

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.049

细胞外基质在无瘢痕修复和再生中的研究进展

徐晓霞 综述,雷泽源 审校

(第三军医大学新桥医院整形美容科,重庆 400037)

[关键词] 细胞外基质;无瘢痕修复;再生

[中图分类号] R619+6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)24-3445-03

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由蛋白、水和化合物所构成的包裹在细胞外的复杂网状结构,其在发育、组织动态平衡,以及伤后恢复中起关键作用。但在损伤修复中,由于 ECM 的调控存在物种差异,即 ECM 在一些动物体内对细胞和可溶性成分动态响应可有效修复受损组织,而在另一些动物体内却引起非细胞瘢痕组织纤维化,这种现象与巨噬细胞有着密切的关系。本文基于 ECM 在损伤修复中的关键作用,探索 ECM 成分在组织再生治疗中的作用和策略,为组织修复和治疗提供了方法和策略。

1 ECM 的简述

ECM 是由蛋白、水和化合物所构成的复杂网状结构,其主要是定位在细胞的外部,用于包裹细胞。组成 ECM 蛋白质包括至少 27 个胶原蛋白、3 种以上不同形式的纤维连接蛋白,4 种腱糖蛋白,以及基膜限制的层粘连蛋白家族^[1]。ECM 组分中这些蛋白质家族可以相互作用。例如,纤连蛋白是含量最多的黏附基质成分,其具有与胶原蛋白 I、纤维蛋白、葡萄糖胺聚糖和整合素结合的位点^[2]。纤连蛋白和其他 ECM 成分通过与膜结合整合素受体相结合,诱导细胞内信号通路及细胞功能的改变^[3]。组成 ECM 的结构蛋白和大分子物质是构成细胞结构的重要组成部分。研究表明,ECM 的组分可调节生长因子的释放、血管再生、组织病理改变和炎症应答等,对于机体修复和再生有非常重要的作用^[4]。ECM 组分的蛋白质组合既可通过细胞受体,提供黏性基质,以提高细胞的黏附性,又可在需要的情况下形成光滑基质,以便细胞迁移。而 ECM 环境则可影响细胞间的通讯方式,从而促进或限制细胞迁移、定位,以及影响信号转导环境。在发育过程中,ECM 的构成可根据所处微环境及祖细胞群的情况进行动态的调整,以适应细胞间通讯、细胞迁移等不同需求^[5]。大量研究指出,ECM 同样影响着干细胞/祖细胞的细胞极性、屏障功能及其微环境,这对于维持一个复杂机体的稳定是非常重要的。因此,ECM 的组分可通过精确调控,在成人组织修复中扮演关键角色,其被认为是决定修复过程的效率和质量的关键因素之一^[1]。ECM 组分和炎症组织之间维持动态关系,以便于免疫细胞可以降解 ECM 分子和调控 ECM 相关分子的表达。当 ECM 分子被免疫细胞降解后,进而激活免疫细胞信号通路,并释放细胞因子^[6]。

一些非哺乳类脊椎动物在许多组织中可以进行无瘢痕修复,而哺乳动物对于组织损伤的修复常常会产生瘢痕^[7]。即使哺乳动物肌肉的再生功能较强,但许多情况下发生的损伤,哺乳动物会用形成瘢痕组织的非细胞纤维化 ECM 基质代替损伤组织。在修复轻微皮肤伤口时形成的瘢痕,对机体的影响极小,但是心脏或脊髓损伤形成的瘢痕可能会导致严重后果,甚至死亡。这些结果说明了复杂结构的再生,以及瘢痕形成的起始过程看来是截然相反的。本文通过对 ECM 组分在

无瘢痕修复再生中的特性的综述,以便用于探索人类伤口愈合和组织再生潜力的调控方式。

2 ECM 动态改变在组织修复中的作用

在蝾螈和斑马鱼的组织再生,包括截肢、心脏的心室切除、尾鳍甚至脊椎的损伤后的修复及再生中,ECM 为了满足伤口愈合、祖细胞形成、增殖,以及替代结构再发育的需求而进行动态调节^[7]。研究指出 ECM 的动态调节在蝾螈的无瘢痕皮肤修复和肢体再生的修复过程中发挥着关键作用:无论是切断了神经、软骨结构、血管、肌肉,还是结缔组织和皮肤,受损的组织均向血液中释放大量因子,以启动凝血级联和补体系统,形成了一个纤维蛋白凝块^[8]。同时上皮细胞迅速迁移到凝块上方,真皮成纤维细胞紧随其后,在上皮细胞和成纤维细胞下面形成暂时性的 ECM 基质,为干细胞聚集和生长因子释放及储存提供了良好的微环境。当炎症环境将白细胞募集到损伤部位后,其分泌多种蛋白酶,如基质金属蛋白酶(MMP),便可将 ECM 基质进行分解,使生长因子和其他配体释放出来,激活相关细胞的胞内外信号通路,进而发挥相关细胞生物学功能。

