

·基础研究·

·论著·

象皮生肌膏对糖尿病皮肤溃疡大鼠创面愈合及mTOR信号通路相关因子表达的影响

马乐, 唐亚平, 解主程, 罗莎

(湖南中医药大学第一附属医院皮肤科 湖南长沙 410000)

[摘要]目的: 基于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian Target of Rapamycin, mTOR)信号通路探讨象皮生肌膏作用于糖尿病创面愈合的分子机制。方法: 将80只大鼠随机分为对照组、模型组、基质组(凡士林组)、实验组(象皮生肌膏组), 每组20只; 构建糖尿病皮肤溃疡(Diabetic Cutaneous Ulcer, DCU)模型。造模后, 实验组给予100 mg象皮生肌膏外涂创面, 基质组(凡士林组)给予100 mg凡士林外涂创面, 1次/天, 模型组和对照组用生理盐水干预。在创面修复第3、7、15、21天, 分别测量各组大鼠创面愈合率; HE染色观察创面组织病理变化; 免疫组化法检测创面组织微血管密度(Microvessel Density, MVD); Western blot检测大鼠创面组织mTOR、真核翻译起始因子4E结合蛋白1(4E-binding Protein 1, 4EBP1)、核糖体蛋白S6激酶1(Ribosomal Protein S6 Kinase 1, S6K1)、蛋白激酶B(Akt)及其磷酸化蛋白表达。结果: 在创面修复第3、7、15、21天, 与对照组比较, 模型组创面愈合率、MVD、创面组织p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR、p-4EBP1/4EBP1、p-S6K1/S6K1水平均降低($P < 0.05$); 与模型组、基质组比较, 实验组创面愈合率、MVD、创面组织p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR、p-4EBP1/4EBP1、p-S6K1/S6K1水平均升高($P < 0.05$)。结论: 象皮生肌膏可激活mTOR信号通路加速DCU大鼠创面愈合。

[关键词] 象皮生肌膏; 糖尿病皮肤溃疡; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 创面愈合

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455(2026)05-0076-05

Effects of Xiangpi Shengji Ointment on Wound Healing and Expression of mTOR Signal Pathway Related Factors in Diabetic Cutaneous Ulcer Rats

MA Le, TANG Yaping, XIE Zhucheng, LUO Sha

(Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410000, Hunan, China)

Abstract: Objective To explore the molecular mechanism of Xiangpi Shengji ointment on diabetes wound healing based on mammalian target of rapamycin (mTOR) signal pathway. **Methods** Eighty rats were separated into a control group, a model group, a matrix group (vaseline group), and an experimental group (Xiangpi Shengji ointment group) at random, with 20 rats in each group. The model of diabetes skin ulcer (DCU) was established. After modeling, the experimental group was given 100 mg of Xiangpi Shengji ointment for external application on the wound, while the matrix group (vaseline group) was given 100 mg of vaseline for external application on the wound, once a day. The model group and control group were intervened with physiological saline. On the 3rd, 7th, 15th, and 21st day of wound repair, the wound healing rates of rats in each group were measured. HE staining was applied to observe pathological changes in wound tissue. Immunohistochemistry was applied to detect microvascular density (MVD) in wound tissue. Western blot was applied to detect mTOR, eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1 (4EBP1), ribosomal protein S6 kinase 1 (S6K1), protein kinase B (Akt), and their phosphorylated protein expression in rat wound tissue. **Results** On the 3rd, 7th, 15th, and 21st day of wound repair, compared with the control group, the model group showed a decrease in wound healing rate, MVD, p-Akt/Akt, p-mTOR/mTOR, p-4EBP1/4EBP1, and p-S6K1/S6K1 levels in the wound tissue ($P < 0.05$). Compared with the model group and matrix group, the experimental group showed an increase in wound healing rate, MVD, p-Akt/Akt, p-mTOR/mTOR, p-4EBP1/4EBP1, and p-S6K1/S6K1 levels in

基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划项目(编号: 202204124179)

通信作者: 罗莎, 主治医师; 研究方向为皮肤相关的基础实验。E-mail: 595870623@qq.com

第一作者: 马乐, 副主任医师; 研究方向为皮肤相关的基础实验。E-mail: m3167231n@163.com

wound tissue ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiangpi Shengji ointment can activate the mTOR signaling pathway to accelerate wound healing in DCU rats.

