لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۷، دورهٔ ۱۵، شمارهٔ ۲، صفحات: ۴۸-۳۵ .

مقاله مروری

نقش پروتئینها و عوامل مؤثر در ترمیم زخم

درسا قویدل نژاد [۱]
مینا سادات نادری [۲]
سید مهدی طبایی [۳]

۱. *دانشجوی بیوتکنولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم پایه، دانشگاه شاهد، تهران، ایران*

۲. *استادیار بیوفیزیک، گروه پژوهشی ترمیم نوری، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکدهٔ یارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران*

۳. *استادیار پوست‌ومو، گروه پژوهشی ترمیم نوری، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکدهٔ یارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران*

نویسندهٔ مسئول: مینا سادات نادری، تلفن: ۰۲۱۶۶۴۹۰۷۶۴
پست الکترونیک: minanaderi@hotmail.com

مقدمه

ترمیم زخم فرآیند بازسازی ساختاری و عملکردی بافت‌های صدمه‌دیده است. ترمیم زخم از جهاتی دارای اهمیت بسیار است به‌دلیل اینکه پوست اولین عامل محافظت از بدن در مقابل عوامل بیرونی است. صدمه به پوست می‌تواند منجر به آلودگی و برهم‌زدن هموستاز بدن شود. مکانیسم‌های ترمیمی بعد از زخم عبارت‌انداز هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی که این مراحل می‌توانند با یکدیگر هم‌پوشانی داشته باشند. درطی فاز التهابی، نفوذپذیری رگی و جذب سلولی افزایش می‌یابد، منوسیت‌ها به ماکروفاژها تمایز می‌یابند. بعد از چند روز از ترمیم زخم، فاز تکثیرآغاز می‌شود. در این فاز، فیبروبلاست‌ها و کلاژن‌ها در بافت تکثیر پیدا می‌کنند. فاز بازسازی منجربه ترمیم کلاژن و انقباض و کشیدگی زخم می‌شود. تعدادی از پروتئین‌ها در فرآیند ترمیم زخم نقش دارند که عبارت‌انداز: فاکتور رشد فیبروبلاستی bFGF، آکلودین، کلودین-۱، سایتوکاین‌های ضدالتهابی، پروتئین‌های اتصال محکم (Tight -Junction proteins)، اینترلوکین ۶ (IL6)، اینترلوکین۴ (IL4)، P53، TNF-α (tumor necrosis factor alpha) TGF، (transforming growth factor beta3) β–، HSP90، IL1، Fibulin -β3. باتوجه به اهمیت ترمیم زخم و اینکه پروتئین‌ها نقش مهمی در فرآیند ترمیم زخم ایفا می‌کنند، در این مقاله پروتئین‌ها و سایر عوامل مؤثر در ترمیم زخم به‌ویژه سلول‌های بنیادی مورد مطالعه قرار گرفت که رویکرد مفیدی درجهت بهبود روش‌های ترمیم زخم است. ازطرفی در زمینهٔ بهبود ترمیم زخم عوامل سیستمیک و محلی وجود دارد که با بررسی این موارد می‌توان عوامل تأثیرگذار و لزوم کنترل این عوامل را مورد توجه قرار داد.

واژگان کلیدی: ترمیم زخم، پروتئین، سلول‌های بنیادی، پوست، فاکتورهای سیستمیک و محلی

مقدمه

پوســـت بزرگ‌ترین عضو بدن پســـتانداران و اولین سد حفاظتی دربرابر عوامل بیماری‌زا است. به‌همین‌دلیل التیام زخم‌های ایجادشده در پوست از اهمیت بسیاری برخوردار است. روند بهبود زخم متشکل از چهار مرحلهٔ مجزا اســـت که می‌توانند با یکدیگر همپوشـــانی داشته باشند این مراحل عبارت‌اند از: هموســـتاز، التهاب، تکثیر، و بازســـازی بافت[۱]. این فازها و توابع بیوفیزیولوژیکی آن‌ها باید در یک زمان مشخص ظاهر شوند و برای یک دورهٔ خاص با شـــدت بهینه ادامه یابد. عوامل متعددی وجود دارد که می‌تواننـــد بر روند زخم تأثیر بگذارند که ایـــن عوامل می‌توانند بر یک یا چنـــد فاز در فرآیند بهبود زخم اثر بگذارند و مراحل هر فاز باید به‌گونه‌ای دقیق و منظم صورت بگیرند. وقفه‌ها و یا طولانی شـــدن در روند می‌تواند منجر به تأخیر بهبود زخم یا ایجاد زخم‌های مزمن شود. بیشتر زخم‌های مزمن به ایسکمی، دیابت و فشار خون مرتبط هستند.

درطول مراحل مختلف ترمیم زخـــم، فاکتورها و پروتئین‌های مختلفی نقش دارند. در ســـال‌های اخیر، روش‌های جدید در مطالعهٔ پروتئین‌های درگیر در ترمیم زخم منجر به افزایش دانش ما در این زمینه شده است. در این مقالهٔ مروری به معرفی پروتئین‌های درگیر و همچنین عوامل مؤثر در فرآیند ترمیم زخم ازجمله ســـلول‌های بنیادی، عوامل سیســـتمیک و محلی پرداخته شده است. این مطالعات بنیادی می‌توانند رویکرد جدیدی را در جهت بهبود و کنترل فرآیند ترمیم زخم ارائه دهند.

روش بررسی

این مطالعه یک مطالعهٔ مروری اســـت و داده‌ها با جستجو در بانک‌های اطلاعاتـــی و مطالعهٔ مقالات متعددی که در ارتباط با پروتئین‌های درگیر در ترمیـــم زخم بودند، جمع‌آوری شـــدند. در مبحث ترمیم زخم علاوه‌بر پروتئین‌ها عوامل موثر دیگری ازقبیل تأثیر سلول‌های بنیادی و همچنین تأثیر عوامل سیســـتمیک و محلی وجود دارد که جســـتجو و جمع‌آوری گردید.

۱. فرآیند بهبود زخم

فرآیند بهبود زخم به‌صورت طبیعی شـــامل مراحل مختلف هموســـتاز، التهاب، تکثیر و بازسازی است.

- هموستاز: این فرآیند شامل مراحل زیر است:

۱. انقباضات عروقی

۲. تجمع پلاکت‌ها، تشکیل گرانول‌ها و تشکیل فیبرین (ترومبوز)

- التهاب: این فرآیند شامل مراحل زیر است:

۱. نفوذ نوتروفیل‌ها

۲. نفوذ مونوسیت‌ها و تمایز به ماکروفاژها

۳. نفوذ لنفوسیت

- تکثیر: این فرآیند شامل مراحل زیر است:

۱. اپیتلیالیزاسیون ۲. آنژیوژنز

۳. سنتز کلاژن ۴. تشکیل ECM

- بازسازی بافت: این فرآیند شامل مراحل زیر است:

۱. بازسازی کلاژن ۲. بلوغ عروقی و رگرسیون

فاز اول هموستاز بلافاصله پس از زخم با انقباض عروق و تشکیل لخته‌های فیبرین شـــروع می‌شـــود. بافت اطراف زخـــم، پروتئین‌هـــای التهابی و فاکتورهای رشـــد مانند فاکتور رشـــد (TGF –β)، فاکتور رشد پلاکتی (PDGF)، فاکتور رشـــد فیبروبلاســـت (FGF) و فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) را منتشر می‌کند. هنگامی‌که خونریزی کنترل می‌شود، سلول‌های التهابی به موضع زخم مهاجرت می‌کنند (شـــیمیوتاکتیک) و فاز التهابی را افزایـــش می‌دهند که توســـط نفوذ متوالی نوتروفیل‌هـــا، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها مشخص می‌شود[۱-۳].

یک عملکرد حیاتی نوتروفیل‌ها برداشتن میکروب‌های مهاجم و سلول‌های باقی‌مانده در ناحیهٔ زخم اســـت و از آسیب‌های جانبی نوتروفیل‌ها تولید پروتئازها و گونه‌های واکنش‌پذیر (ROS) است. ماکروفاژها نقش بسیار مهمی را در بهبود زخم ایفا می‌کنند. در زخم اولیه ماکروفاژها سیتوکین‌ها را آزاد می‌کننـــد که واکنش التهابی را با فعال کردن لکوســـیت‌ها ترویج می‌دهنـــد. ماکروفاژ همچنین مســـئول القاء و پاکســـازی ســـلول‌های آپوپتوتیک (ازجمله نوتروفیل‌ها) اســـت. همان‌طـــور که ماکروفاژها این سلول‌های آپوپتوز را روشن می‌کنند، آن‌ها به حالتی تبدیل می‌شوند که کراتینوســـیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و آنژیوژنز را تحریک می‌کنند که ترویج بازســـازی بافت‌ها را بهبود می‌بخشـــد .به این ترتیب، ماکروفاژها بستر انتقال زخم را به مرحلهٔ تکثیر بهبود می‌بخشند[۴و۵].

لنفوســـیت‌های T به‌دنبال مهاجرت ماکروفاژها به محل زخم مهاجرت می‌کنند و در طول مرحلهٔ اولیهٔ تکثیر در حال تغییر هستند. مطالعات متعدد نشان می‌دهد که کاهش غلظت T-cell در محل زخم موجب بهبود زخم می‌شود، درحالیکه دیگر گزارش‌ها حاکی از آن است که سلول‌های $CD4^+$ (ســـلول‌های کمکی) در بهبـــود زخم نقش دارند و ســـلول‌های $CD8^+$ (T-suppressor-cytotoxic cells) نقـــش مهمی در بهبود زخم‌ها دارند[۶و۷]، جالب توجه است. مطالعات اخیر در موش‌ها نشان داده است که درصورت عدم وجود لنفوسیت T, B تشکیل اسکار کاهش می‌یابد[۸].

