

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.16.044

· 专论与综述 ·

基质金属蛋白酶 9 对糖尿病足溃疡愈合影响的研究进展 *

王丽芹¹ 牛香菇² 何文欣² 高兆虹² 杨素珍² 袁美琪² 李艳秋^{3Δ}

(1 黑龙江中医药大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150040; 2 黑龙江中医药大学研究生院 黑龙江 哈尔滨 150040;

3 黑龙江中医药大学附属第一医院针灸三科 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:在糖尿病足患者溃疡创面分泌物中,基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 过高是预测糖尿病足的发生及足溃疡难愈的主要指标,其可能的机制包括:高水平 MMP-9 降低 VEGF 的表达、抑制成纤维细胞的生物学行为影响糖尿病足溃疡愈合;失衡的 MMP-9/TIMP-1 比值影响糖尿病足溃疡愈合。选择性 MMP-9 抑制剂(包括小分子抑制剂、高级伤口辅料抑制剂、基于干扰基因水平表达的 RNA 抑制剂)可以作为促进糖尿病足溃疡愈合的手段,但仍需大样本、多中心随机对照试验以及长期随访进一步验证其疗效及安全性。现查阅近年来涉及 MMP-9 和糖尿病足溃疡相关的文献,综述 MMP-9 对糖尿病足溃疡愈合的影响及其机制研究进展。

关键词:基质金属蛋白酶 9;选择性基质金属蛋白酶 9 抑制剂;糖尿病足;溃疡;创面愈合

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)16-3197-04

Research Progress on the Effects of Matrix Metalloproteinase 9
on the Healing of Diabetic Foot Ulcers*WANG Li-qin¹, NIU Xiang-ru², HE Wen-xin², GAO Zhao-hong², YANG Su-zhen², YUAN Mei-q², LI Yan-qiu^{3Δ}

(1 First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China;

2 Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, 150040, China;

3 The Third Acupuncture Department of First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine,
Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT: In the ulcer wounds of diabetic foot patients, excessive matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is the main indicator for predicting the occurrence of diabetic foot and the difficulty of foot ulcer. The possible mechanisms include: high level of MMP-9 reduces VEGF expression and inhibits fibroblast formation. The biological behavior of the cells affects diabetic foot ulcer (DFU) healing; the imbalanced MMP-9/TIMP-1 ratio affects DFU healing. Selective MMP-9 inhibitors (including small molecule inhibitors, advanced wound adjuvant inhibitors, RNA inhibitors based on interfering gene level expression) can be used as a means of promoting DFU healing, but large-sample, multicenter randomized controlled trials are still needed. Long-term follow-up further verified the efficacy and safety. The literature related to MMP-9 and DFU in recent years was reviewed and summarized. To review the effects of MMP-9 on the healing of DFU and its mechanism.

Key words: Matrix metalloproteinase-9; Selective matrix metalloproteinase-9 inhibitor; Diabetic foot; Ulcer; Wound healing

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)16-3197-04

前言

糖尿病足是糖尿病诱发的足部缺血性、神经性以及神经缺血性病变,可能致使足部发生不同程度的感染、溃疡甚至坏疽^[1]。

虽然早期发现足部功能障碍,血管功能不全和糖尿病患者的畸形可以帮助减少足部并发症的发生率,但糖尿病足部溃疡(diabetic foot ulcer, DFU) 仍然是糖尿病患者最严重和最常见的并发症之一^[2]。国内糖尿病以及糖尿病足患者一年内新发足部溃

* 基金项目:黑龙江省教育厅科研项目(SJYY20180469);黑龙江省高等教育综合改革试点专项项目(JG2201201260);世界中医药联合会护理专业委员会指令性课题暨江苏省高校优势学科工程南京中医药大学护理学优势学科开放课题(SZLHLA-1910);黑龙江中医药大学研究生创新科研项目立项(2019yjcx022);黑龙江中医药大学优秀创新人才支持计划资助

作者简介:王丽芹(1975-),女,硕士,主任护师,副院长,研究方向:护理学;电话:13251519456

Δ 通讯作者:李艳秋(1974-),女,本科,副主任护师,研究方向:临床护理;E-mail: 18745176356@163.com,电话:18745176356

(收稿日期:2020-03-21 接受日期:2020-04-18)

