

MMP-2、TIMP-2 及 TGF- β 1 在糖尿病足溃疡愈合中的研究进展^①

甘美舍, 黄艳

(广西百色市人民医院, 右江民族医学院附属西南医院内分泌科, 广西 百色 533000)

E-mail: ganmeishe832@163.com)

摘要: 糖尿病足溃疡创面上的炎性因子含量明显增加, 诱导炎性细胞产生基质金属蛋白酶类(MMPs)及基质金属蛋白酶类组织抑制因子(TIMPs)。MMPs 是一族锌离子依赖性内源性蛋白水解酶, 以水解细胞外基质(ECM)和基底膜为主要功能, 其中 MMP-2 参与了细胞外基质动态平衡的调控, 在水解细胞外基质的作用中最为突出。TIMP-2 作为 MMP-2 的一种特异性抑制剂, 在组织中它可以随着 MMP-2 的表达而表达, 很少受细胞因子的诱导和影响。转化生长因子 β 1(TGF- β 1)是一种多功能的蛋白多肽, 增加基质合成, 阻止已合成的 ECM 降解, 亦可以对 MMPs 和 TIMPs 进行调控。三者细胞外基质的水解和重塑过程中起非常重要作用, 它们的表达控制和定时释放与糖尿病足溃疡愈合直接相关。

关键词: 基质金属蛋白酶 2; 金属蛋白酶组织抑制剂 2; 转化生长因子 β 1; 糖尿病足溃疡

中图分类号: R587.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)03-0274-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.03.018

糖尿病足是糖尿病患者最严重及最常见的并发症之一, 有 50% 糖尿病患者病程中都会发生糖尿病足感染, 严重影响患者生活质量及最终寿命^[1-2], 也给糖尿病患者家庭及社会带来昂贵的医疗负担^[3], 本文通过对基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、金属蛋白酶组织抑制因子 2(TIMP-2)和转化生长因子 β 1(TGF- β 1)在糖尿病足溃疡创面愈合过程中的动态变化及其内在机制等进行综述, 为糖尿病足溃疡基因的治疗提供基础研究思路与帮助, 以降低糖尿病足发病率及致残率。

1 溃疡创面愈合的病理生理过程

创面愈合包括三个阶段: 炎症期、增生期和重塑期, 并且按照此顺序有序进行, 其中细胞外基质(ECM)、表皮细胞和局部蛋白水解酶及其抑制剂等局部环境的内因子相互作用的结果决定正常创面愈合^[4]。而急性创面的愈合阶段, 需要完成基质重塑过程、伤口恢复等, 在此过程中, 要求多种 ECM 成分参与其中, 产生新鲜组织, 形成新生血管, 创面的角质细胞移行等, 基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases, MMPs)通过调控细胞外基质的正常可控性代谢来调控此复杂有序的生理修复, 在创面愈合修得中起着重要作用。创伤早期阶段为炎性浸润时期, 创面位置会汇集多种炎性细胞分泌 MMPs, 实现细胞的修复; 增生期, 创伤部位的多种修复细胞, 分泌出 MMPs 促进了上皮细胞的产生, 进而形成新生组织; 重塑 MMPs 主要参与调控胶原的合成与分解的动态平衡, 收缩伤口面积促进瘢痕重塑。当出现急性损伤, 组织会即刻

启动凝血作用, 由血小板发挥诱导作用启动炎症反应, 逐步完成创面愈合过程。由于慢性伤口中持续存在组织损伤, 伤口在长时间内存在细菌污染, 遭受外来物质的刺激以及局部缺血等因素下, 引发感染、缺氧和(或)营养不良, 最终延长创面愈合时间。慢性伤口中最常见的例子就是糖尿病足溃疡, 糖尿病足的病理生理是复杂的, 其中由糖尿病引发的周围神经病变和血管病变是最基础的病变。在溃疡形成后, 伤口内存在大面积细菌繁殖, 创面小动脉周围的炎症反应及炎性细胞聚集, 炎性细胞发生浸润, 创面中出现 MMPs 表达超标, 分泌出大量的 MMPs, 而其抑制因子 TIMPs 及转化生长因子 TGF- β 表达降低^[5]。生长因子与基质遭到 MMPs 的作用出现降解, MMPs 水解基底膜中纤维蛋白、肌腱、软骨等诸多底物, 从而促进细胞的迁移和组织更新。