Key words: Xiangpi Shengji ointment; diabetic cutaneous ulcer; mammalian target of rapamycin; wound healing

糖尿病是一种常见的慢性代谢性疾病,以代谢紊乱和高血糖为典型表现,糖尿病患者血糖控制不佳可引起一系列严重并发症,导致慢性器官损害和生理功能障碍^[1-2]。糖尿病皮肤溃疡(DCU)是糖尿病患者严重且常见的并发症之一,也是糖尿病患者致残的主要原因,威胁糖尿病患者身心健康、造成严重经济和社会负担^[3-4]。因此,迫切需要明确创面愈合延迟的发病机制和有效治疗策略。

中医药对慢性溃疡创面有显著的治疗作用,象皮生肌膏是一种中医外科治疗方法,具有清热活血、祛瘀止痛、去腐生肌的功效,在临床上大大提高了溃疡创面愈合的效果^[5-6],但其机制尚不明确。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路是蛋白质翻译调控的主要信号通路,在维持皮肤内环境稳定及促进细胞生长、新陈代谢、血管形成方面发挥关键作用^[7]。有研究表明,药物可通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(Protein kinase B, Akt)/mTOR信号通路,调节血管生成、炎症反应和皮肤菌群,促进肉芽组织增生,从而加快糖尿病溃疡创面的修复^[8-9]。此外,有报道显示,象皮生肌膏能有效促进肛瘘术后创面修复,促进创面肉芽生长,其机制与激活PI3K/Akt/mTOR信号通路有关^[10]。然而,象皮生肌膏促进糖尿病创面愈合的作用靶点是否通过作用mTOR信号通路尚不明确。因此,本研究基于mTOR信号通路探讨象皮生肌膏作用于糖尿病创面愈合的分子机制,为象皮生肌膏治疗糖尿病创面提供可靠的理论支持。

1 材料和方法

1.1 实验动物:SD大鼠80只,SPF级,雄性,7~8周龄,体重(200±20)g,购自湖南嘉泰实验动物有限公司[生产许可证号:SCXK(湘)2020-0006]。在12 h明/暗交替,湿度50%~60%,温度(20±2)℃的环境下饲养,大鼠饮食自由。

1.2 药品、主要试剂及仪器:象皮生肌膏(湖南中医药大学第一附属医院);链脲佐菌素(S8050)、HE染色试剂盒(G1120)购自北京Solarbio公司;兔源一抗CD31(ab182981)、核糖体蛋白S6激酶1(S6K1)(ab203558)、p-S6K1(ab59208)、真核翻译起始因子4E结合蛋白1(4EBP1)(ab2606)p-4EBP1(ab278686)、mTOR(ab32028)、p-mTOR(ab109268)、p-Akt(ab38449)、Akt(ab8805)均购自英国Abcam公司。Micro打孔器(澳大利亚Harris公司);DSX100光学显微镜(日本OLYMPUS公司);ChemiDoc XRS凝胶成像仪(美国

Bio-Rad公司)。

1.3 造模、分组及给药:选取健康雄性SD大鼠60只,高糖高脂喂养4周后随机分为实验组(象皮生肌膏组)、基质组(凡士林组)、模型组(不施加任何治疗措施)。各组大鼠腹腔给予50 mg/kg链脲佐菌素制备糖尿病模型,48 h后,尾静脉采血测定空腹血糖水平,血糖 ≥ 16.7 mmol/L为糖尿病模型诱导成功,死亡及未成模的大鼠予以剔除。继续高糖高脂喂养1周后,用苯巴比妥麻醉,利用直径1 cm打孔器在背部皮肤上左右各打孔2个,深至皮下,至全层皮肤缺损导致溃疡,即成糖尿病溃疡模型^[11]。另取20只正常大鼠为对照组(按照糖尿病大鼠创面模型方式,在正常大鼠组背部造成4个直径1 cm的圆形创面模型)。

