

创面渗出液 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平对 负压封闭引流术联合人工真皮修复难愈性 创面效果的预测价值

隋磊¹, 谢强¹, 孔宇¹, 郝宇¹, 王晓雪², 李小东^{1*}

(1.承德医学院附属医院手足外科,河北承德067000;2.河北省围场满族蒙古族自治县卫生健康局,河北承德068450)

[摘要] 目的 观察难愈性创面患者创面渗出液血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)、金属蛋白酶抑制剂1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, TIMP-1)水平,并分析其对负压封闭引流术(vacuum sealing drainage, VSD)联合人工真皮修复治疗难愈性创面临床效果的预测价值。方法 选取难愈性创面患者60例纳入难愈组,普通创面患者60例为对照组。所有入选者均检测创面渗出液 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平,并计算 MMP-13/TIMP-1 值。采用 VSD 联合人工真皮修复治疗难愈性创面患者,观察临床效果,并依据临床效果将其分为有效组与无效组,比较有效组与无效组创面渗出液 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平与 MMP-13/TIMP-1 值,采用 Logistic 回归分析上述指标对 VSD 联合人工真皮修复治疗难愈性创面患者效果的影响,并绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),分析上述指标对 VSD 联合人工真皮修复治疗难愈性创面患者效果的预测价值。结果 难愈组 MMP-13 水平及 MMP-13/TIMP-1 值高于对照组,VEGF、TIMP-1 水平低于对照组($P < 0.05$)。60 例难愈性创面患者经 VSD 联合人工真皮修复治疗有效 49 例(81.67%),无效 11 例(18.33%)。无效组 MMP-13、MMP-13/TIMP-1 值高于有效组,VEGF、TIMP-1 水平低于有效组($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, MMP-13 (95%CI:1.037~1.165)及 MMP-13/TIMP-1 值(95%CI:1.410~3.458)是难愈性创面患者治疗效果的危险因素, VEGF(95%CI:0.972~0.995)、TIMP-1(95%CI:0.264~0.756)是保护因素($P < 0.05$)。点二列相关性分析结果显示, VEGF、TIMP-1 水平与难愈性创面患者 VSD 联合人工真皮修复治疗效果呈正相关($r = 0.410, 0.448, P < 0.05$), MMP-13 水平、MMP-13/TIMP-1 值与其治疗效果呈负相关($r = -0.477, 0.570, P < 0.05$)。绘制 ROC 曲线,结果显示, VEGF(95%CI:0.643~0.908)、MMP-13(95%CI:0.706~0.986)、TIMP-1(95%CI:0.712~0.943)水平及 MMP-13/TIMP-1 值(95%CI:0.829~0.981)对难愈性创面患者治疗效果具有一定预测价值(AUC=0.776、0.846、0.827、0.905)。结论 创面渗出液 VEGF、MMP-13、TIMP-1、MMP-13/TIMP-1 值能够对 VSD 联合人工真皮修复治疗难愈性创面效果产生重要影响,临床可通过测定 VEGF、MMP-13、TIMP-1、MMP-13/TIMP-1 值早期预测治疗效果。

[关键词] 难愈性创面;血管内皮生长因子类;基质金属蛋白酶13 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.04.013

[中图分类号] R649.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)04-0445-06

Predictive value of VEGF, MMP-13 and TIMP-1 levels in wound exudate on the effect of VSD combined with artificial dermis repair in the treatment of refractory wounds

SUI Lei¹, XIE Qiang¹, KONG Yu¹, HAO Yu¹, WANG Xiao-xue², LI Xiao-dong^{1*}

(1.Department of Hand Foot Surgery, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Hebei Province, Chengde 067000, China; 2.Health Administration of Weichang Manchu and Mongolian Autonomous County, Hebei Province, Chengde 068450, China)

[收稿日期]2023-08-25

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20241445)

[作者简介]隋磊(1989-),男,内蒙古呼伦贝尔人,承德医学院

附属医院主治医师,医学硕士,从事手足外科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:15097824763@163.com

