

水蛭素对糖尿病足溃疡大鼠创面愈合及血管生成的影响

董洁¹ 王丽娟¹ 孙艳红¹ 刘昊^{1△}

[摘要] 目的:探讨水蛭素调控血管内皮生长因子(VEGF)/缺刻基因 1(Notch1)通路对糖尿病足溃疡(DFU)大鼠创面愈合及血管生成的影响。方法:将糖尿病足溃疡大鼠随机分为对照组、模型组、水蛭素低/高剂量组、抑制剂组,每组各 10 只。测定各组大鼠创面愈合率;ELISA 法检测血清中 TNF- α 、IL-8、IL-6 的表达;HE 染色检测大鼠创面组织病理变化;免疫组化染色检测创面组织 CD34 表达和微血管密度(MVD);Western Blot 法检测大鼠创面组织中 VEGF、Notch1 蛋白的表达。结果:对照组皮肤组织结构正常,无病理性改变;模型组新生血管分布较少,可见大量炎性细胞浸润;水蛭素低/高剂量组新生血管依次增多,炎性细胞浸润依次减少;抑制剂组新生血管进一步减少,炎性细胞浸润进一步增多。模型组 TNF- α 、IL-8、IL-6 高于对照组,创面愈合率、CD34 阳性率、微血管密度、VEGF、Notch1 蛋白表达低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);水蛭素低/高剂量组 TNF- α 、IL-8、IL-6 低于模型组,创面愈合率、CD34 阳性率、微血管密度、VEGF、Notch1 蛋白表达高于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);抑制剂组 TNF- α 、IL-8、IL-6 高于水蛭素高剂量组,创面愈合率、CD34 阳性率、微血管密度、VEGF、Notch1 蛋白表达低于水蛭素高剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:水蛭素可能通过激活 VEGF/Notch1 通路,促进糖尿病足溃疡大鼠的创面愈合及血管生成。

[关键词] 水蛭素;血管内皮生长因子;缺刻基因 1;糖尿病足溃疡;创面愈合;血管生成

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2026)04-0030-06

DOI: 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.260405

Effects of Hirudin on Wound Healing and Angiogenesis of Diabetic Foot Ulcer Rats

DONG Jie¹ WANG Lijuan¹ SUN Yanhong¹ LIU Hao^{1△}

¹Affiliated Hospital of Tangshan Vocational & Technical College, Tangshan 063000, Hebei China.

Abstract Objective: To investigate the effects of hirudin on wound healing and angiogenesis in diabetic foot ulcer (DFU) rats through regulation of the vascular endothelial growth factor (VEGF)/Notch1 pathway. **Methods:** The DFU rats were randomly divided into the following groups: control group, model group, low-dose hirudin group, high-dose hirudin group, and inhibitor group, with 10 rats in each group. The wound healing rate of rats in each group was measured. ELISA was performed to measure the expression levels of TNF- α , IL-8, and IL-6 in serum. HE staining was performed to assess pathological changes in rat wound tissue. Immunohistochemical staining was performed to detect CD34 expression and microvascular density (MVD) in wound tissue. Moreover, Western Blot was used to measure the expression levels of VEGF and Notch1 proteins in rat wound tissues. **Results:** The skin tissue structure of the control group was normal and showed no pathological changes. The distribution of new blood vessels in the model group was relatively sparse, and with a large amount of inflammatory cell infiltration. In the low-dose and high-dose thrombin groups, the number of new blood vessels increased successively, while the inflammatory cell infiltration decreased successively. The inhibitor group showed a further reduction in neovascularization and an increase in inflammatory cell infiltration. The model group had higher levels of TNF- α , IL-8, and IL-6, and lower wound healing rate, CD34 positivity rate, MVD, expression of VEGF and Notch1 than

the control group ($P < 0.05$). The low-dose hirudin and high-dose hirudin groups had lower TNF- α , IL-8, and IL-6, and higher wound healing rates, CD34 positivity rates, MVD, VEGF, and Notch1 than the model group ($P < 0.05$). The

