

细胞因子 PDGF 和 CTGF 对炎症疤痕狭窄形成的研究进展

周进军 陶斯斌 叶和军 孙一洪

(武警浙江省总队医院 嘉兴 314000)

关键词: 血小板衍生生长因子; 结缔组织生长因子; 疤痕狭窄; 纤维化; 综述

中图分类号: R 751

文献标识码: A

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2011.01.068

炎症疤痕狭窄是由于组织结构受损伤后增生的肉芽组织经改建成熟后形成纤维结缔组织而致。炎症反应既有对机体有利的一面,如填补创口和缺损以保持组织器官的完整性和坚固性;同时也可能对机体产生不利或有害的影响,如炎症反应增生可引起体内各种管道的狭窄、关节功能障碍,炎症的粘连可引发器官的功能障碍等。如何预防和治疗炎症反应对机体产生的不良影响和后果是当今医学界所面临的棘手问题。现代细胞生物学和分子生物学在炎症组织形成方面的研究发现:修复细胞(主要是成纤维细胞)的大量增殖与凋亡抑制、细胞外基质中胶原合成与降解失衡、部分细胞因子的大量产生及三者的密切关系构成了炎症组织的生物学基础。本文就促进炎症狭窄形成的细胞因子 PDGF 和 CTGF 的研究进展作一综述。

1 血小板衍生生长因子(PDGF)

人们在寻找血清中能促进血管内皮细胞分化物质时发现了 PDGF,并在血小板颗粒中首先纯化出来,随后发现在所有紧邻间质细胞的上皮细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞等细胞中均有表达。PDGF 生物学特征主要有:(1)促分裂效应,PDGF 刺激血管平滑肌细胞、成纤维细胞、胶质细胞的分裂增生;(2)趋化活性,对中性粒细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞有趋化性;(3)参与细胞凋亡、转化过程的调控。PDGF 受体(PDGFR)的异常激活与许多疾病有关,如胚胎发育、肿瘤、特发性肺纤维变性、肝硬化、动脉粥样硬化、肾小球肾炎等。

1.1 PDGF 的结构及功能 PDGF 是血管内皮生长因子家族成员之一,分别由 A、B、C、D 四条多肽链通过二硫键连接而形成同型或异型二聚体。包括 5 种形式:PDGF-AA、PDGF-BB、PDGFF-AB、PDGF-C、PDGF-DD。PDGF-C 和 PDGF-D 两个新基因是最近在进行 EST 数据库比对寻找新的血管内皮生长因子同源体的过程中发现的^[1]。A 链、B 链、C 链和 D 链基因分别位于 7p²²、22q¹³、4q³² 和 11q²² 染色体上,其表达调控是独立的。PDGF-A 链由于转录和剪切的不同产生含有 196 和 211 个氨基酸的产物,PDGF-B 链产生含有 241 个氨基酸的产物。PDGF-C

和 PDGF-D 链分别产生含有 345 和 370 个氨基酸残基的产物,并含有 2 个明确的结构域:位于 N 端的 CUB 结构域和位于 C 端的 PDGF 结构域。PDGF-C 和 PDGF-D 以同型二聚体的形式分泌出来,在激活其受体前需分别水解掉 CUB 结构域^[2]。PDGF-AA 和 PDGF-BB 有直接的促有丝分裂的作用,PDGF 对成纤维细胞具有强烈的致有丝分裂活性,在 10⁻⁶~10⁻³ g/L 浓度就能有效刺激成纤维细胞分裂增殖,使处于 G₀ 期的细胞进入 G₁ 期,而且 PDGF 还可通过增加靶细胞 PDGFR 和其他促细胞分裂剂的表达来放大由 PDGF 介导的最初信号转导途径。PDGF 对中性粒细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞有趋化性。PDGF 可调节细胞外基质中胶原、纤维连接蛋白、蛋白多糖、透明质酸酶、胶原蛋白酶的含量,在结缔组织重塑中扮演着重要的角色。PDGF 还有缩血管活性,PDGF 收缩大鼠主动脉的作用较经典的血管紧张素 II 还要强烈。另外,PDGF 在哺乳动物发育的不同阶段也扮演着重要的角色,在早期阶段促进间充质细胞分化,对肾脏和睾丸、肠、血管、皮肤、肺、中枢神经系统发育至关重要,这些组织中的间充质细胞发育依赖 PDGF。在血管发生过程中,新生成的血管外需要血管平滑肌细胞和外膜细胞覆盖,这些细胞的发育需要 PDGFR 激活。神经系统发育过程中 PDGF 也有促进少突胶质细胞和神经原细胞发育的作用,促进髓鞘化过程^[3]。

