

· 综述 ·

细胞因子与糖尿病足血管发生的相关性研究

王中京 邓艾平 李居怡 徐子辉 吕晓玉 张旭艳 付秀丽 李亚蓉 宋春宇

华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院 430014

通信作者:邓艾平, Email: doctorwangzj@163.com

【摘要】 近些年来,基于细胞因子促进糖尿病足患者足部血管新生的疗法引起了人们的关注,而血管新生促进因子和抑制因子之间的动态平衡是维持伤口愈合正常发生的关键。通过介绍促血管生成细胞因子(血管内皮生长因子、低氧诱导因子-1、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子等)和抑血管生成细胞因子(色素上皮衍生因子和激肽释放酶结合蛋白)的作用机制,旨在为细胞因子治疗糖尿病足提供新的可行性方案。

【关键词】 糖尿病足;细胞因子;血管发生

基金项目:湖北省卫生计生委科研基金面上项目(WJ2017M183)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.012

Study on the correlation of cytokines and the angiogenesis of diabetic foot Wang Zhongjing, Deng Aiping, Li Juyi, Xu Zihui, Lyu Xiaoyu, Zhang Xuyan, Fu Xiuli, Li Yarong, Song Chunyu. The Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China

Corresponding author: Deng Aiping, Email: doctorwangzj@163.com

【Abstract】 In recent years, cytokine-based therapy for diabetic foot has attracted much attention, and the dynamic balance between angiogenesis-promoting factors and inhibitors was the key to maintain the normal occurrence of wound healing. Mechanism of cytokines of angiogenesis-promoting (vascular endothelial growth factor, hypoxia-inducible factor-1, fibroblast growth factor, platelet-derived growth factor, et al.) and inhibitors (pigment epithelium derived factor and kallikrein binding protein) were expounded. The aim was to provide a new protocol for the treatment of diabetic foot with cytokines.

【Key words】 Diabetic foot; Cytokine; Angiogenesis

Fund program: Foundation of Health and Family Planning Commission of Hubei Province (WJ2017M183)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.012

糖尿病的发病率逐年上升,严重威胁民众的身体健康,是全球范围内最受关注的疾病之一。糖尿病足是糖尿病常见的并发症之一,约15%的糖尿病患者遭受着糖尿病足的危害^[1]。研究表明,糖尿病足是由于合并神经病变以及各种不同程度末梢血管病变而导致的下肢感染、溃疡形成或组织破坏^[2]。溃疡的愈合是由细胞因子、细胞外基质及多种其他细胞分子参与的复杂生理过程,包括炎症反应、血管生成、基质沉积和细胞募集等^[3]。但由于多种因素引起的血管发生障碍,糖尿病足部溃疡创面愈合极差,常导致患者面临截肢甚至死亡的危险^[4]。早有报道,局部细胞因子受抑是糖尿病足溃疡难愈的重要因素,而改变溃疡部位细胞因子的表达能显

著促进伤口的愈合^[5]。因此,基于细胞因子促进糖尿病足部血管新生,从而促进其痊愈的疗法逐渐受到人们的青睐。

1 细胞因子与血管发生

众所周知,细胞因子是一类由免疫细胞或其他相关细胞合成并分泌的具有广泛生物学活性的小分子多肽。按照其生物学功能,可分为白细胞介素、干扰素、集落刺激因子、肿瘤坏死因子、生长因子及趋化因子等。细胞因子在机体的免疫应答、炎症反应、抗病毒及抗肿瘤等生命活动中都发挥不可或缺的作用^[6]。而正常伤口愈合就是一个血管新生的过程,可分为4个阶段:止血、炎症反应、肉芽的形成和重塑^[7]。初始时主要是血小板的活化和纤维蛋白凝

集,活化的血小板会释放部分血管生成抑制因子,抑制血管新生达到止血的作用,同时释放多种促炎细胞因子,促进炎症反应发生^[8]。随后巨噬细胞、上皮细胞以及淋巴细胞会释放诸多促血管生成细胞因子,促进创伤处新生血管的形成和重建,进而促进伤口的愈合^[9]。总而言之,血管新生促进因子及其抑制因子的动态平衡是维持伤口愈合正常发生的关键。

