大鼠术后第7天 TUNEL 阳性细胞显著减少(第7天模型 vs Gen(L):  $t = 8.36, P < 0.0001$ ; 第7天模型 vs Gen(H):  $t = 12.84, P < 0.001$ ,图4)。各治疗组大鼠 TUNEL 阳性细胞主要分布在表皮,少数与真皮层相关。

### 2.4 京尼平苷对创面皮肤组织 PI3K/Akt 通路的激活

由于样本量小,无法进行 Shapiro-Wilk 正态性检验,最后进行非参数  $t$  检验。如图5所示, Western blot 灰色弯曲分析结果显示,糖尿病大鼠术后第7天 PI3K 和 Akt 磷酸化水平均显著降低(pPI3K/PI3K:  $t = 4.52$ , 模型 vs Gen(L)  $P = 0.011$ ;  $t = 6.96$ , 模型 vs Gen(H)  $P = 0.0022$ ; pAkt/Akt:  $t = 8.01$ , 模型 vs Gen(L)  $P = 0.0013$ ;  $t = 13.21$ , 模型 vs Gen(H)  $P = 0.0002$ ),在京尼平苷处理的糖尿病大鼠中逆转。提示京尼平苷至少部分通过 PI3K/Akt 信号通路促进创面愈合。

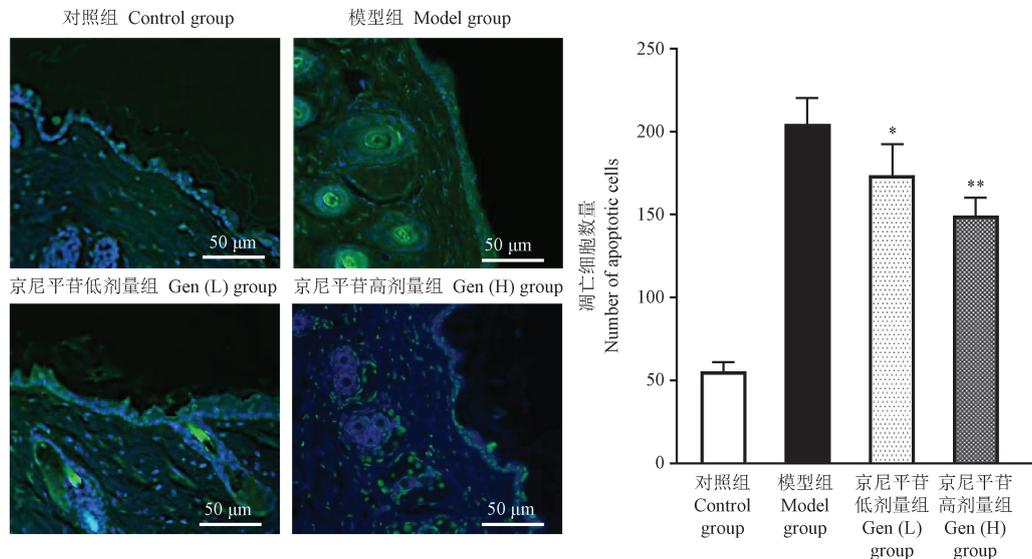


注:与对照组相比, # $P < 0.05$ ;与模型组相比, \* $P < 0.05$ 。

图3 各组大鼠不同时间点的创面愈合率情况

Note. Compared with control group, # $P < 0.05$ . Compared with model group, \* $P < 0.05$ .

Figure 3 Wound healing rate of rats in each group at different time points

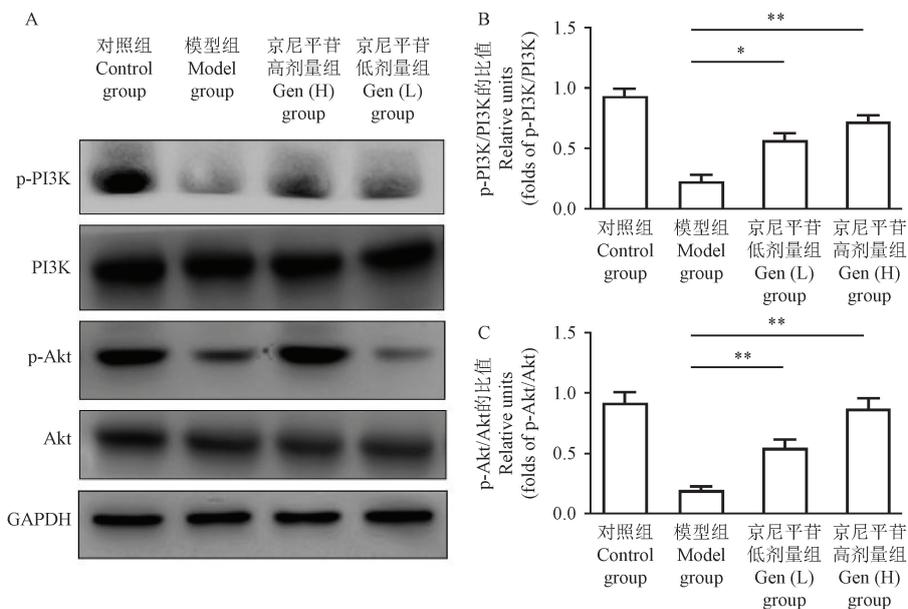


注:与模型组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

图 4 京尼平苷抑制糖尿病性皮肤溃疡大鼠第 7 天皮肤组织的细胞凋亡

Note. Compared with model group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