PDGF 是一种与损伤愈合有关的生长因子,在损伤愈合中可以不同的方式产生。PDGF 主要由血小板分泌的 α 颗粒释放,以 AB 亚型最丰富,在人血小板和急性伤口渗出液中主要是 AA 亚型。此外,巨噬细胞、激活的单核细胞、内皮细胞、表皮细胞和成纤维细胞等都可以分泌该因子。PDGF 对成纤维细胞、平滑肌细胞、单核细胞、中性粒细胞等有趋化吸引作用,并强烈刺激成纤维细胞增殖及诱导其合成胶原、纤维连接蛋白(Fibronectin Fn)和 ECM(Extra cellularmatrix)等成分,以形成肉芽组织,促进创面愈合。由于血小板凝聚和脱颗粒是对组织损伤的起始反应,所以现在认为是创面愈合早期的重要介质。创伤后释放的 PDGF 是单核细胞和 FB 的

粘附趋化剂,并促进其增殖,激活巨噬细胞诱导 FB 产生胶原蛋白和纤维连接蛋白,并使胶原酶活化,调节胞外基质的更新。3 种亚型中,AB 和 BB 亚型对 FB 和内皮细胞有强趋化和促分裂作用,可激发胶原酶的产生,不同的是 AA 型的作用要有血清因子的协同作用,而 BB 型不需依赖血清因子。过度增生炎性组织中 FB 的化学趋化和促进有丝分裂反应与炎性组织比较明显增高,可能与细胞表面 PDGF 受体水平不同有关。Haisa 等^[9]发现炎性组织 FB 表面受体水平比正常皮肤 FB 高 4~5 倍,而两者 β 受体水平无差别。而 Schneider 等^[9]通过对大鼠胰腺星形细胞 (pancreatic stellate cells,PSC) 原代培养发现,在 α -SMA 阳性的 MFB 样细胞中存在 PDGF α 和 PDGF β 受体,在培养基中加入 50 ng/mL PDGF 和 5 ng/mL bFGF 可显著加快细胞增殖,认为 PDGF 是最有效的分裂原。目前有学者用重组人 PDGF (rhPDGF) 来促进伤口的愈合,其机制是通过促进伤口的上皮化来实现的^[9]。

1.2 PDGF 及其受体与创伤后愈合的关系 PDGF 在创伤中起着重要的作用,它刺激有丝分裂,趋化成纤维平滑肌细胞、中性粒细胞、巨噬细胞,并且刺激巨噬细胞产生创伤愈合各阶段中所需的重要细胞生长因子,还可促进细胞外基质分子的产生。在正常皮肤中,未见 α -PDGF 的表达,但在创伤后 α -PDGFR 开始表达。创伤后激活的血小板释放 PDGF 并趋化中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞,随即巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞等开始分泌 PDGF,由此保证 PDGF 在创伤愈合过程各时段均存在^[7]。局部应用 PDGF 可促进中性粒细胞、巨噬细胞的有丝分裂和趋化性,加快肉芽组织和上皮形成、血管发生速度。Steed 等^[8]对糖尿病伴有褥疮的患者局部注射 PDGF 早期的临床试验中已证实了它具有促进褥疮愈合的能力。另外,PDGF 促进间充质细胞等细胞的迁移及向骨折部位的聚集,促进间充质细胞、骨原细胞、成骨细胞、成软骨细胞的分裂增殖和分化,从而促进软骨和骨的形成,为骨折的修复创造条件^[8]。PDGF 在创伤修复中起着重要作用,但其作用机制有待进一步研究。