造模后,实验组(象皮生肌膏组)给予100 mg象皮生肌膏外涂创面;基质组(凡士林组)给予100 mg凡士林外涂创面;各组均换药1次/天,每次涂药前生理盐水擦拭去残药。模型组和对照组用生理盐水干预。

1.4 大鼠伤口愈合情况:各组大鼠分别在创面修复第3天(炎症期)、第7天(增殖期)、第15天(重塑期)以及第21天(愈合期),采用数码相机定距离拍照,记录伤口创面的愈合情况,Image J 14.6图像计算创面愈合面积,计算创面愈合率。创面愈合率(%)=(初始面积-观察时间点面积)/初始面积 $\times 100\%$

1.5 创面组织修复形态学观察:各组大鼠分别在创面修复第3、7、15、21天,采用8 mm大小打孔器完整取下创面组织(包括中心及边缘组织),分为两部分,一部分-80℃保存待测,另一部分用4%多聚甲醛固定后,制备石蜡切片,进行HE染色,显微镜下观察。

1.6 免疫组化法检测创面组织微血管密度(MVD):CD31抗体作为微血管的标记,评估创面MVD。取创面组织石蜡切片,脱蜡、水化后,用3%山羊血清阻断1 h,抗CD31抗体在4℃孵育过夜。PBS洗涤后,显色。于显微镜下拍照后采用Image J软件定量分析CD31阳性细胞数。

1.7 Western blot检测大鼠创面组织mTOR、4EBP1、S6K1、Akt及其磷酸化蛋白表达:取在-80℃保存的部分创面组织100 mg,加入冷裂解缓冲液(含磷酸酶抑制剂和蛋白酶抑制剂),磨成匀浆。将组织匀浆移入1.5 ml预冷离心管中,在4℃下,12 000 g离心5 min。取上清液作为组织总蛋白提取液,检测蛋白浓度。将蛋白加热变性后通过SDS-PAGE分离,并转膜。用5%脱脂奶粉在室温下封闭膜1 h后,与一抗Akt(1:2 000)、mTOR(1:1 000)、p-Akt(1:1 000)、p-mTOR(1:1 000)、4EBP1(1:1 000)、S6K1(1:2 000)、p-4EBP1(1:1 000)、p-S6K1

(1:1 000)、GAPDH (1:2 000) 在4℃下孵育过夜, 室温下与二抗 (1:5 000) 孵育1 h, ECL显影, 用Image J软件分析蛋白条带灰度值, 测定各组蛋白的相对表达量。

1.8 统计学分析: 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析, 数据以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用单因素方差分析和LSD-*t*检验进行组间比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠创面愈合情况比较: 与对照组比较, 模型组大鼠在创面修复第3、7、15、21天的创面愈合率降低 ($P < 0.05$); 与模型组、基质组比较, 实验组大鼠在创面修复第3、7、15、21天的创面愈合率升高 ($P < 0.05$); 见图1、表1。

