

参考文献

1 谢 幸,苟文丽,主编. 妇产科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013:157,119-120.

2 尹长久,陈 丽,张 志,等. 无痛分娩中发生仰卧位低血压综合征的临床观察[J]. 中国实验诊断学,2012,16(12):2314-2316.

3 廖东林,廖 玲. 孕妇体位管理在产科中的应用研究现状[J]. 中国临床新医学,2012,5(7):679-683.

4 杨 峰,李云霞. 改变体位预防剖宫术中仰卧位低血压综合征[J]. 云南医药,2012,33(2):217-218.

5 于 水. 妊娠足月仰卧位低血压综合征30例分析[J]. 中外妇儿健康(学术版),2011,19(1):52.

6 史寒飒,王 瑾. 仰卧位低血压综合征与胎儿窘迫的发生[J]. 中国社区医师(医学专业),2012,14(25):165.

7 刘文丽,刘欣燕,王 强. 剖宫产术中仰卧位低血压综合征的预防及护理[J]. 内蒙古中医药,2016,35(4):149-150.

8 张玉萍. 综合护理干预对剖宫产术中仰卧位低血压综合征的影响[J]. 河北北方学院学报(自然科学版),2015,31(4):84-85.

9 夏兰珠. 4例剖宫产术发生仰卧位低血压综合征的急救护理[J]. 大家健康(中旬版),2013,7(10):167.

10 廖 煜,付逢萍. 妊娠期妇女晕厥原因探讨[J]. 中国妇幼健康研究,2012,23(5):671-672.

11 付 梅,李 静. 胎心监护与孕妇体位的关系[J]. 长江大学学报(自然科学版),2012,9(8):16-17.

12 李维莉,王 蕾,厉建萍. 舒适护理在手术体位护理中的应用[J]. 中国卫生产业,2012,9(20):46.

13 宋喜林,盛忠贤,朱俊峰. 体位对择期剖宫产产妇循环和新生儿的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2010,26(1):33-35.

14 彭 燕. 体位干预对妊娠晚期孕妇舒适性的影响[J]. 齐鲁护理杂志,2013,19(24):23-24.

15 马兰兰. 胎心监护发生仰卧位低血压对孕妇心理影响[J]. 中国妇幼保健,2010,25(16):2210-2211.

16 曾晓娟,周琳琳,曾丽吟,等. 孕妇两种不同体位与胎心监护效果的观察比较[J]. 中国实用医药,2014,9(14):31-32.

17 唐芳华,黎 艳. 体位护理对减少呼吸机相关性肺炎发生的效果观察[J]. 中国临床新医学,2015,8(12):1193-1195.

18 尹 丹. 胎心监护与孕妇体位的关系[J]. 苏州医学院学报,1999,19(6):733-735.

[收稿日期 2017-01-18][本文编辑 蓝斯琪]

新进展综述

基质金属蛋白酶及其组织抑制物在糖尿病足创面愈合中作用的研究概况

常学洪, 常方媛, 董建凤(综述), 赵久飞(审校)

作者单位: 266400 山东,青岛市黄岛区疾病预防控制中心(常学洪,常方媛); 266400 山东,青岛市黄岛区人民医院内分泌科(董建凤,赵久飞)

作者简介: 常学洪(1962-),男,医学硕士,副主任医师,研究方向:糖尿病防治。E-mail:greenemail@163.com

通讯作者: 赵久飞(1986-),男,在读博士,主治医师,研究方向:内分泌疾病的诊治。E-mail:toushiba@126.com

[摘要] 糖尿病足(diabetic foot,DF)是糖尿病最严重的并发症之一,属难治性创面。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)具有促进细胞迁移、降解细胞外基质(extracellular matrix,ECM)等作用,参与创面愈合的每个过程。基质金属蛋白酶组织抑制剂(the tissue inhibitors of MMPs,TIMPs)是MMPs的特异性抑制剂,抑制MMPs过度表达。二者协同,在创面愈合中发挥重要作用。该文就MMPs和TIMPs在DF溃疡创面愈合中作用的研究概况进行综述。

[关键词] 糖尿病足; 创面愈合; 基质金属蛋白酶; 基质金属蛋白酶组织抑制剂

[中图分类号] R 587.2 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2017)09-0916-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.09.29

Research progress of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of MMPs in diabetic foot ulcer CHANG Xue-hong, CHANG Fang-yuan, DONG Jian-feng, et al. Huangdao district of Qingdao Center for Disease Control and Prevention, Shandong 266400, China

[Abstract] Diabetic foot(DF) ulcer is one of the most severe complications, belonging to refractory wound. Matrix metalloproteinases(MMPs) have the effect of degrading extracellular matrix(ECM) and promoting cell migra-

tion and involve in all the process of wound healing. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) which inhibit MMPs overexpression is a specific inhibitor of MMPs. They play an important role in wound healing together. In this paper, the role of MMPs and TIMPs in diabetic foot ulcer wound healing is reviewed.