1.3 PDGF 及其受体与炎性疤痕纤维化性疾病关系 PDGF 的过分激活与肺的纤维变形有关,已发现闭塞性细支气管炎、组织细胞增生症、煤矿工人的肺尘埃沉着病、肺动脉高压、石棉病所致的肺的纤维变形与 PDGF 的过分表达有关。在向气管内注射 PDGF-B 后能引起瞬时间质的胶原的沉集和上皮细胞的增殖,过量表达的 PDGF-BB 在各种以肺

间质胶原纤维堆积为特征的肺纤维变性疾病的发病机制中起重要作用,增多的 PDGF-BB 可以促使更多的成纤维细胞向病变局部集中,并加速其分裂增殖,分泌大量胶原纤维^[9]。李莉等^[10]研究发现,博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型肺组织中 PDGF-BB 的表达明显高于对照组,给小鼠应用酪氨酸激酶抑制剂磺酰伊马替尼可以明显减轻博来霉素所致的肺间质纤维化病变,并且 PDGF-BB 表达和肺的体积较对照组都减少。肝纤维化核心环节是肝星形细胞活化和增殖,肝受损时激活的肝星形细胞可合成 PDGF,并以自分泌或旁分泌的方式促使肝星形细胞合成大量细胞外基质。Pinzani 等^[11]用四氯化碳引起肝损伤后,发现 PDGF 及其受体的表达明显增高,免疫组织化学显示 PDGF-A 链、PDGF-B 链主要位于浸润的炎性细胞中,而 PDGF β 主要位于间质细胞中。在杜普特挛缩、慢性滑膜炎、类风湿性关节炎、硬皮病、骨髓纤维化病中均可见 PDGF 及其受体的异常表达。

2 结缔组织生长因子 (CTGF)

结缔组织生长因子是 1991 年 Bradham 等^[12]在应用 PDGF 抗体筛选人类脐静脉内皮细胞 cDNA (互补脱氧核糖核酸) 文库时首次发现。它广泛表达于人类多种组织器官中,在病理情况下,其过度表达与某些增生性或炎性疤痕纤维化疾病的发生发展密切相关。

2.1 CTGF 基因及其蛋白质结构 CTGF 是一种新发现的刺激成纤维细胞增殖和胶原沉积的生长因子,是高度保守的 CCN (CTGF、Cef10/cyr61 和 Nov 的缩写) 多肽家族中的成员。该家族目前包括鸡胚成纤维细胞经诱导产生的 Cyr61、3T3 细胞受血清刺激后产生的 Fisp-12、成年鸡肾细胞中表达的 Nov、非洲爪蟾成纤维细胞产生的 Xnov 和人类 CTGF。它们均属于即刻早期基因 (immediate early gene),产物的功能大多是激活或抑制调节细胞增殖分化及迁移运动,共同结构特点是具有很高的序列同源性和序列结构的类似性。

CTGF 蛋白为肝素结合型,含 349 个氨基酸,富含半胱氨酸,其分子量为 36~38 kD,可由成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞合成分泌。成年哺乳动物心、脑、肾、肺、肝、胎盘中均有表达。人类 CTGF 基因定位于染色体 6q^{23.1},包括 5 个外显子,4 个内含子。起始位点为 ATG,其 3' 端包含 3 个 ATTTA 位点。CTGF 蛋白的 38 个保守的半胱氨酸残基分成两个节段,其中 22 个在 N 末端区,16 个在 C 末端区,4 个主要的蛋白结构区为胰岛素样生长因子的结合

蛋白区、von Wille-brand 因子 C 型重复、血小板反应蛋白 (thrombospondin) I 型重复以及生长因子半胱氨酸群, 这些区域都由独立的外显因子编码。Segarini 等^[13]发现将 CTGF 连接主细胞表面的蛋白质的分子量大约 620 kD, 是一种多配基受体, 即低密度受体相关蛋白 $\alpha 2$ 巨球蛋白的受体, 后者在介导 CTGF 的生物活性方面发挥重要作用。

