

皮肤再生医疗技术对大鼠慢性难愈合溃疡

创面 ERK1/2、ATF2 表达的影响^①

唐乾利¹, 李利青², 何晓微³, 曾鸿孟^{1,3}, 王澍¹, 舒清锋¹, 葛斌¹, 赵曦^{1,3}, 谢思圳^{1,3}

(1. 右江民族医学院/桂西高发病防治重点实验室, 广西 百色 533000

E-mail: htmngx@163.com;

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208;

3. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001)

摘要: **目的** 动态观察大鼠难愈性创面组织 ERK1/2、ATF2 蛋白表达变化, 从磷酸化 ERK1/2 对激活 ATF2 的交互作用(crosstalk)角度, 阐明皮肤再生医疗技术(Moist exposed burn therapy/Moist exposed burn ointment, MEBO/MEBO)促进慢性难愈合创面修复的分子机制。**方法** 96 只 SD 大鼠随机分为 MEBO 组、贝复济(rb-bFGF)组、模型组、空白对照组 4 组, 各 24 只, 创建体表皮肤溃疡模型, 观察创面愈合情况, 并于造模后第 3 d、7 d、14 d 各取相同部位创面组织, 采用 Western Blotting 技术检测磷酸化 ERK1/2、ATF2 蛋白表达水平。**结果** MEBO 组可见淡红色新生上皮由四周向创面中心生长, 创面恢复良好。MEBO 组和贝复济组创面愈合时间差异无统计学意义($P > 0.05$), 均小于模型组($P < 0.01$); 经 14 d 治疗后, 磷酸化 ERK1/2 及 ATF2 含量增高, 同组内不同时间点 ERK1/2、ATF2 的表达差异有统计学意义($P < 0.01$), 同时点内不同组间的磷酸化 ERK1/2、ATF2 的表达差异有统计学意义($P < 0.01$), 组间比较 MEBO 组和贝复济组磷酸化 ERK1/2、ATF2 的表达差异无统计学意义($P > 0.05$), 但与模型组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** MEBO/MEBO 能加快大鼠慢性难愈合创面的愈合速度, 提高修复质量; MEBO/MEBO 可能通过激活 ERK1/2 信号通路, 调控磷酸化 ERK1/2、ATF2 表达水平, 使 ERK1/2 激活 p38 信号通路的下游底物 ATF2 产生交互作用, 共同促进慢性难愈合创面的修复。

关键词: MEBO/MEBO; 慢性难愈创面; 交互作用; 信号通路

中图分类号: R-332

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2016)05-0457-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.05.001

Effects of skin regenerative medicine and therapy on ERK1/2, ATF2 expressions in rats with chronic hard-to-heal ulcer wounds

Tang Qianli¹, Li Liqing², He Xiaowei³, Zeng Hongmeng^{1,3}, Wang Shu¹,
Shu Qingfeng¹, Ge Bin¹, Zhao Xi^{1,3}, Xie Sizhen^{1,3}

(1. Youjiang Medical University for Nationalities/Western Guangxi Key Laboratory for High Incidence Diseases Control and Prevention, Baise 533000, Guangxi, China E-mail: htmngx@163.com;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

3. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** This article aims to dynamically observe extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), activated transcription factor 2 (ATF2) protein expression changes in rats' hard-to-heal wound tissues, and to elucidate the molecular mechanism of skin regenerative medicine and therapy (Moist exposed

① 基金项目: 2014 年广西自然科学基金面上项目(2014GXNSFAA118135); 2015 年国家自然科学基金项目(81560776)