2 促血管生成细胞因子与糖尿病足血管发生

2.1 血管内皮生长因子(VEGF) VEGF 是一种特异性促进血管生成的同源二聚体糖蛋白,其家族成员包括:VEGF-A ~ E 以及胎盘生长因子(PLGF)。VEGF 对病理性血管再生和生理性血管生成都具有重要作用,其主要通过增加血管通透性以及刺激内皮细胞增殖促进血管的发生^[10]。VEGF 是内皮细胞的趋化因子和刺激因子,在伤口愈合过程中,VEGF 协同碱性成纤维细胞生长因子(FGF)刺激内皮细胞生长,促进伤口血管生成。糖尿病足患者的 VEGF 表达量明显低于无并发症的糖尿病患者,其原因可能是糖尿病足患者的内皮细胞功能障碍,VEGF 的表达量不足,从而导致血管生成受阻并造成溃疡难以愈合^[11-13]。研究显示,VEGF 的大量产生可通过促血管生成,在糖尿病溃疡愈合过程中发挥作用,从而达到治疗糖尿病足的目的^[14]。但其实际的临床应用还需进一步探究。

2.2 低氧诱导因子-1(HIF-1) HIF-1 是一种在缺氧细胞中稳定表达的转录因子,包括两个亚结构:HIF-1 α 和HIF-1 β 。它主要通过调节血管发生、红细胞生成、细胞代谢、增殖、侵袭和存活来平衡细胞对缺氧的适应性^[15]。根据全基因组染色质免疫沉淀分析可知,HIF-1直接调节1 000多个人类基因的表达^[16]。研究发现,糖尿病足发病的主要因素之一为糖尿病患者下肢血管病变,患者下肢会出现严重的缺血、缺氧病变,通常还伴随侧枝血管形成能力受损。因此,改善患者下肢缺氧状态、改善并恢复肢体血流以及促进血管新生等是治疗糖尿病足的关键^[17]。目前已有研究表明,在创伤愈合中,创口由于缺氧会导致血管破裂和氧耗增加伴随的炎症反应,HIF-1可通过激活多种血管生成因子及促炎细胞因子等的表达来诱导血管发生,从而促进伤口愈合^[18]。在糖尿病足中,存在缺氧 \rightarrow HIF-1 α \rightarrow VEGF这一调控机制,由于 VEGF 受HIF-1 α 的调控,而糖尿病足患者出现缺血、缺氧时,HIF-1信号通路受损,其在低氧环境下的细胞应答受阻,导致 VEGF 等生长因子的表达水平下降,血管新生受阻,导致组织缺氧、缺血进一步加重,出现组织循环障碍,最终导致

伤口难以愈合^[19]。

2.3 FGF FGF 是一类包含 20 多个亚家族成员的生长因子超家族,碱性 FGF(FGF-2 又称 bFGF)是其家族成员之一,在伤口愈合中发挥重要作用^[20]。在创伤愈合中,FGF-2 可通过刺激基质金属蛋白酶和尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活剂的合成来促进基底膜降解并迁移至创伤处,从而诱导后期血管的形成,VEGF 可协同 FGF-2 刺激内皮细胞生长,促进伤口血管化进程^[21]。FGF-2 也可通过诱导内皮细胞分泌 VEGF 来促进血管生成,以及通过提高白细胞介素(IL)-6 水平(可促进 VEGF 的合成)促进炎症反应^[22]。研究表明,在糖尿病足患者中,FGF-2 表达升高的同时伴随着 VEGF-A 表达的下降,而在单纯糖尿病患者中这两个细胞因子的表达正好相反。说明 FGF-2 和 VEGF-A 的表达具有不同的时效性,且它们之间的拮抗关系是延缓糖尿病足溃疡愈合的一个关键,但其具体作用机制还需探索^[23]。

