

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.28.004  
文章编号: 1005-8982 (2017) 28-0016-06

## 冷沉淀外敷对家兔感染创面修复的影响\*

胡捷<sup>1</sup>, 刘庚勋<sup>2</sup>, 江小工<sup>3</sup>, 胡嘉玮<sup>1</sup>, 钟霞<sup>1</sup>, 董勇云<sup>1</sup>, 朱燕<sup>1</sup>

[湖南师范大学第二附属医院(解放军 163 医院) 1. 肛肠外科,  
2. 病理科, 3. 输血科, 湖南 长沙 410003]

**摘要: 目的** 观察血浆冷沉淀治疗家兔感染性创面修复的效果, 阐述血浆冷沉淀促进家兔感染性创面修复的作用机制。**方法** 将健康的新西兰成年家兔 12 只, 按照改良付小兵全层皮肤缺损法复制创伤感染性动物体表溃疡模型, 分别予冷沉淀、康复新液、湿润烧伤膏和凡士林纱布换药, 测定治疗后第 3、7、12、17 天创面微血管密度 (MVD), 创面愈合率和新生上皮覆盖率, 创面转化生长因子  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) 表达情况。**结果** 各组治疗第 3 天 MVD 均呈上升趋势, 第 3、7 天冷沉淀组 MVD 与其他 3 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 第 12 天后新生血管逐渐减少; 冷沉淀组创面愈合率、新生上皮覆盖率与康复新液组、凡士林组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 冷沉淀组创面完全愈合时间与其他 3 组比较, 差异有统计学意义 ( $H = 11.169$ ,  $P = 0.011$ ), 冷沉淀组缩短; 冷沉淀组治疗早期 TGF- $\beta_1$  表达与其他 3 组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 并在整个修复过程中维持高表达。**结论** 冷沉淀可能通过上调创面 TGF- $\beta_1$  表达、加速创面 MVD, 达到提高创面新生上皮覆盖率, 促进创面快速愈合的目的。

**关键词:** 冷沉淀; 创面愈合; 微血管密度; 转化生长因子  $\beta_1$

**中图分类号:** R-332

**文献标识码:** A

## Plasma cryoprecipitate for repair of infected wounds in rabbits\*

Jie Hu<sup>1</sup>, Geng-xun Liu<sup>2</sup>, Xiao-gong Jiang<sup>3</sup>, Jia-wei Hu<sup>1</sup>, Xia Zhong<sup>1</sup>, Yong-yun Dong<sup>1</sup>, Yan Zhu<sup>1</sup>

[1. Department of Anorectal Surgery, 2. Department of Pathology, 3. Department of Blood Transfusion,  
the Second Affiliated Hospital of Hunan Normal University (The 163rd Hospital of PLA),  
Changsha, Hunan 410003, China]

**Abstract: Objective** To observe the effect of plasma cryoprecipitate on the repair of rabbit infective wounds, and then explore the mechanism of the cryoprecipitate in promoting the healing of rabbit infective wounds. **Methods** Twelve healthy adult rabbits, according to the improved Fu Xiaobing full-thickness skin defect method, were made into wound infectious animal surface ulcer model, and then were treated respectively with the cryoprecipitate, Kangfuxin solution, MEBO or Vaseline gauze dressing. On the 3rd, 7th, 12th and 17th day of treatment, the microvascular density (MVD), healing rate, new epithelial coverage rate and TGF- $\beta_1$  expression of the wound were tested. **Results** On the 3rd day of treatment, MVD rose in all the groups; on the 3rd and 7th day, MVD in the cryoprecipitate group was statistically different from that of the rest three groups ( $\chi^2_{3d} = 15.151$ ,  $\chi^2_{7d} = 27.837$ ;  $P = 0.002$  and  $0.000$ ); after the 12th day, new blood vessels gradually reduced. The wound healing rate and the new epithelial coverage rate in the cryoprecipitate group were higher than those in the Kangfuxin solution group and the Vaseline group ( $P < 0.05$ ). The wound healing time in the cryoprecipitate group was significantly shorter than that in the other groups ( $H = 11.169$ ,  $P = 0.011$ ). TGF- $\beta_1$  expression in the cryoprecipitate group was higher than that in the other three groups ( $\chi^2_{3d} = 17.400$ ,  $\chi^2_{7d} = 21.969$ ;  $P = 0.001$  and  $0.000$ ), and maintained high level during the

收稿日期: 2016-12-05

\* 基金项目: 湖南省教育厅项目 (No: 14C0711)

entire repair process. **Conclusions** The cryoprecipitate can increase MVD of the wound, promote the new epithelial coverage, and accelerate wound healing through up-regulation of TGF- $\beta$ 1 expression in the wounds.