此外,ECM 中组分的动态变化也为影响修复过程中干细胞的功能和分化^[5]。在干细胞中,ECM 的伸缩性影响到整合素的活化和转运,从而影响到对调节整合素骨形态发生蛋白(BMP)受体内在化^[9]。其他研究指出使用人造生物材料 ECM 支架时,其支架的化学性质不仅影响干细胞的分化,而且其物理性质,例如孔径大小,纤维直径,ECM 硬度,以及化学交联都会对细胞命运产生重大影响^[10]。当间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在特定的 ECM 基质上生成,其细胞的分化、功能与自然状态下生长在类似基质中 MSCs 分化和功能相近^[11]。

3 组织修复过程中 ECM 调控存在物种差异

斑马鱼和蝾螈皮肤受损修复后可以恢复到与正常组织结构一样,并且不会留下瘢痕,但人类及常见小家鼠的修复过程则会留下瘢痕^[12-13]。其可能有如下原因:(1)哺乳动物皮肤中上皮/角化细胞的迁移发生在伤口凝块之下,蝾螈的上皮细胞迁移发生在凝块上面。(2)在肉芽组织及组织修复阶段,哺乳动物创口的基质改变过程与蝾螈不同。一般说来,创口修复中基质开始形成是在纤维蛋白和纤维连接蛋白组成富含支架的透明质酸分子之后。当透明质酸分子吸引水分后,使得基质膨胀,并逐渐被胶原蛋白 III 替代。对于大多数哺乳动物来说,透明质酸在修复早期就被胶原蛋白 III 取代,并转变为胶原蛋白 I,与富含硫酸肝素蛋白多糖、软骨素/皮肤素蛋白多糖形成非细胞瘢痕。相比之下,在蝾螈皮肤伤口修复和肢体再生过程中,基膜形成,胶原蛋白 I 的合成和交联都被延迟,直到修复的最晚期。

4 巨噬细胞调控 ECM 是组织修复的关键环节之一

在伤口修复中,巨噬细胞是 ECM 分解、成纤维细胞激活、

控制血管生成,以及外周神经支配分布的重要调控因素^[14-16]。巨噬细胞控制成纤维细胞功能,间接调节炎症,直接调节成纤维细胞胶原蛋白的生成^[17]。一些巨噬细胞亚类也可以将成纤维细胞转化为肌成纤维细胞^[18]。研究表明在蝾螈体内系统性去除巨噬细胞会彻底阻碍肢体再生,结果导致 ECM 及胶原蛋白大量沉积,在肢体末端形成巨大瘢痕。蝾螈有形成肌成纤维细胞的能力,但其功能却受到巨噬细胞的抑制,而在大多数成熟的哺乳动物的巨噬细胞却没有产生同样的抑制功能,这可能是由于在哺乳动物伤口愈合过程,免疫细胞对感染控制的优先于重新完全恢复 ECM 结构,使巨噬细胞没有发挥抑制功能,导致瘢痕的形成^[19]。有趣的是,研究指出在发育早期,哺乳动物胚胎伤口愈合也是无瘢痕修复。最近研究发现新生小鼠的心脏在进行切除术或缺血性心脏损伤后也可完全修复,而这一过程中的一个显著的特征是 ECM 的大量合成。但当新生小鼠去除巨噬细胞之后,心脏产生少量的 ECM,并且不能进行无瘢痕修复缺血性心脏的损伤,在心脏损伤部位产生了纤维状瘢痕,导致了心脏功能的降低^[20]。上述研究说明新生小鼠心脏修复中,巨噬细胞可能通过调控 ECM 的合成而影响修复过程和结果。巨噬细胞调控 ECM 的机制研究虽未完全明确,但目前的研究主要集中在巨噬细胞亚群的分类,激活途径及激活后的功能上。根据激活因子及激活后巨噬细胞合成、分泌的活性物质不同将巨噬细胞分为两大类^[21],经典激活的巨噬细胞和选择性激活的巨噬细胞。巨噬细胞的经典激活需要 2 个信号的刺激,第 1 个刺激信号是 IFN- γ ,第 2 个刺激信号是肿瘤坏死因子(TNF)或脂多糖(LPS)等细菌产物;经典激活的巨噬细胞高表达 TNF、白细胞介素(IL)-12 等促炎症因子,具有明显的促炎症效应;而选择性激活的巨噬细胞主要是由 IL-4 或糖皮质激素激活,激活后高表达 IL-10 等抗炎因子及 TGF- β 促纤维化因子,具有明显的抗炎及促纤维化效应。而最新的实验研究中 Lu 等^[22]发现在大鼠烧伤模型中注射氯膦酸盐脂质体(一种抗骨质疏松症药,可用于局部去除巨噬细胞和全身去除巨噬细胞),通过降低巨噬细胞数量及其相关的 TGF- β 1 表达,可以减少组织修复中胶原沉积和瘢痕形成。可见巨噬细胞在组织修复中调控 ECM 的关键作用。