2 MMP-2 结构及功能

MMP 家族是一种活性依赖于锌离子内切蛋白水解酶家族, 于 20 世纪 70 年代被 Gross 和 Lapiere 在研究蝌蚪尾巴异变的过程中发现的, 可以从大量植物细胞中发现 MMPs 的身影, 同时广泛分布于脊椎与无脊椎动物细胞体内, 来源广泛, 既可来自基质细胞, 也可来自炎症细胞等, 目前已分离鉴别出 26 个成员。按作用底物的不同 MMP 可分为 6 大类: ①胶原酶: 包括 MMP-1、MMP-8、MMP-13, 其主要水解底物主要是 I、II、III 型胶原的纤维类胶原; ②明胶酶: 包括明胶酶 A(MMP-2)、明胶酶 B(MMP-9), 主要作用于胶原及基

① 基金项目: 广西百色市科学研究与技术开发项目(百科 20160609)

底膜的主要成分IV型胶原和明胶,最近还发现能降解蛋白聚糖、弹性蛋白;③间充质溶解素,包括MMP-3、MMP-10、MMP-11,可作用于蛋白聚糖、层黏连蛋白、纤维黏连蛋白、Ⅲ型和IV型胶原及明胶;④膜型MMP:包括MMP-14、MMP-15、MMP-16、MMP-17、MMP-24、MMP-25可降解I、II、Ⅲ型胶原和纤维黏连蛋白;⑤基质溶解素:MMP-7、MMP-26;⑥其它类型MMP-12、MMP-19、MMP23等。MMPs成员在发挥各自功效的时期内受到大量因素的作用。各个成员大小不同,且底物不同,但它们都能用于降解细胞外基质,均可破坏基底膜。MMPs在许多生理及病理过程中发挥其重要作用,如缺血缺氧损伤、炎症反应、新血管形成、组织纤维化和肿瘤的侵袭及转移等都与其表达、活化密不可分。它们作用在降解重塑ECM的整个阶段,其表达控制和定时释放直接影响伤口最后的愈合效果^[6]。而其成员之一的MMP-2在降解ECM的作用中最为突出,直接参与了ECM动态平衡的调控,所以MMP-2的活性程度及表达水平直接影响伤口愈合结果。

MMP-2由Liotta等^[7]于1977年在研究高度转移的鼠肿瘤移植培养液中首次发现。对人类染色体进行研究,发现该基因存在于16q21,它的组成中包括内含子与外显子数量分别是12和13,总长度与分子量分别是27kb、72KD。MMP-2属于明胶酶类的IV型胶原,能够降解动脉壁基底膜的主要成分,故又称其为IV型胶原酶的基质金属蛋白酶。MMP-2可以由多种细胞分析得到,例如内皮细胞、成纤维细胞等,分泌过程中该物质仍属于前酶原的形式,当MMP-2被顺利激活之后,就能被用于细胞外基质的降解中,该物质可以稳定表达在伤口的愈合阶段。对于慢性溃疡而言,由于长时间存在机体炎性,所以炎性因子数量大大增加,导致了一系列炎症细胞对该物质的分泌作用。

3 TIMP-2 结构及功能

基质金属蛋白酶抑制因子(Tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)是一种具有多种生物活性的因子家族,更是MMPs的特异性抑制因子,组成结构中含有1个或1个以上金属离子性。已知的TIMPs有4种^[8],分别是TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, 和TIMP-4。其中TIMP-1、TIMP-2、TIMP-4是水溶性的,而TIMP-3是非水溶性的。可依靠成纤维、上皮、内皮等多种细胞制取TIMPs,该物质为分泌型糖蛋白,保持较低分子量,可以在各大组织细胞与体液内发现该物质的存在。