[Abstract] Objective To observe the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase -13 (MMP-13) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1) in wound exudate of patients with refractory wounds, and to analyze their predictive value for the clinical effect of negative pressure vacuum sealing drainage (VSD) combined with artificial dermal repair in the treatment of refractory wounds. **Methods** Sixty patients with refractory wounds were selected to be included in the refractory group, and 60 patients with common wounds in the same period were selected as the control group. VEGF, MMP-13 and TIMP-1 were detected in wound exudate of all people enrolled, and MMP-13/TIMP-1 values were calculated. Patients with refractory wounds were treated with VSD combined with artificial dermal repair, and the clinical effect was observed. The patients were subdivided into effective subgroup and ineffective subgroup according to the clinical effect. The levels of VEGF, MMP-13, TIMP-1 and MMP-13/TIMP-1 in wound exudate between the effective group and the ineffective group were compared. Logistic regression was used to analyze the impact of the above indexes on the efficacy of VSD combined with artificial dermal repair in the treatment of refractory wounds, and receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of the above indexes on the efficacy of VSD combined with artificial dermal repair in the treatment of refractory wounds. **Results** The levels of MMP-13 and MMP-13/TIMP-1 in refractory group were higher than those in control group, while VEGF and TIMP-1 levels were lower than those in control group ($P < 0.05$). In 60 patients with refractory wounds, VSD combined with artificial dermal repair was effective in 49 patients (81.67%) and ineffective in 11 patients (18.33%). The values of MMP-13 and MMP-13/TIMP-1 in the ineffective group were higher than those in the effective group, and the levels of VEGF and TIMP-1 were lower than those in the effective group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that MMP-13 (95% CI: 1.037 - 1.165) and MMP-13/TIMP-1 value (95% CI: 1.410 - 3.458) were risk factors for therapeutic effect in patients with refractory wounds ($P < 0.05$), while VEGF (95% CI: 0.972 - 0.995) and TIMP-1 (95% CI: 0.264 - 0.756) were protective factors ($P < 0.05$). By point two-line correlation analysis, the results showed that VEGF and TIMP-1 levels were positively correlated with the efficacy of VSD combined with artificial dermal repair in patients with refractory wounds ($r = 0.410, 0.448, P < 0.05$), and that the MMP-13 level and MMP-13/TIMP-1 value were negatively correlated with the therapeutic effect ($r = -0.477, 0.570, P < 0.05$). ROC curve was drawn, and the results showed that VEGF (95% CI: 0.643 - 0.908), MMP-13 (95% CI: 0.706 - 0.986), TIMP-1 (95% CI: 0.712 - 0.943) levels and MMP-13/TIMP-1 values (95% CI: 0.712 - 0.943) levels and MMP-13/TIMP-1 values (95% CI: 0.829 - 0.981) had a certain predictive value in the treatment effect of refractory wounds (AUC = 0.776, 0.846, 0.827, 0.905). **Conclusion** VEGF, MMP-13, TIMP-1 and MMP-13/TIMP-1 values in wound exudate can have an important impact on the efficacy of VSD combined with artificial dermal repair in the treatment of refractory wounds, and the therapeutic effect can be predicted early by measuring VEGF, MMP-13, TIMP-1 and MMP-13/TIMP-1 values in clinical practice.

[Key words] refractory wound; vascular endothelial growth factors; matrix metalloproteinase 13

难愈性创面主要指经规范化创面治疗1个月后仍未完全愈合或无愈合倾向的创面,长期存在的创面为病原微生物侵袭提供良好条件,会增加感染风险,创面还可造成机体水电解质流失,影响机体营养

状况,此外,患者长期遭受疾病困扰,还可能导致烦躁、焦虑等不良情绪,严重危害患者身心健康^[1-2]。负压封闭引流术(vacuum sealing drainage,VSD)联合人工真皮修复是临床治疗难愈性创面的重要方

