

돼지를 이용한 만성피부결손상처의 모델

손형빈¹ · 손대구¹ · 김준형¹ · 한기환¹ · 류남희² · 권선영³

계명대학교 의과대학 성형외과학교실¹, 진단검사의학교실², 병리학교실³

Development of a Chronic Skin Wound Defect: A Swine Model

Hyung Bin Sohn, M.D.¹, Dae Gu Son, M.D.¹,
Jun Hyung Kim, M.D.¹, Ki Hwan Han, M.D.¹,
Nam Hee Ryoo, M.D.², Sun Young Kwon, M.D.³

Departments of ¹Plastic and Reconstructive Surgery,
²Laboratory Medicine, and ³Pathology, Keimyung University,
Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Purpose: Animal models of a chronic wound are yet to be fully developed, and animal studies on this subject has yet to take place. The purpose of this study is to create the foundation for research on chronic wound healing based on a swine model, the most similar to that of a human.

Methods: Three female 2 - 3 month old 'yorkshires' were used. Total of eight full thickness skin defects, 6 × 3 cm sized, were created on the back of each pigs. Three groups were created for comparison; Group I (n=4) was left as they were after full skin thickness excision, while the excised tissues of Group II (n=3) were turned inside out and sutured so that the epidermis would come in contact with the fascia. Group III (n=3) were excised full skin thickness in depth and silicone blocks were implanted in them. Dressing was not practised so that the wounds would be vulnerable to infection.

Results: In Group III, the skin contraction rate was the least among the three groups for each three weeks of observation respectively. Also during the three weeks, bacterial colonization was at the highest among the comparison. On the third week, inflammatory cells were still active, but the generations of epidermis and collagen synthesis were detected minimally.

Conclusion: The Group III was relatively the most similar model of chronic wounds. and modification of the silicone blocks, could provide us with a very effective chronic skin wound model similar to human.

Received April 27, 2006

Revised June 7, 2006

Address Correspondence: Dae Gu Son, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Keimyung University, Dongsan Medical Center, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea. Tel: (053) 250-7636 / Fax: (053) 255-0632 / E-mail: handson@dsmc.or.kr

Key Words: Wound healing, Skin, Chronic wound

1. 서론

정상적인 상처치유는 혈액응고기, 염증기(inflammatory phase), 증식기(proliferation phase), 그리고 재형성(remodeling)의 단계를 거치면서 대략 3주 정도에 상피로 완전히 덮이게 된다. 그러나 어떠한 이유로든 정상적인 상처치유에 실패하여 상처가 4-8주가 되도록 치유되지 않고 있을 때 이를 만성상처로 부르고 있다.^{1,2} 그러나 만성상처에 대한 명확한 정의는 아직 없는 형편이다.

정상적인 상처치유를 방해하는 원인이 상처자체의 감염, 피사조직, 이물, 반복적인 외상 그리고 허혈 등과 같은 내적요인(intrinsic factor)에 의한 것과 전신적인 문제인 당뇨, 스테로이드 장기투여나 만성신장질환 등과 같은 외적요인(extrinsic factor)에 의한 것으로 구분할 수 있다.

당뇨족(diabetic foot), 울혈성 하지궤양(venous stasis ulcer), 욕창(pressure ulcer) 등이 이러한 만성상처의 대표적인 예로 전체 만성상처의 약 70%를 차지하고 있다.³ 특히 오늘날 고령사회로 접어들면서 중풍이나 당뇨와 같은 성인질환의 증가로 만성상처는 개인뿐만 아니라 사회, 경제적 문제로 심각하게 부각되고 있다. 이러한 만성상처를 치유시키기 위해서는 만성상처의 병태생리(pathophysiology)를 체계적으로 연구하기 위한 만성상처 동물모델이 반드시 필요하다. 정상 상처치유에 대한 많은 연구에 비하면 적지만 동물을 이용한 지연상처 모델(delayed wound model)이 연구되어 왔다. 그러나 기존의 만성상처 모델은 쥐나 토끼와 같은 소동물을 이용한 것으로, 이 경우 상처치유가 상피화보다는 수축에 의해 주로 일어나기 때문에 그 기전이 사람과는 다르고 피부조직 자체도 사람의 피부와는 차이가 많아 적합한 연구모델이 되지 못하였다.⁴ 이에 반해 돼지의 피부는 사람의 피부와 가장 유사하여 피부상처치유 연구에 가장 적합한 동물로 받아들여지고 있다.^{5,7} 돼지의 등에 방사선을 조사한 후 전층 피부결손을 만들어 방사선을 조사하지 않은 대조군의 상처와 비교하였을 때 치유 초반에 상처가 지연되는 것을 관찰한 연구도 있다.⁵