从结构上看,TIMPs含有12个半胱氨酸残基,各个基因借助于二硫键进行重组,得到三级结构。在深入研究的基础上,我们发现无论是哪种TIMP,其N端

及C端序列都可参与MMP的抑制或非抑制作用,发挥各种独特的功能。目前研究发现TIMPs主要通过以下途径抑制MMPs:①TIMPs通过阻止酶原的活化而抑制MMPs活性;②直接抑制组织中已经活化的MMPs。并且多种物质的生物学活性都受到TIMPs的影响,例如前文阐述的抑制MMPs之外,TIMPs还与MMPs的活性有关,可用于调节细胞增生及活性,参与诱导血管生成与凋亡等^[9]。亦有研究发现TIMPs表达增多则导致会导致ECM的过度积累最终导致纤维化结局,提示TIMPs在ECM转换中具有双重的作用^[10]。

多项研究证明TIMP-2在组织中有抑制ECM蛋白分解的作用,相关数据支持TIMP-2在骨折愈合、瘢痕疙瘩、肝脏、肾脏、Dupuytren's挛缩和心脏组织中保护ECM免受蛋白质分解的作用。例如,在Dupuytren挛缩患者的手部关节内,TIMP-2和MMP-2之间的平衡受到破坏,TIMP-2表达过度,提示过度表达的TIMP-2引起ECM过度沉积导致关节固定屈曲挛缩畸形^[11]。TIMP-2具有多种生物活性的因子,能通过多种途径特异性抑制MMP-2,并直接参与调节细胞增生及新生血管形成等,然而,TIMP-2表达结果直接影响ECM的降解及积累,TIMP-2平衡表达在伤口愈合过程中亦起到举足轻重的作用。

4 MMP-2、TIMP-2与细胞外基质

研究证实蛋白酶水解在创伤愈合的过程中起重要的作用,其中MMPs在愈合伤口过程中起核心调节作用。MMPs/TIMPs系统和ECM的重塑有着不可分割的联系。MMP-2被认为在降解ECM中起重要作用,TIMP-2具有抑制组织中ECM蛋白水解作用^[10],然而TIMP-2过度表达,打破了TIMP-2和MMP-2之间的平衡则会增加ECM病理积聚,导致伤口挛缩(Dupuytren挛缩症)^[11],在缺乏TIMP-2的小鼠(Timp-2小鼠)诱发心肌梗死后,发现心肌组织胶原密度低,结构紊乱,这种心肌重塑是由于MMP-14活性增加,由此推断TIMP-2通过抑制MMP-14^[12]调节ECM蛋白水解,既可以认为TIMP-2除了能直接抑制MMP-2活性外,在某些情况下也可以通过与MMP-14结合激活MMP-2^[13]。Takawale A等^[14]通过研究发现,TIMP-4可用于细胞外基质凝集的调节作用,该作用是借助于MMP-14活性的抑制与调控炎症反应实现的。在伤口愈合的整个过程中,MMP-2性征表达最为平稳,而出现创伤后的2~4d才是MMP-9表达的突出阶段。即便伤口已经完全闭合,也不影响MMP-2和MMP-9在表达,纵观伤口愈合的整个时期,深入研究愈合关键过程中两个物质的表达,研究发现,MMP-9对于伤口愈合并不是必须的,即便该物质出现在基