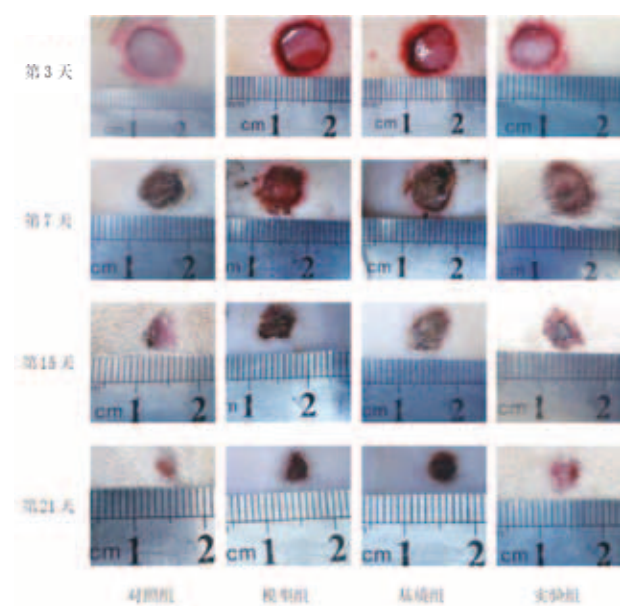


图1 各组大鼠创面愈合情况

表1 各组术后不同时间点大鼠创面愈合率比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

组别	第3天	第7天	第15天	第21天
对照组	23.44±2.75	54.03±4.02	81.20±4.75	98.15±4.60
模型组	14.21±2.06 ^a	32.07±3.81 ^a	54.66±3.42 ^a	72.44±4.12 ^a
基质组	14.53±2.11	31.49±2.74	55.09±3.93	74.03±4.00
实验组	19.08±2.47 ^{bc}	44.65±3.31 ^{bc}	73.25±4.10 ^{bc}	90.52±4.37 ^{bc}

注: ^a表示与对照组比, $P < 0.05$; ^b表示与模型组比, $P < 0.05$; ^c表示与基质组比, $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠创面组织修复形态学比较: 在创面修复第3天, 对照组大鼠皮肤创面炎性细胞浸润较轻; 模型组可见大量炎性细胞浸润; 基质组和实验组炎性细胞浸润较模型组减轻。在创面修复第7天, 对照组大鼠创面炎性细胞浸润减少, 新生肉芽组织大量形成, 肉芽下方新生血管旺盛, 成纤维细胞及胶原基质丰富; 模型组、基质组创面仍见大量炎性细胞浸润, 肉芽组织形成极少, 仅见少量新生血管, 成纤维细胞活性低下; 实验组大鼠创面炎性细胞浸润

较模型组、基质组显著减少, 可见明显新生肉芽组织、新生血管及成纤维细胞, 胶原基质含量增加。在创面修复第15天, 对照组创面炎性细胞浸润减少, 肉芽组织成熟度高且胶原排列趋于规则; 模型组、基质组炎性细胞浸润现象无明显改善, 肉芽组织成熟缓慢, 新生血管较少; 实验组大鼠创面炎性细胞浸润显著减少, 肉芽组织逐渐成熟, 新生血管数量较模型组、基质组显著增多。在创面修复第21天, 对照组大鼠创面完全愈合, 仅见少量瘢痕组织, 无炎性细胞浸润及新生血管; 模型组、基质组创面仍未完全愈合, 炎性细胞浸润减少, 新生血管较少; 实验组创面边缘可见瘢痕形成, 炎性细胞浸润和新生血管均减少, 创面基本愈合。见图2。

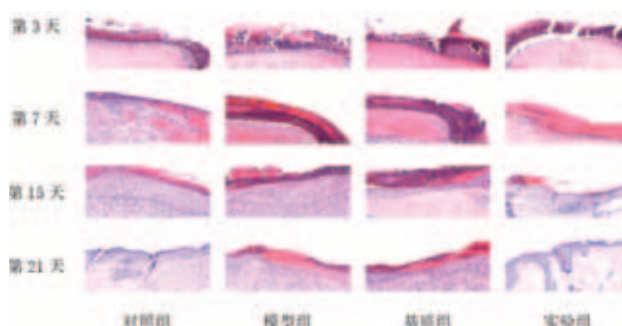


图2 各组大鼠创面HE染色结果 (10×)

2.3 各组大鼠创面组织MVD比较: 与对照组比较, 模型组大鼠在创面修复第3、7、15、21天时MVD降低 ($P < 0.05$); 与模型组、基质组比较, 实验组大鼠在创面修复第3、7、15、21天时MVD升高 ($P < 0.05$)。见图3、表2。

