

董成海, 澈力格尔, 潮日雅, 等. 蒙药哈它各其-7 通过 HIF-1 α 促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合的实验研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(12): 42-48.

Dong CH, Che L, Chao RY, et al. Mongolian drug hatagaqi-7 promotes ulcer wound healing in diabetic rats via HIF-1 α [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(12): 42-48.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.12.007

蒙药哈它各其-7 通过 HIF-1 α 促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合的实验研究

董成海[#], 澈力格尔[#], 潮日雅, 满柱^{*}, 包永林, 龚利民

(内蒙古民族大学附属医院, 手足显微外科, 内蒙古 通辽 028000)

【摘要】 目的 研究蒙药哈它各其-7 促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合的治疗价值并初步探索其调控缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的分子机制。方法 成年雄性 SD 大鼠随机分为对照组、糖尿病组、蒙药组和细胞因子组, 每组各 8 只。除对照组外、其余 3 组采用腹腔注射链脲佐菌素的方法建立糖尿病模型, 4 组均在背部制备溃疡创面, 1 周后蒙药组给予哈它各其-7 涂抹创面、细胞因子组给予重组牛碱性成纤维细胞生长因子喷洒创面, 连续 2 周。检测空腹血糖(FBG)、创面面积、创面病理改变、创面中晚期糖基化终末产物(AGEs)、AGE 受体(RAGE)、HIF-1 α 、血管内皮生长因子(VEGF)的表达水平及白介素-1 β (IL-1 β)、干扰素- γ (IFN- γ)、丙二醛(MDA)、总抗氧化力(T-AOC)水平。结果 糖尿病组、蒙药组、细胞因子组的 FBG 均高于对照组($P < 0.05$), 且三组间 FBG 无显著性差异($P > 0.05$); 与对照组比较, 糖尿病组的溃疡创面面积、镜下未修复组织范围增大, 创面组织中 AGEs、RAGE 的表达水平及 IL-1 β 、IFN- γ 、MDA 水平增加, T-AOC 水平及 HIF-1 α 、VEGF 表达水平降低($P < 0.05$); 与糖尿病组比较, 蒙药组、细胞因子组溃疡创面面积、镜下未修复组织范围缩小, 创面组织中 AGEs、RAGE 的表达水平及 IL-1 β 、IFN- γ 、MDA 水平降低, T-AOC 水平及 HIF-1 α 、VEGF 表达水平增加($P < 0.05$)且蒙药组的各项指标优于细胞因子组。结论 蒙药哈它各其-7 促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合, 抑制 AGEs 及 RAGE 表达并激活 HIF-1 α 是可能的分子机制。

【关键词】 糖尿病溃疡; 哈它各其-7; 晚期糖基化终末产物; 缺氧诱导因子-1 α

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 12-0042-07

Mongolian drug hatagaqi-7 promotes ulcer wound healing in diabetic rats via HIF-1 α

DONG Chenghai[#], CHE Ligeer[#], CHAO Riya, MAN Zhu^{*}, BAO Yonglin, GONG Limin

(Hand and Foot Microsurgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028000, China)

【Abstract】 Objective To study the therapeutic value of Mongolian drug hatagaqi-7 for wound healing of diabetic ulcers in rats and preliminarily explore its molecular mechanism in regulating hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α). **Methods** Adult male SD rats were randomly divided into control, diabetes, Mongolian drug, and cytokine groups. Except in the control group, the other three groups were treated with an intraperitoneal injection of streptozotocin to establish the diabetes model. Ulcer wounds were prepared in the mouse back of the four groups. One week later, the Mongolian drug group was treated with hatagaqi-7, and the cytokine group was treated with recombinant bovine basic fibroblast growth factor

【基金项目】 内蒙古自治区自然科学基金(2021LHMS08033)。

【作者简介】 董成海(1985—), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 疮疡及糖尿病足。E-mail: dongchenghai1016@163.com

