

ST2/IL-33 信号转导通路与糖尿病及其并发症关系的研究进展

文强¹, 程龙献^{1,2}

1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科, 湖北 武汉 430022;

2. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院, 湖北 武汉 430077

关键词: 白细胞介素-33; ST2; 信号转导通路; 糖尿病; 心血管并发症; 胰腺外分泌; 炎症; 免疫反应

中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)01-0121-04

全球糖尿病患病率迅速增加,我国 2010 年成年人群的糖尿病患病率已达 11.6%,成为全球糖尿病患病率增长速度最快的国家之一^[1]。目前 1 型糖尿病作为一种自身免疫性疾病、2 型糖尿病作为一种与肥胖密切相关的慢性炎症性疾病得到广泛认可。跨模型 ST2 (mST2) 选择性表达于 Th2 细胞表面,与其配体白细胞介素 (IL)-33 结合后形成 ST2/IL-33 信号转导通路,在糖尿病等多种疾病中介导 Th2 细胞相关的炎症和免疫反应^[2-5];溶解型 ST2 (sST2) 血清水平与 2 型糖尿病^[6]及其相关危险因素相关^[7],提示 ST2/IL-33 信号转导通路在糖尿病的发生发展中起到重要作用。本文简要综述 ST2/IL-33 信号转导通路参与糖尿病发生发展的可能机制及其在糖尿病心血管并发症中的作用。

1 ST2/IL-33 信号转导通路概述

1.1 ST2 与 IL-33 信号转导通路

ST2 属于 Toll 样/IL-1 受体 (TIR) 超家族,存在两种表达形式:跨模型 (mST2) 和溶解型 (sST2)。mST2 的结构与其家族成员类似,分为含有 3 个 IgG 结构域的胞外段、起链接和锚定作用的跨膜段、含有 TIR 结构域的胞内段;研究表明,mST2 只有在与 IL-1 辅助蛋白结合形成复合体后才对 IL-33 显示亲和力^[8-9]。sST2 作为一种诱饵受体,在结构上相当于 mST2 的胞外段,可以通过与 mST2 竞争性结合 IL-33,对 ST2/IL-33 信号转导通路的效应进行负调节。IL-33 于 2005 年才发现,随后的研究证实其基因广泛分布和表达于各细胞及组织中^[10],提示 IL-33 可能参与到多个系统疾病的发生发展中。IL-33 存在前体形式 pro-IL-33,体外实验证实 pro-IL-33 经 Caspase1 裂解后形成成熟的 IL-33,但缺乏体内实验证据;成熟的 IL-33 被分泌到细胞外发挥作用,其分泌受细胞因子、牵张应激等多种因素的调节,最后经 Caspase3、7 的降解变成无活性片段^[11]。

1.2 ST2/IL-33 信号转导通路的生物学作用

1.2.1 ST2/IL-33 信号转导通路与炎症 对肥大细胞等细胞

的研究表明,mST2 与 IL-33 结合后通过 TIR 结构域招募髓样分化因子 88 (MyD88) 及 IL-1 受体相关激酶 1/4 (IRAK1/4),一方面活化下游的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 包括 p38、ERK1/2、JNK 等,促进 IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子分泌;另一方面作用于 I κ B,激活核因子 NF- κ B,促进 IL-6 等 Th1 型细胞因子分泌^[10,12]。但其他细胞实验证实,使胸腺瘤 EL4 以及 P815 等细胞过表达 ST2 并不增加 NF- κ B 报告基因的表达,使得该通路对 NF- κ B 调节存在争议,可能是 ST2 二聚体化所致^[13];另外 pro-IL-33 作为核因子可与 NF- κ B 结合^[14],IL-33 通过抑制血管紧张素 II 活性^[15]均可拮抗 NF- κ B 的致炎作用。

