DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20190220.001
网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.r.20190220.1407.002.html

# 大肠埃希菌感染的糖尿病溃疡大鼠模型建立及评价

黄仁燕,韩 强,胡啸明,杨 晓,柳国斌✉
(上海中医药大学附属曙光医院,上海 200021)

[摘要] **目的**:建立大肠埃希菌感染的糖尿病溃疡大鼠模型,为糖尿病溃疡实验研究提供合适的动物模型。**方法**:将32只SD雄性大鼠随机分为4组,普通溃疡组(N组)、糖尿病溃疡组(DU组)、模型组(M组)、贝复济组(B组),造模后取局部皮肤组织行HE染色、采用酶联免疫吸附(ELISA)检测造模后大鼠血清中高敏C反应蛋白(High sensitive c-reactive protein,HCRP)、成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)含量以及创面愈合后HCRP、bFGF、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha ,TNF-α)、糖基化终末产物(advanced glycation end products ,AGES)、白细胞介素-1β(Interleukin-1β,IL-1β)、白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)含量水平,并记录创面愈合时间,对该模型的稳定性、实用性进行评估。**结果**:造模后N组HCRP含量低于其他3组($F=40.140$,$P<0.001$);各组bFGF含量无统计学差异($F=1.846$,$P>0.05$)。创面愈合后各组大鼠血清中HCRP含量具有统计学差异($F=6.340$,$P=0.003$),组间比较B组低于M组($P=0.001$);各组bFGF含量比较无差异($F=2.331$,$P>0.05$),组间比较B组高于N组($P=0.018$);各组AGEs含量比较具有统计学差异($F=18.662$,$P=0.000$),组间比较B组低于DU组、M组($P=0.006$、$0.000$);各组TNF-α、IL-1β、IL-6含量比较有差异($F=174.820$、$62.80$、$16.008$),组间比较B组TNF-α、IL-1β、IL-6水平均低于M组($P=0.000$、$0.000$、$0.17$);M组与DU组相比,TNF-α、IL-1β水平较高($P=0.000$、$0.004$)。创面愈合时间比较,M组愈合时间较N组、DU组、B组明显延迟,差异具有统计学意义($F=93.443$,$P<0.05$)。**结论**:该模型较符合感染性糖尿病溃疡局部环境,为糖尿病感染的研究提供了一种可靠的工具。

[关键词] 大肠埃希菌;糖尿病溃疡;感染;大鼠模型
[中图分类号] R587.2;R-332 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2019)06-0405-05

## Establishment and evaluation of diabetic foot Ulcer rat model infected by *Escherichia coli*

HUNAG Ren-yan, HAN Qiang, HU Xiao-ming, YANG Xiao, LIU Guo-bin ✉
(*Shuguang Hospital, Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai* 200021, *China*)

[*Foundation Project*]: *National Natural Science Foundation of China in* 2017. *Project No*: 81774310; *Shanghai TCM Health Service Collaborative Innovation Center Project in* 2018. *Project No*: *ZYJKFW*201701002.

[*Author*]: *HUANG Ren-yan*, *PhD*, *E-mail*: *huangrenyan@foxmail.com*.
[*Correspondence to*]: *LIU Guo-bin*, *E-mail*: 15800885533@163.com.

*Received*: 2019-01-14 *Revised*: 2019-01-27 *J HMC*, 2019; 25(6): 405-409

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

[ABSTRACT] **Objective**: It is expected to establish a diabetic ulcer rat model infected with *Escherichia coli* to provide an appropriate model for the experimental study of diabetic foot ulcer. **Method**: 32 SD male rats were randomly divided into three