burn therapy/Moist exposed burn ointment, MEBT/MEBO) in enhancing hard-to-heal ulcer repair from the crosstalk of phosphorylated ERK1/2 activating ATF2. **Methods** Ninety-six SD rats were randomly divided into 4 groups: MEBO group, rb-bFGF group, model group, and blank control group, 24 rats in each group. The superficial skin ulcer models were developed. The healing of wounds was observed. On days 3, 7 and 14 after the models were developed, the same location tissues in every rats were collected, then the phosphorylated ERK1/2, ATF2 protein expressions were measured by using Western Blotting. **Results** The newly pink epitheliums grew from periphery of wounds towards center. The recovery of wounds was fine. Comparison of wound healing time between MEBO group and rb-bFGF group showed there was no statistically significant difference ($P > 0.05$), and both of MEBO group and rb-bFGF group had shorter wound healing time than that of model group ($P < 0.01$). After 14-day treatment, the amount of phosphorylated ERK1/2 and ATF2 elevated; at different time points in the same group the expressions of ERK1/2, ATF2 were statistically different ($P < 0.01$); at the same time points in different groups the expressions of ERK1/2, ATF2 were statistically different ($P < 0.01$); comparison of phosphorylated ERK1/2 and ATF2 expressions between MEBO group and rb-bFGF group showed there was no statistical difference ($P > 0.05$), but comparing to model group yielded statistical difference ($P < 0.01$). **Conclusion** MEBT/MEBO can accelerate the healing process of rats chronic hard-to-heal wounds and improve the healing quality. MEBT/MEBO may regulate phosphorylated ERK1/2, ATF2 expressions by activating ERK1/2 signaling pathway which induces the crosstalk between ERK1/2 and p38 signaling pathway downstream substrate of ATF2 activated by ERK1/2.

Key words: MEBT/MEBO; chronic hard-to-heal wounds; crosstalk; signaling pathway

体表慢性难愈创面(俗称溃疡),指病程 3 个月以上,无法通过正常有序且及时的修复过程达到解剖和功能上完整状态的创面。慢性难愈合创面病因复杂、病程长、治疗难度大、并发症多、愈后极易复发且少数尚有癌变可能,已成为目前外科领域研究的热点之一。皮肤再生医疗技术(Moist exposed burn therapy/Moist exposed burn ointment,MEBT/MEBO)作为当代外治烧伤创疡及慢性难愈合创面的重要方法之一,课题组前期系列研究已揭示,MEBT/MEBO 干预治疗可调控创面肉芽组织 VEGF、bFGF、EGF 基因及蛋白表达,显著提高其表达水平,促进创面成纤维细胞增殖及毛细血管再生,形成利于创面愈合的修复基质,加快肉芽组织生长及肉芽组织在创面的填充,促进上皮细胞生长,最终加快创面愈合的进程,减少瘢痕形成^[1-2]。

现代分子生物学的车轮飞速前进,在创面修复过程中,信号转导被看作沟通创伤修复内因(基因表达)及外因(环境因素)的桥梁^[3]。胞外信号活化调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)和 p38 同属丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)类激酶,研究表明,在伤口愈合过程中,ERK1/2 和 p38 信号通路扮演着至关重要的角色^[4]。此外,2 条信号通路之间并不

平行孤立,而是存在交互作用(crosstalk)。其中,ERK1/2 是 ERK1/2MAPK 信号通路的重要蛋白,活化转录因子 2 (activated transcription factor-2, ATF2)是 p38 信号通路中的下游底物,本实验拟动态观察 MEBT/MEBO 对大鼠慢性难愈合创面修复的影响,及其对创面组织 ERK1/2、ATF2 蛋白表达水平的调控作用,从二者交互作用(crosstalk)角度进一步阐明 MEBT/MEBO 促进慢性难愈合创面修复的分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康成年 SD 雄性大鼠 96 只,12 周龄,体重 220~250 g,由广西医科大学动物实验中心提供。

1.2 试剂 美宝湿润烧伤膏(MEBO):汕头经济特区美宝制药厂,国药准字 Z20000004;贝复济即外用重组牛碱性成纤维细胞生长因子(rb-bFGF):珠海亿胜生物制药有限公司,国药准字 S19991021;醋酸氢化可的松注射液:上海通用药业,国药准字 H31021290;Bradford 蛋白定量试剂:碧云天生物技术有限公司;一抗:SantaCruz;二抗:SantaCruz;GAPDH 内参:康成生物科技有限公司。

