

孙郑青,元绍爽,赵桐,等. 体表慢性难愈创面动物模型制备及研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(6): 878–892.

SUN Z Q, YUAN S S, ZHAO T, et al. Preparation and evaluation of animal models of chronic ulcers on the body surface [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(6): 878–892.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.06.010

体表慢性难愈创面动物模型制备及研究进展

孙郑青¹, 元绍爽¹, 赵桐¹, 张宇¹, 张朝晖², 徐强^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250)

【摘要】 体表慢性难愈创面是一种创面不愈合状态, 建立一种与人类相似的慢性难愈创面动物模型是防治和了解人体慢性创面形成复杂性及相关病理机制的重要工具。一般来说, 创面动物模型是通过一定外界损伤干预引起机体创面形成, 诱发分子生物学异常来进行构建的, 常用的造模方法有手术切除法、加压缺血处置法、药物处置法、放射线处置法等, 通常模型建造是否成功可通过常规治疗后创面能否恢复、创面大小测量、体征观察、体质量测定、脏器指数、红外成像等方法进行评判。尽管当前存在着多种多样的慢性创面动物模型构建与评价方法, 但目前这一领域仍缺乏统一的标准。鉴于此, 研究者们需高度重视造模方法及模型评价手段的选择, 务必依据自身的实际研究需求, 精心挑选最为合适的方案。这一举措对于确保实验结果的准确性和可靠性至关重要, 是获取最佳科研成果不可或缺的一环。

【关键词】 慢性创面; 慢性溃疡; 难愈性创面; 动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 06-0878-15

Preparation and evaluation of animal models of chronic ulcers on the body surface

SUN Zhengqing¹, YUAN Shaoshuang¹, ZHAO Tong¹, ZHANG Yu¹, ZHANG Zhaohui², XU Qiang^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China)

Corresponding author: XU Qiang. E-mail: qa1122334@126.com

【Abstract】 Chronic ulcers on the body surface are non-healing wounds. Establishing a suitable animal model of chronic wounds will provide an important tool for research aimed at preventing and understanding the complexity of chronic wound formation and related pathological mechanisms in the human body. Animal wound models are usually constructed by inducing molecular abnormalities via external injury interventions to induce wound formation. Common modeling method include surgical resection, pressure ischemia, drugs, and radiation treatment. The success of model construction can then be evaluated by various monitoring method, such as natural recovery of the wound without intervention, measurement of wound size observation of physical signs, measurement of body mass, organ index, and

【基金项目】 国家自然科学基金(81904211, 81573972), 天津中医药大学中医疮疡研究所建设项目(津中医科研[2022]6号), 国家重点研发计划(2019YFC1709303)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81904211, 81573972), Construction Project of the Traditional Chinese Medicine Institute of Score and Ulcer, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (Jin Chinese Medicine Research [2022] No. 6), National Key Research and Development Program of China (2019YFC1709303)。

【作者简介】 孙郑青, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 疮疡疾病。Email: 982214057@qq.com

【通信作者】 徐强, 男, 硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 疮疡疾病。Email: qa1122334@126.com

infrared imaging. Despite the existence of numerous modeling and evaluating method, however, there is currently a lack of unified standards for animal chronic wound models. Researchers should thus choose appropriate modeling and model-evaluation method based on their actual needs, to obtain the best experimental result.

【Keywords】 chronic wound; chronic ulcer; refractory wound; animal model

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

体表慢性难愈创面是指在机体皮肤及皮下组织因不同原因损伤形成的创面,在接受超过 1 个月的系统治疗后,仍无法正常修复达到愈合及功能完整,也无明显愈合倾向者^[1-2]。属于中医学“疮疡、顽疮”等病的范畴^[3]。目前对慢性难愈性创面时间划定尚未达成一致,多数学者认为慢性难愈创面是在治疗 1 个月以后没有愈合或缺乏愈合倾向^[4]。“难愈创面”的概念于 2006 年首次被医学界提出,指接受标准的医疗治疗措施后,无法按照预期的时间和顺序实现愈合的伤口,由于本定义较为宽泛且模糊,因此在实际使用中,它经常与“慢性创面”这一概念相互混淆或被视作同义词使用,从而有时导致理解偏差^[5-7]。目前慢性难愈性创面临床愈发常见,其发生与老年人基础疾病多、营养不良、下肢血液回流欠佳相关^[8]。慢性创面无法经过及时而有序的修复过程促使机体组织恢复其功能和形态完整性^[9-10]。发达国家慢性难愈创面患病率约占总人口的 1% ~ 2%^[11-12]。美国公众每年为创面治疗所投入的资金数额巨大,其成本范围广泛,在 281 亿 ~ 968 亿美元^[13]。在中国情况同样严峻,据统计,每年约有 1 亿人次的患者需要接受创面治疗服务,其中病情较为严重、治疗难度较大的患者占据了相当大的比例,约达 3000 万人次^[14]。这些数据不仅揭示了慢性创面治疗在目前我国医疗领域中的广泛需求,也提示需要更加重视对慢性创面相关治疗技术的进一步探索。随着老年人口比例的不断上升,慢性伤口问题正逐渐成为全球范围内日益严重的健康挑战和经济负担,据世界卫生组织调查,慢性创面已成为继癌症、心血管疾病、肥胖和糖尿病后,又一危及健康的“杀手”。与急性创面相比,慢性创面不仅具有愈合慢、治疗经济消耗大,且伴随创面长期暴露,易招惹感染、癌变危险等严重威胁民众生命安全等不良后果,故深入对体表慢性难愈创面形成机制、治疗等机理的进一步研究十分重要。

构建更贴近人体的慢性创面动物模型,有助于增进对慢性难愈创面形成机理的理解,并为改进临床诊疗手段及新药研发工作提供相关实验平台^[15-16]。建立体表慢性难愈创面动物模型,对于深入探索难愈创面的发病机制及促进创面恢复的有效机制至关重要,这不仅有助于更全面地理解难愈创面的成因,还能为减少其发病率提供科学依据,并指导临床治疗策略的制定。然而,当前医学界对于慢性创面造模的认识尚不统一,这在一定程度上限制了相关研究的进展,相关慢性创面模型干预治疗相关实验比较多,但动物造模本身的实验内容相对匮乏,原有的动物模型也是各有不一,大部分研究动物创面模型制作仍以急性创面模型为主^[17],而关于慢性难愈创面模型的评价方法也缺少统一的标准,尤其是缺乏对体表慢性难愈创面模型实施验证性治疗佐证的研究。本文综述了体表慢性难愈创面动物模型的构建方法与评价标准,通过广泛搜集并梳理相关文献,旨在为研究者提供一份详实的参考指南。本文不仅总结了多种造模方法,还深入探讨了模型评价的关键要素,从而帮助研究者根据具体研究需求,精准选择适合的造模技术和评估手段,推动相关研究的深入与发展。

1 动物模型的选择

在选择实验动物时,应严格遵循一个基本原则,所选动物应在结构、功能、代谢以及疾病特征上与人类高度相似,以确保实验结果的准确性和可靠性。创面动物模型常用的哺乳类动物有大鼠^[18-23]、小鼠^[24-26]、小型猪^[27-29]、兔^[30-31]、犬^[32]等,其选取主要以动物生理结构和功能与人的相似程度、实验目的以及实验的可操作性等为依据^[33]。大鼠和小鼠在目前创面实验中得到极为广泛的应用,因为它们具备以下显著的优点:体型小巧,便于在实验室内进行管理和操作;繁殖能力强且饲养成本相对较低,使得在造模数量上

易于满足实验需求;实验操作性强,能够很好地适应各种实验条件和操作技术;更重要的是,它们的价格相对低廉,容易通过正规渠道获得,从而降低了实验的整体成本。这些特点共同促使大鼠和小鼠成为科学研究中不可或缺的实验动物模型。其中大鼠因其对炎症反应的高度敏感性^[34],常被作为慢性创面研究的首选实验动物,我国相关研究构建溃疡创面模型时,常采用 SD 大鼠或 Wistar 大鼠^[35-36]。因雌性大鼠的生理周期特性及妊娠可能使实验受到干扰,且雌性大鼠耐受力较差易死亡^[37],通常,实验会倾向于选用雄性大鼠,或者同时选用雄性和雌性大鼠各半,保持性别比例均衡。猪的解剖和生物学特性,尤其是皮肤结构、上皮再生性和人体皮肤最为相似,且猪的生理解剖和血液生化指标与人类接近^[38],其愈合主要是通过表皮细胞的迁移完成的。但猪的购买和维护成本相对较高、体积较大,并且存在重复性低等缺点。兔性情较为温顺,对造模操作较能配合。NGUYEN 等^[39]建议,对于皮肤紧致的年轻患者群体的创面研究,可把猪作为类比研究对象;而对于皮肤薄且松弛的老年患者创面,则优先考虑使用大鼠或兔进行研究。犬类动物作为模型亦有见于报道^[40-41],但犬的性情难以操控,加之伦理问题较为复杂,目前较少运用于动物创面造模。