فـــاز تکثیر به‌طور کلی با فاز التهابی همراه اســـت و با تکثیر و مهاجرت اپیتلیال بـــه ماتریکس داخل زخم (اپیتلیالیزاســـیون مجدد) مشـــخص

می‌شـود. در ترمیم، فیبروبلاست‌ها و سـلول‌های اندوتلیال موجب رشد مویرگی، تشکیل کلاژن و تشکیل بافت گرانول در محل آسیب می-شوند. در داخل زخم، فیبروبلاست‌ها منجر به تولید کلاژن می‌شوند و همچنین گلیکوزامینوگلیکان‌ها و پروتئگلیکان‌ها را تشکیل می‌دهند که جزء اصلی ماتریکس خارج سـلولی (ECM) هسـتند. پس از تکثیر شدید و سنتز ECM، بهبود زخم وارد مرحلهٔ نهایی می‌شـود که می‌تواند سال‌ها ادامه یابد. در این مرحله، مویرگ‌های جدید تولید می‌شـوند که تراکم عروقی زخم را به حالت عادی بازمی‌گرداند. یکی از ویژگی‌های مهم فاز بازسازی، بازسـازی ECM اسـت که احتمالاً توسط فیبروبلاسـت‌های انقباضی (myofibroblasts) که در زخم ظاهر می‌گردند، متأثر می‌شوند[۱و۳].

۲. نقش سلول‌های بنیادی در ترمیم زخم

نقش سـلول‌های بنیادی در بهبود زخم‌های پوسـتی و بازسازی بافت، توجـه محققان بسـیاری را به‌خود اختصاص داده اسـت و تمرکز آن‌ها بر نقش سـلول‌های بنیادی بالغ مانند سـلول‌های بنیـادی اپیدرمال و سلول‌های بنیادی مغز اسـتخوان (BMDCs) است. سلول‌های بنیادی اپیدرمال در ناحیهٔ فولیکول‌های مو و در لایهٔ اپیدرم اسـت و باعث ایجاد کراتینوسیت‌هایی می‌شـوند که موجب اپیتلیالیزاسـیون مجدد زخم‌ها می‌شوند. پوسـت طبیعی نیز یک عضو هدف برای BMDCs است. دو جمعیت اصلی سلول‌های بنیادی در مغز استخوان وجود دارد: سلول‌های بنیادی خونساز (HSC) و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC).

BM-MSC هـا قادر بـه تمایز به انـواع مختلف سـلول‌ها ازجمله آدیپوسـیت‌ها، استئوبلاسـت‌ها، کندروسـیت‌ها، فیبروبلاسـت‌ها و کراتینوسیت‌ها هستند[۹و۱۰]. سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال (EPC) که از سـلول HSC حاصل شده‌اند، سلول‌های کلیدی هستند که در فرآیند تولید سـلول‌های عصبی همکاری می‌کنند. هـم BM-MSC ها و هم EPC ها در فرآیند ترمیم زخم پوسـتی نقش دارند[۹،۱۱و۱۲]. چندین سـلول مختلف در روند فرآیند زخم دخالـت دارند و همان‌طورکه در بالا توضیح داده شـد، فعالیت سـلولی هر نوع سـلول خاص ممکن است در مراحل مختلف ترمیم نیز متفاوت باشد.

MSCs سـیتوکین‌ها تولید و ترشح می‌کنند که سیتوکین‌ها به‌عنوان توابع اصلی در بهبود زخم به‌شـمار می‌روند. MSC ها اثرهای متعددی در بهبود زخم‌ها دارند و باعث افزایش کلاژن، تکثیر و مهاجرت و ترشـح آن در فیبروبلاسـت‌های پوست می‌شـوند. عوامل آزادشده از MSC ها، کراتینوسـیت‌ها و فیبروبلاست‌های پوسـتی را فعال می‌کنند و ازطریق مکانیسم پاراکرین به بهبود زخم کمک می‌کنند. MSC ها می‌توانند در بهبود زخم نقش دوگانه ایفا کنند: اول، تمایز سـلول‌ها است مانند فیبرو بلاسـت‌ها، اپیتلیوم و کراتینوسیت‌ها [۱۳-۱۶] و در مرحلهٔ دوم، اثرهای ناشی از مکانیسـم پاراکرین باعث افزایش آنژیوژنز، نئوواسکولاریزاسیون، اپیتلیزاسـیون، سـنتز کلاژن و در نهایت بهبود زخم از طریق آزادسازی سیتوکین‌های مختلف و عوامل رشد می‌شود.

آنژیوژنز اشاره به تشکیل مویرگ‌های جدید از عروق قبلی است که برای بهبود زخم ضروری اسـت. آنژیوژنز یکی از مهم‌ترین وقایع در بهبود زخم است. Ang-1، Ang2 و VEGFα محرک‌های آنژیوژنیک هستند و در روند بهبود زخم نقش اساسی ایفا می‌کنند. معاینهٔ بافت‌شناسی و ارزیابی تشکیل شبکهٔ سلولی اندوتلیال نشان می‌دهند که MSC ها می‌تواند در ترشح Ang-1، Ang2 و VEGFα دخیل باشند[۱۷].

MSCs در روند بهبود زخم در سه مرحله نقش دارند: التهاب، تکثیر و بازسازی. MSC ها در مکانیسم‌های مهم ازجمله مدولاسیون پاسخ ایمنی ناشی از عوامل ضدالتهابی مانند TNFα و IFNc و افزایش غلظت عوامل ضدالتهابی ازجمله اینترلوکین ۱۰ و اینترلوکین ۴ تأثیر مستقیم دارند که می‌تواند برای بهبود زخم‌ها به‌خصوص در موارد مزمن استفاده شود[۱۸]. علاوه‌براین، مطالعات نشـان داده اسـت که MSC ها واسطه‌های بهبود زخم را نظیر عوامل رشد، سیتوکین‌ها و کیموکی‌ها مخصوصاً VEGF-β و PDGF را ترشح می‌کنند[۱۹،۲۰و۲۱]. علاوه‌براین، آن‌ها میتوژن‌هایی را تولید می‌کنند که باعث افزایش پرولاژیت‌کراتینوسیت، فیبروبلاست‌های پوست و سلول‌های اندوتلیال[۲۲و۲۳] مطالعات برروی موش‌های دیابتی نشـان داده‌اند که MSC ها سـبب افزایش اپیتلیالیزاسـیون و آنژیوژنز می‌شـوند و بنابراین ترمیم زخم را تسـهیل می‌کنند. علاوه‌براین، انتقال MSC ها روی سطح زخم‌های عمیق سوختگی باعث کاهش سلول‌های التهابی، تشـکیل عروق جدید و تشـکیل گرانول در بافت می‌شود[۲۴].

۳. فاکتورهای محلی و سیستمیک مؤثر در ترمیم‌کنندهٔ زخم

فاکتورهـای ترمیم‌کننـدهٔ زخـم را به‌طور کلی می‌تـوان به محلی و سیسـتمیک طبقه‌بندی کـرد. فاکتورهای محلی آن‌هایی هسـتند که به‌طور مسـتقیم بر خصوصیات زخم تأثیر می‌گذارند ازقبیل: اکسـیژن، عفونت، جسم خارجی و نارسایی وریدی. درحالی‌که عوامل سیستمیک، وضعیت سـلامتی عمومـی یا فردی بیمار اسـت که بـر توانایی او در بهبود تأثیر می‌گـذارد و ازطریق اثرهای موضعی بر روند بهبود زخم اثر می‌گذارنـد از عوامل سیسـتمیک مؤثـر بر روند ترمیـم و بهبود زخم می‌توان به سـن و جنسیت، هورمون‌های جنسـی، استرس، ایسکمی، چاقی، مصـرف دخانیات، الکل و بیماری‌هایـی ازقبیل دیابت، کلوئید، فیبروز، بیماری‌های ارثی و زردی اشاره کرد.

۱-۳. فاکتورهای محلی مؤثر در ترمیم زخم

• اکسیژن

اکسیژن برای متابولیسم سـلول‌ها به‌خصوص تولید انرژی با استفاده از ATP مهم اسـت و تقریباً برای تمام پروسه‌های ترمیم زخم بسیار مهم

است. اکسیژن مانع از عفونت، باعث ایجاد آنژیوژنز، افزایش تمایز کراتینوسیت، مهاجرت و اپیتلیالیزاسیون مجدد می‌شود، تکثیر فیبروبلاست و سنتز کلاژن را افزایش می‌دهد و باعث انقباض زخم می‌شود. علاوه‌براین، سطح تولید سوپراکسید (عامل کلیدی برای تخریب اکسیداتیو پاتوژن‌ها) توسط لکوسیت‌های چندهسته‌ای به شدت به سطوح اکسیژن بستگی دارد.