[基金项目] 2017年国家自然科学基金面上项目(81774310);2018年上海中医健康服务协同创新中心项目(ZYJKFW201701002)
[作者简介] 黄仁燕,博士生,E-mail: huangrenyan@foxmail.com.
[通讯作者] 柳国斌,E-mail:15800885533@163.com.
[收稿日期] 2019-01-14 [修回日期] 2019-01-27 网络出版时间:2019-02-20 17:18:55

groups including the common ulcer group ( N ), the diabetic ulcer group (DU) and the model group (M) and Befuji group (B). The stability and practicability of the model were evaluated by HE performed on the local skin tissue of the wounds and ELISA detection detecting the content of High sensitive c-reactive protein(HCRP), basic fibroblast growth factor(bFGF)in rat serum after modeling and HCRP, bFGF, tumor necrosis factor-alpha(TNF - α), advanced glycation end products(AGEs), Interleukin-1β(IL - 1β) and Interleukin-6(IL - 6) levels after wound healing. **Results**: After modeling, the HCRP content in N group was lower than that in the other three groups ( $F=40.140, P<0.001$). There was no significant difference in bFGF content between the groups ($F=1.846, P>0.05$).After wound healing, the HCRP content in serum of rats in each group showed statistical difference ( $F=6.340$, $P=0.003$).The level of HCRP in group B was lower than that in group M ( $P=0.001$ ). There was no difference in bFGF content between the groups ($F=2.331$, $P>0.05$).The level of bFGF in group B was higher than that in group N ($P=0.018$). The contents of AGEs in each group were statistically different ($F=18.662, P=0.000$).The contents of AGEs in group B were lower than those in group DU and group M ($P=0.006$, 0.000). The contents of TNF -α, IL - 1β and IL - 6 in each group were different ($F=174.820$, 62.80, 16.008, $P$ all$<0.001$). The levels of TNF -α, IL - 1βand IL - 6 in group B were lower than those in group M ($P=0.000, 0.000, 0.17$). Compared with DU group, the levels of TNF -α, IL - 1βin M group were higher ($P=0.000, 0.004$). Wound healing time in group M was significantly delayed than that in group N, group-DU and group B ($F=93.443$, $P<0.05$).**Conclusion**: This model is more in line with the local environmental characteristics of infected diabetic ulcer and provides a reliable tool for the study of diabetic infections.

[KEY WORDS] *Escherichia coli*; Diabetic ulcer; Infection; Rat model

糖尿病足(Diabetic foot,DF)是糖尿病后期严重并发症之一,15%～20%糖尿病足患者后期会出现糖尿病足溃疡(Diabetic foot ulcer,DFU),40%～80%糖尿病足溃疡患者会合并感染[1,2]。糖尿病足溃疡是目前非创伤性下肢截肢的主要原因,当合并感染时截肢风险将提高 155 倍[3]。目前糖尿病足溃疡感染病原菌主要包括革兰氏阴性菌(大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等)、革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌、粪肠球菌等)、真菌(白假丝酵母)三大类[4-7]。糖尿病溃疡动物模型是糖尿病足溃疡研究的基础条件,随着研究的深入,糖尿病溃疡动物模型目前已有缺血性病变动物溃疡模型、神经性病变动物溃疡模型、感染性溃疡模型三大类[8]。本实验是在高脂饲料喂养结合链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠基础上采用烫伤法结合皮下注射大肠埃希菌质控菌株建立感染性糖尿病溃疡模型,造模各阶段均严格按照客观量化指标评估,以期为糖尿病感染性溃疡模型提供新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般材料

4 周龄 SD 雄性 SPF 级大鼠,体重(180±10)g,饲养环境:室温为(23±2)℃,相对湿度为(56±10)%,上海中医药大学实验动物中心提供。

### 1.2 试剂、仪器、饲料

链脲佐菌素(*Streptozotocin*,STZ),购自 Alexis 公司;质控菌株大肠埃希菌-ATCC25922(*Escherichia coli*,E.coli),上海市疾病预防控制中心国际实验工作站提供;重组牛碱性成纤维细胞生长因子(商品名:贝复济, Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor For External Use,rb-bFGF),珠海亿胜生物制药有限公司,国药准字 S10980077;SQL-5Q 烫伤仪,上海欣软信息科技有限公司提供。