法,其中VSD可及时清除创面产生的有害分泌物,抑制细菌繁殖,促进组织水肿消退^[3];人工真皮修复能够让细胞更快地出现上皮化和血管化,从而促进真皮重建^[4]。但难愈性创面多存在局部组织供血不佳、坏死组织存留、局部促进组织修复生长因子浓度低等问题,部分患者经VSD联合人工真皮修复治疗仍未能获得良好治疗效果。相关研究指出,生长因子表达在难愈性创面愈合过程中起到重要作用^[5]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种与血管生长相关的生长因子,能够特异性结合内皮细胞表面受体,促进新血管生成^[6]。基质金属蛋白酶13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)是一种蛋白水解酶,具有过度分解细胞外基质作用,会对创面愈合产生不良影响^[7]。金属蛋白酶抑制剂1(tissue

inhibitor of matrix metalloproteinases-1, TIMP-1)具有创面坏死物质清除作用,能够调节细胞增殖与迁移、维持细胞外基质稳态,参与创面愈合^[8]。基于此,本研究观察难愈性创面患者创面渗出液VEGF、MMP-13、TIMP-1、MMP-13/TIMP-1水平,并分析其对VSD联合人工真皮修复治疗难愈性创面临床效果的预测价值,以期为该病患者的疗效评估、治疗方案的制定提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年10月—2022年10月承德医学院附属医院收治的难愈性创面患者60例纳入难愈组,普通创面患者60例为对照组。2组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。见表1。

表1 2组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

($n=60$)

组别	性别(例数,%)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体重指数 ($\bar{x}\pm s$)	创面类型(例数,%)				糖尿病 (例数,%)	高血压 (例数,%)
	男性	女性			创伤性创面	糖尿病相关性创面	压力性创面	血管相关性创面		
难愈组	32(53.33)	28(46.67)	54.09 \pm 7.18	26.25 \pm 2.24	23(38.33)	9(15.00)	14(23.33)	14(23.33)	12(20.00)	17(28.33)
对照组	34(56.67)	26(43.33)	53.82 \pm 6.73	26.17 \pm 2.31	26(43.33)	7(11.67)	12(20.00)	15(25.00)	8(13.33)	19(31.67)
χ^2/t 值	0.135		0.213	0.193	0.622				0.960	0.159
P 值	0.714		0.832	0.848	0.891				0.327	0.690

1.2 入组标准 纳入标准:①难愈性创面符合《外科学》^[9]中相关诊断标准,经常规创面治疗1个月仍未完全愈合;②难愈组接受VSD联合人工真皮修复治疗;③患者或家属知情同意,愿意配合研究,并签署知情同意书。排除标准:①合并骨髓炎、肿瘤、免疫系统紊乱等影响创面愈合的疾病;②合并全身慢性感染性疾病;③近6个月接受放射或化学治疗;④既往有抗凝剂、糖皮质激素、免疫抑制剂长期使用史;⑤生命体征不稳或合并严重心、肺、肝等器官功能障碍;⑥合并严重精神疾病,无法配合研究;⑦存在严重出血倾向或合并凝血功能障碍。

1.3 方法

1.3.1 VEGF、MMP-13、TIMP-1检测 采集所有入选者创面渗出液3 mL置于-30℃冰箱中保存待测,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验测定VEGF、MMP-13、TIMP-1水平,并计算MMP-13/TIMP-1值。

1.3.2 VSD联合人工真皮修复治疗 清创至创面清洁后即采用双层人工真皮联合负压封闭引流,行双层人工真皮覆盖移植,患者选择合适手术体位,麻醉满意后常规消毒,取双层人工真皮(Lando,深圳齐康医疗有限公司)于生理盐水中浸泡15~

20 min,使用过氧化氢水溶液(3%)、碘伏(10%)、生理盐水(9%)清洗创面各3遍,常规止血后将人工真皮移植覆盖于创面上,依据创面修剪至合适大小,并采用丝线缝合固定,于人工真皮硅胶层戳孔促进引流;选取萨科(厦门)医疗科技有限公司生产的负压封闭引流材料,将医用泡沫敷料进行裁剪使其边缘超出人工真皮移植区边缘2 cm为标准,覆盖并固定于人工真皮移植区,再以半透膜封闭,连接负压封闭引流,观察有无漏气情况,确认运行状况良好,运用125 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)负压值给予持续负压封闭引流,术后给予常规抗感染治疗,并注意监测记录引流液体性状与量,保持引流通畅。14 d拆除创面负压封闭引流装置,剥去患者人工真皮表面硅胶膜及黏性渗出物,评估创面肉芽生长、清洁状况,待人工真皮血管化满意后,行自体刃厚皮片移植。