هیپوکسی موقت پس از آسیب باعث بهبود زخم می‌شود، اما هیپوکسی طولانی‌مدت و یا مزمن ترمیم زخم را کند می‌کند. در زخم‌های حاد، هیپوکسی به‌عنوان یک سیگنال عمل می‌کند که جنبه‌های بسیاری از روند بهبود زخم را تحریک می‌کند. هیپوکسی می‌تواند تولید سیتوکین و فاکتور رشد را از ماکروفاژها، کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها ایجاد کند. سیتوکین‌هایی که در پاسخ به هیپوکسی تولید می‌شوند عبارت‌اند از: VEGF ، TGF-β ، PDGF و فاکتور نکروز تومور α (TNF-α). قابل ذکر است که سیتوکین‌ها مهم‌ترین عوامل تکثیر، مهاجرت و شیموتاکتیک سلولی و آنژیوژنز در فرآیند بهبود زخم هستند. در فرآیند طبیعی بهبود زخم، ROS مانند هیدروژن پراکسید(H_2O_2) و سوپراکسید(O_2) به‌عنوان پیام‌رسان سلولی برای تحریک فرآیندهای کلیدی بهبود زخم ازجمله تحرک سلول، ترشح سیتوکین‌ها ازجمله انتقال PDGF و آنژیوژنز عمل می‌کنند. هر دو هیپوکسی و هایپروکسی تولید ROS را افزایش می‌دهند، اما افزایش سطح ROS دارای اثرهای مضری ازجمله آسیب به بافت‌ها می‌شود.

به‌طور خلاصه، درصورتی‌که سطح اکسیژن در حالت بهینه باشد، توانایی بهبود زخم را دارد. هیپوکسی عوامل دخیل در بهبود زخم را تحریک می‌کند ازجمله تحریک فاکتورهای رشد و آنژیوژنز، درحالی‌که اکسیژن برای حفظ روند بهبود ضروری است. یکی از گزینه‌های درمانی HBOT است که گاهی اوقات بر هیپوکسی بافت غلبه دارد[۲۵و۲۶]. باوجود اینکه HBOT[1] می‌تواند یک درمان مؤثر برای زخم‌های هیپوکسی باشد، اما استفاده از آن محدود است.

• عفونت‌ها

هنگامی‌که پوست مجروح می‌شود، میکروارگانیسم‌هایی که به‌طور معمول در سطح پوست وجود دارند، می‌توانند به بافت‌های زیرین دسترسی پیدا کنند. میزان عفونت و تکثیر میکروارگانیسم‌ها براساس آلودگی، کلونیزاسیون، عفونت محلی یا عفونت تهاجمی طبقه‌بندی می‌شود. آلودگی وجود میکرو ارگانیسم‌هایی است که در زخم تکثیر نمی‌شوند. درحالی‌که کلونیزاسیون به‌عنوان حضور میکروارگانیسم‌های تکثیرشونده برروی زخم بدون آسیب بافت اطلاق می‌شود. عفونت موضعی/کلونیزاسیون بحرانی مرحله‌ای است که در آن میکروارگانیسم‌ها تکثیر می‌شوند و بافت محلی شروع به واکنش می‌کند. عفونت‌های تهاجمی به‌عنوان وجود میکروارگانیسم‌های تکثیرشونده در زخم همراه با آسیب‌هایی به میزبان تعریف شده است[۲۷].

التهاب بخش طبیعی از روند بهبود زخم است و برای حذف میکروارگانیسم‌های آلوده مهم است. با این وجود، درصورت عدم پاکسازی کامل میکروبی، التهاب ممکن است طولانی شود. هر دو عامل باکتری و اندوتوکسین می‌توانند منجر به افزایش طولانی‌مدت سیتوکین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱ (IL-1) و TNF-α شوند و فاز التهابی را طولانی‌تر کنند. اگر این امر ادامه یابد، زخم ممکن است به فاز مزمن وارد شود و نتواند بهبود یابد. التهاب طولانی منجر به افزایش سطح متالوپروتئیناز ماتریکس (MMPs) می‌شود که جزء خانوادهٔ پروتئازها است و توانایی تخریب ماتریکس خارج سلولی را دارد. در کنار افزایش محتوای پروتئاز، سطح مهارکننده‌های پروتئاز به‌طور طبیعی کاهش می‌یابد. این تغییر در تعادل پروتئاز می‌تواند فاکتورهای رشد در زخم‌های مزمن را به‌سرعت کاهش دهد[۲۷و۲۸]. همانند سایر فرآیندهای عفونی، باکتری‌ها در زخم‌های آلوده به‌صورت بیوفیلم‌ها (جوامع پیچیده‌ای از باکتری‌های جمع‌شده در یک ماتریکس پلی‌ساکارید خارج سلولی) ظاهر می‌شوند[۲۷]. بیوفیلم‌ها باعث توسعهٔ محیط‌های حفاظت‌شده می‌شوند و به درمان‌های معمول آنتی‌بیوتیک مقاوم‌تر می‌شوند. از باکتری‌های رایج در زخم‌های عفونی و غیرعفونی می‌توان به استافیلوکوک اورئوس (S. aureus)، پسودوموناس‌آئروژینوزا (P. aeruginosa) و استرپتوکوک‌های بتاهمولیتیک اشاره کرد[۲۷و۲۹].

به‌نظر می‌رسد P. aeruginosa و استافیلوکوک نقش مهمی در عفونت باکتریایی در زخم‌ها ایفا می‌کنند. احتمالاً بسیاری از زخم‌های مزمن به علت وجود بیوفیلم‌های حاوی P. aeruginosa التیام نمی‌یابند، بنابراین باکتری‌ها را از فعالیت فاگوسیت‌کننده‌ها ازجمله نوتروفیل‌های چندهسته‌ای (PMNs) محافظت می‌کنند. این مکانیزم می‌تواند شکست آنتی‌بیوتیک‌ها را به‌عنوان درمان برای زخم‌های مزمن توضیح دهد[۳۰].

۲-۳. فاکتورهای سیستمیک مؤثر بر بهبود زخم

۱-۲-۳. سن

افراد سالمند (افراد بالای ۶۰ سال) سریع‌تر از هر گروه سنی دیگر طبق نتایج تحقیقات WHO (سازمان بهداشت جهانی) تحت تأثیر فرآیند زخم قرار می‌گیرند. افزایش سن یک خطر عمده در بهبود زخم‌ها است. بسیاری از مطالعات بالینی و حیوانی در سطح سلولی و مولکولی تأثیر سن را در تأخیر بهبود زخم مورد بررسی قرار داده‌اند. به‌طورکلی مشاهده شده است که در سالمندان اثر پیری موجب تأخیر زمانی و کیفیت در بهبود زخم می‌شود[۳۱و۳۲]. بهبود زخم در سالمندان با تأخیر در پاسخ التهابی تغییر همراه است و منجر به تأخیر در نفوذ T-cell به ناحیهٔ زخم، تغییرات در تولید و کاهش توان فاگوسیتوز ماکروفاژها می‌شود[۳۳].

۲-۲-۳. هورمون‌های جنسی افراد سالمند

هورمون‌های جنسی در بهبود زخم‌ها نقش دارند. تحقیقات نشان داده‌اند که مردان سالمند در مقایسه با زنان سالمند بهبود زخم‌های

1. Hyperbaric Oxygen Therapy

حاد با تأخیر همراه اســت. توضیح جزئی این اســت که استروژن‌های زن (استرون و ۱۷β اســترادیول)، آندروژن‌های مردانه (تستوسترون و ۵-α دی هیدروتستوســترون،DHT و DHEA) اثرهای قابل‌توجهی بر روند بهبود زخم دارند[۳۴]. اخیراً یافته شــده اســت که تفاوت‌های بیان ژن در زخم‌های افراد ســالخورده و افراد جوان تقریباً به‌طور انحصاری توسط استروژن تنظیم می‌شود. استروژن ازطریق تنظیم بیان تعدادی از ژن‌های مرتبط با بازسازی، تولید ماتریکس، مهار پروتئاز و عملکرد اپیدرمی عمدتاً بر التهاب تأثیر می‌گذارد. مطالعات نشــان می‌دهد که استروژن می‌تواند اختلالات مربوط به سن را بهبود بخشد، درحالی‌که آندروژن‌ها مانع بهبود زخم‌های پوستی می‌شوند[۳۴و۳۵].

۳-۲-۳. اضطراب

استرس تأثیر زیادی بر سلامت انسان و رفتار اجتماعی دارد. دلیل بسیاری از بیماری‌ها مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان، بهبود زخم و دیابت استرس است. مطالعات متعدد تأیید کرده‌اند که استرس منجر به اختلال در تعادل ایمنی نوروآندوکرین می‌شود[۳۶و۳۷]. بررسی‌های پاتوفیزیولوژی اســترس نشان می‌دهد که استرس ازطریق کاهش تنظیم سیستم ایمنی که عمدتاً ازطریق محور هیپوتالاموس-هیپوفیبری آدرنال (HPA) و غدهٔ فوق کلیوی و سیستم عصبی سمپاتیک موجب اختلال می‌شود[۳۸و۳۹].

۳-۲-۴. دیابت

دیابت بر صدها میلیون نفر در سراسر جهان تاثیر می گذارد. افراد دیابتی در بهبودی زخم های حاد، دچار اختلال می شوند. علاوه بر این، این جمعیت مستعد ابتلا به زخم‌های پای دیابتی مزمن (DFU) هستند که در ۱۵ درصد افراد مبتلا به دیابت بروز می‌کند. DFU ها یک عارضهٔ جدی برای دیابت هستند و ۸۴ درصد از افراد مبتلا را وادار به قطع پای دیابتی می‌کنند[۴۰].

۳-۲-۵. داروها

بســیاری از داروها مانند داروهایی که باعث تشــکیل لخته یا عملکرد پلاکتی می‌شــوند یا واکنش‌های التهابی و تکثیر سلولی، توانایی تأثیر در بهبود زخم را دارند. ازجملهٔ داروهای مورداســتفاده که تأثیر قابل‌توجهی در بهبود دارند، اســتروئیدهای گلوکوکورتیکوئیدی، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و داروهای شیمی‌درمانی را می‌توان نام برد.