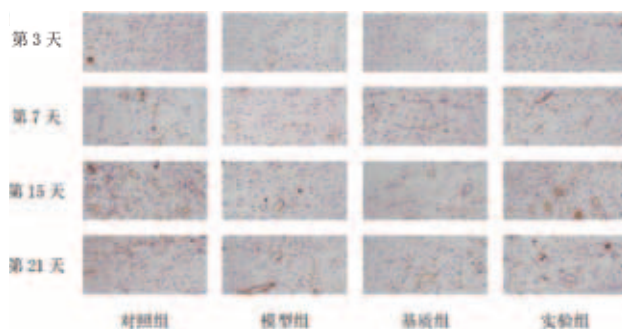


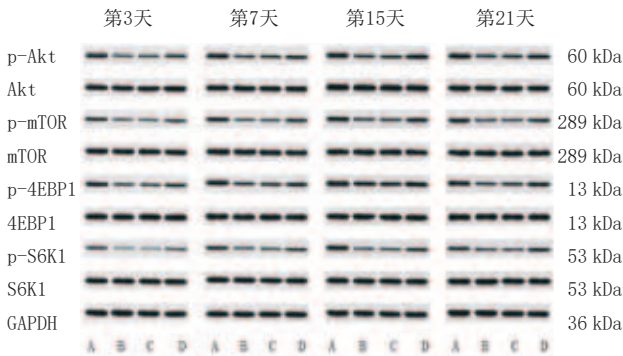
图3 各组大鼠创面CD31染色结果 (200×)

表2 各组术后不同时间点大鼠MVD比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	第3天	第7天	第15天	第21天
对照组	5.06±0.57	12.35±0.82	28.20±0.96	17.49±0.93
模型组	2.84±0.41	5.29±0.61 ^a	8.40±0.81 ^a	10.83±1.01 ^a
基质组	2.83±0.46	5.34±0.70	8.51±0.90	11.02±0.96
实验组	4.19±0.52	9.67±0.74 ^{bc}	21.36±1.02 ^{bc}	15.44±0.97 ^{bc}

注: ^a表示与对照组比, $P < 0.05$; ^b表示与模型组比, $P < 0.05$; ^c表示与基质组比, $P < 0.05$ 。

2.4 各组大鼠创面组织mTOR、4EBP1、S6K1、Akt及其磷酸化蛋白表达：与对照组比较，模型组大鼠在创面修复第3、7、15、21天时创面组织p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR、p-4EBP1/4EBP1、p-S6K1/S6K1水平均降低 ($P < 0.05$)；与模型组、基质组比较，实验组大鼠在创面修复第3、7、15、21天时创面组织p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR、p-4EBP1/4EBP1、p-S6K1/S6K1水平均升高 ($P < 0.05$)。见图4、表3~6。



注：A. 对照组；B. 模型组；C. 基质组；D. 实验组

图4 各组大鼠创面组织mTOR、4EBP1、S6K1、Akt及其磷酸化蛋白电泳图

表3 各组大鼠创面修复第3天创面组织mTOR通路相关蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	p-Akt/Akt	p-mTOR/mTOR	p-4EBP1/4EBP1	p-S6K1/S6K1
对照组	0.52 ± 0.06	0.44 ± 0.05	0.60 ± 0.07	0.37 ± 0.04
模型组	0.21 ± 0.04 ^a	0.18 ± 0.03 ^a	0.34 ± 0.05 ^a	0.12 ± 0.02 ^a
基质组	0.24 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.33 ± 0.06	0.15 ± 0.03
实验组	0.35 ± 0.05 ^{bc}	0.30 ± 0.04 ^{bc}	0.47 ± 0.06 ^{bc}	0.25 ± 0.04 ^{bc}