基金项目:河北省中医药类科学研究课题计划项目(2025521)

¹唐山职业技术学院附属医院(河北唐山,063000)

[△]通信作者 E-mail:pyzwd@163.com

inhibitor group had higher levels of TNF- α , IL-8, and IL-6, and lower wound healing rate, CD34 positivity rate, MVD, expression of VEGF and Notch1 compared to the high-dose hirudin group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Hirudin may promote wound healing and angiogenesis in DFU rats by activating the VEGF/Notch1 pathway.

Keywords: hirudin; vascular endothelial growth factor; Notch1; diabetic foot ulcer; wound healing; angiogenesis

糖尿病足溃疡(DFU)是糖尿病的一种严重并发症,阻碍血管生成,从而延缓伤口愈合过程^[1-2]。血管内皮生长因子(VEGF)/缺刻基因 1(Notch1)信号通路的激活可以促进糖尿病相关并发症的血管生成^[3]。目前,糖尿病足溃疡的治疗方法临床疗效欠佳^[4]。水蛭素(HRD)具有伤口修复、抗纤维化、抗血栓等多种作用,可以抑制多种糖尿病相关并发症^[5]。相关研究显示,水蛭素通过激活 VEGF/Notch1 通路,促进脑组织微血管新生,改善缺血性脑卒中大鼠神经功能^[6]。因此,本研究探讨水蛭素通过调控 VEGF/Notch1 通路对糖尿病足溃疡的作用,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

8 周龄雄性 SD 大鼠,体重为(200 \pm 20)g,购自张家口怀信生物科技有限责任公司,生产许可证编号为 SCXK(冀)2024-003,在温度为 18~25 $^{\circ}$ C、湿度为 55%~80%、每天光照 12 h 下进行饲养。本实验在张家口怀信生物科技有限责任公司完成,经张家口怀信生物科技有限责任公司动物伦理委员会批准(批号为 2024-12-492)。

1.2 主要试剂与仪器

水蛭素(货号为 R22113,上海禾午公司),VEGF 抑制剂贝伐单抗(Bmab,货号为 YX78775,无锡天萃公司),IL-8、IL-6 ELISA 试剂盒(货号分别为 EF018200、EF017039,武汉维克赛思公司),TNF- α ELISA 试剂盒(货号为 ER006,上海吉泰依科赛公司),HE 染色试剂盒(货号为 C0390,北京诺博莱德公司), β -Actin、VEGF、Notch1、HRP、CD34(货号分别为 ab124964、ab150375、ab52627、ab97051、ab81289,英国 Abcam 公司),倒置显微镜(型号为 NIB900-FL,宁波永新光学公司),酶标仪(型号为 CLARIOstar Plus,北京融京科技发展公司)。

1.3 方法

1.3.1 动物分组和给药 选择部分大鼠进行高糖高脂饲料喂养 28 d,禁食 12 h 后腹腔注射链脲佐菌素(STZ)溶液,1 周后尾静脉取血检测大鼠空腹血糖(FBG),空腹血糖 \geq 16.7 mmol/L 视为糖尿病大鼠模型构建成功。将建模成功的大鼠吸入 3%异氟醚进行麻醉,切除直径为 0.5 cm 的圆形皮肤,观察到足部伤口出现少量渗血伴暗红色渗出液,说明糖尿病足溃疡

大鼠模型(模型组)构建成功^[7]。另选择 10 只正常饲养的大鼠为对照组,腹腔注射链脲佐菌素等量生理盐水,并同法制成一个直径为 0.5 cm 的圆形创面。

将建模成功的大鼠随机分为模型组、水蛭素低/高剂量组(分别灌胃 50,200 mg/kg 水蛭素^[8])、抑制剂组(灌胃 200 mg/kg 水蛭素+腹腔注射 5 mg/kg Bmab^[9]),每组各 10 只。模型组和对照组灌胃和腹腔注射等量生理盐水,1 次/d,连续 14 d。