گلوکوکورتیکوئیدها

اســتروئیدها گلوکوکورتیکوئیدها سیســتمیک (GC) اغلب به‌عنوان عوامــل ضدالتهابــی مورد اســتفاده قــرار می‌گیرند کــه ازطریق اثرات ضدالتهابی و سرکوب واکنش‌های سلولی زخم ازجمله تکثیر فیبروبلاست و سنتز کلاژن باعث جلوگیری از بهبود زخم می‌شوند[۴۱].

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) مانند ایبوپروفن به‌طور گســترده‌ای برای درمان التهاب و آرتریــت روماتوئید و برای کنترل درد اســتفاده می‌شود. آســپرین با دوز پایین به‌علت عملکرد ضد پلاکتی آن معمولاً به‌عنوان یک درمان پیشگیرانه برای بیماری‌های قلبی-عروقی، اما نه به‌عنوان یک داروی ضدالتهابی، استفاده می‌شود[۴۲].

داروهای شیمی‌درمانی

اکثر داروهای شیمی‌درمانی برای جلوگیری از متابولیسم سلولی، تقسیم سلولی سریع و آنژیوژنز طراحی شده‌اند و بنابراین بسیاری از مسیرهایی را که برای بهبود زخم مناسب هستند، مهار می‌کنند[۴۳].

۳-۲-۶. چاقی

پرفیوژن ضعیف باعث آسیب‌پذیری بیشــتر بافت می‌شود. علاوه‌براین، مشــکل یا ناتوانی افراد چاق در تغییر وضعیــت خود باعث افزایش خطر آسیب‌های ذکرشده می‌شــود. علاوه‌براین، پوشانده شدن پوست منجر به رشد میکروارگانیســم‌ها در مناطق مرطوب می‌شود و به عفونت و تجزیهٔ بافت کمک می‌کند. اصطکاک ناشــی از تماس پوســت بر پوست موجب زخم می‌شــود. این عوامل افراد چاق را به ســمت بهبود ضعیف زخم‌های پوستی هدایت می‌کند[۴۴و۴۵].

۳-۲-۷ مصرف الکل

شــواهد بالینــی و آزمایش‌هــای حیوانی نشــان داده‌انــد که مصرف الکل بــروز عفونت را افزایــش می‌دهد[۴۶و۴۷]. اگرچــه اثرهای دقیق بــه الگوی تمــاس با الکل بســتگی دارد (به‌عنوان مثــال میزان مصرف، مدت‌زمــان مصرف، زمان قــرار گرفتن در معرض الــکل و خروج الکل). بررســی اخیر در مورد تغییرات الکل ناشــی از سیســتم دفاعی میزبان پس از آســیب‌های تخریبی نشــان می‌دهد که به‌طور کلی، قرار گرفتن در معــرض الــکل درکوتاه‌مــدت باعث آزاد شــدن ســیتوکین التهابی می‌شــود. میزان بالای آلودگی پس از آســیب با کاهش کارآیی نوتروفیل و عملکــرد فاگوســیتوزکننده‌ها در مواجهــه با الکل همراه اســت[۴۸].

۳-۲-۸ استعمال دخانیات

تحقیقات نشان داده است که سیگار کشیدن خطر ابتلا به بیماری قلبی و عروقی، ســکتهٔ مغزی، بیماری مزمن ریوی و بســیاری از انواع سرطان را افزایش می‌دهد. به‌همین ترتیب، اثرات منفی ســیگار کشیدن بر نتایج زخم به مدت طولانی شناخته شده است[۴۹-۵۱]. بعد از عمل، بیمارانی که سیگار می‌کشند، تأخیر در بهبود زخم و افزایش عوارض مختلف مانند عفونت، پارگی زخم، نشــت انستوموتیک، نکروز زخم و فلپ، اپیدرمولیز و کاهش قدرت کشش زخم‌ها را نشان می‌دهند[۵۲و۵۳].

Chan LK, Withey S, Butler PE (۲۰۰۶). Smoking and wound healing problems in reduction mammaplasty: is the introduction of urine nicotine testing justified? Ann Plast Surg ۵۶:۱۱۱-۱۱۵.

۹-۲-۳. تغذیه

برای بیش‌از ۱۰۰ سال، تغذیه به‌عنوان عامل مهمی شناخته شده است که بر بهبود زخم تأثیر می‌گذارد. واضح اســت که سوء تغذیه و یا کمبود مواد مغــذی خاص می‌تواند تأثیر عمیقی بر بهبــود زخم پس از ضربه و جراحی داشته باشد. بیماران مبتلا به زخم مزمن اغلب نیاز به مواد مغذی خاصی دارند. انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، چربی، ویتامین و متابولیسم مواد معدنی همه می‌توانند روند بهبود را تحت‌تأثیر قرار دهند[۵۴].

۴. پروتئین‌های دخیل در مکانیسم ترمیم زخم

پروتئین‌های متعددی در پروسهٔ ترمیم زخم دخیل هستند که متداول‌ترین آن‌ها عبارت‌اند از:

- اینترلوکین۶ (IL6)
- Recombinant Leucine-Rich Repeat Flightless Interacting Protein-1 (LRRFIP-1)
- Hepatocyte growth factor (HGF) / basic fibroblast growth factor (bFGF)
- Tight-Junction
- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
- Fibulin-5
- Transforming growth factor beta (TGFβ)
- اینترلوکین۴ (IL4)

- *اینترلوکین۶ (IL6)*

تصور می‌شود نقش پاسخ التهابی که قبل از بهبود زخم‌ها ایجاد می‌شود، در ارتباط با بروز عفونت و از بین بردن بقایای ســلولی اســت. بااین‌حال، شواهد نشان می‌دهد که سیتوکین‌های التهابی نیز ممکن است در تعدیل فرآیند بهبود زخم نقش داشته باشند و تعدادی از مطالعات نشان می‌دهد که عوامل ضدالتهابــی، مانند گلوکوکورتیکوئیــد، به‌طور قابل‌توجهی در بهبود زخم پوســتی مؤثر اســت[۵۵و۵۶]. در میان چنین سیتوکین‌های ضدالتهابی، اینترلوکین-۶ (IL6) واســطهٔ اصلی واکنش میزبان به آسیب بافتی است[۵۷و۵۸].

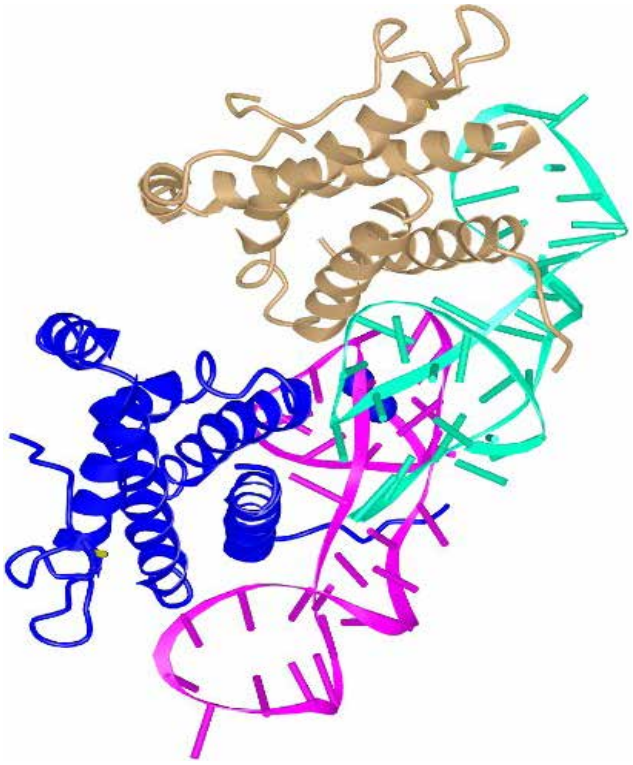
IL6 همچنین بــا تعدادی از بیماری‌های مزمن پاتولوژیک پوســت از جمله پسوریازیس[۵۹]، اسکلرودرما[۶۰] و لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) همراه اســت. IL6 باعث انتشــار فاکتور رشد کراتینوسیت می شود[۵۹].

IL6 ممکن اســت به‌طور غیر مستقیم ازطریق مدولاسیون عوامل رشد یا گیرنده‌های آن‌ها به بهبود زخم کمک کند. در این راســتا IL6 فاکتور رشــد کراتینوسیت (KGF) را در فیبروبلاست‌ها [۶۱و۶۲] و گیرنده‌های اپیدرمی (EGF) در کراتینوســیت‌های کشت‌شــده منجر می‌شود[۶۳]. بهبود زخم‌های مزمن مانند زخم‌های مرتبط با دیابت و یا سرکوب ایمنی، یک هدف ناپایدار بوده اســت. به‌نظر می‌رســد زخم‌های مزمن ناشــی از دیابــت و درمان با گلوکوکورتیکوئید منجر بــه تغییرات متعددی ازقبیل تغییربیان سیتوکین‌ها و افزایش فعالیت MMP می‌شوند. در طی بهبود زخم طبیعی ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP) ترشــح می‌شود[۶۴] و افزایش فعالیت این پروتئیناز ها باعث تأخیر در بهبود زخم با مهار رسوب کلاژن ماتریکس و بازسازی بافت می‌شود. یکی دیگر از ویژگی‌های زخم‌های مزمن، کاهش میزان سیتوکین‌های خاصی است. بیان این سیتوکین‌های ضدالتهابــی مانند فاکتور نکروز تومــور (TNFα)،IL1 و IL6 ازطریق درمان گلوکوکورتیکوئید مهار می‌شود[۶۵] وکاهش سطح IL6 در محل زخم منجر به تأخیر در روند بهبود زخم می‌شود[۶۶].