注：^a表示与对照组比， $P < 0.05$ ；^b表示与模型组比， $P < 0.05$ ；^c表示与基质组比， $P < 0.05$ 。

表4 各组大鼠创面修复第7天创面组织mTOR通路相关蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	p-Akt/Akt	p-mTOR/mTOR	p-4EBP1/4EBP1	p-S6K1/S6K1
对照组	0.64 ± 0.08	0.57 ± 0.06	0.77 ± 0.09	0.50 ± 0.06
模型组	0.27 ± 0.04 ^a	0.21 ± 0.04 ^a	0.42 ± 0.06 ^a	0.20 ± 0.03 ^a
基质组	0.31 ± 0.05	0.25 ± 0.03	0.46 ± 0.05	0.22 ± 0.03
实验组	0.50 ± 0.07 ^{bc}	0.41 ± 0.05 ^{bc}	0.64 ± 0.07 ^{bc}	0.37 ± 0.05 ^{bc}

注：^a表示与对照组比， $P < 0.05$ ；^b表示与模型组比， $P < 0.05$ ；^c表示与基质组比， $P < 0.05$ 。

表5 各组大鼠创面修复第15天创面组织mTOR通路相关蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	p-Akt/Akt	p-mTOR/mTOR	p-4EBP1/4EBP1	p-S6K1/S6K1
对照组	0.88 ± 0.09	0.73 ± 0.08	0.97 ± 0.10	0.68 ± 0.08
模型组	0.37 ± 0.06 ^a	0.30 ± 0.05 ^a	0.51 ± 0.06 ^a	0.26 ± 0.05 ^a
基质组	0.40 ± 0.05	0.35 ± 0.06	0.53 ± 0.07	0.30 ± 0.05
实验组	0.72 ± 0.08 ^{bc}	0.60 ± 0.08 ^{bc}	0.82 ± 0.09 ^{bc}	0.54 ± 0.07 ^{bc}

注：^a表示与对照组比， $P < 0.05$ ；^b表示与模型组比， $P < 0.05$ ；^c表示与基质组比， $P < 0.05$ 。

表6 各组大鼠创面修复第21天创面组织mTOR通路相关蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	p-Akt/Akt	p-mTOR/mTOR	p-4EBP1/4EBP1	p-S6K1/S6K1
对照组	0.75 ± 0.08	0.60 ± 0.05	0.73 ± 0.08	0.53 ± 0.05
模型组	0.42 ± 0.05 ^a	0.25 ± 0.03 ^a	0.40 ± 0.05 ^a	0.22 ± 0.03 ^a
基质组	0.45 ± 0.06	0.26 ± 0.04	0.43 ± 0.06	0.26 ± 0.04
实验组	0.60 ± 0.07 ^{bc}	0.48 ± 0.06 ^{bc}	0.60 ± 0.09 ^{bc}	0.41 ± 0.06 ^{bc}

注：^a表示与对照组比， $P < 0.05$ ；^b表示与模型组比， $P < 0.05$ ；^c表示与基质组比， $P < 0.05$ 。

3 讨论

DCU是糖尿病的一种常见并发症，糖尿病患者由于血糖过高，导致白细胞缺陷，新生血管减少，免疫反应不足，往往导致伤口难以愈合，且增加了细菌感染的风险^[12]。现有的DCU治疗包括抗感染、高压氧治疗、负压引流和微创外科治疗。但DCU愈合缓慢，且DCU复发率高^[13-14]。如何更好、更快地促进创面愈合是需要解决的重点问题。

近年来，中药外用制剂在治疗DCU方面疗效显著^[15]。象皮生肌膏出自《疡科纲要》，是湖南中医药大学第一附属医院在其基础上进一步优化制作而成的中医外科常用膏剂，主要成分有象皮、当归、生地黄、血余炭、生石膏、炉甘石等。据报道，象皮生肌膏可加速糖尿病足溃疡大鼠的愈合速度^[16]；在DCU大鼠模型中，象皮生肌膏可降低炎症因子水平，减少创面炎性细胞的聚集，加速血管形成，促进创面上皮化，加快皮肤溃疡创面的修复^[5, 17]。本研究结果显示，在创面修复第3天（炎症期）、第7天（增殖期）、第15天（重塑期）以及第21天（愈合期）象皮生肌膏可提高DCU大鼠的创面愈合速度，抑制创面组织炎性反应，促进肉芽组织形成和血管新生，加速创面愈合；这与既往的研究结果一致，再次验证了象皮生肌膏在DCU治疗中的作用。