1.2.2 ST2/IL-33 信号转导通路与细胞免疫

细胞免疫参与多种疾病的发生发展并受多种机制的调节,随着研究的不断深入,ST2/IL-33 信号转导通路在细胞免疫中的作用也不断被揭示并渐受重视。ST2/IL-33 信号转导通路可诱导 Naïve T 细胞分化为 Th2 细胞,在调节机体免疫反应中发挥重要作用。在免疫性脑膜炎中 ST2 的保护作用来源于促进 Th2 细胞反应,抑制 Th1/Th17 细胞反应^[16];在结肠炎中 IL-33 通过促进 Th2 细胞减轻病变,同时增强 Treg 细胞的免疫调节作用,起到协同作用^[17]。此外,该信号通路还作用于肥大细胞、嗜酸性粒细胞等免疫细胞,在细菌和寄生虫感染时机体第一道免疫防线中发挥重要作用^[18-19]。

2 ST2/IL-33 信号转导通路参与糖尿病的发生

2.1 ST2/IL-33 信号转导通路参与 I 型糖尿病的发生

1 型糖尿病是一种自身免疫性疾病,其发病机制涉及 Th1、Th2、Th17 以及 Treg 细胞等多种免疫细胞的参与,最终导致胰岛细胞迅速而广泛的破坏。Zdravkovic 等^[20]报道,给予 C57BL/6 小鼠环磷酸胺 (CY) 预处理降低 Treg 细胞数目及其作用后,给予重复小剂量链脲霉素 (MLD-STZ) 可成功诱导 1 型糖尿病模型;对 BALB/c 小鼠却不能成功建立模型,提示存在其他的保护作用。敲除 BALB/c 小鼠 ST2 基因后,模型成功诱导,表明其他的保护作用可能源于 ST2/IL-33 信号转导通路。Zdravkovic 等^[5]进一步研究发现,给予 CY-MLD-STZ 处理后,相比于野生型对照组,ST2^{-/-}BALB/c 小鼠胰岛细胞的破坏程度更重,表现在凋亡的胰岛细胞数目和入侵的炎症细胞数目均增加;胰岛和胰岛内淋巴结内的 CD4⁺TNF- α ⁺、CD4⁺INF- γ ⁺ T 细胞

显著增加, CD25⁺ Foxp3⁺ 细胞显著减少。该研究小组还观察到, 敲除小鼠 ST2 基因促进胰岛内淋巴结在疾病初期时肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (INF- γ) mRNA 以及在高峰期时 IL-17 mRNA 的表达, 并伴随血清中 TNF- α 、INF- γ 及 IL-17 含量增加, IL-4、IL-10 含量下降。以上结果表明, ST2/IL-33 信号转导通路通过促进 Th2/Treg 细胞反应、抑制 Th1/Th17 细胞反应起到保护作用。

2.2 ST2/IL-33 信号转导通路参与 2 型糖尿病的发生 肥胖可导致体内脂质代谢紊乱、多种炎性因子水平升高, 促进胰岛素抵抗, 是 2 型糖尿病的高危因素之一。研究证实 ST2 和 IL-33 在脂肪组织中表达并形成旁分泌作用^[21-22], 值得注意的是肥胖促进两者的表达。Miller 等^[23]通过基因组学证实, IL-33 下调促进脂肪组织增生的相关基因如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的表达; 蛋白组学显示, 100 ng/ml IL-33 可上调抑制肥胖的相关蛋白如 IL-10 等水平 2 倍以上、下调诱导胰岛素抵抗 (IR) 相关蛋白如 Resistin 水平 2 倍以上, 提示该信号转导通路在肥胖时负反馈激活, 抑制脂肪组织增生、降低 IR; 实际上高脂饮食促进 ST2^{-/-}小鼠体重增加, 相比野生型小鼠增幅达 11.5% ($P < 0.05$)。该研究还发现, 外源 IL-33 促进 ob/ob 肥胖小鼠脂肪组织中 Th2 细胞的聚集, Th2 细胞因子 IL-5、IL-10、IL-13 的分泌, 巨噬细胞聚集并分化为具有抗炎作用的 M2 型, 伴随小鼠血糖调节的改善。上述结果提示, ST2/IL-33 信号转导通路抑制 2 型糖尿病发生的机制还包括减轻脂肪组织的炎症反应。

脂肪相关淋巴丛细胞 (FALC) 是近年来在脂肪组织中新发现的一群表达 ST2 的细胞, 结合 IL-33 后大量分泌 Th2 型细胞因子^[24], 对 2 型糖尿病的发生发展可能具有重要作用。