- Recombinant Leucine-Rich Repeat Flightless Interacting Protein-1 (1-LRRFIP)

1-LRRFIP به‌نام flightless1 Fli 1 شــناخته شــده است[۶۷]. Fli1 یک تنظیم‌کنندهٔ منفی در فرآیند بهبود زخم‌ها است که بر التهاب زخم و مکانیسم سنتز کلاژن اثر می‌گذارند[۶۸و۶۹].

1-LRRFIP به‌طور گســترده‌ای در بافت‌های جنینی بیان می‌شود، در



شکل۱: اینترلوکین۶ (IL۶)

پوست سالم و بالغ بیان کمی دارد و به‌طور عمده به هسته و اسکلت سلولی actin متصل است[۷۰]. گزارش‌های قبلی مربوط به عملکرد 1-LRRFIP بر تنظیم آن در مسیر رونویسی Wnt/β-catenin متمرکز شده است که به‌عنوان یک عامل مهم برای تکثیر فیبروبلاست‌های مزانشیمال در طی بهبود زخم توصیف شده است[۷۱]. مطالعات نشان داده است که افزایش سطح 1-LRRFIP ممکن است بر رفتار سلول تأثیر بگذارد و سطوح بالای 1-LRRFIP در سرطان های کبد و ریه مشاهده شده است زیرا 1-LRRFIP به‌منظور پیشگیری از متاستاز و حملهٔ سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد.خاموش شدن 1-LRRFIP، انتقال اپیتلیال-مزانشیمال را ازطریق اثرهای آن بر مسیر سیگنالینگ Wnt / β-catenin تغییر می‌دهد، درحالی‌که وجود 1-LRRFIP در سلول‌های سرطانی کبد باعث کاهش رشد سلول‌ها و افزایش آپوپتوز می‌شود[۷۲و۷۳].

مطالعات نشان می‌دهد که تغییر سطح 1-LRRFIP ممکن است بر پاسخ‌های مهم سلولی در مراحل تکثیر و بازسازی در مراحل بهبود زخم تأثیر بگذارد. علاوه‌براین، 1-LRRFIP به‌عنوان یک حسگر بیولوژیکی DNA مورد نیاز برای تولید اینترفرون بتا (IFN-β) شناسایی شده است درواقع ثابت شده است که IFN-β تکثیر بسیاری از انواع سلول مهم در زخم شامل اندوتلیوم را کنترل می‌کند و اثرات مهاری بر آنژیوژنز زخم دارد[۷۴].

پروتئین 1-LRRFIP، متمرکز بر پاسخ‌های انعقادی و ترشح سیتوکین‌ها است که هر دو در بهبود زودهنگام زخم‌های حاد مهم هستند[۷۵]. علاوه براین، 1-LRRFIP ازطریق اثر متقابل آن با Fli 1 به‌عنوان یک فعال کنندهٔ رونویسی عمل می‌کند و رونویسی وابسته به بتاکاتنین را تنظیم می‌کند. 1-LRRFIP نیز به‌عنوان یک سرکوبگر TNF-α شناخته شده است[۷۰،۷۶و۷۷]. مطالعات نقش مهمی را برای 1-LRRFIP در تنظیم مسیرهای سیگنال حرکتی برای تنظیم نتایج بهبود زخم شناخته‌اند.

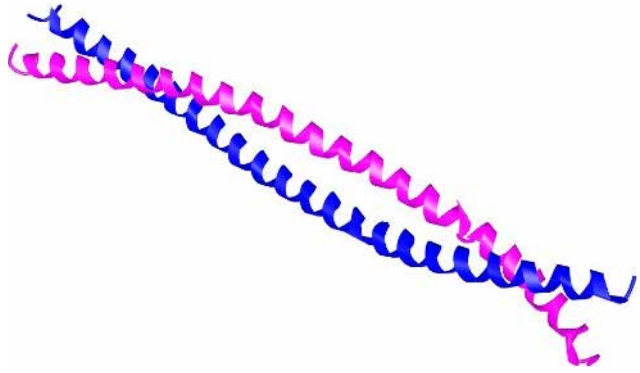
- Hepatocyte growth factor (HGF) / basic fibroblast growth factor (bFGF)

فاکتور رشد هپاتوسیت(HGF) نقش مهمی را در بازسازی هپاتوسیت‌ها ایفا می‌کند[۷۸و۷۹]. تحقیقات نشان داده است که HGF دارای فعالیت‌های آنژیوژنیک، آنژیوپروتکتیک (angiogenic, angioprotective, antiapoptotic and antifibrotic) است[۸۰و۸۱]. آپوپتوز نقش مهمی در تنظیم درمان زخم دارد. کاهش تعداد سلول‌ها در فازهای مختلف بهبود عمدتاً به‌دلیل آپوپتوز است. HGF دارای اثر antifibrotic قوی است درنتیجه از شکل‌گیری اسکار جلوگیری می‌کند[۸۲-۸۵].

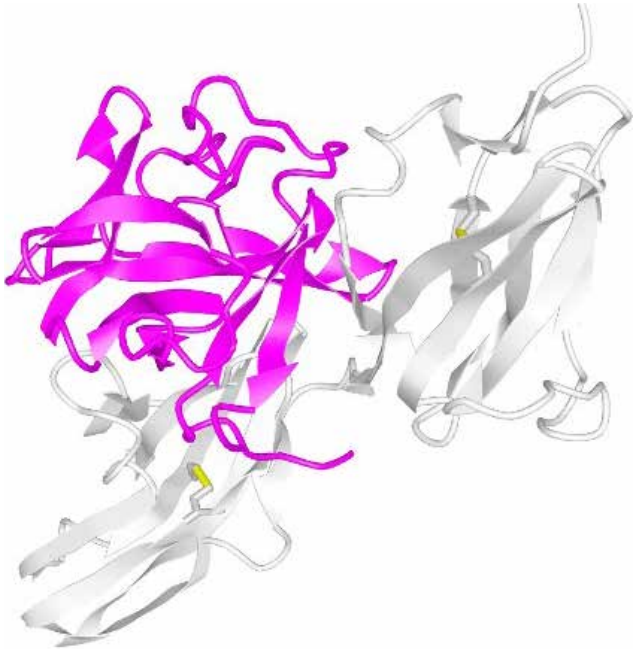
آپوپتوز در بازسازی اندام‌ها مانند کبد، ریه و کلیه دخیل است. بنابراین آپوپتوز ممکن است بهبود پوست را سرعت بخشد[۸۶و۸۷]. شکل گیری اسکار پس از مراحل بهبود زخم‌های پوست نیز می‌تواند با کنترل آپوپتوز توسط عوامل رشد مهار شود[۸۸و۸۹]. ازسوی‌دیگر، عامل رشد فیبروبلاست پایهٔ (bFGF) یک میتوژن قدرتمند و شیمی‌درمانی برای سلول‌های اندوتلیال و همچنین یک عامل تقویت‌کننده در بهبود زخم است[۹۰و۹۱]. bFGFدر زخم‌های حاد باعث تسریع آپوپتوز در بافت گرانولی در مرحلهٔ اولیهٔ بهبود می‌شود و مرگ سلولی به کاهش زخم در اواخر مرحلهٔ بهبود منجر می‌گردد.

- Tight-Junction

اتصالات تنگ (TJs) اتصالات سلولی هستند که برای تشکیل یک مانع بین سلولی در پوست شناخته می‌شوند[۹۲]. پروتئین اتصالی (TJ) در تکثیر و تمایز دخیل است. این فرآیندها برای التیام طبیعی زخم ضروری است. زخم‌های مزمن اغلب با ارتباط پروتئین (TJ) کلویدین-۱ و اکولودین در حاشیهٔ زخم و یا در بازسازی اپیدرم همراه است. آزمایش های مجزا در کراتینوسیت نشان داد که کاهش 1-claudin در محل زخم ازطریق تأخیر در مهاجرت و کاهش تکثیر موجب اختلال در بهبود زخم می‌شود. فعال شدن مسیر AKT به‌طور قابل توجهی پس از نابودی



شکل۲: Recombinant Leucine-Rich Repeat Flightless Interacting Protein-۱



شکل۳: Hepatocyte growth factor (HGF)/basic fibroblast growth factor (bFGF)

کولدین-۱ کاهش یافت و سطح پروتئین kinase ۲/۱ سیگنال خارج سلولی کاهش یافت. برای هر دو پروتئین تحقیقات نشان داده است که کلودین-۱ و occludin در بازسازی اپیدرمی نقش به‌سزایی دارد. اثبات شده است که کلودین-۱ و occludin در تمایز اپیتلیال دخیل هستند [۹۳و۹۴] و کولدین-۱ بر نفوذ و تکثیر کراتینوسیت‌ها دخیل می‌باشند و occludin برای چسبندگی بین سلولی مهم است[۹۵].

- Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) است. این عمل به‌عنوان میتوژن سلولی اندوتلیال [۱۰۱-۹۶] ، عامل شیمیایی [۱۰۲و۱۰۳] و القاءکنندهٔ نفوذپذیری عروقی[۱۰۴-۱۱۰] است. VEGF بر چندین مؤلفهٔ بهبود زخم ازجمله آنژیوژنز و اپیتلیالیزاسیون و رسوب کلاژن تأثیرگذار است[۱۱۱]. فاکتورهای رشدی توسط ادارهٔ غذا و دارو تأیید شده‌اند تا سرعت زخم‌های ناخوشایند را تسریع کنند. استفادهٔ موضعی از فاکتورهای رشد موجب تسریع بهبود زخم می‌شود. ازآنجایی‌که یکی از اثرهای VEGF آنژیوژنز است و آنژیوژنز نقش مهمی در بهبود زخم دارد لذا، در آینده درمان تکی و یا ترکیبی (VEGF) ممکن است در بیماران مبتلا به زخم‌های ناخوشایند استفاده شود.