1.3.2 大鼠创面愈合率测定 给药第 7 天和第 14 天,将网格透明膜覆于创面,利用 Adobe Photoshop CS6 软件进行定量分析,计算创面愈合率=[(造模后创面面积-药物治疗后创面面积)/造模后创面面积] \times 100%。

1.3.3 ELISA 检测血清中 TNF- α 、IL-8、IL-6 的表达

给药结束后从大鼠尾静脉无菌采血,以 3 000g 低温离心 10 min 收集上清,采用相应 ELISA 试剂盒,按其说明书进行反应,在酶标仪 450 nm 处测定吸光度,计算 TNF- α 、IL-8、IL-6 表达。

1.3.4 HE 染色检测大鼠创面组织病理变化

麻醉处死大鼠收集创面组织,部分用 10%福尔马林固定,制成 4 μ m 厚的切片,将载玻片烘干并浸泡在二甲苯中,用二甲苯脱蜡 10 min,再进行水化,用苏木精染色 5 min,用 1%盐酸酒精处理,用伊红染色 30 s,依次用不同浓度的乙醇脱水,并在二甲苯中浸泡 3 次,封片并在显微镜下拍摄图像。

1.3.5 免疫组化染色检测创面组织 CD34 表达和微血管密度

将上述创面组织切片脱蜡,再水化,在微波炉中加热两次以回收抗原,用 3% H₂O₂ 处理,与 5% BSA 孵育,将切片 CD34(1:2 500)一抗在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜,与二抗(1:200)孵育 1 h,并用 DAB 试剂盒进行可视化,用苏木精复染后,在显微镜下进行观察。通过显微镜定位微血管密集区后,以 MetaMorphLCI 系统进行微血管密度(MVD)定量分析。

1.3.6 Western Blot 法检测大鼠创面组织中 VEGF、Notch1 蛋白的表达

剩余创面组织在冰上用预冷 RIPA 裂解液裂解 20 min,并用 BCA 试剂盒进行定量 SDS-PAGE 电泳后,将蛋白质转移到 PVDF 膜上,将膜在室温下用 5%牛奶封闭 2 h,封闭后的膜在 4 $^{\circ}$ C 下与 β -Actin(1:10 000)、VEGF(1:1 000)、Notch1(1:1 000)一抗孵育过夜,随后与二抗(1:2 000)孵育 2 h,

用 ECL 试剂盒显影,并用成像系统获取图像,用 ImageJ 软件进行分析。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,多组间比较用单因素方差分析,两组间比较用 SNK-*q* 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 水蛭素对大鼠创面愈合率的影响

模型组创面愈合率低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);水蛭素低/高剂量组创面愈合率高于模型组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);抑制剂组创面愈合率低于水蛭素高剂量组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 1 及表 1。