1.4 观察指标 ①比较难愈组与对照组VEGF、MMP-13、TIMP-1水平及MMP-13/TIMP-1值。②评价难愈组治疗效果,治疗1个月后评价患者创面愈合情况,将创面结痂脱落、皮肤颜色恢复正常,或创面边缘有新鲜肉芽开始生长,创面缩小 $\geq 50\%$ 视为有效;创面缩小 $< 50\%$ 或恶化视为无效。③将

治疗有效的患者纳入有效组,将治疗无效的患者纳入无效组,比较有效组和无效组 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平、MMP-13/TIMP-1 值。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计软件分析数据。计量资料比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析检验 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值对患者治疗效果的影响;计量资料与计数资料间相关性采用点二列相关性分析检验;绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,

ROC) 分析 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值对患者治疗效果的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 难愈组与对照组 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值比较 难愈组 MMP-13 水平、MMP-13/TIMP-1 值高于对照组,VEGF、TIMP-1 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 难愈组与对照组 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值比较

Table 2 Comparison of VEGF, MMP-13, TIMP-1 levels and MMP-13/TIMP-1 values between refractory group and control group

($n=60, \bar{x} \pm s$)

组别	VEGF(ng/L)	MMP-13(μ g/L)	TIMP-1(μ g/L)	MMP-13/TIMP-1 值
难愈组	513.42 \pm 91.75	242.63 \pm 16.54	13.04 \pm 2.11	18.61 \pm 2.26
对照组	571.39 \pm 102.81	220.86 \pm 15.49	14.13 \pm 1.86	15.63 \pm 2.17
<i>t</i> 值	3.259	7.442	3.002	7.367
<i>P</i> 值	0.002	<0.001	0.003	<0.001

2.2 难愈性创面患者治疗效果评价 难愈性创面患者 60 例经 VSD 联合人工真皮修复治疗有效 49 例(81.67%),无效 11 例(18.33%)。

平及 MMP-13/TIMP-1 值比较 无效组 MMP-13、MMP-13/TIMP-1 值高于有效组,VEGF、TIMP-1 水平低于有效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 有效组与无效组 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水

表 3 有效组与无效组 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值比较

Table 3 Comparison of VEGF, MMP-13, TIMP-1 levels and MMP-13/TIMP-1 values between effective and ineffective groups

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF(ng/L)	MMP-13(μ g/L)	TIMP-1(μ g/L)	MMP-13/TIMP-1 值
有效组	49	530.51 \pm 83.58	239.06 \pm 14.27	13.44 \pm 1.78	17.97 \pm 2.03
无效组	11	437.29 \pm 71.52	258.53 \pm 13.28	11.25 \pm 1.39	21.46 \pm 1.68
<i>t</i> 值		3.423	4.138	3.818	5.299
<i>P</i> 值		0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值对患者治疗效果的影响 以难愈性创面患者 VSD 联合人工真皮修复治疗效果(无效=1,有效=0)作为因变量,以 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值(均为连续变量)作为自

变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,MMP-13 及 MMP-13/TIMP-1 值是难愈性创面患者治疗效果的危险因素,VEGF、TIMP-1 是难愈性创面患者治疗效果的保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值对患者治疗效果的影响

Table 4 Effects of VEGF, MMP-13, TIMP-1 levels and MMP-13/TIMP-1 values on the therapeutic effect of patients