高脂饲料成份:基础饲料 73%,猪油 20%,奶粉 2%,胆固醇 1%,蔗糖 4%;其中基础饲料配方:大麦 15%,小麦 31%,玉米 15%,麸皮 15%,鱼粉 6%,豆粕、油和盐共 18%(基础饲料购自中国人民解放军海军医学研究所),上海中医药大学实验动物房提供。

### 1.3 STZ 溶液制备

取柠檬酸 A 溶液和柠檬酸钠 B 溶液,按照 A:B = 1: 1. 32 比例,配制柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液,按 1.5% 浓度将 STZ 溶于缓冲液中。注意:STZ 见光自然分解,需避光,制备后要求 15 min 内使用完毕。

### 1.4 动物分组

32 只 SD 大鼠根据随机数字表分为普通溃疡对照组(N 组)、糖尿病溃疡组(DU 组)、模型组(M 组)、贝复济组(B 组),每组各 8 只。

### 1.5 模型制备

1.5.1 糖尿病大鼠模型制备 DU 组、M 组、B 组大鼠采用高脂饲料饲养 8 周,禁食 24 h 后于左下腹腹腔按 35 $mg^2/kg$ 剂量注射 1.5%链脲佐菌素。糖尿病模型制备后各组大鼠均改为普通饲料饲养。评价标准:于注射 24 h 后、3 d 后分别于尾静脉取血测血糖,若血糖值均>16.7 mmol/L,并出现多饮多

尿，背毛污秽，垫料潮湿，表示糖尿病模型制备成功。

1.5.2 溃疡模型制备 N组普通饲料喂养10周后、糖尿病大鼠模型(DU组、M组、B组)制备完成2周后，采用3%戊巴比妥钠按2 mL/Kg剂量腹腔注射麻醉后，使用恒温恒压烫伤仪(参数：温度90℃，压力9.8 N，4 $cm^2$ 探头)于大鼠背部下端皮肤接触10 s进行烫伤。评价标准：烫伤处皮肤颜色苍白、局部出现肿胀或出现水泡。24 h后取烫伤处与正常皮肤交界处皮肤行病理切片，采用HE染色法观察达到深度Ⅱ度烫伤，表示糖尿病溃疡模型制备成功。

1.5.3 感染性糖尿病溃疡大鼠模型制备 M组、B组大鼠在糖尿病溃疡模型制备完成稳定2 d后，刮取传代后菌落大肠埃希菌-ATCC25922(使用分光光度计，设OD值600，析光度为1，调定菌悬液浓度$1\times10^8$ ufc/mL)，磷酸盐缓冲液(PBS液)10倍梯度稀释后于每个创面皮下注射浓度为0.1 mL PBS液。评价标准：注射48 h后取局部分泌物行脓培养：使用Phoenix-100-BD，做细菌鉴定及药敏，检测出不耐药细菌或机会感染菌即为造模成功。24 h后开放创面，进行药物干预评价。

1.6 各组干预措施

各组大鼠模型建立完成3 d后开始换药治疗。N组、DU组、M组均采用生理盐水换药；B组采用贝复济换药。各组每日换药一次，创面全部愈合后取腹主动脉取血离心血清后－20℃保存。

1.7 评价指标及检测方法

1.7.1 组织形态学观察 各组大鼠烫伤后24 h取局部皮肤组织10%甲醛固定，石蜡包埋，HE染色，光学显微镜下观察。

1.7.2 病原微生物检测 各组大鼠造模完成48 h后，取局部创面分泌物性细菌鉴定。

1.7.3 酶联免疫吸附法(ELISA)检测 各组大鼠造模完成后取眼眶血采用ELISA检测方法检测血清HCRP、bFGF；创面愈合后取腹主动脉血，采用ELISA检测方法检测血清HCRP、bFGF、TNF-α、AGEs、IL-1β、IL-6含量。