- Fibulin-5

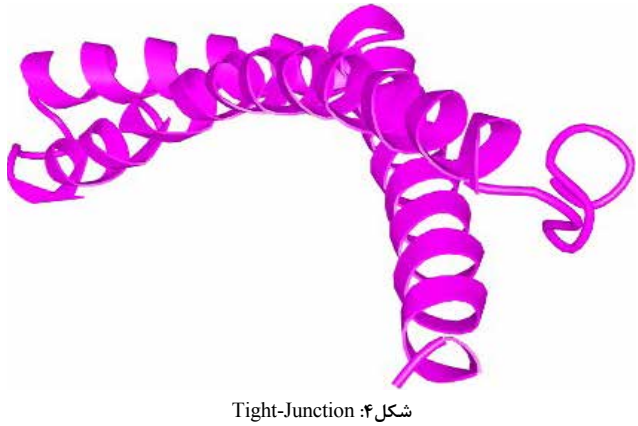
پروتئین‌های ماتریکس غیرسلولی نقش مهمی در بهبود زخم پوستی به وسیلهٔ میانجی‌گری در ماتریس سلول‌ها ایفا می‌کنند. Fibulin-5 یک پروتئین لازم برای اتصال به الاستین است که برای توسعهٔ فیبر الاستیک در داخل بدن حیاتی است[۱۱۲و۱۱۳] سلول‌های الاستوژنیک مختلف مانند فیبروبلاست‌های پوستی، فیبروبلاست‌های ریه و سلول‌های عضلانی، فیبولین ۵ را ترشح می‌کنند و مسئولیت elastogenesis خاص بافت را دارند. به‌تازگی نشان داده شد که بیان بیش‌ازحد Fibulin-5 باعث ایجاد زخم کامل ضخیم با القای تشکیل گرانول‌ها و بازسازی می‌شود[۱۱۴]. با این‌حال روشن نیست که آیا این اثر به‌دلیل افزایش تولید فیبر الاستیک در بستر زخم بود یا اینکه آیا از طریق دیگر خواص بیولوژیکی فیبولین ۵ میانجی‌گری شد. نتایج تحقیقات in vitro نشان می‌دهد که فیبولین ۵ با اتصال به فاکتور رشد اندوتلیال عروقی موجب مهار آنژیوژنز و سرکوب سیگنالینگ می‌شود[۱۱۵]. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که Fibulin-5 و الیاف الاستیک به‌طور مستقیم در بهبود کوتاه‌مدت زخم دخالت نمی‌کنند. واضح است که اثر طولانی‌مدت عدم وجود فیبولین۵ بر عملکرد و یکپارچگی پوست بازسازی‌شده باید مورد توجه قرار بگیرد.

با استفاده از نتایج این بررسی‌ها می‌توان بانداژهایی را طراحی کرد که سرعت بهبود زخم را افزایش دهند و از ایجاد اسکار پس از بهبود زخم جلوگیری کنند.

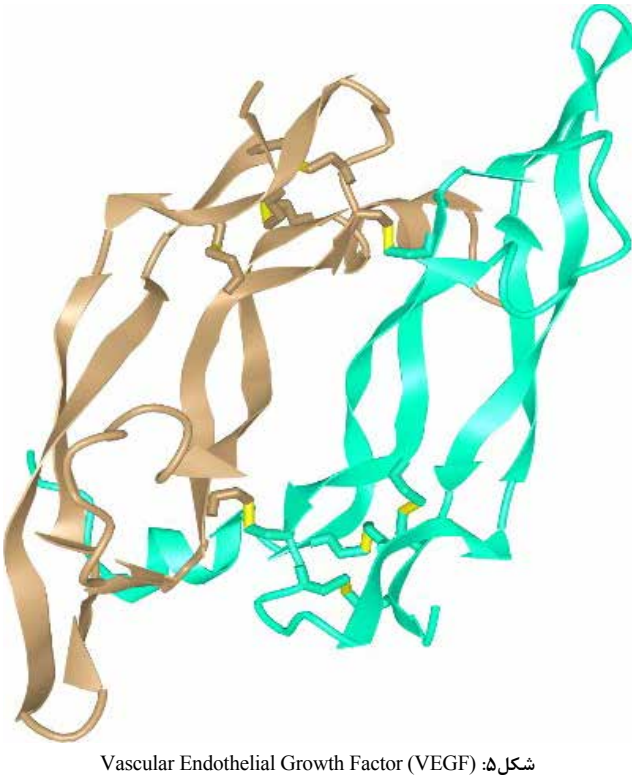
- Transforming growth factor beta (TGFβ)

تحقیقات نشان داده است که سیگنالینگ TGFβ برای حفظ هوموستازی و ترمیم آسیب حیاتی است. مهم این است که لیگاندها و گیرنده‌های TGF-B ازطریق کراتینوسیت‌های اپیدرمی و فیبروبلاست های پوستی بیان می‌شود. بااین‌حال سیگنالینگ TGFβ ممکن است اثر های متفاوتی برروی دو نوع سلول داشته باشد. به‌طورکلی TGFβ-1 مانع از proliferation کراتینوسیت‌ها می‌شود درحالی‌که در فیبرو بلاست‌های پوستی آن را تحریک می‌کند[۱۱۶].

در مراحل بعدی بهبود زخم، TGFβ در تنظیم مهاجرت کراتینوسیت، آنژیوژنز، تبدیل فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌ها و تحریک تولید ECM دخیل است[۱۱۷].



شکل۴: Tight-Junction



شکل۵: Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

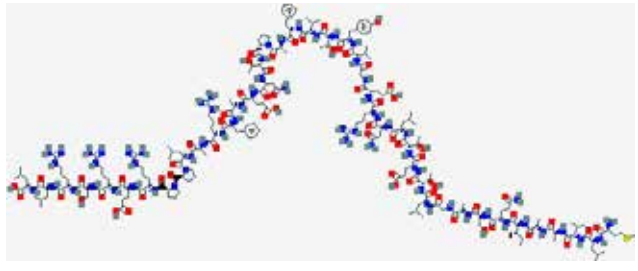
● اینترلوکین ۴ (IL4)

اینترلوکین ۴ یک سایتوکین چندمنظوره است که موجب تحریک فیبروبلاست‌ها به‌منظور ساخت ماتریکس خارج سلولی(ECM) می‌شود[۱۱۸].

معمولاً حداکثر ۲ تا ۴ روز پس از ایجاد زخم، اینترلوکین ۴ در محل زخم مشاهده می‌شود. بیشتر این سلول‌ها در نزدیکی عروق مویرگی قرار دارند. بیان IL4 پس از ۴ روز به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد و تا ۲۱ روز پس از ایجاد زخم ناپدید می‌شود.

نتیجه‌گیری

در این مقاله ابتدا مراحل و مکانیسم مولکولی فرآیند ترمیم زخم توضیح داده شد و سپس به نقش سلول‌های بنیادی و پروتئین‌های مختلف پرداخته شد. از موارد حایز اهمیت نقش عوامل سیستمیک و محلی تأثیرگذار در روند ترمیم زخم است. باتوجه به اینکه وجود اکسیژن برای متابولیسم سلول‌ها لازم و ضروری است، بنابر این لازم است که میزان و شدت اکسیژن درمورد فرآیند بهبود زخم تحت کنترل قرار گیرد. از عوامل سیستمیک مؤثر می‌توان به عوامل فیزیولوژیکی فرد ازقبیل سن، جنس، چاقی، استرس و همچنین مصرف الکل و دخانیات اشاره کرد. با توجه به اینکه بهبود زخم در سالمندان همراه با تأخیر زمانی و کیفیت در بهبود همراه است، بنابراین لازم است که در این افراد مراقبت‌های بیشتری صورت پذیرد. استرس و اضطراب که با پیچیده‌تر شدن جوامع رو به افزایش است، منجر به اختلال در تعادل سیستم ایمنی می‌شود که به نوبهٔ خود فرآیند بهبود زخم را مختل می‌کند. علاوه بر موارد ذکرشده، بیماری دیابت که در دهه‌های اخیر بسیار شایع شده است از عوامل مهم در روند بهبود زخم‌های حاد محسوب می‌شود. تغذیه اهمیت ویژه‌ای در بهبود روند ترمیم زخم دارد به‌طوری‌که کمبود مواد مغذی خاص ازقبیل ویتامین‌ها و مواد معدنی می‌تواند بر روند بهبود زخم تأثیرگذار باشد. استعمال دخانیات و مصرف الکل نیز از عوامل مخرب در ترمیم زخم عنوان شده است که باید مورد توجه قرار گیرد.



شکل۶: Transforming growth factor beta (TGFβ)

References:

1. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. World J Surg 2004; 28: 321-6.

2. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing (retraction of Witte M., Barbul A. In: Surg Clin North Am 1997; 77: 509-28). Plast Reconstr Surg 2006; 117(7 Suppl): 12S-34S.

3. Campos AC, Groth AK, Branco AB. Assessment and nutritional aspects of wound healing. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008; 11: 281-8.

4. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. Nat Rev Immunol 2008; 8: 958-69.

5. Meszaros AJ, Reichner JS, Albina JE. Macrophage-induced neutrophil apoptosis. J Immunol 2000; 165: 435-41.

6. Swift ME, Kleinman HK, DiPietro LA. Impaired wound repair and delayed angiogenesis in aged mice. Lab Invest 1999; 79: 1479-87.

7. Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. Am J Surg 2004; 187: 1116.