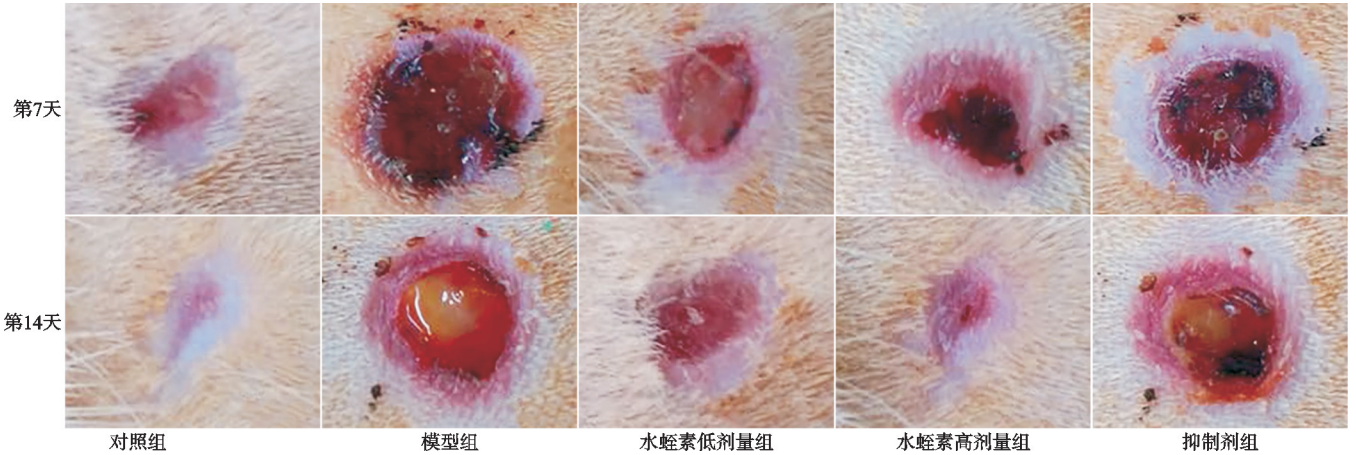


图 1 各组大鼠创面愈合情况

表 1 各组大鼠创面愈合率比较 ($n=10, \bar{x} \pm s, \%$)

组别	第 7 天	第 14 天
对照组	48.26 ± 5.34	76.28 ± 7.34
模型组	14.96 ± 2.74 ¹⁾	31.36 ± 4.07 ¹⁾
水蛭素低剂量组	34.45 ± 3.26 ²⁾	47.15 ± 5.34 ²⁾
水蛭素高剂量组	42.21 ± 4.13 ²⁾³⁾	69.49 ± 6.25 ²⁾³⁾
抑制剂组	27.12 ± 2.85 ¹⁾	41.07 ± 4.86 ¹⁾

注:1)与对照组相比, $P < 0.05$;2)与模型组相比, $P < 0.05$;3)与水蛭素低剂量组相比, $P < 0.05$;4)与水蛭素高剂量组相比, $P < 0.05$ 。

2.2 水蛭素对大鼠血清 TNF- α 、IL-8、IL-6 表达的影响

表 2 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-8、IL-6 表达比较 ($n=10, \bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	TNF- α	IL-8	IL-6
对照组	43.17 ± 5.17	8.34 ± 0.99	25.89 ± 3.08
模型组	96.54 ± 9.85 ¹⁾	29.35 ± 3.17 ¹⁾	63.24 ± 6.85 ¹⁾
水蛭素低剂量组	73.12 ± 8.24 ²⁾	21.07 ± 2.34 ²⁾	46.73 ± 5.11 ²⁾
水蛭素高剂量组	50.36 ± 6.35 ²⁾³⁾	13.29 ± 1.57 ²⁾³⁾	31.54 ± 4.36 ²⁾³⁾
抑制剂组	83.49 ± 9.12 ¹⁾	23.85 ± 2.59 ¹⁾	51.02 ± 5.34 ¹⁾

注:1)与对照组相比, $P < 0.05$;2)与模型组相比, $P < 0.05$;3)与水蛭素低剂量组相比, $P < 0.05$;4)与水蛭素高剂量组相比, $P < 0.05$ 。

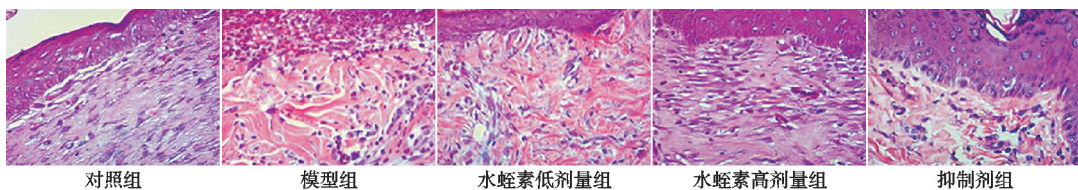


图 2 HE 染色检测各组大鼠创面组织病理变化(400 \times)