이 연구의 목적은 피부상처치유 연구에 가장 적합한 돼지의 등에 전층 피부결손 상처를 낸 후 만성염증을 유도함으로써 만성상처 모델을 만들고자 하는 것이다. 저자들은 만성염증을 유도하는 방법으로 감염, 괴사 조직 그리고 이물질과 같은 내적요인을 이용하였다. 임상적, 조직학적으로 분석하여 어떠한 모델이 만성상처에 가장 근접하는지 연구하였다.

II. 재료 및 방법

가. 실험 재료

1) 실험동물

2-3개월 수령에 20-30 kg의 체중으로 피부질환이 없는 3마리의 요크셔종 암돼지를 이용하였다. 실험 일주일 전에 사육장에서 실험실로 옮겨 이동에 따른 스트레스를 줄였고, 실험실로 옮긴 돼지는 하나의 분리 사육장을 사용하게 하여 서로 부딪혀 생길 수 있는 변수를 줄였으며, 표준화된 돼지사료(하이템포 1LP, 해표사료, 한국)를 먹였다. 사육 환경으로는 실내온도 24℃, 습도 65%를 유지하였다. 또한 12시간 동안은 불을 켜고, 나머지 12시간은 불을 꺼서 일내 변동(diurnal change)을 만들어 주었다.

2) 실리콘 블록 제작

만성염증을 유발시키는 이물질로는 인체 삽입용 실리콘 블록을 이용하였다. 실리콘 블록은 가로 60 mm, 세로 30 mm, 높이 5 mm, 무게가 20 mg, 분홍색인 직육면체 형태의 블록으로 순수 실리콘으로 가공하였다. 블록은 세척과 소독을 시행한 뒤 소독된 용기에 넣고 4℃ 온도에 보관하여 상태 변화를 최소화시켜 일정하게 유지하였다.

3) 상처의 면적 측정

전층 피부결손의 면적을 술후 1주, 2주, 3주에 Vistrack Digital[®](Smith & Nephew, Hull, UK)로 측정하였다. 측정은 제조사에서 제시한 방법으로 하였다. 간략히 설명하면, 2겹으로 된 상처 면적 측정용 투명 플라스틱 종이를 상처 위에 얹고, 유성펜으로 상처의 가장자리를 따라 정확하게 선을 그어 상처의 크기와 동일하게 표시한다. 이후 상처와 접하였던 소독된 접착부를 제거하고, 이 투명 종이를 Vistrack Digital[®] 면적 측정용 판위에 올려놓고 특수 펜(Stylus)으로 표시된 선을 따라 다시 그리면 자동적으로 상처의 면적이 측정된다.

나. 실험방법

1) 동물실험

돼지의 둔부에 azaperone(Stresnil[®]; Janssen, Belgium) 2.2 mg/kg을 근육주사하여 진정시킨 다음 Propofol (Popol[®]; Dongkook-Pharm, Korea) 3 mg/kg을 귀의 연변

정맥(auricularis externalis vein)을 통하여 주사하여 정맥 마취를 시행하였다.⁷ Glucuronic acid chlorhexidine (Microshield[®]; Johnson & Johnson, USA)액으로 등을 세척하고 면도기를 이용하여 털을 모두 깎은 다음 생리식염수로 세척하고 Betadine으로 소독하였다. 척추주위의 등에 60 × 30 mm 크기로 근막층 위의 조직을 모두 제거하여 전층 피부결손 상처를 만들었다. 상처와 상처 사이는 50 mm의 간격을 두었고, 한 마리의 돼지에 8개의 상처를 내었다. 1군(n=4)은 상처를 지혈시킨 후 그대로 개방해 둔 대조군으로 하였고, 2군(n=3)은 결손 상처에 이미 제거된 전층 피부조직들 중에 무작위로 선택한 조직을 뒤집어 표피가 상처의 근막과 접하도록 삽입하였다. 3군(n=3)은 결손 상처에 미리 제작한 실리콘 블록을 삽입하고 Nylon 3-0로 피부에 봉합하여 고정하였다. 모든 상처는 드레싱을 하지 않고 개방하였다(Fig. 1).