1.8 统计学处理

所有数据采用SPSS 21.0统计学软件进行分析处理，数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)，两两比较用LSD-$t$法，计数资料比较采用$\chi^2$检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠存活情况比较

N组大鼠在造模后第1天出现1只死亡，换药第7天死亡1只；DU组大鼠换药第8天、第10天；M组换药第11天、12天各死亡1只；B组换药12天死亡1只。N组、DU组、M组死亡率为25%，B组死亡率为12.5%，无统计学差异($P=0.920$)。

2.2 各组大鼠皮肤组织用药前病理学结果比较

图1普通溃疡组(N组)、糖尿病溃疡组(DU)、模型组(M组)、贝复济组(B组)皮肤组织破坏达真皮层，毛囊，汗腺等皮肤附件破坏，炎症细胞浸润，符合深Ⅱ度烫伤。

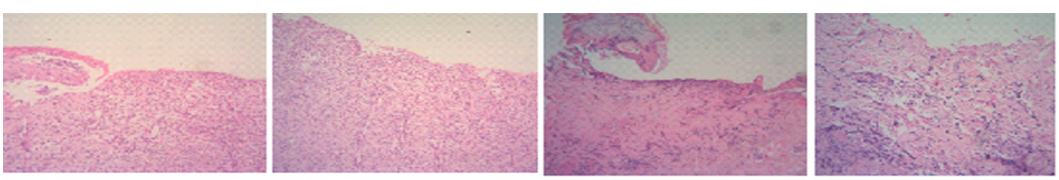


**图1 各组大鼠用药前皮肤病理学结果(HE染色×100)**

Fig. 1 Skin pathological results (HE staining×100) of rats in each group before medication

2.3 各组病原微生物检测结果

病原物生物检查结果各组比较，差异具有统计学意义($P=0.003$)。见表1。

**表1 各组模型制备完成48 h后创面微生物检测结果**

Table 1 Microbial test results of wounds 48 hours after model preparation

| 组别 | $n$ | 病原菌种类及数量 |
|---|---|---|
| 普通溃疡组 | 7 | 大肠埃希菌1例伴奇异变形菌，铜绿假单胞菌1例 |
| 糖尿病溃疡组 | 8 | 大肠埃希菌1例，金黄色葡萄球菌1例 |
| 模型组 | 8 | 大肠埃希菌8例，其中伴金黄色葡萄球菌1例 |
| 贝复济组 | 8 | 大肠埃希菌8例，其中伴铜绿假单胞菌1例 |

2.4 各组大鼠血清指标结果比较

造模后各组HCRP含量比较具有统计学差异($F=40.140$，$P<0.01$)；糖尿病溃疡组、模型组、贝复济组HCRP含量均高于正常溃疡组($P<0.01$)。造模后各组bFGF含量均无统计学差异($F=1.846$，$P>0.05$)。见表2。

**表 2　各组大鼠造模后血清中 H-CRP、bFGF 比较($\bar{x}\pm s$)**

Table 2　Comparison of serum H－CRP and bFGF in rats after model establishment($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | $n$ | H-CRP (ng/mL) | bFGF (pg/mL) |
|---|---|---|---|
| 普通溃疡组 | 8 | 4.733±0.166[a b] | 0.819±0.022 |
| 糖尿病溃疡组 | 8 | 6.867±0.204[a b] | 0.964±0.053 |
| 模型组 | 8 | 6.483±0.097 | 0.942±0.053 |
| 贝复济组 | 8 | 6.494±0.113 | 0.953±0.062 |
| $F$ | | 40.140 | 1.846 |
| $P$ | | 0.000 | 0.162 |

注：与模型组比较，[a]$P<0.05$；与贝复济组比较，[b]$P<0.05$。

创面愈合后各组大鼠血清中 HCRP 含量具有统计学差异($F=6.340$，$P=0.003$)，贝复济组低于模型组，具有统计学差异($P=0.001$)；创面愈合后各组 bFGF 含量比较无差异($F=2.331$，$P>0.05$)，组间比较，贝复济组高于正常溃疡组($P=0.018$)；各组 AGEs 含量比较，贝复济组低于糖尿病溃疡组、模型组，具有统计学差异($P=0.006$，0.000)。见表 3。

