

## · 综述 ·

## 糖尿病足溃疡中趋化因子的作用及机制

陈金安 柳岚 蒋克春 王爱萍

【摘要】 糖尿病足溃疡(DFUs)是糖尿病患者常见的慢性并发症之一,有感染、神经和(或)血管病变、愈合障碍等病理生理学特点。趋化因子具有免疫调节、趋化等作用,与 DFUs 的关系仍不清楚。它可能通过介导炎性细胞、血管平滑肌细胞、内皮祖细胞、上皮细胞,参与 DFUs 的炎性反应、动脉粥样斑块形成、新生血管生成和组织修复等过程。探讨趋化因子在 DFUs 中的作用,可为 DFUs 的治疗提供可能的新方法。

【关键词】 趋化因子;糖尿病;足溃疡

**Roles of chemokines in diabetic foot ulcer and the mechanisms** Chen Jinan, Liu Lan, Jiang Kechun, Wang Aiping. Department of Endocrinology, The 454th Hospital of PLA, The Central of Diabetic Foot in Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Wang Aiping, Email: wap454hospital@163.com

【Abstract】 Diabetic foot ulcer is one of the most common chronic complications of diabetes. Infection, nerve and/or vascular lesions, and healing impairment are common pathophysiologic characteristics of diabetic foot ulcer. Chemokines play roles in immune regulation, chemotaxis and catalytic, but their roles in diabetic foot ulcer are still unclear. They may play roles in inflammatory response, atherosclerosis, angiogenesis as well as wound healing by acting on inflammatory cells, vascular smooth muscle cells, endothelial progenitor cells and epithelial cells. Further researches on the role of chemokines in diabetic foot ulcer may provide new direction for the treatment of diabetic foot ulcers.

【Key words】 Chemokines; Diabetes mellitus; Foot ulcers

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35:357-359)

国际糖尿病足工作组研究显示,糖尿病患者由于神经病变和(或)缺血、感染、组织反复损伤等因素存在,15%会发生糖尿病足溃疡(DFUs)并迁延不愈。创面炎性反应迁延、外周动脉粥样硬化、局部新生血管生成减少等是 DFUs 创面愈合延迟的关键因素<sup>[1]</sup>。趋化因子是一系列具有趋化作用的细胞因子,参与伤口免疫和炎性反应、血管形成等病理生理过程<sup>[2]</sup>。本文就趋化因子在 DFUs 中的作用及其机制综述如下。

## 1 正常伤口和 DFUs 伤口愈合的病理生理过程

1.1 正常伤口的愈合过程 该过程包括出血和凝固,急性炎性反应,细胞迁移、增殖和分化,血管生成,细胞外基质及上皮形成。研究显示,伤口愈合需要多个细胞因子和趋化因子信号的引导、维护和相互协调,如缺氧时巨噬细胞、纤维母细胞释放的血管

内皮生长因子(VEGF),可诱导骨髓内皮型一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化和激活,使一氧化氮水平增加,触发并动员骨髓内皮祖细胞进入血液循环;而基质细胞衍生因子可促进血循环中内皮祖细胞迁移到损伤部位,参与血管新生等<sup>[3]</sup>。

1.2 DFUs 伤口的愈合过程 与正常伤口不同,DFUs 存在愈合过程缺陷和延迟<sup>[4]</sup>。研究认为,多种因素参与了这个过程,糖尿病伤口 VEGF 水平下降,骨髓 eNOS 磷酸化受损,eNOS 水平和活性降低,直接限制内皮祖细胞从骨髓进入血液循环,与此同时创面上皮细胞和肌成纤维细胞表达的趋化因子(基质细胞衍生因子)减少,最终内皮祖细胞向伤口的聚集减少,限制了伤口的愈合。近期有研究还显示,存在于骨髓的内皮祖细胞受到组织缺血等强烈刺激时,可聚集入血、促进新生血管生成;但发生 DFUs 时,这种内皮祖细胞的功能受损、新生血管形成障碍<sup>[1]</sup>。