2) 육안적 관찰 및 상처 수축률 측정

술후 제 7, 14, 21일에 상처를 육안적으로 관찰하고, Vistrack Digital[®]을 사용하여 상처의 크기를 측정하였다. 상처의 수축률은 처음 상처의 크기에 대한 남아있는 상처의 면적을 구한 다음 전체에 100을 곱하여 백분율로 나타내었다.

$$\text{수축률} = \frac{\text{현재 상처의 면적}}{\text{처음 상처의 면적}} \times 100(\%)$$

오차를 최소화하기 위하여 동일인이 2회 측정하되 그 평균값을 구하였다. 수축률은 소수점 둘째 자리까지 반올림하여 나타내었다.

통계처리는 비모수검정법인 Wilcoxon signed ranks 검정법으로 분석하였으며, 자료의 처리는 통계 처리 전문 프로그램인 Window용 SPSS(statistical-package for the social science) version 11.0을 사용하였다.

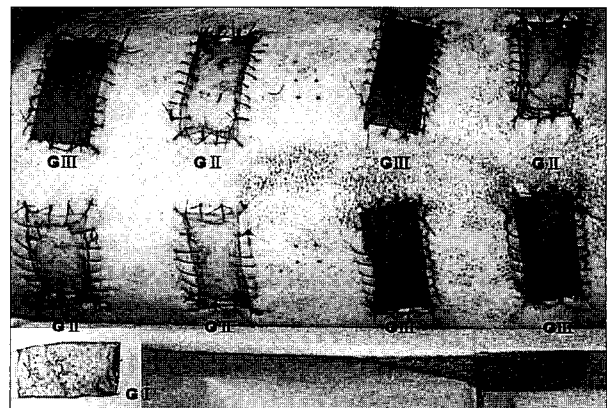


Fig. 1. Immediate post operative macroscopic findings.

3) 조직생검 및 조직학적 관찰

술후 제 7, 14, 21일에 각각 3마리의 돼지에서 조직을 생검하였다. 생검은 정상피부와 상처조직을 비교하기 위하여 상처의 가장자리에서 10 mm가량의 정상피부를 포함하여 근막 상층부로 생검하였다. 생검한 조직은 10% 중성 완충 포름알데하이드액(neutral buffered formaldehyde)으로 고정한 다음 헤마톡실린 에오신 염색(hematoxylin and eosin stain)을 한 뒤 광학현미경을 통하여 40, 100, 200배의 배율에서 상피화 정도, 염증세포의 침윤 정도, 섬유모세포의 증식 정도를 비교 관찰하였다.

4) 세균배양검사

술전 및 술후 제 7, 14, 21일에 검체의 오염 방지를 위하여 멸균 장갑을 끼고 시행하였다. 멸균 처리된 면봉을 생리식염수에 충분히 적신 다음 상처 위에서 상하좌우로 이동하면서 면봉을 5회씩 문질러 검체를 채취하였으며, 이를 4℃에서 냉장보관 하였다가 24시간 이내에 검사배지에서 배양하였다. 지름이 9 cm인 혈액평판배지를 임의로 4개의 구역으로 나눈 다음 얻어진 면봉 검체를 돌아가면서 문질러서 접종하였으며, 35 ± 1℃의 배양기에 넣어 배양하였다. 배양결과의 판독은 48시간 동안 배양하여 세균집락이 배양되지 않으면 'no growth', 배지의 1/4정도 배양되었을 때는 'rare', 배지의 1/2정도 배양되었을 때는 'occasional', 배지의 3/4정도 배양되었을 때는 'moderate', 평판배지의 전체를 덮을 정도로 배양되었을 때 'many'로 정의하였다. 판독한 세균은 그람염색 및 세균동정을 시행하였다.