Figure 4 Genipine inhibited apoptosis of skin tissue on day 7 in diabetic rats with skin ulcer



注:A:蛋白印迹实验条带;B:p-PI3K/PI3K 蛋白印迹条带的量化分析;C:p-Akt/Akt 蛋白印迹条带的量化分析。与模型组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

图 5 不同组模型大鼠皮肤组织中 PI3K/Akt 信号通路蛋白表达情况。

Note. A, Experimental bands of Western blot. B, Quantitative analysis of p-PI3K/PI3K blot bands. C, Quantitative analysis of p-Akt/Akt blot bands. Compared with model group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

Figure 5 Expression of PI3K/Akt signaling pathway in skin tissues of rats in different groups

### 3 讨论

伤口愈合不良是临床实践中常见的糖尿病并发症之一。通常糖尿病患者皮损部位由于高糖水

平、局部免疫力低下,容易受外界因素影响出现炎症反应,同时伤口部位内源性因素的变化会导致伤口愈合延迟,包括胶原蛋白合成、成纤维细胞的增殖以及巨噬细胞功能变化等。本实验结果显示,京

尼平昔经口服可显著降低糖尿病大鼠血糖水平,并主要通过抑制局部炎症反应和促进局部血管新生等方式促进糖尿病伤口愈合。

糖尿病患者伤口部位产生的大量炎症细胞可能会强烈限制伤口闭合进程。文献研究表明,高糖条件下的伤口能够引起抗炎性细胞因子(例如白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10))的表达降低,以及促炎细胞因子(例如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ))、白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)的表达增高<sup>[17]</sup>。另外,促炎症细胞因子不仅参与了炎症过程,其也被认为是细胞增殖和分化的介质。例如,当被角质层细胞激活时,IL-6 可刺激肉芽组织的形成,并促进上皮形成机制的发生和血管再生<sup>[18]</sup>。TNF- $\alpha$  在减少肉芽组织形成和胶原纤维排列方面具有双重作用<sup>[19]</sup>。抗炎因子 IL-10 是一种多效性细胞因子,可以在多种类型细胞中发挥免疫抑制或免疫刺激的作用,另外 IL-10 可通过其抗炎作用间接促进成纤维细胞增殖和胶原在创伤部位的沉积<sup>[20]</sup>。本研究发现口服京尼平昔后糖尿病大鼠伤口部位的炎症细胞减少,特别是在病变的中心区域。京尼平昔可通过减少促炎性细胞因子(例如 IL-6)和上调抗炎性细胞因子 IL-10 的水平来良好地调节这些炎症介质。而京尼平昔可能是通过 PI3K/Akt/IL-10 等信号途径发挥抗炎作用。另外,京尼平昔还能够更好地促进肉芽组织的形成,较快促进成纤维细胞的增殖和胶原纤维的堆积,另外血管形成的速度也在加快。这些结果表明,京尼平昔在显著降低大鼠血糖水平的基础上,通过抗炎、促成纤维细胞增殖和胶原沉积的方式,有力改善糖尿病皮肤溃疡的症状,促进组织加速修复。

皮肤伤口愈合过程分为以下 3 个阶段:由于促炎症介质的高释放和免疫系统受损导致的炎症阶段;通过成纤维细胞增殖,胶原纤维沉积和形成胶原形成的增殖阶段;涉及受损组织修复的血管新生和重塑阶段<sup>[21]</sup>。而糖尿病皮肤溃疡往往由于长期糖代谢紊乱,高糖诱发肢体神经病变与血管阻塞:(1)可致周围神经传导速度下降,感觉性神经功能丧失,进而引起皮肤创面麻木,患者失去自我保护机制,难以察觉外部刺激,增加外伤及感染风险;(2)而血管病变可导致血小板聚集异常,血供效应下降,内皮细胞损害加重,创口修复缓慢。本文验证了京尼平昔的确具有一定的调节血糖功效,与前

期文献报道一致<sup>[22-23]</sup>。京尼平昔被证实是一种从中药栀子果实中提取的小分子胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂,此外还发现许多其他类似结构的环烯醚萜苷类化合物具有该受体激动剂功能<sup>[24-25]</sup>。目前已知 GLP-1 受体激动剂是一种新型降糖靶向药物,能通过激动胰腺  $\beta$  细胞上的 GLP-1 受体促进胰岛素的表达。因此,尽管本研究尚未评价京尼平昔与传统降糖药物的联用情况,但可以预见京尼平昔可能存在一定的协同降糖功效。此外,京尼平昔还具有神经保护及抗炎抗氧化等生物学功能,可能在其他机制方面对创口愈合有促进作用,因此相关机制还待进一步研究。寻找可以在上述过程的多个甚至所有阶段中均可有效参与伤口愈合,且成本低廉且副作用少的药物则成为一个重要的研究方向。