2.4 血小板衍生生长因子(PDGF) PDGF 最早是在血小板中分离纯化的一种由两个二硫键连接多肽组成的二聚体蛋白,包括 5 个亚型:PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC 和 PDGF-DD^[24]。PDGF 可有效促进组织细胞发生有丝分裂及增加细胞趋化活性,促进细胞增殖,同时对肌纤维母细胞产生胶原具有促进作用,诱导创面血管平滑肌细胞发生迁移,诱导内皮细胞增殖,从而对新生血管的形成具有促进作用,它在伤口愈合的各个阶段都发挥重要作用:在伤口愈合的早期,PDGF 由血小板和内皮细胞释放,作为趋化因子促进中性白细胞、巨噬细胞以及成纤维细胞等向创口处迁移,进而促进创面基质沉积和肉芽形成;随后 PDGF 可诱导血管平滑肌细胞或周细胞释放促血管生成细胞因子(如 VEGF)来促进新生血管形成;最后它可调控基质中胶原酶的表达来促进胶原蛋白的合成,从而促进组织重塑^[25]。已有研究表明,PDGF-CC 和 PDGF-BB 都可促进后肢缺血性糖尿病小鼠的细胞增殖和血管形成,从而促进其创面伤口愈合^[26-27]。同时在临床试验中,PDGF 在治疗糖尿病足方面也表现出了非常强的疗效^[25]。

2.5 其他 参与糖尿病足创面愈合的血管新生是一个复杂的过程,除了以上几个主要的细胞因子外,还有众多其他与血管生成相关的细胞因子也直接或间接地参与了糖尿病足溃疡愈合的发生。研究显示,神经生长因子可通过调节 VEGF 的表达促进血管的形成,在对糖尿病大鼠给予外源性神经生长因子治疗后,其溃疡愈合的速度有了显著提升^[28]。除

除此之外,转化生长因子- $\beta 1$ 、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子及IL-8等细胞因子都与糖尿病足溃疡愈合过程中血管的发生有关^[29]。

3 抑血管生成细胞因子与糖尿病足血管新生

3.1 色素上皮衍生因子(PEDF) PEDF最早是作为一种神经生长因子在人视网膜色素上皮细胞中发现的^[30]。后经多年研究发现,PEDF广泛存于血管上皮细胞和周细胞等,以剂量依赖的方式抑制内皮细胞增殖。因此,PEDF作为最具潜力的内源性抑血管生成因子被人们所熟知,且PEDF与糖尿病患者的微血管并发症有关^[31]。研究表明,PEDF在糖尿病足患者中高表达,且其可通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路来抑制内皮祖细胞的活化和增殖,从而阻滞糖尿病小鼠创口处的血管发生和伤口愈合^[32]。

3.2 激肽释放酶结合蛋白(Kallistatin) Kallistatin是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,主要有两个结构域:活化结构域以及肝素结合结构域。其中Kallistatin可通过其肝素结合结构域竞争性地阻止VEGF、转化生长因子- β 及肿瘤坏死因子- α 等细胞因子与它们的受体结合,进而起到抗血管生成和抗炎的作用^[33]。有学者发现,糖尿病患者血浆Kallistatin水平升高,且与PEDF的功能类似,Kallistatin也可通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路来延缓糖尿病小鼠伤口的血管新生^[34]。

综上所述,血管的生成一直贯穿着糖尿病足伤口愈合的整个过程,而细胞因子在其中发挥着不可或缺的作用。如何提高糖尿病足溃疡部位促血管生成细胞因子的水平,同时抑制抑血管生成细胞因子的水平,从而促进患者足部伤口的愈合一直是人们研究的方向。且目前已有一种基于PDGF的药物贝卡普勒明(含重组PDGF的凝胶制剂)开始应用于临床,该药可将糖尿病足溃疡的愈合速率提高41.8%^[35]。糖尿病足作为糖尿病常见的一种并发症,目前缺乏特异的治疗方法,由于足部溃疡的愈合与血管的生成是一个多细胞因子调控的复杂过程,且运用单一生长因子治疗糖尿病足的临床实验大多都未表现出良好的疗效。因此,进一步探索多细胞因子联合治疗糖尿病足的优化疗法,将为细胞因子治疗糖尿病足带来新的诊疗思路。