质重塑等多个阶段。而 MMP-2 发挥了分离角质细胞的作用,提高角质细胞迁移方面起关键作用,是伤口愈合过程中所必需的 MMPs。

5 MMP-2、TIMP-2 与糖尿病足溃疡愈合

对于慢性溃疡而言,组织损伤持续存在,所以创面部位炎性因子数量较多,由此诱发“中性粒细胞、成纤维细胞”等多种细胞发生 MMPs 与 TIMPs 的分泌作用^[15]。MMPs 属于内源性蛋白水解酶的范畴,该酶物质存在较强锌离子依赖性,主要参与 ECM 和基底膜的降解反应,对于 ECM 而言,无论是其降解还是重塑,MMPs 都发挥了重要作用,伤口能够取得怎样的愈合效果,就取决于该物质的表达。然而,由于生物体内含有 MMPs 的影响因子,所以 ECM 降解效果与 MMPs 并不存在必然关系,由此可见 TIMPs 是 MMPs 的内源性特异性抑制因子,其主要功能是通过抑制对 MMPs 的抑制调节,主要表现在调节正常 ECM 代谢合成及其各种病理过程中发挥重要作用。

在慢性静脉溃疡,渗出液中检测出较高浓度的明胶酶(MMP-2 和 MMP-9)及低水平的 TIMPs^[16],在糖尿病溃疡,因为长时间的创面炎症伴随蛋白水解,导致了慢性迁延状态的产生继而导致糖尿病溃疡创面不能很好的恢复,与正常创伤的恢复相比较,压力性溃疡表现出以下特点:高表达 MMP-2,低表达 TIMP-2,提示糖尿病足溃疡伴感染患者 MMP-2、TIMP-2 水平均发生了变化,随着感染细菌种的增加、溃疡级别的升高,MMP-2 水平升高,而且 MMP-2 /TIMP-2 的比例显著升高^[17]。

对于 ECM 的降解来说,MMP-2 发挥了最关键的作用,该物质能够调节 ECM 达到动态平衡状态,影响着细胞的各个阶段。TIMP-2 属于 MMP-2 特异性抑制剂因子,当组织中 MMP-2 发生表达改变时,该物质也随之被表达出来,其他细胞因子很难影响该物质的诱导作用。叶林^[18]等采用 ELISA 法测定 20 例糖尿病溃疡并感染患者,10 例糖尿病非感染手术患者及 10 例非糖尿病非感染手术患者创面渗液样本中 MMP-2 和 TIMP-2 的浓度,结果表明糖尿病足溃疡并感染患者的 MMP-2 浓度、MMP-2/TIMP-2 比值均高于糖尿病非感染手术患者及非糖尿病非感染手术患者;TIMP-2 组间比较结果则相反。提示长时间存在炎症反应会导致炎症因子的加剧,然后推动各类细胞对 MMPs 物质的分泌作用,这些细胞包括成纤维细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等。过度表达的 MMPs 可以降解多种对创伤修复必不可少的生长因子、受体和基质蛋白等,从而使创面愈合受阻。Lobmann R^[19]等通过对基质金属蛋白酶及其抑制剂在糖尿病和非糖尿病患者创面中的表达研究中显示,MMPs 及 TIMPs

在糖尿病足溃疡创面及非糖尿病足溃疡创面中存在显著区别,与非糖尿病足溃疡创面比较,创面物质浓度数据表明,MMP-1、MMP-2、MMP-8、MMP-9 浓度增加倍数分别是 65 倍、3 倍、2 倍、14 倍,其中 MMP-1 及 MMP-2 活性增加 6 倍,而 TIMP-2 的表达比非糖尿病患者减少了 2 倍。由此推测 MMPs 与 TIMPs 在慢性创面中表达的失衡是导致创面愈合障碍的原因,MMPs 与 TIMPs 物质浓度的变化,会给创面造成影响,进而形成蛋白水解的加剧,这一环境下大量创面出现基质水解作用,进而导致患者的伤口愈合失败。正常组织内这两种物质相互协调,呈现平衡状态,而出现症状时,即便两者的表达都有所增加,但 TIMP-2 表达的程度不足以抑制 MMP-2 活性时,即打破两者之间的平衡状态,使得 MMP-2 的活性进一步扩大增强,使其对细胞基质及基底膜的水解破坏作用进一步增强,大量炎症细胞侵袭基底膜,促使创面炎症形成,亦使慢性溃疡经久不愈。