疡发生率分别为 8.1% 和 31.6%^[3]。由于目前针对 DFU 的治疗仍然缺少切实有效的方案,一旦糖尿病患者出现足溃疡,由于感觉神经受损、微循环不良、创面难以愈合、伤口容易感染以及坏疽的发生,大部分患者最终只能以截肢手术为结局^[4]。DFU 难治愈且发生机制目前尚不完全清楚^[5],如何迅速有效地促进 DFU 愈合是临床研究的重难点。研究表明^[6],在糖尿病足患者皮肤溃疡分泌物中,基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 水平过高是判断糖尿病足的发生及 DFU 难愈的主要指标,近年来,针对这种蛋白酶作为治疗 DFU 的新方法是研究焦点。随着针对 MMP-9 在 DFU 治疗中的重要性逐渐明显,出现了一代选择性 MMP-9 抑制剂,选择性抑制 MMP-9 可能具有促进 DFU 愈合的作用。现综述 MMP-9 在 DFU 愈合过程中的研究进展,为优化 DFU 的临床防治方案提供参考。

1 MMP-9 的结构与功能

MMP-9 又称为明胶酶 B,它在 Zn^{2+} 和生理 PH 值的作用下,可以特异性水解基底膜(BM)和细胞外基质(ECM)中主要成分 IV 型胶原、V 型胶原以及黏连蛋白等,并进行自身重构^[7]。MMP-9 具有 IV、V、VII、X、XI 型胶原、明胶、细胞因子等作用底物,但只有在 ECM 环境中才能把 MMP-9 激活,使其具有相应的活性。MMP-9 启动子区内包括活化蛋白(AP)-1、(AP)-2 及刺激蛋白(SP)-1 因子的连接位点。人类 MMP-9 基因位于染色体 20q11.2-13.1,全长为 4506bp,分子量为 $Mr 92 \times 10^3$ ^[8]。最新研究表明 MMP-9 蛋白分子由以下部分构成及作用如下:(1)N-氮端结构域,联结内质网和 MMP-9 的桥梁;(2)前肽区,保持稳定的酶原结构;(3)催化活性区,具有对酶催化作用起着关键性作用的钙离子、锌离子的结合位点以及稳定的蛋氨酸;(4)羧基 C-碳端(血凝酶样功能区),结合酶的底物;(5)铰链区,连接羧基末端区和催化活性区;(6)纤连蛋白样明胶结合区,位于催化活性区内,可以结合层黏连蛋白、明胶以及 I、IV 型胶原;(7)明胶样功能区,目前不是非常清楚该区域的作用,可能是低聚糖的结合位点^[9]。

2 MMP-9 在糖尿病足溃疡愈合中的可能影响机制研究

2.1 糖尿病足溃疡患者的 MMP-9 水平升高

MMP-9 作为正常创面愈合过程当中重要的胶原蛋白酶,高水平表达或被过度激活后,导致糖尿病患者慢性难治性下肢溃疡的概率同比增高。研究显示,MMP-9 在 DFU 愈合中起到重要作用,它是引起慢性伤口形成和持续存在的生化标志物^[9]。对比发现,MMP-9 在糖尿病足溃疡组的水平显著高于糖尿病无溃疡组和正常人伤口处,该结果与相关研究报告具有一致性^[10-12]。那么 DFU 患者的 MMP-9 水平明显升高的可能机制是什么呢?通过查阅国内外相关文献后总结如下:(1)细菌增殖数量与 MMP-9 水平呈正相关性^[13]。许多生长因子和细胞因子能激活基质金属蛋白酶(MMPs),从而影响 MMPs 的表达,所以这些细胞因子在伤口或微生物中被激活可能是导致 MMP-9 在糖尿病足溃疡感染中高表达的原因之一。例如,由细菌激活的巨噬细胞将分泌促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子、白介素-6、白介素-1,这些因子能升高 MMPs 的表达。也可能通过激活细胞表面上的因子来激活纤维蛋白溶酶,以刺激 MMP-9 与 TIMP-1

结合的复合物,产生活性 MMP-9^[14]。(2)毛丹丹^[15]等人的研究表明,晚期糖基化终末产物(AGEs)和糖尿病性溃疡难愈关系密切。病理性高血糖可能加速糖尿病患者的糖基化反应,从而产生大量的 AGEs。李志红^[16]等人的研究证实,糖尿病患者较健康对照组 AGEs 水平升高 2 倍以上,糖尿病患者 MMP-9 血清水平与 AGEs 呈正相关,血清 AGEs 是影响 MMP-9 水平的独立危险因素(偏回归系数 0.612)。推测其机制,过度的糖基化在细胞外基质环境中容易形成相互交叉偶联的高分子物质,MMP-9 难以把这种物质分解,促进了 MMP-9 合成增加或者激活 MMP-9 活性^[17]。(3)大量研究发现,发生糖尿病足溃疡的患者血清 MMP-9 水平显著升高,而 TIMP-1 浓度没有显著改变,因此与 MMP-9 结合的复合物减少,使相对活性的 MMP-9 数量增加。