2.2 CTGF 促进细胞增殖、合成胶原、促炎性疤痕纤维化 CTGF 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 均可显著增加正常大鼠肾 (normal rat kidney, NRK) 成纤维细胞中 I 型胶原、整合素 $\alpha 5$ 和纤连蛋白基因的转录而引起肾脏纤维化的发生与进展。CTGF 不能诱导 NRK 成纤维细胞悬浮生长, 却是 TGF- β 刺激 NRK 成纤维细胞增殖和生长过程中必须的介质。抗 CTGF 的抗体和反义 CTGF 可分别从蛋白水平和核酸水平特异性的阻断 TGF- β 对 NRK 成纤维细胞的诱导作用。利用原位杂交技术在系统性硬化症患者硬化损害区的成纤维细胞中检测到 CTGF mRNA 表达, 硬化期成纤维细胞中 CTGF mRNA 表达较炎症期明显增高, 成纤维细胞过度表达 CTGF 可促进细胞的迁徙、增殖及产生基质促进纤维化的进程, 提示 CTGF 与纤维化密切相关。II 型肺泡上皮细胞及激活的成纤维细胞通过自分泌或旁分泌方式产生 CTGF, 调节成纤维细胞和细胞外基质的积聚, 在肺纤维化进展中起重要作用。高糖和高胰岛素是通过上调非酒精性脂肪肝中 CTGF mRNA 的表达而引起纤维化的进展。胆管上皮细胞合成和分泌一些旁分泌介质如: TGF- β 、CTGF、PDGFB 及内皮素 1 作用于不同的肝细胞, 导致门静脉性肝硬化。以上资料表明 CTGF 在不同器官的纤维化进程中起重要作用。

CTGF 是一种富含半胱氨酸的促分裂原, 属间充质细胞生长因子。研究发现, 病理情况下, 其过度表达与器官增殖性或纤维化疾病的发生发展密切相关。CTGF 是近年来备受重视的促纤维化蛋白因子。在病理状况下, CTGF 过度表达, 它可以直接作用于间充质来源细胞 (如成纤维细胞), 促进其增殖和细胞外基质 ECM 的合成, 还能作为 TGF- β 的下游蛋白的角色介导其促纤维化作用, 而 TGF- β 被认为是炎性组织形成及不同组织中纤维化发生的关键介导因素^[14]。李世荣等^[15]发现体外培养的人增生性炎性组织成纤维细胞与正常皮肤的相比, 胶原合成、CTGF 及 CTGF 基因表达均显著增高。刘剑毅等^[16]用反义寡核苷酸作用于体外培养的人炎性组织成纤维细胞, 研究发现能抑制其 CTGF 表达、胶原

合成。Garrett 等^[17]认为 CTGF 对于 TGF- $\beta 1$ 诱导的 MFB 的分化是必需的, 但仅 CTGF 不足以引起 MFB 的分化和胶原基质的收缩。CTGF 是一种重要的促纤维化因子, 作为 TGF/SMADs 途径的下游介质参与炎性组织的形成。阻断 CTGF 的产生及其促纤维化效应可能为今后的炎性疤痕的治疗提供了一个新的靶点。相比 TGF- $\beta 1$ 来说, CTGF 对抗纤维化作用应该更有效和安全, 因为 CTGF 的生理条件下表达水平很低, 其作用范围也主要局限于结缔组织。阻断 CTGF 不会出现阻断 TGF- $\beta 1$ 后可能产生的有害的临床反应。因此, CTGF 可作为选择性干预纤维化疾病结缔组织形成的特殊靶子, CTGF 选择性干预纤维化形成具有诱人前景^[18]。

2.3 CTGF 通过调节细胞外基质基因的表达促进炎性疤痕 CTGF 能够刺激成纤维细胞增殖、细胞外基质产生、肉芽组织形成和纤维化。Twigg 等^[19]发现在人成纤维细胞中, 重组 CTGF 诱导纤维连接蛋白 mRNA 的表达和蛋白质的合成, 并呈剂量依赖性, CTGF 中和性抗体可以显著降低但不能完全抑制这种作用。Shi-wen 等^[20]通过对体外培养的人皮肤成纤维细胞的研究发现, 转染 CTGF 反义基因或用中和性抗体都能抑制 TGF $\beta 1$ 诱导的细胞外基质如胶原等的合成, 而转染 CTGF 重组体使之表达或直接应用、重组 CTGF 刺激都能诱导细胞外基质合成, 这表明 CTGF 能够直接诱导结缔组织细胞增殖和细胞外基质合成。在多种细胞中, CTGF 蛋白作用或 CTGF 基因转染都能刺激纤维连接蛋白 I、III、IV 型胶原及层粘连蛋白、整合素等细胞外基质成分合成。用抗 CTGF 中和抗体或 CTGF 反义核酸来阻滞 CTGF 的作用, 能抑制某些药物或 TGF- β 所诱导的细胞外基质成分产生。动物实验表明, 在诸多纤维化疾病模型都有 CTGF 的高表达。在人体多种器官纤维化疾病、创口愈合等过程, 都伴随有 CTGF 表达的增高, 提示 CTGF 广泛地参与了生成细胞外基质的生理或病理过程。