模型组 TNF- α 、IL-8、IL-6 高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);水蛭素低/高剂量组 TNF- α 、IL-8、IL-6 低于模型组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);抑制剂组 TNF- α 、IL-8、IL-6 高于水蛭素高剂量组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 水蛭素对大鼠创面组织病理变化的影响

对照组皮肤组织结构正常,无病理性改变;模型组新生血管分布较少,可见大量炎性细胞浸润;水蛭素低/高剂量组新生血管依次增多,炎性细胞浸润依次减少;抑制剂组新生血管进一步减少,炎性细胞浸润进一步增多,见图 2。

2.4 水蛭素对大鼠创面组织 CD34 表达和微血管密度的影响

模型组血管呈条索状且大多无管腔,病灶周围 CD34 标记的微血管密度低,CD34 阳性率、微血管密度低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);水蛭素低/高剂量组血管内皮细胞依次增生,CD34 标记

的微血管密度较之前升高,CD34 阳性率、微血管密度高于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);抑制剂组血管内皮细胞增生减少,CD34 标记的微血管密度进一步降低,CD34 阳性率、微血管密度低于水蛭素高剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3 及表 3。

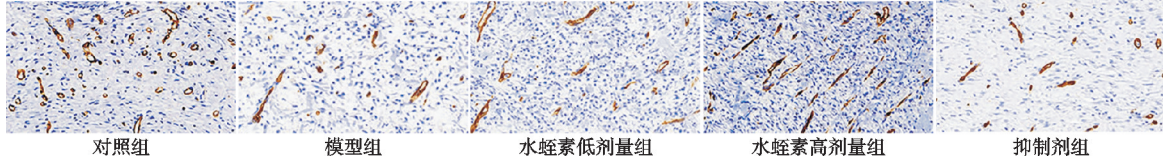


图 3 免疫组化染色检测各组大鼠创面组织 CD34 表达和微血管密度(400×)

表 3 各组大鼠创面组织 CD34 阳性率和微血管密度比较($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	CD34 阳性率/%	微血管密度 /($10^5 \cdot \text{mm}^{-2}$)
对照组	83.14 ± 8.46	23.18 ± 2.49
模型组	25.34 ± 3.24 ¹⁾	9.84 ± 1.24 ¹⁾
水蛭素低剂量组	46.48 ± 5.31 ²⁾	14.27 ± 1.73 ²⁾
水蛭素高剂量组	74.29 ± 7.34 ²⁾³⁾	19.86 ± 2.05 ²⁾³⁾
抑制剂组	31.59 ± 4.08 ¹⁾	12.36 ± 1.69 ¹⁾

注:1)与对照组相比, $P < 0.05$;2)与模型组相比, $P < 0.05$;3)与水蛭素低剂量组相比, $P < 0.05$;4)与水蛭素高剂量组相比, $P < 0.05$ 。

表 4 各组大鼠创面组织 VEGF、Notch1 蛋白表达比较($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	VEGF	Notch1
对照组	1.19 ± 0.17	0.69 ± 0.09
模型组	0.42 ± 0.12 ¹⁾	0.23 ± 0.05 ¹⁾
水蛭素低剂量组	0.73 ± 0.14 ²⁾	0.41 ± 0.07 ²⁾
水蛭素高剂量组	1.06 ± 0.16 ²⁾³⁾	0.62 ± 0.08 ²⁾³⁾
抑制剂组	0.58 ± 0.13 ⁴⁾	0.35 ± 0.06 ⁴⁾

注:1)与对照组相比, $P < 0.05$;2)与模型组相比, $P < 0.05$;3)与水蛭素低剂量组相比, $P < 0.05$;4)与水蛭素高剂量组相比, $P < 0.05$ 。