2.2 高水平的 MMP-9 降低 VEGF 的表达从而影响 DFU 愈合

VEGF 是一种多功能细胞因子,在糖尿病足的发展中扮演着关键的角色。它不仅能够特异性作用于血管内皮细胞,还具有诱导血管生成^[18,19]和增加血管通透性的功能^[20-22]。在正常生理状态下,这两种功能处于平衡状态,但病理生理状态是不平衡的^[22]。任国强^[23]等探究 MMP-9 对 VEGF 的影响发现,血糖升高改变皮肤组织中 MMP-9 和 VEGF 的表达,MMP-9 在细菌大量生长的糖尿病伤口中的表达增加,但 VEGF 水平降低,表明 MMP-9 的表达与 VEGF 呈负相关。血管他丁是 MMP-9 的降解产物,它能够使 P42 / P44 MAP 激酶途径失活来下调 VEGF。VEGF 的低表达反映在糖尿病足溃疡愈合能力受损^[24]。

2.3 高水平的 MMP-9 导致 MMP-9/TIMP-1 比值失衡从而影响 DFU 愈合

保持 MMP-9 / TIMP-1 比值平衡有利于 DFU 溃疡愈合^[25]。Li 等^[26] 研究报道,MMP-9 / TIMP-1 比值过高提示创面愈合不良,二者保持稳定的平衡状态才不至于损伤血管,共同调节和维持血管的完整性^[27]。陈占玲^[28]等人在糖尿病动物模型实验中观察到,MMP-9 和 TIMP-1 比值在伤口愈合早期大幅度增高,但正常对照组 MMP-9/TIMP-1 水平始终保持动态平衡。朱平等人在糖尿病动物模型血浆中,也持续监测到 MMP-9 水平的高表达,但 TIMP-1 分泌量变化不明显,导致比值持续增高,打破平衡,愈合减慢^[29]。同时在临床患者身上,陈占玲等人也观察到了类似规律,糖尿病足组 MMP-9 水平显著高于糖尿病无足病组,且比正常对照组高 6 倍,但 TIMP-1 分泌较少,导致 MMP-9/TIMP-1 比值严重失衡。从临床治疗中发现,在足部溃疡愈合时间方面,糖尿病足溃疡处 MMP-9 含量和 MMP-9/TIMP-1 比值显著增高的患者,需要更长时间以帮助愈合^[28]。有研究证实^[30],蛋白酶抑制剂的应用,可降低 MMPs/TIMPs 的比值,从而促进糖尿病足溃疡愈合。

2.4 高水平的 MMP-9 抑制成纤维细胞的生物学行为从而影响 DFU 愈合

皮肤成纤维细胞是伤口修复的重要影响细胞,占细胞总数的 40% 至 60%,其生物效应在维持正常皮肤形态和溃疡愈合方面起着关键作用^[31]。薛声能等人的结果表明,MMP-9 高表达大鼠的皮肤成纤维细胞增殖减缓,细胞活力下降,迁移和胶原蛋白分泌能力降低,表明 MMP-9 能抑制成纤维细胞的生物行为从而影响 DFU 的愈合^[32]。具体可能的机制如下:(1)MMP-9 高表达组大鼠皮肤成纤维细胞的增殖指数和细胞活力低于对照

组,表明这一结果可能与 MMP-9 的高水平表达有关。成纤维细胞作为合成胶原蛋白最重要的细胞,其增殖受抑和活力下降对胶原蛋白的合成和皮肤伤口的修复有负面影响。胶原合成不足,使胶原代谢处于负平衡状态,进而延缓 DFU 的愈合。(2)迁移作为成纤维细胞的另一个生物学特性。在伤口愈合的炎症和凝固阶段,炎症细胞和血小板释放出大量的炎症因子,促进成纤维细胞向溃疡的迁移^[33]。MMP-9 高表达组中成纤维细胞的迁移能力明显低于对照组。这一结果导致成纤维细胞未能及时移动到溃疡处发挥作用。因此,成纤维细胞无法分泌足够的 ECM 和细胞因子,打破了正常的伤口愈合周期。导致伤口愈合紊乱^[32]。