参 考 文 献

- [1] Kolossváry E, Bánsághi Z, Szabó GV, et al. Ischemic origin of diabetic foot disease. Epidemiology, difficulties of diagnosis, options for prevention and revascularization [J]. Orv Hetil, 2017, 158(6): 203-211. DOI: 10.1556/650.2017.30649.
- [2] Markakis K, Bowling FL, Boulton AJ. The diabetic foot in 2015: an overview [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(Suppl 1): 169-178. DOI: 10.1002/dmrr.2740.
- [3] Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(265): 265sr6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009337.
- [4] 徐波, 杨彩哲, 吴石白, 等. 糖尿病足患者截肢相关危险因素分析[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(1): 24-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.01.007.
- [5] 崔国胜, 曾剑玉, 张婧, 等. 神经生长因子对2型糖尿病小鼠骨髓基质细胞体外成骨能力的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2018, 53(2): 97-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2018.02.005.
- [6] Andreaskos ET, Foxwell BM, Brennan FM, et al. Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: present and future [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2002, 13(4-5): 299-313.
- [7] Bodnar RJ. Chemokine regulation of angiogenesis during wound healing [J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2015, 4(11): 641-650. DOI: 10.1089/wound.2014.0594.
- [8] Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions [J]. Blood, 2004, 103(6): 2096-2104. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2804.
- [9] Bauer SM, Bauer RJ, Velazquez OC. Angiogenesis, vasculogenesis, and induction of healing in chronic wounds [J]. Vasc Endovascular Surg, 2005, 39(4): 293-306. DOI: 10.1177/153857440503900401.
- [10] Liang X, Xu F, Li X, et al. VEGF signal system: the application of antiangiogenesis [J]. Curr Med Chem, 2014, 21(7): 894-910.
- [11] 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. DOI: 10.2337/db12-0227.
- [12] Mohajeri-Tehrani MR, Nasiripoor F, Torkaman G, et al. Effect of low-intensity direct current on expression of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in diabetic foot ulcers [J]. J Rehabil Res Dev, 2014, 51(5): 815-824.
- [13] Amoli MM, Hasani-Ranjbar S, Roohipour N, et al. VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(2): 215-219. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.04.016.
- [14] Deshpande MS, Kuchroo PV. A novel dermal tissue construct: development and in vitro characterization [J]. Biotechnol Prog, 2010, 26(5): 1424-1430. DOI: 10.1002/btpr.458.
- [15] Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine [J]. Cell, 2012, 148(3): 399-408. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
- [16] Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology [J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 47-71. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720.
- [17] 陈明卫, 李燕萍, 唐益忠, 等. 不同来源和移植途径的自体干细胞治疗糖尿病缺血性下肢血管病变的随机对照研究 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 26(14): 6418-6423. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-0785.2013.14.048.
- [18] Catrina SB, Zheng X. Disturbed hypoxic responses as a pathogenic mechanism of diabetic foot ulcers [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(Suppl 1): 179-185. DOI: 10.1002/dmrr.2742.
- [1] Kolossváry E, Bánsághi Z, Szabó GV, et al. Ischemic origin of diabetic foot disease. Epidemiology, difficulties of diagnosis, op-