## 2 趋化因子概述

趋化因子是相对分子质量 6 000 ~ 14 000 的一

系列蛋白,通过与含 7 个跨膜疏水区的 G 蛋白耦联受体相结合发挥作用,是重要的白细胞化学引诱物,在组织损伤后诱导白细胞聚集至伤口部位<sup>[2]</sup>。目前发现人类有近 50 个趋化因子,依据半胱氨酸残基的位置,分为 4 个亚族:(1)CXC 亚族,含 16 个成员,用 CXCL1 ~ CXCL16 表示,作用于中性粒细胞,参与急性炎症过程。(2)CC 亚族,含 28 个成员,用 CCL1 ~ CCL28 表示,作用于单核细胞、T 细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞,参与慢性炎症反应和过敏调节。(3)C 亚族,含 2 个成员,用淋巴细胞趋化因子(XCL1)、单-C 模体-1 $\beta$ (XCL2)表示,作用于 B 细胞、T 细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞,参与炎症反应。(4)CX3C 亚族,只有 1 个成员,用 CX3CL1 表示,也称之为 fractalkine,主要作用于单核细胞、自然杀伤细胞和 T 细胞,参与炎症反应和血管生成<sup>[5]</sup>。

### 3 趋化因子在 DFUs 中的作用及机制

3.1 趋化因子调节炎症细胞,参与 DFUs 炎症反应过程 DFUs 炎症过程中,以 CXC 亚族和 CC 亚族调节炎症细胞为主:CXC 亚族、白细胞介素(IL)-8/中性粒细胞激活蛋白-1 和中性粒细胞激活蛋白-4 等表达减少,中性粒细胞和巨噬细胞等炎症反应细胞聚集受限,参与糖尿病伤口初期的急性炎症反应过程;同时 IL-8 和生长相关癌基因水平及其受体 CXCR2 表达均比非糖尿病伤口低,抑制白细胞聚集、角质形成细胞增殖和迁移、血管生成,导致伤口变成慢性伤口、不易愈合<sup>[6-7]</sup>。研究显示,巨噬细胞炎症蛋白-2 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等长期持续表达,促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$  增加,导致糖尿病大鼠伤口炎症反应持续存在。近期研究也证实趋化因子(含 CC 亚族)参与了肥胖和胰岛素抵抗的相互作用:CCR5 通过调节巨噬细胞招募及其亚型 M1/M2 的转换,在肥胖诱导的脂肪组织炎症反应和胰岛素抵抗中发挥作用;给予 CCR5 基因敲除小鼠高脂饮食后,胰岛素抵抗、糖尿病和肝脂肪变性都得到改善<sup>[8]</sup>。至于 C 亚族和 CX3CL 亚族直接参与糖尿病伤口炎症反应过程的研究不多。

3.2 趋化因子调节血管平滑肌细胞,参与 DFUs 动脉粥样斑块形成 DFUs 动脉粥样斑块形成过程中,以 CX3CL 亚族和 CC 亚族调节血管平滑肌细胞为主。研究显示,当载脂蛋白 E 转基因鼠(动脉粥样硬化的动物模型)与 CX3CR12/2 小鼠杂交,巨噬细胞浸润减少,动脉粥样硬化病变严重程度下降;糖尿病患者胰岛素受体底物-2 介导的信号缺陷导致胰岛素抵抗,血管平滑肌细胞存活和迁移减少、凋亡增

加,血管平滑肌细胞中胰岛素受体底物-2 静默或丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Akt)-细胞外信号调节激酶依赖途径被抑制,炎症反应趋化因子 fractalkine(CX3CL1)及其受体 CX3CR1 表达增强,动脉粥样硬化斑块脆弱;在其他刺激存在或 Akt 途径被阻滞时,CX3CL1 能促进血管平滑肌细胞凋亡<sup>[9]</sup>。CCL2 及其受体 CCR2 轴是一个重要信号,可趋化单核细胞进入病变部位,促进血管平滑肌细胞增殖和迁移;CCR2 拮抗剂 TLK-19705 对糖尿病肾病和动脉粥样硬化均有潜在的治疗作用,可用于炎症反应性疾病机制的研究<sup>[10-11]</sup>。