2.5 水蛭素对大鼠创面组织 VEGF、Notch1 蛋白表达的影响

模型组 VEGF、Notch1 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);水蛭素低/高剂量组 VEGF、Notch1 高于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);抑制剂组 VEGF、Notch1 低于水蛭素高剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 4 及表 4。

皮肤伤口愈合是一个多方面的过程,可以修复和再生组织结构和功能,这一过程传统上分为四个相互关联和重叠的阶段——凝血、炎症、增殖和重塑^[11]。糖尿病足溃疡的特点是伤口愈合过程中的炎症和增殖阶段出现紊乱,高血糖水平会通过增加促炎细胞因子(如 TNF- α 、IL-8、IL-6 等),降低生长因子水平、血液流动和细胞迁移,来抑制伤口愈合过程^[12]。高血糖与内皮功能障碍以及血管生长减缓有关,在血管生成过程中,细胞外基质会通过发生降解,内皮细胞会朝着血管生成刺激物迁移,并在此处增殖以形成管状结构和血管。当炎症细胞数量有限且伤口空间内的氧气和营养供应不足时,就会出现血管生成不足和伤口愈合障碍的情况^[13]。本研究构建糖尿病足溃疡模型大鼠,结果发现大鼠创面组织新生血管分布较少,可见大量炎性细胞浸润,血清中促炎因子(TNF- α 、IL-8、IL-6)表达明显升高,提示糖尿病足溃疡体内的高血糖导致促炎因子高表达,炎症反应抑制血管生成,延缓伤口愈合。研究表明 CD34 作为高度表达于血管内皮细胞、造血干细胞及祖细胞表面的跨膜糖蛋白,可调控细胞迁移、黏附及血管形成;通过 CD34 免疫组化定量微血管密度可评估组织血管生成活性^[14]。本研究发现糖尿病足溃疡大鼠创面组织 CD34 阳性率、微血管密度明显降低,这也进一步证实上述结论。

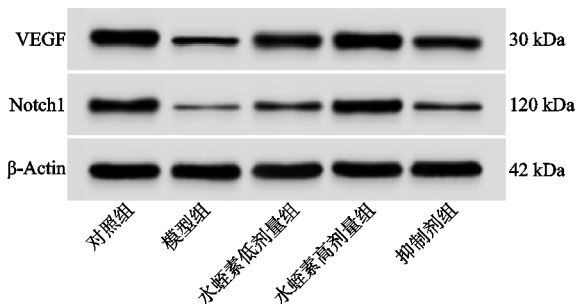


图 4 Western Blot 法检测各组大鼠创面组织 VEGF、Notch1 蛋白表达

3 讨论

糖尿病足溃疡严重影响全球数百万人,因糖尿病足溃疡截肢的患者 5 年死亡率为 68%,即使溃疡愈合,康复患者中也有高达 60%在 3 年内复发^[10]。相关研究显示,在糖尿病足溃疡大鼠模型中,促血管生成治疗可改善伤口愈合^[2]。因此,迫切需要探讨糖尿病足溃疡创面愈合及血管生成相关的级联调控网络,为逆转伤口愈合障碍提供精准干预靶标。