自变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
VEGF	-0.017	0.006	7.897	0.005	0.983	0.972~0.995
MMP-13	0.095	0.030	10.168	<0.001	1.099	1.037~1.165
TIMP-1	-0.806	0.268	9.029	0.003	0.447	0.264~0.756
MMP-13/TIMP-1 值	0.792	0.229	11.977	<0.001	2.208	1.410~3.458

2.5 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值与患者治疗效果的相关性 经点二列相关性分析,结果显示,VEGF、TIMP-1 水平与难愈性

创面患者 VSD 联合人工真皮修复治疗效果呈正相关($r = 0.410, 0.448, P < 0.05$),MMP-13 水平、MMP-13/TIMP-1 值与其治疗效果呈负相关($r =$

-0.477, -0.570, $P < 0.05$ 。

2.6 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值对患者治疗效果的预测价值 将 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值作为检验变量,将难愈性创面患者 VSD

表5 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值对患者治疗效果的预测价值

Table 5 The predictive value of VEGF, MMP-13, TIMP-1 levels and MMP-13/TIMP-1 values on the therapeutic effect of patients

检验变量	AUC	标准误	P 值	95%CI	cut-off 值	敏感度	特异度	约登指数
VEGF	0.776	0.067	0.005	0.643~0.908	448.04 ng/L	0.818	0.653	0.471
MMP-13	0.846	0.072	<0.001	0.706~0.986	244.87 $\mu\text{g/L}$	0.864	0.714	0.578
TIMP-1	0.827	0.059	<0.001	0.712~0.943	12.43 $\mu\text{g/L}$	0.818	0.694	0.512
MMP-13/TIMP-1 值	0.905	0.039	<0.001	0.829~0.981	19.23	0.909	0.796	0.705

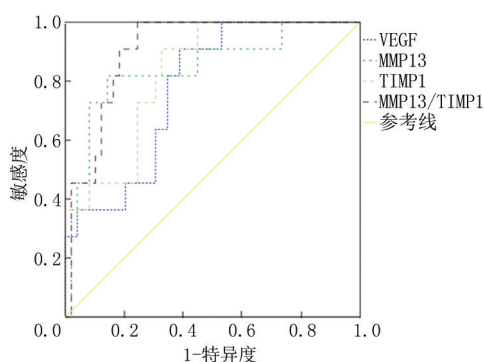


图1 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值预测患者治疗效果的 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve of VEGF, MMP-13, TIMP-1 levels and MMP-13/TIMP-1 values in predicting the therapeutic effect of patients

3 讨论

3.1 VSD 联合人工真皮修复治疗难愈性创面效果

难愈性创面生机较差,周围组织长期遭受炎症刺激,致使纤维组织过度增生,肉芽组织老化,加之此类创面多存在局部供血不足情况,临床治疗十分困难^[2]。VSD 是治疗创面的常见方法,通过在无菌泡沫敷料中嵌入开窗管,并使用封闭贴膜密封创面,将负压控制在一定范围,以清除组织间液,减少局部水肿,改善局部微循环,刺激肉芽组织生长。同时,该技术还能够降低创面基质免疫蛋白活性,促进胶原组织增生,增加纤维蛋白含量,加快创面愈合^[10-11]。人工真皮是由硅胶膜外层、胶原蛋白内层构成的双层结构,外层可防止细菌侵袭,内层充当真皮网状支架,能够促进毛细血管生成,加速成纤维细胞增殖,促进创面愈合^[12-13]。本研究观察 VSD 联合人工真皮修复治疗难愈性创面效果,结果显示,60 例难愈性创面患者有效 49 例 (81.67%),无效 11 例 (18.33%),可见 VSD 与人工真皮修复联合应用具

联合人工真皮修复治疗效果作为状态变量 (1 = 无效, 0 = 有效), 绘制 ROC 曲线 (图 1), 结果显示, VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值对难愈性创面患者治疗效果具有一定预测价值 ($P < 0.05$)。见表 5。