3 以 MMP-9 及其抑制剂为靶点治疗糖尿病足溃疡愈合

3.1 小分子抑制剂

因为 MMPs 的共基质特异性和同源性,选择性抑制 MMP-9 成为一个挑战^[33,34], Jones Jeffrey I^[35] 等人研究发现 MMP-8 的选择性化学抑制延迟糖尿病小鼠溃疡愈合,证实 MMP-8 有利于糖尿病溃疡的愈合,但 MMP-9 对糖尿病溃疡愈合有害,最佳策略是有选择地抑制 MMP-9,但不影响 MMP-8。研究表明结合选择性 MMP-9 抑制剂和 MMP-8 的局部应用的组合疗法进一步改善了愈合,超越了两种单独治疗中的任何一种^[36]。提示新型选择性 MMP-9 抑制剂显示了治疗 DFU 的前景。

Nguyen Trung T^[37]等人的研究发现一种能加速愈合的强效和选择性小分子 MMP-9 抑制剂 -- (R)-ND-336, 并表明 (R)-ND-336 在伤口愈合方面比贝卡普莱明(一个现有的 FDA 批准的治疗糖尿病足部溃疡的药物)具有更优越的疗效,该研究表明(R)-ND-336 有望作为一流的治疗药物治疗 DFU。

3.2 高级伤口辅料抑制剂

伤口辅料,是用以覆盖疮、伤口或其他损害的材料,它可以保护创面,吸收渗出物,预防感染以及为创面提供理想愈合环境。Guillemin 等人^[38]将壳聚糖和硫酸软骨素溶液加入 I 型胶原制成的基质 GBT013 辅料作用于糖尿病小鼠慢性伤口模型上,发现 MMP-9 酶的活性被降低,伤口的愈合程度被改善。Henshaw 等^[39]将蜂胶应用于溃疡处 6 周,观察到蜂胶组溃疡面积减少,MMP-9 含量降低,提示通过涂抹蜂胶,可以下调 DFU 患者皮肤创面的 MMP-9 水平,改善溃疡愈合。

3.3 基于干扰基因水平表达的 RNA 抑制剂

RNA 抑制剂是治疗许多疾病的一种有前途的治疗方法,但面临着以安全高效的方式提供小干扰 RNA(siRNA)的挑战。提供 siRNA 的可能工具之一是基于环糊精(CD)的阳离子星形聚合物,因为它们已被证明具有低毒性。研究结果表明 β -CD-(D3)7 在成纤维细胞中表现出低细胞毒性,并容易与 MMP-9-siRNA 形成复合物,该复合物很容易被成纤维细胞吸收,导致 MMP-9 基因表达的下调。研究证实 β -CD-(D3)7 可作为 MMP-9-siRNA 的高效载体,降低皮肤成纤维细胞中的 MMP-9 表达,促进糖尿病大鼠伤口愈合。其后续研究关于 β -CD-(D3)7/MMP-9-siRNA 在改善糖尿病大鼠伤口愈合的效率和安全性证实, β -CD-(D3)7/MMP-9-siRNA 不会引起器官损伤和器官积累,可用作开发糖尿病伤口治疗的新型外用剂。研究发现,在糖尿病动物模型中用中微体干细胞(也称为位向性

基质细胞)进行治疗,是促进伤口愈合的有前途的策略。Wang, W^[40]等的研究结论强调了 miR-129 和 miR-335 作为 MMP-9 表达抑制剂,在糖尿病延迟伤口愈合的潜在治疗益处,并在糖尿病动物 miRNA 前体局部给药的实验中得到了证实。

4 小结与展望

DFU 难治愈且发生机制目前尚不完全清楚,如何快速有效地促进糖尿病足溃疡愈合是临床研究的重点和难点。过高的 MMP-9 作为预测 DFU 的发生及溃疡难愈的主要指标,引起了大家的重视。随着针对 MMP-9 在 DFU 治疗中的重要性逐渐明显,出现了一代选择性 MMP-9 抑制剂。选择性抑制剂设计有多种途径,从选择性地针对活性 MMP-9 的小分子抑制剂到旨在阻断基因水平上 MMP-9 表达的 RNA 抑制剂。相关研究已证实,选择性抑制 MMP-9 能够抑制创面 MMP-9 的表达,从而促进溃疡愈合。因此,研究 MMP-9 的特异性表达,并针对性的开发高效抑制剂,可以更优化糖尿病足溃疡的治疗方案,为临床治疗糖尿病足溃疡带来新希望。然而目前仍需大样本、多中心随机对照试验以及长期随访进一步验证其疗效及安全性。