VEGF 是调节血管发育和血管生成的最重要分子之一,Notch1 信号的缺失或异位激活分别导致血

管密度增加或减少, VEGF/Notch1 信号通路可以促进血管生成, 在多种疾病中发挥重要作用^[15]。Zhang 等^[16]发现, Bmal1 过表达通过促进 VEGF/Notch 信号通路, 促进内皮血管生成, 改善缺血性脑卒中的疾病进展。Luo 等^[17]发现, 醛缩酶 A 通过上调 VEGF/Notch1 通路, 保护心肌细胞免受缺氧/再灌注诱导的细胞凋亡和氧化应激损伤, 可作为心肌梗死的治疗靶点。Guo 等^[18]发现针灸治疗通过激活 VEGF/Notch1 通路, 来抑制炎症因子的表达并增加脑血流量, 从而发挥神经保护作用, 并改善由慢性脑缺血引起的认知功能障碍。Liu 等^[19]发现, 他沙罗汀负载的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒通过激活 VEGF/Notch 信号通路, 增强深慢性难治性伤口的血管生成和伤口愈合, 推测激活 VEGF/Notch 信号通路可能通过抑制炎症反应、氧化应激、细胞凋亡, 促进血管生成等过程, 抑制多种疾病的进程。本研究发现, VEGF、Notch1 蛋白在糖尿病足溃疡大鼠创面组织中显著低表达, 提示 VEGF/Notch1 信号通路低表达可能引起血管生成不足, 促进炎症反应导致糖尿病足溃疡创面难以愈合。

水蛭自古以来就被用于医疗治疗, 具有善于化瘀血而不伤新血的作用。水蛭素是来源于水蛭的天然活性成分, 在多种疾病中具有良好的治疗效能^[20]。Han 等^[21]发现水蛭素通过 P38 MAPK/NF- κ B 通路抑制炎症, 抑制链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠的肾脏损伤。He 等^[22]发现水蛭素通过激活 Wnt/ β -catenin 通路, 促进脑缺血再灌注大鼠脑血管生成, 发挥神经保护作用。覃朝等^[23]发现天然水蛭素可减少炎症因子的释放, 促进微血管生成, 对激光术后创面的愈合具有较好的促进作用, 推测水蛭素可能通过抑制炎症反应, 促进血管生成, 减轻组织损伤。本研究发现采用水蛭素处理可以抑制炎症反应, 促进糖尿病足溃疡大鼠的创面愈合及血管生成, 提示水蛭素可能作为促进糖尿病足溃疡创面愈合的新药物, 与前人研究一致。此外, 相关研究显示水蛭素可以激活 VEGF/Notch1 信号通路, 促进人骨髓间充质干细胞成骨分化及脑组织血管生成^[24]。本研究进一步发现, 水蛭素处理可以激活 VEGF/Notch1 信号通路, 而 Notch1 抑制剂则可以逆转水蛭素的作用, 提示水蛭素可以促进糖尿病足溃疡大鼠的创面愈合及血管生成, 其机制可能是通过激活 VEGF/Notch1 通路实现的。

综上所述, 水蛭素可能通过激活 VEGF/Notch1 通路, 促进糖尿病足溃疡大鼠的创面愈合及血管生成。然而, 本研究聚焦于 VEGF/Notch1 通路, 尚未解析其与其他通路的信号交互作用, 未来将构建多组学整合平台进一步研究。