**Keywords:** cryoprecipitate; wound repair; microvascular density; TGF- $\beta$ 1

肛瘘是肛门直肠部位的常见疾病, 多为肛周脓肿发展的延续, 手术是其主要的治疗手段。但因为其创面受粪便污染, 为避免感染, 一般采用敞开创面二期愈合的方式, 由于组织自行修复及愈合的时间较长, 加之术后创面较大, 愈合缓慢, 故在肛门疾病手术后的治疗中, 创面局部用药成为促进创伤组织愈合的主要手段。在前期临床研究中, 对肛瘘患者术后创面采用血浆冷沉淀纱条换药, 并设对照组比较, 效果满意<sup>[1]</sup>。本研究旨在通过动物实验研究, 对冷沉淀局部使用促进创面愈合的机制进行初步研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与受试物

SPF 级成年新西兰家兔 12 只, 雌雄各半, 由长沙市天勤生物技术有限公司提供, 动物生产许可证号: SCXK(湘)2014-0010, 动物饲料合格证 SCXK(湘)2014-0011。人体血浆冷沉淀, 由解放军长沙血站按 GB18469-2012 标准制作<sup>[2]</sup>, 选取体检指标合格者全血 400 ml, 离心分离血浆, 置于 -20℃ 冰箱冷冻保存。制备时放入 20 ~ 25℃ 水浴中融化, 待尚有冻感时, 在 4℃ 以下, 离心 10 min 后, 移去上清血浆, 最后剩余 20 ~ 30 ml 血浆与沉淀一起按 3 ml/段预先装置于封闭输血管内, 贮存于 4 ~ 8℃ 冰箱内, 使用时临时开封。

### 1.2 仪器设备与检验试剂

ZT-14SZ 组织自动脱水机(湖北孝感医疗器械厂), TB-718 组织包埋机(湖北泰维医疗器械公司), FINSSE325 切片机(英国 Thermo 公司), JK-6 组织烤片机(上海松江金属制品合作工厂), Olympus CX31 双目显微镜(日本 Olympus 公司), MHS 病理图片分析系统(湖北俊杰 AGFA)。兔抗兔血管内皮细胞标志物 CD34 (immunohistochemistry anti-CD34, CD34)、转化生长因子  $\beta_1$  (transforming growth factor-beta 1, TGF- $\beta_1$ )、多聚体兔抗 IgG-HRP, 采购自武汉博士德生物工程有限公司。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 复制模型

动物适应性饲养 3 d 后, 剪去家兔

背部毛发, 按照改良付小兵全层皮肤缺损法 [3-4] 复制创伤感染性动物体表溃疡模型。称重, 将其俯卧于手术固定板上, 在其背部正中两侧共选择 4 块直径各约 2 cm 的完整皮肤, 生理盐水洗净擦干, 碘伏局部消毒后, 在脱毛处用 0.5% 利多卡因 2 ml 行局部麻醉, 用组织剪剪一圆形伤口, 深达肌筋膜, 破坏部分肌肉表面筋膜, 在创面上用 4 号丝线固定 1 个与创面大小相符的塑料环, 止血后再在伤口表面覆盖与创面大小相仿的棉球, 用 1 ml 注射器在创面与棉球之间注入浓度为 1.0 麦氏单位的大肠杆菌菌株混悬液(由本院细菌实验室提供), 其创面部位予以油纱敷料覆盖, 丝线缝合 3 针进行固定, 24 h 后去除覆盖物, 动物分笼饲养, 给以充足的水和食物, 3 d 后, 创面感染模型成功, 待进行下一步实验。复制模型成功后可见: 创口表面附有黄白色脓性分泌物, 组织轻度红肿, 周围皮温略升高, 造成类似于肛瘘术后的感染性创面。