澈力格尔(1985—), 男, 硕士, 研究方向: 手足显微外科。E-mail: cheligeerclgr@163.com [#]共同第一作者

【通信作者】 满柱(1967—), 男, 主任医师, 研究方向: 手足显微外科。E-mail: yumanzhu@126.com

for 2 consecutive weeks. Fasting blood glucose (FBG), wound area, wound pathology, expression levels of advanced glycation end products (AGEs), receptor of AGE (RAGE), HIF-1 α and vascular endothelial growth factor (VEGF), secreted levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interferon- γ (IFN- γ), and malondialdehyde (MDA), and the total antioxidant capacity (T-AOC) were assessed. **Results** FBG of diabetes, Mongolian drug and cytokine groups was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and no significant difference was observed among the three groups ($P > 0.05$). Compared with the control group, the ulcer wound area, scope of unrepaired tissue, expression levels of AGEs and RAGE, and secreted levels of IL-1 β , IFN- γ , and MDA in wound tissue of the diabetes group were increased, and T-AOC and expression levels of HIF-1 α and VEGF of the diabetes group were decreased ($P < 0.05$). Compared with the diabetes group, the ulcer wound area, scope of unrepaired tissue, expression levels of AGEs and RAGE, and secreted levels of IL-1 β , IFN- γ , and MDA in wound tissue of Mongolian drug and cytokine groups were decreased, T-AOC and expression levels of HIF-1 α and VEGF in Mongolian drug and cytokine groups were increased ($P < 0.05$), and indexes of the Mongolian drug group were better than those of the cytokine group. **Conclusions** Mongolian drug hatagaqi-7 promotes ulcer wound healing in diabetic rats, the inhibition of AGE and RAGE expression and induction of HIF-1 α are the possible molecular mechanism.

[Keywords] diabetic ulcer; hatagaqi-7; advanced glycation end products; hypoxia-inducible factor-1 α

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

2 型糖尿病及其并发症是危害我国居民健康的重大疾病,其中糖尿病溃疡是糖尿病的难治并发症,具有反复发作、迁延不愈的特点,病情严重时需截肢,甚至引发脓毒症并危及生命。因此,如何有效处理糖尿病溃疡、促进溃疡创面愈合是医患及社会共同面临的挑战。创面愈合是一个包括再生、修复、重建的复杂过程,糖尿病溃疡创面受到高糖、缺血缺氧、氧化应激等病理因素影响,容易发生延迟愈合或不愈合^[1-2]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是在乏氧环境中维持细胞稳态的主要调节因子,对血管新生、氧化应激等均具有调控作用,增加 HIF-1 α 表达对溃疡创面的愈合具有促进作用^[3]。蒙药哈它各其-7 是蒙医传统疮疡病治疗药物,具有消肿、消炎、生肌等作用,临床实践中用于慢性难愈合性溃疡的治疗^[4]。有动物实验报道,哈它各其-7 对大鼠压疮创面的愈合及 HIF-1 α 表达均具有促进作用^[5],但哈它各其-7 对糖尿病溃疡的治疗作用及相关机制尚不清楚。因此,本文将研究蒙药哈它各其-7 通过 HIF-1 α 促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合的作用及机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

成年雄性 SD 大鼠,SPF 级,共 32 只,购自北京唯尚立德生物科技有限公司 [SCXK(京)2021-0010],饲养于内蒙古民族大学实验动物中心 [SYXK(津)2021-0008]。饲养条件:温度 24 ~ 26 $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 40% ~ 60%。实验动物经内蒙古民族大

学附属医院医学伦理委员会批准 (NM-LL-2023-03-31-01),实验过程遵循 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

哈它各其-7(内蒙古国际蒙医医院国家蒙药制剂中心);重组牛碱性成纤维细胞生长因子(珠海亿胜生物制药有限公司);链脲佐菌素(美国 Sigma 公司);白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 检测试剂盒(上海西唐生物科技有限公司);丙二醛(malondialdehyde, MDA)、总抗氧化力(total antioxidant capacity, T-AOC)检测试剂盒(南京建成生物研究所);晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)、AGE 受体(receptor of AGE, RAGE)、HIF-1 α 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)特异性一抗(美国 Abcam 公司)。

辅理善越佳型至新血糖测试仪购自雅培贸易(上海)有限公司;正置光学显微镜为日本尼康公司;凝胶电泳仪、凝胶成像系统购自上海天能仪器公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组、造模及给药

实验动物随机分为对照组($n = 8$)和造模组($n = 26$)。造模组按照下列方法制备糖尿病模型:禁食不禁水 18 h,单次腹腔注射 1%链脲佐菌素 65 mg/kg,3 d 后经尾静脉取血、检测随机血糖, > 16.7 mmol/L 判断为糖尿病造模成功;对照组给予与 1%链脲佐菌素等剂量的柠檬酸钠缓冲液腹腔注射。