2.3 ST2/IL-33 信号转导通路参与肝源性糖尿病的发生 肝脏是调节体内胰岛素和胰高血糖素代谢的主要靶器官, 对血糖的调节起到重要作用, 各种导致肝脏实质损害引起肝功能异常的病变都能诱发糖代谢的紊乱。动物实验表明 IL-33 促进 ob/ob 肥胖小鼠肝脏中 M2 型巨噬细胞相关基因如 PPAR- γ 的表达, 但不影响糖异生相关基因的表达^[23], 而 M2 型巨噬细胞具有抗炎作用^[16], 提示 IL-33 可能通过抑制肝脏炎症而不是糖异生来调节血糖。Volarevic 等^[25]在刀豆素 A (ConA) 诱导 BALB/c 小鼠急性肝炎模型时发现, 敲除野生型小鼠 ST2 基因后, 肝脏中单核细胞浸润更重, 外周血中分泌 TNF- α 、INF- γ 、IL-17 的细胞增多, CD4⁺ Foxp3⁺ 细胞显著下降; 相反, 给予野生型小鼠 IL-33 可明显抑制 ConA 在肝脏中诱导的上述改变。此外, 该研究还发现肝细胞中 Caspase3 活性受到抑制, 抗凋亡分子 Bcl-2 表达增加, 提示 ST2/IL-33 信号转导通路对肝脏的保护作用除抗炎及免疫调节作用外, 还源于其抗凋亡作用。

2.4 ST2/IL-33 信号转导通路参与胰腺外分泌疾病的发生 胰腺外分泌腺在急性破坏时释放出大量的消化酶, 导致胰岛结构的破坏, 影响胰腺内分泌功能, 引起糖代谢的紊乱, 常见原因包括急性胰腺炎 (AP)。Ouziel 等^[26]报道, 在 AP 模型中 ST2^{-/-} BALB/c 小鼠与野生型相比, 胰腺损伤在炎症、水肿、坏死等方面均较重; 进一步研究发现, ST2^{-/-}小鼠肥大细胞在 AP 时被激活的程度更高, 离体细胞实验也证实 ST2^{-/-}小鼠肥

大细胞在外来刺激时脱颗粒现象更明显, 由此推测 ST2 在 AP 时的保护作用来自于抑制肥大细胞脱颗粒所造成的损伤。该研究还招募了 44 名 AP 病人和 16 名健康患者, 结果发现 sST2 的血清水平在 AP 的早期就开始升高并与疾病严重程度相关。

慢性胰腺炎和胰腺癌术后也会导致继发性糖尿病, 而胰腺星形细胞 (PSC) 与两者的发生密切相关。Masamune 等^[27]发现, Wistar 大鼠 PSC 在静息状态下核内低水平表达 IL-33, 在活化时 IL-33 表达升高, 而升高的 IL-33 促进 PSC 向成纤维细胞转化。另外, IL-33 在炎症因子如血小板衍生因子的协同作用下增强 PSC 的增殖和迁移能力, 提示 IL-33 促进胰腺的慢性病变。但进一步研究发现, 不论是在人还是在大鼠的活化 PSC 中, mST2 mRNA 水平很低, 而 sST2 蛋白水平很高, 提示 ST2/IL-33 信号转导通路可能并不参与胰腺慢性病变, 而仅仅是 IL-33 的核内作用。

3 ST2/IL-33 信号转导通路与糖尿病心血管并发症

3.1 ST2/IL-33 信号转导通路与糖尿病心脏病变 一项小型研究报道 2 型糖尿病患者血清 sST2 水平较健康对照者高^[28]; 在伴有左室舒张功能异常 (LVDD) 时, 血清 sST2 水平进一步升高。为了探究 2 型糖尿病时 sST2 预测 LVDD 发生的作用, 一项前瞻性研究入选了 48 名高加索 2 型糖尿病患者, 在基线时经心脏彩超证实所有患者的心功能正常, 随访 24 个月后发现 26 名患者发生了 LVDD, 这部分患者血清 sST2 水平在随访末期时较未发生 LVDD 的患者显著升高, 在基线时也较未发生 LVDD 的患者高但无显著差异^[29]。随着糖尿病发生 LVDD 时压力负荷的增加, sST2 的分泌也增加; 在糖尿病患者中监测血清 sST2 水平的动态变化可提示心功能的进一步恶化, 但应用血清 sST2 水平早期预测糖尿病患者 LVDD 的发生证据尚不足。由于该前瞻性研究样本量较小, 在结合其他指标如 hsCRP、BNP 后或可更好地预测和评估糖尿病患者的心功能。在糖尿病急性心肌损伤方面, 目前还缺乏相关临床研究, 但一项动物实验提示, IL-33 可通过抑制 PKC β II 活性来降低缺血再灌注诱导的心肌梗死面积和心肌凋亡数目^[30]。