**1.3.2 实验分组** 采用自体对照法将家兔背部 4 个创面分为 4 组, 分别为冷沉淀组、康复新液组、湿润烧伤膏组和凡士林组。

**1.3.3 给药方法** 常规予以 0.9% 氯化钠溶液清洗创面, 用干棉球拭干, 然后冷沉淀组予冷沉淀 3 ml 滴于无菌纱布上(2 层), 均匀覆盖于创面; 康复新液组予康复新原液 3 ml 滴于无菌纱布上(2 层), 均匀覆盖于创面; 湿润烧伤膏组予湿润烧伤膏 2 g 涂于纱布(2 层), 覆盖于创面; 凡士林组覆盖 2 层凡士林无菌纱布, 各组换药均 1 次/d, 每只家兔换药后, 用无菌自动黏贴敷料覆盖创面, 再用绷带缠绕固定, 防止敷料脱落、动物挤蹭、舔食创面。

**1.3.4 创面愈合观察指标** 分别于治疗第 3、7、12、17 天观察创面修复情况: ①创面愈合率, 治疗第 7、12、17 天用透明方格膜覆盖描记创面面积, 扫描后使用 photoshop 软件计算创面愈合率, 计算公式: 创面愈合率 = (原始创面面积 - 未愈合创面面积) / 原始创面面积  $\times 100\%$ <sup>[5]</sup>; ②治疗第 7、12、17 天观察新生上皮出现时间及覆盖率, 创面愈合时间即实验观察期间任一时间点创面完全上皮化所需要的时间, 上皮化依靠肉眼观察, 以上皮完全覆盖创面作为愈合标准,

痊愈时间以天为计算单位；③组织学检查，剪取创缘与正常组织交界处 1 mm × 1 mm 组织，10% 中性甲醛溶液固定标本后送病理科行石蜡包埋，切片分别行 HE 染色、免疫组织化学 CD34 行血管内皮细胞标记、TGF-β<sub>1</sub> 抗体行免疫组织化学标记。光镜下观察组织炎症反应、肉芽组织生长及创面微血管生长和成纤维细胞生长情况。

**1.3.5 CD34 免疫组织化学染色与创面微血管密度 (MVD) 计算** 每张切片光镜下观察，胞质呈棕红色者为 CD34 标记阳性表达细胞，以 CD34 阳性表达细胞或细胞簇作为 1 个血管计数单位，于治疗第 3、7、12、17 天在低倍镜 (10 × 10) 下选择微血管密度 (microvessel density, MVD) 最高的 3 个区域，于高倍镜 (20 × 10) 下计数 5 个视野的 MVD，取其平均数为该标本的 MVD<sup>[6]</sup>。

**1.3.6 创面 TGF-β<sub>1</sub> 免疫组织化学蛋白表达分析** 实验步骤按试剂盒说明书操作，石蜡切片经脱腊水化后，采用 SP 法检测创面组织中 TGF-β<sub>1</sub> 的表达情况，用磷酸盐缓冲液 (PBS) 做阴性对照，以 DAB 显色。结果判定：TGF-β<sub>1</sub> 表达在细胞质和细胞膜，胞质呈棕红色者为 TGF 表达阳性成纤维细胞。分别取治疗第 3、7、12、17 天的组织病理切片，于每张切片上随机选取 3 个视野，在低倍显微镜下 (10 × 10) 用 MIIS 病理图片分析系统测定 TGF-β<sub>1</sub> 的阳性率。于高倍镜 (20 × 10) 下，用病理图像分析系统计算每视野中平均光密度，取其平均数为该标本的 TGF-β<sub>1</sub> 阳性表达的光密度 (mean optical density, MOD) 值。

## 1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行数据处理，经对各组数据检验，均不满足正态分布及方差齐性条件，故偏态分布的计量资料以中位数和上下四分位数表示，多组间比较采用非参数检验 Kruskal-Wallis *H* 检验，组间两两比较采用非参数检验 Mann-Whitney *U* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同时间段 4 组创面平均愈合率及创面愈合所需时间比较