共 26 只大鼠用于糖尿病造模,24 只造模成功,

将造模成功的 24 只大鼠随机分为糖尿病组、蒙药组和细胞因子组,每组各 8 只。除对照组外,其余 3 组均进行糖尿病造模;每组均在背部制备溃疡创面。造模成功当天进行背部溃疡创面制备,方法如下:剃去背部毛发,用硫酸钡脱毛,在大鼠背部正中直径约 3 cm 的圆形区域剪除表皮、真皮及皮下,直达深层筋膜后成功制备背部溃疡创面,创面用双层生理盐水浸润无菌纱布加双侧 2 层无菌干纱布固定,术后当天开始给予青霉素肌肉注射,每只 4000 U,每天 1 次,连续 4 d。

溃疡创面制备后 1 周开始进行治疗,对照组及糖尿病组每天对创面进行消毒、更换覆盖纱布;细胞因子组给予重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液喷洒创面、体积约 0.2 mL,蒙药物给予哈它各其-7 涂抹创面、厚度约 2 mm,连续治疗 14 d。

1.3.2 血糖水平的检测

治疗第 3、7、10、14 天时,空腹采集尾静脉血,采用血糖测试仪检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)水平。

1.3.3 溃疡创面面积的测量

治疗第 3、7、10、14 天时,观察溃疡创面并拍照记录,用 Image J 软件进行图像分析,测量溃疡创面面积。

1.3.4 溃疡创面病理变化的检测

治疗第 14 天时,取溃疡创面的肉芽组织作为标本,4%多聚甲醛固定后制作蜡块,用切片机将蜡块中的组织切成厚度 5 μm 的组织切片,经烤片、脱蜡、复水后进行苏木精-伊红染色,中性树胶封固后在显微镜下观察溃疡创面组织的病理变化。

1.3.5 溃疡创面组织中炎症及氧化应激指标的检测

取溃疡创面肉芽组织,剪成碎块,每 100 mg 组

织加入 1 mL 磷酸盐缓冲液,匀浆后将匀浆悬液转入 1.5 mL 离心管,12 000 r/min 离心 10 min,吸取上清并采用试剂盒检测 IL-1 β 、IFN- γ 、MDA、T-AOC 的水平。

1.3.6 溃疡创面组织中蛋白表达水平的检测

取溃疡创面肉芽组织,剪成碎块,每 100 mg 组织加入 1 mL 蛋白裂解液,匀浆提取蛋白后将匀浆悬液转入 1.5 mL 离心管,12 000 r/min 离心 10 min,吸取上清进行 Western blot 实验,得到 AGEs、RAGE、HIF-1 α 、VEGF、 β -actin 的蛋白条带,扫描灰度值后以 β -actin 为内参,计算 AGEs、RAGE、HIF-1 α 、VEGF 的蛋白表达水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理,实验数据均为计量资料,采用单因素方差分析进行组间比较,有统计学差异的资料进一步采用 LSD-*t* 法进行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠 FBG 水平的比较

糖尿病组、蒙药组、生长因子组大鼠治疗过程中的 FBG 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);糖尿病组、蒙药组、生长因子组大鼠的 FBG 水平比较无显著性差异($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 各组大鼠溃疡创面面积的比较

治疗前及治疗后不同时间点的溃疡创面图像见图 1。治疗第 3 天时,各组大鼠的溃疡创面面积比较无显著性差异($P > 0.05$);治疗第 7、10、14 天时,糖尿病组大鼠的溃疡创面面积均高于对照组($P < 0.05$),蒙药组、生长因子组大鼠的溃疡创面面积均低于糖尿病组($P < 0.05$)且蒙药组大鼠的溃疡创面面积均低于生长因子组($P < 0.05$)。见图 1、表 2。

表 1 各组大鼠 FBG 水平的比较 (mmol/L, $n = 8$)

Table 1 Comparison of FBG levels of rats in each group

组别 Groups	治疗第 3 天 3 d after treatment	治疗第 7 天 7 d after treatment	治疗第 10 天 10 d after treatment	治疗第 14 天 14 d after treatment
对照组 Control group	5.32 \pm 0.85	5.51 \pm 0.77	5.43 \pm 0.69	5.50 \pm 0.48
糖尿病组 Diabetes group	18.38 \pm 2.57*	17.17 \pm 2.21*	18.03 \pm 2.52*	18.44 \pm 2.81*
细胞因子组 Cytokine group	17.93 \pm 2.21*	18.15 \pm 1.94*	17.77 \pm 2.41*	18.09 \pm 2.41*
蒙药组 Mongolian drug group	18.14 \pm 2.45*	17.89 \pm 2.52*	18.23 \pm 2.23*	18.10 \pm 2.32*