3.2 ST2/IL-33 信号转导通路与糖尿病血管病变 糖尿病血管病变涉及复杂的炎症损伤机制, 可导致血管重构, 表现在管壁增厚、胶原和弹性蛋白沉积。有研究证实增厚的血管中 mST2 mRNA 和蛋白表达下降而 sST2 表达升高, 且 sST2 含量与血管炎症以及纤维化指标显著正相关^[31]; 外源 sST2 促进胸主动脉平滑肌细胞分泌胶原和弹性蛋白。

动脉粥样硬化是糖尿病的重要血管病变之一, 也是导致糖尿病患者死亡的主要原因之一。Miller 等^[32]报道 ST2/IL-33 信号转导通路可通过促进 IL-5、IL-13 的分泌, 促进 Th1 细胞反应向 Th2 细胞反应转化, 诱导抗氧化型低密度脂蛋白抗体等机制延缓粥样斑块的形成; 该小组还证实 ST2/IL-33 信号转导通路可以抑制斑块形成的关键机制-泡沫细胞的形成^[33]。

4 展望与小结

氧化应激是糖尿病发生的重要机制之一, ST2/IL-33 信号转导通路在心肌细胞中通过降低 Ang II 水平、抑制 NF- κ B^[15],

调节 PKC β II/JNK 途径^[34]抑制氧化应激,但能否通过抑制氧化应激在糖尿病的发生中起保护作用仍不清楚,有待进一步研究。基因多态性研究从遗传角度探讨某一群体对某种疾病的易患性,是研究疾病的重要方法之一;已有大量研究证实 ST2 和 IL-33 基因单核苷酸多态性(SNPs)与冠心病、哮喘等疾病相关,但与糖尿病的相关性研究目前还未见报道,或许是未来研究的方向。

综上所述,ST2/IL-33 信号转导通路在胰腺、肝脏、脂肪等组织中通过促进 Th2 型细胞因子分泌和 Th2 型细胞反应、协同 Treg 细胞抑制 Th1/Th17 细胞反应,抑制糖尿病的发生;该信号转导通路还可以减轻糖尿病心血管病变,可能成为糖尿病预防和治疗的靶点。

参考文献

[1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948-959.

[2] Biton J, Thiolat A, Khaleghparast Athari S, et al. Interleukin-33 suppresses experimental arthritis through promoting Foxp3⁺ regulatory T-cells and type-2 immune responses in mice[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 Suppl 1:A28.

[3] Humphreys NE, Xu D, Hepworth MR, et al. IL-33, a potent inducer of adaptive immunity to intestinal nematodes[J]. *J Immunol*, 2008, 180(4):2443-2449.

[4] Lee HY, Rhee CK, Kang JY, et al. Blockade of IL-33/ST2 ameliorates airway inflammation in a murine model of allergic asthma[J]. *Exp Lung Res*, 2014, 40(2):66-76.

[5] Zdravkovic N, Pavlovic S, Zdravkovic V, et al. ST2 gene-deletion reveals a role of Foxp3⁺ regulatory T cells in diabetes modulation in BALB/c mice[J]. *Transl Res*, 2013, 161(2):118-129.

[6] Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, et al. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(12):1673-1681.

[7] Miller AM, Purves D, McConnachie A, et al. Soluble ST2 associates with diabetes but not established cardiovascular risk factors a new inflammatory pathway of relevance to diabetes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47830.

[8] Ali S, Huber M, Kollwe C, et al. IL-1 receptor accessory protein is essential for IL-33-induced activation of T lymphocytes and mast cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47):18660-18665.