III. 결 과

가. 육안적 관찰 소견

1군의 경우 술후 1주일째 상처의 수축이 관찰되었고, 상처의 가장자리에서부터 상피화가 일부 시작되고 있었으나, 전반적으로 상처의 대부분은 피딱지로 덮여 있었다. 술후 2주일째 상피화와 상처의 수축이 급속히 진행되었으며, 술후 3주일째 상처가 대부분 상피화가 되었다.

2군의 경우 술후 1주일째에 상처의 주변부가 붉고, 부분

적 열감이 있는 등 염증이 심하였고, 2주일째 활성화되었던 염증반응은 감소하는 경향을 보였으나, 상처의 가장자리에서부터 상피화가 관찰되었고 상처의 수축을 보였다. 술후 3주일째에 급격한 상처의 수축과 상피화로 거의 모든 상처가 상피로 덮였다.

3군의 경우 술후 2주일째까지는 2군과 같이 염증반응은 두드러졌으나, 술후 3주가 되어야 가장자리에서 상피화가 관찰되면서 상처의 수축이 진행되었고, 수축의 정도는 2군에 비하여 적었다.

나. 상처의 수축률

Vistrack Digital[®]에 의한 상처 수축 정도를 측정한 결과는 1군의 경우, 술후 1주, 2주 그리고 3주에 남아 있는 상처의 크기를 비율로 나타내면 97.08 ± 10.73%, 73.19 ± 11.85%, 7.25 ± 0.17%이었다. 2군의 경우, 주수에 따라 93.71 ± 3.05%, 92.74 ± 6.52%, 45 ± 3.89%이었다. 3군의 경우, 94.26 ± 4.47%, 91.16 ± 4.90%, 16.47 ± 10.98%이었다(Table II, Fig. 2).

다. 조직학적 관찰소견

1군의 경우, 술후 1주일째에 주위 조직 근처에 염증 세

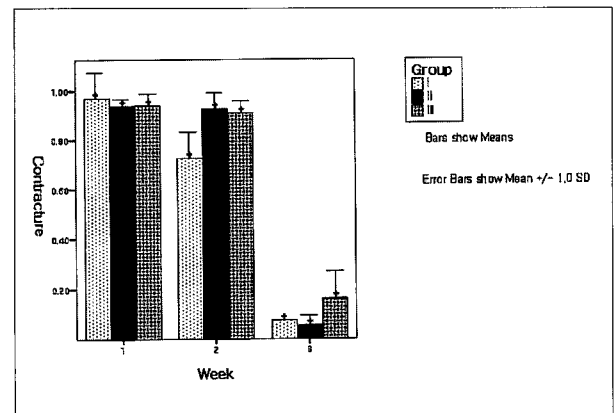


Fig. 2. Contracture measurement every 1, 2, 3 weeks by Vistrack Digital. Analysis by using SPSS(statistical package for the social science) version 11.0. *: Significant level set at p < 0.05

Table I. Comparisons of Wound Culture Among Three Groups Every Week

Infection	Group I			Group II			Group III		
	1 week	2 week	3 week	1 week	2 week	3 week	1 week	2 week	3 week
포도상구균	+++	++++	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
그람음성균	+++	++++	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

++++: many; +++: moderate; ++: occasional; +: rare

Table II. Comparisons of Wound Contracture Among Three Groups Every Week

	1 week	2 week	3 week
Group I	97.08 ± 10.73%	73.19 ± 11.85%	7.25 ± 0.17%
Group II	93.71 ± 3.05%	92.74 ± 6.52%	5.45 ± 3.89%
Group III	94.26 ± 4.47%	91.16 ± 4.90%	16.47 ± 10.98%