注:与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

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

2.3 各组大鼠溃疡创面病理变化的比较

对照组、糖尿病溃疡组溃疡创面组织在镜下均可见大片未修复组织,糖尿病组的未修复组织范围较对照组大;蒙药组、生长因子组溃疡创面组织在镜下修复组织范围较糖尿病组增大且可见较多的

成纤维细胞;蒙药组溃疡创面组织在镜下的修复程度优于生长因子组。见图 2。

2.4 各组大鼠溃疡创面组织中 AGEs、RAGE 表达的比较

糖尿病组大鼠溃疡创面组织中 AGEs、RAGE 的

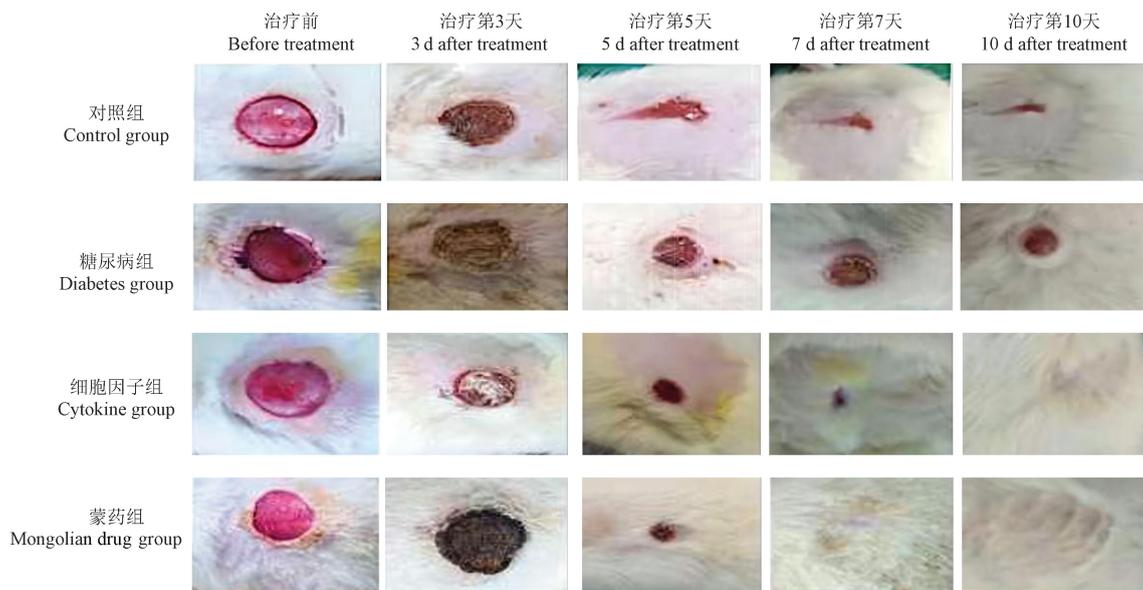


图 1 各组大鼠的背部溃疡创面

Figure 1 Back ulcer wounds of rats in each group

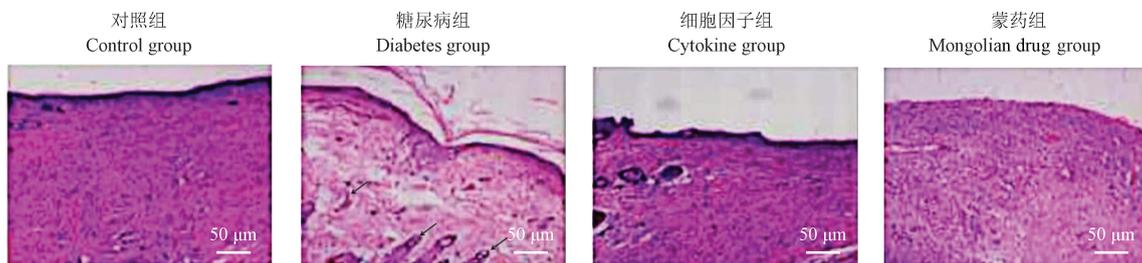
表 2 各组大鼠溃疡创面面积的比较 (n=8)