有一定临床效果,能够帮助肉芽快速生长,促进创面愈合,但仍有部分患者疗效不佳。因此,积极寻找与难愈性创面患者治疗效果相关的指标,早期预测疾病预后,对指导临床治疗,改善患者预后具有重要意义。

3.2 VEGF 水平与 VSD 联合人工真皮修复治疗效果的关系 研究指出,细胞生长因子作为分子信号能够对细胞分化、增殖、代谢、迁移产生调控作用,影响细胞外基质的合成与沉积;同时,细胞生长因子是巨噬细胞核炎性细胞的化学趋向物质,能够刺激血管生成,促进创面愈合^[14]。VEGF 是一种具有高度生物活性的功能性糖蛋白,是血管生成的重要调节因素之一^[15]。范丽娜等^[16]一项动物研究结果表明,黄芪多糖主要是通过抑制慢性难愈合创面炎症反应,上调 VEGF 表达,起到促进血管生成、修复创面的效果。本研究结果显示,难愈组 VEGF 水平低于对照组,无效组 VEGF 水平低于有效组,初步表明 VEGF 低水平可能对创面愈合产生不利影响,降低 VSD 联合人工真皮修复治疗效果;进一步经点二列相关性分析,结果显示,VEGF 水平与难愈性创面患者 VSD 联合人工真皮修复治疗效果呈正相关。VEGF 具有促进血管内皮细胞分裂与增殖、增加微血管通透性等生物学效应,可促进新血管生成,而新血管生成是创面愈合的关键步骤,故而创面渗液中 VEGF 低表达会影响创面愈合速度,降低 VSD 联合人工真皮修复治疗效果。

3.3 MMP-13/TIMP-1 值与 VSD 联合人工真皮修复治疗效果的关系 机体发生创伤后,细胞外基质的更新、合成、再上皮化、沉积是创面愈合及修复的关键。细胞外基质主要分为间质结缔组织和基底膜,其中间质结缔组织主要包括弹性蛋白、蛋白多糖、各型胶原等,细胞外基质的合成与降解能够对创面修复产生重要影响^[17-18]。一般情况下,细胞外基

质的合成与降解处于动态平衡中, MMPs、TIMPs 是其重要调节蛋白, 在细胞外基质的代谢平衡中发挥重要作用^[19-20]。本研究结果显示, 难愈组 MMP-13、MMP-13/TIMP-1 值高于对照组, TIMP-1 水平低于对照组, 无效组 MMP-13、MMP-13/TIMP-1 值高于有效组, TIMP-1 水平低于有效组; 且经 Logistic 回归分析结果显示, MMP-13 及 MMP-13/TIMP-1 值是难愈性创面患者治疗效果的危险因素, TIMP-1 是难愈性创面患者治疗效果的保护因素。MMP-13 又称胶原酶 3, 具有裂解胶原分子中三维螺旋结构作用, 其水平过高会酶解细胞外基质, 影响创面愈合。而 TIMP-1 为天然 MMPs 抑制剂, 具有清除创面坏死物质作用, MMP-13 与 TIMP-1 保持平衡能够调节细胞外基质平衡, 促进创面脚趾细胞、上皮细胞迁移增殖, 诱导毛细血管生成, 促进创面愈合。最后绘制 ROC 曲线证实, VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平及 MMP-13/TIMP-1 值对难愈性创面患者治疗效果具有一定预测价值, 临床应密切关注难治性创面患者创面渗出液 VEGF、MMP-13、TIMP-1 水平, 针对表达异常的患者积极采取综合治疗方案, 以提高临床疗效。

综上所述, 难愈性创面患者创面渗出液 VEGF、MMP-13、TIMP-1、MMP-13/TIMP-1 值与 VSD 联合人工真皮修复治疗效果密切相关, 临床可采用相关干预措施提高 VEGF 水平、维持 MMP-13/TIMP-1 稳态, 进而提高治疗效果。

[参考文献]

[1] Lu Q, Yin Z, Shen X, et al. Clinical effects of high-intensity laser therapy on patients with chronic refractory wounds: a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2021, 11 (7): e045866.