治疗第 7 天各组创面均已开始修复，治疗 12 d 后，冷沉淀组创面愈合率与康复新液组比较，差异有统计学意义 ( $z = -2.887, P = 0.004$ )，冷沉淀组高于康复新液组；冷沉淀组和凡士林组比较，差异有统计学意义 ( $z = -3.175, P = 0.001$ )，冷沉淀组高于凡士林组；至 17 d，冷沉淀组创面基本愈合，湿润烧伤膏组创面愈合率为 97.47%。冷沉淀组创面愈合所需时间中位数为 18 d，冷沉淀组和湿润烧伤膏组创面愈合率较高，两组愈合时间比较差异没有统计学意义 ( $P > 0.05$ )；创面愈合时间 4 组间比较差异有统计学意义 ( $H = 11.169, P = 0.011$ )，秩均值：冷沉淀组 14.96，湿润烧伤膏组 23.38，康复新液组 26.13，凡士林组 33.54，冷沉淀组愈合所需时间较康复新液组和凡士林组短，秩均值显示，冷沉淀组愈合时间最短，其次为湿润烧伤膏组，第 3 为康复新液组，凡士林组愈合最慢。见表 1。

### 2.2 创面组织修复情况比较

HE 染色光镜检查，4 组创面治疗第 3 天均开始出现新生肉芽组织，新生血管增生，成纤维细胞生长，第 7 天冷沉淀组和湿润烧伤膏组新生肉芽红活，康复新液组和凡士林组新生肉芽偏少，各组均出现新生上皮，冷沉淀组与其他 3 组比较，差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 20.344, P = 0.000$ )；第 12 天冷沉淀组肉芽平整，成纤维细胞排列整齐，湿润烧伤膏组肉芽增生活跃，部分出现水肿及过度增生现象，康复新组肉芽平整，凡士林组肉芽增生缓慢平整，冷沉淀组与其他 3 组比较，差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 15.936, P = 0.001$ )；第 17 天冷沉淀组与其他 3 组比较，差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 13.351, P = 0.004$ )。第 17 天创面新生上皮覆盖率冷沉淀组与康复新液组比较，差异有统计学意义 ( $z = -2.146, P = 0.032$ )，冷沉淀组与凡士林组比较，差异有统计学意义 ( $z = -3.067, P = 0.002$ )，创面修复过

表 1 各时间段 4 组创面愈合率及愈合时间比较 ( $n = 12, M, P25, P75$ )

组别	各时间段创面愈合率 /%			创面痊愈时间 /d
	第 7 天	第 12 天	第 17 天	
冷沉淀组	34.03, 29.22, 36.08	76.94, 74.12, 80.87	99.75, 97.42, 99.94	18.00, 17.25, 20.50
康复新液组	30.64, 26.18, 33.67	68.58, 65.82, 73.48	96.70, 93.23, 97.69	21.50, 19.80, 22.50
湿润烧伤膏组	28.84, 27.48, 31.74	73.24, 67.38, 79.00	97.47, 95.89, 98.32	20.71, 18.33, 22.50
凡士林组	30.11, 29.05, 31.08	69.84, 65.90, 72.87	93.94, 92.37, 97.40	22.50, 20.50, 23.50

程中, 冷沉淀组创面上皮化早, 创面修复时间短, 第 18 天基本完成修复。见表 2。

### 2.3 CD34 免疫组织化学染色 MVD 比较

CD34 为血管内皮细胞标志物之一。免疫组织化学染色显示, 新生血管形成伴随创面愈合全过程, 治疗后第 3 天开始, 4 组创面 MVD 均呈上升趋势, 冷沉淀组治疗第 3、7 天 CD34 表达阳性率与其余 3 组比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=15.151$  和  $27.837$ ,  $P=0.002$  和  $0.000$ ), 冷沉淀组较其他 3 组高 (见图 1)。冷沉淀

组在术后第 7 天为 CD34 表达高峰, 其后新生血管逐渐减少。第 3、7 天冷沉淀组与康复新液组 MVD 比较, 差异有统计学意义 ( $z=-2.490$  和  $-2.985$ ,  $P=0.013$  和  $0.003$ ; 第 3、7 天冷沉淀组与凡士林组 MVD 比较, 差异有统计学意义 ( $z=-3.334$  和  $-4.112$ ,  $P=0.001$  和  $0.000$ ) (见表 3)。