Table 2 Comparison of ulcer wound area of rats in each group

组别 Groups	治疗第 3 天 3 d after treatment	治疗第 7 天 7 d after treatment	治疗第 10 天 10 d after treatment	治疗第 14 天 14 d after treatment
对照组 Control group	3.23±0.52	1.14±0.25	0.85±0.10	0.37±0.05
糖尿病组 Diabetes group	3.30±0.61*	1.88±0.22*	1.46±0.15*	1.14±0.18*
细胞因子组 Cytokine group	3.01±0.56#	0.94±0.15#	0.40±0.05#	0.17±0.02#
蒙药组 Mongolian drug group	3.40±0.48#&	0.68±0.11#&	0.21±0.03#&	0.08±0.01#&

注:与对照组比较, *P<0.05;与糖尿病组比较, #P<0.05;与细胞因子组比较, &P<0.05。

Note. Compared with control group, *P<0.05. Compared with diabetes group, #P<0.05. Compared with cytokine group, &P<0.05.



注:箭头所指为未修复组织,排列疏松、混乱。

图 2 各组大鼠溃疡创面的病理变化(HE 染色)

Note. Arrow indicates unrepaired tissue, the arrangement is loose and chaotic.

Figure 2 Pathological changes of ulcer wounds in rats of each group (HE staining)

表达水平高于对照组 ($P < 0.05$); 蒙药组、生长因子组大鼠溃疡创面组织中 AGEs、RAGE 的表达水平低于糖尿病组 ($P < 0.05$) 且蒙药组大鼠溃疡创面组织中 AGEs、RAGE 的表达水平低于生长因子组 ($P < 0.05$)。见图 3, 表 3。

2.5 各组大鼠溃疡创面组织中炎症及氧化应激指标的比较

糖尿病组大鼠溃疡创面组织中 IL-1 β 、IFN- γ 、MDA 的水平高于对照组, T-AOC 的水平低于对照组 ($P < 0.05$); 蒙药组、生长因子组大鼠溃疡创面组织中 IL-1 β 、IFN- γ 、MDA 的水平低于糖尿病组, T-AOC 的水平高于糖尿病组 ($P < 0.05$) 且蒙药组大鼠溃疡创面组织中 IL-1 β 、IFN- γ 、MDA 的水平低于生长因子组, T-AOC 的水平高于生长因子组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 各组大鼠溃疡创面中 HIF-1 α 、VEGF 表达水平的比较

糖尿病组大鼠溃疡创面组织中 HIF-1 α 、VEGF 的表达水平高于对照组 ($P < 0.05$); 蒙药组、生长因

子组大鼠溃疡创面组织中 HIF-1 α 、VEGF 的表达水平高于糖尿病组 ($P < 0.05$) 且蒙药组大鼠溃疡创面组织中 HIF-1 α 、VEGF 的表达水平高于生长因子组 ($P < 0.05$)。见图 4, 表 5。

表 3 各组大鼠溃疡创面组织中 AGEs、RAGE 表达的比较 ($n = 8$)

Table 3 Comparison of AGEs and RAGE expression in ulcer wound tissue of rats in each group

组别 Groups	AGEs	RAGE
对照组 Control group	0.23 \pm 0.03	0.18 \pm 0.02
糖尿病组 Diabetes group	0.90 \pm 0.12*	0.84 \pm 0.10*
细胞因子组 Cytokine group	0.51 \pm 0.06 [#]	0.44 \pm 0.05 [#]
蒙药组 Mongolian drug group	0.32 \pm 0.05 ^{#&}	0.24 \pm 0.03 ^{#&}

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与糖尿病组比较, [#] $P < 0.05$; 与细胞因子组比较, [&] $P < 0.05$ 。

Note. Compared with control group, * $P < 0.05$. Compared with diabetes group, [#] $P < 0.05$. Compared with cytokine group, [&] $P < 0.05$.