**表 3　各组大鼠创面愈合后 H-CRP、bFGF、AGEs 结果比较($\bar{x}\pm s$)**

Table 3　Comparison of H－CRP, bFGF and AGEs after wound healing in rats of each group($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | $n$ | H-CRP (ng/mL) | bFGF (pg/mL) | AGEs (ng/L) |
|---|---|---|---|---|
| 普通溃疡组 | 6 | 1.095±0.067 | 0.647±0.033[b] | 36.625±0.911[a] |
| 糖尿病溃疡组 | 6 | 1.223±0.056[b] | 0.752±0.152 | 49.724±3.230[b] |
| 模型组 | 6 | 1.282±0.100[b] | 0.795±0.108 | 54.998±1.921[b] |
| 贝复济组 | 7 | 0.925±0.165[a] | 0.983±0.046 | 41.786±0.435[a] |
| $F$ | | 6.340 | 2.331 | 18.662 |
| $P$ | | 0.003 | 0.103 | 0.000 |

注：与模型组比较，[a]$P<0.05$；与贝复济组比较，[b]$P<0.05$。

创面愈合后，糖尿病溃疡组、模型组、贝复济组的 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量均高于普通溃疡组($F=174.820$、62.800、16.008，$P$ 均$<0.001$)；贝复济组 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平均低于模型组($P=0.000$、0.000、0.170)；模型组与糖尿病溃疡组相比，TNF-α、IL-1β 含量高于糖尿病溃疡模型，具有统计学差异($P=0.000$、0.004，$P$ 均$<0.05$)。见表 4。

**表 4　各组大鼠创面愈合后 TNF-α、IL-1β、IL-6 结果比较**

Table 4　Comparison of TNF－a, IL－1β and IL－6 after wound healing in rats of each group

| 组别 | $n$ | TNF-α (ng/L) | IL-1β (ng/L) | IL-6 (pg/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 普通溃疡组 | 6 | 27.273±1.065[a b] | 9.094±0.412[a b] | 46.084±4.403[a b] |
| 糖尿病溃疡组 | 6 | 38.191±1.277[a b] | 16.264±0.618[a] | 74.706±7.083 |
| 模型组 | 6 | 67.681±1.585[b] | 19.241±0.752[b] | 86.058±1.943[b] |
| 贝复济组 | 7 | 42.694±1.114[a] | 16.089±0.296[a] | 71.219±0.953[a] |
| $F$ | | 174.820 | 62.80 | 16.008 |
| $P$ | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注：与模型组比较，[a]$P<0.05$；与贝复济组比较，[b]$P<0.05$。

### 2.5　创面愈合时间比较

普通溃疡组、糖尿病溃疡组、模型组、贝复济组愈合时间分别为(14.17±0.477)、(17.50±0.428)、(22.67±0.422)、(17.71±0.421)d。各组大鼠创面愈合时间相比，模型组愈合时间较普通溃疡组、糖尿病溃疡组、贝复济组明显延迟，差异具有统计学意义($F=61.619$，$P<0.05$)。

## 3　讨论

糖尿病足溃疡作为非创伤性下肢截肢的主要原因[9,10]，其发病机制、治疗作用机理已成为相关专家学者研究重心。随着相关研究的进行，动物模型作为临床研究的基础，糖尿病溃疡动物模型的研究亦在不断创新发展。目前糖尿病溃疡动物模型的研究，尚处于在糖尿病动物模型基础上进行局部造模阶段。当前 SD 大鼠腹腔注射链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠模型在国内外应用最为广泛[11-13]。糖尿病溃疡模型目前主要包括采用血管结扎法、皮肤压迫法诱导的缺血性溃疡模型、分离坐骨神经诱导神经性病变溃疡模型以及采用病原菌接种局部形成感染性溃疡模型[8,14]。烫伤法已应用于溃疡动物模型制备中[15]，技术已相对成熟。临床上糖尿病足溃疡患者通常合并感染，因此在糖尿病溃疡研究中，感染性糖尿病溃疡模型能为实验研究提供更加接近人体的环境。目前制备感染性动物模型最常用病原菌为金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌[16,17]。