### 2.4 TGF- $\beta_1$ 表达阳性率

治疗后第 3、7 天, 冷沉淀组 TGF- $\beta_1$  阳性细胞表达率与康复新组比较, 差异有统计学意义 (均

表 2 术后不同时间段各组创面新生上皮覆盖率比较 ( $n=12$ , %, M, P25, P75)

组别	第 7 天	第 12 天	第 17 天
冷沉淀组	36.14, 35.37, 37.29	89.40, 88.14, 90.12	98.50, 96.0, 99.94
康复新液组	30.62, 29.04, 31.75	82.85, 78.94, 85.05	94.79, 92.43, 96.98
湿润烧伤膏组	31.62, 28.85, 35.61	84.71, 84.52, 88.11	96.09, 95.05, 97.18
凡士林组	29.82, 25.84, 32.96	78.84, 76.31, 86.24	91.55, 90.23, 95.42

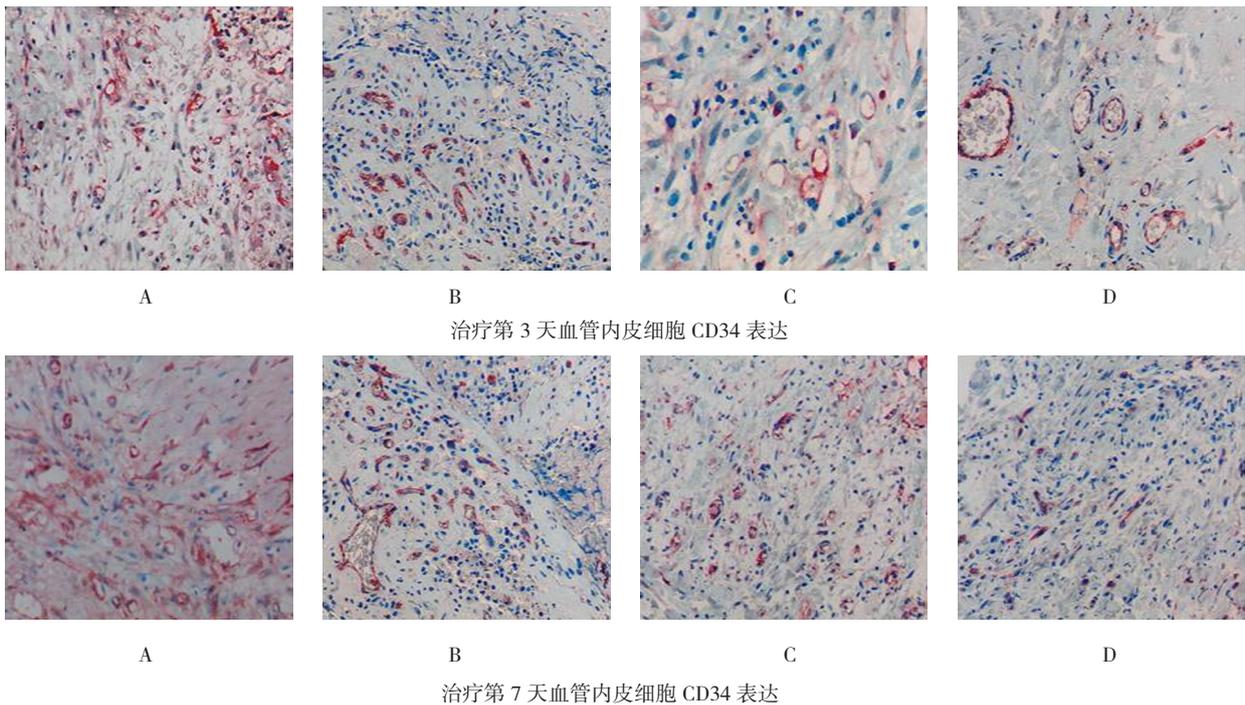


图 1 各治疗组第 3、7 天血管内皮细胞 CD34 表达 (EnVision  $\times 200$ )