引起糖尿病创面延迟愈合的机制与多种信号通路的变化有关，mTOR信号通路是其中之一^[18-19]。mTOR是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，在细胞内以mTORC1和mTORC2两种复合体的形式存在，在细胞生长、增殖、代谢等多个方面发挥着重要作用^[20]。mTORC1复合体作为mTOR信号通路中的关键组成部分控制着蛋白质的合成，在糖尿病创面愈合过程中，mTOR信号通路的正常激活可以促进细胞增殖和迁移，以及蛋白质的合成，为创面修复提供必要的物质基础，从而加速创面愈合^[21]。然而，当mTORC1活性受到抑制，mTOR信号通路失调时，细胞增殖和迁移能力下降，蛋白质合成减少，导致创面愈合延迟^[22]。Akt是mTOR的上游信号分子，它通过磷酸化作用激活mTOR。研究显示，药物可通过调控Akt/mTOR通路，改善创面自噬，促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合^[23]；mTOR抑制剂有损害伤口愈合的倾向^[24]。mTOR激活后可调节两条不同的下游因子：4EBP1和S6K1。4EBP1是一种高度保守的小分子蛋白，在非磷酸化状

状态下, 4EBP1与eIF4E紧密结合, 抑制蛋白翻译; 在磷酸化状态下, 4EBP1与eIF4E解离, 促进蛋白质翻译。S6K1是一种蛋白激酶, 是mTOR的直接底物之一, 在mTOR激活后发生磷酸化并被激活, 激活后的S6K1可使核糖体S6蛋白磷酸化激活, 进而促进蛋白质合成^[25-26]。在本研究中, 在创面修复第3、7、15、21天时象皮生肌膏可升高DCU大鼠创面组织中Akt、mTOR及其下游分子4EBP1和S6K1的磷酸化水平; 提示象皮生肌膏可激活mTOR信号通路加速DCU大鼠创面愈合。

综上, 象皮生肌膏可抑制创面组织炎症反应, 增强血管新生, 促进创面愈合, 激活mTOR信号通路可能是其发挥以上药效的作用机制。本文明确了mTOR信号通路在象皮生肌膏作用于DCU创面愈合中的作用, 为象皮生肌膏治疗DCU提供可靠的理论支持。后续将在此基础上, 干扰mTOR信号通路深入探索象皮生肌膏发挥作用的分子机制。

[参考文献]