本实验在高脂饲料联合 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型基础上，采用烫伤法联合局部接种大肠埃希菌病原菌建立感染性糖尿病溃疡模型。本文采用的恒温恒压烫伤仪通过参数设定实现温度恒定、压力恒定、烫伤时间可控，后期可达到局部创面形状规则，面积可精准计算的效果，且创面完全由烫头热力所致，可排除其他因素干扰，重复性较高。本实验取烫伤后 48 h 大鼠皮肤组织行 HE 染色，各组大鼠均符合深Ⅱ度烫伤，证实模型符合标溃疡标准。病原微生物检测结果显示感染模型制备成功。糖尿病本身是一种慢性低度炎症性疾病，常有炎症因子高表达[18]，同时当机体受损时，炎症反应随之启动[19]，本实验造模后糖尿病溃疡组、模型组、贝复济组的 HCRP 高于普通溃疡组，进一步验证了糖尿病模型制备成功。持久的高血糖状态引起许多结构蛋白、功能蛋白和核酸蛋白非酶糖基化，最终形成不可逆的 AGEs，并且可刺激 TNF-α、IL-1β、IL-6 等炎症因子分泌增加[20]。实验中糖尿病溃疡组、模型组、贝复济组血清中 AGEs、TNF-α、IL-1β、IL-6 含量均高于普通溃疡组，且模型组 TNF-α、IL-1β 含量高于糖尿病溃疡组，一方面验证了糖尿病溃疡组、模型组、贝复济组符合糖尿病溃疡病理生理学特征，另一方面表明模型组在创面愈合过程中反应具有特异性。

另外贝复济组 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量均低于模型组，表明贝复济局部应用可抑制接种菌，表明所建立的感染模型可用于药效评估。在创面愈合时间方面，模型组明显较糖尿病溃疡组、普通溃疡组、贝复济组延迟，一方面符合感染性糖尿病溃疡的临床症候学特征，另一方说明贝复济应用于感染性糖尿病溃疡治疗中。

高脂饲料联合 STZ 局部采用烫伤法联合大肠埃希菌病原菌接种建立的感染性糖尿病溃疡模型是一种分阶段、多因素干预的共同结果，模型制备的各个阶段均需通过严格的质量把控，最终模型较好的模拟了人体感染性糖尿病溃疡的环境，为临床糖尿病足感染的研究提供了新工具。

## 参考文献


1 侯小丽，王鹏华，孙幸幸，等.糖尿病足感染的诊断与治疗[J].中华糖尿病杂志，2014，6(7)：443-446.

2 Ahmad J. The diabetic foot [J]. Diabetes Metab Syndr，2016，10(1)：48-60.

3 Saltoglu N，Ergonul O，Tulek N，et al. Influence of multidrug resistant organisms on the outcome of diabetic foot infection [J]. Int J Infect Dis，2018，70：10-14.

4 周玲丽，潘伟，杨浩瑾，等. 糖尿病足患者感染多药耐药菌与相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志，2018，28(12)：1842-1845.

5 张慧华，张慧，方水晶，等. 糖尿病足患者感染病原菌及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志，2018，28(3)：394-397.

6 Nikoloudi M，Eleftheriadou I，Tentolouris A，et al. Diabetic foot infections：update on management [J]. Curr Infect Dis Rep，2018，20(10)：40.

7 Jneid J，Lavigne JP，La Scola B，et al. The diabetic foot microbiota：A review [J]. Human Microbiome Journal，2017，5/6：1-6.

8 高思倩，沈咏梅，耿福能，等. 糖尿病溃疡动物模型的建立及相关治疗研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版)，2017，46(1)：97-105.