2 造模部位

目前动物创面造模部位多选用面积较大,且较为平坦的背部位置^[42-45],便于伤口造模处理和后续换药、切片等操作。其余动物造模部位也有耳部^[46]、后腿部^[47]、肛周部^[48-49]、尾部^[50]等。但是背部肌肉丰厚,血供丰富,通过药物及物理处置干预多会形成急性创面,在短期内迅速愈合,不能达到慢性创面的造模标准。由于临床慢性难愈性创面以下肢,尤其是胫前部位溃疡多为常见,因该部位的软组织菲薄、血运较为薄弱,导致一旦出现损伤则创面愈合缓慢^[51]。且胫前部位缺乏丰富的肌肉覆盖,软组织弹性及延展性欠佳,难以直接缝合创面。慢性难愈性创面的动物模型制备,在创面大小能满足条件的情况下,可选择动物下肢部位进行。下肢造模的不足之处包括动物下肢面积较小、因此可造模创面较小,

不易延展开,导致创面极易自行愈合等;且造模操作过暴易导致骨折。除下肢外, FALANGA 等^[52]用 SMAD3 敲除小鼠的小鼠尾巴模型进行慢性伤口研究,在尾巴上创建一个全厚度 0.3 mm × 10 mm 的切除伤口。尾巴由软骨组织和肌腱组成,收缩力最小,需要 21 ~ 24 d 才能完全闭合,与人类慢性伤口闭合时间较为类似^[53]。

3 处置方法

动物实验形成的创面,在非人为干预处理的情况下,大多数 1 个月内可自行愈合^[54],说明此类动物造模创面与人体慢性创面存在一定差异,如在不合乎规范的造模下盲目进行药物干预,其实验数据可信度可能有所偏颇。因此需要实验造模后进行一定的常规治疗干预措施进行验证,如出现长期不愈合状态,则慢性创面模型的制备相对成功,反之则存疑。因此,如何更好的造出贴合人体临床实际慢性创面的模型,需要进一步探讨研究,对于药物评价疗效大有裨益。处置方法除对造模动物进行常规固定、备皮、麻醉、消毒、手术切除,根据实验目的采取不同的方案,最大程度模拟慢性溃疡形成的内外部环境,同时加强促进慢性创面形成的人为干预,如阻止上皮爬行、异物缺血处置^[55]、压力损伤性缺血处置、感染处置、弹簧纱条制备瘘管处置、药物干预、癌性创面制备处置、放射处置等,并在模型制备完毕后加以临床治疗验证。

4 针对慢性难愈性创面主要影响因素处置法

大量的研究表明,临床上常见的有创伤性溃疡、静脉性溃疡、压力性损伤、糖尿病慢性创面等^[56]。实验室探究慢性难愈性创面的影响因素主要包括:持续性感染状态、创伤及压力因素、代谢及神经性因素、免疫抑制状态、人为因素等。本节按照慢性难愈性创面形成的主要影响因素来归纳总结目前慢性难愈性创面动物模型的造模方法与评价,以期为研究者实验提供理论支持。

4.1 持续性感染

感染性创面模型主要通过接种病原菌来模拟临床感染情况。常用的方法包括在创面表面

接种金黄色葡萄球菌或铜绿假单胞菌等,以建立局部感染模型。临床发现生肌油膏的不合理使用而造成“恋邪”疮面,腐蚀上皮组织,形成大量粉渣样的坏死物,使得创面处于持续感染状态。同时为增强感染的持续性,也可结合植入异物法或使用抗生素耐药菌株等方法。

4.1.1 外用细菌干预

创面局部若发生感染,细菌繁殖,机体过度炎症免疫反应形成的自身损伤,削弱纤维细胞的分裂和肉芽细胞的生长,导致创面难以愈合^[57-58]。皮损法联合涂菌法造模,常用的细菌有:金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌^[59]等。目前实验普遍在大鼠背部进行模拟创面,通过手术剪制备全层皮肤缺损,滴加 25% 乙酸溶液 50 μ L,再进行涂菌操作,如联合接种粪悬液(1 mL)及大肠埃希菌悬液(0.5 mL)^[19]、健康成人的新鲜粪便制备粪便悬混液^[60]、大肠杆菌液^[61]等以模拟肛周脓肿术后创面模型。当观察到伤口出现坏死组织、脓性渗出物伴粪臭味时,即视为造模成功。此后,在每次更换敷料前,滴加粪液模拟粪便污染创面情况。造模术后 24 h 开始换药,凡士林纱条组平均 22 d 即可愈合。感染法具有可能会导致感染扩散,造模动物死亡,但仍是造成急性创面的风险。还有实验采用 3 M 膜对伤口进行封闭处理,切断了其与外界空气的接触,促进了伤口渗出液的积聚^[62],加速了腐肉的形成过程,也促进创面微生物持续滋生,破坏菌群平衡,细菌定植形成生物膜覆盖伤口。然而,该方法所创建的创面并未通过抗生素治疗来验证局部感染的效果。尽管可以说明慢性难愈合溃疡与感染有关^[63],但感染并不是导致慢性溃疡的唯一或充分条件。

4.1.2 制备瘘管难愈模型

由于窦道瘘管狭窄不易愈合、反复破溃、持续或间歇性流脓、感染难以控制的特性,所以也属于慢性创面范畴。制作窦道瘘管模型也是慢性创面造模研究之一,传统的瘘管窦道动物模型一般采用松弛挂线法^[64-66]、钢丝挂线引流、背部埋置加植致病细菌弹簧纱条^[67]、针刺造瘘法^[68]等。BUCHANAN 等^[69]利用硅胶管、聚酯编织线及尼龙线等多种材质的引流线,采用松弛挂线技术,在猪的肛周部位建立了肛瘘模型,而这种建模方

法仅适用于构建低位单纯性肛瘘的动物模型,存在一定的局限性。AIKAWA 等^[70]使用钢丝在大鼠肛周实施挂线引流,并通过损伤的方式构建大鼠肛瘘模型,该模型与临床肛瘘的形成机制不相符,且由于钢丝异物刺激性强,导致模型大鼠死亡率较高,因此钢丝挂线法进行肛瘘造模成功率较低。亦有针刺造瘘法,采用无菌别针经肛管括约肌贯穿(进针点距肛缘 1 cm),固定别针,形成虚挂引流状态,配合隔日旋转防止组织粘连,持续干预 30 d 构建慢性肛瘘。有研究探索了在大鼠颈背部埋置并植入带有致病细菌的弹簧纱条的方法,成功构建出体表瘘管的大鼠模型^[68],此法规避了肛门解剖损伤及异物反应,具有操作简便、易于重复且模型稳定性良好的优势。在造模后第 45 天,瘘管动物模型中愈合率为 56.25%。

4.1.3 外用药物干预

药物干预是目前慢性创面干预采用的较多的方法。目前常规伤口处理多用醋酸、乙酸烧灼,使创面蛋白质失活、坏死;注射 3-氨基-1,2,4-三唑抑制过氧化氢酶,形成体内高水平氧化应激状态,易致伤口不愈合;使用化疗药物等以抑制细胞增殖。此外中药外用药物干预的特殊造模方法崭露头角。中医药治疗慢性溃疡疮面,常常会选择使用油膏制剂作为外部涂抹的药物,目的是通过中药外用药物的渗透作用,促进疮面组织的生长与修复,加速皮肤的新生与愈合过程。值得注意的是,尽管这种治疗方法在许多情况下都取得了良好的疗效,但有部分患者在使用了这类具有生肌长皮功效的油膏制剂后,反而出现了严重的病情恶化的迹象。相关学者认为这一现象的发生,可能与生肌油膏的不合理使用而造成疮面“恋邪”有关^[71]。根据这样的思考结合大量临床实践观察证实,在皮肤组织结构保持完整且处于娇嫩肉芽组织新生的关键时期,采用中药象皮生肌膏外敷可促进患者伤口的生肌长皮,取效较速^[72]。但在慢性溃疡病程的初期或中期阶段,如果疮面存在脓腐物质未完全清除的情况,此时外用象皮生肌膏时,往往出现疮面逐渐增大或加深的情况^[73]。针对此现象,分析其原因可能是中药生肌类油膏这类外用药物制剂具有相当黏腻的特性,使用时能够紧密贴合疮面。然而,它们的缺点是透气性不佳,妨碍疮面内部湿浊邪气的排

出,导致伤口渗液大量积聚。渗液过多会浸渍皮肤外层,进而腐蚀上皮组织,形成粉渣样的坏死物。更严重的情况是这些坏死物还可能会向内渗透,穿透筋膜层,这种情形轻则导致疮面长期无法愈合,重则可能穿透肌肤、侵蚀骨骼,威胁患者生命。针对生肌象皮膏油蜡混合物能阻碍伤口的透气的这一特性,在创面形成初期的“恋邪”之性,可以反向利用进行慢性创面的造模。

4.2 创伤或压力因素

持续压力直接作用于皮肤及皮下组织,压迫毛细血管,导致局部血流量减少甚至中断,引发组织缺血缺氧和代谢障碍,同时压力还会导致细胞骨架变形,触发机械信号通路异常(如整合素信号),促进细胞发生凋亡。压力接触再灌注时组织发生氧化应激,即压力解除后血流恢复,但大量活性氧爆发性生成,引发脂质过氧化、DNA 损伤及蛋白质变性,会加重组织损伤。