5 ECM 在再生医学中的应用

近年来,再生医学整合多学科资源,经历了重大进步,既使用细胞信号通路和 ECM 动态平衡之间相互作用的理论来构造人造 ECM 支架等生物修复材料。通常来说,生物材料需要模仿健康组织中正常状态的 ECM,以提高生物材料与组织间的生物兼容性、最大程度上降低免疫原性及生物降解性^[23]。此外,由于细胞对于不同的 ECM 组分均有相应的整合素受体。因此通过构建特殊成分的 ECM,使目的细胞的整合素受体内化及激活相关信号通路,从而使目的细胞在损伤修复过程的有益的生物学功能得到充分发挥,而降低对组织修复不利的因素^[24]。胶原蛋白 I 由于其普遍适应性和结构适应性被认为是人工合成 ECM 中的首要组分^[25]。同时根据构建 ECM 支架等生物材料的一些生物化学和生物物理学特性,允许其加入其他修饰或因素,以提升支架性能。这种修饰类型多种多样,例如纤维连接蛋白序列的整合以推进大脑组织工程中的神经突触生长^[26];成纤维细胞和血管内皮生长因子的转运,以增强血管再生;骨缺陷修复使用的母体,其中含有干细胞和诱导分化的细胞因子,可以促进骨组织的修复^[27]。其他研究已经证实特定的 ECMs 组分可调控细胞的增殖、分化和存活信号通过^[28],从而影响细胞的功能,这说明组织内的 ECM 具有引导发育和再生潜在作用。因此,进一步研究 ECM 组分在组织细

胞中的功能和机制,有利于设计、探索新的临床治疗的手段和策略。

6 结论和展望

ECM 对于细胞功能、迁移,以及修复质量的重要影响在近些年来已经获得认可。对 ECM 的调控,从而改变机体修复过程和提高某些组织的再生潜力,有望成为在成熟哺乳动物机体上进行无瘢痕修复和组织再生的重要策略和手段。同时细胞与特定组分的 ECM 之间的动态相互作用也将成为未来设计用于再生治疗的生物材料和人造支架的重要因素。通过对再生过程各个阶段 ECM 组织、特性的了解,可以为更深入了解再生机制和合理设计治疗性再生和修复提供理论基础。

参考文献

- [1] Alamein MA, Stephens S, Liu Q, et al. Mass production of nanofibrous extracellular matrix with controlled 3D morphology for large-scale soft tissue regeneration[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2013, 19(6): 458-472.
- [2] Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(20): 3861-3863.
- [3] Johansson S, Svineng G, Wennerberg K, et al. Fibronectin-integrin interactions[J]. *Front Biosci*, 1997(2): d126-146.
- [4] Bulow HE, Hobert O. The molecular diversity of glycosaminoglycans shapes animal development[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006(22): 375-407.
- [5] Rozario T, Desimone DW. The extracellular matrix in development and morphogenesis; a dynamic view[J]. *Dev Biol*, 2010, 341(1): 126-140.
- [6] Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(10): 712-723.
- [7] Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring[J]. *Adv Wound Care*, 2015, 4(3): 119-136.
- [8] Krawczak DA, Westendorf JJ, Carlson CS, et al. Influence of bone morphogenetic protein-2 on the extracellular matrix, material properties, and gene expression of long-term articular chondrocyte cultures; loss of chondrocyte stability[J]. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15(6): 1247-1255.
- [9] Du J, Chen X, Liang X, et al. Integrin activation and internalization on soft ECM as a mechanism of induction of stem cell differentiation by ECM elasticity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(23): 9466-9471.
- [10] Guilak F, Cohen DM, Estes BT, et al. Control of stem cell fate by physical interactions with the extracellular matrix [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(1): 17-26.
- [11] Sisson K, Zhang C, Farach-Carson MC, et al. Fiber diameters control osteoblastic cell migration and differentiation in electrospun gelatin[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 94(4): 1312-1320.
- [12] Richardson R, Slanchev K, Kraus CA, et al. Adult zebrafish as a model system for cutaneous wound-healing research[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(6): 1655-1665.
- [13] Seifert AW, Kiama SG, Seifert MG, et al. Skin shedding and tissue regeneration in African spiny mice (*Acomys*) [J]. *Nature*, 2012, 489(7417): 561-565.
- [14] Barron L, Wynn TA. Macrophage activation governs schisto-

