

· 综述 ·

# 转化生长因子 $\beta_3$ 与创面愈合及瘢痕形成关系研究进展

李明勇 邱林

TGF- $\beta$  是指能调节细胞增殖、分化、细胞间基质蛋白表达的一类多功能细胞生长因子,其特征性表现是能可逆地抑制多种细胞的生长增殖。TGF- $\beta$  至少有 6 种亚型,各亚型之间有 64% ~ 82% 的同源性。目前在哺乳类动物中检测到 TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_2$ 、TGF- $\beta_3$  3 种亚型,由于高度保守且对受体的亲和力各不相同,因此具有不同的分子调节机制和生物学功能。TGF- $\beta_3$  是 TGF- $\beta$  家族中非常重要的一员,被认为与皮肤创面愈合和瘢痕形成密切相关,其基因内包含 7 个外显子和 6 个内含子,跨越人类基因组 43 000 个碱基对,通常表达于间质细胞中<sup>[1]</sup>。目前 TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_2$  已确认为较强的致纤维化细胞因子,但关于 TGF- $\beta_3$  对瘢痕形成的调控和抑制机制方面的研究仍有分歧,尤其是一些关键性环节的表达。因此了解 TGF- $\beta_3$  的作用,对促进皮肤创面愈合、抑制病理性瘢痕形成有重要意义。

## 1 TGF- $\beta_3$ 与创面愈合

在皮肤创面愈合过程中,细胞迁移速率的快慢决定着创面是否能提前愈合,是否可减少创面感染的机会。研究表明,TGF- $\beta_3$  在创伤处的高表达能促进表皮细胞的迁移运动,加速创面封闭,促进创面愈合<sup>[2]</sup>。Scheid 等<sup>[3]</sup>的研究观察到,创面低氧分压能有效刺激缺氧诱导因子 1 $\alpha$  表达水平增高,而两者协同作用能进一步调控 TGF- $\beta_3$  高表达,并证实 TGF- $\beta_3$  表达增加能明显提高创伤处 Fb 的迁移能力,对创面早期愈合起重要的推动作用。

对于需要全身性应用糖皮质激素和进行术后放射治疗的患者来说,其体表皮肤缺损创面和术后切口往往会形成慢性迁延不愈的溃口,由于细胞的纤维化而影响创面正常愈合。近年来的研究显示,术后应用外源性 TGF- $\beta_3$  能明显抑制放射治疗创面组

织纤维化,减弱放射线对上皮细胞与 Fb 的损害,表明 TGF- $\beta_3$  具有抗纤维化和放射防护作用,有利于创面的良好愈合<sup>[4]</sup>。

## 2 TGF- $\beta_3$ 与皮肤创面病理性瘢痕形成

### 2.1 TGF- $\beta_3$ 与增生性瘢痕

增生性瘢痕是以胶原蛋白为主的 ECM 过度沉积而引起的皮肤创面异常愈合。TGF- $\beta$  在创面愈合中扮演核心角色。Shah 等<sup>[5]</sup>在较早的研究中观察到,应用外源性 TGF- $\beta_3$  能够减少创伤愈合早期层黏连蛋白以及 I、III 型胶原蛋白等 ECM 的沉积,从而抑制增生性瘢痕的形成。其后的实验表明,TGF- $\beta_3$  能刺激 Fb 合成胶原、整合素等 ECM 及加快血管化进程,促进创伤愈合,但并不增加瘢痕的形成。有学者将正常皮肤 Fb 和增生性瘢痕组织 Fb 分离出来,分别置于含不同浓度重组人 TGF- $\beta_3$  的培养液中培养,结果能有效提高瘢痕组织 Fb 中 I、III 型前胶原的合成量,尤其是 III 型前胶原合成量增加明显<sup>[6]</sup>,从而降低细胞内 I、III 型前胶原构成比,使之接近正常皮肤含量。研究表明,在兔耳皮肤溃疡创面形成后 7 d 内应用单克隆抗体 TGF- $\beta_1$ 、TGF- $\beta_2$ 、TGF- $\beta_3$ ,能明显减少创面增生性瘢痕的形成<sup>[7]</sup>。由此说明,这 3 种亚型的 TGF- $\beta$  在创面愈合中有不同的短期效果,伤后 1 周内应用 TGF- $\beta_3$  进行干预治疗,为促进创面愈合、减少增生性瘢痕形成的最佳时期。但是也有部分研究报道,使用不同浓度、剂量的 TGF- $\beta_3$  涂抹创面,对创面瘢痕形成的抑制效果均无明显差异<sup>[8]</sup>。Theoret 等<sup>[9]</sup>在对过度增生肉芽组织中 TGF- $\beta_1$  和 TGF- $\beta_3$  表达差异的研究中观察到,马四肢的全层皮肤创面中,过度增生肉芽组织的产生与 TGF- $\beta_1$  表达降低及 TGF- $\beta_3$  表达增高有关。但 these 偶然现象尚不足以否定 TGF- $\beta_3$  在抑制瘢痕增生方面的重要意义,有待更多的实验和临床研究数据进一步证实。

