

- population[J]. J Robot Surg, 2015, 9(1):19-25.
- [9] LIN R, ZHANG F, XUE Q, et al. Accuracy of regional cerebral oxygen saturation in predicting postoperative cognitive dysfunction after total hip arthroplasty: regional cerebral oxygen saturation predicts POCD[J]. J Arthroplasty, 2013, 28(3):494-497.
- [10] 罗宏, 陶凡, 汪国香, 等. 允许性高碳酸血症机械通气对老年患者脑氧代谢及术后认知功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(9):1054-1057.
- [11] 丁玲玲, 张宏, 米卫东, 等. 机器人辅助前列腺癌根治术中气腹及 Trendelenburg 体位对老年患者脑血液回流的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(5):712-715.
- [12] PEDRINI L, MAGNONI F, SENSI L, et al. Is Near-Infrared Spectroscopy a Reliable Method to Evaluate Clamping Ischemia during Carotid Surgery? [J]. Stroke Research and Treatment, 2012, 2012:156975. DOI: 10.1155/2012/156975.
- [13] ISHIYAMA T, KOTODA M, ASANO N, et al. Effects of hyper-ventilation on cerebral oxygen saturation estimated using near-infrared spectroscopy: A randomised comparison between propofol and sevoflurane anaesthesia [J]. Eur J Anaesthesiol, 2016, 33(12):929-935.
- [14] KIM SY, CHAE DW, CHUN YM, et al. Modelling of the effect of end-tidal carbon dioxide on cerebral oxygen saturation in beach chair position under general anaesthesia [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016, 119(1):85-92.
- [15] 李仕海, 于荣国, 何斐, 等. 体外循环术中局部脑氧饱和度监测与其影响因素的分析[J]. 上海医学, 2016, 39(4):202-207.
- [16] 孙艳玲, 吴五洲, 许先成, 等. 骨科手术患者多项影响因素与继发术后认知功能障碍的影响性研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(29):4136-4139.
- [17] 朱志威, 张代君, 高成杰. 不同麻醉方式对老年患者经尿道前列腺电切术后 POCD 发生率、血清 S-100 β 及 A β 1-42 水平的影响[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(5):720-723.
- [18] HOWLAND M, TATSUOKA C, SMYTH KA, et al. Detecting change over time: a comparison of the SLUMS examination and the MMSE in older adults at risk for cognitive decline [J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(5):413-419.
- [19] KIS H, RHIM J H, PARK J H, et al. Quantitative analysis of the effect of end-tidal carbon dioxide on regional cerebral oxygen saturation in patients undergoing carotid endarterectomy under general anaesthesia [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2018, 84(2):292-300.

(收稿日期:2019-07-30,修回日期:2019-09-20)

引用本文:胡银娥.肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6和CXC趋化因子配体8在瘢痕疙瘩不同部位中的表达及意义[J].安徽医药, 2021, 25(7):1354-1358. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.020.

◇临床医学◇



肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6和CXC趋化因子配体8在瘢痕疙瘩不同部位中的表达及意义

胡银娥

作者单位:河南大学淮河医院皮肤科,河南 开封 475000

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201602163)