表 3 各时间点各组 MVD 比较 ( $n=12$ , 个/5HP, M, P25, P75)

组别	第 3 天	第 7 天	第 12 天	第 17 天
冷沉淀组	25.00, 21.13, 27.50	57.00, 52.50, 62.37	56.67, 52.67, 61.50	22.60, 18.37, 23.90
康复新液组	19.00, 15.33, 22.62	45.67, 41.75, 50.25	45.33, 42.50, 52.25	23.00, 18.50, 30.50
湿润烧伤膏组	20.50, 19.62, 21.25	51.33, 44.00, 55.75	54.50, 46.83, 56.87	22.00, 17.67, 24.87
凡士林组	17.67, 13.25, 20.75	33.00, 31.12, 39.75	43.00, 41.87, 55.25	27.00, 18.50, 34.25

$z = -3.118, P = 0.002$ ), 冷沉淀组与凡士林组比较, 差异有统计学意义( $z = -3.291$  和  $-3.464, P = 0.001$  和  $0.002$ ), 治疗第 3、7 天, TGF- $\beta_1$  阳性细胞表达率冷沉淀组高

于康复新组和凡士林组, 并维持高表达水平。说明冷沉淀具有促进 TGF- $\beta_1$  在创面高表达的作用见表 4 和图 2。

表 4 不同时间段各组创面 TGF- $\beta_1$  阳性表达比较 ( $n = 12$ , 个/3HP, M, P25, P75)

组别	第 3 天	第 7 天	第 12 天	第 17 天
冷沉淀组	16.31, 15.26, 17.24	24.40, 20.32, 28.75	27.26, 22.17, 30.23	18.03, 17.22, 19.13
康复新液组	14.42, 13.48, 15.24	17.57, 16.39, 19.58	19.19, 18.71, 20.22	18.76, 17.27, 19.41
湿润烧伤膏组	15.13, 14.43, 15.43	19.84, 17.91, 24.27	18.54, 16.35, 20.71	16.51, 16.28, 17.95
凡士林组	13.76, 11.87, 14.43	16.09, 15.18, 18.13	17.83, 17.32, 19.15	17.09, 16.42, 17.70