参考文献

- [1] TANG G J, WANG Y, DENG P, et al. Mechanism of drafcorhodin in accelerating diabetic foot ulcer healing via the Nrf2 pathway, a network pharmacology, molecular docking and experimental validation[J]. *Scientific Reports*, 2025, 15: 12492.
- [2] BEGUM F, MANANDHAR S, KUMAR G, et al. Dehydrozingerone promotes healing of diabetic foot ulcers: a molecular insight[J]. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2023, 17(3): 673-688.
- [3] JIN X Y, SUN Y Y, BAI R, et al. Zhuang-Gu-Fang intervenes vasculogenic and osteogenic coupling in GK rats through Notch1/Noggin/VEGF pathway [J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e28014.
- [4] HAN Z Z, LI A, XUE Z C, et al. Eugenol-loaded polyurethane gelatin dressing for efficient angiogenesis and antibacterial effects in refractory diabetic wound defect healing[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 271(Pt 2): 132619.
- [5] CHEN J R, XIE X F, ZHANG H Q, et al. Pharmacological activities and mechanisms of hirudin and its derivatives: a review[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 660757.
- [6] 于心洋, 刘云平, 张贺齐, 等. 水蛭素对缺血性脑卒中大鼠微血管新生及 HIF-VEGF-Notch 通路的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(16): 2925-2929.
- [7] 黎珊珊, 区岛良, 张梅, 等. 大黄酚通过核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶-1 信号通路对糖尿病足溃疡大鼠新生血管生成及氧化应激的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(12): 1660-1664.
- [8] 程光辉, 王帅, 李树军, 等. 水蛭素对糖尿病肾病大鼠肾损伤保护作用研究[J]. *实用中医药杂志*, 2023, 39(4): 635-637.
- [9] 张彩凤, 张栋, 李旭成, 等. 大蒜素调控 VEGF/MAPK/ERK 通路对缺血性脑卒中大鼠血管新生和神经保护的机制研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(6): 1040-1045.
- [10] KIM J, GO M Y, JEON C Y, et al. Pinitol improves diabetic foot ulcers in streptozotocin-induced diabetes rats through upregulation of Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Antioxidants*, 2025, 14(1): 15.
- [11] LIN Z, LI L Y, CHEN L, et al. Lonicerin promotes wound healing in diabetic rats by enhancing blood vessel regeneration through Sirt1-mediated autophagy [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2024, 45(4): 815-830.
- [12] GOURISHETTI K, KENI R, NAYAK P G, et al. Sesamol-loaded PLGA nanosuspension for accelerating wound healing in diabetic foot ulcer in rats [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, 15: 9265-9282.
- [13] YANG J Y, CHEN Z Y, PAN D Y, et al. Umbilical cord-

- derived mesenchymal stem cell-derived exosomes combined pluronic F127 hydrogel promote chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, 15:5911-5926.
- [14] XIAO M M, WANG J S, CHEN Y M. E2F2 promotes wound healing of diabetic foot ulcer by regulating CDCA7L transcription[J]. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2023, 131(3):162-172.
- [15] REN L J, ZHU X H, TAN J T, et al. MiR-210 improves postmenopausal osteoporosis in ovariectomized rats through activating VEGF/Notch signaling pathway[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2023, 24(1):393.
- [16] ZHANG Y X, ZHAO X, GUO C, et al. The circadian system is essential for the crosstalk of VEGF-Notch-mediated endothelial angiogenesis in ischemic stroke[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2023, 39(9):1375-1395.
- [17] LUO G Y, WANG R, ZHOU H, et al. ALDOA protects cardiomyocytes against H/R-induced apoptosis and oxidative stress by regulating the VEGF/Notch1/Jagged1 pathway[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2021, 476(2):775-783.
- [18] GUO J L, WANG G Q, LIU T, et al. Acupuncture improves chronic cerebral ischemia by inhibiting the CKLF1/HIF-1 α /VEGF/Notch1 signaling pathway[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2025, 31(3):e70246.
- [19] LIU P P, YANG X, HAN J, et al. Tazarotene-loaded PLGA nanoparticles potentiate deep tissue pressure injury healing via VEGF-Notch signaling[J]. *Materials Science & Engineering C: Materials for Biological Applications*, 2020, 114:111027.
- [20] LIU S J, CAO Y L, ZHANG C. Hirudin in the treatment of chronic kidney disease [J]. *Molecules*, 2024, 29(5):1029.
- [21] HAN J R, PANG X X, ZHANG Y G, et al. Hirudin protects against kidney damage in streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats by inhibiting inflammation via P38 MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2020, 14:3223-3234.
- [22] HE L R, LEI R L, LI S Y, et al. Hirudin promotes cerebral angiogenesis and exerts neuroprotective effects in MCAO/R rats by activating the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2025, 34(3):108218.
- [23] 覃朝, 陆思锭, 殷国前, 等. 天然水蛭素改善激光致 SD 大鼠皮肤创面损伤的机制研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(7):1236-1240.
- [24] 任锬, 吉鸿涛, 韩磊, 等. 水蛭素上调 VEGF/Notch1 信号通路促进人骨髓间充质干细胞成骨分化 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(8):1154-1158.

(收稿日期:2025-08-27)