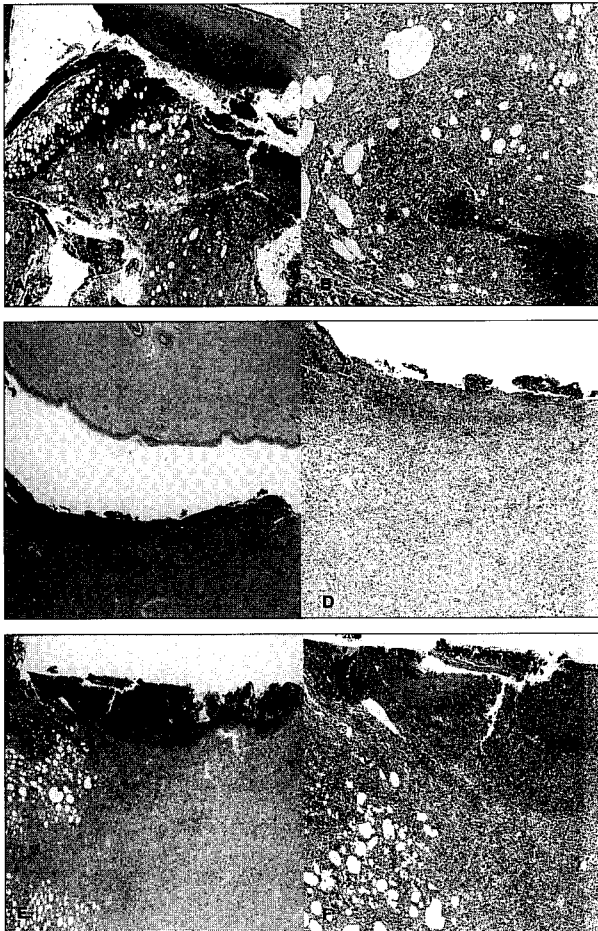


Fig. 3. Microscopic findings at 1st operative week(Hematoxylin and eosin stain, A, C, E × 40, B, D, F × 100). All wounds show heavy infiltration of inflammatory cells and are covered with fibrinous exudates and colonized bacilli. There is no evidence of re-epithelization at all groups (A, B Group I; C, D Group II; E, F Group III).

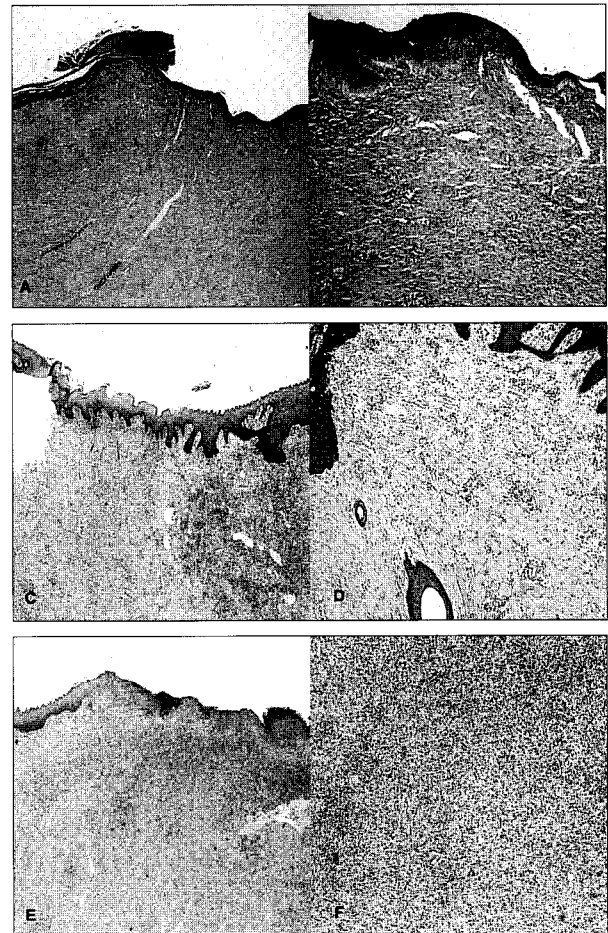


Fig. 4. Microscopic findings at 2nd operative week(Hematoxylin and eosin stain, A, C, E × 40, B, D, F × 100). Group I: Re-epithelization is seen at the edge of wound(A). The thin epithelium is covered with thin layer of fibrin and neutrophils(B). Group II: Re-epithelization is already completed(C). Also noted are the jagged reticular dermal collagen fibers(D). Group III: Re-epithelization is seen at the edge of wound(E). Granulation tissue formation and heavy infiltrate of inflammatory cells are prominent at dermal layer(F).