参考文献(References)

- [1] 朱仕筠. 综合护理干预用于糖尿病足病人的效果观察[J]. 护理实践与研究, 2011, 8(19): 38-39
- [2] Carlos A. Hinojosa MD, MSc, Estefania Boyer-Duck MD, Javier E. Anaya-Ayala MD, et al. Impact of the bacteriology of diabetic foot ulcers in limb loss [J]. Wound Repair and Regeneration, 2016, 24(5): 923-927
- [3] 李圆圆, 刘晓燕. 基于健康信念模式的健康教育在老年 0 级糖尿病患者中的应用[J]. 当代护士(下旬刊), 2018, 25(09): 158-161
- [4] Wade D. Aumiller, Harry Anderson Dollahite. Pathogenesis and management of diabetic foot ulcers [J]. JAAPA: Journal of the American Academy of Physician Assistants, 2015, 28(5): 28-34
- [5] 王冠. 橡皮生肌膏对糖尿病足溃疡疗效的临床研究[A]. 中华中医药学会. 中华中医药学会周围血管病分会第四届学术大会暨中华中医药学会周围血管病分会 25 年会庆论文集[C]. 中华中医药学会: 中华中医药学会, 2011: 3
- [6] 李志红, 房辉, 张云良, 等. 血清基质金属蛋白酶 9、糖基化终产物与糖尿病足的相关研究[J]. 2010(12): 1061-1062
- [7] Chen Y, Jiang T, Mao A, et al. Esophageal cancer stem cells express PLGF to increase cancer invasion through MMP9 activation [J]. Tumor Biology, 2014, 35(12): 12749-12755
- [8] Maya Ram, Yaniv Sherer, Yehuda Shoenfeld. Matrix Metalloproteinase-9 and Autoimmune Diseases[J]. Journal of clinical immunology, 2006, 26(4): 299-307
- [9] Stefano de Franciscis, Luca Gallelli, Luigi Battaglia, et al. Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease[J]. International Wound Journal, 2015, 12(3): 250-253
- [10] Ladwig Glenn P, Robson Martin C, Liu Ran, et al. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers [J]. Wound Repair and Regeneration, 2002, 10(1): 26-37
- [11] Jie Li, Yan-Ping Zhang, Robert S. Kirsner. Angiogenesis in wound repair: Angiogenic growth factors and the extracellular matrix[J]. Mi-