2.4 CTGF 刺激成纤维细胞迁移至创伤处促进疤痕形成 Fan 等^[21]发现, 在体外实验中, 如果 CTGF 表达过度, 血管平滑肌细胞的生长率和迁移率都将有显著增加, 而且该作用可被 CTGF 中和性抗体逆转。Shimo 等^[22]发现, 在培养皿中只有那些处于增殖期和正在迁移至空白区域的细胞 CTGF 表达呈阳性, 应用 CTGF 反义寡核苷酸和反义 RNA 则可以阻滞这些细胞的增殖和迁移。CTGF 这种趋化细胞的作用可以促进它的促新生血管形成活性, 并且可能在创伤愈合过程中趋化成纤维细胞至伤处, 并促

2006;81:1 241-1 257

[4]Haisa M, Okochi H, Grotendorst GR. Elevated levels of PDGF alpha receptors in keloid fibroblasts contribute to an enhanced response to PDGF[J].J Invest Dermatol, 1994,103:560-563

[5]Schneider E, Schmid-Kotsas A, Zhao J, et al. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells [J].Am J Physiol Cell Physiol, 2001,281: 532-543

[6]Ehrlich HP, Freedman BM. Topical platelet-derived growth factor in patients enhances wound closure in the absence of wound contraction [J].Cytokines Cell Mol Ther, 2002,7:85-90

[7]Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing[J]. Am J Surg, 1993,166: 74-81

[8]Steed DL. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. Diabetic Ulcer Study Group[J].J Vasc Surg, 1995,21:71-81

[9]刘建,彭东信,刘晓晴,等.反复肺炎支原体肺部感染大鼠肺组织中血小板衍生生长因子 B 链的表达以及双黄连粉针剂对其影响的研究[J].中国中西医结合杂志,2000,20(4):34-35

[10]李莉,李燕芹,格列卫对博来霉素致小鼠肺纤维化的干预作用[J].中国危重病急救医学,2007,19(4):229-232

[11]Pinzani M, Milani S,Grappone C, et al. Expression of platelet-derived growth factor in a model of acute liver injury [J]. Hepatology,1994,19:701-707

[12]Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, et al. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10[J].J Cell Biol, 1991,114:1 285-1 294

[13]Segarini PR,Nesbitt JE,Li D,et al.The low density lipoprotein receptor-related protein/alpha2-macroglobulin receptor is a receptor for connective tissue growth factor [J].J Biol Chem,2001,276: 40 659-40 667

[14]Border WA,Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis[J].N Engl J Med,1994,331:1 286-1 292

[15]李世荣,刘剑毅,纪淑兴.体外培养人增生性瘢痕成纤维细胞胶原合成及结缔组织生长因子的表达[J].中华整形外科杂志,2004,20 (2):124-127

[16]刘剑毅,李世荣.反义寡核苷酸对人瘢痕疙瘩成纤维细胞结缔组织生长因子基因表达和胶原合成的作用 [J]. 中华烧伤杂志, 2004,20(2):72-75

[17]Garrett Q,Khaw PT,Balock TD,et al.Involvement of CTGF in TGF-beta1-stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress [J].Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004,45:1 109-1 116

[18]Sato S, Nagaoka T,Hasegawa M, et al. Serum levels of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis[J].J Rheumatol, 2000,27:149-154