포의 침윤이 있었으나 콜라겐의 생성은 거의 없었고(Fig. 3), 술후 2주에 진피상층부 및 피부 부속기까지 염증세포의 증식을 볼 수 있었으며(Fig. 4), 술후 3주가 되어야 많은 양의 콜라겐이 이들 층 내로 유입되는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 5).

2군의 경우, 술후 1주일째에 뒤집어 넣은 죽은 조직 주위로 염증 세포가 전반적으로 왕성하게 분포하였으며, 상

처의 가장자리에서부터 상피화가 시작되었다(Fig. 3). 술후 2주에는 염증세포는 양적으로 감소되는 경향이었고, 콜라겐도 빠르게 증가하였다(Fig. 4). 술후 3주의 경우, 염증세포는 술후 2주 때와 비교할 때 별 차이가 없었으나, 상피화는 대부분 완료되었다(Fig. 5).

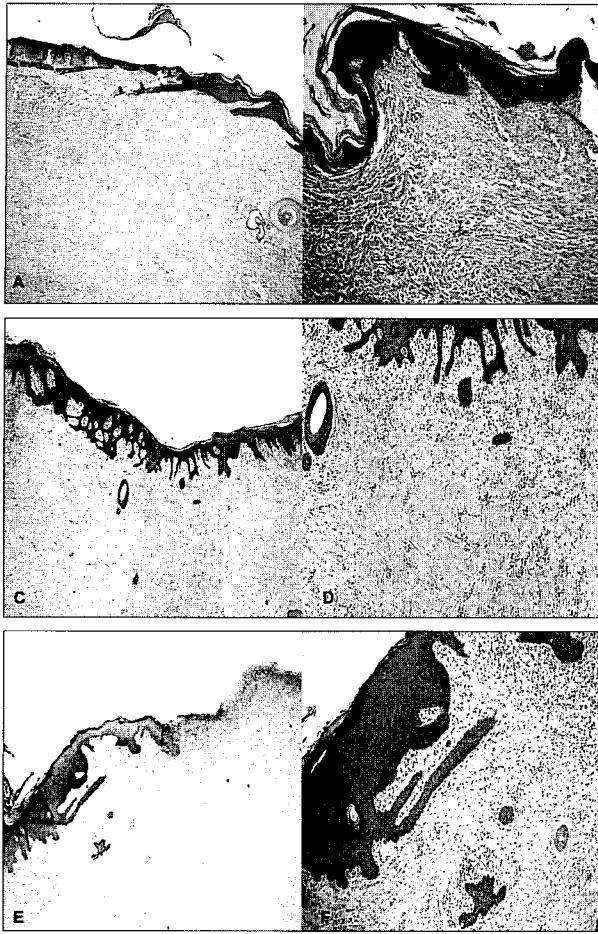


Fig. 5. Microscopic findings at 3rd operative week(Hematoxylin and eosin stain, A, C, E $\times 40$, B, D, F $\times 100$). Group I: Re-epithelization is finished(A). There is noted proliferation of dermal collagen fibers(B). Group II: Re-epithelization is full completed(C). Dermal collagen fibers are marked proliferation with spare inflammatory cells(D). Group III: Re-epithelization is not completed(E). Dermal fibrosis is increased but moderately infiltration of inflammatory cells are still present(F).

3군의 경우 수술 1주일째에 실리콘 주위 조직에 염증세포가 최고조로 활성화하였고(Fig. 3), 수술 2주에 염증의 정도는 약간 줄었으나 2군과는 달리 상피세포와 콜라겐은 보이지 않았으며(Fig. 4), 수술 3주가 되어서야 콜라겐의 생성을 발견할 수 있었다. 3군은 전반적으로 2군에 비해 염증반응이 1주일간 연장되었다(Fig. 5).

라. 세균배양검사 결과

세균배양검사는 혈액평판배지에 검체를 접종하고 48시간 후에 균주의 배양 여부를 검사한 다음 그람염색과 세균동정을 시행하였다. 1군은 포도상구균과 그람음성균들이 1주, 3주에서 'moderate'로, 2주에서 'many'로 배양되었으며, 2군은 포도상구균과 그람음성균들이 1주, 2주 그리고

3주 모두에서 'many'로 판독되었고, 3군은 포도상구균과 그람음성균들이 1주, 2주 그리고 3주 모두에서 'many'로 배양되었다(Table 1).