### 2.2 TGF- $\beta_3$ 与瘢痕疙瘩

瘢痕疙瘩是一种皮肤创伤的病理性反应,往往产生毁容性肿块和严重的肢体功能限制性障碍,甚

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2010.01.026

基金项目:重庆市自然科学基金计划项目(CSTC,2008BB5391)

作者单位:400014 重庆医科大学附属儿童医院烧伤整形科

通信作者:邱林,Email:qiulin118@126.com,电话:023-63632270



由于皮肤创面愈合过程受多种细胞生长因子的调控,人体内各种生长因子之间协同和拮抗的相互作用及其复杂的信号转导通路尚未完全清楚,促进创面修复的各种生长因子应用的最佳浓度和剂量仍处于探索阶段,特别是 TGF- $\beta_3$  抑制不同类型创面产生病理性瘢痕的效果还有待进一步研究。目前 TGF- $\beta_3$  已进入 I、II 期临床试验并初见成效,相信随着大量有力证据的支持,TGF- $\beta_3$  相关制剂将很快进入临床应用,为瘢痕患者带来真正的福音。

#### 参考文献

- [1] Atamas SP, White B. Cytokine regulation of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003,14(6):537-550.
- [2] Bandyopadhyay B, Fan J, Guan S, et al. A "traffic control" role for TGF $\beta$ 3: orchestrating dermal and epidermal cell motility during wound healing. *J Cell Biol*, 2006, 172(7):1093-1105.
- [3] Scheid A, Wenger RH, Schäffer L, et al. Physiologically low oxygen concentrations in fetal skin regulate hypoxia-inducible factor 1 and transforming growth factor-beta3. *FASEB J*, 2002,16(3):411-413.
- [4] Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Amann K, et al. In vivo TGF-beta3 expression during wound healing in irradiated tissue. An experimental study. *Strahlenther Onkol*, 2003, 179(6):410-416.
- [5] Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Neutralisation of TGF-beta1 and TGF-beta2 or exogenous addition of TGF-beta3 to cutaneous rat wounds reduces scarring. *J Cell Sci*, 1995,108 Pt 3:985-1002.
- [6] 吕洛,陈玉林,章庆国. 重组人转化生长因子  $\beta_3$  对成纤维细胞作用的观察. *中华烧伤杂志*, 2003,19(2):97-99.
- [7] Lu L, Saulis AS, Liu WR, et al. The temporal effects of anti-TGF-beta1, 2, and 3 monoclonal antibody on wound healing and hypertrophic scar formation. *J Am Coll Surg*, 2005,201(3):391-397.
- [8] Gehrke TA, Walboomers XF, Jansen JA. Influence of transforming growth factor-beta3 on fibrous capsule formation around microgrooved subcutaneous implants in vivo. *Tissue Eng*, 2000,6(5):505-517.
- [9] Theoret CL, Barber SM, Moyana TN, et al. Preliminary observations on expression of transforming growth factors beta1 and beta3 in equine full-thickness skin wounds healing normally or with exuberant granulation tissue. *Vet Surg*, 2002,31(3):266-273.
- [10] Lee TY, Chin GS, Kim WJ, et al. Expression of transforming growth factor beta 1, 2, and 3 proteins in keloids. *Ann Plast Surg*, 1999,43(2):179-184.
- [11] Bayat A, Walter JM, Bock O, et al. Genetic susceptibility to keloid disease: mutation screening of the TGFbeta3 gene. *Br J Plast Surg*, 2005, 58(7):914-921.
- [12] Bock O, Yu H, Zitron S, et al. Studies of transforming growth factors beta 1-3 and their receptors I and II in fibroblast of keloids and hypertrophic scars. *Acta Derm Venerol*, 2005, 85(3):216-220.