摘要: **目的** 探讨肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6(TSG-6)和CXC趋化因子配体8(CXCL8)在瘢痕疙瘩不同部位中的表达及意义。**方法** 选取2016年3月至2018年10月在河南大学淮河医院进行手术切除联合放射疗法治疗的瘢痕疙瘩病人25例,术中收集各病人浸润部、增生部和老化部瘢痕疙瘩组织,另外17例正常皮肤对照取自四肢损伤接受手术的病人,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各皮肤组织标本中TSG-6蛋白、CXCL8蛋白以及细胞凋亡、胶原代谢相关蛋白的表达量并进行比较。**结果** 对照组、老化部组、增生部组、浸润部组相比,TSG-6,第二个线粒体衍生的半胱天冬酶激活蛋白(second mitochondria-derived activator of caspase, Smac)、半胱氨酸蛋白酶(caspase-3)、胶原代谢相关蛋白IGF-1表达量均依次降低($P<0.05$),CXCL8蛋白,凋亡相关蛋白B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、黑色素瘤凋亡抑制蛋白(Livin)、胶原代谢相关蛋白转化生长因子- β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、I型胶原(Type I collagen, COL-I)、基质金属蛋白酶2(Matrix Metallo Proteinase 2, MMP-2)表达量均依次升高($P<0.05$)。对照组、浸润部组、增生部组、老化部组TGS-6蛋白表达量分别为(1.81 $\pm$ 0.19)、(0.34 $\pm$ 0.07)、(0.64 $\pm$ 0.12)、(1.37 $\pm$ 0.14)ng/mL, CXCL8蛋白表达量分别为(37.54 $\pm$ 5.61)、(248.65 $\pm$ 40.62)、(174.01 $\pm$ 26.25)、(66.43 $\pm$ 10.23)ng/mL; Bcl-2蛋白表达量分别为(61.87 $\pm$ 2.12)、(167.21 $\pm$ 6.34)、(114.45 $\pm$ 3.26)、(81.64 $\pm$ 3.41)ng/mL, Smac蛋白表达量分别为(618.42 $\pm$ 47.85)、(176.55 $\pm$ 19.64)、(348.71 $\pm$ 31.58)、(424.54 $\pm$ 36.13)ng/mL, Caspase-3蛋白表达量分别为(17.67 $\pm$ 2.64)、(5.48 $\pm$ 1.74)、(8.87 $\pm$ 1.54)、(15.25 $\pm$ 2.67)ng/mL, Livin蛋白表达量分别为(1.25 $\pm$ 0.28)、(3.94 $\pm$ 0.35)、(2.26 $\pm$ 0.31)、(1.51 $\pm$ 0.24)ng/mL, P53蛋白表达量分别为(2.19 $\pm$ 0.28)、(0.64 $\pm$ 0.08)、(1.58 $\pm$ 0.11)、(1.81 $\pm$ 0.17)ng/mL; TGF- β 1蛋白表达量分别为(275.54 $\pm$ 76.16)、(421.57 $\pm$ 56.01)、(361.55 $\pm$ 52.15)、(324.16 $\pm$ 74.72)ng/mL, COL-1蛋白表达量分别为(0.98 $\pm$ 0.05)、(3.80 $\pm$ 0.54)、(2.51 $\pm$ 0.61)、(1.43 $\pm$ 0.16)ng/mL, MMP-2蛋白表达量分别为(2.47 $\pm$ 0.26)、(25.39 $\pm$ 6.41)、(19.12 $\pm$ 5.45)、(5.17 $\pm$ 1.42)ng/mL, IGF-1蛋白表达量分别为(251.05 $\pm$ 77.25)、(81.51 $\pm$ 14.50)、(130.48 $\pm$ 21.52)、(234.49 $\pm$ 82.42)ng/mL; Pearson相关分析结果显示,瘢痕疙瘩病人TGS-6蛋白表达量与Bcl-2、Livin、TGF- β 1、COL-

1、MMP-2均呈负相关($P<0.05$),与Smac、Caspase-3、p53、IGF-1均呈正相关($P<0.05$);CXCL8蛋白表达量与Bcl-2、Livin、TGF- β 1、COL-1、MMP-2均呈正相关($P<0.05$),与Smac、Caspase-3、p53、IGF-1均呈负相关($P<0.05$)。结论 TSG-6和CXCL8在瘢痕疙瘩不同部位中表达有明显差异,可能通过调节细胞增殖、凋亡及胶原蛋白的合成、代谢,参与瘢痕疙瘩的发生与发展。

关键词: 瘢痕疙瘩; 肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6; CXC趋化因子配体8; 细胞凋亡; 胶原代谢

Expression and significance of tumor necrosis factor α stimulating gene-6 and CXC chemokine ligand 8 in different parts of keloid