IV. 고찰

쥐나 토끼와 같은 소동물에서 피부결손상처를 만들어 만성상처의 모델을 제시하려 했지만, 표현하려는 피부결손 상처의 크기가 작고, 상처가 회복되는 시간이 짧아 만성상처의 적절한 모델이 되지는 못하였다.⁴ 또한 설치류(rodents)는 피부밑근육(panniculus carnosus)이 있어 피부결손상처의 치유가 주로 수축에 의해 일어나지만 이러한 근육이 흔적으로만 남아있는 사람은 수축보다는 주로 상피화에 의해서 상처가 치유되기 때문에 설치류는 피부 만성상처 모델로 적합하지 않다. 반면에 돼지는 사람과 마찬가지로 피부밑근육이 없고 털이 적으며, 조직학적으로 사람의 피부와 매우 유사하고, 상처를 낼 수 있는 면적이 넓고, 장기간 관찰할 수 있기 때문에 상처치유의 모델로서 소동물에 비해 아주 유리하다.⁷ 하지만 돼지의 조직항원에 대한 특이 항체가 아직 많이 개발되어 있지 않기 때문에 면역조직화학검사에 한계가 있는 단점도 있다.⁸

돼지의 피부에 방사선을 조사한 후 전층 피부결손을 만든 지연상처 모델은 육아조직 생성을 저하시키고, 해당 조직의 혈관내피를 섬유화시키는 등 방사선 조사 후 7일에서 15일 사이의 기간에서 대조군에 비하여 실험군의 상처 치유가 지연되는 결과를 얻었다.⁵ 그러나 그 이후에는 정상적인 치유과정으로 진행하여 3주에 치유되었기 때문에 만성상처를 만들지는 못하였다. 하지만 방사선조사는 지연상처를 유도하는 한 방법으로 의의가 있다고 하겠다.

저자들은 돼지를 이용하여 만성염증을 유도하는 방법으로 감염, 괴사조직 그리고 이물질과 같은 내적요인을 이용하였다. 만성염증은 대식세포(macrophage)를 활성화시켜 염증 시토카인(inflammatory cytokine)을 증가시키고, 호중구(neutrophil)의 침윤을 증가시켜 감염이 심해짐으로써 기질이 과도하게 분해되고, 성장요소(growth factors)들이 붕괴되며, 상피화가 지연되어 만성상처를 유발하게 된다. 세균의 생성물(bacterial product)이나 죽은 조직(dead tissue) 그리고 이물질에 의한 이물질반응(foreign body reaction)이 만성염증을 유도하는 주요 요인이다.³

2군에서 결손 상처에 이미 제거된 전층 피부조직들 중에 무작위로 선택한 조직을 뒤집어 표피가 상처의 근막과 접하도록 삽입한 것은 괴사조직을 이용하여 만성염증을 유도함과 동시에 상처의 수축을 지연시키고자 한 것이었다. 그러나 대조군에 비하여 1주에 염증이 더 심하고, 2주에 수축이 다소 지연되었지만 3주에는 별 차이가 없었고

상피화도 거의 이루어졌다. 그러므로 피사조직은 초기에 과염증을 유도하지만 곧 정상화되며, 수축을 효과적으로 방지하지도 못하여 만성염증을 만들지는 못하였다.

결손 상처에 이물질인 실리콘 블록을 삽입하여 완전한 이물반응을 유도한 3군은 1군 및 2군에 비하여 좀 더 강력하고 지속적인 염증반응을 일으켰고 수축도 2군에 비하여 적었다. 이런 측면에서 다른 군에 비해 실리콘 블록을 사용하여 이물반응을 유도한 3군이 가장 상처를 지연시켰고 만성상처 모델에 근접하였다. 그러나 술후 2주를 넘기면서 상피화가 실리콘 블록의 옆면을 타고 아래로 진행되었고, 술후 3주에는 결국 실리콘 블록을 위로 밀어 올려 제거할 수밖에 없는 현상이 일어났다. 이로 인해 블록을 원하는 시간만큼 지속적으로 상처에 두어 이물반응을 일으키고 수축을 방지하도록 하기가 어려웠다.