1.3 动物模型的建立及分组 96 只大鼠适应性喂养 1 周后,采用随机数字表法分为:空白对照组、模型组、

MEBO 组与贝复济组,每组各 24 只,空白对照组仅建立开放性创面模型,不施予任何干预措施,其余三组参照赵京禹等^[5]全层皮肤缺损法和沈氏改良塑料环肉芽肿定量法^[6],无菌操作下,将 7% 水合氯醛(0.5 ml/100 g)对三组大鼠腹腔注射进行麻醉,备皮,造模区(腰椎两边)以圆形图章印出直径 15 mm 标记,剪刀剪除标记范围的全层皮肤,深达筋膜,即刻以醋酸氢化可的松(8 mg/100 g)局部注射,连续注射 1 个星期,建成大鼠慢性难愈合创面模型。模型制备完成后立即用药。

1.4 换药方法 造模后分笼单独饲养,自由进食饮水。空白对照组不做任何处理。其余三组于造模成功后次日开始换药,每日早晚各 1 次。仅换药首日以 1/5 000 呋喃西林液清洁创面。换药前先将原来的残留药物及渗出物沾净,然后以生理盐水清洁创面。MEBO 组、贝复济组创面分别外敷外喷美宝湿润烧伤膏和贝复济药液,而后用药液浸透后的纱布,按创面大小剪成小块贴于创面上,再在创面上加盖两层消毒干纱布。模型组创面外敷单层生理盐水纱布,然后在创面上加盖两层消毒干纱布。MEBO 组、贝复济组、模型组依据动物伦理学标准,从换药第 1 d 至第 14 d 每日 1 次腹腔注射 80 000 U 青霉素。

1.5 实验样本采集 于换药后 3 d、7 d、14 d 共 3 个时相点每组随机选取 8 只大鼠,分别将大鼠用盐酸氯胺酮(100 mg/kg)腹腔注射麻醉,取相同部位创面新生肉芽组织(深达筋膜层),迅速冷冻于-80 ℃,备用。

1.6 Western Blotting 检测磷酸化 ERK1/2、ATF2 蛋白表达量 取创面肉芽组织加 400 μl 单去污剂裂解液(含 PMSF)于匀浆器中进行匀浆裂解 30 min 后,将裂解液移至 1.5 ml 离心管中,然后在 4 ℃ 下 12 000 r/min 离心 5 min,取上清分装于 0.5 ml 离心管中并置于-20 ℃ 保存;Bradford 法测定蛋白浓度;进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE);采用湿法,将蛋白质从胶转移至 PVDF 膜,用 pH7.4 TBS 洗膜后置于 5% 脱脂牛奶中 1 h,用 1xTBST 洗膜,每次 10 min,3 次,结合一抗及洗涤,再结合二抗及洗涤;两种显色底物 1:1 等体积混合,膜用去离子水稍加漂洗,反贴法覆于混合液滴上,置于保鲜膜内固定于片盒中,迅速盖上胶片,关闭胶盒。取出胶片立即完全浸入显影液中 1~2 min,后放在定影液中至底片完全定影。采用软件对图像灰度进行分析与扫描,结果用目标蛋白条带的光密度值与 GAPDH 条带的光密度比值表示。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行数据处理,计量资料均以($\bar{x} \pm s$)表示。多个样本间的比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。两两比较采用 *q* 检验。当 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 创面大体情况观察 用药 14 d 后,空白对照组创面面积明显减少,新生上皮完全覆盖创面,创面周围有大量鼠毛生长。MEBO 组创面周围及基底部可见到鲜红色的肉芽组织,呈颗粒状,触之易出血,可见淡红色新生上皮由四周向创面中心生长。贝复济组创面呈鲜红色,创面周围新生上皮逐渐向中心生长,生长稍慢。模型组创面基底苍白,生长明显缓慢。

2.2 创面愈合时间 记录各组大鼠从造模成功之日起至新生上皮完全覆盖创面并生长毛发,创面完全恢复所需时间。各组之间愈合时间比较:MEBO 组创面愈合时间与贝复济组差异无统计学意义($P > 0.05$),但均长于空白对照组,短于模型组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);模型组愈合时间最长,与其余三组分别比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 四组大鼠创面愈合时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	<i>n</i>	愈合时间
MEBO 组	24	16.96±0.22 ^{ad}
贝复济组	24	17.34±0.42 ^{be}
模型组	24	25.07±0.52
空白对照组	24	14.09±0.31 ^c