6 糖尿病足溃疡创面恢复过程中,TGF-β1 对 MMPs、TIMPs 调控发挥的影响

研究发现哺乳动物的 TGF-β 主要来自于免疫细胞,例如血小板、巨噬细胞等,该物质属于细胞因子范畴,内部含有三种异构体,分别是 TGF-β1、TGF-β2 和 TGF-β3,在同源性生物学活性上来说,此三者保持较大相似性。细胞的多个阶段都有此三者的参与,可用于辅助合场细胞外基质,也参与基质的降解反应,推动组织纤维化进程。Weber CE 等^[20]研究显示正常皮肤的成纤维细胞仅表达极少量的 TGF-β1 受体,而在热力烧伤创面属于慢性溃疡愈合过程,其肉芽组织中检测出较高表达 TGFβR-II 和 TGFβR-I。TGF-β 具有强烈的创面趋化作用^[21],组织创伤后,内因子迅速激活 TGF-β,被激活后的 TGF-β 可吸引大量的中性粒细胞、单核细胞、成纤维细胞、T 细胞及间质干细胞,慢性溃疡创面愈合结局与 TGF-β 的活性表达有密切关系。而且对于 TGF-β1 这一异构体而言,还能作用于 TIMPs 物质,进而抑制 MMPs 的表达,造成胶原代谢紊乱,促使胶原纤维大量增加,由此出现纤维化。

目前的研究认为 TGF-β 调节 ECM 成分的合成和降解的生物学效应部分通过调节 MMPs/TIMPs 的表达而实现。其中的 TGF-β1 是一种多功能的蛋白多肽,其在合成初期是一个分子量较大的无活性的前体分子,在受到各种刺激后转化为有活性的 TGF-β1。主要表现在 ECM 上的作用是推动基质合成,阻止已经完成合成作用的 ECM 降解,通过阻止纤溶酶原激活酶和胶原蛋白酶的作用,抑制了 MMPs 的同时,促成了 TIMPs。

糖尿病创面难以愈合的主要原因为修复不足,既

往研究证实伤口愈合过程中随着 TGF- β 1 合成及释放数量的增加,新生血管及肉芽进一步生成增多从而达到创面最终愈合。李福伦等^[22]以大鼠为实验样本,开展正常创面与糖尿病模型创面肉芽组织的差异性研究,实验发现,TGF- β 1 与 TGF- β 3 的表达随着时间的推移发生变化,受伤之后的 3~11 d 内,对于生理盐水组而言,糖尿病创面组的 TGF- β 1、TGF- β 3 表达量保持在较低水平,而在正常创面组,TGF- β 1 的表达则较为显著,TGF- β 3 的表达随着时间的推移呈现下降趋势,在 TGF- β 的表达上,正常组略高。通过以上实验发现,TGF- β 的表达水平过低可能是糖尿病性创面难以愈合的原因。张学全等^[23]通过复方落地生根膏在伤口愈合效果上的研究,发现相比于对照组,实验组愈合所需时间明显减少,而且发现 TGF- β 1 表达水平随着伤口愈合呈抛物线样变化,治疗早期由于炎症反应存在而持续增高,在治疗中期 TGF- β 1 表达达到峰值水平,之后随着溃疡创面炎症消退、瘢痕组织形成而逐渐下降,而 MMP 表达水平也呈动态变化。在形成肉芽组织,恢复创面的过程中,TGF- β 起到重要作用,可以有效地促进创面愈合及新血管再生^[24],创面组织的抗张强度在 TGF- β 的作用下进一步增强,但是过度表达必然引起创口过度机化而表现出瘢痕增生^[25],为此需要一系列调节因子对冲 TGF- β 过度机化功能,而 MMPs 在基质愈合重塑中便担负这样作用,其在伤口愈合过程中是重要的调节蛋白之一,主要通过影响肉芽组织形成强度及促进伤口收缩等影响愈合的效果。