9 Ferreira L，Carvalho A，Carvalho R. Short-term predictors of amputation in patients with diabetic foot ulcers [J]. Diabetes Metab Syndr，2018，12(6)：875-879.

10 Andrulli S，Chiavenna C，Bigi MC，et al. Predictors of first ischemic lower limb ulcer in dialysis patients：an observational cohort study [J]. J Nephrol，2018，31(3)：435-443.

11 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.

12 李友山，郑琪，冀凌云，等. 改良 STZ 法制备糖尿病足溃疡大鼠模型[J]. 辽宁中医杂志，2016，43(1)：158-160.

13 Herrmann R，Zippel N，Haller J，et al. The STZ induced diabetic rat as a model for studying neuronal pathologies of diabetic retinopathy [J]. Acta Ophthalmologica，2015，93(S255)：0-0.

14 Shi RF，Lian WS，Han SL，et al. Nanosphere-mediated co-delivery of VEGF-A and PDGF-B genes for accelerating diabetic foot ulcers healing in rats [J]. Gene Ther，2018，25(6)：425-438.

15 刘烜凯，张绪美，王芸，等. 大鼠烫伤模型和烫伤后感染模型的建立[J]. 潍坊医学院学报，2017，39(4)：248-250，322.

16 方泽鸿，杨志坚，曾宪鹏，等. 大鼠皮肤伤口感染模型的建立[J]. 武汉大学学报(医学版)，2018，9(3)：412-416.

17 韩强，李守伟，柳国斌，等. 金黄色葡萄球菌感染糖尿病足大鼠模型的建立及评价[J]. 天津中医药大学学报，2014，33(3)：146-151.

18 叶翎，孙国燕，孙玉瑶，等. 慢性低度炎症与糖尿病关系的研究进展[J]. 医学综述，2014，20(21)：3846-3848.

19 青春. 皮肤局部炎症反应与创面修复[J]. 创伤外科杂志，2009，11(5)：385-387.

20 王丽，李杰辉. AGEs-RAGE 信号通路与糖尿病难愈合创面[J]. 中国烧伤创疡杂志，2015，27(6)：406-409.


(上接第 404 页)


12 Yang SS，Zhu LX，Xiao L，et al. Imbalance of interleukin-17$^{+}$ T-cell and Foxp3$^{+}$ regulatory T-cell dynamics in rat periapical lesions [J]. J Endod，2014，40(1)：56-62.

13 Coutaz M，Hurrell BP，Auderset F，et al. Notch regulates Th17 differentiation and controls trafficking of IL-17 and metabolic regulators within Th17 cells in a context-dependent manner [J]. Sci Rep，2016，6：39117.

14 Nakao A，Kajiya H，Fukushima H，et al.PTHrP induces Notch signaling in periodontal ligament cells [J]. J Dent Res，2009，88(6)：551-556.

15 Wang LY，Guan N，Jin Y，etal. Subcutaneous vaccination with Porphyromonasgingivalis ameliorates periodontitis by modulating Th17/Treg imbalance in a murine model [J]. Int Immunopharmacol，2015，25(1)：65-73.

16 Serrano-Coll H，Acevedo-Saenz L，Cardona-Castro N. A hypothetical role for Notch signaling pathway in immunopathogenesis of leprosy [J]. Med Hypotheses，2017，109：162-169.

17 Sekine C，Koyanagi A，Koyama N，et al. Differential regulation of osteoclastogenesis by Notch2/Delta-like 1 and Notch1/Jagged1axes [J]. Arthritis Res Ther，2012，14(2)：R45.

18 Liu L，Ling JQ，Wei X，et al. Stem cell regulatory gene expression in human adult dental pulp and periodontal ligament cells undergoing Odontogenic/Osteogenicdifferentiation [J]. Journalof Endodontics，2009，35(10)：1368-1376.