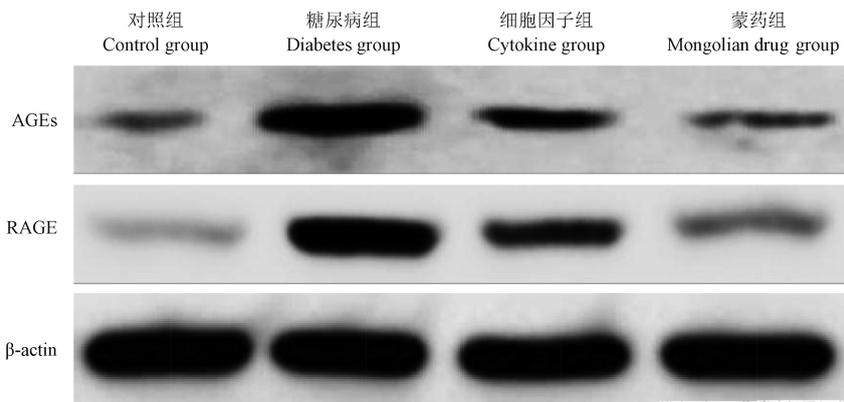


图 3 各组大鼠溃疡创面组织中 AGEs 和 RAGE 的电泳图

Figure 3 Electrophoresis of AGEs and RAGE in ulcer wound tissue of rats in each group

表 4 各组大鼠创面组织中炎症及氧化应激指标的比较 ($n = 8$)

Table 4 Comparison of inflammatory and oxidative stress indicators in wound tissue of rats in each group

组别 Groups	IL-1 β (ng/mL)	IFN- γ (ng/mL)	MDA (nmol/mL)	T-AOC (IU/mL)
对照组 Control group	0.76 \pm 0.09	1.32 \pm 0.16	1.76 \pm 0.20	4.41 \pm 0.72
糖尿病组 Diabetes group	3.29 \pm 0.52*	5.51 \pm 0.62*	7.35 \pm 0.94*	2.01 \pm 0.35*
细胞因子组 Cytokine group	2.21 \pm 0.32 [#]	3.59 \pm 0.44 [#]	5.09 \pm 0.72 [#]	3.16 \pm 0.42 [#]
蒙药组 Mongolian drug group	1.31 \pm 0.18 ^{#&}	2.02 \pm 0.32 ^{#&}	3.15 \pm 0.55 ^{#&}	3.86 \pm 0.36 ^{#&}

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与糖尿病组比较, [#] $P < 0.05$; 与细胞因子组比较, [&] $P < 0.05$ 。

Note. Compared with control group, * $P < 0.05$. Compared with diabetes group, [#] $P < 0.05$. Compared with cytokine group, [&] $P < 0.05$.

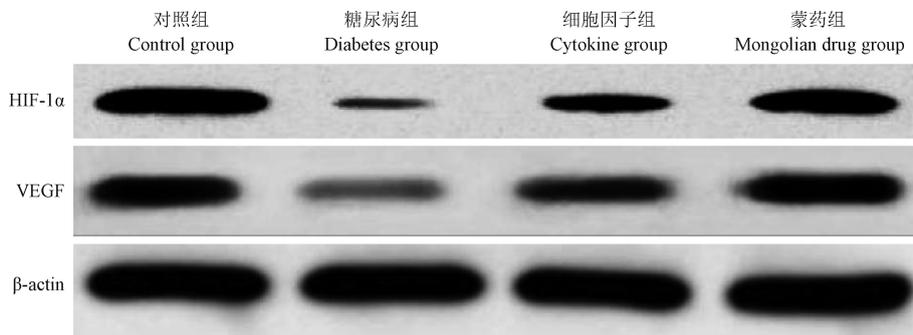


图 4 各组大鼠溃疡创面中 HIF-1α、VEGF 的电泳图

Figure 4 Electrophoresis of HIF-1α, VEGF in ulcer wound of rats in each group

表 5 各组大鼠溃疡创面组织中 HIF-1α、VEGF 表达的比较

Table 5 Comparison of HIF-1α, VEGF expression in ulcer wound tissue of rats in each group

组别 Groups	HIF-1α	VEGF
对照组 Control group	0.91±0.12	0.83±0.10
糖尿病组 Diabetes group	0.15±0.02*	0.23±0.03*
细胞因子组 Cytokine group	0.40±0.05#	0.58±0.07#
蒙药组 Mongolian drug group	0.67±0.08#&	0.79±0.10#&

注：与对照组比较，*P<0.05；与糖尿病组比较，#P<0.05；与细胞因子组比较，&P<0.05。

Note. Compared with control group, *P<0.05. Compared with diabetes group, #P<0.05. Compared with cytokine group, &P<0.05.