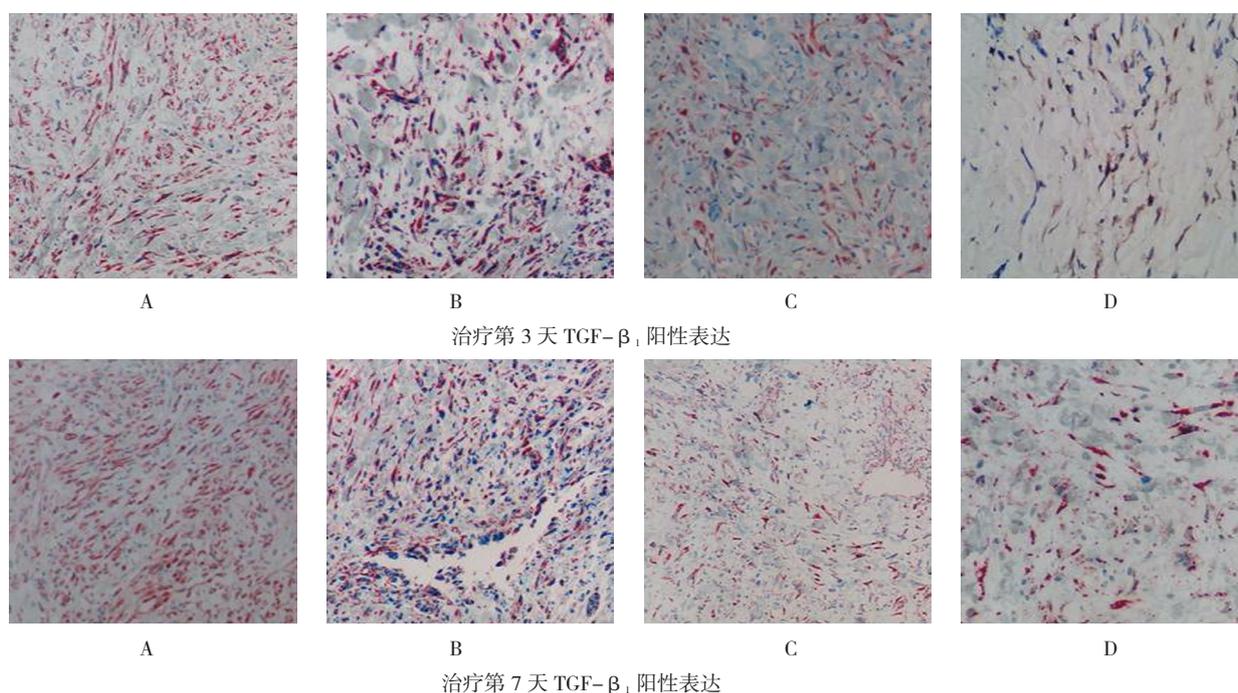


图 2 各治疗组第 3、7 天 TGF- $\beta_1$  阳性表达 (EnVision  $\times 200$ )

### 3 讨论

组织损伤修复过程是各类修复细胞的增殖、分化、迁移和消失的过程, 是一系列不同细胞、结构蛋白、和生长因子等形成网络式交互作用的结果<sup>[7]</sup>。肛肠术后由于粪便的反复污染和排便对手术创面的刺激, 常导致术后创面修复缓慢, 严重影响了患者的生活质量, 因此肛肠术后选用具有促进组织修复、减轻创面疼痛的治疗方法是肛肠科医生必须考虑的问题。

冷沉淀含丰富的纤维蛋白原、凝血因子 VIII、纤维黏连蛋白 Fn 等多种成分, 具有良好的止血、封闭作用。其中 Fn 是一种黏性糖蛋白, 具有促进纤维蛋白交联、细胞黏着、上皮细胞移行、修复和分化的作用, 可促进损伤组织的肉芽组织增生, 为上皮修复创造环境条

件; 同时作为趋化因子, 能提高炎症区的白细胞活性, 增强单核-巨噬细胞吞噬功能, 具有抑菌、抗感染作用, 并参与机体的免疫调控<sup>[8]</sup>。冷沉淀临床多用于凝血功能障碍患者的治疗, 一般为静脉输注止血, 随着研究的深入, 近年来有研究者将冷沉淀局部使用以促进组织修复, 李君川<sup>[9]</sup>及冯秋斌<sup>[10]</sup>分别使用冷沉淀于肛门疾病术后换药, 发现其具有良好的止血效果, 能减轻手术创面疼痛、促进创面愈合、缩短愈合时间、减少创面感染。王登海<sup>[11]</sup>在研究冷沉淀制剂对皮肤创面修复的作用中, 通过与对照组比较, 认为使用冷沉淀患者创面治愈率高, 恢复快, 瘢痕小。卢立春等<sup>[12]</sup>使用冷沉淀制剂治疗深 II 度烧伤创面, 并设对照组局部创面涂磺胺嘧啶银乳膏, 观察两组患者疼痛评分及

感染和瘢痕发生率, 结果显示冷沉淀处理创面能减轻疼痛, 快速控制炎症, 减轻或不留疤痕, 且具有治愈时间短、恢复迅速等优点。

受上述临床研究启发, 笔者前期临床研究<sup>[1]</sup>显示冷沉淀能促进手术创面肉芽组织增生, 加快创面新生上皮覆盖率, 认为血浆冷沉淀中所含有的生物活性成分, 能促进术后创面组织细胞生长, 具有很强的创面修复作用, 是一种良好的用于肛门疾病术后创面换药的生物制品。为进一步研究冷沉淀促进创面愈合的作用机制, 选用 SPF 级新西兰成年家兔进行感染创面修复的动物实验, 结果显示冷沉淀能早期促进创面新生毛细血管生长及密度分布, 成纤维细胞增生活跃, 排列整齐, 从而使创面修复牢固, 后期可加速上皮组织修复, 缩短创面愈合时间, 冷沉淀组与康复新液组、凡士林组比较, 创面修复时间缩短, 新生上皮覆盖率较高。冷沉淀组与湿润烧伤膏组两组在创面愈合率、新生上皮覆盖率比较, 无统计学差异, 但冷沉淀组创面组织修复平整, 成纤维细胞生长排列规整, 新生上皮覆盖牢固, 湿润烧伤膏组肉芽生长较快, 但欠牢固, 肉芽水肿发生率较高, 部分组织需多次予以修剪。