[Key words] Diabetic foot (DF); Wound healing; Matrix metalloproteinases (MMPs); Tissue inhibitors of MMPs (TIMPs)

糖尿病足 (diabetic foot, DF) 是糖尿病患者的严重并发症之一, 是发达国家非创伤性截肢的主要原因。虽然糖尿病患者早期发现足感觉迟钝、血管功能不全、畸形有助于减少足并发症的发生, 但 DF 溃疡仍然是糖尿病患者最严重和最常见的并发症之一^[1]。DF 溃疡难治愈且发生机制目前尚不完全清楚^[2]。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是一组含锌内肽酶, 具有降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)、促进细胞迁移、血管形成等作用, 参与创面愈合的每个阶段。基质金属蛋白酶组织抑制剂 (the tissue inhibitors of MMPs, TIMPs) 是 MMPs 特异性抑制剂, 与 MMPs 结合后抑制其过度表达。二者的动态平衡在创面愈合中起至关重要的作用。关于 DF、MMPs 和 TIMPs 的研究是近年来研究焦点^[3]。本文就 MMPs 和 TIMPs 在 DF 创面愈合中作用的研究概况作一综述。

1 DF 创面治疗的现状

DF 以血管病变为主, 可伴有下肢神经病变的以足部创面为特征的综合征, 是糖尿病患者常见的并发症。许多研究表明, DF 治疗的关键在于解决下肢组织的血液供应。对 DF 溃疡的创面, 目前无特效的治疗方法^[4]。一般是严格控制血糖的同时以基础治疗、对症支持治疗为主, 包括局部清创、使用敷料、抗感染、限制活动、高压氧、紫外线照射、减轻体重、抬高患肢、干细胞移植术等治疗。对于缺血性足溃疡创面的治疗以内科保守治疗 (使用扩血管和改善血液循环的药物) 和血管重建术为主。神经性足溃疡大多可通过改变足部异常应力结合改善神经功能的药物保守治疗而愈合。保守治疗无效的可手术截肢。局部清创包括清除坏死组织、放置引流、消毒换药等。清创是治疗 DF 的关键, 及时清除感染及坏死组织, 有利于控制溃疡面的感染, 加速肉芽组织生长与创面的愈合。常用的清创方法有手工机械清创、化学清创 (清创胶等)、生物清创 (无菌蛆虫清创) 等。敷料可防止伤口进一步受损, 降低感染的危险, 促进伤口愈合, 创建理想的愈合环境。常用的敷料有抗菌型、碱性成纤维细胞生长因子型、水凝胶型、藻酸盐型等。使用恰当的敷料, 掌握好剂量及敷用时机对 DF 溃疡创面的愈合至关重要^[5], 所以研究

新的敷料对 DF 溃疡创面的治疗有非常重要的意义。

2 MMPs 在创面愈合中的作用机制

MMPs 是一组 Zn^{+} 依赖的内肽酶, 通过促进细胞增殖、细胞迁移、ECM 降解来促进组织重塑^[6]。MMPs 可由多种类型的细胞分泌并在细胞膜上聚集。通常, 在静止期几乎检测不到 MMPs, 当患病或受伤时 MMPs 被激活。虽然已知的一些 MMPs 具有降解 ECM 的功能, 但并不仅限于此。当细胞受到刺激时, MMPs 与各种细胞因子、趋化因子相互作用起不同作用, 比如细胞增殖、迁移、分化、凋亡及血管重塑, 这在组织受损时对促进组织再生具有重要作用。MMPs 在健康皮肤表达很低, 但是皮肤损伤以后, 许多 MMPs 直接或间接地参与创面愈合^[7]。例如, MMP-1 影响创面边缘角化细胞的迁移。 $\alpha_2\beta_1$ 整联蛋白与真皮层 1 型胶原结合后会诱导创面边缘角化细胞分泌 MMP-1。 $\alpha_2\beta_1$ 整联蛋白与真皮层 1 型胶原间的高亲和力使边缘角化细胞和真皮层紧密结合, 使它们不能迁移。活性 MMP-1 增加导致真皮层 1 型胶原降解, 1 型胶原降解降低整联蛋白-胶原蛋白结合亲和性, 因此角化细胞迁移, MMP-1 表达减少^[8]。体内外实验数据已经证实多种 MMPs 直接或间接参与新生血管形成^[9]。明胶酶类 MMP-2, MMP-9 释放的血管内皮生长因子 (VEGF)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 可诱导 ECM 及血管生成因子的释放, 促进创面肉芽组织的纤维蛋白形成^[10]。