注:与模型组比较,a: $P < 0.01$,b: $P < 0.01$,c: $P < 0.01$;与空白对照组比较,d: $P < 0.01$,e: $P < 0.01$

2.3 ERK1/2、ATF2 蛋白激酶的表达 创面修复过程中,各组大鼠创面肉芽组织中磷酸化 ERK1/2 蛋白(p-ERK1/2)表达量均呈上升趋势。换药第 3 d,MEBO 组、贝复济组、模型组三组间相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),空白对照组明显高于 MEBO 组、贝复济组、模型组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);第 7 d,模型组表达水平明显低于 MEBO 组、贝复济组,差异有统计学意义($P < 0.01$),空白对照组均高于其余三组($P < 0.01$),MEBO 组、贝复济组明显高于模型组($P < 0.01$),MEBO 组同贝复济组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);第 14 d,四组 p-ERK1/2 蛋白量水平均较前提高,差异均有统计学意义($P < 0.01$),MEBO 组同贝复济组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),空白对照组仍高于其他三组($P <$

0.01),而 MEBO 组及贝复济组始终高于模型组($P<0.01$),见表 2、图 1。

表 2 各时相点各组大鼠创面组织中 p-ERK1/2 蛋白表达变化 ($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	第 3 d	第 7 d	第 14 d
MEBO 组	8	0.28±0.03 ^e	0.44±0.06 ^{ae}	0.70±0.03 ^{ae}
贝复济组	8	0.29±0.04 ^f	0.40±0.05 ^{bf}	0.68±0.04 ^{bf}
模型组	8	0.31±0.04	0.35±0.03	0.39±0.03
空白对照组	8	0.60±0.03 ^e	0.64±0.04 ^e	0.90±0.04 ^e

注:与模型组比较,a: $P<0.01$,b: $P<0.01$,c: $P<0.01$;与空白对照组比较,e: $P<0.01$,f: $P<0.01$

随着创面逐级愈合,各组大鼠创面肉芽组织中磷酸化 ATF2 蛋白表达量亦呈逐渐上升趋势。换药第 3 d,MEBO 组、贝复济组、模型组三组间相比,差异均无统计学意义($P>0.05$),空白对照组显著高于 MEBO 组、贝复济组、模型组,差异有统计学意义($P<0.01$);第 7 d,各组差异显著,模型组以外的其他三组表达量上升趋势明显,其中,模型组表达水平明显低于

MEBO 组、贝复济组,差异有统计学意义($P<0.01$),空白对照组仍高于其余三组($P<0.01$),MEBO 组、贝复济组明显高于模型组($P<0.01$),MEBO 组同贝复济组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);第 14 d,四组蛋白量水平均在第 7 d 基础上又有所升高,差异有统计学意义($P<0.01$),其中 MEBO 组同贝复济组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),空白对照组仍高于其他三组($P<0.01$),而 MEBO 组及贝复济组始终高于模型组($P<0.01$),见表 3、图 1。

表 3 各时相点各组大鼠创面组织中 ATF2 蛋白表达变化 ($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	第 3 d	第 7 d	第 14 d
MEBO 组	8	0.71±0.03 ^d	1.02±0.05 ^{ad}	1.43±0.04 ^{ad}
贝复济组	8	0.73±0.04 ^e	1.00±0.06 ^{be}	1.41±0.03 ^{be}
模型组	8	0.74±0.02	0.76±0.07	0.79±0.05
空白对照组	8	1.92±0.03 ^c	2.01±0.04 ^c	2.41±0.05 ^c