- [13] Bond JS, Duncan JA, Mason T, et al. Scar redness in humans: how long does it persist after incisional and excisional wounding? *Plast Reconstr Surg*, 2008,121(2):487-496.
- [14] Wagner W, Wehrmann M. Differential cytokine activity and morphology during wound healing in the neonatal and adult rat skin. *J Cell Mol Med*, 2007,11(6):1342-1351.
- [15] Hsu M, Peled ZM, Chin GS, et al. Ontogeny of expression of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1), TGF-beta3, and TGF-beta receptors I and II in fetal rat fibroblasts and skin. *Plast Reconstr Surg*, 2001,107(7):1787-1794;discussion 1795-1796.
- [16] Rolfe KJ, Irvine LM, Grobbelaar AO, et al. Differential gene expression in response to transforming growth factor-beta1 by fetal and postnatal dermal fibroblasts. *Wound Repair Regen*, 2007,15(6):897-906.
- [17] Ferguson MW, O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2004,359(1445):839-850.
- [18] Durani P, Occeleston N, O'Kane S, et al. Avotermin: a novel antiscarring agent. *Int J Low Extrem Wounds*, 2008,7(3):160-168.
- [19] Occeleston NL, Lavery HG, O'Kane S, et al. Prevention and reduction of scarring in the skin by Transforming Growth Factor beta3 (TGF beta3): from laboratory discovery to clinical pharmaceutical. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2008,19(8):1047-1063.
- [20] David-Raoudi M, Tranchepain F, Deschrevel B, et al. Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts; relation to wound healing. *Wound Repair Regen*, 2008,16(2):274-287.
- [21] Li WY, Huang EY, Dudas M, et al. Transforming growth factor-beta3 affects plasminogen activator inhibitor-1 expression in fetal mice and modulates fibroblast-mediated collagen gel contraction. *Wound Repair Regen*, 2006,14(5):516-525.
- [22] Colwell AS, Phan TT, Kong W, et al. Hypertrophic scar fibroblasts have increased connective tissue growth factor expression after transforming growth factor-beta stimulation. *Plast Reconstr Surg*, 2005,116(5):1387-1390;discussion 1391-1392.
- [23] Ferguson MW, Duncan J, Bond J, et al. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies. *Lancet*, 2009,373(9671):1264-1274.

(收稿日期:2009-07-06)

(本文编辑:张红)

#### · 广告目次 ·

- |                              |                         |
|------------------------------|-------------------------|
| (一) 苏州汇涵医用科技发展有限公司(插页 20)    | (六) 海南惠氏药业有限公司(插页对目次 4) |
| (二) 捷迈(上海)医疗国际贸易有限公司(插页 21)  | (七) 上海贵群经贸有限公司(对正文)     |
| (三) 珠海亿胜生物制药有限公司(插页对目次 1)    | (八) 兴运实业(成都)有限公司(封三)    |
| (四) 长春金赛药业有限责任公司(插页对目次 2)    | (九) 武汉维斯第医用科技有限公司(封底)   |
| (五) 深圳市源兴纳米医药科技有限公司(插页对目次 3) |                         |