HU Yine

Author Affiliation: Department of Dermatology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Abstract: **Objective** To explore the expression and significance of tumor necrosis factor α stimulating gene-6 (TSG-6) and CXC chemokine ligand 8 (CXCL8) in different parts of keloid. **Methods** From March 2016 to October 2018, 25 patients with keloid underwent surgical resection combined with radiotherapy in Huaihe Hospital of Henan University were selected. The keloid tissues of infiltrating, proliferating and aging parts of each patient were collected during the operation, and 17 normal skin controls were taken from patients with limb injury. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression levels of TSG-6 protein, CXCL8 protein, apoptosis and collagen metabolism related proteins. **Results** In the control group, the aging part group, the hyperplasia part group, and the infiltrating part group, the expressions of TSG-6, the second mitochondria-derived activator of caspase (SMAC), caspase-3 and IGF-1 decreased sequentially ($P<0.05$), while the expression of CXCL8, apoptosis related protein B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), melanoma inhibitor of apoptosis protein (Livin), collagen metabolism related protein transforming growth factor- β 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1), type I collagen (Col-I) and matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) increased sequentially ($P<0.05$). In the control group, infiltrating part group, proliferating part group and aging part group, the TSG-6 protein expression level was (1.81 $\pm$ 0.19), (0.34 $\pm$ 0.07), (0.64 $\pm$ 0.12) and (1.37 $\pm$ 0.14) ng/mL, respectively; the CXCL8 expression level was (37.54 $\pm$ 5.61), (248.65 $\pm$ 40.62), (174.01 $\pm$ 26.25) and (66.43 $\pm$ 10.23) ng/mL, respectively; Bcl-2 protein expression level was (61.87 $\pm$ 2.12), (167.21 $\pm$ 6.34), (114.45 $\pm$ 3.26), (81.64 $\pm$ 3.41) ng/mL, respectively; SmaC protein expression level was (618.42 $\pm$ 47.85), (176.55 $\pm$ 19.64), (348.71 $\pm$ 31.58), (424.54 $\pm$ 36.13) ng/mL, respectively; Caspase-3 protein expression level was (17.67 $\pm$ 2.64), (5.48 $\pm$ 1.74), (8.87 $\pm$ 1.54), (15.25 $\pm$ 2.67) ng/mL, respectively; Livin protein expression level was (1.25 $\pm$ 0.28), (3.94 $\pm$ 0.35), (2.26 $\pm$ 0.31), (1.51 $\pm$ 0.24) ng/mL, respectively; p53 protein expression level was (2.19 $\pm$ 0.28), (0.64 $\pm$ 0.08), (1.58 $\pm$ 0.11), (1.81 $\pm$ 0.17) ng/mL, respectively; TGF- β 1 protein expression level was (275.54 $\pm$ 76.16), (421.57 $\pm$ 56.01), (361.55 $\pm$ 52.15), (324.16 $\pm$ 74.72) ng/mL, respectively; Col-1 protein expression level was (0.98 $\pm$ 0.05), (3.80 $\pm$ 0.54), (2.51 $\pm$ 0.61), (1.43 $\pm$ 0.16) ng/mL, respectively; MMP-2 protein expression level was (2.47 $\pm$ 0.26), (25.39 $\pm$ 6.41), (19.12 $\pm$ 5.45), (5.17 $\pm$ 1.42) ng/mL, respectively; IGF-1 protein expression level was (251.05 $\pm$ 77.25), (81.51 $\pm$ 14.50), (130.48 $\pm$ 21.52), (234.49 $\pm$ 82.42) ng/mL, respectively. Pearson correlation analysis showed that the expression of TSG-6 protein in keloid patients was negatively correlated with Bcl-2, Livin, TGF- β 1, COL-1 and MMP-2 ($P<0.05$), and was positively correlated with SMAC, Caspase-3, p53 and IGF-1 ($P<0.05$); The expression of CXCL8 was positively correlated with Bcl-2, livin and TGF- β 1, COL-1 and MMP-2 ($P<0.05$), but was negatively correlated with SMAC, Caspase-3, p53 and IGF-1 ($P<0.05$). **Conclusion** TSG-6 and CXCL8 are expressed differently in different parts of keloid, which may be involved in the occurrence and development of keloid by regulating cell proliferation, apoptosis and collagen synthesis and metabolism.