3 讨论

糖尿病溃疡是常见的糖尿病难治并发症，溃疡创面愈合慢、容易发生延迟愈合或不愈合^[6-7]。目前研究认为影响糖尿病溃疡创面愈合的生物学因素包括局部氧化应激及炎症反应异常激活、生长因子表达不足、血管新生障碍等^[8-9]。本研究的动物实验结果显示：与血糖正常的对照组大鼠比较，糖尿病大鼠背部溃疡创面的缩小较慢，镜下组织修复的范围较小，与目前相关研究中糖尿病溃疡创面愈合慢的特点吻合。

蒙医认为溃疡创面的形成与气血亏虚相关，属于“疮疡”病范围，应以调整赫依、协日、巴达干三素平衡，并活血通脉、清热解毒、防腐生肌为主要治疗方法^[10]。哈它各其-7 是蒙医传统“疮疡”治疗药物，其药效为消炎止痛、清热解毒、活血消肿、生肌收敛，用于压疮治疗能够加速创面愈合且对皮肤无刺激、安全性理想^[4,11]。新近的动物实验证实哈它各其-7 对炎症反应、氧化应激、血管新生均具有调控作用^[5,12]。本研究的动物实验结果显示：哈它各

其-7 用于糖尿病大鼠溃疡创面的治疗显著促进创面愈合且哈它各其-7 促进创面愈合的作用优于临床常用的药物重组牛碱性成纤维细胞生长因子。

炎症反应和氧化应激反应在多种糖尿病并发症的发生和进展过程中均发挥重要作用，而高糖环境下产生的 AGEs 与 RAGE 相互作用是刺激炎症和氧化应激的上游因素。AGEs 作用于受体 RAGE 并启动细胞内信号转导，增加 TNF-α、IFN-γ 的生成并介导炎症反应，促进氧自由基生成并增加脂质过氧化产物 MDA 的生成及抗氧化物的消耗^[13-14]。本研究的实验结果显示：糖尿病大鼠的溃疡创面中 AGE、RAGE 的表达水平及炎症水平、氧化应激水平均高于对照大鼠，表明在糖尿病溃疡的发生发展过程中存在 AGEs/RAGE 介导的炎症反应、氧化应激反应过度激活。哈它各其-7 已经被证实具有抗炎和抗氧化活性，本研究关于哈它各其-7 促进糖尿病大鼠溃疡创面预后的实验结果显示，经哈它各其-7 治疗后，溃疡创面中 AGE、RAGE 的表达水平及炎症水平、氧化应激水平均降低且这一降低作用较重组牛碱性成纤维细胞生长因子更显著，表明哈它各其-7 用于糖尿病溃疡的治疗发挥抑制 AGEs、RAGE 表达及炎症反应、氧化应激反应的作用。

在糖尿病并发症的发生和进展过程中，HIF-1α 可能是 AGEs/RAGE 介导炎症反应、氧化应激反应的上游调控分子^[15]。HIF-1α 是细胞内感受缺氧刺激的转录因子，直接调控 VEGF 的表达并促进血管新生，相关的多项研究证实 HIF-1α 在缺血缺氧、高糖高脂等环境下不仅直接调控血管新生，还对炎症反应、氧化应激反应发挥调控作用^[16-17]；也有研究报道激活 HIF-1α 对创面修复具有促进作用。糖尿病溃疡相关的研究结果表明糖尿病溃疡患者外周血中 HIF-1α 的表达及糖尿病大鼠溃疡创面中 HIF-1α 的表达均降低^[18-19]；本研究中，糖尿病大鼠溃疡

中 HIF-1 α 的表达也呈降低趋势。以上结果提示 HIF-1 α 表达降低与糖尿病溃疡的发生发展相关。在压疮动物模型中,哈它各其-7 促进创面预后的作用与激活 HIF-1 α 的表达有关^[3],但哈它各其-7 治疗糖尿病溃疡中的分子机制是否与调控 HIF-1 α 表达相关尚不明确。因此,本研究以 HIF-1 α 为靶点、对哈它各其-7 治疗糖尿病溃疡的机制进行了初步探索,结果显示使用哈它各其-7 治疗糖尿病大鼠溃疡创面后 HIF-1 α 、VEGF 的表达水平明显增加且这一调控作用较重组牛碱性成纤维细胞生长因子更显著。上述结果与哈它各其-7 在压疮治疗中增加 HIF-1 α 表达的结果一致,表明哈它各其-7 对糖尿病溃疡创面中的 HIF-1 α 具有激活作用,这可能是该药物促进创面愈合的相关分子机制。