TGF- β 1 在组织创伤后被迅速激活,被激活后的 TGF- β 1,通过阻止纤溶酶原激活酶和胶原蛋白酶的作用,抑制 MMPs 同时促成 TIMPs。最后通过调节 MMPs/TIMPs 的表达而实现调节 ECM 的合成和降解。TGF- β 可以有效地促进创面愈合及新血管再生,但是过度表达亦可引起创口过度纤维化而表现瘢痕增生结局,此时 MMPs 可作为调节因子对冲 TGF- β 1 过度纤维化的功能,由此可见慢性溃疡创面愈合结局与 TGF- β 、MMPs 及 TIMPs 的活性表达有密切关系。

综上所述,MMP-2、TIMP-2 和 TGF- β 1 是具有多种生物学活性的因子,其表达的活性直接影响伤口愈合的效果,研究其在糖尿病足溃疡中的表达变化及作用可为临床治疗糖尿病足溃疡提供基础研究,未来有望通过调节 MMP-2、TIMP-2 和 TGF- β 1 的水平为糖尿病足溃疡的防治开辟一条新途径。

参考文献:

[1] Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, et al. Importance of factors determining the low health-related quality of life in people presenting with a diabetic foot ulcer: The Eurodiale

study[J]. *Diabetic Medicine*, 2013, 30(11):1382-1387.

- [2] 余文林,张斌,李勤. 糖尿病足的创面修复 156 例[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(3):399-401.
- [3] Naves CC. The Diabetic Foot: A Historical Overview and Gaps in Current Treatment[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2016, 5(5):191-197.
- [4] 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.
- [5] Raffetto D. Pathophysiology of wound healing and alterations in venous leg ulcers-review[J]. *Phlebology*, 2016, 31(1S):56-62.
- [6] Kono S. Clinical epidemiology of diabetic foot[J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(Suppl 2):352-356.
- [7] Liotta LA, Kleinerman J, Catanzaro P, et al. Degradation of basement membrane by murine tumor cells[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1977, 58(5):1427-1431.
- [8] Maharaj N, Khandheria BK, Libhaber E, et al. Relationship between left ventricular twist and circulating biomarkers of collagen turnover in hypertensive patients with heart failure[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(10):1064-1071.
- [9] Rojiani MV, Ghoshal-Gupta S, Kutiyawalla A, et al. TIMP-1 overexpression in lung carcinoma enhances tumor kinetics and angiogenesis in brain metastasis[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2015, 74(4):293-304.
- [10] Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis[J]. *Matrix Biol*, 2015, 44(46):247-254.
- [11] Ratajczak-Wielgomas K, Gosk J, Rabczyński J, et al. Expression of MMP-2, TIMP-2, TGF- β 1, and decorin in Dupuytren's contracture[J]. *Connect Tissue Res*, 2012, 53(6):469-477.
- [12] Kandalam V, Basu R, Abraham T, et al. TIMP2 deficiency accelerates adverse post-myocardial infarction remodeling because of enhanced MT1-MMP activity despite lack of MMP2 activation [J]. *Circ Res*, 2010, 106(4):796-808.
- [13] Jezierska A, Motyl T. Matrix metalloproteinase-2 involvement in breast cancer progression: a mini-review [J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(2):RA32-40.
- [14] Takawale A, Fan D, Basu R, et al. Myocardial recovery from ischemia-reperfusion is compromised in the absence of tissue inhibitor of metalloproteinase 4[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(4):652-662.
- [15] Uzun G, Onem Y, Hatipoglu M, et al. Piperacillin/tazobactam-induced neutropenia, thrombocytopenia, and fever during treatment of a diabetic foot infection[J]. *Scand J Infect Dis*, 2013, 45(1):73-76.