注:与模型组比较,a: $P<0.01$,b: $P<0.01$,c: $P<0.01$;与空白对照组比较,d: $P<0.01$,e: $P<0.01$

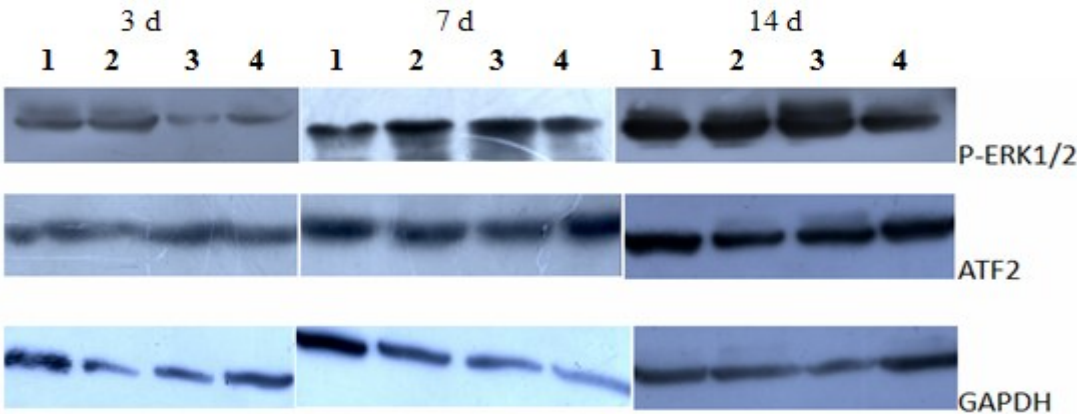


图 1 各时相点创面组织磷酸化 ERK1/2、ATF2 Western Blotting 检测
注:1 为 MEBO 组;2 为贝复济组;3 为模型组;4 为空白对照组

3 讨论

MEBT/MEBO 以 MEBO 为治疗药物,以湿润暴露疗法(MEBT)为治则。临床上经 20 余年的研究及应用,其既可有效促进慢性溃疡创面愈合,且能达到原位再生不留瘢痕或少留瘢痕的效果^[7]。有别于传统“干性愈合”观念,MEBT/MEBO 法循“有水有土万物乃生”理念,其“湿性愈合”理念及“原位再生”修复机制,经得起临床长期考验。

在创面修复过程中,信号转导逐渐被看作探索其内在基因表达与外环境因素联系的必要手段^[3]。其中,同属 MAPK 的 ERK1/2 和 p38 信号通路是关系到

创面修复愈合最重要的 2 条细胞内信号传导系统。细胞外信号经由信号传导系统传递到细胞核内,介导细胞产生反应,调节细胞生长、增殖、分化和凋亡等生理过程及创伤愈合和炎症反应等病理过程。课题组临床研究也已揭示:MEBT/MEBO 能有效促进体表慢性难愈合创面修复,修复机制可能为参与了对 ERK1/2 及 p38 信号通路的调控^[8-10]。细胞受到刺激后,作为 ERK1/2 信号通路最重要的 ERK1/2 蛋白,必须被上游的 MAPK 激酶(MAPKK)磷酸化而激活,进而调节下游的靶分子 c-myc 和 Akt,从而促进细胞迁移、增殖和胶原沉积^[11]。使用 ERK1/2 阻断剂抑制

ERK1/2 信号通路可使伤口愈合明显延缓^[4,12]。同样,细胞受到刺激后,p38 被上游的 MAPKK 磷酸化而活化,激活的 p38 进入到细胞核或转移到其他部位,激活下游的激酶或多种转录因子,如 ATF2,转录因子肌细胞增强因子 2C(myocyte enhancer factor 2C,MEF2C)和 MAPK 活化蛋白激酶-2(MAPK-activated protein kinase-2,MAPKAPK-2/MK2)。ATF2 被激活后,调控诸多炎症因子的表达,如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-12 等,促进多种细胞迁移、细胞分裂,最终组织修复增速^[13]。

结果表明,创面逐级愈合过程中,ERK1/2、ATF2 蛋白逐渐展现出一致的上升趋势。创面形成后,组织细胞遭受由缺血缺氧、应激及炎症反应产生的激素、炎症因子、细胞因子等系列刺激,信号通路激活,将胞外刺激信号传递到细胞核内,介导细胞产生级联反应。ERK1/2 信号转导通路负责调控细胞的生长、分化,JNK 及 p38 MAPK 信号转导通路参与炎症、细胞凋亡等应激反应^[14-15],研究揭示,ERK1/2 和 p38 信号通路在伤口愈合修复中起着关键的作用^[16]。这 2 条信号通路之间并不平行孤立,而是存在交互作用(crosstalk)。ERK1/2、ATF2 分别作为 ERK1/2 和 p38 信号通路上最重要蛋白及下游底物,胞外信号活化调节激酶 ERK1/2 被上游的 MAPKK 磷酸化而激活,对 p38MAPK 信号通路上底物因子 ATF2,进行跨信号通路的交互激活,ATF2 被激活后,进一步调节其靶基因的转录,进而调控伤口愈合的生理进程^[12,17]。ERK1/2 和 p38 信号通路,交互调控着下游底物,共同促进伤口愈合。阻断它们的交互作用,可显著抑制细胞增殖^[15]。实验中,伴随时间推移,创面肉芽组织中 ERK1/2、ATF2 表达水平呈现一致上升势态,表明 ERK1/2 对 ATF2 的跨信号通路激活作用,调控着创面修复。