[9] Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, et al. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex[J]. *J Immunol*, 2007, 179(4):2551-2555.

[10] Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33 the new kid in the IL-1 family[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(2):103-110.

[11] Martin MU. Special aspects of interleukin-33 and the IL-33 receptor complex[J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(6):449-457.

[12] Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2011, 8(1):22.

[13] Brint EK, Fitzgerald KA, Smith P, et al. Characterization of signaling pathways activated by the interleukin 1 (IL-1) receptor homologue

T₁/ST2. A role for Jun N-terminal kinase in IL-4 induction[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(51):49205-49211.

[14] Ali S, Mohs A, Thomas M, et al. The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF- κ B to dampen NF- κ B-stimulated gene transcription[J]. *J Immunol*, 2011, 187(4):1609-1616.

[15] Zhang HF, Xie SL, Chen YX, et al. Altered serum levels of IL-33 in patients with advanced systolic chronic heart failure: correlation with oxidative stress[J]. *J Transl Med*, 2012, 10:120.

[16] Jiang HR, Milovanović M, Allan D, et al. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN- γ production and inducing alternatively activated macrophages [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(7):1804-1814.

[17] Duan L, Chen J, Zhang H, et al. Interleukin-33 ameliorates experimental colitis through promoting Th2/Foxp3⁺ regulatory T-cell responses in mice[J]. *Mol Med*, 2012, 18:753-761.

[18] Sandig H, Jobbings CE, Roldan NG, et al. IL-33 causes selective mast cell tolerance to bacterial cell wall products by inducing IRAK1 degradation[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(4):979-988.

[19] Chuang CC, Chen CW, Huang YT, et al. Anti-ST2 monoclonal antibody inhibits eosinophil infiltration in *Angiostrongylus cantonensis*-infected mice[J/OL]. *J Microbiol Immunol Infect*, [http://www.e-jmmi.com/article/S1684-1182\(14\)00012-7/fulltext](http://www.e-jmmi.com/article/S1684-1182(14)00012-7/fulltext), 2014-08-05.

[20] Zdravkovic N, Shahin A, Arsenijevic N, et al. Regulatory T cells and ST2 signaling control diabetes induction with multiple low doses of streptozotocin[J]. *Mol Immunol*, 2009, 47:28-36.

[21] Wood IS, Wang B, Trayhurn P. IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 384(1):105-109.

[22] Zeyda M, Wernly B, Demyanets S, et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(5):658-665.

[23] Miller AM, Asquith DL, Hueber AJ, et al. Interleukin-33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice [J]. *Circ Res*, 2010, 107(5):650-658.

[24] Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of TH2 cytokines by adipose tissue-associated c-Ki (+) Sca-1 (+) lymphoid cells[J]. *Nature*, 2010, 463(7280):540-546.

[25] Volarevic V, Mitrovic M, Milovanovic M, et al. Protective role of IL-33/ST2 axis in Con A-induced hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1):26-33.

[26] Ouziel R, Gustot T, Moreno C, et al. The ST2 pathway is involved in acute pancreatitis: a translational study in humans and mice[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(6):2330-2339.

[27] Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, et al. Nuclear expression of interleukin-33 in pancreatic stellate cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(4):G821-G832.

[28] Fouteris E, Melidonis A, Panoutsopoulos G, et al. Toll/interleukin-1 receptor member ST2 exhibits higher soluble levels in type 2 diabetes, especially when accompanied with left ventricular diastolic dysfunction[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10:101.