外置机械压力缺血处置:压力性损伤是由压力或压力联合剪切力导致的皮肤和/或皮下组织的局部损伤,通常位于骨隆突处^[74-76]。由于传统的缺血损伤造模方法存在组织受损严重和死亡率高等不足,正逐渐被更为优化的缺血-再灌注循环损伤动物模型所取代^[77]。缺血再灌注损伤的原理是目前 PI 形成的公认机制^[78-79]。

目前压力性损伤常用的造模方法有:磁力压迫法^[80-81]、简易施压装置法、倒置注射器施压法等。磁力压迫法是做一深至筋膜的切口,将磁片或铁片植入皮下,待切口完全愈合后,体外采用磁铁施加压力^[82]。而这种方法存在一些问题,包括铁片植入可能引起的皮肤和皮下组织损伤、对严格无菌操作条件的要求,及麻醉操作过程可能带来的非压疮相关损伤。STADLER 等^[83]利用两个磁铁磁力夹持实验动物背部皮肤的方法,成功模拟出了对称性的压疮伤口。该方法无额外的损伤,被广泛采用如仿照 STADLER 等^[83]的造模方式,改良为提起大鼠背部皮肤,两侧对称放置强力磁铁作压迫处理。磁铁压迫与释放进行循环。此法可能会因大鼠烦躁活动,导致磁铁脱落;此外本法施力方向与临床压力性溃疡体位压力不符(轴向夹持 vs 垂直体轴施力)与慢性溃疡形成的机制存在一定出入。GUNTHER 等^[84]制作出了改良版的机械压力装置,采用计算机技术

实现对施加给皮肤压力的持续监控与调节。确保对造模动物皮肤局部施加的压力保持稳定,同时压力头配置了超声多普勒血流仪探针,能实时追踪造模部位的皮肤血流的动态变化。这种压力动物造模方法精确度高,但其操作的复杂性和高昂的设备成本限制了本法在大规模样本造模研究中的应用。有研究自行设计了一种新型机械式装置利用螺钉锥度的横截面积来确定压疮缺血-再灌注模型的面积^[85],通过螺母旋转调节托盘及钢珠的升降,钢珠的压力垂直作用于造模部位,形成缺血期与再灌注期循环进行造模,具有操作简便、无需麻醉、无需埋置铁片且灵活调整压力的优点。在压力处置创面造模过程中,注意观察创面皮肤的颜色变化、形态是否出现水肿,是否有水泡形成,以及是否有渗出物出现,并观察渗出物的性质(血性、脓性、水性等)。同时还需注意创面是否结痂,结痂的质地是软还是硬,以及结痂是位于创面的中心还是周边区域^[86]。

4.3 代谢及神经性因素

此类较为典型的是糖尿病溃疡模型以及慢性肾病模型。糖尿病模型高血糖损伤血管内皮细胞,导致微血管基底膜增厚、血流减少,局部缺氧和缺乏营养,同时糖尿病神经病变患者丧失保护性感觉,反复受伤而不自知,易导致慢性难愈性创面的形成。慢性肾病模型以代谢障碍、毒素蓄积为主要特点,影响细胞增殖和免疫功能,从而影响创面愈合进程。

研究者大多采用化学药物如链脲佐菌素诱导或者同时结合高脂饲料喂养的方法来进行糖尿病的动物建模,或直接选用研究者直接选用经基因敲除的糖尿病(db/db)小鼠。张广静等^[87]将大鼠高脂饲料喂养4周后,经腹腔注射1%链脲佐菌素(60 mg/kg),1周后经尾静脉检测血糖,当血糖 ≥ 16.7 mmol/L,表明糖尿病大鼠模型制备成功。将大鼠常规麻醉后行全层皮肤切除,深度触及筋膜层,3 d后建成糖尿病溃疡模型。结果显示模型组术后第2周愈合率为 $41.36\% \pm 6.24\%$,术后第4周愈合率为 $62.15\% \pm 5.32\%$,说明糖尿病诱导联合单纯手术切除法形成的创面,自我愈合倾向良好。

人类慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)

的造模方法包括非手术方法的药物处理,如给狗静脉注射 5 mg/kg 的硝酸铀⁵ 诱导肾功能衰竭^[88] 或对大鼠进行腹腔注射 5 mg/kg 的顺铂^[89];而手术途径诱导肾功能衰竭的方法包括损伤肾、切除肾或两种技术的结合^[90-91]。SETH 等^[91] 用 8 ~ 10 周龄雄性 C57BL/6 近交系小鼠中进行 CKD 诱导手术,创新性采用同时进行肾切除和对侧损伤,术后即刻腹腔注射 PBS (1 mL)。术后至少 6 周,小鼠在 CKD 状态下进行背部双夹板切除伤口的建立,置入 8 mm 内径硅胶夹板 (6-0 尼龙线水平褥式缝合固定于创周皮肤),半封闭敷料覆盖伤口,并在手术部位周围放置一层保护性敷料,防止小鼠与半封闭敷料或硅胶环发生抓挠。于术后 0、3、7、14 d 系统性取材,进行组织学分析。SETH 等^[91] 采用对上皮间隙闭合百分比进行量化,当上皮间隙 = 0 时,伤口被认为完全再上皮化,结果显示在 CKD 伤口中,第 7 天的 CKD 小鼠的上皮间隙为 $(37.8 \pm 7.0)\%$,而正常小鼠为 $(3.1 \pm 1.9)\%$,而第 14 天,CKD 小鼠上皮间隙 $27.3\% \pm 9.2\%$,而对照组小鼠为 0%,即创面完全愈合。结果显示 CKD 确导致伤口延缓愈合,但不足之处本实验周期为 14 d,无法进一步观察 1 月后 CKD 创面能否实现完全愈合。

4.4 免疫抑制状态

免疫抑制状态导致人体出现炎症反应缺陷、细胞增殖与修复受阻等。具体表现为:中性粒细胞功能受损、补体系统抑制,导致病原体清除不足。CD4⁺ T 细胞减少导致 IL-2、IFN- γ 的分泌不足,影响成纤维细胞的活化,同时生长因子水平下降,导致新生血管生成减少以及胶原合成减少。干细胞功能被抑制,间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 迁移和分化能力受损,影响上皮再生功能。同时免疫抑制状态会导致创面微生物定植增多,细菌生物膜形成,进一步影响创面愈合。

4.4.1 癌性创面制备处置

癌细胞侵入正常组织,破坏正常组织结构,形成持久的免疫炎症反应,影响正常创面愈合。相关小鼠乳腺癌模型采用 4T1 细胞株移植法建立^[92]。在对小鼠的接种部位进行消毒处理后,用注射器把 4T1 细胞悬液注入其右肩背部皮下脂肪层,接种完毕后 10 ~ 14 d,观察并等待肿瘤尺寸

增大至 1.0 cm $\times$ 1.0 cm 时,手术切除建模小鼠肿瘤组织送病理石蜡检查,病理检验诊断为乳腺癌后,标志着小鼠乳腺癌模型构建成功。进而在 BALB/c 小鼠肩背部建立乳腺癌皮肤创面模型,常规处理后,在肿瘤的中心部位人为制造缺损,切除了一个 1.0 cm $\times$ 0.5 cm 的全层皮肤区域,同时病理学检查显示,创口的边缘存在乳腺癌细胞的浸润,模拟晚期乳腺癌所导致的皮肤溃疡病理情况。接种 4T1 细胞的小鼠乳腺癌创面对照组 21 d 的愈合率约为 66%,由此可推之癌性创面基本符合慢性创面的临床情况。因此使用癌细胞建立癌性创面可作为一种思路运用于慢性难愈合溃疡模型制备中,但需要考虑癌细胞对动物机体的整体影响。

4.4.2 放射处置

放射复合伤是战时核武器爆炸、平时核事故以及临床放疗等情境中出现的较为特殊的一种损伤类型^[93-95]。其中放射损伤合并创伤称为放创复合伤,创伤愈合显著延缓是此类创伤的突出问题^[96-97]。研究显示,辐射 (包括全身辐射与局部辐射) 可能延迟皮肤伤口的愈合过程,且这种影响与辐射的剂量和暴露时间存在一定的关联。放创复合伤创面炎症反应削弱被认为是修复启动延迟的重要原因。在放创复合伤的研究中,局部和全身照射大鼠模型被广泛采用。近期,有研究采用了更为精细的照射方法,即使用 X-射线对 MRL/MpJ 和 C57BL/6 两种小鼠进行局部照射 (剂量为 10 Gy),以及结合局部照射 (3 Gy) 与全身照射 (7 Gy) 的复合照射方式,来构建鼠耳创伤模型。这一新方法为放创复合伤的研究提供了新的视角和深入探索的可能。

FORCHERON 等^[98] 采用 Gottingen 猪建立了皮下放射综合征的伤口模型,此模型用于探究极高剂量辐射对局部皮肤软组织产生的影响。HADAD 等^[99] 在 Yorkshire 猪模型上通过辐射手段成功创立慢性伤口模型。有研究者将钴-60 γ (60 Co γ) 射线进行全身 6 Gy 均匀照射小鼠,制备全身辐射损伤后,联合局部皮肤全层切除的方法制备皮肤创伤^[24]。结果显示单纯创伤组在伤后第 10 天已经完全愈合,而辐射损伤组伤后第 10 天仍然未愈合。在显微镜下观察,辐射处理组的创面肉芽组织生长情况不佳,具体表现为细胞构