Key words: Keloid; Tumor necrosis factor α stimulated gene-6; CXC motif chemokine ligand 8; Apoptosis; Collagen metabolism

人体皮肤进行创伤修复时,成纤维细胞异常增殖,胶原过度沉积可形成瘢痕疙瘩,呈浸润性生长,与正常皮肤无明显边界,单纯手术切除复发率高,严重影响病人身心健康^[1]。近年来,越来越多的研究表明,成纤维细胞的增殖和凋亡对瘢痕疙瘩的形成有关键作用,但具体机制尚不完全明确^[2]。肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6(TSG-6)是由肿瘤坏死因子 α 诱导的炎症相关基因,已有报道表明,TSG-6可能通过抑制核因子-KB信号通路活性,促进瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡^[3],但关于TSG-6在瘢痕疙瘩不同部位中表达差异的研究尚未见报道。CXC趋化因子配体8(CXCL8)在瘢痕疙瘩组织中异常表达,是病情持续发展的重要原因^[4]。本研究通过分析瘢痕疙瘩不同部位

中TSG-6、CXCL8的表达,探讨TSG-6、CXCL8对瘢痕疙瘩的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 资料概况:瘢痕疙瘩组织均来自2016年3月至2018年10月在河南大学淮河医院进行手术切除联合放射疗法治疗的瘢痕疙瘩病人25例,其中男11例,女14例,年龄范围12~39岁,年龄(34.24 $\pm$ 6.25)岁,发病部位有耳部、前胸、后背,依次为10例、9例、6例。标本经病理学检查证实,在直视及镜下区分各标本为浸润部(与正常皮肤交界处,表面潮红)、增生部(隆起明显,暗红色)、老化部(中央凹陷,色淡)。25例中,浸润部、增生部、老化部例数分别为12例、11例、2例。

诊断标准:(1)瘢痕超过原损伤边缘,向周围正常皮肤组织浸润生长;(2)瘢痕界限不明确,1年内无自发消退征象;(3)手术切除后复发,且瘢痕范围超过原范围。以上符合任意一条即可确诊为瘢痕疙瘩。

纳入标准:(1)标本来源的瘢痕疙瘩病人在术前6个月未进行任何药物治疗;(2)标本来源病人6个月内未进行任何局部放射治疗;(3)病程超过1年;(4)瘢痕疙瘩最大直径应符合以下标准:2 cm≤耳部≤4 cm;7 cm≤前胸、后背≤10 cm。

排除标准:(1)伴有肿瘤等其他严重疾病者。(2)临床资料不完整者。正常皮肤组织取自本院四肢外伤手术病人,共17例,其中男9例,女8例,年龄范围21~45岁,年龄(36.81±5.31)岁。所有标本取材均经病人或其近亲属知情并签署同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 研究方法 浸润部、增生部、老化部、正常皮肤组织经裂解、离心,保留上清液,用酶联免疫吸附法检测TSG-6蛋白、CXCL8蛋白、凋亡相关蛋白B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、第二个线粒体衍生的半胱天冬酶激活蛋白(Smac)、半胱氨酸蛋白酶(caspase-3)、黑色素瘤凋亡抑制蛋白(Livin)、p53,以及胶原代谢相关蛋白转化生长因子-β1(TGF-β1)、I型胶原(COL-1)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)。试剂盒均购于上海生工生物公司。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两组间比较采用LSD-*t*检验。计数资料使用例或率表示,使用 χ^2 检验。此外,采用Pearson法分析相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组研究对象性别、年龄、BMI比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 瘢痕疙瘩25例与外伤手术17例一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
对照组	17	9/8	36.81±5.31	22.16±2.41
瘢痕组	25	11/14	34.24±6.25	22.84±2.98
$F(\chi^2)$ 值		(0.324)	1.388	0.782
<i>P</i> 值		0.569	0.173	0.439