3.3 趋化因子调节血管内皮祖细胞,影响 DFUs 新生血管形成 DFUs 新生血管形成过程中,以酶耦联受体(ELR)配体 + CXC 亚族和 CC 亚族介导血管内皮祖细胞为主:ELR 配体 + CXC 亚族的信号通过 CXCR1 和 CXCR2 传递,具有较强的嗜中性粒细胞趋化性能,促进血管生成作用(小鼠信号只通过 CXCR2 传递);其中,CXCR2 受体内化至关重要,如果受体内化削弱,则不仅会降低 CXC 亚族的趋化性,更会导致其促血管生成作用受阻;如果敲除小鼠 CXCR2 基因,ELR 配体 + CXC 亚族介导的血管生成受到抑制;CXC 亚族趋化因子 VEGF 和基质衍生因子-1 还可直接诱导骨髓内皮祖细胞向缺氧部位聚集,参与新生血管生成,且促进糖尿病伤口愈合的效果更明显<sup>[12-13]</sup>。CCL2 能直接作用于血管内皮祖细胞,促进血管新生过程;通过 MCP-1 诱导血管内皮细胞迁移,以出芽方式参与新生血管化进程;并促进 VEGF 表达,参与 VEGF 诱导血管化,增加血管通透性,从而促进新生血管形成及胶原合成,加快糖尿病小鼠创面愈合。

与促新生血管生成作用相反的是,ELR 配体-CXC 亚族通过受体 CXCR1 和 CXCR2,吸引单核粒细胞,抑制血管生成;通过受体 CXCR3 调节,抑制血管生成,其中 CXCL10 不但阻碍血管形成,亦诱导新生血管退化<sup>[14-15]</sup>。CXCR4(CXCL12)可影响糖尿病创面血管内皮祖细胞的生物多样性,如果受体 CXCR4/CXCL12 轴受损,其调节成纤维细胞以及补充内皮祖细胞、增强血管生成的作用减弱<sup>[16]</sup>。

3.4 趋化因子调节上皮细胞,影响 DFUs 的修复过程 人体表皮含有趋化因子受体 CCR1、CCR3、CCR4、CCR6、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3 和 CXCR4;其中 CCR1、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3 分别与其配体 CCL14、CCL27、CXCL8、CXCL1、CXCL10 结合,刺激上皮细胞增殖,促进创

面愈合<sup>[17]</sup>。DFUs 修复过程中,以 ELR 配体 + CXC 亚族和 CC 亚族调节上皮细胞为主:ELR + CXC 亚族与 CXCR2 结合,参与伤口上皮细胞增生,是伤口修复的重要介质。如果敲除 CXCR2 基因,则小鼠伤口延迟愈合。近期研究显示,某些针对趋化因子作用的制剂可以加速糖尿病创面愈合,如 CXCR4 拮抗剂 AMD3100 能修复糖尿病受损的内皮祖细胞基质衍生因子-1 $\alpha$  开关机制,使内皮祖细胞动员增加(新生血管数量不增加)、伤口愈合加速<sup>[18]</sup>。CCL2 治疗通过诱导糖尿病伤口早期巨噬细胞浸润,避免炎症反应延迟(DFUs 早期炎症反应并不过度)<sup>[20]</sup>。皮肤 T 细胞趋化因子/CCL27 通过刺激骨髓来源的角化细胞来加速伤口愈合。以上这些证据证明,糖尿病足创面修复、愈合中受特定的趋化因子/趋化因子受体相互作用,对伤口愈合至关重要。

综上所述,趋化因子可能通过调节炎症细胞、血管平滑肌细胞、血管内皮祖细胞和上皮细胞,参与 DFUs 创面的炎症反应、动脉粥样硬化斑块形成、新生血管生成和创面修复等过程。未来针对趋化因子作用进行研发的治疗制剂,可能是 DFUs 治疗的新方法。