成显著减少,且再上皮化过程未完成。放射后创面虽未完全愈合,若拉长实验周期,能进一步观察放射后创面的愈合率,更好地判断造模是否更贴近临床慢性创面的情况。也有实验采用 60 Co γ 射线对大鼠进行一次性 6 Gy 全身照射^[100]。照射后 1 h 内致创伤,在背部肩胛稍靠后脊柱两侧 1.5 cm 处切除深度及全层皮肤,未伤及皮下筋膜层。对照组模型在造模后 23 d 伤口完全愈合,即大鼠对照组放射伤口未经处理 23 d 后也实现了愈合。除鼠放射模型外,有研究选用健康日本大耳白兔用 60 Co γ 射线进行一次性全身照射^[101],照射后 1 h 内备皮、局麻,在背部脊柱两侧肩胛稍后部位切出圆型创面,切口深达皮下全层。对照组模型在伤后 21 d 创面愈合率为 100%,即日本大耳白兔对照组放射伤口未经处理 21 d 后实现自行愈合。这些结果表明射线照射能够延缓皮肤创面的愈合,但放射复合伤作为慢性创面模型建立不完全符合临床慢性创面要求,分析其原因可能与放射量大小、切除创面深度未达筋膜层有关。在动物实验造模中,可辅助结合使用放射线干预,以延缓伤口愈合时间。通过单一放射线 + 手术切除术干预进行慢性创面造模仍需进一步探究完善。

4.5 人为机械因素

人为干预采用机械措施如缝合固定、异物置入等方法来阻碍愈合,施加张力或者限制血液供应,使伤口保持开放状态。当血液循环障碍发生,致使局部缺血缺氧 ATP 生成减少、回流受阻、代谢废物堆积、中性粒细胞黏附血管内皮,破坏细胞外基质, M1 巨噬细胞占据主导炎症持续存在、修复细胞功能抑制,破坏了正常创面愈合的“炎症-增殖-重塑”进程,导致创面停滞于炎症期。但单纯的机械阻碍,难以模拟慢性难愈性创面复杂的病理过程。可结合以上其他方法或使用遗传模型动物(如 db/db 小鼠)以增强病理真实性。同时动物模型的伤口愈合能力比人类强,所以即使缝合固定,可能愈合仍然较快,需要评估单一机械因素造模的模型有效性。

4.5.1 阻止上皮爬行处置

GALIANO 等^[102]首次报道了使用夹板缝合伤口的小鼠模型,以外夹板的干预,来延长创面愈合时间塑造慢性创面模型。在小鼠背部中

线处形成全层切除皮肤创面(模拟完整皮肤结构)^[103]。同时用缝线缝合环形硅胶夹板固定在创面周围,造模后拍照记录面积,测量创口闭合程度^[104]。此方法用硅胶板干预阻止上皮爬行,能够达到创面不愈合的效果,但是自然慢性创面愈合中一般无阻碍上皮爬行的因素,若解除硅胶板固定,此创面仍有正常生长的可能性,故与临床慢性创面的模拟有一定出入。

4.5.2 异物缺血处置

缺血导致血红蛋白含量降低,影响伤口周围细胞的代谢和修复过程,同时缺血导致伤口组织获取营养不足进一步影响愈合。皮下硅胶片防止了下层组织的再黏附和再灌注,此法多用于猪模型的制作。ROY 等^[105]创新性构建了首个标准化猪缺血性慢性伤口模型,,其通过皮下加垫隔绝血供阻断技术模拟临床缺氧微环境,实验使用家白猪诱导多个双蒂皮瓣,切口采用电灼术,将真皮皮瓣从皮下组织中抬起,并将经皮瓣下植入 0.254 mm Sil-Tec 医用级薄膜, 3-O Ethilon 连续缝线固定后,在每个皮瓣的中心处创建 8 mm 全层缺损。未治疗的缺血性伤口术后 30 d 未能愈合^[106]。JUNG 等^[107]构建了基于异物反应相关的延迟伤口愈合和血运重建失败的一种猪的慢性创面模型。母猪 Yorkshire pigs 具有 10 个 4 cm $\times$ 4 cm 的全层皮肤缺损。创面经背部棘旁手术刀切除,创面间间隔 50 mm,将矩形双法兰硅胶块应用于一半的伤口,并用尼龙缝线固定,以创建缺血感染的伤口环境并激活异物反应,即引起局部伤口感染,诱发异物反应并抑制上皮化。实验中,术后第 1、2 和 3 周的平均伤口大小分别为 (25.71 $\pm$ 2.06) mm、(21.70 $\pm$ 2.31) mm 和 (30.72 $\pm$ 3.36) mm。3 周时,平均伤口大小增加,在 4 周硅胶块移除后迅速减小到 (10.20 $\pm$ 1.9) mm。但术后 4 周仍未完全愈合,提示该模型成功复现异物介导的延迟愈合特征。

5 造模评价

5.1 实验动物选择的评价维度

在构建慢性创面动物模型时,常用的实验动物包括大鼠、小鼠、小型猪、兔等,其选取主要基于它们与人类在生理结构和功能上的相似性、实验的具体目标以及实验操作的可行性(详见表 1)。

在国内,SD 大鼠或 Wistar 大鼠常被用来制作溃疡创面模型。大鼠和小鼠因体积小、繁殖与饲养便捷、操作性强且成本相对较低,而被广泛应用。大鼠因其对炎症反应的敏感性而成为目前慢性创面研究的首选实验动物。相较于其他模型,大鼠全层皮肤创伤模型的构建过程相对简单、实验周期短且成模率高,因此成为研究皮肤创面愈合相关机制时最常用的创伤模型。裸鼠作为其中较为特殊的存在,具有明显的免疫功能缺陷特点且无毛发覆盖,表现出严重的创面炎症反应,造模成功率较高且能够动态的可视化伤口愈合情况^[108]。猪模型的购买和维护成本相对较高、体积较大、可重复性低等缺点,所以难以普及,且由于肠出血性综合征、肠扭曲等无法治疗的疾病,模型猪可能面临猝死的风险,大型动物的突然死亡会对研究结果产生重大影响。

5.2 伤口愈合特性评价指标

主要以各造模动物的愈合机制特异性、愈合时间动力学参数为角度进行比较。猪类模型皮肤分层结构与人类高度相似,其全层创面愈合过程(炎症期→增殖期→再上皮化→重塑期)与人类较为相似。而鼠类作为实验动物,啮齿类动物与人类的皮肤生理结构存在明显不同,啮齿类动物的皮肤和肌肉之间仅有一层膜样的疏松结构,而人类的皮肤下方是大量的脂肪、血管、淋巴管、神经细胞等复杂的组织结构,紧密地与深层肌肉相连。啮齿动物的伤口收缩和愈合的速度是人类皮肤无法比拟的^[109]。这种结构上的差异,导致了两者在创面愈合过程中表现出明显的不同。

啮齿动物因其皮肤与肌肉间的疏松连接,使得创面愈合过程中的组织修复和再生更为迅速;而人类皮肤下方复杂的组织结构,使得创面愈合过程更为复杂,涉及更多生理机能的协同作用。

因此,在研究创面愈合机制时,需充分考虑啮齿动物与人类皮肤生理结构的这些差异。这些小型哺乳动物主要通过收缩而不是人类的再上皮化来关闭伤口。因此,这类小型哺乳动物研究的结果显示,与人类研究的一致性仅为 53%,相比之下,对猪的伤口愈合研究显示,其与人类研究的一致性达到了 78%^[110]。猪的解剖和生物学特性,尤其是皮肤结构、上皮再生性和人体皮肤最为相似,猪的生理解剖和血液生化指标与人类接近,猪的皮肤在愈合进程中呈现出与人类皮肤高度相近的特性,尤其是在皮下血液供应和创面修复机制方面。猪的皮肤创面愈合过程同样包含炎症、收缩、增殖、再上皮化及重塑等核心阶段,这一相似性确立了猪在整形外科与创面愈合动物实验模型造模研究中的重要地位。猪的皮肤愈合过程在很大程度上依赖于表皮细胞的迁移和增殖,这一机制与人类皮肤的愈合机制存在着高度的相似性和可比性,换言之,猪的皮肤在受损后的修复方式,与人类的皮肤在受到伤害后的自我恢复过程有着诸多共通之处。但 Yorkshire pig 和 Yucatan minipig 这类猪作为实验对象时,存在生长速度过快的限制因素,不同年龄段猪的全厚创面愈合速度以及细胞因子水平有所不同^[111],可能会对实验治疗因素的研究结果产生干扰。

表 1 实验常见造模动物优劣势比较
Table 1 Comparison of advantages and disadvantages of common modeling animals in experiments