注: BMI为体质质量指数。

2.2 四组皮肤组织TGS-6蛋白、CXCL8蛋白表达量比较 对照组、老化部组、增生部组、浸润部组相比, TSG-6蛋白表达量依次降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), CXCL8蛋白表达量依次升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 四组皮肤组织凋亡相关蛋白表达量比较 对

表2 瘢痕疙瘩25例与外伤手术17例皮肤组织TGS-6蛋白、CXCL8蛋白表达量比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TGS-6蛋白	CXCL8蛋白
对照组	17	1.81±0.19	37.54±5.61
瘢痕组	25		
浸润部组		0.34±0.07 ^{①②③}	248.65±40.62 ^{①②③}
增生部组		0.64±0.12 ^{①②}	174.01±26.25 ^{①②}
老化部组		1.37±0.14 ^①	66.43±10.23 ^①
<i>F</i> 值		555.908	316.289
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注: TSG-6为肿瘤坏死因子α刺激基因-6, CXCL8为CXC趋化因子配体8。

①与对照组比较, $P < 0.05$ 。②与老化部组比较, $P < 0.05$ 。③与增生部组比较, $P < 0.05$ 。

照组、老化部组、增生部组、浸润部组相比, Smac、Caspase-3、P53表达量依次降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), Bcl-2、Livin表达量依次升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表3。

2.4 四组皮肤组织胶原代谢相关蛋白表达量比较 对照组、老化部组、增生部组、浸润部组相比, TGF-β1、COL-1、MMP-2表达量依次升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), IGF-1表达量依次降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.5 瘢痕疙瘩病人TGS-6蛋白、CXCL8蛋白与凋亡相关蛋白表达量的相关性分析 Pearson相关分析显示, 瘢痕疙瘩病人TGS-6蛋白表达量与Bcl-2、Livin均呈负相关, 与Smac、Caspase-3、P53均呈正相关(均 $P < 0.05$); CXCL8蛋白表达量与Bcl-2、Livin均呈正相关, 与Smac、Caspase-3、P53均呈负相关(均 $P < 0.05$), 见表5。

2.6 瘢痕疙瘩病人TGS-6蛋白、CXCL8蛋白与胶原代谢相关蛋白表达量的相关性分析 根据表6的Pearson相关分析显示, 瘢痕疙瘩病人TGS-6蛋白表达量与TGF-β1、COL-1、MMP-2均呈负相关($P < 0.05$), 与IGF-1呈正相关($P < 0.05$); CXCL8蛋白表达量与TGF-β1、COL-1、MMP-2均呈正相关($P < 0.05$), 与IGF-1呈负相关($P < 0.05$)。

3 讨论

瘢痕的形成是伤口愈合的自然结果, 然而成纤维细胞过度分泌细胞外基质时, 可导致瘢痕疙瘩的发生。组织学研究已经表明, 胶原等细胞外基质主要由成纤维细胞合成和分泌, 成纤维细胞在参与受损组织修复, 形成瘢痕过程中发挥重要作用^[5-6]。因此, 抑制成纤维细胞增殖或诱导成纤维细胞凋亡是瘢痕疙瘩治疗的关键^[7]。

TSG-6可以抑制胶原I、II合成, 诱导成纤维细胞凋亡, 减轻瘢痕病情, 已被证实与瘢痕形成密切相关^[1]。有研究发现, 病理性瘢痕组织中TSG-6呈低表

表3 瘢痕疙瘩25例与外伤手术17例皮肤组织凋亡相关蛋白表达量比较/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Bcl-2	Smac	Caspase-3	Livin	P53
对照组	17	61.87±2.12	618.42±47.85	17.67±2.64	1.25±0.28	2.19±0.28
瘢痕组	25					
浸润部组		167.21±6.34 ^{①②③}	176.55±19.64 ^{①②③}	5.48±1.74 ^{①②③}	3.94±0.35 ^{①②③}	0.64±0.08 ^{①②③}
增生部组		114.45±3.26 ^{①②}	348.71±31.58 ^{①②}	8.87±1.54 ^{①②}	2.26±0.31 ^{①②}	1.58±0.11 ^{①②}
老化部组		81.64±3.41 ^①	424.54±36.13 ^①	15.25±2.67 ^①	1.51±0.24 ^①	1.81±0.17 ^①
F值		2 648.187	600.224	147.617	377.913	357.423
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: Bcl-2为B淋巴细胞瘤-2, Smac为第二个线粒体衍生的半胱天冬酶激活蛋白, caspase-3为半胱氨酸蛋白酶, Livin为黑色素瘤凋亡抑制蛋白。