[19]Twigg SM, Joly AH, Chen MM, et al. Connective tissue growth factor/IGF-binding protein-related protein-2 is a mediator in the induction of fibronectin by advanced glycosylation end-products in human dermal fibroblasts[J]. Endocrinology,2002,143:1 260-1 269

[20]Shi-wen X, Pennington D, Holmes A, et al. Autocrine overexpression of CTGF maintains fibrosis: RDA analysis of fibrosis genes in systemic sclerosis[J].Exp Cell Res,2000,259:213-224

[21]Fan WH,Pech M, Karnovsky MJ. Connective tissue growth factor (CTGF) stimulates vascular smooth muscle cell growth and migration in vitro[J].Eur J Cell Biol, 2000,79:915-923

[22]Shimo T, Nakanishi T, Kimura Y, et al. Inhibition of endogenous expression of connective tissue growth factor by its antisense oligonucleotide and antisense RNA suppresses proliferation and migration of vascular endothelial cells [J].J Biochem, 1998,124: 130-140

(收稿日期: 2010-08-16)

[1]Hamada T, Ui-Tei K, Imaki J, et al. Molecular cloning of SCDGF-B, a novel growth factors homologous to SCDGF/PDGF-C/fallotin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001,80:733-737

[2]Reigstad LJ, Varhaug JE, Lillehaug JR. Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family [J].FEBS J, 2005,272:5 723-5 741

[3]Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease [J].Mayo Clin Proc,

进疤痕愈合。

2.5 CTGF 促进创伤愈合后的血管形成 损伤修复和纤维化疾病常同时出现细胞外基质沉积和血管形成。重组 CTGF (rCTGF) 可剂量依赖地促进血管内皮细胞的粘附、增殖和迁移,同时诱导血管内皮细胞形成管状,比碱性成纤维细胞生长因子或血管内皮生长因子作用强。将 rCTGF 应用于鸡的尿囊绒毛膜可导致完全的血管形成作用,该作用可被抗 CTGF 抗体抑制。CTGF 在体内和体外均有促血管生成作用。

3 展望与问题

结缔组织纤维化几乎成了各种组织器官损伤后共同的终末病理过程,细胞因子所起的作用已越来越为人们所重视。PDGF 家族的发现已有 30 多年历史,目前已成为各种生长因子研究的热点,足够的证据证明 PDGF 与各种炎性疤痕纤维变性疾病、创伤愈合有关。通过局部应用 PDGF 为临床上促进创伤找到了一条可行的途径,PDGF 拮抗剂及其受体酪氨酸蛋白激酶抑制剂的应用将会给各种炎性疤痕纤维变性疾病的治疗找到新的治疗方法。另外 CTGF 的发现也为控制纤维化提供了一个新的治疗靶,针对 CTGF 的治疗可能会比针对 TGF-β 的治疗更有实用意义,根据目前的初步研究拮抗 CTGF 似乎可以更专一地拮抗细胞增殖肥大和 ECM 进行性积聚,而不影响 TGF-β 的抗炎等有益机体的作用。通过对 CTGF 基因表达调节、信号转导途径和受体结合途径的进一步研究,选择治疗策略阻断 CTGF 的基因表达,应用 CTGF 中和抗体或受体拮抗剂来阻断 CTGF 信号传导表达和生物学活性,这可能是控制纤维化疾病发生和发展的一种新手段,为今后防治炎性疤痕纤维化疾病带来新的希望。尽管任何一种细胞因子的研究结果都无法去诠释复杂的纤维化过程,但立足于每种细胞因子的体内或体外研究,仍有助于我们去揭示这些细胞因子在炎性疤痕纤维化过程中的调节作用,并为今后临床上纤维化靶向治疗提供新的思路。总之,对细胞因子作用机制影响因素的更为深入的研究,对于临床预防和治疗疤痕有重大的意义。

参考文献

[1]Hamada T, Ui-Tei K, Imaki J, et al. Molecular cloning of SCDGF-B, a novel growth factors homologous to SCDGF/PDGF-C/fallotin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001,80:733-737

[2]Reigstad LJ, Varhaug JE, Lillehaug JR. Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family [J].FEBS J, 2005,272:5 723-5 741

[3]Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease [J].Mayo Clin Proc,