常见模型动物 Common model animals	优势 Advantages	劣势 Disadvantages
小鼠 Murine	价格较低廉,易获得,体型大小易于饲养、操作处理,有丰富的先前研究 Price is relatively low and it is easy to obtain, size of the body is easy to raise and handle, abundant previous studies	伤口愈合方式不同:伤口收缩,可造模部位有限,不利于造成部分厚度的伤口 Ways of wound healing are different: the wound contracts, parts available for mold making are limited, not conducive to causing wounds of partial thickness
大鼠 Rat	价格较低廉,易获得,体型大小易于饲养、操作处理,有丰富的先前研究,可有多层造模点,适宜全层造模 Price is relatively low and it is easy to obtain, size of the body is easy to raise and handle, abundant previous studies, there can be multiple molding points, suitable for full-layer molding	伤口愈合方式不同:伤口收缩,可造模部位有限,不利于造成部分厚度的伤口 Ways of wound healing are different: the wound contracts, parts available for mold making are limited, not conducive to causing wounds of partial thickness

续表 1

常见模型动物 Common model animals	优势 Advantages	劣势 Disadvantages
兔 Lapine	可造全层、部分深度的创面,伤口愈合肉芽化、上皮化,可有多个造模点 Full-layer and partial depth wounds can be created, wound heals with granulation and epithelialization, there can be multiple molding points	易出现严重的胃肠道和行为并发症,愈合方式伴有伤口收缩,价格高,手术方式较复杂 Serious gastrointestinal and behavioral complications are prone to occur, healing mode is accompanied by wound contraction, not cost effective, surgical method is rather complicated
猪 Porcine	与人体皮肤最为相似,愈合机制类似人体,可有多个造模点,增生性瘢痕模型 It is most similar to human skin, mechanism of wound healing is similar to that of the human body, there can be multiple molding points, hypertrophic scar model	价格高,体型较大,饲养难度较高,手术方式较复杂,不利于后期大样本实验 Price is high, it is relatively large in size and difficult to raise, surgical method is rather complicated, it is not conducive to large-scale experiments in the later stage

6 结语

综上所述,动物创面模型是开展创面动物实验的基础,并进一步探究创面的愈合机制,从而为创面的临床诊疗提供更多参考依据。慢性难愈创面相关机制以及面向老年群体的研究,可首选大鼠或小鼠模型,尤其是 SD 大鼠或 Wistar 大鼠,成本低、操作简便、成模率高。猪模型适用于需要高度模拟人类皮肤愈合以及面向中青年群体的相关研究,尤其是 Yorkshire pig 或 Yucatan Minipig,其皮肤结构和愈合机制与人类高度相似。需要长期进行慢性创面研究可考虑用犬模型,但需权衡成本和伦理问题。重点针对免疫功能缺陷、炎症反应等对慢性难愈性创面影响的研究首选裸鼠模型,同时进一步拓展寻找新的动物造模种类。建议对传统的造模部位进行改良,可优先选择尾部和下肢等血供较少的部位。造模方法可根据所需模拟的创面条件进行单一选择或者联合选用,如皮损涂菌法与生肌象皮油膏敷贴联合造模。除生肌象皮膏之外,其他的中药外用用药的不当使用,是否能促进慢性难愈创面的形成,亟待研究者们进一步发现探究。然而,用于伤口愈合研究的合适模型的总体缺乏仍然是一个重大限制,模型开发主要采用切除或切口伤口创建。这些模型对功能失调的慢性伤口环境提供了有限的代表。此外,目前还没有动物模型能够完全再现与人体解剖学相关的压力性损伤^[112]。当前,针对慢性创面的动物造模研究尚显不足,多数研究是在急性创面造模方法的基础上进行改良,通过降低应激源的刺激强度和缩短

刺激时间,来尝试构建慢性创面动物模型。然而,这一过程中,关于慢性创面造模所需的确切应激源刺激量、刺激时长或诱导药物剂量等关键参数,目前仍缺乏统一且精确的认识。同时,对于模型的评价方法也尚未形成广泛共识,导致现有的造模方法存在诸多争议。且临床上患者经常出现多种慢性病及创面并存的情况,如何能够造出更加贴近临床患者情况的创面模型,也是一个亟待深入探讨的重要课题。因此,为了获得最优的实验成果,研究者应当依据具体的研究需求,精心选择恰当的造模手段与模型评估方式。

参 考 文 献 (References)

[1] LIU J, SHEN H. Clinical efficacy of chitosan-based hydrocolloid dressing in the treatment of chronic refractory wounds [J]. Int Wound J, 2022, 19(8): 2012–2018.

[2] 莫生福, 黄大波, 韦仁杰, 等. 抗生素骨水泥覆盖治疗慢性难愈性创面 30 例 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2024, 32(6): 85–89.

MO S F, HUANG D B, WEI R J, et al. Report of 30 cases of antibiotic-loaded bone cement coverage for the treatment of chronic refractory wounds [J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop, 2024, 32(6): 85–89.

[3] 尹少平, 徐泽宇, 闵文, 等. 中药外用制剂在慢性创面治疗中的应用与思考 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 690–695.

YIN S P, XU Z Y, MIN W, et al. Research progress on external preparations of traditional Chinese medicine for chronic wound treatment [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2020, 36(5): 690–695.

[4] CLINTON A, CARTER T. Chronic wound biofilms: pathogenesis and potential therapies [J]. Lab Med, 2015, 46(4): 277–284.

[5] TROXLER M, VOWDEN K, VOWDEN P. Integrating

- adjunctive therapy into practice; the importance of recognising 'hard-to-heal' wounds [J]. *World Wide Wounds*, 2006, 32(1): 99-105.
- [6] WHITE R. Hard-to-heal wounds; results of an international survey [J]. *Wounds UK*, 2011, 7(4): 22-31.
- [7] 韩春茂, 乔亮, 王新刚, 等. 伤口卫生系列国际专家共识的解读 [J]. *浙江医学*, 2023, 45(4): 337-341.
HAN C M, QIAO L, WANG X G, et al. Interpretation of the consensus of international experts on wound hygiene series [J]. *Zhejiang Med J*, 2023, 45(4): 337-341.
- [8] MARCK R E, GARDIEN K L M, STEKELENBURG C M, et al. The application of platelet-rich plasma in the treatment of deep dermal burns; a randomized, double-blind, intra-patient controlled study [J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(4): 712-720.
- [9] 黄欣, 尹星, 狄钾骐, 等. MEBT/MEBO 联合壮医解毒祛邪法促进慢性难愈创面修复机制研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(10): 3786-3796.
HUANG X, YIN X, DI J Q, et al. Study on mechanism of promoting chronic refractory wound healing by MEBT/MEBO combined with Zhuang medicine detoxification [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2022, 24(10): 3786-3796.
- [10] 杨建平. 比较研究人酸性成纤维细胞生长因子与人碱性成纤维细胞生长因子联合封闭式负压吸引对慢性难愈性创面的影响 [D]. 南充: 川北医学院; 2021.
YANG J P. To compare the effects of closed negative pressure suction combined with human acidic fibroblast growth factor and human basic fibroblast growth factor on chronic refractory wounds [D]. Nanchong: North Sichuan Medical College; 2021.
- [11] HEYER K, HERBERGER K, PROTZ K, et al. Epidemiology of chronic wounds in Germany; analysis of statutory health insurance data [J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(2): 434-442.
- [12] GUEST J F, AYOUB N, MCILWRAITH T, et al. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(12): e009283.
- [13] NUSSBAUM S R, CARTER M J, FIFE C E, et al. An economic evaluation of the impact, cost, and medicare policy implications of chronic nonhealing wounds [J]. *Value Health*, 2018, 21(1): 27-32.
- [14] 付小兵. 战时治烧伤, 平时治创面: 有关烧伤学科发展的一点思考 [J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(7): 434-436.
FU X B. Treatment of burns in wartime and cutaneous wounds in peacetime: some consideration on the development of burn discipline [J]. *Chin J Burns*, 2018, 34(7): 434-436.
- [15] 苗明三, 马林纳, 彭孟凡, 等. 中医药动物模型研究现状 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(1): 141-146.
MIAO M S, MA L N, PENG M F, et al. Animal model research and applications in traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Comp Med*, 2022, 32(1): 141-146.
- [16] 董雨蓉, 解存, 刘畅, 等. 基于病证结合的冠心病动物模型制备研究进展与思考 [J]. *天津中医药*, 2024, 41(2): 264-272.
DONG Y R, XIE C, LIU C, et al. Research progress and thinking of coronary heart disease animal model based on the combination of traditional Chinese medicine disease and syndrome [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2024, 41(2): 264-272.
- [17] 欧雪, 余志杰, 何瑶, 等. 基于物理方法的皮肤创伤动物模型构建及评价指标研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(1): 128-138.
OU X, YU Z J, HE Y, et al. Research progress on the construction and evaluation indicators of skin-wound animal models based on physical methods [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2024, 32(1): 128-138.
- [18] 马红娥, 胡睿, 王新甫, 等. 冰清膏调控 p38 MAPK/ATF2 信号通路促进深 II 度烫伤创面愈合 [J/OL]. [2024-09-03]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=HNZK2024083100F&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
MA H E, HU R, WANG X F, et al. Bingqing ointment regulates p38 MAPK/ATF2 signal pathway to promote wound healing of deep second degree scald [J/OL]. [2024-09-03]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=HNZK2024083100F&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [19] 杨会举, 刘佃温, 崔世超, 等. 基于 LuxS/AI-2 群体感应系统研究疮愈膏促进肛周慢性创面愈合的作用机制 [J]. *中医药临床杂志*, 2024, 36(4): 715-719.
YANG H J, LIU D W, CUI S C, et al. Study on the mechanism of Chuangyu ointment in promoting perianal chronic wound healing based on LuxS/AI-2 quorum sensing system [J]. *Clin J Tradit Chin Med*, 2024, 36(4): 715-719.
- [20] 宋开超. 基于纳米载药的经皮给药创新制剂的关键技术研究 [D]. 北京: 北京协和医学院; 2023.
SONG K C. Research on key technologies for innovative transdermal drug delivery preparations based on nano-drug loading [D]. Beijing: Peking Union Medical College; 2023.
- [21] 张笑天. 三妙散促进下肢慢性溃疡愈合的初步探索性实验研究 [D]. 上海: 上海中医药大学; 2020.
ZHANG X T. Preliminary exploratory experimental study on the promotion of healing of chronic ulcers in the lower limbs by Sanmiao San [D]. Shanghai: Shanghai University of