①与对照组比较, $P<0.05$ 。②与老化部组比较, $P<0.05$ 。③与增生部组比较, $P<0.05$ 。

表4 瘢痕疙瘩25例与外伤手术17例皮肤组织胶原代谢相关蛋白表达量比较/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TGF- β 1	COL-1	MMP-2	IGF-1
对照组	17	275.54±76.16	0.98±0.05	2.47±0.26	251.05±77.25
瘢痕组	25				
浸润部组		421.57±56.01 ^{①②③}	3.80±0.54 ^{①②③}	25.39±6.41 ^{①②③}	81.51±14.50 ^{①②③}
增生部组		361.55±52.15 ^{①②}	2.51±0.61 ^{①②}	19.12±5.45 ^{①②}	130.48±21.52 ^{①②}
老化部组		324.16±74.72 ^①	1.43±0.16 ^①	5.17±1.42 ^①	234.49±82.42 ^①
F值		19.326	187.275	136.021	60.487
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: TGF- β 1为胶原代谢相关蛋白转化生长因子- β 1, COL-1为I型胶原, MMP-2为基质金属蛋白酶2, IGF-1为胰岛素样生长因子-1。

①与对照组比较, $P<0.05$ 。②与老化部组比较, $P<0.05$ 。③与增生部组比较, $P<0.05$ 。

表5 TGS-6蛋白、CXCL8蛋白与凋亡相关蛋白表达量的相关性分析

变量	Bcl-2		Smac		Caspase-3		Livin		P53	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
TGS-6蛋白	-0.415	0.000	0.516	0.000	0.618	0.000	-0.514	0.000	0.622	0.000
CXCL8蛋白	0.501	0.000	-0.492	0.000	-0.515	0.000	0.658	0.000	-0.613	0.000

注: TGS-6为肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6, CXCL8为CXC趋化因子配体8, Bcl-2为B淋巴细胞瘤-2, Smac为第二个线粒体衍生的半胱天冬酶激活蛋白, caspase-3为半胱氨酸蛋白酶, Livin为黑色素瘤凋亡抑制蛋白。

表6 TGS-6蛋白、CXCL8蛋白与胶原代谢相关蛋白表达量的相关性分析

变量	TGF- β 1		COL-1		MMP-2		IGF-1	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
TGS-6蛋白	-0.559	0.000	-0.614	0.000	-0.522	0.000	0.617	0.000
CXCL8蛋白	0.617	0.000	0.716	0.000	0.6021	0.000	-0.722	0.000

注: TGS-6为肿瘤坏死因子 α 刺激基因-6, CXCL8为CXC趋化因子配体8, TGF- β 1为胶原代谢相关蛋白转化生长因子- β 1, COL-1为I型胶原, MMP-2为基质金属蛋白酶2, IGF-1为胰岛素样生长因子-1。

达,发挥着减少细胞凋亡,促进胶原合成代谢的作用^[8]。CXCL8能够调节细胞外基质的合成以及细胞的增殖与凋亡,在瘢痕疙瘩发生中起到促进作用^[4]。林苗苗等^[4]通过体外实验发现,抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖, CXCL8表达降低, CXCL8与瘢痕疙瘩的形成关系密切。本研究发现对照组、老化部组、增生部组、浸润部组相比, TSG-6蛋白表达量依次降低, CXCL8蛋白表达量依次升高, 差异有统计学意义。提示 TSG-6、CXCL8可能参与瘢痕疙瘩的形成与发展, 对应了瘢痕疙瘩呈浸润式的生长方式。