## 参 考 文 献

- [1] Dreia E, Stankowska K, Kulwas A, et al. Endothelial progenitor cells in diabetic foot syndrome[J]. Adv Clin Exp Med, 2012, 21(2):249-254.
- [2] Behm B, Babilas P, Landthaler M, et al. Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26(7):812-820.
- [3] Maxson S, Lopez EA, Yoo D, et al. Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair[J]. Stem Cells Transl Med, 2012, 1(2):142-149.
- [4] Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A, et al. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration[J]. Diabetes, 2012, 61(11):2937-2947.
- [5] Martins-Green M, Petreaca M, Wang L. Chemokines and their receptors are key players in the orchestra that regulates wound healing[J]. Adv Wound Care(New Rochelle), 2013, 2(7):327-347.
- [6] Bitto A, Irrera N, Minutoli L, et al. Relaxin improves multiple markers of wound healing and ameliorates the disturbed healing pattern of genetically diabetic mice[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 125(12):575-585.
- [7] Pradhan L, Cai X, Wu S, et al. Gene expression of pro-inflammatory cytokines and neuropeptides in diabetic wound healing[J]. J Surg Res, 2011, 167(2):336-342.
- [8] Ota T. Chemokine systems link obesity to insulin resistance[J]. Diabetes Metab J, 2013, 37(3):165-172.
- [9] Martínez-Hervás S, Vinué A, Núñez L, et al. Insulin resistance aggravates atherosclerosis by reducing vascular smooth muscle cell survival and increasing CX3CL1/CX3CR1 axis[J]. Cardiovasc Res, 2014, 103(2):324-336.
- [10] Okamoto M, Fuchigami M, Suzuki T, et al. A novel C-C chemokine receptor 2 antagonist prevents progression of albuminuria and atherosclerosis in mouse models[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(11):2069-2074.
- [11] Meng L, Park J, Cai Q, et al. Diabetic conditions promote binding of monocytes to vascular smooth muscle cells and their subsequent differentiation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298(3):H736-H745.
- [12] Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing[J]. Int J Vasc Med, 2012, 2012:918267.
- [13] Teraa M, Sprengers RW, Westerweel PE, et al. Bone marrow alterations and lower endothelial progenitor cell numbers in critical limb ischemia patients[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e55592.
- [14] Bosio D, Salvi V, Gagliostro V, et al. Angiogenic and antiangiogenic chemokines[J]. Chem Immunol Allergy, 2014, 99:89-104.
- [15] Kiefer F, Siekmann AF. The role of chemokines and their receptors in angiogenesis[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(17):2811-2830.
- [16] Nishimura Y, Li M, Qin G, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 accelerates impaired wound healing in diabetic mice[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(3 Pt 1):711-720.
- [17] Kroeze KL, Boink MA, Sampat-Sardjoepersad SC, et al. Auto-crine regulation of re-epithelialization after wounding by chemokine receptors CCR1, CCR10, CXCR1, CXCR2, and CXCR3[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(1):216-225.
- [18] Allen RJ Jr, Soares MA, Haberman ID, et al. Combination therapy accelerates diabetic wound closure[J]. PLoS One, 2014, 9(3):e92667.
- [19] Badr G, Badr BM, Mahmoud MH, et al. Treatment of diabetic mice with undenatured whey protein accelerates the wound healing process by enhancing the expression of MIP-1 $\alpha$ , MIP-2, KC, CX3CL1 and TGF- $\beta$  in wounded tissue[J]. BMC Immunol, 2012, 13:32.
- [20] Wood S, Jayaraman V, Huelsmann EJ, et al. Pro-inflammatory chemokine CCL2 (MCP-1) promotes healing in diabetic wounds by restoring the macrophage response[J]. PLoS One, 2014, 9(3):e91574.

(收稿日期:2015-03-17)