- croscopy Research and Technique, 2003, 60(1): 107-114
- [12] Roy W. Tarnuzzer PhD, Gregory S. Schultz PhD. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments [J]. Wound Repair and Regeneration, 1996, 4(3): 321-325
- [13] Liu Y, Min D, Bolton T, et al. Increased Matrix Metalloproteinase-9 Predicts Poor Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers [J]. Diabetes Care, 2009, 32(1): 117-119
- [14] 任国强. 糖尿病创面基质金属蛋白酶 9 对血管内皮生长因子表达的影响[D]. 华中科技大学, 2018
- [15] 毛丹丹, 陈刚, 陆聆韵, 等. 黄芪有效组分改善低血糖所致模型大鼠内分泌反向调节受损的机制研究[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(02): 64-66
- [16] 李志红, 房辉, 张云良, 等. 血清基质金属蛋白酶 9、糖基化终产物与糖尿病足的相关研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, (12): 1061-1062
- [17] Huijberts Maya S P, Schaper Nicolaas C, Schalkwijk Casper G. Advanced glycation end products and diabetic foot disease [J]. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2008, 24(1): 19-24
- [18] 陈伟, 付小兵, 孙同柱, 等. 内皮细胞生长因子表达质粒的构建及其促进烫伤愈合的研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2002, 19(2): 144-146
- [19] Galeano Mariarosaria, Deodato Barbara, Altavilla Domenica, et al. Effect of recombinant adeno-associated virus vector-mediated vascular endothelial growth factor gene transfer on wound healing after burn injury[J]. Critical Care Medicine, 2003, 31(4): 1017-1025
- [20] Koyama Junji, Miyake Shigeru, Sasayama Takashi, et al. The novel VEGF receptor antagonist, VEGFR155, reduces edema, decreases infarct and improves neurological function after stroke in rats [J]. Kobe Journal of medical sciences, 2010, 56(1): E1-11
- [21] Watanabe Masaki, Boyer Julie L, Crystal Ronald G. Genetic delivery of bevacizumab to suppress vascular endothelial growth factor-induced high-permeability pulmonary edema [J]. Human gene therapy methods, 2009, 20(6): 598-610
- [22] Boras Ivan, Lazic Ratimir, Gabrić Nikica, et al. Anti-VEGF in treatment of diabetic macular edema [J]. Collegium Antropologicum, 2011, 35(2): 15-18
- [23] 任国强, 李炳辉, 李恭驰, 等. 糖尿病创面基质金属蛋白酶 9 对血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中华损伤与修复杂志 (电子版), 2017, 12(02): 123-127
- [24] Poulaki Vassiliki, Qin Wenying, Jousen Antonia M, et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF[J]. Journal of Investigative Medicine, 2002, 109(6): 805-15
- [25] Pirilä Emma, Korpi Jarkko T, Korkiamäki Timo, et al. Collagenase-2 (MMP-8) and matrilysin-2 (MMP-26) expression in human wounds of different etiologies [J]. Wound Repair and Regeneration, 2007, 15(1): 47-57
- [26] Zhihong Li, Shuqin Guo, Fang Yao, et al. Increased ratio of serum matrix metalloproteinase-9 against TIMP-1 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers [J]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2013, 27(4): 380-382
- [27] 冯洁, 农晓琳. 基质金属蛋白酶及其抑制剂在糖尿病皮肤创面愈合中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(38): 106-109
- [28] 陈占玲, 李春华, 孙庆凯, 等. 糖尿病足患者血清基质金属蛋白酶-9 和组织金属蛋白酶抑制剂-1 水平检测 [J]. 广东医学院学报, 2016, 34(02): 121-123
- [29] 朱平, 严励, 陈黎红, 等. MMP-9/TIMP-1 表达在糖尿病鼠皮肤伤口愈合过程中的变化及意义初探 [J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(11): 2204-2208
- [30] 高美凤, 黄容, 陈云芳. 黄芪多糖的提取及其治疗糖尿病药理作用进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 06: 38-40
- [31] Andreea Serban Iren, Marieta Costache, Anca Dinischiotu. AGEs and glucose levels modulate type I and III procollagen mRNA synthesis in dermal fibroblasts cells culture [J]. International Journal of Experimental Diabetes Research, 2008, 2008: 473603
- [32] 薛声能, 雷娟, 杨川, 等. 基质金属蛋白酶 9 高表达对大鼠皮肤成纤维细胞生物学行为的影响[J]. 2012, 21(10): 1106-1110
- [33] Overall C M, Kleinfeld O. Towards third generation matrix metalloproteinase inhibitors for cancer therapy [J]. British Journal of Cancer, 2006, 94(7): 941-946
- [34] Amar Sabrina, Minond Dmitriy, Fields Gregg B. Clinical Implications of Compounds Designed to Inhibit ECM-Modifying Metalloproteinases[J]. Proteomics, 2017, 17(23-24)
- [35] J Jeffrey I. Jones, Trung T. Nguyen, Zhihong Peng, et al. Targeting MMP-9 in Diabetic Foot Ulcers [J]. Pharmaceuticals, 2019, 12(2) [Epub ahead of print]
- [36] Gao Ming, Nguyen Trung T., Suckow Mark A., et al. Acceleration of diabetic wound healing using a novel protease-anti-protease combination therapy [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112(49): 15226-15231
- [37] Nguyen Trung T, Ding Derong, Wolter William R, et al. Validation of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Novel Target for Treatment of Diabetic Foot Ulcers in Humans and Discovery of a Potent and Selective Small-Molecule MMP-9 Inhibitor That Accelerates Healing[J]. Journal of medicinal chemistry, 2018, 61(19): 8825-8837
- [38] Guillemain Y, Le Broc D, Ségalen C, et al. Efficacy of a collagenbased dressing in an animal model of delayed wound healing [J]. J Wound Care, 2016, 25(7): 406-413
- [39] Frances R. Henshaw, Thyra Bolton, Vanessa Nube, et al. Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study [J]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2014, 28(6): 850-857
- [40] Wei Wang, Chuan Yang, Xiaoyi Wang, et al. MicroRNA-129 and -335 promote diabetic wound healing by inhibiting Sp1-Mediated MMP-9 expression[J]. Diabetes, 2018, 67(8): 1627-1638