정상적인 상처치유 과정은 대략 3주에 완성된다. 만성이라는 용어 자체가 시간적인 개념에서 상처를 정의하고 있는 것이기 때문에 저자들에 따라 차이가 있지만 최소 4주 이상은 지속되어야 한다.⁹ 저자들의 연구에서 3군의 경우 3주에 16.47%가 상피화가 이루어지지 않아 만성상처에 가장 근접하다고 판단하였지만 실리콘 블록이 위에서 설명한 것과 같은 이유로 효과적으로 원하는 시간만큼 상처의 수축을 방해하지는 못하였다. 실리콘의 형태를 직육면체의 블록이 아닌, 'U'자의 요철 형태로 제작할 경우, 실리콘 내부로 피부층을 고정시킬 수 있어서 상피가 실리콘을 밀어내고 수축하는 것을 물리적으로 막아 줄 수가 있으며, 실리콘 블록이 지속적으로 근막층의 상처 부위에 접하도록 하여 이물질에 의한 염증반응을 지속시키며 동시에 조직허혈(tissue ischemia)을 유도할 수도 있을 것으로 생각한다.

균검사의 경우 대부분의 군에서 moderate에서 many로 균이 검출되어 별 차이가 없었다. 실험실에서 개방성 상처를 육안으로 관찰하더라도 모두가 더러워져 혼탁한 삼출물이 나오는 등 감염은 되어 있었지만 만성상처를 유도하는 결정적인 역할을 하기에는 미흡하였던 것으로 판단하였다.

돼지의 특이 항체에 반응하는 항원이 많이 개발되어 면역조직화학검사를 통하여 좀 더 정확하고 객관적인 검사가 이루어지고, 상처치유의 조절인자인 성장인자(growth substance)중 만성상처와 연관이 있는 TNF- α , IL-1, 6, PDGF 등을 분석하면 만성상처를 더 구체적으로 연구할 수 있을 것으로 기대한다.^{4,10}

V. 결 론

저자들은 돼지를 이용한 동물실험을 통하여 만성상처 모델을 구현하고자 하였다. 1군은 대조군으로 피부 전층 결손상처를 만들고 그대로 개방하였고, 2군은 결손상처에 절제한 조직을 뒤집어 넣음으로써 피사 조직에 의해 수축이 지연되고 염증반응이 유도되도록 하였으며, 3군은 결손상처에 같은 크기의 실리콘 블록을 삽입하여 물리적으로 수축을 막고 이물로 인해 과염증을 유발하도록 하였다. 균 검사, 조직검사, 그리고 상처 수축 측정을 통하여 상처를 분석하였다. 3군이 조직검사에서 다른 군에 비하여 염증이 심하고 상처 수축 정도도 상대적으로 적어 가장 만성상처 모델에 근접하였다.

REFERENCES

- Izadi K, Ganchi P: Chronic wounds. *Clin Plast Surg* 32: 209, 2005
- Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W: Wound bed preparation: a systemic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 11: S1, 2003
- Nwomeh BC, Yager DR, Cohen IK: Physiology of the chronic wound. *Clin Plast Surg* 25: 341, 1998
- Zhou LJ, Matsui R, Ono I: Development of a chronic type skin defect model and a study of cytokine secretion using the model. *Wound Repair Regen* 8: 304, 2000
- Bernatchez SF, Parks PJ, Grussing DM, Matalas SL, Nelson GS: Histological characterization of a delayed wound healing model in pig. *Wound Repair Regen* 6: 223, 1998
- Lavker RM, Dong G, Zheng PS, Murphy GF: Hairless micropig skin. *Am J Pathol* 138: 687, 1991
- Park SC, Son DG, Park KG, Han KH: A standardized model of partial thickness burn in domestic pig. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 31: 707, 2004
- Middelkoop E, van den Bogaardt AJ, Lamme EN, Hoekstra MJ, Brandsma K, Ulrich MM: Porcine wound models for skin substitution and burn treatment. *Biomaterials* 25: 1559, 2004
- Lorenz HP, Longaker MT: Wound healing: repair biology and wound and scar treatment. In Mathes SJ(ed): *Plastic Surgery*. 2nd ed, Philadelphia, Saunders, 2006, p 219
- Goldman R: Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 17: 24, 2004