8. Gawronska-Kozak B, Bogacki M, Rim JS, Monroe WT, Manuel JA. Scarless skin repair in immunodeficient mice. Wound Repair Regen 2006; 14: 265-76.

9. Rea S, Giles NL, Webb S, Adcroft KF, Evill LM, Strickland DH. Bone marrow-derived cells in the healing burn wound—more than just inflammation. Burns 2009; 35: 356-64.

10.Cha J, Falanga V. Stem cells in cutaneous wound healing. Clin Dermatol 2007; 25: 73-8.

11.Wu Y, Wang J, Scott PG, Tredget EE. Bone marrow-derived stem cells in wound healing: a review. Wound Repair Regen 2007; 15(Suppl 1): S18-S26.

12.Liu ZJ, Velazquez OC. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. Antioxid Redox Signal 2008; 10: 1869-82.

13.Rasulov MF, Vasilchenkov AV, Onishchenko NA. First experience of the use bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. Bull Exp Biol Med. 2005; 139: 141-4.

14.Kazakos K, Lyras DN, Verettas D, Tilkeridis K, Tryfonidis M. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. Injury. 2009; 40: 801-5.

15.Liu L, Yu Y, Hou Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation promotes cutaneous wound healing of severe burned rats. PLoS ONE. 2014; 9: e88348.

16.Nie C, Yang D, Xu J, Si Z, Jin X, Zhang J. Locally administered adipose-derived stem cells accelerate wound healing through differentiation and vasculogenesis. Cell Transplant. 2011; 20: 205-16.

17.Hosni H, Rashed LA, Mahfouz S. Can mesenchymal stem cells pretreated with platelet rich plasma modulate tissue remodeling in a rat burn? Biochem Cell Biol. 2017; 95: 537-48.

18.Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. Annu Rev Pathol. 2011; 6: 457478.

19.Gnecchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. Circ Res. 2008; 103: 1204-19.

20.Bhasin A, Srivastava MVP, Mohanty S, Vivekanandhan S, Sharma S, Kumaran S, Bhatia R. Paracrine Mechanisms of Intravenous Bone Marrow-Derived Mononuclear Stem Cells in Chronic Ischemic Stroke. Cerebrovascular Diseases Extra. 2016; 6: 3.

21.Chen L, Tredget EE, Wu PY, Wu Y. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. PLoS ONE. 2008; 3: e1886.

22.Smith AN, Willis E, Chan VT. Mesenchymal stem cells induce dermal fibroblast responses to injury. Exp Cell Res. 2010; 316: 48-54.

23.Lee EY, Xia Y, Kim WS. Hypoxia-enhanced wound-healing function of adipose-derived stem cells: increase in stem cell proliferation and up-regulation of VEGF and bFGF. Wound Repair Regen. 2009; 17: 540-7.

24.Badiavas EV, Falanga V. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells. Arch Dermatol. 2003; 139: 510-6.

25.Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. Dermatol Surg. 2008; 34: 1159-69.

26.Bishop A. Role of oxygen in wound healing. J Wound Care. 2008; 17: 399-402.

27.Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. Curr Opin Infect Dis 2004; 17: 91-6.

28.Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. Clin Dermatol 2007; 25: 19-25.

29.Davis SC, Ricotti C, Cazzaniga A, Welsh E, Eaglstein WH, Mertz PM. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. Wound Repair Regen 2008; 16: 23-9.

30.Bjarnsholt T, Kirketerp-Moller K, Jensen P, Kit M, Krogfelt K, Phipps R. Why chronic wounds won't heal: a novel hypothesis. Wound Repair Regen 2008; 1: 2-10.

31.Keylock KT, Vieira VJ, Wallig MA, DiPietro LA, Schrementi M, Woods JA. Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008; 294: R179-R184.

32.Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. World J Surg 2004; 28: 321-6.

33.Swift ME, Burns AL, Gray KL, DiPietro LA. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. J Invest Dermatol. 2001; 117: 1027-35.

34.Gilliver SC, Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. Clin Dermatol. 2007; 25: 56-62.

35.Hardman MJ, Ashcroft GS. Estrogen, not intrinsic aging, is the major regulator of delayed human wound healing in the elderly. Genome Biol. 2008; 9: R80.

36.Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. Nat Rev Immunol. 2005; 5: 243-51.

37.Vileikyte L. Stress and wound healing. Clin Dermatol 25:49-55. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL (2004). Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocr Rev. 2007; 25: 612-28.

38.Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. J Neuroimmune Pharmacol. 2006; 1: 421-7.

39.Boyapati L, Wang HL. The role of stress in periodontal disease and wound healing. Periodontol 2007; 44: 195-210.

40.Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. J Clin Invest. 2007; 117: 1219-22.

41.Franz MG, Steed DL, Robson MC. Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications. Curr Probl Surg. 2007; 44: 691-763.

42.Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? Semin Arthritis Rheum. 2007; 36: 278-86.

43.Waldron DR, Zimmerman-Pope N. Superficial skin wounds. In: Textbook of small animal surgery. Slatter DH, editor. NY: Saunders, 2003; pp 260-71.

44.Wilson JA, Clark JJ. Obesity: impediment to postsurgical wound healing. Adv Skin Wound Care. 2004; 17: 426-35.

45.Anaya DA, Dellinger EP. The obese surgical patient: a susceptible host for infection. Surg Infect (Larchmt) 2006; 7: 473-80.

46.Szabo G, Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. Alcohol Clin Exp Res 2009; 33: 220-32.

47.Gentilello LM, Cobean RA, Walker AP, Moore EE, Wertz MJ, Dellinger EP. Acute ethanol intoxication increases the risk of infection following penetrating abdominal trauma. J Trauma 1993; 34: 669-74.

48.Greiffenstein P, Molina PE. Alcohol-induced alterations on host defense after traumatic injury. J Trauma 2008; 64: 230-40.

49.Siana JE, Rex S, Gottrup F. The effect of cigarette smoking on wound healing. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1989; 23: 207-9.

50.Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. Arch Surg 1991; 126: 1131-4.

51.Ahn C, Mulligan P, Salcido RS. Smoking—the bane of wound healing: biomedical interventions and

social influences. Adv Skin Wound Care. 2008; 21: 227-38.

52.Chan LK, Withey S, Butler PE. Smoking and wound healing problems in reduction mammaplasty: is the introduction of urine nicotine testing justified? Ann Plast Surg. 2006; 56: 111-5.

53.Barbara V, Daniele A, Graziella A, Alves de O, Lídia A. Duration of smoking cessation for the prevention of surgical wound healing complications. Rev. esc. enferm. USP. 2014; 48: 1.

54.Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. Plast Reconstr Surg. 2006; 117(7 Suppl): 42S-58S.

55.Wahl SM. Glucocorticoids and wound healing. In: AntiInflammatory Steroid Action. Basic and Clinical Aspects. R.P. Schleimer, H.N. Claman, and A. Oronsky (eds.) New York: Academic Press, 1989; pp. 280–302.

56.Beer HD, Fassler R, Werner S. Glucocorticoid-regulated gene expression during cutaneous wound repair. Vitam. Horm. 2000; 59: 217–39.

57.Sehgal PB. Interleukin-6: molecular pathophysiology. J. Invest. Dermatol. 1990; 94: 2S–6S.

58.Vansnick J. Interleukin-6: an overview. Annu. Rev. Immunol. 1990; 8: 253–78.

59.Grossman RM, Krueger J, Yourish D, Granellipiperno A, Murphy DP.Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989; 86: 6367–71.

60.Koch AE, Kronfeld-Harrington LB, Szekanecz Z. In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. Their role in early and late disease. Pathobiology. 1993; 61: 239–46.

61.Chedid M, Rubin JS, Csaky KG. Regulation of keratinocyte growth factor gene expression by interleukin 1. J. Biol. Chem. 1994; 269: 10753–7.

62.Brauchle M, Angermeyer K, Hubner G, Werner S. Large induction of keratinocyte growth factor expression by serum growth factors and proinflammatory cytokines in cultured fibroblasts. Oncogene. 1994; 9: 3199–204.

63.Oyama N, Sekimata M, NiheiY, Iwasuki K. Different growth properties in response to epidermal growth factor and interleukin-6 of primary keratinocytes derived from normal and psoriatic lesional skin. J. Dermatol. Sci. 1998; 16: 120–8.

64.Migatti P, Rifkin D, Welgus H. Proteinase and tissue remodeling. In: The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair. R. Clark (ed.) New York: Plenum Press.1996; pp. 427–74.

65.Beer HD, Fassler R. Glucocorticoid-regulated gene expression during cutaneous wound repair. Vitam. Horm. 2000; 59: 217–39.

66.Fahey TJD, Sadaty A, Jones WGD. Diabetes impairs the late inflammatory response to wound healing. J. Surg. Res. 1991; 50: 308–13.

67.WangT,ChuangTH,RonniT.FlightlessIhomolog negatively modulates the tlr pathway. J. Immunol. 2006; 176: 1355–62.

68.Cowin AJ, Adams DH, Strudwick XL, Chan H, Hooper JA, Sander GR, Rayner TE, Matthaei KI, Powell BC, Campbell HD. Flightless I deficiency enhances wound repair by increasing cell migration and proliferation. J. Pathol. 2007; 211: 572–81.

69.Cowin AJ, Lei N, Franken L, Ruzehaji N,Offenhauser C, Kopecki Z, Murray RZ. Lysosomalsecretion of flightless I upon injury has the potential to alter inflammation. Commun. Integr. Biol. 2012; 5: 546–9.

70.Lee YH, Stallcup MR. Interplay of fli-i and flap1 for regulation of beta-catenin dependent transcription. Nucleic Acids Res. 2006; 34: 5052–9.