3 TIMPs 在创面愈合中的作用机制

TIMPs 为线性分子, 包含 N 末端和 C 末端, 但是只有 N 末端保守的半胱氨酸残基形成的二硫键与 MMPs 活化中心以 1:1 结合抑制 MMPs 活性^[11]。MMPs 和 TIMPs 之间的平衡对于 ECM 更新、细胞生长及迁移、炎症等致病过程是至关重要的。TIMPs 也是分泌性蛋白, 抑制 MMPs 过度表达, 调节许多过程, 包括 ECM 重塑、生长因子及受体的激活等, 它们也可调节其他重要程序, 如增殖和凋亡, 此作用不是通过 MMPs 抑制剂的机制产生^[12]。虽然 MMPs 在创面修复中发挥重要作用, 但 MMPs 过度表达会使创面形成一个过度的蛋白水解环境, 造成基质大量水解, 导致创面长期不能愈合, TIMPs 是 MMPs 特异性抑制剂, 与 MMPs 结合抑制其过度表达。MMPs

与 TIMPs 的动态平衡在创面愈合中至关重要。除了抑制 MMPs 的功能, TIMPs 还具有不依赖 MMPs 的功能, 如 TIMP3 抑制血管再生。Yan 等^[13] 已经证实 TIMP3 直接结合 VEGFR-2 限制 VEGF 与 VEGFR-2 之间相互作用, 抑制内皮细胞增殖和凋亡所需要的下游信号。MMPs 及 TIMPs 通过对许多信号分子、ECM 蛋白、黏附分子起作用参与 ECM 降解及重塑^[14]。然而, 不同的 ECM 成分对不同 MMPs 敏感性不同, 不是所有的 ECM 被每一个 MMPs 裂解^[15]。像 I、II、III 型纤维胶原主要被胶原酶类降解。基底膜成分 IV 型胶原容易被基质溶素、明胶酶类、溶基质素水解, 而半粒桥 X VII 型胶原被明胶酶类降解^[16]。已证实 MMP-9 可降解多种弹力蛋白、胶原蛋白等皮肤基质成分, 是参与 ECM 降解的主要蛋白酶之一, 在创面愈合过程中发挥重要作用^[17]。成纤维细胞是创面修复重要的效应细胞, 薛声能等^[18] 体外实验已证实 MMP-9、TIMP-1 影响成纤维细胞生物学行为而影响创面愈合。

4 DF 与 MMPs 及 TIMPs 的关系

创面愈合是细胞及组织修复的过程, 包括炎症期、增殖期、重构期 3 个阶段, 其中三期是一个广泛而复杂的以协调趋化、吞噬作用、胶原形成、胶原降解和胶原重塑、血管形成等为主的动态过程。MMPs 在免疫反应、ECM 降解及重塑、血管生成、创面愈合等病理、生理反应中发挥重要作用, 但是在 DF 溃疡愈合中具体作用和作用机制仍不清楚, 但是国内外研究均有实验证实 DF 患者 MMPs 及 TIMPs 水平不同于非 DF 患者^[19]。近些年 DF 患者体内 MMPs 及 TIMPs 的表达成为研究焦点之一。Sheets 等^[20] 使用 ELISA 技术测量 DF 患者 MMPs (MMP-1、MMP-2、MMP-9) 及 MMP-2 组织抑制剂 (TIMP2) 水平, 使用 RT-PCR 技术测量 MMPs-mRNA 水平, 发现 MMP-9/TIMP-1 降低, 认为 MMPs 及其组织抑制剂之间的平衡对调控组织修复过程是必须的, 得出 MMPs 与 TIMPs 之间的平衡调节对慢性创面治疗具有益处的结论。Liu 等^[21] 也测量了 DF 溃疡创面分泌 MMP-2、TIMP-1、MMP-9 的水平, 观察到 MMP-9/TIMP-1 与创面愈合率有关, 得出高水平的 MMP-9 环境预示炎症存在、创面愈合差, 检测创面分泌物中的 TIMP-1、MMP-9 有助于鉴别溃疡不愈合的风险。薛声能等^[18] 体外研究实验也证实 MMP-9、TIMP-1 不仅影响 ECM 降解与合成, 同时影响成纤维细胞生物学行为而影响创面愈合。大鼠在 TIMP-1 干预后, 成纤维细胞增殖指数、S 期比率、细胞活性、胶原分泌量与 MMP-9 高