本实验不仅发现磷酸化 ERK1/2、ATF2 蛋白表达一致逐渐上升,还发现,模型组的低于其他三组,尤其在创面用药一段时间后,MEBO 组、贝复济组磷酸化 ERK1/2、ATF2 蛋白含量明显上升。我们知道,创面形成后,局部炎症因子发生炎症反应,炎症反应是创面修复所必需的防御机制,创面愈合过程中,炎症刺激激活信号通路,ERK1/2 被磷酸化激活,跨信号通路作用于 ATF2,调节致炎因子 TNF、IL-1、IL-6 同抗炎因子 IL-12 生成^[13]。创面致炎因素与抗炎因素失衡,决定炎症反应进程,慢性难愈创面一旦形成,损伤局部存在长期炎症过程,抗炎因素与致炎因素长期失

衡,则创面反复迁延难愈。MEBO 法循“湿性愈合”、“原位再生”两大理念,其剂型、基质、营养成分、药物成分共同发挥效用,达到营造生理湿润环境、再生修复、改善微环境、抗炎、抑菌等作用,通过上调磷酸化 ERK1/2、ATF2 蛋白表达水平,调控炎症反应的病理过程,使抗炎因素战胜致炎因素。从而加快多种细胞迁移及细胞分裂的生理进程,最终促进了组织的修复愈合^[18]。所以,实验中,未使用任何药物干扰的模型组,其磷酸化 ERK1/2、ATF2 蛋白含量虽逐渐升高,但明显低于其他三组。在创面逐级愈合过程中,随着用药时间的推移,MEBO 组、贝复济组磷酸化 ERK1/2、ATF2 蛋白含量明显上升,说明 MEBO 可通过上调磷酸化 ERK1/2、ATF2 蛋白表达水平,促使慢性难愈合创面修复。

综上,我们认为,慢性创面刺激致使 ERK1/2 和 p38 信号通路激活,而磷酸化 ERK1/2 对 ATF2 的跨信号通路的交互激活作用,调控着创面修复;MEBO 可能通过上调磷酸化 ERK1/2、ATF2 蛋白表达水平,加快细胞迁移、增速细胞分裂,最终促进了组织修复愈合。

参考文献:

- [1] 唐乾利,韩珊珊,付军,等. MEBT/MEBO 对皮肤创面愈合过程中 VEGF、bFGF、EGFmRNA 表达影响的研究[J]. 右江民族医学院学报,2012,34(5): 597-601.
- [2] 唐乾利,付军,韩珊珊,等. MEBT/MEBO 对大鼠慢性难愈性皮肤溃疡创面肉芽组织 EGF、EGFR 表达的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志,2012,24(6): 470-480.
- [3] Brusselaers N, Pirayesh A, Hoeksema H, et al. Skin replacement in burn wounds[J]. J Trauma, 2010, 68(2): 490-501.
- [4] Huh JE, Nam DW, Baek YH, et al. Formononetin accelerates wound repair by the regulation of early growth response factor-1 transcription factor through the phosphorylation of the ERK and p38 MAPK pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(1): 46-54.
- [5] 赵京禹,付小兵,雷永红,等. 大鼠小面积全层皮肤缺损创面模型的制备[J]. 感染·炎症·修复, 2008, 9(1): 64-64.
- [6] 沈道修. 一种研究中西药抗炎作用的塑料环肉芽肿定量法[J]. 中西医结合杂志, 1983, 3(1): 49.
- [7] Mabrouk A, Boughdadi NS, Helal HA, et al. Moist occlusive dressing (Aquacel Ag) versus moist open dressing (MEBO) in the management of partial-thickness facial burns: a comparative study in Ain Shams University[J]. Burns, 2012, 38(3): 396-403.