- Traditional Chinese Medicine; 2020.
- [22] 牟丹丹, 顾云慧, 李晨, 等. 生肌玉红胶原抑菌与调节创面金属蛋白酶的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(11): 2407-2410.
- MOU D D, GU Y H, LI C, et al. Anti-bacteria effects and controlling contents of metalloproteinases improves chronic wound healing with shenji Yuhong collagen [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2016, 43(11): 2407-2410.
- [23] 李惠雯, 严建, 宾东华, 等. 参榆洗液改善痔术后大鼠痛觉敏化及对 cAMP/PKA 信号通路的影响 [J]. 中医药导报, 2024, 30(10): 41-47.
- LI H W, YAN J, BIN D H, et al. Effect of Shenju Lotion on pain sensitization and cAMP/PKA signaling pathway in rats after hemorrhoid surgery [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 30(10): 41-47.
- [24] 吕晓凡, 汪国建, 赵娜, 等. 创面 siRNA 敲降 HO-1 改善小鼠放射复合伤创面愈合的实验研究 [J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(11): 1194-1205.
- LYU X F, WANG G J, ZHAO N, et al. Topical knockdown of HO-1 through siRNA improves skin wound healing in mice with radiation-wound combined injury [J]. J Army Med Univ, 2024, 46(11): 1194-1205.
- [25] 胡清越, 王震宇, 熊力辉, 等. 分心木水提物可溶性微针的制备及其对小鼠皮肤溃疡的治疗效果研究 [J]. 四川农业大学学报, 2024, 42(3): 681-688.
- HU Q Y, WANG Z Y, XIONG L H, et al. Study on the preparation of dissolving microneedles loaded with the water extract of Diaphragma juglandis fructus and its therapeutic effect on skin ulcer in mice [J]. J Sichuan Agric Univ, 2024, 42(3): 681-688.
- [26] 张锐, 房志锐, 任秀云, 等. 肉桂酸促进糖尿病小鼠创面愈合及创口修复细胞迁移作用研究 [J]. 中草药, 2024, 55(10): 3388-3398.
- ZHANG R, FANG Z R, REN X Y, et al. Effect of cinnamic acid on wound healing and wound repair cell migration in diabetic mice [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(10): 3388-3398.
- [27] 郭晶, 孙巍巍, 王一鸣, 等. 橡皮生肌膏对实验猪创面模型愈合的影响及创面模型制备动物品种选择 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(18): 1899-1904.
- GUO J, SUN W W, WANG Y M, et al. Effect of Xiangpishengji Ointment on wound healing of experimental pig and consideration on animal breed selection for wound model development [J]. Chin J New Drugs, 2023, 32(18): 1899-1904.
- [28] 高兵, 韩志芬, 曲滨, 等. 猪烧伤创面渗出液蛋白质组学及创面修复过程中蛋白水解动态变化研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(9): 1406-1411.
- GAO B, HAN Z F, QU B, et al. Study on the proteomics of exudate from burn wounds of porcine and protease dynamics in cutaneous wound healing [J]. Acta Univ Med Anhui, 2021, 56(9): 1406-1411.
- [29] 陈斯文, 李思放, 陈雅南, 等. 小型猪创面修复模型在组织工程真皮体内验证中的应用 [J]. 江西化工, 2020, 36(2): 49-53.
- CHEN S W, LI S F, CHEN Y N, et al. Application of mini-pigs wound-repairing model in the validation of tissue-engineered dermis *in vivo* [J]. Jiangxi Chem Ind, 2020, 36(2): 49-53.
- [30] 赵京玉. 含透明质酸 PADM 与自体断层皮复合移植对兔创面愈合质量的影响及其机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院; 2011.
- ZHAO J Y. Effects of transplantation of PADM containing hyaluronic acid with autologous split-thickness skin on wound healing and its mechanisms in rabbit [D]. Beijing: Chinese PLA Medical School; 2011.
- [31] 张同威. 新西兰兔结核性创面模型的构建及不同药物对创面愈合的影响 [D]. 张家口: 河北北方学院; 2018.
- ZHANG T W. The construction of the model of tuberculosis wound in New Zealand rabbit and the effects of different drugs on wound healing [D]. Zhangjiakou: Hebei North University; 2018.
- [32] 王铭伟. 新型肠管暂时性寄存装置在单纯小肠枪弹伤犬模型中的应用 [D]. 福州: 福建医科大学; 2020.
- WANG M W. The application of temporary intestinal deposit device in the model of small intestine bullet injury in dogs [D]. Fuzhou: Fujian Medical University; 2020.
- [33] SOROP O, VAN DE WOUW J, CHANDLER S, et al. Experimental animal models of coronary microvascular dysfunction [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(4): 756-770.
- [34] VASILENKO T, KOVÁČ I, SLEZÁK M, et al. Agrimonia eupatoria L. aqueous extract improves skin wound healing: an in vitro study in fibroblasts and keratinocytes and in vivo study in rats [J]. In Vivo, 2022, 36(3): 1236-1244.
- [35] 黄文华, 马居里, 韩曼. 中医药实验研究中实验动物的选择与动物模型的应用 [J]. 中医药学刊, 2004, 22(8): 1459-1460.
- HUANG W H, MA J L, HAN M. Selections of laboratory animals and applications of animal models in empirical study of traditional Chinese medicine [J]. Study J Tradit Chin Med, 2004, 22(8): 1459-1460.
- [36] 李文华, 刘筱, 周雯婷, 等. 慢性难愈合创面动物模型的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(8): 246-248.
- LI W H, LIU X, ZHOU W T, et al. Research progress on animal models of chronic difficult to heal wounds [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2018, 34(8): 246-248.
- [37] 陈银燕, 张敏, 王雪儿, 等. 一种皮肤感染性慢性溃疡动物模型的构建方法 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2023, 41(5): 565-571, 577.