表达组比较得到明显改善, 提示使用外源性 TIMP-1 能够缓解高 MMP-9 对成纤维细胞生物活性的抑制作用, 为 DF 治疗提供新的方向^[22]。Chang 等^[23] 对 DF 溃疡的发生、炎症反应及相关血管功能进行研究, 提出 MMP-9、炎症反应、血清生长因子增加是 DF 慢性溃疡不愈合的主要因素, 并且在 DF 溃疡发生之前很早就出现, 针对这些因素的措施可能有助于 DF 的治疗。Uccioli 等^[24] 报道了糖尿病组和非糖尿病组 MMP-1、MMP-2、MMP-9 的水平, 糖尿病组 MMP-1、MMP-2、MMP-9 活性百分比更高, 尤其糖尿病足组 MMP1 活性水平明显高于非糖尿病组 ($P < 0.05$), 糖尿病组 TIMP-1 水平降低, 这与 Chang 等^[23] 的金属基质蛋白酶水平增加、其抑制剂水平降低的结果一致。但 Izzo 等^[25] 检测了糖尿病患者神经性溃疡创面分泌物 MMP-1、MMP-2、MMP-8、MMP-9 及 TIMP-1 的水平, 得出 MMP-1/TIMP-1 比率增加和创面愈合之间有明显相关性, 高水平的 MMP-1 对创面愈合是至关重要的, 而 MMP-8、MMP-9 过量是有害的, 这为新的治疗方案提供了方向, MMP-1/TIMP-1 可作为 DF 溃疡创面愈合的预报器。在 DF 患者血清中似乎也有相似的结果。国内在这方面研究较少, Ambrosch 等^[26] 报道了 DF 患者血清中 MMP-2、MMP-9 的水平高于单纯 2 型糖尿病患者, 而 TIMP-1 水平未发生改变。同样, 李志红等^[27] 研究显示 DF 组血清 MMP-9 高于非 DF 组, 缺血因素和感染对 DF 患者的 MMP-9 mRNA 表达有影响, 认为血清 MMP-9 升高预测 DF 的发生及足溃疡的预后较差。同时得出糖尿病患者未发生足部溃疡前, 血清 MMP-2 即开始升高的结论, MMP-2 升高是 DF 的独立危险因素。目前在 DF 缺血性创面中 MMPs、TIMPs 的研究较少, 未见报道。

5 展望

创面愈合是动态复杂的过程, 正常创面愈合中 MMPs 及 TIMPs 与失活组织清除、细胞因子调节、角化细胞迁移、血管形成有关, 但在 DF 溃疡愈合中具体作用和作用机制尚不完全清楚, 深入研究慢性创面愈合过程中 MMPs 及 TIMPs 作用及与创面愈合修复之间的关系, 为 DF 创面愈合提供方向, 但目前对缺血性创面研究较少, 临床数据不充分。外源性 TIMP-1 能够缓解高 MMP-9 对成纤维细胞生物活性的抑制作用, 为 DF 治疗提供新的方向, 但这仅是体外研究, 大量研究工作仍需继续。