71.Zhang DL, Gu LJ, Liu L, Wang CY, Sung CK. Effect of wnt signaling pathway on wound healing. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009; 378: 149–51.

72.Douchi D, Ohtsuka H, Ariake K, Masuda K, Kawasaki S, Kawaguchi K, Fukase K, Oikawa M, Motoi F, Naitoh T. Silencing of lrrfip1 reverses the epithelial-mesenchymal transition via inhibition of the wnt/beta-catenin signaling pathway. Cancer Lett.2015; 365: 132-40.

73.Kawaguchi K, Fukase K, Oikawa M, Motoi F, Naitoh T. Silencing of lrrfip1 reverses the epithelial-mesenchymal transition via inhibition of the wnt/beta-catenin signaling pathway. Cancer Lett.2015; 365: 132-40.

74.Stout AJ, Gresser I, Thompson WD. Inhibition of wound healing in mice by local interferon alpha/beta injection. Int. J. Exp. Pathol. 1993; 74: 79–85.

75.Dai P, Jeong SY, Yu Y, Leng T, Wu W, Xie

L, Chen X. Modulation of tlr signaling by multiple myd88-interacting partners including leucine-rich repeat fli-i-interacting proteins. J. Immunol. 2009; 182: 3450– 60.

76.Suriano AR, Sanford AN, Kim N, Oh M, Kennedy S. Gcf2/lrrfip1represse stumor necrosis factor alpha expression. Mol. Cell. Biol. 2005; 25: 9073–81.

77.Shi L, Song L, Fitzgerald M, Maurer K, Bagashev A, Sullivan KE. Noncoding rnas and lrrfip1 regulate tnf expression. J. Immunol. 2014; 192: 3057–67.

78.Nakamura T, Nawa K. lchihara A. partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. Biochem Biophys Res Commun 1984; 122: 1450–9.

79.Asami O, Ihara I, Shimidzu N, Shimizu S, Tomita Y, Ichihara A, Nakamura T. Purification and characterization of hepatocyte growth factor from injured liver of carbon tetrachloride-treated rats. J Biochem 1991; 109: 8–13.

80.Tamura M, Arakaki N, Tsubouchi H, Takada H, Daikuhara Y. Enhancement of human hepatocyte growth factor production by interleukin-1 alpha and -1 beta and tumor necrosis factor-alpha by fibroblasts in culture. J Biol Chem 1993; 268: 8140–5.

81.Aoki M, Morishita R, Taniyama Y, Kida I, Moriguchi A, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Higaki J, Ogihara T. Angiogenesis induced by hepatocyte growth factor in non-regulation of essential transcription factor for angiogenesis, etc. Gene Ther 2000; 7: 417–27.

82.Dunsmore SE, Rubin JS, Kovacs SO, Chedid M, Parks WC, Welgus HG. Mechanisms of hepatocyte growth factor stimulation of keratinocyte metalloproteinase production. J Biol Chem 1996; 271: 24576–82.

83.Matsumoto K, Nakamura T. Emerging multipotent aspects of hepatocyte growth factor. J Biochem 1996; 119: 591–600.

84.Gille J, Khalik M, Koenig M, Kaufmann R. Hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) induces vascular permiability factor (VPF/VEGF) expression by cultured keratinocytes. J Invest Dermatol 1998; 111: 1160–5.

85.Patijin GA. Hepatocyte growth factor induces hepatocyte proliferation in vivo and allows for efficient retroviral-mediated gene transfer in mice. Hepatology 1989; 28: 707–16.

86.Messadi DV, Le A, Berg S, Jewett A, Wen Z, Kelly P, Bertolami CN. Expression of apoptosis-associated genes by human dermal scar fibroblasts. Wound Rep Reg 1999; 7: 511–7.

87.Akasaka Y, Fujita K, Ishikawa Y, Asuwa N, Inuzuka K, Ishihara M, Ito M, Masuda T, Akishima Y, Zhang L, Ito K, Ishii T. Detection of apoptosis in keloids and a comparative study on apoptosis between keloids, hypertrophic scars, normal healed flat scars, and dermatofibroma. Wound Rep Reg 2001; 9: 501–6.

88.Nagata M, Takenaka H, Shibagaki R, Kishimoto S. Apoptosis and p53 protein expression increase in the process of burn wound healing in guinea-pig skin. Br J Dermatol 1999; 140: 829–38.

89.Hayashi K, Nakamura S, Morishita R, Moriguchi A, Aoki M, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Sakai N, Ogihara T. In vivo transfer of human hepatocyte growth factor gene accelerates re-endothelialization and inhibits neointimal formation after balloon injury in rat model. Gene Ther 2000; 7: 1664–71.

90.Gospodarowicz D. Isolation and characterization of acidic and basic fibroblast growth factor. Meth Enzymol 1987; 147: 106–19.

91.Tsuboi R, Rifkin DB. Recombinant basic fibroblast growth factor stimulates wound healing in healingimpaired db/db mice. J Exp Med 1990; 172: 245–51.

92.Brandner JM, Zorn-Kruppa M, Yoshida T, Moll I, Beck LA, De Benedetto A. Epidermal tight junctions in health and disease. Tissue Barriers 2015; 3: e974451.

93.Saitou M, Furuse M, Sasaki H, Schulzke JD, Fromm M, Takano H, Noda T, Tsukita S. Complex phenotype of mice lacking occludin, a component of tight junction strands. Mol Biol Cell 2000; 11: 4131e4142.

94.Gruber R, Börnchen C, Rose K, Daubmann A, Volksdorf T, Wladykowski E, Vidal-Y-Sy S, Peters EM, Danso M, Bouwstra JA, Hennies HC, Moll I, Schmuth M, Brandner JM. Diverse regulation of claudin-1 and claudin-4 in atopic dermatitis. Am J Pathol 2015; 185: 2777e2789.

95.Rachow S, Zorn-Kruppa M, Ohnemus U, Kirschner N, Vidal-y-Sy S, von den Driesch P, Bornchen C, Eberle J, Mildner M, Vettorazzi E, Rosenthal R, Moll I, Brandner JM. Occludin is involved in adhesion, apoptosis, differentiation and Ca2þ-homeostasis of human keratinocytes: implications for tumorigenesis. PLoS One 2013; 8: e55116.

96.Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1989; 161: 851.

97.Plouet J, Schilling J, Gospodarowicz D. Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by AtT-20 cells. EMBO J 1989; 8: 3801.

98.Gospodarowicz D, Abraham JA, Schilling J. Isolation and characterization of a vascular endothelial cell mitogen produced by pituitary-derived folliculo stellate cells. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 7311.

99.Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science 1989; 246: 1306.

100. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. Science 1989; 246: 1309.

101. Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R. Tumorvascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. J Clin Invest 1989; 84: 1470.

102. Yoshida A, Anand-Apte B, Zetter BR. Differential endothelial migration and proliferation to basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor. Growth Factors 1996; 13: 57.

103. Noiri E, Lee E, Testa J. Podokinesis in endothelial cell migration: role of nitric oxide. Am J Physiol 1998; 274: C236.

104. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science 1983; 219: 983.

105. Senger DR, Connolly DT, Van de Water L. Purification and NH2-terminal amino acid sequence of guinea pig tumorsecreted vascular permeability factor. Cancer Res 1990; 50: 1774.

106. Brkovic A, Sirois MG.Vascular permeability inducedbyVEGF family members in vivo: Role of endogenous PAF and NO synthesis. J Cell Biochem 2007; 100: 727.

107. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. J Mol Med 1999; 77: 527.

108. Gavard J, Gutkind JS. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. Nat Cell Biol 2006; 8: 1223.

109. Griffoen AW, Molema G. Angiogenesis: Potentials for pharmacological interventionin the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation. Pharmacol Rev 2000; 52: 237.

110. Yamagishi S, Yonekura H, Yamamoto Y. Vascular endothelial growth factor acts as a pericyte mitogen under hypoxic conditions. Lab Invest 1999; 79: 501.

111. Stojadinovic OKA, Golinko M, Tomic-Canic M. A novel, non-angiogenic mechanism of VEGF: Stimulation of keratinocyte and fibroblast migration. Wound Repair Regen 2007; 15: A30.

112. Nakamura T, Lozano PR, Ikeda Y, Iwanaga Y, Hinek A, Minamisawa S. Fibulin-5/DANCE is essential for elastogenesis in vivo. Nature 2002; 415: 171–5.

113. Yanagisawa H, Davis EC, Starcher BC, Ouchi T, Yanagisawa M, Richardson JA. Fibulin-5 is an elastin-binding protein essential for elastic fibre development in vivo. Nature 2002; 415: 168–71.

114. Lee MJ, Roy NK, Mogford JE, Schiemann WP. Mustoe TA Fibulin-5 promotes wound healing in vivo. J Am Coll Surg 2004; 199: 403–10.

115. Albig AR, Schiemann WP. Fibulin-5 antagonizes vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling and angiogenic sprouting by endothelial cells. DNA Cell Biol 2004; 23: 367–79.

116. Sellheyer K, Bickenbach JR, Rothnagel JA, Bundman D, Longley MA, Krieg T, Roche NS, Roberts AB, Roop DR. Inhibition of skin development by overexpression of transforming growth factor beta 1 in the epidermis of transgenic mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1993; 90: 5237–41.

117. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol. Rev. 2003; 83: 835–70.

118. Gillery P, Fertin C, Nicolas JF, Chastang F, Kalis B, Banchereau J, Maquart FX. Interleukin-4 stimulates collagen gene expression in human fibroblast monolayer cultures. Potential role in fibrosis. FEBS Lett 1992; 302: 231–4.