Bcl-2、Smac、caspase-3、Livin、p53等具有调控细

胞凋亡的重要作用^[9-12]。瘢痕疙瘩病人经过治疗, 成纤维细胞增殖受到抑制, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达降低, 细胞增殖抑制因子 P53 表达升高, 发挥抑制细胞增殖作用^[13]。张远贵等^[2]研究了瘢痕疙瘩组织中 Smac、caspase-3、Livin 的表达, 发现与正常组织相比, 瘢痕疙瘩组织 Smac、caspase-3 表达较低, Livin 表达较高, 笔者分析凋亡抑制因子 Livin 基因的高表达可能对促凋亡因子 Smac、caspase-3 基因的表达产生了抑制作用, 使得细胞凋亡作用弱于增殖作用, 导致了瘢痕疙瘩的形成。本研究发现对照组、老化部组、增生部组、浸润部组相比, 细胞凋亡相关蛋白 Smac、Caspase-3、P53 表

达量均依次降低, Bcl-2、Livin 均依次升高, 提示细胞凋亡蛋白在瘢痕形成与发展中发挥重要作用。

细胞外基质胶原蛋白的合成和降解失衡是瘢痕疙瘩的重要形成原因^[14]。TGF- β 1、COL-I、MMP-2、IGF-1 表达可以反映胶原代谢变化^[15-16], 瘢痕疙瘩病人瘢痕组织中, COL-1 过度沉积^[1], 是瘢痕组织的物质基础。TGF- β 1 在瘢痕疙瘩组织中表达上调, 促进真皮成纤维细胞增殖、胶原形成及分化^[17], 也对 MMP-2 表达有促进作用^[8, 17]。IGF-1 对胶原蛋白的合成具有一定抑制作用, 在病理性瘢痕中呈现低表达^[19-20]。本研究发现对照组、老化部组、增生部组、浸润部组相比, 胶原代谢相关蛋白 IGF-1 表达量依次降低, TGF- β 1、COL-1、MMP-2 表达量均依次升高, 提示胶原蛋白可能参与瘢痕疙瘩的形成与发展。Pearson 相关分析显示, 瘢痕疙瘩病人 TGS-6 蛋白表达量与 Bcl-2、Livin、TGF- β 1、COL-1、MMP-2 均呈负相关, 与 Smac、Caspase-3、P53、IGF-1 均呈正相关, 提示 TGS-6 可能通过影响瘢痕疙瘩组织中凋亡抑制因子、胶原合成因子及促进促凋亡因子、胶原代谢因子表达, 参与瘢痕疙瘩病理进程, 或可为瘢痕治疗提供参考依据。CXCL8 蛋白表达量与 Bcl-2、Livin、TGF- β 1、COL-1、MMP-2 均呈正相关, 与 Smac、Caspase-3、P53、IGF-1 均呈负相关, 推测 CXCL8 可能通过调控纤维细胞凋亡、胶原合成与代谢, 参与瘢痕疙瘩的发生发展。

综上所述, 对照组、老化部、增生部、浸润部皮肤组织中 TGS-6 蛋白表达量依次降低, CXCL8 蛋白表达量依次升高, 可能通过调节细胞增殖、凋亡及胶原蛋白合成、代谢, 影响瘢痕疙瘩浸润式生长, 参与瘢痕疙瘩的发生发展。但本文也存在不足之处, 对瘢痕疙瘩病人进行手术切除联合放射性疗法治疗的预后情况并未进行后续分析, 另外 TGS-6、CXCL8 对瘢痕疙瘩影响的具体机制也尚需进一步深入研究, 这将是以后的研究重点。