- [5] Armstrong DG, Lavey LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation[J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(5): 855-859.
- [6] Stefan B, Maria W, et al. A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1000 patients[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(5): 988-993.
- [7] Macfarlane IA, Mathew Dobson of Liverpool and the history of diabetes[J]. *Pract Diabetes Int*, 1990, 7: 246-248.
- [8] 田应芳, 王鹏华. 糖尿病足分级的研究进展[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2008, 28(3): 177-179.
- [9] 莫色阿合, 简华刚. 高频超声在糖尿病足早期诊断的应用及进展[J]. *重庆医学*, 2014, 43(3): 379-380, 384.
- [10] 梁彤, 任杰, 梁峭嵘, 等. 彩色多普勒超声与超声造影诊断糖尿病足胫后动脉病变的对比研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2013, 29(4): 358-361.
- [11] Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management[J]. *Am Fam Physician*, 2002, 66(9): 1655-1662.
- [12] 李惠琴, 苏晓飞, 谢晓竞, 等. 糖尿病足溃疡分泌物病原菌分布及药敏分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(12): 925-928.
- [13] 关小宏, 李宝军, 杨彩哲, 等. 糖尿病足感染的细菌谱变迁与抗感染治疗[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(10): 1029-1032.
- [14] 孟凡庆. 股动脉注射山莨菪碱及普鲁卡因治疗糖尿病下肢血管病变的研究及护理[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2010, 18(12): 190-191.
- [15] 杨振, 乔师师. 高压氧治疗对糖尿病足患者胶原合成和氮氧化合物的影响[J]. *重庆医学*, 2012, 41(4): 347-348.
- [16] 谭明灯, 邓卫巍, 陈忠琼, 等. 高压氧联合半导体激光治疗糖尿病足的临床观察[J]. *医学信息*, 2013, 26(6)(中): 301-302.
- [17] 段喜森, 蒋功达. 高压氧联合激光治疗糖尿病足疗效观察[J]. *现代实用医学*, 2013, 25(8): 910-911.
- [18] 周纳禧. 高压氧负压吸引联合治疗各型糖尿病足的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(11): 36-37.
- [19] 阮园, 余江毅, 顾建平, 等. 介入治疗糖尿病足近期疗效观察[J]. *中国临床研究*, 2014, 27(11): 1318-1321.
- [20] 于文慧, 徐恒, 于文波, 等. 常规球囊扩张配合高压氧治疗糖尿病足 92 例[J]. *中国医疗前沿*, 2013, 8(1): 26-27.
- [21] 覃刚, 周兵, 韦阁, 等. 改良封闭式负压引流治疗糖尿病足感染 17 例[J]. *健康大视野*, 2012, 20(11): 323.
- [22] 陈爱群, 梁云, 韦素惠. 持续冲洗加 VSD 负压吸引治疗糖尿病足感染的疗效观察及护理[J]. *医学信息*, 2013, 26(7): 275-276.
- [23] 吴昌炎, 房志强, 江宝华, 等. 自体表皮细胞悬液在修复皮肤组织缺损创面中的作用研究[J]. *中国美容医学*, 2012, 21(12): 2201-2203.
- [24] 张雪, 宁淑华, 张文涛. 整形外科原则在糖尿病足溃疡创面修复中的应用[J]. *中国基层医药*, 2012, 19(1): 31-32.
- [25] 李霞, 袁忠治, 温健, 等. 硅橡胶管桥接游离皮瓣移植治疗糖尿病足溃疡实验研究[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(22): 114-115.
- [26] 李炳辉, 高瑞超, 籍胤玺. 神经生长因子在糖尿病足创面组织中表达相关性的研究进展[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2011, 6(4): 623-626.
- [27] 李炳辉, 邹新华, 杨鸿, 等. 神经生长因子在糖尿病足创面组织中的表达[J]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2010, 5(5): 608-612.

收稿日期: 2014-10-26 修回日期: 2014-11-30 编辑: 王国品

(上接第 123 页)

- [29] Foustieris E, Theodosios-Georgilas A, Chantanis S, et al. Head-to-head comparison of 2 inflammatory biomarkers for the long-term prediction of left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes patients: soluble ST2 versus hs-CRP[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(3): 811-812.
- [30] Rui T, Zhang J, Xu X, et al. Reduction in IL-33 expression exaggerates ischaemia/reperfusion-induced myocardial injury in mice with diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 94(2): 370-378.
- [31] Martínez-Martínez E, Miana M, Jurado-López R, et al. A role for soluble ST2 in vascular remodeling associated with obesity in rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79176.
- [32] Miller AM, Xu D, Asquith DL, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2): 339-346.
- [33] McLaren JE, Michael DR, Salter RC, et al. IL-33 Reduces Macrophage Foam Cell Formation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1222-1229.
- [34] Rui T, Tang Q. IL-33 attenuates anoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis by inhibition of PKC β /JNK pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56089.

收稿日期: 2014-10-14 编辑: 石嘉莹