- CHEN Y Y, ZHANG M, WANG X E, et al. A method of constructing an animal model of cutaneous infectious chronic ulcer [J]. Chin J Clin Anat, 2023, 41 (5): 565–571, 577.
- [38] QIAO G L, BROOKS J D, BAYNES R E, et al. The use of mechanistically defined chemical mixtures (MDCM) to assess component effects on the percutaneous absorption and cutaneous disposition of topically exposed chemicals. I. studies with parathion mixtures in isolated perfused porcine skin [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1996, 141 (2): 473–486.
- [39] NGUYEN P T, SMITH A L, REYNOLDS K J. A literature review of different pressure ulcer models from 1942–2005 and the development of an ideal animal model [J]. Australas Phys Eng Sci Med, 2008, 31 (3): 223–225.
- [40] 王海洋, 林焱斌, 余光书. 生物力学因素诱导股骨颈骨折后股骨头坏死: 单侧股骨颈骨折内固定犬模型验证 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22 (27): 4364–4368.
- WANG H Y, LIN Y B, YU G S. Osteonecrosis of the femoral head after femoral neck fractures induced by biomechanical factors: testified by dog models of internal fixation for unilateral femoral neck fracture [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2018, 22 (27): 4364–4368.
- [41] 蔡志聪. 肠管暂时性寄存装置在多处非连续性肠损伤伴失血性休克犬模型中的应用 [D]. 福州: 福建医科大学; 2018.
- CAI Z C. Application of intestinal temporary storage device in canine model of multiple discontinuous intestinal injury with hemorrhagic shock [D]. Fuzhou: Fujian Medical University; 2018.
- [42] 王霞, 刘志青, 秦志娟, 等. 紫榆膏对创面愈合大鼠肉芽组织 TGF- β /Smad 信号通路的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41 (2): 387–392.
- WANG X, LIU Z Q, QIN Z J, et al. Effect of Ziyu Ointment on TGF- β /Smad signal pathway in granulation tissue of wound healing rats [J]. Chin J Immunol, 2025, 41 (2): 387–392.
- [43] 丁友军. 白藜芦醇对糖尿病小鼠皮肤创面愈合的影响及机制研究 [D]. 镇江: 江苏大学; 2023.
- DING Y J. Effect and mechanism of resveratrol on skin wound healing in diabetic mice [D]. Zhenjiang: Jiangsu University; 2023.
- [44] 谭梅鑫. 托里消毒散调控创面炎症反应对糖尿病皮肤溃疡愈合的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学; 2023.
- TAN M X. Effect of toli Xiaodu Powder on the healing of diabetes skin ulcer by regulating wound inflammation [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine; 2023.
- [45] 陈继源, 杨盟, 王蓉, 等. 冰石长皮软膏修复大鼠创面的药效学研究 [J]. 西部中医药, 2024, 37 (9): 12–16.
- CHEN J Y, YANG M, WANG R, et al. Pharmacodynamic study of bingshi zhangpi ointment on wound healing in rats [J]. West J Tradit Chin Med, 2024, 37 (9): 12–16.
- [46] 李玲. 皮肤创面诱导凝胶对兔子创面愈合影响的研究 [D]. 太原: 山西医科大学; 2012.
- LI L. The study of skin wound induced gel on the wound healing of rabbit [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University; 2012.
- [47] GUO L, GUAN N, MIAO W, et al. An electrospun scaffold loaded with an Enteromorpha polysaccharide for accelerated wound healing in diabetic mice [J]. Mar Drugs, 2022, 20 (2): 95.
- [48] 谢璐, 张莉莉, 李玲, 等. 不同动物大肠癌造模方法的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24 (17): 227–234.
- XIE L, ZHANG L L, LI L, et al. Research progress on different animal models for colorectal carcinoma [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2018, 24 (17): 227–234.
- [49] ZHAO M, WANG A, ZHANG L, et al. Establishment of a novel experimental model of infected anal fistula in rat [J]. Lab Anim Res, 2022, 38 (1): 15.
- [50] HASSANEIN A H, SINHA M, NEUMANN C R, et al. A murine tail lymphedema model [J]. J Vis Exp, 2021 (168): 61848.
- [51] 王丹. 下肢慢性创面病人的生活质量、社会支持及其相关性研究 [J]. 全科护理, 2019, 17 (4): 389–391.
- WANG D. The status and the correlation of quality of life and social support in patients with lower extremity chronic wounds [J]. Chin Gen Pract Nurs, 2019, 17 (4): 389–391.
- [52] FALANGA V, SCHRAYER D, CHA J, et al. Full-thickness wounding of the mouse tail as a model for delayed wound healing: accelerated wound closure in Smad3 knock-out mice [J]. Wound Repair Regen, 2004, 12 (3): 320–326.
- [53] WEARING H J, SHERRATT J A. Keratinocyte growth factor signalling: a mathematical model of dermal-epidermal interaction in epidermal wound healing [J]. Math Biosci, 2000, 165 (1): 41–62.
- [54] 蒯权. SVF-gel 促进糖尿病鼠慢性创面愈合的实验研究 [D]. 南昌: 南昌大学; 2019.
- KUAI Q. Study of SVF-gel promoting wound healing in diabetic mice [D]. Nanchang: Nanchang University; 2019.
- [55] 张百荣, 李梦秋, 范华娜, 等. 慢性皮肤溃疡大鼠模型的比较研究 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30 (3): 392–399.
- ZHANG B R, LI M Q, FAN H N, et al. Rat models of chronic skin ulcers: a comparative study [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30 (3): 392–399.
- [56] MUSTOE T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy [J]. Am J Surg, 2004, 187 (5): S65–S70.

- [57] CONNERY S A, YANKOWITZ J, ODIBO L, et al. Effect of using silver nylon dressings to prevent superficial surgical site infection after cesarean delivery: a randomized clinical trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(1): 57.
- [58] DAVIS S C, LI J, GIL J, et al. Preclinical evaluation of a novel silver gelling fiber dressing on pseudomonas aeruginosa in a porcine wound infection model [J]. *Wound Repair Regen*, 2019, 27(4): 360–365.
- [59] 肖洒, 孙军, 彭冬冬, 等. 不同造模方法对皮肤损伤及愈合情况的病理学评价 [J]. *实验动物科学*, 2024, 41(3): 18–25.
- XIAO S, SUN J, PENG D D, et al. Pathological evaluation of skin injury and healing by different modeling methods [J]. *Lab Anim Sci*, 2024, 41(3): 18–25.
- [60] 徐志强. 基于“煨脓长肉法”探究血香散促进肛周脓肿术后创面愈合的动物实验研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学; 2023.
- XU Z Q. Animal experimental study on xuexiang powder promoting wound healing of perianal abscess surgery based on the “therapy of roasting pus to promote regeneration” [D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine; 2023.
- [61] 钟艺莲. 使用消毒灵注射液构建体表瘘管大鼠模型的实验性研究 [D]. 泸州: 西南医科大学; 2023.
- ZHONG Y L. Experimental study of Xiaozhiling on the establishment of surface fistula in rats [D]. Luzhou: Southwest Medical University; 2023.
- [62] KUO T Y, HUANG C C, SHIEH S J, et al. Skin wound healing assessment via an optimized wound array model in miniature pigs [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 445.
- [63] SCHILRREFF P, ALEXIEV U. Chronic inflammation in non-healing skin wounds and promising natural bioactive compounds treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4928.
- [64] HAN J G, XU H M, SONG W L, et al. Histologic analysis of acellular dermal matrix in the treatment of anal fistula in an animal model [J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(6): 1099–1106.
- [65] BA-BAI-KE-RE M A, CHEN H, LIU X, et al. Experimental porcine model of complex fistula-in-ano [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(10): 1828–1835.
- [66] 马木提江·阿巴拜克热, 陈慧, 刘学. 橡皮筋挂线手术方法制备复杂性肛瘘大动物模型与评估 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(3): 458–461.
- MAMUTJIANG A B B K R, CHEN H, LIU X. Establishment and evaluation of large animal model of complex anal fistula using rubber ligation surgery [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2017, 21(3): 458–461.
- [67] 王琛, 曹永清, 郭修田, 等. 体表瘘管大鼠模型的建立 [J]. *上海中医药大学学报*, 2007, 21(6): 62–65.
- WANG C, CAO Y Q, GUO X T, et al. A rat model of fistula induced by infection [J]. *Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai*, 2007, 21(6): 62–65.
- [68] 叶倩倩, 陈静静, 柳奕诚, 等. 湿热下注证大鼠肛瘘模型的建立与评价 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2025, 31(2): 266–271.
- YE Q Q, CHEN J J, LIU Y C, et al. Establishment and evaluation of a rat model of anal fistula with damp-heat descending syndrome [J]. *J Basic Chin Med*, 2025, 31(2): 266–271.
- [69] BUCHANAN G N, SIBBONS P, OSBORN M, et al. Experimental model of fistula-in-ano [J]. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(2): 353–358.
- [70] AIKAWA M, MIYAZAWA M, OKADA K, et al. A newly designed anal fistula plug: clinicopathological study in an experimental iatrogenic fistula model [J]. *Int Surg*, 2013, 98(2): 122–128.
- [71] 徐强, 卢旭亚, 冀晓娜, 等. 基于疮面“恋邪”现象探析生肌油膏的合理应用 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(4): 307–310.
- XU Q, LU X Y, JI X N, et al. Rational application of Shengji ointment based on the phenomenon of “Lianxie” in the sore [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 61(4): 307–310.
- [72] 朱朝军, 徐强, 张朝晖, 等. 辨证施药外治法在糖尿病足坏疽治疗中的应用 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2): 494–496.
- ZHU C J, XU Q, ZHANG Z H, et al. Application of external therapy with differentiation spraying in treatment of diabetic gangrene [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2014, 29(2): 494–496.
- [73] 卢旭亚, 胡建功, 李品川, 等. 止痛生肌散联合生肌象皮膏治疗慢性小腿疼痛性皮肤溃疡疗效观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(11): 4174–4176.
- LU X Y, HU J G, LI P C, et al. Observation on the effects of Zhitong Shengji powder combined with Shengji Xiangpi paste on treating chronic painful cutaneous ulcer in leg [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2015, 30(11): 4174–4176.
- [74] ALSHAHRANI B, SIM J, MIDDLETON R. Nursing interventions for pressure injury prevention among critically ill patients: a systematic review [J]. *J Clin Nurs*, 2021, 30(15/16): 2151–2168.
- [75] EDSBERG L E, BLACK J M, GOLDBERG M, et al. Revised national pressure ulcer advisory panel pressure injury staging system: revised pressure injury staging system [J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2016, 43(6): 585–597.
- [76] 唐萌, 沈薇, 高翔, 等. 负压引流联合皮瓣移植治疗深度压力性损伤的系统评价 [J]. *护理实践与研究*, 2023, 20(12): 1852–1859.