- somiasis-induced inflammation and fibrosis[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(9):2509-2514.
- [15] Lucas T, Waisman A, Ranjan R, et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair[J]. *J Immunol*, 2010, 184(7):3964-3977.
- [16] Nucera S, Bizziato D, de Palma M. The interplay between macrophages and angiogenesis in development, tissue injury and regeneration[J]. *Int J Dev Biol*, 2011, 55(4/5):495-503.
- [17] Wynn TA, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(3):245-257.
- [18] Ramachandran P, Iredale JP. Macrophages: central regulators of hepatic fibrogenesis and fibrosis resolution[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6):1417-1419.
- [19] Godwin JW, Pinto AR, Rosenthal NA. Macrophages are required for adult salamander limb regeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(23):9415-9420.
- [20] Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E, et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart[J]. *Science*, 2011, 331(620):1078-1080.
- [21] Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13:e23.
- [22] Lu SW, Zhang XM, Luo HM, et al. Clodronate liposomes reduce excessive scar formation in a mouse model of burn injury by reducing collagen deposition and TGF-beta 1 expression[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(4):2143-2149.
- [23] Huebsch N, Mooney DJ. Inspiration and application in the evolution of biomaterials[J]. *Nature*, 2009, 462(7272):426-432.
- [24] Midwood KS, Williams LV, Schwarzbauer JE. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(6):1031-1037.
- [25] Kuraitis D, Giordano C, Ruel M, et al. Exploiting extracellular matrix-stem cell interactions: a review of natural materials for therapeutic muscle regeneration[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(2):428-443.
- [26] Nillesen ST, Geutjes PJ, Wismans RA, et al. Increased angiogenesis and blood vessel maturation in acellular collagen-heparin scaffolds containing both FGF2 and VEGF[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(6):1123-1131.
- [27] Kim J, Kim IS, Cho TH, et al. Bone regeneration using hyaluronic acid-based hydrogel with bone morphogenic protein-2 and human mesenchymal stem cells[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(10):1830-1837.
- [28] Kim S, Kim SS, Lee SH, et al. In vivo bone formation from human embryonic stem cell-derived osteogenic cells in poly(D, L-lactic-co-glycolic acid)/hydroxyapatite composite scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(8):1043-1053.

(收稿日期:2015-02-15 修回日期:2015-08-09)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.050

催产素调节能量代谢的机制的研究进展

周景英,程庆丰,冯正平[△]

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016)

[关键词] 催产素;肥胖症;能量代谢;综述

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)24-3447-03

催产素(oxytocin, OT)是由下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)和视上核(supraoptic nucleus, SON)分泌的、经垂体后叶释放入血的肽类激素,由9个氨基酸组成,临床最初应用于促进子宫收缩。近年来越来越多的研究发现 OT 对抑制进食、脂肪分解、增加胰岛素敏感性等能量代谢方面起了重要作用,但其作用机理至今仍有很多未解之处。本文就 OT 调节能量代谢机制的相关研究作如下综述。

1 OT 作用于中枢神经系统调节能量代谢的机制

1.1 OT 与中枢神经系统的神经调节 目前认为进食与饱食中枢及摄食中枢的平衡有关,即“定点理论”。该理论认为当背侧核(DVC)受到刺激时,个体会产生饥饿感;而当腹内侧核受到刺激时,则产生饱食感。摄食与饱食中枢之间处于动态平

衡,对进食与新陈代谢起调节作用。Sim1 转录子是少数几个在 SON 与室旁核表达的单基因致肥胖因子之一^[1]。Tolson 等^[2]观察到 Sim1 灭活的小鼠下丘脑 OT mRNA 表达不足,从而导致 OT 分泌减少,表现为贪食性肥胖。Prader-Willer 综合征为 15 号染色体缺失,由于过度贪食引起肥胖、精神障碍,经检测其下丘脑 OT 含量下降^[3]。而这两种疾病给予外源性 OT 治疗后贪食和肥胖可得到改善^[4]。这些证据表明:OT 已成为调节摄食的一个重要激素,可能作为中转站将饱食信号投射至饱食中枢,引起厌食行为。

1.1.1 OT 与胃肠迷走-迷走反射之间的神经调节 内脏传入神经将进食信号上传至孤束核(solitary tract nucleus, NTS), NTS 整合信号后传入迷走神经背核簇(dorsal vagal complex,