现代医学认为, 创面修复过程存在极其复杂的信号网络调控机制, 多种细胞因子和生长因子参与了伤口愈合的调控, 与创面愈合过程中肉芽组织形成, 新生血管形成和再上皮化有密切联系, 其中 TGF- $\beta_1$  属于 TGF- $\beta$  生长因子超家族, 是与创伤愈合关系密切的生长因子之一<sup>[13]</sup>, 其具有使成纤维细胞和炎症细胞向伤口聚集, 诱导肉芽组织生长和表皮形成作用, 是一类对创面修复有重要调控作用的多功能的生长因子, 其作用机制可能是通过调控 TGF- $\beta_1$ /Smad3 信号通路来实现的。实验研究显示, 冷沉淀局部应用治疗慢性感染性创面, 能上调 TGF- $\beta_1$  因子表达, 使用冷沉淀治疗后早期局部 TGF- $\beta_1$  表达增强, 高于康复新液组和凡士林组, 且呈持续高表达状态, 创面组织修复亦较其他 3 组快, 创面完全愈合时间较其他 3 组缩

短, 在一定程度上证实冷沉淀促进慢性感染性创面修复与上调 TGF- $\beta_1$  表达有关, 这也为临床推广应用冷沉淀提供了实验依据。

#### 参 考 文 献:

- [1] 胡捷, 刘庚勋, 江小工, 等. 血浆冷沉淀外用对肛肠术后创面修复的影响研究 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17(10): 1513-1515, 1519.
- [2] 中华人民共和国卫生部 / 中国国家标准化管理委员会. 全血及成分血质量要求 (GB18469-2012)[S]. 中国标准出版社, 2012: 3, 12.
- [3] 付小兵, 孙同柱, 盛志勇. 几种用于创伤修复研究的动物模型 [J]. 中华实验外科杂志, 1997, 16(5): 479-480.
- [4] 郑雪平, 许慧琴, 丁义江, 等. 复方珠黄霜对兔背部人粪污染创面愈合的实验研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2002, 8(5): 361-364.
- [5] 王志红, 黄汉, 张斌, 等. 骨髓间充质干细胞促进皮肤创口愈合及 Wnt 信号通路在愈合过程中的作用 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(15): 56-59.
- [6] 刘辉辉, 肖丹, 郑晓, 等. 龙血竭提取物促进创面愈合的实验研究 [J]. 组织工程与重建外科杂志, 2013, 9(4): 199-203.
- [7] 汪涛, 刘芳, 顾其胜, 等. 海藻酸钙敷料对大鼠创面愈合影响的组织学研究 [J]. 感染、炎症、修复, 2014, 15(3): 154-157.
- [8] VALENICK L V, HSIA H C, SCHWARZBAUER J E, et al. Fibronectin fragmentation promotes alpha4beta1 integrin-mediated contraction of a fibrin-fibronectin provisional matrix[J]. Experimental Cell Research, 2005, 309(1): 48-55.
- [9] 李君川. 冷沉淀应用于肛肠疾病外科术后创面愈合的观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(9): 2105-2106.
- [10] 冯秋斌, 赵苏丹, 王艳红, 等. 病毒灭活冷沉淀对加快痔瘘疾病术后创面愈合的疗效观察 [J]. 河北医药 2015, 37(21): 3279-3281.
- [11] 王登海, 陈忠萍, 赵宏祥, 等. 冷沉淀制剂在皮肤创面修复中的应用分析及临床意义 [J]. 中国现代医生, 2008, 46(24): 88.
- [12] 卢立春, 曲狄, 范微微. 冷沉淀制剂治疗深 II 度烧伤创面的临床疗效观察 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(16): 2616-2617.
- [13] RHETT J M, GHATNEKAR G S, PALATINUS J A, et al. Novel therapies for scar. reduction and regenerantive healing of skin wounds[J]. Trends Biotechnol, 2008, 4(26): 73-76.

(张蕾 编辑)