参考文献

- bacteriology of diabetic foot ulcers in limb loss [J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(5): 923 - 927.
- 2 Wieczór R, Gadomska G, Ruzkowska-Ciastek B, et al. Impact of type 2 diabetes on the plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptors type 1 and type 2 in patients with peripheral arterial disease [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(11): 948 - 956.
- 3 Li DM, Zhang Y, Li Q, et al. Low 25-Hydroxyvitamin D Level Is Associated with Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes Patients [J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(1): 49 - 54.
- 4 Zhao W, Zeng H, Zhang X, et al. A high thyroid stimulating hormone level is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 115: 122 - 129.
- 5 李 经. 糖尿病足的研究和治疗进展 [J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(9): 1948 - 1951.
- 6 Bellayr I, Holden K, Mu X, et al. Matrix metalloproteinase inhibition negatively affects muscle stem cell behavior [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(2): 124 - 141.
- 7 Chen X, Li Y. Role of matrix metalloproteinases in skeletal muscle: migration, differentiation, regeneration and fibrosis [J]. *Cell Adh Migr*, 2009, 3(4): 337 - 341.
- 8 Solanki JD, Makwana AH, Mehta HB, et al. Is the peripheral arterial disease in low risk type 2 diabetic patients influenced by body mass index, lipidemic control, and statins? [J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2016, 7(2): 87 - 92.
- 9 S S, C R, Rampure D, et al. Prevalence of asymptomatic peripheral vascular disease in patients with type-2 diabetes mellitus by colour doppler study [J]. *J Assoc Physicians India*, 2016, 64(1): 81.
- 10 Kumar MS, Lohiya A, Ramesh V, et al. Sensitivity and Specificity of Pulse Oximetry and Ankle-Brachial Index for Screening Asymptomatic Peripheral Vascular Diseases in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *J Assoc Physicians India*, 2016, 64(8): 38 - 43.
- 11 Vincenti MP, Brinckerhoff CE. Signal transduction and cell-type specific regulation of matrix metalloproteinase gene expression: can MMPs be good for you? [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 213(2): 355 - 364.
- 12 Löffek S, Schilling O, Franzke CW. Series "matrix metalloproteinases in lung health and disease": Biological role of matrix metalloproteinases; a critical balance [J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(1): 191 - 208.
- 13 Yan C, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 211(1): 19 - 26.
- 14 Li L, Chen D, Wang C, et al. The Effect of Autologous Platelet-Rich Gel on the Dynamic Changes of the Matrix Metalloproteinase-2 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 Expression in the Diabetic Chronic Refractory Cutaneous Ulcers [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 954701.
- 15 López-López N, González-Curiel I, Treviño-Santa Cruz MB, et al. Expression and vitamin D-mediated regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy skin and in diabetic foot ulcers [J]. *Arch Dermatol Res*, 2014, 306(9): 809 - 821.
- 16 He LP, Wang C, Chen DW, et al. Dynamic changes of MMP-1, MMP-9 and TIMP-1 in the refractory diabetic dermal ulcers treated by autologous Platelet-rich gel [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2012, 43(5): 757 - 761.
- 17 Wu Z, Zheng X, Gong M, et al. Myricetin, a potent natural agent for treatment of diabetic skin damage by modulating TIMP/MMPs balance and oxidative stress [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(44): 71754 - 71760.
- 18 薛声能, 雷 娟, 杨 川, 等. 基质金属蛋白酶 9 高表达对大鼠皮肤成纤维细胞生物学行为的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(10): 1106 - 1110.
- 19 Guillemain Y, Le Broc D, Ségalen C, et al. Efficacy of a collagen-based dressing in an animal model of delayed wound healing [J]. *J Wound Care*, 2016, 25(7): 406 - 413.
- 20 Sheets AR, Massey CJ, Cronk SM, et al. Matrix- and plasma-derived peptides promote tissue-specific injury responses and wound healing in diabetic swine [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 197.
- 21 Liu Y, Min D, Bolton T, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers: Response to Muller et al [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(11): e137.
- 22 Ayuk SM, Abrahamse H, Houreld NN. The Role of Matrix Metalloproteinases in Diabetic Wound Healing in relation to Photobiomodulation [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2897656.
- 23 Chang M. Restructuring of the extracellular matrix in diabetic wounds and healing: A perspective [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 243 - 248.
- 24 Uccioli L, Izzo V, Meloni M, et al. Non-healing foot ulcers in diabetic patients: general and local interfering conditions and management options with advanced wound dressings [J]. *J Wound Care*, 2015, 24(4 Suppl): 35 - 42.
- 25 Izzo V, Meloni M, Vainieri E, et al. High matrix metalloproteinase levels are associated with dermal graft failure in diabetic foot ulcers [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(3): 191 - 196.
- 26 Ambrosch A, Halevy D, Fwity B, et al. Effect of daptomycin on local interleukin-6, matrix metalloproteinase-9, and metalloproteinase inhibitor 1 in patients with MRSA-infected diabetic foot [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(1): 12 - 16.
- 27 李志红, 房 辉, 张云良, 等. 血清基质金属蛋白酶 9、糖基化终产物与糖尿病足的相关研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(12): 1061 - 1062.

[收稿日期 2016 - 12 - 31] [本文编辑 谭 毅 黄晓红]