- TANG M, SHEN W, GAO X, et al. A systematic evaluation of negative pressure drainage combined with skin flap transplantation for the treatment of deep pressure injury [J]. *Nurs Pract Res*, 2023, 20(12): 1852–1859.
- [77] 王雪玲. 动物压疮模型及压疮形成的分子机制研究进展 [J]. *护理学杂志*, 2011, 26(7): 90–92.
- WANG X L. Research progress in animal models and molecular mechanism of pressure ulcers [J]. *J Nurs Sci*, 2011, 26(7): 90–92.
- [78] 宁翠霞, 毕越英. 压疮的基础实验研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(27): 3075–3078.
- NING C X, BI Y Y. Progress in basic experimental research of pressure ulcer [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2017, 26(27): 3075–3078.
- [79] 李妍雁, 周晓兰. 国外压疮动物模型研究进展 [J]. *护理学报*, 2015, 22(21): 23–26.
- LI Y Y, ZHOU X L. Research progress of animal models of pressure sore abroad [J]. *J Nurs Chin*, 2015, 22(21): 23–26.
- [80] STRONG A L, BOWLES A C, MACCRIMMON C P, et al. Adipose stromal cells repair pressure ulcers in both young and elderly mice: potential role of adipogenesis in skin repair [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2015, 4(6): 632–642.
- [81] 张铭, 于浩, 邵阳, 等. 纳米脂肪联合富血小板血浆治疗大鼠压力性损伤创面的实验研究 [J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(12): 2061–2070.
- ZHANG M, YU H, SHAO Y, et al. Effect of nanofat combined with platelet-rich plasma for treatment of pressure injury wounds in rats [J]. *J South Med Univ*, 2023, 43(12): 2061–2070.
- [82] 燕群美, 赵炎, 郭娜. 不同浓度给氧治疗压疮的实验研究 [J]. *护理研究*, 2009, 23(19): 1708–1711.
- YAN Q M, ZHAO Y, WU S. Experimental study on different concentrations of oxygen therapy to treat pressure sores [J]. *Chin Nurs Res*, 2009, 23(19): 1708–1711.
- [83] STADLER I, ZHANG R Y, OSKOU P, et al. Development of a simple, noninvasive, clinically relevant model of pressure ulcers in the mouse [J]. *J Invest Surg*, 2004, 17(4): 221–227.
- [84] GUNTHER R A, CLARK M. The effect of a dynamic pressure-redistributing bed support surface upon systemic lymph flow and composition [J]. *J Tissue Viability*, 2000, 10(3): 10–15.
- [85] 于杰, 孙忠人, 李洪玲, 等. 对大鼠压疮缺血-再灌注损伤模型构建及应用的思考 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(7): 1210–1214.
- YU J, SUN Z R, LI H L, et al. Reflection on the establishment and application of the model of pressure ulcer in rats with ischemia reperfusion injury [J]. *Prog Mod Biomed*, 2017, 17(7): 1210–1214.
- [86] 郑敏, 甘秀妮, 胡亚丽. III期压疮豚鼠模型的构建 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(28): 5185–5190.
- ZHENG M, GAN X N, HU Y L. Construction of an animal model for stage III pressure ulcer in guinea pigs [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2012, 16(28): 5185–5190.
- [87] 张广静, 王正想, 刘杰, 等. 组织工程皮肤在糖尿病皮肤溃疡模型大鼠创面修复中的应用研究 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2024, 53(12): 715–720.
- ZHANG G J, WANG Z X, LIU J, et al. Application of tissue-engineered skin for wound repair in a rat model of diabetic skin ulcer [J]. *J Clin Dermatol*, 2024, 53(12): 715–720.
- [88] NAYMAN J. Effect of renal failure on wound healing in dogs. Response to hemodialysis following uremia induced by uranium nitrate [J]. *Ann Surg*, 1966, 164(2): 227–235.
- [89] MYLONAS A I, MASSOULAS G B, NICOLATOU O, et al. Progress of ossification and epithelialization of wounds after simple or surgical extractions of teeth in rats with chronic renal failure: an experimental study [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2000, 38(1): 35–43.
- [90] ZOTTA E, OCHOA F, TIRONI FARINATI C, et al. UT-a expression in pars recta from a rat model of chronic renal failure [J]. *J Nephrol*, 2008, 21(6): 947–958.
- [91] SETH AK, DE LA GARZA M, FANG RC, et al. Excisional wound healing is delayed in a murine model of chronic kidney disease [J]. *PLoS One*. 2013, 8(3): e59979.
- [92] 字春泽. 小鼠骨髓间充质干细胞对乳腺癌创面愈合的作用探索 [D]. 昆明: 昆明医科大学; 2021.
- ZI C Z. Effect of mouse bone marrow mesenchymal stem cells on wound healing of breast cancer [D]. Kunming: Kunming Medical University; 2021.
- [93] 刘霞, 刘建忠, 周元国, 等. 局部辐射对大鼠伤口愈合过程中细胞增殖和凋亡的影响规律 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2002, 22(3): 187–188.
- LIU X, LIU J Z, ZHOU Y G, et al. Effect of local radiation on cell proliferation and apoptosis during wound healing in rats [J]. *Chin J Radiat Mediat Prot*, 2002, 22(3): 187–188.
- [94] ZOU Z, SUN H, SU Y, et al. Progress in research on radiation combined injury in China [J]. *Radiat Res*, 2008, 169(6): 722–729.
- [95] RAN X Z, SHI C M, ZHENG H E, et al. Experimental research on the management of combined radiation-burn injury in China [J]. *Radiat Res*, 2011, 175(3): 382–389.
- [96] 史春梦, 程天民. 放射损伤对创面愈合的影响 [J]. *国外医学(放射医学核医学分册)*, 2005, 29(1): 30–32.
- SHI C M, CHENG T M. Effects of radiation injury on wound healing [J]. *Foreign Med Sci (Sect Radiat Med Nucl Med)*, 2005, 29(1): 30–32.

- [97] 王涛,冉新泽,王军平. 放射复合伤的研究进展与展望 [J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2023, 18(4): 353-357.
WANG T, RAN X Z, WANG J P. Research progress and prospects of radiation composite injury [J]. Chin J Inj Rep (Electronic Edition), 2023, 18(4): 353-357.
- [98] FORCHERON F, AGAY D, SCHERTHAN H, et al. Autologous adipocyte derived stem cells favour healing in a minipig model of cutaneous radiation syndrome [J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31694.
- [99] HADAD I, JOHNSTONE B H, BRABHAM J G, et al. Development of a porcine delayed wound-healing model and its use in testing a novel cell-based therapy [J]. Int J Radiat Oncol, 2010, 78(3): 888-896.
- [100] 罗平,陈晓红,孙仁山,等. 丹参对复合全身放射损伤大鼠创面的影响 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(6): 156-157.
LUO P, CHEN X H, SUN R S, et al. Effects of Radix salviae militiorrhizae on the wound healing in rats with whole-body radiation injury [J]. Chin J Clin Rehabil, 2005, 9(6): 156-157.
- [101] 陈晓红,孙仁山,程天民,等. C 反应蛋白对合并⁶⁰Co γ 射线放射损伤家兔创面的影响 [J]. 基础医学与临床, 2006, 26(6): 575-578.
CHEN X H, SUN R S, CHENG T M, et al. Effects of C-reactive protein on wound healing of rabbits irradiated by ⁶⁰Co γ ray [J]. Basic Clin Med, 2006, 26(6): 575-578.
- [102] GALIANO R D, MICHAELS J 5th, DOBRYANSKY M, et al. Quantitative and reproducible murine model of excisional wound healing [J]. Wound Repair Regen, 2004, 12(4): 485-492.
- [103] SPARKS H D, MANDLA S, VIZELY K, et al. Application of an instructive hydrogel accelerates re-epithelialization of xenografted human skin wounds [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 14233.
- [104] DUNN L, PROSSER H C, TAN J T, et al. Murine model of wound healing [J]. J Vis Exp, 2013, 75: e50265.
- [105] ROY S, BISWAS S, KHANNA S, et al. Characterization of a preclinical model of chronic ischemic wound [J]. Physiol Genomics, 2009, 37(3): 211-224.
- [106] PATIL P, MARTIN J R, SARETT S M, et al. Porcine ischemic wound-healing model for preclinical testing of degradable biomaterials [J]. Tissue Eng Part C Methods, 2017, 23(11): 754-762.
- [107] JUNG Y, SON D, KWON S, et al. Experimental pig model of clinically relevant wound healing delay by intrinsic factors [J]. Int Wound J, 2013, 10(3): 295-305.
- [108] KANG M C, YUMNAM S, PARK W S, et al. Ulmus parvifolia accelerates skin wound healing by regulating the expression of MMPs and TGF- β [J]. J Clin Med, 2019, 9(1): 59.
- [109] GRADA A, MERVIS J, FALANGA V. Research techniques made simple: animal models of wound healing [J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(10): 2095-2105.
- [110] SULLIVAN T P, EAGLSTEIN W H, DAVIS S C, et al. The pig as a model for human wound healing [J]. Wound Repair Regen, 2001, 9(2): 66-76.
- [111] YAO F, VISOVATTI S, JOHNSON C S, et al. Age and growth factors in porcine full-thickness wound healing [J]. Wound Repair Regen, 2001, 9(5): 371-377.
- [112] AHMED A K, GOODWIN C R, SARABIA-ESTRADA R, et al. A non-invasive method to produce pressure ulcers of varying severity in a spinal cord-injured rat model [J]. Spinal Cord, 2016, 54(12): 1096-1104.

[收稿日期] 2024-11-12