以上实验结果表明蒙药哈它各其-7 促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合,抑制 AGEs 及 RAGE 表达并激活 HIF-1 α 是可能的分子机制,这也为今后使用蒙药哈它各其-7 治疗糖尿病溃疡提供了实验依据。

参考文献:

- [1] Wang X, Yuan CX, Xu B, et al. Diabetic foot ulcers: classification, risk factors and management [J]. *World J Diabetes*, 2022, 13(12): 1049-1065.
- [2] Ahmed ME, Mohammad KMK, Mahadi SI, et al. Management of diabetic ulcers of the dorsum of the foot and distal leg ulcers [J]. *J Wound Care*, 2022, 31(11): 941-945.
- [3] Li G, Ko CN, Li D, et al. A small molecule HIF-1 α stabilizer that accelerates diabetic wound healing [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3363.
- [4] 包春华,高哈斯宝力高.蒙药哈它各其-7 治疗Ⅲ期压疮临床疗效 [J]. *中国民族医药杂志*, 2021, 27(6): 1-2.
- [5] 包苏布道,韩巴特尔,包满节.蒙药哈它各其-7 散促进大鼠压疮创面愈合的实验研究 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2019, 41(4): 363-364.
- [6] 毛水红,张家鹏,张勇超.影响糖尿病足创面愈合的危险因素分析 [J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2022, 34(6): 404-407.
- [7] 王宁,鞠上.糖尿病足溃疡难愈合机制研究进展 [J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022(11): 1085-1089.
- [8] Feng J, Wang J, Wang Y, et al. Oxidative stress and lipid

peroxidation; prospective associations between ferroptosis and delayed wound healing in diabetic ulcers [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 898657.

- [9] Maryam S, Elnaz S, Reza F, et al. Macrophages as a therapeutic target to promote diabetic wound healing [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(9): 2891-2908.
- [10] Rayate AS, Nagoba BS, Mumbre SS, et al. Current scenario of traditional medicines in management of diabetic foot ulcers: a review [J]. *World J Diabetes*, 2023, 14(1): 1-16.
- [11] 英俊,巴虎山,白福贵,等.蒙药哈它嘎其-7 联合 VSD 负压引流技术治疗糖尿病溃疡足 1 例 [J]. *中国民族医药杂志*, 2018, 24(3): 29-31.
- [12] 韩巴特尔,包苏布道,图娜拉.蒙药哈它各其-7 散对压疮创面愈合作用的实验研究 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2021, 43(2): 145-146, 159.
- [13] Wan L, Bai X, Zhou Q, et al. The advanced glycation end-products (AGEs)/ROS/NLRP3 inflammasome axis contributes to delayed diabetic corneal wound healing and nerve regeneration [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2): 809-825.
- [14] Abdelghany Rasha H, Nadia H, Waleed B. Targeting AGEs pathway in delayed diabetic wound healing [J]. *Afr J Biol Sci*, 2021, 3(1): 110-119.
- [15] Carla I, Martina V, Giuseppe P, et al. Normalizing HIF-1 α signaling improves cellular glucose metabolism and blocks the pathological pathways of hyperglycemic damage [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1139.
- [16] Li J, Lu X, Wei L, et al. PHD2 attenuates high-glucose-induced blood retinal barrier breakdown in human retinal microvascular endothelial cells by regulating the Hif-1 α /VEGF pathway [J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(1): 69-79.
- [17] Chen F, Yi W, Wang S, et al. A long-term high-fat diet influences brain damage and is linked to the activation of HIF-1 α /AMPK/mTOR/p70S6K signalling [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 978431.
- [18] Lin CJ, Lan YM, Ou MQ, et al. Expression of miR-217 and HIF-1 α /VEGF pathway in patients with diabetic foot ulcer and its effect on angiogenesis of diabetic foot ulcer rats [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(11): 1307-1317.
- [19] 韦积华,罗富强,谢康麒,等.舒洛地特对糖尿病足溃疡大鼠 HIF-1 α /GPER/VEGF 通路及创面愈合的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(5): 1151-1155.

[收稿日期] 2023-02-13