参考文献

- [1] 张大维, 吴波. 瘢痕疙瘩发病机制的研究进展[J]. 四川医学, 2017, 38(6): 713-716.
- [2] 张远贵, 段冬, 李攀登, 等. 瘢痕疙瘩组织中 Livin、Smac、Caspase-3 的表达及其相关性[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(11): 1558-1563.
- [3] 王佳妮, 李小静, 李涛, 等. TSG-6 促进瘢痕疙瘩成纤维细胞凋亡及其 NF- κ B 信号通路影响的实验研究[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(9): 1266-1270.
- [4] 林苗苗, 王文波, 康文, 等. 辣椒素抑制体外培养瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖的实验研究[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2017, 13(1): 5-8, 12.
- [5] LAMBERS C, ROTH M, JAKSCH P, et al. Treprostinil inhibits proliferation and extracellular matrix deposition by fibroblasts through cAMP activation[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1087-1096.
- [6] WANG L, HU L, ZHOU X, et al. Exosomes secreted by human adipose mesenchymal stem cells promote scarless cutaneous repair by regulating extracellular matrix remodelling[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13321-13332.
- [7] SUN L, DONG Y, ZHAO J, et al. NPPB modulates apoptosis, proliferation, migration and extracellular matrix synthesis of conjunctival fibroblasts by inhibiting PI3K/AKT signaling[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(3): 1331-1338.
- [8] 卫东, 杜丽萍, 张家建. 病理性瘢痕组织中 TSG-6 基因表达与细胞凋亡、胶原代谢的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(20): 2884-2886, 2890.
- [9] WANG H, CHEN Z, LI X. TSG-6 treatment promoted apoptosis in human fibroblasts of pathological scar[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand, France), 2016, 62(6): 33-37.
- [10] DANISH L, IMIG D, ALLGÖWER F, et al. Bcl-2-mediated control of TRAIL-induced apoptotic response in the non-small lung cancer cell line NCI-H460 is effective at late caspase processing steps[J/OL]. PloS one, 2018, 13(6): e0198203. DOI: 10.1371/journal.pone.0198203. eCollection 2018.
- [11] YAO C, CAO X, FU Z, et al. Boschniakia rossica polysaccharide triggers laryngeal carcinoma cell apoptosis by regulating expression of Bcl-2, Caspase-3, and P53[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2059-2064.
- [12] HONG H, AN JC, DE LA CRUZ JF, et al. Cnidium officinale makino extract induces apoptosis through activation of caspase-3 and p53 in human liver cancer HepG2 cells[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(4): 3191-3197.
- [13] 付昱, 张良, 陈娜, 等. 黄芪总苷液对瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖凋亡的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46(6): 746-748.
- [14] LIU Q, WANG X, JIA Y. Heat shock protein 90 inhibitor decreases collagen synthesis of keloid fibroblasts and attenuates the extracellular matrix on the keloid spheroid model[J/OL]. Plast Reconstr Surg, 2016, 137(4): e759-e760. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002039.
- [15] JOHNSTON EF, GILLIS TE. Transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) stimulates collagen synthesis in cultured rainbow trout cardiac fibroblasts[J]. J Exp Biol, 2017, 220(Pt 14): 2645-2653.
- [16] OSIECKAIWAN A, MOSKALEWSKI S, KOSOWSKA A, et al. Influence of cartilage interstitial fluid on gene expression in cruciate ligament fibroblasts[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 387-392.
- [17] LIU Y, LI Y, LI N, et al. TGF- β 1 promotes scar fibroblasts proliferation and transdifferentiation via up-regulating MicroRNA-21[J]. Sci Rep, 2016, 6: 32231.
- [18] KIM S, LEE J, JEON M, et al. Zerumbone suppresses the motility and tumorigenicity of triple negative breast cancer cells via the inhibition of TGF- β 1 signaling pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(2): 1544-1558.
- [19] 邓忠远, 李孝建, 侯海静, 等. 核酶阻断 IGF-1 及 IGF-1R 表达抑制病理性瘢痕形成的研究[J]. 河北医学, 2017, 23(2): 228-232.
- [20] 梁朱, 朱斌, 唐冰, 等. 胰岛素样生长因子 1 在病理性瘢痕中的表达[J]. 中国现代医生, 2012, 50(21): 24-25+28.

(收稿日期: 2019-10-19, 修回日期: 2019-11-14)