- [1] Meir J, Huang L, Mahmood S, et al. The vascular complications of diabetes: A review of their management, pathogenesis, and prevention[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2024, 19(1):11-20.
- [2] Yu M G, Gordin D, Fu J, et al. Protective factors and the pathogenesis of complications in diabetes[J]. *Endocr Rev*, 2024, 45(2):227-252.
- [3] 李伟, 徐杰, 白小岗, 等. 自体富血小板凝胶治疗糖尿病皮肤溃疡效果及对创面基质金属蛋白酶影响[J]. *中华保健医学杂志*, 2022, 24(4):308-310.
- [4] Boyko E J, Zelnick L R, Braffett B H, et al. Risk of foot ulcer and lower-extremity amputation among participants in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(2):357-364.
- [5] 雷宇, 周忠志, 兰宏伟, 等. 象皮生肌膏对糖尿病皮肤溃疡修复的效果及其机理探究[J]. *中国美容医学*, 2022, 31(1):89-92.
- [6] 李梦恩, 石林, 李思议, 等. 胫骨横骨向骨搬移术联合象皮生肌膏治疗糖尿病足的临床观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(6):1068-1073.
- [7] Danilevicz C K, Wagner V P, Ferreira N, et al. Effects on Akt/mTOR pathway and NF- κ B expression during skin wound healing: An immunohistochemical study[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2021, 29(10):e92-e100.
- [8] Hao M, Ding C, Sun S, et al. Chitosan/sodium Alginate/velvet antler blood peptides hydrogel promotes diabetic wound healing via regulating angiogenesis, inflammatory response and skin flora[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:4921-4938.
- [9] Zheng A, Ma H, Liu X, et al. Effects of moist exposed burn therapy and ointment (MEBT/MEBO) on the autophagy mTOR signalling pathway in diabetic ulcer wounds[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1):124-130.
- [10] 尹园缘, 余炼, 刘颖, 等. 象皮生肌膏对肛瘘术后创面修复及PI3K/Akt/mTOR信号通路的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(5):813-821, 840.
- [11] 杨颖, 尤华彦, 郭素峡, 等. 3种2型糖尿病大鼠血糖波动造模的方
- 法比较[J]. *昆明医科大学学报*, 2017, 38(12):12-17.
- [12] Polk C, Sampson M M, Roshdy D, et al. Skin and soft tissue infections in patients with diabetes mellitus[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2021, 35(1):183-197.
- [13] Doğruel H, Aydemir M, Balci M K. Management of diabetic foot ulcers and the challenging points: An endocrine view[J]. *World J Diabetes*, 2022, 13(1):27-36.
- [14] Capó X, Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces oxidative stress and inflammation, and increases growth factors favouring the healing process of diabetic wounds[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8):7040.
- [15] 回雪颖, 郭伟光, 王景, 等. 中医外治法在糖尿病皮肤溃疡治疗中的应用[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(1):175-178.
- [16] 孙之中, 刘朝红, 陈其华, 等. 象皮生肌膏对糖尿病足溃疡大鼠创面组织内上皮-间质转化过程的影响[J]. *陕西中医*, 2022, 43(12):1664-1668.
- [17] 高兰天, 周忠志. 象皮生肌膏促糖尿病大鼠皮肤溃疡愈合机制研究[J]. *中医药导报*, 2021, 27(2):12-15.
- [18] Peterson C, Chandler H L. Insulin facilitates corneal wound healing in the diabetic environment through the RTK-PI3K/Akt/mTOR axis in vitro[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 548:111611.
- [19] Chen C, Ou Q, Chen K, et al. Foam dressing and micropower vacuum dressing promote diabetic foot ulcer wound healing by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway in rats[J]. *J Biomater Appl*, 2024, 39(1):40-47.
- [20] Szwed A, Kim E, Jacinto E. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3):1371-1426.
- [21] 黄小玲, 冯大瓶, 赵巧, 等. 基于Akt/mTOR信号通路探讨丹黄散在糖尿病大鼠皮肤创面愈合中的作用机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(24):2644-2648.
- [22] Bar-Tana J. mTORC1 syndrome (TorS): unified paradigm for diabetes/metabolic syndrome[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, 34(3):135-145.
- [23] 党赢, 师建平, 张锁, 等. 基于Akt/mTOR自噬通路介导NLRP3炎症小体失活探讨冲和膏促进糖尿病大鼠溃疡创面愈合的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(6):841-849.
- [24] Feldmeyer L, Hofbauer G F, Böni T, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors slow skin carcinogenesis, but impair wound healing[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(2):422-424.
- [25] Ekim B, Magnuson B, Acosta-Jaquez H A, et al. mTOR kinase domain phosphorylation promotes mTORC1 signaling, cell growth, and cell cycle progression[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(14):2787-801.
- [26] Sunilkumar S, Kimball S R, Dennis M D. Glucagon transiently stimulates mTORC1 by activation of an EPAC/Rap1 signaling axis[J]. *Cell Signal*, 2021, 84:110010.

[收稿日期] 2024-07-22

本文引用格式: 马乐, 唐亚平, 解主程, 等. 象皮生肌膏对糖尿病皮肤溃疡大鼠创面愈合及mTOR信号通路相关因子表达的影响[J]. *中国美容医学*, 2026, 35(5):76-80.