- minocycline in inflammatory dermatoses: a case of prurigo pigmentosa of prepubescent onset in Western world [J]. *Dermatologic Therapy*, 2015, 28(4): 239-242.
- [17] 曹燕, 王林, 贾虹, 等. 米诺环素在皮肤科临床中的应用 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2016, 9(2): 120-123.
- [18] 姜彬, 陈办成, 于波, 等. 色素性痒疹 1 例 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2017, 24(2): 124-126.
- [19] 周晖, 唐旭华, 陈小红, 等. 色素性痒疹 15 例临床分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(5): 452-454.
- [20] An I, Ucmak D, Ibiloglu I, et al. Colchicine may be of therapeutic benefit in prurigo pigmentosa [J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(3): e202-e203.
- [21] 郭萍, 李春鲜, 谭福跃. 色素性痒疹 1 例 [J]. *皮肤病与性病*, 2014, 36(5): 303-304.
- [22] 张秋鹏, 常建民. 色素性痒疹 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2013, 42(10): 577-578.
- [23] 刘佳玮, 马东来. 色素性痒疹临床表现及组织病理学分析 [J]. *中国美容医学*, 2015, 24(18): 41-43.
- [24] 王宇, 裴小平, 薛汝增, 等. 色素性痒疹的临床及组织病理特点 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2017, 24(3): 177-180.
- [25] Kavak A, Göksu F, Aktaş AG, et al. Prurigo pigmentosa and topical tetracycline treatment [J]. *Medical Journal of Bakirköy*, 2016, 12(2): 103-104.
- [26] Jang MS, Baek JW, Kang DY, et al. Successful treatment with narrowband UVB phototherapy in prurigo pigmentosa associated with pregnancy [J]. *European Journal of Dermatology*, 2011, 21(4): 634-635.
- [27] Choi JR, Kim JK, Won CH, et al. Prurigo pigmentosa treated with Jessner's peel and irradiation with an 830-nm light-emitting diode [J]. *The Journal of Dermatology*, 2012, 39(5): 493-496.

收稿日期: 2018-02-28; 修回日期: 2018-06-14

(上接第 277 页)

- [16] Raffetto JD. Pathophysiology of wound healing and alterations in venous leg ulcers-review [J]. *Phlebology*, 2016, 31(Suppl 1): 56-62.
- [17] 孙梦菊, 赵鹏飞, 李黎. 糖尿病足溃疡伴感染患者创面渗液中 MMP-2 及其抑制因子的水平变化 [J]. *山东医药*, 2016, 56(21): 77-78.
- [18] 叶林, 肖正华, 陈定宇. 糖尿病足感染伤口渗液中基质金属蛋白酶 2 和金属蛋白酶 2 组织抑制因子的定量研究 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2013, 9(1): 48-50.
- [19] Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, et al. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 2002, 45(7): 1011-1016.
- [20] Weber CE, Li NY, Wai PY, et al. Epithelial-mesenchymal transition, TGF- β , and osteopontin in wound healing and tissue remodeling after injury [J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(3): 311-318.
- [21] 刘谿, 赵琴平, 董惠芬, 等. TGF- β 信号传导通路及其生物学功能 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2014, 9(1): 77-83.
- [22] 李福伦, 李斌, 王振宜, 等. SD 大鼠糖尿病创面与正常创面中 TGF- β 1、TGF- β 3 的表达差异 [J]. *中国美容医学*, 2007, 16(1): 35-37.
- [23] 张学全, 黎惠金, 谢延华. 复方落地生根膏对溃疡愈合过程中 TGF- β 1 /TIMP-1 表达的影响 [J]. *光明医学*, 2014, 29(5): 947-950.
- [24] Sumiyoshi K, Nakao A, Setoguchi Y, et al. Smads regulate collagen gel contraction by human dermal fibroblasts [J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(3): 464-470.
- [25] Tarantino G, Coppola A, Conca P, et al. Can serum TGF-beta 1 be used to evaluate the response to antiviral therapy of haemophilic patients with HCV-related chronic hepatitis? [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2008, 21(4): 1007-1012.

收稿日期: 2018-05-08