本研究发现表明,京尼平昔经过持续灌胃可减少糖尿病皮肤溃疡大鼠第 7 天的伤口创面大小,并伴有伤口收缩,在降低模型动物血糖的同时可有效促进高血糖大鼠皮肤伤口的愈合,在皮肤伤口愈合的多个阶段均能发挥治疗作用。上述研究为栀子及其制剂在糖尿病皮肤溃疡性病变的应用提供了良好的实验基础。

#### 参考文献:

- [1] 周琦. 糖尿病研究及其防治 [J]. 现代医药卫生, 2013, 29(4): 560-562.
- [2] 刘昱灼, 冷锦红. 糖尿病周围神经病变中细胞自噬的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(1): 75-77.
- [3] 白松杰, 颜亚岚, 张莉, 等. 自体富血小板胶治疗糖尿病性皮肤溃疡疗效的 Meta 分析 [J]. 医学研究杂志, 2020, 49(4): 128-134.
- [4] 毛庆琳. 表皮生长因子联合湿润烧伤膏治疗糖尿病皮肤溃疡疗效 [J]. 糖尿病天地, 2020, 17(8): 90.
- [5] 付俊玲, 穆志静, 孙丽娜, 等. 老年住院 2 型糖尿病患者肌少症与炎症因子关系的研究 [J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(1): 20-25.
- [6] 周克飞, 顾娟娟, 武楠. 中药外洗联合高压氧对糖尿病足介入术后患者创面愈合的影响 [J]. 四川生理科学杂志, 2021, 43(6): 964-965.
- [7] 朱林, 郝润红, 吴敏, 等. 封闭负压引流技术对糖尿病足患者创面愈合的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(2): 242-243.
- [8] 黄晓晔, 牛东升, 闫香果, 等. 局部应用重组人 III 型胶原蛋白水凝胶对糖尿病患者创面愈合的影响 [J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2022, 17(5): 430-434.
- [9] 王湘琦, 赵超然, 熊爱兵. 低氧水联合富血小板血浆对大鼠糖尿病溃疡创面愈合的影响 [J]. 上海交通大学学报(医学

- 版), 2020, 40(3): 326-332.
- [10] Li F, Chen Y, Li Y, et al. Geniposide alleviates diabetic nephropathy of mice through AMPK/SIRT1/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173449.
- [11] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(2): 281-289.
- [12] Shen B, Feng H, Cheng J, et al. Geniposide alleviates non-alcohol fatty liver disease via regulating Nrf2/AMPK/mTOR signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 5097-5108.
- [13] Shafer F, Wang S, Qiu H, et al. Effect and mechanism of *Ganoderma lucidum* spores on alleviation of diabetic cardiomyopathy in a pilot *in vivo* study [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4809-4822.
- [14] Chen N, Jiang K, Yan GG. Effect of fenofibrate on diabetic retinopathy in rats via SIRT1/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(19): 8630-8636.
- [15] Beserra FP, Vieira AJ, Gushiken LFS, et al. Lupeol, a dietary triterpene, enhances wound healing in streptozotocin-induced hyperglycemic rats with modulatory effects on inflammation, oxidative stress, and angiogenesis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 3182627.
- [16] 马源源, 宋伟, 胡威, 等. 龙珠软膏促小鼠伤口愈合及抗菌作用 [J]. *医药导报*, 2018, 37(12): 1461-1465.
- [17] Feng Y, Sanders AJ, Morgan LD, et al. Potential roles of suppressor of cytokine signaling in wound healing [J]. *Regen Med*, 2016, 11(2): 193-209.
- [18] Finnerty CC, Herndon DN, Przkora R, et al. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients [J]. *Shock*, 2006, 26(1): 13-19.
- [19] Breder JSC, Pires ALR, Azevedo FF, et al. Enhancement of cellular activity in hyperglycemic mice dermal wounds dressed with chitosan-alginate membranes [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 53(1): e8621.
- [20] Wei HX, Wang B, Li B. IL-10 and IL-22 in mucosal immunity: driving protection and pathology [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1315.
- [21] Tan SS, Yeo XY, Liang ZC, et al. Stromal vascular fraction promotes fibroblast migration and cellular viability in a hyperglycemic microenvironment through up-regulation of wound healing cytokines [J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 104(3): 250-255.
- [22] 李敏, 杨晨钰, 傅超慧, 等. 马齿苋/甘草/蒲公英及其复方改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的实验研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(4): 517-524.
- [23] Lone IM, Nun NB, Ghnaim A, et al. High-fat diet and oral infection induced type 2 diabetes and obesity development under different genetic backgrounds [J]. *Animal Model Exp Med*, 2023, 6(2): 131-145.
- [24] Zheng Y, Xiao Y, Zhang D, et al. Geniposide ameliorated dexamethasone-induced cholesterol accumulation in osteoblasts by mediating the GLP-1R/ABCA1 axis [J]. *Cells* 2021, 10(12): 3424.
- [25] Liu H, Ou MX, Han QQ. Microglial M2 polarization mediated the neuroprotective effect of morroniside in transient MCAO-induced mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 784329.

[收稿日期] 2023-02-17