

Exendin-4 在糖尿病大鼠模型中對傷口癒合之影響

鄭涵妮^{1*}、阮俊能²、林真福³、郭攻君¹

¹ 嘉南藥理大學，生物技術系

² 國立成功大學附設醫院，心臟血管外科

³ 花蓮慈濟醫院，麻醉科

本論文目的為研究一種 Glp-1R 類似物-exendin-4，對於糖尿病模型大鼠切除性傷口之促進癒合潛力。傷口手術前 72 小時，以腹腔注射鏈脲佐菌素(streptozotocin, STZ)，誘導大鼠糖尿病模型，之後在其背部開創傷口，2×2 公分，隨機分組給予安慰劑或是 Glp-1R 類似物 (exendin-4，以腹腔注射低濃度劑量 0.5μg/公斤/天)連續治療兩週。術後癒合程度會與原始傷口面積以比例換算進行比較；測量術後第三天與第十四天傷口組織中的超氧陰離子(superoxide anions)與前發炎(pro-inflammatory)細胞激素，以了解不同傷口癒合進程的發炎狀況，並測定前血管新生因子與細胞外基質以評估血管新生(angiogenesis)表現。結果發現經低濃度劑量 Exendin-4 治療，可在不影響血糖下，顯著抑制糖尿病傷口組織發炎(超氧陰離子與介白素-6)；同時在術後第十一天以 18G 針頭將 Matrigel 植入大鼠腹部皮下，在術後第十四天犧牲分析，從定性外觀與 Matrigel 血紅素分析也證實 Exendin-4 能幫助微血管新生；exendin-4 連續治療 14 天後，能讓糖尿病鼠傷口組織中的促血管內皮生長因子受體-2(vascular endothelial growth factor-2, VEGFR2)、磷酸化內皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOs)、基質金屬蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMP2)與轉型生長因子(Transforming growth factor, TGF-β)蛋白質表現量上升；傷口組織切片結果也證明 exendin-4 促進血管形成，並能夠影響皮膚表皮層與真皮層細胞增殖。結論利用 Glp-1R 類似物- exendin-4 治療後，經由減緩早期發炎、促進增殖期血管新生並增強成熟期 TGF-β/MMP 路徑表現，最後改善糖尿病傷口癒合。