[2] Wen Q, Liu D, Wang X, et al. Effects of ozone for treating chronically refractory wounds and ulcers: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(22): e20457.

[3] 王成, 程深伟, 胡骝骅, 等. 负压封闭冲洗引流技术联合重组人表皮生长因子溶液治疗难愈性创面临床效果观察 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(4): 373-275.

[4] Fang CL, Changchien CH, Chen MS, et al. Closed incision negative pressure therapy following abdominoplasty after breast reconstruction with deep inferior epigastric perforator flaps [J]. *Int Wound J*, 2020, 17(2): 326-331.

[5] 陈欣, 杜伟力, 温春泉, 等. 单层型+双层型人工真皮复合移植修复下肢大面积骨外露创面的疗效 [J]. *中华创伤杂志*, 2021, 37(6): 519-525.

[6] Varinská L, Fáber L, Fáber L, et al. Galectin-8 favors VEGF-

induced angiogenesis: in vitro study in human umbilical vein endothelial cells and in vivo study in chick chorioallantoic membrane [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(6): 3191-3201.

[7] Ma HH, Fu J, Lentzsch S, et al. Role of MMP-13 in graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2019, 134(1): 1928.

[8] Nakashima S, Kameda T, Shimada H, et al. Ab0443 biomarker such as II-17, II-21 And Timp-1, is useful for predicting the pathophysiology of connective tissue disease-associated pulmonary hypertension [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(1): 1249.

[9] 陈孝平, 汪建平, 赵继宗. 外科学 (第 9 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 122-124.

[10] Di Re AM, Wright D, Toh JWT, et al. Surgical wound infection prevention using topical negative pressure therapy on closed abdominal incisions - the 'SWIPE IT' randomized clinical trial [J]. *J Hosp Infect*, 2021, 110(1): 76-83.

[11] Li Y, Wu B, Liu Y. The effect of negative pressure therapy on closed wound after the orthopedic surgery of lower limb: a meta-analysis [J]. *Surg Innov*, 2020, 27(2): 165-172.

[12] Chicco M, Cheng HT. Reconstruction of craniofacial skin cancer resection defect in octogenarian patients using fenestrated-type artificial dermis without skin grafting [J]. *J Craniofac Surg*, 2021, 32(2): e178-e179.

[13] 姜晓华, 徐世健, 马合龙, 等. 人工真皮结合厚皮片移植在复杂性手外伤创面闭合中的应用 [J]. *中国现代手术学杂志*, 2022, 26(6): 458-461.

[14] Ong HT, Dillej RJ. Novel non-angiogenic role for mesenchymal stem cell-derived vascular endothelial growth factor on keratinocytes during wound healing [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 44: 69-79.

[15] Zhao N, Coyne J, Xu M, et al. Assembly of bifunctional aptamer-fibrinogen macromer for VEGF delivery and skin wound healing [J]. *Chem Mater*, 2019, 31(3): 1006-1015.

[16] 范丽娜, 陈丽娟, 刘芳, 黄芪多糖对大鼠慢性难愈合创面的作用及其对 PTEN、AKT 和 VEGF 蛋白表达的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2022, 29(1): 36-40.

[17] Lee YJ. Wound-healing effect of adipose stem cell-derived extracellular matrix sheet on full-thickness skin defect rat model: Histological and immunohistochemical study [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(24): 286-296.

[18] Huang J, Heng S, Zhang W, et al. Dermal extracellular matrix molecules in skin development, homeostasis, wound regeneration and diseases [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 26(128): 137-144.

[19] Salerno A, Brady K, Rikkers M, et al. MMP13 and TIMP1 are functional markers for two different potential modes of action by mesenchymal stem/stromal cells when treating osteoarthritis [J]. *Stem Cells*, 2020, 38(11): 1438-1453.

[20] 王越, 李贤, 赵伟, 等. III 期和 IV 期压疮患者创面愈合过程中基质金属蛋白酶 9 与其抑制剂蛋白表达及两者比值变化 [J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(10): 746-751.