- [8] 吴标良,唐乾利,覃晓洁,等. 烧伤皮肤再生医疗对糖尿病足 ERK1/2 和 p38 信号通路分子的调控[J]. 中国全科医学,2015,18(29):3592-3595.
- [9] Tang QL, Han SS, Feng J, et al. Moist exposed burn ointment promotes cutaneous excisional wound healing in rats involving VEGF and bFGF[J]. Mol Med Rep,2014,9(4):1277-1282.
- [10] 唐乾利,李辉,李杰辉,等. MEBT/MEBO 对糖尿病足溃疡创面超微病理及 TGF- β 1、smad3 蛋白表达的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志,2015,27(6):392-405.
- [11] Chiu WC, Lin JY, Lee TS, et al. β -glycoprotein I inhibits VEGF-induced endothelial cell growth and migration via suppressing phosphorylation of VEGFR2, ERK1/2, and Akt [J]. Mol Cell Biochem,2013,372(1-2):9-15.
- [12] Loughlin DT, Artlett CM. Modification of collagen by 3-deoxyglucosone alters wound healing through differential regulation of p38 MAP kinase[J]. PloS One,2011,6(5):e18676.
- [13] Gnanaprakasam JN, Estrada-Muñoz E, Vega L. The anacardic 6-pentadecyl salicylic acid induces macrophage activation via the phosphorylation of ERK1/2, JNK, P38 kinases and NF- κ B[J]. Int Immunopharmacol,2015,29(2):808-817.
- [14] Xu Y, Li N, Xiang R, et al. Emerging roles of the p38 MAPK and PI3K/AKT/mTOR pathways in oncogene-induced senescence[J]. Trends Biochem Sci,2014,39(4):268-276.
- [15] Jarvis IWH, Bergvall C, Morales DA, et al. Nanomolar levels of PAHs in extracts from urban air induce MAPK signaling in HepG2 cells[J]. Toxicol Lett,2014,229:25-32.
- [16] Huh JE, Nam DW, Baek YH, et al. Formononetin accelerates wound repair by the regulation of early growth response factor-1 transcription factor through the phosphorylation of the ERK and p38 MAPK pathway[J]. Int Immunopharmacol,2011,11(1):46-54.
- [17] Chiacchiera F, Grossi V, Cappellari M, et al. Blocking p38/ERK crosstalk affects colorectal cancer growth inducing apoptosis in vitro and in preclinical models [J]. Cancer Lett,2012,324(1):98-108.
- [18] 谷廷敏,谷阳,隋志甫,等. 烧伤创面内表皮生长因子、表皮生长因子受体、c-myc 三种基因表达变化的临床观察[J]. 中国实验诊断学,2010,14(9):1431-1433.

收稿日期:2016-10-08

《右江民族医学院学报》采编系统启用通告

为适应信息化时代期刊发展的需要,缩短审稿流程,加快稿件处理速度,方便作者投稿和专家审稿,本刊自 2015 年 10 月 1 日起至 2015 年 10 月 31 日期间试运行期刊采编系统,2015 年 11 月 1 日起正式投入使用。

登录本刊网站 <http://yjmzyxy.cnjournals.com/> 即可进入采编系统平台进行投稿或审稿。该采编系统平台由作者在线投稿、专家在线审稿、主编在线办公和编辑在线办公四部分组成。作者进行在线投稿并可查询稿件的处理进度,审稿专家从专家登录口进入审稿中心可进行稿件审阅。试运行期间作者可使用原学报投稿邮箱 yyxb1979@126.com,自 2015 年 11 月 1 日起正式启用期刊采编系统后,学报投稿邮箱停止使用投稿功能。敬请广大读者、投稿作者、审稿专家使用本系统,并向编辑部反馈意见,以不断对系统进行改进。如您在操作上遇到任何问题,请与编辑部联系:0776-2843414。感谢您对本刊的关注与支持! 欢迎踊跃投稿!



扫一扫