- [19] Thangarajah H, Vial IN, Grogan RH, et al. HIF-1 α dysfunction in diabetes [J]. Cell Cycle, 2010, 9 (1): 75-79. DOI: 10.4161/cc.9.1.10371.
- [20] Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway [J]. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2015, 4 (3): 215-266. DOI:10.1002/wdev.176.
- [21] Mizia-Malarz A, Sobol G, Wo H. Proangiogenic factors: vascular-endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor--the characteristics and function [J]. Przegl Lek, 2008, 65 (7-8): 353-357.
- [22] Qazi Y, Maddula S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis [J]. J Genet, 2009, 88 (4): 495-515.
- [23] Kulwas A, Drela E, Jundzi W, et al. Circulating endothelial progenitor cells and angiogenic factors in diabetes complicated diabetic foot and without foot complications [J]. J Diabetes Complications, 2015, 29 (5): 686-690. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.03.013.
- [24] Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2004, 15 (4): 197-204. DOI:10.1016/j.cytogfr.2004.03.007.
- [25] Drela E, Kulwas A, Jundzi W, et al. VEGF-A and PDGF-BB--angiogenic factors and the stage of diabetic foot syndrome advancement [J]. Endokrynol Pol, 2014, 65 (4): 306-312. DOI: 10.5603/EP.2014.0042.
- [26] Moriya J, Wu X, Zavala-Solorio J, et al. Platelet-derived growth factor C promotes revascularization in ischemic limbs of diabetic mice [J]. J Vasc Surg, 2014, 59 (5): 1402-1409. e1-4. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.04.053.
- [27] Li H, Fu X, Zhang L, et al. Research of PDGF-BB gel on the wound healing of diabetic rats and its pharmacodynamics [J]. J Surg Res, 2008, 145 (1): 41-48. DOI: 10.1016/j.jss.2007.02.044.
- [28] Graiani G, Emanuelli C, Desortes E, et al. Nerve growth factor promotes reparative angiogenesis and inhibits endothelial apoptosis in cutaneous wounds of type 1 diabetic mice [J]. Diabetologia, 2004, 47 (6): 1047-1054. DOI:10.1007/s00125-004-1414-7.
- [29] Galkowska H, Wojewodzka U, Olszewski WL. Chemokines, cytokines, and growth factors in keratinocytes and dermal endothelial cells in the margin of chronic diabetic foot ulcers [J]. Wound Repair Regen, 2006, 14 (5): 558-565. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2006.00155.x.
- [30] Jenkins AJ, Fu D, Azar M, et al. Clinical correlates of serum pigment epithelium-derived factor in type 2 diabetes patients [J]. J Diabetes Complications, 2014, 28 (3): 353-359. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2014.01.008.
- [31] Choi KM, Hwang SY, Hong HC, et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and pigment epithelium-derived factor (PEDF) concentrations in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome [J]. Diabetes, 2012, 61 (11): 2932-2936. DOI:10.2337/db12-0217.
- [32] Qi W, Yang C, Dai Z, et al. High levels of pigment epithelium-derived factor in diabetes impair wound healing through suppression of Wnt signaling [J]. Diabetes, 2015, 64 (4): 1407-1419. DOI: 10.2337/db14-1111.
- [33] Chao J, Bledsoe G, Chao L. Protective role of kallistatin in vascular and organ injury [J]. Hypertension, 2016, 68 (3): 533-541. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07861.
- [34] McBride JD, Jenkins AJ, Liu X, et al. Elevated circulation levels of an antiangiogenic SERPIN in patients with diabetic microvascular complications impair wound healing through suppression of Wnt signaling [J]. J Invest Dermatol, 2014, 134 (6): 1725-1734. DOI:10.1038/jid.2014.40.
- [35] Bhansali A, Venkatesh S, Dutta P, et al. Which is the better option: recombinant human PDGF-BB 0.01% gel or standard wound care, in diabetic neuropathic large plantar ulcers off-loaded by a customized contact cast [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83 (1): e13-e16. DOI:10.1016/j.diabres.2008.10.005.

(收稿日期:2018-08-17)

(本文编辑:刘欣)

• 消息 •

2019 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》是由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管,中华医学会、天津医科大学主办的国内、外公开发行的国家级医学学术期刊,是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、临床病例讨论、争鸣园地、短篇报道、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章,本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表,以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外,如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例,也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号:CN 12-1383/R,ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页,双月刊,逢单月 20 日出版,每册定价 12 元,全年 6 期,共计 72 元。国外代号:W 86。国内邮发代号:6-53,全国邮局均可订阅,也可直接向编辑部订阅。

地址:300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话:022-83336730 022-83336731

本刊编辑部